BỆNH NỘI TIẾT – CHUYỂN HÓA

TÀI LIỆU SƯU TẦM – TỔNG HỢP – DỊCH

Giới thiệu Information Mục lục

BÁCH KHOA Y HỌC 2010

Biên soạn ebook : **Lê Đình Sáng**

ĐẠI HỌC Y KHOA HÀ NỘI

Trang web : www.ykhoaviet.tk

Email : Lesangmd@gmail.com, bachkhoayhoc@gmail.com

Điện thoại : 0973.910.357

THÔNG TIN

THÔNG BÁO VỀ VIỆC XUẤT BẢN BÁCH KHOA Y HỌC 2010 :

Theo yêu cầu và nguyện vọng của nhiều bạn đọc, khác với Bách Khoa Y Học các phiên bản trước, bên cạnh việc cập nhật các bài viết mới và các chuyên khoa mới,cũng như thay đổi cách thức trình bày, Bách Khoa Y Học 2010 được chia ra làm nhiều cuốn nhỏ, mỗi cuốn bao gồm một chủ đề của Y Học, như thế sẽ giúp bạn đọc tiết kiệm được thời gian tra cứu thông tin khi cần. Tác giả xin chân thành cám ơn tất cả những ý kiến đóng góp phê bình của quý độc giả trong thời gian qua. Tất cả các cuốn sách của bộ sách Bách Khoa Y Học 2010 bạn đọc có thể tìm thấy và tải về từ trang web www.ykhoaviet.tk được Lê Đình Sáng xây dựng và phát triển.

ỦNG HỘ :

Tác giả xin chân thành cám ơn mọi sự ủng hộ về mặt tài chính để giúp cho Bách Khoa Y Học được phát triển tốt hơn và ngày càng hữu ích hơn.

Mọi tấm lòng ủng hộ cho việc xây dựng một website dành cho việc phổ biến tài liệu học tập và giảng dạy Y Khoa của các cá nhân và Doanh nghiệp xin gửi về :

Tên ngân hàng : NGÂN HÀNG ĐẦU TƯ VÀ PHÁT TRIỂN VIỆT NAM

Tên tài khoản ngân hàng : Lê Đình Sáng

Số tài khoản : 5111-00000-84877

CẢNH BÁO :

TÀI LIỆU NÀY CHỈ MANG TÍNH CHẤT THAM KHẢO nhằm mục đích nâng cao hiểu biết về Y khoa. Tuyệt đối không được tự ý áp dụng các thông tin trong ebook này để chẩn đoán và tự điều trị bệnh, nhất là với những người không thuộc nghành Y . Tác giả ebook này không chịu bất cứ trách nhiệm gì liên quan đến việc sử dụng thông tin trong cuốn sách để áp dụng vào thực tiễn của bạn đọc. Đây là tài liệu sưu tầm từ nhiều tác giả khác nhau, nhiều cuốn sách khác nhau, chưa được kiểm chứng , vì thế mọi thông tin trong cuốn sách này đều chỉ mang tính chất tương đối . Cuốn sách này được phân phát miễn phí với mục đích sử dụng phi thương mại, bất cứ hành vi nào liên quan đến việc mua bán, trao đổi, chỉnh sửa, in ấn cuốn sách này vào bất cứ thời điểm nào đều là bất hợp lệ . Nội dung cuốn ebook này có thể được thay đổi và bổ sung bất cứ lúc nào mà không cần thông báo trước.

GIỚI THIỆU

Bộ sách này được Lê Sáng sưu tầm , biên dịch và tổng hợp với mục đích cung cấp một nguồn tài liệu tham khảo hữu ích cho các bạn sinh viên y khoa, và tất cả những ai có nhu cầu tìm hiểu, nghiên cứu, tra cứu , tham khảo thông tin y học.

Với tiêu chí là bộ sách mở , được xây dựng dựa trên nguồn tài liệu của cộng đồng , không mang mục đích vụ lợi, không gắn với mục đích thương mại hóa dưới bất kỳ hình thức nào , nên trước khi sử dụng bộ sách này bạn phải đồng ý với những điều kiện sau . Nếu không đồng ý , bạn không nên tiếp tục sử dụng sách :

Bộ sách này được cung cấp đến tay bạn , hoàn toàn dựa trên tinh thần tự nguyện của bạn. Không có bất kỳ sự thương lượng, mua chuộc, mời gọi hay liên kết nào giữa bạn và tác giả bộ sách này.

Mục đích của bộ sách để phục vụ công tác học tập cho các bạn sinh viên Y khoa là chính, ngoài ra nếu bạn là những đối tượng đang làm việc trong nghành Y cũng có thể sử dụng bộ sách như là tài liệu tham khảo thêm .

Mọi thông tin trong bộ sách đều chỉ có tính chính xác tương đối, thông tin chưa được kiểm chứng bởi bất cứ cơ quan Pháp luật, Nhà xuất bản hay bất cứ cơ quan có trách nhiệm liên quan nào . Vì vậy, hãy luôn cẩn trọng trước khi bạn chấp nhận một thông tin nào đó được cung cấp trong bộ sách này.

Tất cả các thông tin trong bộ sách này được sưu tầm, tuyển chọn, phiên dịch và sắp xếp theo trình tự nhất định . Mỗi bài viết dù ngắn hay dài, dù hay dù dở cũng đều là công sức của chính tác giả bài viết đó. **Lê Đình Sáng** chỉ là người sưu tầm và phiên dịch, nói một cách khác, người giúp chuyển tải những thông tin mà các tác giả bài viết đã cung cấp, đến tay các bạn .

Bộ sách này là tài liệu sưu tầm và dịch bởi một sinh viên Y khoa chứ không phải là một giáo sư – tiến sĩ hay một chuyên gia Y học dày dạn kinh nghiệm,do đó có thể có rất nhiều lỗi và khiếm khuyết không lường trước , chủ quan hay khách quan, các tài liệu bố trí có thể chưa hợp lý , nên bên cạnh việc thận trọng trước khi thu nhận thông tin , bạn cũng cần đọc kỹ phần mục lục bộ sách và phần hướng dẫn sử dụng bộ sách để sử dụng bộ sách này một cách thuận tiện nhất.

Tác giả bộ sách điện tử này không chịu bất cứ trách nhiệm nào liên quan đến việc sử dụng sai mục đích , gây hậu quả không tốt về sức khỏe, vật chất, uy tín …của bạn và bệnh nhân của bạn .

Không có chuyên môn , không phải là nhân viên y tế , bạn không được phép tự sử dụng những thông tin có trong bộ sách này để chẩn đoán và điều trị. Từ trước tới này, các thầy thuốc ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN chứ không phải là ĐIỀU TRỊ BỆNH. Mỗi người bệnh là một thực thể độc lập hoàn toàn khác nhau, do đó việc bê nguyên xi tất cả mọi thông tin trong bộ sách này vào thực tiễn sẽ là một sai lầm lớn . Tác giả sẽ không chịu bất cứ trách nhiệm gì do sự bất cẩn này gây ra.

Vì là bộ sách cộng đồng, tạo ra vì mục đích cộng đồng, do cộng đồng , bộ sách này có phát triển được hay không một phần rất lớn, không chỉ dựa vào sức lực, sự kiên trì của người tạo ra bộ sách này , thì những đóng góp, xây dựng, góp ý, bổ sung, hiệu chỉnh của người đọc chính là động lực to lớn để bộ sách này được phát triển. Vì một mục tiêu trở thành một bộ sách tham khảo y khoa tổng hợp phù hợp với nhu cầu và tình hình thực tiễn trong lĩnh vực y tế nói riêng và trong cuộc sống nói chung . Tác giả bộ sách mong mỏi ở bạn đọc những lời đóng góp chân

thành mang tính xây dựng, những tài liệu quý mà bạn muốn san sẻ cho cộng đồng , vì một tương lai tốt đẹp hơn. Đó là tất cả niềm mong mỏi mà khi bắt đầu xây dựng bộ sách này , tôi vẫn kiên trì theo đuổi .

Nội dung bộ sách này, có thể chỉ đúng trong một thời điểm nhất định trong quá khứ và hiện tại hoặc trong tương lai gần. Trong thời đại cách mạng khoa học công nghệ tiến nhanh như vũ bão như hiện nay, không ai biết trước được liệu những kiến thức mà bạn có được có thể áp dụng vào tương lai hay không . Để trả lời câu hỏi này, chỉ có chính bản thân bạn , phải luôn luôn không ngừng-TỰ MÌNH-cập nhật thông tin mới nhất trong mọi lĩnh vực của đời sống, trong đó có lĩnh vực y khoa. Không ai có thể, tất nhiên bộ sách này không thể, làm điều đó thay bạn.

Nghiêm cấm sử dụng bộ sách này dưới bất kỳ mục đích xấu nào, <u>không được phép thương mại hóa</u> sản phẩm này dưới bất cứ danh nghĩa nào. Tác giả bộ sách này không phải là tác giả bài viết của bộ sách , nhưng đã mất rất nhiều công sức, thời gian, và tiền bạc để tạo ra nó, vì lợi ích chung của cộng đồng. Bạn phải chịu hoàn toàn trách nhiệm với bất kỳ việc sử dụng sai mục đích và không tuân thủ nội dung bộ sách này nêu ra.

Mọi lý thuyết đều chỉ là màu xám, một cuốn sách hay vạn cuốn sách cũng chỉ là lý thuyết, chỉ có thực tế cuộc sống mới là cuốn sách hoàn hảo nhất, ở đó bạn không phải là độc giả mà là diễn viên chính. Và Bách Khoa Y Học cũng chỉ là một hạt thóc nhỏ, việc sử dụng nó để xào nấu hay nhân giống là hoàn toàn tùy thuộc vào bạn đọc. Và người tạo ra hạt thóc này sẽ vui mừng và được truyền thêm động lực để tiếp tục cố gắng nếu biết rằng chính nhờ bạn mà biết bao người không còn phải xếp hàng để chờ cứu trợ.

Mọi đóng góp liên quan đến bộ sách xin gửi về cho tác giả theo địa chỉ trên. Rất mong nhận được phản hồi từ các bạn độc giả để các phiên bản sau được tốt hơn.

Kính chúc bạn đọc, gia quyến và toàn thể người Việt Nam luôn được sống trong khỏe mạnh, cuộc sống ngày càng ấm no hạnh phúc.

Đô Lương, Nghệ An. Tháng 8/2010

ABOUT

ebook editor: Le Dinh Sang
Hanoi Medical University
Website: www.ykhoaviet.tk
Email: Lesangmd@gmail.com, bachkhoayhoc@gmail.com
Tel: 0973.910.357

NOTICE OF MEDICAL ENCYCLOPEDIA PUBLICATION 2010:

As the request and desire of many readers, in addition to updating the new articles and new specialties, as well as changes in presentation, Medical Encyclopedia 2010 is divided into many small ebooks, each ebook includes a subject of medicine, as this may help readers save time looking up informations as needed. The author would like to thank all the critical comments of you all in the recent past. All the books of the Medical Encyclopedia 2010 can be found and downloaded from the site www.ykhoaviet.tk ,by Le Dinh Sang construction and development.

DONATE

The author would like to thank all the financially support to help the Medical Encyclopedia are developing better and more-and-more useful.
All broken hearted support for building a website for the dissemination of learning materials and teaching Medicine of individuals and enterprises should be sent to:
Bank name: BANK FOR INVESTMENT AND DEVELOPMENT OF VIETNAM
Bank Account Name: Le Dinh Sang
Account Number: 5111-00000-84877

DISCLAMER :

The information provided on My ebooks is intended for your general knowledge only. It is not a substitute for professional medical advice or treatment for specific medical conditions. You should not use this information to diagnose or treat a health problem or disease without consulting with a qualified health professional. Please contact your health care provider with any questions or concerns you may have regarding your condition.

Medical Encyclopedia 2010 and any support from Lê Đình Sáng are provided 'AS IS' and without warranty, express or implied. Lê Sáng specifically disclaims any implied warranties of merchantability and fitness for a particular purpose. In no event will be liable for any damages, including but not limited to any lost or any damages, whether resulting from impaired or lost

money, health or honnour or any other cause, or for any other claim by the reader. Use it at Your risks !

FOR NON-COMMERCIAL USER ONLY .

YOU ARE **RESTRICTED** TO adapt, reproduce, modify, translate, publish, create derivative works from, distribute, and display such materials throughout the world in any media now known or hereafter developed with or without acknowledgment to you in Author's ebooks.

FOREWORD

These ebooks are Le Dinh Sang's collection, compilation and synthesis with the aim of providing a useful source of reference-material to medical students, and all who wish to learn, research, investigate to medical information.

Just a set of open-knowledge, based on community resources, non-profit purposes, not associated with commercial purposes under any kind, so before you use this books you must agree to the following conditions. If you disagree, you should not continue to use the book:

This book is to provide to you, completely based on your volunteer spirit. Without any negotiation, bribery, invite or link between you and the author of this book.

The main purpose of these books are support for studying for medical students, in addition to others if you are working in health sector can also use the book as a reference.

All information in the book are only relative accuracy, the information is not verified by any law agency, publisher or any other agency concerned. So always be careful before you accept a certain information be provided in these books.

All information in this book are collected, selected, translated and arranged in a certain order. Each artical whether short or long, or whether or unfinished work are also the author of that article. Lê Đình Sáng was only a collectors in other words, a person to help convey the information that the authors have provided, to your hand. Remember the author of the articles, if as in this book is clearly the release of this information you must specify the author of articles or units that publish articles.

This book is the material collected and translated by a medical student rather than a professor – Doctor experienced, so there may be many errors and defects unpredictable, subjective or not offices, documents can be arranged not reasonable, so besides carefull before reading information, you should also read carefully the contents of the material and the policy, manual for use of this book .

The author of this e-book does not bear any responsibility regarding the use of improper purposes, get bad results in health, wealth, prestige ... of you and your patients.

7. Not a professional, not a health worker, you are not allowed to use the information contained in this book for diagnosis and treatment. Ever, the physician treating patients rather than treatment. Each person is an independent entity and completely different, so applying all information in this book into practice will be a big mistake. The author will not bear any responsibility to this negligence caused.

8. As is the community material, these books could be developed or not are not only based on their strength and perseverance of the author of this book , the contribution, suggestions, additional adjustment of the reader is great motivation for this book keep developed. Because a goal of becoming a medical reference books in accordance with general requirements and the practical situation in the health sector in particular and life.

9. The contents of this book, may only correct in a certain time in the past and the present or in the near future. In this era of scientific and technological revolution as sweeping as fast now, no one knew before is whether the knowledge that you have obtained can be applied in future or not. To answer this question, only yourself, have to always update-YOURSELF-for latest information in all areas of life, including the medical field. No one can, of course this book can not, do it for you.

10. Strictly forbidden to use this book in any bad purpose, not be allowed to commercialize this product under any mean and any time by any media . The author of this book is not the "inventor" of the book-articles, but has made a lot of effort, time, and money to create it, for the advanced of the community. You must take full responsibility for any misuse purposes and does not comply with the contents of this book yet.

11. **All theories are just gray**, a thousand books or a book are only **theory**, the only facts of life are the most perfect book, in which you are not an audience but are the main actor. This Book just a small grain, using it to cook or fry breeding is completely depend on you. And the person who created this grain will begin more excited and motivated to keep trying if you know that thanks that so many people no longer have to queue to wait for relief.

12. All comments related to the books should be sent to the me at the address above. We hope to receive feedbacks from you to make the later version better.

13. We wish you, your family and Vietnamese people has always been healthy, happy and have a prosperous life**.**

MỤC LỤC

CHƯƠNG 1. SINH LÝ BỆNH NỘI TIẾT

1. HOẠT ĐỘNG CỦA TUYẾN NỘI TIẾT
2. RỐI LOẠN CÂN BẰNG NỘI TIẾT

CHƯƠNG 2. TRIỆU CHỨNG HỌC NỘI TIẾT

3. KHÁM BỆNH NỘI TIẾT
4. KHÁM TUYẾN GIÁP
5. TRIỆU CHỨNG HỌC TUYẾN THƯỢNG THẬN
6. HÔN MÊ DO HẠ GLUCOSE MÁU'
7. HÔN MÊ DO NHIỄM TOAN CETON
8. HÔN MÊ TĂNG ÁP LỰC THẨM THẤU
9. HỘI CHỨNG CUSHING
10. CƯỜNG ALDOSTERON TIÊN PHÁT
11. CƯỜNG CHỨC NĂNG BUỒNG TRỨNG
12. CƯỜNG CHỨC NĂNG TUYẾN CẬN GIÁP
13. CƯỜNG CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP
14. CƯỜNG TUYẾN YÊN
15. HỘI CHỨNG PHEOCROMOCYTOMA
16. SUY CHỨC NĂNG TUYẾN CẬN GIÁP
17. SUY CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP
18. SUY SINH DỤC
19. SUY THƯỢNG THẬN CẤP
20. SUY THƯỢNG THẬN MÃN TÍNH
21. SUY CHỨC NĂNG TUYẾN YÊN

CHƯƠNG 3. BỆNH HỌC NỘI TIẾT

22. BÉO PHÌ
23. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

24. ĐÁI THÁO NHẠT
25. BỆNH BASEDOW
26. HỘI CHỨNG CUSHING
27. HẠ GLUCOSE MÁU
28. BỆNH SUY CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP
29. BỆNH TUYẾN THƯỢNG THẬN
30. BỆNH TUYẾN YÊN
31. BƯỚU GIÁP ĐƠN
32. BƯỚU TUYẾN GIÁP THỂ NHÂN
33. BƯỚU TUYẾN GIÁP ĐƠN THUẦN
34. CƯỜNG ALDOSTERON TIÊN PHÁT
35. CƯỜNG ALDOSTERON THỨ PHÁT
36. U TUỶ THƯỢNG THẬN
37. HÔN MÊ DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG
38. HỘI CHỨNG SUY GIÁP
39. SUY THÙY TRƯỚC TUYẾN YÊN
40. BỆNH ADDISON
41. TĂNG HOẠT VỎ THƯỢNG THẬN
42. VIÊM TUYẾN GIÁP
1. NHIỄM ĐỘC KỊCH PHÁT VÀ HÔN MÊ DO SUY GIÁP

CHƯƠNG 4. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA

43. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA NATRI
1. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA CANXI
1. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA KALI
1. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA MAGIE
2. HỘI CHỨNG PORPHYRIN NIỆU
3. HỘI CHỨNG PROTEIN NIỆU
4. RỐI LOẠN CÂN BĂNG KIỀM TOAN
5. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA PHOSPHO
6. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ GLUXIT
7. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ LIPIT
8. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ NƯỚC, ĐIỆN GIẢI
9. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ PROTEIN
10. RỐI LOẠN CÂN BẰNG AXIT-BAZƠ

PHỤ LỤC 1. CÁC XÉT NGHIỆM HOÁ SINH VỀ CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP

PHỤ LỤC 2. XN HÓA SINH BỆNH TIỂU ĐƯỜNG

PHỤ LỤC 3. CÁC THÔNG SỐ KHÍ MÁU VÀ CÂN BẰNG ACID- BASE

PHỤ LỤC 4. RỐI LOẠN CÂN BẰNG ACID BASE

PHỤ LỤC 5. CÁC XÉT NGHIỆM HOÁ SINH VỀ TUYẾN TUỴ

PHỤ LỤC 6. ĐƠN VỊ SI DÙNG TRONG Y HỌC

TÀI LIỆU TRA CỨU

NỘI DUNG

CHƯƠNG 1. SINH LÝ BỆNH NỘI TIẾT

Tuyến nội tiết là một tổ chức biệt hóa làm nhiệm vụ sản xuất ra hocmon có một vai trò cực kỳ quan trọng trong việc đảm bảo khả năng tự điều chỉnh và tự tái tạo của sinh vật.

1. HOẠT ĐỘNG CỦA TUYẾN NỘI TIẾT

Nguồn kích thích :

Lượng hocmon tiết ra khi cao khi thấp tùy theo kích thích từ ngoài tới. Nguồn kích thích có thể là những sung động thần kinh từ trung não xuống thẳng lõi thượng thận làm tuyến này tiết adrenalin. Kích thích có thể là hocmon như kích tố tuyến yên, ACTH, TSH…đối với tuyến trực thuộcc là vỏ thượng thận và tuyến giáp. Ngoài ra kích thích còn có thể là thành phần hóa học trong nội môi như canxi máu giảm sẽ kích thích tuyến cận giáp tiết hocmon cận giáp .

2. Tính chất của kích thích :

Đối với một tuyến nội tiết, kích thích có thể có tác dụng dương hoặc âm tính. Kích thích có tính chất dương tính khi nó tăng hoạt động của tuyến như tăng đường máu sẽ kích thích tuyến tụy tăng tiết insulin. Kích thích âm tính khi nó làm giảm hoạt động của tuyến. Tác dụng âm tính này có vai trò rất quan trọng trong cơ chế điều hòa nội tiết, thường được gọi là cơ chế *phản hồi âm tính.* Thường tăng độ đậm hocmon trong nội môi có tác dụng ức chế đối với tuyến tiết ra nó và tuyến điều khiển bên trên, thí dụ tăng hocmon tuyến giáp trong máu sẽ kìm hãm sự tiết TFS (của vùng dưới thị), TSH (của tiền yên) và hocmon tuyến giáp (H1), (H2).

***3- Phương thức tác dụng*:**

Hocmon có thể tác dụng trên một tuyến nội tiết khác và thường được gọi là kích tố, như các kích tố của tuyến yên đối với các tuyến trực thuộc (ACTH với thượng thận, TSH với tuyến giáp,…)

Hocmon có thể tác dụng trực tiếp trên cơ quan cảm thụ. Cơ quan này có thể ở xa tuyến như ADH với ống thận. Có khi hocmon không cần đổ vào nội môi mà tác động ngay trên thụ thể tại

chỗ như trường hợp axetylcholin thường được coi như là hocmon của thần kinh.

Một hocmon, ngoài tác dụng trên cơ quan cảm thụ, còn có thể tác động trên một hocmon khác. Tác dụng này có thể là hiệp đồng, nghĩa là làm tăng sức mạnh của nhan như thyroxin tăng tác dụng co mạch của adrenalin. Nhưng tác dụng cũng có thể là đối kháng,nghĩa là làm giảm sức mạnh của nhau, như insulin đối kháng với catecholamin, glucagon, ACTH và glucocorticoid, TSH…trong chuyển hóa gluxit và lipit. Chính sự đối kháng này giữa các hocmon đã đảm bảo trạng thái hằng định cua nội môi.

Ngoài ra, tác dụng của hocmon có thể tăng hay giảm tùy theo tính chất lý hóa của nội môi: adrenalin ở môi trường toan gây giãn mạch, hoặc pH kiềm làm tăng và pH toan làm giảm tác dụng của thyroxin.

Cơ chế tác dụng:

Cơ chế tác dụng của hocmon hiện nay đã phần nào sáng tỏ nhờ các công trình về sinh tổng hợp protein và chất 3’ 5 AMP vòng.

Như đã biết, quá trình tổng hợp protein thực hiện được là nhờ ở sự hoạt động bình thường của một đơn vị hoạt động gọi là operon bao gồm một gen khởi động (operator) và nhiều gen cấu trúc nằm cạnh nhau trên cùng một thể nhiễm sắc (H3). Sự hoạt động của đơn vị này lại tùy thuộc vào một gen điều hòa có nhiệm vụ thúc đẩy việc tổng hợp một chất kìm hãm (repressor), chất này khi kết hợp gen khởi động sẽ ức chế cả đơn vị operon không hoạy động (H4). Dưới tác dụng của một cơ chất (gọi là chất cảm ứng), chất kìm hãm mất tác dụng và operon được giải ức chế sẽ hoạt động và các chất do các gen cấu trúc chỉ huy sẽ được tổng hợp. Đến lượt các sản phẩm mới được tổng hợp sẽ làm giảm cơ chất khiến cho operon lại bị gen điều hòa ức chế trở lại. Quá trình cứ như vậy diễn đi diễn lại và các protein được hình thành theo nhu cầu của cơ thể (H5) Như vậy gen khởi động được hoạt hóa bằng *cảm ứng thụ động* (giải kìm hãm bằng cách hủy tác dụng của chất kìm hãm). Ngoài ra gen này còn có thể hoạt hóa bằng *cảm ứng thụ động* bởi chất 3’ 5’ AMP vòng (H6).

Hiện nay theo cơ chế tác dụng, có thể phân biệt hai loại hocmon khác nhau:

Loại hocmon có tác dụng theo cơ chế cảm ứng thụ động tức qua màng tế bào đích mà tác động lên yếu tố kìm hãm. Thuộc loại này có thể kể các steroit sinh dục, steroit thượng thận, hocmon tuyến giáp, hocmon trưởng thành…Phân tích trường hợp glucocorticoit thấy: bình thường các chuỗi AND kép trong các thể nhiễm sắc bị kìm hãm (không thực hiện được quá trình sao chép) do các chất histon; có lẽ các glucocorticoit kết hợp với chất histon đã thúc đẩy quá trình tổng hợp protein mà chủ yếu là các men tân tạo glucoza (H7)

Loại hocmon thứ hai có tác dụng theo cơ chế cảm ứng chủ động tức thông qua AMP vòng để hoạt hóa các men ARN polymeraza, từ đó tăng quá trình sao chép để tổng hợp các protein cần thiết. Thuộc loại này có thể kể các catecholamin, glucagon, ACTH, ADH…Theo Wilmer, ở màng tế bào có nhiều loại men adenylcyclaza, mỗi thứ ứng với một hocmon được máu vận chuyển tới các tổ chức nhưng chỉ tác động lên menadenylclaza thích hợp có sẵn ở màng tế bào đích (có ý kiến cho rằng adenylclaza và cơ quan cảm thụ đối với hocmon chỉ là một) và gây ra một

loại phản ứng dây chuyền như sau (xem B1)

Trường hợp ACTH,AMP được tạo ra sẽ hoạt hóa protein kinaza, chất này phosphoryl hóa histon, giải kìm hãmADN và tổng hợp một protein men đặc hiệu chi phối quá trình chuyển hóa cholesteron thành cortisol (H8)

Như đã biết, hocmon có thể chi phối các khâu của quá trình tổng hợp protein: khâu sao chép (AND chuyển thành mARN, rARN,tARN), khâu dịch mã (mARN chuyển thành protein men)

Cơ chế phá hủy:

Để duy trì hocmon ở một mức nhất định,chúng thường xuyên bị phá hủy bằng nhiều cách

a)Hocmon bị trung hòa khi kết hợp với một protein: như đã biết, homon có hai thể: thể hoạt động ở dạng tự do và thể không hoạt động khi kết hợp. Thí dụ, steroit thượng thận, 95% kết hợp với một protein củ cơ thể là transcortin, mà chỉ có 5% là tự do hoạt động.

b)Hocmon có thể bị phá hủy bởi các men đặc hiệu: như insulin bị phá hủy bởi insulinlaza, axetylcholin bởi cholinesteraza.

c)Hocmon có thể bị gan phân hủy và thận đào thải ra ngoài: như 17-hydroxysteroit, ADH, estrogen, progesteron…

d)Chất chống hocmon: Đó là những chất tự nhiên hay tổng hợp có tác dụng ngược lại tác dụng của hocmom. Trong cơ thể, các chất chống tự nhiên tạo thành cùng với hocmon một trạng thái cân bằng nội tiết nhằm đảm bảo sự hằng định của nội môi. Thí dụ insulin và glucagon, hocmon tuyến cận giáp và cancitonin của tuyến giáp.

Những chất chống hocmon tổng hợp ngày càng được nghiên cứu nhiều và được áp dụng trong lâm sàng như spirolacton đặc hiệu chống aldosteron, metopyron chống glucocorticoit (cortisol)…Những chất chống hocmon có cấu trúc hóa học giống cấu trúc của hocmon nên chúng bám vào cơ quan cảm thụ, tranh chỗ của hocmon.

đ)Chất kháng hocmon: là những chất do cơ thể tạo nên, theo cơ chế mẫn cảm: hocmon trở thành kháng nguyên và cơ thể sản xuất ra kháng thể chống lại nó. Trong nhiều bệnh nội tiết, người ta phát hiện được những kháng thể như vậy: như trong bệnh đái tháo đường có kháng thể chống insulin, trong bệnh Addison tiên phát có kháng thể chống vỏ thượng thận, trong bệnh Hashimoto có kháng thể chống thyreoglobulin

2. RỐI LOẠN CÂN BẰNG NỘI TIẾT

Trước đây, người ta thường hay nói đến rối loạn của từng tuyến nội tiết, nhưng ngày nay, mối liên quan rất chặt chẽ giữa các tuyến cũng như giữa thần kinh và nội tiết được hiểu biết sâu sắc hơn, cho nên người ta nói nhiều đến bệnh của nhiều tuyến. Cũng do đó mà những biểu hiện của rối loạn nội tiết trong lâm sàng rất phức tạp. Nhưng nói chung có hai hội chứng lớn

của tình trạng mất căn bằng trong hoạt động của tuyến hội tiết là ưa năng và nhược năng.

A. ƯU NĂNG NỘI TIẾT

Đó là tình trạng tăng cường hoạt động của tuyến.

Nguyên nhân : có thể ngay tai tuyến hay từ ngoài tuyến.

a). Nguyên nhân tại tuyến : do tăng sinh tổ chức tuyến (phì đại nhu mô, u lành,), tuyến tăng hocmon gây trạng thái ưu năng nội tiết.

b) Nguyên nhân ngoài tuyến : một tuyến tăng cường hoạt động do bị kích thích từ ngoài toqí quá nhiều. Một thí dụ điển hình là hội chưng Cot sinh (Cushing), trong đó vỏ thượng thận trở nên phì đại do tuyến yên tiết quá nhiều ACTH.

c) Phân biệt nguyên nhân ưu năng.

Để chuẩn đoán ưu năng tuyến, ngoài những triệu chứng lâm sàng, còn có thể sử dụng các thử nghiệm thăm dò chức năng đã đánh giá hoạt động của tuyến .

Những thử nghiệm tĩnh đánh giá trực tiếp hay gián tiếp lượng hocmon, nhưng chất chuyển hóa của chúng trong máu hay trong nước tiểu. Thi dụ trong ưu năng thượng thận, tổ chức thựong thân sản xuất rất nhiều cocticôit có thể địng lượng trong huyết tương (glucococticoit bình thường 12-15mg/100) hoặc qua định lượng những sản phẩm chuyển hóa của chúng trong nước tiểu (17-CS hoặc 17-OHCS)

Trong ưu năng cận giáp, canxi máu tăng, photphat máu giảm, đồng thời canxi niệu giảm, phophat niệu tăng. Khi có ưu năng tụy thì glucoza máu tăng.

Nhưng thử nghiệm tĩnh không cho biết nguồn gốc của ưu năng, do đó ngày nay người ta dùng thêm thử nghiệm động để chuẩn đoán nguyên nhân tại tuyến hay ngoài tuyến. Nguyên lí chung của thử nghiệm này là kìm hãm tuyến định thăm dò (bằng cách giảm kích thích toái tuyến đó) và quan sát phản ứng của nó. Nếu là ưu năng tại tuyến, thấy lượng hocmon vẫn duy trì ở mức cao (thử nghiệm âm tính), chứng tỏ hoạt động của tuyến đó không còn chịu sự điều hòa bình thường nữa. Trái lại, nếu tuyến tăng hoạt động do kích thích bên ngoài, dùng thử nghiệm kìm hãm thấy lượng hocmon giảm (thử nghiệm dương tính)

Trường hợp các tuyến phụ thuộc tuyến yên, khi cho vào trong cơ thể một lượng lớn hocmon (tự nhiên hay tổng hợp) theo tác dụng phản hồi âm tính, hocmon đó sẽ ức chế tuyến yên giảm tiết kích tố, do đó tuyến trực thuộc không bị kích thích từ trên xuống sẽ giảm tiết nếu là ưu năng ngoài tuyến, trái lại vẫn tăng tiết như trứơc nếu là ưu năng tại tuyến (H9). Bình thường khi tiêm vào cơ thể chất triiodothyronin (hocmon do tuyến giáp tiết), thấy đậm độ hocmon trong máu sẽ giảm ít nhất là 25% sau 24h (thử nghiệm Werner) còn trong ưu năng tại tuyến, đậm độ hocmon không giảm mà vẫn cao. Cũng như vậy, khi vào cơ thể một cocticoit tổng hợp (như desamethanson) thấy trong nước tiểu giảm chất 17-OOWCS- một sản phẩm chuyển hóa của coctison; trái lại trong ưu năng tại tuyến thượng thận, chất đó vẫn cao

.

Nếu là tuyến không phụ thuộc tuyến yên (tuyến tụy, cận giáp…) thì chỉ cần làm thay đổi tính chất lý hóa của nội môi một cách tương ứng là có thể đánh giá được hoạt động của tuyến (H10). Bình thường ,nếu gây tăng canxi máu bằng cách tiêm vào trong cơ thể một lượng canxi lớn, lập tức tuyến cận giáp sẽ giảm tiết, biểu hiện là canxi máu giảm và photphat máu tăng, đồng thời canxi niệu tăng và photphat niệu giảm. Song nếu có ưu năng tại tuyến, thử nghiệm kìm hãm này sẽ âm tính tức là hocmon cận giáp vẫn cao trong máu. Hoặc bình thường cho ăn mặn, tiêm huyết thanh mặn ưu trương, tiêm DOCA hoặc tăng thể tích máu thấy vỏ thượng thận giảm tiết aldosteron, song nếu có ưu năng tại tuyến, aldosteron máu vẫn cao (thử nghiệm kìm hãm âm tính).

Tóm lại, nếu tuyến tăng hoạt động do bị kích thích thì thử nghiệm kìm hãm sẽ làm cho tuyến trở lại hoạt động bình thường; còn nếu như ưu năng do tuyến, thì thử nghiệm âm tính hoặc không rõ rệt.

2. Hậu quả của ưu năng tuyến:

a) Đối với bản thân tuyến: tuyến tăng cường hoạt động trở nên phì đại, phát sinh u, chuyển hóa của tổ chức tuyến tăng mạnh, như trong ưu năng tuyến giáp, khi tiêm iod đánh dấu vào trong cơ thể, thấy chất này nhanh chóng tập trung vào tuyến và gắn vào hocmon để rồi vào máu.

b) Đối với cơ quan cảm thụ: tăng hocmon sẽ gây thay đổi hoạt động. Thí dụ, trong ưu năng tuyến giáp, tăng thyroxin làm tăng chuyển hóa cơ bản, trong ưu năng tụy, tăng insilin gây giảm được máu, trong ưu năng cận giáp, thấy canxi máu tăng, photphat máu giảm, đồn thời canxi niệu giảm, phptphat niệu tăng.

c) Đối với các tuyến nội tiết khác: thí dụ ưu năng tế bào axit của tuyến yên gây chứng cực đại, bệnh đái tháo đường (do tăng tiết yếu tố sinh đái đường), suy sinh dục (do ức chế kích tố sinh dục).

3. Ưu năng giảm.

Có những trường hợp bệnh nhân có triệu chứng bên ngoài của trạng thái ưu năng, song thực sự tuyến vẫn hoạt động bình thường. Có thể là do:

a) *Tăng độ nhạy cảm của cơ quan cảm thụ với hocmon:* thí dụ, nhiều trạng thái tăng chuyển hóa cơ bản mà không có ưu năng tuyến giáp, thường được gọi là ưu năng tuyến giáp giả.

b) *Giảm tốc độ phân hủy hocmon:* làm cho lượng hocmon hoạt động tích lại trong cơ thể, không khác gì trong ưu năng thực. Trong suy gan, do không kịp thời phân hủy aldosteron,ADH, estrogen nên hay có biểu hiện lâm sàng như ứ nước, rụng lông, da mịn…

B- THIỂU NĂNG NỘI TIẾT

Đây là tình trạng tuyến không tiết hay tiết không đủ hocmon cần thiết cho cơ thể hoạt động

bình thường.

1. *Nguyên nhân*: cũng như trong ưu năng nội tiết, nguyên nhân gây thiểu năng nội tiết có thể ở ngay tại tuyến hay ở ngoài tuyến.

a) *Nguyên nhân tại tuyến* có thể là:

- *Rối loạn tuần hoàn tại tuyến*: tắc mạch, huyết khối…

- *Tổ chức tuyến bị tổn thương* do chấn thương, viêm, nhiễm khuẩn, nhiễm độc, nhiễm phóng xạ…

- *Rối loạn hoạt động tuyến do suy dinh dưỡng*: như thiếu iot ở những vùng cao gây thiểu năng tuyến giáp, thiếu ăn gây rối loạn tuyến sinh dục (tắt kinh, nhược tinh trùng…)

- *Rối loạn do quá trình tự mẫn cảm*: vì những nguyên nhân chưa rõ, tổ chức của tuyến hay bản thân hocmon được tiết ra trở thành kháng nguyên và có thể tạo ra kháng thể chống lại dẫn tới thiểu năng nội tiết. Đôi khi do dùng hocmon điều trị lấy từ các sinh vật khác (lợn, bò) dù đã có tác dụng song cấu trúc khác nhau nên gây ra hiện tượng mẫn cảm chéo.

b) *Nguyên nhân ngoài tuyến* :hoạt động một tuyến nội tiết có thể giảm do những nguyên nhân bên ngoài, thí dụ thiểu năng thượng thận thứ phát do tổn thương tuyến yên thường gạp kèm thiểu năng các tuyến khác (tuyến sinh dục, tuyến giáp..)

Kích thích từ trên xuống có thể chủ yếu là do ức chế phản hồi quá mạnh. Trường hợp này hay gặp khi dùng hocmon tổng hợp để điều trị: như khi dùng nhiều hydrococtanxyl hay các loại steroit tổng hợp khác, đậm độ hocmon trong máu cao sẽ ức chế tuyến yên tiết ACTH dẫn tới giảm hoạt động của vỏ thượng thận. Đó là lý do tại sao không nên ngừng điều trị đột ngột mà phải giảm liều dần dần nhằm phục hồi lại hoạt động của tuyến.

c) *phân biệt nguyên nhân gây thiểu năng:*

Cũng như đối với ưu năng, để chuẩn đoán phân biệt giữa thiểu năng tại tuyến hay ngoài tuyến, người ta dùng thử nghiệm động, chủ yếu là thử nghiệm kích thích mà nguyên lý là dùng những kích kích bình thường đối với tuyến và quan sát hoạt động thay đổi của tuyến (H11a, H11b). Nếu là nguyên nhân tại tuyến (nghĩa là nhu mô tuyến có vấn đề) thì thử nghiệm kích thích âm tính, tức là nồng độ hocmon vẫn thấp như cũ; trái lại, nếu tuyến bị ức chế do một nguyên nhân bên ngoài , thì khi kích thích tuyến sẽ tăng cường hoạt động (thử nghiêm kích thích dương tính).

Trong thiểu năng tuyến nói chung, thử nghiệm tĩnh cho những kết quả hoạt động của tuyến thấp hơn bình thường, trong thiểu năng tụy, glucoza máu tăng, trong thiểu năng thượng thận, lượng cocticoit trong máu và sản phẩm chuyển hóa của chúng trong nước tiểu giảm.

Đối với các tuyến trực thuộc tuyến yên, thường dùng kích tố tuyến yên tương ứng. Trường hợp thiểu năng tuyến giáp, kích thích trực tiếp tuyến giáp bằng kích tố tuyến giáp, nếu hocmon tuyến giáp vẫn thấp (thử nghiệm kích thích âm tính) thì nguyên nhân là ở ngay tuyến giáp và trái lại, nếu hocmon tuyến giáp tăng (thử nghiệm kích thích dương tính), thì nguyên nhân ở ngoài tuyến.Nếu là nguyên nhân ngoài tuyến, hai trường hợp có thể xảy ra: hoặc ở tuyến yên hoặc ở vùng dưới thị: kích thích trực tiếp tuyến yên bằng chất TRF (yếu tố giải phóng kích tố

tuyến giáp) nếu hocmon tuyến giáp không tăng, nguyên nhân ở vùng dưới thị, kích thích gián tiếp vùng dưới thị bằng cách giảm tiết hocmon tuyến giáp (bằng cachimazon-một chất chống tuyến giáp tổng hợp), nếu hocmon tuyến gíap không tăng, nguyên nhân ở vùng dưới thị.

Nếu là một tuyến không trực thuộc tuyến yên (tuyến tụy, cận giáp…)thì sẽ kích thích bằng cách thay đổi tính chất của nội môi. Bình thường khi tăng áp lực thẩm thấu huyết tương (bằng cách hạn chế nước hoặc tiêm huyết thanh mặn ưu trương), thấy ADH tăng tiết gây thiểu niệu. Nếu lượng nước tiểu không giảm (thử nghiệm kích thích âm tính), 2 trường hợp có thể xảy ra: giảm tiết ADH hoặc ống thận giảm nhạy cảm đối với ADH (vẫn tiết với số lượng bình thường). Nếu tiêm ADH thấy nước tiểu không thay đổi ,đó là do ống thận giảm nhạy cảm; trái lại nếu lượng nước tiểu giảm, đó là do giảm tiết ADH, nguyên nhân có thể là do tổn thương vùng dưới thị (nhân trên thị và cạnh thất tiết ADH), hoặc tổn thương đường vận chuyển ADH hoặc tổn thương hậu yên- kho dự trữ ADH.

Trong thiểu năng tuyến cận giáp, néu gây giảm canxi máu (bằng EDTA, etradiol benzoat), thấy canxi máu giảm rất rõ và sau đó không trở lại như bình thường vì tuyến không còn khả năng tiết hocmon để điều canxi dự trữ ra (thử nghiệm kích thích âm tính)

Hoặc trong bệnh đái tháo đường tụy thử nghiệm gây tăng glucoza máu sẽ cho một đường biểu diễn rất đặc trưng đối với bệnh ấy: glucoza máu tăng sau khi ăn kéo dài do không tiết đủ insulin cần thiết.

***2.Hậu quả của thiểu năng tuyến*:**

Tuyến không hoạt động sẽ teo đi, tổ chức xơ phát triển như trong thiểu năng vỏ thượng thận, đôi khi lớp vỏ này chỉ còn mỏng bằng tờ giấy bọc lấy lõi. Đối với cơ quan nhận cảm, nếu là một tuyến thì tuyến đó cũng teo, như giảm kích dục tố thì tuyến sinh dục teo lại và các bộ phận sinh dục kém phát triển...; nếu nơi nhận cảm là một chất có lượng nhất định trong cơ thể thì lượng chất đó sẽ thay đổi như trong thiểu năng tuyến cận giáp thấy canxi máu giảm và photphat máu tăng, đồng thời canxi niệu tăng và photphat niệu giảm.

***2.Thiểu năng tuyến giả* :**

Cũng như ưu năng giả đó là những trường hợp có biểu hiện thiểu năng nhưng tuyến vẫn bình thường có thể là do :

a) Tăng thoái biến hocmon : gây giảm đậm độ hocmon trong máu, có thể do có nhiều chất chống hocmon hoặc kháng hocmon. Thí dụ như bệnh đái tháo đường do tăng hoạt động của insulinaza hay do kháng thể chống insulin.

b) Giảm nhậy cảm của cơ quan cảm thụ đối với hocmon : bệnh đái tháo nhạt có thể xảy ra do ống thận giảm cảm thụ đối với ADH. Bệnh đái đường còn có thể do tổ chức kém nhạy cảm đối với insulin.

Nói tóm lại, ngày nay, nhờ những thử nghiệm động về chức năng nội tiết cùng với những tiến bộ về phương pháp định lượng phóng xạ miễn dịch các hocmon trong máu, nên đã chuẩn đoán chính xác hơn các trạng thái ưu năng và thiểu năng nội tiết.

CHƯƠNG 2. TRIỆU CHỨNG HỌC NỘI TIẾT

3. KHÁM BỆNH NỘI TIẾT

1. Đại cương

Các tuyến nội tiết hầu hết đều rất nhỏ và nằm sâu trong cơ thể (tuyến yên nằm sâu trọng hộp sọ, tuyến thượng thận nằm sau phúc mạc cực trên thận, tuyến tụy nằm sâu trong ổ bụng...), trừ hai tuyến sinh dục và tuyến giáp có thể nhìn khám dễ dàng, còn lại hầu hết là khó khám một cách trực tiếp. Do vậy việc thăm khám tuyến nội tiết cần phải kết hợp với các phương kháp thăm dò khác để chẩn đoán một cách chính xác bệnh lý tổn thương của từng tuyến.
- Tuyến nội tiết là những tuyến không có ống dẫn, tiết ra các hormon giải phóng trực tiếp vào máu.
- Các bệnh nội tiết có thể do rối loạn một hay nhiều tuyến. Về lâm sàng ngoài sự thay đổi hình thể, kích thước, mật độ của các tuyến, còn thấy có sự thay đổi về hình dạng của người bệnh:
 Bệnh và hội chứng Cushing thường có biểu hiện béo, mặt tròn như mặt trăng, da đỏ và nhiều trứng cá.
. Basedow: bướu cổ to, mắt lồi, người gầy...
. Bệnh to đầu chi: đầu-mặt-bàn tay-chân to ra...
. Suy chức năng tuyến yên: lùn cân đối.

2. Khám lâm sàng.

2.1. Nhìn, quan sát hình dáng của bệnh nhân:

+ Nhận định chung:

- Nhìn màu sắc của da toàn thân bệnh nhân xem có biến đổi không.
- Nhìn mặt, chân tay, thân người.
- Tư thế của bệnh nhân khi đi lại.

+ Đo chiều cao đối chiếu với người bình thường để biết bệnh nhân có phát triển nhanh về chiều cao (tăng GH trước tuổi dậy thì - bệnh khổng lồ) hoặc tăng GH (STH) sau tuổi dậy thì - to đầu chi (acromegalia) thay đổi đầu tiên là bộ mặt: xương sọ phát triển không đều, phát triển nhiều ở xương gò má, xương hàm dưới phát triển mạnh làm cho cằm nhô ra phía trước, góc giữa ngành đứng và ngành ngang của xương hàm dưới rộng ra, 2 hàm răng không khớp được vào nhau, xương mũi, xương gò má và cung dưới lông mày phát triển; tai, lưỡi, bàn tay, bàn chân đều to ra; răng thưa và to, các phủ tạng đều phát triển to hơn bình thường.

- Cần theo dõi tỷ mỷ quá trình diễn biến của bệnh, cân nặng tăng hoặc sút cân nhanh.
- Béo: để đánh giá tình trạng béo hay gầy cần phải dựa vào chỉ số khối cơ thể (BMI - body mass index).

Tiêu chuẩn BMI của người châu Á:

$$BMI = \frac{\text{Cân nặng (kg)}}{\text{Chiều cao}^2\text{ (m)}}$$

Bình thường: 18,5 - 22,9kg/m.

Gầy: < 18,5.

Quá cân: ³ 23.

Bắt đầu có nguy cơ: 23 - 24,9kg/m.

Béo độ I: 25 - 29,9kg/m.

Béo độ II: ³ 30.

Hoặc có thể dựa vào chỉ số vòng eo/hông (W/H: Waist/Hip), chỉ số W/H bình thường: nam < 0,95; nữ < 0,8.

Cần quan sát xem người bệnh béo toàn thân (béo mặt và thân đồng đều trong hội chứng phì sinh dục) hay lớp mỡ dưới da chỉ tập trung ở một số nơi như trong hội chứng Cushing (béo không đồng đều), béo chỉ tập trung ở mặt (mặt tròn như mặt trăng), ở thân (béo từ mông trở lên, bờm sau gáy giống hình lưng lạc đà, chân tay khẳng khiu tạo nên hình dáng người bệnh không cân đối.

+ Cân nặng:

Gầy: khi chỉ số BMI < 18,5kg/m^2, gọi là gầy khi cả lớp mỡ dưới da và cơ toàn thân kém phát triển (cần phân biệt với gầy tự nhiên do lớp cơ phát triển cân đối, còn lớp

mỡ dưới da không phát triển).
Trong bệnh đái tháo đường, Basedow, bệnh nhân gầy sút cân rất nhanh. Ngoài ra còn một số bệnh hiếm gặp như bệnh Simmonds, suy thượng thận mãn (Addison) bệnh nhân cũng gầy sút cân nhiều.
+ Da, lông, tóc móng:
- Da: cần khám những thay đổi màu sắc của da (những rối loạn về sắc tố da).
. Xạm da màu chì ở những vùng kín đáo như: niêm mạc lưỡi, lợi, môi, núm vú, thắt lưng quần, nếp lằn ở lòng bàn tay-bàn chân hay gặp trong bệnh Addison.
. Da bóng, ẩm ướt, ra nhiều mồ hôi hay gặp trong bệnh Basedow; da khô, lạnh dày như nhúng sáp thường gặp trong suy giáp trạng.
. Da dễ nhiễm khuẩn hoặc nhiễm trùng khó liền hay gặp trong bệnh đái tháo đường.
. Da đỏ, nhiều trứng cá ở mặt và toàn thân gặp trong hội chứng hoặc bệnh Cushing.
- Hệ thống lông, tóc móng:
. Lông nách, lông mu mọc nhiều, rậm, có ria mép trong hội chứng Cushing, cường androgen.
. Tóc, lông mi, lông mày khô và dễ rụng, thường gặp trong suy chức năng giáp trạng hoặc suy sinh dục.
. Móng tay, móng chân dòn, dễ gẫy trong suy giáp trạng.
+ Răng to và thưa hay gặp trong bệnh to đầu chi (Acromegalia), răng mọc chậm trong suy cận giáp trạng. Viêm lợi, răng lung lay hoặc dễ rụng hay gặp trong bệnh đái tháo đường.
2.2. Khám các cơ quan:
2.2.1. Khám tuyến giáp: (có bài khám tuyến giáp riêng).
2.2.2. Khám tim mạch: (có bài khám tim mạch riêng).
Cần chú ý trong một số bệnh nội tiết có ảnh hưởng tới bộ máy tuần hoàn:
- Khi có cơn nhịp tim nhanh, tăng huyết áp từng cơn thường gặp trong u tủy thượng thận.
- Tim đập nhanh > 100 ck/phút, LNHT (rung nhĩ), cuồng nhĩ, cơn nhịp nhanh trên thất, suy tim kèm theo lồi mắt, bướu cổ to, gầy sút cân có thể gặp trong bệnh Basedow.
- Nhịp tim chậm, béo, phù niêm có thể gặp trong suy chức năng tuyến giáp.
- Tim to hay tràn dịch màng ngoài tim có thể gặp trong suy chức năng tuyến giáp.
- Nhịp tim chậm, gầy, chức năng các tuyến nội tiết khác giảm có thể gặp trong suy tuyến yên.

- Thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim, vữa xơ động mạch gặp trong đái tháo đường
- Huyết áp tăng thường xuyên kèm béo mặt, béo thân người, chân tay khẳng khiu có thể gặp trong hội chứng Cushing (cường vỏ thượng thận) hoặc bệnh Cushing (do cường chức năng thùy trước tuyến yên).
- Tăng huyết áp có thể gặp trong bệnh Basedow.
- Huyết áp tăng thường xuyên hoặc từng cơn, kèm theo tim nhịp nhanh, trong cơn tăng huyết áp da tái, lạnh, vã mồ hôi có thể thấy trong u tủy thượng thận (cường tủy thượng thận hay hội chứng pheocromocytoma).
- Huyết áp thấp có thể gặp trong bệnh suy chức năng tuyến giáp (myxoedema) hoặc Addison.

2.2.3. Khám tiêu hoá:

- Ăn nhiều kèm theo uống nhiều, đái nhiều có thể gặp trong bệnh đái tháo đường hoặc Basedow.
- Ăn ít hoặc chán ăn có thể gặp trong suy chức năng tuyến giáp, Addison.
- Đi ngoài lỏng gặp trong nhiễm độc giáp (Basedow) hoặc đái tháo đường.
- Táo bón trong suy giáp trạng.
- Viêm dạ dày thiểu toan, thiểu tiết có thể gặp trong đái tháo đường.

2.2.4. Khám vận động:

- Có thể gặp loãng xương, thưa xương trong bệnh Cushing (u hoặc cường sản tuyến yên) hoặc hội chứng Cushing (u hoặc cường sản vỏ thượng thận).
- Loét bàn chân, hoại tử chi trong đái tháo đường.
- Mất canxi trong cường chức năng tuyến cận giáp.
- Chân tay to kèm theo tăng phát triển xương đầu, mặt, cằm nhô ra trước gặp trong bệnh to đầu chi (acromegalia), nguyên nhân do cường GH sau tuổi dậy thì (do u hoặc cường sản hormon GH của thùy trước tuyến yên).

2.2.5. Khám sinh dục:

+ Ở nữ giới: phải hỏi chu kỳ kinh nguyệt, số ngày kinh, đều hay không.
- Sinh đẻ: số lần sinh, số lần sẩy thai, cân nặng của thai nhi, nếu > 4kg cần phải kiểm tra đường huyết của sản phụ (đẻ con to hay gặp ở những những người bị đái tháo đường).
- Âm vật to hay gặp trong hội chứng thượng thận-sinh dục.
- Vú to (kể cả nam giới) và phụ nữ ngoài chu kỳ sinh đẻ kèm theo tiết sữa gặp trong hội chứng cường prolactin (do u hoặc cường tiết prolactin của thùy trước tuyến yên).

+ Ở nam giới:

- Số lượng tinh hoàn bình thường phải đủ và cân đối cả 2 bên, có nằm lạc chỗ không.
- Kích thước dương vật bình thường hay nhỏ.
- Xuất tinh bình thường hay sớm, di tinh hay mộng tinh.
- Teo tinh hoàn và dương vật gặp trong hội chứng Turner.
- Giảm khả năng tình dục gặp trong suy chức năng tuyến giáp, suy chức năng tuyến thượng thận, suy chức năng tuyến yên.

2.2.6. Thần kinh-tinh thần:

- Các động tác chậm chạp (đi lại, nói, vận động chậm, giảm trí nhớ) gặp trong suy chức năng tuyến giáp.
- Vô lực, không muốn tiếp xúc thường gặp trong bệnh Addison (bệnh suy chức năng tuyến thượng thận mãn).
- Thần kinh dễ hưng phấn: nói nhiều, dễ xúc động, hay hồi hộp gặp trong bệnh Basedow.
- Tê bì, cảm giác như kim châm, kiến bò, rối loạn cảm giác, giảm phản xạ ở 2 chi dưới hay gặp trong bệnh đái tháo đường (biểu hiện của viêm đa dây thần kinh ngoại vi).

4. KHÁM TUYẾN GIÁP

1. Đại cương

1.1. Giải phẫu học tuyến giáp:

Tuyến giáp nằm ở giữa về phía trước và dưới cổ. Tuyến giáp gồm 2 thuỳ nối với nhau bằng eo tuyến. Thuỳ tuyến giáp có hình kim tự tháp 3 cạnh, đáy quay xuống dưới với chiều cao 6 cm, rộng 3 cm, dày 2 cm. Khối lượng tuyến giáp khoảng chừng 20 - 30 gram. Bình thường, tuyến giáp bị cơ ức đòn chũm che lấp, không sờ thấy.

Tuyến giáp có liên hệ mật thiết với các mạch máu, dây thần kinh quặt ngược và các tuyến cận giáp. Động mạch và tĩnh mạch giáp trên ở cực trên các thuỳ, động mạch giáp dưới đi vào mặt sau của thuỳ. Mặt sau tuyến giáp còn liên quan đến bó mạch-thần kinh cổ.

1.2. Sinh lý học tuyến giáp:

1.2.1. Hormon tuyến giáp:

Tuyến giáp tiết ra 2 loại hormon: hormon có chứa iod bao gồm thyroxin (T_4), triiodothyronin (T_3) và thyrocanxitonin do các tế bào C cận nang tiết ra. Các hormon tuyến giáp có chứa iod được tổng hợp từ nguồn iod ngoại lai (thức ăn) và tái sử dụng iod nội sinh, mặt khác, bằng cách

tổng hợp thyroglobulin (TG) là một protein phức tạp. TG được coi như là nơi dự trữ hormon giáp của cơ thể, hoạt động của nó chịu sự chỉ huy của hormon hướng tuyến giáp TSH của tuyến yên.

Quá trình sinh tổng hợp hormon giáp (T_3, T_4) trải qua các bước:

- Bắt giữ iodur tại tuyến giáp.
- Hữu cơ hoá iod.
- Kết đôi các iodotyrozin hình thành các iodothyronin.
- Giải phóng T_3, T_4 được dự trữ ở trong phân tử TG nằm trong các nang tuyến.
- Khử iod hoá các iodotyrozin và tái sử dụng iodur.

1.2.2. Tác dụng sinh lý của hormon tuyến giáp:

Các hormon chứa iod có 2 tác dụng chính đó là kích thích sự phát triển tế bào, tổ chức và có vai trò chủ yếu trong quá trình chuyển hoá ở các cơ quan.

Những hormon này rất cần thiết cho sự tăng trưởng, đặc biệt là của hệ xương và thần kinh trung ương. Hormon giáp làm tăng cung lượng tim giống như tác dụng của các catecholamin, ảnh hưởng đến sự co bóp của ruột, điều khiển sự co của cơ. Hormon giáp còn tác dụng gián tiếp tới sự tái tạo hồng cầu.

Hormon tuyến giáp có vai trò chủ yếu trong quá trình sinh nhiệt lượng, làm tăng nhiệt lượng bằng cách tăng tiêu thụ ôxy. Đối với lipid, hormon giáp kích thích quá trình tổng hợp của chúng nhất là sự huy động và sự thoái biến của các chất này. Hormon giáp cũng ảnh hưởng đến quá trình chuyển hoá glucid, protein, nước và điện giải. Hormon giáp làm tăng sự chuyển hoá canxi, phospho ở xương và cơ.

1.3. Sự điều chỉnh tiết hormon tuyến giáp:

Quá trình tổng hợp và giải phóng hormon tuyến giáp chịu sự kiểm soát của TSH. Sự tiết hormon này hoạt động theo cơ chế kiểm soát ngược “feed back”. Trong tình trạng sinh lý, khi hormon giáp giảm, TSH tăng lên và ngược lại.

2. Phương pháp khám tuyến giáp

Tuyến giáp nằm nông nhất so với các tuyến nội tiết khác, cho nên khi tuyến hơi to đã có thể sờ và nhìn thấy được.

2.1. Khám tuyến giáp:

Khám tuyến giáp được thực hiện bằng các phương pháp: nhìn, sờ, đo và nghe.

+ Nhìn:

Bình thường, tuyến giáp không nhìn thấy được, khi tuyến giáp to lên có thể nhìn thấy và khi người bệnh nuốt có thể nhìn thấy tuyến giáp di động lên trên theo nhịp nuốt.

Nhìn có thể đánh giá sơ bộ về hình thái, kích thước, tuyến giáp to toàn bộ hay một phần. Nếu

tuyến giáp đang bị viêm cấp có thể nhìn thấy do da trên mặt tuyến đỏ.
+ Sờ và đo tuyến giáp.
Người bệnh ở tư thế ngồi thoải mái, ở nơi đủ ánh sáng. Đầu hơi cúi về phía trước để làm chùng cơ phía trước giáp trạng. Hơi nâng cằm lên để mở rộng vùng giáp trạng cho dễ sờ.
Ngón cái và ngón trỏ của thầy thuốc đè vào giữa khí quản và cơ ức-đòn-chũm, sau đó bảo người bệnh nuốt sẽ thấy tuyến giáp di động theo nhịp nuốt và đẩy ngón tay người khám; hoặc dùng hai tay, một tay để ở ranh giới giữa khí quản và cơ ức-đòn chũm, một tay để ngoài cơ ức-đòn-chũm, tay ngoài đẩy vào, tay trong sờ nắn từng thùy của tuyến.
Khi sờ nắn có thể xác định:
- Thể tích và giới hạn của tuyến.
- Mật độ của tuyến: mềm hay chắc.
- Mặt tuyến nhẵn hay gồ ghề.
- Thể to của tuyến: lan toả, nhân hay hỗn hợp. Nếu là nhân thì một hay nhiều nhân. Nếu tuyến giáp bị viêm có thể thấy đau và nóng khi sờ.
Nếu là bướu mạch khi sờ có thể thấy rung mưu tâm thu.
Để theo dõi sự thay đổi độ lớn của tuyến, người ta có thể đo tuyến giáp trạng. Dùng một thước dây đo vòng qua chỗ phình ra to nhất của tuyến. Định kỳ kiểm tra lại để đánh giá sự thay đổi của tuyến giáp.
Tùy độ lớn của tuyến giáp mà người ta xác định độ to theo nhiều cách phân loại khác nhau.
Bảng 16. Phân loại độ to của tuyến giáp theo Tổ chức Y tế Thế giới.

Độ	***Đặc điểm***
O	Không sờ thấy bướu tuyến giáp.
I^A	Bướu sờ nắn được: mỗi thuỳ tuyến giáp to hơn đốt một ngón cái của người bệnh.
I^B	Bướu sờ nắn được: khi ngửa đầu ra sau nhìn thấy tuyến giáp to.
II	Bướu nhìn thấy được: tuyến giáp to nhìn thấy ở tư thế bình thường & ở gần.
III	Bướu lớn làm biến dạng cổ: bướu tuyến giáp rất lớn, nhìn thấy dù ở xa.

+ Nghe.
Có thể nghe trên tuyến giáp. Nếu là bướu mạch, nghe có thể thấy tiếng thổi tâm thu hay tiếng thổi liên tục. Tiếng thổi nghe rõ ở các cực trên của thùy nơi mạch máu to đi vào tuyến; khi nằm tiếng thổi nghe rõ hơn khi ngồi.
Cơ chế tạo ra tiếng thổi trên tuyến giáp bao gồm:
- Tốc độ dòng máu tăng.
- Trên tuyến giáp xuất hiện nhiều mạch máu tân tạo.
- Các shunt động-tĩnh mạch ở trên tuyến giáp mở ra.

2.2. Khám mắt và triệu chứng run ở bệnh nhân có bệnh lý tuyến giáp:

2.2.1. Khám mắt:

Lồi mắt là một triệu chứng có thể gặp ở bệnh nhân cường chức năng tuyến giáp do Basedow. Lồi mắt có thể một hoặc hai bên. Nếu hai bên có thể không cân đối, bên lồi nhiều, bên lồi ít. Lồi mắt hay kèm theo phù mi mắt, phù giác mạc, xung huyết giác mạc. Để xác định độ lồi của mắt, người ta dùng thước Haptel để đo. Bình thường, độ lồi mắt của người Việt Nam là 12 ±1,7mm (Mai Thế Trạch - 1996).

Ngoài triệu chứng lồi mắt, còn có thể phát hiện tình trạng rối loạn trương lực thần kinh của các cơ vận nhãn do co cơ mi trên (cơ Muller).

Người ta dựa vào các dấu hiệu của mắt để xác định tổn thương mắt trong bệnh lý tuyến giáp:

- Dấu hiệu Dalrymple: hở khe mi còn gọi là "lồi mắt giả".
- Dấu hiệu Von Graefer: mất đồng tác giữa nhãn cầu và mi mắt.
- Dấu hiệu Stellwag: mi mắt nhắm không kín.
- Dấu hiệu Joffroy: mất đồng tác giữa nhãn cầu và cơ trán.
- Dấu hiệu Jellinek: viền sậm màu ở quanh mi mắt.
- Dấu hiệu Moebius: liệt cơ vận nhãn gây nhìn đôi, hội tụ của 2 nhãn cầu không đều.

Những rối loạn bệnh lý trong lồi mắt là do phù, tăng thể tích sau nhãn cầu và tổ chức liên kết của cơ ngoài nhãn cầu, ứ đọng trong tổ chức này các mucopolysacharit và các axit có tính hút nước mạnh (axit hyaluronic và axit chondrohytinsulfuric) gây cản trở lưu thông tĩnh mạch, tăng sinh tổ chức liên kết của nhãn cầu, thâm nhiễm các tế bào lympho và tương bào. Các cơ hốc mắt có thể bị viêm sau đó phì đại và xơ hoá làm giảm lực giữ nhãn cầu ở vị trí sinh lý, do vậy lồi mắt trở thành khó hồi phục.

2.2.2. Triệu chứng run do bệnh lý tuyến giáp:

Run là một triệu chứng hay gặp ở bệnh nhân cường chức năng tuyến giáp do Basedow: run tay thường có biên độ nhỏ, tần số cao, thường run đầu ngón; có thể run cả lưỡi, đầu, môi, chân. Run thường xuyên không thuyên giảm khi tập trung vào việc khác.

Để phát hiện đặc điểm triệu chứng run tay cần khám theo phương pháp sau: Bệnh nhân đứng, chụm 2 gót chân theo hình chữ V, tay giơ ngang ra trước, xoè các ngón tay, mắt nhắm lại. Phát hiện và đánh giá dấu hiệu run tay ở đầu ngón. Đôi khi phải để tờ giấy mỏng lên mu bàn tay, đánh giá run tay qua sự rung của tờ giấy.

3. Các phương pháp thăm dò hình thái và chức năng tuyến giáp.

3.1. Các phương pháp thăm dò hình thái:

+ Siêu âm tuyến giáp: sử dụng đầu dò 5 MHZ quét hình quạt. Dựa vào siêu âm có thể xác định được kích thước của bướu, từ đó có thể ước lượng thể tích bướu. Ngoài ra người ta còn dựa vào siêu âm để xác định tính chất của tổn thương nhất là bướu nhân, bao gồm các dạng đặc, lỏng, hỗn hợp.

+ Xạ hình tuyến giáp.

Dùng máy xạ hình quét hoặc camera chụp tia nhấp nháy. Thường sử dụng các loại xạ: ^{131}I, ^{123}I, $^{99m}TcO_4$.

Hình ảnh xạ hình tuyến giáp bình thường có hình con bướm, nằm trước khí quản, độ tập trung

đồng nhất và đều đặn.
Dựa vào xạ hình tuyến giáp có thể xác định:
- Phát hiện các bất thường về hình dạng và kích thước của tuyến, lan toả hay nhân.
- Bất thường về vị trí: tuyến giáp kéo dài xuống trung thất, tuyến giáp lạc chỗ dưới gốc lưỡi.
- Bất thường về độ tập trung: nhân cố định ít tia xạ nhân giảm xạ (nhân lạnh). Nhân cố định nhiều tia xạ nhân tăng xạ (nhân nóng).

3.2. Các phương pháp thăm dò chức năng:

3.2.1. Định lượng hormon trong máu:

+ Định lượng T_3, T_4 toàn phần.

Định lượng nồng độ T_3, T_4 bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ - RIA hoặc miễn dịch enzyme - EIA. Trị số bình thường T_3, T_4 của các labo thay đổi tùy theo phương pháp định lượng.
Nồng độ bình thường (Bộ môn Sinh lý bệnh - Học viện Quân y).
T_3: 0,92 - 2,79 nmol/l.
T_4: 58,1 - 140,9 nmol/l.

+ Định lượng T_3, T_4 tự do (FT_3, FT_4)

Hormon tự do có thể định lượng sau khi tách rời khỏi các thành phần liên kết bằng phương pháp sắc ký.
Nồng độ bình thường:
FT_3: 3,5 - 6,5 pmol/l.
FT_4: 11,5 - 32,2 pmol/l.

+ Định lượng iod gắn với protein - PBI.

Nồng độ iod liên kết với protein phản ánh gián tiếp nồng độ hormon tuyến giáp trong huyết thanh. Nó được định lượng bằng phương pháp sắc ký. Bình thường: 4 - 7 mcg/100ml.
Tuy vậy, do dễ bị ảnh hưởng bởi lượng iod ngoại lai đem vào cơ thể, nên chỉ số này hiện nay ít được dùng.

+ Định lượng TSH.

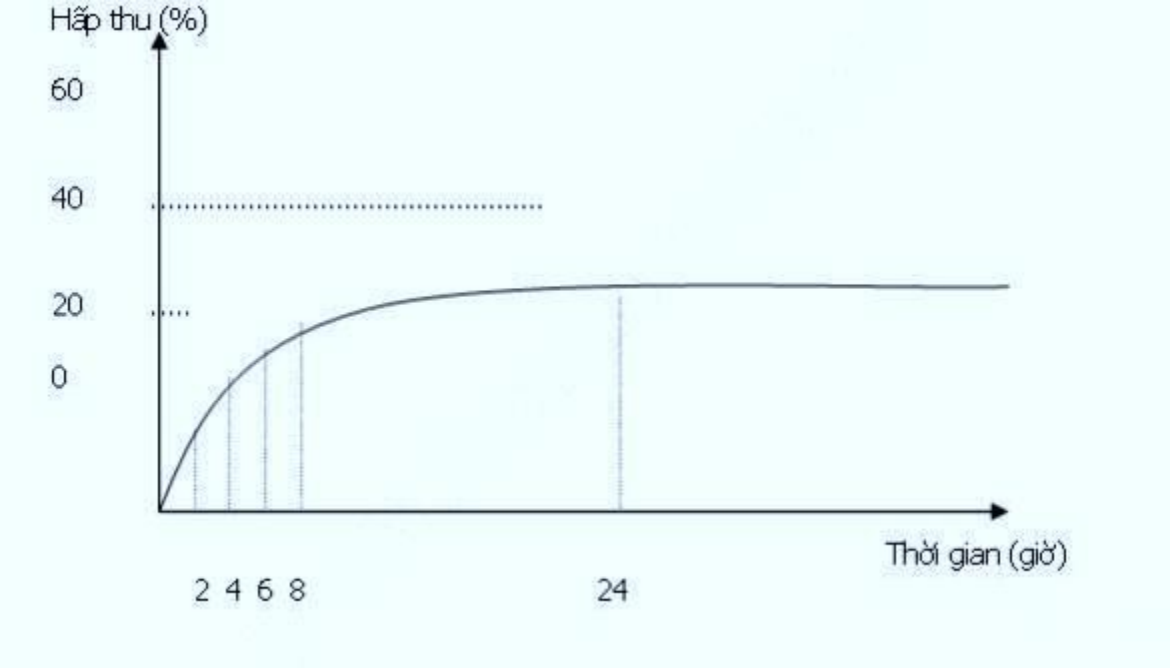
TSH được định lượng bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ. Tuy vậy, ở một số bệnh nhân, nồng độ TSH có thể rất thấp, do vậy phương pháp miễn dịch phóng xạ thường sử dụng sẽ không đủ độ nhạy để định lượng. Ngày nay người ta sử dụng phương pháp miễn dịch phóng xạ siêu nhạy để định lượng TSH, trị số bình thường: 0,3 - 5,5mU/l.

3.2.2. Thăm dò chức năng tuyến giáp bằng đồng vị phóng xạ và một số nghiệm pháp:

+ Độ tập trung iod phóng xạ.

Cho bệnh nhân uống 10 - 40 microCuri ^{131}I hoặc 500 microCuri ^{123}I lúc đói. Đo độ tập trung iod phóng xạ tại tuyến giáp sẽ biết được tỷ lệ iod uống vào được hấp thụ tại các thời điểm 2, 4, 6, 24 và 48 giờ sau uống, sẽ vẽ được đồ thị biểu diễn sự hấp thu. Tùy thuộc vào độ hấp thu cao hay thấp mà có thể đánh giá được chức năng tuyến giáp cường hay suy. Chỉ số bình thường: 2:

giờ-15%, 6 giờ: 25%, 24 giờ: 40%, sau đó đồ thị hầu như giữ hình cao nguyên.



Sơ đồ 17. Đồ thị biểu diễn độ tập trung I^{131} của tuyến giáp.

+ Các nghiệm pháp.
- Nghiệm pháp ức chế (Werner).
. Nguyên lý: So sánh đồ thị lần đo thứ nhất với lần đo thứ hai sau khi cho bệnh nhân uống 100 microgam T_3/ngày trong 7 ngày để ức chế tuyến giáp.
. Đánh giá: Bình thường, độ tập trung ở thời điểm 24 giờ đo lần thứ 2 giảm ít nhất 20% so với cùng thời điểm đo lần 1.
- Nghiệm pháp kích thích (Querido).
. Nguyên lý: sau khi xác định được đồ thị đo lần 1, tiêm bắp thịt 10 đơn vị quốc tế TSH/ngày, trong 3 - 6 ngày, sau đó đo lại.
. Đánh giá: Bình thường, độ cố định ở thời điểm giờ thứ 24 của lần đo sau tăng lên 20 - 50% so với cùng thời điểm của lần đo thứ nhất, hoặc định lượng T_4 trước và sau tiêm TSH. Bình thường T_4 tăng khoảng 50% so với giá trị lúc đầu.

3.2.3. Một số xét nghiệm khác:

+ Đo chuyển hoá cơ sở (CHCS).

Xác định mức độ tiêu hao ôxy của một người trong trạng thái nghỉ ngơi. Để chuẩn bị đo CHCS, người bệnh cần được nghỉ ngơi, chế độ ăn không có protit, lipid trong một ngày trước đó. Chỉ số CHCS bình thường là -10% ® +10%. Trên thực tế, xét nghiệm này rất dễ sai số vì khó thực hiện đầy đủ các yêu cầu về chuẩn bị bệnh nhân trước khi làm xét nghiệm. Xu hướng ngày nay là

không dùng xét nghiệm này.
+ Phản xạ đồ gân gót (PXĐ).
Phản xạ đồ gân gót đo tốc độ dãn của gân gót (gân Asin). Người ta tính PXĐ (thời gian phản xạ) kể từ lúc gõ vào gân gót cho tới khi gân gót dãn ra được một nửa. Trị số trung bình là 244 ± 23,6ms (200 - 300ms) (Mai Thế Trạch - 1971). Thời gian phản xạ < 220ms trong cường giáp và dài > 380ms trong suy giáp. Tuy vậy, PXĐ gân gót có thể bị ảnh hưởng bởi một số bệnh cơ, thần kinh và một số thuốc.
+ Thử nghiệm TRH.
Tiêm tĩnh mạch 200 microgam TRH gây tăng nồng độ TSH ở khoảng 5 - 25 mU/l sau 15 - 30 phút và trở lại mức cơ sở trong khoảng 120 phút.
+ Định lượng kháng thể kháng tuyến giáp.
Ở bệnh nhân có bệnh lý tuyến giáp có thể xác định được một số kháng thể bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ như: kháng thể kháng microsome, kháng thể kháng thyroglobulin, kháng thể kháng thụ cảm thể TSH (TRAb).
+ Chẩn đoán tế bào học.
Sử dụng phương pháp chọc hút bằng kim nhỏ, nhất là với bướu nhân. Dựa vào chọc hút tế bào có thể chẩn đoán được các thể bướu nang, đặc hoặc hỗn hợp, đồng thời có thể xác định được bản chất của bệnh lý tuyến giáp: viêm, ung thư…

5. TRIỆU CHỨNG HỌC TUYẾN THƯỢNG THẬN

1. Giải phẫu và sinh lý tuyến thượng thận.

1.1. Giải phẫu:
Tuyến thượng thận là một tuyến nội tiết nhỏ nằm sau phúc mạc, giống như hình chóp nón nằm áp sát cực trên của quả thận hai bên, nặng 5 - 6 gam, rộng 3 - 5cm, cao 2 - 4cm.
Tuyến thượng thận được chia làm 2 phần: vỏ và tủy.
+ Vỏ thượng thận:
Vỏ thượng thận được chia 3 lớp: lớp ngoài cùng là lớp cầu hay còn gọi là lớp cung, giữa là lớp bó, trong cùng là lớp lưới.
- Lớp cầu: gồm các tế bào chứa ít lipid, nằm ngang dưới bao, tiết ra aldosteron.
- Lớp bó: dày nhất, gồm các tế bào song song chứa nhiều lipid hơn, tiết cortisol và corticosteron (hydrocortison).
- Lớp lưới: ở phía trong cùng, nối liền với nhau thành một lưới không đều nhau tiết ra androgen (hormon sinh dục).
+ Tủy thượng thận: màu hơi phớt hồng, tiết ra adrenalin và noradrenalin.

1.2. Sinh lý:

+ Sinh lý vỏ thượng thận:

- Aldosteron (corticoid khoáng): là một hormon liên quan đến chuyển hoá các chất điện giải. Ở người bình thường, aldosteron làm tăng đào thải K^+, H^+; Na^+ được tái hấp thu ở ống lượn xa. Trong trường hợp bệnh lý, khi tuyến thượng thận tiết quá nhiều aldosteron (cường chức năng thượng thận), K^+ bị đào thải ra ngoài nhiều, còn Na^+ được tái hấp thu mạnh, dẫn đến tăng Na^+ huyết, giảm K^+.

Tóm lại: Khi tiết nhiều aldosteron dẫn đến ứ muối và giữ nước mà hậu quả là tăng huyết áp (hội chứng Conn).

Ngược lại, khi bị suy chức năng tuyến thượng thận thì aldosteron tiết sẽ ít hơn, ion Na^+ không được tái hấp thu ở ống thận; K^+ và H^+ không được đào thải ra ngoài nên dẫn đến tăng K^+máu (gặp trong bệnh Addison).

- Cortisol (hydrocortison): tham gia vào quá trình chuyển hoá protid, glucid và lipid, làm tăng tân tạo glucogen từ protid và lipid, tăng tích luỹ glucogen trong gan, làm tăng đường huyết, làm giảm bạch cầu ái toan (E), làm giảm K^+ máu vì làm ống thận tăng tiết K^+, làm tăng huyết áp, tăng tiết HCl và pepsin nên dễ bị loét dạ dày-tá tràng khi dùng corticoid, làm nhẽo cơ và teo do cơ làm tăng dị hoá protid, làm tăng hồng cầu và bạch cầu đa nhân trung tính (N), làm loãng xương (do làm giảm tái hấp thu Ca^{++} ở ruột, ức chế tạo cốt bào, làm tăng mỡ máu. Ngoài ra, cortisol còn có tác dụng chống viêm, chống dị ứng.

- Hormon sinh dục gồm: androgen, estrogen và progesteron.

. Ở nam giới: androgen có vai trò thứ yếu trong phát triển sinh dục.

. Ở nữ giới: estrogen có tác dụng đến sự phát triển dậy thì và giới tính, tăng mọc lông nách, lông mu.

Progesteron: tham gia vào quá trình tổng hợp cortisol. Ngoài ra, androgen còn có tác dụng tăng tổng hợp protein.

+ Sinh lý tủy thượng thận: 2 chất cơ bản của tủy thượng thận là adrenalin và noradrenalin.

- Adrenalin: có tác dụng làm tăng co bóp tim, làm cho tim đập nhanh, co mạch ngoại vi dẫn đến tăng huyết áp, giãn cơ phế quản, giãn đồng tử, co cơ mi mắt, làm co cơ tử cung lúc có thai, tăng chuyển hoá cơ sở và tăng huyết áp.

- Noradrenalin: có tác dụng co mạch gây tăng huyết áp là chính (tăng huyết áp kéo dài và mạnh hơn adrenalin).

2. Các hội chứng thường gặp.

2.1. Cường chức năng tuyến thượng thận:

+ Cường chức năng vỏ thượng thận:

- Hội chứng Conn (do cường aldosteron tiên phát).
- Hội chứng Cushing.
- Cường androgen.

+ Cường chức năng tủy thượng thận (u tủy thượng thận): hội chứng pheocromocytoma.

2.2. Suy chức năng tuyến thượng thận:
- Suy chức năng tuyến thượng thận cấp.
- Suy chức năng tuyến thượng thận mãn (Addison).

6. HÔN MÊ DO HẠ GLUCOSE MÁU’

1. Định nghĩa.

Hôn mê do hạ glucose máu là một rối loạn bệnh lý khi nồng độ glucose huyết thanh giảm < 3 mmol/l dẫn đến thiếu năng lượng mà trước hết là ở tế bào não.

2. Nguyên nhân.

- Do nhịn ăn.
- Do uống nhiều rượu, bia: vì rượu có tác dụng làm giảm tân sinh glucose ở gan.
- Do thuốc: dùng các thuốc hạ đường huyết quá liều (insulin, sulfonylurea, biguanid...), propanolol.
- Xơ gan, ung thư gan giai đoạn cuối; suy thận.
- U tụy (insulinoma) gây tăng tiết insulin.
- Suy thượng thận mãn.
- Suy chức năng tuyến yên.

3. Triệu chứng.

3.1. Lâm sàng:

- Mệt mỏi, nhức đầu, chóng mặt, tê bì 2 chi dưới.
- Vã mô hôi toàn thân, chân tay lạnh toát.
- Da tái nhợt nhạt.- Run chân tay.
- Nhịp tim nhanh, hồi hộp, đau ngực trái, huyết áp thấp.
- Cảm giác lo lắng bứt rứt, đói, đôi khi đói cồn cào, đau bụng vùng thượng vị.
- Buồn nôn, nôn, đi lỏng, yếu cơ.
- Đi lại loạng choạng, hay quên, lú lẫn.- Mắt nhìn mờ, nhìn đôi.- Có khi kích thích vật vã, co giật cục bộ toàn thân.- Mất trí nhớ, mất tri giác và hôn mê.

3.2. Cận lâm sàng:

- Glucose huyết thanh giảm < 3 mmol/l (xét nghiệm có giá trị nhất trong chẩn đoán hôn mê do hạ glucose huyết).
- Siêu âm ổ bụng để phát hiện u tụy.
- Định lượng insulin máu: có thể tăng khi có u tụy.
- CT scanner, cộng hưởng từ ổ bụng: có thể phát hiện khối u ở tụy.- SGOT, SGPT, bilirubin, prothrombin khi có xơ gan, ung thư gan.
- Định lượng các hormon của thượng thận khi có suy thận mãn (Addison) như định lượng cortisol, catecholamin máu và nước tiểu.- Định lượng GH (STH): giảm khi có suy chức năng tuyến yên.

7. HÔN MÊ DO NHIỄM TOAN CETON

1. Định nghĩa.

Hôn mê do nhiễm toan ceton là một biến chứng cấp tính trong bệnh đái tháo đường. Bệnh được đặc trưng bởi đường huyết tăng cao (thường > 20 mmol/l) pH máu giảm < 7,2, dự trữ kiềm < 15 mEq/l, ceton máu tăng và xuất hiện ceton nước tiểu. Nguyên nhân của hôn mê do nhiễm toan ceton máu là do thiếu insulin trầm trọng. Thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường típ

2. Nguyên nhân và yếu tố thuận lợi.

- Bệnh nhân đái tháo đường típ 1 không được điều trị hoặc không biết bị bệnh đái tháo đường.
- Đang điều trị nhưng tự động ngừng thuốc đột ngột.
- Liều insulin điều chỉnh không kịp thời (ít quá).
- Do nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não (xuất huyết não hoặc nhồi huyết não), hoại tử chi.
- Do điều trị các thuốc có tác dụng làm tăng đường máu như: corticoid, ACTH, DOCA, lợi tiểu thải muối (lasix, hypothiazid).
- Do phẫu thuật, chấn thương.
- Ăn quá nhiều glucid, uống nhiều rượu, bia.
- Nhiễm khuẩn, nhiễm virus.
- Có thai hoặc sinh đẻ.- Nôn, đi lỏng gây mất nước và điện giải.
- Nhiễm độc hormon giáp nặng.

3. Triệu chứng.

3.1. Lâm sàng:+ Giai đoạn khởi phát (giai đoạn tiền hôn mê):- Khởi phát từ từ, thường gặp ở người trẻ tuổi (đái tháo đường típ 1). Đôi khi xuất hiện đột ngột (do bệnh nhân tự ngừng inssulin đột ngột).- Triệu chứng thường gặp là ăn nhiều, khát và uống nhiều nước, gầy sút cân nhanh; cũng có khi chán ăn, ăn kém, buồn nôn, nôn hoặc đau bụng.- Dấu hiệu mất nước: da nhăn nheo, mắt trũng.+ Giai đoạn toàn phát (giai đoạn hôn mê nhiễm toan ceton nặng):- Rối loạn tri giác: ý thức lơ mơ, u ám hoặc mất ý thức hoàn toàn.- Khó thở do nhiễm toan chuyển hoá, thở sâu ồn ào, có thể có rối loạn nhịp thở Kussmaul, hơi thở có mùi ceton giống như mùi táo ủng và thối.- Có biểu hiện của mất nước nội bào (khát dữ dội, sút cân nhiều, niêm mạc khô).- Có biểu hiện của mất nước ngoại bào (da khô, nhăn nheo, dấu hiệu véo da (+), giảm trương lực nhãn cầu, huyết áp hạ, nhịp tim nhanh, trụy mạch).- Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, nôn, đi lỏng dẫn đến rối loạn nước và điện giải, đau bụng, đôi khi giống đau bụng ngoại khoa nhất là ở trẻ em.- Sốt có thể do mất nước nội bào hoặc do nhiễm trùng ở phổi, hoại tử chi, viêm đường tiết niệu hoặc nhiễm khuẩn huyết. Nhiệt độ có thể bình thường hoặc thấp trong trường hợp có nhiễm khuẩn Gram âm.

3.2. Cận lâm sàng:

- Đường máu tăng cao, đường niệu (+).- Ceton máu và ceton niệu (+) mạnh.- Na^+ máu giảm.- K^+ giảm, phospho máu giảm (nếu có suy thận thì K^+ máu có thể tăng).- Dự trữ kiềm giảm < 15 mEq/l, pH máu giảm < 7,2.- Urê, creatinin có thể tăng do suy thận.- Clo máu bình thường hoặc tăng (do tăng tái hấp thu tại ống thận).- Phosphat huyết thanh tăng trong giai đoạn đầu khi chưa được điều trị, sau điều trị sẽ giảm.- Amylaza máu tăng.- Hồng cầu, hematocrit tăng do máu cô.- Bạch cầu tăng có thể do nhiễm khuẩn hoặc máu lắng tăng.- Lipid máu tăng mà nguyên nhân do thiếu insulin dẫn đến giảm lipoprotein lipase; thiếu insulin dẫn đến tốc độ thanh lọc của lipid bị chậm lại và gan sẽ tăng sản xuất VLDL (very low density lipoprotein).- Điện tim: đoạn QT dài, sóng T dẹt hoặc âm tính, xuất hiện sóng u khi có hạ K^+ máu hoặc điện tim có hình ảnh của thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim.- Cấy máu, cấy nước tiểu (nếu nghi ngờ có sốt nhiễm khuẩn huyết).- Các xét nghiệm đông máu.- Thử hCG (nếu nghi ngờ có thai).- X quang tim-phổi: tìm các tổn thương ở phổi đi kèm (lao phổi hoặc viêm phổi).

8. HÔN MÊ TĂNG ÁP LỰC THẨM THẤU

1. Định nghĩa.

Hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu là một biến chứng cấp tính trong bệnh đái tháo đường. Bệnh được biểu hiện bằng đường huyết cao, áp lực thẩm thấu tăng > 320 mosmol/l, pH máu > 7,2, tăng Na^+ máu và không có nhiễm toan ceton. Hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu thường gặp ở

bệnh nhân đái tháo đường típ

2. Nguyên nhân

- Do nhiễm khuẩn.- Chấn thương hoặc phẫu thuật.- Nôn nhiều, đi lỏng, mất nước.- Tai biến mạch máu não.- Dùng thuốc lợi tiểu thải muối (lasix, hypothiazid).- Dùng corticoid, thuốc ức chế thụ cảm thể bêta, thuốc ức chế miễn dịch.Các thuốc trên có thể làm tăng glucose huyết và giảm tiết insulin.

3. Triệu chứng

3.1. Lâm sàng:

Triệu chứng mất nước nặng do đái nhiều, da khô nhăn nheo, mắt trũng.
- Ý thức u ám, rối loạn tri giác và đi dần vào hôn mê.
- Vật vã hoặc co giật.
- Mất cảm giác hoặc vận động, mất phản xạ gân xương.
- Buồn nôn hoặc nôn, đi lỏng.
- Sốt có thể có do nhiễm trùng hoặc do rối loạn điều hoà thân nhiệt.
- Mất nước nặng sẽ dẫn đến máu cô và có thể xảy ra tắc mạch.

3.2. Cận lâm sàng:

- Đường máu tăng cao 25 - 30 mmol/l.
- Áp lực thẩm thấu máu tăng > 320 mosmol/l (bình thường < 320 mosmol/l).
- Na^+, Cl^- máu tăng.
- Urê, creatinin máu tăng có thể do suy thận chức năng.
- K^+có thể bình thường, giảm hoặc có thể tăng khi có suy thận.
- Ceton máu và nước tiểu âm tính.
- Magiê huyết tăng lúc đầu, sau có thể giảm; phospho máu giảm.
- Hồng cầu tăng, hematocrit tăng (có thể do mất nước dẫn đến máu cô).
- pH máu, dự trữ kiềm máu bình thường.
- Lipid máu có thể tăng.
- X quang tim-phổi có thể phát hiện lao phổi.
- Điện tim: QT kéo dài, xuất hiện sóng u, T dẹt hoặc âm tính khi có hạ K^+ máu; sóng T cao khi có tăng K^+.

9. HỘI CHỨNG CUSHING

1. Định nghĩa.

Hội chứng Cushing là tình trạng cường chức năng vỏ thượng thận tiên phát (do u hoặc cường sản) gây tăng tiết quá nhiều glucocorticoid.
Nếu do u hoặc cường tiết ACTH của thùy trước tuyến yên gọi là bệnh Cushing. Bệnh thường gặp ở phụ nữ nhiều hơn ở nam giới.

2. Nguyên nhân.

- U vỏ thượng thận (u lành hoặc ác tính) một hoặc hai bên.
- Cường sản vỏ thượng thận một hoặc 2 bên.
- U tuyến yên (u lành hoặc ác tính thùy trước tuyến yên gây tăng tiết ACTH).
- Điều trị corticoid liều cao kéo dài.
- Ung thư nhau thai, ung thư buồng trứng, ung thư tế bào ở phổi, khối u ở đại tràng, u tuyến ức mà bản thân các khối u này tiết một chất giống ACTH (hormon like).

Bệnh tuy có nhiều nguyên nhân nhưng hậu quả là gây cường tiết hormon của vỏ thượng thận, chủ yếu là cortisol, nên lâm sàng chúng ta sẽ gặp bệnh cảnh của hội chứng Cushing ngay khi thăm khám.

3. Triệu chứng.

3.1. Lâm sàng:

- Béo phì là triệu chứng thường gặp nhất, bệnh nhân tăng cân nhanh, phân bố mỡ không đồng đều chủ yếu ở mặt làm cho bệnh nhân có bộ mặt "tròn như mặt trăng rằm", sau gáy có bờm mỡ dưới da trông giống lưng lạc đà, tăng tích mỡ ở ngực, bụng. Ngược lại, chân tay nhỏ, khẳng khiu (mỡ ít tập trung ở vùng này làm cho cơ thể mất cân đối (béo từ mông lên đến mặt, chân tay khẳng khiu). Tuy nhiên có một số trường hợp tăng cân ít hoặc không tăng cân.
- Mụn trứng cá ở mặt, toàn thân.
- Lông nách, lông mu mọc nhiều, ở mặt và toàn thân hệ thống lông cũng phát triển, tóc rậm, đôi khi nữ giới có nhiều ria mép giống đàn ông. Nguyên nhân do tăng tiết nhiều androgen.
- Da khô từng mảng, dễ xuất huyết khi va chạm, vết rạn da màu tím hồng (stria) nằm sâu dưới da, thường xuất hiện ở bụng, dưới vú, mặt trong đùi, ít gặp hơn ở nách và chi trên, mỗi vết rạn rộng khoảng từ 1-2 cm. Đặc biệt các vết xước ở da thường lâu liền do nhiễm khuẩn hoặc nhiễm nấm.
- Xạm da có thể gặp mà nguyên nhân do tăng tiết kích hắc tố (cường tiết MSH) hoặc gặp ở một số trường hợp ung thư tăng tiết ACTH (hormon like).
- Tăng huyết áp: gặp hầu hết ở bệnh nhân có hội chứng Cushing (chiếm 70-80%) tăng huyết áp thường xuyên, liên tục, cả huyết áp tâm thu và tâm trương, tăng huyết áp lâu ngày nếu không được điều trị tích cực có thể đưa đến các biến chứng mắt, thận, tim, não gây tàn phế và tử vong.
- Uống nhiều, đái nhiều gặp khoảng 10-20% số bệnh nhân có đường máu tăng cao.
- Teo cơ hoặc yếu cơ gốc chi: nguyên nhân của teo cơ do giảm tổng hợp hoặc tăng dị hoá protit, còn nguyên nhân dẫn đến yếu cơ gốc chi là do hạ K^+ máu.
- Đau xương do loãng xương thường thấy ở cột sống, xương sườn và các xương dài, có thể gãy xương bệnh lý ở xương sống hoặc xương sườn, xẹp đốt sống phát hiện được nhờ chụp X quang.
- Tiêu hoá: tăng tiết HCl và pepsin của dạ dày nên thường hay bị loét dạ dày, hành tá tràng (đa toan, đa tiết).

- Hô hấp: do cortisol làm giảm sức đề kháng của cơ thể nên bệnh nhân dễ bị viêm phổi, lao phổi, nhiễm trùng khó liền, dễ bị nhiễm khuẩn huyết.
- Thận: dễ bị sỏi thận do tăng đào thải canxi qua đường niệu nên dễ gây lắng đọng ở đường tiết niệu dẫn đến sỏi, cơn đau quặn thận có thể gặp.
- Tâm-thần kinh: hay cáu gắt, dễ xúc cảm, bồn chồn, lo lắng, trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, giảm trí nhớ, hay quên, có lúc hưng phấn hoặc loạn thần.
- Rối loạn sinh dục: liệt dương hoặc thiểu năng sinh dục ở nam giới; ở nữ có thể gặp rối loạn kinh nguyệt hoặc mất kinh.

3.2. Cận lâm sàng:

+ Đường huyết tăng gặp ở 10-20% trường hợp, đường niệu (+).
+ Một số ít trường hợp có thể thấy hồng cầu tăng, huyết sắc tố tăng, dung tích hồng cầu tăng, bạch cầu bình thường, lympho giảm, bạch cầu ái toan giảm.
+ Canxi máu bình thường, canxi niệu tăng, phospho máu bình thường hay hơi giảm, ion kali và clo giảm.
+ Các xét nghiệm hormon:
- Corticosteroid máu tăng.
- 17hydroxycorticosteroid nước tiểu trong 24h tăng.
- 17cetosteroid nước tiểu trong 24h tăng rất cao khi có khối u ác tính (carcinoma) vỏ thượng thận, có thể giảm hoặc bình thường khi có u lành (adenoma), trong cường sản vỏ thượng thận có thể bình thường hoặc hơi tăng.
+ Các xét nghiệm để chẩn đoán phân biệt giữa hội chứng Cushing và bệnh Cushing (do cường thùy trước tuyến yên).
- Định lượng ACTH bằng miễn dịch phóng xạ:
. Định lượng ACTH: nếu dưới 5pg/ml thì có thể chẩn đoán là u tuyến thượng thận, hội chứng Cushing do thuốc hoặc cường sản vỏ thượng thận.
. Nếu ACTH tăng > 10pg/ml thì có thể nghĩ tới u tuyến yên hoặc khối u ở nơi khác làm tăng tiết ACTH.
- Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethason liều cao:
Ngày đầu tiên lấy nước tiểu 24h, xét nghiệm cortisol tự do, 17hydroxycorticosteroid và đo một mẫu cortisol máu lúc 8h. Ngày thứ 2 và 3 cho bệnh nhân uống dexamethason 2mg/6h. Sẽ có 2 khả năng xảy ra:
. Nếu là bệnh Cushing khi cortisol máu và 17hydroxycorticosteroid nước tiểu 24h giảm từ 50% trở lên.
. Nếu là hội chứng Cushing thì các xét nghiệm trên không giảm.
+ X quang thượng thận có bơm hơi sau phúc mạc hoặc chụp thận có bơm thuốc cản quang có thể phát hiện thấy khối u thượng thận.
+ Chụp CT scanner thượng thận.
+ Chụp cộng hưởng từ: khi thấy khối u nhỏ, có thể đo được kích thước và vị trí khối u.

+ Chụp hố yên: có thể thấy hố yên giãn rộng (bệnh Cushing).
+ X quang cột sống và xương chậu: có thể thấy hình ảnh loãng xương, xẹp cột sống.
+ X quang thận thường: có thể thấy hình ảnh sỏi thận-tiết niệu.
+ X quang tim-phổi: thất trái giãn nếu tăng huyết áp lâu ngày, hoặc hình ảnh của lao, viêm phổi.
+ Siêu âm thượng thận: có thể phát hiện thấy khối u một hoặc cả hai bên.
+ Điện tim: có thể thấy dày thất trái, sóng T thấp, dẹt, có thể thấy xuất hiện sóng u do hạ kali máu.

10. CƯỜNG ALDOSTERON TIÊN PHÁT

1. Định nghĩa.

Hội chứng cường aldosteron tiên phát là những rối loạn về lâm sàng và sinh hoá do vỏ thượng thận tiết quá nhiều aldosteron.

2. Nguyên nhân.

- Do u lành (adenoma) vỏ thượng thận.
- Do khối u ác tính (carcinoma) vỏ thượng thận.
- Cường sản lớp cầu của vỏ thượng thận: có thể một bên hoặc 2 bên.

3. Triệu chứng.

3.1. Lâm sàng:

- Triệu chứng đầu tiên là bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi, nhức đầu, hồi hộp, khát và uống nhiều nước, đái nhiều.
- Cảm giác tê bì như kiến bò ở 2 chân, chuột rút, nhẽo cơ, bụng chướng, rối loạn tiêu hoá.
- Triệu chứng phù có thể thấy nhưng ít gặp.
- Nhược cơ hoặc liệt cơ chu kỳ (chủ yếu ở 2 chi dưới). Liệt xuất hiện đột ngột và có thể mất đi nhanh (sau vài giờ hoặc vài ngày), có thể đau cơ hoặc cứng cơ. Các dấu hiệu trên xuất hiện là do mất K^+. Nếu mất K^+ nặng có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim và suy tim.
- Nếu nhiễm kiềm nặng hoặc hạ K^+ máu nhiều có thể thấy cơn co cứng cơ (cơn tetani), dấu hiệu Chvostek (+), Trousseau (+).

Để phát hiện dấu hiệu Chvostek có thể dùng tay hoặc búa phản xạ gõ nhẹ vào đường nối nhân trung với gò má (bình thường không thấy cơn co cứng cơ tetani xuất hiện). Trong trường hợp bệnh lý có thể xuất hiện co cứng cơ quanh mép làm cơ môi, mép bên đó bị giật.

Dấu hiệu Trousseau: dùng một dây garô buộc cánh tay lại như khi lấy máu tĩnh mạch (hoặc lấy bao bọc tay của máy đo huyết áp bơm lên tối đa). Ngay 1-2 phút đầu đã gây co cứng bàn tay như trong cơn tetani.

3.2. Cận lâm sàng:

- K^+ máu giảm.
- Na^+ máu tăng.
- Tỷ trọng nước tiểu giảm.
- pH máu, dự trữ kiềm có thể giảm.
- Aldosteron máu và nước tiểu tăng cao.
- pH nước tiểu tăng (nước tiểu kiềm).
- Nghiệm pháp dung nạp glucose có thể (+) (nguyên nhân do K^+ trong máu giảm sẽ ức chế tuyến tụy giải phóng insulin, thiếu insulin sẽ làm cho đường huyết tăng).
- Thử nghiệm bằng aldacton: cho bệnh nhân uống 200-300mg aldacton (spironolacton) trong 6 - 7 ngày. Nếu là cường aldosteron thì K^+ sẽ trở về bình thường.
- Nghiệm pháp ức chế bằng DOCA (deroxycorticosteron acetat): ở người bình thường sau khi tiêm DOCA sẽ ức chế tiết aldosteron, ở bệnh nhân có tăng aldosteron tiên phát không thấy thay đổi sau khi tiêm DOCA.
- Nghiệm pháp truyền tĩnh mạch NaCl.

Truyền NaCl 0,9% ´ 2 lít/2-4h.

Định lượng aldosteron, cortisol máu trước và sau khi truyền NaCl. Nếu aldosteron/cortisol > 3 thì nghĩ đến u (adenoma) tuyến thượng thận gây tăng tiết aldosteron.

- Điện tim:

. Có biểu hiện của dày thất trái (trục trái, $R_{V6} > R_{V5} > 25$ mm; $R_{V5} + S_{V2} > 35$ mm).

. Có biểu hiện của hạ K^+ huyết (xuất hiện sóng u, sóng T dẹt hoặc âm tính.

- X quang tim-phổi: cung dưới trái (thất trái) có thể to do tăng huyết áp kéo dài, mỏm tim chúc xuống phía dưới (dấu hiệu của dãn thất trái).
- Chụp bơm hơi sau phúc mạc: có thể phát hiện thấy khối u thượng thận một hoặc cả hai bên.
- CT scanner hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) để phát hiện khối u thượng thận trong trường hợp khối u nhỏ, siêu âm không phát hiện được.

11. CƯỜNG CHỨC NĂNG BUỒNG TRỨNG

1. Định nghĩa.

Cường chức năng buồng trứng là tình trạng tăng tiết androgen, estrogen (folliculin) và progesteron ở buồng trứng.

2. Nguyên nhân.

- U lành hoặc ác tính ở buồng trứng.

- U tuyến thượng thận.
- U tuyến yên.

3. Triệu chứng.

3.1. Lâm sàng:

+ Lâm sàng của tăng androgen:
- Vô kinh.
- Rối loạn kinh nguyệt, kinh ít và thưa dần.
- Vú nhỏ lại (ngực lép).
- Âm hộ teo.
- Tử cung teo nhỏ.
- Rậm lông: hệ thống lông phát triển giống nam giới (nhiều râu ở mép, lông nhiều ở bụng, ngực và đặc biệt là bộ phận sinh dục, lông phát triển từ rốn đến xương mu).
- Cơ bắp phát triển.
- Giọng nói thay đổi giống nam giới.
- Âm vật và môi lớn phì đại.

+ Lâm sàng của tăng estrogen (folliculin):
- Dậy thì sớm: vú to, hệ thống lông phát triển.
- Cơ bắp phát triển nhanh.
- Rong kinh hoặc vô kinh.
- Băng kinh.

3.2. Cận lâm sàng:

- Nội soi, siêu âm tử cung, buồng trứng tìm khối u.
- Chụp CT scanner, cộng hưởng từ (MRI) tử cung, buồng trứng có thể phát hiện thấy khối u.
- X quang thượng thận, tuyến yên.
- Chụp CT scanner, MRI thượng thận, tuyến yên.
- Dịch âm đạo: cho thấy tăng các chỉ số nhân đông và tế bào.
- Sinh thiết niêm mạc tử cung: thấy quá sản tuyến-nang niêm mạc của tử cung.
- Tăng phenolstetoid và E_2 huyết tương.

12. CƯỜNG CHỨC NĂNG TUYẾN CẬN GIÁP

1. Đại cương về tuyến cận giáp.

1.1. Giải phẫu:

Cận giáp là những tuyến nhỏ, mỗi tuyến chỉ nặng khoảng chừng 30 - 50mg, hình hơi dài và dẹt,

mềm, mầu nâu hoặc vàng nâu.
Tổng số tuyến cận giáp là 4, bao gồm 2 tuyến cận giáp trên và 2 tuyến cận giáp dưới. Đôi khi có người có 5 - 6 tuyến cận giáp.
Tuyến cận giáp trên nằm ở lưng chừng mặt sau các thùy giáp trạng. Tuyến cận giáp dưới nằm ở ngay đầu cực dưới của các thùy giáp trạng, đôi khi có thể thấp hơn. Tuyến cận giáp có vỏ bọc riêng và có thể tách rời khỏi tuyến giáp, nối với tuyến bằng một bó mạch-thần kinh, bao gồm động mạch giáp dưới, đám rối tĩnh mạch, hạch lympho cổ, thần kinh giao cảm và các dây thần kinh quặt ngược.

1.2. Sinh lý học:

Tuyến cận giáp tiết ra parathyroid hormon (PTH). Thời gian bán rã của PTH rất ngắn, chỉ khoảng 10 phút đối với toàn bộ phân tử. PTH bị giáng hoá chủ yếu ở thận.
PTH tác dụng trên màng tế bào làm cho canxi đi vào tế bào một cách tích cực và dễ dàng hơn. PTH làm tăng canxi huyết và phosphat niệu. Hoạt động của PTH chủ yếu diễn ra tại xương, thận và ruột. Tại xương, với tác dụng gia tăng tốc độ thay thế xương trong đó tác dụng hủy cốt bào chiếm ưu thế. Ở thận, PTH tạo thuận lợi cho sự bài tiết hấp thu canxi ở ống thận, trong khi đó canxi niệu vẫn tăng. PTH làm giảm tái hấp thu phospho cũng như các H^+ và Mg^{++} ở ống thận. Ở ruột, PTH làm tăng sự hấp thu canxi.

1.3. Điều tiết hormon cận giáp:

Cân bằng nội môi đối với canxi được điều tiết bằng một cơ chế kiểm soát ngược âm tính không phụ thuộc tuyến yên. Chính nồng độ canxi ion hoá trong máu điều hoà sự tiết PTH của các tuyến cận giáp. Ngoài ra, còn một số các yếu tố khác tham gia vào điều hoà nồng độ PTH như magiê, các chất chuyển hoá của vitamin D, nồng độ AMP vòng của các tế bào cận giáp.
Khi thiếu magiê nặng, ở máu sẽ xảy ra giảm canxi huyết và PTH trong máu. Nồng độ 1-25 dihydroxycholecanxiferol trong máu có xu hướng làm giảm tiết PTH.
PTH chỉ tham gia một phần vào sự cân bằng nội môi của canxi-phospho, ngoài ra còn có canxitonin và vitamin D cũng có ảnh hưởng đối với chuyển hoá này.

2. Cường chức năng tuyến cận giáp.

2.1. Định nghĩa:

Cường cận giáp là hội chứng bệnh lý chuyển hoá liên quan đến sự tiết hormon quá mức của các tuyến cận giáp do u hoặc cường sản tuyến.

2.2. Nguyên nhân:

+ Nguyên nhân tại tuyến.
- Adenoma.
- Tăng sản tuyến cận giáp.
- Ung thư (carcinoma).
+ Nguyên nhân nằm ở ngoài tuyến cận giáp.
- Carcinoma tuyến giáp.
- Pheochromocytoma.

- Chiếu tia xạ vùng cổ.
- Sau điều trị bằng líthium carbonat.

2.3. Cơ chế bệnh sinh:

Hormon tuyến cận giáp tiết quá nhiều sẽ tác động lên xương làm tăng hoạt tính huỷ cốt bào. Trong quá trình hủy cốt bào, axít citric được tiết ra gây tình trạng toan hoá tại chỗ và dẫn đến huy động phospho và canxi từ xương vào máu. Thiếu canxi và phospho ở xương tạo thành các nang xương, thay thế tổ chức xương bằng tổ chức xơ, xương bị mềm, dễ uốn cong, dễ gẫy. Hormon cận giáp ức chế tái hấp thu phospho ở ống lượn gần, tăng bài tiết phospho theo nước tiểu gây giảm nồng độ phospho trong máu. Do vậy, cơ thể sẽ điều động phospho vô cơ từ xương vào máu. Ngược lại, hormon cận giáp ngăn cản bài tiết canxi qua thận gây tăng canxi máu. Tăng canxi máu sẽ làm giảm hưng phấn thần kinh, làm giảm trương lực cơ.

Do tăng canxi máu dẫn đến tăng canxi niệu sẽ ức chế tác dụng của ADH tại ống lượn xa và ống góp gây đái nhiều, uống nhiều (đái tháo nhạt thứ phát do thận). Mặt khác, tăng canxi máu và nước tiểu còn là nguyên nhân của sỏi thận, vôi hoá thận.

2.4. Lâm sàng:

2.4.1. Biểu hiện tại thận:

Cơn đau quặn thận do sỏi là một trong những triệu chứng hay gặp. Có tới 80% bệnh nhân cường chức năng tuyến cận giáp bị sỏi thận. Thường là sỏi oxalat canxi, sỏi phosphat canxi rất hiếm gặp. Có thể thấy nốt vôi hoá thận trên X quang ổ bụng. Đa số bệnh nhân khát và đái nhiều, đôi khi đái ra máu. Một số bệnh nhân sỏi thận sẽ có biến chứng viêm thận-bể thận, suy thận và teo thận.

2.4.2. Biểu hiện tại xương:

Thể điển hình nhất có các biểu hiện về xương mà trước đây được gọi là viêm xương xơ và nang hoá. (Bệnh Von Recklinghausen xương - osteitis fibrosa cystica).

+ Triệu chứng lâm sàng.

Đau ở các xương dài, cột sống, xương chậu. Tính chất đau vừa phải, có khi đau buốt tới xương, có thể xảy ra gãy xương tự nhiên, lâu liền. Răng rụng sớm, biến dạng ở xương xảy ra muộn hơn. Cũng có thể tăng axit uric máu gây bệnh Gút thực thể với đầy đủ các biểu hiện của bệnh.

2.4.3. Biểu hiện thần kinh-cơ:

Có thể yếu cơ mức độ trung bình hoặc nặng gây khó khăn khi vận động, cơ bị teo. Yếu cơ còn có thể do thoái hoá thần kinh.

Đa số bệnh nhân rất mệt mỏi, lo lắng, trầm cảm, có thể lú lẫn, trí nhớ giảm, dễ bị ức chế, tăng phản xạ thần kinh. Các triệu chứng tâm thần có thể xuất hiện rất đa dạng từ ức chế mức độ nhẹ đến loạn thần nặng.

2.4.4. Biểu hiện tiêu hoá:

Chán ăn, buồn nôn, đau thượng vị, táo bón, có thể loét dạ dày-hành tá tràng với đặc điểm hay bị tái phát; viêm tụy bán cấp hoặc cấp tính.

2.4.5. Các biểu hiện khác:

Ở một số bệnh nhân có tăng huyết áp có lẽ liên quan đến thận. Trên điện tim có QT ngắn lại. Ngoài canxi hoá ở thận, có thể gặp canxi hoá thành động mạch lớp áo giữa, ở mô kẽ, rải rác đôi khi ở mắt, da gây ngứa.

Thể trạng chung thường là mệt mỏi, sút cân, có thể thiếu máu do xơ hoá tủy xương.

2.5. Cận lâm sàng:

- Canxi ion hoá tăng trên 2,75 mmol/l, nồng độ Ca^{++} có giá trị hơn canxi toàn phần.
- Nồng độ hormon cận giáp (PTH) tăng.
- Canxi niệu/24 giờ tăng.
- Chlorid máu tăng, tỷ lệ chlorid/phosphat > 33.
- Triệu chứng X quang: Mất chất vôi, tiêu xương khu trú, canxi hoá sụn khớp.

Bàn tay: vết trợt dưới cốt mạc theo chiều dọc của xương hình ảnh vết bấm móng tay. Núm tua ở đầu xương ngón tay bị biến mất, xương rỗ như tổ ong. Cốt mạc xương mỏng, canxi hoá ở khớp xương cổ tay.

Xương sọ: tạo ra những hang nhỏ rải rác, mất đường viền hốc răng và răng.

Xương chậu: canxi hoá khớp mu hoặc có hình khuyết.

Cột sống: có hình bánh mì kẹp thịt (Sandwich) với thân đốt sống mất chất vôi và lắng đọng ở các mặt đốt sống.

Xương chày có từng lớp như tờ giấy; loãng xương rải rác, nhuyễn xương. Do có sự lắng đọng các tinh thể pyrophosphat canxi vào bao hoạt dịch khớp gây ra giả Gút.

13. CƯỜNG CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP

1. Định nghĩa.

Cường chức năng tuyến giáp là hội chứng bệnh lý gây ra do tăng nồng độ hormon tuyến giáp (T_3, T_4) trong máu dẫn đến những thay đổi ở các cơ quan và tổ chức.

2. Nguyên nhân.

2.1. Nguyên nhân hay gặp:

+ Bệnh Basedow.
+ Bệnh Basedow ở trẻ sơ sinh.
+ Viêm tuyến giáp sau đẻ.
+ Viêm tuyến giáp thầm lặng.
+ Bướu tuyến giáp thể nhân có nhiễm độc (bệnh Plummer).
+ Adenoma gây nhiễm độc.

2.2. Nguyên nhân hiếm gặp:

+ Hiện tượng iod-Basedow (iod-Basedow phenomenon).
+ Sau dùng amiodaron (cordaron).
+ Viêm tuyến giáp bán cấp de Quervain .
+ Viêm tuyến giáp Hashimoto.
+ Giả cường chức năng giáp (factitious hyperthyroidism) do dùng hormon tuyến giáp.
+ Cường chức năng tuyến giáp liên quan đến hCG.
- Chửa trứng (hydatidiform mole).
- Ung thư nhau thai (choriocarcinoma).
+ Bướu giáp do nang noãn sào (cường giáp do các u quái giáp buồng trứng) struma ovarii.
+ Carcinoma tuyến giáp.
- Tại chỗ.
- Di căn từ nơi khác đến.
+ Cường giáp do hội chứng cận u (paraneoplastic hyperthyroidism).
+ Suy vùng dưới đồi-tuyến yên.
- Hiện tượng kháng chọn lọc tuyến yên đối với hormon tuyến giáp.
- Adenoma tiết nhiều TSH.

3. Lâm sàng.

+ Rối loạn điều hoà thân nhiệt:
Do dư thừa hormon tuyến giáp dẫn đến tổn thương ở mô và rối loạn chuyển hoá. Tăng chuyển hoá gây cảm giác nóng, có thể gây sốt nhẹ $37^{o}5$ - $38^{o}C$, người bệnh luôn nóng, thích tắm nước lạnh. Bàn tay ấm, ẩm như mọng nước - bàn tay "Basedow" .
+ Rối loạn chuyển hoá:
Bệnh nhân uống nhiều và khát nhiều, thích uống nước lạnh, thường đi tiểu nhiều. Ăn nhiều, mau đói, cũng có thể ăn vẫn bình thường hoặc kém đi. Đa số gầy sút cân nhanh, ở một số ít bệnh nhân nữ trẻ tuổi có khi không sút cân, thậm trí còn tăng cân nghịch thường.
Khoảng 50% bệnh nhân có các triệu chứng rối loạn tiêu hoá dạng tiêu chảy không kèm theo đau quặn, có khi tới 5 - 10 lần/ngày. Nếu là người bị táo bón thường xuyên trước khi bị bệnh thì nay phân trở lại bình thường. Khi mới bị bệnh có thể tăng tiết dịch dạ dày, với thể nặng và bệnh kéo dài có thể vô toan. Các triệu chứng tiêu hoá trên là do tăng nhu động ruột và giảm chức năng tiết của các tuyến thuộc ống tiêu hoá. Bệnh nặng có thể gây giảm protein huyết tương, rối loạn tổng hợp và phân hủy cholesterol. Những rối loạn trên đây cuối cùng đưa đến loạn dưỡng và xơ gan. Vàng da có thể xuất hiện và là tiền triệu của tình trạng loạn dưỡng gan cấp. Chức năng tiết của tuyến tụy cũng có thể bị rối loạn gây tăng đường máu.
- *Biểu hiện tim mạch:*
Rối loạn chức năng tim mạch là những thay đổi xuất hiện sớm, rõ nét, nhất khi bị Basedow. Hormon tuyến giáp ảnh hưởng đến chức năng tim mạch thông qua 3 cơ chế chủ yếu:
. Hormon tuyến giáp trực tiếp tác động lên tế bào cơ tim.
. Tương tác giữa hocmon tuyến giáp và hệ thần kinh giao cảm.

. Tác động gián tiếp lên tim thông qua sự thay đổi tuần hoàn ngoại vi và tăng tiêu thụ oxy ở ngoại biên.
Các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng tim mạch có thể chia thành các hội chứng sau:
- Hội chứng tim tăng động: biểu hiện hồi hộp đánh trống ngực, cảm giác nặng ngực. Nhịp tim nhanh là triệu chứng sớm nhất và hầu như bao giờ cũng có, mạch nhanh thường xuyên, kể cả lúc nghỉ và khi ngủ, tần số giao động 90 - 140ck/phút. Nếu mức độ nặng mạch có thể >140 ck/phút. Các cơn nhịp nhanh tiến triển kiểu Bouveret, nhịp nhanh trên thất có thể gặp. Đa số là nhịp nhanh xoang song có thể loạn nhịp dưới dạng ngoại tâm thu nhĩ hoặc thất.
Tình trạng tim tăng động được biểu hiện bằng mạch căng, rộng và nảy giống như trong hở van động mạch chủ, rõ nhất là đối với động mạch cảnh và động mạch chủ bụng, mỏm tim thường đập mạnh và dễ nhìn thấy.
Huyết áp tâm thu có thể tăng, huyết áp tâm trương bình thường hoặc giảm làm hiệu số huyết áp rộng ra.
Nghe tim có thể thấy tiếng T_1 đanh ở mỏm tim, T_2 đanh tách đôi ở nền tim, đôi khi có tiếng thổi tâm thu cơ năng ở mỏm tim hoặc ở liên sườn III - IV cạnh ức trái do tăng cung lượng tim và tăng tốc độ dòng máu.
Biểu hiện tình trạng tim tăng động trên điện tim thường là : tăng biên độ của các sóng P, R, T; đoạn PQ ngắn lại có thể xuất hiện hội chứng Wolf-Parkinson-White, tăng chỉ số Sokolow- Lyon thất trái mà không có dày thất trái.
- Hội chứng suy tim và rung nhĩ:
Nếu bệnh nặng và kéo dài có thể gây suy tim và/hoặc rung nhĩ. Rối loạn huyết động là biểu hiện thường gặp, xuất hiện sớm, nếu rối loạn huyết động nặng, kéo dài sẽ dẫn đến suy tim. Trong suy tim do bệnh Basedow, cung lượng tim tăng có thể lên tới 8 - 16 lít/phút. Suy tim thường hay xuất hiện ở bệnh nhân cao tuổi hoặc đã bị bệnh tim trước khi nhiễm độc giáp. Tim to chủ yếu là thất trái, tăng tỷ lệ trọng lượng tim so với trọng lượng cơ thể do cơ tim phì đại. Tuy vậy, do có tăng cung lượng tim nên triệu chứng suy tim trên lâm sàng thường nghèo nàn, không điển hình. Ở bệnh nhân suy tim do Basedow vẫn còn biểu hiện của hội chứng tim tăng động. Tăng cung lượng tim lâu ngày sẽ làm cho tim phì đại, nhất là đối với thất trái và làm cho công của cơ tim tăng lên, dẫn đến tăng nhu cầu về oxy đối với cơ tim. Dự trữ ôxy của cơ tim thường là hạn hẹp vì hiệu số động-tĩnh mạch về oxy nói chung thấp hơn nhiều so với các cơ vân khác. Tăng công của cơ tim sẽ làm cho dự trữ vành giảm, đặc biệt trên những bệnh nhân lớn tuổi đã có xơ vữa động mạch vành, làm hẹp lòng động mạch có thể gây cơn đau thắt ngực. Cơn đau thắt ngực có thể gặp kể cả khi nghỉ và gắng sức. Cơn đau thắt ngực sẽ giảm đi hoặc khỏi hẳn sau khi bệnh nhân trở về trạng thái bình giáp. Nhồi máu cơ tim trong bệnh Basedow rất hiếm gặp.
Rung nhĩ là một biến chứng có thể gặp trong nhiễm độc giáp. Khác với rung nhĩ có nguyên nhân do các bệnh tim mạch, rung nhĩ do cường chức năng tuyến giáp có một số đặc điểm sau:
. Lúc đầu chỉ là kịch phát trong thời gian ngắn, sau đó tái phát nhiều lần và trở nên thường xuyên.

. Nếu như trước đây cho rằng rung nhĩ trong Basedow không gây huyết khối thì những nghiên cứu gần đây cho thấy không hẳn như vậy, huyết khối vẫn có thể xảy ra và có thể gây tắc mạch. Rung nhĩ do Basedow thường gặp ở bệnh nhân cao tuổi hoặc trên nền vữa xơ động mạch, bệnh van tim, tăng huyết áp. Rung nhĩ có thể hết khi bình giáp. Tuy vậy, một số bệnh nhân rung nhĩ còn tồn tại cả khi đã bình giáp. Nếu sau 4 tháng bình giáp mà rung nhĩ còn tồn tại thì rất khó có khả năng điều trị trở về nhịp xoang được.

+ Thần kin- tinh thần-cơ:

Triệu chứng thần kinh-tinh thần-cơ là những biểu hiện sớm và dễ nhận biết.

Bệnh nhân bồn chồn, tính tình hay thay đổi, dễ nổi nóng, giận dữ song có thể cũng dễ xúc động.

Tổn thương thần kinh trung ương được xem như một bệnh lý não do nhiễm độc hormon tuyến giáp, bệnh nhân thường đau đầu, chóng mặt, sợ ánh sáng, rối loạn giấc ngủ, tăng phản xạ gân-xương, xuất hiện các phản xạ dị thường, đôi khi có liệt và teo cơ.

Bệnh nhân thường mệt mỏi cả về thể lực lẫn trí lực, khả năng lao động giảm sút, có thể kèm theo các rối loạn vận mạch: đỏ mặt từng lúc, toát mồ hôi

Run tay tần số cao, biên độ nhỏ, thường run đầu ngón, có thể run cả lưỡi, đầu, môi, chân. Run thường xuyên không thuyên giảm khi tập trung vào một việc khác, mức độ run phụ thuộc vào mức độ của bệnh.

Biểu hiện tổn thương cơ ở các mức độ khác nhau, có thể mỏi cơ, yếu cơ, nhược cơ và liệt cơ. Tổn thương cơ hay gặp ở bệnh nhân nam giới, có đặc điểm tiến triển từ từ, ngày càng nặng. Có thể có teo cơ, đặc biệt ở các vùng cơ gốc chi (vai, đùi). Khi có nhược cơ kết hợp với bệnh Basedow thì yếu cơ chủ yếu là các cơ tham gia vận động nhãn cầu, cơ nhai, nuốt và nói. Trường hợp nặng có thể liệt cơ hô hấp và là nguyên nhân gây tử vong.

Liệt cơ chu kỳ do nhiễm độc giáp thường gặp ở những thể Basedow nặng, bệnh kéo dài. Liệt thường xuất hiện đột ngột biểu hiện bằng triệu chứng mệt lả khi đi lại hoặc đứng lâu. Một số trường hợp liệt nhẹ ở chân, tay hoặc thân, mất phản xạ hoặc mất hoàn toàn kích thích điện. Nặng hơn có thể liệt hoàn toàn tất cả các cơ, thời gian kéo dài cơn liệt từ một vài giờ tới vài ngày và sẽ hết đi nhờ tác dụng của các thuốc kháng giáp tổng hợp. Có những cơn liệt do não, tủy bị nhiễm độc hormon tuyến giáp hoặc do giảm nồng độ kali huyết tương.

Rối loạn tâm thần có thể xảy ra nhưng rất hiếm. Có thể có cơn kích động hoặc tình trạng lú lẫn hay hoang tưởng.

+ Bướu tuyến giáp:

Tuyến giáp to ở các mức độ khác nhau, thường độ I^b hoặc II, to ở phía trước, mật độ mềm, bướu lan toả hoặc hỗn hợp. Bướu có thể to vòng quanh khí quản (bướu hình nhẫn) dễ chèn ép gây khó thở; có thể nằm sau xương ức, cá biệt có trường hợp nằm ở gốc lưỡi. Thông thường, thùy phải to hơn thùy trái. Không có biểu hiện của viêm, bướu có tính chất của bướu mạch: có rung mưu khi sờ, khi nghe có tiếng thổi tâm thu hoặc tiếng thổi liên tục, hay gặp ở cực trên của mỗi thùy. Cơ chế của tiếng thổi trên tuyến giáp là do:

- Tăng mạch máu tân tạo trên tuyến giáp: Bướu tuyến giáp có cường chức năng được xem như

là một “u máu”.
- Cung lượng tim tăng gây tăng tốc độ dòng máu.
- Các cầu nối động-tĩnh mạch (shunt) trên tuyến giáp được mở ra càng làm tăng thêm lưu lượng tuần hoàn của tuyến giáp.
+ Tổn thương mắt trong cường giáp do bệnh Basedow:
Có khoảng trên 50% bệnh nhân Basedow có biểu hiện bệnh lý mắt trên lâm sàng.
- Triệu chứng cơ năng: chói mắt, chảy nước mắt, cộm như có bụi bay vào mắt, hoặc nóng rát, nhức trong hốc mắt.
- Triệu chứng thực thể:
. Lồi mắt: lồi mắt ở bệnh nhân Basedow có thể gặp ở bất kỳ lứa tuổi nào, thường cả hai bên, 10 - 20% trường hợp lồi mắt chỉ có một bên. Lồi mắt có thể xuất hiện ở những bệnh nhân Basedow đang có nhiễm độc hormon tuyến giáp, ở những bệnh nhân bình giáp sau điều trị bằng các thuốc kháng giáp tổng hợp, phóng xạ hoặc bằng phẫu thuật, thậm chí ở cả những bệnh nhân Basedow đã suy giáp sau điều trị. Theo thống kê, có khoảng 20% bệnh nhân Basedow xuất hiện bệnh lý mắt trước khi có biểu hiện cường giáp trên lâm sàng; 40% xuất hiện đồng thời và 40% xuất hiện sau khi đã bình giáp. Về tiến triển, lồi mắt có khi duy trì rất lâu ở mức độ nhẹ, ngược lại có thể tiến triển nặng lên nhanh, mức độ của bệnh và mức độ của lồi mắt không song song với nhau. Độ lồi mắt sinh lý phụ thuộc vào yếu tố chủng tộc và dân tộc (người da vàng: 17mm, da trắng: 20 mm, da đen: 22 mm). Độ lồi mắt trung bình của người ViệtNam là 12 ± 1,7 mm (Mai Thế Trạch - 1996). Lồi mắt kèm theo phù mi mắt, phù giác mạc, xung huyết giác mạc. Càng phù nhiều thì mắt càng không ấn vào được nữa.
. Rối loạn trương lực thần kinh của các cơ vận nhãn do co cơ mi trên (cơ Muller):
Dấu hiệu Dalrymple: hở khe mi còn gọi là “lồi mắt giả”.
Dấu hiệu Von Graefe: mất đồng tác giữa nhãn cầu và mi mắt.
Dấu hiệu Stellwag: mi mắt nhắm không kín.
Dấu hiệu Joffroy: mất đồng tác giữa nhãn cầu và cơ trán.
Có thể có dấu Jellinek: viền sậm màu ở quanh mi mắt.
Dấu hiệu Moebius: liệt cơ vận nhãn gây song thị, hội tụ của 2 mắt không đều.
- Cơ chế sinh bệnh học bệnh lý mắt do Basedow:
Cơ chế bệnh sinh của lồi mắt trong bệnh Basedow chưa hoàn toàn được sáng tỏ. Yếu tố quyết định trong cơ chế bệnh sinh của triệu chứng này là vai trò của chất kích thích tuyến giáp kéo dài (long acting thyroid stimulator: LATS) và yếu tố gây lồi mắt (exophthalmos producing substance: EPS) được tiết ra từ tuyến yên với một lượng khá lớn.
Những rối loạn bệnh lý trong lồi mắt là phù, tăng thể tích sau nhãn cầu và tổ chức liên kết của cơ ngoài nhãn cầu, ứ đọng trong các tổ chức này các mucopolysacharit và các axit có tính hút nước mạnh (axit hyaluronic và axit chondrohytinsulfuric); cản trở lưu thông tĩnh mạch, tăng sinh tổ chức liên kết của nhãn cầu, thâm nhiễm các tế bào lympho và tương bào (plasmocyte). Trong tổ chức liên kết của nhãn cầu, tăng số lượng các tế bào mỡ sản xuất ra lipit dự trữ; ở thể

nặng có thể có giảm số lượng tế bào mỡ. Nguyên nhân cơ bản của lồi mắt là tăng sinh thâm nhiễm, phù tổ chức sau nhãn cầu, tăng lực đẩy nhãn cầu ra phía trước và xơ hoá các cơ quan ngoài nhãn cầu (giảm lực giữ nhãn cầu ở vị trí sinh lý). Do vậy lồi mắt trở thành khó hồi phục. Các tự kháng thể (TRAb) sau khi hình thành sẽ kết hợp với thyroglobulin tạo nên phức hợp kháng nguyên-kháng thể. Phức hợp này tới hốc mắt qua đường máu hoặc các ống bạch mạch cổ trên. Tại đó, phức hợp này kết hợp với các cơ hốc mắt gây ra viêm cơ, làm cơ sở cho biểu hiện mắt của bệnh Basedow. Các lympho T hỗ trợ cũng có thể làm các kháng nguyên ở hốc mắt trở nên nhạy cảm và duy trì các triệu chứng ở mắt.

Cần phải lưu ý triệu chứng lồi mắt giả ở bệnh Basedow do khe mắt rộng, mắt sáng long lanh, nhưng độ lồi mắt bình thường. Lồi mắt có thể gặp ở người cận thị nặng, thiên đầu thống, lồi mắt bẩm sinh hoặc gia đình, lồi mắt do não úng thủy, u mắt, do các khối u của não.

Lồi mắt một bên, ngoài bệnh Basedow có thể gặp do bệnh lý gây chèn ép hoặc viêm một bên nhãn cầu: u máu nhãn cầu, u tuyến lệ, viêm tổ chức nhãn cầu.

4. Cận lâm sàng.

- Chuyển hoá cơ sở (CHCS) tăng > 20% so với bình thường. Phải đo đúng kỹ thuật thì kết quả mới đáng tin cậy.
- Phản xạ đồ (PXĐ) gân gót: thời gian phản xạ ngắn < 240 ms (trung bình 196 ± 25 ms), ở bệnh nhân Basedow thường trong khoảng 140 - 240 ms).
- Giảm cholesterol, tăng glucose huyết.
- Định lượng hormon giáp lưu hành:

. Nồng độ iod liên kết protein tăng (PBI): > 7mcg/100ml.

. T_3, T_4 tăng (chú ý T_4 có thể cao nếu dùng thuốc ngừa thai).

. T_4 tự do (FT_4) và T_3 tự do (FT_3) tăng.

- Độ tập trung iod phóng xạ tại tuyến giáp (^{131}I hay ^{123}I) có các đặc điểm:

. Chỉ số hấp thu ở các thời điểm đều tăng.

. Tốc độ tăng nhanh, sớm ở các giờ đầu (2-6 giờ).

. Sau đó giảm nhanh tạo ra “góc thoát”.

Tuy nhiên, ở một số ca độ tập trung tăng và giữ nguyên hình cao nguyên. Hiện nay, độ tập trung ^{131}I là xét nghiệm có thể có kết quả không điển hình như đã trình bày do ảnh hưởng của việc sử dụng trên phạm vi toàn quốc muối iod của Chương trình quốc gia Phòng chống thiếu hụt iod.

- Mất điều chỉnh trục hạ khâu não-tuyến yên-tuyến giáp: TSH hạ rất thấp (trừ trường hợp adenoma thùy trước tuyến yên), bởi có sự ức chế ngược do lượng hormon giáp quá nhiều.
- Thử nghiệm Werner âm tính.
- Thử nghiệm TRH âm tính: TSH không tăng sau khi tiêm tĩnh mạch 200 mg TRH vì tình trạng ức chế do quá nhiều hormon.
- Xạ hình và siêu âm tuyến giáp chủ yếu dùng để khảo sát hình dạng tuyến giáp sẽ cho các hình ảnh khác nhau. Tuy vậy, dựa vào mật độ tập trung xạ trên xạ hình tuyến giáp có thể đánh giá

được chức năng của tuyến.
- Ngày nay, bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ có thể định lượng nồng độ các tự kháng thể kháng thụ thể TSH (TRAb) trong huyết thanh thông qua sự ức chế gắn kết của TSH với các thụ thể của nó. Nồng độ TRAb (+) ở 80 - 90%; (-) ở 10 - 20% bệnh nhân bị bệnh Basedow.

14. CƯỜNG TUYẾN YÊN

1. Đại cương về tuyến yên.

1.1. Giải phẫu:

Tuyến yên là một tuyến nội tiết nằm ở đáy não, trong hố yên, bao gồm thùy trước và sau. Hố yên là một hốc xương-xơ không dãn được, ở mặt trên thân xương bướm và dính với sàn não thất III bằng cuống yên. Trọng lượng trung bình tuyến yên 0,5 - 0,6 gram. Liên quan hố yên với não:

+ Phía trên: liên quan với thùy trán, não thất III, giao thị. Ngay phía trên có bể giao thị chứa đầy dịch não tủy.

+ Phía trước-dưới: gần với phần tận cùng hóc mũi và xoang bướm.

+ Phía sau: liên quan với động mạch thân nền và các nhánh của nó ở sau mảnh tứ giác.

+ Hai bên: liên quan đến các xoang hang trong đó có động mạch cảnh trong và các dây thần kinh sọ, đặc biệt dây vận nhãn số III, IV và VI.

Thùy trước có liên hệ chặt chẽ với vùng hạ đồi thông qua hệ thống cửa-hạ đồi-tuyến yên.

1.2. Sinh lý học:

Thùy trước và thùy sau tuyến yên tiết ra nhiều loại hormon với những chức năng sinh lý rất quan trọng đối với cơ thể. Các hormon tuyến yên được tiết ra bởi các tế bào khác nhau. Theo phân loại cũ, tế bào tiết của thùy trước tuyến yên bao gồm: tế bào ưa eosin, ưa bazơ và tế bào không bắt màu. Ngày nay, nhờ các phương pháp nhuộm mới, phương pháp hoá miễn dịch và kính hiển vi điện tử có thể xác định được tỷ lệ phần trăm các loại tế bào tiết ra từng loại hormon, cũng như kích thước, vị trí và khả năng bắt màu với các phương pháp nhuộm khác nhau.

Bảng 12. Hormon thùy trước tuyến yên và tác dụng chính của từng loại.

TT	**Hormon**	**Tác dụng chính**
1	Growth hormon (GH)	Tác dụng chung về sự trưởng thành của cơ thể.
2	Adrenocorticotropin hormon (ACTH)	Kích thích tuyến thượng thận tiết steroid

3	Thyroid stimulating hormon (TSH)	Kích thích tổng hợp và giải phóng hormon có iod của tuyến giáp.
4	Follicle stimulating hormon (FSH).	Nữ: phát triển và trưởng thành các nang trứng, xuất hiện chu kỳ kinh nguyệt, tiết estrogen.
	Luteinising (LH) - kích thích hoàng thể tố	Nam: tạo tinh trùng, kích thích phát triển các nang tinh hoàn và tiền liệt tuyến (kích sinh hoàng thể tố).
5	Prolactin	Kích thích tiết sữa bằng cách phát triển các nang tuyến
6	Melanocyte stimulating hormon (MSH) - kích hắc tố.	Kích thích tạo melanin
7	Một số hormon và yếu tố khác: - Lipotropin. - Erythropoietin - Exophthalmos producing substance (EPS): yếu tố gây lồi mắt	- Tác dụng trên chuyển hoá mỡ và ceton. - Yếu tố kích thích sinh sản hồng cầu. - Tác dụng gây lồi mắt.

Bảng 13. Hormon thùy sau tuyến yên và tác dụng chính của từng loại.

TT	Hormon	Tác dụng chính
1	ADH - antidiuretic hormon-arginin vasopresin (hormon chống lợi niệu).	Điều tiết quá trình tái hấp thu nước ở ống thận.
2	Oxytocin (OT)	Co cơ tử cung và cơ các ống tiết của tuyến vú.

1.3. Điều hoà tiết hormon tuyến yên.

Quá trình tổng hợp và giải phóng các hormon của tuyến yên được điều hoà bởi 2 nhóm hormon của vùng dưới đồi: hormon giải phóng (releasing) và hormon ức chế (inhibiting).

Ngoài ra, đối với một số loại hormon còn có một cơ chế điều hoà khác chi phối, ví dụ: các hormon tuyến giáp có tác dụng ức chế tiết TSH, cơ chế kiểm soát ngược này là yếu tố chủ yếu của cơ thể điều hoà tiết TSH. Yếu tố cơ bản điều hoà tiết ADH là áp lực thẩm thấu và thể tích huyết tương.

2. Cường chức năng tuyến yên.

Tuyến yên bao gồm 2 thùy: trước và sau, có chức năng tổng hợp và giải phóng nhiều loại hormon quan trọng cho cơ thể. Cường chức năng tuyến yên được biểu hiện bằng những hội chứng thường là do tăng đơn độc một loại hormon nào đó của tuyến, đôi khi cũng có thể do tăng đồng thời 2 hoặc nhiều loại hormon.

2.1. Các hội chứng trong cường chức năng tuyến yên.

Bảng 14. Hội chứng lâm sàng cường chức năng tuyến yên.

Hormon	Hội chứng hoặc bệnh
GH	< 25 tuổi - bệnh khổng lồ > 25 tuổi - bệnh to đầu chi
ACTH	Bệnh Cushing
TSH	Bệnh bướu tuyến giáp
FSH và LH	Dậy thì sớm
Prolactin	Chảy sữa
MSH	Xạm da
ADH	Hội chứng Schwartz-Bartter

Trong số hội chứng do tăng các hormon nói trên thì tăng GH, ACTH và prolactin là hay gặp hơn cả với những biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng rõ ràng.

2.2. Tăng prolactin (hyperprolactinemia):

2.2.1 Nguyên nhân:

+ Tăng prolactin sinh lý:

- Có thai.
- Giai đoạn đầu nuôi con bằng sữa.
- Stress.
- Khi ngủ.
- Đầu vú bị kích thích.
- Khi ăn.

+ Do thuốc:

- Hướng thần kinh: phenothiazin, butyrophenon, sulpirid, thioxanthen.
- Estrogen (thuốc ngừa thai).
- Hạ huyết áp: aldomet, reserpin, verapamil.
- Chống nôn: metoclopramid.
- Chẹn thụ thể H_2: cimetidine.
- Thuốc có nha phiến: codein, morphin.

+ Bệnh lý:

- Tuyến yên:

. U tuyến yên- prolactinom.
. Adenoma tiết GH và prolactin.
. Adenoma tiết ACTH và prolactin.
. Hội chứng Nelson và Cushing.
. Tăng sản tế bào tiết yếu tố giải phóng prolactin (prolactin releasing factor- PRF).

- Dưới đồi:

. Viêm não, bệnh do porphyrin.
. Bệnh u hạt, bệnh sarcoid.

. Ung thư.
. Hố yên rỗng.
. Khối adenoma ngoài tuyến yên tiết PRF.
- Thần kinh: ảnh hưởng tới lồng ngực do kích thích dây thần kinh, bỏng, vết thương, chấn thương.
- Suy giáp tiên phát.
- Suy thận mãn tính.
- Hội chứng buồng trứng đa nang.
- Xơ gan.
- Choáng.
- Hội chứng cận ung thư phế quản, thận.

2.2.2. Triệu chứng lâm sàng:

- Đau đầu do tăng áp lực trong hố yên.
- Nếu khối u lấn ra ngoài hố yên có thể có các biểu hiện như xuất huyết màng não, các triệu chứng thần kinh hoặc mắt.
- Nếu bệnh nhân ở tuổi vị thành niên sẽ dậy thì muộn, vô kinh.
- Ở phụ nữ: mất kinh và chảy sữa, vô sinh thứ phát. Chảy sữa thường xảy ra nếu trước đó đã có vú to, đôi khi vô sinh thứ phát.
- Ở nam giới: bất lực trong hoạt động tình dục.

2.2.3. Cận lâm sàng.

+ Nồng độ PRF: thường tăng > 20ng/ml lúc đói, có khi > 100ng/ml.
+ Nồng độ prolactin rất cao (chỉ số bình thường ở phụ nữ < 20 mg/l; ở nam giới < 15 mg/l). Nếu prolactin ³ 300mg/l thường do prolactinoma, nếu > 150mg/l ở bệnh nhân không có thai thường là do adenoma tuyến yên.
+ Chụp cắt lớp điện toán hoặc cộng hưởng từ vùng dưới đồi-tuyến yên có thể phát hiện được khối u. Nếu chụp không thấy có khối u thì thường là tăng prolactin vô căn.

2.3. Tăng tiết GH - Acromegaly:

2.3.1. Định nghĩa:

Acromegaly là bệnh mãn tính, thường xảy ra ở tuổi trung niên do tiết quá nhiều và trong thời gian dài hormon tăng trưởng (GH) gây nên phát triển quá mức của xương, tổ chức liên kết và các cơ quan nội tạng.

2.3.2. Nguyên nhân.

- Tại tuyến yên:
. Adenoma tế bào ái toan hoặc kết hợp với tế bào không bắt màu.
. Cường sản tế bào ái toan.
- Ngoài tuyến yên.
. Tổn thương vùng dưới đồi do u, viêm.
. Chấn thương.

2.3.3. Lâm sàng:

Bao gồm các triệu chứng do tăng tiết GH tác động lên tất cả các cơ quan, tổ chức và các triệu chứng do khối u chèn ép.

+ Triệu chứng chủ quan.

- Đau đầu thoáng qua hoặc thường xuyên, gặp ở 80% các trường hợp.
- Đau xương-khớp.
- Mệt mỏi, rối loạn thị giác, hẹp thị trường, nhìn đôi, ù tai, chóng mặt, tăng cân, tăng tiết mồ hôi.
- Rối loạn kinh nguyệt ở phụ nữ.

+ Triệu chứng khách quan.

- Bộ mặt thay đổi: xương to phát triển không đều; xương gò má, hàm dưới, trán to và nhô ra làm hố mắt sâu, tai và lưỡi to.
- Da dày, nhiều nếp nhăn, có thể xạm da, da ẩm nhớt; tóc cứng, mọc nhiều lông, giai đoạn sau tóc rụng nhiều.
- Giai đoạn đầu cơ phì đại, tăng trương lực về sau teo, thoái hoá.
- Các xương sống, xương sườn, xương chân, tay phát triển mạnh, to và dài ra, biến dạng.
- Các tạng (như tim, gan, thận, tuyến giáp, tuyến cận giáp) đều to hơn bình thường.
- Ở phụ nữ có thể chảy sữa bệnh lý; ở nam: vú to, bất lực.

2.3.4. Cận lâm sàng:

- Xét nghiệm sinh hoá: rối loạn dung nạp đường gặp ở 50% trong số các trường hợp, đái tháo đường gặp 10% do GH có tác dụng chống lại tiết insulin, dễ có hiện tượng kháng insulin;

Ca^{++} huyết bình thường nhưng canxi niệu tăng, có thể tăng phospho huyết tương.

- Định lượng hormon:

Bình thường, nồng độ GH < 8ng/ml (8mg/l). Trong bệnh to đầu chi, nồng độ GH tăng > 10ng/ml, có khi đến 200 - 300ng/ml lúc đói vào buổi sáng, mất nhịp tiết trong 24 giờ: GH không tăng vào đầu giấc ngủ như bình thường.

Phần lớn tác dụng tăng trưởng của GH qua yếu tố tăng trưởng giống insulin (insulin like growth factor 1 - IGF 1 hay somatomedin C). Vì sự tiết GH theo từng giai đoạn và thời gian bán hủy của GH ngắn, nên định lượng IGF-1 rất có giá trị trong chẩn đoán bệnh to đầu chi. Bình thường IGF-1 = 10 - 50 nmol/l. Các hormon khác: ACTH, TSH, PRF, hormon sinh dục có thể tăng.

- X quang: hố yên và xoang trán rộng, dày màng xương, thưa xương, gù vẹo cột sống, gai xương.

2.4. Hội chứng Cushing phụ thuộc tuyến yên (Pituitary-dependent Cushing's syndrome).

2.4.1. Định nghĩa:

Hội chứng Cushing phụ thuộc tuyến yên hay còn gọi là bệnh Cushing do cường tế bào ưa bazơ của thùy trước tuyến yên gây tăng tổng hợp ACTH, dẫn đến những rối loạn bệnh lý ở tuyến yên và tăng tiết cortisol thứ phát ở lớp vỏ thượng thận.

Hội chứng Cushing là danh pháp dùng chỉ tình trạng cường chức năng vỏ thượng thận tiên phát, có thể do u vỏ thượng thận, dùng corticoid liều cao, kéo dài hoặc khối u ngoài tuyến yên tiết

ACTH.

2.4.2. Nguyên nhân:

+ U tuyến yên tiết ACTH.
+ Chấn thương sọ não.
+ Nhiễm khuẩn: viêm não-màng não.
+ Nhiễm độc.
+ Phụ nữ mang thai, sau đẻ.
+ Rối loạn nội tiết thời kỳ mãn kinh.

2.4.3. Cơ chế bệnh sinh:

Tăng tiết ACTH là yếu tố cơ bản trong cơ chế bệnh sinh bệnh Cushing. Tăng nồng độ ACTH dẫn đến tăng cường chức năng lớp bó và lớp dưới của vỏ thượng thận. Cường chức năng lớp bó gây tăng tiết glucocorticoid là nguyên nhân gây ra các biểu hiện như tăng huyết áp, thưa xương, béo phì, rối loạn chuyển hoá glucose. Cường chức năng lớp lưới vỏ thượng thận gây tăng tiết androgen là nguyên nhân của các triệu chứng rối loạn chức năng buồng trứng, mụn cá, rậm lông.

2.4.4. Lâm sàng:

Bệnh Cushing hay hội chứng Cushing đều có triệu chứng tương tự như nhau.

+ Triệu chứng chung toàn thân và da.

Bệnh nhân thường mệt mỏi, đau đầu, người bệnh không muốn vận động. Thay đổi hình dáng bên ngoài như mọc nhiều lông, ria mép, đau vùng thắt lưng, đau nhức xương.

Mặt béo tròn như mặt trăng rằm, đỏ, mắt híp, má phính, cằm đôi, cổ cũng béo tròn. Thân béo, bụng to phệ, lưng và vùng vai, gáy có các bờm mỡ.

Da khô, mỏng, có những vạch màu đỏ tím (stria) do tăng quá trình dị hoá, giảm tổng hợp protein ở tổ chức dưới da. Vạch màu đỏ tím thường thấy ở vùng hố chậu, mặt trong đùi và cánh tay, nách, vú. Màu đỏ tím là do sự ánh lên của những mao mạch qua lớp da đã thoái hoá. Trên da thường có những đốm xuất huyết, những đám bầm máu. Có thể xạm da do tăng tiết MSH hoặc do tác dụng của ACTH. Xuất hiện nhiều nốt mụn cá do tăng tiết androgen ở lưng, mặt, thắt lưng, thường gặp ở những phụ nữ có nhiều lông ở mặt, bụng và các chi. Tóc rụng nhiều làm cho đầu hói.

+ Cơ-xương:

Teo cơ, đặc biệt ở chân và tay do tăng dị hoá; giảm tổng hợp protein và do hạ kali huyết nên hay có yếu cơ. Do teo cơ nên chân tay rất gầy, khẳng khiu. Chân tay nhỏ do teo cơ, còn thân thì to do tập trung nhiều mỡ ở tổ chức dưới da làm cho cơ thể không cân đối.

Bệnh nhân thường đau xương do thưa xương, hay gặp ở cột sống, xương sườn, xương chậu, ít gặp ở xương ống dài; xương giòn dễ gãy.

+ Rối loạn chức năng nội tiết:

- Giảm chức năng tuyến sinh dục, liệt dương ở nam giới, giảm hoạt động tình dục, rối loạn chu kỳ kinh nguyệt có khi vô kinh ở nữ. Rối loạn chức năng sinh dục là do giảm tiết FSH và LH của

tuyến yên. Trẻ em bị bệnh Cushing sẽ kém và chậm phát triển các biểu hiện sinh dục.
- Tuyến tụy: giai đoạn đầu có thể cường sản tế bào bêta đảo Langerhans, về sau teo, thoái hoá. Trên lâm sàng, có thể thấy rối loạn dung nạp đường huyết hoặc đái tháo đường.
+ Tăng huyết áp:
Tăng huyết áp gặp ở 70 - 90% số bệnh nhân có hội chứng Cushing, tăng cả huyết áp tâm thu và tâm trương.
+ Hệ thần kinh:
Nếu bệnh kéo dài có thể xuất hiện các triệu chứng bệnh lý bó tháp và thân-tiểu não. Các biểu hiện này liên quan đến những biến đổi bệnh lý trong não do tăng huyết áp và tăng áp lực nội sọ thứ phát. Khi có triệu chứng bệnh lý bó tháp thường có tăng phản xạ gân xương kết hợp với liệt trung ương các dây thần kinh VII, XII cùng bên hoặc tăng phản xạ gân xương một bên với liệt trung ương dây VII, XII bên đối diện.
+ Các triệu chứng khác:
Do tăng tiết dịch dạ dày, tăng toan nên rất dễ bị loét dạ dày-tá tràng. Gan nhỏ hơn bình thường, có thể teo gan và xơ gan.
Bệnh nhân dễ bị nhiễm khuẩn ở phổi, thận và tiết niệu do giảm sức đề kháng của cơ thể.
2.4.5. Cận lâm sàng:
+ Hoá nghiệm máu:
- Tăng hồng cầu ở máu ngoại vi, tăng hemoglobin.
- Tăng bạch cầu đa nhân trung tính.
- Giảm bạch cầu lympho và ái toan.
+ Hoá sinh máu:
- Glucose máu tăng, có thể xuất hiện glucose niệu.
- Hạ K^+ và Cl^-, đặc biệt nếu là u ác tính.
+ Xét nghiệm hormon:
- Corticosteroid máu tăng.
- 17cetosteroid nước tiểu:
. Thấp hoặc bình thường trong hội chứng Cushing do adenoma.
. Bình thường hoặc cao nếu do cường vỏ thượng thận.
. Rất cao nếu là carcinoma.
+ X quang:
- X quang sọ có hiện tượng thưa xương, kích thước hố yên có thể rộng nếu kích thước khối u lớn.
- Chụp X quang cắt lớp vi tính rất có giá trị để chẩn đoán khối u.
+ Một số nghiệm pháp chẩn đoán:
- Nghiệm pháp kích thích bằng ACTH:
Khi tiêm ACTH sẽ làm tăng tiết 17hydroxycorticosteroid và 17cetosteroid trong nước tiểu ở bệnh nhân cường sản hoặc adenoma vỏ thượng thận. Ngược lại, nếu là carcinoma thì các

hormon trên sẽ không tăng.
- Nghiệm pháp ức chế vỏ thượng thận tiết cortisol bằng dexamethason:
Dexamethason ức chế tuyến yên tiết ACTH theo cơ chế ngược. Cứ mỗi 6h dùng 20mg dexamethason, dùng trong 2 - 3 ngày liền sẽ làm giảm tiết 17hydroxycorticosteroid trong nước tiểu > 50% so với nồng độ ban đầu khi có cường sản vỏ thượng thận. Còn trong hội chứng Cushing do adenom, carcinoma vỏ thượng thận thì dexamethason không có tác dụng ức chế, do đó 17hydroxycorticosteroid trong nước tiểu không thay đổi.
- Nghiệm pháp kích thích tuyến yên gián tiếp bằng metopiron:
. Nguyên lý: metopiron ức chế chọn lọc 11-bêta hydroxylase vỏ thượng thận do đó sẽ không tổng hợp được cortisol, aldosteron, corticosteron. Khi cortisol giảm thì tuyến yên sẽ tăng tiết ACTH theo cơ chế ngược. ACTH kích thích thượng thận tiết 17-oxy-17deoxycorticosteron (tiền chất của cortisol). Chất này không gây ức chế tiết ACTH của tiền yên và được thải ra ngoài theo nước tiểu với một khối lượng lớn dưới dạng 17hydroxycorticosteroid.
. Tiến hành nghiệm pháp:
Cho bệnh nhân uống hoặc truyền metopiron. Lấy nước tiểu 24h trong 2 ngày: 1 ngày trước khi uống và một ngày sau khi uống để định lượng 17 hydroxycorticosteroid. Metopiron dùng với liều 750 mg, cứ mỗi 6h cho uống một lần, uống trong 2 ngày liền hoặc với liều 30 mg/kg thể trọng truyền tĩnh mạch trong 4h liền.
. Đánh giá:

Trong bệnh Cushing, cường sản vỏ thượng thận dẫn đến bài tiết 17 hydroxycorticosteroid trong nước tiểu tăng gấp 2 lần so với trước khi làm nghiệm pháp. Nếu hội chứng Cushing do u vỏ thượng thận bài tiết thì chất trên sẽ không thay đổi.

15. HỘI CHỨNG PHEOCROMOCYTOMA

1. Định nghĩa.

U tủy tuyến thượng thận là một bệnh với đặc điểm có cơn tăng huyết áp kịch phát hoặc thường xuyên kéo dài do khối u tiết quá nhiều catecholamin (adrenalin và noradrenalin).

2. Nguyên nhân.

- Do khối u ở một hoặc hai bên tủy thượng thận (khối u phát triển từ tổ chức ưa sắc tiết ra catecholamin).
- U hoặc cường thần kinh giao cảm.
- Cường sản tủy thượng thận.

3. Triệu chứng.

3.1. Lâm sàng:

- Bệnh thường gặp ở người tuổi trẻ.
- Điển hình là cơn tăng huyết áp kịch phát: đa số xảy ra đột ngột, một số trường hợp tăng huyết áp thường xuyên nhưng thỉnh thoảng có cơn tăng huyết áp kịch phát hoặc trên nền một cao huyết áp thường xuyên, cơn tăng huyết áp có thể tự phát nhưng cũng có khi sau xúc động, sau stress hoặc do kích thích cơ học như sờ nắn vào vùng bụng, lưng hay do chấn thương bụng, lưng...

Trong cơn huyết áp có thể tăng rất cao 250 - 280/120 - 140 mmHg, cơn cao huyết áp kéo dài vài phút hoặc vài giờ, huyết áp có thể tự giảm về bình thường không cần điều trị gì.

- Nhịp tim nhanh > 100 ck/phút hoặc có thể có cơn nhịp nhanh kịch phát tần số 140 - 180 ck/phút, cảm giác hồi hộp, đau ngực, hốt hoảng, sợ chết.
- Nhức đầu dữ dội.
- Da xanh tái, vã mồ hôi toàn thân, cảm giác ớn lạnh.
- Buồn nôn, nôn.
- Có thể thấy đồng tử giãn.
- Đái nhiều trong và sau cơn tăng huyết áp kịch phát.
- Sau cơn, huyết áp giảm về bình thường hoặc có thể tụt, mệt lả do mất nước nhiều, có thể dẫn đến rối loạn nước và điện giải gây trụy tim mạch.
- Nếu huyết áp cao lâu ngày có thể dẫn đến tổn thương đáy mắt như: xuất tiết, xuất huyết võng mạc, phù gai thị hoặc suy tim, suy thận...

3.2. Cận lâm sàng:

- Đường máu tăng trong cơn, đường niệu (+), nghiệm pháp dung nạp glucose (+).
- Định lượng catecholamin máu tăng > 675 mmol/l.
- Trong nước tiểu, VMA/24h (vanylmandelicacid là sản phẩm chuyển hoá của catecholamin) tăng > 8mg/24h (bình thường < 8mg/24h).

. Catecholamin máu tăng > 1000 mg/24h.

. Adrenalin > 100 mg/24h, noradrenalin > 250 mg/24h.

- Điện tim: dày hoặc tăng gánh thất trái (trục chuyển trái, $R_{V6} > R_{V5} > 25mm$; $R_{V5} + S_{V2} > 35mm$).
- Siêu âm có thể phát hiện được khối u kích thước vừa hoặc lớn, khối u nhỏ khó thấy.
- X quang thận thường có thể thấy được nốt vôi hoá (hiếm gặp).
- X quang bơm hơi sau phúc mạc có thể phát hiện được khối u thượng thận một hoặc 2 bên.
- Chụp động mạch thận có cản quang.
- CT scanner hoặc cộng hưởng từ tập trung vào tuyến thượng thận là phương pháp có giá trị trong chẩn đoán khối u thượng thận, kể cả những khối u có kích thước nhỏ mà các phương pháp khác không chẩn đoán được.
- Một số các xét nghiệm khác để chẩn đoán u tủy thượng thận:

Thử nghiệm propanolol: cho bệnh nhân uống 1 viên propanolol: bình thường sau khi uống thuốc chẹn bêta huyết áp sẽ giảm.

Trong trường hợp có u tủy thượng thận, huyết áp tối đa sẽ tăng lên khoảng từ 20 - 30 mmHg. Bởi vì khi dùng thuốc ức chế bêta, nó sẽ giải phóng tác dụng của anpha giao cảm làm cho huyết áp tăng lên.
- Thử nghiệm glucagon: cho tiêm tĩnh mạch 1mg glucagon: nếu có u thượng thận thì glucagon sẽ làm tăng tiết catecholamin, huyết áp tối đa sẽ tăng ³ 20-30 mmHg (hoặc có thể phối hợp định lượng catecholamin thấy tăng).

16. SUY CHỨC NĂNG TUYẾN CẬN GIÁP

1. Định nghĩa.

Suy chức năng tuyến cận giáp là hội chứng chuyển hoá xảy ra do giảm hoặc không tổng hợp hormon tuyến cận giáp (PTH).

2. Nguyên nhân.

+ Phẫu thuật tuyến giáp, tuyến cận giáp.
+ Sau điều trị bằng iod phóng xạ.
+ Xâm nhiễm.
+ Bất sản tuyến cận giáp bẩm sinh.
+ Chưa rõ nguyên nhân, có lẽ là một bệnh tự miễn.
+ Thiếu hụt magiê.

3. Lâm sàng.

Suy chức năng tuyến cận giáp có thể biểu hiện trên lâm sàng bằng cơn têtani điển hình hoặc cơn têtani tiềm tàng và các rối loạn dinh dưỡng khác.
+ Cơn têtani điển hình.
Cơn xuất hiện với các dấu hiệu báo trước như: loạn cảm giác ở đầu ngón, khó chịu toàn thân. Sau đó xuất hiện các cơn co cứng, thường đối xứng, biểu hiện rõ rệt ở ngọn chi: ở tay, gấp các khớp bàn ngón, duỗi các khớp liên đốt, ngón cái khép vào lòng bàn tay tạo thành bàn tay người đỡ đẻ; ở chân, duỗi các cơ ở cẳng chân, bàn chân.
Đôi khi có co cứng các cơ vòng quanh miệng làm môi dẩu ra như mõm cá, hoặc co ở thân làm thân có tư thế ưỡn cong (opisthotonos). Sự co cứng của các cơ không gây đau đớn song làm cho bệnh nhân khó chịu, lo lắng, vã mồ hôi. Thời gian co cơ thường không kéo dài và đặc biệt hết đi rất nhanh sau khi được tiêm canxi vào tĩnh mạch.
Ngoài ra còn có thể co các cơ trơn của nội tạng cùng với sự co cơ vân nói trên hoặc xuất hiện riêng biệt, co thắt thanh quản, cơ hoành, dạ dày và môn vị.
+ Cơn têtani tiềm tàng.
Cơn têtani tiềm tàng có thể là những triệu chứng tồn tại giữa các cơn têtani điển hình song

cũng có thể là triệu chứng duy nhất chứng tỏ có suy chức năng tuyến cận giáp. Đó là các dấu hiệu của sự tăng kích thích cơ thần kinh.
- Dấu hiệu Chvostek: khi gõ điểm giữa đường nối bình tai và mép.
. Giật khóe môi trên (típ I).
. Giật khoé môi trên và cánh mũi (típ II).
. Giật toàn bộ nửa bên mặt (típ III).
- Dấu hiệu Trousseau.
Co cơ bàn tay làm thành "bàn tay đỡ đẻ" khi buộc garô ở cách tay (hoặc băng ép của máy huyết áp kế) trong 3 phút.
- Test thở cố và sâu: Khi bệnh nhân thở sâu và cố sức trong vòng 3 phút sẽ xuất hiện cơn têtani toàn thể. Test này cũng làm cho dấu hiệu Chvostek và Trousseau trở nên nhạy hơn.
- Phản xạ gân xương tăng.
- Dấu hiệu Weiss: co cơ vòng hốc mắt.
- Dấu hiệu Lust: gấp và khép bàn chân khi gõ đầu xương mác. Dấu hiệu này ít có giá trị ở người lớn.
+ Các rối loạn dinh dưỡng.
Các rối loạn dinh dưỡng đôi khi là những dấu hiệu để phát hiện bệnh nhưng thường là biểu hiện muộn của suy chức năng tuyến cận giáp đã tồn tại lâu ngày, không được chẩn đoán và điều trị kịp thời.
- Da khô, bong vảy.
- Móng tay, móng chân có vạch, dễ gẫy, đôi khi có đốm trắng hoặc viêm quanh móng do nấm.
- Tóc khô, dễ gẫy và dễ rụng.
- Răng: men răng màu vàng, mất bóng, có vạch và bị mòn, bờ răng cưa, sâu răng, có vết nứt.
- Mắt: dễ bị đục thủy tinh thể, khởi đầu là đục dưới vỏ ở phía trước và sau, hoặc cả hai, sau đó lan ra toàn bộ thủy tinh thể.
- Não: có thể có điểm canxi hoá ở các nhân xám trung ương được phát hiện sớm nhờ phương pháp chụp cắt lớp tỷ trọng hoặc X quang giai đoạn muộn. Các điểm canxi hoá này đôi khi là nguyên nhân của các rối loạn ngoại tháp.

4. Cận lâm sàng.

+ Các thăm dò điện học:
- Điện cơ đồ: có nhiều đỉnh đôi, đỉnh ba hoặc nhiều đỉnh nhắc đi nhắc lại khi ghi điện cơ đồ. Cũng có khi hoạt động này xuất hiện khi buộc garô hoặc làm test thở sâu.
- Điện não đồ: có nhiều sóng kích thích lan toả.
- Điện tâm đồ: khoảng QT kéo dài.
+ Định lượng canxi, phospho:
- Trong máu: canxi huyết tương giảm, giảm cả canxi ion hoá.
Phospho huyết tương tăng trên 45mg/l (1,44mmol/l) do tăng tái hấp thu ở ống thận.
- Trong nước tiểu: canxi niệu dưới 100mg/24 giờ (2,5mmol/24 giờ). Độ thanh thải phospho

giảm và tỷ lệ tái hấp thu phospho tăng (trên 95%).
+ Định lượng hormon cận giáp (PTH): thấp, có khi không đo được.

17. SUY CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP

1. Định nghĩa.

Suy chức năng tuyến giáp là hội chứng bệnh lý do hậu quả của sự thiếu hụt tổng hợp hormon tuyến giáp làm giảm chức năng tuyến giáp mà chủ yếu là hiện tượng giảm chuyển hoá.
Hội chứng suy chức năng tuyến giáp đồng nghĩa với thiểu năng tuyến giáp, nhược năng tuyến giáp.

2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh.

2.1. Nguyên nhân:

2.1.1. Suy chức năng tuyến giáp tiên phát:

Nguyên nhân tại tuyến giáp.
+ Suy chức năng tuyến giáp không có tuyến giáp to.
- Thiếu hụt bẩm sinh men tổng hợp hormon tuyến giáp.
- Suy giáp tiên phát không rõ nguyên nhân.
- Tai biến sau điều trị: phóng xạ, phẫu thuật.
- Tai biến sau chiếu xạ.
+ Suy chức năng tuyến giáp có tuyến giáp to.
- Thiếu hụt di truyền men tổng hợp hormon tuyến giáp .
- Tai biến do dùng các thuốc để điều trị bệnh lý tuyến giáp: iod, thuốc kháng giáp tổng hợp.
- Thiếu hụt cung cấp iod.
- Tai biến do dùng một số loại thuốc khác: aminosalicylic axit, iod, phenylbutazone, iodoantipyrine, lithium.
- Viêm tuyến giáp mãn tính: Hashimoto.
- Interleukin 2 và các tế bào hoạt động tự giết lymphokine.

2.1.2. Suy giáp thứ phát:

Nguyên nhân tổn thương tại tuyến yên hoặc vùng dưới đồi.
+ Tổn thương tại tuyến yên.
- Suy toàn bộ chức năng tuyến yên.
- Thiếu hụt TSH đơn độc.
+ Tổn thương vùng dưới đồi.
- Thiếu hụt bẩm sinh TRH.
- Nhiễm khuẩn (viêm não).

- U vùng dưới đồi.
- Thâm nhiễm (sarcoidosis).

2.1.3. Nguyên nhân tự có trong cơ thể (Self- limited).

- Triệu chứng phản ứng khi dùng các thuốc ức chế tuyến giáp.
- Viêm tuyến giáp bán cấp hoặc mãn với suy chức năng giáp thoáng qua (thường đi sau pha cường chức năng giáp).
- Do hiện tượng đề kháng đối với tác dụng của hormon giáp ở ngoại vi gây ra bởi sự bất thường của thụ thể tiếp nhận thyroxin ở tế bào.

2.2. Cơ chế bệnh sinh:

2.2.1. Suy chức năng giáp không có tuyến giáp teo:

Trong các trường hợp suy chức năng giáp có tuyến giáp teo, mất tổ chức tuyến giáp dẫn đến giảm tổng hợp hormon tuyến giáp mặc dù tác dụng kích thích của TSH đối với tuyến giáp vẫn còn được bảo tồn. Đa số các trường hợp suy giáp gây ra là do tai biến điều trị bệnh Basedow bằng phẫu thuật, phóng xạ. Suy chức năng giáp có teo tuyến giáp là những bệnh tiên phát không rõ nguyên nhân, thường do cơ chế tự miễn dịch và kết hợp với các kháng thể kháng tuyến giáp lưu hành trong máu; một số trường hợp khác là do xuất hiện kháng thể chống lại thụ thể tiếp nhận TSH. Suy chức năng giáp còn có thể là một trong những biểu hiện sự thiếu hụt của nhiều tuyến nội tiết như tuyến giáp, tuyến thượng thận, tuyến cận giáp, tuyến sinh dục gây ra do cơ chế tự miễn.

Suy chức năng giáp xảy ra do viêm tuyến giáp bán cấp và trong các hội chứng "viêm tuyến giáp không đau" bao gồm các trường hợp sau đẻ, thường xuất hiện sau các giai đoạn nhiễm độc giáp tạm thời.

2.2.2. Suy chức năng giáp có tuyến giáp to:

Khi không đủ hormon tuyến giáp sẽ dẫn đến tăng tiết TSH và dưới tác dụng của TSH với nồng độ cao làm tuyến giáp sẽ to ra. Nếu những đáp ứng này không được điều chỉnh tương ứng thì sau đó sẽ xuất hiện suy chức năng giáp. Đa số các trường hợp suy chức năng giáp có tuyến giáp to là do bệnh Hashimoto, trong đó sự khiếm khuyết quá trình gắn kết iod vô cơ và sự nhả ra bất thường của các protein có mang iod. Tuyến giáp to do bất thường về iod có hoặc không có suy giáp là do thiếu hụt của cơ chế gắn kết iod vô cơ trong nội tại tuyến giáp như hiệu ứng Wolff-Chaikoff. Bệnh nhân Basedow đã bình giáp, đặc biệt sau điều trị phẫu thuật, phóng xạ, bệnh nhân Hashimoto thường dễ có tuyến giáp to đều liên quan đến sự thiếu hụt iod. Một số nguyên nhân ít gặp gây suy giáp có tuyến giáp to là do sự thiếu hụt di truyền trong tổng hợp hormon tuyến giáp hoặc do dùng một số loại thuốc như aminosalicylic axit và lithium. Cuối cùng là do thiếu hụt iod trong môi trường có thể gây ra bệnh đần độn và suy giáp với tuyến giáp to có tính chất địa phương.

Một số rất ít trường hợp suy giáp tồn tại trong thời gian dài dẫn đến phì đại tuyến yên lan toả dạng nhân hoặc u.

Những bệnh nhân có nồng độ TSH tăng, khi có suy giáp nguồn gốc ngoài tuyến giáp thì tuyến

giáp thực chất bình thường nhưng thiếu hụt sự kích thích của TSH. Sự thiếu hụt này đa số là do hoại tử tuyến yên sau đẻ hoặc u tuyến yên và hậu quả là suy giáp có nguồn gốc từ tuyến yên. Suy giáp do tổn thương vùng dưới đồi gây giảm tiết TRH rất ít gặp.

3. Lâm sàng của suy chức năng tuyến giáp.

3.1. Suy chức năng tuyến giáp bẩm sinh:

Lâm sàng của suy chức năng tuyến giáp bẩm sinh phụ thuộc vào tuổi bắt đầu có biểu hiện thiếu hụt hormon tuyến giáp và các biện pháp điều trị thay thế. Chứng đần độn có thể biểu hiện ngay sau khi sinh, song thường là vài tháng đầu sau sinh.

Lâm sàng thường được biểu hiện bằng các triệu chứng sau đây:

- Sống mũi và lỗ mũi rộng.
- Lưỡi dày.
- Cơ phát triển kém, giảm trương lực.
- Cột sống thắt lưng cong ra trước, bụng gồ lên.
- Thường hay có thoát vị, nhất là thoát vị rốn.
- Da khô, bong vẩy, có màu hơi vàng, bệnh nặng có phù niêm ở da và tổ chức dưới da.
- Tóc kém phát triển, khô, giòn, dễ gãy, răng mọc chậm.
- Chậm lớn và kém phát triển chung toàn thân có thể không biểu hiện rõ trong những tháng đầu sau khi sinh, càng về sau biểu hiện càng dễ nhận biết hơn. Trẻ phát triển chậm hơn về chiều cao so với bình thường.
- Chậm hoặc không có biểu hiện phát triển dấu hiệu về sinh dục.
- Mạch chậm, tuần hoàn ngoại vi kém phát triển, huyết áp thấp, nhiệt độ cơ thể giảm.
- Tuyến giáp có thể to hoặc không tùy thuộc vào nguyên nhân đã kể trên.
- Chậm xuất hiện các dấu hiệu của tuổi dậy thì ở trẻ em. Học kém, tiếp thu chậm có thể là một chú ý để chẩn đoán suy giáp.

3.2. Suy chức năng tuyến giáp tiên phát - bệnh phù niêm (Myxedema):

Thường gặp ở phụ nữ lứa tuổi 45 - 50. Các triệu chứng xuất hiện từ từ, không rầm rộ.

Các triệu chứng lâm sàng hay gặp là:

+ Triệu chứng giảm chuyển hoá (hypometabolism) là hậu quả của sự thiếu hụt hormon tuyến giáp. Có thể coi đây là dấu hiệu soi gương của nhiễm độc giáp.

- Rối loạn tinh thần và thần kinh: mệt mỏi, ngủ li bì, trạng thái vô cảm, thờ ơ. Thường có suy giảm các hoạt động cơ thể, trí óc và sinh dục.
- Tiêu hoá: táo bón kéo dài, có thể kèm với giảm nhu động ruột.
- Tổn thương cơ: yếu cơ, chuột rút, đau cơ, co cơ khó khăn.
- Rối loạn điều hoà thân nhiệt: sợ rét, thân nhiệt giảm, chân tay lạnh và khô.
- Rối loạn điều tiết nước: uống ít nước, đi tiểu ít, bài tiết rất chậm sau khi uống nước. Thường có tăng cân trong khi ăn thì kém.

+ Tổn thương da và niêm mạc.

Triệu chứng tổn thương da và niêm mạc là dấu hiệu đặc trưng nhất.

- Thay đổi bộ mặt: mặt tròn như mặt trăng, nhiều nếp nhăn, bộ mặt già trước tuổi, thờ ơ, ít biểu lộ tình cảm.
- Mi mắt phù, nhất là mi dưới, trông như mọng nước.
- Gò má hơi tím, mao mạch bị giãn, môi dày và tím tái.
- Bàn chân, tay dày; ngón tay to, khó gập lại, da lạnh; gan bàn chân, tay có màu vàng (xanthoderma).
- Niêm mạc lưỡi bị xâm nhiễm làm lưỡi to ra, dây thanh đới hay bị xâm nhiễm nên thường nói khàn. Niêm mạc vòi Eustache bị xâm nhiễm gây ù tai, nghe kém. Phù niêm mạc mũi nên hay ngáy to khi ngủ.
- Da, lông, tóc móng: phù cứng, da còn khô bong vảy, tóc khô, dễ gẫy và rụng; lông nách, lông mu rụng; móng chân tay mủn dễ gẫy.
+ Triệu chứng tim mạch.
Nhịp thường chậm < 60 ck/phút, huyết áp thấp chủ yếu là huyết áp tâm thu, tốc độ tuần hoàn giảm. Có thể có cơn đau thắt ngực hoặc suy tim với tim to. Tràn dịch màng tim, trong dịch màng tim có nhiều protein và cholesterol.
+ Thay đổi các tuyến nội tiết.
- Tuyến giáp có thể to hoặc không.
- Phụ nữ: rong kinh, rối loạn kinh nguyệt hoặc mất kinh, kèm chảy sữa, giảm hoặc mất khả năng sinh hoạt tình dục.
- Có thể biểu hiện suy chức năng tuyến thượng thận.

4. Cận lâm sàng.

- Chuyển hoá cơ sở thấp.
- Thời gian phản xạ đồ gân gót kéo dài > 320ms.
- Cholesterol và triglycerid huyết thanh tăng ở bệnh nhân suy giáp có nguyên nhân từ tuyến giáp nhưng bình thường ở bệnh nhân suy giáp có nguyên nhân từ tuyến yên.

Điện tim: điện thế thấp, ST chênh xuống, sóng T dẹt hoặc âm tính.
- Tăng các men: creatin phospho kinaza (CPK), aspartate transaminase (SGOT, SGPT), lactate dehydrogenase (LDH).
- Thiếu máu đẳng sắc hoặc nhược sắc.
- Định lượng nồng độ hormon:
. TSH huyết thanh tăng cao. TSH tăng thường gặp trong suy giáp do tổn thương tại tuyến giáp có hoặc không có tuyến giáp to. Nồng độ TSH bình thường hoặc thấp không thể xác định được thường gặp trong suy giáp do tổn thương vùng dưới đồi hoặc tuyến yên.
. Giảm nồng độ T_4 hoặc T_4 tự do (FT_4: free thyroxine) gặp ở hầu hết các trường hợp. Trong suy giáp tiên phát, nồng độ T_3 giảm ít hơn so với T_4.
- Độ tập trung ^{131}I của tuyến giáp:
Nếu suy giáp có tuyến giáp không to, việc giảm hấp thu ^{131}I của tuyến giáp có giá trị chẩn đoán rất hạn chế bởi vì chỉ số hấp thu đo được thường thấp hơn giá trị bình thường.

- Trong một số trường hợp, nồng độ TSH cao và đáp ứng với test TRH trong khi đó nồng độ T_3, T_4 bình thường. Những trường hợp suy giáp hiếm gặp khác có thể nồng độ T_4 giảm, song nồng độ T_3 bình thường, có lẽ liên quan đến tăng quá trình chuyển ngược T_4 về T_3. Những trường hợp suy giáp không có biểu hiện muộn trên lâm sàng hay gặp ở bệnh nhân Hashimoto hoặc ở bệnh nhân Basedow sau điều trị bằng ^{131}I hoặc phẫu thuật.

18. SUY SINH DỤC

1. Suy chức năng tuyến sinh dục nam.

1.1. Định nghĩa:

Suy chức năng tuyến sinh dục nam là tình trạng suy giảm chức năng của tinh hoàn mà nguyên nhân có thể là thứ phát hoặc tiên phát.

Có 2 thể:

- Suy chức năng tuyến sinh dục hoàn toàn: liên quan đến chức năng nội và ngoại tiết.
- Suy chức năng tuyến sinh dục không hoàn toàn: chỉ liên quan đến chức năng ngoại tiết, còn chức năng nội tiết vẫn bình thường.

1.2. Nguyên nhân:

* Suy sinh dục nam hoàn toàn:

+ Suy sinh dục nam tiên phát:

- Không có tinh hoàn.
- Nhiễm virus quai bị.
- Sau phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn.
- Điều trị bằng phóng xạ.
- Hội chứng Klinefelter: tinh hoàn teo nhỏ, cứng, không đau khi sờ nắn, không có tinh trùng.

+ Suy sinh dục nam thứ phát:

- Ung thư tinh hoàn.
- Do suy chức năng tuyến yên.
- U hố sọ sau.
- Suy dinh dưỡng.
- Đái tháo đường.
- Suy chức năng tuyến giáp.
- Suy thượng thận mãn (Addison).

* Suy sinh dục nam không hoàn toàn.

- Viêm tinh hoàn do quai bị.
- Điều trị bằng hoá trị liệu hoặc xạ trị điều trị ung thư.
- Tinh hoàn ẩn (cả 2).

1.3. Triệu chứng:

1.3.1. Lâm sàng:

+ Hỏi bệnh:

- Hỏi kỹ về thời kỳ dậy thì, bắt đầu ở tuổi nào.
- Có chấn thương không?
- Nhiễm khuẩn ở bộ phận sinh dục không?
- Có xuất tinh không?

+ Khám:

- Tinh hoàn ẩn một bên hay hai bên.
- Có teo tinh hoàn không?
- Sờ tinh hoàn chắc hay cứng.
- Cần phải khám toàn thân để tìm nguyên nhân.

1.3.2. Cận lâm sàng:

- Xét nghiệm tinh dịch để tìm số lượng và chất lượng tinh trùng.
- Siêu âm tuyến tiền liệt và tinh hoàn.
- X quang có cản quang chụp ống dẫn tinh xem có tắc ống dẫn tinh ?
- 17cetosteroid nước tiểu (bình thường: 14 - 52 mmol/24h.).
- Chụp hố yên.
- Sinh thiết khối u để tìm tế bào lạ.

2. Suy chức năng buồng trứng.

2.1. Định nghĩa:

Suy chức năng buồng trứng là tình trạng suy hoàn toàn hay không hoàn toàn các chức năng của buồng trứng.

2. 2. Nguyên nhân:

+ Suy chức năng buồng trứng hoàn toàn:

- Ung thư buồng trứng tiên phát hoặc thứ phát.
- Do chấn thương.
- Nhiễm khuẩn.
- Sarcoid.
- Suy chức năng tuyến yên.
- Phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng cả 2 bên.
- Hoá trị liệu hoặc xạ trị.
- Suy tuyến giáp.
- Suy thượng thận.

+ Suy chức năng buồng trứng không hoàn toàn:

- Viêm phần phụ.
- Cắt toàn bộ tử cung.
- Cường androgen.
- Đái tháo đường, hội chứng Cushing.

- Suy thận, xơ gan.
- Các thuốc hướng thần.

Tất cả những nguyên nhân trên đều gây rối loạn rụng trứng.

2.3. Triệu chứng:

2.3.1. Lâm sàng:

- Vô kinh.
- Kinh nguyệt thưa và ít.
- Vô kinh kết hợp với tiết sữa (cường prolactin).
- Sẩy thai do rối loạn rụng trứng.
- Trứng cá ở mặt hoặc toàn thân là triệu chứng điển hình của rối loạn rụng trứng (nguyên nhân do cường androgen của vỏ thượng thận).

2.3.2. Cận lâm sàng:

- Định lượng FSH: nếu FSH tăng cao là do tổn thương tiên phát tại buồng trứng; nếu FSH thấp hay bình thường có thể gặp trong suy buồng trứng thứ phát.
- Chụp tử cung, buồng trứng cản quang.
- Chụp hố yên.

19. SUY THƯỢNG THẬN CẤP

1. Định nghĩa.

Suy chức năng tuyến thượng thận cấp là một cấp cứu nội khoa, bệnh có tính chất diễn biến cấp tính do vỏ thượng thận giảm sản xuất hormon một cách đột ngột (chủ yếu là cortisol) gây nên các biến loạn về lâm sàng, có thể gây trụy mạch và tử vong.

2. Nguyên nhân.

- Đang điều trị cortisol liều cao tự nhiên ngừng đột ngột.

- Sau stress: chấn thương, phẫu thuật hoặc nhiễm khuẩn, nhiễm virus cấp.

- Sau phẫu thuật cắt một hoặc cả hai tuyến thượng thận.

- Chấn thương làm xuất huyết thượng thận.

- Nhiễm khuẩn huyết.

- Chụp động mạch thận cản quang gây biến chứng tắc mạch hoặc xuất huyết thượng thận.

- Điều trị bằng thuốc chống đông liều cao, kéo dài gây biến chứng chảy máu.

- Hoại tử tuyến yên sau đẻ dẫn đến suy chức năng tuyến thượng thận cấp (hội chứng Sheehan).

3. Triệu chứng.

3.1. Lâm sàng:

- Người mệt lả, suy sụp rất nhanh chóng.

- Nhức đầu, buồn nôn, nôn, đau bụng dữ dội, đi lỏng, sốt cao (sốt có thể do nhiễm khuẩn hoặc do rối loạn trung khu điều hoà thân nhiệt), da khô nhăn nheo do mất nước.

- Ý thức lú lẫn, mê sảng nói lảm nhảm, vật vã, có thể co giật và dẫn đến hôn mê.

- Mạch nhanh nhỏ, khó bắt, tiếng tim mờ, huyết áp hạ, có thể sốc và trụy mạch.

- Khó thở do suy tim cấp, da tím tái, niêm mạc nhợt nhạt, xuất huyết dưới da.

- Chảy máu chân răng, xuất huyết kết mạc mắt, xuất huyết tiêu hoá.

3.2. Cận lâm sàng:

- Công thức máu: bạch cầu thường tăng, công thức bạch cầu chuyển trái, bạch cầu ái toan (E) tăng rất có giá trị chẩn đoán.

- Hematocrit giảm.

- Na^+ máu giảm.

- K^+ máu tăng.

- Na^+ niệu tăng

- Glucose máu giảm.

- Urê, creatinin máu tăng có thể do suy thận chức năng.

- Định lượng cortisol trong máu và nước tiểu giảm thấp.

- Điện tim: sóng T cao, QT kéo dài đó là biểu hiện của tăng K^+ máu.

20. SUY THƯỢNG THẬN MÃN TÍNH

1. Định nghĩa

Suy chức năng tuyến thượng thận mãn là tình trạng tuyến thượng thận giảm tiết toàn bộ các hormon của mình (chủ yếu là các hormon của vỏ thượng thận: glucocorticoid, aldosteron, androgen).

2. Nguyên nhân

- Lao thượng thận là nguyên nhân hay gặp ở nước nghèo, lạc hậu.
- Rối loạn tự miễn dịch dẫn đến phá hủy tuyến thượng thận và một số các tuyến khác như: tuyến giáp, tuyến tụy, có thể gây đái tháo đường týp 1...
- Di căn ung thư.
- Nhiễm nấm, giang mai.
- Rối loạn đông máu.
- Do điều trị bằng thuốc chống đông dẫn đến xuất huyết thượng thận.
- Phẫu thuật cắt cả hai tuyến thượng thận.
- Bệnh AIDS.

3. Triệu chứng

3.1. Lâm sàng:

- Mệt mỏi (vô lực): là triệu chứng xuất hiện sớm nhất và làm cho người bệnh rất bi quan chán nản, mệt ngày càng tăng dần làm cho người bệnh rất ngại việc, chán ăn.
- Gầy sút cân: nguyên nhân do mất nước và rối loạn điện giải (do mất muối), ăn kém, rối loạn hấp thu hoặc do giảm dự trữ mỡ.
- Sạm da và niêm mạc: có thể sạm từng vùng hoặc khắp toàn thân, là triệu chứng xuất hiện sớm và có giá trị trong chẩn đoán. Thông thường, những vết sạm ở vùng kín như núm vú, lưỡi, lợi, môi, thắt lưng quần, mặt sau cánh tay, các nếp gấp ở bàn tay... móng tay có thể xẫm màu. Nguyên nhân của sạm da là do melanin bị tích tụ lại trong lớp nhú của da và niêm mạc, da sạm đen giống màu chì.
- Hạ huyết áp: huyết áp thường thấp, có thể hạ huyết áp tư thế đứng, mạch xẹp và nhỏ khó bắt, tiếng tim mờ.
- Có thể có cơn hạ đường huyết.
- Buồn nôn, nôn, đau bụng, có thể có triệu chứng viêm dạ dày.
- Nhức đầu, giảm trí nhớ, hay quên.
- Ở nữ: rối loạn kinh nguyệt, vô kinh hoặc vô sinh.
- Ở nam: giảm khả năng tình dục, giảm sinh tinh hoặc bất lực sinh lý.
- Buồn ngủ hoặc lơ mơ, lú lẫn.

3.2. Cận lâm sàng:

- Thiếu máu đẳng sắc, hematocrit tăng do máu cô.
- Bạch cầu giảm, bạch cầu đa nhân trung tính (N) giảm, tăng bạch cầu lympho (L) và bạch cầu ái toan (E).
- Na^+ máu giảm, K^+ máu tăng, Ca^{++} máu tăng.
- Glucose máu thấp.
- Cortisol huyết tương giảm (bình thường 10 - 15mg%).
- Aldosteron máu và nước tiểu giảm (bình thường 1 - 2ng%).
- Androgen máu giảm.
- Urê, creatinin máu tăng (nguyên nhân do máu tới thận giảm dẫn đến suy thận chức năng).
- 17cetosteroid nước tiểu/24h giảm.
- 17hydroxycorticosteroid nước tiểu/24h giảm.
- Điện tâm đồ: điện thế thấp, sóng T cao do K^+ máu tăng.
- X quang tim-phổi: tim nhỏ hình giọt nước.
- X quang ổ bụng không chuẩn bị (X quang thường) có thể thấy nốt vôi hoá ở thượng thận có thể gặp trong lao.
- Xét nghiệm đặc hiệu để chẩn đoán: nghiệm pháp kích thích bằng ACTH (nghiệm pháp Thorn).

. Cách làm:

Ngày thứ nhất: lấy nước tiểu 24 giờ định lượng 17cetosteroid và 17hydroxycorticosteriod.

Ngày thứ hai: lấy máu đếm bạch cầu ái toan (E), sau đó truyền 25 đơn vị ACTH pha với 500 - 1000ml huyết thanh mặn 0,9% với tốc độ 3 đơn vị/giờ, truyền liên tục, sau khi truyền hết dịch đếm lại số lượng bạch cầu ái toan và lấy nước tiểu 24 giờ để định lượng 17cetosteroid và 17hydroxycorticosteriod.

. Kết quả:

Người bình thường: bạch cầu ái toan sẽ giảm 70 - 80%, 17 cetosteroid tăng > 50% và 17hydroxycorticosteroid tăng > 200%.

Trong bệnh Addison, bạch cầu ái toan và steroid nước tiểu không thay đổi.

21. SUY CHỨC NĂNG TUYẾN YÊN

1. Định nghĩa.

Suy chức năng tuyến yên là tình trạng thiếu hụt một phần hay toàn thể các hormon do thùy trước và thùy sau tuyến yên tiết ra.

Suy giảm toàn thể hoặc phần lớn các hormon của tuyến yên gọi là suy chức năng tuyến yên

toàn bộ (panhypopituitarism).
Bảng 15. Hội chứng lâm sàng của suy tuyến yên

Giảm tiết hormon	Biểu hiện lâm sàng
GH	Lùn tuyến yên
ACTH	Suy chức năng thượng thận
TSH	Suy chức năng tuyến giáp
FSH và LH	Suy chức năng sinh dục
Prolactin	Không tiết sữa
ADH	Đái tháo nhạt trung ương

2. Suy thùy trước tuyến yên

2.1. Nguyên nhân:

+ U tuyến yên hoặc cận tuyến yên.

Đa số các trường hợp u tuyến yên là lành tính, hay gặp ở thùy trước tuyến yên. Carcinoma tuyến yên rất hiếm gặp, có thể là do di căn từ hệ thần kinh hoặc bên ngoài hệ thần kinh đến.

+ Chấn thương vùng đầu.

+ Nhồi máu tuyến yên.

- Hoại tử tuyến yên sau nhiễm khuẩn, hậu sản nặng (bệnh Simmonds).
- Hoại tử tuyến yên sau đẻ - postpartum pituitary necrosis (Sheehan's syndrome).

+ Xâm nhiễm (infiltrations): sarcoidosis, tế bào Langerhans; haemochromatosis; histiocytosis - bệnh tổ chức bào (mô bào)-Hand-Schuller-Christian.

+ Nhiễm khuẩn: lao, áp xe, giang mai.

+ Hậu quả sau điều trị: phẫu thuật qua xương bướm, xạ trị.

+ Miễn dịch: viêm tuyến yên thâm nhiễm lympho ở phụ nữ mang thai hoặc sau sinh.

+ Vô căn (không rõ nguyên nhân). Bệnh có tính chất gia đình với kích thước hố yên có thể hẹp, bình thường hoặc rộng.

2.2. Triệu chứng lâm sàng:

Các triệu chứng lâm sàng của suy thùy trước tuyến yên có thể gây ra do chèn ép của khối u, song chủ yếu là do sự thiếu hụt các hormon do tuyến yên tiết ra.

Các triệu chứng và dấu hiệu rất đa dạng song các triệu chứng do thiếu hụt hormon hướng sinh dục là những biểu hiện xuất hiện sớm, thường gặp ở cả hai giới, tiếp đến là những triệu chứng do giảm hormon hướng tuyến giáp (TSH); hormon hướng thượng thận (ACTH), rồi đến prolactin. Sự thiếu hụt hormon tăng trưởng (GH) là biểu hiện thông thường nhất nhưng khó phát hiện trên lâm sàng ở người lớn.

2.2.1. Triệu chứng cơ năng:

Các biểu hiện liên quan đến sự thiếu hụt hormon do thùy trước tuyến yên tiết ra:
+ Thiếu hụt hormon hướng sinh dục ở nữ gây suy sinh dục, giảm gonadotropin biểu hiện bằng thiểu kinh, vô kinh, hay đi kèm với sút cân, căng thẳng tâm lý. Ở nam thì giảm libido và/hoặc bất lực trong hoạt động tình dục.
+ Thiếu hụt TSH gây ra suy tuyến giáp tiên phát, nhưng thường biểu hiện ở mức độ nhẹ, tuy nhiên thường không có bướu giáp to và phù niêm trước xương chày.
+ Thiếu hụt ACTH gây ra nhiều triệu chứng cơ năng như mệt mỏi, buồn nôn, nôn, chán ăn, hạ huyết áp tư thế đứng. Đây là những biểu hiện xảy ra do suy thượng thận tiên phát (bệnhAddison), tuy nhiên ít khi có trụy tim mạch.
+ Thiếu hụt GH có thể gây ra hạ đường huyết. Bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường týp 1 nếu bị suy tuyến yên thì nhu cầu về insulin giảm.
+ Thiếu hụt prolactin gây ra không tiết sữa sau khi sinh.

2.2.2. Triệu chứng thực thể.

- Đa số bệnh nhân không sút cân, đôi khi hơi mập, có thể liên quan đến suy tuyến giáp tiên phát.
- Da và niêm mạc mịn, mỏng, nhợt nhạt với nhiều nếp nhăn nhỏ quanh mắt, miệng. Hố nách khô, nhẵn, không ra mồ hôi. Mất sắc tố da ở những vùng có sắc tố tự nhiên như đầu vú, bộ phận sinh dục.
- Lông ở vùng sinh dục rụng, thưa dần hoặc không có. Ở nữ giới có teo tuyến sữa và bộ phận sinh dục ngoài. Ở nam giới, tinh hoàn nhỏ đi hoặc teo, râu mọc thưa, giảm tình dục (libido), bất lực.
- Hạ huyết áp tư thế đứng, nhịp tim chậm.
- Giảm trương lực cơ, phản xạ gân xương giảm hoặc mất.
- Các bất thường về thần kinh, mắt có thể có hoặc không có tùy thuộc vào các tổn thương tuyến yên có lan rộng hay không.

2.3. Triệu chứng cận lâm sàng.

+ Xét nghiệm thường quy có thể thấy thiếu máu nhược sắc. Thiếu ACTH dẫn đến tăng tính mẫn cảm đối với insulin gây giảm glucose máu lúc đói và natri máu.
+ Điện tâm đồ có điện thế thấp.
+ Định lượng nồng độ các hormon tuyến yên (như TSH, ACTH, FSH và LH, GH, prolactin) có thể thấp.
+ Giảm nồng độ hormon tuyến giáp chủ yếu là T_4, độ tập trung ^{131}I của tuyến giáp giảm.
+ Thiếu ACTH dẫn đến giảm nồng độ cortisol huyết tương, giảm 17cetosteroid và cortisol tự do trong nước tiểu.
+ Thiếu hụt FSH và LH dẫn đến giảm 17bestradiol và progesteron huyết tương ở nữ giới, ở nam giới giảm testosteron huyết tương và 17cetosteroid, số lượng và chất lượng tinh trùng. Testosteron là chỉ số rất nhạy để đánh giá tình trạng suy thùy trước tuyến yên ở cả 2 giới. Testosteron giảm rõ ở bệnh nhân nữ trong suy thùy trước tuyến yên có liên quan đến giảm

chức năng buồng trứng và thượng thận.
Tuy vậy, cần phân biệt với giảm nồng độ các hormon trên do tổn thương tiên phát ở tuyến đích hay thứ phát tại tuyến yên.
+ Những thay đổi khác: hẹp thị trường thái dương. Cần chụp X quang hố yên, CT scanner sọ não hoặc cộng hưởng từ để xác định tổn thương tại hố yên.
+ Các test thăm dò:
Dùng để xác định chẩn đoán và nhất là để phân biệt giữa tổn thương tại tuyến yên hoặc vùng dưới đồi. Có thể sử dụng các test:
- TRH để kích thích TSH.
- CRH để kích thích ACTH.
- GnRH để kích thích FSH/LH.
- Sử dụng arginin, insulin để thăm dò sự tiết GH.

3. Suy thùy sau tuyến yên

Thùy sau tuyến yên là nơi tiết ra 2 loại hormon: ADH và oxytocin. Cho đến nay, người ta mới chỉ biết được các bệnh lý liên quan đến ADH. Bệnh lý do đa tiết hay thiểu tiết oxytocin còn chưa được mô tả.
Suy thùy sau tuyến yên dẫn đến giảm hoặc không tiết ADH gây ra bệnh đái tháo nhạt trung ương.

3.1. Định nghĩa:

Đái tháo nhạt trung ương là tình trạng thu nạp nước vào cơ thể và bài tiết nước tiểu nhược trương với số lượng lớn do suy giảm bài tiết hormon ADH.

3.2. Nguyên nhân:

- Di truyền.
- Vô căn (bệnh tự miễn).
- Hội chứng Wolfram; hội chứng DIDMOAD; Diabetes insipidus; Diabetes mellítus; Optic atrophy; Deafness (đái tháo nhạt, đái tháo đường, teo thị giác, điếc).
- Chấn thương sọ não.
- U vùng tuyến yên (đặc biệt là khi có di căn).
- Nhiễm sarcoidosis, histiocytosic.
- Do phẫu thuật cắt bỏ tuyến yên.
- Tổn thương do viêm: viêm não, màng não.
- Thai nghén (hoại tử tuyến yên sau đẻ).

3.3. Biểu hiện lâm sàng:

+ Tam chứng hay gặp nhất là uống nhiều, khát, đái nhiều. Các triệu chứng có thể xuất hiện đột ngột hoặc từ từ. Bệnh nhân khát cả ngày lẫn đêm, không thể nhịn được, thích uống nước lạnh.

Đi tiểu nhiều cả về số lượng và số lần. Số lượng nước tiểu trung bình 3 - 6 lít/ngày, có thể 15 - 20 lít/ngày, thậm chí 30 - 40 lít/ngày. Đi tiểu nhiều lần cứ mỗi 30 - 60 phút/lần.
+ Nếu trung tâm khát bị tổn thương có thể gây sốt cao, loạn thần.
+ Da khô, không tiết mồ hôi.
+ Chán ăn, sút cân.
+ Mất nước mức độ nặng có thể dẫn đến rối loạn điện giải, mệt mỏi, huyết áp thấp, nhịp tim nhanh, kiệt sức.
+ Thay đổi chức năng một số tuyến nội tiết.
Nếu bệnh xảy ra ở tuổi thiếu niên thì chậm phát triển các biểu hiện sinh dục. Ở phụ nữ có thể rối loạn kinh nguyệt, vô kinh, sẩy thai tự nhiên, thai chết non.
+ Các triệu chứng chèn ép do u, viêm: tăng áp lực nội sọ, chèn ép giao thoa thị giác, hẹp thị trường thái dương.
3.4. Cận lâm sàng:
- Tỷ trọng nước tiểu thấp < 1,010; có khi chỉ ở mức 1,001 - 1,005.
- Nồng độ ADH thấp (ADH huyết tương bình thường là 2,3 - 7,4 pmol/l).
- Có thể phát hiện khối u tuyến yên trên phim chụp CT scanner hoặc MRI.
* Một số nghiệm pháp chẩn đoán:
+ Nghiệm pháp nhịn nước.
Mục đích của nghiệm pháp này là để chẩn đoán phân biệt đái tháo nhạt thực thể với đái tháo nhạt do căn nguyên tâm thần.
- Cách tiến hành: để bệnh nhân nhịn uống nước hoàn toàn đến khi không còn chịu được nữa, thông thường là sau 6 - 8 giờ và trọng lượng cơ thể giảm 3 - 5%. Cần lưu ý không để cho bệnh nhân đi vào tình trạng rối loạn nước và điện giải nặng.
- Phương pháp đánh giá:
. Đái tháo nhạt do tâm thần:
Số lượng nước tiểu giảm.
Không có tình trạng mất nước nặng.
Không có tình trạng cô máu.
. Đái tháo nhạt thực thể.
Bệnh nhân không thể chịu đựng được khát.
Biểu hiện mất nước và điện giải rõ.
Vẫn đái nhiều.
Tỷ trọng nước tiểu giảm < 1,010.
Có hiện tượng cô máu.
+ Nghiệm pháp tiêm dung dịch muối ưu trương:
Mục đích của phương pháp này là để phân biệt chứng uống nhiều và đái tháo nhạt do thần kinh. Dung dịch muối ưu trương làm tăng áp lực thẩm thấu do đó kích thích tăng tiết ADH.
- Cách tiến hành.

Buổi sáng, cho bệnh nhân uống nước với số lượng 20ml/kg, sau khi uống 30 phút đặt sonde bàng quang và lấy nước tiểu đo số lượng và tỷ trọng 15 phút/lần, sau 2 lần lấy nước tiểu đầu tiên truyền tĩnh mạch dung dịch NaCl 2,5% với liều lượng 0,21ml/kg, sau đó tiếp tục lấy nước tiểu.

- Phương pháp đánh giá.

. Đái tháo nhạt do tâm thần: sau 30 phút tiêm số lượng nước tiểu giảm, tỷ trọng tăng.

. Bệnh nhân đái tháo nhạt thực thể sẽ không có sự thay đổi.

+ Nghiệm pháp dùng hypothiazid.

Uống hypothiazid, nếu là đái tháo nhạt thực thể thì lượng nước tiểu githi; ngược lại các nguyên nhân khác thì nước tiểu lại tăng.

CHƯƠNG 3. BỆNH HỌC NỘI TIẾT

22. BÉO PHÌ

I. ĐỊNH NGHĨA

Có nhiều cách định nghĩa:

1. Béo phì được định nghĩa bằng sự quá tải lượng mỡ cơ thể, đặc biệt liên quan đến chuyển hóa năng lượng, kéo theo hậu quả xấu cho sức khỏe.

2. Hoặc gọi là béo phì khi tăng trên 25% trọng lượng cơ thể và được đánh giá dựa vào kích thước và giới.

3. Đại đa số dùng công thức BMI để đánh giá mức độ béo phì. BMI từ 20-25 kg/m^2 được xem là tốt, quá tải trọng lượng khi BMI > 27 kg/m^2 và theo phân loại hiện nay, được quốc tế chấp nhận, béo phì được định nghĩa bằng BMI (30 kg/m^2). Từ giá trị này, người ta xem như là sự tích mỡ quá nhiều, bởi vì nó kéo theo một sự gia tăng có ý nghĩa về bệnh suất và tử suất.

II. TẦN SUẤT

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

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

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

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

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

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

+ Ở Trung Quốc, số trẻ em béo phì tăng cao trong những năm gần đây, do được nuông chiều, ăn uống quá mức, từ khi có chủ trương mỗi gia đình chỉ có một con;

+ Ở Singapore, trẻ em béo phì tại các trường tiểu học gia tăng một cách đáng kể.

+ Tại thành phố Hồ Chí Minh, do mức sống ngày càng cao, nên số béo phì trẻ em cũng như người lớn gia tăng.

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

Những người lớn béo phì có khoảng 50-100% nguy cơ chết sớm so người có BMI khoảng 20-25 kg/m^2.

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

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

III. BỆNH NGUYÊN

1. Quá tải calo:

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

2. Ăn nhiều:

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

- Thói quen có tính gia đình: giải thích thường gặp nhiều người béo phì trong một gia đình, không phụ thuộc di truyền.

- Bệnh tâm thần kinh.

- Giảm hoạt động thể lực mà không giảm ăn: gặp ở người già hoặc ít hoạt động.

3. Nguyên nhân di truyền:

69% người béo phì có bố hoặc mẹ béo phì; 18% cả bố lẫn mẹ đều béo phì, chỉ có 7% là có tiền sử gia đình không ai béo phì.

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

Phân định giữa vai trò của di truyền thực sự và vai trò của dinh dưỡng còn chưa rõ.

Di truyền có tính trội và yếu tố di truyền làm cho khả năng phân chia tế bào mỡ dễ dàng hơn.

4. Nguyên nhân nội tiết: hiếm.

- Hội chứng Cushing: phân bố mỡ ở mặt, cổ, bụng, trong khi các chi gầy nhỏ.

- Cường insulin: do u tụy tiết insulin, tăng ăn ngon, ăn nhiều và tân sinh mô mỡ, tăng tiêu glucid.

- Giảm hoạt tuyến giáp: hiếm, phải chú ý rằng chuyển hoá cơ bản được biểu thị bằng calori/m^2 bề mặt da thường giảm ở người béo phì. Thật vậy, bề mặt da gia tăng là do tăng mô mỡ, là mô ít tiêu thụ oxy. Trái lại, trong phần lớn các trường hợp béo phì khác, sự giảm chuyển hoá cơ bản này không có nguồn gốc tuyến giáp.

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

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

- Rượu là nguồn quan trọng của năng lượng.

5. Nguyên nhân do thuốc:

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

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

- Benzodiazepine.

- Lithium.

- Thuốc chống loạn thần.

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

IV. SINH LÝ BỆNH

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

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

Ở tuổi dậy thì: mỡ ở phụ nữ 2 lần nhiều hơn nam giới. Không biến đổi phân bố mỡ cho đến 50 tuổi. Sau 50 tuổi, mỡ có xu hướng ở cao hơn và sâu hơn trong cơ thể.

Sự tiến triển này thấy rõ ở nam giới ở tuổi 15-20 tuổi.

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

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

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

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

- Estrogen và có thể có cả progesteron làm tăng thể tích và số lượng tế bào mỡ. Trong một số ít trường hợp do tổn thương sản xuất và/hay là chuyển vận hormon sinh dục, những nguyên nhân còn lại, sự nhạy cảm tế bào mỡ với hormon sinh dục là nguyên nhân chính của phân bố mỡ trong 2 giới. Hiện tượng này là trội về di truyền.

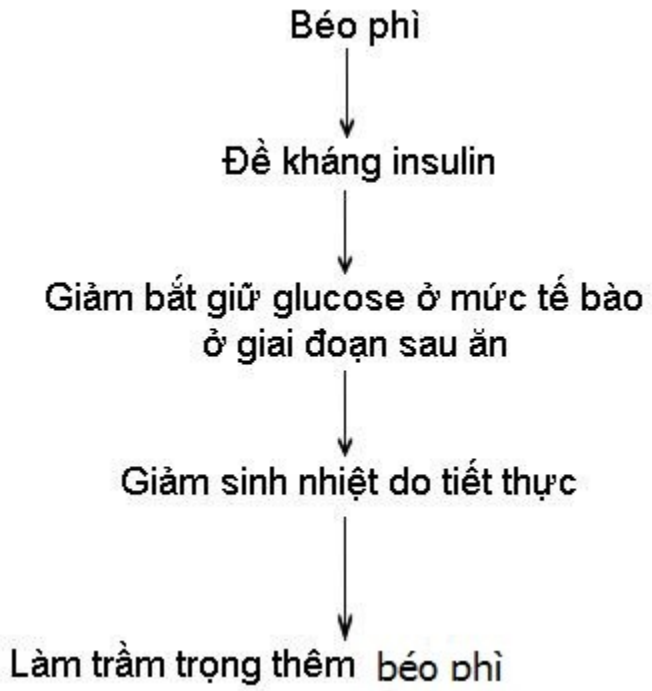
3. Tính chất khác nhau của mỡ nam và mỡ nữ giới:

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

4. Sự đề kháng insulin trong cơ, mô mỡ trong quá trình béo phì ở chuột. Béo phì súc vật, di truyền hay gây nên bởi thực nghiệm; cũng như béo phì ở người, thường kéo theo tình trạng đề kháng insulin phối hợp tăng insulin máu và với glucose máu bình thường hoặc tăng. Sự đề

kháng insulin này tìm thấy trong thực nghiệm ở mức tế bào đích chính của hormon, mô cơ, mô mỡ. Trước hết mô mỡ có pha đáp ứng bình thường với insulin trước khi insulin bị đề kháng. Kiểu diễn tiến này giống nhau ở cả béo phì di truyền và béo phì do ăn quá nhiều.

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



Sơ đồ sinh lý bệnh từ béo phì đến đề kháng insulin.

5. Tăng chuyển hóa cơ bản:

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

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

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

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

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

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

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

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

V. TRIỆU CHỨNG

Chủ yếu dựa vào các chỉ số để đánh giá có béo phì hay không?

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

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

Chiều cao tính bằng cm, G (trọng lượng) tính bằng kg.

Nếu TLLT tăng > 25% là béo phì.

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

Nếu IC ≥ 120% - 130%: Tăng cân quá mức

Nếu IC ≥ 130% béo phì.

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

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

Tăng trọng khi BMI = 25-29,9

Béo phì khi BMI ≥ 30,0,

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

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

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

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

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

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

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

VI. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ BÉO PHÌ

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

1. Phương pháp đo nhân trắc:

1.1. Chỉ số khối lượng cơ thể (BMI).

Kết qua như đã nêu ở trên phần triệu chứng.

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

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

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

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

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

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

- Chỉ số mỡ-cơ của Jean Vague:

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

Giá trị bình thường của CSMCCTĐ ở nữ có trọng lượng bình thường, là 0,76-0,8;và ở nam giới 1,01-1,10. Jean Vague đã có thể định nghĩa nhiều thể khác nhau về sự phân bố hypergynoide, gynoide, mixte, androide, hyperandroide.

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

1.5. *Đo chu vi*: Chỉ số phân bố khối mỡ ở phần chu vi.

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

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

2. Siêu âm:

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

3. Chụp cắt lớp tỉ trọng:

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

4. Impédance métrie:

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

VII. PHÂN LOẠI BÉO PHÌ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Dựa vào công thức Lorentz:

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

Nếu > 120-130%: tăng cân quá mức.

Nếu >130%: béo phì.

5. Dựa theo chỉ số BMI:

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

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

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

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

Phân loại	**BMI (kg/m2)**	**Yếu tố phối hợp**	
		Số đo vòng eo: < 90cm (với nam) (90cm) < 80cm (với nữ) (80cm)	
Bình thường	18,5-22,9	Trung bình	Có tăng cân
Béo:	≥ 23		
+ Có nguy cơ	23-24,9	Tăng cân	Tăng vừa phải
+ Béo độ 1	25-29,9	Béo vừa phải	Béo nhiều
+ Béo độ 2	> 30	Béo nhiều	Quá béo

VIII. BIẾN CHỨNG CỦA BÉO PHÌ

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

Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng có sự tương quan rất có ý nghĩa giữa béo phì dạng nam và các biến chứng chuyển hoá như đái tháo đường, tăng lipid máu, bệnh sinh xơ vữa, goute.

1. Các biến chứng của béo phì:

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

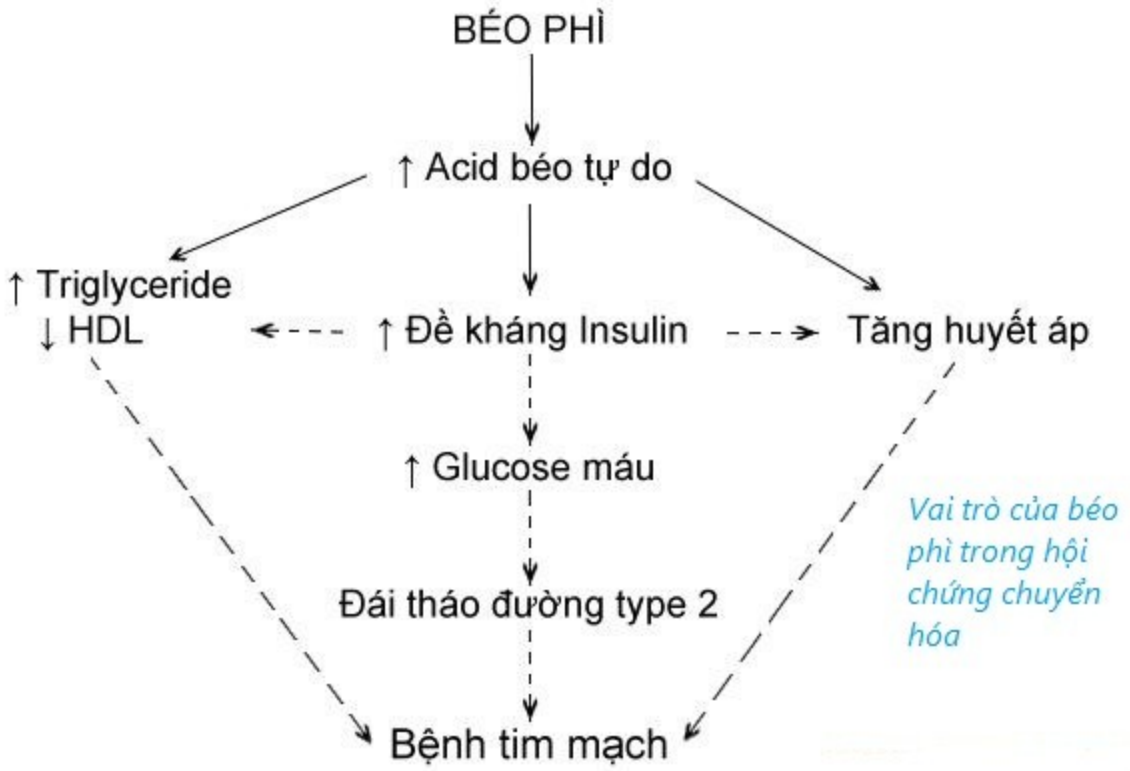
2. Biến chứng về chuyển hoá:

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

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

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

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



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

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

- Suy mạch vành: thường gặp, ngay cả khi không có thêm các yếu tố nguy cơ khác như ĐTĐ, tăng lipid máu, tăng HA.

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

4. Biến chứng ở phổi:

- Giảm chức năng hô hấp do lồng ngực di động kém do quá béo.

- Hội chứng Pickwick: ngưng thở khi ngủ.

- Tăng hồng cầu, tăng CO_2 máu.

5. Biến chứng về xương khớp:

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

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

Thoát vị đĩa đệm, trượt đốt sống hay gặp.

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

6. Biến chứng về nội tiết:

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

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

7. Các biến chứng khác:

- Nguy cơ ung thư gia tăng: ung thư tử cung, vú, đại tràng, tiền liệt tuyến.

- Biến chứng tăng nặng lên do béo phì:

+ Gan mật: Sỏi mật, gan nhiễm mỡ.

+ Thận: tắc tĩnh mạch thận, protein niệu.

+ Sản khoa: nhiễm độc thai nghén, sinh khó, mổ lấy thai tăng.

+ Da: rạn da, nấm kẽ, tăng sừng hoá gan bàn chân, bàn tay.

IX. ĐIỀU TRỊ

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

- Tiết thực giảm trọng lượng.

- Tăng năng lượng tiêu dùng (tập thể dục).

- Thay đổi chuyển hóa thức ăn.

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

1. Tiết thực giảm trọng lượng và tập thể dục:

Giảm trọng lượng là mục tiêu chính điều trị, với giảm trọng lượng ở mức nhẹ từ 5% đến 10% trọng lượng ban đầu, bằng tiết thực và tập thể dục cũng cải thiện lâm sàng có ý nghĩa, cải thiện được bệnh tăng HA, bất thường lipid cũng như glucose máu.

Khoảng 80% bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có tăng trọng hoặc béo phì, nếu giảm trọng lượng từ 5% đến 10% thì cải thiện có ý nghĩa HbA1c.

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

1.1. Tiết thực giảm trọng lượng:

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

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

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

Như vậy nếu lượng calo cung cấp giảm dưới 500 kcalo/mỗi ngày, thì sẽ làm giảm mất trọng lượng khoảng 0,5 kg/tuần. Thành công điều trị tuỳ vào tuổi bệnh nhân (béo phì thiếu niên phải được điều trị rất sớm) và động lực bệnh nhân rất cần cho điều trị.

Đối với những bệnh nhân có thói quen ăn nhiều, chấp nhận hạn chế thức ăn trong suốt cuộc sống là rất khó khăn.

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

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

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

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

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

- Tiết thực Cambridge (Cambridge diet): Cung cấp đầy đủ yếu tố vi lượng, giảm glucide hiệu quả, giảm cân khá tốt, không tai biến.

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

1.2. Hoạt động thể lực và tập thể dục:

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

Mục đích tập luyện thể lực nhằm các lợi điểm sau

1) Cải thiện được đường máu.

2) Giảm đề kháng insulin, tăng nhạy cảm insulin ngoại biên.

3) Giảm trọng lượng.

4) Cải thiện lipoprotein (giảm triglycerid, cholesterol toàn phần, LDL-C và VLDL, tăng HDL-C), nên giảm được xơ vữa động mạch.

5) Tác dụng có lợi trên tim mạch (tăng khả năng tối đa sử dụng oxy, làm chậm lại nhịp tim lúc nghỉ ngơi và lúc gắng sức, giảm vừa phải HA, giảm nguy cơ tắc mạch và giảm tử suất do bệnh mạch vành).

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

6) Tăng sức lực.

7) Làm gia tăng tính dẻo dai.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Thuốc điều trị béo phì:

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

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

Tất cả các thuốc đều có tác dụng phụ, làm mất sự ăn ngon miệng, giảm trọng lượng, nên chỉ được dùng sau khi đã cân nhắc giữa lợi và hại của cách thức điều trị này.

Các thuốc này dùng phối hợp có kết quả tốt hơn là dùng đơn độc, như phối hợp Fenfluramine với Phentermine (noradrenergique). Tuy nhiên năm 1997 vì có một trường hợp có biểu hiệu bệnh van tim ở một phụ nữ, nên 1998 Fenfluramine và Dexfenfluramine đã rút khỏi thị trường, chỉ còn lại Phentermine.

2.2. Thuốc làm gia tăng tiêu thụ năng lượng:

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

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

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

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

Điều trị bằng Reductil (10mg/viên) có thể giúp giảm (2 kg trong vòng một tháng và 4,4-6,3 kg sau 6 tháng, Reductil không gây chán ăn, không gây lệ thuộc thuốc mà làm bệnh nhân có cảm giác mau no khiến họ ăn ít hơn, vì vậy thích hợp cho những người luôn có cảm giác mau đói và thèm ăn nhiều, Reductil cũng làm giảm tỉ VB/VM, giảm lipid máu và glucose máu. Tác dụng ngoại ý của thuốc là khô miệng, táo bón, đau đầu nhẹ, cảm giác hồi hộp, tăng nhịp tim THA ở một số người (hiếm).

Thận trọng: không dùng cho người THA và có bệnh mạch vành.

CCĐ: trẻ em, mẫn cảm với thuốc, có thai cho con bú.

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

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

2.4. Thuốc làm mất sự ngon miệng:

	Thời gian tác dụng	**Liều lượng và cách dùng**
TÁC DỤNG NORADRENERGIC		
Benzphetamine	6-12	25-50 mg trước ăn, 25-50 mg/ngày
Phendimetrazine	5-12	35mg trước bữa ăn hoặc 105 mg/ngày, 17,5-105 mg/ngày
Diethylpropion	4-6	25mg trước bữa ăn, 25-75 mg/ngày
Mazindol	10	1-2 mg lúc đi ngủ, 1-2 mg/ngày
Phentermine HCl	7-24	8mg hoặc 15-37,5 mg trước bữa ăn, 15-37,5 mg/ngày
Phenylpropanolamine		25 mg trước bữa ăn, 25-75 mg/ngày
TÁC DỤNG SEROTONERGIC		
Dexfenfluramine	11-30	15mg, 2 lần/ngày, 30 mg/ngày
Fenfluramine	11-30	20 mg trước bữa ăn, 60-120 mg/ngày

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

23. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

I. ĐỊNH NGHĨA ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

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

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

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

II. DỊCH TỄ HỌC

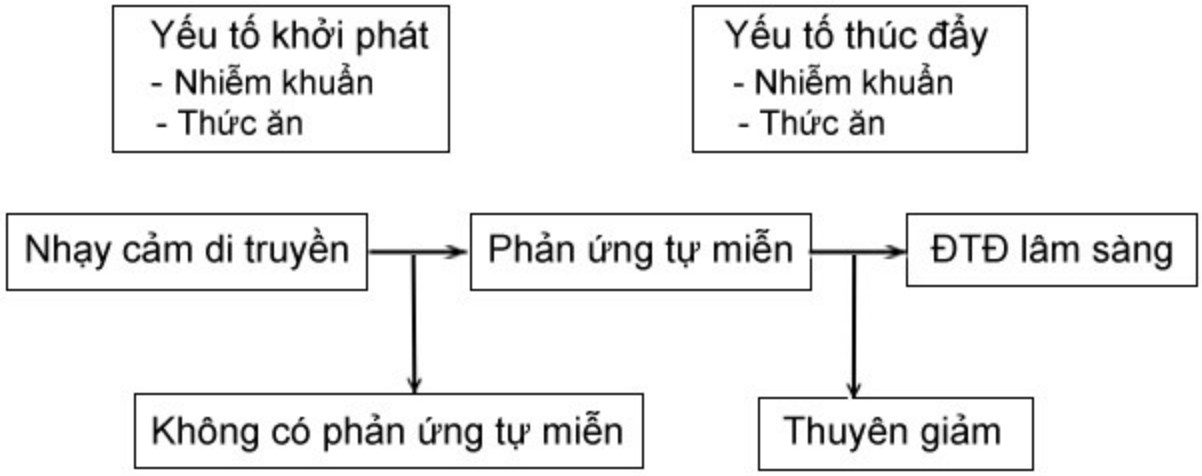
- 30-50% bệnh nhân mắc ĐTĐ type 2 không được chẩn đoán.

- Tần suất bệnh ĐTĐ trên thế giới: Trên thế giới, ĐTĐ chiếm khoảng 60-70% các bệnh nội tiết. Trong năm 1995 các quốc gia có số người mắc ĐTĐ nhiều nhất và số người dự đoán mắc ĐTĐ vào năm 2025 là: Ấn Độ (19 lên 57 triệu), Trung Quốc (16 lên 38 triệu), Hoa Kỳ (14 lên 22 triệu); trong đó Ấn Độ là nước có tỉ lệ tăng nhanh nhất. 1985: 30 triệu người mắc ĐTĐ; 2000: 171 triệu; 2030: dự báo 366 triệu; trong đó đa số bệnh nhân 65 tuổi ở các nước phát triển và từ 45-64 tuổi ở các nước đang phát triển. 3,2 triệu người ĐTĐ tử vong do biến chứng ĐTĐ hàng năm, tương đương 6 trường hợp/phút.

- Tần suất bệnh ĐTĐ trong nước: 2002: thành phố: 4,4%, đồng bằng: 2,7%, trung du: 2,2%, miền núi: 2,1%. Hà Nội: 1991: 1,2%, 1999-2001: 2,42%, thành phố Huế 1992: 0,96%, thành phố Hồ Chí Minh: 1993: 2,52 (0,4%). Theo TCYTTG, năm 2000 Việt Nam có 791.653 người mắc ĐTĐ và tăng lên 2.342.879 người vào năm 2030.

III. BỆNH NGUYÊN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH

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



1.1. *Di truyền*:

ĐTĐ type 1 phối hợp cao với sự gia tăng thường xuyên của kháng nguyên HLA, KN HLA ưu thế phối hợp với ĐTĐ type 1 thay đổi tùy theo chủng tộc, HLA B8, B14,15, B18, CW3, DR3 và DR4 gặp ở bệnh nhân ĐTĐ chủng tộc da trắng, trong khi đó HLA.

Hai giai đoạn phát triển ĐTĐ type 1:

- Giai đoạn 1: Tạo đáp ứng tự miễn hằng định với TB đảo tụy, biểu hiện bởi sự xuất hiện các tự kháng thể GAD65, IAA, ICA, IA-2 (đơn độc hay phối hợp)

- Giai đoạn 2: Tiến triển từ đáp ứng tự miễn với TB đảo tụy sang ĐTĐ type 1. DR3, DR4 có liên quan với ĐTĐ thể 1 châu Á, châu Phi và châu Mỹ La tinh. HLA DR3 hoặc DR4 gặp ở 95% ĐTĐ type 1 so với 45-50% nhóm chứng chủng tộc da trắng.

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

1.2. *Yếu tố môi trường*:

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

1.3. *Yếu tố miễn dịch*:

1.3.1. Miễn dịch thể dịch:

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

Ngoài ra còn có kháng thể kháng Tyrosine phosphatase IA-2 và IA2.

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

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

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

Bảng: *Các yếu tố ảnh hưởng đến ĐTĐ*:

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

2. ĐTĐ type 2:

2.1. *Yếu tố di truyền*:

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

2.2. *Yếu tố môi trường*:

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

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

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

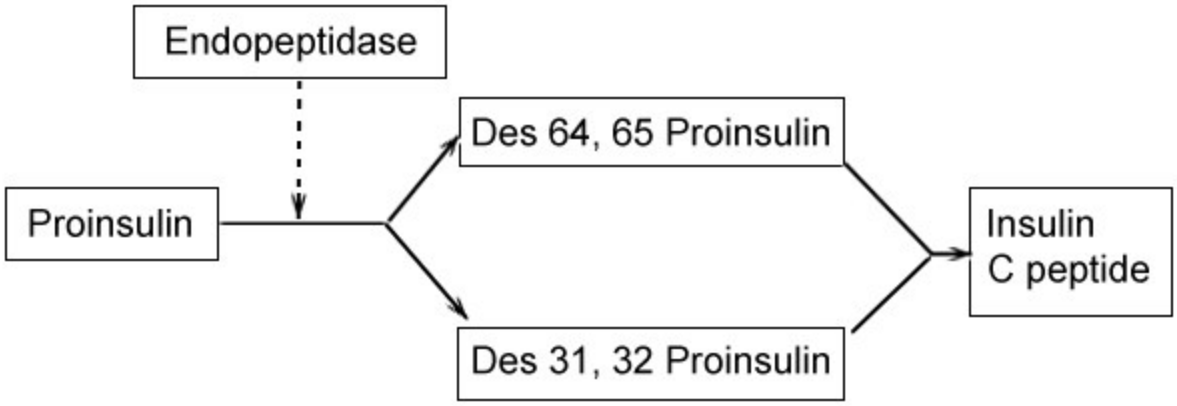
Rối loạn chức năng tế bào β trong ĐTĐ type 2: Có 5 rối loạn:

(1) Rối loạn tiết Insulin:

- Giảm đáp ứng của insulin đối với glucose: mất pha sớm.

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

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



(3) Giảm khối lượng tế bào β.

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

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

IV. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

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

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

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

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

Giai đoạn trung gian:

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

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

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

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

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

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

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

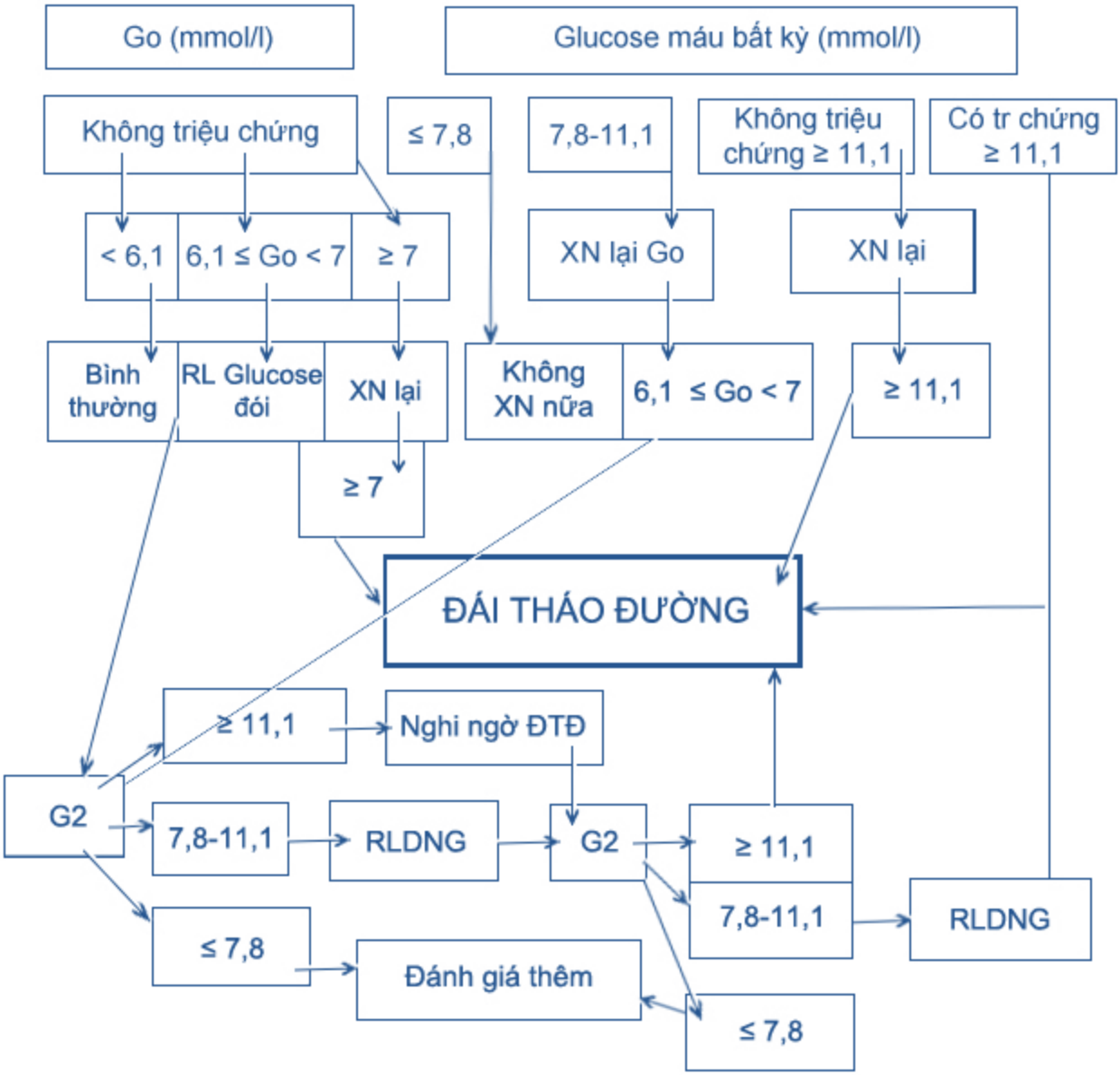
- G2 ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l): chẩn đoán tạm thời là ĐTĐ.

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

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

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

CHIẾN LƯỢC CHẨN ĐOÁN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THEO WHO 2002



V. PHÂN LOẠI ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Sau đây là bảng phân loại của Hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2004

Bệnh ĐTĐ gồm 2 thể loại chính là ĐTĐ type 1 và type 2.

1. ĐTĐ type 1 (tự miễn và vô căn):

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

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

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

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

Đặc trưng bởi sự hiện diện kháng thể kháng GAD65, kháng thể kháng tế bào đảo tụy (ICA) hay kháng thể kháng insulin IAA, kháng thể kháng tyrosine phosphatase IA-2, IA-2 (85-90% trường hợp). Ở một số người (đặc biệt người châu Á và châu Phi) người ta không tìm được bằng chứng của hiện tượng tự miễn và được phân loại là "type 1 vô căn". Tốc độ phá hủy tế bào β rất thay đổi, có thể chậm ở người trưởng thành gây nên ĐTĐ thể LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults).

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

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

- Tiêu chuẩn chẩn đoán LADA:

1. ≥ 30 tuổi.

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

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

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

hơn (12 năm), LADA không có sự hiện diện của tự kháng thể hay chỉ có IA-2 + → chức năng tế bào β không bị ảnh hưởng và vẫn được bảo tồn 12 năm sau khi được chẩn đoán.

2. ĐTĐ type 2:

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

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

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

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

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

3. Các type đặc biệt khác: Bao gồm:

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

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

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

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

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

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

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

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

4. ĐTĐ thai nghén:

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

VI. CẬN LÂM SÀNG

1. Glucose huyết tương tĩnh mạch:

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

2. Insuline máu:

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

3. Nồng độ C-peptide:

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

4. HbA1c:

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

5. Fructosamine:

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

6. Các xét nghiệm miễn dịch - di truyền:

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

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

7. Bilan về biến chứng hay bệnh phối hợp:

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

- Đo điện tim, chụp phim phổi, soi đáy mắt, chụp động mạch võng mạc, siêu âm doppler hoặc chụp động mạch chi dưới nếu nghi ngờ có xơ vữa gây hẹp, bilan về lipid, xét nghiệm chức năng thận (urê, créatinin máu, albumin niệu vi thể, protein niệu).

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

VII. CHẨN ĐOÁN

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

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

1. Chẩn đoán ĐTĐ type 1:

Không được bàn cãi là:

- Khởi đầu tuổi trẻ < 40 tuổi.

- Glucose máu tăng theo tiêu chuẩn chẩn đoán của TCYTTG như đã nói trên.

- Dấu lâm sàng rầm rộ: tiểu nhiều (tăng sinh niệu thẩm thấu), uống nhiều, ăn nhiều, gầy nhiều, và suy kiệt (asthénie).

- Tình trạng giảm insulin tuyệt đối dễ đưa đến nhiễm céton và nhiễm toan céton nếu không điều trị (C-peptide < 0,2 ng/ml). Trước khi giảm insulin tuyệt đối, độ nặng nhẹ lâm sàng phụ thuộc vào độ tiết insulin "cặn" được xác định bằng cách đo insulin máu hoặc C-peptide.

- Kháng thể kháng đảo (+), và KT kháng thể kháng GAD (+).

- Điều trị phụ thuộc insulin.

- Biến chứng vi mạch là thường gặp.

- Liên quan đến yếu tố HLA.

2. Chẩn đoán ĐTĐ type 2:

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

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

ĐTĐ type 1	ĐTĐ type 2
Tỉ lệ mắc bệnh 10-20%	80-90%
Khởi đầu đặc hiệu ở tuổi trẻ < 40 tuổi	Thường khởi đầu > 40 tuổi
Khởi đầu thường cấp	Khởi đầu không rõ ràng
Gầy	Béo phì hay không béo
Tiết insulin rất thấp	Bình thường hoặc giảm ít
Nồng độ insulin huyết thanh rất thấp hoặc bằng 0	Tăng hoặc bình thường hoặc giảm ít
Thụ thể insulin hiếm khi bị tổn thương	
Hôn mê do nhiễm toan céton	Thường bị tổn thương thụ thể Hôn mê tăng thẩm thấu (Rất hiếm nhiễm toan céton)
Biến chứng vi mạch sớm	Biến chứng mạch máu lớn
Bắt buộc điều trị bằng insulin + tiết thực	Tiết thực, vận động hay tiết thực + S.U, Metformin hay insulin
Có HLA-DR3 và DR4	Không liên quan đến HLA.
Có kháng thể kháng đảo, KT kháng GAD	Không có KT kháng đảo
Có tiền sử gia đình 10% trường hợp 30-50% xảy ra ở trẻ sinh đôi giống nhau	Có tiền sử gia đình 30% trường hợp 100% xảy ra ở trẻ sinh đôi giống nhau
Tiền sử nhiễm siêu vi, nhiễm độc.	Không có.

VI. BIẾN CHỨNG

1. Biến chứng cấp:

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

1.1. *Tăng thẩm thấu do tăng glucose máu* (HHS: Hyperglycemic Hyperosmolar State): Thường xảy ra ở người già. Giảm chức năng thận và rối loạn khát thường gặp ở người già, càng làm tăng cường độ và tính trầm trọng biến chứng này. Hôn mê với độ thẩm thấu HT > 340 mOsm/kg nước, không có nhiễm toan ceton. Lâm sàng tiến triển nhanh, mất nước, sốt và rối loạn ý thức (sững sờ, hôn mê, co giật động kinh).

Mất nước nội và ngoại bào, chủ yếu nội bào. Thở nhanh, nông, nhưng không có mùi ceton.

Cận lâm sàng:

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

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

- Có nhiều cách tính tăng độ thẩm thấu:

(Na × 2) + G mmol/L > 320 mOsm/kg nước hoặc $(Na + K^+)2 + G + Urê > 340$ mOsm/kg nước.

1.2. *Hạ glucose máu*:

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

1.3. *Nhiễm toan acid lactic*:

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

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

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

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

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

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

- Glucose máu: 3-5 g/l.

- Thể ceton trong HT rất cao.

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

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

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

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

** : Posm (mOsm/kg) = 2 Na (mEq/L) + G (mmol/L)*

*** : Khoảng trống anion = $Na^+ – (Cl^- + HCO3^-)$ (mEq/L)*

2. Biến chứng mạn tính:

2.1. *Biến chứng vi mạch*:

2.1.1. Bệnh lý võng mạc ĐTĐ:

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

Bảng: *Các giai đoạn bệnh lý võng mạc ĐTĐ*.

Giai đoạn	**Thay đổi bệnh học thường gặp**
Giai đoạn tiền lâm sàng	Thay đổi lưu lượng máu qua võng mạc

	Mất TB quanh mao mạch võng mạc
	Dày màng đáy
Giai đoạn sớm: NPDR mức độ nhẹ	Vi phình mạch võng mạc và xuất huyết dạng chấm
	Tăng tính thấm mạch máu võng mạc
	Xuất huyết dạng chấm như bông gòn
Giai đoạn trung gian:	Thay đổi khẩu kính tĩnh mạch
+ NPDR mức độ vừa	Bất thường vi mạch trong võng mạc
+ NPDR mức độ nặng	Mất mao mạch võng mạc
+ NPDR mức độ rất nặng	Thiếu máu cục bộ võng mạc
	Xuất huyết lan tỏa trong võng mạc và vi phình mạch lan tỏa
Giai đoạn muộn: PDR	Tăng sinh mạch ở dĩa thị
	Tăng sinh mạch nhiều nơi
	Tăng sinh mạch ở mống mắt
	Tăng nhãn áp do tăng sinh mạch
	Xuất huyết dịch kính và quanh võng mạc
	Tăng sinh xơ mạch máu
	Co kéo võng mạc, xé võng mạc, bong võng mạc

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

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

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

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

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

Ở giai đoạn có albumin niệu vi thể, sinh thiết thận sẽ thấy dày màng đáy mao mạch với các lắng đọng lan toả trong lớp gian mạch cầu thận. Khi các lắng đọng này có dạng nốt, được gọi là xơ hoá kính-cầu thận dạng nốt Kimmelstiel - Wilson; dạng tổn thương này ít gặp. Sau một thời gian

dài, albumin niệu tăng dần và xuất hiện protein niệu rõ, nếu vượt quá 5 g/24 giờ. Có thể có giảm protid máu, phù đặc hiệu của một hội chứng thận hư và thường phối hợp hằng định với tăng HA trầm trọng, với bệnh lý võng mạc và thần kinh ĐTĐ.

2.1.3. Biến chứng thần kinh ĐTĐ:

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

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

Định nghĩa bệnh lý thần kinh ĐTĐ theo ADA 2005: "Sự hiện diện của các triệu chứng và/hoặc dấu hiệu của rối loạn chức năng thần kinh ngoại biên ở người ĐTĐ sau khi đã loại trừ các nguyên nhân khác" (Chẩn đoán bệnh lý thần kinh ĐTĐ là một chẩn đoán lại trừ. Thường phối hợp với bệnh lý võng mạc, bệnh lý thận tạo thành "tam bệnh" (triopathie) đặc hiệu của ĐTĐ.

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

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

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

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

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

- Bệnh lý thần kinh tự động (BLTKTĐ).

2.2. *Biến chứng mạch máu lớn*:

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

3. Biến chứng nhiễm trùng:

Dễ bị nhiễm trùng: lao, nhiễm siêu vi và vi trùng, nhất là nhiễm trùng đường tiểu dai dẳng và tái phát nhiều lần nhất là đường tiểu thấp, làm dễ cho viêm thận bể thận ngược dòng và suy thận. Nhiễm trùng da và niêm mạc: nhọt tụ cầu vàng, viêm âm hộ, viêm bao qui đầu..., đôi khi chính bối cảnh nhiễm trùng này làm khởi phát ĐTĐ có sẵn.

4. Các biến chứng khác:

4.1. *Tăng HA*:

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

4.2. *Biến chứng da*:

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

4.3. *Bàn chân ĐTĐ*:

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

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

+ Bệnh lý thần kinh ngoại biên.

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

- Phân loại nhiễm trùng:

+ *Mức độ nhẹ*:

. Loét bề mặt.

. Chảy mủ hay huyết thanh.

. Hoại tử không có hay rất ít.

. Không có biểu hiện nhiễm độc toàn thân.

+ *Mức độ vừa*:

. Loét bề mặt sâu hơn.

. Thường có chảy mủ.

. Hoại tử mô mức độ trung bình.

. Viêm xương tuỷ xương có thể có.

. Biểu hiện toàn thân nhẹ: sốt, BC tăng.

+ *Mức độ nặng*:

. Loét bề mặt hay sâu hơn (vào mô dưới da, xương, khớp).

. Chảy mủ.

. Hoại tử mô nặng và lan rộng.

. Biểu hiện nhiễm độc toàn thân nặng nề: nhiễm toan, nhiễm khuẩn huyết.

VII. ĐIỀU TRỊ

1. Điều trị đái tháo đường týp 1:

1.1. *Mục tiêu điều trị*:

- Làm biến mất triệu chứng, tránh biến chứng lâu dài, bằng cách kiểm soát glucose máu tốt, với tỉ HbA1c < 7%, kết hợp điều chỉnh rối loạn lipid, protid tốt, trọng lượng ổn định bình thường, và

tránh nhiễm ceton. Tránh phát triển biến chứng thoái hóa (hạn chế biến chứng cấp và mạn tính).

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

Bảng: *Mục tiêu điều trị ĐTĐ*

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

1.2. *Điều trị tổng quát và chiến lược điều trị*:

1.2.1. Giáo dục bệnh nhân về bệnh ĐTĐ:

Giáo dục cho bệnh nhân biết cách dùng thuốc, tiết thực và các tai biến của thuốc nhất là dấu hạ glucose máu để kịp thời xử trí như dùng đường nhanh hoặc báo cho bác sĩ chuyên khoa biết hoặc nhập viện ngay.

1.2.2. Tiết thực và vận động:

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

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

1.2.3. Điều trị bằng insulin:

* Các loại insulin được sử dụng:

- Insulin thường: tác dụng nhanh; nếu TDD có tác dụng sau 15-30 phút, tác dụng tối đa sau 1 giờ, kéo dài 4-6 giờ, nên được tiêm trước ăn 20-30 phút. Tiêm bằng nhiều đường (TM, TB, TDD, trong phúc mạc), mỗi cách tiêm có thời gian tác dụng khác nhau, dùng ống tiêm, bút tiêm.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Tác dụng phụ insulin:

- Hạ glucose máu.

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

- Đề kháng insulin.

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

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

- Phù: do giữ muối giữ nước.

* Chỉ định điều trị insulin:

- ĐTĐ týp 1: điều trị thay thế suốt đời.

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

- ĐTĐ thai nghén.

*** Phác đồ điều trị insulin:**

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

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

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

+ Kỹ thuật 2 mũi tiêm/ngày: tiêm 2 mũi trộn lẫn, chọn loại trộn lẫn này với mục đích là loại nhanh làm giảm nhanh glucose máu sau ăn, còn loại chậm tác dụng cả ngày (mũi ban ngày) và suốt trong đêm đến sáng (mũi ban đêm).

+ Kỹ thuật 3 mũi: insulin nhanh tiêm buổi sáng và buổi trưa, mũi trộn lẫn tiêm vào trước ăn buổi tối, kỹ thuật này hiệu quả hơn 2 mũi.

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

1.2.4. Thuốc ức chế miễn dịch:

Điều trị ức chế miễn dịch trong ĐTĐ týp 1 ở giai đoạn mới khởi phát là một tiến bộ. Mặc dù có vài trường hợp lui bệnh hoặc giảm nhu cầu insulin, phần lớn bệnh nhân biểu hiện không dung nạp đường. Loại ức chế miễn dịch đặc hiệu nhất là KT đơn dòng, chống đặc hiệu trên sự sản xuất tế bào T. Một vài thuốc không nhằm ức chế miễn dịch như Probucol có xu hướng làm mất gốc tự do, và Nicotinamide ức chế sự tổng hợp Poly (ADP ribose) (một loại men phục hồi sự thương tổn NAD) nhằm làm suy yếu tế bào cung cấp NAD.

1.2.5. Ghép tuỵ.

2. Điều trị ĐTĐ týp 2:

2.1. *Mục tiêu điều trị*:

- Kiểm soát glucose máu tốt như đã nói ở trên.

- Điều trị các yếu tố nguy cơ phối hợp (thuốc lá, HA, rối loạn lipid máu).

2.2. *Các phương tiện điều trị*:

- Giáo dục bệnh nhân.

- Tiết thực và vận động thể lực, giảm cân nặng.

- Thuốc hạ glucose máu: Gồm các nhóm thuốc uống chống ĐTĐ sau:

+ Thuốc tăng tiết insulin: Sulfamides (Sulfonyl Uréase), Metiglinide (Repaglinide) và D. phenylalanine (Nateglinide).

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

+ Ức chế α- glucosidase.

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

2.3. *Áp dụng thực tế*:

Đối với ĐTĐ týp 2, nhất là đối với người trẻ tuổi hơn, tiết thực và vận động thể lực là được chọn lựa đầu tiên. Ở bệnh nhân có glucose máu tăng nhẹ < 200 mg/dl và HbA1c < 8,5% nên áp dụng 4-6 vận động và tiết thực, nếu không cải thiện được glucose máu tốt thì mới sử dụng thuốc uống hạ glucose máu.

2.3.1. Tiết thực:

* *Khẩu phần thức ăn hàng ngày*:

- Tiết thực giảm calo ở bệnh nhân béo phì (20 kcalo/kg/ngày).

- Duy trì calo ở bệnh nhân có trọng lượng bình thường (30 kcalo/kg/ngày).

- Tăng calo ở bệnh nhân gầy (40 kcalo/kg/ngày).

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

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

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

- Protid: 15% khẩu phần calo hàng ngày.

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

2.3.2. Vận động, tập thể dục:

Giảm cân; cải thiện được đường máu trong và sau khi vận động thể lực (giảm đề kháng insulin, tăng tính nhạy cảm insulin ngoại biên). Giảm LDL-C, tăng HDL-C. Tác dụng có lợi trên tim mạch. Tăng khả năng tối đa sử dụng oxy, làm chậm lại nhịp tim lúc nghỉ ngơi và lúc gắng sức, giảm vừa phải HA.

2.3.3. Các thuốc uống hạ glucose máu:

* *Thuốc có tác dụng kích thích tiết insulin*:

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

+ Tác dụng của Sulfonyl uréase (S.U): S.U có tác dụng chủ yếu là kích thích tuỵ tiết insulin. Hoạt động ngoài tuỵ trên tổng hợp glucose tại gan, vận chuyển glucose, giải phóng glucagon.

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

+ Các nhóm thuốc S.U:

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

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

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

* Thế hệ II: gồm:

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

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

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

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

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

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

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

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

* Biguanides:

a. Metformin (Dimethylbiguanide):

- Metformin tác dụng nhanh: Glucophage, Siofor, Fordia, viên 500mg.

- Metformin tác dụng chậm: Glucophage retard (Metformine HCl) 850mg; Siofor 850mg; Fordia 850mg.

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

- Glucinan, Stagid: liều 2-3 viên/ngày, uống trong lúc ăn.

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

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

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

b. Voglibose (Basen*): Thế hệ thứ 2. Viên 0,2mg; 0,3mg. Liều 0,2mg, 3 lần/ngày, ngay trước ăn.

* Benfluorex: (Mediator):

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

* ThiazolidineDione

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

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

* Các nhóm thuốc mới:

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

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

Chỉ định:

- ĐTĐ týp 2 không kiểm soát đường huyết tốt sau tiết thực và tập thể dục.

- Phối hợp với S.U hoặc Metformin khi ĐTĐ 2 được điều trị bằng tiết chế và thuốc S.U hoặc Metformin mà chưa ổn định glucose máu tốt.

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

2.3.4. Điều trị insulin trong ĐTĐ týp 2.

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

Điều trị insulin ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 khi:

- Triệu chứng nặng ra, mặc dù được điều trị tiết thực và thuốc uống hạ glucose máu.

+ Dấu 4 nhiều: khát, tiểu nhiều, uống nhiều, ăn nhiều và gầy rõ.

+ Có céton niệu (+++).

+ Tăng glucose máu nhiều và trường diễn (> 3 g/l, HbA1c > 7%) mặc dù điều trị thuốc uống tối đa (gây tăng độc tính đường).

- Đau nhiều chi dưới.

- Các tình huống cần insulin:

. Các bệnh nhiễm trùng.

. Can thiệp phẫu thuật.

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

. Hoặc ở những bệnh nhân ĐTĐ týp 2 đang điều trị bằng các loại thuốc làm tăng glucose (như corticoides).

. Hoặc đái tháo đường thai nghén.

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

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

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

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

- Bệnh thận, gan, tim hoặc biến chứng mắt, không thể tiếp tục điều trị các loại thuốc uống chống ĐTĐ đươc.

- Hoặc vì bệnh ĐTĐ tiến triển nhiều năm, mất cân bằng glucose máu trường diễn. Tụy không sản xuất đủ insulin.

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

3. Điều trị biến chứng đái tháo đường:

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

3.1. *Biến chứng nhiễm toan-ceton (acidocetose)*:

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

3.1.1. Chống mất nước và cung cấp muối:

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

- Dung dịch muối đẳng trương: 1-2 lít trong 2 giờ đầu (nếu HA tối đa < 80 mmHg và không có hoại tử cơ tim, thì chuyền dịch có phân tử lớn).

- Rồi ngưng thay bằng dung dịch Glucose 5%, thậm chí 10% nếu Glucose < 2 g/l, bao gồm:

+ 2 lít trong 4 giờ tiếp theo.

+ 3 lít trong 12 giờ sau nữa.

3.1.2. Điều trị insulin:

- Insulin nhanh có thể cho liều đến 300 UI

- Liều dùng: 5-10 UI/giờ insulin nhanh bằng seringue điện. Hoặc bolus 10 UI; nếu chuyền không được thì TB (tránh liều cao).

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

+ Nếu tần số thở > 26 lần/phút.

+ pH máu giảm < 7,1 mới chỉ định chuyền Bicarbonat. Nếu không sẽ gây phản ứng dội kiềm chuyền hoá một khi ceton bị chuyển hoá. Kiềm chuyển hoá sẽ làm thay đổi sự trao đổi Kali làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim.

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

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

3.1.5. Các điều trị khác:

- Kháng sinh.

- Điều trị bệnh nguyên.

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

3.2. *Biến chứng hôn mê tăng thẩm thấu*:

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

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

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

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

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

3.2.6. Điều trị nguyên nhân.

3.2.7. Chống sốc.

- Thuốc vận mạch Dobutamin 5-15 µg/kg/phút, hoặc Dopamin 3-5 µg/kg/phút.

- Chuyền plasma.

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

- Glucose máu gần 250 mg%.

- Nồng độ thẩm thấu HT gần <3 20 mOsm/kg nước.

- Lượng NT giảm gần 50 ml/giờ.

3.3. *Điều trị biến chứng thần kinh ĐTĐ*:

3.3.1. Thuốc ức chế Aldo-réductase:

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

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

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

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

3.3.4. Điều trị hạ HA tư thế:

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

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

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

- Thuốc đối kháng thụ thể alpha-adrenergic tiền synap:

+ Yohimbin viên 2mg, liều 4mg x 3 lần/ngày.

+ Cẩn thận ở bệnh nhân có tiền sử TBMMN

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

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

+ Seglor* nang 5mg, Ikaran LP* viên 5mg, liều 10mg/ngày, chia 2.

+ Không nên phối hợp bêta-bloquant:

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

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

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

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

3.3.5. Điều trị liệt dạ dày:

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

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

Các thuốc khác như:

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

+ Dopaminobloquant: domperidone (motilium), cải thiện rối loạn nhịp điện dạ dày, 20 mg/viên, liều 10-40 mg/ngày, có thể 80 mg/ngày chia 4 lần, cho 30 phút trước ăn.

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

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

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

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

3.3.6. Điều trị đi chảy ĐTĐ:

+ Primperan hay Loperamid (Imodium 2-4mg x 4 lần/ngày).

Tác dụng của Loperamid làm giảm số lần đi cầu và cũng làm tăng áp lực cơ vòng hậu môn lúc nghỉ ngơi.

+ Hoặc phải viện tới Codein (30mg x 4 lần/ngày), Opinium.

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

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

+ Diphénoxylat + Atropin: Lomotil 2-5 mg, 2-4 lần/ngày, uống.

Chú ý Diphenoxylat là thuốc được sử dụng sau cùng, và thật cẩn thận vì dễ gây phình đại tràng (megacolon).

- Đôi khi kết hợp kháng sinh chống nhiễm khuẩn.

3.3.7. Điều trị biến chứng tại bàng quang:

Thường giảm kích thích bàng quang, nếu có cầu bàng quang, dùng thủ thuật Crede.

Nếu thất bại thì dùng thuốc giống phó giao cảm như bethanechol HCl 10mg, 2 lần/ngày, có thể dùng alpha-bloquant (xatral) liều cao giảm đề kháng đường thoát tiểu, nhưng có thể gây hạ HA tư thế và rối loạn phóng tinh.

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

3.3.8. Điều trị bất lực:

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

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

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

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

+ Hoặc đặt prothese dương vật.

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

- Gabapentin (Neurontin): thuộc nhóm chống động kinh, co giật, có cấu trúc gần giống cấu trúc của GABA/acid gamma aminobutyric, viên 100mg, 300mg và 400mg, liều 300mg x 2 lần/ngày, tối đa có thể tới 1200mg, tác dụng tối đa sau 2-3 giờ, nửa đời 5-7 giờ.

Thận trọng không nên dùng: trẻ em, phụ nữ có thai, cho con bú, suy thận, tài xế lái xe.

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

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

Đánh giá tim mạch trước khi chỉ định.

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

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

3.3.10. Điều trị loét bàn chân ĐTĐ:

- Cắt lọc vết thương rộng.

- Điều trị nhiễm trùng.

- Tái lập tưới máu tốt.

- Loại bỏ sang chấn.

- Giảm áp lực.

24. ĐÁI THÁO NHẠT

I. ĐỊNH NGHĨA

Đái tháo nhạt (ĐTN) là tình trạng bệnh lý do mất khả năng tái hấp thu nước ở ống thận, hậu quả của sự thiếu ADH tương đối hoặc tuyệt đối dẫn đến tiểu nhiều, uống nhiều, nước tiểu có tỉ

trọng thấp và uống nhiều, bệnh có thể xảy ra do kém phóng thích ADH (ĐTN trung ương hoặc thần kinh) hoặc do thận đáp ứng kém với ADH (ĐTN thận). Có khoảng 50% trường hợp ĐTN không rõ nguyên nhân.

II. SINH LÝ

ADH (antidiuretic hormon) được tiết ra từ vùng dưới đồi, từ đó đến nơi chứa là thuỳ sau tuyến yên. ADH tác động lên sự điều hoà nước do điều chỉnh sự tái hấp thu nước ở thận.

ADH ở người còn gọi là arginine-vasopressin (AVP) là một polypeptid có 8 acid amin (octapeptide). Ở lợn arginine được thay bằng lysine (LVP). Đáng chú ý ở trên người LVP còn có thể kích thích tiết ACTH.

Với độ thẩm thấu huyết tương 280mOsm/kg, ADH đo được trong máu là < 2 pmol/l (= pg/ml), ADH sẽ tăng lên 10-12 pmol/l khi độ thẩm thấu của máu đạt 310 mOsm/kg.

Thời gian nửa đời của ADH rất ngắn: 10-20 phút. ADH bị phân hủy nhanh chóng do enzyme ở cơ quan đích chủ yếu ở thận (2/3), số còn lại được phân hủy ở gan (1/3).

Độ thẩm thấu huyết tương = (natri máu + kali máu) x 2 + ure máu + glucose máu.

Tất cả tính bằng đơn vị mM/l. Trị số bình thường: 290-300 mOsm/kg

1. Tác dụng sinh lý:

Tác dụng chủ yếu của ADH xảy ra ở thận, ADH làm tiết kiệm nước tự do. Thận lọc 120ml nước/phút (hoặc 172 lít/24h). Hơn 85% nước được tái hấp thu bắt buộc ở ống lượn gần cùng với Na + , như vậy còn 23,5 lít được tái hấp thu do vai trò của ADH.

Thiếu ADH tuyệt đối chắc chắn sẽ gây mất nước cấp nếu không uống đủ. Tuy nhiên thực tế cho thấy sự tiểu nhiều do thiếu ADH không vượt quá 8-12 lít (1/2 của lượng 23,5 lít lệ thuộc ADH theo lý thuyết).

2. Cơ chế tác dụng:

ADH tác dụng thông qua 2 loại thụ thể V1 và V2:

+ Thụ thể V1 làm co cơ trơn mạch máu, kích thích sự tổng hợp prostaglandine và phân hủy glycogèn ở gan. Tác động lên thụ thể này làm gia tăng phân hủy phosphatidylinositol gây nên sự huy động calci.

+ Thụ thể V2 chịu trách nhiệm của tác dụng vasopressin trên thận. ADH làm tăng tính thấm nước của lớp thượng bì ống góp. Thiếu ADH sự tái hấp thu nước bị giảm dẫn đến tiểu nhiều. Có

ADH thì ngược lại, tính thấm của lớp thượng bì tăng rõ, nước được tái hấp thu. Tác dụng này xảy ra do ADH gắn với thụ thể V2.

Trên tim mạch ADH tác dụng lên thụ thể V1 trên các tiểu động mạch ở ngoại biên làm tăng huyết áp. Tuy nhiên bản thân ADH lại làm chậm nhịp tim, ức chế thần kinh giao cảm lại làm giảm bớt tác dụng tăng huyết áp. Dù sao tác dụng làm tăng huyết áp có thể nổi bật khi thể tích máu giảm lúc đó ADH huyết tương tăng rất cao.

Về vai trò tác dụng của thụ thể V1, V2 còn có nhiều ý kiến chưa thống nhất. Riêng đối với thụ thể V2 mọi ý kiến đều đồng ý khi kích thích làm tăng tái hấp thu nước.

Với các thụ thể V1 có ý kiến cho rằng V1 có tác dụng làm giảm đáp ứng chống bài niệu của AVP trên thận.

3. Điều hòa sự tiết ADH:

Áp lực thẩm thấu và thể tích huyết tương là 2 yếu tố quan trọng nhất.

- Các yếu tố kích thích sự tiết ADH:

+ Yếu tố thần kinh thực vật: xúc cảm, đau, vận động.

+ Các dược chất: acetylcholine, morphine, nicotine.

+ Sức nóng.

+ Các yếu tố thẩm thấu: Truyền dung dịch ưu trương, tăng áp lực thẩm thấu huyết tương, giảm thể tích huyết tương.

- Các yếu tố ức chế sự tiết ADH:

+ Dược chất: Adrenaline, Alcool.

+ Lạnh.

+ Yếu tố thẩm thấu: Truyền dung dịch nhược trương, giảm áp lực thẩm thấu huyết tương.

+ Tăng thể tích huyết tương.

III. BỆNH NGUYÊN ĐÁI THÁO NHẠT

1. ĐTN trung ương (ĐTN thần kinh):

Các thương tổn vùng dưới đồi tuyến yên gây suy tuyến yên có thể là nguyên nhân gây ĐTN, các thương tổn vùng dưới đồi như u sọ hầu (craniopharygiomas) hoặc các thương tổn khác của thần kinh trung ương do thâm nhiễm, thường dễ dẫn đến ĐTN.

ĐTN cũng có thể do chấn thương, hoặc do các phẫu thuật u dưới đồi, u tuyến yên.

ĐTN do gia đình, là một bệnh hiếm, do di truyền, xảy ra ở tuổi nhỏ.

ĐTN vô căn thường xuất hiện ở cuối tuổi ấu thơ, thanh niên và tuổi trưởng thành, bệnh cảnh cũng thường có sự giảm số lượng sợi thần kinh chứa ADH. Có khoảng 30-40% các bệnh nhân có kháng thể trực tiếp neuron vùng dưới đồi tiết ADH.

ĐTN do di truyền thường đi kèm với đái tháo đường, teo mắt, điếc, ĐTN với rối loạn men của ADH lưu thông do gia tăng enzyme Vasopressinase xuất hiện lúc mang thai.

2. ĐTN thận:

Bệnh xuất hiện do thận không đáp ứng với tác dụng sinh lý của ADH, trong trường hợp này ADH trong máu bình thường hoặc gia tăng.

Các bệnh thận mạn tính, nhất là các bệnh gây tổn thương vùng tủy và các ống góp có thể dẫn đến ĐTN do thận.

Các rối loạn điện giải: Hạ kali máu, tăng Calci máu làm giảm khả năng cô đặc nước tiểu.

Có nhiều loại thuốc góp phần làm xuất hiện bệnh ĐTN do thận như lithium, Demeclocycline, Methoxyflurane, Amphotericin B, Aminoglycosides, Cysplatin, Rifampiciny.

Trong thai kỳ, một aminopeptidase từ nhau thai làm tăng chuyển hoá AVP gây thiếu AVP dẫn đến tiểu nhiều..

3. Uống nhiều tiên phát (thói uống nhiều-potomanie):

Thực chất không phải bệnh ĐTN, bệnh nhân uống nhiều do tâm lý. Lượng nước uống có thể nhiều hơn cả trường hợp ĐTN thật sự. Bệnh thường gặp trên một cơ địa loạn thần, bệnh xuất hiện từ từ sau một sang chấn tâm lý. Phân biệt với ĐTN dựa trên nghiệm pháp nhịn khát.

IV. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Các triệu chứng lâm sàng của ĐTN có thể xuất hiện đột ngột, tiến triển nhanh chóng với 2 triệu chứng tiểu nhiều và uống nhiều.

1. Tiểu nhiều:

Là triệu chứng chính của ĐTN, lượng nước tiểu từ 5-10 lít/ngày, có khi lên đến 15-20 lít/ngày, có khi ít hơn nhưng đặc biệt nước tiểu loãng như nước lã.

2. Khát và uống nhiều:

Luôn luôn đi kèm với tiểu nhiều với 3 đặc điểm khát nhiều, không ngừng, không hết khát.

Sự khát nước đánh thức bệnh nhân dậy trong đêm.

Toàn trạng bệnh nhân vẫn tốt, trừ trường hợp ĐTN kèm sự thương tổn làm phá hủy vùng dưới đồi - tuyến yên.

Nếu bệnh nhân không thể uống được (ví dụ hôn mê vì chấn thương sọ não, thuốc mê...) có thể dẫn đến tử vong.

Các trường hợp chấn thương sọ não hoặc phẫu thuật ở đầu có thể làm xuất hiện bệnh cảnh này, cần theo dõi lượng nước tiểu, nồng độ huyết tương và nước tiểu ở bệnh nhân có hôn mê giúp ngăn ngừa thiếu nước trầm trọng, do ĐTN không được chẩn đoán.

Rất hiếm khi ĐTN kèm phá hủy trung tâm khát, làm trầm trọng nhanh chóng bệnh cảnh dẫn đến tử vong.

Các trường hợp hẹp niệu đạo kèm gây thận ứ nước cũng rất hiếm.

V. DẤU SINH HỌC

1. Các xét nghiệm thường quy:

- Tỉ trọng nước tiểu sáng sớm lúc đói < 1,005.

- Áp lực thẩm thấu nước tiểu 200 mOsm/kg nước.

Nếu bệnh vẫn uống đầy đủ, thường các xét nghiệm sinh học tỏ ra vẫn bình thường như:

- Công thức máu bình thường, có thể có một thiếu máu nhẹ do loãng máu.

- Điện giải đồ hoàn toàn bình thường (máu).

- Điện giải đồ niệu/24h bình thường.

Chẩn đoán xác định phải dựa trên các test động, các test này vừa để chẩn đoán nguồn gốc rối loạn vừa để phân biệt một ĐTN với một uống nhiều do tâm lý (potomanie).

2. Các test động học:

Ở bệnh nhân ĐTN, các test động học nhằm một mặt đánh giá sự hạn chế nước có kích thích tiết ADH không, mặt khác đánh giá số lượng hormon được tiết ra làm giảm ĐTN.

2.1. Nghiệm pháp nhịn khát :

Cần thực hiện ở bệnh viện vì tai biến nguy hiểm có thể xảy ra. Mục đích xem ADH có khả năng bài tiết hay không.

- Cho bệnh nhân đi tiểu hết nước tiểu, cân bệnh nhân rồi nằm nghỉ.

- Lấy mạch, HA mỗi 15 phút, nước tiểu mỗi 30 phút. Tiếp tục theo dõi chừng nào mà bệnh nhân còn chịu đựng được, không khó chịu.

- Các triệu chứng báo động là: lo lắng, các dấu khởi đầu của mất nước như khô niêm mạc, khát nhiều, mạch nhanh, nhất là HA hạ. Phải ngưng nghiệm pháp khi cân nặng giảm đến 3% trọng lượng cơ thể. Kết quả:

* Ở người bình thường :

Lượng nước tiểu giảm < 5 ml/phút.

Tỷ trọng nước tiểu (1,020 tăng dần).

* Ở bệnh nhân ĐTN :

Lượng nước tiểu lớn hơn 5 ml/phút.

Nồng độ thẩm thấu nước tiểu < 200 mosm/kg nước.

Tỷ trọng 1,001-1,005.

2.2. Các nghiệm pháp kích thích tiết ADH :

Cổ điển có test của Carter và Robbins hoặc test cải tiến của J. Deccourt hoặc test nicotine, mục đích nhằm kích thích tiết ADH dưới tác động của chuyền dịch muối.

Các test hiện nay ít dùng. Hoặc test chuyền dịch muối ưu trương đồng thời định lượng ADH. Ở ĐTN ADH sẽ không tăng (Robertson 1980). Nói chung các test này hiện nay ít dùng.

3. Các test đặc biệt vừa để chẩn đoán vừa thăm dò điều trị:

3.1. Test Chlorothiazide :

Bình thường Chlorothiazide là một thuốc lợi tiểu làm mất NaCl. Ở bệnh nhân ĐTN, uống Chlorothiazide lại làm giảm tiểu một cách mâu thuẫn mà không làm âm tính độ thanh thải nước

tự do. Cơ chế chưa được hiểu rõ. Có giả thuyết cho rằng ĐTN cải thiện do sự mất muối của thuốc. Test này ngày càng ít dùng.

3.2. Các test điều trị đặc hiệu :

Chlorpropamide làm tăng cường hoạt động của ADH ở ống thận.

Clofibrate và Carbamazepine có tác dụng kích thích vùng dưới đồi tăng tiết ADH.

Người ta đo độ thải nước tự do trong 24 giờ hoặc trong các mẫu nước tiểu lấy từ 3 thời kỳ (8-14 giờ, 14-19 giờ, 19-8 giờ) thuốc sẽ làm giảm lượng nước tiểu, và nhất là tăng cô đặc nước tiểu.

Nếu độ thanh thải nước tự do trở về âm tính mới được phép kết luận thuốc có tác dụng tốt.

Các test này có vị trí quan trọng trong việc lựa chọn điều trị lâu dài sau này cho bệnh nhân.

3.3. Dùng tinh chất thùy sau tuyến yên :

Nhằm phân biệt ĐTN do thiếu ADH và ĐTN do thận. Pitressin 5/1000 đ/v (5 milliunits) truyền tĩnh mạch chậm trong 1 giờ hoặc 5 đơn vị vasopressin tannate dầu tiêm bắp sẽ làm giảm ĐTN do thiếu ADH, nhưng không giảm nếu ĐTN do thận đề kháng tác dụng của ADH.

4. Định lượng ADH bằng miễn dịch huỳnh quang:

Nồng độ có thể bình thường nhưng không gia tăng trong nghiệm pháp nhịn nước, test tăng muối.

Ở ĐTN do thận, nồng độ ADH căn bản tăng cao.

VI. ĐIỀU TRỊ

1. Thuốc điều trị có cấu trúc giống AVP:

1.1. Desmopressine (DDAVP) :

1.1.1. Biệt dược: Minirin

1.1.2. Trình bày: Thuốc được trình bày dưới 2 dạng: Dạng xịt mũi, lọ chứa 2,5ml. Dạng chích 4 µg/ml. Bảo quản ở +2 đến +8°C.

1.1.3. Chỉ đinh: Đây là thuốc được chọn lựa đầu tiên trong điều trị bệnh đái tháo nhạt trung ương.

Riêng dạng chích chỉ định cho bệnh nhân đái tháo nhạt trung ương nhưng bệnh nhân không thể dùng dạng xịt do khó chịu hoặc đái tháo nhạt sau phẫu thuật thần kinh hoặc sau chấn thương.

1.1.4. Dược động học:

Desmopressine có cấu trúc giống ADH tự nhiên. Tuy nhiên so với ADH tự nhiên desmopressine có tác dụng chống lại sự tiểu tiện (tác dụng lên thụ thể V2) mạnh hơn và kéo dài lâu hơn, nhưng các tác dụng khác lên thụ thể V1 lại ít hơn AVP. Sau khi chích liều 1-4 µg TM chỉ 15-30 phút sau là có tác dụng giảm tiểu, tác dụng kéo dài 5-20 giờ tuỳ theo liều lượng. Với liều cao hơn (0,3-0,4 µg/kg cân nặng) thuốc có tác dụng làm tăng yếu tố VIII và yếu tố von Willebrand gấp 3-4 lần nồng đọ căn bản. Với liều 0,4 µg/kg cân nặng, thuốc có tác dụng giãn mạch, mặt ửng đỏ, huyết áp tâm trương sụt và nhịp tim gia tăng thoáng qua. Bằng đường xịt mũi thuốc chỉ cần cho 2 lần/ngày là đủ.

1.1.5. Liều lượng:

- Với dạng xịt mũi: Người lớn 0,1-0,2 ml (10-20 µg). Trẻ em 0,05-0,1 ml (5-10 µg) ngày 1-2 lần. Thông thường mỗi lọ Minirin chứa 25 lần xịt, mỗi lần xịt chứa 0,1ml tức là 10µg desmopressine.

- Với dạng chích: có thể chích TM, bắp hoặc dưới da 1-2 lần/ngày. Người lớn: 1-4 µg (0,25-1 ml). Trẻ em trên 1 tuổi: 0,4-1 µg (0,10-0,25 ml). Trẻ em tử 1 tuổi trở xuống: 0,2-0,4 µg (0,05-0,10 ml).

1.1.6. Chống chỉ định:

- Nhạy cảm với các thành phần của thuốc sử dụng.

- Mang thai, cho con bú.

1.1.7. Tương tác thuốc:

Dù thuốc ít tác dụng lên thụ thể V1, không ảnh hưởng nhiều lên tim mạch, tuy nhiên khi dùng đồng thời với các thuốc vận mạch khác cũng cần thận trọng.

Tác dụng chống tiểu tiện có thể thay đổi khi dùng chung các thuốc khác:

- Clofibrate, indometacine, carbamazepine, chlorpropamid: tăng tác dụng chống tiểu tiện.

- Glibenclamide: giảm tác dụng chống tiểu tiện.

1.2. Lypressine :

1.2.1. Biệt dược, trình bày, dược động học:

Diapid, trình bày dưới dạng dung dịch xịt mũi.

Lọ 12ml. Bảo quản ở +2 đến +15°C.

Thuốc tổng hợp có cấu trúc giống AVP có tác dụng kích thích sự tái hấp thu nước ở phần xa của ống thận.

1.2.2. Chỉ định:

Điều trị đái tháo nhạt do thiếu ADH do bất kỳ nguyên nhân nào.

1.2.3. Liều lượng, chống chỉ định:

Một xịt cho mỗi lỗ mũi, 3-6 lần/ngày, phải cách nhau ít nhất 4 giờ giữa các lần xịt (mỗi xịt phóng thích 0,12ml dung dịch tức là 6 đ/v lypressine. Mỗi lọ xịt được 100 lần).

Không dùng cho người suy mạch vành, mẫn cảm với thuốc, gây mê với hallogen, phụ nữ mang thai, cho con bú.

2. Các loại thuốc uống:

2.1. Chlorpropamide :

2.1.1. Biệt dược, trình bày, dược động học:

Dabinese (Pfizer), Diabetoral (Boehring Mannheim), Chloronase (Hoechst) trình bày dưới dạng viên nén, hàm lượng 250 mg/viên. Thuốc thuộc nhóm sulfonylurease thế hệ I làm hạ glucose huyết, riêng đối với đái tháo nhạt, ở liều lượng 250-500 mg/ngày, thuốc làm tăng độ thẩm thấu của nước tiểu và làm giảm sự tiểu tiện 25-75% trên các bệnh nhân ĐTN nặng. Tuy nhiên thời gian cần để thuốc có tác dụng giảm tiểu rất thay đổi. Thuốc có tác dụng tăng cường hoạt động của ADH trên ống thận. Tác dụng phụ quan trọng là hạ glucose máu.

2.1.2. Chỉ định:

Đái tháo đường typ 2, ĐTN trung ương, có thể dùng phối hợp với DDAVP, ĐTN thận.

2.1.3. Liều lượng, chống chỉ định:

250-500 mg/ngày. Chống chỉ định trong trường hợp suy gan, suy thận hoặc suy giáp nặng, tiền sử dị ứng với sulfamide, phụ nữ có thai, cho con bú.

2.2. Clofibrate :

2.2.1. Biệt dược, trình bày, dược động học:

Lipavlon (ICI; Avlon), Atromid (ICI), Clofibral (Negma), Normolipol (Delagrange)... Trình bày dưới dạng viên, hàm lượng 500mg. Thuốc được biết chủ yếu dùng trong điều trị tăng VLDL, LDL

cholesterol, triglyceride, ngoài ra thuốc cũng có tác dụng làm giảm tiểu như chlorpropamide nhưng yếu hơn, cơ chế tác dụng chưa hoàn toàn rõ, thuốc không có tác dụng trên bệnh ĐTN do thận. Đã chứng minh được thuốc làm tăng tiết AVP. Tác dụng phụ gây đau cơ, yếu, tăng men của cơ.

2.2.2. Chỉ định: Tăng cholesterol, tăng triglyceride máu, ĐTN trung ương.

2.2.3. Liều lượng, chống chỉ định:

500mg 3-4 viên/ngày. Chống chỉ định: suy gan, suy thận.

2.3. Carbamazepine :

2.3.1. Biệt dược, trình bày, dược động học:

Tégrétol hoặc Tegretal (Ciba-Geigy), Biston (Spofa, Tchécoslovaquie), Sirtal (Labaz). Trình bày dưới dạng viên, hàm lượng 200mg. Chỉ định chủ yếu của thuốc là: Động kinh, đau dây thần kinh tam thoa, ngoài ra thuốc cũng có tác dụng góp phần làm giảm tiểu, cơ chế chưa hoàn toàn rõ, thuốc kích thích tiết ADH. Tác dụng phụ quan trọng là ức chế tuỷ xương.

2.3.2. Chỉ định:

Đái tháo nhạt trung ương, động kinh, đau dây thần kinh tam thoa. Do thuốc có nhiều tác dụng phụ vì vậy thuốc chỉ nên chỉ định khi các thuốc khác không dùng được.

2.3.3. Liều lượng, chống chỉ định:

100-200 mg x 2 lần mỗi ngày.

Chống chỉ định: Dị ứng với thuốc, mang thai (nhất là 3 tháng đầu), suy gan, rối loạn tạo máu, bệnh tăng nhãn áp, ứ đọng nước tiểu, các rối loạn về tim mạch.

2.4. Hydrochlorothiazide :

2.4.1. Biệt dược, trình bày, dược động học, chỉ định:

Dichlotride (Merck, Sharp, Dohm), Esidrex (Ciba-Geigy)... Trình bày viên 25mg.

Thuốc thường được dùng giúp tăng thải muối và nước ở những trường hợp chỉ định thông thường như phù, tăng huyết áp, suy tim... Tuy nhiên thuốc có tác dụng giảm tiểu một cách nghịch lý ở tất cả những trường hợp ĐTN, tác dụng này xất hiện thứ phát sau khi nước tiểu bị loãng ở nhánh lên của quai Henle, cũng như thứ phát sau khi thể tích giảm nhẹ ở ống lượn xa.

Với liều lượng tiêu chuẩn, thuốc làm giảm 30-50% lượng nước tiểu ở tất cả các thể ĐTN, do đó thuốc rất hữu ích khi dùng hỗ trợ với các thuốc uống khác trong điều trị ĐTN trung ương cũng như ĐTN do thận.

2.4.2. Liều lượng, chống chỉ định:

1-5 mg/kg/ngày. Không dùng thuốc khi suy thận nặng, phụ nữ mang thai, cho con bú, dị ứng với sulfamide, bệnh gout mạn, hạ Natri, kạ Kali máu.

3. Một số nguyên tắc trong điều trị:

3.1. Giáo dục, theo dõi :

Giáo dục bệnh nhân chỉ uống nước khi thật sự khát.

Theo dõi thấy Natri huyết tương < 130 mEq/l xuất hiện ≥ 2 lần xét nghiệm chứng tỏ uống quá nhu cầu thật.

3.2. Thời gian của liệu trình :

Đối với ĐTN trung ương trong phần lớn các trường hợp phải điều trị suốt đời, ngay cả những trường hợp nguyên nhân gây bệnh đã được loại bỏ, một số rất ít các trường hợp bệnh có cải thiện đến mức ngưng điều trị, thường không phải do AVP hồi phục sự tăng tiết mà có thể do các yếu tố khác nặng hơn như suy thượng thận, tiết AVP lạc chỗ từ u ác tính, tình trạng mất nước trầm trọng do rối loạn cơ chế khát nước. Tuy nhiên đã có những báo cáo bệnh hồi phục do đó mỗi năm nên thử ngưng điều trị vài ngày để đánh giá sự hồi phục.

3.3. Tích cực tìm nguyên nhân :

Cần tích cực tìm hiểu nguyên nhân gây bệnh bằng nhiều phương tiện về chẩn đoán hình ảnh học, các xét nghiệm dịch não tuỷ cũng như những thăm dò về nội tiết vùng dưới đồi, thuỳ trước tuyến yên ngay cả khi hình ảnh hố yên bình thường.

3.4. Đái tháo nhạt ở người mang thai :

Thuốc duy nhất được dùng là DDAVP, liều dùng thường cao hơn một ít so với bệnh nhân ĐTN không mang thai do nhau thai sản xuất vasopressinase, Trong thai kỳ chấp nhận natri máu thấp hơn 5 mEq/l so với người ĐTN không mang thai. DDAVP không có tác dụng lên co cơ tử cung. Thai kỳ không được dùng các thuốc uống điều trị ĐTN do khả năng gây quái thai.

3.5. Uống nhiều tiên phát :

Điều trị chủ yếu giáo dục bệnh nhân. Thuốc an thần kinh không hiệu quả đối với uống nhiều do tâm lý. Hạn chế uống cũng làm bệnh cải thiện nhưng khó thực hiện, thực tế với những bệnh nhân này càng hạn chế uống, càng làm khát nhiều hơn.

Dùng DDAVP làm tiểu ít lại nhưng không tác động gì trên tình trạng uống nhiều do tâm lý, bệnh nhân vẫn tiếp tục uống, do đó luôn luôn dẫn đến ngộ độc nước, hại hơn là lợi, biểu hiện trong 24-48 giờ với hạ Natri máu, nhức đầu, chóng mặt, lo lắng, buồn nôn, nôn, lẫn lộn, co giật, hôn mê, ngay cả tử vong. Cần chẩn đoán chính xác trước khi quyết định điều trị. Nếu cần, thuốc cũng có thể cho vào lúc đi ngủ, cần cân nhắc kỹ liều lượng sao cho thuốc không kéo dài tác dụng đến ngày hôm sau, đó là lúc bệnh nhân lại uống nhiều có thể gây ngộ độc nước.

25. BỆNH BASEDOW

TS. Hoàng Trung Vinh

1. Đại cương.

1.1. Định nghĩa:

Bệnh Basedow là bệnh cường chức năng, phì đại và cường sản tuyến giáp. Những biến đổi bệnh lý trong các cơ quan và tổ chức là do tác dụng của các hormon tuyến giáp tiết quá

nhiều vào trong máu.

Hiện nay bệnh Basedow được xác định là bệnh có cơ chế tự miễn dịch do đó có thể định nghĩa bệnh dưới dạng sau:

Bệnh Basedow là bệnh cường chức năng tuyến giáp kết hợp với bướu phì đại lan toả do kháng thể kích thích trực tiếp thụ cảm thể tiếp nhận TSH gây tăng nồng độ hormon tuyến giáptrong máu.

1.2. Danh pháp:

Bệnh mang nhiều tên gọi khác nhau tùy tập quán quen dùng ở từng quốc gia.

+ Bệnh Graves.

+ Bệnh Parry.

+ Bệnh bướu tuyến giáp có lồi mắt.

+ Bệnh bướu tuyến giáp lan toả nhiễm độc có/ không có biểu hiện bệnh lý mắt.

+ Bệnh cường chức năng tuyến giáp miễn dịch.

+ Bệnh cường chức năng tuyến giáp tự miễn dịch.

Cần phân biệt 2 khái niệm: cường giáp và nhiễm độc hormon giáp.

- Cường giáp là tình trạng hoạt động quá mức của tuyến giáp với hậu quả là sự sản xuất hocmon tuyến giáp (T3 hoặc T4) nhiều hơn bình thường.

- Nhiễm độc giáp là tình trạng tăng hormon tuyến giáp trong huyết tương gây nên những thay đổi ở các cơ quan và tổ chức. Danh từ nhiễm độc hormon giáp được dùng để chỉ toànbộ các tổn hại này.

Các trạng thái lâm sàng của cường giáp phụ thuộc chặt chẽ vào các cơ chế sinh lý bệnh, tuy nhiên bệnh cảnh lâm sàng chung là tình trạng nhiễm độc hormon giáp.

2. Cơ chế bệnh sinh.

Từ khi phát hiện ra bệnh Basedow (1840) đến nay đã có nhiều giả thuyết về cơ chế bệnh sinh của bệnh. Hiện nay dưới ánh sáng của miễn dịch học, người ta biết rằng bệnh đượcsinh ra là do cơ chế tự miễn dịch. Đa số các tác giả cho rằng đây là một rối loạn tự miễn dịch cơ quan đặc hiệu với sự xuất hiện của kháng thể kháng thụ cảm thể tiếp nhận TSH.Kháng thể này có tác dụng kích thích tuyến giáp nên được gọi là kháng thể kích thích tuyến giáp- thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) hay thyroid stimulating antibodies (TSAb), kháng thể này tác động như một chủ vận TSH (TSH agonist) làm tăng tổng hợp hormon giáp và làm tăng diễn đạt kháng nguyên tuyến giáp. Về bản chất, các TSI là những globulinmiễn dịch G (IgG). Ngoài các kháng thể có tác dụng kích thích tuyến giáp, trong huyết thanh bệnh nhân Basedow còn lưu hành các kháng thể có tác dụng ức chế TSH. Cả hai loạikháng thể kích thích và ức chế tuyến giáp được gọi chung là kháng thể đối với thụ thể TSH-TSH receptor antibodies (TRAb), các kháng thể này có thể định lượng được thông qua sựức chế gắn kết của TSH với các thụ thể của nó. Cả hai loại kháng thể này đều là các globulin miễn dịch ức chế gắn TSH-TSH binding inhibitory immunoglobulin (TBII). Có thể cho rằngnhững tình trạng nhiễm độc hormon tuyến giáp trước đây tồn tại nay mất đi đã phản ánh tính vượt trội của các TRAb ức chế so với các TRAb kích thích. Mặt khác sự mất đi các yếutố kích thích trong huyết thanh ở bệnh nhân nhiễm độc hormon tuyến giáp đã được điều trị cho phép nghĩ đến sự thuyên giảm hoặc ổn định lâu dài của bệnh. Sự diễn đạt

lạc chỗ khángnguyên HLA-DR trên bề mặt màng nền của tế bào tuyến giáp là điều kiện tiên quyết để khởi động bệnh tuyến giáp tự miễn.

Do sự thiếu hụt của cơ quan đặc hiệu về chức năng tế bào lympho T ức chế (T suppressor - Ts), các yếu tố môi trường (stress, nhiễm khuẩn, thuốc, chấn thương...) có thể là nguyên nhângiảm số lượng và chức năng Ts làm thiếu hụt tế bào lympho T ức chế cơ quan đặc hiệu, kết quả là giảm sự ức chế các quần thể của tế bào lympho T hỗ trợ trực tiếp cơ quan tuyến giáp(Th-T helper). Các lympho T hỗ trợ đặc hiệu này khi có mặt các monocyte và kháng nguyên đặc hiệu, thì một mặt sản xuất ra γ-interferon (IFNγ), mặt khác kích thích lymphocyte B đặchiệu sản xuất ra kháng thể kích thích tuyến giáp (TSAb).

TSAb tăng tổng hợp hormon tuyến giáp và làm tăng khả năng trình diện kháng nguyên tuyến giáp, IFN γ là nguồn gốc của hiện tượng trình diện kháng nguyên HLA- DR trên bề mặt tếbào tuyến giáp, tác dụng này sẽ tăng lên hờ TSAb và TSH. Kết quả là các tế bào tuyến giáp trở thành các tế bào trình diện kháng nguyên, vì vậy sẽ tham gia vào kích thích các tế bàolympho T hỗ trợ đặc hiệu, duy trì mãi quá trình bệnh. Mặt khác, các hormon

giáp tiết quá nhiều sẽ tác động trên tổng thể các tế bào lympho T ức chế cả về số lượng và chức năng của chúng, hơn nữa về sau sẽ kích thích các tế bào lympho T hỗ trợ.

Tuy nhiên nếu không có sự bất thường về các tế bào lympho T ức chế đặc hiệu, vòng luẩn quẩn liên tục sẽ không xảy ra.

Bệnh hay gặp ở nữ tới 80% các trường hợp, tỷ lệ bị bệnh ở nữ và nam là 9/1, thường ở phụ nữ lứa tuổi 20- 50, hiếm gặp ở trẻ em < 10 tuổi.

3. Lâm sàng.

Lâm sàng của bệnh Basedow được biểu hiện bằng sự thay đổi chức năng ở nhiều cơ quan, do hiện tượng dư thừa hocmon tuyến giáp trong đó các cơ quan bị ảnh hưởng rõ nét nhấtbao gồm: hệ thần kinh, tim mạch, cơ, quá trình chuyển hoá. Lâm sàng của những thay

đổi trên được biểu hiện bằng tình trạng được gọi là nhiễm độc giáp.

3.1. Nhiễm độc hormon tuyến giáp:

+ *Rối loạn điều hoà nhiệt*: cảm giác sợ nóng, da nóng và sốt nhẹ 37,5 o C- 38oC. Khi khám bàn tay bệnh nhân thấy có các đặc điểm: ấm, ẩm ướt và như mọng nước- bàntay "Basedow".

+ *Rối loạn chuyển hoá:* uống nhiều, khát tăng lên có khi dẫn tới tiểu nhiều ở mức độ nào đó. Bệnh nhân ăn nhiều, mau đói, cũng có thể ăn vẫn bình thường hoặc kém đi. Đa số

gầysút cân nhanh, ở một số ít bệnh nhân nữ trẻ tuổi có khi không sút cân thậm chí tăng cân nghịch thường.

Khoảng 50% bệnh nhân có các triệu chứng rối loạn tiêu hoá: tiêu chảy không kèm đau quặn, 5-10 lần/ngày. Nếu là người bị táo bón thường xuyên thì sự bài tiết phân trở lại bìnhthường. Khi mới bị bệnh có thể có tăng tiết dịch dạ dày, với thể nặng và bệnh kéo dài có thể vô toan. Các triệu chứng tiêu hoá trên là do tăng nhu động ruột và giảm chức năng tiết của các tuyến thuộc ống tiêu hoá. Tăng tiết hormon tuyến giáp đưa đến loạn dưỡng lipit, protit trong gan, giảm hoạt tính của nhiều men gan. Bệnh nặng có thể gây giảm protein huyếttương, r ối loạn tổng hợp và phân hủy cholesterol, điều động axit béo không bão hoà từ các kho dự trữ, rối loạn dinh dưỡng và thiếu oxy trong các tế bào gan. Những rối loạn trên đây cuối cùng đưa đến loạn dưỡng và xơ gan. Vàng da là tiền triệu của tình trạng loạn dưỡng cấp của gan. Các chức năng ngoại tiết của tuyến tụy cũng thường bị rối loạn, có thể gây tăng đường máu.

+ Biểu hiện tim mạch:

- Rối loạn chức năng tim mạch là những thay đổi xuất hiện sớm, rõ nét nhất khi bị Basedow. Hormon tuyến giáp ảnh hưởng đến chức năng tim mạch thông qua 3 cơ chế chủ yếu:

. Hormon tuyến giáp trực tiếp tác động lên tế bào cơ tim.

. Tương tác giữa hormon tuyến giáp và hệ thần kinh giao cảm.

. Tác động gián tiếp lên tim thông qua sự thay đổi tuần hoàn ngoại vi và tăng tiêu thụ ôxy ở ngoại biên.

- Các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng tim mạch có thể chia thành các hội chứng sau:

. Hội chứng tim tăng động: đó là các biểu hiện hồi hộp đánh trống ngực, cảm giác nặng ngực. N hịp tim nhanh là triệu
chứng sớm nhất và hầu như bao giờ cũng có, mạch nhanh thường xuyên, kể cả lúc nghỉ và khi ngủ. Nếu mức độ nặng, mạch có thể lên tới 140 lần/phút hoặc hơn nữa. Các cơn nhịp nhanh tiến triển kiểu Bouveret, nhịp nhanh trên thất có thể gặp.Đa số là nhịp nhanh xoang nhưng có thể có loạn nhịp dưới dạng ngoại tâm thu nhĩ hoặc thất.

Tình trạng tim tăng động được biểu hiện bằng mạch căng và nảy giống như trong hở van động mạch chủ, rõ nhất là đối với động mạch cảnh và động mạch chủ bụng, mỏm timthư ờng đập mạnh và rất dễ nhìn thấy.

Huyết áp tâm thu có thể tăng, huyết áp tâm trương bình thường hoặc giảm làm hiệu số huyết áp rộng ra.

Nghe tim có thể thấy tiếng T1 đanh ở mỏm tim, T2 đanh tách đôi ở nền tim, đôi khi có tiếng thổi tâm thu cơ năng ở mỏm tim hoặc liên sườn III- IV cạnh ức trái do tăng cung lượng tim và tăng tốc độ dòng máu.

Biểu hiện tình trạng tim tăng động trên điện tim thường là : tăng biên độ của các sóng P,R,T; đo ạn PQ ngắn lại có thể xuất hiện hội chứng Wolf-Parkinson-White, tăng chỉ sốSokolow-Lyon thất trái mà không có dày thất trái.

. Hội chứng suy tim:

Rối loạn huyết động là biểu hiện thường gặp và xuất hiện sớm, nếu rối loạn huyết động nặng và kéo dài sẽ dẫn đến suy tim. Trong suy tim do bệnh Basedow cung lượng tim tăng có thểlên tới 8-16 lít/phút. Suy tim thường hay xuất hiện ở bệnh nhân cao tuổi hoặc đã bị bệnh tim trước khi nhiễm độc giáp. Tim to chủ yếu thất trái, tăng tỷ lệ trọng lượng tim/ trọng lượngcơ thể do cơ tim phì đại. Tuy vậy do có tăng cung lượng tim nên triệu chứng

suy tim trên lâm sàng thường nghèo nàn, không điển hình. ở bệnh nhân suy tim do Basedow vẫn còn biểu hiện của hội chứng tim tăng động.

. Rung nhĩ: là một biến chứng hay gặp trong nhiễm độc giáp. Khác với rung nhĩ có nguyên nhân do các bệnh tim mạch, rung nhĩ do cường chức năng tuyến giáp có một số đặc điểmsau:

Lúc đầu chỉ là kịch phát trong thời gian ngắn sau đó tái phát nhiều lần trở nên thường xuyên.

Nếu như trước đây cho rằng rung nhĩ trong Basedow không gây huyết khối thì những nghiên cứu gần đây cho thấy không hẳn như vậy, huyết khối vẫn có thể xảy ra và có thể gâytắc mạch.

Rung nhĩ do Basedow thường gặp ở bệnh nhân cao tuổi hoặc trên nền vữa xơ động mạch, bệnh van tim, tăng huyết áp. Rung nhĩ có thể hết khi bình giáp, tuy vậy một số bệnh nhânrung nhĩ còn tồn tại cả khi đã bình giáp, nếu sau 4 tháng bình giáp mà rung nhĩ còn tồn tại thì rất khó có khả năng điều trị trở về nhịp xoang được.

. Hội chứng suy vành:

Tăng cung lượng tim lâu ngày sẽ làm cho tim phì đại, nhất là đối với thất trái và làm cho công của cơ tim tăng lên, dẫn đến tăng nhu cầu về ôxy đối với cơ tim. Dự trữ cơ tim thường là hạn hẹp vì hiệu số động-tĩnh mạch về ôxy nói chung thấp hơn nhiều so với các cơ vân khác. Tăng công của cơ tim sẽ làm cho dự trữ vành giảm, đặc biệt trên những bệnh nhân lớn tuổiđã có xơ vữa động mạch vành, làm hẹp lòng động mạch có thể gây cơn đau

thắt ngực. Cơn đau thắt ngực có thể gặp kể cả khi nghỉ và gắng sức. Cơn đau thắt ngực sẽ giảm đi hoặckhỏi hẳn sau khi bệnh nhân trở về trạng thái bình giáp. Nhồi máu cơ tim trong bệnh Basedow rất hiếm gặp.

+ Thần kinh- tinh thần- cơ:

Triệu chứng thần kinh- tinh thần là những biểu hiện sớm và dễ nhận biết.

Bệnh nhân bồn chồn, tính tình hay thay đổi dễ nổi nóng, giận dữ song có thể cũng dễ xúc động. Tổn thương thần kinh trung ương được xem như một bệnh lý não do nhiễm độc hormontuyến giáp, bệnh nhân thường đau đầu, chóng mặt, sợ ánh sáng, rối loạn giấc ngủ, tăng phản xạ gân xương, xuất hiện các phản xạ dị thường, đôi khi có liệt và teo cơ.

Bệnh nhân thường mệt mỏi cả về thể lực lẫn trí lực, khả năng lao động giảm sút, có thể kèm theo các rối loạn vận mạch: đỏ mặt từng lúc, toát mồ hôi.

Run tay tần số cao, biên độ nhỏ, thường run đầu ngón, có thể run cả lưỡi, môi, đầu, chân. Run thường xuyên không thuyên giảm khi tập trung vào một việc khác, mức độ run phụthuộc vào mức độ của bệnh.

Biểu hiện tổn thương cơ có thể ở các mức độ khác nhau. Có thể mỏi cơ, yếu cơ, đau cơ, nhược cơ và liệt cơ. Tổn thương cơ hay gặp ở bệnh nhân nam giới, có đặc điểm tiến triển từ từ,ngày càng nặng. Có thể teo cơ đặc biệt ở các vùng cơ gốc chi (vai, đùi). Khi có nhược cơ có kết hợp với bệnh Basedow yếu cơ chủ yếu là các cơ tham gia vận động nhãn cầu, cơ nhai, nuốt và nói.Trường hợp nặng có thể liệt cơ hô hấp và là nguyên nhân gây tử vong.

Liệt cơ chu kỳ do nhiễm độc giáp thường gặp ở những thể Basedow nặng, bệnh kéo dài. Liệt thường xuất hiện đột ngột biểu hiện bằng triệu chứng mệt lả khi đi lại hoặc đứng lâu. Một sốtrường hợp liệt nhẹ ở chân, tay hoặc thận, mất phản xạ hoặc mất hoàn toàn kích thích điện. Nếu mức độ nặng có thể liệt hoàn toàn tất cả các cơ, thời gian kéo dài cơn liệt từ một vàigiờ tới vài ngày và sẽ hết đi nhờ tác dụng của các thuốc kháng giáp tổng hợp. Có những cơn liệt do não, tủy bị nhiễm độc hormon tuyến giáp hoặc do giảm nồng độ kali huyết tương, có thể cắt cơn bằng phương pháp dùng kali.

Rối loạn tâm thần có thể xảy ra nhưng rất hiếm. Có thể có cơn kích động hoặc tình trạng lú lẫn hay hoang tưởng.

3.2. Bướu tuyến giáp:

Tuyến giáp to ở các mức độ khác nhau, thường độ II hoặc III, to ở phía trước, mật độ mềm, bướu lan toả hoặc hỗn hợp. Thông thường thùy phải to hơn thùy trái. Không có biểu hiệncủa viêm, bướu có tính chất của bướu mạch: có rung miu khi sờ, khi nghe có tiếng thổi

tâm thu hoặc tiếng thổi liên tục, hay gặp ở các cực trên của mỗi thùy. Bướu có thể to vòng quanhkhí quản (bướu hình nhẫn) dễ chèn ép gây khó thở; có thể nằm sau xương ức, cá biệt có trường hợp nằm ở gốc lưỡi.

3.3. Bệnh lý mắt do Basedow*(ophthalmopathy):*

Có khoảng trên 50% bệnh nhân Basedow có biểu hiện bệnh lý mắt trên lâm sàng. Tổn thương mắt thường ở cả hai bên, đôi khi rõ rệt hơn ở một bên so với bên kia.

+ Triệu chứng cơ năng: chói mắt, chảy nước mắt, cộm như có bụi hay vào mắt, hoặc nóng rát.

+ Triệu chứng thực thể:

- Lồi mắt: lồi mắt ở bệnh nhân Basedow có thể gặp ở bất kỳ lứa tuổi nào, thường cả hai bên, 10-20% trường hợp lồi mắt chỉ có một bên. Lồi mắt có thể xuất hiện ở những bệnh nhânBasedow đang có nhiễm độc hormon tuyến giáp, ở những bệnh nhân bình giáp sau

điều trị bằng các thuốc kháng giáp tổng hợp, phóng xạ hoặc bằng phẫu thuật thậm chí ở cả những bệnh nhân Basedow đã suy giáp sau điều trị. Theo thống kê có khoảng 20% bệnh nhân Basedow xuất hiện bệnh lý mắt trước khi có biểu hiện cường giáp trên lâm sàng; 40% xuất hiện đồng thời và 40% xuất hiện sau khi đã bình giáp. Về tiến triển, lồi mắt có khi duy trìrất lâu ở mức độ nhẹ hoặc có thể tiến triển nặng lên nhanh, mức độ của bệnh và mức độ của lồi mắt không song song với nhau. Độ lồi mắt phụ thuộc vào yếu tố chủng tộc và dân tộc.Độ lồi mắt sinh lý của người da vàng có thể tới 17 mm, của người da trắng: 20 mm,

của người da đen : 22 mm. Độ lồi mắt trung bình của người Việt Nam là 12 ±1,7 mm (Mai Thế Tr ạch- 1996). Lồi mắt kèm theo phù mi mắt, phù giác mạc, xung huyết giác mạc. Càng phù nhiều thì mắt càng không ấn vào được nữa.

Bảng 4.8. Đặc điểm tổn thương bệnh lý mắt do Basedow.

+ Bộ phận mắt bị tổn thương.

- Mi mắt.

- Giác mạc.

- Cơ ngoại nhãn.

- Chứng lồi mắt.

- Dây thần kinh thị giác.

+ Dấu hiệu hoạt động của bệnh lý mắt:

- Đau ở sau nhãn cầu

- Đau khi liếc mắt

- Mẩn đỏ ở mi.

- Phù mi.

- Phù kết mạc

- Nề nổi cục

Để đánh giá mức độ tổn thương của mắt trong bệnh Basedow, người ta dùng xếp loại của Wern er (American Thyroid association):

Bảng 4.9. Mức độ tổn thương mắt trong bệnh Basedow.

Độ	**Biểu hiện**
0	Không có biểu hiện
1	Co cơ mi trên (dấu hiệu Dalrymple, Von Graefe).
2	Tổn thương phần mềm ở hốc mắt (phù mi mắt)
3	Lồi mắt >3mm so với bình thường
4	Tổn thương cơ vận nhãn: cơ thẳng dưới và giữa
5	Tổn thương giác mac
6	Tổn thương dây thần kinh thị giác

Không nhất thiết phải có sự chuyển từ độ 1 sang độ 2 rối mới sang độ 3, 4. Các biểu hiện có thể thay đổi cùng với tiến triển của bệnh sau điều trị. Trong xếp loại này: độ 1 liên quantrực tiếp đến cường giáp, khi cường giáp đã kiểm soát được thì nó có thể mất, từ độ 2 đế n độ 6 là do sự thâm nhiễm các tế bào lympho và dịch phù của các mô, cơ ở hốc mắt vàsau nh ãn cầu gây ra. Nếu các cơ sau nhãn cầu bị phù nề, chúng có thể bị chèn ép vào dây thần kinh thị giác gây ra mù loà.

Sự phù nề các cơ hốc mắt có thể chứng minh được bằng xạ hình cắt lớp điện toán (CT-Scanner).

- Rối loạn trương lực thần kinh của các cơ vận nhãn: Do co cơ mi trên (cơ Muller):

. Dấu hiệu Dalrymple: hở khe mi còn gọi là “lồi mắt giả”.

. Dấu hiệu Von. Graefe: mất đồng tác giữa nhãn cầu và mi mắt.

. Dấu hiệu Stellwag: mi mắt nhắm không kín.

. Dấu hiệu Joffroy: mất đồng tác giữa nhãn cầu và cơ trán.

. Có thể có dấu Jellinek: viền sậm màu ở quanh mi mắt.

. Dấu hiệu Moebius: liệt cơ vận nhãn gây song thị, hội tụ của 2 mắt không đều.

+ Cơ chế sinh bệnh học bệnh lý mắt do Basedow:

Cơ chế bệnh sinh của lồi mắt trong bệnh Basedow chưa hoàn toàn được sáng tỏ. Yếu tố quyết định trong cơ chế bệnh sinh của triệu chứng này là vai trò của chất kích thích tuyến giápkéo dài (long acting thyroid stimulator- LATS) và yếu tố gây lồi mắt (exophthalmos producing substance-EPS) được tiết ra từ tuyến yên với một lượng khá lớn.

Những rối loạn bệnh lý trong lồi mắt là phù, tăng thể tích sau nhãn cầu và tổ chức liên kết của cơ ngoài nhãn cầu, ứ đọng trong các tổ chức này các mucopolysacharit và các axit cótính hút nước mạnh (axit hyaluronic và axit chondrohytinsulfuric). Cản trở lưu thông tĩnh mạch, tăng sinh tổ chức liên kết của nhãn cầu, thâm nhiễm các tế bào lympho và tương bào(plasmocyte).

Trong tổ chức liên kết của nhãn cầu, tăng số lượng các tế bào mỡ sản xuất ra lipit dự trữ, song nếu bệnh nặng có thể giảm số lượng tế bào mỡ. Nguyên nhân cơ bản của lồi mắt làtăng sinh thâm nhiễm, phù tổ chức sau nhãn cầu, tăng lực đẩy nhãn cầu ra phía trước và xơ h oá các cơ quan ngoài nhãn cầu (giảm lực giữ nhãn cầu ở vị trí sinh lý). Do vậy lồi mắt trởthành khó hồi phục.

Các tự kháng thể (TRAb) sau khi hình thành sẽ kết hợp với thyroglobulin tạo nên phức hợp kháng nguyên-kháng thể. Phức hợp này tới hốc mắt qua đường máu hoặc các ống bạch mạch cổ trên. Tại đó phức hợp này kết hợp với các cơ hốc mắt gây ra viêm cơ, làm cơ sở cho biểu hiện mắt của bệnh Basedow. Các lympho T hỗ trợ cũng có thể làm các kháng nguyên ở hốc mắt trở nên nhạy cảm và duy trì các triệu chứng ở mắt.

Cần phải lưu ý triệu chứng lồi mắt giả ở bệnh Basedow do khe mắt rộng, mắt sáng long lanh, nhưng độ lồi mắt bình thường. Lồi mắt có thể gặp ở người cận thị nặng, thiên đầu thống,lồi mắt bẩm sinh hoặc gia đình, lồi mắt do não úng thủy, u mắt, do các khối u của não.

Lồi mắt 1 bên ngoài bệnh Basedow có thể gặp do bệnh lý gây chèn ép hoặc viêm một bên nhãn cầu: u máu nhãn cầu, u tuyến lệ, viêm tổ chức nhãn cầu.

3.4. Các biểu hiện khác:

+ Phù niêm khu trú (localized myxedema):

Hiện tượng lắng đọng glycosaminoglycans gọi là phù niêm khu trú, nó tương phản lại so với sự lắng đọng lan toả xuất hiện trong suy giáp. Sự lắng đọng này thường xuất hiện trên da ởmặt trước từ đầu gối trở xuống. Vì vậy thường gọi là phù niêm trước xương chày. Năm 1840, Von Basedow là người đầu tiên mô tả bệnh nhân nhiễm độc giáp trong đó thấy: chân tolên ở 1/3 dưới, rất nhiều mỡ tuy vậy không phải phù, các mô tế bào dường như bị nở ra, xanh lướt, ấn vào không lõm, chọc vào không có dịch chảy ra. Hình ảnh trên gọi là thể chânvoi của phù niêm khu trú hay gọi là bệnh lý da do tuyến giáp.

Theo Cairns có 3 type phù niêm khu trú bao gồm:

- Phù to lan toả trước xương chày, sờ vào rắn, ấn không lõm.

- Tổn thương có mấu hoặc nhân.

- Thể chân voi có cả lõm và nhân.

Vùng thâm nhiễm có màu vàng hoặc tím đỏ với các lỗ chân lông giãn ra tạo nên dạng "da cam", đôi khi có rậm lông. Trường hợp rất hiếm có thể thấy ở ngực hoặc cánh tay. Phù niêmkhu trú rất hiếm, chỉ gặp ở 2-3% bệnh nhân Basedow, đặc biệt hiếm gặp ở bệnh nhân Basedow là người châu á trong đó có Việt Nam.

+ Bệnh to đầu chi do tuyến giáp (thyroid acropathy): đây là tình trạng phì đại chân tay, một biểu hiện lâm sàng rất hiếm gặp. Đó là hiện tượng các tổ chức lỏng lẻo bị nề lên giống nhưphù niêm khu trú, thường tổn thương ngón chân tay và biến dạng lớp dưới màng xương. Da trên bề mặt nơi bị tổn thương bị rối loạn sắc tố và tăng sừng hoá. Đa số bệnh nhân tođầu chi do tuyến giáp có ý nghĩa về lâm sàng giống như lồi mắt hoặc phù niêm trước xương chày. Ngón tay dùi trống khi phối hợp với phù niêm trước xương chày và lồi mắt gọi làhội chứng Diamond.

Thứ tự xuất hiện thường đầu tiên là lồi mắt, thứ đến là phù niêm trước xương chày và sau cùng là to đầu chi.

+ Có vết bạch biến (vitiligo).

+ Viêm quanh khớp vai.

+ Vú to hoặc chảy sữa ở nam giới.

+ Suy tuyến sinh dục: ở phụ nữ nhiễm độc giáp mức độ trung bình và nặng có rối loạn chu kỳ kinh nguyệt, giảm ham muốn sinh dục. Bệnh nặng và kéo dài có thể teo tử cung, buồngtrứng hoặc tuyến sữa, có thể xảy thai hoặc vô sinh. Nếu bệnh xuất hiện ở tuổi dậy thì sinh dục thường chậm xuất hiện kinh nguyệt và các biểu hiện sinh dục thứ phát.

+ Suy tuyến thượng thận: bệnh nặng và kéo dài dẫn đến suy giảm chức năng tuyến thượng th ận. Lâm sàng biểu hiện bằng các triệu chứng vô lực, xạm da, huyết áp thấp, tăng bạchcầu lympho và mono, nồng độ androgen và glucocorticoid trong nước tiểu thấp.

+ Cường sản tuyến ức và hệ thống lympho (lách, hạch) gọi chung là "thymico-lymphatic status", hay gặp ở bệnh nhân tuổi thiếu niên, tuổi dậy thì hoặc bệnh nhân Basedowmức độ nặng.

4. Cận lâm sàng.

+ Chuyển hoá cơ sở (CHCS) tăng > 20% so với bình thường. Phải đo đúng kỹ thuật kết quả mới đáng tin cậy.

+ Phản xạ đồ (PXĐ) gân gót: thời gian phản xạ ngắn < 240 ms (trung bình 196 ± 25 ms), ở bệnh nhân Basedow thường trong khoảng 140- 240 ms).

+ Giảm cholesterol, tăng glucose huyết.

+ 30% trường hợp có tăng canxi huyết.

+ Định lượng hormon giáp lưu hành:

- Nồng độ iod liên kết protein tăng (PBI): > 7 mcg/100 ml (bình thường 4-7 mcg/100ml).

- T4 tăng (bình thường 60-155 nmol/l) (chú ý T4 có thể cao nếu dùng thuốc ngừa thai).

- T3 tăng (bình thường 1,0-3,0 nmol/l).

- T4 tự do (FT4) và T3 tự do (FT3) đều tăng: (bình thường FT3: 3,5- 6,5pmol/l; FT4: 11- 22 pmol/l).

+ Độ tập trung iod phóng xạ tại tuyến giáp (131I hay 123I) trừ những ca đặc biệt còn lại độ tập trung các chất đồng vị phóng xạ có các đặc điểm:

- Chỉ số hấp thu ở các thời điểm đều tăng.

- Tốc độ tăng nhanh, sớm ở các giờ đầu (2-6 giờ).

- Sau đó giảm nhanh tạo ra "góc thoát".

Tuy nhiên ở một số ca độ tập trung tăng và giữ nguyên hình cao nguyên. Hiện nay độ tập trung 131I là xét nghiệm phản ánh không khách quan chức năng của tuyến giáp do ảnh hưởng việc sử dụng trên phạm vi toàn quốc muối iod của chương trình quốc gia phòng chống thiếu hụt iod.

+ Mất điều chỉnh trục hạ khâu não- tuyến yên- tuyến giáp. TSH hạ rất thấp trừ trường hợp adenoma hướng giáp, bởi có sự ức chế do lượng hormon giáp quá nhiều (bình thườngTSH: 0,3 - 3,5 àIU/ml).

+ Thử nghiệm Werner âm tính.

+ Thử nghiệm TRH âm tính: TSH không tăng sau khi tiêm tĩnh mạch 200 µg TRH vì

tình trạng ức chế do quá nhiều hormon.

+ Xạ hình và siêu âm: chủ yếu dùng để khảo sát hình dạng tuyến giáp cho các hình ảnh khác nhau.

+ Ngày nay bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ có thể định lượng nồng độ các tự kháng thể kháng thụ thể TSH (TRAb) trong huyết thanh thông qua sự ức chế gắn kết của TSHvới các thụ thể của nó. Nồng độ TRAb (+) ở 80-90%; (-) ở 10-20% bệnh nhân bị bệnh Basedow.

5. Một số thể bệnh lâm sàng.

5.1. Bệnh Basedow ở trẻ em và tuổi trưởng thành:

Tuyến giáp thường to. Triệu chứng sớm của bệnh: hay quên, nhức đầu, trẻ phát triển nhanh về chiều cao và xương nhanh cốt hoá. Các triệu chứng sinh dục kém phát triển, trẻ em ít cósuy tim, loạn nhịp hoàn toàn, rối loạn tiêu hoá, ít có cơn nhiễm độc giáp kịch phát, thường gặp "thymico-lymphatic status", run tay biên độ lớn.

5.2. Bệnh Basedow ở người cao tuổi:

Trước hết là những rối loạn tim mạch do tổn thương vữa xơ động mạch có trước khi bị bệnh Basedow. Bệnh nhân thường có suy tim, loạn nhịp hoàn toàn, đau ngực do thiểu năng mạch vành. Tuyến giáp to vừa phải, các triệu chứng về mắt không rõ, run tay biên độ lớn.

5.3. Bệnh Basedow ở người có thai:

Hay bị xảy thai, đẻ non hoặc thai chết ngay sau sinh. Thời gian đầu của thai các triệu chứng bệnh nặng lên, nửa phần sau các triệu chứng giảm đi. Sau khi sinh con và trong thời gian chocon bú bệnh có thể nặng lên.

5.4. Cơn nhiễm độc hormon giáp kịch phát

5.5. Thể bệnh theo triệu chứng lâm sàng:

+ Thể tim: thực ra đây là những thể phức tạp của tình trạng tim mạch trong cường giáp (cardiothyrotoxicosis).

+ Thể tăng trọng lượng: gặp ở bệnh nhân nữ trẻ, với biểu hiện mất kinh nguyệt (5% các trường hợp).

+ Thể suy mòn: còn gọi là "vô cảm" hay gặp ở người già, triệu chứng lâm sàng hầu như duy nhất là gầy nhiều.

+ Thể tiêu hoá: tiêu chảy nhiều, gầy nhanh.

+ Thể thần kinh và tâm thần.

+ Giả liệt chu kỳ liên quan tới giảm kali máu.

+ Rối loạn tâm thần: biểu hiện bằng cơn kích động hoặc bằng tình trạng lú lẫn hay hoang tưởng.

+ Thể theo triệu chứng sinh hoá đặc biệt:

- Cường giáp do tăng T3: chỉ tăng T3, còn T4 vẫn bình thường, chiếm 5- 10% các trường hợp.

- Cường giáp do tăng T4 mà T3 vẫn bình thường, ít gặp hơn. Trong cả 2 thể này thử nghiệm TRH đều âm tính.

6. Tiến triển và biến chứng.

Nếu được chẩn đoán sớm, điều trị đúng diễn biến của bệnh thường khả quan. Tuy nhiên vẫn có trường hợp diễn biến phức tạp, hay tái phát.

Mức độ nhiễm độc hormon tuyến giáp:

Baranov V.G (1977) chia bệnh Basedow thành 3 mức độ:

+ Mức độ nhẹ: nhịp tim nhanh <100 ck/ phút, không có triệu chứng suy tim, sút cân <10% trọng lượng cơ thể; CHCS < 30%.

+ Mức độ trung bình:

Nhịp tim nhanh 100 ữ 120 ck/ phút, có thể có suy tim độ II, sút cân < 20% trọng lượng cơ thể; C HCS < 60%.

+ Mức độ nặng:

Các triệu chứng lâm sàng rầm rộ có thể có triệu chứng không hồi phục ở các cơ quan nội tạng, nhịp tim ≥ 120 ck/ phút, loạn nhịp tim và suy tim độ III, IV, sút cân tới 30% trọng lượng cơ thể; CHCS ≥ 60%. Có thể có cơn nhiễm độc hormon giáp kịch phát.

7. Chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt.

7.1. Chẩn đoán bệnh:

Dựa vào các triệu chứng bệnh đã mô tả, trong đó một số triệu chứng chính là:

+ Bướu tuyến giáp lan toả (hoặc hỗn hợp).

+ Mắt lồi.

+ Nhịp tim nhanh thường xuyên.

+ Các triệu chứng về thần kinh, tinh thần và cơ.

+ Thay đổi nồng độ hormon: tăng nồng độ T3, T4 hoặc FT3, FT4, giảm nồng độ TSH.

+ Tăng độ tập trung 131I.

+ Tăng chuyển hoá cơ sở.

7.2. Chẩn đoán phân biệt:

Một số trường hợp cần chẩn đoán phân biệt với:

+ Tình trạng giảm trương lực thần kinh tuần hoàn: nhịp tim không ổn định, chủ yếu các

triệu chứng cơ năng còn nồng độ T3, T4, FT4, TSH, độ tập trung I131 bình thường.

+ Bướu độc thể nhân (bệnh Plummer):

Bướu giáp thể nhân, ghi xạ hình có vùng nóng, không có lồi mắt, thường gặp ở người > 40 tuổi, triệu chứng tim mạch rầm rộ.

+ Lao phổi: những trường hợp bệnh nhân Basedow có sút cân nhanh, sốt nhẹ cần phân biệt với lao phổi. Trong lao thường có:

- ớn lạnh.

- Sốt về chiều, ra mồ hôi ban đêm.

- Triệu chứng tổn thương lao trên X-quang, xét nghiệm đặc hiệu chẩn đoán lao dương tính (M tuberculosis, AFB, mantoux).

- Các xét nghiệm chức năng tuyến giáp bình thường.

8. Điều trị.

Đến nay có 3 phương pháp điều trị cơ bản:

+ Điều trị nội khoa.

+ Phẫu thuật.

+ Điều trị bằng phóng xạ.

8.1. Điều trị nội khoa:

Giảm nồng độ hormon tuyến giáp là mục tiêu chủ yếu của biện pháp điều trị nội khoa bệnh Basedow. Song không phải cứ khi nào làm giảm các hormon tuyến giáp cũng kéo theo sựgiảm các kháng thể và một số triệu chứng lâm sàng liên quan trực tiếp với sự có mặt của kháng thể nhiều hơn là liên quan tới việc tăng nồng độ hormon tuyến giáp. Ví dụ các kháng thểgây phì đại tuyến giáp, lồi mắt là một biểu hiện lâm sàng của bệnh Basedow có liên quan nhiều đến sự xuất hiện và duy trì của các kháng thể gây ra nó.

Điều trị tình trạng cường chức năng tuyến giáp trong bệnh Basedow nhằm 3 mục đích sau đây:

+ Làm mất các triệu chứng lâm sàng do cường chức năng tuyến giáp.

+ Duy trì ở mức bình thường nồng độ hormon tuyến giáp, hạn chế việc tăng nồng độ các kháng thể hoặc giảm đến mức thấp nhất nếu có thể được.

+ Nồng độ TSH là một chỉ số có độ nhậy cao đối với việc đánh giá tình trạng cường chức năng tuyến giáp. Duy trì nồng độ TSH huyết thanh ở mức bình thường là một mục tiêuquan trọng của quá trình điều trị bệnh.

8.1.1. Chống lại sự tổng hợp hormon giáp:

* Thuốc kháng giáp trạng tổng hợp:

+ Thuốc kháng giáp tổng hợp (KGTH) là dẫn chất của thionamides gồm 2 phân nhóm là:

- Nhóm thiouracil: methylthiouracil (MTU); propylthiouracil (PTU) và benz ylthiouracil (BTU).

- Nhóm imidazole: methimazole, carbimazole.

+ Gốc thiocarbamide là rất cần thiết để phát huy tác dụng kháng giáp của thionamides. Tác dụng này chủ yếu là ngăn cản sự tổng hợp hormon giáp ở nhiều khâu:

- Tác dụng trong tuyến giáp:

. Ngăn cản sự iod hữu cơ hoá, tức là gắn iod với thyroglobulin.

. Ngăn sự hình thành và kết hợp của monoiodotyrosin và diiodotyrosin.

. Có khả năng làm biến đổi cấu trúc và kìm hãm sự tổng hợp của thyroglobulin.

- Tác dụng ngoài tuyến giáp:

. Ngăn cản sự chuyển T4 thành T3 ở ngoại vi.

. Có khả năng tác dụng ức chế miễn dịch (có lẽ cả trong và ngoài tuyến giáp). Tác dụng kháng g iáp của nhóm imidazole mạnh hơn nhóm thiouracil từ 7- 15 lần

(trung bình 10 lần) nhưng imidazole gây dị ứng nhiều hơn thiouracil. Tác dụng của imidazole dài hơn nên có thể cho uống liều duy nhất một lần/ngày khi dùng liều không cao.

Liều methimazole (30mg) duy nhất có thể kéo dài tác dụng kháng giáp hơn 24 giờ.

PTU gắn với protein mạnh hơn vì vậy ở phụ nữ có thai nó thấm qua nhau thai ít hơn, nó cũng tiết theo sữa ít nên thường an toàn hơn đối với người mang thai.

+ Liều lượng và cách dùng:

- Liều lượng thuốc điều trị thay đổi tùy theo nhóm, nói chung liều điều trị và liều độc có khoảng cách khá lớn, khá an toàn. Sử dụng nhóm nào là theo thói quen của các nước. ở BắcMỹ chỉ dùng PTU viên 50 mg hoặc methimazole viên 5-10 mg.

ở châu Âu lại hay dùng BTU viên 25 mg và carbimazole (neo-mercazole) viên 5mg. Một số nước châu Âu còn dùng cả MTU, thiamazole.

- Thuốc KGTH dùng với liều lượng khác nhau ở các giai đoạn điều trị:

. Giai đoạn điều trị tấn công: trung bình 6- 8 tuần.

Khi đã chẩn đoán chắc chắn là cường giáp thì nên sử dụng ngay liều cao, liều thấp thường không có kết quả, thường phải 10-20 ngày sau các triệu chứng mới giảm dần, nhưng phải 2 tháng sau thì mới cải thiện rõ.

. Giai đoạn duy trì: kéo dài từ 18-24 tháng, ở giai đoạn này liều lượng giảm dần mỗi 1-2 tháng dựa theo sự cải thiện các triệu chứng.

Liều khởi đầu và duy trì cao hay thấp là tùy mức độ nặng nhẹ của bệnh và đáp ứng của từng người bệnh.

Theo Kiyoshi Hashizume và Satoru Suruki: liều ban đầu với methimazole là 30-60mg/ngày; PTU là 300-600mg/ngày, tăng hay giảm là tùy theo mức độ các triệu chứng nhiễm độc, độlớn của tuyến giáp, nồng độ hormon tuyến giáp và TSAb.

Bảng 4.10. Liều thuốc KGTH dùng cho mức độ trung bình của bệnh Basedow (Mai Thế Trạch- 1996).

Nhóm	**Hàm lượng mg/viên**	**Liều tấn công mg/ngày**	**Liều duy trì mg/ngày**
PTU	50mg	200- 400	50- 100
BTU (Basdene)	25mg	100- 200	50- 100
Methimazole	5mg	30- 45	5- 10
Carbimazole (Neomercazole)	5mg	30- 45	5- 10

Giai đoạn tấn công, thuốc thường được chia đều 4 lần/ ngày để giữ được nồng độ thuốc hằng định trong máu suốt 24 giờ.

Sau 6- 8 tuần đầu của giai đoạn điều trị tấn công, nếu các triệu chứng giảm dần về mức bình thường và đạt được tình trạng gọi là bình giáp thì coi như đã kết thúc giai đoạn tấn công.

+ Tiêu chuẩn bình giáp:

- Hết các triệu chứng cơ năng.

- Nhịp tim bình thường.

- Tăng cân hoặc trở lại cân trước khi bị bệnh.

- CHCS < 20%.

- Nồng độ PBI, T3, T4 (FT4) trở lại bình thường. Nồng độ TSH sẽ vẫn ở mức thấp kéo dài vài tháng khi nồng độ T3, T4 đã trở về bình thường.

+ Khi nào ngừng điều trị các thuốc KGTH: Nếu tình trạng bình giáp được duy trì liên tục trong suốt thời gian điều trị thì sau 18 đến 24 tháng có thể ngừng. Kết quả điều trị: 60-70% khỏi bệnh. Có khoảng 30-40% bị tái phát sau khi ngừng điều trị vài tháng. Điều trị thời gian quá ngắn, hoặc không liên tục thường là nguyên nhân tái phát của bệnh.

+ Những yếu tố cho phép dự đoán tiến triển tốt là:

- Khối lượng tuyến giáp nhỏ đi.

- Liều duy trì cần thiết chỉ còn rất nhỏ (thiouracil ≤ 50mg; hoặc imidazole ≤ 5mg).

- Nghiệm pháp Werner (-) trở lại.

- Trong huyết thanh không còn TSI.

- Nếu 131I sau 24h < 30%.

+ Tác dụng phụ của thuốc KGTH:

- Dị ứng: vào ngày thứ 7-10 sau khi bắt đầu điều trị có thể có sốt nhẹ, mẩn đỏ ngoài da, đau khớp, chỉ cần giảm liều hoặc cho các thuốc kháng histamin, không cần ngừng điều trị. Chỉcần ngừng khi có di ứng rất nặng.

- Giảm bạch cầu: khoảng 0,5% có thể bị mất bạch cầu hạt xảy ra trong 3 tháng đầu điều trị. Trước khi điều trị cần thử công thức bạch cầu vì trong cường giáp chưa điều trị có thể cógiảm bạch cầu là một dấu hiệu của bệnh.

Khi bạch cầu < 4.109/l hoặc bạch cầu đa nhân trung tính < 45% thì cần ngừng thuốc KGTH.

- Rối loạn tiêu hoá: ít gặp và thường chỉ thoáng qua. Hội chứng hoàng đản thường là do tắc mật trong gan hoặc viêm gan (thực tế rất hiếm gặp, có thể xảy ra ở những bệnh nhân thể trạng yếu). Nếu có hội chứng hoàng đản nên thay bằng liệu pháp iod, dung dịch lugol tạm thời hoặc vĩnh viễn.

+ Chống chỉ định dùng các thuốc KGTH:

- Bướu tuyến giáp lạc chỗ, đặc biệt với bướu sau lồng ngực.

- Nhiễm độc ở phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

- Suy gan, suy thận nặng.

- Bệnh lý dạ dày- tá tràng.

* Kali perchlorat: có tác dụng ngăn cản iod đi vào tuyến giáp. Ngoài việc bắt giữ "iodur" tuyến giáp còn bắt một số muối khác: pertechnetat, per- chlorat. Tới một liều lượng nhấtđịnh các ion này cạnh tranh, ức chế việc bắt giữ iodur. Vì vậy perchlorat kali liều cao có tác dụng chống lại quá trình tổng hợp hormon tuyến giáp. Hiện nay thuốc này ít dùng vì khó xácđịnh liều và vì hiệu lực điều trị thấp.

* Các muối líthium: thường sử dụng là carbonate líthium với liều 600- 1500mg/ngày.

Thuốc có tác dụng ổn định màng, giảm hoạt tính của adenylcyclaze do đó làm giảm tác dụng của TSH và TSI, ngoài ra còn có tác dụng ức chế tiết hormon giáp. Tuy nhiên so vớithuốc KGTH thì líthium có tác dụng thấp hơn nhiều.

Tác dụng phụ cuả thuốc: run tay, đái tháo nhạt do thận, tăng aldosterol, các triệu chứng nhân cách giả thể.

* Iod: iod vô cơ là thuốc kháng giáp xưa nhất mà người ta biết.

Đầu tiên được Plummer (Mayo Clinic) dùng từ năm 1923 có kết quả trong bệnh Basedow.

+ Nhu cầu sinh lý bình thường của mỗi người đối với iod là 150- 200mcg/ngày. Nếu đưa vào cơ thể một lượng lớn iod ≥ 200mg/ngày và kéo dài sẽ gây ra hiện tượng iod-Basedow .

+ Nếu dùng iod với liều trong khoảng 5-100mg/ngày sẽ cho ta nhiều tác dụng có thể để điều trị bệnh Basedow. Với liều như trên iod sẽ:

- ức chế gắn iod với thyreoglobulin dẫn đến giảm sự kết hợp mono và diiodtyrosin và hậu quả là giảm tổng hợp T3, T4 → hiệu ứng Wolff- Chaikoff.

- Giảm sự phóng thích hormon tuyến giáp vào máu.

- Làm giảm sự tưới máu ở tuyến giáp đưa mô giáp về trạng thái nghỉ ngơi.

- ức chế chuyển T4 thành T3.

+ Liều lượng:

- Liều tác dụng bắt đầu 5 mg/ngày, liều tối ưu 50-100 mg/ngày.

- Liều điều trị thông thường:

Dung dịch 1% = 20-60 giọt (25-75,9 mg), (dung dịch lugol 1%, 1ml = 20 giọt có 25,3 mg iod).

- Cách dùng: chia làm 2- 3 lần uống pha với sữa, nước, uống vào các bữa ăn chính.
Iod có tác dụng sớm nhưng ngắn, sau vài ngày thuốc bắt đầu có tác dụng và mạnh nhất từ ngày thứ5-15. Sau đó tác dụng giảm dần, muốn có tác dụng trở lại cần có thời gian nghỉ 1-2 tuần.

+ Chỉ định dùng iod:

- Basedow mức độ nhẹ.

- Cơn cường giáp cấp: chống lại sự phóng thích hormon giáp vào máu.

- Chuẩn bị cho phẫu thuật tuyến giáp: 2 tuần trước và 1 tuần sau phẫu thuật, tác dụng giảm tưới máu và bớt chảy máu lúc mổ, làm mô giáp chắc lại.

- Bệnh nhân có bệnh lý ở gan (viêm gan).

- Có bệnh tim kèm theo, cần hạ nhanh nồng độ hormon giáp.

Ngoài dạng dung dịch iod còn được sản xuất dạng viên: bilivist viên nang 500mg, iopanoic acid (telepaque) viên nén 500 mg.

Sơ đồ 4.5. Tóm tắt cơ chế tác dụng của các thuốc tác động lên hormon tuyến giáp trong điều trị bệnh Basedow.

1. Iod liều cao, perchlorat.

2. Thionamide (thiamazol, carbimazol, PTU).

3. Líthium, iod liều cao.

4. Propranolol, steroide, PTU liều cao.

8.1.2. Chống biểu hiện cường giao cảm:

Do có những biểu hiện giống như trong cường giao cảm, nên người ta đã dùng các thuốc ức chế giao cảm nhất là thuốc chẹn β giao cảm.

+ Chẹn β giao cảm:

Propranolol (inderal, avlocardyl) ức chế hoạt động quá mức của thần kinh giao cảm, giảm nồng độ T3 do ức chế sự chuyển T4 thành T3 ở ngoại vi. Với liều thông thường nó làm chậm nhịp tim mà không gây hạ huyết áp.

Liều thông dụng 40-120 mg/ngày chia làm 4-6 lần vì tác dụng của propranolol nhanh nhưng ngắn. Trong cường giáp, các thuốc chẹn β khác, không loại nào hơn được propranolol (Perlemuter- Hazard). Sau vài ngày dùng thuốc chẹn β, nhịp tim chậm lại, tình trạng bồn chồn, run tay, mồ hôi đều giảm bớt nhưng các dấu hiệu gầy, lồi mắt chưa giảm

ngay.

Thuốc chẹn β chỉ có tác dụng ngoại vi mà không làm giảm được cường giáp. Vì vậy luôn luôn phải kết hợp với thuốc KGTH.

Khi chỉ định propranolon cần lưu ý các chống chỉ định của thuốc.

+ Thuốc chẹn giao cảm khác:

Khi có chống chỉ định dùng chẹn β, có thể thay bằng:

- Reserpin: 0,25mg/ 4 giờ.

- Guanethidin: 30mg/6 giờ.

- ức chế kênh canxi: diltiazem 180-360mg/ngày chia đều 4-6 lần dùng khi có cơn nhiễm độc hormon giáp kịch phát với nhịp rất nhanh hoặc là tình trạng tim tăng động nặng.

8.1.3. Kết hợp thuốc kháng giáp tổng hợp với thyroxin (T4):

Dùng thyroxin với liều 1,8µg/kg/ngày hoặc cao hơn kết hợp với thuốc KGTH có thể hạn chế được tác dụng phụ gây suy giáp. Việc điều trị kết hợp sẽ duy trì được nồng độ TSH ở mứcthấp (vào khoảng 0,05àUI/ml) mà nếu nồng độ TSH thấp sẽ hạn chế sự kích thích tuyến giáp tổng hợp và giải phóng hormon, giảm nguy cơ bùng nổ tự kháng nguyên của hệ

thống miễn dịch cùng với việc giảm hoạt tính của TRAb.

Mặt khác, nếu ngừng dùng T4 thì nồng độ TSH huyết thanh sẽ tăng lên đáng kể, hậu quả là làm tăng TRAb thậm chí sau khi các chỉ số theo dõi khác về chức năng tuyến giáp trongquá trình điều trị bằng thuốc KGTH đã trở về bình thường.

Do đó để đề phòng tăng nồng độ TRAb, hậu quả của việc tái tăng trưởng TSH, cần tiếp tục điều trị T4 đơn độc kéo dài 2-3 năm hoặc lâu hơn sau khi đã ngừng thuốc KGTH. Với sự điều trị kết hợp, nồng độ TRAb giảm ở 60-70% số bệnh nhân Basedow. Điều này đã nhấn mạnh tầm quan trọng về cơ chế miễn dịch của bệnh và nguy cơ tái phát sau khi đã bình giáp.

Bằng sự điều trị kết hợp, tác dụng tăng trưởng đối với tuyến giáp của cả TSH và TRAb đều bị ức chế. Các biểu hiện lâm sàng của nhiễm độc giáp giảm đi kèm theo sự giảm hoạt tínhcủa TRAb.

Trong lâm sàng methimazole thường được ưa dùng để kết hợp với T4 hơn là PTU.

8.1.4. Điều trị lồi mắt:

+ Các biện pháp bảo vệ tại chỗ: đeo kính râm để tránh gió, bụi. Nhỏ thuốc chống khô

mắt và viêm kết mạc, nằm đầu cao để giảm phù ở mắt.

+ Biện pháp điều trị đối với các phản ứng miễn dịch:

Các biện pháp này nhằm mục đích giảm khối lượng các mô sau nhãn cầu, làm thay đổi các phản ứng miễn dịch.

- Cortico-steroid dùng toàn thận:

Nếu dùng với liều cao thì các biểu hiện: đau mắt, chói mắt, phù quanh mi mắt, viêm kết mạc sẽ giảm đi sau 48 giờ. Chức năng các cơ vận nhãn và bệnh lý thần kinh thị giác chỉ có thểcải thiện sau vài ngày hoặc vài tuần.

Cortico-steroid dùng liều 40-60 mg/ngày, sau đó giảm dần liều (cứ 10 ngày giảm 10 mg), đợt điều trị 1-2 tháng, có khi tới 6 tháng.

Có thể dùng corticoid tiêm hậu nhãn cầu hoặc dưới kết mạc sẽ có tác dụng kéo dài.

Có thể điều trị kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch như 6. mercaptopurin, cyclophosphamid.

- Các thuốc ức chế miễn dịch khác:

Cyclosporin A ức chế đặc hiệu các lymphocyte, đặc biệt với tế bào T hỗ trợ.

Cũng có một số bệnh nhân không đáp ứng với corticoid hoặc cyclosporin A dùng đơn độc, khi đó phải dùng kết hợp.

+ Lọc huyết tương (plasmapheresis):

Phương pháp lọc để loại bớt các kháng thể đặc hiệu gây lồi mắt lưu hành trong máu.

+ Lợi tiểu:

Cho thuốc lợi tiểu để giảm phù tổ chức quanh và sau nhãn cầu: furosemid (lasix) 40 mg/ngày chia 2-3 lần/tuần, ăn hạn chế muối.

+ Kết hợp thuốc kháng giáp tổng hợp với T4:

Kết hợp KGTH với T4 có tác dụng tốt để điều trị bệnh lý mắt do Basedow bởi vì lồi mắt có liên quan rất chặt chẽ với tăng nồng độ và hoạt tính của TRAb. Nếu chỉ sử dụng thuốc KGTH đơn độc kéo dài, mặc dù nồng độ TRAb có thể giảm song quá trình lồi mắt vẫn tăng. Để đề phòng việc gia tăng kháng thể, điều quan trọng là phải điều trị bệnh lý mắt. Khoảng 80-90% biểu hiện bệnh lý mắt được cải thiện khi điều trị kết hợp thuốc KGTH với T4.

+ Chiếu xạ hốc mắt:

Tác dụng của chiếu xạ hốc mắt có thể gây ion hoá và hình thành các gốc tự do, tác động lên các tế bào trung gian như macrophages, lymphocyte hoặc là thay đổi sự tạo thành cácchất trung gian.

Tuy vậy kết quả chiếu xạ hốc mắt cũng rất khác nhau: 35% đáp ứng tốt; 20% đáp ứng ở mức tối thiểu; 45% không đáp ứng; 92% làm giảm được các triệu chứng phù nề các tổ chức lỏng lẻo; 85% giảm lồi mắt.

Nếu kết hợp sử dụng corticoid và chiếu xạ hốc mắt sẽ cho kết quả cao hơn.

+ Điều trị phẫu thuật bệnh lý mắt:

Trong một số trường hợp điều trị bảo tồn mang lại kết quả rất hạn chế như: bệnh lý thần kinh thị giác, không dùng được corticoid do tác dụng phụ, đau nhức hốc mắt kéo dài..., cầnphải tiến hành biện pháp giảm áp lực hốc mắt bằng phương pháp tạo lỗ khuyết ở sàn dưới của hốc mắt lấy chỗ cho nhãn cầu hạ thấp xuống.

Phẫu thuật có thể nhằm vào việc sửa chữa các cơ giữ nhãn cầu bị phì đại hoặc tăng sinh để lấy lại sự cân bằng tương đối giữa các nhóm cơ.

Nếu mắt lác nhiều gây song thị cũng có thể sửa cơ để chỉnh hình và điều trị lác.

8.1.5. Điều trị phù niêm trước xương chày:

Corticoid có thể làm giảm được sự phù nề. Thuốc được dùng dưới dạng uống, tiêm hoặc bôi tại chỗ. Corticoid dùng tại chỗ cho kết quả cao, bôi 3-7 lần/tuần, dùng 2-
4 đợt / tháng, liềutối đa của cả 3 phương pháp cộng lại không vượt quá 2 gam/ngày. Ngoài ra c òn áp dụng băng ép để giảm phù khu trú.

Có tác giả dùng T3 liều 200-500 µg tiêm vào vùng bị phù niêm sẽ làm cho vùng tổn thương mềm ra và mất đi một cách nhanh chóng.

8.2. Điều trị bằng đồng vị phóng xạ 131I:

+ Đây là phương pháp an toàn đối với bệnh nhân > 40 tuổi, thể trạng yếu, không có bệnh tim kèm theo. Liều 131I từ 80- 120 àCi/gam tuyến giáp (tính bằng xạ hình hoặc siêu

âm). Phải căn cứ vào độ tập trung của iod phóng xạ trong 24 giờ. Công thức tính liều:

$$\text{Liều iod } (\mu Ci) = \frac{80\text{- }120\ \mu Ci/g \times \text{TG (gram)} \times 100}{\text{Độ tập trung 131I giờ thứ 24}}$$

Liều lượng 1 bức xạ tương đương 7000- 8000 rads.

Với người có bệnh tim kèm theo hoặc cường giáp nặng, hoặc tuyến giáp quá lớn (>100g) thì nên dùng thuốc KGTH để ổn định rồi mới dùng phóng xạ. Ngừng thuốc KGTH 5-7 ngày sau đó đo độ tập trung 131I tuyến giáp bằng xạ hình để tính liều lượng.

Cần cho 120-150 àCi/g tuyến giáp, liều ở đây cao hơn vì bệnh nhân đã dùng thuốc KGTH.

Sau 2 tuần hoặc lâu hơn 2-
3 tháng thậm chí sau 6 tháng kết quả mới có thể đánh giá hoàn toàn. Cần thiết có thể dùng lại lầ n 2, lần 3 song liều thường nhỏ hơn.

Khoảng 25% trường hợp bị suy giáp xảy ra sớm, cần phải điều trị tạm thời bằng thyroxin 0,1-0,2mg/ngày từ 6-12 tháng.

Nếu suy giáp xảy ra nhiều năm sau dùng iod phóng xạ thì thường là suy giáp vĩnh viễn phải điều trị thay thế suốt đời.Thời gian đầu biểu hiện mắt và cường giáp có thể tạm thời tăng.

+ Chỉ định:

- Điều trị nội khoa thời gian dài không có kết quả.

- Bệnh nhân > 40 tuổi có bướu không lớn lắm.

- Tái phát sau phẫu thuật.

- Bệnh Basedow có suy tim nặng không dùng được kháng giáp tổng hợp dài ngày hoặc không phẫu thuật được.

+ Chống chỉ định:

- Phụ nữ có thai, đang cho con bú.

- Bướu nhân, bướu sau lồng ngực.

- Hạ bạch cầu thường xuyên.

8.3. Điều trị ngoại khoa:

+ Chỉ định:

- Điều trị nội khoa kết quả hạn chế, hay tái phát.

- Bướu giáp quá to.

- Basedow ở trẻ em điều trị bằng nội khoa không có kết quả.

- Phụ nữ có thai (tháng thứ 3- 4) và trong thời gian cho con bú.

- Không có điều kiện điều trị nội khoa.

+ Chuẩn bị bệnh nhân:

- Điều trị bằng thuốc kháng giáp tổng hợp sau 2-3 tháng để đưa bệnh nhân về trạng thái bình giáp, hoặc dùng carbimazole liều cao 50-60mg/ngày trong một tháng (Perlemuter-Hazard).

- Iod: lugol cho 2-3 tuần trước khi mổ, corticoid 20-30mg/ngày trước phẫu thuật 2-3 tuần.

- Nếu cho propranolol thì phải ngừng thuốc trước khi phẫu thuật 7-10 ngày.

+ Phương pháp mổ: cắt gần toàn bộ tuyến giáp chỉ để lại 2-3g ở mỗi thùy để tránh cắt phải tuyến cận giáp.

+ Biến chứng của phương pháp điều trị ngoại khoa:

- Chảy máu sau mổ.

- Cắt phải dây thần kinh quặt ngược gây nói khàn hoặc mất tiếng.

- Khi cắt phải tuyến cận giáp gây cơn tetani.

- Cơn nhiễm độc hormon giáp kịch phát có thể đưa đến tử vong.

Chuẩn bị bệnh nhân tốt trước mổ là biện pháp đề phòng xuất hiện cơn nhiễm độc hormon giáp kịch phát trong phẫu thuật.

- Suy chức năng tuyến giáp: suy chức năng tuyến giáp sớm xuất hiện sau mổ vài tuần. Suy chức năng tuyến giáp muộn xuất hiện sau mổ vài tháng.

- Bệnh tái phát: ở những trung tâm lớn, 20% các trường hợp tái phát, tỷ lệ tử vong dưới 1%.

26. HỘI CHỨNG CUSHING

1. Đại cương.

1.1. Định nghĩa:

Hội chứng Cushing là tình trạng cường chức năng vỏ thượng thận tiên phát (do u hoặc cường sản) gây tăng tiết quá nhiều glucocorticoid.

1.2. Nguyên nhân:

+ Do thuốc: do điều trị liều cao hoặc kéo dài corticoid.

+ Do cường sản hoặc u vỏ thượng thận (khối u có thể lành hoặc ác tính) .

+ Do cường sản hoặc u tuyến yên (bệnh Cushing).

+ Ung thư nhau thai, khối u buồng trứng, ung thư tế bào nhỏ ở phổi, u đại tràng, u tuyến ức, bản thận các khối u này tăng tiết ACTH.

1.3. Cơ chế bệnh sinh:

+ Do cường chức năng lớp bó (lớp thừng) của vỏ tuyến thượng thận dẫn đến tăng tiết quá nhiều glucocorticoid, gây nên các triệu chứng lâm sàng như béo phì, tăng huyết áp, thưa xương, tăng đường máu...

+ Do u hoặc cường sản tế bào bêta của thùy trước tuyến yên dẫn đến tăng tiết ACTH, tiếp đó là tăng cường chức năng lớp bó và lớp lưới của vỏ thượng thận.

1.4. Giải phẫu bệnh:

+ Tại thượng thận: có thể do u vỏ thượng thận hoặc cường sản lớp bó là chủ yếu có thể có cả lớp lưới (gây cường tiết androgen). Phì đại từng vùng tế bào bêta của đảo tụy.

+ Tại tuyến yên: có thể có u hoặc cường sản tế bào bêta (tế bào ái kiềm).

Vi thể: có thể thấy thoái hoá các tế bào thần kinh vùng hypothalamus nhất là các nhân trên thị và nhân cạnh thất.

+ Teo tuyến sinh dục.

+ Có thể thấy hình ảnh của vữa xơ các động mạch lớn, nhỏ.

+ Thâm nhiễm mỡ gan.

+ Dãn da, có thể đứt các sợi đàn hồi, sợi collagenose.

2. Triệu chứng.

2.1. Lâm sàng:

+ Hội chứng Cushing thường gặp ở nữ nhiều hơn ở nam và hay gặp ở người trẻ tuổi.

+ Béo phì: là triệu chứng hay gặp nhất, bệnh nhân có thể tăng cân rất nhanh, nhưng có thể tăn g cân ít, hoặc có bệnh nhân không tăng cân (hiếm gặp hơn).

Béo chủ yếu ở mặt (mặt tròn, đỏ như mặt trăng rằm), ngoài ra lớp mỡ dưới da tăng tích tụ ở bụng, ngực, cổ, sau gáy có bờm mỡ dưới da trông giống lưng con lạ đà. Ngược lại chân taykhẳng khiu (mỡ ít tập trung ở vùng này).

+ Mụn trứng cá ở mặt và ở toàn thận. Lông nách, lông mu mọc nhiều, đôi khi nữ giới có nhiều ria mép giống đàn ông. Nguyên nhân do tăng tiết nhiều andogen.

+ Da khô thành từng mảng, dễ xuất huyết khi va chạm, vết rạn da màu tím hồng (stria) nằm sâu dưới da, thường xuất hiện ở bụng, dưới vú, mặt trong đùi, ít gặp hơn ở nách và chi trên,mỗi vết rạn 2-3cm, có thể 5-10cm.

Xạm da có thể gặp thường do tăng tiết kích hắc tố (cường tiết MSH) hoặc do tiết ACTH như trong các bệnh lý ung thư.

+ Tăng huyết áp gặp hầu hết ở bệnh nhân có hội chứng Cushing, 70- 80% tăng huyết áp thường xuyên liên tục, cả huyết áp tâm thu và tâm trương, huyết áp cao lâu ngày có thể

đưa đến các biến chứng: mắt, thận, não, tim... Gây tàn phế và tử vong.

+ Teo cơ hoặc yếu cơ gốc chi: teo cơ nguyên nhân là do giảm tổng hợp hoặc tăng dị hoá protít, còn nguyên nhân dẫn đến yếu cơ gốc chi là do hạ K+ máu.

+ Đau xương do thưa xương: thường thấy ở cột sống, xương sườn, các xương dài, có khi gãy xương hoặc xẹp đốt sống.

+ Tiêu hoá: tăng tiết axit clohydric và pepsin của dạ dày nên thường hay bị loét dạ dày, hành tá tràng (đa toan, đa tiết).

+ Hô hấp: do cortisol làm giảm sức đề kháng của cơ thể nên bệnh nhân dễ bị lao phổi, viêm phổi, nhiễm trùng khó liền, dễ bị nhiễm khuẩn huyết.

+ Thận: dễ bị sỏi thận do tăng đào thải ion Ca++ qua đường niệu nên dễ gây lắng đọng ở đường tiết niệu dẫn đến sỏi.

+ Rối loạn sinh dục: liệt dương, hoặc thiểu năng sinh dục ở nam giới, ở nữ có thể rối loạn kinh nguyệt hoặc mất kinh.

+ Có thể có ăn nhiều, khát và uống nhiều, có biểu hiện của đái tháo đường, đường máu tăng.

+ Tâm thần kinh: lo âu, trầm cảm, rất sợ bệnh, giảm trí nhớ, dễ cáu gắt, hưng phấn, loạn thần...

2.2. Cận lâm sàng:

+ Tăng đường huyết lúc đói gặp ở 10- 20% trường hợp, đường niệu (+).

+ Một số ít trường hợp có thể thấy hồng cầu tăng, huyết sắc tố tăng, dung tích hồng cầu tăng, canxi máu bình thường, canxi niệu tăng.

+ Ion K+ và Cl- giảm.

+ Các xét nghiệm hormon:

- Cortico-steroid máu tăng.

- 17-hydroxycortico-steroid nước tiểu 24 giờ: tăng.

- 17-
cetosteroid nước tiểu 24 giờ: tăng rất cao khi có khối u ác tính (carcinoma) vỏ thượng thận, có t hể giảm hoặc bình thường khi có u lành (adenoma), trong cường sản vỏ thượng thận có thể bình thường hoặc hơi tăng.

+ X quang thượng thận:

- Chụp bơm hơi sau phúc mạc hoặc chụp thận có bơm thuốc cản quang có thể phát hiện thấy khối u thượng thận.

- Chụp CT-Scanner (cắt lớp vi tính) có thể phát hiện thấy u tuyến thượng thận.

+ Chụp cộng hưởng từ (MRI): khi khối u nhỏ, có thể đo được kích thước và vị trí của khối u.

+ Chụp hố yên: có thể thấy hố yên giãn rộng (bệnh Cushing).

+ X quang cột sống và xương chậu: có thể thấy hình ảnh loãng xương, xẹp đốt sống.

+ X quang thận thường: có thể thấy hình ảnh sỏi thận-tiết niệu.

+ X quang tim-phổi: thất trái giãn (nếu tăng huyết áp lâu ngày), hoặc hình ảnh của lao, viêm phổi.

+ Điện tim: có thể thấy dày thất trái, sóng T thấp, dẹt, có thể thấy xuất hiện sóng U do hạ kali máu.

+ Siêu âm thượng thận có thể phát hiện khối u một hoặc cả hai bên.

+ Các xét nghiệm để chẩn đoán phân biệt giữa hội chứng Cushing và bệnh Cushing:

- Đo ACTH bằng miễn dịch phóng xạ:

. Định lượng ACTH: nếu dưới 5pg/ml có thể chẩn đoán u tuyến thượng thận, hội chứng Cushing do thuốc hoặc cường sản vỏ thượng thận.

Nếu ACTH tăng > 10pg/nml có thể nghĩ tới u tuyến yên hay khối u ở nơi khác làm tăng tiết ACTH.

. Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethason liều cao: ngày đầu tiên lấy nước tiểu 24 giờ, xét nghiệm cortisol tự do, 17 hydroxycortico-steroid và đo một mẫu cortisol máu lúc 8 giờ. Ngàythứ 2 và 3 cho bệnh nhân uống dexamethason 2mg/ 6 giờ; có 2 khả năng sẽ xảy ra:

Nếu là bệnh Cushing khi cortisol máu, 17- hydroxycortico-steroid nước tiểu/24 giờ giảm từ 50% trở lên.

Nếu là hội chứng Cushing khi các xét nghiệm trên không giảm.

Cần chụp cắt lớp điện toán hoặc cộng hưởng từ (MRI) thượng thận hoặc tuyến yên để chẩn đoán xác định một cách chắc chắn nếu có khối u.

2.3. Chẩn đoán:

Dựa vào các triệu chứng sau:

+ Béo không đều: béo từ mông trở lên, lớp mỡ dưới da bụng dày.

+ Mặt tròn đỏ như mặt trăng, bờm mỡ sau gáy (giống lưng con lạc đà).

+ Chân tay nhỏ, khẳng khiu.

+ Vết rạn ngoài da ở bụng, ngực, mặt trong đùi.

+ Tăng huyết áp.

+ Đường máu tăng.

+ K+, Cl- huyết tương giảm.

+ 17- hydroxycortico-steroid nước tiểu/24 h tăng.

+ Siêu âm thượng thận: có thể phát hiện được khối u (hội chứng Cushing).

+ X quang: hố yên rộng (bệnh Cushing).

+ CT-Scanner, MRI tuyến yên và thượng thận sẽ cho chẩn đoán chắc chắn nếu có khối u.

2.4. Điều trị:

+ Nếu có khối u thượng thận hoặc tuyến yên thì phẫu thuật cắt bỏ khối u là tốt nhất.
Nếu là khối u lành tính (adenoma) thì sau phẫu thuật các triệu chứng hết dần và khỏi hoàn toàn,nếu là khối u ác tính (carcinoma) chưa di căn nên phẫu thuật sớm thường có tiên lượng tốt hơn.

+ Điều trị triệu chứng: nếu có đái tháo đường cho các thuốc hạ đường huyết như insulin, diamicron; có tăng huyết áp phối hợp các thuốc hạ áp như nifedipin, coversyl...

Nếu bệnh nhân có béo cần phải điều chỉnh chế độ ăn hàng ngày như: ăn giảm glucid (nếu có đái tháo đường), hạn chế ăn mỡ động vật để tránh vữa xơ động mạch.

+ Thuốc ức chế tiết cortisol:

- Ketoconazol: hiện nay được sử dụng nhiều nhất, liều 400- 500mg/ngày uống sáng- chiều.

27. HẠ GLUCOSE MÁU

I. ĐỊNH NGHĨA

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

Hạ glucose máu là một trong những cấp cứu nội khoa thường gặp trên lâm sàng, là một trong những nguyên nhân gây tử vong ở bệnh nhân đái tháo đường sử dụng insulin hoặc sulfamide hạ đường huyết, trong đó tỷ lệ tử vong 3-7% ở bệnh nhân đái tháo đường týp 1.

Tuy nhiên thực tế lâm sàng giới hạn nồng độ đường máu nói trên có thể thay đổi do tình huống lâm sàng cấp hay mạn tùy thuộc vào độ tuổi cũng như bệnh lý đi kèm nhất là bệnh nhân đái tháo đường có thời gian mắc bệnh kéo dài.

II. BỆNH NGUYÊN

1. Hạ đường huyết lúc đói kèm cường insulin:

1.1. *Phản ứng insulin*:

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

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

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

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

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

- Các nguyên khác:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- U tế bào beta tuyến tuỵ.

1.2. *Hạ đường huyết lúc đói không cường insulin*.

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

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

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

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

1.2.2. Hạ đường huyết do rượu:

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

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

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

1.2.3. U ngoài tuyến tuỵ.

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

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

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

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

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

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

2.2. *Hạ đường huyết chức năng do thức ăn*.

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

2.3. *Hạ đường huyết muộn*.

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

III. BỆNH SINH HẠ GLUCOSE MÁU

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

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

Adrenalin cùng glucagon làm tăng thoái biến glycogen và tăng tân sinh glucose tại gan, adrenalin (cường giao cảm và thần kinh thực vật: đổ mồ hôi, lo lắng, nhịp tim nhanh).

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

Những triệu chứng trên thường xuất hiện sớm nhưng chủ yếu và trầm trọng của hạ glucose máu tác động chủ yếu trên tế bào não (vì không có nguồn dự trữ glycogen) xảy ra trong vòng vài phút. Thiếu glucose máu kéo theo giảm tiêu thụ oxy. Nhu cầu glucose tế bào não khoảng 60 mg/phút và xảy ra hôn mê khi còn 30 mg/phút.

Thương tổn tế bào não không hồi phục khi nếu sự thiếu năng lượng trầm trọng và kéo dài. Do nhạy cảm về thiếu năng lượng của các vùng thuộc não bộ có khác nhau, vì thế thứ tự xuất hiện triệu chứng của các giai đoạn giải phẫu lâm sàng xuất hiện lần lượt như sau.

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

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

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

+ Giai đoạn trước tủy não: dấu mất não.

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

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

IV. TRIỆU CHỨNG

1. Triệu chứng lâm sàng:

Cần lưu ý triệu chứng lâm sàng thường ít tương ứng với nồng độ glucose máu.

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

1.1. *Hạ đường huyết mức độ nhẹ*:

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

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

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

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

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

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

- Dấu hô hấp: cơn khó thở dạng hen.

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

1.2. *Hạ đường huyết nặng*:

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

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

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

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

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

1.3. *Hôn mê hạ glucose máu*:

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

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

+ Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng thường không tương ứng với nhau.

+ Đường huyết tĩnh mạch chính xác nhưng thời gian trả kết quả thường chậm vì thế trong bối cảnh tối cấp đường huyết mao mạch cũng là dấu chứng tin cậy và kết quả có tức thời. Không nên cờ đợi kết quả đường máu tĩnh mạch mà nên làm song hành.

V. CHẨN ĐOÁN HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

1. Chẩn đoán xác định: Tam chứng Whipple.

+ Triệu chứng lâm sàng hạ glucose máu.

+ Nồng độ glucose máu dưới 2,7 mmol/l (50 mg%).

+ Cải thiện triệu chứng khi dùng các chất chứa đường.

2. Chẩn đoán nguyên nhân:

2.1. *Bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường*:

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

Xác định điều kiện xuất hiện cũng như yếu tố thuận lợi (quên bữa ăn, quá liều thuốc insulin, hoạt động thể lực quá mức nhưng quên bù năng lượng, hoặc sử dụng thêm các thuốc làm tăng tiềm năng của thuốc hạ đường huyết (xem phần nguyên nhân).

Rút ra từ hậu quả trên cần hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà ngoài giáo dục hạ đường huyết cần phải.

Giảm liều Insulin hoặc thuốc viên hạ đường huyết.

Xem lại chế độ dinh dưỡng về số lượng và chất lượng nhất là thành phần glucide trong các bữa ăn nhất là những lúc đau ốm. Điều chỉnh lại giờ ăn cho hợp lý. Tăng bữa ăn giữa giờ (bữa ăn phụ) ngoài bữa ăn chính.

Cần chú ý:

+ Bệnh nhân đái tháo đường được điều chỉnh đường huyết tốt vẫn không thể tránh nguy cơ hạ đường huyết.

+ Hạ đường huyết trên bệnh nhân đái tháo đường trẻ không phải là dấu hiệu xấu, nhưng trên bệnh nhân lớn tuổi hoặc có bệnh lý tim mạch (suy vành, tăng huyết áp) là yếu tố nặng với nguy cơ khởi phát tai biến tim mạch (nhồi máu cơ tim, tai biến mạch não).

+ Hạ đường huyết thường xảy ra về đêm gần sáng cần kiểm tra đường máu lúc 4 giờ sáng nếu bệnh nhân có các biểu hiện nghi ngờ.

+ Hiện tượng Somogyi (tăng đường huyết phản ứng) là biểu hiện của hạ đường huyết trước đó.

2.2. *Bệnh nhân không mắc bệnh đái tháo đường*:

2.2.1. Các xét nghiệm cần làm.

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

(1) Nghiệm pháp nhịn ăn. Bệnh nhân bắt buộc phải nằm viện nhịn ăn hoàn toàn hoặc chế độ ăn hạn chế glucide (50g glucid, 50g protid và 70 g lipid).

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

- Xét nghiệm cần làm đồng thời:

+ Đường máu mao mạch và tĩnh mach (gửi phòng xét nghiệm) mỗi 4 giờ cho đến khi xuất hiện dấu hạ đường.

+ Định lượng insulin.

+ Định lượng peptide C huyết tương.

- Đoán nhận:

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

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

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

Lưu ý: 1(U / ml = 7,17 pmol/l.

(2) Test hạ glucose máu bằng insulin như sau:

Bệnh nhân cần được theo dõi sát.

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

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

Đánh giá kết quả:

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

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

- Không hãm hoặc hãm yếu: u tuyến tiết insulin, hạ đường do dùng sulfamide. Không hãm peptide C chứng cớ có tiết insulin nội sinh tự động cần phải thăm dò nguyên nhân bằng chẩn đoán hình ảnh. Như định vị u tiết insulin bằng chụp CT scanner.

Chụp mạch chọn lọc động mạch mạc treo tràng trên. Phân tích u tuyến tiết insulin đơn độc trong bệnh cảnh đa nội tiết thể I, chủ yếu trẻ em, có thể tăng sản đảo lan tỏa, không nhìn thấy (nesidioblastose).

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

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

(1) *Hạ đường huyết thực thể*:

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

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

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

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

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

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

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

(2) *Hạ đường huyết chức năng*:

Thường xảy ra 2-4 giờ sau ăn, thường không có dấu thần kinh cảm giác. Rất hiếm khi hôn mê. Biểu hiện đói cồn cào và đổ mồ hôi. Bệnh nhân thường có tiền sử cắt dạ dày, nối vị tràng, cắt thần kinh X chọn lọc. Đó là hạ đường huyết do cường insulin (do thức ăn xuống quá nhanh trong ruột non) cần phân biệt hội chứng Dumping. Cần phải định lượng đường máu khi xảy ra sự cố trên. Cần thực hiện lại test. Bệnh nhân không có can thiệp bệnh lý dạ dày (thường là phụ nữ) hạ đường huyết do cường insulin hoặc nhạy cảm quá mức đối với insulin. Phản ứng thần kinh thực vật mà không phải hạ đường huyết ở phụ nữ lo âu và trầm cảm.

2.3. *Một số tình huống đặc biệt*:

- Ngộ độc rượu cấp: hạ đường huyết luôn tìm kiếm ở người hôn mê do rượu, suy dưỡng.

- Nhiễm độc gan: Glycol, tetrachlorure de carbone, annannite phalloide.

- Dùng Hypoglycine (trái cây xanh ở vùng Jamaique).

- Bệnh nặng: suy thận, suy gan, suy tiền yên, suy thượng thận cấp, suy dưỡng, suy tim, choáng nhiễm trùng.

- Sử dụng một số thuốc như (acetaminophene, ức chế bêta, chlorpromazine + orphenadrine, ethionamide, disopyramide, haloperidol, maleate de perhexilline, quinine, pentamidine, propoxyphene, salicyles)...

VI. BIẾN CHỨNG VÀ HẬU QUẢ

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

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

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

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

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

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

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

VII. ĐIỀU TRỊ

1. Điều trị triệu chứng:

1.1. *Bệnh nhân còn tỉnh*:

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

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

1.2. *Bệnh nhân hôn mê*: Điều trị cấp cứu.

1.2.1. Dung dịch Glucose 30% hoặc 50%.

Bơm trực tiếp tĩnh mạch một lượng glucose như sau:

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

Trong đó Gbt là nồng độ glucose huyết tương cần đạt ví dụ G =1 g/l, Gh là nồng độ glucose máu lúc bị hạ đường máu ví dụ Gh = 0,2 g/l. Như vậy một bệnh nhân nặng 50 kg, Lượng glucose cần bơm lúc đầu là: 50 x 0,2 x (1 x 0,2) g = 8 g glucose.

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

1.2.2. Glucagon (ống 1 mg):

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

1.2.3. Hydrocortisone: 100 mg chích tĩnh mạch.

2. Điều trị duy trì:

+ Nếu bệnh nhân tỉnh có thể ăn được thì tiếp tục ăn như bình thường.

+ Nếu không ăn được (nôn mửa, không dung nạp…): Truyền tĩnh mạch Glucose 10% theo liều 1500-200 ml/24 giờ (150-200 g Glucose) cho đến khi nồng độ glucose huyết tương trở lại bình thường sau nhiều giờ. Không cho liều cao vì cơ thể chỉ có khả năng dung nạp tối đa 1,5 g glucose/giờ.

+ Cần theo dõi đường máu thường dựa vào thời gian bán hủy của thuốc gây hạ đường huyết (Insulin, Sulfamide hạ đường huyết…), phải điều trị vượt quá thời gian tác dụng của thuốc gây hạ đường huyết.

+ Kiểm tra điện tim đặc biệt bệnh nhân lớn tuổi, bệnh mạch vành, tăng huyết áp.

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

4. Điều trị nguyên nhân:

4.1. *Liên quan đến bệnh nhân đái tháo đường*:

+ Xác định các điều kiện xuất hiện: quên bữa ăn, thức ăn chứa ít đường, dùng quá liều Insulin, hoạt động thể lực quá mức nhưng quên bù năng lượng. Dùng phối hợp một thuốc có tiềm năng làm tăng tác dụng thuốc sulamide hạ đường huyết

+ Cần thay đổi chỉ thị điều trị:

- Thay đổi hoặc giảm liều Insulin, liều sulfamide hạ đường huyết.

- Điều chỉnh lại thành phần năng lượng Glucid mỗi bữa ăn cho hợp lý.

- Điều chỉnh giờ ăn, nên thêm bữa ăn phụ giữa các bữa ăn chính.

+ Không nên chỉ định các thuốc Sulfamide hạ đường huyết cho bệnh nhân trên 70 tuổi, nhất là các thuốc có thời gian bán hủy quá dài (Chlopropamide).

+ Suy thận và suy gan (tăng nhạy cảm thuốc hạ đường huyết).

+ Phối hợp một số thuốc làm tăng tác dụng thuốc hạ đường huyết hoặc bằng cách giảm liều thuốc thường ngày.

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

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

4.2. *Điều trị các bệnh lý gây hạ glucose máu*:

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

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

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

VIII. PHÒNG BỆNH

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

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

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

+ Tránh tư tưởng "Đường là kẻ thù" đối bệnh nhân đái tháo đường.

+ Phương châm *"không ăn không dùng thuốc hạ đường huyết, nếu dùng thuốc hạ đường huyết bắt buộc phải ăn"* cần áp dụng cho tất cả bệnh nhân đái tháo đường.

28. BỆNH SUY CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP

1. Đại cương.

1.1. Định nghĩa.

+ Suy chức năng tuyến giáp là tình trạng giảm chức năng tuyến giáp dẫn đến sự thiếu hụt tổng hợp hormon tuyến giáp.

Danh từ đồng nghĩa: thiểu năng tuyến giáp, nhược năng tuyến giáp, suy tuyến giáp.

+ Suy tuyến giáp tiên phát là vấn đề quan tâm chung của ngành y tế.

+ Suy chức năng tuyến giáp có thể xuất hiện sau khi sinh hoặc và trong thời kỳ trưởng thành. Bệ nh gây ra chứng đần độn (cretinism).

+ Bệnh phù niêm (myxedema) là trường hợp suy tuyến giáp nặng trong đó phù niêm là do da và các mô khác bị xâm nhiễm bởi một chất dạng nhầy chứa nhiều polysaccarit axit hút nước,có đ ặc điểm là phù cứng ấn không lõm.

+ Tỷ lệ gặp: 1-3% trong cộng đồng dân số; 1-2 người trên 1.000 phụ nữ; 2 người trên 10.000 nam giới tuổi trung niên trở lên, trong đó suy giáp bẩm sinh gặp với tỉ lệ 1/5000 trẻ sơsinh.

2. Nguyên nhân

2.1. Suy giáp tiên phát (nguyên nhân tại tuyến giáp):

+ Suy giáp không có tuyến giáp to:

- Thiếu hụt bẩm sinh men tổng hợp hormon giáp.

- Suy giáp tiên phát không rõ nguyên nhân.

- Tai biến sau điều trị: phóng xạ, phẫu thuật.

- Tai biến sau chiếu xạ.

+ Suy giáp có tuyến giáp to:

- Thiếu hụt di truyền men tổng hợp hormon giáp .

- Tai biến do dùng các thuốc để điều trị bệnh lý tuyến giáp: iod, thuốc kháng giáp tổng hợp.

- Thiếu hụt cung cấp iod.

- Tai biến do dùng một số loại thuốc khác: aminosalicylic axit, iod, phenylbutazone, iodoantipyrine, líthium.

- Viêm tuyến giáp mạn tính: Hashimoto.

- Interleukin 2 và các tế bào họat động tự giết lymphokine.

2.2. Suy giáp thứ phát (nguyên nhân tổn thương tại tuyến yên hoặc vùng dưới đồi):

+ Tổn thương tại tuyến yên:

- Suy toàn bộ chức năng tuyến yên.

- Thiếu hụt TSH đơn độc.

+ Tổn thương vùng dưới đồi:

- Thiếu hụt bẩm sinh TRH.

- Nhiễm khuẩn (viêm não).

- U vùng dưới đồi.

- Thâm nhiễm (sarcoidosis).

2.3. Nguyên nhân tự có trong cơ thể (self- limited):

+ Triệu chứng phản ứng khi dùng các thuốc ức chế tuyến giáp.

+ Viêm tuyến giáp bán cấp và mạn với suy giáp thoáng qua (thường đi sau pha cường giáp).

+ Do đề kháng đối với tác dụng của hormon giáp ở ngoại vi gây ra bởi sự bất thường của thụ thể tiếp nhận thyroxin ở tế bào.

3. Cơ chế bệnh sinh

Suy chức năng tuyến giáp có thể có tuyến giáp to hoặc không to.

3.1. Cơ chế bệnh sinh của suy giáp không có tuyến giáp to:

Do tuyến giáp teo làm mất tổ chức tuyến giáp dẫn đến giảm tổng hợp hormon tuyến giáp mặc dù tác dụng kích thích của TSH đối với tuyến giáp vẫn còn được bảo tồn.

Đa số các trường hợp suy giáp là do tai biến điều trị bệnh Basedow bằng phẫu thuật, phóng xạ.

Suy giáp có teo tuyến giáp có thể là những bệnh tiên phát không rõ nguyên nhân, thường do cơ chế tự miễn dịch và kết hợp với sự xuất hiện các kháng thể kháng tuyến giáp lưuhành trong m áu. Một số trường hợp khác là do xuất hiện kháng thể chống lại thụ thể tiếp nhận TSH, những trường hợp này hay kết hợp với một số bệnh như đái tháo đường do tụy,thiếu máu huyết tán, luput ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, viêm gan mạn.

Nói chung suy giáp có thể là một trong những biểu hiện sự thiếu hụt của nhiều tuyến nội tiết như tuyến giáp, thượng thận, cận giáp, sinh dục mà gây ra do cơ chế tự miễn. Tất cả nhữngbệnh này đều có biểu hiện suy giáp tiên phát và là những bệnh có tăng lưu hành ở các đơn bội HLA đặc hiệu. Những thiếu hụt của các quá trình này dẫn đến chứng đần độn đơn lẻkhông có tuyến giáp to hoặc suy giáp ở thiếu niên.

Suy giáp gây ra do viêm tuyến giáp bán cấp và trong các hội chứng “viêm tuyến giáp không đau” bao gồm: các trường hợp sau đẻ, bệnh thường xuất hiện sau giai đoạn nhiễm độcgiáp tạm thời.

3. Cơ chế bệnh sinh của suy giáp có tuyến giáp to.

Khi không đủ hormon tuyến giáp sẽ dẫn đến tăng tiết TSH và dưới tác dụng của TSH với nồng độ cao tuyến giáp sẽ to ra.

Nếu những đáp ứng này không được điều chỉnh tương ứng thì sau đó sẽ xuất hiện suy giáp. Đa số các trường hợp suy giáp có tuyến giáp to ở Bắc Mỹ là do bệnh Hashimoto, nguyên nhân do sự khiếm khuyết quá trình gắn kết iod vô cơ và sự nhả ra bất thường của các protein có mang iod.

Tuyến giáp to do bất thường về iod có hoặc không có suy giáp là do thiếu hụt cơ chế gắn kết iod vô cơ trong nội tại của tuyến giáp như hiệu ứng Wolff- Chaikoff. Ví dụ bệnh nhânBasedow đã bình giáp, đặc biệt sau điều trị phẫu thuật, phóng xạ, bệnh nhân Hashimoto thường có tuyến giáp to tất cả đều liên quan đến sự thiếu hụt iod. Một số nguyên nhân ít gặp gây suy giáp có tuyến giáp to như sự thiếu hụt di truyền trong tổng hợp hormon tuyến giáp hoặc do dùng một số loại thuốc như aminosalicylic axit và líthium. Cuối cùng là sựthiếu hụt iod trong môi trường có thể gây ra bệnh đần độn và suy giáp với tuyến giáp to có tính chất địa phương.

Một số trường hợp rất ít, suy giáp tồn tại trong thời gian dài dẫn đến phì đại tuyến yên lan toả dạng nhân hoặc u.

Những bệnh nhân có nồng độ TSH tăng, khi có suy giáp nguồn gốc ngoài tuyến giáp thì tuyến giáp thực chất bình thường nhưng thiếu hụt sự kích thích của TSH. Sự thiếu hụt

này đa số là do hoại tử tuyến yên sau đẻ hoặc u tuyến yên, hậu quả là suy giáp có nguồn gốc từ tuyến yên. Suy giáp do tổn thương vùng dưới đồi gây giảm tiết TRH rất ít gặp.

4. Phân loại

Tùy thuộc vào lứa tuổi xuất hiện bệnh, suy giáp chia thành 3 thể sau:

+ Suy giáp trong giai đoạn bào thai và trẻ sơ sinh (suy giáp bẩm sinh).

+ Suy giáp ở tuổi thanh, thiếu niên.

+ Suy giáp ở tuổi trưởng thành.

5. Lâm sàng của suy chức năng tuyến giáp.

5.1. Suy chức năng tuyến giáp bẩm sinh:

Lâm sàng suy giáp bẩm sinh phụ thuộc vào tuổi bắt đầu có biểu hiện thiếu hụt hormon tuyến giáp và các biện pháp điều trị thay thế. Chứng đần độn có thể biểu hiện ngay sau khi sinh,song thường là vài tháng đầu sau khi sinh. Suy giáp bẩm sinh gặp với tỉ lệ 1/5.000 trẻ sơ sinh.

Lâm sàng thường được biểu hiện bằng các triệu chứng sau đây:

+ Sống mũi và lỗ mũi rộng.

+ Lưỡi dày.

+ Cơ phát triển kém, giảm trương lực.

+ Cột sống thắt lưng cong ra trước, bụng gồ lên.

+ Thường hay có thoát vị nhất là thoát vị rốn.

+ Da khô, bong vẩy, có màu hơi vàng, nếu bệnh nặng thì có phù niêm ở da và tổ chức dưới da.

+ Tóc kém phát triển, khô, giòn, dễ gãy, răng mọc chậm.

+ Chậm lớn và kém phát triển chung toàn thận, có thể không biểu hiện rõ trong những tháng đầu sau khi sinh, càng về sau biểu hiện càng dễ nhận biết hơn. Trẻ phát triển chậm hơn vềchiều cao so với bình thường.

+ Chậm hoặc không có biểu hiện phát triển dấu hiệu về sinh dục.

+ Mạch chậm, tuần hoàn ngoại vi kém phát triển, huyết áp thấp, nhiệt độ cơ thể giảm.

+ Tuyến giáp có thể to hoặc không tùy thuộc vào nguyên nhân đã kể trên.

+ Chậm xuất hiện các dấu hiệu tuổi dậy thì ở những trẻ em lớn hơn. Học kém, tiếp thu chậm có thể là một chú ý để chẩn đoán suy giáp.

5.2. Suy chức năng tuyến giáp tiên phát- bệnh phù niêm (myxedema):

Thường gặp ở phụ nữ lứa tuổi 45- 50. Các triệu chứng xuất hiện từ từ, không rầm rộ dễ nhầm với các triệu chứng của giai đoạn mạn kinh, bệnh Parkinson, Alzheimer ví dụ như thờ ơ,vô cảm, run tay, giảm trí nhớ.

Các triệu chứng lâm sàng hay gặp là:

+ Triệu chứng giảm chuyển hoá (hypometabolism) là hậu quả của sự thiếu hụt hormon tuyến gi áp. Có thể coi đây là dấu hiệu soi gương của nhiễm độc giáp.

- Rối loạn tâm thần kinh và thần kinh thực vật: mệt mỏi, ngủ li bì, trạng thái vô cảm, thờ ơ. Thường có sự suy giảm các hoạt động cơ thể, trí óc và sinh dục. Da khô, giảm tiết mồhôi.

- Tiêu hoá: táo bón kéo dài, có thể kèm với giảm nhu động ruột.

- Tổn thương cơ : yếu cơ, chuột rút, đau cơ, co cơ không tự nhiên.

- Rối loạn điều hoà thận nhiệt: sợ rét, thận nhiệt giảm, chân tay lạnh và khô.

- Rối loạn điều tiết nước: uống ít nước, đi tiểu ít, bài tiết rất chậm sau khi uống nước. Thường tăng cân tuy ăn kém.

+ Tổn thương bộ mặt da và niêm mạc (triệu chứng tổn thương da và niêm mạc là dấu hiệu đặc trưng nhất):

- Thay đổi bộ mặt: mặt tròn như mặt trăng, nhiều nếp nhăn, bộ mặt già trước so với tuổi, thờ ơ, ít biểu lộ tình cảm.

- Mi mắt phù, nhất là mi dưới, trông như mọng nước.

- Gò má hơi tím và nhiều mao mạch bị giãn, môi dày và tím tái.

- Bàn chân, tay: dày, ngón tay to, khó gập lại, da lạnh, gan bàn chân, bàn tay có màu vàng (xanthoderma).

Niêm mạc lưỡi bị xâm nhiễm làm lưỡi to ra, dây thanh đới hay bị xâm nhiễm nên thường nói kh àn. Niêm mạc vòi Eustache bị xâm nhiễm gây ù tai, nghe kém. Phù niêm mạc mũi nênhay ngáy to khi ngủ.

- Da, lông, tóc móng: ngoài phù cứng, da còn khô bong vảy, tóc khô, dễ gẫy và rụng, lông nách, lông mu rụng, móng chân tay mủn dễ gẫy.

+ Triệu chứng tim mạch:

Nhịp thường chậm < 60ck/phút, huyết áp thấp chủ yếu là huyết áp tâm thu, tốc độ tuần hoàn giảm. Có thể có cơn đau thắt ngực hoặc suy tim với tim to.

- Tràn dịch màng tim, trong dịch màng tim có nhiều protein và cholesterol.

- Trên điện tim: điện thế thấp, ST chênh xuống, sóng T dẹt hoặc âm tính.

+ Thay đổi các tuyến nội tiết khác:

- Tuyến giáp có thể to hoặc không.

- Phụ nữ: rong kinh, kinh nguyệt ít kèm chảy sữa hoặc mất kinh- chảy sữa, giảm hoặc mất khả năng sinh hoạt tình dục.

- Có thể biểu hiện suy chức năng tuyến thượng thận.

6. Cận lâm sàng.

+ Chuyển hoá cơ sở thấp.

+ Thời gian phản xạ đồ gân gót kéo dài > 320 ms.

+ Cholesterol và triglycerid huyết thanh tăng ở bệnh nhân suy giáp có nguyên nhân từ tuyến giáp, bình thường ở bệnh nhân suy giáp có nguyên nhân từ tuyến yên.

+ Tăng các men: CPK, aspartate transaminase, lactate dehydrogenase.

+ Thiếu máu đẳng sắc hoặc nhược sắc.

+ Định lượng nồng độ hormon:

- TSH huyết thanh tăng cao: TSH tăng thường gặp trong suy giáp do tổn thương tại tuyến giáp có hoặc không có tuyến giáp to. Nồng độ TSH bình thường hoặc thấp không thể xác địnhđược thường gặp trong suy giáp do tổn thương vùng dưới đồi hoặc tuyến yên.

- Giảm nồng độ T4 hoặc T4 tự do- FT4 (free thyroxine) gặp ở hầu hết các trường hợp. Trong suy giáp tiên phát nồng độ T3 giảm ít hơn so với T4.

+ Độ tập trung 131I của tuyến giáp:

Nếu suy giáp có tuyến giáp không to, việc giảm hấp thu 131I của tuyến giáp có giá trị chẩn đoán rất hạn chế bởi vì chỉ số hấp thu đo được thường thấp hơn giới hạn dưới của giá trịbình thường.

+ Trong một số trường hợp nồng độ TSH cao và đáp ứng với test TRH tăng trong khi

đó nồng độ T3, T4 bình thường. Những trường hợp suy giáp hiếm gặp khác có thể nồng độ

T4 giảm, song nồng độ T3 bình thường, có lẽ liên quan đến quá trình chuyển ngược T4 về T3. Những trường hợp suy giáp không có biểu hiện trên lâm sàng hay gặp ở bệnh nhân Hashimoto hoặc ở bệnh nhân Basedow sau điều trị bằng 131I hoặc phẫu thuật.

7. Các thể lâm sàng.

Ngoài thể điển hình đã mô tả, có những thể lâm sàng đặc biệt sau:

+ Thể nhẹ: suy giáp tiềm ẩn, có rất ít các triệu chứng lâm sàng.

+ Suy giáp còn bù: nồng độ T3 bình thường.

+ Suy giáp chưa có biểu hiện lâm sàng, phát hiện nhờ xét nghiệm.

+ Thể có một triệu chứng nổi bật như:

- Thể thiếu máu: thường là thiếu máu đẳng sắc hay nhược sắc, sắt huyết thanh giảm.

- Thể cơ: cơ phì đại, rối loạn trương lực cơ.

- Thể tiêu hoá: tá tràng và đại tràng khổng lồ, túi mật co bóp yếu, có thể có sỏi mật.

- Thể thần kinh-tâm thần: có nhiều triệu chứng thần kinh- tâm thần, đặc biệt là dấu hiệu tiểu não, rối loạn tâm thần thể trầm cảm, mê sảng hoặc lú lẫn.

- Thể tràn dịch đa màng.

- Thể tim mạch: tim to có thể biến chứng suy tim.

- Thể hôn mê do suy giáp (có bài riêng).

8. Chẩn đoán.

8.1. Chẩn đoán bệnh:

Chẩn đoán suy giáp không khó khăn đối với các trường hợp điển hình, dựa vào các triệu chứng lâm sàng rất đặc trưng, nồng độ TSH tăng; T3, T4 giảm.

8.2. Chẩn đoán phân biệt:

+ Trẻ em bị hội chứng Down dễ nhầm với suy giáp có chứng đần độn.

+ Viêm cầu thận mạn có hội chứng thận hư. ở bệnh nhân hội chứng thận hư cũng có thiếu máu, tăng mỡ máu và phù toàn thận, tương tự như myxedema, nồng độ T4 có thể giảm vìthyroxine-binding globulin (TBG) bị mất theo nước tiểu.

Tuy vậy FT4 bình thường hoặc tăng, nồng độ T3 thường thấp hơn mức bình thường, nồng độ TSH bình thường.

+ Thiếu máu mạn tính, suy dinh dưỡng.

+ Béo phì.

8.3. Chẩn đoán nguyên nhân:

Hỏi bệnh sử và khám tuyến giáp rất có giá trị để chẩn đoán nguyên nhân.

+ Suy giáp có tuyến giáp không to có thể là do:

- Tai biến sau phẫu thuật tuyến giáp, sau điều trị bằng phóng xạ.

- Teo tuyến giáp nhất là phụ nữ sau mạn kinh, hậu quả của viêm tuyến giáp không có triệu chứng do tự miễn.

+ Suy giáp có tuyến giáp to có thể là do:

- Rối loạn sinh tổng hợp hormon giáp bẩm sinh nhưng biểu hiện muộn.

- Viêm tuyến giáp đặc biệt là Hashimoto.

- Do rối loạn sau dùng thuốc kháng giáp tổng hợp, líthium, hydantoine hoặc thức ăn có chất kháng giáp.

- Do rối loạn chuyển hoá iod: thiếu iod (chứng đần độn do bướu giáp địa phương).

9. Điều trị.

Chỉ một số ít trường hợp suy giáp do tai biến dùng thuốc kháng giáp có thể tự hồi phục khi ngừng thuốc, còn đa số các trường hợp suy giáp phải điều trị thay thế bằng hormon giáp.

Theo dược điển Hoa Kỳ có 5 nhóm hormon giáp được sử dụng trong lâm sàng bao gồm:

+ Levothyroxine (L- T4).

+ Liothyronine (L- T3).

+ Liotrix (L-T4 + L -T3).

+ Dược phẩm tự nhiên và sinh học.

+ Tinh chất tuyến giáp và thyroglobulin.

Trong số các loại trên thì các dược phẩm sinh học và thyroglobulin chỉ mang tính chất lịch sử, không còn được áp dụng trong điều trị.

9.1. Levothyroxine (L- T4):

Là một hormon giáp hay được ưa dùng nhất để điều trị suy giáp tiên phát. Thuốc được hấp thu tới 60- 80% ở ruột non.

Thuốc còn có các biệt dược: levo- T; levothroid; levoxyl, synthroid.
Dạng thuốc: viên nén, thuốc nước uống, tiêm.

Hàm lượng 1 giọt = 5mcg, viên nén có hàm lượng: 25-50-75-100- 300mcg. Thuốc tiêm: 200-500 mcg (100mcg/ml).

Liều lượng cho người lớn 1,7-2,1 mcg/kg/ ngày, liều trung bình 125 mcg/ ngày. Trong một số trường hợp cần thiết, liều có thể tăng thêm 25-50mcg/ ngày như khi có thai hoặc có

biểuhiện tăng nồng độ TSH ở mức quá cao. Đặc biệt nếu có teo tuyến giáp gặp ở bệnh nhân Hashimoto hoặc bệnh nhân Basedow sau điều trị bằng phóng xạ cần tăng liều cao hơn nữa.Ngược lại cần giảm liều khi xuất hiện tình trạng giảm nồng độ các kháng thể kháng lại thụ thể TSH như bệnh Hashimoto hoặc khi tăng các kháng thể kích thích thụ thể TSH gây lên dobệnh Basedow tái phát hoặc tình trạng cường chức năng tự chủ của tuyến giáp đơn nhân hoặc đa nhân.

Nếu suy giáp xuất hiện ở trẻ sơ sinh, trẻ em hoặc ở tuổi vị thành niên cần dùng hormon giáp càng sớm càng tốt, nếu không sẽ ảnh hưởng đến sự phát triển bình thường về trí tuệ và thểlực của trẻ.

L-T4 tuy yếu hơn L-T3 nhưng thời gian bán hủy dài (6 ngày) nên rất thích hợp trong

điều trị suy giáp.

9.2. Liothyronine (L-T3):

Dạng thuốc: viên nén, hàm lượng 5-25-50mcg với các biệt dược: cynomel, cytomel. Thời gian bán hủy của thuốc ngắn (24 giờ), vì vậy L-T3 chỉ được sử dụng cho những trường hợpsuy giáp tiên phát, dùng từng đợt ngắn. Liều thường dùng: 25-75mcg/ ngày; liều khởi

đầu 1/4 viên, duy trì 1-2 viên/ ngày, dùng liên tục trong 4 tuần. Không dùng L-T3 để điều trị kéo dài cho bệnh nhân suy giáp.

L-T3 có thể dùng để điều trị hôn mê do suy giáp hoặc làm nghiệm pháp Werner.

9.3. Liotrix: L-T4 phối hợp với L-T3.

Biệt dược: euthyral, thyrolar, thyreotom là hỗn hợp của L-T4 và L-T3 với nhiều tỷ lệ

khác nhau: 4/1; 5/1; 7/1.

Có nhiều loại hàm lượng thuốc, thông thường nhất là 100mcg L-T4/ 25 mcg

L-T3, dạng viên nén. Liều khởi đầu 1/4 viên, duy trì 1-1,5 viên.

9.4. Bột giáp đông khô:

Bột giáp đông khô còn gọi là tinh chất tuyến giáp, được chế từ tuyến giáp gia súc. Viên nén, hàm lượng 16-32...60...325mg/viên (Mỹ). Dược điển Mỹ quy định 1 viên nén hàmlượng 1 gam có 60mg bột giáp.

Biệt dược: armoun; thyroid; extract thyroidien choay.

Bột giáp có ưu điểm là giống với L-T4 và L-T3 tự nhiên, nhưng hoạt tính có thể thay

đổi từ lô này sang lô khác. Liều khởi đầu 2,5mcg/ ngày, sau đó tăng dần, liều duy trì 10-20 mcg.

9.5. Một số chú ý khi dùng thuốc có hormon giáp:

+ Bắt đầu với liều nhỏ trong một tuần sau đó tăng dần tới liều tối đa. Nếu bệnh nhân trẻ

không có bệnh tim kèm theo có thể bắt đầu ngay với liều cao (100 mcg L-T4).

+ Bệnh nhân cao tuổi nên dùng liều thấp 1 mcg/kg/ ngày; cần theo dõi các biểu hiện tim mạch, điện tâm đồ. Nếu có cơn đau thắt ngực hoặc thiếu máu cơ tim cục bộ thì cần giảmliều.

+ Trẻ sơ sinh dùng liều 2-4mcg/kg/ ngày; trẻ em 6 tháng đầu: 10- 15mcg/kg/ ngày.

+ Các chỉ tiêu cần theo dõi khi dùng thuốc: cân nặng, nhịp tim, táo bón, cholesterol máu, T4; FT4 và nhất là TSH cứ 6- 8 tuần/ lần.

+ Nếu phụ nữ suy giáp mang thai có thể cho liều cao hơn để tránh cho thai nhi khỏi bị suy giáp.

+ Tăng liều:

- Bệnh nhân có thai.

- Giảm chức năng tuyến giáp ở bệnh nhân Basedow sau điều trị bằng phóng xạ.

- Viêm tuyến giáp Hashimoto.

- Giảm hấp thu levothyroxine do: cholestyramine, colestipol; sulfat sắt, hydroxide nhôm; hội chứng ruột ngắn.

- Tăng chuyển hoá levothyroxine do phenytoin, rifampicin, carbamazepine.

+ Giảm liều:

- Sự hồi phục toàn bộ của bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto do hết các kháng thể ức chế thụ cảm thể tiếp nhận TSH.

- Có dấu hiệu tái phát bệnh Basedow.

- Tình trạng cấp tính của các bướu nhân tự chủ.

- Tuổi cao.

- Dùng các loại thức ăn hoặc thuốc có tác dụng tương tự levothyroxine.

29. BỆNH TUYẾN THƯỢNG THẬN

TS. Đỗ Thị Minh Thìn

1. Đại cương.

1.1. Giải phẫu tuyến thượng thận:

Thượng thận là một tuyến nội tiết nhỏ nhưng rất quan trọng, tiết ra rất nhiều loại hormon, thượng thận hình tam giác, nằm úp ở cực trên của thận, cao 2-4 cm, rộng 3-5 cm, nặngkhoảng 5-6g.

Gồm có 2 phần: vỏ và tủy thượng thận.

+ Vỏ thượng thận có 3 lớp: lớp ngoài cùng là lớp cầu, giữa là lớp bó (thừng), lớp trong cùng là lớp lưới.

- Lớp cầu: gồm các tế bào chứa ít lipit, nằm ngang dưới bao, tiết ra andosterol.

- Lớp bó: dày nhất, gồm các tế bào xếp song song chứa nhiều lipit, tiết cortisol và androgen.

- Lớp lưới: ở phía trong cùng, nối liền với nhau thành một lưới không đều, tiết cortisol và androgen.

+ Tủy thượng thận: màu hồng tiết ra adrenalin và noradrenalin, dopamin là tiền chất của noradrenalin.

1.2. Sinh lý tuyến thượng thận:

+ Sinh lý vỏ thượng thận:

- Aldosterol (corticoid khoáng): tác dụng trên sự bài tiết ở người, bình thường aldosterol sẽ làm tăng đào thải ion K+ và H+, ion
Na+ trong nước tiểu được tái hấp thu ở ốnglượn xa và đào thải H+, K+ ra ngoài.

Trong cường chức năng thượng thận, thượng thận sẽ tăng tiết nhiều aldosterol, K+ sẽ bị tăng đào thải ra ngoài, tăng tái hấp thu ion Na+ dẫn đến tăng ion Na+, giảm ion K+ máu.

Ngược lại, khi có suy tuyến thượng thận thì aldosterol sẽ tiết ít hơn, ion Na+ không được tái hấp thu ở ống thận, K+ và H+ không được đào thải ra ngoài nên dẫn đến tăng K+máu.

- Cortisol: tham gia vào quá trình chuyển hoá protit, glucid và lipit, làm tăng tân tạo glucoza từ protit và lipit, tăng tích lũy glucogen trong gan, có tác dụng chống viêm, chống dị ứng, giảm tính thấm thành mạch, điều hoà huyết áp, làm tăng đường huyết.

- Androgen:

. Đối với nam giới: androgen trong vai trò thứ yếu trong phát triển sinh dục.

. ở nữ: ostrogen có tác dụng đến sự phát triển giới tính và dậy thì.

. Androgen có tác dụng làm tăng tổng hợp protein và nhiều các chuyển hoá khác.

+ Sinh lý tủy thượng thận: là tác dụng của 2 chất cơ bản do nó tiết ra:

- Adrenalin: có tác dụng làm tăng co bóp tim làm cho nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, giãn cơ phế quản, làm tăng nhu động ruột, làm co tử cung, giãn đồng tử, co cơ mi mắt, dãn mạchvành...

- Noradrenalin: có tác dụng co mạch gây tăng huyết áp là chính.

Suy thượng thận cấp

Suy thượng thận cấp là một cấp cứu nội khoa, bệnh có tính chất diễn biến cấp tính do vỏ thượng thận giảm sản xuất hormon một cách đột ngột (chủ yếu là cortisol) gây nên các biếnloạn về lâm sàng có thể gây trụy mạch và tử vong.

1. Nguyên nhân.

+ Đang điều trị cortisol liều cao, tự ngừng đột ngột.

+ Sau stress như: chấn thương, phẫu thuật hoặc nhiễm khuẩn.

+ Sau phẫu thuật cắt một hoặc cả hai tuyến thượng thận.

+ Chấn thương làm xuất huyết tuyến thượng thận.

+ Nhiễm khuẩn huyết.

+ Suy chức năng tuyến yên cấp do hoại tử tuyến yên (hội chứng Sheehan).

+ Chụp động mạch thận có cản quang có thể gây biến chứng tắc mạch hoặc xuất huyết thượng thận.

Điều trị bằng thuốc chống đông kéo dài, liều cao không kiểm soát chức năng đông máu gây biến chứng chảy máu.

2. Sinh lý bệnh.

ở người bình thường thượng thận tiết 20-30mg cortisol đủ để cung cấp cho nhu cầu cơ thể. Nếu vì một trong các nguyên nhân nào đó thượng thận không tiết đủ cortisol sẽ gây các rốiloạn lâm sàng như:

+ Giảm trương lực thành mạch, giảm đáp ứng của tim đối với cathecolamin, giảm khả năng giữ ion Na+ ở ống thận dẫn đến giảm huyết áp.

+ Giảm tăng sinh glucose dễ gây hạ đường máu, tăng bạch cầu ái toan, tăng sản xuất tế bào lympho.

+ Có thể gây tăng kali huyết, nhiễm toan chuyển hoá.

3. Triệu chứng.

3.1. Lâm sàng:

+ Người mệt lả, suy sụp, nhức đầu, buồn nôn, nôn, đau bụng dữ dội, đi lỏng, sốt rất cao, có thể sốt là do rối loạn trung khu điều hoà thận nhiệt, (sốt không do nhiễm khuẩn).

+ ý thức lú lẫn, mê sảng, vật vã, có thể co giật và dẫn đến hôn mê.

+ Mạch nhanh, nhỏ khó bắt, tiếng tim mờ, huyết áp tụt, có thể trụy mạch, sốc.

+ Khó thở do suy tim cấp, da tím tái, niêm mạc nhợt nhạt, xuất huyết dưới da.

+ Chảy máu chân răng, xuất huyết kết mạc, có thể xuất huyết tiêu hoá.

3.2. Cận lâm sàng:

+ Công thức máu: bạch cầu thường tăng, công thức bạch cầu chuyển trái, bạch cầu ái toan (E) tăng rất có giá trị chẩn đoán.

+ Ure máu có thể tăng.

+ Na+ máu giảm, K+ máu tăng.

+ Đường huyết giảm.

+ Định lượng cortisol trong máu và nước tiểu giảm (bình thường 30-300mmol/24h).

+ Điện tim: sóng T cao, QT kéo dài. Đó là biểu hiện của tăng kali máu.

4. Điều trị:

Cần phải điều trị tích cực và khẩn cấp:

+ Bồi phụ đủ nước và điện giải bằng truyền dịch (thanh huyết mặn, thanh huyết ngọt) truyền nhanh (bổ sung dịch theo áp lực tĩnh mạch trung tâm).

+Truyền huyết thanh ngọt để làm tăng đường huyết.

+ Hydrocortison succinat 100 mg tiêm tĩnh mạch trong giờ đầu, sau đó cho tiếp hydrocortison 100 mg vào thanh huyết ngọt 5%. Tổng liều trong ngày có thể cho 600-1000 mg.

+ Nếu bệnh nhân thoát được choáng, những ngày tiếp theo có thể giảm liều hoặc điều trị bằng desoxycorticosteron acetat 2,5 - 5 mg tiêm bắp thịt.

+ Điều trị suy tim: ouabain, digoxin.

+
Nếu đường huyết bình thường thì có thể cho truyền insulin nhanh để làm giảm bớt K+ và kích t hích cho bệnh nhân ăn.

+ Nếu huyết áp không lên được thì cần cho các thuốc nâng huyết áp như: heptamin, aramin, dopamin...

30. BỆNH TUYẾN YÊN

Tuyến yên là một tuyến nội tiết nằm ở nền sọ, ở trong hố yên. Tuyến yên gồm 2 thùy: thuỳ trước chiếm 3/4 trọng lượng tuyến; thuỳ sau còn gọi là thùy thần kinh. Tuyến yên liên qua n
mậtthiết với vùng dưới đồi và 2 cấu trúc này có ảnh hưởng qua lại, vì vậy có thể xem tuyến yên và vùng dưới đồi như một cấu trúc thống nhất. Đây là khâu trung gian giữa hệ thần kinh và hện ội tiết.

Điều hoà chức năng tiết của tuyến yên là 2 hormon do vùng dưới đồi tiết ra gồm:

hormon giải phóng (RH-releasing) và hormon ức chế (IH-inhibiting).

1. Thùy trước tuyến yên (anterior pituitary).

Tế bào thuỳ trước tuyến yên gồm 3 loại: tế bào ái toan, ái kiềm và không bắt màu. Các hormon tuyến yên được tiết ra bởi các loại tế bào khác nhau, 50% tế bào thùy trước tuyến yên tiết ra growth hormon. Các loại tế bào trên nằm rải rác với hình thể, kích thước và sự bắt màu khác nhau.

Hormon thuỳ trước tuyến yên là các protein và glycoprotein có trọng lượng phân tử cao.

Bảng 4.21. Những hội chứng lâm sàng chính của thùy trước tuyến yên.

Hormon	**Tăng tiết**	**Giảm tiết**
GH	< 25 tuổi- Bệnh khổng lồ. > 25 tuổi- Bệnh to đầu chi.	Lùn tuyến yên.
ACTH	Bệnh Cushing.	Suy chức năng thượng thận.
TSH	Bướu cổ.	Suy chức năng tuyến giáp.
FSH và LH	Dậy thì sớm.	Suy chức năng sinh dục.
Prolactin	Chảy sữa.	Không tiết sữa.
MSH	Xạm da.	
Nguyên nhân	- U cường sản tế bào tiết. - Tổn thương vùng dưới đồi. - Không rõ nguyên nhân.	- Phẫu thuật cắt bỏ tuyến yên. - Giảm tiết hormon dưới đồi. - Không rõ nguyên nhân. - Giảm chức năng tuyến yên. - Thâm nhiễm tế bào và hoại tử tuyến yên sau đẻ.

1.1.Tăng prolactin (hyperprolactinemia):

1.1.1. Nguyên nhân tăng prolactin:

Prolactin tăng tiết do nhiều nguyên nhân khác nhau, thường hay đi kèm với giảm năng tuyến sinh dục và/ hoặc tiết nhiều sữa, có thể là dấu hiệu chứng tỏ adenoma tuyến yên hoặc bệnh lývùng dưới đồi. ở phụ nữ mạn kinh, 10- 40% có tăng prolactin, khoảng 30% phụ nữ mạn kinh có tăng tiết sữa là do khối u tuyến yên gây tăng prolactin. ở 30- 90% phụ nữ tăng

tiếtprolactin có tiết sữa không liên quan tới thai sản. ở bệnh nhân đã sinh con một hoặc nhiều lần, việc tăng tiết sữa có thể xuất hiện không kèm theo tăng tiết prolactin. Tuy vậy, tăng tiếtsữa thường gây ra do tăng prolactin, 75% bệnh nhân tăng tiết sữa hay đi kèm với

mạn kinh, tăng prolactin.

Tăng prolactin gây vú to và chảy sữa ở nam giới rất hiếm gặp

Bảng 1.3. Nguyên nhân gây tăng tiết prolactin máu.

+ Tăng prolactin sinh lý:

- Có thai

- Giai đoạn đầu nuôi con bằng sữa.

- Stress.

- Khi ngủ.

- Đầu vú bị kích thích.

- Khi ăn.

+ Do thuốc:

- Hướng thần kinh: phenothiazin, butyrophenon, sulpirid, thioxanthen.

- Estrogen (thuốc ngừa thai).

- Hạ huyết áp: aldomet, reserpin, verapamil.

- Chống nôn: metoclopramid.

- Chẹn thụ thể H2: cimetidine.

- Thuốc có nha phiến: codein, morphin.

+ Bệnh lý:

- Tuyến yên:

. U tuyến yên- prolactinom.

. Adenoma tiết GH và prolactin.

. Adenoma tiết ACTH và prolactin.

. Hội chứng Nelson và Cushing.

. Tăng sản tế bào tiết yếu tố giải phóng prolactin (prolactin releasing factor- PRF).

- Dưới đồi:

. Viêm não, bệnh do porphyrin.

. Bệnh u hạt, bệnh sarcoid.

. Ung thư.

. Hố yên rỗng.

. Khối adenoma ngoài yên tiết PRF.

- Thần kinh: ảnh hưởng tới lồng ngực do kích thích dây thần kinh, bỏng, vết thương, chấn thương.

- Suy giáp tiên phát.

- Suy thận mạn tính.

- Xơ gan.

- Choáng.

- Hội chứng cận ung thư: u phế quản, u thận.

1.1.2. Lâm sàng:

Đa số bệnh nhân là nữ (chiếm 80%), triệu chứng lâm sàng thay đổi tùy theo tuổi của bệnh nhân và bao gồm 2 nhóm triệu chứng:

+ Triệu chứng do khối u gây nên:

- Nếu u nhỏ: có thể không có biểu hiện trong thời gian dài.

- Nếu u lớn: gây xâm lấn có thể xuất hiện các triệu chứng thần kinh hoặc mắt: 40% ở nữ và 70% ở nam.

+ Do rối loạn nội tiết:

- ở tuổi vị thành niên: dậy thì muộn, vô kinh.

- ở người lớn: phụ nữ trẻ rất dễ bị, các triệu chứng thường là mất kinh và chảy sữa

(80-90%); trong đó chảy sữa đơn độc (7-10%); có thể rối loạn kinh nguyệt, vô sinh.

- ở nam giới: chẩn đoán thường muộn hơn. Bất lực trong hoạt động tình dục là một triệu chứng hay gặp. Chảy sữa chỉ xảy ra nếu trước đó đã có vú to. Vô sinh (do nguyên nhânprolactinoma) ít khi phát hiện được.

1.1.3. Cận lâm sàng:

+ Định lượng PRF: tăng khi đói >20 ng/ml và có khi cao >100 ng/ml, rối loạn nhịp tiết sinh lý bình thường trong ngày.

+Nồng độ prolactin rất cao (chỉ số bình thường < 20 µg/l ở phụ nữ và < 15 µg/l ở nam giới). ở phụ nữ có thai tăng tới 100 - 300 µg/l; thông thường < 200 µg/l. Nếu prolactin ≥ 300 µg/l thường do prolactinoma, nếu > 150 µg/l ở bệnh nhân không có thai thường là do adenoma tuyến yên.

+ Chụp cắt lớp điện toán hoặc cộng hưởng từ vùng dưới đồi, tuyến yên có thể phát hiện được khối u. Nếu chụp cắt lớp không tìm được khối u thì đây là những trường hợp tăng prolactin vô căn mặc dù có thể có icroadenoma.

1.1.4. Điều trị:

Lựa chọn biện pháp điều trị phụ thuộc vào nguyên nhân và độ lớn của khối u.

+ Nếu khối u nhỏ, hố yên bình thường thì chỉ cần dùng đối kháng dopamine: bromocriptine viên 2,87 mg, biệt dược parlodel viên nang 11,47 mg (dạng mesylat) tương ứng với 10mg dạng base có tác dụng bình thường hoá tỷ lệ PRF, liều ban đầu 0,625-1,25 mg, 2 lần/ ngày, có thể tăng liều tới 2,5mg x 2 lần/ngày. Nếu là macroprolactinoma có thể dùng tới 1,5 mg/ ngày. Thuốc sẽ làm giảm nồng độ prolactin và kích thước khối u.

+ Nếu khối u nhỏ, hố yên không bình thường có thể lựa chọn phương pháp nội hoặc ngoại khoa.

+ Nếu khối u lớn nên phẫu thuật, sau đó bổ sung xạ trị bằng cobalt và thuốc trong 6 tháng tiếp đó.

Liều xạ có thể 4500 rad đợt 25 ngày có thể dùng dao gamma.

1.2. Bệnh to đầu chi (acromegaly):

1.2.1. Định nghĩa:

Bệnh to đầu chi là bệnh mạn tính, thường gặp ở tuổi trung niên, do tiết quá nhiều hormon tăng trưởng (GH) và trong thời gian dài gây nên phát triển quá mức của xương, tổ chức liênkết và các cơ quan nội tạng.

1.2.2. Nguyên nhân:

+ Tại tuyến yên:

- Adenoma tế bào ái toan hoặc kết hợp với tế bào không bắt màu.

- Cường sản tế bào ái toan.

+ Ngoài tuyến yên:

- Tổn thương vùng dưới đồi do u, viêm.

- Chấn thương.

1.2.3. Lâm sàng:

Bao gồm các triệu chứng do tăng tiết GH tác động lên tất cả các cơ quan, tổ chức và do khối u chèn ép.

+ Triệu chứng chủ quan:

- Đau đầu thoáng qua hoặc thường xuyên gặp ở 80% các trường hợp.

- Đau xương- khớp.

- Mệt mỏi, rối loạn thị giác, hẹp thị trường, nhìn đôi, ù tai, chóng mặt, tăng cân, tăng tiết mồ hôi.

- Rối loạn kinh nguyệt ở phụ nữ.

+ Triệu chứng khách quan:

- Bộ mặt thay đổi: xương to phát triển không đều, xương gò má, hàm dưới, trán to và nhô ra làm hố mắt sâu, tai và lưỡi to.

- Da dày, nhiều nếp nhăn, có thể xạm da, da ẩm nhớt. Tóc cứng, mọc nhiều lông, giai đoạn sau tóc rụng nhiều.

- Giai đoạn đầu cơ phì đại, tăng trương lực về sau teo, thoái hoá.

- Các xương sống, xương sườn, xương chân tay phát triển mạnh, to và dài ra, biến dạng.

- Các tạng như tim, gan, thận, tuyến giáp, tuyến cận giáp đều to hơn bình thường.

- ở phụ nữ có thể chảy sữa bệnh lý; ở nam: vú to, bất lực.

1.2.4. Cận lâm sàng:

+ Xét nghiệm sinh hoá: rối loạn dung nạp đường gặp ở 50% các trường hợp, đái tháo đường 10% do GH có tác dụng chống lại tiết insulin; dễ có hiện tượng kháng insulin; Ca++

huyết bình thường nhưng canxi niệu tăng, có thể tăng phospho huyết tương.

+ Định lượng hormon:

Bình thường nồng độ GH< 8ng/ml (8µg/l), trong bệnh to đầu chi nồng độ GH tăng > 10ng/ml, có khi đến 200- 300ng/ml lúc đói vào buổi sáng, mất nhịp tiết trong 24 giờ: GH khôngtăng vào đầu giấc ngủ (như bình thường).

Phần lớn tác dụng tăng trưởng của GH qua yếu tố tăng trưởng 1 giống insulin (insulin like growth factor 1- IGF 1 hay somatomedin C). Vì sự tiết GH theo từng giai đoạn và thời gian bánhủy ngắn, định lượng IGF-1 là tốt trong bệnh to đầu chi. Bình thường IGF-1 = 10- 50 nmol/l. Các hormon khác: ACTH, TSH, PRF, hormon sinh dục có thể tăng.

+ X-quang: hố yên và xoang trán rộng, dày màng xương, thưa xương, gù vẹo cột sống, gai xương.

1.2.5. Tiến triển và biến chứng:

+ Tiến triển:

- Tiến triển thông thường: chậm và từ từ, có những đợt cấp: cơn vã mồ hôi, đau khớp, tăng huyết áp, đái tháo đường.

- Tiến triển cấp: adenoma bị hoại tử và bệnh có thể khỏi tự nhiên làm cho hố yên rỗng trên x-quang.

+ Biến chứng:

- Thoái hoá khớp, thưa xương.

- Tim to, tăng huyết áp dẫn đến suy tim.

- Sỏi thận, niệu quản do tăng canxi niệu.

- Đái tháo đường có kháng insulin.

- Rối loạn chức năng của các tuyến nội tiết khác có thể gây suy tuyến yên toàn bộ.

- Tổn thương thần kinh thị giác.

1.2.6. Điều trị:

+ Mục đích của biện pháp điều trị:

- Đưa nồng độ GH và IGF-1 về mức bình thường.

- ổn định hoặc giảm kích thước khối u.

- Bình thường hoá chức năng tuyến yên.

+ Các phương pháp điều trị:

- Phẫu thuật khối u được tiến hành khi:

. Điều trị bảo tồn không hiệu quả.

. Nghi u ác tính.

. Bệnh nặng dần.

. Tổn thương thần kinh thị giác.

- Đề phòng suy tuyến thượng thận cấp tính trong và sau mổ u tuyến yên: Phải dùng hydrocortisol liều cao một ngày trước khi phẫu thuật. Trong quá trình mổ dùng hydrocortisol liều 50-100mg đường tĩnh mạch, sau đó phải bổ sung thêm với liều tương tự cứ mỗi 8h, tổng liều trong ngày mổ phải đạt 300mg. Những ngày tiếp theo giảm dần liều sau đó chức năng tuyến thượng thận sẽ được hồi phục dần.

Kết quả tốt (80%) khi khối u nhỏ (microadenoma); nếu khối u có đường kính > 1cm, kết quả tốt ở 50% các trường hợp. Tử vong do phẫu thuật cao (10%).

- Phóng xạ:

U tuyến yên đáp ứng tương đối tốt với chiếu xạ, song đôi khi vài năm sau mới có biểu hiện rõ và đầy đủ.

Chỉ định chiếu xạ cho những trường hợp:

. Có GH vẫn tiếp tục tăng cao sau phẫu thuật.

. Tái phát sau một thời gian đã ổn định nhờ phẫu thuật.

. Những trường hợp từ chối phẫu thuật.

. Điều kiện phẫu thuật rất khó khăn.

. Đáp ứng kém với điều trị nội khoa.

Liều thông thường 180 rad/ngày x 5 ngày trong tuần, tổng liều cho một đợt điều trị 4680 rad/5-6 tuần. Khoảng 90% bệnh nhân chiếu xạ có nồng độ GH < 5µg/l trong vòng 15- 20 năm.

Khoảng 20% bệnh nhân bị suy tuyến yên sau chiếu xạ.

- Nội khoa:

. *Thuốc đối kháng với dopamin*: bromocriptine, pergolide, cabergoline có thể làm bình thường hoá IGF- 1 và ức chế tiết GH.

Bromocriptine viên hàm lượng 2,87mg, biệt dược parlodel: viên nang 11,47mg (dạng mesylat, tương ứng với 10 mg dạng base) hay được sử dụng hơn cả, liều bắt đầu 1,25-2,5 mguống vào buổi tối tránh tác dụng phụ hạ huyết áp tư thế đứng. Liều tăng dần có thể 20 mg/ngày, chia 3 lần. Tác dụng của thuốc rõ rệt từ tuần thứ 6 trở đi.

. *Octreotide:* thuốc tương tự somatostatin, có tác dụng kích thích các thụ thể tiếp nhận somatostatin ở khối u tuyến yên do đó ức chế giải phóng GH, ức chế somatomedin C.

Liều khởi đầu 150-300 µg/ngày, nếu cần thiết tăng liều sau 2-4 tuần, thuốc uống ngày 3 lần: 100µg/ cứ mỗi 8 giờ, tối đa 500µg/8 giờ.

Sandostatin là thuốc tác dụng kéo dài, làm giảm nồng độ GH và bình thường hoá IGF-

1, liều 100µg/lần x 3 lần/ngày, tiêm dưới da, tác dụng mạnh hơn bromocriptine.

Trường hợp cần thiết dùng các hormon thay thế như hydrocortisol, hormon sinh dục.

Bảng 4.22. Tóm tắt các phương pháp điều trị bệnh acromegaly.

Phương pháp	**Kết quả**	**Biến chứng**

Phẫu thuật	Khỏi ở 50% các trường hợp, nếu u nhỏ thì kết quả cao hơn.	- Suy chức năng thùy trước tuyến yên (18%). - Đái tháo nhạt (2,6%) - Chảy dịch não tủy qua mũi (1,5%). - Biến chứng thần kinh (<1%).
Xạ trị	Giảm GH <5µg/l từ 15 đến 20 năm	- Suy chức năng tuyến yên (>50%) - Biến chứng thần kinh (hiếm gặp).
Octreotide (Sandostatin)	Đưa nồng độ IGF-1 về mức bình thường ở 60-70% trường hợp.	ỉa chảy, đau bụng, phân lỏng, buồn nôn (thường tự hết), sỏi mật (24%).
Bromocriptine	Đưa nồng độ IGF-1 về mức bình thường ở 10% trường hợp.	Buồn nôn, trướng bụng, hạ huyết áp, ngạt mũi.

1.3. Suy chức năng tuyến yên (hypopituitarism):

1.3.1. Khái niệm chung:

Suy chức năng tuyến yên là tình trạng thiếu hụt một hoặc nhiều hormon tuyến yên gây ra do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Thiếu hụt hormon tuyến yên có thể bẩm sinh hoặc mắc phải. Thiếu đơn độc hormon tăng trưởng và hormon sinh dục hay gặp hơn cả. Sự thiếu hụt ACTH tạm thời cũng thường gặptrong các trường hợp dùng glucocorticoide kéo dài, thiếu hụt riêng biệt ACTH hoặc TSH lâu dài rất hiếm gặp.

Sự thiếu hụt bất cứ một loại hormon nào của thùy trước tuyến yên có thể xảy ra do tổn thương ngay tại tuyến yên hoặc vùng dưới
đồi. Khi có đái tháo nhạt, khiếm khuyết tiên phátthường ở vùng dưới đồi hoặc mức cao của cu ống tuyến yên; đái tháo nhạt thường hay đi
kèm với tăng tiết prolactin mức độ nhẹ và giảm chức năng thùy trước tuyến yên.

1.3.2. Nguyên nhân sinh bệnh:

+ Thiếu hụt hormon đơn độc: thiếu hụt bẩm sinh hoặc mắc phải do đột biến.

+ Khối u tuyến yên hoặc bên cạnh tuyến yên:

- Adenoma tuyến yên kích thước lớn.

- Chảy máu vào tuyến yên

- U vùng dưới đồi: u sọ hầu, u màng não, phình mạch.

- Ung thư di căn tới tuyến yên.

+ Bệnh lý do viêm:

- Bệnh tế bào hạt: sarcoidosis, lao, giang mai.

- U hạt ưa eosin.

- Viêm tuyến yên thâm nhiễm lympho tự miễn.

+ Bệnh lý mạch máu:

- Hoại tử tuyến yên sau đẻ (hội chứng Sheehan).

- Hoại tử tuyến yên ở bệnh nhân đái tháo đường trước và sau đẻ.

- Phình động mạch cảnh.

+ Chấn thương:

- Sau phẫu thuật.

- Cắt vào cuống tuyến yên.

- Chiếu xạ

- Chấn thương sọ não.

+ Bất thường các quá trình phát triển:

- Bất sản tuyến yên.

- Thoát vị não.

+ Xâm nhiễm:

- Bệnh hemochromatosis.

- Nhiễm bột (amyloid)

- Bệnh tổ chức bào (hand-schuller-christian).

+ Không rõ nguyên nhân:

- Bệnh lý tự miễn.

- Bệnh có tính gia đình.

Tuy vậy xác định được các nguyên nhân gây suy tuyến yên nhiều khi rất khó khăn, nhưng nếu xác định được rất có lợi cho điều trị cũng như tiên lượng.

1.3.3. Sinh lý bệnh:

Tùy thuộc vào vị trí bị tổn thương suy tuyến yên, có thể chia làm 2 loại:

+ Suy tuyến yên có nguồn gốc tổn thương tại tuyến yên:

Khi tổn thương gây bệnh nằm trong hố yên, những triệu chứng rối loạn về não phần lớn không có. Tổn thương thùy trước tuyến yên có thể xảy ra do adenoma tuyến yên (có hoặckhông có nhồi máu); phẫu thuật hoặc chiếu xạ tuyến yên, chấn thương sọ não kín hoặc nhồi máu sau đẻ. Nhồi máu tuyến yên sau đẻ xảy ra do chảy máu dẫn đến hạ huyết áp hệthống, co mạch gây phá hủy tuyến yên. Tuyến yên phì đại ở phụ nữ có thai cũng gây thiếu máu cục bộ.

Tất cả những tổn thương trên đây đều dẫn đến một hậu quả chung là giảm hoặc ngừng tiết một hoặc nhiều hormon tuyến yên.

+ Suy tuyến yên có nguồn gốc do thần kinh- dưới đồi:

Khi có nguyên nhân gây tổn thương vùng dưới đồi như u màng não, u sọ hầu, phình mạch... làm tổn thương đường liên hệ thần kinh và mạch máu giữa vùng dưới đồi và thoái hoá cácnhân trong vùng dưới đồi, làm giảm tiết các hormon giải phóng và như vậy cũng sẽ gây giảm hoặc ngừng tiết các hormon của tuyến yên. Suy tuyến yên do thiếu hụt các hormon dướiđồi ngoài các triệu chứng gây ra do thiếu hụt các hormon tuyến yên còn kết hợp với các triệu chứng tổn thương riêng của vùng dưới đồi do hư hại các trung tâm điều tiết tại đó. Có thểcó tăng tiết một hormon nào đó khi thiếu hụt một hormon thần kinh ức chế tiết hormon đó trong điều kiện bình thường. Ví dụ thiếu yếu tố ức chế tiết prolactin (PIF) do vùng dưới đồitrong trường hợp bình thường sẽ gây ra tăng yếu tố giải phóng prolactin (PRF).

1.3.4. Lâm sàng:

Khởi đầu của bệnh không rõ rệt và tiến triển từ từ thường dễ bị bỏ qua, tuy vậy có một số nguyên nhân có thể gây ra diễn biến cấp tính.

Biểu hiện lâm sàng của bệnh tùy thuộc vào sự thiếu hụt và mức độ thiếu hụt của một hay nhiều hormon tuyến yên. Tuy vậy ở đa số bệnh nhân có một số triệu chứng chung có thể gặp.

+ Triệu chứng: mệt mỏi; ăn kém ngon miệng; co cứng bụng; nôn, ói; hoa mắt, chóng mặt khi đứng; giảm khả năng hoạt động tình dục.

+ Dấu hiệu: da xanh tái; rụng lông nách và tóc; nhiều vết nhăn ở da, rụng lông mày; sút cân; hạ huyết áp tư thế đứng; nhịp tim chậm; mất kinh; vô sinh; teo tinh hoàn.

+ Xét nghiệm: thiếu máu mức độ nhẹ; hạ đường huyết; hạ natri huyết; điện tim có điện thế thấp.

Biểu hiện lâm sàng còn được thể hiện do sự thiếu hụt hormon tuyến yên.

+ Thiếu TSH: biểu hiện bằng các triệu chứng giảm chuyển hoá như trong suy giáp.
Tuy vậy trong suy tuyến yên gây thiếu TSH sẽ không có phù niêm mà da và niêm mạc lại mỏng, hốnách khô, nhẵn, không ra mồ hôi.

+ Thiếu GH: nếu phối hợp với thiếu ACTH sẽ dẫn đến giảm đường máu lúc đói do tăng tính mẫn cảm đối với insulin.

+ Suy chức năng tuyến thượng thận do giảm tiết ACTH được biểu hiện bằng các triệu chứng: mệt mỏi, hạ huyết áp, rối loạn tiêu hoá, mất sắc tố da ở những vùng có sắc tố tự nhiênnhư đầu vú, bộ phận sinh dục.

+ Suy chức năng do giảm tiết gonadotropin. Tùy thuộc vào giới sẽ có biểu hiện khác nhau.

- Nữ giới: vô kinh thứ phát, không có cơn rối loạn vận mạch và tiền triệu trước khi xuất hiện kinh nguyệt, teo tuyến sữa và bộ phận sinh dục ngoài, lãnh cảm.

- Nam giới: tinh hoàn nhỏ hoặc teo, râu mọc thưa, bất lực (libido), số lượng và chất lượng tinh trùng giảm.

+ Thiếu prolactin thường không có triệu chứng trên lâm sàng.

1.3.5. Cận lâm sàng:

+ Tổn thương nguyên phát tại tuyến yên gây hậu quả :

- Tuyến đích ở ngoại biên sẽ bị suy nhưng có thể kích thích lại được.

- Các hormon tuyến yên giảm.

- Tuyến yên không chịu sự kích thích.

+ Thiếu TSH: hormon giáp giảm nhất là T4, TSH thấp, test TRH (-
) ; độ tập trung 131I của tuyến giáp thấp.

+ Thiếu ACTH: cortisol huyết tương giảm; 17 cetosteroid, cortisol tự do nước tiểu giảm, ACTH r ất thấp và không đáp ứng các kích thích.

+ Thiếu FSH và LH:

- ở phụ nữ: khi làm phiến đồ âm đạo thấy tế bào teo đét; 17-
β estradiol giảm, progesteron huyết tương giảm.

- ở nam giới: tinh trùng ít, yếu có thể không có tinh trùng, testosterol huyết tương giảm, 17 cetosteroid nước tiểu thấp.

+ Thiếu GH: hạ đường huyết lúc đói, GH thấp và không kích thích được bằng arginin hoặc ornithin, L-dopa.

+ Thiếu prolactin: PRF thấp và không kích thích được bằng TRH.

+ Thăm dò hình thái: thị trường thái dương hẹp, chụp hố yên, chụp CT-Scanner sọ não, cộng hưởng từ để xác định nguyên nhân.

1.3.6. Chẩn đoán:

+ Chẩn đoán xác định:

Dựa vào triệu chứng suy chức năng các tuyến nội tiết ngoại vi. Nếu tìm được nguyên nhân thì việc chẩn đoán trở nên dễ dàng hơn. Đối với thể bệnh suy tuyến yên sau đẻ, phải chú ýđến những triệu chứng sau: ở phụ nữ sau đẻ có gầy còm, suy mòn dần; lúc đẻ chảy máu nhiều hoặc có choáng; nhiễm trùng sau đẻ; mất kinh thứ phát sau đẻ, có triệu chứng suy chứcnăng các tuyến ngoại vi khác.

+ Chẩn đoán phân biệt:

- Giảm chức năng do tổn thương tiên phát ở các tuyến nội tiết như tuyến giáp, thượng thận, sinh dục, khi đó sẽ tăng: TSH, ACTH hay FSH/LH. Nếu tổn thương vùng dưới đồi-tuyếnyên thì các hormon tuyến yên thường thấp. Cần loại trừ suy tuyến thượng thận tiên phát, bệnh myxedema.

- Với các bệnh có tình trạng suy kiệt như: lao, ung thư. Trong các bệnh này nói chung chức năng tuyến nội tiết bình thường, hố yên bình thường trên X quang.

- Với hội chứng chán ăn do thần kinh: không có rụng tóc, rụng lông, không có hoặc ít có rối loạn kinh nguyệt, không có teo tuyến sữa, thận nhiệt bình thường, hố yên trên X quangbình thường.

1.3.7. Tiến triển và tiên lượng:

+ Tùy thuộc vào nguyên nhân gây bệnh, mức độ biểu hiện của bệnh. Nếu là u thì sau

điều trị hoặc chiếu xạ bệnh có thể ngừng phát triển, suy tuyến yên sau đẻ tiên lượng thường xấu.

+ Suy tuyến yên có thể kéo dài thầm lặng lâu ngày cho đến khi có một yếu tố thuận lợi làm mất cân bằng nhanh chóng chức năng của các tuyến nội tiết khác, lúc đó có thể xảy ra hôn mêdo suy tuyến yên với các biểu hiện:

- Giảm thận nhiệt, trụy tim mạch.

- Giảm thận nhiệt và co cứng.

- Hạ đường huyết.

- Rối loạn nước và điện giải, ứ nước hay ngộ độc nước với tình trạng giảm Na+ máu do pha loãng quá mức (< 120mmol/l).

1.3.8. Điều trị:

+ Nguyên tắc điều trị:

- Xác định và giải quyết nguyên nhân gây bệnh nếu có thể được.

- Việc điều trị phải căn cứ vào sự thiếu hụt loại hormon nào cũng như mức độ thiếu hụt ra sao.

- Nếu nguyên nhân do u tuyến yên hay vùng dưới đồi cần điều trị bằng phẫu thuật hay phóng xạ.

- Điều trị tích cực tình trạng nhiễm trùng hậu sản, nhiễm trùng huyết, những biến chứng sau đẻ.

+ Liệu pháp hormon thay thế:

- Thay thế glucocorticoid:

Nếu có biểu hiện suy tuyến thượng thận cần bổ sung corticoid (hydrocortisol, cortisol). Liều hydrocortisol bắt đầu 25 mg/ ngày chia 2 lần:15mg buổi sáng sớm, 10mg buổi chiều trongkhoảng 14-16 giờ. Nếu đồng thời bệnh nhân được bổ sung cả T4 và testosteron thì nên giảm liều hydrocortisol xuống còn 20mg/ngày hoặc thậm chí 15mg/ngày. Tương phản lại nếubệnh nhân có suy tuyến thượng thận tiên phát thì 95% bệnh nhân cần thiết phải bù mineralocorticoid-9- alpha-fluor-
cortisol (9FF) cùng với cortisol. Tuy vậy những trường hợp nàyrất hiếm gặp, 9FF dùng với liều 50-100 µg/ngày/1 lần buổi sáng.

- Thay thế hormon tuyến giáp:

Với mục đích thay thế hormon TSH, tiến hành điều trị như suy giáp tiên phát. Bổ sung L-T4 với liều bắt đầu 50µg/ngày, tăng liều từ từ. ở bệnh nhân trẻ tuổi có thể dùng ngay với liều100-125µg/ngày. Liều tối đa phụ thuộc vào nồng độ FT4 và T4 huyết thanh, nói chung liều trung bình từ 50-150µg/ngày.

- Thay thế androgen và vô sinh ở nam giới:

Với mục đích thay thế androgen có thể dùng testosteron liều 250mg/ 2-3 tuần, có thể dùng 100mg/1 tuần.

Testosteron phục hồi libido và sự cường dương đem lại cảm giác hưng phấn.

Tốt hơn cả nếu dùng thuốc tác dụng chậm như testosteron enanthat: 300mg/3 tuần/lần; 200mg/2 tuần/lần; hoặc 100mg/1 tuần/lần, không nên dùng loại thuốc uống dễ gây ban xuấthuyết ở gan.

- Thay thế androgen và vô sinh ở nữ giới:

Bệnh nhân < 50 tuổi thì estrogen cần thiết duy trì tính sinh dục, cảm giác thoải mái.
Có nhiều biệt dược estrogen, nên dùng liều nhỏ nhất mà có tác dụng: ethinyl estradiol 0,02-

0,05mg/ngày (uống); estrogen liên hợp: 0,3-1,25mg/ngày (uống); 5-7 ngày cuối tháng nên nghỉ để tránh nguy cơ ung thư tử cung. Progesteron (medroxyprogesteron) 10mg/uống mỗi ngày từ ngày thứ 15-25 để tránh quá sản của màng tử cung.

Có thể phối hợp bằng FSH (gonadotropin màng nhau; HCG) để tránh phóng noãn.

- Thay thế hormon tăng trưởng:

Để thay thế sự thiếu hụt GH, người ta dã tổng hợp được nó bằng công nghệ di truyền, hoàn toàn giống GH của người.

Thường chỉ dùng GH để điều trị trẻ em bị thiếu. Liều dùng: 1-2 IU/m2 cơ thể/ngày x 6 tháng hoặc lâu hơn. Nồng độ IGF-1 là yếu tố theo dõi để quyết định liều GH.

- Điều trị những tình trạng nguy hiểm đến tính mạng gây nên do suy giáp:

. Cơn khủng hoảng thượng thận:

Nếu suy tuyến yên do nhiễm khuẩn hoặc nấm thì rất nhanh chóng xuất hiện hạ huyết áp, mệt yếu, thậm chí bất tỉnh, có thể kèm theo hạ đường huyết và natri huyết.

Xử trí: truyền tĩnh mạch hydrocortisol 100 mg hoặc 25 mg prednisolon pha với dung dịch muối cộng với glucose; tổng liều hydrocortisol tới 100-200 mg trong ngày tiếp theo, số lượng dịch bồi phụ dựa vào tần số tim, huyết áp, áp lực tĩnh mạch trung ương.

Cơn suy thượng thận cấp có thể xuất hiện khi có chấn thương tâm lý nặng, sau nhiễm khuẩn, chấn thương nặng, trong phẫu thuật...

Trong các trường hợp trên bệnh nhân phụ thuộc cấp tính vào steroid, liều glucocorticoid dùng tới 100- 200 mg.

Trong hôn mê do suy tuyến yên xuất hiện suy giáp nặng. ở những bệnh nhân này trước tiên phải bồi phụ hydrocortisol, sau đó truyền thyroxin.

. Giảm Na+ do suy tuyến yên:

ở bệnh nhân suy tuyến yên có hiện tượng ức chế tiết vasopressin cùng với do buồn nôn và nôn. Nếu bệnh nhân tiếp tục uống nước sẽ xuất hiện hạ Na+, tiền hôn mê và hôn mê.

Xử trí: hydrocortison hoặc prednisolon dùng với liều cao. Dùng dung dịch muối để đạt được tăng Na+ ≥12 mmol/l/ngày.

Thay thế thường xuyên hydrocortison cũng là một biện pháp dự phòng hạ Na+ huyết.

. Bệnh nhân điều trị tích cực với suy tuyến yên không được chẩn đoán.

Nếu suy tuyến yên không được chẩn đoán bệnh cảnh lâm sàng sẽ giống như trụy tim mạch, su y tim. Bệnh nhân
ở các đơn vị điều trị tích cực thường có nồng độ cortisol huyết thanhtăng cao 800-
1500 nmol/l (29-
54 µg/dl) để đáp lại những stress nặng. Nếu trong tình trạng không có chấn thương tâm lý nặng thì nồng độ cortisol huyết thanh dao động trongkhoảng

237- 84 nmol/l (8,5-3,0 µg/dl) lúc 8 giờ sáng.

Xử trí: hydrocortisol 100 mg truyền tĩnh mạch, ngày sau 200 mg, cộng với iod 100µg/ngày.

Nếu có biểu hiện đái tháo nhạt cần dùng thêm desmopressin liều 0,05 - 0,1ml x 2 lần/ngày.

2. THÙY SAU TUYẾN YÊN (POSTERIOR PITUITARY)

2.1. Đặc điểm giải phẫu và các hormon của thùy sau tuyến yên:

2.1.1. Đặc điểm giải phẫu:

Thùy sau tuyến yên còn gọi là thùy thần kinh- neurohypophysis. Đây là phần kéo dài của hệ thần kinh gồm:

- Các tế bào thần kinh của nhân trên thị và cạnh thất vùng dưới đồi, từ đây các sợi thần kinh đi xuống để tạo thành bó dưới đồi thị-tuyến yên.

- Tổ chức thần kinh vùng lồi- giữa, cuống và thùy sau của tuyến yên, củ xám và phần phễu cũng ghép vào thùy sau của tuyến yên.

- Hormon thùy sau tuyến yên do nhân trên thị và cạnh thất vùng dưới đồi tiết ra, được vận chuyển xuống thùy sau để dự trữ tại đó, từ đây hormon được giải phóng vào máu theo nhu cầu của cơ thể.

2.1.2. Các hormon thùy sau tuyến yên:

+ *Arginin varopressin (AVP)* hay còn gọi là antidiurêtic hormon (ADH):

- Tác dụng của ADH:

ADH tác dụng tại ống thận, tăng tính thấm của các chất nằm xen giữa các tế bào đối với nước, kích thích tiết ra hyaluronidaza có tác dụng phá trùng hợp các mucopolysacharit làmtính thấm màng ống thận tăng lên.

- Nồng độ bình thường của ADH là: 1,4-5,6 pmol/l (1,5-6 ng/l).

- Yếu tố điều hoà tiết ADH:

. áp lực thẩm thấu và thể tích huyết tương:

Kích thích tiết ADH làm tăng áp lực thẩm thấu, giảm thể tích huyết tương.

ức chế tiết ADH làm giảm áp lực thẩm thấu, tăng thể tích huyết tương.

. Thụ cảm thể nhận cảm áp lực tại động mạch cảnh và động mạch chủ, kích thích các thụ cảm thể này sẽ tăng nồng độ ADH.

. Điều hoà thông qua cơ chế thần kinh các chất kích thích tiết ADH: acetylcholine, angiotensin II, histamin, bradykinin, neuropeptide.

Các chất có thể kích thích hoặc ức chế tiết ADH: norepinephrine, prostaglandin, dopamin.

. Tuổi liên quan tới quá trình tiết ADH, tuổi càng cao (>70 tuổi) càng giảm tiết ADH

gây tăng giữ nước.

. ảnh hưởng của một số loại thuốc: nicotine, morphine, vincristine, vinblastine, cyclophosphamide, clofibrate, chlopropamide kích thích tiết ADH. Các thuốc và chất cortisol,yếu tố lợi tiểu natri tâm nhĩ (FAN), chlorpromazine, reserpine, phenytoin ức chế tiết ADH.

+ *Oxytocin*: có tác dụng kích thích co cơ tử cung lúc đẻ và tiết sữa. Nồng độ bình thường: 1- 4 pmol/l.

2.2. Bệnh thùy sau tuyến yên:

Bệnh thùy sau tuyến yên gồm có:

+ Giảm hoặc không tiết ADH: đái tháo nhạt.

+ Tăng tiết ADH:

Hội chứng tiết hormon ADH không thích hợp (syndrome of inappropriate antidiurêtic hormone-SIADH) với biểu hiện giảm Na+ huyết không có phù. Tình trạng tăng tiết ADH khôngtương ứng là do có sự giảm áp lực thẩm thấu huyết tương. SIADH tương tự như tình trạng bất thường xảy ra khi dùng hormon ADH và nước cho những người bình thường. ADHc ó nguồn gốc bất thường có thể do tế bào ung thư hoặc nhu mô phổi tiết ra. Điển hình là hội chứng Schawatz Bartter do tế bào ung thư (chủ yếu là phổi-phế quản) tiết ra polypeptid giống vasopressin.

2.2.1. Bệnh đái tháo nhạt (Diabetes insipidus):

Đái tháo nhạt là tình trạng thu nạp lượng nước rất lớn vào cơ thể và bài tiết lượng nước tiểu nhược trương quá mức.

Đái tháo nhạt thường xuất hiện ở tuổi học sinh hoặc tuổi trẻ, tuổi trung bình là 24, nam hay gặp hơn nữ.

* Sinh lý bệnh:

Dựa vào cơ chế bệnh sinh, chia ra 4 type đái tháo nhạt trung ương:

Sơ đồ 4.6. Mối liên quan giữa áp lực thẩm thấu huyết tương và nước tiểu trong quá trình truyền và rút nước ở người bình thường và bệnh nhân với 4 type đái tháo nhạt.

+ Type 1: áp lực thẩm thấu huyết tương tăng, còn áp lực thẩm thấu niệu tăng rất

ít, không có biểu hiện tăng tiết ADH trong quá trình truyền muối ưu trương.

+ Type 2: tăng đột ngột áp lực thẩm thấu niệu trong quá trình thải nước nhưng không có ngưỡng thẩm thấu trong quá trình truyền muối.

+ Type 3: tăng đồng thời áp lực thẩm thấu niệu và huyết tương. Có sự tăng ngưỡng thẩm thấu đối với tiết ADH.

+ Type 4: áp lực thẩm thấu niệu và huyết tương thay đổi, từ bình thường sau đó chuyển phải, thời kỳ đầu, áp lực thẩm thấu huyết tương bình thường hoặc dưới mức bình thường.

* Nguyên nhân**:**

Nguyên nhân gây bệnh đái tháo nhạt là do suy giảm bài tiết hormon ADH trong tình trạng đáp ứng với những kích thích sinh lý bình thường (đái tháo nhạt trung ương) hoặc suy giảmchức năng của thận đối với sự đáp ứng ADH (đái tháo nhạt do thận).

Sự xuất nhập nước của cơ thể chịu sự điều chỉnh và sự toàn vẹn của nhiều yếu tố:

. Tiết ADH và đáp ứng của thận.

. Uống nước khi cảm thấy khát (tuy nhiên không nhất thiết có đồng bộ trong tiết ADH và cảm giác khát).

Mỗi một yếu tố trên có thể bị rối loạn và gây ra đái tháo nhạt.

+ Đái tháo nhạt do thần kinh (đái tháo nhạt trung ương):

- Nguyên phát:

. Di truyền.

. Vô căn (bệnh tự miễn).

. Hội chứng Wolfram hay còn gọi là hội chứng DIDMOAD-diabetes insipidus; diabetes mellítus; optic atrophy; deafness (đái tháo nhạt, đái tháo đường, teo thị giác, điếc).

- Thứ phát:

. Chấn thương sọ não.

. U vùng tuyến yên (đặc biệt di căn).

. Nhiễm sarcoidosis, histiocytosic.

. Do phẫu thuật cắt bỏ tuyến yên.

. Tổn thương do viêm: viêm não, màng não.

. Thai nghén (hoại tử tuyến yên sau đẻ).

+ Đái tháo nhạt do thận:

- Nguyên phát:

. Di truyền.

. Vô căn.

- Thứ phát:

. Bệnh lý thận: suy thận cấp và mạn.

. Bệnh chuyển hoá: tăng canxi hoặc giảm kali huyết.

+ Uống nhiều do rối loạn cơ năng:

- Chứng ham uống do thần kinh.

- Vô căn (giảm ngưỡng thẩm thấu)

- Bệnh hạ đồi (sarcoidosis).

- Thuốc: chống trầm cảm-líthium kháng cholinergic.

* Biểu hiện lâm sàng:

+ Tam chứng hay gặp nhất là: uống nhiều, khát, đái nhiều. Các triệu chứng có thể xuất hiện rất đột ngột, khát cả ngày lẫn đêm, không thể nhịn được, thích uống nước lạnh. Đi tiểu nhiều, số lượng nước tiểu trung bình 2,5 - 6 lít/ ngày, có thể 16- 20 lít/ ngày. Đi tiểu cứ mỗi 30-60 phút/ lần.

+ Tỷ trọng nước tiểu thấp < 1010, có trường hợp 1001-1005.

+ Nếu trung tâm khát bị tổn thương có thể sốt cao, loạn thần.

+ Da khô, không tiết mồ hôi.

+ Gầy sút, ăn kém, chán ăn. Mất nước mức độ nặng dẫn đến rối loạn điện giải, mỏi mệt, huyết áp thấp, nhịp tim nhanh, kiệt sức và tử vong.

+ Tăng áp lực thẩm thấu huyết thanh.

+ Thay đổi chức năng của một số tuyến nội tiết khác:

Nếu bệnh xảy ra ở tuổi thiếu niên thì chậm phát triển các biểu hiện sinh dục.

ở phụ nữ có thể rối loạn kinh nguyệt, vô kinh, xảy thai tự nhiên, thai chết non.

+ Các triệu chứng chèn ép do u, viêm: tăng áp lực nội sọ, chèn ép giao thoa thị giác, hẹp thị trường thái dương.

* Chẩn đoán:

+ Các trường hợp điển hình, việc chẩn đoán không khó. Dựa vào các triệu chứng sau:

- Uống nhiều, đái nhiều, khát.

- Tỷ trọng nước tiểu thấp < 1,010, mất khả năng cô đặc nước tiểu.

- Vasopressin có tác dụng điều trị đặc hiệu.

+ Một số nghiệm pháp chẩn đoán:

- Nghiệm pháp nhịn nước:

. Mục đích để chẩn đoán phân biệt đái tháo nhạt thực sự và đái tháo nhạt do căn nguyên tâm thần.

. Cách tiến hành: để bệnh nhân nhịn uống nước hoàn toàn đến khi không còn chịu được nữa. Thông thường sau 6 - 8 giờ trọng lượng cơ thể giảm 3 - 5%. Lưu ý không để cho bệnhnhân đi vào tình trạng rối loạn nước và điện giải nặng.

. Phương pháp đánh giá:

Đái tháo nhạt do tâm thần thì sẽ có biểu hiện: Số lượng nước tiểu giảm.

Tỷ trọng nước tiểu tăng > 1,020. Không có tình trạng mất nước nặng.
Không có tình trạng cô máu.

Đái tháo nhạt thực thể thì sẽ có biểu hiện:

Bệnh nhân không thể chịu đựng được khát.

Biểu hiện mất nước và điện giải rõ. Vẫn đái nhiều.

Tỷ trọng nước tiểu giảm < 1,010. Có hiện tượng cô máu.

- Nghiệm pháp tiêm dung dịch muối ưu trương:

. Mục đích để phân biệt chứng uống nhiều và đái tháo nhạt do thần kinh. Dung dịch muối ưu trương làm tăng áp lực thẩm thấu do đó kích thích tăng tiết ADH.

. Cách tiến hành:

Buổi sáng cho bệnh nhân uống nước với số lượng 20ml/kg, sau uống 30 phút đặt sonde bàng quang và lấy nước tiểu đo số lượng và tỷ trọng 15 phút/ lần, sau 2 lần lấy nước tiểu đầutiên, truyền tĩnh mạch dung dịch NaCl 2,5% với liều lượng 0,21ml/kg, sau đó tiếp tục lấy nước tiểu.

. Phương pháp đánh giá:

Đái tháo nhạt do tâm thần: sau 30 phút tiêm thì số lượng nước tiểu giảm, tỷ trọng tăng.

Bệnh nhân đái tháo nhạt thực sự sẽ không có sự thay đổi.

. Nghiệm pháp dùng hypothiazid:

Uống hypothiazid, nếu là đái tháo nhạt thực sự thì lượng nước tiểu giảm, ngược lại nếu là do các nguyên nhân khác thì lượng nước tiểu lại tăng.

* Chẩn đoán phân biệt:

Đái tháo nhạt trong một số trường hợp cần chẩn đoán phân biệt với một số bệnh:

+ Đái tháo đường dễ nhầm với đái tháo nhạt vì bệnh nhân cũng uống nhiều, khát, đái nhiều, sút cân, nhưng trong đái tháo đường có đường máu tăng, đường niệu tăng, tăng tỷ trọngnước tiểu.

+ Cường aldosterol tiên phát:

Bệnh thường có đái nhiều, song số lượng nước tiểu thường ít hơn, yếu cơ, bán liệt; huyết áp cao, chuột rút, giảm kali máu.

+ Đái nhiều trong suy thận mạn:

Số lượng nước uống và nước tiểu ở mức độ vừa, thường < 4 lít/ ngày.

Các biểu hiện của suy thận: urê, creatinin máu cao, thiếu máu, huyết áp cao.

+ Tăng canxi máu:

Nếu canxi máu tăng đưa đến uống nhiều, đái nhiều, rối loạn cơ chế cô đặc nước tiểu của thận.

Cần dựa vào nồng độ canxi máu để chẩn đoán.

* Điều trị:

Chỉ cần điều trị nếu là đái tháo nhạt trung ương hay di truyền.

Bao gồm điều trị nguyên nhân (trường hợp xác định được) và thay thế.
Các thuốc dùng bao gồm 2 loại: thuốc có hormon và không có hormon.

+ Thuốc có hormon:

- Desmopressin (minirin) hiện là thuốc tốt nhất. Trong lâm sàng có thể dùng thuốc dưới dạng xịt vào niêm mạc mũi, uống hoặc tiêm.

Thuốc xịt chứa 100 µg/ml, thời gian tác dụng 6-24h.

Thuốc tiêm ống 2ml chứa 8µg. Khi dùng đường tiêm, 5-20% của tổng liều thuốc đưa vào đã

có tác dụng tương đương với tổng liều (8µg) nếu dùng đường xịt.

Viên uống hàm lượng 0,1-0,2 mg, dùng 3 lần/ngày. Đi tiểu giảm sau 30-60 phút uống thuốc, đỉnh tác dụng trong khoảng 1-2 h sau khi uống.

Liều dùng cho người lớn: 0,1- 0,2ml (10-20 µg). Trẻ em: 0,05- 0,1 ml (5- 10µg) ngày 1-2 lần.

- Adiurêssine, lypressine (diapid) dạng ngửi hoặc bơm vào niêm mạc mũi 3-6 lần/ ngày.

- Tinh chất thùy sau tuyến yên (hiện nay ít dùng): pituitrin hoặc pitressine, trung bình mỗi lần 5 đơn vị; 2-3 lần/ngày hoặc glanduitrin hoặc hypanthin 5UI.

+ Thuốc không có hormon:

- Chlopropamide: kích thích và giải phóng ADH; tác dụng giống ADH ở ống lượn xa, do vậy tăng tái hấp thu nước. Tốt nhất dùng cho bệnh nhân vừa có đái tháo đường vừa đái tháo nhạt. Liều dùng 100-500mg/ngày, tác dụng rõ rệt từ sau ngày thứ 4.

- Clofibrate: kích thích tiết ADH nội sinh, liều 500mg/ 6 giờ. Tuy vậy do thuốc có một số tác dụng phụ nên ít được dùng.

- Thuốc lợi tiểu chlorothiazide:

Giảm mức lọc cầu thận ở bệnh nhân đái tháo nhạt (thực nghiệm đã làm giảm mức lọc cầu thận từ 132 ml/phút xuống 25 ml/phút) giảm khối lượng dịch ngoại bào. Có ý kiến cho làthuốc tác dụng lên trung tâm khát và làm giảm khát dẫn đến uống ít, liều dùng 50-100 mg/ngày.

- Indomethacine: prostaglandin E tác dụng ức chế ADH ở vùng tủy của thận. Indomethacin làm giảm nồng độ prostaglandine vùng tủy, kết quả là tăng tái hấp thu ở ống lượn xa và tăng tác dụng của ADH, liều dùng từ 50-75 mg/ ngày.

- Carbamazepine (tegretol) có tác dụng kích thích tiết ADH, liều 200- 600mg/ ngày.

Bảng 4.24. Thuốc dùng trong điều trị bệnh đái tháo nhạt.

Tên thuốc	**Cách dùng**	**Hàm lượng**	**Tổng liều và thời gian tác dụng**
Thuốc có hormon:			
- Desmopressine	Ngửi hoặc xịt vào mũi	100µg/ml	10µg (0,1ml) → 12h 15µg (0,15ml) → 16h 20µg (0,2ml) → 16h
- Diapid	Tiêm dưới da hoặc tĩnhmạch	185µg/ml (50 USP)	2- 4µg → 4- 6h 0,5µg → 10 h 2,0µg → 18 h 4,0µg →22 h
- Pitressin	Tiêm d. da	50µg(20UI/ml)	12,5µg (5UI) → 4h

Thuốc không có hormon:			
Chlopropamid	Uống	100-250mg/viên	200-500mg→12-24h
Clofibrate	Uống	500mg/ nang	500mg →24h
Carbamazepine	Uống	200mg/ viên	400- 600mg → 24h

31. BƯỚU GIÁP ĐƠN

I. ĐỊNH NGHĨA

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

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

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

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

II. DỊCH TỄ HỌC

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

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

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

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

III. BỆNH NGUYÊN

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

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

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

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

4. Do bất thường tổng hợp KTT tuyến giáp: Do thiếu enzyme ảnh hưởng đến sự sinh tổng hợp KTT tuyến giáp.

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

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

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

IV. CƠ CHẾ BỆNH SINH

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

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

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

V. TRIỆU CHỨNG

1. Triệu chứng lâm sàng:

1.1. Triệu chứng cơ năng:

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

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

1.2. Triệu chứng thực thể:

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

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

1.3. Phân độ bướu cổ có tính dịch tễ:

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

2. Triệu chứng cận lâm sàng:

- Định lượng FT3, FT4 bình thường.

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

FT3 = 0,4 ng/dl, hoặc 3-4 pg/ml.

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

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

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

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

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

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

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

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

- Độ tập trung I^{131} bình thường, trừ trường hợp bướu đơn háo iode, cần làm thêm nghiệm pháp Werner để loại trừ cường giáp.

Bình thường độ tập trung I^{131} tại tuyến giáp ở các thời điểm 2 giờ là 15%, 6 giờ là 25%, sau 24 giờ là 40%.

- Chụp nhấp nháy xạ hình giáp (Sintigraphie): cho biết hình thái tuyến giáp, chức năng tuyến giáp, khả năng bắt giữ phóng xạ I^{131} hoặc 99 Technétium của chủ mô giáp (xét nghiệm này cần thiết trong chỉ định bướu hòn): trong bướu đơn, iode phân bố đều khắp tuyến giáp.

- Định lượng T3, T4 tự do bình thường.

- TSH cực nhạy bình thường.

- Độ tập trung I^{131} bình thường, trừ trường hợp bướu đơn háo iode.

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

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

+ Mức độ nhẹ: 50-99 g/ngày hoặc 5 -99 g/g créatinine niệu.

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

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

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

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

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

VI. CHẨN ĐOÁN

1. Chẩn đoán xác định:

Dịch tễ và lâm sàng cũng đủ để chẩn đoán.

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

2. Chẩn đoán phân biệt:

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

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

2.3. *Bướu giáp đơn kết hợp với rối loạn thần kinh thực vật*: có triệu chứng giống nhau là có bướu cổ, kèm dễ mệt hay hồi hộp, nhịp tim nhanh nhưng nhịp tim dễ trở lại bình thường khi nghỉ ngơi hay dùng an thần, lòng bàn tay có nhiều mồ hôi nhưng không nóng, các XN thăm dò chức năng tuyến giáp bình thường.

2.4. *Bướu giáp đơn háo iode*: không có dấu hiệu cường giáp, chỉ có độ tập trung I^{131} cao, nhưng nghiệm pháp Werner > 50%, các XN khác bình thường.

2.5. *K tuyến giáp*: rất cứng, có thể có triệu chứng chèn ép và hạch di căn, không tập trung I^{131}, sinh thiết để loại trừ.

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

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

VII. BIẾN CHỨNG

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

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

3. Ung thư hóa.

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

VIII. ĐIỀU TRI

1. Nguyên tắc điều trị:

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

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

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

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

2. Điều trị cụ thể:

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

2.1.1. Điều trị ngoại khoa:

Hạn chế tối đa phẫu thuật vì bướu giáp trong trường hợp này lớn là do hoạt động bù, nếu cắt bỏ dễ bị suy giáp, nhất là hiếm khi chỉ định đối với các bướu lớn lan toả.

Tuy nhiên can thiệp phẫu thuật có thể đặt ra trong những trường hợp sau:

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

- Vì lý do thẩm mỹ.

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

2.1.2. Điều trị nội khoa:

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

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

- Iode dưới dạng iodur de potassium (IK) (Lugol) 1 mg muối K/ngày, tối thiểu trong 6 tháng, hoặc iodat de potassium (KIO_3).

Cần theo dõi biến chứng Iode-Basedow.

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

+ Lâm sàng và siêu âm xác định bướu giáp lớn.

+ Nồng độ Thyroxine giảm và TSH huyết tương tăng.

+ Thể tích tuyến giáp có nhỏ lại so với trước khi điều trị.

- Thyroxin (Levothyroxine, L-Thyroxine, Levothyrox) (T4), viên 50µg, 75µg, 100µg, liều tuỳ thuộc vào tình trạng bệnh nhân 0,5-2 viên/ngày. Levothyroxine có 1/2 đời là 7 ngày, hấp thu tốt, dùng buổi sáng để tránh mất ngủ.

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

Ở người trẻ, liều bắt đầu 100 µg/ngày, và ngưng khi TSH ở mức bình thường-thấp. Theo dõi cho tăng liều dần để đạt hiệu qủa tốt, theo dõi biến chứng cường giáp (mạch nhanh, gầy).

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

Kết quả:

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

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

* Đối với bướu cổ lẻ tẻ không do thiếu iode: Vẫn điều trị bằng Thyroxine liều như trên, nhằm giảm phì đại tuyến giáp.

* Điều trị bướu giáp đa nhân không độc.

- Phần lớn bướu giáp đa nhân không độc có thể để bảo tồn.

- Cung cấp Thyroxine hiếm khi làm tuyến giáp nhỏ lại.

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

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

- Xạ trị liệu ngày càng được chỉ định vì làm kích thước tuyến nhỏ lại, và có thể cắt bỏ chọn lọc các nhân tự trị. Liều I^{131} phụ thuộc vào kích thước tuyến giáp, và sự bắt giữ iode phóng xạ. Thường khoảng ≥ 100 µCurie/gram mô tuyến. Điều trị có thể lặp lại nếu cần. Phần lớn bệnh nhân, kích thước tuyến giáp giảm khoảng 40-50%.

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

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

IX. PHÒNG BỆNH

Đối với vùng thiếu iode: Có nhiều phương pháp để bổ sung.

1. Muối iode hóa:

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

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

- Khoảng 20% iode bị mất đi từ khi sản xuất cho đến khi sử dụng.

- Khoảng 20% iode bị hư biến trong quá trình chế biến thức ăn.

- Lượng muối sử dụng trung bình trong ngày là 10g.

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

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

2. Dầu iode: hấp thụ chậm.

- Lipiodol.

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

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

Trẻ em < 1tuổi: liều 0,5ml, TB ở mông.

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

3. Nước pha iode: iode loại dung dịch đậm đặc I_2, IK hay KIO_3 cho vào nước uống đạt nhu cầu 150µg/ngày.

4. Lugol: 5g I_2 + 10g IK trong 100ml (hoặc 6mg iode chứa trong 1 giọt Lugol). Thời gian tác dụng ngắn hơn so với loại dầu iode, nên cho nhiều lần trong ngày.

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

32. BƯỚU TUYẾN GIÁP THỂ NHÂN

1. Đại cương.

Tuyến giáp to có thể dưới dạng nhân, đơn nhân hay nhiều nhân (single thyroid nodular hay multinodular goiter).

Bướu tuyến giáp nhân còn gọi là nhân giáp.

Bướu tuyến giáp nhiều nhân có thể xuất hiện ngay từ đầu, hoặc trên nền một bướu to lan toả đã có sẵn còn gọi là bướu lan toả hoá nhân hay bướu tuyến giáp hỗn hợp.

Bướu tuyến giáp nhiều nhân là sự phì đại của toàn bộ tuyến giáp, trong đó xen kẽ nhiều nhân giáp. Nếu không có biến chứng thì chức năng tuyến giáp không thay đổi.

Trong số bệnh nhân có bướu tuyến giáp thể nhân thì 50% là bướu đơn nhân. Tại Mỹ, trong số các trường hợp tử vong được làm giải phẫu bệnh gặp 50% tử thi có một hoặc nhiều

nhântuyến giáp. Theo Framingham: 4,2% dân số có bướu nhân; 6,4% ở phụ nữ và 1,6% ở nam giới. Gharib H (1997) quan sát thấy có 4-7% người lớn có bướu tuyến giáp thể nhân, trongđó 95% lành tính; 85% là nhân lạnh và 50% nhiều nhân. Cũng ở Mỹ mỗi năm phát hiện được khoảng 250.000 bướu nhân, chủ yếu ở phụ nữ và những người cao tuổi.

Về nguyên nhân, sinh lý bệnh học của bướu tuyến giáp thể nhân cũng tương tự như bướu cổ đơn thuần lan toả.

2. Lâm sàng.

+ Đa số người bệnh bị bướu tuyến giáp thể nhân không có các triệu chứng lâm sàng. Bướu tuyến giáp có thể được phát hiện tình cờ khi khám sức khoẻ định kỳ hoặc vì một lý do nàokhác hoặc bệnh nhân tự phát hiện.

+ Một số ít có thể thấy vùng tuyến giáp to ra, 2 thùy không cân xứng hoặc đột ngột có đau vùng tuyến giáp do chảy máu trong nhân.

Những nhân có đường kính ≥ 1cm thì nhìn thẳng hoặc nhìn nghiêng đều thấy được, di động khi nuốt.

+ Sờ nắn thấy nhân có hình bầu dục hoặc tròn. Tùy theo bản chất mà mật độ của nhân sẽ khác nhau: căng cứng, chắc, cứng. Bướu nhân thường ở vị trí vùng cổ, nhưng có thể ở sau xương ức, trung thất hoặc gốc lưỡi. Các hạch bạch huyết vùng cổ thường không to.

+ Bướu nhân to hoặc phát triển nhanh có thể gây biểu hiện chèn ép vào các tổ chức xung quanh làm xuất hiện nói khàn, khó thở, khó nuốt.

3. Cận lâm sàng.

3.1. Xét nghiệm hormon:

T3, T4, TSH đều bình thường. Nếu nồng độ TSH giảm hơn so với mức bình thường, cần đề phòng một bướu tự chủ hoặc nhiễm độc giáp.

Có thể định lượng các kháng thể kháng microsom hoặc kháng thể kháng thyroglobulin để loại trừ bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto.

Xét nghiệm sinh hoá máu không có sự thay đổi đặc hiệu.

3.2. X quang tuyến giáp:

Có thể thấy các điểm canxi hoá ở bên trong nhân, thấy sự chèn ép hoặc di lệch của khí quản hay thực quản.

3.3. Xạ hình tuyến giáp:

Có thể sử dụng technetium 99 (99mTc); 131I hoặc 123I.

Dựa vào kết quả xạ hình; tuyến giáp thể nhân được phân chia thành 4 loại hình ảnh:

+ Nhân lạnh (cold): độ tập trung xạ của nhân ít hoặc không có (chiếm khoảng 85%).

+ Nhân ấm (warm): độ tập trung xạ của nhân giống như đậm độ xạ bình thường của tuyến giáp.

+ Nhân nóng (hot): độ tập trung xạ của nhân dày đặc, tăng hơn trên nền đậm độ xạ bình thường của tuyến giáp. Có thể xoá một phần hoặc xoá toàn bộ nhu mô còn lại của tuyếngiáp tức là nhân tự chủ (nodule autonomic).

+ Nhân không đồng nhất: độ tập trung xạ bên trong của tuyến giáp không có quy luật.

Đa số các trường hợp này là bướu đa nhân.

Dựa vào đậm độ xạ của nhân có thể nghĩ đến sự thay đổi chức năng. Nhân nóng thường cường chức năng, nhân lạnh thì chức năng giảm.

3.4. Siêu âm:

Dựa vào siêu âm tuyến giáp có thể ước lượng được thể tích của tuyến giáp, kích thước và đặc điểm bên trong của nhân.

Nhân có độ phân giải âm cao thì thường là nang hoặc là ổ tổn thương thuần nhất với kích thước của nhân 2-4mm. Dựa vào đậm độ cản âm, nhân tuyến giáp chia thành: đặc, nangvà hỗn hợp.

Nhân lành tính đặc trưng bởi nang lớn, xung quanh canxi hoá, tăng cản âm. Nhân ác tính đặc tr ưng bởi sự tăng cản âm không có quy luật, khối thường rắn. Những nốt vôi hoá nhỏ gặp ở 10-15% trường hợp bướu nhân.

Canxi hoá ngoại vi đặc trưng cho nhân lành tính, trong khi đó canxi hoá trung tâm của nhân thư ờng là ung thư thể nhú.

3.5. Chọc hút sinh thiết bằng kim nhỏ:

Dựa vào kết quả xét nghiệm cho phép xác định bản chất của nhân là lỏng hay đặc, lành hay ác tính. Chẩn đoán được xác định dựa vào kết quả tổ chức học đạt 85%, còn 15% không chẩn đoán được. Chẩn đoán nguyên nhân dựa vào kết quả chọc hút sinh thiết kim nhỏ có độ nhạy 80-90%; độ đặc hiệu 90- 98%; âm tính giả 1-5%; dương tính giả 1-10%.

4. Chẩn đoán nguyên nhân.

Căn cứ vào kết quả chụp xạ hình và tổ chức học có thể xác định được nguyên nhân.

+ Nhân ấm: ít gặp, thường là adenoma.

+ Nhân nóng: thường là adenoma lành tính.

+ Nhân lạnh: kết quả chọc hút bằng kim nhỏ nếu:

- Nhân có dịch thì có thể là: túi máu, u nang giả có máu, u nang.

- Nhân đặc có thể là: ung thư tuyến giáp, adenom, viêm tuyến giáp.

5. Tiến triển và biến chứng.

Bướu tuyến giáp thể nhân nhất là bướu đa nhân thường diễn biến kéo dài, vì vậy cấu trúc của nó chịu nhiều sự thay đổi bởi các đợt viêm bướu giáp (strumite), túi máu, canxi hoá,xơ hoá mạnh...

Biến chứng:

+ Xuất hiện các triệu chứng cường giáp.

+ Thoái hoá ác tính của một hay nhiều nhân.

6. Điều trị.

6.1. Điều trị bướu đa nhân hoặc hỗn hợp không có nhiễm độc hormon giáp:

+ Liệu pháp ức chế tiết TSH:

Mục đích của phương pháp là giảm tiết TSH xuống mức thấp trong khoảng giới hạn bình thường, do đó không hoàn toàn giống liệu pháp hormon thay thế như trong suy giáp tiênphát.

Thường dùng levothyroxine (L-T4) hơn là T3 để đạt được tác dụng giảm kích thước của bướu. Liều trung bình 100µg/ ngày. Nếu kết hợp với iod sẽ cho kết quả tốt hơn. Nếu dùng L-T4 kết hợp với 150-300µg iod/ ngày thì sau 9 tháng có 58% bệnh nhân kích thước tuyến

giáp giảm được 25%. Đối với tuyến giáp to lan toả thuộc vùng thiếu iod sau 3 tháng điều trị

bằng T4 sẽ giảm tối đa đạt 20-30% khối lượng của tuyến.

Thời gian điều trị tối ưu kéo dài bao lâu rất khó xác định. Bệnh tái phát sau dùng thuốc gặp ở bệnh nhân cả vùng thiếu hoặc là đủ iod. Điều trị phải kéo dài ≥ 1 năm mới có thể nhậnxét được thành công hay thất bại.

Các thuốc có thể dùng thay thế cho L-T4 là: synthroid; levothroid, levoxyl, generic.

+ Liệu pháp xạ trị:

Điều trị bằng phóng xạ thường áp dụng cho những bệnh nhân bướu đa nhân không độc bị tái phát sau phẫu thuật hoặc từ chối phẫu thuật. Những vùng lạnh trong tuyến giápthường không hấp thụ xạ hoặc vẫn tiếp tục phát triển sau điều trị.

Đối với bướu đa nhân không lớn, sau điều trị 12- 24 tháng bằng 131I, khối lượng tuyến giáp giảm được 35-55%.

+ Phẫu thuật:

Phẫu thuật được tiến hành đối với các trường hợp: bướu phát triển nhanh, nghi ngờ ác tính, chèn ép vào các tổ chức xung quanh, chảy máu vào nang hoặc nhân gây đau, tuyến giáprất to, bướu giáp to sau xương ức.

Biện pháp phẫu thuật: cắt gần hoàn toàn tuyến giáp. Sau phẫu thuật cần dùng thêm L-T4 đề phòng tái phát, đặc biệt đối với các trường hợp tăng TSH sau mổ hoặc cắt gần hoàn toàn tuyến giáp, hoặc đã có suy giáp.

6.2. Điều trị bướu đơn nhân:

+ Bướu nhân lành tính:

Tiến hành chọc hút keo trong nhân. Nếu kết quả chọc hút tế bào là viêm tuyến giáp lympho bào và để giữ nồng độ TSH ở mức thấp hơn bình thường cần dùng thêm L-T4 với liềuthích hợp để giữ nồng độ TSH ở mức 0,2 - 0,5mIU/lít.

+ Bướu nhân ác tính hoặc nghi ngờ ác tính:

Bướu nhân ác tính chiếm khoảng 5%. Nếu carcinoma tuyến giáp thể nhú thì phải cắt bỏ gần hoàn toàn tuyến giáp và các hạch di căn nếu có. 20% có thể chọc hút nhiều lần, 25% cầnphải phẫu thuật.

+ Bướu nhân không xác định được bản chất:

Số này chiếm khoảng 15%; nếu chọc hút nhân nhiều lần sẽ cho kết quả tốt ở 50% trường hợp. Các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao cần phải phẫu thuật như: < 20 tuổi hoặc > 60tuổi, nang lớn dễ tái phát, có chiếu xạ vùng cổ trong tiền sử. Các trường hợp có yếu tố nguy cơ thấp (tuổi trung niên) nang nhỏ, nhân ổn định thì nên điều trị bảo tồn.

+ Nang tuyến giáp:

Dạng bướu nang chiếm 15-25% các trường hợp; dịch chứa trong nang có thể từ 10-30ml với dịch trong suốt, vàng chanh, màu nâu. Trước hết nên chọc hút dịch một hoặc

nhiềulần. Nếu nang có đường kính > 4cm thì nên phẫu thuật. Liệu pháp L-T4 không có kết quả. Hiện nay có thể dùng dung dịch ethanol bơm vào nang để gây dính thường thu được kếtquả tốt.

+ Nhân nóng:

Khoảng 5% nhân đặc có biểu hiện cường chức năng. Điều trị được tiến hành với nhân nóng nhiễm độc bằng cách chiếu xạ, phẫu thuật hoặc tiêm ethanol. Suy giáp sau phẫu thuật gặp10-20% các trường hợp. Nhân độc nên dùng 131I với liều 20-
100mci phụ thuộc vào kích thước và độ tập trung 131I của bướu. Suy giáp sau dùng phóng xạ gặ p ở 5-40% các trườnghợp. Có thể dùng
ethanol 95% để tiêm cho những trường hợp nhân nóng với liều 2- 4ml; 1- 2 lần/ tuần.

+ Bướu nhân không sờ thấy:

Bướu được phát hiện nhờ các phương pháp chẩn đoán hình ảnh. Đây thường là những bướu nhỏ, đường kính <1,5cm, không có triệu chứng lâm sàng. Các bướu này có thể không cần thiết phải điều trị. Nếu cần chỉ nên chọc hút dưới siêu âm.

+ Tuyến giáp nhiều nhân:

Tuyến giáp nhiều nhân thường là không có triệu chứng và lành tính, khoảng 50% nhân sờ thấy có mật độ rắn. Đối với bướu nhiều nhân nên định lượng nồng độ T3, T4, TSH nếu nghi ngờ có cường giáp và chọc hút kim nhỏ làm xét nghiệm tế bào học.

Đối với bướu nhiều
nhân có kích thước nhỏ và trung bình, nồng độ TSH bình thường, không có nhiễm độc, mà chẩn đoán tế bào học là lành tính thì cần theo dõi.

Nếu nghi ngờ ác tính hoặc đã ác tính cần phải phẫu thuật. Bướu nhiều nhân không có nhiễm độc có thể dùng phóng xạ. Nếu nồng độ TSH thấp hoặc bình thường thấp có thể đây lànhững nhân tự chủ cần được theo dõi, chưa nên dùng L-T4.

33. BƯỚU TUYẾN GIÁP ĐƠN THUẦN

1. Đại cương.

1.1. Danh pháp:

+ Bướu tuyến giáp đơn thuần gọi tắt là bướu tuyến giáp có chức năng bình thường hay bướu tuyến giáp lành tính, đôi khi quen gọi một cách ngắn gọn là bướu cổ.

+ Bướu tuyến giáp đơn thuần dùng để chỉ sự tăng khối lượng của tuyến giáp bất kể do nguyên nhân gì.

+ Tuyến giáp to lan toả, mặc dù đôi khi một thùy có thể
to hơn so với thùy kia. Bướu tuyến giáp lan toả được gọi tắt là bướu tuyến giáp.

+ Bướu tuyến giáp có nhân (một hay nhiều nhân) sẽ được gọi là bướu tuyến giáp thể nhân

+ Bướu tuyến giáp có thể bẩm sinh hoặc mắc phải.

+ Bướu tuyến giáp đơn thuần bao gồm: bướu cổ địa phương hoặc bướu cổ tản phát:

- Bướu cổ địa phương (endemic goiter) để chỉ những trường hợp tuyến giáp to lan toả hay khu trú khi ở một địa dư nhất định có > 10% dân số hoặc > 5% học sinh tiểu học bị mắc bệnh.

- Bướu cổ tản phát (sporadic goiter) xuất hiện ở những người ngoài vùng bướu cổ địa phương, hậu quả của các yếu tố không mang tính chất quần thể.

1.2. Dịch tễ học:

Hiện nay tỉ lệ số dân bị bướu cổ ngày càng tăng do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Thiếu hụt iod là nguyên nhân quan trọng ở những vùng có bệnh bướu tuyến giáp địa phương. Sự thiếu hụt iod ngoài việc gây bướu tuyến giáp còn dẫn tới nhiều biến chứng nặng nề khácmà gần đây gọi là những rối loạn do thiếu iod (iodine deficiency disorders-IDD).

Ước tính hiện nay có gần một tỉ người trên thế giới (tương ứng với 20% dân số nói chung) có nguy cơ rối loạn do thiếu iod, trong số này có khoảng 200-300 triệu người bị bướu giáp do thiếu hụt iod.

Tại Việt Nam có 9-10 triệu người có nguy cơ bị rối loạn do
thiếu hụt iod trong đó bướu cổ địa phương chiếm 16,2-55,2%.

Trong số những người bị rối loạn do thiếu iod và trong số dân sống ở vùng có rối loạn do thiếu hụt iod có khoảng 1-8% bị đần độn.

1.3. Nguyên nhân bướu tuyến giáp đơn thuần:

+ Thiếu hụt iod trong đất và nước: là nguyên nhân quan trọng ở vùng bướu cổ địa phương. Sự thiếu hụt này gây lên tình trạng gọi là rối loạn do thiếu iod. Người dân sống trongvùng bướu cổ địa phương thường có nồng độ iod niệu < 10,0 µg/dl.

+ Rối loạn trong quá trình sinh tổng hợp hormon tuyến giáp:

Do tổng hợp hormon không đầy đủ, hoặc thải trừ quá mức do một số bệnh gây lên như trong hội chứng thận hư. Nếu nhu cầu về hormon tuyến giáp tăng lên gây ra thiếu hụt tương

đối.

+ Các yếu tố miễn dịch: người ta đã xác định được trong cơ thể một số người có kháng thể kích thích tuyến giáp làm tăng khối lượng song không làm thay đổi khả năng sinh tổng hợp hormon tuyến giáp (Thyroid Growth immunoglobulin- TGI hay Thyroid Growth Antibody- TGAb).

+ Do dùng một số loại thức ăn và thuốc:

Trong các rau củ thuộc họ cải (Brassica) như củ cải, bắp cải có chứa goitrin hay progoitrin có khả năng ức chế sự gắn kết iod vào tyrosin, do đó ngăn cản sự tạo ra các tiền chấtcủa T3, T4; trong vỏ sắn (khoai mỳ) có chứa độc tố gốc thioxyanat (CNS) có thể gây bướu cổ. Một số loại thuốc: muối của líthium, kháng giáp tổng hợp, aminodarone, benzodiarone, thuốc cản quang... gây rối loạn chuyển hoá iod.

1.4. Cơ chế sinh bệnh học:

Sự giảm sút iod vô cơ dẫn đến sự suy giảm tổng hợp hormon tuyến giáp, gây phản ứng tăng tổng hợp TSH. Khi đó tác dụng tăng khối lượng đối với tuyến giáp của TSH vượt trội hơnso với tác dụng tăng tổng hợp hormon tuyến giáp. Chính vì vậy mà bệnh nhân có bướu tuyến giáp to song chức năng tuyến giáp vẫn bình thường. Tuy vậy nếu bệnh nặng, nồng độ TSHtiết ra nhiều vượt quá khả năng bù trừ của cơ thể, bệnh nhân sẽ vừa có bướu tuyến giáp to vừa có thể suy giáp. Tương tự nếu tuyến giáp to do sự có mặt của các kháng thể chỉ có tácdụng kích thích sự tăng trưởng nhu mô tuyến giáp chứ không kích thích sự tăng tổng hợp hormon T3, T4, do vậy chức năng tuyến giáp vẫn bình thường trong khi bướu tuyến giáp vẫn to.

Tóm lại ở bệnh nhân bướu tuyến giáp đơn thuần có nồng độ TSH tăng, còn nồng độ T3, T4 vẫn bình thường hoặc chỉ giảm khi đã có suy tuyến giáp.

1.5. Mô bệnh học:

Ban đầu tuyến giáp phì đại, cường sản và tăng sinh mạch máu đều nhau giữa các chiều, sau đó tuyến giáp sẽ bị biến dạng. Bệnh tồn tại lâu dài làm cho tuyến giáp to thay đổi về hìnhdáng, cấu trúc. Tuyến giáp có thể dính với các tổ chức xung quanh hoặc bên trong có chứa các keo colloid. Tổ chức xơ hoá có thể phân chia tuyến thành nhiều nhân trông giống các uthực sự (adenoma). Có thể xuất hiện những vùng chảy máu hoặc canxi hoá không đều.

2. Lâm sàng.

+ Bướu tuyến giáp đơn thuần hay xảy ra hơn ở phụ nữ do chịu ảnh hưởng của các giai đoạn thay đổi sinh lý (dậy thì, thai sản, mạn kinh).

+ Dấu hiệu lâm sàng chủ yếu của bệnh là bướu tuyến giáp to dần. Tuyến giáp to có thể được bệnh nhân phát hiện tình cờ, hoặc do người xung quanh, hoặc khi khám sức khoẻ nói chung.Bình thường trọng lượng tuyến giáp ước chừng 25-30gr, khi trọng lượng >35 gr thì gọi là bướu tuyến giáp, hay nói cách khác tuyến giáp thường to vượt ≥ 20% so với khối

lượng bình thường của nó. Tùy độ lớn của bướu tuyến giáp mà xác định độ to theo cách phân loại. Có nhiều cách phân loại, song phân loại đơn giản, dễ áp dụng là phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới.

Bảng 4.1. Phân loại độ lớn của tuyến giáp theo Tổ chức Y tế Thế giới.

Độ	**Đặc điểm**
0	Không có bướu tuyến giáp
IA	Mỗi thùy tuyến giáp to hơn đốt 1 ngón cái của người bệnh nhân Sờ nắn được.
IB II	Khi ngửa đầu ra sau nhìn thấy tuyến giáp to. *Bướu sờ nắn được*. Tuyến giáp to, nhìn thấy ở tư thế bình thường và ở gần.
III	Bướu nhìn thấy được. Bướu tuyến giáp rất lớn, nhìn thấy dù ở xa. Bướu lớn làm biến dạng cổ.

Bảng 4.2. Phân loại độ lớn của tuyến giáp theo Viện hàn lâm Y học Liên Xô (cũ)

Độ	Đặc điểm
0 **I II III IV V**	Tuyến giáp không sờ thấy được Tuyến giáp to sờ được khi nuốt đặc biệt vùng eo tuyến. Tuyến giáp to sờ được, nhìn thấy được khi nuốt. Tuyến giáp to nhìn thấy được. Tuyến giáp to vượt qua cơ ức - đòn - chũm. Tuyến giáp rất to chèn ép vào các tổ chức xung quanh.

+ Bướu to có thể gây chèn ép vào khí quản, thực quản. Nếu tuyến giáp to nằm ở sau xương ức có thể chèn ép trung thất trên với dấu hiệu phù áo khoác ở mặt, chóng mặt, ngất (dấu hiệu Pemberton).

Tuyến giáp rất ít khi chèn vào dây thần kinh thanh quản, nếu có cần phải nghĩ đến ung thư. Chảy máu cấp tính vào các nang tuyến giáp gây đau, sưng nề vùng cổ và xuất hiện các dấu hiệu do chèn ép.

+ Da trên bề mặt bướu bình thường, sờ không đau, mặt có thể nhẵn (nếu là bướu lan toả) hoặc gồ (nếu là đơn nhân hoặc đa nhân). Mật độ tuyến có thể mềm, chắc, đàn hồi.
Không có dấu hiệu của bướu mạch (sờ không có rung miu, nghe không có tiếng thổi tại tuyến).

Đa số các trường hợp không có các triệu chứng cơ năng. ở những bệnh nhân có bướu đa nhân tồn tại lâu có thể xuất hiện cường giáp kể cả bướu đa nhân địa phương và tản phát (hiện tượng iod-Basedow-iodbasedow phenomenon).

Đối với những vùng thiếu iod nặng, bướu tuyến giáp có thể kết hợp với suy chức năng tuyến giáp ở các mức độ khác nhau.

Chứng đần độn (cretinism) trên cả người có bướu hoặc không có bướu tuyến giáp to, xuất hiện ngày càng nhiều trong trẻ em ở những nước có bướu cổ địa phương.

3. Cận lâm sàng.

+ Xét nghiệm sinh hoá máu: không có thay đổi đặc hiệu.

+ Nồng độ hormon giáp bình thường.

+ Độ tập trung 131I của tuyến giáp bình thường. Nếu là bướu tuyến giáp to do háo iod thì độ tập trung sẽ cao, không có góc thoát.

+ Xạ hình và siêu âm tuyến giáp cho biết về kích thước, hình thể, vị trí của bướu giáp, ngoài ra còn cho biết về tính đồng nhất hay không đồng nhất của bướu giáp. Bướu tuyến giáplạc chỗ chỉ có thể phát hiện được nhờ xạ hình.

+ X-quang: chụp vùng cổ, ngực để tìm các dấu hiệu di lệch của khí quản hoặc bướu tuyến giáp phát triển xuống trung thất.

4. Tiến triển, biến chứng.

+ Nếu bướu tuyến giáp mới phát có thể tự khỏi hoặc khỏi sau điều trị.

+ Bệnh có thể ổn định trong một thời gian rất dài. Tuy vậy nếu có các yếu tố thuận lợi thúc đẩy bệnh như: thay đổi sinh lý của phụ nữ, thay đổi nơi cư trú, nhiễm khuẩn, căng thẳngtâm lý... có thể gây ra những biến chứng.

- Biến chứng cơ học: chèn ép tĩnh mạch gây tuần hoàn bàng hệ nhất là khi bướu tuyến giáp chìm phát triển vào trung thất trước trên; chèn ép khí quản, dây thần kinh quặt ngược, thựcquản gây khó thở, nói khàn và khó nuốt.

- Nhiễm khuẩn: viêm tuyến giáp (strumite).

- Chảy máu tuyến giáp do loạn dưỡng.

- Biến chứng về chức năng tuyến: cường tuyến giáp hoặc suy chức năng tuyến giáp.

- Ung thư hoá.

5. Điều trị.

5.1. Mục đích và cơ sở của điều trị bệnh bướu cổ:

+ Điều trị bệnh bướu cổ nhằm mục đích giảm kích thước của bướu, giữ cho chức năng tuyến giáp luôn ở trạng thái bình thường.

+ Cơ sở cho việc điều trị là ức chế giải phóng hormon TSH của tuyến yên, bởi vì việc tiết TSH được điều chỉnh bằng đáp ứng feedback của nồng độ hormon tuyến giáp.

+ Liệu pháp được chọn phụ thuộc vào loại bướu giáp (lan toả, nhân); thời gian tồn tại bướu (mới, đã có lâu).

5.2. Thuốc và chế phẩm được chọn cho điều trị:

Với mục đích điều trị bệnh nhân bướu cổ, có thể sử dụng các thuốc và chế phẩm:

+ Tinh chất tuyến giáp.

+ Thyroglobulin.

+ Levothyroxine.

+ Liothyronine.

+ Liotrix: thuốc kết hợp bao gồm iodide kali hoặc là muối Na của levothyroxine và iodide kali (100 µg L-T4 + 100µg iodine) là những chế phẩm thích hợp sử dụng trong điều trị.

Bảng 4.3. So sánh đặc điểm các loại chế phẩm có chứa hormon giáp.

Tên thường dùng	**Bản chất**	**Đặc điểm dược lý**	**Nồng độ hormon / viên**
Tinh chất tuyến giáp	Tuyến giáp không có mỡ và khô (thường là của lợn)	Iod chứa 0,17- 0,23 %	Không đặc hiệu
Thyroglobulin	Cao làm sạch từ tuyến giáp của lợn	Nồng độ iod tương ứng với tinh chất tuyến giáp	Không đặc hiệu
Liothyronine	Muối của Na+ L - T3 tổng hợp	Tinh khiết	5- 50 µg
Levothyroxine	Muối của Na+ L - T4 tổng hợp	Tinh khiết	25- 300 µg (Mỹ) 50-150 µg (châu Âu).
Liotrix	Hỗn hợp L-T4/ L-T3 với tỉ lệ 4/1.	Tinh khiết	100 : 25 µg

L-T4 hấp thu tới 60-80%; thải theo phân 30-40%. Mặc dầu L-T3 rất tinh khiết nhưng thời gian bán hủy ngắn và nếu sử dụng L-T3 thường làm tăng đáp ứng không có lợi của các cơquan đích như rối loạn nhịp tim, cơn đau thắt ngực.

5.3. Liều lượng, cách dùng và thời gian điều trị:

Tùy thuộc loại thuốc sử dụng mà dùng với liều lượng khác nhau. Cho thuốc với liều thích hợp để đưa nồng độ TSH huyết thanh hạ xuống dưới mức bình thường, nồng độ TSH

đo bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ siêu nhạy. Nồng độ T4 và FT4 bình thường hoặc hơi cao hơn mức bình thường; nồng độ T3 và FT3 bình thường.

Để ức chế sự tiết TSH thường dùng liều 1,7- 2,5µg/kg/ngày ở người lớn đối với cả 2 giới.

Bảng 4.4. Liều lượng trung bình của các thuốc có hormon giáp.

Tên thuốc	**Liều lượng/ ngày**
Tinh chất tuyến giáp Thyroglobulin L- Thyroxine Liothyronine	65mg 65mg 100µg 25µg

Tuy vậy tùy thuộc vào tuổi, giới, thể trạng cần phải điều chỉnh liều cho thích hợp.

Bảng 4.5. Liều đề xuất L-T4 tùy theo tuổi, giới, thể trạng.

Đối tượng	Liều lượng **µg**/kg	Khả năng ức chế (+)/(-)
Người lớn bình thường	1,7- 2,5	(+)
Trên 60 tuổi	1,2 - 2,0	(-)
Phụ nữ có thai hoặc cho con bú	2,0- 3,0	(+)
Trẻ sơ sinh **0- 6 tháng tuổi** **6- 12 tháng tuổi**	 8,0- 10,0 6,0- 8,0	 (-) (-)
Trẻ em **1- 5 tuổi** **6- 10 tuổi** **11- 16 tuổi**	 3,5- 5,5 2,5 - 3,5 2,0- 3,0	 (+) nếu bướu nhân (+) nếu bướu nhân (+) nếu bướu nhân

Dùng liều ban đầu thấp sau đó tăng dần để đạt được mục đích điều chỉnh nồng độ hormon T3, T4 và TSH.

Phụ thuộc vào dược động học của thuốc, khi dùng L-T4 đường uống một lần trong ngày sẽ duy trì được nồng độ T4 huyết thanh ở mức tương đối hằng định trong suốt 24h, mà đỉnh tácdụng của thuốc sẽ rơi vào từ giờ thứ 2 đến giờ thứ 8 kể từ khi uống.

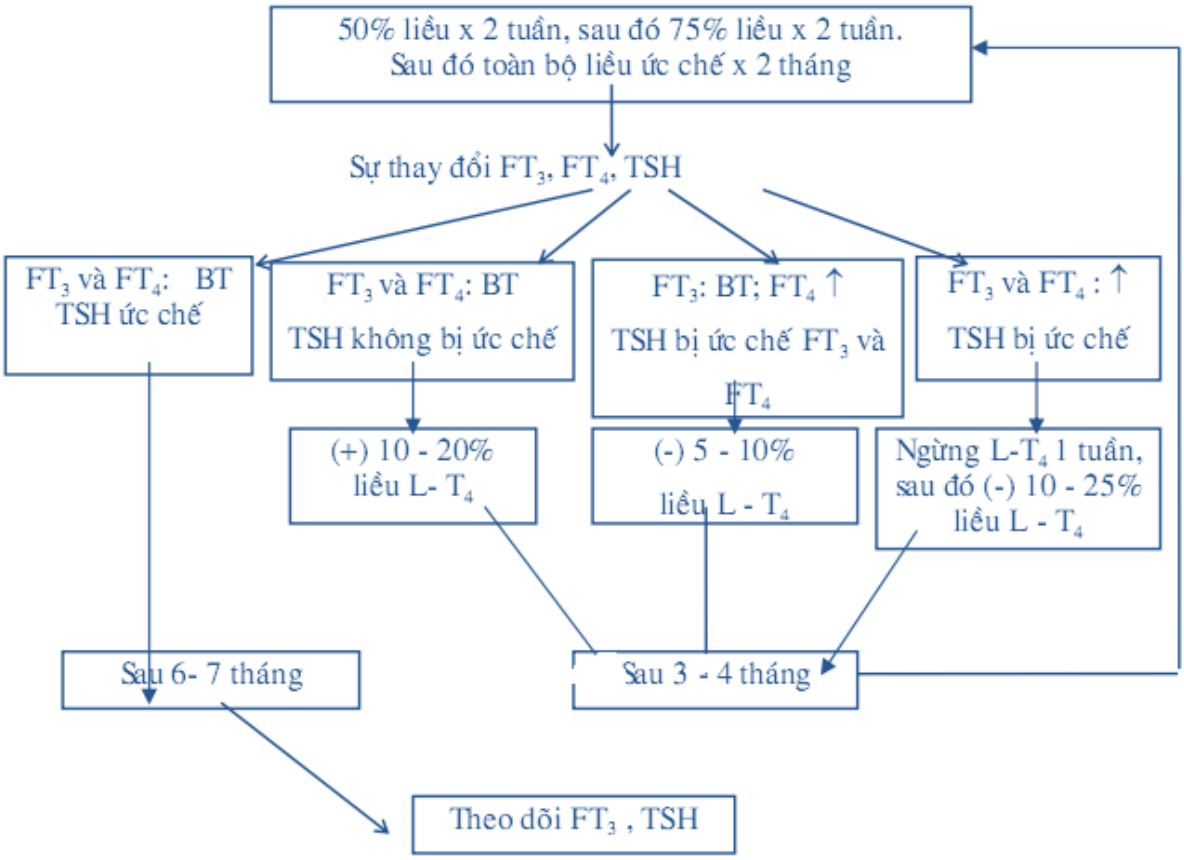
Do có quá trình khử iod để chuyển ngược T4 về T3, vì vậy nồng độ T3 toàn phần và tự do trong huyết thanh tiếp tục duy trì ở mức tương đối hằng định lâu hơn 24 h, song nói chung vẫn ở trong giới hạn bình thường.

Khi dùng L-T4 để điều trị bướu giáp, sẽ làm cho kích thước của tuyến giáp giảm đi nhờ tác dụng ức chế tiết TSH của thùy trước tuyến yên-yếu tố chủ yếu gây tuyến giáp to. Do vậy,nên dùng liều sát với liều gây nhiễm độc để có thể duy trì nồng độ T4 cao hơn giới hạn bình thường. Cần phải theo dõi thường xuyên tác dụng của liều điều trị dựa vào triệu chứng lâmsàng và xét nghiệm.

Điều trị đạt hiệu quả khi nồng độ TSH huyết thanh ở dưới mức bình thường, nồng độ T4 toàn phần và tự do bình thường hoặc hơi cao hơn mức bình thường, nồng độ T3 to àn phần vàtự do ở mức bình thường.

Tóm lại: tùy thuộc vào sự thay đổi nồng độ các hormon T3, T4, FT3, FT4, TSH cần phải tăng hoặc giảm liều thuốc điều trị cho thích hợp.

Các tình huống cần tăng hoặc giảm liều có thể được tóm tắt theo sơ đồ sau đây:



Sơ đồ 4.1. Đánh giá liều ức chế TSH của L- T4

Chú thích:

BT : nồng độ bình thường.

↑ : nồng độ tăng.

(+) ; (-) : tăng, giảm % liều.

5 .4. Tác dụng phụ và chống chỉ định:

Bảng 4.6. Tác dụng phụ và chống chỉ định của liệu pháp L- T4.

Tác dụng phụ	Sự thường gặp	Chống chỉ định

- Hồi hộp - Nhịp nhanh - ỉa lỏng - Tăng tiết mồ hôi - Mất ngủ - Nóng bức - Chuột rút - Mệt mỏi - Sút cân - Tăng cân - Loãng xương - Cơn đau thắt ngực - Rối loạn nhịp - Đau đầu - Mọc lông ở người - Dị ứng	Hay gặp Hiếm gặp Hiếm gặp Hay gặp Hiếm gặp Hay gặp Hiếm gặp Hiếm gặp Hay gặp Rất hiếm Hiếm gặp Rất hiếm Hiếm gặp Hiếm gặp Rất hiếm Rất hiếm	- Cơn đau thắt ngực - Nhồi máu cơ tim - Thiếu máu cơ tim - Cường giáp trạng - Lao đang họat động - Bệnh đần địa phương - Loãng xương - Tuyến giáp to và/ hoặc với chức năng tự chủ

5.5. Kết hợp giữa iod và L- T4:

Dùng phối hợp 2 loại iod và L-
T4 hiện nay được sử dụng rộng rãi để điều trị bướu cổ địa phương. Cơ sở sự phối hợp này dựa vào tác dụng bổ sung của iod và tác dụng ức chế tiết TSH của L- T4.

Thường dùng 75µg L-T4 + 200µg iod.

5.6. Đánh giá đáp ứng điều trị:

Tác dụng của phương pháp điều trị thường được đánh giá sau 8-10 tháng dùng thuốc, đánh giá bằng siêu âm hoặc khám xét. Khối lượng của tuyến giáp có thể nhỏ đi từ 40- 60%. Hiệu quả của các biện pháp điều trị sẽ kém hơn nếu tuyến giáp to lâu ngày, xuất hiện nhân. Trong những trường hợp trên cần chọc hút bằng kim nhỏ để xác định lại chẩn đoán. Chỉ định phẫu thuật khi tuyến giáp rất to có chèn ép về cơ học, có nhiễm độc hoặc nghi ngờ ác tính.

6. Dự phòng bướu cổ địa phương.

Bướu cổ địa phương không chỉ là một bệnh lý của từng cá thể mà là một vấn đề sức khoẻ của cả xã hội trong đó nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh liên quan đến sự thiếu hụt

iod.Chính vì vậy cần phải triển khai công tác dự phòng. Dự phòng thiếu hụt iod đã được bắt đầu ở Hoa Kỳ từ năm 1917, ở Thụy Sĩ từ năm 1920 và đã thu được kết quả tốt.

6.1. Phương pháp dự phòng:

Có 3 phương pháp tiến hành dự phòng bệnh bướu cổ:

- Hoà iod vào nước uống.

- Trộn iod vào muối ăn.

- Dùng dầu có iod.

Nếu dùng 1 trong 3 biện pháp trên thì tỷ lệ những người bị bướu cổ địa phương sẽ giảm đi ít nhất sau 3- 6 tháng.

Bảng 4.7. Phương pháp bổ sung iod tùy thuộc vào mức độ thiếu hụt.

Mức độ thiếu iod	Nồng độ iod niệu (**µg**/24h)	Phương pháp
Nhẹ	> 50	- Trộn iod vào muối: 10-25 mg/kg - Hoà iod vào nước: 50 µg/l
Trung bình	25- 50	- Trộn iod vào muối: 25- 50 mg/kg - Uống dầu iod (480mg); nếu < 1 tuổi 240 mg.
Nặng	< 25	- Uống dầu iod (480 mg); nếu < 1 tuổi 240 mg.

6.2. Muối trộn iod:

Đây là biện pháp dễ thực hiện, rẻ tiền, áp dụng rộng rãi. ở Mỹ, trung bình mỗi người dân dùng 5g muối/ ngày, vì vậy trộn iod vào muối với tỉ lệ 1:10.000 tương đương với 500 µg io d/ngày. ở các nước châu Âu dùng với liều lượng thấp hơn, tỷ lệ 1:100.000 tương đương với 50 µg iod/ ngày. Nhìn chung liều lượng iod dùng cho mỗi người lớn phải > 120- 150µg/ngày.Đối với phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ em thì liều phải cao hơn nhiều. Tuy vậy cần nhớ rằng: sự tích tụ muối trong cơ thể có thể rất khác nhau giữa các cá thể, do đó cần theo dõi ảnhhưởng của muối lên huyết áp.

Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới thì cung cấp iod với liều 150- 300µg/ngày là có hiệu quả nhất.

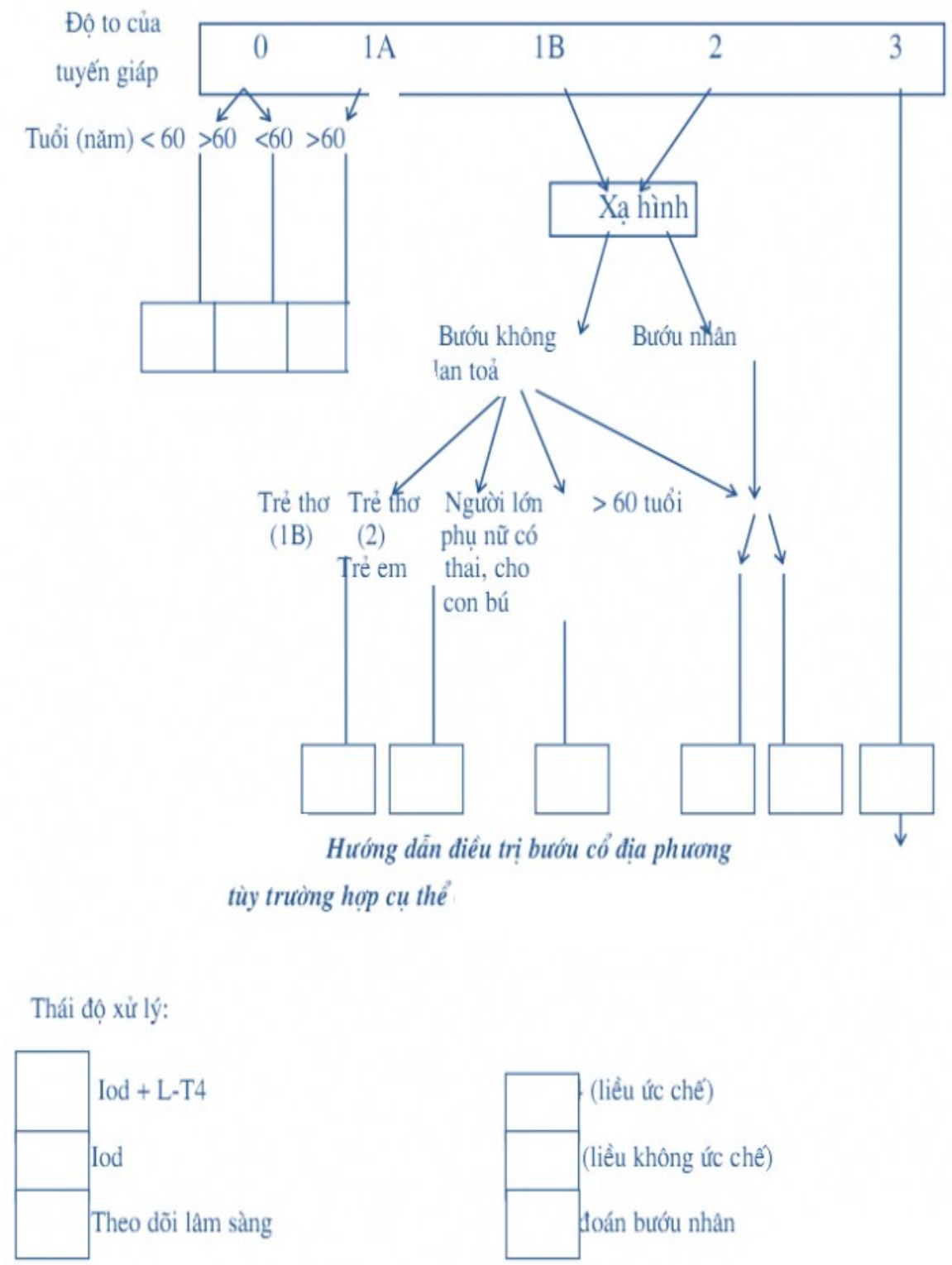
ở Việt Nam theo chương trình phòng chống thiếu hụt iod thường trộn iodur kali vào muối với tỉ lệ 2,5 g iodur kali vào 50 kg muối ăn.

6.3. Dầu iod:

Dầu iod được dùng với số đông những người trong vùng bướu cổ địa phương, thường dùng dầu lipiodol; 1 ml chứa 480mg iod. Nếu dùng dầu iod tiêm bắp, iod sẽ thải ra hết theo nước tiểu sau 7 năm ở người lớn, sau 2-3 năm ở trẻ em.

Nếu uống 1ml dầu iod (480 mg) sẽ cung cấp đủ iod từ 1-2 năm.

Thời gian duy trì nồng độ iod có thể ngắn hơn khi có sự bất thường về hấp thu ở những người béo hoặc do nguồn cung cấp iod ở mức thấp. Nếu dùng dầu iod đường uống thì sẽ tránhđược c ác biến chứng có thể xảy ra như kích thích tại chỗ do tiêm.



Sơ đồ 4.2. Hướng dẫn điều trị bướu cổ địa phương tùy trường hợp cụ thể

34. CƯỜNG ALDOSTERON TIÊN PHÁT

CÒN GỌI LÀ HỘI CHỨNG CONN.

1. Đại cương.

1.1. Định nghĩa:
Cường aldosteron tiên phát bao gồm những rối loạn về lâm sàng và sinh hoá do vỏ thượng thanạ tiết quá nhiều aldosteron.
1.2. Nguyên nhân:
+ Do u vỏ thượng thận (adenoma hoặc carcinoma) làm tăng tiết nhiều aldosteron.
+ Do cường sản (hyperplasia) vỏ thượng thận chủ yếu là lớp cầu.
1.3. Cơ chế bệnh sinh:
+ Do tăng tiết aldosteron làm tăng tái hấp thu ion Na+ ở ống thận dẫn đến tăng Na+ máu (đây là nguyên nhân dẫn đến tăng huyết áp).
+ Tăng aldosteron sẽ làm tăng đào thải K+ dẫn đến K+ trong máu giảm nên H+ sẽ đi vào nội bào gây nhiễm kiềm chuyển hoá.
+ Tăng aldosteron làm cho thận cũng tăng thải H+, giảm K+ sẽ dẫn đến ức chế tuyến tụy giải phóng ra insulin gây tình trạng rối loạn dung nạp glucose và đề kháng với ADH (nguyênnhân của liệt cơ chu kỳ, đái nhiều, có thể có tăng đường máu).

2. Triệu chứng.

2.1. Lâm sàng:
+ Tăng huyết áp có thể tăng từ nhẹ đến nặng, huyết áp cao thường xuyên liên tục. Tăng huyết áp cả tâm thu và tâm trương. Nếu tăng huyết áp lâu ngày có thể dẫn đến biến chứng mắt,tim, thận và não.
+ Nhược cơ hoặc liệt cơ chu kỳ (chủ yếu 2 chi dưới). Liệt xuất hiện đột ngột và có thể mất đi rất nhanh (vài giờ hoặc vài ngày), có thể đau cơ, co cứng cơ.
+ Nếu nhiễm kiềm nặng hoặc hạ K+ có thể thấy cơn co cứng cơ tetani xuất hiện dấu hiệu Chvostek (+), Trousseau.
Dấu hiệu này có thể dùng tay hoặc búa phản xạ gõ nhẹ vào đường nối nhân trung với gò má (bình thường không thấy cơn co cứng cơ tetani xuất hiện).
Trong trường hợp bệnh lý có thể xuất hiện co cứng cơ quanh mép làm cơ môi mép bên đó bị giật.
Dấu hiệu Trousseau (Trutso): dùng một dây garo buộc cánh tay lại như khi lấy máu tĩnh mạch (hoặc lấy bao bọc tay của máy đo huyết áp bơm lên tối đa). Ngay 1-2 phút đầu đãgây co cứng bàn tay như trong cơn tetani.

+ Triệu chứng phù có thể gặp nhưng ít.

+ Đái nhiều, nước tiểu kiềm, tỷ trọng nước tiểu giảm.

2.2. Cận lâm sàng:

+ K+ máu giảm.

+ Na+ máu tăng.

+ Tỷ trọng nước tiểu giảm.

+ pH máu, dự trữ kiềm có thể giảm.

+ Aldosteron máu và nước tiểu tăng cao.

+ pH nước tiểu tăng (bình thường 5,8- 6,2).

+ Nghiệm pháp dung nạp glucose có thể (+). Nguyên nhân do K+ trong máu giảm sẽ ức chế tuyến tụy giải phóng insulin, thiếu insulin nên đường huyết sẽ tăng.

+ Thử nghiệm bằng aldacton: cho bệnh nhân uống 200-300mg aldacton trong 6-7 ngày. Nếu là cường aldosteron thì K+ sẽ trở về bình thường.

+ Nghiệm pháp ức chế bằng DOCA (desoxy cortico costeron acetat).
ở người bình thường sau khi tiêm DOCA sẽ ức chế tiết aldosteron, ở bệnh nhân có tăng aldosteron tiên phát không thấy thay đổi sau khi tiêm DOCA.

+ Điện tim: có biểu hiện của hạ K+ huyết [xuất hiện sóng U, sóng T dẹt hoặc (-)].

+ X quang tim-phổi: thất trái có thể to (do tăng huyết áp).

+ Siêu âm: có thể phát hiện được khối u thượng thận một hoặc hai bên.

+ Chụp bơm hơi sau phúc mạc.

+ Chụp động mạch thượng thận hoặc chụp quét nhấp nháy bằng I131 .

+ CT-Scanner hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) vì khối u thượng thận thấy rất nhỏ nên siêu âm khó có thể phát hiện được.

3. Chẩn đoán:

Dựa vào các triệu chứng sau:

+ Huyết áp cao thường xuyên.

+ Khát và uống nhiều, đi tiểu nhiều.

+ Nhược cơ hoặc liệt cơ chu kỳ.

+ K+ máu giảm, Na+ tăng.

+ Tỷ trọng nước tiểu giảm.

+ Tăng aldosteron máu và nước tiểu.

+ Siêu âm thượng thận hoặc bơm hơi sau phúc mạc.

+ Chụp cắt lớp vi tính (ST-Scanner) hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) cho chẩn đoán chắc chắn nhất.

4. Điều trị:

+ Điều trị triệu chứng:

- Dùng các thuốc hạ huyết áp ức chế men chuyển chẹn Ca++ như covesyl, adalat..., thuốc giãn mạch, ăn nhạt, bổ sung K+ (cho ăn chuối tiêu).
- Spironolacton 200-300 mg/ngày.

+ Điều trị phẫu thuật là tốt nhất.

Nếu trong trường hợp có u, tiên lượng tốt nếu là adenoma.

35. CƯỜNG ALDOSTERON THỨ PHÁT

1. Đại cương.

1.1. Định nghĩa:

Cường aldosteron thứ phát là do vỏ thượng thận bị quá sản thứ phát tiết ra nhiều aldosteron do kích thích của angiotensin.

1.2. Nguyên nhân:

Do giảm lưu lượng tuần hoàn sẽ kích thích thượng thận tăng tiết aldosteron.

+ Do ăn nhạt nhiều ngày.

+ Do điều trị kéo dài các thuốc lợi tiểu.

+ Nôn và ỉa chảy kéo dài gây mất nước và rối loạn điện giải.

+ Xơ gan cổ trướng, suy gan

+ Hội chứng thận hư.

+ Suy tim độ III, IV.

+ Hẹp động mạch thận một hoặc cả hai bên, hẹp động mạch thận bẩm sinh hoặc do các mảng vữa xơ gây hẹp lòng động mạch..., tăng tiết renin dẫn đến tăng tổng hợp aldosteron gâycường aldosteron thứ phát.

2. Triệu chứng.

2.1. Lâm sàng:

Tùy theo nguyên nhân gây cường aldosteron thứ phát mà triệu chứng sẽ khác nhau.

2.2. Điều trị: theo nguyên nhân.

36. U TUỶ THƯỢNG THẬN

1. Đại cương.

1.1. Định nghiã:

u tuỷ thượng thận là một bệnh có đặc điểm có cơn tăng huyết áp kịch phát hoặc tăng huyết áp thường xuyên kéo dài do khối u tiết quá nhiều cathecolamin (adrenalin và noradrenalin). Bệnh thường xảy ra ở người trẻ tuổi.

1.2. Nguyên nhân:

+ Do khối u một hoặc hai bên tủy thượng thận (khối u phát triển từ tổ chức ưa sắc tiết ra cathecolamin).

+ u hoặc cường thần kinh giao cảm.

+ Cường sản tủy thượng thận.

2. Triệu chứng.

2.1. Lâm sàng:

+ Cơn tăng huyết áp kịch phát: đa số trường hợp tăng huyết áp thường xảy ra rất đột ngột, một số trường hợp huyết áp cao thường xuyên hoặc trên nền một huyết áp cao thường xuyên thỉnh thoảng có cơn huyết áp cao đột ngột.

Cơn tăng huyết áp có thể tự phát nhưng cũng có khi sau xúc động, stress, sau một kích thích cơ học như sờ nắn vào vùng bụng, lưng hoặc do chấn thương thận, bụng...

Trong cơn huyết áp có thể tăng rất cao 250-280/120-140 mmHg, cơn cao huyết áp kéo dài vài phút hoặc vài giờ. Có thể huyết áp tự giảm không cần điều trị.

+ Nhịp tim nhanh > 100 ck/1', có thể có cơn nhanh kịch phát tần số 140-180ck/1', cảm giác hồi hộp, đau ngực như thắt bóp lấy ngực.

+ Da tím tái, vã mồ hôi toàn thận.

+ Chân tay lạnh.

+ Buồn nôn, nôn.

+ Nhức đầu dữ dội.

+ Có thể thấy đồng tử giãn.

+ Đái nhiều trong và sau cơn hoặc trở về bình thường.

+ Sau cơn có thể huyết áp tụt, mệt lả do mất nước nhiều, có thể dẫn đến rối loạn nước và điện giải gây trụy tim mạch.

2.2. Cận lâm sàng:

+ Đường máu tăng trong cơn, đường niệu (+).

+ Trong nước tiểu: định lượng VMA/24h (vanillyl mandelic acid-là sản phẩm chuyển hoá của cathecolamin tăng >8 mg/24h).

+ Cathecolamin niệu tăng >1000 µg/24h.

+ Adrenalin >100 µg/24h, noradrenalin > 250 µg/24h.

+ Cathecolamin máu tăng > 675 mmol/l.

+ X quang: bơm hơi sau phúc mạc có thể phát hiện được khối u tuyến thượng thận một hoặc cả hai bên.

+ Chụp thận thuốc tĩnh mạch.

+ Chụp động mạch thận.

+ Siêu âm thận (khối u nhỏ không phát hiện được).

+ CT-Scanner hoặc cộng hưởng từ (MRI): là phương pháp chẩn đoán chính xác những khối u thượng thận, kể cả rất nhỏ.

+ Một số các xét nghiệm khác để chẩn đoán u tủy thượng thận:

- Thử nghiệm propranolon: cho bệnh nhân uống 1 viên propranolon 40mg, huyết áp tối đa sẽ tăng lên 20-30 mmHg. Vì khi ức chế bêta nó sẽ giải phóng tác dụng của anpha giao cảmlàm cho huyết áp sẽ tăng lên (bình thường khi dùng thuốc ức chế bêta huyết áp sẽ giảm). ở những bệnh nhân có u tủy thượng thận (u sắc bào) huyết áp sẽ tăng lên.

- Thử nghiệm glucagon: cho tiêm tĩnh mạch 1mg glucagon. Nếu u thượng thận glucagon sẽ làm tăng tiết cathecolamin, huyết áp tối đa sẽ tăng ≥ 30 mmHg (hoặc định lượng cathecolamin thấy tăng).

3. Điều trị.

+ Dùng các thuốc hạ áp: nếu có cơn tăng huyết áp kịch phát, có thể dùng thuốc chẹn Ca++ tác d ụng nhanh (adalat gel). Có thể kết hợp với thuốc giãn mạch và lợi tiểu.

+ Phẫu thuật cắt khối u thượng thận có kết quả tốt nhất, tiên lượng tốt, sau phẫu thuật bệnh nhân khỏi hoàn toàn (nếu khối u là lành tính- adenoma).

+ Nếu là khối u tuyến yên: phẫu thuật khó khăn hơn vì tuyến yên nằm sâu trong hộp sọ, có thể chạy tia nếu không có điều kiện.

37. HÔN MÊ DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1. Hôn mê do nhiễm toan ceton.

1.1. Định nghĩa:

- Hôn mê do nhiễm toan ceton được đặc trưng bằng các triệu chứng như đường huyết tăng cao >20 mmol/l. Dự trữ kiềm giảm < 15 mQq/l, pH máu giảm < 7,2.
- Là một biến chứng nặng nhất, thường hay gặp ở những bệnh nhân đái tháo đường týp 1. Tỷ lệ tử vong rất cao nếu không được điều trị kịp thời.

1.2. Nguyên nhân và các yếu tố thuận lợi.

- Do thiếu insulin tuyệt đối hoặc tương đối.
- Bệnh nhân bị đái tháo đường nhưng không được điều trị , không biết bị đái tháo đường.
- Liều insulin điều chỉnh không kịp thời hoặc đang điều trị tự động ngừng thuốc đột ngột.
- Ạn quá nhiều glucid, uống rượu- bia.
- Nhiễm khuẩn, nhiễm virus.
- Do phẫu thuật, chấn thương.
- Có thai hoặc sinh đẻ.
- Nhiễm độc hormon giáp nặng.
- Nôn, đi lỏng.
- Do các bệnh tim mạch: nhồi máu cơ tim, tai biến mạch não, hoại tử chi.
- Do điều trị các thuốc có tác dụng làm tăng đường máu như corticoid, lợi tiểu thải muối (lasix, hypothiazid).

1.3. Cơ chế bệnh sinh.

Cơ chế chủ yếu do thiếu insulin cấp tính và tăng hoạt động của các hormon đối kháng với insulin như glucagon, cathecolamin, cortisol, GH...

Thiếu insulin sẽ dẫn đến rối loạn chuyển hoá glucose trong tổ chức cơ, gan và tế bào mỡ, tăng

đường máu sẽ dẫn đến chuyển hoá glucose sẽ bị ngừng trệ, không hoàn thành được Piruvat và axit oxaloacetic, tổng hợp protein cũng bị rối loạn, các axit amin đưa đến gan được tổng hợp thành glucose hoặc tiếp tục chuyển hoá tạo thành các thể cetonic.
Mặt khác khi thiếu insulin sẽ ức chế quá trình tạo lipit, các glycerol của lipit chuyển thành glucose dẫn đến đường máu lại càng tăng. Các axit béo tự do được chuyển vào gan và tạo thành acetyl coenzym A (Acetyl CoA).
ở những bệnh nhân hôn mê do đái tháo đường acetyl CoA sẽ chuyển hoá tạo thành acetoacetic, axit b hydroxy butiric và aceton nên các thể cetonic tăng trong máu gây nhiễm toan chuyển hoá.
Tăng đường huyết và các thể ceton trong máu sẽ dẫn đến đái nhiều, thẩm thấu, nhiễm toan, mất nước, mất điện giải. Sẽ tác động đến các tế bào thần kinh trung ương, giảm xử dụng oxy trong tổ chức não.
Tăng áp lực thẩm thấu ngoại bào càng làm cho sự mất nước nội bào càng rộng và bệnh nhân sẽ đi vào hôn mê nếu không điều trị kịp thời.

1.4. Triệu chứng.

1.4.1. Lâm sàng.

** Giai đoạn khởi phát (giai đoạn tiền hôn mê).*

- Bệnh có thể khởi phát từ từ, thường gặp ở người trẻ tuổi (đái tháo đường typ 1).
- Có khi xuất hiện đột ngột (ở bệnh nhân đang điều trị insulin tự ngừng đột ngột).
- Triệu chứng thường gặp là ăn nhiều, đái nhiều, khát và uống nhiều, gầy sút cân nhanh, cũng có khi chán ăn, ăn kém, buồn nôn, nôn hoặc đau bụng.
- Dấu hiệu mất nước: da nhăn nheo, mắt trũng.

** Giai đoạn toàn phát (giai đoạn hôn mê- nhiễm toan ceton nặng).*

- Rối loạn tri giác: ý thức lơ mơ, u ám hoặc mất ý thức hoàn toàn.
- Khó thở do nhiễm toan chuyển hoá, thở nhanh sâu ồn ào thở kiểu Kussmanl, tần số thở thường đều đặn (30 - 40 lần/ 1phút).
- Biểu hiện của mất nước nội bào (khát dữ dội, sụt cân nhiều, niêm mạc khô).
- Biểu hiện của mất nước ngoại bào (da khô, nhăn nheo, giảm trương lực nhãn cầu, HA tụt, nhịp tim nhanh.
- Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, nôn, đi lỏng ® rối loạn nước và điện giải, đau bụng đôi khi giống đau bụng của ngoại khoa nhất là ở trẻ em.
- Hơi thở có mùi ceton (mùi táo xanh).
- Sốt: có thể do mất nước nội bào hoặc do nhiễm trùng (phổi, hoại tử chi, viêm đường tiết niệu hoặc nhiễm khuẩn huyết…).

Nhiệt độ có thể bình thường hoặc thấp trong nhiễm khuẩn gram âm.

1.4.2. Cận lâm sàng.

** Các xét nghiệm cần thiết để chẩn đoán.*

- Na^+ bình thường, đôi khi cao (do mất nước) hoặc giảm (do bệnh nhân đái nhiều).

- K^+ thường giảm (có thể bình thường hoặc tăng nếu có suy thận).
- Dự trữ kiềm giảm < 15 mQq/l, pH máu giảm.
- Ceton (+) mạnh.
- ure, creatinin tăng (do suy thận chức năng).
- Clo máu bình thường hoặc tăng (do tái hấp thu tại ống thận).
- Khoảng trống Amion tăng
(khoảng trống Amion = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + $HC03^-$ + 17 thường < 3).
- Phốt phát huyết thanh tăng trong giai đoạn đầu khu chưa được điều trị, sau điều trị sẽ giảm.
- Huyết cầu tố tăng (do máu cô).
- Bạch cầu tăng (do nhiễm khuẩn hoặc máu cô).
- Triglycerid máu tăng nguyên nhân do thiếu insulin dẫn đến giảm lipoprotein lipase, mặt khác thiếu insulin dẫn đến tốc độ thanh lọc cuả lipid bị chậm lại và gan sẽ tăng sản xuất VLDL (Very Low Density lipoprotein).

** Điện tim:*
- Đoạn QT dài, sóng T dẹt, xuất hiện sóng Ự, ST hạ xuống (khi có hạ K^+ máu).
- Hình ảnh của thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim.

** Cấy máu, cấy nước tiểu (nếu nghi ngờ có sốt nghi nhiễm khuẩn huyết).*

** Các xét nghiệm đông máu.*

** Thử HCG (nếu nghi ngờ có thai).*

** Xquang tim phổi.*

1.5. Chẩn đoán.
- Dựa vào triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm đường máu, ceton máu tăng và ceton niệu (+).
- Có toan hoá máu pH giảm, dự trữ kiềm giảm.

1.6. Điều trị:

Nguyên tắc chung:
- Đưa ngay đường huyết xuống bình thường.
- Bồi phụ đủ nước và điện giải.
- Điều trị nguyên nhân dẫn đến hôn mê.
- Săn sóc đặc biệt:

. Cho ăn theo chế độ của đái tháo đường.

. Chống loét, chống nhiễm trùng.

. Khai thông đường thở, hồi sức tim mạch.

**** Chăm sóc bệnh nhân hôn mê:***
- Theo dõi M, HA, To, nhịp thở mỗi giờ/lần.
- Theo dõi số lượng nước vào, ra.
- Theo dõi đường huyết mỗi giờ/ lần để điều chỉnh lượng insulin đưa vào.
- Kali, pH máu, dự trữ kiềm để điều chỉnh toan- kiềm.

**** Insulin***: cần phải dùng insulin tác dụng nhanh.

+ Điều trị tấn công:

- Truyền tĩnh mạch insulin nhanh với liều 0,1 đơnvị/kg/1 giờ.
- Dung dịch kaliclurua 10% fa với NaCl 0,9% với liều 5 mmolkali/giờ

  NaCl 9% + insulin + kali (dd N- Ụ- K).
- Lấy tổng liều insulin của 4 giờ + 20 mmol (15 ml kaliclorua 10%) pha với 500 ml thanh huyết mặn 0,9% truyền tĩnh mạch cho đến khi đường máu về bình thường.

Đường máu giảm xuống đến 12 mmol/l cho truyền thêm dung dịch glucose 5% x 500 ml để tránh hạ đường huyết.

+ Điều trị duy trì:

- Khi đường máu xuống tới 8mmol/l, giảm liều insulin còn 1/2 so với ban đầu và tiếp tục truyền glucose 5%.
- Nếu đường máu giảm về bình thường, ngừng truyền và chuyển sang điều trị thông thường.

Sau một giờ phải xét nghiệm đường máu lại, điện giải đồ, pH, dự trữ kiềm để điều chỉnh liều insulin cho phù hợp.

**** Chống toan hoá máu:*** bằng truyền natri bicarbonat 1,25% hoặc 2,4% 500-1000 ml/24h.

Không nên truyền nabicar sớm vì nếu gây kiềm máu quá nhanh thì lượng oxy từ huyết sắc tố tới tổ chức ngoại vi sẽ bị giảm và gây tình trạng thiếu oxy tổ chức dẫn đến nhiễm toan càng nặng hơn.

Cần phải truyền đủ dịch dựa trên áp lực tĩnh mạch trung tâm (lượng dịch truyền chủ yếu là NaCl đẳng trương, ngoài ra còn cho Nabica, glucose 5%- lượng dịch truyền trong ngày có thể 5- 6 lít hoặc hơn nữa.

**** Bù đủ kali:***

Bù kali là một phần không nhỏ trong điều trị hôn mê do nhiễm toan ceton.Vì trong giai đoạn hôn mê bệnh nhân sẽ trong tình trạng mất nước và rối loạn điện giải (nhất là mất kali), mặt khác khi cho truyền insulin thì kali sẽ đưa hết vào tế bào lại càng làm cho thiếu kali một cách trầm trọng, dẫn đến rối loạn nhịp và nguy cơ tử vong (do rung thất). Tùy theo tình trạng thiếu kali để bù đủ với liều có thể cho từ 2- 3g kaliclorua/ lít dịch truyền trong một giờ.

**** Phosphat:***

Khi điều trị bằng insulin: insulin sẽ làm cho các tế bào thu nhận phosphat tăng lên, do đó sẽ dẫn đến giảm phosphat huyết tương, có thể cho truyền K2P04 với liều 20- 30 mQq hoặc cho uống, hoặc bơm qua sonde dạ dày.

**** Chống suy tim***: ouabain hoặc digoxin.

**** Chống nhiễm trùng***: có thể cho kháng sinh đề phòng bội nhiễm.[newpage]

2. Hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu.

2.1. Định nghĩa.

Hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu là một biến chứng cấp tính trong bệnh đái tháo đường, thường hay gặp ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 mất nước nhiều. Bệnh được biểu hiện bằng đường huyết tăng rất cao, áp lực thẩm thấu tăng cao > 320 mosm/l; pH máu > 7,2; tăng natri máu và không có nhiễm toan ceton.

2.2. Nguyên nhân và yếu tố thuận lợi.

- Do nhiễm khuẩn.
- Chấn thương hoặc phẫu thuật.
- Nôn nhiều, đi lỏng gây mất nước.
- Tai biến mạch não.
- Dùng thuốc lợi tiểu thải muối (lasix, hypothiazid).
- Corticoid, thuốc ức chế bêta, manitol, phenyltoin, thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc này có thể là tăng đường huyết và giảm tiết insulin.

2.3. Cơ chế bệnh sinh.

Thiếu insulin tương đối làm tăng đường huyết, đái nhiều thẩm thấu và suy thận chức năng do giảm thể tích máu càng làm cho đường huyết và áp lực thẩm thấu máu tăng cao.

Mặt khác giảm thể tích máu do mất nước sẽ làm tăng tiết aldosterol, giảm bài tiết natri theo nước tiểu dẫn đến tăng natri máu, pH máu và dự trữ kiềm bình thường.

Tất cả những yếu tố trên đều làm tăng thêm tình trạng mất nước và tăng áp lực thẩm thấu và đưa đến hôn mê.

2.4. Triệu chứng.

**** Lâm sàng:***

- Triệu chứng mất nước nặng do đái nhiều, khát nhiều, da khô nhăn nheo, mắt trũng.
- ý thức u ám, rối loạn tri giác và đi dần vào hôn mê.
- Vật vã hoặc co giật.
- Mất cảm giác hoặc vận động, mất phản xạ gân xương.
- Buồn nôn hoặc nôn, ỉa lỏng.
- Sốt có thể do nhiễm trùng hoặc do rối loạn điều hoà thân nhiệt.
- Nếu mất nước nặng sẽ dẫn đến máu cô và tắc mạch có thể xảy ra.

**** Cận lâm sàng:***

- áp lực thẩm thấu tăng > 320 mosm/l.
- Đường máu tăng cao 25 - 30 mmol/l.
- Tăng natri máu.
- Kali máu giảm, có thể phospho máu giảm.

- pH máu bình thường, dự trữ kiềm bình thường.
- Ựre, creatinin máu tăng.

2.5. Điều trị:

* Truyền dịch để bồi phụ đủ số lượng nước mất, dựa theo áp lực tĩnh mạch trung tâm, có thể cho > 10 lít/ngày.
- NaCl nhược trương 4,5‰, có thể truyền Ringerlactat.
- Có thể dùng glucose 5% để tránh nguy cơ hạ đường huyết (khi glucose máu giảm xuống 12 mmol/l).

* Insulin nhanh truyền tĩnh mạch như phác đồ điều trị nhễm toan ceton.
* Kali: cần truyền kali cùng với insulin với liều 10- 20 ml KCl 10% và NaCl 4,5% (dung dịch N- Ụ- K).

Theo dõi lượng nước vào ra, đường máu, áp lực thẩm thấu để điều chỉnh liều insulin hàng giờ cho đến khi bệnh nhân ổn định (đường máu, áp lực thẩm thấu máu) trở về bình thường và bệnh nhân tỉnh táo hoàn toàn.

* Điều trị suy tim nếu có, có thể cho Ặuabain hoặcDigoxin.
* Cho kháng sinh chống bội nhiễm.

Trong điều trị hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu, việc điều chỉnh rối loạn nước- điện giải rất quan trọng. Vì đường huyết có thể về bình thường khi bồi phụ đủ dịch và điện giải.

* Điều trị nguyên nhân gây bệnh.

3. Hôn mê do nhễm toan axit lactic.

3.1. Định nghĩa: nhiễm toan axit lactic là một bệnh nhiễm toan chuyển hoá nặng do tăng axit lactic trong máu.

Là một bệnh hiếm gặp, tỷ lệ tử vong cao, thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

3.2. Nguyên nhân:

- Do uống quá nhiều biguanid sẽ làm phân hủy qúa nhiều glycogen dẫn đến tăng axit lactic.
- Do thiếu oxy tổ chức: suy tim, các bệnh phổi phế quản mạn tính tắc nghẽn gây suy hô hấp, thiếu máu, sốc, chảy máu, mất máu...

3.3. Cơ chế bệnh sinh.

- Thiếu insulin sẽ làm giảm hoạt tính của men Piruvat hydrogenaza. Men này có tác dụng chuyển axit piruvic thành Acetyl CoA dẫn đến tăng tích lũy axit piruvic và chuyển thành axit lactic.
- Khi điều trị đái tháo đường bằng biguamid. Thuốc này có tác dụng ức chế lên chức năng bài tiết của thận đối với ion H cho nên sẽ làm rối loạn cân bằng oxy hoá- khử các Cofartor, là những chất mang H^+ (NADH: NAD^+). Do đó sẽ làm rối loạn hiện tượng đi qua màng tế bào của axit

piruvic, sẽ làm tăng chuyển hoá chúng thành axit lactic dẫn đến nhiễm toan chuyển hoá tăng axit lactic.

3.4. Triệu chứng.

**** Lâm sàng***: khởi đầu thường có tính chất đột ngột, hôn mê xảy ra rất nhanh, sau một vài giờ.

- Nôn nhiều, da nhợt nhạt, rối loạn ý thức, lơ mơ.
- Thân nhiệt giảm, huyết áp giảm, trụy tim mạch.
- Nhịp thở Kussmaul.
- Đái ít hoặc vô niệu.

**** Cận lâm sàng:***

- Đường máu tăng vừa phải.
- Tăng axit lactic (bình thường axit lactic 0,56 - 2,2 mmol/l).
- Dự trữ kiềm giảm, pH máu giảm.
- K^+ tăng khi có suy thận.
- Bạch cầu tăng.

3.5. Điều trị.

- Điều trị nguyên nhân gây nhiễm toan axit lactic.
- Thông khí tốt, phục hồi huyết áp và chống trụy tim mạch.

* Chống toan hoá máu:

Truyền Nabica với liều như sau:

HC03 = (25 mQq/l HC03 - HC03 đo được) x 0,5 (cân nặng tính bằng kg).

* Insulin nhanh truyền giống như liều điều trị hôn mê do nhiễm toan ceton.

* Điều trị suy tim bằng ouabain hoặc digoxin, nếu huyết áp tụt phải nâng huyết áp bằng các thuốc (dopamin, dobutrex).

* Bồi phụ nước và điện giải bằng truyền dung dịch THM đẳng 9‰, ringerlactat hoặc glucose 5%.

* Nếu có suy thận: lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

38. HỘI CHỨNG SUY GIÁP

1. ĐỊNH NGHĨA

Suy giáp là một hội chứng gồm các triệu chứng lâm sàng gây ra do hormon giáp giảm thấp trong máu.

Nguyên nhân suy giáp là do một tình trạng bệnh lý gây ra bất thường về cấu trúc và / hoặc chức năng tuyến giáp dẫn đén sự tổng hợp không đủ hormone giáp

Suy giáp nguyên phát thường gặp ở nữ trung niên.

Tần suất rất thay đổi tuỳ thuộc vào từng nghiên cứu, khoảng 1-2 /1000. Tần suất bệnh gia tăng theo tuổi. Tỉ lệ nữ mắc bệnh cao hơn nam từ 2 đến 8 lần.

Suy giáp dưới lâm sàng: bệnh nhân không có các triệu chứng lâm sàng rõ rệt. Biểu hiện cận lâm sàng thấy nồng độ hormone giáp trong máu trong giới hạn bình thường và nồng độ TSH tăng nhẹ.

2. NGUYÊN NHÂN

Có nhiều cách phân loại nguyên nhân:

- Suy giáp bẩm sinh, SG mắc phải.
- theo vị trí bệnh lý: Sg nguyên phát, thứ phát, đệ tam cấp.
- theo thới gian mắc bệnh: thoáng qua, vĩnh viễn…

Thường dùng cách phân chia theo vị trí bệnh lý

2.1. Suy giáp tiên phát:

2.1 Suy giáp nguyên phát:

do bệnh lý tại tuyến giáp gây giảm sản xuất H TG

- Viêm giáp : VG Hashimoto, VG xơ hoá Riedel,VG bán cấp, VG sau sanh…
- Thiếu Iode kéo dài.
- Do điều trị : sau điều trị bằng Iode đồng vị phóng xạ, phẫu thuật tuyến giáp, điều trị bằng thuốc kháng giáp tổng hợp ở bệnh nhân Basedow.
- Rối loạn tổng hợp hormone tuyến giáp bẩm sinh: do thiếu men một phần hay hoàn toàn.
- Dùng các thuốc có chứa iod kéo dài như Amiodaron, thuốc ho, thuốc cản quang.....
- Suy giáp bẩm sinh : Bất sản hay loạn sản tuyến giáp – do thiếu iod – do mẹ dùng thuốc KGTH trong thời gian mang thai …
- Do thuốc gây ức chế tổng hợp hormon tuyến giáp: thiocyanate, perchlorate, lithium (điều trị bệnh tâm thần), resorcinol (công nhân ngành dệt), ……..
- Bệnh lý toàn thân có thâm nhiễm tuyến giáp như hemochromatosis, amyloidosis, cystinosis, sarcoidosis, sleroderma…
-

2.2. Suy giáp thứ phát :

do gây giảm tiết TSH => tuyến giáp giảm thể tích và giảm sản xúât hormon giáp

Nguyên nhân do u tuyến yên, sau phẫu thuật tuyến yên, do tuyến yên bị phá hủy (Hội chứng Sheehan), bệnh lý thâm nhiễm…. Suy tuyến yên có thể toàn bộ hay thiếu đơn độc TSH.

2.3. Suy giáp đệ tam cấp: Rối loạn chức năng vùng hạ đồi gây giảm TRH => tuyến yên giảm TSH => tuyến giáp giảm sản xuất T3 T4

Do u, chấn thương, bệnh lý thấm nhuận, vô căn..

2.4. Đề kháng với hormone giáp

Trong đó chỉ có đề kháng hormone giáp chọn lọc tại mô ngoại vi mới gây suy giáp có bất thường ở thụ thể đối với T_4 ở tế bào.

3.SINH LÝ BỆNH

Giảm Hormon giáp gây tổn thương mô và giảm chuyển hoá

Da : do ứ đọng chất hyaluronic acid, là một mucopolysaccharide ưa nước dạng nhầy ở mô kẽ ở niêm mạc và các mô mềm gây ra hiện tượng phù niêm, phù cứng ấn không lõm.

Giảm tiết mồ hôi và tuyến bã nhờn nên da khô, nhám.

Cung lượng tim giảm khỏang 20 -30 % do giảm thể tích nhát bóp và nhịp tim nên vận tốc tuần hoàn giảm, giảm lượng máu đến mô ngoại vi (da lạnh), giảm nhịp tim. Sức cản mạch tăng lên do mạch ngoại vi co lại để dành máu cho các cơ quan nội tạng.

Thâm nhiễm cơ tim, tràn dịch màng ngoài tim, bóng tim to. Các men tim như Creatinin kinase, aspartate aminotranferase, và latate dehydrogenase tăng nhẹ kết hợp với sự thay đổi trên ECG (thường là chậm xoang, PR kéo dài, biên độ QRS, sóng P thấp).

Hô hấp: cơ hô hấp cũng thâm nhiễm, giảm hoạt động. Có hiện tượng phù niêm ở niêm mạc đường dẫn khí gây giảm thông khí phút, có thể tràn dịch màng phổi hai bên. Hậu quả giảm thông khí phế nang, ứ đọng CO2.

Dễ hạ đường huyết, giảm khối lượng protid cơ thể.

Tiêu hóa: cảm giác chán ăn và giảm nhu động ruột gây táo bón.

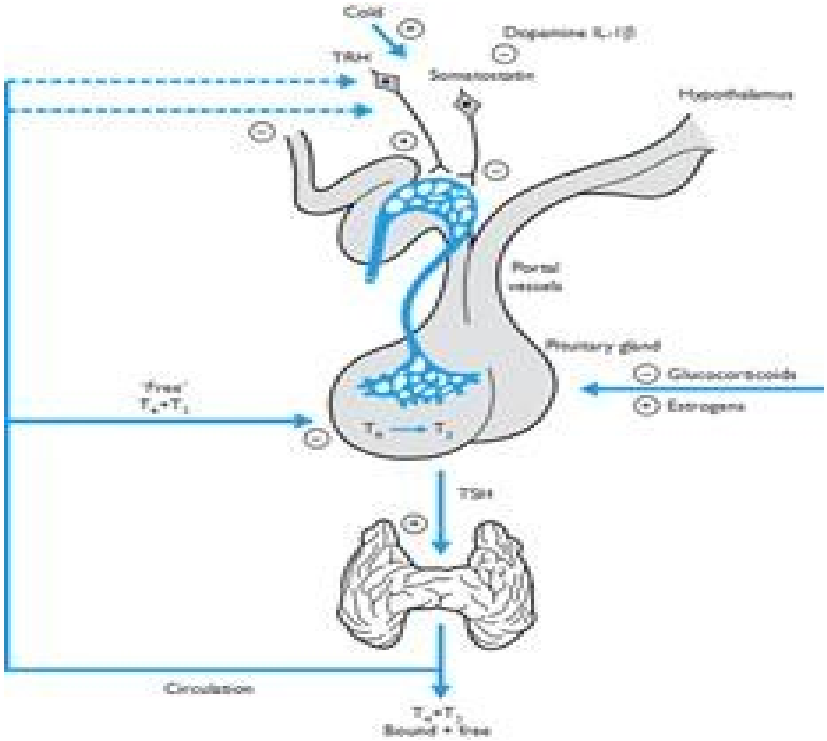
Hệ thần kinh TW: trì trệ các chức năng trí tuệ do giảm hoạt động não, ngủ nhiều. Thiếu oxy não mạn tính.

Hệ cơ: thâm nhiễm chất nhầy gây giả phì đại cơ, yếu cơ. Dẽ đau cơ khi hoạt động.

giảm CHCB, giam thân nhiệt.

- Tăng cân.
- Mỡ: giảm chuyển hoá mỡ nên tăng cholesterol và triglyceride máu => gây tình trạng xơ vữa mạch máu
- Thiếu máu đẳng sắc đẳng bào mức độ nhe do tuỷ giảm tạo máu. Do gan cần hormon giáp để chuyển Caroten thành vitamin A nên suy giáp da vàng do ứ đọng caroten.
- Ngưng phát triển xương dài, gây liền sụn và loạn sản đầu xương nếu xảy ra trước dậy thì.
- Gây suy sinh dục ở cà nam và nữ.

Điều hoà bài tiết hormon giáp



Bình thường tuyến giáp được điều hoà hoạt động bài tiết bởi TSH.
T3, T4 có tác dụng điều hoà ngược nồng độ TSH.
Suy giáp nguyên phát: tuyến giáp giảm sản xuất hormon giáp => nồng độ T4, T3 giảm trong máu kích thích tuyến yên tăng tiết TSH.
Nếu tuyến yên giảm tiết TSH do bệnh lý => tuyến giáp sẽ giảm kích thước và giảm hoạt động và giảm bài tiết T3, T4. Do đó nếu do nguyên nhân bệnh lýtuyến yên hay vùng dưới đồi thì đo nồng độ TSH giảm, T3 giảm, T4 giảm…
Nhiều loại thuốc cũng có tác dụng ức chế bài tiết TSH, cần chu ý trên bênh nhân bệnh lý nội khoa nặng có xử dụng Dopamin, Dobutamin và glucocorticoid.. có thể có TSH giảm, T3 giảm nhẹ, T4 bình thừong thì cần làm lại xét nghiệm khi tình trạng bệnh nội khoa ổn trước khi chẩn đoán suy giáp trên cao.

4. LÂM SÀNG

Yếu cơ	99%	Giảm trí nhớ	66 %
Da khô	97 %	Bón	61 %
Da nhám	97 %	Tăng cân	59%
Lethargy	91 %	Rụng tóc	57%
Nói chậm	91 %	Khó thở	55%

Phù mi mắt	90 %	Phù ngoại biên	55%
Sợ lạnh	89 %	Khàn giọng	52%
Giảm tiết mồ hôi	89 %	Chán ăn	45%
Da lạnh	83 %	Tâm thần	35%
Lưỡi to	82 %	Rong kinh	32%
Phù mặt	79%	Điếc	30%
Tóc khô	76%	Đau vùng trước ngực	25%
Da tái nhợt	67%		

(theo WILLIAM TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY 9 th)

- Biểu hiện lâm sàng của hôi chứng suy giáp rất thay đổi tuỳ thuộc vào nguyên nhân, thời gian mắc bệnh và mức độ nặng của bệnh.

Triệu chứng ban đầu thường mơ hồ, có thể chỉ có một triệu chứng đơn độc một triệu chứng bất thường mới xuất hiện gần đây trên người có tiền căn bệnh lý tuyến giáp.

Giai đoạn muộn có phù niêm và đầy đủ triệu chứng lâm sàng điển hình.

SUY GIÁP NGUYÊN PHÁT

Thường gặp nữ > 50 tuổi.

4.1. Triệu chứng da niêm:

Phù niêm toàn thân.

-Mặt tròn như mặt trăng, ít biểu lộ tình cảm.

- Trán có nhiều nếp nhăn trông già trước tuổi. Mi mắt phù, nhất là mi dưới.
- Gò má hơi tím và nhiều mao mạch dãn.
- Môi dày và hơi tím.
- Bàn tay, bàn chân dầy, các ngón to, thô. Đôi khi lòng bàn tay, bàn chân và da có màu vàng (do tăng caroten).
- Da tay, da chân lạnh, thô nhám, khô bong vảy.

Do các mô bị thâm nhiễm:

- > Lưỡi to, có dấu ấn răng.
- > dây thanh âm => khàn tiếng

-> niêm mạc vòi Eustache => ù tai, giảm thính lực.

-> niêm mạc mũi phù nề => ngủ ngáy

- da chân tay lạnh, thô nhám, thường khô bong vảy
- lòng bàn tay, bàn chân và da có màu vàng
- Lông, tóc khô, dễ rụng, móng tay, móng chân mủn, dễ gãy.

4.2. Triệu chứng giảm chuyển hóa:

- Sợ lạnh, thân nhiệt giảm, mặc áo ấm ngay cả mùa hè.

- Rối loạn điều tiết nước uống: uống ít, tiểu ít, có hiện tượng chậm bài niệu.
- Cân nặng thường tăng mặc dù ăn uống ít.
- Rối loạn nhu động ruột: táo bón kéo dài.
- Giảm tiết mồ hôi rất đáng chú ý.

4.3. Triệu chứng tim mạch :

-Nhịp đập thường £ 60 l/p (tim đập >60l/p không loại trừ suy giáp), HA tâm thu thấp.
- Có đau vùng trước tim hay cơn đau thắt ngực thực sư, khó thở gắng sức.
- Khám thấy mỏm tim đập yếu, diện tim rộng, tiếng tim nghe mờ nhỏ.
- Có thể tràn dịch màng ngoài tim.

4.4. Triệu chứng thần kinh - cơ:

-Teo cơ co rối loạn chuyển hóa protéin thường gạp, tuy nhiên do hiện tượng thâm nhiễm dạng nhầy ở cơ nên có hiện tượng giả phì đạicơ.
-Cảm giác duỗi cứng cơ, giảm PXGX. Kéo dài thời gian PX gân gót, hay bị vọp bẻ.

4.5. Triệu chứng tâm thần:

- Thường thờ ơ, chậm chạp, trạng thái vô cảm.
- Suy giảm các hoạt động cơ thể, hoạt động trí óc, hoạt động sinh dục.

4.6. Triệu chứng nội tiết:

- Bướu giáp có thể to hay không to.
- Rối loạn kinh nguyệt: thiểu kinh hay vô kinh,
- kèm chảy sữa hoặc hội chứng mất kinh - giảm bilido.

SUY GIÁP THỨ PHÁT

- không có bướu giáp lớn.
- lâm sàng thường không có phù niêm.
- triệu chứng thiếu máu rõ.
- kèm các biểu hiện suy thượng thận, suy sinh dục hay biểu hiện rối loạn tuyến nội tiết khác như vô kinh chảy sữa (tăng prolactin)..
- rất dễ bị hạ đường huyết
- có tiền căn bệnh lý tuyến yên, PT tuyến yên hoặc triệu chứng u tuyến yên chèn ép (TALNS, bán manh..)

5. CẬN LÂM SÀNG

5.1. Ảnh hưởng của sự thiếu hụt hormone tuyến giáp ở ngoại vi:

- CTM : thiếu máu đẳng sắc hay nhược sắc, hồng cầu bình thường hay lớn.
- Giảm CHCB < - 10% so với bình thường.
- Thời gian phản xạ gân gót kéo dài > 320ms.
- Cholestérol máu > 3g/l (300mg%).
- Lipide máu toàn phần tăng, triglycéride cũng tăng.
- Créatinine Phosphokinase (CPK) tăng > 70 UI/l.

5.2. Định lượng hormone giáp lưu hành:

- Nồng độ hormon giáp /máu : **giảm**

T3, T4, FT4, FT3 giảm

T_4 < 3mcg/dl.

T_3 < 80ng/dl (<1.2 nmol/l)

- Nồng độ TSH / máu : bình thường **0,1 – 4 mUI/ mL**

Suy **giáp TSH tăng => Suy giáp do bệnh lý tuyến giáp**

Suy giáp TSH giảm => Suy giáp do bệnh lý tuyến yên

5.3. Các xét nghiệm giúp chẩn đoán nguyên nhân:

a) Nồng độ Iode trong máu toàn phần:

- Nếu tăng chứng tỏ suy giáp có thể do quá tải Iode.
- Nếu giảm Iode toàn phần (giảm < 4 mcg%.) thường là do thiếu Iode.

b) Các kháng thể kháng giáp:

- Kháng thể kháng thyroglobuline > 1/2500 và kháng thể microsome > 1/50 cho phép nghĩ đến khả năng viêm giáp tự miễn.

c) Siêu âm tuyến giáp :

- Giúp đánh giá về kích thước và các bất thường về giải phẫu của tuyến.

d) Sinh thiết tuyến giáp qua chọc hút bằng kim nhỏ:

- Giúp phát hiện các bất thường về mặt mô học của tuyến giáp.

e) Độ tập trung iod 131

Chẩn đoán định type các rối loạn tổng hợp hormon giáp bẩm sinh.

f) XN Chẩn đóan SG thứ phát

- Test Quérido:***chẩn đoán nguyên nhân suy giáp tại tuyến giáp hay tại tuyến yên***
- CT scan tuyến yên: có u tuyến yên, hố yên rỗng, teo tuyến yên.
- đo hormon tuyến yên: Prolactin, ACTH, FSH, LH, TSH, GH.[newpage]

6. CHẨN ĐOÁN

6.1. Chẩn đoán xác định :

Dựa vào lâm sàng và cận lâm sàng.

1 - SG dưới lâm sàng: TSH tăng nhẹ, FT4 bt, FT3 bt.

2- Thể nhẹ : suy giáp nhẹ, tiềm ẩn, có rất ít triệu chứng lâm sàng.

3- Thể một triệu chứng nổi bật.

- Thiếu máu : có thể đi khám chuyên khoa huyết học lúc đầu vì thiếu máu. Thiếu máu đẳng sắc hay nhược sắc, sắt huyết thanh giảm. Nếu có hồng cầu lớn, dạng Biermer thì khá đặc hiệu, nhưng ít gặp.
- Thể cơ: cơ phì đại, kèm rối loạn trương lực cơ.
- Thể tiêu hoá: đại tràng khổng lồ, tá tràng khổng lồ (mega-dolichocolon, mega-duodenum); túi mật co bóp yếu, có thể có sỏi.
- Thể thần kinh –tâm thần: có nhiều triệu chứng thần kinh khác nhau, đặc biệt là tr/c tiểu não. rối loạn tâm thần kiểu trầm cảm, sảng hoặc lú lẫn.
- Thể phù : tràn dịch đa màng
- Thể tim mạch : tim lớn trong phù niêm có khi có biến chứng suy tim, đáp ứng tốt với hormon giáp.

6.2. Chẩn đoán phân biệt :

Nếu bệnh cảnh điển hình không cần chẩn đoán phân biệt.

Chẩn đoán phân biệt tuỳ theo trịêu chứng lâm sàng nổi bật khi bệnh cảnh suy giáp không điển hình.

Một số trường hợp cần phân biệt

1 -Hội chứng Down : bất thường về nhiễm sắc thể (trisomie 21) rất giống vẻ mặt suy giáp đặc biệt là ở trẻ em.

2 -Đái tháo đường giai đoạn cuối có biến chứng suy thận: bệnh nhân cũng có tình trạng chậm chạp, suy nhược, ăn uống kém, phù nề, da niêm nhợt.

3 -Hội chứng thận hư : bệnh nhân cũng có phù, da niêm nhợt. Nên đo hormon giáp tự do vì giảm albumin có thể gây giảm lượng hormon toàn phần .

4 - Tình trạng thiếu máu, dinh dưỡng kém.

6.3 Chẩn đoán nguyên nhân : Dựa vào bệnh sử và khám tuyến giáp

a) Nếu suy giáp không có bướu giáp :

- Tai biến điều trị : phẫu thuật, Iode đồng vị phóng xạ.
- Tuyến giáp lạc chổ , không có tuyến giáp (bất sản hay loạn sản tuyến giáp) : cần làm siêu âm, xạ hình vùng cổ, trung thất trên.
- Teo tuyến giáp có thể do viêm giáp tự miễn không có triệu chứng, diễn tiến từ từ (vô căn).

b) Nếu suy giáp có bướu giáp lớn :

- Rối loạn sinh tổng hợp hormone tuyến giáp bẩm sinh.
- Viêm giáp đặc biệt là viêm giáp Hashimoto.
- suy giáp do bệnh lý thâm nhiễm tuyến giáp..
- Rối loạn chức năng tuyến giáp do dùng thuốc hay có chất kháng giáp trong thức ăn.
- Do rối loạn chuyển hóa Iode thừa hay thiếu Iode.

MỘT SỐ NGUYÊN NHÂN SUY GIÁP:

1- Suy giáp vô căn: thường được coi như hậu quả do viêm tự miễn dạng teo.

2- Viêm giáp Hashimoto:

Suy giáp có tuyên giáp to, chắc như cao su, không đau.

Kháng thể kháng giáp tăng cao trong máu.

Có thể kèm bệnh tự miễn khác.

- Rất ít trường hợp viêm giáp hạt bán cấp , hay viêm giáp lympho bào bán cấp diễn tiến đến suy giáp vĩnh viễn, có thể chỉ suy giáp thoáng qua, tự giới hạn.

3- Tai biến do điều trị

-**Bằng iod đồng vị phóng xạ:** rất thường gặp, xảy ra sớm hay muộn tuỳ thuộc liều điều trị. Tỷ lệ suy giáp xuất hiện thêm 0.5 – 2% mỗi năm. Sau 10 năm > 50% các trường hợp điều trị sẽ suy giáp. Nên đo TSH để phát hiện b/chứng SG sớm.Thường gây suy giáp vĩnh viễn.

- D**o điều trị bằng phẩu thuật tuyến giáp**

tần suất thay đổi tuỳ phẩu thuật viên, tuỳ bệnh ly' bướu giáp.

- suy giáp thoáng qua và có thể hồi phục do tuyến yên tăng tiết TSH để bù trừ.
- suy giáp vĩnh viễn khi suy giáp kéo dài ít nhất 4-6 tháng sau phẩu thuật.

- Do dùng thuốc kháng giáp tổng hợp

thường hết suy giáp khi ngưng thuốc kháng giáp.Nếu Basedow đang điều trị thì thường thêm Levothyrox trong một thời gian hơn là ngưng thuốc.

4- Các bệnh xâm lấn tuyến giáp

Có nhiều bệnh xâm lấn vào tuyến giáp làm ảnh hưởng đến chức năng của tế bào tuyến giáp. Triệu chứng lâm sàng : suy giáp, tuyến giáp lớn và các triệu chứng của bệnh cơ bản như:

- Amyloidosis
- Sarcoidosis
- xơ cứng bì
- Lắng động sắt
- Viêm giáp xơ hoá…

5- . Đề kháng với hormone giáp

Do bất thường thụ thể của hormone giáp. Trong đó chỉ có đề kháng hormone giáp chọn

lọc tại mô ngoại vi mới gây suy giáp.

Đặc điểm lâm sàng: triệu chứng suy giáp thường nhẹ, kín đáo, khó phát hiện. Cận lâm sàng cho thấy cả TSH, hormone giáp đều tăng cao trong máu .

6-Rối loạn bẩm sinh trong sinh tổng hợp hormone:

Có năm giai đoạn trong quá trình sinh tổng hợp hormone giáp: giai đoạn bắt giữ iod, giai đoạn oxy hoá, giai đoạn ghép đôi, giai đoạn giải phóng hormone và giai đoạn khử iod. Đây là rối loạn có tính chất di truyền, thường kèm theo các dị tật khác. Suy giáp thường nặng và xãy ra rất sớm khi bệnh nhân còn trẻ.

7- BIẾN CHỨNG

HÔN MÊ SUY GIÁP

- Tương đối hiếm gặp.
- Là tình trạng bệnh lý nặng đe doạ tính mạng.
- Cần điều trị cấp cứu.
- Thường xảy ra ở vùng xứ lạnh, trên người lớn tuổi> 60 tuổi, nữ chiếm > 80% tr/hợp.
- Gặp ở những bệnh nhân suy giáp kéo dài không được điều trị, có thể có thêm nhiễm trùng hay bệnh lý cấp tính nặng.

CHẨN ĐOÁN HÔN MÊ SUY GIÁP

Chẩn đoán thường dựa trên tr/chứng LS

- Tiền căn có suy giáp ngưng điều trị, hay cường giáp đã điều trị bằng iod phóng xạ, phẫu thuật.. Hay không tiền căn gì.
- LS : . rối loạn tri giác mất định hướng, suy nghĩ lẫn lộn, chậm chạp, tâm thần..

. bị hạ thân nhiệt (32 – 350 C)

. có bệnh lý thúc đẩy (viêm phổi, nhiễm trùng, nhồi máu cơ tim, PT, bỏng, do một số thuốc. ..)

. Tìm thêm triệu chứng LS khác gợi ý suy giáp…

CLS: chỉ giúp chẩn đoán suy giáp

Đường huyết: thường giảm

Ion đồ (thường giảm Na máu)

CTM thiếu máu hồng cầu to..

Điện tâm đồ: chậm xoang, điện thế thấp..

Hormon giáp FT4, FT3 giảm thấp.

Hormon thượng thận: Nên đo cortisol máu, nếu giảm có thể do suy tuyến yên.

X quang ngực: bóng tim to, tràn dịch màng tim, màng phổi..
-Điều trị : ngay khi CĐ LS, không đợi CLS
Tiêm mạch LT4, hay LT3. Nếu không có thể dùng đường uống.
Nếu suy giáp chưa loại trừ được suy thượng thận :phải điều trị hormon thượng thận trước khi dùng hormon tuyên giáp
_Ủ ấm:tăng thân nhiệt từ từ, tránh truỵ mạch do tăng thân nhiệt quá nhanh.
-điều trị bệnh lý đi kèm..
- Tiên lượng :tử vong cao.

8. ĐIỀU TRỊ

- Ngoài số ít các trường hợp suy giáp do dùng thuốc kháng giáp thì suy giáp có thể hồi phục khi ngưng thuốc; còn đa số các trường hợp khác đều phải điều trị bằng hormone giáp trạng.

Điều trị suy giáp là một điều trị thay thế và suốt đời.

8.1. Các chế phẩm dùng trong điều trị suy giáp :

a) L- T4 là thuốc được ưu tiên chọn để điều trị suy giáp vì :
- Thời gian bán hủy dài (7 ngày) nên chỉ dùng duy nhất 1 lần vào buổi sáng.
- Vì yếu hơn L - T3 nên ít gây ra các tai biến tim mạch trong điều trị nhất là bệnh nhân > 60 tuổi hay có bệnh mạch vành.
- Có nhiều dạng trình bày nên dễ sử dụng hơn.

b) L - T3 ít dùng chủ yếu để điều trị hôn mê SG.

c) Trích tinh tuyến giáp (bột giáp đông khô) được trích từ tuyến giáp súc vật cũng được dùng, tuy nhiên do không được tinh khiết và chất lượng không hằng định nên dễ gây dị ứng và ít được ưa chuộng bằng L -T4.

d) Dạng hỗn hợp T4 -T3 : 4/1, 5/1, 7/1 không cho thấy nhiều ưu điểm hơn L - T4.

8.2. Liều lượng và cách theo dõi :

Trên người lớn : nên bắt đầu bằng liều nhỏ tăng dần : 25mcg/ngày L - T4 tăng dần mỗi 2 -3 tuần từ 25 - 50mcg cho đến khi tình trạng chuyển hóa trở lại bình thường.

Liều duy trì thường là từ 150 - 200mcg / ngày.

Trẻ em : 7.5mg/ kg/ ngày

Liều duy trì hiệu quả: TSH = 1.0 mU/mL và FT3, FT4 trong mức nửa trên giới hạn bình thường và lâm sàng không còn triệu chứng. Sau điều trị 4-6 tuần mới nên XN máu.

- Nếu bệnh nhân trẻ, suy giáp không nặng lắm và không có bệnh lý tim mạch kèm theo có thể bắt đầu ngay với liều 100mcg/ngày.
- Bệnh nhân trên 60 tuổi, nghi ngờ có bệnh lý mạch vành cần theo dõi triệu chứng thiếu máu cơ tim trên lâm sàng và ECG. Nếu có biểu hiện CĐTN hay ECG có dấu hiệu thiếu máu cục bộ thì chỉ nên cho liều thấp dưới liều duy trì 75 - 100mcg/ngày, nếu cần phải cho thêm thuốc dãn mạch vành. Trong trường hợp nặng có khi phải ngưng thuốc.

Trên lâm sàng và cận lâm sàng cần phải theo dõi :

- Cân nặng - PXGG
- Nhịp tim - Cholesterol máu
- Tình trạng táo bón - T4 - T3 - FT4L
- Đáp ứng linh hoạt - TSH

® Biểu hiện quá liều : nhịp tim nhanh, sụt cân nhanh, tiêu chảy, người nóng ấm là đã quá liều nên giảm bớt liều dùng.

- Phụ nữ có thai phải tăng liều điều trị trong thời gian mang thai .
- Trẻ em phải tăng liều thường xuyên theo cân nặng, phù hợp giai đoạn phát triển.
- Thời gian điều trị tuỳ thuộc nguyên nhân SG, thường điều trị suốt đời.

*** Levothyroxin: hormon T4 tổng hợp thích hơp nhất cho điều trị vì L-T4 chuyển thành T3 ở mô nên dùng L- T4 có thể có cả hai hormon.

Bán huỷ kéo dài nên uống một lần.

Hấp thu thuốc 65 –85 %, tại ruột. Hấp thu thuốc thay đổi theo thuốc của hãng bào chế.

-- Anh hưởng lên tác dụng thuốc:

- Giảm hấp thu: thức ăn có chất đâu nành và xơ, sắt, canxi, sucrafate, suy giáp nặng có phù niêm mạc ruột và liệt ruột, kém hấp thu, Phẫu thuật ruột non..
- Tăng thải: carbamazebin, phenytoin, rifampin, có thai, hội chứng thận hư, dùng estrogen..

*** LT3: liothyronin, hấp thu tốt qua tiêu hoá (95%).Bán huỷ ngắn (24 giờ) nên uống 2-3 lần mỗi ngày.Tác dụng mạnh gấp 3-4 lần so LT4 nên tăng độc tính trên tim, không dùng cho bệnh nhân có bệnh tim.

Dùng T3 khó đánh giá đáp ứng và không theo dõi được bằng CLS.

**** Thuốc hormon giáp tự nhiên: có thể gây dị ứng,tác dụng thuốc không ổn định, nồng độ hormon trong thuốc thay đổi, giá rẻ. Viên 100mg tương đương 100mcg T4 và 37,5mcg T3.

TÁC DỤNG PHỤ CỦA THUỐC HORMON GIÁP :

- nhức đầu
- Dị ứng thuốc, nổi mẩn da.
- cường giáp do quá liều hormon giáp: mất chất xương, tim nhanh, loạn nhịp tim…
- làm nặng tình trạng thiếu máu cơ tim tiềm ẩn.
- suy thượng thận cấp do không dùng corticoid trên suy thượng thận kèm suy giáp.

Tên thuốc	Hàm lượng	T1/2	Liều duy trì/ ngày	Uống /ngày
Levothyroxin sodium (Levothyrox)	Viên 0,05mg 0,1mg Ong 0,1mg/ml	7 ngày	0,1- 0,2 mg	1 lần
Liothyronin (Cytomel)	Viên 25mcg, 50mcg	1 ngày	25 –100mcg	2-3 lần
Liotrix (T4:T3 =4:1) (Euthyroid)	Viên 12,5 – 25 – 50 – 100mcg T4 và T3 tương ưng 1/4		0,1- 0,2 mgT4	1 lần
Bột TG đông khô	Viên		100mg – 200mg	1 lần

39. SUY THÙY TRƯỚC TUYẾN YÊN

I. ĐẠI CƯƠNG

Tuyến yên là tuyến quan trọng điều chỉnh sự hoạt động của các tuyến nội tiết khác gọi là tuyến tiếp nhận gồm tuyến thượng thận, tuyến giáp, tuyến sinh dục, tuyến vú...

Mặc khác tuyến yên được điều hòa hoạt động bởi vùng dưới đồi.

Một sự thừa hoặc thiếu hormon tuyến yên sẽ biểu hiện lâm sàng học bằng sự tăng hay giảm hoạt động của các tuyến đó, đây là hiện tượng Feed- Back. Tuyến yên có 2 thùy chính, thùy trước và thùy sau:

1. Thùy trước: Có 3 nhiệm vụ:

1.1. *Điều chỉnh sự phát triển cơ thể*: do STH (Somatohormone, Somatotropine, Somatotrope, hoặc GH: Growth hormon) tiết ra từ tế bào ưa acide. Sự tiết STH cũng được điều hòa bởi chất trung gian Somatomédine hoặc IGF-1 là chất được tiết ra từ gan, ruột, tụy.

1.2. *Điều chỉnh sự hoạt động của các tuyến đích*: nhờ

- TSH: điều chỉnh hoạt động tuyến của tuyến giáp (thyreotrope).

- ACTH: do tế bào ưa base tiết ra, điều chỉnh hoạt động tuyến thượng thận (corticotrope).

- Hormon sinh dục: LH, FSH (gonadotrope).

FSH: Follicule Stimulating Hormone, ở nam, phụ trách sự phát triển tinh hoàn, ống sinh tinh và sản xuất tinh trùng. Ở nữ, FSH kích thích nang trứng (De Graaf) phát triển.

LH: Lutéotrophin Hormone, ở nam, có tác dụng dinh dưỡng tế bào Leydig, kích thích bài tiết testostérone. Ở nữ, LH phối hợp với FSH làm nang De Graaf chín và chế tiết estrogene, LH có tác dụng làm rụng trứng và tạo hoàng thể, chế tiết progestérone và estrogène.

- Hormon tiết sữa: PRL (lactotrope): PRL được tiết gia tăng khi khi có thai, cho con bú, có stress. Tỉ PRL ở nữ tăng cao hơn ở nam gần 50%. Sự điều hòa tiết PRL chủ yếu là do ảnh hưởng kìm hãm của Dopamin. Một số thuốc đối kháng dopaminergique thường được dùng như thuốc tâm thần, thuốc băng dạ dày ruột cũng gây tăng tiết PRL quan trọng.

Bình thường: PRL < 25 ng/ml ở nữ, < 18 ng/ml ở nam.

1.3. *Tác dụng đến chuyển hóa cơ bản nhất là chuyển hóa đường*.

2. Thùy sau:

Chứa đựng hormon ADH (Vasopressin, Oxytocin), ADH được tiết ra từ vùng dưới đồi (hypothalamus).

II. NGUYÊN NHÂN

Suy tuyến yên có thể do nhiều nguyên nhân.

1. Phát triển / Cấu trúc:

- Tổn thương yếu tố chuyển vận.

- Loạn sản/bất sản tuyến yên.

- Khối thần kinh sọ não bẩm sinh, encephalocele.

- Rỗng tuyến yên tiên phát.

- Rối loạn hypothalamus bẩm sinh (loạn sản vách ngăn-thị, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Laurence-Moon-Biedl, hội chứng Kallmann).

2. Chấn thương:

- Phẫu thuất cắt lọc.

- Chiếu tia xạ.

- Thương tổn ở đầu.

3. Khối u:

- Adenome tuyến yên.

- U ngoài tuyến yên (meningioma, germinoma, ependymoma, glioma).

- Nang Rathke.

- U sàn sọ hầu (craniopharyngiome).

- Hypothalamic hamarthoma, gangliocystoma.

- Lymphoma, leukemia.

- Meningioma.

4. Thâm nhiễm / Viêm:

- Hemochromatosis.

- Viêm tuyến yên tế bào lympho.

- Sarcoidosis.

- Histiocytosis X.

- Viêm tuyến yên dạng hạt.

5. Tổn thương mạch máu:

- Thiếu máu tuyến yên.

- Liên quan đến thai nghén: nhồi máu trong ĐTĐ, hoại tử tuyến yên sau sinh (Sheehan).

- Bệnh tế bào Sickle.

- Viêm động mạch.

6. Nhiễm trùng:

- Nấm: histoplasmosis.

- Ký sinh trùng: Toxoplasmosis.

- Lao.

- Pneumocystis carinii.

III. LÂM SÀNG

1. Lâm sàng suy thùy trước tuyến yên:

Ngược lại với cường chức năng tiên phát của tiền yên, thông thường là cường một loại hormon, trong suy tiền yên thông thường là suy toàn thể. Biểu hiện lâm sàng ưu thế là rối loạn tăng trưởng, dậy thì, rối loạn chức năng sinh dục. Nói chung biểu hiện lâm sàng của suy tiền yên phụ thuộc vào loại hormon tuyến yên bị thiếu hoặc không có.

Thiếu GH là nguyên nhân làm giảm sự phát triển cơ thể.

Thiếu Gonadotropin nguyên nhân của rối loạn kinh nguyệt và vô sinh ở đàn bà và giảm chức năng sinh dục và mất dục tính thứ phát ở nam giới.

Thiếu TSH và ACTH thường phát triển sau một tiến trình suy tuyến yên. Thiếu TSH ở trẻ em sẽ làm chậm phát triển và có biểu hiện suy giáp ở cả trẻ em và người lớn.

Thiếu ACTH sẽ đưa đến suy tuyến thượng thận.

Thiếu PRL giảm tiết sữa.

Sau đây là các biểu hiện lâm sàng của suy thùy trước tuyến yên:

1.1. *Bệnh nhi tính*:

Tồn tại ở người lớn tuổi, các triệu chứng tinh thần và tình dục của trẻ em, chiều cao của người bệnh phụ thuộc vào tuổi của họ vào lúc bị suy tuyến yên. Nếu phát sinh lúc nhỏ, bệnh nhân sẽ lùn, nếu phát sinh ở tuổi thành niên, chiều cao gần bình thường hoặc bình thường.

1.2. *Hội chứng phì sinh dục*:

- Béo phì mặt trước cổ, gáy không bị.

- Mập ở ngực, bụng và các gốc chi.

- Da mịn và mềm.

- Sinh dục: ở trẻ chậm hoặc không phát triển thể lực, ở thiếu niên không dậy thì, ở người lớn, đàn bà mất kinh, rụng lông, vô sinh. Đàn ông liệt dương, bộ phận sinh dục trẻ con, bộ phận sinh dục phụ nữ ít phát triển.

- Triệu chứng do u chèn.

1.3. *Bệnh Simonds*:

- Nguyên nhân: do suy toàn bộ tuyến yên, chủ yếu là do suy thùy trước. Hội chứng suy nhiều tuyến do giảm hormon thùy trước tuyến yên.

- Lâm sàng:

+ Dấu chức năng: suy nhược, mỏi mệt, thường buổi chiều mệt nhiều hơn buổi sáng). Rối loạn sinh dục. Thỉu (lipothymie) do giảm HA và giảm đường máu.

+ Dấu thực thể: xanh; teo da và phần phụ thuộc; giảm tính chất sinh dục (liệt dương, mất kinh, mãn kinh không có phừng mặt); giảm HA. Dấu hiệu do u tuyến yên chèn: nhức đầu, nhức sau hốc mắt, giới hạn thị trường.

- Cận lâm sàng:

+ CTM: thiếu máu; Glucose máu giảm; Na^+ máu giảm, K^+ máu tăng.

+ Suy thyrotrope: T3, T4 giảm, TSH cực nhạy giảm (hoặc bình thường).

+ Suy gonadotrope: Testostérone, Oestradiol giảm, FSH, LH giảm.

+ Suy corticotrope: Cortisone, ACTH giảm, test Synacthene (ACTH) dương tính.

+ Xét nghiệm phân biệt suy vùng dưới đồi (hypothalamus) hay suy tại tuyến yên:

Test TRH, Test LH-RH, LVP, dương tính nếu nguyên nhân suy tại hypothalamus, âm tính nếu nguyên nhân tại tuyến yên.

+ Đo PRL huyết tương.

+ Test TRH: tiêm TM 200-400 µg TRH, rồi đo PRL ở thời điểm 0’, 30’, 60’, 120’. Kết quả bình thường: PRL tăng < 60 ng/ml ở nữ, < 80 ng/ml ở nam.

1.4. *Sheehan*: hoại tử tuyến yên sau sinh, triệu chứng nhẹ hơn rất nhiều. Khởi đầu triệu chứng này rất nhanh sau sinh, dấu báo hiệu là không chảy sữa, lông mu không mọc (sau khi cạo), hoặc rụng, không có kinh trở lại, không đỏ phừng mặt, không ra mồ hôi. Các triệu chứng đầy đủ thường xuất hiện sau một thời gian dài với teo da, mất màu da, suy nhược với tất cả dấu chứng suy tiền yên.

1.5. *Cận lâm sàng*:

Chẩn đoán sinh hoá của suy tuyến yên cho thấy các hormon đều ở mức thấp. Ví dụ FT4 thấp với TSH thấp gợi ý là suy giáp thứ phát. Tương tự testosterone thấp mà không có gia tăng gonadotropin gợi ý giảm năng tuyến sinh dục do suy tuyến yên giảm tiết gonadotrophin.

Bảng: *Test chẩn đoán suy tuyến yên.*

Hormon	Test	Mẫu máu	Diễn giải kết quả
GH	- Test dung nạp insulin: điều hoà insulin (0,05-0,15 U/kg TM) - GHRH test: 1 µg/kg TM - Test L-Arginin 30 g TM trên 30 phút - Test L-Dopa 500 mg uống	- Đo Glucose, GH: 30, 0, 30, 60, 120 phút - Đo Gh: 0, 15, 30, 45, 60, 120 phút - Đo Gh: 0, 30, 60, 120 phút - Đo Gh: 0, 30, 60, 120 phút	Glucose < 40 mg/dl Gh > 3µg/L - Đáp ứng bình thường nếu Gh >3 µg/L - Đáp ứng bình thường nếu GH > 3 µg/L - Đáp ứng bình thường nếu GH > 3 µg/L
Prolactin	Test TRH: 200-500 µg TM	Đo TSH và PRL	Prolactin BT > 2 µg/L và tăng khi Prolactin >200% liều cơ bản
ACTH	- Test dung nạp Insulin: Insulin thường 0,05-0,15 U/kg TM - Test CRH: 1 µg/kg TM lúc 8 g - Test Metyrapone: Metyrapone 30 mg/kg lúc nửa đêm - Test kích thích ACTH: ACTH 1-24 (Cosyntropin) 0,25 mg TB hay TM Test ACTH liều thấp: ACTH 1-24 (Cosyntropin) 1 mg TM. Test kích thích ACTH trong 3 ngày: 0,25 mg ACTH 1-2 (Cosyntropin) TM mỗi 8 giờ/ngày	- Đo glucose và cortisol 30, 0, 30, 60, 90 phút - Đo ACTH và cortisol: 0, 15, 30, 60, 90 - Đo 11 deoxycortisol và cortisol lúc 8 giờ Đo cortisol và aldosterone 0, 30, 60' Đo cortisol 0, 30, 60'	Glucose < 40 mg/dl Cortisol tăng > 7-20 µg/dl - ACTH cơ bản tăng 2-4 lần và đạt tối đa 20-100 pg/ml, Cortisol > 20-25 µg/dl - Cortisol HT < 4 µg/dl đến đáp ứng đầy đủ Đáp ứng cortisol BT > 21µg/dl, và đáp ứng aldosterone > 4 ng/dl trên cơ bản Cortisol > 21 µg/dl Cortisol > 21 µg/dl
TSH	Đo FT3,F T4, TSH Test TRH: 200-500 µg TM	Test cơ bản Đo TSH, PRL: 0, 20, 60'	FT3, F T4, TSH thấp TSH tăng > 5 mU/l, trừ phi hormon giáp gia tăng
LH, FSH	- LH, FSH, testosteron, estrogen	Test cơ bản	LH, FSH tăng ở phụ nữ mãn kinh. Testosteron

	- Test GnRH: GnRH 100µg TM	Đo LH, FSH 0, 30, 60’	thấp khi Lh, FSH thấp. Phần lớn ở người trưởng thành, LH tăng đến 10 IU/l. Và LH tăng 2 IU/L. Đáp ứng BT là thay đổi
Nhiều loại hormon	Test kết hợp tiền tuyến yên: GHRH (1 µg/kg) CRH (1 µg/kg), GnRH (100 µg), TRH (200 µg)	Đo GH, ACTH, cortisol LH, FSH, TSH -30, 0, 15, 30, 60, 90, 120’	Đáp ứng phóng thích hormon riêng rẽ hay kết hợp phải tăng

2. Hội chứng suy thùy sau:

2.1. *Nguyên nhân*: Do thiếu ADH (do viêm tuyến yên tự miễn) hoặc do tổn thương vùng dưới đồi-tuyến yên.

2.2. *Biểu hiện lâm sàng*: là bệnh đái tháo nhạt.

- Triệu chứng lâm sàng: xảy ra thường đột ngột.

+ Tiểu nhiều: thể tích nước tiểu 8-10 lít/24 giờ. Trong vài trường hợp, tiểu nhiều có thể đạt tới 15-20 lít hoặc không nhiều lắm, nhưng hình thái nước tiểu rất đặc thù: nhạt giống như nước lã.

+ Uống nhiều: uống nhiều xảy ra sau khi tiểu nhiều, để bù số lượng nước mất đi do tiểu nhiều. Nếu không uống nước, bệnh nhân rất khó chịu, có khi có hiện tượng mất nước cấp: sốt cao, khó thở, buồn nôn, nôn, có khi mê sảng, vì thế uống nhiều trong ĐTN có 3 đặc tính đặc thù: không nhịn được, uống không thấy chán và uống liên tục.

Uống cả ngày lẫn đêm, bệnh nhân phải thức dậy vì khát.

Nếu cố gắng không uống nước vẫn đi đái nhiều, nhưng lại chịu ảnh hưởng của tinh chất hậu não thùy, tiêm tinh chất thùy sau tuyến yên, sẽ giảm số lượng nước tiểu (test điều trị bằng ADH) hoặc bằng dDAVP. Thường không ảnh hưởng thể trạng nhiều.

+ Các triệu chứng khác: mạch tăng nhanh, huyết áp hạ.

2.3. *Cận lâm sàng*:

+ Nồng độ thẩm thấu nước tiểu thấp < 200 mosm/l.

+ Độ thẩm thấu huyết tương tăng.

+ Na^+ máu tăng (> 142 mM/l).

+ ADH huyết tương thấp.

+ Tỉ trọng nước tiểu thấp < 1,005.

+ Protein niệu (-), Glucose niệu (-).

+ Test dDAVP: Tiêm tĩnh mạch 4µp hay 2µp dDAVP (p < 50kg) mỗi 2 giờ, theo dõi mạch, HA, thể tích nước tiểu, độ thẩm thấu nước tiểu. Nếu thể tích nước tiểu giảm và thẩm thấu nước tiểu tăng, ĐTN trung ương hoặc dưới đồi.

+ Test hạn chế nước: Nếu thể tích nước tiểu giảm và độ thẩm thấu nước tiểu tăng: uống nhiều tiên phát.

Nếu thể tích nước tiểu và độ thẩm thấu niệu không thay đổi đái tháo nhạt do ADH, sau đó tiêm dDAVP, nếu thể tích niệu và độ thẩm thấu không thay đổi thì ĐTN do thận.

CẬN LÂM SÀNG BỔ SUNG

- X quang sọ não để xem hố yên: Hốc xương hàm và trán rộng ra, sọ dày, không đều, nhất là phần ngoài. Hố yên có thể rộng ra, hoặc sâu hơn, các đường vách không rõ, mõm góc yên bị mỏng đi, có hình mõm chim.

- Scanner sọ não.

40. BỆNH ADDISON

(SUY THƯỢNG THẬN MẠN TÍNH)

Suy thượng thận mạn (bệnh Addison) là tình trạng tuyến thượng thận giảm tiết toàn bộ các hormon của mình (chủ yếu là các hormon của vỏ thượng thận, glucocorticoid, aldosterol, androgen).

1. Nguyên nhân.

+ Lao thượng thận là nguyên nhân hay gặp ở các nước nghèo, lạc hậu.

+ Rối loạn tự miễn (quá trình tự miễn dịch có thể phá hủy nhiều tổ chức như tuyến tụy, tuyến giáp...).

+ Di căn ung thư, nhiễm nấm, giang mai...

+ Do thuốc chống đông dẫn đến xuất huyết thượng thận.

+ Tắc động mạch thượng thận (do thai nghén, chấn thương).

+ Rối loạn đông máu.

+ Phẫu thuật cắt cả hai tuyến thượng thận.

+ Bệnh SIDA.

2. Cơ chế bệnh sinh.

+ Giảm aldosteron (hormon chuyển hoá khoáng) sẽ dẫn đến giảm khả năng giữ ion Na+ tại ống t hận, giảm đào thải K+. Na+ trong máu đưa đến giảm thể tích máu lưu hành, giảm huyết áp và cung lượng tim.

+ Giảm tiết cortisol (hormon chuyển hoá đường) sẽ dẫn đến giảm dự trữ glucogen tại gan, giảm tăng sinh đường dễ gây hạ đường huyết, giảm huy động và sử dụng mỡ (bệnh nhânthường gầy sút cân), giảm huyết áp, giảm bạch cầu N, tăng bạch cầu ái toan và bạch cầu lympho (L).

+ Giảm tiết androgen (hormon sinh dục): dẫn đến teo tinh hoàn hoặc buồng trứng, vô kinh, lãnh cảm ở nữ giới hoặc bất lực sinh lý ở nam giới.

+ Tăng MSH tại trong lớp nhú của da và niêm mạc gây xạm da.

3. Triệu chứng.

3.1. Lâm sàng:

+ Mệt mỏi (vô lực): là triệu chứng xuất hiện sớm nhất và làm cho bệnh nhân rất bi quan. Mệt ngày tăng dần làm cho bệnh nhân ngại việc, không muốn ăn. Nữ rối loạn kinh nguyệt, mất kinh, nam giới thường bị bất lực sinh lý.

+ Gầy sút cân: nguyên nhân do mất nước và rối loạn điện giải, ăn kém, rối loạn hấp thu hoặc do giảm dự trữ mỡ.

+ Xạm da: có thể xạm từng vùng hoặc lan khắp toàn thận, là triệu chứng có sớm và rất có giá trị trong chẩn đoán. Thường xạm ở những vùng kín như núm vú, lưỡi, lợi, môi, thắt lưngquần, mặt sau cánh tay, các nếp gấp ở bàn tay..., móng tay có thể xẫm màu. Nguyên nhân của xạm da là do melanin bị tích tụ lại trong lớp nhú của da và niêm mạc. Da xạm giốngmàu chì, đây là triệu chứng có giá trị trong chẩn đoán.

+ Huyết áp: thường thấp, có thể hạ huyết áp tư thế.

+ Mạch nhỏ khó bắt, tiếng tim mờ.

+ Có thể có cơn hạ đường huyết.

+ Buồn nôn, nôn, đau bụng, có thể có triệu chứng viêm dạ dày mạn tính.

+ Nhức đầu, giảm trí nhớ, hay quên.

3.2. Cận lâm sàng:

+ Thiếu máu đẳng sắc, máu cô, hematocrit tăng do mất nước.

+ Bạch cầu giảm, bạch cầu đa nhân trung tính giảm, tăng bạch cầu lympho và bạch cầu ái toan.

+ Giảm Na+, tăng K+ máu, tăng canxi máu.

+ Tăng urê, creatinin nguyên nhân có thể do máu tới thận giảm dẫn đến suy thận chức năng.

+ Đường máu thấp.

+ Điện tâm đồ: điện thế thấp.

+ X quang tim-phổi: trên phim chụp thẳng tim nhỏ như hình giọt nước.

+ X quang ổ bụng: có thể thấy nốt vôi hoá ở thượng thận (có thể gặp trong lao).

+ Cortisol huyết tương giảm.

+ Aldosterol máu và nước tiểu giảm, androgen giảm.

+17- cetosteroid nước tiểu/24h giảm.

+ 17- hydroxycortico-steroid nước tiểu/24h giảm.

+ Xét nghiệm đặc hiệu để chẩn đoán: nghiệm pháp kích thích bằng ACTH (nghiệm pháp Thorn):

- Ngày thứ nhất: lấy nước tiểu 24h định lượng 17-cetosteroid và 17-hydrocortico- steroid.

Ngày thứ hai: lấy máu đếm bạch cầu E (bạch cầu ái toan). Sau đó truyền ACTH 25 đơn vị pha với 500- 1000 ml thanh huyết mặn 0,9% với tốc độ 3 đơn vị / giờ / truyền liên tục / 8-

10 h. Sau khi truyền hết dịch đếm lại số bạch cầu ái toan.

- Lấy nước tiểu 24 h để định lượng 17-cetosteroid và 17-hydroxycortico-steroid.

- Kết quả:

. Người bình thường: bạch cầu ái toan giảm 70-90%, 17-cetosteroid tăng trên 50%,

17-hydroxycortico-steroid tăng trên 200%.

. Trong bệnh Addison: bạch cầu ái toan và steroid nước tiểu không thay đổi.

4. Điều trị.

* Nguyên tắc chung:

+ Chế độ ăn:

- Tăng protid và glucid.

- Ăn tăng muối 10-20g/24 giờ.

+ Điều trị nguyên nhân.

+ Chống nhiễm khuẩn.

+ Đưa đường huyết về bình thường bằng chế độ ăn và truyền dịch.

+ Nâng huyết áp về bình thường.

+ Hạn chế ánh nắng mặt trời vì càng làm cho xạm da tăng thêm.

* Điều trị cụ thể:

+ Hydrocortison (cortisol) 10-20mg/24 giờ hoặc prednisolon 10-20mg/24 giờ (nên uống vào lúc no sau khi ăn).

+ Cho các thuốc làm tăng tổng hợp protid: nerobol 10-20mg/24 giờ, hoặc dùng testosterol 25mg tiêm bắp thịt 2 lần/1 tuần.

+ Điều trị nguyên nhân: cho thuốc chống lao (nếu có lao), cho kháng sinh (nếu có nhiễm khuẩn).

41. TĂNG HOẠT VỎ THƯỢNG THẬN

I. HỘI CHỨNG CUSHING

Sự gia tăng mạn tính hormon glucocorticoid do nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra hội chứng Cushing. Nguyên nhân thường gặp nhất của hội chứng Cushing là do thuốc. Các nguyên nhân khác là do rối loạn ở tuyến yên, thượng thận hoặc do sự tiết ACTH lạc chỗ. Danh từ bệnh Cushing để chỉ hội chứng Cushing do tuyến yên tăng tiết ACTH.

1. Sinh lý bệnh:

1.1. *Bệnh Cushing*:

Sự tăng tiết ACTH xảy ra từng đợt ngẫu nhiên gây ra sự tăng tiết cortisol không còn tuân theo nhịp điệu trong ngày. 90% trường hợp bệnh Cushing gây ra do u tuyến của tuyến yên.

Sự tiết ACTH không thể bị ức chế được bởi nồng độ glucocorticoid sinh lý, vì thế dù nồng độ glucocorticoid tăng cao, ACTH vẫn tiết ra đưa đến sự tăng tiết glucocorticod mạn tính, nồng độ ACTH cao cả ngày lẫn đêm, từng đợt.

Ngoài ACTH, u còn có thể tăng tiết β LPH, β endorphin. Sự tiết ACTH và cortisol không tăng thêm khi có stress. Nồng độ cortisol tăng cao cũng ảnh hưởng đến sự tiết TSH, GH và gonadotropin và gây ra những triệu chứng toàn thân.

Trong bệnh Cushing cũng có cả sự tăng tiết androgen từ tuyến thượng thận, DHEA, DHEA sulfat, androstenedion cũng tăng và được chuyển thành dihydrotestosteron ở mô ngoại vi gây các biểu hiện nam hóa ở phụ nữ.

1.2. *Hội chứng tiết ACTH lạc chỗ*:

Do u không thuộc tuyến yên tổng hợp và tiết ra các chất ACTH có đặc tính sinh học, cũng có u tiết β LPH, β endorphin và cả ACTH không có hoạt tính, có thể u tiết ACTH và tiết CRH hoạt tính không rõ. Các u thường gây tiết ACTH lạc chỗ là: ung thư biểu mô tế bào nhỏ ở phổi, u carcinoid ở phổi, u tuyến ức, ruột, tụy, buồng trứng, u tủy thượng thận.

Sự tiết ACTH và cortisol trong trường hợp này thường cao hơn trong bệnh Cushing nhiều và cũng liên tục hơn, tuy nhiên các triệu chứng điển hình của hội chứng Cushing lại ít gặp vì sự tăng tiết cortisol xảy ra nhanh và bệnh nhân kém ăn, ngoài ra còn có các biểu hiện khác của bệnh ác tính.

1.3. *U tuyến thượng thận*:

U tuyến thượng thận tăng tiết cortisol tự phát, tuyến yên sẽ bị ức chế và sự tiết ACTH giảm, do đó phần tuyến thượng thận bình thường bên còn lại sẽ teo. Các nghiệm pháp gây ảnh hưởng lên trục hạ khâu não-tuyến yên như ức chế bằng dexamethason liều cao hoặc metyparon đều không gây đáp ứng gì trên u tuyến thượng thận.

U tuyến của tuyến thượng thận thường chỉ tiết cortisol.

Ung thư biểu mô tuyến thượng thận tiết nhiều loại hormon thượng thận và cả tiền chất của nó.

2. Lâm sàng:

Các triệu chứng đã được mô tả đầy đủ ở phần Triệu chứng học "Hội chứng tăng và giảm hoạt vỏ thượng thận": mập phì trung tâm, thay đổi ở da (da teo, mỏng, dễ bầm máu, vết nứt da), rậm lông, tăng huyết áp, rối loạn sinh dục, rối loạn thần kinh tâm lý, yếu cơ, loãng xương, sỏi thận, khát và tiểu nhiều.

3. Cận lâm sàng: Các xét nghiệm để chẩn đoán hội chứng Cushing.

3.1. *Nghiệm pháp ức chế bằng Dexamethason qua đêm kết hợp đo cortisol trong nước tiểu (nghiệm pháp tầm soát)*:

Uống 1mg Dexamethason lúc 23h, 8h sáng hôm sau đo cortisol máu; đồng thời tính lượng nước tiểu 24h và đo lượng cortisol tự do trong đó. Nếu cortisol máu giảm dưới 3 µg/dL vào 8h sáng hôm sau là bình thường. Nếu cortisol máu sáng hôm sau giảm hơn 5 µg/dL rất khó chẩn đoán là hội chứng Cushing, nếu kết hợp thêm cortisol tự do trong nước tiểu bình thường có thể loại bỏ hội chứng Cushing. Nếu 2 kết quả bất thường có thể chẩn đoán hội chứng Cushing sau khi loại các nguyên nhân làm sai kết quả.

3.2. *Đo cortisol tự do trong nước tiểu*:

Bình thường 90-100 µg trong nước tiểu 24h. Tăng trong hội chứng Cushing.

3.3. *Khảo sát sự thay đổi nhịp điệu trong ngày*:

Trong hội chứng Cushing có sự tăng tiết cortisol cả sáng lẫn chiều, tuy nhiên khó phát hiện tình trạng này vì cả ACTH và cortisol đều thường tiết thành từng đợt. Nếu bệnh nhân không có stress, nồng độ cortisol huyết thanh 7 µg/dL lúc 24h được xem là đặc hiệu cho hội chứng Cushing.

3.4. *Nghiệm pháp ức chế bằng Dexamethason liều thấp*:

Ngày đầu hứng nước tiểu 24h, đo cortisol tự do và 17-OH corticosteroid và đo cortisol máu lúc 8h. Ngày thứ hai và thứ ba cho bệnh nhân uống Dexamethason 0,5mg mỗi 6h. Ngày thứ ba lượng nước tiểu 24h, đo như trên; 8h sáng ngày thứ tư đo cortisol máu.

Bình thường: 17-OH corticosteroid trong NT 24h < 4mg, cortisol trong NT 24h < 25µg, cortisol máu < 5 µg/dL.

II. CƯỜNG ALDOSTERON NGUYÊN PHÁT

1. Nguyên nhân: Có 5 thể bệnh chính:

- U tuyến tiết aldosteron.

- Cường aldosteron vô căn.

- Tăng sản thượng thận nguyên phát một bên.

- Cường aldosteron đáp ứng với glucocorticoid.

- Ung thư biểu mô thượng thận tiết aldosteron.

2. Lâm sàng:

- Triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, bệnh nhân như cảm thấy yếu mệt; nặng hơn gây nhức đầu, hồi hộp, uống nhiều, tiểu nhiều, tiểu đêm và dị cảm. Bệnh nhân thường đến khám vì các triệu chứng của hạ kali máu và tăng huyết áp.

- Triệu chứng thực thể: tăng huyết áp từ nhẹ đến nặng, đáy mắt giai đoạn I, II; giảm kali nặng có thể có hạ áp tư thế không kèm tim đập nhanh vì giảm độ cảm nhận của thụ thể áp lực. Khi kiềm máu nặng có thể có triệu chứng như hạ calci máu (Chvostek, Trousseau).

3. Cận lâm sàng:

Kali máu giảm trong trường hợp điển hình, Natri máu hơi tăng, rối loạn dung nạp glucose.

4. Chẩn đoán:

4.1. *Tầm soát*: Nên tầm soát cường aldosteron nguyên phát khi có hạ kali máu có kèm tăng huyết áp, và đa số là tăng huyết áp đề kháng điều trị.

4.1.1. Kali máu: Tránh ăn nhiều kali và ngưng thuốc lợi tiểu ít nhất 3 tuần. 20% bệnh nhân có kali máu bình thường hoặc ở giới hạn thấp của bình thường.

4.1.2. Đánh giá hệ thống renin-angiotensin-aldosteron: Đo hoạt tính renin huyết tương bất kỳ (PRA): giảm trong cường aldosteron nguyên phát.

Đo nồng độ aldosteron trong huyết tương (PAC) lúc 8h sáng sau ít nhất 4h nằm nghĩ và ăn đầy đủ muối vào mấy hôm trước.

Nếu PAC/PRA > 30 và PAC > 20 ng/mL: cường aldosteron nguyên phát với độ nhạy 90%, độ đặc hiệu 91%.

4.1.3. Nghiệm pháp Captopril: Uống 25mg Captopril sáng, 2h sau lấy máu thử, bệnh nhân ở tư thế ngồi.

Bình thường: PAC giảm, PRA tăng.

Cường aldosteron nguyên phát: PAC và PRA không đổi. PAC/PRA > 50, PAC > 15 ng/dL.

4.2. *Xác định chẩn đoán*:

Dùng nghiệm pháp ức chế aldosteron bằng NaCl uống hay truyền tĩnh mạch để xác định aldosteron trong nước tiểu và huyết tương không bị ức chế được.

4.2.1. Nghiệm pháp ức chế bằng NaCl uống: Ăn muối liều cao trong 3-4 ngày, bổ sung KCl 40-200 mEq/ngày. Ngày sau cùng lấy nước tiểu 24h đo aldosteron, natri, creatinin. Nếu Natri nước tiểu > 200 mEq/L và aldosteron nước tiểu > 10-14 µg thì giúp chẩn đoán xác định.

4.2.2. Nghiệm pháp truyền tĩnh mạch NaCl: Nhịn đói qua đêm, nằm; truyền tĩnh mạch 2l dung dịch NaCl 0,9%. Sau đó đo aldosteron huyết tương (PAC). Chẩn đoán xác định khi PAC > 10 ng/mL.

III. CƯỜNG VỎ THƯỢNG THẬN SINH DỤC

1. Nguyên nhân:

1.1. *Cường vỏ thượng thận*: Tăng sản, u tuyến, ung thư biểu mô.

1.2. *Tăng sản thượng thận bẩm sinh do thiếu men*:

Enzyme hydroxylase P450C21, P450C18, P450C17, P450C11β.

Men 3 β hydroxysteroid dehydrogenase (3β HSD).

2. Lâm sàng:

Triệu chứng thay đổi tùy theo bệnh lý khởi đầu từ lúc còn bào thai, sơ sinh, trẻ em hay người lớn. Thường nghĩ đến chẩn đoán cường vỏ thượng thận sinh dục khi có tăng huyết áp, hạ kali máu kết hợp với rậm lông, thiểu kinh, mụn trứng cá và nam hóa.

2.1. *Ảnh hưởng từ bào thai*:

Thai nam: ít triệu chứng, chỉ có phì đại bộ phận sinh dục.

Thai nữ: nam hóa bộ phận sinh dục.

2.2. *Ảnh hưởng trên trẻ nhỏ*: Sụn tăng trưởng cốt hóa sớm nên trẻ ngưng tăng trưởng chiều cao sớm.

Bé trai: da bìu có nhiều nếp nhăn, sậm màu.

Bé gái: có triệu chứng nam hóa, rậm lông, cơ bắp phát triển; da dày, nhiều mồ hôi, mụn trứng cá; giọng khàn; âm vật lớn.

2.3. *Ảnh hưởng tuổi dậy thì*:

Trẻ nam: dậy thì sớm, mọc lông mu, dương vật lớn nhưng tinh hoàn nhỏ, không có tinh trùng và hoạt động phóng tinh.

Trẻ nữ: vú không phát triển, tử cung nhỏ, buồng trứng nhỏ, không có kinh.

2.4. *Ảnh hưởng trên người lớn*:

Nam giới: không có triệu chứng đặc hiệu.

Nữ giới: triệu chứng thay đổi từ giảm nữ tính với kinh thưa, ít hoặc tắt kinh. Vú teo, vô sinh (không rụng trứng). Nếu nặng sẽ có triệu chứng nam hóa: mọc râu mép, cằm; lông nhiều hơn ở tay, bộ phận sinh dục; da nhờn, giọng khàn; âm vật lớn, môi lớn phì đại.

3. Cận lâm sàng:

- 17-cetosteroid trong nước tiểu 24h tăng. Nam > 20 mg/24h (bình thường < 5mg); nữ > 14 mg/24h (bình thường < 3mg).

- Dehydroepiandrosteron sulfat trong huyết tương và trong nước tiểu tăng.

- Testosteron trong huyết tương và trong nước tiểu tăng.

IV. ĐIỀU TRỊ

1. Cushing:

1.1. *Điều trị bệnh Cushing*:

1.1.1. Phẫu thật: Phương pháp điều trị bệnh Cushing tốt nhất là phẫu thuật. Đối với phẫu thuật viên có tay nghề cao, vi phẫu thuật tuyến yên bằng đường tiếp cận xuyên qua xương bướm đạt thành công đến 80%, tử vong hiếm, tai biến khoảng 2%.

1.1.2. Xạ trị: Chiếu xạ với các hạt nặng có tỉ lệ thành công 80% nhưng đòi hỏi kỹ thuật rất cao nên không được áp dụng rộng rãi. Xạ trị theo kiểu cũ chỉ thành công 15-20%. Trước kia để điều trị bệnh Cushing ta hay dùng phương pháp cắt bỏ tuyến thượng thận 2 bên nhưng phương

pháp này chỉ dùng khi phương pháp trên không thành công vì nó kém hiệu quả và có thể đưa đến hội chứng Nelson (u tuyến của tuyến yên tăng thể tích sau khi cắt tuyến thượng thận 2 bên).

1.1.3. Các thuốc ức chế tiết cortisol:

- Ketoconazol được sử dụng nhiều, có tác dụng trên hầu hết bệnh nhân, ít tác dụng phụ. Liều hiệu quả 400-500 mg/ngày chia 2 lần uống. Thuốc có thể gây độc cho gan nhưng ít khi nặng.

- Metyparon 2 g/ngày cùng với Aminoglutethimide 1 g/ngày (uống chia 4 lần). Hai thuốc này đắt, có thể làm rối loạn tiêu hóa và làm tăng ACTH sau khi dùng lâu.

- Mitotan 3-6 g/ngày. Đáp ứng chậm sau hàng tuần, hàng tháng; có thể gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy, buồn ngủ, mẫn đỏ da, suy thượng thận.

- Reserpin, Bromocriptin, Cyproheptadin, Valproat natri trước đây cũng được dùng để ức chế ACTH nhưng chỉ một số ít bệnh nhân đáp ứng.

1.2. *U tiết ACTH lạc chỗ*:

Điều trị tận gốc là cắt bỏ u, nếu u ác tính và đã di căn xa không thể mổ được thì dùng các thuốc kể trên để ngăn sự gia tăng cortisol.

1.3. *U tuyến thượng thận*:

Chủ yếu là phẫu thuật. Trường hợp K biểu mô tuyến thượng thận, nếu còn sót lại sau mổ thì dùng Mitotan để ức chế sự tổng hợp cortisol.

2. Cường Aldosteron nguyên phát:

2.1. *U tuyến tiết aldosteron*:

Cắt bỏ thượng thận 1 bên nơi có u tuyến.

Cần điều trị tình trạng hạ kali máu trước phẫu thuật bằng Spironolacton.

Tốt hơn là cắt bỏ thượng thận qua nội soi.

2.2. *Tăng sản thượng thận nguyên phát một bên*:

Cũng đáp ứng tốt với điều trị phẫu thuật như trường hợp u tuyến.

2.3. *Cường aldosteron vô căn*:

Tăng huyết áp không giảm sau điều trị phẫu thuật tuy hạ kali máu có thể cải thiện, do đó phương pháp điều trị thích hợp trong trường hợp này là nội khoa:

- Ăn lạt < 100 mEq Na^+ mỗi ngày.

- Giữ cân nặng lý tưởng, cữ rượu, tập thể dục đều đặn.

- Spironolacton: điều trị tăng huyết áp, liều đầu 200-300 mg/ngày; giảm dần đến 100 mg/ngày khi huyết áp và kali máu cải thiện.

- Amiloride cũng có hiệu quả nếu bệnh nhân không dung nạp Spironolacton. Nếu huyết áp không giảm sau khi dùng liều đầy đủ, có thể dùng thêm thuốc ức chế calci, ức chế men chuyển hoặc lợi tiểu.

2.4. *Cường aldosteron đáp ứng với corticoid*:

Glucocorticoid với thay đổi liều từ liều sinh lý đến liều dược lý có thể kiểm soát được huyết áp và tình trạng hạ kali. Tuy nhiên Spironolacton cũng có hiệu quả tương tự và về lâu dài an toàn hơn glucocorticoid.

2.5. *K biểu mô thượng thận tiết aldosteron*:

- Điều trị phẫu thuật. Nếu sau phẫu thuật còn sót lại tổ chức K thì điều trị bằng Mitotan.

- Nếu u tiết cortisol có thể dùng Ketoconazol.

- Nếu u tiết qúa nhiều aldosteron có thể dùng Spironolacton.

3. Cường vỏ thượng thận sinh dục:

3.1. *K biểu mô thượng thận*:

Phẫu thuật. Nếu không thực hiện được thì dùng Mitotan.

3.2. *Tăng sản tuyến thượng thận*:

Hydrocortison liều gấp 1-1,5 lần lượng hydrocortison tiết ra mỗi ngày (10-13mg) cho mỗi mét vuông cơ thể. Hoặc có thể ước lượng 10-26 mg Hydrocortison/ngày; hoặc Dexamethason 0,5-1 mg/ngày.

Liều được chỉnh theo 17-cetosteroid trong nước tiểu, DHEA trong huyết tương và nồng độ các tiền chất của cortisol.

Nếu có triệu chứng mất muối: Syncortyl 1 mg/kg tiêm bắp hoặc liều duy trì 9α-Fluorohydrocortison 25-50µg/ngày.

42. VIÊM TUYẾN GIÁP

1. Đại cương:

Viêm tuyến giáp là một nhóm bệnh gây tổn thương tuyến giáp có thể do nhiễm trùng hoặc quá trình viêm xảy ra trên tuyến giáp bình thường. Bệnh cảnh lâm sàng cận lâm sàng, diễn tiến khác nhau tuỳ theo nguyên nhân gây bệnh. Viêm tuyến giáp xơ hoá có thể diễn tiến rất nặng, viêm tuyến giáp lympho thường dẫn đến suy giáp, viêm tuyến giáp bán cấp luôn luôn lành hẳn.

2. Các loại viêm tuyến giáp:

2.1. *Viêm tuyến giáp cấp*:

Bệnh ít gặp, xảy ra do nhiễm trùng tuyến giáp, với vi khuẩn như: tụ cầu vàng, liên cầu, E.Coli, vi khuẩn kỵ khí, samonella... có khi với cả BK, với nấm như actinomyces, cá biệt với ký sinh trùng như Echinococcus.

+ Lâm sàng: Trường hợp do vi trùng thường, gây hội chứng nhiễm trùng, tại giáp có biểu hiện như một abces với nóng, đỏ, sưng, đau, đau có thể lan lên tai, chẩm, hàm.

+ Cận lâm sàng:

Công thức máu có bạch cầu tăng cao, đa nhân chiếm ưu thế.

Siêu âm giáp thấy vùng giảm âm (hypoechogene).

Xạ hình giáp thấy vùng không bắt giữ iode.

Chọc dò thấy mủ.

T3, T4, TSH bình thường.

Không có kháng thể.

2.2. *Viêm tuyến giáp bán cấp (De Quervain hoặc Crile)*:

Nguyên nhân do virus như virus quai bị, Coxsacki, E.C.H.O, adenovirus. Bệnh thường xảy ra trên người có HLA BW 35.

+ Lâm sàng: Thường có triệu chứng cảm cúm trước đó.

Chẩn đoán dựa trên các triệu chứng đau từ giáp lan ra, tuyến giáp lớn, ban đầu một bên sau đó lan ra toàn giáp, sờ thấy mật độ tuyến giáp chắc, đau, hạch không lớn.

Toàn thân có sốt nhẹ, đau cơ, suy nhược. Có 1/2 số trường hợp có biểu hiện nhiễm độc giáp.

+ Cận lâm sàng:

Hội chứng viêm khi xét nghiệm, với VS tăng, bach cầu bình thường hoặc tăng nhẹ.

Xạ hình thấy giảm hoặc mất tập trung iode.

Hormon giáp bình thường hoặc tăng nhẹ (phóng thích do mô giáp bị huỷ hoại).

TSH bình thường hoặc thấp.

Không có kháng thể.

+ Tiến triển: Thường lui bệnh tự nhiên sau 6 tuần, có khi lâu lơn. Cũng có trường hợp gặp suy giáp thoáng qua.

2.3. *Viêm tuyến giáp không đau (viêm tuyến giáp im lặng)*:

Khá thường gặp, nhất là ở phụ nữ sau sinh (5-7% các trường hợp thai nghén).

+ Lâm sàng: Bướu giáp chắc, không đau. Dấu nhiễm độc giáp vừa, không có lồi mắt.

+ Cận lâm sàng:

VS bình thường hoặc tăng nhẹ.

Hiện diện kháng thể kháng giáp với chuẩn độ thấp.

Hormone giáp tăng, TSH giảm.

Xạ hình giáp không bắt giữ iode.

+ Tiến triển: Lành tự nhiên sau 2-4 tháng, ít khi chậm hơn. Suy giáp thoáng qua khá thường gặp. Có thể tái phát một nhiễm độc giáp rất lâu sau đó. Bướu giáp có thể tồn tại lâu dài.

+ Ghi chú: Viêm tuyến giáp không đau rất giống với viêm tuyến giáp bán cấp, chỉ khác nhau triệu chứng đau, một điểm khác nữa viêm tuyến giáp im lặng là tự miễn bệnh. Lạm dụng idoe có thể gây biểu hiện tương tự, phân biệt dựa vào iode máu, iode niệu bình thường trong viêm giáp im lặng.

2.4. *Viêm tuyến giáp lympho (Hashimoto)*:

Là bệnh tự miễn, trên các đối tượng thuộc nhóm HLA B8, DR3. Thâm nhiễm giáp với lympho và tương bào, với những nang giáp bị phá huỷ bên cạnh những nang giáp tăng sản. Diễn tiến mạn tính có thể dẫn đến suy giáp.

+ Lâm sàng: Bướu giáp lớn lan toả, mật độ chắc, giới hạn rõ, không đau, hạch lân cận không lớn. Biểu hiện bình giáp, có khi nhanh chóng dẫn đến suy giáp (suy giáp ở người trưởng thành + bướu giáp lớn = Hashimoto). Có khi biểu hiện nhiễm độc giáp thoáng qua.

+ Cận lâm sàng:

Hiện diện kháng thể kháng thyroglobuline, kháng thể kháng microsome tuyến giáp, kháng thể kháng peroxydase.

Định lượng hormon giáp bình thường hoặc thấp với TSH tăng. Rất hiếm nhưng có thể T3, T4 tăng kèm TSH giảm trong giai đoạn nhiễm độc giáp.

Xạ hình giáp có hình lốm đốm không đồng nhất.

VS bình thường hoặc tăng nhẹ.

+ Tiến triển: Rất thay đổi, có khi tồn tại bệnh cảnh bướu giáp bình giáp, có khi dẫn đến suy giáp với tuyến giáp teo nhỏ.

+ Lưu ý:

- Hiện diện kháng thể kháng giáp không chỉ riêng Hashimoto, còn có trong bệnh Basedow.

- Tỷ lệ lớn suy giáp ở người lớn kèm teo tuyến giáp có nguyên nhân viêm giáp Hashimoto mà giai đoạn khởi phát đã bị bỏ qua.

- Hashimoto có thể phối hợp với những bệnh khác như suy thượng thận, buồng trứng, đái tháo đường. Hoặc bệnh bạch biến, Biermer; hoặc thương tổn mắt kiểu Basedow (hiếm).

2.5. *Viêm tuyến giáp hoá sợi (Riedel)*:

Bệnh hiếm, chưa rõ nguyên nhân, tiến triển nặng.

+ Lâm sàng: Bướu giáp cứng như đá, ban đầu khu trú, sau lan toàn tuyến giáp. Sự xơ hoá lan rộng đến các cơ ở cổ, cơ quan lân cận gây cảm giác bó chặt cổ, khó nuốt, khó thở. Bệnh có thể phối hợp xơ hoá sau màng bụng, trung thất, sau hốc mắt, tuyến lệ.

+ Cận lâm sàng: T3,T4, TSH bình thường, VS bình thường, độ tập trung iode phóng xạ giảm.

+ Tiến triển: Tử vong không tránh khỏi, điều trị duy nhất là phẫu thuật, nhưng khả năng phẫu thuật rất hạn chế.

Bảng: *Phân biệt các loại viêm giáp*

	Cấp	Bán cấp	Im lặng	Hashimoto	Riedel
Đau	+++	+++	0	0	0
Giáp	Abces	Rất chắc	Chắc	Rất chắc	Cứng như đá
Dấu toàn thân	++	++	0	0	0
FT3, FT4	BT	BT hoặc ↑	BT hoặc ↑	BT hoặc ↓	BT
TSH	BT				

1. NHIỄM ĐỘC KỊCH PHÁT VÀ HÔN MÊ DO SUY GIÁP

1. Cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát.

1.1. Khái niệm:

Cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát hay còn gọi là cơn bão tuyến giáp (thyrotoxic storm)-một biến chứng tương đối hiếm, chiếm tỷ lệ khoảng 1-2% trong số bệnh nhânnhiễm độc hormon tuyến giáp phải nhập viện, là một thể nặng của cường tuyến giáp do sự giải phóng T3, T4 vào máu với nồng độ cao và đột ngột dẫn đến mất bù của nhiều cơ quanđích. Cơn có tỉ lệ tử vong cao (20-50%).

Tuy việc chẩn đoán và điều trị bệnh nhân Basedow đã được cải thiện một cách đáng kể, nên số trường hợp bị bão giáp đã giảm trong thập kỷ gần đây, tuy vậy vẫn còn nhiều trường hợp có cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát bị bỏ qua không được chẩn đoán kịp thời trên lâm sàng.

Cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát chủ yếu gặp ở bệnh nhân Basedow, song có thể gặp ở cả bệnh nhân bướu nhân có nhiễm độc hoặc các nguyên nhân hiếm gặp khác.

1.2. Yếu tố thuận lợi gây cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát:

+ Nhiễm trùng, nhiễm độc.

+ Phẫu thuật tuyến giáp hoặc bên ngoài tuyến giáp.

+ Chấn thương.

+ Hạ đường huyết.

+ Sinh đẻ ở phụ nữ.

+ Sờ nắn mạnh lên tuyến giáp.

+ Chấn thương tâm lý.

+ Ngừng thuốc kháng giáp tổng hợp đột ngột.

+ Điều trị bằng 131I.

+ Toan hoá do tăng xê ton ở bệnh nhân đái tháo đường.

+ Tắc, nghẽn đường thở .

+ Đột qụy não.

1.3. Cơ chế bệnh sinh:

Cơ chế bệnh sinh của cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát đến nay chưa hoàn toàn sán g tỏ. Tuy vậy có 2 cơ chế nói chung đóng vai trò quan trọng.

+ Cơ chế thứ nhất liên quan đến việc tăng một cách đột ngột hormon tuyến giáp do được giải phóng từ các nang tuyến giáp vào máu. Ví dụ như bệnh nhân bị phẫu thuật hoặc kíchthích mạnh, kéo dài đối với tuyến giáp, tương tự như vậy cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát xuất hiện theo cơ chế này khi bệnh nhân điều trị bằng phóng xạ 131I hoặc ngừng đột ngột thuốc kháng giáp tổng hợp.

+ Cơ chế thứ 2 liên quan đến việc tăng đột ngột hormon tuyến giáp tự do đã có sẵn. Hiện tượng này xuất hiện khi khả năng gắn kết của các protein huyết thanh đối với hormon tuyếngiáp giảm đi đáng kể, ví dụ khi nhiễm trùng như viêm phổi, viêm bể thận- thận.

Cũng có trường hợp cơn nhiễm độc giáp xảy ra lại không có tăng nồng độ T3, T4 một cách đáng kể, ví dụ như sự kết hợp nhiễm độc hormon giáp nặng với hôn mê tăng xê ton do đáitháo đường gây ra cơn bão giáp. Vì vậy một số trường hợp gây khó khăn trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân nhiễm độc hormon tuyến giáp mức độ nặng có biến chứng với bệnhnhân có cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát.

1.4. Lâm sàng:

+ Cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp có thể xảy ra từ từ một vài giờ hoặc một vài ngày, song biểu hiện lâm sàng thì thường rầm rộ.

+ Sốt cao, có thể lên tới 39- 40oC.

+ Buồn nôn, nôn, vã mồ hôi, da nóng ẩm, xung huyết, ỉa lỏng dẫn đến rối loạn nước và

điện giải, có thể vàng da rất nhanh.

+ Bệnh nhân có thể đau bụng lan toả, gan to, lách to, thay đổi chức năng gan, gan có thể mềm do ứ trệ hoặc hoại tử tế bào gan.

+ Bồn chồn, luôn trong tình trạng hưng phấn không ngủ, có thể loạn thần cấp sau đó vô lực, mệt lả, teo cơ nhanh, có thể giả liệt cơ, thậm chí hôn mê.

+ Nhịp tim nhanh, đa số là nhịp xoang, dễ xuất hiện cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất, có thể có các rối loạn nhịp: ngoại tâm thu, loạn nhịp hoàn toàn, cá biệt có thể suy tim ứ trệ, huyết áp thấp, có thể trụy mạch hoặc sốc tim.

1.5. Cận lâm sàng:

+ Nồng độ hormon tuyến giáp: T3, T4 tăng, ngoại trừ trường hợp cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát xảy ra ở bệnh nhân có hôn mê tăng xê tôn do đái tháo đường,trường hợp này thường có T3 thấp hoặc bình thường. Tình huống đó chẩn đoán rất khó khăn còn gọi là “nhiễm độc cùng tồn tại” (coexistent thyrotoxicosis) mặc dù biểu hiện lâm sàng của cơn bão giáp là hiển nhiên.

+ Độ tập trung 131I của tuyến giáp tăng.

+ Đường máu tăng mức độ vừa phải ở người trước đó không có đái tháo đường tụy, có thể do sự giải phóng insulin bị ức chế.

+ Số lượng bạch cầu ở máu ngoại vi có thể tăng mức trung bình không phải do nhiễm trùng trong khi có chỉ số khác của huyết học lại bình thường.

+ Hầu hết nồng độ các chất điện giải bình thường, ngoại trừ nồng độ canxi tăng nhẹ do tác dụng của hormon tuyến giáp lên quá trình hấp thu xương.

+ Do gan có thể bị tổn thương nên nồng độ SGOT, SGPT, bilirubin tăng.

+ Nồng độ cortisol có thể tăng giống như trong một số tình huống chấn thương tâm lý cấp tính, còn dự trữ adrenalin lại giảm sút do cơ chế tự miễn dịch. Nếu sự thiếu hụt adrenalin không xảy ra thì sự dự trữ của nó có thể tăng.

1.6. Điều trị cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát:

Nếu cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát không được chẩn đoán và điều trị kịp thời, tích cực thì tỉ lệ tử vong tới 75% các trường hợp, ở bệnh nhân cao tuổi tới 100%.

Mục đích của điều trị cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát bao gồm:

+ ức chế sự hình thành hormon tuyến giáp:

- PTU: liều 600-1200mg/ngày chia đều 200mg/4 giờ cho bệnh nhân uống hoặc bơm qua sonde dạ dày .

- Methimazole: 120mg/ngày chia 20mg/4 giờ.

+ ức chế sự giải phóng hormon từ tuyến giáp:

- Dùng iodine dưới dạng dung dịch lugol 1% x 10 giọt/lần x 3 lần/ngày. Hoặc NaI:

1-2 gam/24h tiêm tĩnh mạch.

- Líthium carbonate cũng có tác dụng chống lại sự phóng thích hormon tuyến giáp.

+ ức chế thần kinh giao cảm:

- Propranolol liều120-240mg/ngày chia 20-40 mg/mỗi 4-6 giờ uống, trường hợp nặng có thể tăng tới 60-120mg/mỗi 4-6 giờ.

Nếu có rối loạn nhịp như cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất có thể dùng propranolol đường tĩnh mạch song cần được theo dõi trên monitoring. Liều tiêm tĩnh mạch ban đầu 0,5-

1 mg/10-15 phút; mức độ nặng và cần thiết có thể tăng lên 2-3 mg/10-15 phút kéo dài trong nhiều giờ trong khi chờ đợi tác dụng của thuốc qua đường uống.

- Nếu có chống chỉ định với propranolol như co thắt phế quản, suy chức năng thất trái nặng có thể thay thế bằng diltiazem 30-60mg/mỗi 4-6 giờ hoặc reserpine 2,5-5mg/mỗi 4 giờ,tiêm bắp (nên thử test với reserpine 1mg và theo dõi chặt chẽ huyết áp trước khi dùng liều điều trị); hoặc guanethidine 30-40mg/mỗi 6 giờ bằng đường uống.

Cần nhớ rằng cả hai loại thuốc trên đều có thể gây hạ huyết áp và ỉa lỏng.

+ Điều trị bổ trợ:

Hydrocortisol hemisuccinat: 50 mg tiêm tĩnh mạch/6 giờ /lần hoặc cho uống prednisolon 40- 60 mg/ngày.

+ Điều trị triệu chứng và các biểu hiện nguy kịch:

- Nếu bệnh nhân sốt cao: đắp khăn ướt, chườm đá, dùng acetaminophen (acetamol) uống hoặc đặt viên thuốc đạn. Tránh dùng aspirine vì aspirine dễ gắn với thyroglobulin làm T4 sẽđượ c giải phóng, hậu quả là T4 tự do lại cao thêm.

- Nước-điện giải: truyền tĩnh mạch chậm các dung dịch mặn, ngọt ưu trương 4-5 lít/ngày, thêm kali nếu cần.

- An thần: tốt nhất là phenobarbital ngoài tác dụng an thần nó còn tăng sự thoái biến của T4, T3 ở ngoại biên, khử hoạt tính của T4 và T3.

- Dinh dưỡng: cho ăn qua đường miệng hoặc sonde dạ dày.

+ Điều trị các biểu hiện nguy kịch: nếu có suy tim cho digitalis, lợi tiểu, ôxy liệu pháp.
Theo dõi chức năng hô hấp, đặt nội khí quản khi cần thiết, loại trừ các yếu tố tác động nhất lành iễm khuẩn.

+ Điều trị đề phòng cơn tái phát dùng 131I trong 2 tuần.

Bảng 4.15. Tổng hợp các biện pháp điều trị cơn b·o giáp.

Mục đích và thuốc sử dụng	Liều lượng và cách dùng
+ *ức chế tổng hợp hormon:* - PTU - Methimazole	200mg/cứ 4 giờ uống hoặc đặt qua sonde. 20 mg/cứ 4 giờ uống hoặc đặt qua sonde.
+ *ức chế giải phóng hormon:* Iodine	Dung dịch lugol, KI: 10 giọt/lần x 3 lần/ngày, NaI: 1g/24h tĩnh mạch.
+ *ức chế thần kinh giao cảm:* Propranolol	20- 40mg/ cứ 4- 6 giờ 0,5- 1mg/cứ 10-15 phút (TM)

+ *Điều trị bổ trợ:* Hydrocortisol	100mg/cứ 8 giờ (300mg/ngày) tĩnh mạch.
+ *Điều trị triệu chứng và các biểu hiện nguy kịch:* - Hạ sốt, bù nước, điện giải, dinh dưỡng, an thần. - Điều trị suy tim.	- Chườm đá, acetaminophen, HTN 5%, điện giải, vitamin, phenobarbital, kháng sinh. - Digoxin, lợi tiểu, ôxy.
+ *Dự phòng tái phát.*	- Điều trị nguyên nhân, dùng phóng xạ 131I x 2 tuần.

Bảng 4.16. Cấp cứu cơn bướu giáp bằng kết hợp thuốc với các biện pháp kỹ thuật.

Mục đích và biện pháp

+ Loại bớt hormon ra khỏi máu:

- Lọc huyết tương (plasmapheresis).

- Thẩm phân màng bụng.

- Truyền huyết tương bao bọc gắn kết hormon.

+ ức chế giải phóng hormon: líthium carbonate 300mg/mỗi 6 giờ.

+ ức chế chuyển T4 → T3 ở ngoại vi: ipodate 1g/ 24h.

- Thay thế các ức chế giao cảm: ức chế dòng canxi (diltiazem 30-60mg/4-6 giờ).

2. Hôn mê do suy chức năng tuyến giáp.

2.1. Khái niệm:

Hôn mê do suy chức năng tuyến giáp là giai đoạn cuối của tình trạng thiếu hụt iod dẫn

đến giảm tổng hợp và giải phóng hormon tuyến giáp (T3,T4) một cách trầm trọng. Dần dần xuất hiện tình trạng suy chức năng của nhiều cơ quan dẫn đến tình trạng lơ mơ, u ám và thậm chí tử vong.

Tỷ lệ tử vong gây ra bởi hôn mê do suy chức năng tuyến giáp khoảng 20- 50%.

Hôn mê do suy chức năng tuyến giáp là tình trạng cấp cứu thực sự, cần được hồi sức tích cực, thường phải hỗ trợ về hô hấp.

Tỷ lệ chính xác hôn mê do suy chức năng tuyến giáp chưa có tác giả nào công bố.

2.2. Yếu tố thuận lợi gây hôn mê do suy chức năng tuyến giáp:

+ Nhiễm khuẩn.

+ Dùng thuốc: an thần, thuốc phiện.

+ Thời tiết giá rét (mùa đông).

+ Người già hoặc phụ nữ.

+ Người có tiền sử bướu cổ hoặc bệnh lý tuyến giáp tự miễn.

+ Điều trị bệnh lý tuyến giáp bằng chiếu xạ.

+ Dùng hormon tuyến giáp không liên tục.

2.3. Lâm sàng:

Hôn mê do suy chức năng tuyến giáp xảy ra từ từ trên bệnh nhân suy chức năng tuyến giáp không được điều trị. Hôn mê thường biểu hiện với các triệu chứng sau:

+ Thận nhiệt bệnh nhân giảm có khi xuống ≤ 30oC.

+ Giảm chức năng hô hấp: thở chậm, khò khè, rối loạn hô hấp do thâm nhiễm, phù niêm ở đường hô hấp.

+ Có thể trụy tim mạch, bệnh cơ tim, sốc tim.

+ Giảm Na+ máu do máu bị pha loãng.

2.4. Cận lâm sàng:

Bảng 4.17. Các chỉ số có thể thay đổi trong hôn mê

do suy chức năng tuyến giáp (Pittman C.S. 1997).

- Số lượng hồng cầu, bạch cầu.
- Chỉ số sinh hoá máu: glucose, urê, creatinin, men CK; SGOT, cholesterol, các chất điện giải.
- Chỉ số sinh hoá nước tiểu.
- Thành phần khí máu.
- Điện tim, X-quang tim-phổi.
- Nồng độ T4 (hoặc FT4); TSH huyết thanh.
- Cortisol huyết tương.

2.5. Điều trị:

2.5.1. Nguyên tắc của các biện pháp điều trị:

+ Chẩn đoán, điều trị sớm, kịp thời.

+ Duy trì, ổn định các chức năng sống của cơ thể bằng cách điều chỉnh các tình trạng: suy hô hấp, hạ huyết áp, nhịp chậm, suy tim, hạ natri máu, phòng nhiễm trùng.

+ Liệu pháp thay thế hormon tuyến giáp.

+ Liệu pháp glucocorticoid.

+ Sử dụng tối đa các thuốc bằng đường tĩnh mạch.

+ Chăm sóc và theo dõi bệnh nhân, đề phòng bội nhiễm.

2.5.2. Các biện pháp điều trị cụ thể:

Phác đồ điều trị hôn mê do suy chức năng tuyến giáp bao gồm các biện pháp sau:

+ Liệu pháp hormon thay thế:

Dùng T4 với liều lượng 150-300mcg/ngày (tương đương 2 mcg/kg trọng lượng cơ thể), tiêm tĩnh mạch chậm (không dưới 5 phút), sau đó tiếp tục dùng T4 với liều 100 mcg/24 giờ cũngbằng đường tĩnh mạch.

Cùng với T4, dùng T3 với liều 10-25 mcg, tiêm tĩnh mạch, sau đó nếu cần thiết dùng nhắc lại với liều tương tự cứ mỗi 12 giờ.

Sau khi bệnh nhân tỉnh, các chức năng sống quan trọng đã cải thiện đáng kể, nồng độ FT4 và TSH về bình thường thì có thể thay thế T4 bằng đường uống với liều 75-100 mcg/24giờ (tương đương 1,5 mcg/kg trọng lượng cơ thể).

Hormon tuyến giáp chủ
yếu dùng đường tĩnh mạch, bởi vì nếu dùng đường uống thì T4 hấp thu chỉ được 50-80%. Hơn nữa uống T4 không thích hợp nếu bệnh nhân có kèm tắc ruột
hoặc phải gây mê khi có chỉ định phẫu thuật.

+ Điều trị bổ trợ glucocorticoid:

Hydrocortisol dùng liều ban đầu 100 mg, tiêm tĩnh mạch, sau đó dùng nhắc lại với liều 50-100 mg/mỗi 8 giờ. Ngừng dùng corticoid khi nồng độ cortisol huyết tương tăng lên tương đương với người bệnh nhân suy chức năng tuyến giáp không có hôn mê.

+ Điều trị triệu chứng:

- ủ ấm với nhiệt độ >22oC.

- Bù nước và điện giải: truyền tĩnh mạch dung dịch huyết thanh mặn 0,9%, huyết thanh ngọt 10% hoặc 30%.

- Lưu thông đường thở: đặt nội khí quản, hút đờm dãi, kháng sinh phòng bội nhiễm.

- Nếu có trụy mạch, sốc tim dùng các thuốc co mạch: Dopamin, Dobutrex.

Nếu các biện pháp lưu thông đường thở, liệu pháp hormon thay thế, chăm sóc đầy đủ

được thực hiện kịp thời thì tình trạng hôn mê sẽ được cải thiện sau 24-48h.

Bảng 4.18. Tóm tắt các biện pháp điều trị hôn mê do suy giáp.

1. Đặt nội khí quản và lưu thông đường thở nếu có chỉ định.

2. Truyền tĩnh mạch dịch các loại, theo dõi áp lực tĩnh mạch trung ương nếu có chỉ định.

3. ủ ấm.

4. Truyền tĩnh mạch T4: 150-300 mcg (2mcg/kg) và T3: 10mcg trong 5 phút, sau
đó tiêm tĩnh mạch T4 với liều 100 mcg/ 24 giờ.

5. Chẩn đoán và điều trị các biến chứng.

6. Tiêm tĩnh mạch hydrocortisol: 100 mg. Sau đó 50-100mg/ cứ mỗi 8 giờ.
Nâng nồng độ Na+ huyết thanh ≥ 130 mEq/ lít.

CHƯƠNG 4. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA

43. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA NATRI

A. TĂNG NATRI MÁU

Được gọi là tăng natri máu khi natri huyết tương vượt quá 145 mmol/l. Tất cả các trường hợp tăng natri máu đều kèm theo tăng áp lực thẩm thấu của huyết tương. Sự tăng áp lực thẩm thấu sẽ kích thích thùy sau của tuyến yên tiết ADH. ADH có tác dụng tăng hấp thu nước ở ống lượn xa và ống góp để bình ổn lại áp lực thẩm thấu đưa nồng độ natri máu về giới hạn bình thường (135 - 145 mmol/l). Sự tăng hấp thu nước sẽ làm giảm lượng nước tiểu, tăng độ thẩm thấu của nước tiểu.

1. Triệu chứng của tăng natri máu.

- Khát nhiều.
- Run tay, rung chân.
- Trạng thái kích thích vật vã, khó chịu, thao cuồng.
- Thất điều vận động, mất thăng bằng, mất phối hợp động tác, ý thức lẫn lộn, lú lẫn, co giật và hôn mê.
- Tăng natri máu nguy cơ chảy máu màng não và xuất huyết não.
- Nguy cơ tử vong cao khi natri máu > 180 mmol/l (hoặc >180 mEq/l).

Các triệu chứng trên xuất hiện khi tăng natri máu. Sự tăng natri máu, tăng áp lực thẩm thấu sẽ làm nước từ tế bào khuếch tán ra dịch kẽ, gây mất nước tế bào. Tăng natri máu mãn tính, tế bào thần kinh sẽ điều chỉnh lại áp lực thẩm thấu. Tăng áp lực thẩm thấu nội bào được gọi là tích lũy thẩm thấu tự phát, bắt đầu từ lúc 4 giờ sau khi tăng natri máu và duy trì 4 -7 ngày. Việc tăng áp lực thẩm thấu trong tế bào thần kinh nhằm ngăn cản tình trạng mất nước do nước di chuyển từ tế bào vào khoảng kẽ. Điều này cần chú ý khi điều trị giảm natri máu, phải làm giảm natri máu từ từ.

2. Căn nguyên.

2.1. Do bù dịch ưu trương:

- Truyền nhiều dung dịch mặn ưu trương hoặc dung dịch natri bicarbonat.

- Cường aldosteron tiên phát (hội chứng Conn): tăng huyết áp, uống nhiều, đái nhiều, tetani, giảm K^+, tăng natri máu.

- Hội chứng Cushing (u vỏ thượng thận tiết glucocorticoid) và bệnh Cushing (u tuyến yên tiết ACTH).

- Điều trị: lợi tiểu thải muối, truyền dung dịch glucose 5%.

2.2. Tăng natri máu kết hợp với ứ dịch ngoại bào:

- Xuất hiện tăng natri máu khi mất dịch nhược trương, dịch bị mất do ra mồ hôi, do đi lỏng, nôn, mất dịch qua hơi thở, do viêm phúc mạc, tắc ruột đều là dịch có độ thẩm thấu thấp và nồng độ natri thấp so với natri huyết tương.

- Khối lượng dịch ngoại bào tăng do tăng natri máu kết hợp ứ dịch ngoại bào, giảm khối lượng nước tiểu < 500ml/ngày, độ thẩm thấu niệu tăng > 1000 mOsmol.

2.3. Tăng natri máu và mất dịch ngoại bào thứ phát:

+ Đái tháo nhạt do hậu yên:

Đái tháo nhạt do căn nguyên tổn thương não gọi là đái tháo nhạt do thần kinh (NDI: neurogenic diabetes insipidus).

- Rối loạn chức năng vùng dưới đồi.
- Do chấn thương, do phẫu thuật sọ não.
- Các bệnh u hạt (granulomatous diseases).
- U tuyến yên.
- Di căn ung thư vào não.
- Viêm não-màng não.

- Đái tháo nhạt do nguyên nhân thần kinh (NDI) có thể do di truyền thể lặn, do đột biến của gen giới tính gây thiếu hụt gen chứa thụ cảm thể V_2.

+ Đái tháo nhạt do thận không phụ thuộc ADH.

- Di chứng cuối cùng của một tổn thương thực thể ở thận (xơ hoá vùng nhú thận, tổn thương ống lượn xa, tổn thương ống lượn gần).

- Đái tháo nhạt do mất thụ cảm thể ADH ở ống thận còn gọi đái tháo nhạt trung tâm (CDI: central diabetes inipidus). Ngoài những nguyên nhân tổn thương ống thận do mắc phải, CDI có thể do bẩm sinh.

Điều trị: để đưa nồng độ natri máu trở về bình thường cần bổ sung bằng truyền dung dịch glucose 5% (hoặc dung dịch natriclorua 0,45%). Lượng nước cần bổ sung (LNBS) tính theo công thức sau:

$$LNBS = \frac{Na^+ \text{ hiện có} \times \text{Khối lượng nước toàn thể}}{Na^+ \text{ bình thường}}$$

B. GIẢM NATRI MÁU

Natri máu có vai trò quan trọng trong điều hoà khối lượng dịch ngoại bào và áp lực thẩm thấu của dịch ngoại bào. Trong điều kiện bình thường, nồng độ natri máu trung bình là 140 mmol/l (135 - 145 mmol/l), áp lực thẩm thấu máu là 290 mOsm/1kg H_2O. Khi nồng độ natri máu tăng bắt buộc khối lượng dịch ngoại bào tăng để duy trì áp lực thẩm thấu huyết tương ổn định. Ngược lại, khi nồng độ natri máu giảm, khối lượng dịch ngoại bào giảm. Chính vì vậy, khi đánh giá tình trạng giảm natri máu phải dựa trên áp lực thẩm thấu (ALTT) của huyết tương. Công thức tính áp lực thẩm thấu huyết tương như sau:

ALTT= 2 [Na^+(mEq) + K^+(mEq)] + Urê máu(mg%)/2,8 + Glucose(mg)/18

Hoặc ALTT = 2Na^+ (mmol/l) + Glucose (mmol/l + Urê (mmol/l)

Dựa vào áp lực thẩm thấu huyết tương, người ta chia 3 loại giảm natri máu chủ yếu:

1. Giảm natri máu giả tạo.

1.1. Giảm natri máu kết hợp tăng áp lực thẩm thấu:

Một số chất có tác dụng làm tăng áp lực thẩm thấu của huyết tương như glucose, manitol. Tăng glucose máu thường xuyên do đái đường týp 1 và đái đường týp 2 là nguyên nhân làm giảm natri máu thường gặp. Glucose huyết tương tăng thêm 100 mg% sẽ làm giảm 1,6 mEq natri. Khi tăng áp lực thẩm thấu ngoại bào, nước từ nội bào khuếch tán vào khoảng kẽ, pha loãng nồng độ natri huyết tương dẫn đến giảm natri huyết tương.

1. ***Giảm natri huyết tương với áp lực thẩm thấu bình thường:***

- Tăng protein máu.
- Tăng lipid máu.

Protein máu và lipid máu là những chất không chứa natri. Bình thường lipid huyết tương toàn phần là 7g%, protein huyết tương trung bình là 70g/l. Khi nồng độ của protein > 10g/l và lipid > 8g/l sẽ làm thành phần không chứa natri và nước dẫn đến giảm khối lượng natri máu của cơ thể nhưng nồng độ natri và áp lực thẩm thấu huyết tương không giảm. Những trường hợp giảm natri máu do tăng nồng độ protein máu và lipid máu người ta gọi là giảm natri máu giả tạo.

Giảm natri máu nhược trương.

Giảm natri máu nhược trương hay còn gọi giảm natri máu với áp lực thẩm thấu huyết tương thấp hơn bình thường. Dịch ngoại bào nhược trương do natri huyết tương giảm. Một khối lượng nước của dịch kẽ sẽ khuếch tán vào tế bào, làm ứ nước trong tế bào và phù nề tế bào.

Tế bào rơi vào trạng thái ngộ độc nước làm rối loạn chức năng và tổn thương tế bào, đặc biệt là tế bào thần kinh trung ương. Tình trạng phù nề não gây tổn thương tế bào thần kinh trung ương không hồi phục.

Giảm natri nhược trương

à Tăng vận chuyển nước vào nội bào
à Ứ nước nội bào, phù nề não, tăng áp lực nội sọ
à Tổn thương tế bào thần kinh không hồi phục

Hầu hết các trường hợp giảm natri máu đều không xuất hiện triệu chứng lâm sàng, trừ trường hợp natri máu giảm dưới 120 mEq/l. Nếu giảm natri nhanh dù nồng độ natri huyết tương > 120 mEq/l vẫn xuất hiện các triệu chứng tổn thương thần kinh trung ương với triệu chứng:

- Đau đầu.
- Buồn nôn, nôn.
- Cảm giác mệt mỏi khó chịu, kích thích vật vã.
- Đi dần vào trạng thái li bì, lú lẫn, sửng sờ.
- Chuột rút .
- Rối loạn tâm thần.
- Co giật, hôn mê.

Tổn thương thần kinh vĩnh viễn nếu hạ natri máu kéo dài. Vì vậy, tình trạng hạ natri máu là một cấp cứu nội khoa. Cần điều chỉnh natri máu nhưng phải thận trọng, tăng natri máu quá nhanh sẽ gây thoái hoá myelin ở vùng cầu não dẫn đến tổn thương thần kinh vĩnh viễn không hồi phục. Cả hai tình huống giảm natri máu và điều trị làm tăng nhanh natri máu đều gây tổn thương tế bào thần kinh. Tốc độ tăng natri máu trong điều trị nên ở mức 2,5 mEq/l/giờ hoặc 20 mEq/l/ngày.

1. Nguyên nhân giảm natri ngoại bào:

* Giảm natri máu kết hợp ứ dịch ngoại bào:

- Giảm natri máu kết hợp với ứ dịch ngoại bào, natri niệu >20 mmol/l thường gặp trong suy thận cấp tính.
- Giảm natri máu kết hợp với ứ dịch ngoại bào, natri niệu < 20mmol/l thường gặp trong các bệnh sau:

. Phù do suy tim.
. Phù do xơ gan cổ trướng.
. Phù do hội chứng thận hư.

* Giảm natri máu nhược trương kết hợp với mất dịch ngoại bào:

- Mất natri và mất nước do nguyên nhân ngoài thận: nôn, ỉa chảy, dẫn lưu dịch ruột, dịch mật. Natri niệu < 20 mmol/l.

- Mất nước do thận:

. Do thuốc lợi tiểu.

. Bệnh thận mất muối.

. Nhiễm toan ống thận týp I và nhiễm toan ống thận týp 2 (nhiễm toan ống lượn xa và nhiễm toan ống lượn gần).

. Suy tuyến thượng thận (Addison).

. Mất natri do thận, natri niệu >20mmol/l

* Giảm natri máu nhược trương với khối lượng dịch ngoại bào bình thường:

+ Hội chứng tăng tiết ADH không phù hợp (SIADH: syndrome of inappropriate ADH):

- Triệu chứng của SIADH:

Tăng tiết ADH của thùy sau tuyến yên. ADH được tăng tiết khi tăng natri máu và tăng áp lực thẩm thấu huyết tương và giảm tiết khi natri máu giảm, áp lực thẩm thấu giảm. Trong những trường hợp tăng tiết ADH không phụ thuộc vào áp lực thẩm thấu huyết tương và nồng độ natri máu người ta gọi là tăng tiết ADH không phù hợp. Do tăng ADH dẫn đến tăng hấp thu nước ở ống lượn xa và ống góp, pha loãng nồng độ natri huyết tương gây nên hậu quả:

. Giảm natri máu, giảm áp lực thẩm thấu máu.

. Tăng áp lực thẩm thấu niệu.

. Tăng natri niệu > 20 mEq/l.

. Thể tích dịch ngoại bào bình thường.

Giảm natri máu và giảm áp lực thẩm thấu huyết tương gây rối loạn dịch trong tế bào, dịch ngoại bào sẽ khuếch tán qua màng vào nội bào gây ứ nước nội bào, rối loạn chức năng tế bào, đặc biệt nếu là tế bào thần kinh trung ương sẽ xuất hiện triệu chứng phù nề não: vật vã, buồn nôn, nôn, li bì, lú lẫn, co giật, hôn mê.

- Nguyên nhân của SIADH:

. U tuyến yên và u vùng dưới đồi tăng tiết ADH.

. Hội chứng cận u: các u ác tính ở phổi, ở não.

- Điều trị SIADH:

. Hạn chế uống nước.

. Demeclocylin: 300-600 mg/ngày

+ Suy tuyến giáp trạng:

Biểu hiện của suy tuyến giáp trạng là trạng thái sa sút trì trệ, mất khả năng tập trung, tăng cân, huyết áp giảm, mạch chậm, T_3 và T_4 giảm, TSH tăng. Suy tuyến giáp trạng có thể gây giảm

natri máu nhược trương. Giảm natri máu sẽ kích thích vùng tuyến yên và dưới đồi tăng tiết ADH, lưu lượng tuần hoàn thận giảm, mức lọc cầu thận giảm.

Điều trị: thyroxin, hạn chế nước uống.

+ Giảm natri máu nhược trương do thuốc:

Một số thuốc có tác dụng kích thích tăng tiết ADH, hoặc làm tăng tác dụng ngoại biên của ADH, hoặc cả 2 cơ chế: vừa tác dụng kích thích vùng dưới đồi tiết ADH vừa tăng tác dụng ngoại vi của ADH trên ống lượn xa và ống góp. Những thuốc thường gặp là:

- Cyclophosphamid: thuốc độc tế bào nhóm alkyl.
- Antitreptyline.
- Carbamazepine.
- Clofibrate.
- Morphin.
- Vincristine.

+ Trạng thái tâm-thần kinh:

- Rối loạn tâm thần: khát, uống nhiều.
- Tổn thương trung khu khát.
- Trạng thái trầm cảm, buồn nôn, nôn, sang chấn tâm thần, xúc cảm. Những trạng thái này có thể gây tăng tiết ADH.

+ **G**iảm tiết ACTH: hạ natri máu do thiếu glucocorticoid. Bản thân glucocorticoid có khả năng ức chế tác dụng của ADH trên ống thận.

Điều trị: Bổ sung lượng natri thiếu theo công thức sau:

Khối lượng natri cần bổ sung = (Na^+ bình thường (140 mmo/l) – (Na^+ hiện có) ´ 0,2 ´ TLCT

1. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA CANXI

Số lượng canxi trong cơ thể là 1 - 2g, trong đó > 98% trong tổ chức xương, số còn lại chủ yếu ở ngoại bào, 46% canxi liên kết với protein máu, chủ yếu là albumin (80%). Tỷ lệ % canxi gắn với protein = 0,8 ´ albumin (g/l) + 0,2 globulin (g/l) + 3. 44% canxi ở dạng tự do. Nồng độ canxi máu toàn phần là 2,2 - 2,6 mmol/l (8,8-10,4 mg%), nồng độ canxi ion hoá là 1,3 mmol/l (4,8mg%). Nồng độ canxi ngoại bào cao gấp 10.000 lần canxi nội bào.

1. GIẢM CANXI MÁU

1.1. Triệu chứng giảm canxi máu:

Giảm canxi máu khi nồng độ canxi ion hoá < 0,9 mmol/l hoặc canxi toàn phần < 1,9 mmol /l. Khi giảm canxi sẽ có các triệu chứng:

- Rối loạn thị giác: ảo ảnh, nhìn đôi, trạng thái kích thích, sợ sệt.
- Co cứng các ngón tay, bàn tay đỡ đẻ, dấu hiệu Chvostek (+), dấu hiệu Trousseau (+), khi những dấu hiệu này xuất hiện báo hiệu khởi đầu của cơn tetani.
- Co giật xuất hiện đột ngột có thể không có dấu hiệu báo trước, nhiều trường hợp co giật cắn phải lưỡi. Cơn giật diễn ra nhanh chóng, sau cơn tỉnh hoàn toàn.
- Co thắt cơ trơn gây đau bụng, buồn nôn
- Giảm canxi máu mãn tính dẫn đến thưa xương, nhuyễn xương, gãy xương tự phát.

1.2. Nguyên nhân giảm canxi máu:

+ Suy chức năng cận giáp:

- Suy tuyến cận giáp trạng mắc phải: do phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp trạng.
- Suy chức năng tuyến giáp bẩm sinh.

+ Bênh lý thận:

- Suy thận mãn tính.
- Nhiễm toan ống thận týp I, nhiễm toan ống thận týp II và hội chứng Fanconi.
- Hội chứng thận hư: mất canxi liên kết với protein.

+ Thiếu hụt vitamin D.

- Bệnh lý xương phụ thuộc vitamin D týp I: 1,25 $(HO)_2$ vitamin D huyết tương thấp , 25 hydroxy vitamin D bình thường, điều trị đáp ứng với rocaltrol.
- Bệnh lý xương phụ thuộc vitamin D týp II: 1,25 $(HO)_2$ vitamin D huyết tương tăng, giảm canxi, phosphat, cường cận giáp thứ phát. Điều trị kháng với rocaltrol.

+ Truyền các dung dịch kiềm (bicarbonat), truyền citrat.

1.3. Điều trị:

$$\textbf{Số lượng canxi ion hoá bổ sung} = 878 \times \frac{\textbf{Canxi toàn phần (mmol/l)}}{\textbf{15,04 albumin (g/l) + 1052}}$$

$$\textbf{Số lượng canxi bổ sung} = \textbf{97,2} \times \frac{\textbf{Canxi toàn phần (mmol/l)}}{}$$

Protein toàn phần (g/l) + 116,7

2. TĂNG CANXI MÁU

2.1. Triệu chứng tăng canxi máu:

Khi nồng độ canxi máu toàn phần vượt quá 2,5 mmol/l hoặc canxi ion hoá vượt quá 1,55 mmol/l. Triệu chứng chủ yếu của tăng canxi máu là:

- Đa niệu, khối lượng nước tiểu vượt quá 2000 ml/ngày.
- Chán ăn, táo bón, buồn nôn.
- Đau bụng, đầy bụng do tăng tiết axit dạ dày, tăng tiết pepsin.
- Mệt mỏi, suy nhược.
- Sỏi thận, nhiễm canxi thận và các cơ quan khác.

2.2. Nguyên nhân:

* Bệnh tuyến cận giáp:

+ Bệnh tuyến cận giáp tiên phát:

- U tuyến cận giáp.
- Tăng sản tuyến cận giáp lan toả.

+ Điều trị bằng líthium.

+ Tăng canxi và giảm axit uric di truyền.

* Tăng kali máu do bệnh ác tính:

- Ung thư di căn (ung thư vú).
- Các loại ung thư bài tiết các hormon gây tăng canxi máu (ung thư phổi, ung thư thận).
- Bệnh lý huyết học ác tính (đa u tủy, u lympho, bạch cầu tủy).

* Tăng canxi máu do vitamin D:

- Nhiễm độc vitamin D.
- Tăng 1,25 $(OH)_2$ vitamin D, sarcoidosis và các bệnh u hạt (granulomatous diseases).
- Tăng kali máu không rõ căn nguyên ở trẻ em.

* Tăng canxi máu do suy thận:

- Cường chức năng cận giáp thứ phát.
- Nhiễm độc nhôm trong quá trình chạy thận nhân tạo.
- Nhiễm kiềm mức độ nhẹ do bổ sung dư thừa kiềm.

1. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA KALI

Nồng độ kali dịch ngoại bào và huyết tương là 3,5 - 5,5 mmol/l và nồng độ kali trong tế bào là 150mmol/l; tỷ lệ kali huyết tương/kali nội bào là:1/38. Số lượng kali trong cơ thể 2500 - 4500 mmol, đại bộ phân kali nằm trong tế bào, kali ngoại bào < 2%. Kali được trao đổi qua màng nhờ men Na^+- K^+- ATPase. Men này có tác dụng như một cái "bơm", cứ "bơm" đưa 2 ion kali vào nội bào thì đẩy 3 ion natri ra ngoài tế bào. "Bơm" giúp cho quá trình cân bằng thẩm thấu trong và ngoài tế bào, quá trình vận chuyển vật chất qua màng, khử cực màng tế bào. Nhu cầu kali hàng ngày là 1 - 1,5 mmol/l. Thận là cơ quan đào thải kali: 90% kali được đào thải qua thận, 10% kali được đào thải qua phân và qua da. Nồng độ kali máu liên quan đến nhiều yếu tố như: kiềm-toan của máu, độ thẩm thấu dịch ngoại bào, thiếu insulin. Giảm nồng độ kali máu không phản ảnh thực chất của giảm kali trong toàn bộ cơ thể. Với nồng độ kali máu bình thường, lượng kali máu có thể giảm 200 mmol. Khi kali máu giảm 0,1 mmol/l thì số lượng kali trong cơ thể thiếu hụt khoảng 350 mmol, giảm 0,2 mmol /l thì lượng kali thiếu hụt toàn bộ cơ thể 1000 mmol.

4.1. *GIẢM KALI MÁU*

*4.**1.1. Triệu chứng:***

Giảm kali máu khi kali máu < 3,5 mmol/l. Kali giảm dưới 2,5mmol/l sẽ xuất hiện triệu chứng giảm kali máu. Nếu giảm kali nhanh mặc dù nồng độ kali máu cao hơn 2,5mmol/l vẫn xuất hiện triệu chứng giảm kali máu.

Triệu chứng chủ yếu:

- Cảm giác khó chịu, bứt dứt trong người.
- Mệt mỏi, yếu cơ, mỏi cơ bắp, giảm phản xạ gân xương, rối loạn cảm giác, dị cảm: tê bì, kiến bò, chuột rút.
- Hội chứng căng cứng cơ giống như cơn tetani nhưng co cứng là chủ yếu, không co giật, đi lại khó và cảm giác đau các cơ không đi được, đau khi sờ nắn.
- Liệt ruột: bụng chướng, mất hoặc giảm nhu động ruột và có thể tắc ruột.
- Rối loạn tuần hoàn: hạ huyết áp tư thế đứng hoặc trạng thái tăng huyết áp không ổn định, ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, nhịp xoắn đỉnh, rung thất và ngừng tim ở thời kỳ tâm thu.
- Trên điện tim: dấu hiệu giảm kali máu với sự xuất hiện sóng U làm cho khoảng QT dài hơn bình thường, T dẹt, ST chênh xuống và tăng nguy cơ ngừng tim.
- Làm tăng các dấu hiệu tổn thương thần kinh trung ương trong bệnh lý gan mật.
- Giảm kali máu kéo dài thường gây tổn thương tế bào ống thận, bọt hoá tế bào ống thận, teo cầu thận, dần dần xơ hoá ống thận, xơ hoá cầu thận.

4.***1.2. Nguyên nhân giảm kali máu:***

+ Do tăng vận chuyển kali qua màng vào trong tế bào:
- Nhiễm kiềm chuyển hoá.
- Dùng insulin liều cao.
- Tăng glucose cấp tính.
- Sử dụng các thuốc ức chế b_2 adrenergic.
- Loạn thần do rượu.
- Liệt cơ chu kỳ.
+ Giảm kali máu, pH máu bình thường:
- Lợi tiểu thẩm thấu.
- Ỉa chảy kéo dài.
- Bạch cầu tuỷ cấp.
- Giảm Mg^{++} máu.
- Chế độ ăn thiếu kali.
+ Giảm kali kèm nhiễm toan chuyển hoá:
- Tổn thương ống lượn gần: nhiễm toan ống thận týp I và týp II, hội chứng Fanconi.
- Nhiễm ceton máu (hôn mê do đái tháo đường).
- Dùng thuốc nhuận tràng polystyrene (kayexalate).
- Dẫn lưu mật, dẫn lưu dịch ruột.
- Tăng tiết aldosteron.
- Lạm dụng corticoid.
- Hội chứng Lidde.
- Lợi tiểu.
- Hội chứng Bartter (tăng renin do tăng sản tế bào cạnh cầu thận).

Điều trị: bổ sung kali bằng đường uống hoặc bằng đường tĩnh mạch và chữa căn nguyên.

Bổ sung lượng kali theo công thức sau:

Lượng kali bổ sung = [Nồng độ kali bình thường - Nồng độ kali hiện có] ´ 0,4 ´ TLCT (kg).

4. 2. TĂNG KALI MÁU.

4.2.1. Triệu chứng của tăng kali máu:

Nồng độ kali máu bình thường là 3,5 - 5,0 mmol/l, khi vượt quá 6,5 mmol/l sẽ xuất hiện các triệu chứng của tăng kali máu. Những triệu chứng chủ yếu của tăng kali máu là:

+ Triệu chứng thần kinh cơ: mỏi cơ, yếu cơ, đi lại khó, rối loạn cảm giác, mất phản xạ, liệt cơ xu hướng tăng dần: bắt đầu liệt 2 chân, lan dần lên và xuất hiện liệt cơ hô hấp biểu hiện: khó

thở và tình trạng suy hô hấp, tím tái.

+ Rối loạn nhịp tim :

- Nhịp tim chậm.

- Rung thất,

- Nhịp tự thất.

- Vô tâm thu, ngừng tim ở thời kỳ tâm trương.

Tăng kali máu là nguyên nhân đột tử chủ yếu ở bệnh nhân suy thận mãn tính mất bù và suy thận cấp tính.

- Điện tim: sóng T cao nhọn, ST chênh xuống, blốc nhĩ-thất với QRS giãn rộng và cuối cùng là một sóng hai pha dạng hình sin biểu hiện của QRS giãn rộng với sóng T trái chiều với QRS báo hiệu sắp ngừng tim. Sự thay đổi trên điện tâm đồ càng trầm trọng khi phối hợp với giảm natri máu, giảm canxi máu, tăng magie và nhiễm toan.

4.*2.2. Căn nguyên:*

* Suy thận cấp tính giai đoạn vô niệu, suy thận mãn mất bù.

* Giảm đào thải qua thận:

+ Giảm khả năng hấp thu natri của ống thận:

- Giảm aldosteron tiên phát:

. Suy chức năng tuyến thượng thận tiên phát.

. Do thiếu hụt men: 21-hydroxylase, 3b-hydroxysteroid dehydrogenase, corticosteron methyl oxidase là những men tham gia tổng hợp aldosteron.

- Giảm aldosteron thứ phát do: heparin, các thuốc ức chế men chuyển, các thuốc non-steroid.

- Nhiễm toan ống thận týp IV.

- Thuốc lợi tiểu giữ kali máu.

+ Tăng hấp thu clorua ở ống thận:

- Cyclosporin.

- Hội chứng Gordon: nhiễm toan, tăng kali máu, không có suy thận.

* Phân bố lại kali:

- Trong trường hợp nhiễm toan chuyển hoá, thường gặp trong suy thận mãn giai đoạn mất bù; giai đoan vô niệu và thiểu niệu của suy thận cấp tính sẽ làm hiện tượng kali từ nội bào khuếch tán ra ngoại bào dẫn đến tăng kali máu.

- Giảm tiết insulin: insulin làm tăng vận chuyển kali vào nội bào, khi thiếu insulin sẽ làm tăng kali máu.

* Do tăng cung cấp:

- Truyền kali tĩnh mạch.

- Dùng penicilline liều cao kéo dài (1 triệu đơn vị penicilline chứa 1,7 mmol kali).

- Tan máu nặng.

- Phẫu thuật lớn.

- Bỏng nặng.

4. 2.3. Điều trị:

- Canxi gluconate 10% ´ 20 ml tiêm tĩnh mạch.
- Bicarbonat 8,4% ´ 20 ml tiêm tĩnh mạch.
- Glucose 50% + 10 đơn vị insulin tĩnh mạch.
- Polystyren sulfat 60g/ngày chia làm 2-3 lần uống, kết hợp uống 200 ml dung dịch sorbitol 20% hoặc thụt hậu môn.

1. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA MAGIE

Khối lượng magiê của cơ thể khoảng 12,4 mmol/kg cân nặng (0,3g/kg). Magiê là cation chủ yếu trong tế bào chiếm 31%, magiê ngoại bào: 1% và 67% liên kết trong mô xương. Nồng độ magiê huyết tương 0,7 - 1,0 mmol/l (1,8 - 2,5 mg%). Magiê có tác dụng điều hoà chuyển hoá ATP nội bào. Nhu cầu magiê 15 - 20 mmol/ngày (36 - 48 mg%/ngày).

6.1. GIẢM MAGIÊ MÁU

6.1.1. Triệu chứng của giảm magiê máu:

Khi magiê huyết tương < 0,7mmol/l được gọi là giảm magiê máu, chỉ cần ăn chế độ nghèo magiê trong thời gian 3 - 7 ngày sẽ xuất hiện triệu chứng của giảm magiê máu với biểu hiện:

+ Chán ăn, buồn nôn, nôn, ngủ li bì, tình trạng yếu mệt kéo dài hàng tuần.

+ Nặng hơn nữa xuất hiện trạng thái dị cảm: tê bì, kiến bò, trạng thái chuột rút, mất khả năng tập trung, ý thức lẫn lộn kéo dài hàng tháng.

+ Giảm magiê máu thường kèm theo giảm canxi máu, thường xuất hiện dấu hiệu Chvostek (+), dấu hiệu Trousseau (+) và một số triệu chứng khác:

- Co cứng cơ bắp chân.
- Rung sợi cơ, múa vờn, co cứng các ngón tay.
- Những cơn co giật toàn thân trầm trọng xuất hiện đột ngột.

+ 1/2 những trường hợp giảm magiê kết hợp với giảm kali máu không rõ căn nguyên và sự điều chỉnh magiê trở nên khó khăn. Điều chỉnh magiê sẽ làm giảm kali trầm trọng hơn và ngược lại.

+ Rối loạn nhịp tim: giảm magiê gây rối loạn nhịp tim giống như giảm kali máu.

- Nhịp tim nhanh.
- Rối loạn dẫn truyền.
- Nhịp xoắn đỉnh.
- Rung thất, cuồng thất, ngừng tim.

Các rối loạn nhịp tim thường xuất hiện ở những bệnh nhân vừa giảm magiê vừa giảm kali máu. Những biểu hiện trên điện tim giống với giảm kali máu: ST chênh, QT dài, T dẹt, xuất hiện sóng U. Sự thiếu hụt magiê làm giảm men ATP-ase phụ thuộc Na^+, K^+, Mg^{++} trong cơ tim, tăng tính nhạy cảm của cơ tim với các kích thích. Magiê có vai trò duy trì nồng độ kali nội bào, làm tăng vận chuyển kali vào cơ tim.

6.1.2. Nguyên nhân giảm magiê máu:

* Giảm magiê di truyền xuất hiện từ lúc sơ sinh:

* Bệnh lý đường tiêu hoá:

- Viêm ruột non, dẫn lưu đường mật.
- Bệnh Whipple: đau khớp, đau bụng, đi lỏng, sút cân, sốt nhẹ, hạch ngoại vi, suy tim, viêm nội tâm mạc, tổn thương thần kinh khu trú, rung giật nhãn cầu, liệt thần kinh vận nhãn, thiếu máu, giảm albumin máu.
- Tổn thương ruột do lymphoma.
- Suy tụy mãn tính, viêm tụy mãn tính
- Đi lỏng kéo dài
- Hội chứng ruột ngắn.

* Nguyên nhân nội tiết:

- Cường aldosteron tiên phát.
- Hội chứng Bartter: tăng sản tế bào cạnh cầu thận, tăng renin, tăng tiết aldosteron, tăng angiotensin nhưng không tăng huyết áp, giảm kali máu, giảm magiê máu, tăng magiê niệu.
- Hội chứng Gitelman: giảm magiê máu, giảm kali máu, nhiễm kiềm máu mức độ nhẹ, tăng magiê niệu, giảm bài tiết canxi niệu, triệu chứng lâm sàng tương tự như hội chứng Bartter.
- Nhiễm toan do đái đường, nhiễm toan do rượu.

* Giảm magiê do thuốc:

- Cyclosporine A.
- Kháng sinh nhóm aminoglycoside.
- Cisplatin.
- Các thuốc lợi tiểu.
- Một số nguyên nhân khác: bệnh lý ống thận, thai nghén.

6.2. TĂNG MAGIÊ MÁU.

6.***2.1. Căn nguyên của tăng magiê:***

- Suy thận mãn tính giai đoạn cuối.
- Suy tuyến thượng thận.
- Tăng magiê di truyền: tăng magiê, tăng canxi máu, giảm canxi niệu.
- Sử dụng nguồn nước có nồng độ magiê cao.

6.2.2. Triệu chứng:

Tăng magiê thường không có triệu chứng; thường xuất hiện trong bệnh cảnh của giảm canxi máu, tăng kali máu và tăng urê máu. Biểu hiện chủ yếu của tăng magiê máu là giảm dẫn truyền thần kinh-cơ, giảm hoạt động của hệ thống thần kinh trung ương.

- Buồn nôn, nôn, dị cảm cục bộ khi magiê trong khoảng 2 - 4 mmol/l (2 - 4 mg%).
- Giảm thông khí, giảm dung tích sống, yếu cơ, giảm phản xạ gân xương khi magiê > 5mmol/l (> 12 mg%).
- Giảm huyết áp, nhịp tim chậm, giãn mạch lan toả khi magiê > 7,5 mmol/l.
- Khi magiê > 8 mmol/l sẽ dẫn đến mất phản xạ, hôn mê, liệt cơ hô hấp, ngừng thở, rối loạn nhịp tim trầm trọng: nhanh thất, rung thất, nhịp tự thất, vô tâm thu.

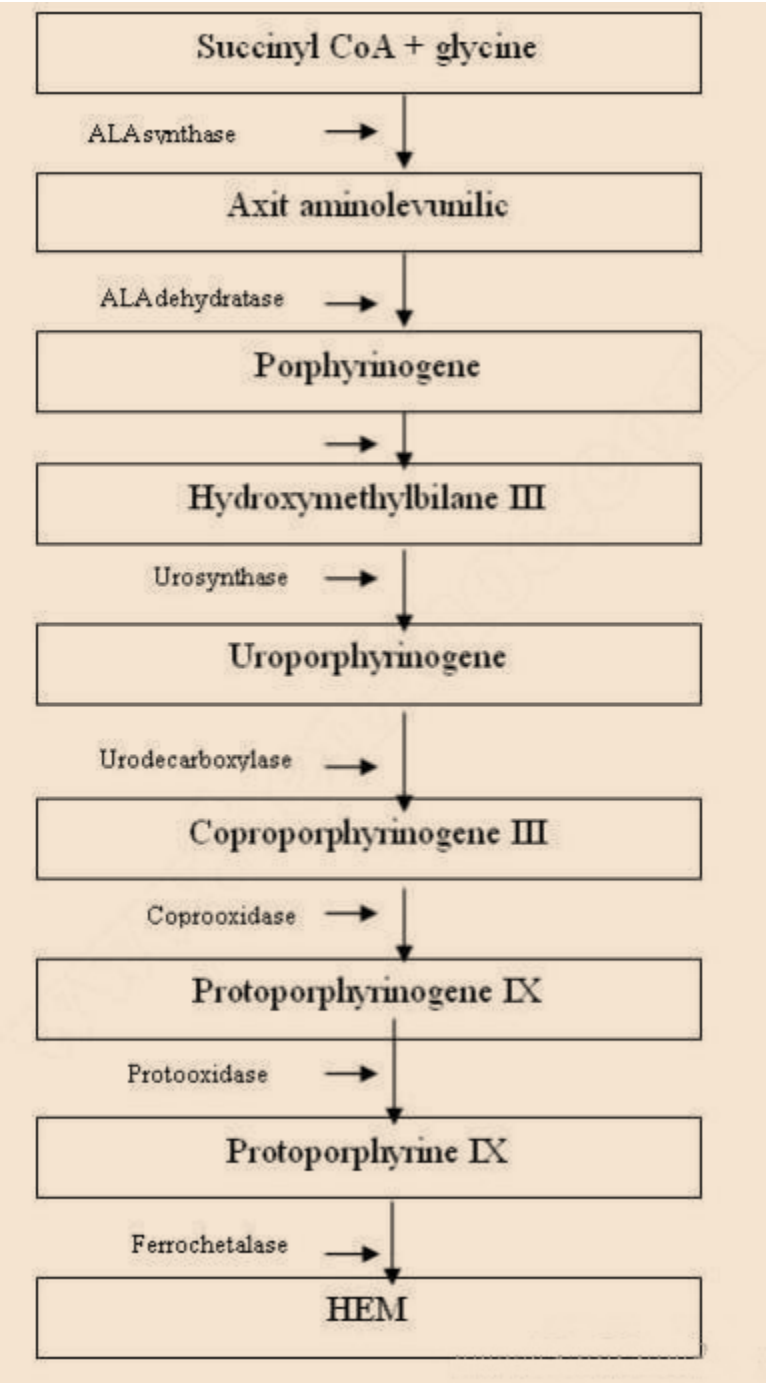
Khi xuất hiện triệu chứng nhiễm độc magiê mức độ nặng cần tiến hành chạy thận nhân tạo.

2. HỘI CHỨNG PORPHYRIN NIỆU

Porphyrin niệu là bệnh bẩm sinh do sự thiếu hụt các men trong quá trình tổng hợp Hem, Hem được tổng hợp từ succinyl CoA và glycine. Quá trình tổng hợp như sau:

Sự thiếu hụt một trong những men trên sẽ dẫn đến porphyrin niệu, bệnh có tính chất di truyền, thường hay thiếu men proto-oxidase. Biểu hiện của chứng porphyrin niệu: nước tiểu màu đỏ, xuất hiện thành từng đợt, quay ly tâm không có hồng cầu lắng ở đáy ống nghiệm. Đái porphyrin thường gây tổn thương ở nhiều cơ quan:

- Tổn thương gan: viêm gan cấp tính (tăng bilirubin máu, tăng SGOT, SGPT).
- Đau bụng dữ dội thành từng cơn không rõ căn nguyên.
- Tổn thương não gây liệt vận động, liệt cơ hô hấp.
- Tổn thương da, chủ yếu tình trạng da dễ nhậy cảm với ánh sáng, sạm da.
- Một số trường hợp thiếu máu.



Sơ đồ 16. Quá trình tổng hợp Hem và hệ thống men tham gia tổng hợp Hem
(ALA: d- aminolevulinate, HMB: hydroxymethylbilane, URO: uroporphyrinogen)

3. HỘI CHỨNG PROTEIN NIỆU

Bình thường, protein niệu không có hoặc protein niệu dưới 0,2g/24giờ. Protein niệu (+) khi lượng protein niệu vượt quá 0,2g/ngày. Protein niệu không màu, kết tủa khi đun nóng, hoặc tủa khi nhỏ axit sulfosalicylic, axit nitric, axit acetic. Khi protein niệu vượt quá 3 g/24 giờ sẽ xuất hiện hội chứng thận hư.

Có 3 loại protein niệu:

- Protein niệu nguồn gốc là protein của huyết tương.
- Bence-Jones protein là chuỗi nhẹ của immunoglobulin do tương bào sản xuất.
- Tamm-Horsfall protein là những muco protein do tế bào biểu mô ống thận sản xuất.

1. Thành phần của protein niệu và căn nguyên.

Thành phần chủ yếu của protein niệu thông thường là albumin và globulin. Dựa vào kết quả điện di protein, người ta chia protein niệu chọn lọc và không chọn lọc.

1.1. Protein niệu chọn lọc:

Khi albumin niệu chiếm > 80% lượng protein niệu được gọi là protein niệu chọn lọc, nếu albumin niệu > 90% được gọi protein niệu rất chọn lọc. Protein niệu chọn lọc gặp trong hội chứng biến đổi tối thiểu (bệnh thận hư nhiễm mỡ). Protein niệu chọn lọc thường có tiên lượng tốt, đáp ứng tốt với điều trị bằng corticoid.

1.2. Protein niệu không chọn lọc:

Khi albumin niệu < 80% lượng protein niệu. Protein niệu không chọn lọc gặp trong các bệnh sau:

+ Viêm cầu thận cấp do liên cầu khuẩn.

+ Viêm cầu thận mãn tính không rõ căn nguyên:

- Viêm cầu thận tăng sinh gian mạch.
- Viêm cầu thận màng
- Viêm cầu thận màng tăng sinh.
- Viêm cầu thận tăng sinh ngoài mao mạch.
- Viêm cầu thận ổ đoạn.
- Xơ hoá cầu thận ổ đoạn

+ Viêm cầu thận thứ phát:

- Viêm cầu thận do luput ban đỏ hệ thống.
- Viêm cầu thận do viêm đa cơ.
- Tổn thương thận do xơ cứng bì toàn thể.
- Hội chứng Goodpasture.
- Bệnh u hạt Wegener.

+ Tổn thương thận do đái đường: protein niệu xuất hiện là dấu hiệu xấu, thường kèm theo xơ hoá tiểu động mạch thận lành tính hoặc xơ hoá tiểu động mạch thận ác tính, hội chứng thận hư, suy thận xuất hiện sớm.

+ Tổn thương thận do thai nghén: protein niệu > 3 g/ngày, hội chứng thận hư, tăng axit uric, tăng creatinin và tăng huyết áp. Đó là những dấu hiệu của tiền sản giật.

1.3. Cơ chế bệnh sinh của protein niệu:

1.3.1. Mất điện thế âm tính màng nền:

Màng lọc lọc của cầu thận được cấu tạo rất phức tạp gồm 3 lớp:

- Lớp trong cùng là tế bào biểu mô láng không hoàn toàn trên bề mặt màng nền tạo nên những lỗ nhỏ có kích thước 160A^o. Màng nền cầu thận được cấu tạo bởi các sợi glycoprotein đan chéo nhau và tạo nên các lỗ có kích thước 110A^o. Lớp ngoài cùng là tế bào biểu mô có giả túc bám chi chít trên màng nền, giữa các chân có các lỗ nhỏ kích thước 70A^o. Các lỗ nhỏ màng lọc có hình dáng, kích thước khác nhau. Trên các lỗ nhỏ phía trong và ngoài màng nền đều có điện tích âm tính tạo bởi các anion của axit sialic. Các lỗ nhỏ ở màng nền cho phép các phân tử protein trung hoà hoặc mang điện tích (+) có kích thước phân tử < 42A^o vượt qua màng lọc dễ dàng, nhưng không cho phép tất cả protein máu có kích thước phân tử từ 22A^{o}trở lên mang điện tích (-) vượt qua màng lọc vào khoang Bowmann. Trong một ngày đêm có gần 60 kg protein máu đi qua cầu thận nhưng chỉ thải ra ngoài 0,20g/ngày. Ngày nay, người ta đã xác định chắc chắn vai trò các điện tích (-) trong việc ngăn cản, đẩy tất cả những protein máu mang điện tích âm có từ 22A^o trở lên quay trở lại máu, không cho phép vượt qua màng nền vào khoang Bowmann. Trên thực nghiệm, khi tiêm puromycin cho động vật thực nghiệm sẽ làm mất điện thế (-) của màng nền cầu thận làm xuất hiện protein niệu. Hình ảnh mô bệnh học thận do puromycin tương tự như tổn thương mô bệnh học của hội chứng thận hư biến đổi tối thiểu. Người ta cho rằng chính các cytokin, interleukin đã triệt tiêu điện thế (-) màng nền cầu thận.

1..3.2. Rối loạn huyết động:

Tăng áp lực thủy tĩnh trong cuộn mạch cầu thận làm tăng tính thấm của màng nền cầu thận đối với protein máu, làm tăng protein niệu. Albumin có kích thước phân tử 36A^o dễ dàng vượt qua màng nền vào khoang Bowmann. Bệnh sinh của tăng áp lực thủy tĩnh là do hoạt động angiotensin tổ chức, làm co thắt động mạch đi hoặc do hoạt động cuả hệ thống giãn mạch làm tăng lượng máu đến cầu thận. Dựa trên cơ sở của giả thuyết này, người ta đã sử dụng thuốc ức chế men chuyển và thuốc chống viêm không steroid trong điều trị giảm protein niệu. Các thuốc ức chế men chuyên làm giãn động mạch đi, giảm áp lực lọc làm giảm protein niệu. Các thuốc không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin giãn mạch làm giảm lượng máu đến cầu thận, giảm áp lực lọc, giảm protein niệu. Sự triệt tiêu mạng điện thế âm tính và tăng áp lực thủy tĩnh trong cuộn mạch cầu thận hình thành protein niệu chọn lọc.

1.3.3. Biến đổi cấu trúc màng nền cầu thận:

Sự biến đổi cấu trúc màng nền do tác động của các yếu tố viêm, sự tác động của phức hợp bổ thể C_7, C_8 và C_9 ; sự hoạt động của đại thực bào, các tế bào Tc và NK tiết các cytokin gây độc đã biến đổi tính chất sinh học của màng nền cho phép protein có phân tử lượng lớn vượt qua màng lọc vào hệ thống dẫn niệu, tạo nên protein không chọn lọc.

1.3.4. Tăng tính thấm màng nền do các yếu tố viêm:

Hoạt động của cytokin, bradykinin, histamin, leucotrien, C3a và C5a có tác dụng tăng tính thấm màng nền.

2. Paraprotein.

2***.1. Bence-Jones protein:***

Bence-Jones protein là chuỗi nhẹ globulin miễn dịch gặp ở bệnh huyết học ác tính, chủ yếu bệnh ác tính dòng tương bào (bệnh đa u tủy). Đặc điểm của Bence-Jones protein là sẽ đông vón ở nhiệt độ 60-70°C, tan ở nhiệt độ 100°C nên còn gọi protein niệu nhiệt tán. Bence-Jones protein có thể kết tủa trong lòng ống thận gây suy thận cấp tính. Thuốc cản quang đường tĩnh mạch có khả năng gây kết tủa Bence-Jones protein. Protein niệu nhiệt tán lắng đọng trong màng nền cầu thận và màng nền ống thận gây tổn thương ống thận, cầu thận dẫn đến suy thận mãn tính. Suy thận mãn tính là một trong những nguyên nhân tử vong của đa u tủy.

2.2. Tamm -Horsfall protein:

Tamm-Horsfall protein thực chất là những mucin do tế bào ống thận bài tiết, có tác dụng bảo vệ tế bào biểu mô tránh những tác động độc hại của nước tiểu. Tamm-Horsfall protein tăng bệnh lý ống kẽ thận và rất dễ đông vón khi tương tác với các thuốc cản quang đường tĩnh mạch làm tắc ống thận và dẫn đến suy thận cấp tính.

4. RỐI LOẠN CÂN BĂNG KIỀM TOAN

1. Vai trò của thận và phổi trong điều hoà kiềm-toan

Rối loạn kiềm-toan là một trong những rối loạn nội môi quan trọng nhất, biểu hiện chủ yếu là thay đổi pH máu, $pC0_2$, dự trữ kiềm, kiềm dư. pH được tính theo phương trình Handerson-Hasselbach:

$$pH = 6,1 + \log \frac{[HC0_3^-]}{0,3.\ pC0_2}$$

Độ kiềm-toan của máu có ý nghĩa cực kỳ quan trọng đối với hoạt động của mọi tế bào trong cơ thể. Bình thường, pH dao động trong khoảng 7,35 - 7,45. Thận và phổi là hai cơ quan chủ yếu tham gia điều hoà chuyển hoá kiềm-toan của cơ thể.

1.1. Vai trò của phổi trong thăng bằng kiềm-toan:

Phổi có nhiệm vụ đào thải $C0_{,2}$ ra khỏi cơ thể, trong một ngày đêm phổi đào thải 12.500 - 50.000 mEq $C0_{,2}$/ngày, trung bình 22.000mEq $C0_{,2}$/ngày. Mỗi phút phổi đào thải 200ml

$C0_{,2}$ tương đương với lượng $C0_2$ sinh ra ở tổ chức trong quá trình ôxy hoá tạo năng lượng, $pC0_2$ trung bình là 40 mmHg, tăng khi nhiễm toan hô hấp, giảm khi nhiễm kiềm hô hấp

Quá trình chuyển hoá trong cơ thể đã tạo một khối lượng axit rất lớn mà đặc trưng là $C0_2$. $C0_{,2}$ được sinh ra từ các tổ chức của cơ thể được khuếch tán vào máu và được vận chuyển đến phổi bằng 3 con đường:

- 9% $C0_{,2}$ tự do theo máu đến phổi và được thải ra không khí.
- 13% $C0_{,2}$ vận chuyển dưới dạng carboxyhemoglobin.
- 78% $C0_{,2}$ vận chuyển dưới dạng $HC0_3^-$

1.2. Vai trò của thận trong điều hoà kiềm toan:

1.2.1. Tăng hấp thu bicarbonat ở ống thận:

Tế bào ống lượn gần hấp thu 99% lượng bicarbonat lọc qua ống thận, đảm bảo lượng kiềm dư thừa để trung hoà lượng axit sản sinh trong cơ thể. Khi tế bào ống lượn gần bị tổn thương sẽ gây mất bicarbonat dẫn đến nhiễm toan.

1.2.2. Đào thải ion H^+ ở ống thận:

1.2.2.1. Đào thải ion H^+ với hệ đệm Na_2HP0_4 /NaH_2P0_4 :

Ống lượn xa tham gia đào thải ion H^+ với hệ thống đệm là Na_2HPO_4, 1 ion hydrogen được thế chân natri trong Na_2HPO_4 tạo nên NaH_2PO_4 thải ra ngoài, phản ứng diễn ra như sau:

1.2.2.2. Đào thải ion H^+ dưới dạng NH_4:

- Đào thải ion H^+ ở ống lượn xa thông qua hệ đệm NH_4: NH_3 được tế bào ống lượn gần tổng hợp bằng phản ứng khử NH_3 từ glutamin. NH_3 khuếch tán vào ống thận và sẽ kết hợp với ion H^+ tạo nên ion NH_4^+ và được thải ra ngoài dưới dạng NH_4Cl. Tổn thương ống thận sẽ đến ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp NH_4^+ từ NH_3 làm giảm khả năng đào thải H^+:

1.2..3. Vai trò của cầu thận trong điều hoà kiềm toan:

Cầu thận tham gia đào thải các axit hữu cơ và axit vô cơ sản sinh trong quá trình chuyển hoá các chất của cơ thể sẽ tạo ra các axit lactic, axit beta butyric, axit acetoacetic; phân hủy axit amin chứa lưu huỳnh hình thành axit sulforic, thủy phân ester phosphat hình thành axit phosphoric. Khi suy thận, chức năng thận giảm, mức lọc cầu thận giảm và tích tụ các axit không bay hơi dẫn đến nhiễm toan.

**** Các chỉ số đánh giá rối loạn kiềm-toan:***

- pH máu.
- Kiềm đệm (BB: buffer base).
- Bicarbonat thực (AB: actual bicarbonat).
- Kiềm chuẩn (SB: standard base).
- Phân áp $C0_2$ ($pC0_2$).
- Kiềm dư (EB: excess base).

Bảng 3. Các chỉ số theo dõi kiềm-toan của máu.

	Giới hạn của trị số	**Giá trị trung bình**

pH	7,35 – 7,45	7,40
BB	mEq/l	25,0 mEq/l
AB	mEq/l	25,0 mEq/l
SB	mEq/l	46,0 mEq/l
$pC0_2$	mmHg	40 mmHg
EB	(- 3) - (+ 2,5) mEq/l	0 (pH = 7,40; $pC0_2$)

2. Nhiễm toan chuyển hoá

Nhiễm toan chuyển hoá xuất hiện do tăng sản sinh axit nội sinh (axit lactic và ketoaxit) hoặc do mất HCO_3^- (đi lỏng) hoặc do ứ trệ axit nội sinh (suy thận), rối loạn chức năng ống thận do mất khả năng hấp thu bicarbonat hoặc mất khả năng đào thải ion hydrogen.

2.1. Biểu hiện lâm sàng của nhiễm toan chuyển hoá:

Biểu hiện lâm sàng của nhiễm toan phụ thuộc vào tình trạng nhiễm toan mãn tính hay nhiễm toan cấp tính, nhiễm toan còn bù hay nhiễm toan mất bù và các căn nguyên của nhiễm toan. Vì vậy, khi chẩn đoán nhiễm toan cần dựa vào triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm khí máu để chẩn đoán chính xác mức độ nhiễm toan và nguyên nhân nhiễm toan. Triệu chứmg chủ yếu của nhiễm toan là:

- Tâm thần kinh: trạng thái bồn chồn, trằn trọc, đứng ngồi không yên, yếu mệt hay ngáp vặt, buồn ngủ nhưng không ngủ được, ngủ chập chờn, ngáy to, hay tỉnh giấc.
- Chán ăn, ăn không ngon, miệng đắng nhạt nhẽo, buồn nôn, nôn, đau bụng đi lỏng, cảm giác đầy bụng.
- Nặng hơn nữa, xuất hiện trạng thái thờ ơ, li bì, lú lẫn, dần dần đi vào hôn mê: mất ý thức, gọi hỏi mở mắt nhưng không trả lời, đi vào trạng thái mất ý thức hoàn toàn, thở sâu chậm, tăng tiết đờm giãi, thở khò khè.
- Tim mạch: nhịp tim chậm, mạch nẩy yếu, trụy mạch, huyết áp khó đo.
- Hô hấp: khó thở, rối loạn nhịp thở, ban đầu thở chậm và sâu, về sau thở yếu dần, nhịp thở chậm dần, nhịp thở Kussmaul, phù phổi xuất hiện không liên quan đến áp lực động mạch phổi, ngừng thở.
- Nhiễm toan mất bù không bao giờ tự hồi phục, nếu không cấp cứu bệnh nhân sẽ tử vong do ngừng hô hấp, ngừng tuần hoàn, do bội nhiễm.

2.2. Nguyên nhân và phân loại nhiễm toan chuyển hoá:

Dựa vào khoảng trống anion để phân loại nhiễm toan chuyển hoá. Khoảng trống anion

giúp chúng ta biết sự khác nhau giữa nồng độ natri với tổng số nồng độ clorua và bicarbonat huyết thanh. Dựa vào khoảng trống anion, người ta chia nhiễm toan chuyển hoá làm hai loại:

- Nhiễm toan có khoảng trống anion bình thường.
- Nhiễm toan tăng khoảng trống anion.

Khoảng trống anion (AG: anion gap) huyết thanh được xác định như sau:

$AG = [Na^+ - (HCO_3^- + CL^-)]$

Bình thường khoảng trống anion trong khoảng 8-16 mEq/l.

2.2.1. Nguyên nhân nhiễm toan chuyển hoá tăng khoảng trống anion:

+ Suy thận mãn tính mất bù và suy thận cấp tính:

Khi mức lọc cầu thận dưới 20 ml/phút, thận giảm khả năng đào thải những axit cố định không có khả năng thải qua đường hô hấp.

+ Do rối loạn chuyển hoá:

Rối loạn chuyển hoá sản sinh nhiều axit hữu cơ và axit vô cơ không có khả năng bay hơi để thải qua phổi. Số lượng các axít này vượt quá khả năng đào thải của thận.

- Nhiễm toan do tăng đường máu:

Thường xuất hiện ở bệnh nhân đái đường týp 1, khi đường máu > 17 mmol/l (300mg%), tăng chuyển hoá các axit béo, ketoaxit (acetoacetic, beta hydroxybutyric). Bệnh nhân bị đái nhiều, mất nước, giảm kali máu, tăng áp lực thẩm thấu máu và dẫn tới hôn mê.

- Nhiễm toan do nhiễm độc rượu dẫn đến nhiễm toan do tăng ketoaxit: đường máu thấp hoặc bình thường, tăng ketoaxit chủ yếu axit beta hydroxybutyric và kết hợp nhiễm toan mức độ nhẹ do tăng axit lactic. Nhiễm toan do rượu phụ thuộc vào liều lượng ethanol trong máu: 100mg% sẽ gây thất điều đi loạng choạng, 200mg% sẽ gây buồn ngủ, lẫn lộn; 400 mg% sẽ gây suy hô hấp tử vong. Nhiễm độc rượu gây nhiễm toan thường có tăng áp lực thẩm thấu. Người ta dựa vào áp lực thẩm thấu để tính nồng độ ethanol:

Ethanol (mg/l) = 4,3 ì {(độ thẩm thấu hiện có) – 2. Na^+ – urê/2,8 – glucose/ 18}

- Nhiễm toan do tăng axit lactic khi nồng độ axit lactic trong khoảng 2 - 4 mmol/l, nồng độ càng tăng thì tiên lượng càng tồi. Nhiễm toan do tăng axit lactic có 2 týp: nhiễm toan axit lactic týp A và nhiễm toan tăng axit lactic týp B.

. Nhiễm toan týp A xuất hiện khi giảm khối lượng máu lưu hành (sốc, tụt huyết áp, suy tim), thiếu máu, thiếu hụt các men của ty lạp thể hoặc do ngộ độc oxyt carbon và cyanid. Do thiếu ôxy, quá trình chuyển hoá glucide diễn ra không hoàn toàn, sản phẩm chuyển hoá cuối cùng của glucide là axit pyruvic không vào vòng Kreb, sản sinh nhiều axit lactic.

. Nhiễm toan do axit lactic týp B không liên quan đến tình trạng thiếu ôxy; gặp trong đái đường, suy gan, suy thận, nhiễm khuẩn và do thuốc.

- Methanol: dưới tác dụng của men alcohol dehydrogenase, methanol chuyển hoá sinh ra formaldehyd và formic gây toan máu. Dấu hiệu nhiễm độc methanol: đau đầu, rối loạn thị giác, buồn nôn, nôn, đau bụng khó thở, buồn ngủ, u ám, hôn mê, co giật.

- Nhiễm toan do: salycylat, glycol, paraldehyd, nhiễm toan do nhịn đói, thiếu ăn.

2.2.2. Nhiễm toan có khoảng trống anion bình thường:

2.2.2.1. Nhiễm toan ống thận:

- Nhiễm toan ống thận giảm kali máu.
- Nhiễm toan ống thận tăng kali máu.

* Nhiễm toan ống thận giảm kali máu:

+ Nhiễm toan ống thận týp I:

Nhiễm toan ống thận týp I hay còn gọi nhiễm toan ống lượn xa.

- Triệu chứng:

. Khoảng trống anion bình thường, khoảng trống anion [Na^+ K^+ - Cl^- > 0] niệu (+).

. Tăng clo máu.

. Không toan hoá nước tiểu, pH >5,5 do tế bào ống góp có khả năng hấp thu một số ion H^+ từ lòng ống thận trở lại máu hoặc do giảm khả năng vận chuyển ion H^+ từ tế bào vào ống thận. NaH_2PO_4 và NH_4^+ giảm.

. Giảm canxi máu, tăng canxi niệu: sự giảm canxi máu dẫn đến cường chức năng tuyến cận giáp thứ phát gây nhuyễn xương, thưa xương. Citrat niệu giảm do nhiễm toan máu và giảm kali máu kích thích ống thận tăng hấp thu citrat. Kiềm hoá nước tiểu, tăng canxi niệu, citrat niệu thấp là những yếu tố thuận lợi cho sự hình thành sỏi tiết niệu và nhiễm canxi thận (vôi hoá thận). Khoảng 40% nhiễm toan ống thận týp I có sỏi thận tiết niệu và vôi hoá thận. Trẻ em chậm phát triển thể lực, có thể khắc phục tình trạng chậm lớn bằng điều chỉnh kiềm-toan máu. Cả trẻ em và người lớn đều có khả năng mắc bệnh lý xương một phần do giảm canxi máu, một phần do bài tiết không đầy đủ 1,25 dihydroxy vitamin D_3 (1,25 dihydroxy cholecaliciferol)

. Khi thận mất khả năng giữ kali sẽ gây đa niệu giảm kali máu. Giảm kali máu, nhiễm toan kết hợp với các yếu tố nguy cơ khác sẽ đe doạ tính mạng bệnh nhân.

- Nguyên nhân:

. Bệnh lý di truyền gen trội.

. Kết hợp với một số bệnh lý di truyền khác:

Bệnh Fabry.

Bọt biểu vùng tủy.

Bệnh Wilson: đái đường, xơ gan do rối loạn chuyển hoá đồng.

Bệnh hồng cầu hình bầu dục di truyền.

. Nhiễm toan týp I thứ phát:

Hội chứng Sjogren: giảm tiết các tuyến ngoại tiết chủ yếu là tuyến lệ và tuyến nước bọt.

Tăng gammaglobulin máu.

Viêm gan mãn tính tiến triển.

Luput ban đỏ hệ thống.

* Nhiễm toan ống thận týp II:

+ Nhiễm toan ống thận týp II còn gọi là nhiễm toan ống lượn gần. Ống lượn gần mất khả năng hấp thu bicarbonat sẽ gây nhiễm toan máu với các triệu chứng:

- Khoảng trống anion bình thường, khoảng trống anion niệu (+).
- Tăng clorua, giảm kali, giảm phosphat, giảm axit uric máu, xuất hiện axit amin niệu, glucose niệu, toan hoá nước tiểu (pH niệu <5,5).
- Citrat niệu bình thường hoặc tăng, tăng bicarbonat niệu, không có sỏi thận-tiết niệu, không vôi hoá thận.

+ Nguyên nhân nhiễm toan ống thận týp II:
- Di truyền gen trội hoặc gen lặn hoặc do đột biến của nhiễm sắc thể giới tính X, có thể kết hợp với hội chứng Fanconi.
- Mắc phải: ức chế men carbonic anhydrase như acetazolamide.

* Nhiễm toan ống thận tăng kali máu (nhiễm toan ống lượn xa):
+ Triệu chứng:
- Khoảng trống anion máu bình thường, khoảng trống anion niệu (+)
- Tăng clo máu, tăng kali máu.
- pH < 5,5.
- Không có sỏi thận-tiết niệu, không thâm nhiễm canxi ở thận.

+ Nguyên nhân:
Nhiễm toan ống thận týp IV (nhiễm toan ống lượn xa) do:
- Thiếu hụt mineralocorticoid (aldosteron).
- Kháng mineralocorticoid.
- Giảm hấp thu Na^+ ở ống lượn xa.
- Bệnh lý ống kẽ thận.
- Thiếu hụt NH_4^+.

Bảng 4. Đặc điểm của các loại nhiễm toan có khoảng trống anion bình thường

Đặc điểm	Týp I	Týp II	Týp IV	Bệnh dạ dày - ruột
Khoảng trống anion	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường
pH nước tiểu	>5,5	<5,5	<5,5	5 - 6
Hệ số % đào thải bicarbonate	< 10	>15	< 10	< 10
Kali máu	Thấp	Thấp	Cao	Thấp
Hội chứng Fanconi	Không	Có	Không	Không
Sỏi và nhiễm canxi thận	Có	Không	Không	Không
Bài tiết axit nước tiểu	Thấp	Bình thường	Thấp	Cao
Khoảng trống anion niệu	(+)	(+)	(+)	(-)
Nhu cầu bicarbonat/ ngày	< 4 mmol	> 4mmol	< 4mmol	Thay đổi

Nhiễm toan ống thận týp IV thường kết hợp với suy thận mãn tính, mức lọc cầu thận trong khoảng 60 ml/phút - 20ml/phút. Bệnh sinh của nhiễm toan ống thận týp II là do ống thận mất khả năng bài tiết ion H^+ và ion K^+ do thiếu hụt mineralocorticoid hoặc do thận kháng lại mineralocorticoid.

* Nhiễm toan có khoảng trống anion bình thường do thuốc (kết hợp với suy thận):

- Thuốc lợi tiểu thải muối.
- Trimethoprim.
- Penthamidin.
- Ức chế men chuyển và ức chế thụ cảm thể angiotensin II.
- Thuốc chống viêm non-steroid
- Cyclosporin A.

2.2.2.2. Nhiễm toan có khoảng trống anion bình thường do bệnh lý dạ dày-ruột.

Đi lỏng, viêm tụy; rò niệu quản với đại tràng xích-ma, với hỗng tràng, với hồi tràng; một số thuốc: magiê sulfat (gây đi lỏng), canxi clorua, cholestyramin.

3. Nhiễm kiềm chuyển hoá.

Nhiễm kiềm chuyển hoá với đặc điểm chủ yếu là tăng pH máu động mạch, tăng HCO_3^- và tăng $PaCO_2$ do hoạt động bù trừ của thông khí phế nang, thường kết hợp với giảm clo máu và giảm kali máu. Bệnh sinh của nhiễm kiềm chuyển hoá:

+ Mất ion H^+:

- Mất axit cố định do nôn mửa, chủ yếu là axit HCl.
- Tăng đào thải ion H^+ ở ống thận do tác dụng cường aldosteron. Cường aldosteron tiên phát hoặc thứ phát do giảm khối lượng dịch ngoại bào.

+ Tăng nồng độ HCO_3^- trong dịch ngoại bào:

- Khối lượng dịch ngoại bào giảm, lượng máu đến thận giảm, mức lọc cầu thận giảm, giảm khả năng đào thải ion bicarbonat.
- Giảm Cl^- máu kích thích ống thận tăng hấp thu ion bicarbonat bù vào sự thiếu hụt anion do giảm Cl^-.

3.1. Triệu chứng nhiễm kiềm chuyển hoá:

Nhiễm kiềm chuyển hoá gây rối loạn hoạt động của hệ thống thần kinh trung ương và thần kinh ngoại vi. Triệu chứng nhiễm kiềm chuyển hoá tương tự triệu chứng giảm canxi máu, biểu hiện với các triệu chứng:

- Trạng thái lú lẫn, tư duy lẫn lộn, chậm chạp.
- Chuột rút, dị cảm, co cứng các ngón tay.

- Cơn co giật kiểu tetani: co cứng, co giật toàn thân giống như cơn động kinh nhưng không hôn mê, sau cơn co giật vẫn tỉnh táo.
- Rối loạn nhịp tim trầm trọng.
- Rối loạn điện giải: giảm kali máu và giảm phosphat máu.

3.2. Nguyên nhân nhiễm kiềm chuyển hoá:

3.2.1. Nhiễm kiềm chuyển hoá kết hợp mất dịch ngoại bào, không tăng huyết áp, thiếu hụt kali máu và cường aldosteron thứ phát:

+ Bệnh lý dạ dày-ruột:
- Mất axit cố định do nôn, do dẫn lưu dịch dạ dày.
- Ỉa chảy mất clorua bẩm sinh.
- U tế bào biểu mô của nhung mao ruột non.

+ Nguyên nhân tại thận:
- Lợi tiểu nhóm thiazid (hypothiazid), nhóm lợi tiểu quai (furosemid và ethracrynic)
- Thiếu kali và magiê.
- Hội chứng Bartter : tăng sản tế bào cạnh cầu thận, tăng renin, tăng aldosteron.
- Hội chứng Gitelman: nhiễm kiềm, giảm kali máu, giảm magie máu, tăng magie niệu.

3.2.2. Nhiễm kiềm chuyển hoá kết hợp tăng khối lượng dịch ngoại bào, tăng huyết áp, thiếu hụt kali, thừa mineralocorticoid:

+ Tăng renin:
- Hẹp động mạch thận.
- Tăng huyết áp kịch phát.
- U tăng tiết renin.

+ Giảm renin:
- Cường aldosteron tiên phát: do u, do tăng sản và ung thư (carcinoma) của vỏ thượng thận.
- Thiếu hụt các men của tuyến thượng thận: 11b hydroxylase và men 17 a hydroxylase.
- Hội chứng Cushing và bệnh Cushing.

4. Nhiễm toan hô hấp

4.1. Triệu chứng:

Nhiễm toan hô hấp do rối loạn thông khí với biểu hiện đặc trưng là tăng $PaCO_2$ và giảm pH máu. Hình ảnh lâm sàng của nhiễm toan hô hấp phụ thuộc vào mức độ nhiễm toan và thời gian nhiễm toan. Triệu chứng nhiễm toan hô hấp chủ yếu là:

+ Nhiễm toan cấp tính, tăng $PaCO_2$ đột ngột sẽ xuất hiện các triệu chứng:

Trạng thái lo âu, sợ sệt; khó thở, thở sâu và thở chậm. Nhiễm toan cấp tính có thể đe doạ tính mạng bệnh nhân, vì vậy cần cấp cứu kịp thời khi có các triệu chứng: trạng thái lú lẫn, rối loạn

tâm thần, nói lảm nhảm, mất định hướng không gian, thời gian, ảo giác và tiến triển đến hôn mê.

+ Nhiễm toan hô hấp mãn tính (tăng thán huyết mãn tính) gây rối loạn giấc ngủ, buồn ngủ nhưng không ngủ được, ngủ chập chờn, rối loạn nhân cách, không hợp tác và rối loạn vận động: run tay, co giật cơ. Đau đầu và các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ như: phù nề gai thị, rối loạn phản xạ, yếu cơ cục bộ do co mạch thứ phát sau giãn mạch do tăng CO_2 máu.

+ $PaCO_2$ tăng và pH máu giảm, K^+ giảm, Cl^- máu tăng, giảm canxi máu do tăng kết hợp với protein, nhưng HCO_3^- bình thường do sự bù trừ của thận, thận tăng hấp thu bicarbonat, $PaCO_2$ tăng thêm 10 mmHg thận hấp thu HCO_3^- tăng 4mmol/l nhưng HCO_3^- máu không vượt quá 38 mmol/l. $PaCO_2$ giảm từ 40-15 mmHg.

4.2. ***Nguyên nhân của nhiễm toan hô hấp:***

+ Thần kinh trung ương:

- Thuốc vô cảm (thuốc gây mê), thuốc giảm đau: morphin, dolacgan.
- Đột quỵ não (nhồi máu não, xuất huyết não).
- Nhiễm khuẩn.

+ Bệnh đường thở:

- Tắc khí quản, thanh quản.
- Hen phế quản.

+ Bệnh nhu mô phổi:

- Khí phế thũng
- Bệnh bụi phổi.
- Viêm phế quản.
- Tổn thương phổi do sức ép.

+ Bệnh thần kinh:

- Viêm tủy xám.
- Nhược cơ.

+ Các bệnh khác:

- Béo phì.
  - Giảm thông khí.
  - Tăng thán máu do tình dục.

4.3. Điều trị :

Giải quyết tốt thông khí: thở ôxy áp lực cao, đặt nội khí quản, bóp bóng, thở máy.

5. Nhiễm kiềm hô hấp

Nhiễm kiềm hô hấp với đặc điểm chủ yếu là giảm phân áp CO_2 động mạch ($PaCO_2$) do tăng thông khí phế nang và tăng tỷ lệ $HCO_3^-/PaCO_2$. Giảm CO_2 máu xảy ra khi khi lưu lượng

CO_2 thải qua phổi lớn hơn lượng CO_2 sản sinh trong quá trình chuyển hoá ở các mô.

5.1. Triệu chứng nhiễm kiềm hô hấp:

Nhiễm kiềm chuyển hoá gây giảm dòng máu đến não, xuất hiện khi giảm nhanh phân áp CO_2 động mạch với biểu hiện: chóng mặt, trạng thái lú lẫn, mất cảm giác, cảm lạnh cóng, cảm giác thắt bóp vùng ngực, đau ngực, giảm trí nhớ, co giật không liên quan đến tình trạng thiếu ôxy, độ bão hoà ôxy và phân áp ôxy động mạch ở giới hạn bình thường. Hệ thống tim mạch ít bị ảnh hưởng, một số trường hợp giảm cung lượng tim, giảm huyết áp động mạch. Nhiễm kiềm hô hấp là rối loạn kiềm -toan hay gặp nhất trong giai đoạn tiến triển của nhiều bệnh lý và là dấu hiệu xấu.

5. 2. Nguyên nhân của nhiễm kiềm hô hấp:

+ Do kích thích hệ thống thần kinh trung ương: đau đớn, do sợ hãi, rối loạn tâm thần, sốt cao, tai biến mạch máu não (đột qụy não), viêm màng não, viêm não.

+ Thiếu ôxy tổ chức: thiếu máu, viêm phổi, phù phổi; ở trên cao, độ bão hoà ôxy của không khí thấp, tăng thông khí, giảm $PaCO_2$.

+ Do thuốc và hormon: thai nghén, tăng progesteron, salicylat, nikethamid. Các hormon và thuốc này có tác dụng làm tăng độ nhậy cảm của thụ cảm thể CO_2 ở não, tăng thông khí.

+ Do kích thích thụ cảm thể ở lồng ngực: tràn máu màng phổi, xẹp lồng ngực, suy tim, huyết khối động mạch và một số nguyên nhân khác: nhiễm khuẩn huyết, suy chức năng gan.

Bảng 5. Các chỉ tiêu đánh giá tình trạng nhiễm toan và nhiễm kiềm.

Các thể rối loạn kiềm-toan		**pH**	**$PaCO_2$ (mmHg)**	**HCO_3 (mmol/l)**	**BE (mmol/l)**
Bình thường		7,35 – 7,45	35 - 45	20 - 28	(-2) – (+2,5)
Nhiễm toan chuyển hoá	Còn bù	Bình thường	Giảm	Giảm nhiều	Giảm nhiều
	Mất bù	Giảm	bt - hoặc giảm	Giảm nhiều	Giảm nhiều
Nhiễm kiềm chuyển hoá	Còn bù	Bình thường	Tăng	Tăng nhiều	Tăng nhiều
	Mất bù	Tăng	bt - hoặc tăng	Tăng nhiều	Tăng nhiều
Nhiễm toan hô hấp	Còn bù	Giảm	Tăng nhiều	bt -hoặc tăng	bt-hoặc tăng
	Mất bù	Bình thường	Tăng nhiều	Tăng	Tăng

Nhiễm kiềm hô hấp	Còn bù	Bình thường	Giảm nhiều	Giảm	Giảm
	Mất bù	Tăng	Giảm nhiều	bt-hoặc giảm	bt -hoặc giảm

5. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA PHOSPHO

Phospho là một anion chủ yếu của nội bào, tham gia vào cấu trúc màng tế bào, vận chuyển các chất, dự trữ năng lượng. Với pH = 7,4, phospho tồn tại dưới dạng ion hữu cơ: HPO_4^{2-}và $H_2PO_4^-$, $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ = 4/1. Tổng số lượng phospho trong cơ thể khoảng 700g, trong đó 85% ở xương, 15% ở tổ chức, 0,1% ở ngoại bào. Phospho ngoại bào ở dạng tự do tham gia đào thải ion H^{+}, thẩm lậu qua màng để cân bằng với nồng độ các ion hữu cơ của phospho nội bào. Nhu cầu phospho của cơ thể là 1g phospho/ngày. Sự hấp thu phospho chịu ảnh hưởng của vitamin D và bài tiết phospho chịu sự chi phối của PTH.

1. Giảm phospho máu

1.1.Triệu chứng giảm phospho máu: khi nồng độ phospho < 0,3 mmol/l (1g%) sẽ xuất hiện các triệu chứng của giảm canxi máu với các triệu chứng chủ yếu:

* Tổn thương cơ tim:

- Giảm cung lượng tim.
- Giảm huyết áp.
- Giảm tính nhạy cảm của cơ tim đối với catecholamin.
- Giảm ngưỡng kích thích của cơ tim gây rối loạn nhịp thất.

* Tiêu sợi cơ:

Tiêu sợi cơ xuất hiện ở bệnh nhân giảm phospho kịch phát với ngộ độc rượu.

* Tổn thương phổi:

- Cảm giác yếu cơ, giảm vận động cơ hoành gây cảm giác mệt, khó thở.

- Trạng thái thiếu ôxy: khó thở, tím tái.
- Nhiễm toan hô hấp.
* Rối loạn chức năng hồng cầu và bạch cầu:

Khi giảm phospho máu thường giảm làm 2,3 biphosphat và ATP. 2,3 biphosphat là tác nhân cần thiết cho sự phân ly ôxy từ hemoglobulin. Giảm 2,3 biphosphat làm giảm khả năng phân ly của ôxy dẫn đến thiếu ôxy tổ chức. Giảm phospho máu làm giảm khả năng thực bào của bạch cầu dẫn đến tình trạng dễ bị nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn cơ hội.

* Nhiễm toan chuyển hoá:

Nhiễm toan chuyển hoá do thiếu hụt phospho xuất hiện ở trẻ em và người lớn thiếu vitamin D. Sự giảm phospho máu sẽ tăng giải phóng hydroxyapatite để duy trì nồng độ phospho máu ở giới hạn bình thường. Sự giảm phospho tác động đến điều hoà kiềm-toan của thận theo 3 cơ chế:

- Giảm đào thải NaH_2PO_4 gây ứ trệ ion H^+.
- Giảm sự trao đổi giữa ion H^+ và ion Na^+ ống thận, dẫn đến giảm đào thải ion H^+, giảm khả năng hấp thu bicarbonat trong ống lượn gần.
- Giảm phospho làm giảm khả năng tổng hợp NH_4^+ trong ống lượn xa.

* Tổn thương thần kinh:

- Trạng thái kích thích vật vã, sợ hãi, hốt hoảng, thở nhanh, dị cảm.
- Yếu cơ, rối loạn ngôn ngữ, trạng thái thẫn thờ.
- Nhìn đôi, liệt vận nhãn, loạn màu (mù màu), khó nuốt, xuất hiện hội chứng Guillain – Barré nhưng dịch não tủy bình thường.
- Co giật, hôn mê, tử vong.

***1.2. Nguyên nhân giảm phospho máu*.**

+ Chế độ ăn thiếu phospho.
+ Hội chứng kém hấp thu: bệnh lý thực thể của ruột non.
+ Nhiễm kiềm hô hấp:
- Sau cai rượu.
- Nhiễm khuẩn huyết.
- Bệnh Gút.
- Trạng thái sợ hãi.
- Hôn mê gan.
+ Bệnh ống thận:
- Nhiễm toan ống thận týp I, nhiễm toan ống thận týp II.
- Hội chứng Fanconi.
- Giảm phospho máu di truyền:

. Bệnh còi xương phụ thuộc vitamin D týp I (giảm 1,25 $(OH)_2$; 25 (OH) vitamin D bình thường): giảm hoạt tính men 1a hydroxylase, phospho và canxi máu thấp, phosphatase kiềm tăng.

. Bệnh còi xương phụ thuộc canxi týp II (kháng với 1,25 $(OH)_2$ vitamin D): phospho, canxi máu thấp, cường cận giáp thứ phát; 1,25 $(OH)_2$ vitamin D tăng.

. Bệnh nhuyễn xương do u (oncogenic osteomalacia): bệnh thường gặp ở người lớn với triệu chứng đau xương và yếu cơ, 90% u lành xuất hiện ở các xương chi, xương hàm; giảm phosphat do tăng đào thải phosphat qua thận. U giải phóng hormon ức chế tái hấp thu phosphat ở ống thận, ức chế men 1a hydroxylase, giảm 1,25 $(OH)_2$ vitamin D.

+ Nhiễm toan chuyển hoá do ngộ độc rượu và nhiễm toan do tăng đường máu.

2. Căn nguyên tăng phospho máu

+ Suy thận mãn tính mất bù là nguyên nhân thường gặp nhất.

+ Giảm bài tiết phospho qua thận:

- Suy tuyến cận giáp.
- Cường chức năng tuyến giáp.
- Hoạt hoá hormon tăng trưởng.
- Suy tuyến thượng thận.

+ Tăng hấp thu phospho ở ruột:

- Thức ăn chứa nhiều vitamin D
- Các bệnh u hạt tăng sản xuất vitamin D: lao, sarcoidosis.

+ Rối loạn kiềm toan:

- Nhiễm toan chuyển hoá cấp tính.
- Nhiễm toan do tăng axit lactic.
- Nhiễm toan hô hấp cấp tính.

+ Do hủy hoại tổ chức:

Tan máu cấp tính, phân hủy khối u, ung thư tế bào nhỏ di căn.

Tăng phospho máu ít xuất hiện triệu chứng. Tăng phospho kết hợp với giảm canxi máu gây lắng đọng phức hợp phospho-canxi trong các nội tạng: phổi, màng phổi, dưới da và mạch máu.

6. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ GLUXIT

I. CHUYỂN HOÁ GLUXIT

A - ĐẠI CƯƠNG

Gluxit là thành phần chính của thức ăn và là nguồn năng lượng chính của cơ thể người. Dưới dạng glucoprotein và mucopolysaccarit, gluxit tham gia tạo thành chất cơ bản của tổ chức liên kết, màng tế bào,vv... Hàng loạt chất sinh vật học (hormon, men, vitamin, kháng nguyên, kháng thể, vv...)đều có chứa gluxit.

Trong gluxit , glucoza là loại đường quan trọng nhất về mặt sinh lý. Trong tế bào, glucoza có thể biến đổi theo nhiều chiều hướng khác nhau sau đây :(H1)

- Chuyển thành glucogen dự trữ.
- Thoái biến để cung cấp nưng lượng cho cơ thể.
- Tổng hợp lipit và protein.
- Tổng hợp một số đường cần thiết cho cơ thể (riboza, desoxyriboza,vv...)

Những sự biến đỏi kể trên chỉ có thể thực hiện được sau khi gluxit đã vào bên trong tế bào và được photphoryl hoá dưới tác dụng của men hexokinaza để trở thành glucoza -6- photphat. Do đó glucoza -6- photphat là một hợp chất cơ bản trong chuyển hoá của glucoza.

B - ĐIỀU HOÀ ĐƯỜNG MÁU

Gồm nhiều cơ chế phức tạp, nổi bât lên là vai trò của gan và hệ thống nội tiết, ngoài ra còn có các yếu tố lý hoá và vai trò của hệ thống thần kinh.

1. Vai trò của gan.

Gan có vai trò rất quan trọng trong điều hoà đường máu vì gan tổng hợp glycogen dự trữ, tân tạo glucoza, đồng thời thoái biến glycogen để giữ cho nông độ đường máu luôn luôn hằng định. Động vật sau khi cắt bỏ gan thấy đường máu giảm không phục hồi. (H2)

2. vai trò của hệ nội tiết :

Bao gồm 2 hệ thống đối lập nhau

- Hệ thống làm giảm đường máu : insulin.
- hệ thống làm tăng đường máu , phức tạp hơn, bao gồm nhiều hormon (H3).
- Insulin : hormon duy nhất làm giảm đường máu , do tế bào beta tuỵ đảo tiết ra, có tác động trên :
- chuyển hoá gluxit : insulin làm cho glucoza qua màng tế bào dễ dàng, hoạt hoá men

hexokinase (biến glucoza thành glucoza-6-photphat) và một số men tiêu đường khác (photphofructokinaza, pyruvatkinaza,vv...) ức chế men glucoza-6-photphataza (do đó hạn chế glucoza-6-photphat biến thành glucoza), hoạt hoá men glycogen synthetaza (tăng tổng hợp glycogen).

- Chuyển hoá lipit : tăng tổng hợp triglyxerit từ gluxit , đồng thời giảm thoái biến triglyxerit .
- chuyển hoá protein : làm cho axit amin từ máu qua màng tế bào dễ dàng và tăng tổng hợp protein (cung cấp năng lượng và hoạt hoa smen tổng hợp protein).

Cơ chế giảm đường máu của insulin có thể như sau :

- giảm glucoza từ gan vào máu, do giảm thoái biến glycogen (ức chế men glucoza-6-photphataza), đồng thời giảm tân tạo glycogen từ protein.

b) hệ thống tăng đường máu : bao gồm nhiều hormon.

- Adrenalin : hoạt hoá men photphorylaza ở gan và cơ do đó biến glycogen thành glucoza, gây tăng đường máu.
- Glucagon : do tế bào alpha tuỵ đảo tiết ra, cơ chế tác dụng như adrenalin (song không có tác dụng với men photphorylaza ở cơ).
- ACTH và glucococticoit ; tăng tạo glycogen từ axit lactic, tăng tân tạo glycogen từ protein (do hoạt hoá men fructoza-1,6-diphotphataza), ức chế men hexokinaza (do đó hạn chế phản ứng phốtphỏyl hoá glucôza nội bào) hoạt hoá men glucôza -6- phốtphátta (do đó tăng tạo glucôza từ glucôza -6-phốt phát) .
- Ngoài ra ,còn phải kể tới tác dụng tăng đường máu của S T H và thyrôxin mà cơ chế chưa thật sáng tỏ .

3 .Vai trò của hệ thần kinh :

- Kích thích giây phó giao cảm thấy đường máu giảm (do tăng tiết insulin),trái lại kich thich dây giao cảm thấy đường máu tăng (do tăng tiết catêcholamin). Khi xúc cảm mạnh thấy đường máu tăng và tiết sinh đường niệu .

II. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ GLUXIT .

Có thể xếp thành 7 loại :

-Rối loại tiêu hoá và hấp thụ gluxit .
-Rối loạn tổng hợp và thoái biến glycôgen .
-Rối loạn chuyển hoá trung gian gluxit .
-Tăng đường máu .
-Bệnh đái tháo đường .
-Giảm đường máu .
-Các rối loạn khác : pentôza niệu ,fructôza niệu, galactoza niệu .

A- RỐI LOẠN TIÊU HOÁ VÀ HẤP THU GLUXIT

Do thiếu men tiêu hoá gluxit (đặc biệt là amylaza tuỵ), nên đa đường không biến thành đơn đường , do đó không hấp thụ được và phát sinh đói gluxit.

Rối loạn hấp thu gluxit còn gặp trong rối loạn phốtphoryl hoá glucôza ở thành ruột : trường hợp này gặp trong viêm niêm mạc ruột , nhiễm độc phloridzin , monoiodoaxetat (có tác dụng ức chế men hexokinaza). Glucoza không biến thành glucoza -6- phôtphat nên không hấp thu vào máu được .

B - RỐI LOẠN TỔNG HỢP VÀ THOÁI BIẾN GLYCOGEN .

a)Tăng thoái biến glycôgen do hưng phấn hệ thần kinh trung ương : xung động thần kinh theo đường giao cảm , được dẫn tới kho dự trữ glycogen và kích thích thoái biến glycogen. Ngoài ra , hưng phấn hệ thần kinh trung ương còn tăng cường chức năng tuỷ thượng thận, tiền yên, tuyến giáp, kết quả là tăng thoái biến glycogen.

Trong lao động nặng, cơ tiêu thụ nhiều glucoza , cũng thấy glycogen tăng cường thoái biến.

b) Giảm thoái biến glycogen : loạn chuyền hoá glycogen . Do thiếu men thoái biến glycogen (gluccoza -6 - photphataza , amylo -1 , 6- glucozidaza , photphorylaza vv...) , nên phát sinh ứ đọng glycogen ở một số cơ quan (gan , thận , cơ) . Bệnh di truyền , ít gặp .

c) Giảm tổng hợp glycogen : gặp trong thiếu oxy, do giảm năng lượng dự trữ ATP, cần thiết cho tổng hợp glycogen. Khi thiếu glycogen, cơ thể phải sử dụng tới lipit dự trữ, thậm chí cả protein tổ chức , để bảo đảm năng lượng cần thiết cho sự hoạt động bình thường của cơ thể.

C – RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ TRUNG GIAN GLUXIT

Nhiều nguyên nhân dẫn tới rối loạn chuyển hoá trung gian gluxit.

1.Thiếu oxy, gặp trong suy hô hấp, suy tuần hoàn, thiếu máu, vv... Thoái biến kị khí chiếm ưu thế so với thoái biến ưa khí, do đó axit pyruvic và lactic tăng, gây nhiễm toan chuyển hoá đồng thời giảm ATP.

2.rối loạn chức năng gan. Do đó axit lactic không tái tổng hợp được glucoza hoặc glycogen, gây tăng axit lactic trong máu (nhiễm toan).

3.thiếu vitamin B1 : gây rối loạn oxy hoá pyruvic vì sinh tố này là một thành phần của coenzym TPP tham gia vào quá trình khử cacboxyl, biến axit pyruvic thành axetyl CoA , do đó gây ứ đọng axit pyruvic và lactic. Rối loạn oxy hoá axit pyruvic gây giảm tổng hợp axetylcholin, mà hậu quả

là rối loạn dẫn truyền xung động thần kinh, axetyl CoA giảm đã hạn chế quá trình thoái biến ưa khí của glucoza. Như đã biết, glucoza là nguồn cung cấp năng lượng chủ yếu đối với tổ chức thần kinh, do đó rối loạn chuyển hoá gluxit gây rối loạn chức năng hệ thần kinh : mất cảm giác, viêm dây thần kinh, liệt, vv... Ngoài ra ứ đọng axit pyruvic gây nhiễm độc đối với hệ thần kinh.

Khi thiếu sinh tố B, còn thấy phát sinh rối loạn vòng pentoza photphat, đặc biệt là sự hình thành riboza : rối loạn này là do thiếu men transetolaza chi phối sự hình thành riboza, coenzym của men này là TPP (B1).

D – TĂNG ĐƯỜNG MÁU

Tăng đường máu phát sinh khi nồng độ đường máu trên 120 mg%. tăng đường máu có thể do nhiều nguyên nhân gây ra.

1. Tăng đường máu do ăn : xảy ra khi ăn nhiều đường. Loại tăng đường máu này thường được ứng dụng để đánh giá trạng thái chuyển hoá gluxit. Người bình thường sau khi uống một lần 100 đến 150 g đường, thấy nồng độ đường máu tăng, đạt mức tối đa 150 – 170 mg% sau 30 – 45 phút. Sau đó, đường máu bắt đàu giảm và sau 2 giờ thì trở về bình thường, sau 3 giờ thì có hơi giảm so với bình thường.
2. Tăng đường máu do xúc cảm. Dưới tác động của yếu tố cảm xúc, luồng xung động theo đường giao cảm được dẫn tới tuyến thượng thận và tuyến giáp, gây tăng tiết adrenalin và thyroxin có tác dụng tăng thoái biến glycogen.
3. Tăng đường máu do hormon . phát sinh do rối loạn chức năng các tuyến nội tiết. Cụ thể do tăng tiết các hormon tăng đường (adrenalin và glycogen, ACTH và gluco cocticoit, STH, thyroxin, vv...).
4. tăng đường máu do gây mê. Đặc biệt gây mê êt vvà morphin gây kích thích trung khu giao cảm, làm cho tuyến thượng thận tăng tiết adrenalin.
5. tăng đường máu do thiếu insulin. Loại này ổn định nhât và biểu hiện rõ nhất. Trong thực nghiệm có thể gây thiếu insulin bằng cách cắt bỏ tuỵ (tuy nhiên trong trường hợp này thiếu insulin lại kết hợp với rối loạn tiêu hoá), hoặc tiêm alloxan cho con vật (chất này chỉ gây tổn thương cho tế bào tuỵ đảo).

D – BỆNH SINH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Bệnh đái tháo đường là một bệnh mà đặc điểm chủ yếu là tăng đường máu và đường niệu mãn tính do thiếu insulin tuyệt đối hoặc tương đối.

1. Nguyên nhân gây bệnh.

Trước đây, người ta đinh ninh rằng đái tháo đường là do tuỵ đảo. song trong thực tế lâm

sàng, ở những người bị bệnh này, không phải bao giờ cũng thấy tổn thương tại tuỵ. Thống kê 998 trường hợp đái tháo đường có mổ xác, Ben nhận thấy bệnh mắc lúc cao tuổi thì tỉ lệ tổn thương ở tuỵ rất thấp, thí dụ bệnh nhân dưới 20 tuổi thì 100% có tổn thương ở tuỵ, từ 20 – 46 tuổi : 79%, tù 40 – 60 tuổi : 48%, còn bệnh nhân 60 tuổi trở lên chỉ có 33,5% có tổn thương ở tuỵ.

Một thống kê khác cho thấy đái tháo đường đơn thuần tương đối ít gặp mà hay thấy kết hợp với các rối loạn nội tiết khác. thường cứ thấy một trường hợp đái tháo đường đơn thuần thì thấy đến 2 trường hợp đái tháo đường có kèm theo ưu năng tuyến giáp., 5 kèm theo ưu năng thượng thận và 20 kèn theo ưu năng tuyến yên. Mổ xác bệnh nhân đái tháo đường thì tổn thương thực sự ở tuỵ chỉ chiếm 25% tổng số bệnh nhân . ở 50% lai thấy tế bào beta tăng tiết, còn lại 25% thì hoàn toàn không thấy tổn thương gì (Hôpman).

Trong thực tế, bệnh sinh đái tháo đường rất phức tạp . hai trường hợp có thể xảy ra là :

a) bệnh phát sinh do nguyên nhân tụy : thiếu nguyên liệu tổng hợp insulin, tônt thương mạch máu tuyến tụy, nhiễm trùng, nhiễm độc, u, viêm tuyến tụy,vv... Đó là thiếu insulin tuyệt đối.

b) bệnh phát sinh tuy tế bào beta hoạt động bình thường, đôi khi còn tăng tiết insulin và do nhiều nguyên nhân ngoài tuỵ gây ra , đã hạn chế tác dụng của insulin. Đó là thiếu insulin tương đối.

Thiếu insulin tương đối có thể do tăng tiết các hormon tăng đường máu , chủ yếu là STH, ACTH, và gluco cocticoit. Những hormon này gây bệnh đái tháo đường không những ở động vật mà còn gặp trong điều trị khi tiêm ACTH và coctisol (đặc biệt khi chức năng tế bào beta đã giảm sẵn). bệnh này xảy ra khi tiền yên và vỏ thượng thận tăng cường hoạt động (chiếm tỉ lệ 33 – 40% trong tổng số bệnh nhân bị bệnh to cực). Khi chức năng tiền yên giảm hoặc khi cắt bỏ tiền yên, thấy những triệu chứng của bệnh đái tháo đường giảm rõ rệt. bệnh nhân có u vỏ thượng thận, sau khi cắt bỏ u, thấy bệnh đái tháo đường chấm dứt. U tuỷ thượng thận cũng gây đái tháo đường, và sau khi cắt bỏ u này cũng thấy hết bệnh.

Những sự kiện trên đay chứng tỏ là bệnh đái tháo đường không chỉ do thiếu insulin mà còn do tăng tiết hormon tiền yên, thượng thận, đặc biệt khi chức năng tế bào beta giảm sẵn. Do đó có thể quan niệm bệnh đái tháo đường là một bệnh do rối loạn cân bằng nội tiết. Với khái niệm này, có thể đưa ra những biện pháp điều trị bệnh sinh thích hợp : cắt bỏ u tiền yên, vỏ hoặc lõi thượng thận, ức chế chức năng các tuyến nội tiết, vv...

Bệnh đái tháo đường còn do insulin tăng cường phân huỷ dưới tác dụng của các men insulinaza.

Ngoài ra, phải kể tới kháng thể kháng insulin, có tác dụng trung hoà, kết hợp và phong bế insulin . Người tiêm insulin dài ngày thấy trong máu có kháng thể kháng insulin; ở những bệnh nhân này phải dùng liều insulin rất cao so với những bệnh nhân khác. Đó là bệnh đái tháo đường kháng insulin.

Nói tóm lại , nguyên nhân gây đái tháo đường rất phức tạp, cho nên cần quan niệm đái tháo đường là một hội chứng chứ không phải một bệnh.

2. Bệnh sinh đái tháo đường

Trong bệnh đái tháo đường, các loại chuyển hoá đều phát sinh rối loạn, đặc biệt là chuyển hoá gluxit và lipit , tạo ra một bảng lâm sàng khá phong phú.

Đáng chú ý là những triệu chứng chủ yếu của bệnh đái tháo đường (đường máu tăng, lipit máu tăng , nhiễm toan) không phải là hậu quả trực tiếp của thiếu insulin mà do tăng , tuyệt đói hay tương đối , các hormon kháng insulin, khi thiếu insulin : khi cắt bỏ tuyến yên hoặc tuyến thượng thận, thấy thiếu insulin không gây ra các triệu chứng kể trên, hoặc rối loạn chuyển hoá trong bệnh đái tháo đường có thể phát sinh tuy lượng insulin vẫn bình thường , có khi còn tăng nếu các hormon kháng insulin tăng.

a) rối loạn chuyển hoá gluxit. Khi thiếu insulin, tốc độ vận chuyển glucoza máu vào tế bào giảm. (H4)

Trong tế bào , hoạt tính men hexokinaza giảm đã kìm hãm phản ứng photphoryl hoá glucoza nội bào, gây giảm glucoza-6-photphat . hoạt tính men hexokinaza giảm do do thiếu insulin và chính cũng do thiếu insulin , glucococticoit tăng tiết đã ức chế men này. glucoza-6-photphat giảm đã hạn chế sử dụng glucoza nội bào ; cụ thể : giảm tổng hợp glycogen (từ glucoza), giảm oxy hoá trực tiếp glucoza vào vòng pentoza photphat., giảm thoái biến kị khí và ưa khí glucoza , giảm tổng hợp axit béo, protein và một số đường cần thiết cho cơ thể.

Giảm glucoza-6-photphat được bù đắp bằng tăng tân tạo glucoza và glycogen (từ axit amin) do tác dụng của glucôcocticoit, khi thiếu insulin, glucococticoit tăng tiết có tác dụng hoạt hoá men fructoza-1,6- diphotphataza, kết quả là tăng thoái biến glycogen.

Tiêu glycogen vhiếm ưu thế so với tân tạo, làm cho glucoza từ gan vào máu nhiều , gây tăng đường máu , một trong những triệu chứng chính của bệnh đái tháo đường . khi đường máu vượt ngưỡng thận sẽ phát sinh glucoza niệu, kéo theo cả nước (đa niệu thẩm thấu) ; bệnh nhân khát do cơ thể mất nước nghiêm trọng (có thể tới 5 – 10 lit trong 24 giờ, thậm chí hơn nữa), do đó uống nhiều. Tế bào không sử dụng được glucoza nên trung khu đói bị kích thích, bệnh nhân ăn nhiều , nhưng vẫn không bù được năng lương bị mất, nên gầy.

Ngoài ra khi thiếu insulin, men pyruvic kinaza không được hoạt hoá đã hạn chế tổng hợp axit pyruvic (từ axit photphoenoinpyruvic), dẫn tới giảm axit oxaloaxetic, làm cho axetyl CoA không vào vòng Krebs được : giảm tổng hợp năng lượng, đặc biệt ATP, dẫn tới giảm tổng hợp axit béo, protein,vv... Không vào vòng Krebs, và không được tổng hợp thành axit béo, axetyl CoA không còn con đường nào khác là tăng tổng hợp cholesterol và các thể xetonic. (H5)

Glucoza máu là nguồn cung cấp năng lượng duy nhất đối với tổ chức não, đặc biệt là vỏ não, nên khi thiếu insulin, não ở trong trạng thái đói gluxit, , ngoài ra, tổ chức não hấp thu oxy cùng với glucoza, do đó khi giảm hấp thu glucoza, oxy vào tổ chức não cũng ít đi, kết quả là tổ chức não vừa thiếu gluxit, vừa thiếu oxy, khiến cho vỏ não bị ức chế sâu sắc.

b) rối loạn chuyển hoá lipit. Khi thiếu insulin thấy :

- Giảm tổng hợp axit béo do thiếu năng lượng (vòng Krebs bị hạn chế)và thiếu NADPH2 (do vòng pentoza photphat bị hạn chế)

- giảm tổng hợp triglyerit do thiếu axit béo và thiếu alpha glyxerophotphat, một sản vật photphoryl hoá của chuyển hoá gluxit.
- Ngoài ra khi thiếu insulin, quá trình lipit phân tăng cường, do tăng tiết các hormon kháng insulin (có tác dụng hoạt hoá men triglyxerit-lipaza tổ chức), khiến cho nhiều axit béo từ tổ chức mỡ vào máu để được oxy hoá ở các tổ chức, nhằm cung cấp năng lượng bù đứp cho glucoza. Tăng lipit phân đã làm cho cơ thể gầy sút, tăng lượng axit béo tự do huyết tương, tới gan các axit béo tự do huyết tương tái tổng hợp glyxerit gây nhiễm mỡ gan.
- Như đã phân tích ở trên, khi thiếu insulin, axit oxaloaxetic giảm nên axetyl CoA – sản vật oxy hoá của axit béo – không vào vòng Krebs được để cung cấp năng lượng, buộc phải tăng tổng hợp thể xetonic và cholesterol. Thể xetonic tăng cao gây nhiễm độc tế bào , ức chế các men, ức chế chức năng hệ thần kinh trung ương, thậm chí gây hôn mê đái tháo đường . tăng tổng hợp cholesterol dẫn tới xơ cứng mạch, có thể gây nhồi máu cơ tim, viêm xơ thận, chảy máu đáy mắt,vv...

c) rối loạn chuyển hoá protein

Trong bệnh đái tháo đường, tổng hợp protein giảm do :

- Thiếu insulin , các axit amin từ máu qua màng tế bào khó.
- Thiếu năng lượng do vòng Krebs bị hạn chế, đã kìm hãm tổng hợp protein.
- Ngoài ra, thiếu insulin đã không hoạt hoá được hệ men tổng hợp protein.
- Khi thiếu insulin, glucococticoit tăng tiết đã tăng thoái biến protein , tăng tân tạo glycogen (từ axit amin).

Như vậy, tăng thoái biến đồng thời giảm tổng hợp protein đã gây ra cân bằng N âm. Tiêm insulin sẽ nhanh chóng phục hồi chuyển hoá bình thường của protein. (H6)

Rối loạn chuyển hoá protein trong bệnh đái tháo đường đã ức chế quá trình tạo hình, lâu lành vết thương, kháng thể giảm, hạn chế sức chống đỡ của cơ thể vơid nhiễm trùng,vv...

d) Hôn mê đái tháo đường , chủ yếu do thể xetonic tăng mạnh. Tuy nhiên trong một số trường hợp, thể xetonic máu tăng nhiều song vẫn không phát sinh hôn mê đái tháo đường . Do đó ngoài vai trò tăng thể xetonic còn phải kể đến một số yếu tố khác.

- thiếu insulin đã giảm mức sử dụng glucoza, do đó hạn chế năng lượng giải phóng, ảnh hưởng sâu sắc tới hoạt động bình thường của vỏ não. Ngoài ra như đã phân tích ở trên, tổ chức não hấp thu oxy cùng glucoza, do đó khi giảm hấp thu glucoza, oxy vào tổ chức não cũng ít đi, kết quả là tổ chức não thiếu oxy , góp phần gây ra trạng thái hôn mê.
- Ngoài ra, trạng thái mất nước và điện giải nghiêm trọng (do đa niệu) cũng là một yếu tố đáng kể trong bệnh sinh hôn mê đái tháo đường.

E – GIẢM ĐƯỜNG MÁU

Phát sinh khi đường máu dưới 80 mg%. có rất nhiều nguyên nhân dẫn tới giảm đường máu .

1. Lao động thể lực với cường độ cao, đã huy động được một lượng lớn glycogen dự trữ ở gan và cơ, đồng thời không được tiếp tế lương thực đầy đủ, kịp thời (trường hợp chiến đấu ác liệt).
2. cung cấp gluxit thiếu hoặc rối loạn tiêu hoá và hấp thu gluxit.
3. Tổn thương tế bào gan (viêm gan, xơ gan,vv...) hạn chế chức năng tạo glycogen dự trữ.
4. tiêm một lượng lớn insulin, với mục đích điều trị (sốc insulin trong điều trị bệnh tâm thần.)
5. u tụy (tăng sản tế bào beta tụy đảo) gây tăng tiết insulin mà hạu quả là giảm đường máu.
6. giảm tiết các hormon tăng đường máu như thyroxin, adrenalin, glucococticoit (bệnh Addison). Trong bệnh Addison, đường máu giảm kèm theo tăng K+ máu, giảm Na+ máu do thiểu năng vỏ thượng thận. Chư ý bệnh nặng rất nhạy cảm với nghiệm pháp cảm thụ insulin.
7. giảm thoái biến glycogen. Gặp trong rối loạn chuyển hoá glycogen (đã trình bày ở trên).
8. đái tháo đường do thận. Do nhiễm độc phloridzin, monoiodoaxetat, đã ức chế men hexokinazakhieens cho glucoza không được tái hấp thu và đào thải theo nước tiểu, gây giảm đường máu .

Đặc biệt mẫn cảm đối vơi thiếu glucoza là hệ thần kinh trung ương mà tế bào không có dự trữ glycogen. Thiếu glucoza dẫn tới thiếu oxy . khi giảm glucoza máu kéo dài, ở tế bào thần kinh thấy phát sinh những tổn thương không hồi phục, , bắt đàu là rối loạn chức năng vỏ não, sau đó là não giữa .

Khi đường máu giảm, cơ thể cố gắng bù đắp bằng cách tăng tiết hormon tăng đường máu (adrenalin, glucococticoit, vv...)

Khi đường máu giảm 80 – 50 mg%, thấy tim đạp nhanh (do tăng tiết adrenalin), cảm giác đói (do hưng phấn trung khu ăn ở vùng dưới thị khi đường máu giảm), rối loạn hệ thần kinh trung ương (mệt mỏi, dễ bị kích thích,vv...).

Khi đường máu giảm dưới 50 mg%, vỏ não phát sinh ức chế, đồng thời dưới vỏ phát sinh hưng phấn, gây ra nhiều rối loạn : rối loạn thị giác, buồn ngủ, liệt nhẹ, ra mồ hôi nhiều , bất tỉnh, hô hấp chu kỳ, co cứng rồi co giật, phát sinh trạng thái hôn mê.

F – FRUCTOZA NIỆU – GALACTOZA NIỆU – PENTOZA NIỆU

Đây là những rối loạn chuyển hoá gluxit bẩm sinh, do thiếu men đặc hiệu nên một số gluxit không được chuyển hoá theo bình thường và được đào thải theo nước tiểu.

Bệnh frutoza niệu do thiếu men fructokinaza (làm cho frutoza không biến thành frutoza photphat) hoặc fructoza-1-photphoaldolaza (làm cho chuyển hoá frutoza dừmh lại ở giai đoạn glucoza -1-photphat).

Bệnh galactoza niệu do thiếu men galactoza-1-photphat uridin transferaza khiến cho galactoza-1-photphat không chuyển hoá được , galactoza máu tăng, gây ra galactoza niệu.

Bệnh pentoza niệu do thiếu men L. NADP-xylitol dehydrogenza (làm cho L. xyluloza không biến thành xylitol được).

7. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ LIPIT

Lipit là nguồn dự trữ năng lượng lớn nhất của cơ thể (ở người bình thường, lipit có thể chiếm tới 40% thể trọng). lipit còn tham gia vào cấu trúc tế bào (màng bào tương), đặc biệt là tổ chức thàn kinh và nội tiết. Gần đây người ta đã thấy rõ tổ chức mỡ không phải chỉ là nơi dự trữ mỡ, một kho dự trữ năng lượng thụ động : mỡ thực sự là một tổ chức sống, một "cơ quan" có hoạt động rất mạnh, có thời gian bán thoái hoá chỉ vào khoảng 5 – 9 ngày, trong tổ chức mỡ các quá trình chuyển hoá (gluxit, lipit , protein, vv...) diễn biến mạnh mẽ.

Trong cơ thể có nhiều loại lipit khác nhau song chủ yếu là 3 nhóm :glyxerit, photpholipit, steroit.

I. CHUYỂN HOÁ LIPIT

A – TIÊU HOÁ VÀ HẤP THU LIPIT

lipit do thức ăn cung cấp được tiêu hoá và hấp thu chủ yếu tại phần trên của ruột non. (Hình 1)

triglyxerit lưu thông trong máu dưới dạng chylomicron, làm cho huyết thanh sau khi ăn mỡ trông "đục như sữa", trạng thái này kéo dài vài giờ, sau đó men lipoprotein lipaza trong máu (được heparin hoá) "làm trong" dần huyết tương bằng cách thuỷ phân triglyxerit của chylomicron thành axit béo và glyxerol.

B – LIPIT TRONG MÁU

Lipit máu do nhiều nguồn tới : lipit mới hấp thu từ ống tiêu hoá vào, lipit điều từ kho dự trữ ra, lipit mới được tổng hợp đưa về kho dự trữ, lipit đem đi sử dụng,vv...

Lipit lưu thông trong máu ở dạng kết hợp : triglyxerit dưới dạng chylomicron, axit béo tự do huyết tương (ABTDHT) kết hợp với albumin .

C – CHUYỂN HOÁ LIPIT

1. Tại gan. ABTDHT chuyển hoá theo 3 đường khác nhau :

- Một phần nhỏ được oxy hoá hoàn toàn thành CO2.
- Một phần nhỏ khác biến thành thể xeton, rồi được máu vận chuyển tới một số tổ chức để oxy hoá và giải phóng năng lượng.
- Phần lớn còn lại được este hoá thành triglyxerit (60 – 70%) và phần nhỏ (10 – 20%) thành photpholipit và các steroit (chủ yếu là cholesterol). Triglyxerit sau khi tạo ra được dự trữ một phần ở trong gan, phần còn lại kết hợp với protein, cholesterol và photpholipit nội sinh để tạo ra beta lipoprotein đổ vào máu . Như vậy triglyxerit thức ăn vận chuyển trong máu dưới dạng chylomicron còn triglyxerit nội sinh – dướ dạng beta lipoprotein.

2. Các ABTDHT vào cơ vân chuyển hoá theo hai đường :

Oxy hoá để cung cấp một phần năng lượng cho cơ.

3. Trong tổ chức mỡ, ABTDHT chủ yếu đi theo con đường este hoá thành triglyxerit và dự trữ ở đó, còn con đường o hoá ABTDHTchỉ là thứ yếu. Những nguyên liệu cần thiết để tổng hợp axit béo và triglyxerit chủ yếu do chuyển hoá glucoza cung cấp, ATP, NADPH, pentoza,vv... (H2). Trong những tổ chức mà vòng pentoza diễn biến mạnh (tổ chức mỡ) quá trình tổng hợp mỡ từ gluxit thể hiện rõ hơn so với những tổ chức mà vòng này diễn biến yếu (tổ chức gan).

Tổng hợp và thoái biến triglyxerit trong tổ chức mỡ chịu ảnh hưởng sâu sắc của đường máu ; khi đường máu tăng thấy tổng hợp triglyxerit tăng và thuỷ phân triglyxerit giảm (dẫn tới giảm ABTDHT). Trái lại, khi đường máu giảm hoặc glucoza không được sử dụng đầy đủ (trong bệnh đái tháo đường), thấy tổng hợp triglyxerit giảm và thuỷ phân triglyxerit tăng (gây tăng ABTDHT). Từ đó thấy rõ là ăn nhiều gluxit sẽ gây béo phì (thí dụ vỗ động vật bằng ngũ cốc) và khi thiếu gluxit cơ thể sẽ huy động mỡ, gây giảm dự trữ mỡ, cơ thể gầy sút.

Đó là kết quả của một cân bằng giữa hai hệ thống sinh mỡ và tiêu mỡ (Hình 3).

1. hệ thống sinh mỡ.

Bao gồm : glucoza, insulin, prostagladin, axit nicotinic. Vai trò của glucoza đã trình bày ở trên, insulin là hormon chủ yếu chi phối tăng sinh mỡ :

- tăng sinh mỡ từ gluxit cung cấp nguyên liệu cần thiết cho tổng hợp axit béo và triglyxerit (axetyl CoA, alpha glyxerophotphat, ATP, NADPH2,vv...).
- ngoài ra insulin còn tác dụng trực tiếp giúp ABTDHT thấm qua màng tế bào.

Đồng thời, insulin (và cả prostagladin, axit nicotinic) có tác dụng hạn chế tiêu mỡ băng cách hạn chế men tiêu mỡ triglyxerit lipaza tổ chức (xem sơ đồ).

2. hệ thống tiêu mỡ :

Bao gồm nhiều hormon : catecholamin, ACTH, glucococticoit, STH, glucagon, hormon tuyến giáp, vv... Cơ chế tác dụng tiêu mỡ phức tạp, chủ yếu là gián tiếp hoạt hoá men tiêu mỡ triglyxerit lipaza tổ chức : các hormon này hoạt hoá men adenylcyclaza tổ chức có tác dụng biến ATP thành AMP vòng là yếu tố cần thiết để hoạt hoá men triglyxerit lipaza có tác dụng thuỷ phân mỡ, giải phóng ra các axit béo tự do. (H4)

Ngoài ra, khi hoạt động của hệ giao cảm tăng (lao động nặng, giảm đường máu , rét, xúc cảm mạnh, vv...) catecholamin (chủ yếu là noradrenalin) sẽ tăng tiết có tác dụng tăng cường tiêu mỡ.

II. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ LIPIT

Bao gồm nhiều loại :

- Rối loạn tiêu hoá và hấp thu lipit
- Rối loạn vận chuyển lipit trong máu – tăng lipit máu
- Rối loạn chuyển hoá lipit trong tổ chức
- Nhiễm mỡ và thoái hoá mỡ
- Rối loạn chuyển hoá trung gian lipit
- Rối loạn chuyển hoá cholesterol

A – RỐI LOẠN TIÊU HOÁ VÀ HẤP THU LIPIT

Thiếu mật và lipaza tụy gây rối loạn tiêu hoá và hấp thu lipit, lượng mỡ trong phân tăng gây chứng phân mỡ.

Rối loạn hấp thu axit béo còn do trong có nhiều muối Ca và Mg vì các axit béo kết hợp với các muỗi này tạo thành những chất không hoà tan.

Quá trình tổng hợp triglyxerit trong niêm mạc ruột cần có sự tham gia của alpha glyxerophotphat một sản vật photphoryl hoá của chuyển hoá gluxit. Do đó thiếu cocticoit khoáng (đặc biệt là aldosterol, như trong bệnh Addison) làm cho cơ thể mất Na+ nên đã ảnh hưởng tới quá trình photphoryl hoá và hấp thu mỡ.

Tổn thương biểu mô ruột non (do nhiễm trùng, nhiễm độc,vv...) thiếu vitamin A (đảm bảo hoạt động bình thường của biểu mô ruột), thiếu vitamin nhóm B (tham gia vào quá trình photphoryl hoá), thiếu vitamin nhóm C (liên quan tới chức năng vỏ thượng thận) đều gây rối loạn hoạt động men tham gia quá trình tổng hợp triglyxerit trong niêm mạc ruột, do đó hạn chế hấp thu lipit .

thiếu lipit kéo dài (trên 3 – 4 tháng) gây ra nhiều triệu chứng bệnh lý : viêm da, rụng tóc, chậm lớn, mất khả năng sinh sản,vv... Đó là do cơ thể thiếu những axit không no cần thiết đối với hoạt động bình thường cả cơ thể mà tổ chức không tự tổng hợp được (tình hình tương tự như khi cơ thể thiếu những axit amin cần thiết), đặc biệt là axit linolenic, axit linoleic, axit arachidonic. Những axit này có nhiều trong dầu thực vật. tiêm hoặc cho ăn những axit này thấy các rối loạn kể trên mất : những axit béo này có vai trò quan trọng trong quá trình oxy hoá khử,

có tác dụng giảm cholesterol máu, cần thiết cho tổng hợp cholesterol este.

B – RỐI LOẠN VẬN CHUYỂN LIPIT TRONG MÁU . TĂNG LIPIT MÁU

Thành phần lipit trong máu rất phức tạp, chủ yếu là triglyxerit , photpholipit và cholesterol . lipit máu ở mức tương đối hằng định (800 – 850 mg%) là nhờ sự cân bằng giữa cung cấp (do ăn, tổng hợp từ gluxit, điều từ tổ chức mỡ vào), và tiêu thụ (do sử dụng và vạn chuyển). Có thể tóm tắt trong sơ đồ sau :

Dựa theo sơ đồ này, thấy rõ lipit máu có thể phát sinh trong những trường hợp sinh lý và bệnh lý sau :

- Tăng lipit máu do ăn
- Tăng lipit máu do ứ
- Tăng lipit máu do huy động

1. tăng lipit máu do ăn:

Tăng lipit máu bắt đầu 2 – 3giờ sau khi ăn nhiều mỡ, đạt mức cao nhất sau 4 -6 giờ và tới giờ thứ 9 thì trở về mức bình thường.

Mức độ và thời gian tăng lipit máu phụ thuộc vào nhiều yếu tố : loại mỡ (dàu thực vật hấp thu nhanh hơn mỡ độngvật), thời gian mỡ thoát khỏi dạ dày, cường độ nhu động ruột, lượng mật bài tiết, hoạt tính men lipaza tụy và ruột, lượng lipit máu lúc đầu,vv...

Khi lipit máu đã tăng, dù có ăn thêm mỡ lipit máu cũng không tăng bao nhiêu, hiện tượng tự điều chỉnh lipit máu là do lipit máu tăng đã ức chế hấp thu lipit ở ruột, hoạt hoá chức năng cố định mỡ của tổ chức phổi, kích thích hệ lưới nội mô gây tăng tiết các hormon (tiền yên) và heparin – Chỉ cần một khâu trong dây chuyền đó có vấn đề là đủ đẻ gây rối loạn quá trình tự điều chỉnh lipit máu .

2. tăng lipit máu do ứ :

Khi giảm hoạt tính men lipoprotein lipaza do tăng chất ức chế men này (protamin, axit mật, NaCl) hoặc do giảm tiết heparin (như trong bệnh xơ vữa động mạch) thấy giảm thuỷ phân triglyxerit (dưới dạng chylomicron) gây tăng lipit máu .

Trong bệnh thận hư, tăng lipit máu là do các chất ức chế tiêu mỡ ; ngoài ra trong bệnh này albumin huyết tương giảm (do protein niệu nghiêm trọng) do đó giảm khả năng kết hợp với ABTDHT, kết quả là quá trình tiêu mỡ bị ức chế và tăng lipit máu . tăng lipit máu sau khi chảy máu cũng phát sinh theo cơ chế này. tiêm albumin cho bệnh nhân thận hư thấy hiện tượng tăng lipit máu chấm dứt.

3. tăng lipit máu do huy động

Do triglyxerit ở tổ chức mỡ được huy động nhiều khiến cho ABTDHT tăng.

Tăng lipit máu do huy động có thể do những nguyên nhân sau gây ra : dự trữ glycogen giảm (đói ăn), trạng thái căng thẳng (stress), lao động nặng, giao cảm hương phấn, tăng tiết hormon

(catecholamin, ACTH, STH, thyroxin,vv...), đái tháo đường (glucoza không được sử dụng, lipit tăng thoái biến, lipit máu tăng tới 1000 – 2800 mg/100ml).

Tiêm glucoza gây tăng đường máu có tác dụng tăng tổng hợp triglyxerit ở tổ chức mỡ do đó đã hạn chế tiêu mỡ và chấm dứt hiện tượng tăng lipit máu do huy động.

4. hậu quả của tăng lipit máu :

Tăng lipit máu dẫn tới tăng tổng hợp photpho lipit beta lipoprotein và cholesterol trong gan , khiến cho các chất này tăng trong máu.

Tăng lipit máu làm tăng đông máu vì photpholipit trong beta lipoprotein có tác dụng tương tự thromboplastin tổ chức.

C – RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ MỠ TRONG TỔ CHỨC MỠ BÉO PHÌ, GẦY.

Tổ chức mỡ không phải chỉ là nơi dự trữ mỡ . thật thế, trong tổ chức mỡ các quá trình chuyển hoá khác (gluxit, protein ,vv...) diễn biến mạnh mẽ.

Những nguyên liệu cần thiét để tổng hợp axit béo , và triglyxerit chủ yếu do thoái biến glucoza cung cấp : ATP, NADPH, axetyl CoA, alpha glyxerophotphat,vv...

Tổng hợp và thoái biến triglyxerit trong tổ chức mỡ chịu ảnh hưởng sâu sắc của đường máu .

Cơ chế tự điều chỉnh quá trình tổng hợp và thoái biến triglyxerit chỉ là một khâu trong hệ thống phức tạp điều chỉnh chuyển hoá lipit . như đã biết, hệ thần kinh và hệ nội tiết ảnh hưởng sâu sắc tới chuyển hoá lipit . rối loạn các hệ thống đó dẫn tới 2 hậu quả : tích mỡ quá nhiều (béo phì) hoặc trái lại : gầy.

1. Béo phì : có thể do

- ăn nhiều (gluxit, lipit) lại ít vận động
- Giảm sử dụng mỡ
- Tăng tổng hợp mỡ từ gluxit

a) béo phì do ăn :

ở vùng dưới thị sau, có trung khu ăn khư trú ở nhân bụng bên, chi phối cảm giác thèm ăn : phá huỷ trung khu này, con vật không chịu ăn và sẽ chết đói. Cũng ở vùng dưới thị sau có trung khu no khư trú ở nhân bụng giữa, xung động có tính chất ức chế được dẫn tới nhân bụng bên, phá huỷ nhân bụng bên thấy con vật ăn rất dữ, nhanh chóng béo phì. Loại béo phì thực nghiệm được gây ra ở chuột cống, chuột nhắt, mèo và khỉ. 24 giờ sau khi phá huỷ trung khu no, cân nặng của chuột cống tăng 15% và sau vài tuần, tăng gấp 10 lần so với lô đối chứng.

ở người cũng có thể gây trạng thái béo này sau viêm não , chấn thương vùng dưới thị,vv... bệnh nhân sau khi khỏi bệnh ăn rất nhiều , tăng cân nhanh, tích mỡ khắp cơ thể nhưng thần kinh , trí tuệ lại giảm sút.

Trung khu no có thụ thể đối với glucoza : khi glucoza máu giảm sẽ ức chế trung khu no, do đó trung khu ăn hưng phấn; trái lại khi glucoza máu tăng trung khu no hưng phấn sẽ ức chế trung khu ăn. tất cả các yếu tố gây giảm đường máu ổn định (như khi chức năng tụy đảo tăng) đều gây hưng phấn trung khu ăn, dẫn tới béo phì (nếu ít vận động cơ).

Hoạt động của trung khu ăn còn chịu nhiều ảnh hưởng của các xung động hướng tâm từ các thụ thể ngoài và trong tới, báo hiệu những thay đổi trong chuyển hoá. Những thụ thể của ống tiêu hoá có một tầm quan trọng đặc biệt : kích thích vị giác (gia vị) có thể gây hưng phấn trung khu ăn. hưng phấn trung khu ăn còn phát sinh theo cơ chế phản xạ có điều kiện.

b) béo phì do giảm sử dụng mỡ. Như đã nêu trên, vùng dưới thị tác động đến huy động mỡ thông qua thần kinh giao cảm và một số hormon . loại béo phì này có thể do rối loạn chức năng vùng dưới thị sau (gây trong đụng dập , chấn thương, viêm não) hoặc do giảm hưng phấn thần kinh giao cảm. trong lâm sàng, sau chấn thương vùng tuỷ sống có thể phát sinh tích mỡ ở vùng do giao cảm bị tổn thương chi phối. ở chó, cắt đứt rễ trước thần kinh tuỷ (trong có sợi giao cảm) và huỷ chuỗi hạch giao cả một bên thấy phát sinh béo phì cùng bên.

nhoài ra khi giảm chức năng một số tuyến nội tiết (tiền yên, thượng thận, tuyến giáp,vv...) cũng thấy phát sinh béo phì. Hội chứng béo phì sinh dục do tổn thương vùng dưới thị đã ức chế tuyến yên, giảm chức năng tuyến sinh dục. Trong bệnh này mỡ tích ở phần dưới bụng, ở khung chậu, mông, ở mặt trong và phần trên đùi. Người bị hoạn cúng có thể bị béo tương tự. Riêng người bị suy tuyến giáp thì béo cân đối hơn. Nếu dùng mỡ đánh dấu thì thây, ở những người này hoạt động của tổ chức mỡ giảm, thời gian bán thoái hoá có thể kéo dài tới 90 ngày (bình thường là 5 – 9 ngày).

c) béo phì do tăng trường hợp mỡ từ gluxit : như đã nêu trên, insulin làm tăng xâm nhập và sử dụng glucoza trong tế bào. Do đó tăng tổng hợp mỡ . Đồng thời insulin còn giảm thuỷ phân mỡ bằng cách ức chế men adenylcyclaza . ngoài ra insulin còn làm cho ABTDHT qua màng tế bào dễ dàng để vào tổ chức mỡ. Như vậy insulin tăng tiết sẽ gây béo phì.trong hội vhứng giảm đường máu , (do u tụy đảo) thấy béo phì phát sinh nhanh chóng.

Ngoài insulin , quá trình tổng hợp mỡ từ gluxit còn chịu tác dụng của prolactin, trạng thái béo ở phụ nữ trong thời kì cho con bú có thể do tăng tiết prolactin.

d) Hậu quả của béo phì

khả năng lao động sẽ giảm, mỡ bọc quanh các phủ tạng , nhất là tim, làm suy yếu các cơ quan : bệnh nhân dễ bị xơ vữa động mạch, đái tháo đường, vv... Cho nên mới có câu : “thắt lưng càng dài thì đời càng ngắn” !

2. Gầy.

Do nhiều nguyên nhân gây ra :

- Thiếu cung cấp

- Tăng sử dụng
- Rối loạn thần kinh, nội tiết.

a) gầy do thiếu cung cấp.

Chủ yếu là do đói ăn trong thời kì chiến tranh , phụ nữ trong thời kì chửa đẻ hay nuôi con, ở giai cấp bị bóc lột trong xã hội TBCN, thuộc địa. Trong bệnh lý, gầy còn gặp trong rối loạn tiêu hoá như nôn, đi lỏng, cắt đoạn dạ dày, ruột, vv...

b) do tăng sử dụng như trong nhiễm trùng kéo dài, u độc, lao động nặng nhọc (bộ đội chiến đấu căng thẳng, hành quân vất vả, vv...) gầy cũng có thể do hai nguyên nhân trên kết hợp : lao động thể lực nặng song thiếu bồi dưỡng thích đáng, trường hợp này khá phổ biến trong tác chiến.

c) do rối loạn thần kinh, nội tiết

như trên đã nói, vùng dưới đồi thị chi phối cảm giác chán ăn hay thèm ăn, do đó khi vùng này bị tổn thương, có thể gây cảm giác chán ăn và cơ thể gầy đi. rối loạn thần kinh cao cấp cũng có tác dụng ức chế trung khu ăn : bệnh loạn thần, bệnh tâm thần, xúc cảm âm tính (buồn bã, thất vọng, chán nản, lo lắng,vv...) có thể làm cho bệnh nhân chán ăn và gày đi.

trong bệnh Basedow, cơ thể gày nhanh do chuyển hoá cơ bản tăng ; trong bệnh đái tháo đường mỡ dự trữ được đem ra xử dụng nên bệnh nhân cũng gày sút nhanh chóng. bệnh nhân thiểu năng tuyến yên chỉ còn da bọc xương, cơ teo và yếu, sợ thức ăn, cam chịu đói, cơ thể suy kiệt dần rồi chết.

Đôi khi có thể gây trạng thái gày tại một khu vực nhất định do cường giao cảm tại chỗ : thí dụ có người chỉ gày ở đầu, còn thân bình thường. Trong thực nghiệm kích thích dây giao cảm một bên cổ gây tiêu mỡ khu vực mặt cùng bên (teo nửa mặt).

d) Hậu quả của gầy : không kể trường hợp gầy do một bệnh thực thể thì trạng thái gầy làm giảm năng lượng dự trữ của cơ thể, người gày kém chịu đựng, kém bền bỉ và dễ lâm vào tình trạng tự thực (tự tiêu protein của bản thân) khi cơ thể cần nhiều năng lượng.

D – NHIỄM MỠ VÀ THOÁI HOÁ MỠ

Nếu mỡ được máu dẫn tới cơ quan , tổ chức không được tiêu thụ, ứ lại ở tế bào, sẽ phát sinh nhiễm mỡ : nhiễm mỡ kết hợp với thay đổi cấu trúc bào tương và thành phần protein bào tương gây thoai hoá mỡ.

Nhiễm mỡ thường gặp ở gan và khi có tổn thương gan sẽ phát sinh thoái hoá mỡ.

Mặc dù hiện nay đã phát hiện rằng hầu hết các tổ chức đều có khả năng oxy hoá hoàn toàn axit béo và tổ chức mỡ là một tổ chức hoạt động rất mạnh , song vai trò của gan trong chuyển hoá lipit vẫn giữ vai trò quá trình bậc nhất. Cụ thể trong tổng hợp và oxy hoá các axit béo , tổng hợp triglyxerit, photpholipit , cholesterol, các lipoprotein và sản xuất thể xeton.

Các lipit do ăn, hoặc ở tổ chức điều tới hoặc được tân tạo từ gluxit đều qua gan để được oxy hoá, hoặc được chuyển vận tới dự trữ. (H5) theo sơ đồ này thì lượng mỡ trong gan là kết quả

của sự cân bằng giữa lượng mỡ đến và đi.

Khi mỡ tồn tại lâu trong tế bào gan, song chưa ảnh hưởng đến chức năng gan thì cơ thể có tình trạng nhiễm mỡ gan.

Nhiễm mỡ gan có thể do những nguyên nhân sau gây ra : (hình 6)

1. Do ăn nhiều mỡ : khi ăn nhiều mỡ , các chylomicron dễ bị các tế bào gan giữ lại, dẫn tới nhiễm mỗ gan.

2. Do tăng huy động mỡ . axit béo tới gan nhiều để tái tổng hợp triglyxerit, gây nhiễm mỡ gan, tương tự trường hợp ăn nhiều mỡ . tất cả các trạng thái kích thích kéo dài hệ thần kinh giao cảm hoặc tăng tiết catecholamin (Stress, thiếu máu, thiếu oxy ,vv...) đều dẫn tới nhiễm mỡ gan, vì đều gây giảm glycogen gan và tăng huy động mỡ . trường hợp cơ thể đói ăn, đái tháo đường tuỵ (do thiếu insulin , glucoza không được sử dụng) trạng thái thiếu năng lượng đã tăng huy động mỡ tới gan và dẫn tới nhiễm mỡ gan. Tăng tiết hormon tiền yên (STH, FMS) thượng thận (cocticoit) thúc đẩy quá trình huy động mỡ cũng là nguyên nhân gây nhiễm mỡ gan.

3. Do mỡ không ra khỏi gan : triglyxerit ra khỏi gan dưới dạng beta lipoprotein hoà tan trong nước (H7). Các thành phần ưa nước của beta lipoprotein hnư protein và photpholipit được xếp ở ngoài, tiếp xúc với nước, còn các thành phần không ưa nước như triglyxerit , cholesterol thì được xếp ở trong, tránh va chạm với nước. Do đó mà beta lipoprotein hoà tan được trong nước. Qua sự phân tích trên đây, thấy rõ khi cơ thể thiếu photpholipit, triglyxerit không ra khỏi gan được và gây nhiếm mỡ gan. Thành phần của photpholipit chủ yếu ở gan (lecxithin) là cholin sẽ kìm hãm tổng hợp lecxithin, gây nhiễm mỡ gan . thức ăn thiếu methionin cúng như thiếu các chất hướng mỡ khác (inositol, axit nhân, lipocain,vv...) sẽ ức chế tạo photpholipit, cũng dẫn tới nhiễm mỡ gan.

4. Do nhiễm độc gan. Cần nhấn mạnh rằng các yếu tố như ăn nhiều mỡ , tăng huy động mỡ chỉ gây nhiễm mỡ ổn định và kéo dài khi đồng thời phát sinh rối loạn mỡ ra khỏi gan , tiêu mỡ và axit béo. Đó là trường hợp tổn thương tế bào gan , kèm theo rối loạn men (đặc biệt là CoA, cytocromoxydaza, succinoxydaza), bấy giờ, nhiễm mỡ gan chuyển thành thoái hoá mỡ gan.Đó là cơ chế bệnh sinh thoái hoá mỡ gan do nhiễm độc rượu, clorofoc, CCl,vv... trong thoái hoá mỡ gan do nhiễm độc , không những mỡ gan nhiều mà còn phát sinh rối loạn vận chuyển mỡ ra khỏi gan . hô hấp tổ chức gan giảm là yếu tố bệnh sinh quá trình gây thoái hoá mỡ gan do nhiễm độc.

thoái hoá mỡ gan gây rối loạn chức năng gan và khi diễn biến cấp có thể dẫn tới bệnh teo gan vàng cấp, diễn biến kinh có thể dẫn tới xơ gan teo. Nghiện rượu là nguyên nhân chủ yếu gây nhiễm mỡ gan , dẫn tới xơ gan, sau nghiện rượu là đái tháo đường.

E – RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ TRUNG GIAN LIPIT . TĂNG XETON MÁU

Gan là cơ quan chủ yếu tạo ra thể xetonic. Từ gan vào máu, thể cetonic được oxy hoá kịp

thời trong vòng Krebs ở tổ chức cơ vân, thận, phổi để cung cấp năng lượng nên xeton máu bình thường không quá 2 – 4 mg% và thường không thấy trong nước tiểu. Ngoài ra, một phần thể xetonic (axit axetoaxetic) có thể tái tổng hợp axit béo với sự có mặt của NADPH2 .

Lượng xetonic hình thành trong cơ thể phụ thuộc vào nhiều yếu tố.

- Cường độ tổng hợp thể xetonic ở gan , cường độ này lại lệ thuộc vào lượng mỡ và axit béo tới gan , tốc độ oxy của axit béo,
- Hoạt tính của men deacylaza ở gan.
- Cường độ tái tổng hợp axit béo.
- Cường độ oxy hoá axetoaxetyl CoA vào vòng Krebs lệ thuộc vào diễn biến bình thường và tốc độ của chuyển hoá gluxit. Do đó mới có câu " mỡ cháy trong ngọn lửa của đường".

Qua sự phân tích trên thấy rõ rối loạn chuyển hoá trung gian lipit dẫn tới tăng thể xetonic máu và xeton niệu (có thể tới 40 mg%).

Khâu bệnh sinh chủ yếu gây tăng xeton máu là tăng axetyl CoA có thể do tăng tổng hợp chất này hoặc do quá trình oxy hoá chất này trong vòng Krebs bị hạn chế. (do đó ứ lại trong máu). Tăng axetyl CoA có thể do những nguyên nhân sau gây ra :

a) Trong thức ăn có những chất tạo xeton như mỡ , axit amin tạo xeton (phenylalanin, leuxin, isoleuxin) Đáng chú ý là muốn tránh xeton máu nên dùng các thức ăn chống xeton : glucoza là chất chống xeton chủ yếu, tiếp tế glucoza sẽ hạn chế huy động mỡ tới gan , đảm bảo (với sự có mặt của insulin) oxy hoá các thể xetonic . một số chất khác cũng có tác dụng chống xeton , những chất này có thể chuyển thành glycogen dự trữ ở gan (như glyxeryl) một số axit trong vòng Krebs, một số axit amin vv...

tổ chức thiếu gluxit (đói ăn, lao động thể lực nặng, sốt, thời kí sau mổ,nhiễm độc tuyến giáp,vv...) trong các trạng thái bệnh lý này, cơ thể thiếu gluxit đã huy động mỡ dự trữ tới gan , gây tăng thoái biến axit béo, mà hậu quả là tăng tổng hợp axetyl CoA và thể xetonic.

b) Rối loạn chuyển hoá axit pyruvic thành axit oxaloaxetic. Như trong bệnh đái tháo đường hầu như toàn bộ axit pyruvic biến thành axetyl CoA.

c) Rối loạn vào vòng Krebs của axetyl CoA . như khi cơ thể tích nhiều kim loại kiềm và amoniac : những chất này tách axit oxaloaxetic ra khỏi vòng Krebs bằng cách biến axit này thành axit asparaginic. Ngoài ra các chất kể trên còn có thể tách axit alpha xetoglutaric ra khỏi vòng Krebs bằng cách biến axit này thành axit glutamic. Trong trường hợp này, axetyl CoA không vào được vòng Krebs do đó tăng tổng hợp thể xetonic.

d) Rối loạn tổng hợp axit béo từ axetyl CoA khi cơ thể thiếu biotin hoặc đái tháo đường. Tăng axetyl CoA từ axit pyruvic, rối loạn vào vòng Krebs của axetyl CoA và rối loạn tổng hợp axit béo từ axetyl CoA đều dẫn tới hậu quả : tăng tổng hợp thể xetonic.

E – RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ CHOLESTEROL

2 trường hợp có thể xảy ra :

- Giảm cholesterol máu
- Tăng cholesterol máu

1. giảm cholesterol máu : có thể do những nguyên nhân sau gây ra

a) Thức ăn thiếu cholesterol

b) Nhiễm khuẩn và nhiễm độc gây tổn thương gan , hậu quả là giảm tổng hợp cholesterol, đặc biệt là cholesterol este.

c) Tăng phân huỷ cholesterol trong cơ thể.(nhiễm độc tuyến giáp) hoặc tăng đào thải qua đường tiêu hoá (đi lỏng).

Giảm cholesterol máu gây rối loạn dẫn truyền xung đông thần kinh vì cholesterol là một thành phần cấu tạo màng tế bào. ngoài ra còn phát sinh thiểu năng nội tiết vì cholesterol là nguyên liệu để tổng hợp các hormon steroit của tuyến thượng thận và sinh dục.

2. tăng cholesterol máu : gặp trong những trường hợp sau :

a) Do ăn : trước kia người ta cho rằng ăn nhiều thức ăn có hàm lượng cholesterol cao (trứng, não, gan,vv...) sẽ dẫn tới tăng cholesterol máu . song thực tế lại rất khó gây tăng cholesterol máu do ăn. có thể là cholesterol trong thức ăn đã kích thích tế bào mast tiết ra heparin và chất này đã hoạt hoá men lipaza có tác dụng phân giải cholesterol.

b) Những yếu tố nội sinh : có thể là axit axetic leuxin, valin, cồn etylic,vv... những chất này cũng như gluxit, protein, mỡ chuyển hoá thành axetyl CoA để trở thành cholesterol.

c) Tăng huy động mỡ dự trữ (đồng thời cholesterol cũng ra theo) gây trong hưng phấn thần kinh giao cảm, xúc cảm mạnh, trạng thái Stress. thần kinh giao cảm hưng phấn đã biến dehydro cholesterol thành cholesterol. Cũng có thể do những xung động thần kinh đã tác động tới sự tổng hợp cholesterol ở gan.

d) Rối loạn tổng hợp axit béo và thể xetonic từ axit axetoaxetic. Trong trường hợp này thấy tăng hoạt tính men tham gia vào tổng hợp cholesterol beta – oxy beta- methyl glutaryl CoA.

e) Giảm oxy hoá gặp trong thiếu oxy các loại, thiểu năng tuyến giáp, vv... đã kìm hãm oxy hoá cholesterol.

Tăng cholesterol máu kéo dài có thể gây ra một số rối loạn sau :

a) bệnh nhiễm sắc vàng mà đặc điểm là ứ đọng cholesterol và cholesterol este ở tổ chức (da, gân,vv...) gây tăng sinh tế bào liên kết, màu vàng ở đây là do trong thành phần cấu tạo có sắc tố lipocrom cholesterol có thể ứ đọng ở xương sọ, hàm dưới, xương chậu (bệnh Schuler Chistian). ở ngf già, đục giác mạc là do bệnh nhiễm sắc vàng.

b) cholesteatose :ứ đọng cholesterol và cholesterol este ở các cơ quan nhu mô, đặc biệt ở gan . trong trường hợp này ,beta lipoprotein và cholesterol tự do xâm nhập vào tế bào gan gây xơ gan.

c) Xơ vữa động mạch : trong bệnh này , cholesterol ứ đọng trong lớp dưới nội mô của động mạch chủ, các động mạch lớn, động mạch vành.

Ngay từ 1913, N. Ahitcop đã nêu vai trò chủ yếu của cholesterol trong bệnh xơ vữa động mạch. Trong thực nghiệm cho động vật (chó, thỏ, gà,vv...) ăn nhiều cholesterol thấy có thể gây được vữa xơ động mạch. Trong lâm sàng những bệnh có cholesterol máu cao (đái tháo đường , béo phì, thận hư nhiễm mỡ,vv...) thường hay bị xơ vữa động mạch kèm theo. Nhận xét chung là dân tộc nào ă nhiều mỡ động vật thì hay bị xơ vữa động mạch.

Tuy nhiên, cholesterol máu tăng không phải là nguyên nhân tát yêu và duy nhất gây ra vữa xơ động mạch, có nhiều trường hợp cholesterol máu tăng song không bị xơ vữa động mạch , trái lại, cholesterol máu bình thường song vẫn bị xơ vữa động mạch.

Rất nhiều yếu tố có thể gây xơ vữa động mạch :

- Trạng thái căng thẳng thần kinh kéo dài: đây là yếu tố gây bệnh quá trình nhất. Xơ vữa động mạch gây nhiều nhất ở những người làm việc trí óc và ít gây nhất ở công nhân và nông dân. rối loạn chuyển hoá lipit phụ thuộc vào mức độ căng thẳng của hệ thần kinh trung ương. nghiên cứu nồng độ cholesterol máu ở các nghệ sĩ trước và sau khi biểu diễn, thấy tăng 100% so với bình thường.ở học viên khi thi cũng thấy như vậy. Đồng thời thấy giảm nồng độ lexithin alpha lipoprotein và tăng beta lipoprotein. Mổ xác 300 lính Mỹ chết trong cuộc chiến tranh xâm lược Triều Tiên thấy có 70% bị xơ vữa động mạch sau một năm chiến đáu căng thẳng.
- Rối loạn chuyển hoá lipit, ăn nhiều lipit (đặc biệt là cholesterol, các axit béo no,vv...)
- ít lao động chân tay, làm cho vữa xơ động mạch dễ phát sinh, dưới ảnh hưởng của các yếu tố thần kinh và ăn nhiều.
- yếu tố thành mạch. Trạng thái thành mạch chủ yếu phụ thuộc vào chức năng của hệ tổ chức liên kết, với tuổi hoạt tính của tổ chức liên kết giảm và xơ vữa động mạch dễ phát sinh. Có thể nói trạng thái thành mạch là một yếu tố gây bệnh quan trọng .
- nghiện thuốc lá : những người nghiện nặng thấy bị xơ vữa động mạch nhiều gấp 3 lần so vơi những người không nghiện.
- yếu tố tuổi : xơ vữa động mạch thường gặp ổ người có tuổi.vv...

Về bệnh sinh của xơ vữa động mạch, có 3 điểm cần chú ý :

- lipit máu bình thường và thành động mạch bình thường không bị xơ vữa động mạch.
- Lipit máu bình thường song thành động mạch bị tổn thương : bị xơ vữa động mạch

Tóm lại nhiều yếu tố có thể gây xơ vữa động mạch , chủ yếu là :

- Tổn thương thành động mạch. (xảy ra trước khi có lắng đọng lipit)
- ăn quá nhiều lipit (đặc biệt là cholesterol) lại ít vận động.
- Rối loạn chuyển hoá lipit.

8. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ NƯỚC, ĐIỆN GIẢI

I. CHUYỂN HOÁ NƯỚC, ĐIỆN GIẢI

Nước có vai trì rất quan trọng trong việc tham gia cấu tạo tế bào và tổ chức, kể cả việc duy trì hoạt động bình thường của cơ thể. Trong thực nghiệm thấy chuột chết khát nhanh hơn chết đói : có thể nhịn đói hoàn toàn trên 30 ngày nhưng không có nước , cơ thể sẽ chết sau vài ngày. Cơ thể mất 10% nước đã lâm vào tình trạng bệnh lý, mát 20 – 25% nước đã có thể chết.

Trong cơ thể, các chất điện giải có một vai trò vô cùng quan trọng : duy trì áp lực thẩm thấu, cân bằng axit-bazơ , chi phối tính chịu kích thích thần kinh – cơ,vv... rối loạn điện giải ảnh hưởng nghiêm trọng tới hoạt động của cơ thể, thậm chí có thể gây chết.

A – PHÂN BỐ NƯỚC VÀ CÁC CHẤT ĐIỆN GIẢI TRONG CƠ THỂ.

Nước chiếm 70% thể trọng và phân bố không đồng đều trong các cơ quan, tổ chức. Nhìn toàn bộ cơ thể, người ta chia thành 2 khu vực chứa nước:
Khu vực trong tế bào chiếm 50% thể trọng.
Khu vực ngoài tế bào chiếm 20% thể trọng. Khu vực này lại chia thành 2 phần : huyết tương (chiếm 5% thể trọng) và dịc gian bào (15%).

Giữa 2 khu vực trong và ngoài tế bào có màng tế bào ghăn cách. Màng tế bào có *tính thấm lựa chọn* : cho nước và các chất hữu cơ phân tử nhỏ (axit amin, glucoza,vv...)đi qua, và không cho các chất có phân tử lớn (protein, SO_4^{2-}, PO_4^{3-}, vv...) đi qua. Do đặc điểm đó, sự phân bố các chất trong và ngoài màng tế bào rất khác nhau.

dịch gian bào và huyết tương bị ngăn cách với nhau bởi thành mao mạch. Đặ tính của màng này là không cho qua protein nhưng cho qua tát cả các chất điện giải.

thành phần các chất hữu cơ trong các dịch gian bào, dịch gian bào và huyết tương có những điểm khác nhau :(H1)
dịch gian bào và huyết tương không có những khác biệt quan trọng về thành phần điện giải,chúng chứa phần lớn NaCl. Lượng Na^+ ở dịch gian bào và huyết tương lớn hơn lượng Na^+ trong tế bào nhiều. Trái lại chúng chứa ít K^+ hơn tế bào nhiều. huyết tương chứa nhiều Na^+, K^+ hơn dịch gian bào, nhưng ít Cl^-hơn. huyết tương chứa 70g protein /lit, trong khi đó dịch gian bào chỉ chứa rât ít.
dịch tế bào chứa rất ít Cl-, Na^+, trái lại chứa nhiều ion K^+, photphat và protein .

B – TRAO ĐỔI NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI QUA MÀNG TẾ BÀO

Màng tế bào có vai trò vô cùng quan trọng trong hoạt động của tế bào, tham gia trực tiếp vào

mọi quá trình chuyển hoá của tế bào.

Màng tế bào được cấu tạo bởi lipoprotein, trên màng tế bào có lỗ nhỏ (đường kính 5,5 – 8,0 A^o) để cho các chất có thể qua màng theo cách khuếch tán thông thường. ở mặt trong của màng tế bào *có hệ thống men* và có thể có *các chất vận chuyển trung gian* (bản chất chưa rõ) để vận chuyển tích cực các chất đi ngược bậc thang nồng độ (đó là hệ thống bao gồm ATPaza, ATP và chất chuyển trung gian).

Sự trao đổi nước và điện giải qua màng tế bào rất phức tạp, còn nhiều điểm chưa rõ. (H2)

Tổng quát mà nói, bình thường mặt trong tế bào tích điện âm, nên có đẻ các ion trái dấu qua và đẩy các ion cùng dấu, các ion nhiều hoá trị như protein, HPO_4^{--}, SO_4^{--} là những ion không khuếch tán được và bị giữ trong tế bào. các ion Cl^-, HCO_3^- không vào được bên trong vì chúng cùng dấu với màng tế bào. tuy nhiên riêng với Cl^- thì trong điều kiện hoạt động điện tích của màng tế bào thay đổi thì lúc đó Cl^- có thể vào trong tế bào cùngvới Na^+. Ion K^+ trong tế bào có thể ra dịch gian bào dễ dàng (vận chuyển thụ động); còn khi từ ngoài vào trong tế bào do ngược với bậc thang nồng độ nên sự xâm nhập có khó khăn và phải vận chuyển tích cực (trong quá trình này có tiêu thụ ATP). Về ion Na^+ , màng tế bào không chỉ thấm riêng đối với K^+ mà còn cả đối với Na^+ (đồng thời kèm theo cả vận chuyển đường, axit amin vào trong tế bào) còn khi từ trong tế bào ra ngoài ngược với bạc thang nồngđộ, Na^+ cũng như K^+ được *vận chuyển tích cực* nhờ "bơm Na – K"

Bơm Na K khi hoạt động tế bào tăng thì ATPaza sẽ được hoạt hoá. Nhờ tác dụng của một loại men kinaza đặc biệt diglyxerit (có trong thành phần của màng) sẽ được photphoryl hoá cho axit photphatidic. Axit này được tạo thành ở mặt trong màng tế bào,sẽ kết hợp với Na thành Na photphatidic. Hợp chất này sau khi tan trong lipit của màng tế bào sẽ khuếch tán ra ngoài màng, ở đó nó bị men photphataza (của màng) thuỷ phân giải phóng ra Na và photphat vô cơ (H_3PO_4). Như vậy Na^+ được vận chuyển ra khỏi tế bào.

Tóm lại ,các ion qua màng tế bào tương đối khó khăn , phức tạp , chậm chạp và tiêu hao năng lượng. Còn nước thì qua lại rất dễ dàng, cho nên *sự trao đổi nước và điện giải ở đây chủ yếu và thực chất là quá trình di chuyển nước giữa trong và ngoài tế bào*. nước vạn chuyển qua màng tế bào là do sự chênh lệch áp lực thẩm thấu giữa 2 khu vực : bên nào áp lực thẩm thấu cao (chủ yếu là do nồng độ Na^+ quyết định) thì nước sẽ di chuyển về bên đó : ưu trương ngoại bào gây mất nước tế bào, trái lại nhược trương nhoại bào gây ngấm nước tế bào.

C – TRAO ĐỔI NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI QUA THÀNH MAO MẠCH

Cân băng huyết tương và dịch gian bào phụ thuộc vào những yếu tố sau :

1. *Tính thấm thành mạch*

đó là màng ngăn cách cho phép mọi phân tử nhỏ qua, trừ những phân tử như protein (không tuyệt đối và tuỳ chỗ, do đó dịch gian bào vẫn có một ít protein). Vì vậy mà các chất điện giải ở

hai bên thành mạch không chênh lệch nhau nhiều.

Tính thấm thành mạch chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố : thần kinh vận mạch, trạng thái dinh dưỡng thành mao mạch,vv... Trong bệnh lý thiếu oxy , thiếu vitamin, nhiễm toan ảnh hưởng tới nội tiết và các chất trung gian hoá học, vv... có thể thay đổi tính thấm thành mạch .

2. *áp lực thẩm thấu và áp lực keo trong máu và dịch gian bào*

Sự vận chuuyển nước trong và ngoài lòng mạch là do cân bằng giữa áp lực thẩm thấu có xu hướng đẩy nước ra ngoài và áp lực keo (chủ yếu do albumin chi phối) hút nước từ ngoài vào. có thể tóm tắt hoạt động của hai lực đó như sau : (H3) nước ra khỏi lòng mạch ở phần mao động mạch và vào ở phần mao tĩnh mạch.

Ngoài ra có một số nước gian bào về theo đường bạch huyết. vai trò của thành mạch được coi như màng bán thấm mà hoạt động có thể minh hoạ trong hình.

3. *yếu tố thần kinh – thể dịch*.

Chủ yếu do ADH và aldosterol.

ADH do nhân trên thị và nhân gần não thất ở vùng dưới thị tiết ra và được dự trữ ở hậu yên. Sự tiết ADH chịu ảnh hưởng của áp lực thẩm thấu của máu : tăng áp lực thẩm thấu huyết tương , thông qua các thụ cảm thể vùng dưới thị (chỗ phân chia của động mạch cảnh trong) và một số cơ quan, tổ chức khác (gan, phổi , tụy, vv...) gây tăng tiết ADH , do đó tăng hấp thu nước có tác dụng phục hồi áp lực thẩm thấu huyết tương (như khi uống nhiều nước , truyền nhiều dịch,vv...). Cũng thông qua các thụ thể thẩm thấu , gây giảm tiết ADH do đó tái hấp thu nước giảm có tác dụng phục hồi áp lực thẩm thấu huyết tương.

Ngoài các thụ thể thẩm thấu còn có các thụ thể thể tích (ở nhĩ phải) có tác dụng chi phối sự tiết ADH : dãn nhĩ trái, thông qua dây X gây ức chế tiết ADH, trái lại máu tới nhĩ trái giảm sẽ gây tăng tiết ADH. Ngoài ra tăng tiết ADH còn gặp trong một số trường hợp : đau, sợ, vận cơ, tiêm morphin, chảy máu,vv... Sự tiết ADH còn thực hiện thông qua cơ chế phản xạ có điều kiện, nói lên vai trò của não bộ.

Aldosterol . Đây là hormon chính của cân bằng nước, điện giải., có tác dụng tái hấp thu Na (mạnh gấp 30 lần so với DOCA) và thải K (mạnh gấp 5 lần so với DOCA) ở đoạn xa ống thận.

Khi Na máu tăng , aldosterol giảm tiết có tác dụng tăng đào tải Na. trái lại khi Na máu giảm , aldosterol sẽ tăng tiết, có tác dụng tăng tái hấp thu Na.(hình 4)

Những yếu tố ảnh hưởng tới sự tiết aldosterol :

Tăng tiết :

Thiếu Na

Thừa K

Giảm khối lượng máu lưu thông

Chấn thương

Xúc cảm

ACTH

STH

Hormon hậu yên
Giảm tiết :
Thừa Na
Thiếu K
Tăng khói lượng máu lưu thông
kích thích dây X
dãn nhĩ phải
tăng catecholamin
những chất kháng aldosterol

Hiện đã rõ là renin có tác dụng kích thích tiết aldosterol : khi huyết áp giảm, renin tăng tiết dẫn tới tăng angiotensin Iicó tác dụng kích thích vỏ thượng thận tăng tiết aldosterol. Trái lại khi huyết áp tăng, renin giảm dẫn tới giảm tiết aldosterol. Trong một số hội chứng lâm sàng thấy renint tiết, kết hợp với tăng tiết aldosterol (mất máu, suy tuần hoàn do ứ, xơ gan, vv...).

Việc điều tiết aldosterol còn nhờ những thụ thể thể tích ở thành động mạch cảnh, động mạch lớn gần tim, tâm nhĩ,vv...

Trung tâm khát là nhân bụng giữa vùng dưới thị : trong thực nghiệm nếu phá huỷ nhân này thấy con vật không chịu uống nước và chịu chết khát.

II. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ NƯỚC, ĐIỆN GIẢI

Trong lâm sàng, hai loại rối loạn chuyển hoá nước và điện giải thường kết hợp với nhau, vì rối loạn chuyển hoá nước gây ra những thay đỏi về nồng độ các chất điện giải trong các dịch của cơ thể, và trái lại những rối loạn chuyển hoá điện giải gây ra sự phân phối lại nước trong cơ thể để phục hồi cân bằng thẩm thấu. Song để tiện phân tích, ta sẽ đề cập riêng rẽ 2 loại rối loạn này.

A – RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ NƯỚC

Những thay đổi về nước trong cơ thể được chia làm 2 loại lớn :

a) Mất cân bằng nước đơn thuần : bao gồm 4 hội chứng
mất nước khu vực ngoại bào
tăng ngấm nước ngoại bào
mất nước khu vực tế bào
tăng ngấm nước tế bào

b) Mất cân bằng nước kết hợp (còn gọi là loạn ngấm nước) bao gồm 4 hội chứng:
mất nước toàn bộ
tăng ngấm nước toàn bộ
mất nước ngoại bào kết hợp tăng ngấm nước tế bào
mất nước tế bào kết hợp tăng ngấm nước ngoại bào

1. *Mất nước ngoại bào* : trong trường hợp này cơ thể mất điện giải và mất nước ngoại bào , gây giảm thể tích nước ngoại bào .

a) *nguyên nhân gây mất nước ngoại bào* :

Mất nước ưu trương (mất nước nhiều hơn mất muối) gặp trong :

Ra mồ hôi nhiều (trời nóng, sốt cao, lao động nặng,vv...) có thể mất tới 14 lit/24 giờ (với 35 g NaCl).

Trong bệnh đái tháo nhạt , bệnh nhân đào thải mộy lượng nước tiểu rất loãng (có khi tới 10 – 14 lit trong 24 giờ).

Khi tiếp tế nước không đủ trong khi cơ thể vẫn tiếp tục mất nước (qua da, phỏi thận,vv...) đó là trường hợp bệnh nhân bất tỉnh , suy mòn, không uống được nước hoặc không giữ được nước uống vào, vv...

Trong các trường hợp kể trên, cơ thể mất nước nhiều hơn mất muối gây ra trạng thái ưu trương ngoại bào, gọi nước tế bào ra ngoại bào (gây mất nước tế bào) cho tới khi cân bằng thẩm thấu giữa 2 khu vực được tái lập.

Mất nước đẳng trương (mất nước và mất muối tương xứng với nhau) gặp trong rối loạn tiêu hoá, nôn mửa (chủ yếu mất Cl), đi lỏng (chủ yếu mất Na), dò ống tiêu hoá,vv... trong nôn mửa và đi lỏng nặng có thể mất đi 15% tổng lượng Na, 28% tổng lượng Cl, 22% tổng lượng dịch ngoại bào. Trừ nước bọt và mồ hôi là những dung dịch nhược trương, còn các dịch tiêu hoá khác có tính chất đẳng trương, nên không có di chuyển nước giữa hai khu vực.

Mất nước nhược trương khi mất muối nhiều hơn mất nước. Đó là trường hợp suy thượng thận (bệnh Addison, mất nước và muối nhưng chỉ tiếp tế nước đồng thời không bổ xung muối ,vv...). Trong loại mất nước này , do nhược trương ngoại bào, nước từ khu vực ngoại bào vào trong tế bào (gây tăng ngấm nước tế bào) nhằm lập lại cân bằng thẩm thấu.

dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng : mất nước ngoại bào dẫn tới *giảm khối lượng máu lưu thông*, ảnh hưởng sâu sắc tới toàn bộ các chức năng của cơ thể.

Rối loạn huyết động học : huyết áp giảm, mạch nhanh, yếu, lưu lượng tim phút giảm, vv...

Rối loạn tiết niệu : thiểu niệu, vô niệu (suy thận cấp).

Rối loạn thần kinh : thiếu máu não dẫn tới nhiều hậu quả nghiêm trọng (tổ chức não thiếu oxy , thiếu các chất dinh dưỡng, vv...)

Rối loạn tiêu hoá : giảm tiết dịch , giảm co bóp, giảm hấp thu, vv...

Tuỳ mức độ nặng nhẹ ,mất nước ngoại bào có thể chia làm 3 độ :

Độ 1 : (khi mất không quá 4 lităng nước đối với một người nặng 70 kg) bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi, da khô, nhăn nheo, thiểu niệu , huyết áp giảm.

Độ 2 : (khi mất 4 -6 lit nước) các triệu chứng kể trên nặng hơn, ngoài ra còn phát sinh rối loạn thần kinh (giảm lao động trí óc và chân tay, đau đầu, chóng mặt,vv...)

Độ 3 : (khi mất 6 – 10 lit nước) bệnh nhân sắc mặt xám lại, mũi hin, mắt hõm lại, ở trong trạng thái vô tình cảm và sững sờ. Huyết áp dưới 90 mmHg, thường có nôn làm cho trạng thái mmất nước thêm nặng.

Điều trị : trong mất nước ngoại bào , cơ thể vừa mất điện giải vừa mất nước. Do đó nguyên tắc điều trị là tiếp tế dung dịch NaCl (uống hoặc tiêm) đẳng trương hoặc ưu trương (khi mất muối nhiều) để phục hồi thể tích nước ngoại bào và áp lực thẩm thấu ngoại bào . Thôi truyền dịch khi thấy hết các triệu chứng kể trên (da khô, huyết áp giảm, mạch nhanh, thiểu niệu,vv...).

2. *Mất nước tế bào* :

Mất nước tế bào phát sinh do mất nước (khác với mất nước ngoại bào vừa mất nước, vừa mất điện giải) hoặc do tụ muối trong cơ thể. Cả hai nguyên nhân này đều gây *tăng áp lực thẩm thấu ngoại bào* (ưu trương ngoại bào), lam fcho nước di chuyển từ khu vực tế bào ra ngoại bào gây mất nước tế bào.

Mất nước tế bào thường kết hợp với mất nước ngoại bào.

a) *nguyên nhân gây mất nước tế bào* :

Cung cấp nước thiếu (sốt cao, sau khi mổ ống tiêu hoá, vv...)

Chức năng thận giảm, không đào thải đầy đủ các chất điện giải, đặc biệt là Na (viêm cầu thận, suy tim mất bù, vv...)

Ưu năng thượng thận (tăng tiết aldosterol và DOCA) có tác dụng giữ Na trong cơ thể, có thể gặp trong vài ngày đầu sau khi mổ lớn.

Đái nhạt (do thiếu ADH) gây mất nước tế bào điển hình.

Tất cả các nguyên nhân kể trên đều dẫn tới hậu quả là tăng Na ngoại bào (ưu trương ngoại bào) làm cho nước di chuyển ra ngoài gây mất nước tế bào.

b) *Dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng* :

Tuỳ mức độ nặng nhẹ, mất nước tế bào có thể chia làm 3 độ :

Độ 1 : mất khoảng 75 lit đối với người nặng 70 kg. Ngoài cảm giác khát – dấu hiệu sớm nhất và quan trọng nhất của mất nước tế bào – không có dấu hiệu nào khác.

Độ 2 : mất 4 – 4,5 lit nước. Khát nhiều, suy nhược, miệng và lưỡi khô, khó nuốt do thiếu nước bọt, thiểu niệu, khả năng lao động vẫn còn. Sốt là dấu hiệu toàn thân quan trọng nhất và đặc biệt là của mất nước tế bào, tiếp tế đầy đủ nước thấy sốt lui ngay.

Độ 3 : mất 5 – 10 lit nước. Các triệu chứng kể trên nặng hơn, khả năng lao động (trí óc và chân tay) giảm sút, phát sinh nhiều rối loạn thần kinh và tâm thần (ngủ gà, vật vã, vô cảm, chuột rút, ngủ lịm, ảo giác, hôn mê,vv...). Tất cả các triệu chứng này là do mất nước tế bào, đặc biệt là tế bào hệ thần kinh trung ương nhạy cảm nhất đối với rối loạn chuyển hoá nước.

c) *Điều trị*

Mất nước tế bào là do ưu trương ngoại bào, do đó nguyên tắc điều trị là giải quyết trạng thái này. hợp lý nhất và đơn giản nhất là cho bệnh nhân uống dung dịch glucoza đẳng trương (hoặc tiêm), tuyệt đối không được dùng NaCl, ngay cả dung dịch đẳng trương vì gây mất nước tế bào (do dịch tiêm vào chứa nhiều Na – 154 mEq/l nhiều hơn dịch ngoại bào – 142 mEq/l).

Thôi điều trị khi hét khát, hết sốt, hết các triệu chứng rối loạn thần kinh,vv...

3. *Mất nước toàn bộ* :

a) *nguyên nhân* :

Ra mồ hôi nhiều : có thể mất tới 14 lit / 24giờ khi trời rất nóng, lại lao động nặng (bộ đội hành quân, chiến đấu mùa hè).
Trong bệnh đái nhạt , bệnh nhân đào thải một lượng lớn nước tiểu.
Tiếp tế nước không đủ trong khi cơ thể vẫn mất nước qua da, phổi, thận (trường hợp bệnh nhân bất tỉnh, suy mòn , không uống được nước ,vv...).

Trong các trường hợp trên, cơ thể mất nước nhiều hơn mất muối, gây ra trạng thái ưu trương ngoại bào , gọi nước tế bào ra ngoại bào, gây mất nước tế bào, và phát sinh mất nước toàn bộ.

b) *Dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng* : trong mất nước toàn bộ, các triệu chứng của mất nước ngoại bào (huyết áp giảm, mạch nhanh, yếu, thiểu niệu , da khô,vv...) kết hợp với những triệu chứng của mất nước tế bào (khát, sốt, rối loạn tâm thần , thần kinh,vv...)

c) *Điều trị* : trước tiên phải giải quyết mất nước tế bào, tốt nhất là dùng dung dịch glucoza đẳng trương (uống hoặc tiêm) nhằm cung cấp nước , phục hồi áp lực thẩm thấu ngoại bào để nước trở lại tế bào, đảm bảo hoạt động bình thường của tế bào. khi hết khát và hết các triệu chứng khác, sẽ dần dần bổ xung dung dịch NaCl đẳng trương nhằm giải quyết mất nước ngoại bào.

4. *Tăng ngấm nước tế bào* :

Hội chứng này nói lên trạng thái “nhiếm độc nước” của cơ thể. Tăng ngấm nước tế bào đơn thuần rất ít gặp trong thực tế lâm sàng, thường kết hợp với tăng ngấm nước ngoại bào, gây tăng ngấm nước toàn bộ.

a) *nguyên nhân* :

Suy thượng thận gây mất Na, do đó phát sinh nhược trương ngoại bào gây ngấm nước tế bào. chính trạng thái này đã gây ra những rối loạn tiêu hoá và thần kinh trong bệnh Addison : tiếp tế NaCl thấy bệnh nhân đỡ hẳn.
Tất cả các trường hợp mất nước và mất muối nếu chỉ tiếp tế nước mà không đồng thời bổ xung muối đều gây ra nhược trương ngoại bào mà hậu quả là tăng ngấm nước tế bào.
Nước nội sinh tăng : trong một số bệnh cấp tính nặng , nhất là khi có sốt , thoái biến ở tế bào tăng mạnh, do đó nước nội sinh tăng (bình thường là 300 ml/24giờ), có khi tăng đến 10 – 16 lit, làm cho tế bào tràn ngập nước .

b) *Dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng* :

Rối loạn tiêu hoá thường nổi bật lên hàng đầu. Lúc đầu bệnh nhân chỉ thấy chán ăn và buồn nôn, chấn ăn hoàn toàn , có thể chán uống. Nếu tăng ngấm nước tế bào nặng, có thể bệnh nhân sẽ nôn mửa (dấu hiệu có giá trị).
Rối loạn thần kinh . từ nhẹ tới nặng có chuột rút, đau dây thần kinh, đau đàu , rối loạn tâm thần, co giật, hôn mê, vv...
vv...

c) *Điều trị* :

nếu do tiếp tế quá nhiều nước (hoặc glucoza đẳng trương) thì thôi tiếp tế nước trong vài ngày cho tới khi xuất hiện cảm giác khát, bấy giờ lại tiếp tế nước, ít một.

Nếu do mất muối nhiều , tiếp tế NaCl ưu trương để phục hồi áp lực thẩm thấu.
Nếu do nước nội sinh tăng , dùng hormon sinh dục nam để hạn chế thoái biến protein, đồng thời tăng tổng hợp protein.
5. *Tăng ngấm nước ngoại bào* : ứ nước ở khoảng gian bào gây phù và tràn dịch (ứ nước ở các hố thanh mạc)
a) nguyên nhân gây phù : cơ chế gây phù khá nhiều, có thể xếp vào 2 loại lớn
Cơ chế thận
Cơ chế mao quản
a) *cơ chế thận* :
Chức năng lọc của cầu thận giảm song tái hấp thu của ống thận vẫn bình thường, thí dụ trong viêm cầu thận, rối loạn tuần hoàn (suy tim mất bù).
hoặc tăng tái hấp thu do tăng tiết aldosterol sau mổ, điều trị dùng nhiều hormon hậu yên, hormon vỏ thượng thận.
b) *Cơ chế mao quản* :
tăng áp lực thẩm thấu : huyết áp mao mạch tăng và tốc độ máu chảy giảm làm cho nước dễ thấm qua thành mao mạch vào khoảng gian bào. thường gặp trong xung huyết tĩnh mạch (suy tim mất bù, xơ gan tăng huyết áp gánh, vv...) (hình 3)
giảm áp lực keo huyết tương : khi protein huyết tương giảm nhiều (củ yếu là giảm albumin) thấy phù xuất hiện , thường gặp trong thận hư nhiễm mỡ (protein niệu nghiêm trọng), đói ăn, các bệnh tiêu hao, xơ gan,vv...
tăng tính thấm thành mao mạch : gặp trong viêm , thiếu oxy, nhiễm toan, nhiễm độc, tăng histamin máu ,vv... Đặc điểm của loại phù này là dịch phù chứa nhiều protein (4 – 5 g% và hơn nữa). ngoài ra còn phải kể tới :
giảm sức kháng tổ chức : trong một cơ thể bình thường, mỗi tổ chức có một sức kháng (đối áp) nhất định . trong những điều kiện giống nhau, dịch thấm vào tổ chức lỏng lẻo dễ dàng hơn là thấm vào tổ chức đặc. Khi sức kháng của tổ chức giảm (trường hợp teo tổ chức, giảm chất tạo keo của tổ chức khi đói ăn, vv...) thấy phát sinh phù.
Rối loạn tuần hoàn bạch huyết : một phần dịch gian bào trỏ về máu qua đường bạch huyết, nên khi tắc mạch bạch huyết sẽ phát sinh phù (phù chân voi).
Trong thực tế lâm sàng phù thường do nhiều yếu tố kết hợp gây ra, trong đó có một yếu tố là chủ yếu. thí dụ trong phù tim, yếu tố bệnh sinh chủ yếu là tăng áp lực thuỷ tĩnh (do giảm sức co bóp cơ tim), phục hồi được sức co bopd của tim, thấy phù giảm hoặc mất. Phân loại phù thường dựa vào nguyên nhân : phù tim, phù gan, phù thận, phù do viêm, phù do đói, phù dị ứng,vv...
Hiện nay, *vai trò của aldosterol trong phù đã được khẳng định* : trong tất cả các loại phù, khi phù tăng thì nồng độ aldosterol máu và nước tiểu tăng.khi phù giảm, nồng độ aldosterol giảm. Do đó trong điều trị, cần hạn chế muối nghiêm ngặt hơn hạn chế nước.
b) *Dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng* : khi lượng nước ứ ở khoảng gian bào không quá 1 – 2 lit,

biểu hiện lâm sàng của phù không rõ, đó là trạng thái trước phù , với những dấu hiệu như tăng cân nặng, khuynh hướng máu loãng, giảm nồng độ protein huyết tương ,vv... Khi ứ nước nhiều, phù thể hiện rõ. Đáng chú ý là khi phù toàn thân, theo dõi cân nặng cho ta biết mức độ của phù một cách chính xác.

Phù và tràn dịch ảnh hưởng không tốt tới hoạt động của tổ chức : dịch phù chèn ép tổ chức, gây rối loạn tuần hoàn tại chỗ, do đó ảnh hưởng không tốt tới chuyển hoá của tế bào. tổ chức phù kém dinh dưỡng nên dễ bị nhiễm trùng. Phù kéo dài gây tăng sinh tổ chức liên kết . Nếu dịch phù ưu trương sẽ phát sinh mất nước tế bào (khát, sốt). Nếu dịch phù nhược trương sẽ phát sinh nhiễm độc nước . rối loạn cân bằng điện giải trong phù có thể gây ra rối loạn cân bằng axit-bazơ. Tuỳ theo vị trí, phù có thể gây nguy hiểm chết người (phù phổi cấp, phù thanh quản, vv...).

c) *Điều trị phù* . *Chủ yếu là phải điều trị nguyên nhân gây phù*. Ngoài ra có thể kết hợp một số biện pháp nhằm giải quyết trạng thái ứ nước, kiêng muối, rút dịch phù, lợi tiểu, vv...

6. *Tăng ngấm nước toàn bộ*

Cả hai khu vực tế bào và ngoại bào đều ứ nước, chủ yếu do tiếp tế nước quá nhiều đồng thời thải trừ nước bị hạn chế gây ra nhược trương ngoại bào và tăng ngấm nước toàn bộ.

a) *nguyên nhân* :

Trong vô niệu, bệnh nhân cố uống thật nhiều để đái được , kết quả là nhược trương ngoại bào.

Trong một số bệnh , bệnh nhân uống nhiều nước song đi giải ít, hoặc ăn ít muối (viêm thận, suy tim mất bù) hoặc mất muối nhiều (bệnh Addison), hoặc trong nôn mửa và đi lỏng ở trẻ em gây mất muối (và mất nước) nghiêm trọng, song bệnh nhân chỉ uống nước nhiều. Kết quả là phát sinh nhược trương ngoại bào, gây tăng ngấm nước toàn bộ.

Truyền dịch quá nhiều sau khi mổ (có khi tới 7 – 10 lit sau 24 giờ) để gây lợi tiểu cũng dẫn tới ngấm nước toàn bộ.

b) *Dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng* : những dấu hiệu tăng ngấm nước tế bào (rối loạn tiêu hoá, thần kinh , vv...) kết hợp những dấu hiệu tăng ngấm nước ngoại bào (phù, tràn dịch, tăng khối lượng máu lưu thông, phù phổi, vv...)

c) *Điều trị* : chủ yếu là thôi uống nước hoặc uống rất ít trong vài ngày. tiên lượng tốt nếu các triệu chứng kể trên giảm, đặc biệt nếu xuất hiện cảm giác khát.

7. *Mất cân bằng nước kết hợp* :

Thông thường, rối loạn cân bằng nước xảy ra ở cả hai khu vực : tế bào và ngoại bào. 4 trường hợp có thể xảy ra :

Mất nước toàn bộ (đã trình bày ở trên).

Tăng nhấm nước toàn bộ (đã trình bày ở trên).

Tăng ngấm nước ngoại bào kết hợp với mất nước tế bào : trường hợp này có thể gặp ở bệnh nhân suy tim không kiêng muối ; ứ muối đã gây ưu trương ngoại bào làm cho tế bào mất nước. Trong điều trị, cần hạn chế muối.

Mất nước ngoại bào kết hợp tăng ngấm nước tế bào. Trong trường hợp này, cơ thể mất muối

nhiều hơn mất nước, do đó phát sinh nhược trương ngoại bào, gây tăng ngấm nước tế bào. Gặp trong suy thượng thận (cơn cấp tính), nôn mửa, đi lỏng, vv... bệnh nhân chỉ uống nước không tiếp tế muối kèm theo. Điều trị bằng NaCl thường đem lại kết quả tốt.

B – RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ ĐIỆN GIẢI

Như đã nêu trên, rối loạn chuyển hoá nước và điện giải liên quan chắt chẽ với nhau. Cân bằng điện giải là do các ion Na^+, K^+, Cl^- và HCO_3^- đảm nhiệm chính. ậ đay chỉ đề cập đến 2 ion Natri và Kali, còn 2 ion kia sẽ nói tới trong bài rối loạn cân bằng axit-bazơ.

1. *Rối loạn chuyển hoá Na* :

Na là ion chủ yếu của dịch ngoại bào . Na có một vai trò vô cùng quan trọng đối với hoạt động bình thường của cơ thể, quyết định áp lực thẩm thấu , chi phối cân bằng axit-bazơ, vv... Yêu cầu hàng ngày của cơ thể là khoảng 5 – 10g NaCl đối với người lớn. chuyển hoá Na chịu sự điều hoà của hormon vỏ thượng thận (aldosterol và DOCA).

Đáng chú ý là khi Na máu giảm , tổng lượng Na của cơ thể có thể giảm, không đổi hoặc tăng.

a) *Na máu giảm* :

Nguyên nhân gây giảm Na máu có thể xếp thành 3 loại :

Na máu giảm do cơ thể mất Na : trường hợp này , tổng lượng Na trong cơ thể giảm thực sự. Gặp trong :

+ mất nước ngoại bào : ra mồ hôi nhiều , nôn mửa, đi lỏng nặng, vv... Trong tất cả các trường hợp này, cơ thể mất nước đồng thời mất muối, song do uống nhiều nước nên Na máu giảm.

+ chế độ kiêng muối kéo dài.

+ suy thượng thận gây giảm tiết aldosterol, mà hậu quả là Na ra theo nước tiểu

Na máu giảm do máu loãng : trong trường hợp này tổng lượng Na của cơ thể về cơ bản không thay đổi, gặp trong

+ bệnh nhân vô niệu hoặc thiểu niệu lại uống nước nhiều nên Na máu giảm .

+ suy tim mất bù. Chức năng lọc của cầu thận giảm đồng thời chế độ kiêng muối cũng làm cho Na máu giảm.

Na vào trong tế bào do nhược trương nội bào. Gặp trong trường hợp tế bào mất K

Dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng :

nhiều Na máu giảm do máu loãng : ngoài hội chứng tăng ngấm nước tế bào còn ghép thêm hội chứng tăng ngấm nước ngoại bào, gây tăng ngấm nước toàn bộ.

Nếu Na máu giảm do mất muối, ngoài hội chứng tăng ngấm nước tế bào còn ghép thêm hội chứng mất nước ngoại bào.

b) *Na máu tăng* gây mất nước tế bào . trong trường hợp này , cúng như giảm Na máu , tổng lượng Na của cơ thể có thể giảm, không đổi hoặc tăng.

Nguyên nhân gây tăng Na máu có thể thể xếp thành 4 loại :
Cơ thể mất nước nhiều hơn mất muối. Gặp trong mất nước ưu trương (ra mồ hôi nhiều, đái nhạt, đái tháo đường , vv...)
Tiếp tế nhiều muối.
Giảm đào thải muối qua thận do giảm lọc hoặc tăng hấp thu Na. Một trong những nguyên nhân phổ biến nhất và quan trọng nhất gây tăng Na máu là tăng tái hấp thu do tăng tiết aldosterol tiên phát (bệnh Cushing) hoặc thứ phát (do suy tim, suy gan)
Nước ngoại bào vào trong tế bào do rối loạn chuyển hoá trong tế bào đã gây ra trạng thái ưu trương nội bào , kết quả là gọi nước ngoại bào vào trong tế bào, gây tăng Na máu.

Dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng :

Nếu Na máu tăng do mất nước, ngoài hội chứng mất nước tế bào còn ghép thêm hội chứng mất nước ngoại bào, gây mất nước toàn bộ.

Nếu Na máu tăng do tiếp tế nhiều muối, ngoài hội chứng mất nước tế bào còn ghép thêm hội chứng tăng ngấm nước ngoại bào.

2. *Rối loạn chuyển hoá Kali* :

K là chất điện giải chủ yếu của tế bào, 98% tổng lượng K của cơ thể ở trong tế bào, dịch ngoại bào chỉ chứa 2%. Mỗi ngày khoảng 4g K vào trong cơ thể và được đào thải chủ yếu qua thận (sự đào thải phụ thuộc vào quá trình tái hấp thu Na và hoạt động tạo H^+ của ống thận)

K có một vai trò quan trọng trong việc duy trì áp lực thẩm thấu , trong các loại chuyển hoá, duy trì tính chịu kích thích của sợi cơ , nhất là cơ tim, vv... Do đó thiếu K sẽ ảnh hưởng sâu sắc tới cấu tạo và chức năng của tế bào.

Muốn cho cơ thể hoạt động bình thường cần 2 điều kiện :
Nồng độ tế bào bình thường, nói lên tổng lượng K của cơ thể đầy đủ.
Nồng độ ung thư máu (tức K ngoại bào) bình thường.

Lượng K máu nói lên lượng K trong khu vực ngoại bào, nghĩa là một phần rất nhỏ (2%) của tổng lượng K trong cơ thể . tuy nhiên, giá trị triệu chứng học của nó lại rất lớn. Ytực tte là mọi thay đổi (tăng và giảm) K máu đều đều ảnh hưởng sâu sắc tới dẫn truyền xung động thần kinh và co cơ. Đáng chú ý là nồng độ K máu không cho ta biết một cách chính xác tình hình chuyển hoá K trong cơ thể. Nồng độ K máu phụ thuộc và thể tích nước ngoại bào (máu cô, máu loãng). Thông thường người ta cho rằng nồng độ K máu giảm giảm 1 mEq/l tương ứng với mất 100 – 400 mEq lượng K toàn phần. Trái lại, nồng độ K máu tăng 1 mEq/l tương ứng với mất 100 – 200 mEq lượng K toàn phần. Trên đây chỉ là một cách ước lượng đại khái.

a) *K máu giảm* :

Nguyên nhân gây giảm K máu chủ yếu là do cơ thể mất K, ngoài ra còn do tiếp tế thiếu K.
Mất theo đường tiêu hoá : nôn mửa, đi lỏng, hút dạ dày, rửa dạ dày liên tiếp, vv...
Mất K theo đường thận : tất cả các trường hợp đa niệu đều có thể gây mất K (truyền quá nhiều dung dịch mặn , ngọt, dung dịch lợi tiểu, vv...)
Tăng tiết aldosterol tiên phát hoặc thứ phát đều gây giảm K máu

Tiếp tế K thiếu

Đáng chú ý cơ thể thiếu K có thể không gây giảm K máu, có khi K máu bình thường , thậm chí còn tăng, *còn K máu giảm bao giờ cũng do thiếu K*.

Dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng :

Chủ yếu là rối loạn thần kinh cơ : như đã biết, K chi phối khả năng hưng phấn thần kinh cơ , tác động trên dẫn truyền xung động thần kinh (tham gia tổng hợp axetylcholin và huỷ cholinesteraza) và tham gia tổng hợp ATP.

Cơ vân : dấu hiệu đầu tiên là cảm giác mệt mỏi và giảm trương lựu cơ. Nếu thiếu K nghiêm trọng có thể phát sinh liệt toàn bộ cơ vân : cơ tứ chi và cơ thân bị liệt đầu tiên, có thể liệt hô hấp, liệt nhẽo kemd theo giảm hoặc mất phản xạ gân.

Cơ tiêu hoá : thiếu K nghiêm trọng có thể gây tắc ruột do liệt, căng dạ dày, ảnh hưởng sâu sắc tới vận chuyển thức ăn.

Hệ tim mạch : điện tim có những thay đổi đáng chú ý như ST hạ thấp ; T thấp, đẳng điện, hai pha hoặc âm tính ; làn sóng U lớn hẳn ra (có thể gấp 7 lần bình thường).

Định lượng K máu giúp ích nhiều cho chẩn đoán và tiên lượng.

b) *K máu tăng* :

trong lâm sàng, K máu tăng ít gặp hơn K máu giảm. Nếu K máu giảm thường không phải là trường hợp cấp cứu thì K máu tăng có tính chất cấp cứu vì có nguy cơ ngừng tim.

Nguyên nhân gây tăng K máu

Tiếp tế nhiều K : ở bệnh nhân suy thận, tiếp tế thức ăn có nhiều K thường gây tăng K máu .truyền máu dự trữ nhiều, đặc biệt máu để lâu trên 10 ngày, cũng dẫn tới tăng K máu do trong huyết tương của máu dự trữ có nhiều K từ hồng cầu thoát ra.

Giảm đào thải K : suy thận (vô niệu hoặc thiểu niệu rõ rệt) và suy tim gây ứ K trong máu . do đó dùng muối K cho những bệnh nhân này có thể gây nguy hiểm ngay cả với liều vừa phải. suy thượng thận (bệnh Addison) mỗi khi phát sinh một đợt cấp tính lại thấy K máu tăng .

K từ tế bào thoát ra : gặp trong nhiều trường hợp như nhiễm toan, bỏng rộng, vết thương có huỷ hoại cơ nghiêm trọng, tan máu ồ ạt, nhiễm độc cấp nặng,vv... Đáng chú ý là K máu tăng thể hiện rõ nếu đồng thời phát sinh thiểu niệu hoặc vô niệu, thí dụ trong sốc (chấn thương, bỏng) K máu tăng rõ rệt do K từ tế bào thoát ra kết hợp với thiểu niệu do giảm khối lượng máu lưu thông.

Dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng :

Nổi bật lên hàng đầu là rối loạn hoạt động tim . *Điện tâm đồ có tầm quan trọng đặc biệt trong chẩn đoán tăng K máu* : dấu hiệu đầu tiên của tăng K máu vừa phải (6 – 7 mEq/l) là sự thay đổi làn sóng T (T cao, cân đối, tương đối hẹp, nhọn) ; về sau PQ kéo dài , QRS tăng , biên độ của P và R có thể giảm đôi chút, ST hạ thấp, tiếp theo đó dẫn truyền trong tâm nhĩ và nhĩ thất rối loạn thêm nghiêm trọng : P rộng và dẹt, P lẫn với T đằng trước. PR và QRS kéo dài. Tăng K máu nghiêm trọng (13mEq/l) gây chẹn tâm thất dẫn tới rung thất và ngừng tim (ở thì tâm trương).

9. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ PROTEIN

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ CHUYỂN HOÁ

Chuyển hoá protein có ý nghĩa vô cùng quan trọng đối với cơ thể sinh vật : protein là thành phần chủ yếu của mọi tế bào tổ chức người và động vật. Các men, các hormon cần thiết cho sự sống cũng như các chất cần cho vận chuyển các chất khác (vitamin, hormon, sắt, đồng,vv...) hay các chất bảo vệ cơ thể (kháng thể) cũng đều là protein.

Bất cứ protein nào cũng đều do trình tự kết hợp khác nhau của 22 loại axit amin cơ bản, mà đối với con người thì 7 thứ hoàn toàn phụ thuộc vào tự nhiên , nghĩa là cơ thể không tự tổng hợp được : isolơxin, lơxin, lysin, methionin, treonin, tryptophan, và valin.

Protein của thức ăn được tiêu hoá ở ruột thành các axit amin, axit amin qua tĩnh mạch gánh tới gan, để vào hệ thống tuần hoàn chung. Mặt khác, các protein của các tổ chức cúng không ngừng thoái biến, đưa các axit amin vào máu. Tất cả các axit amin do tiêu hoá thức ăn (nguồn gốc ngoại sinh) và do thoái biến protein tổ chức (nguồn gốc nội sinh) hợp lại thành một nguồn axit amin để sử dụng chung cho mọi nhu cầu của cơ thể. Mọi tổ chức của cơ thể lấy trong nguồn axit amin trên những axit amin thích hợp để tổng hợp thành các protein riêng của mình (hình 1).

Đáng chú ý là protein với cấu trúc vô cùng phức tạp có đặc điểm là mang theo tính chất đặc biệt của từng loài, từng giống và thậm chí từng cá thể.

1.Cân bằng Nitơ

Với người cũng như động vật cao cấp, nguồn cung cấp N duy nhất là protein của thức ăn, nhằm đáp ứng hai nhu cầu :

- Tái tạo lại những chất đã thoái biến xảy ra trong quá trình chuyển hoá của cơ thể.
- Tạo ra những phân tử protein mới cho cơ thể trong thời kỳ cơ thể đang phát triển , có thai, hoặc cho con bú.

Bình thường, lương N ăn vào bằng lượng N đào thải ra (chủ yếu qua nước tiểu) : hiện tượng này gọi là cân bằng N. Cân bằng dương hay âm phụ thuộc vào lượng N đào thải ít hơn hay nhiều hơn lượng ăn vào.

a) Cân bằng N dương. Trong trường hợp này, N đào thải ít hơn so với N ăn vào. cân bằng N dương gặp trong những trường hợp cơ thể đang lớn, có thai, thời kỳ lại sức sau khi ốm. Ngoài ra còn gặp khi tăng tiết các hormon tiến biến (STH, hormon nam,vv...) hoặc dùng nhiều các hormon này trong điều trị. Những hormon này có tác dụng tăng cường tổng hợp protein so với thoái biến. Insulin giúp cho axit amin thấm qua màng tế bào dễ dàng, đồng thời hoạt hoá men tổng hợp protein, ngoài ra insilin còn hạn chế tân tạo glucose từ protein , do đó giảm thoái biến

protein.

b) Cân bằng N âm. trong trường hợp này, N đào thải nhiều hơn so với N ăn vào. cân bằng N âm phát sinh khi đói ăn, protein niệu, bệnh nhiễm trùng, chấn thương, bỏng, mổ lớn, vv... Ngoài ra còn gặp khi tăng tiết các hormon thoái biến (ACTH, cortisol, thyroxin,vv...) hoặc khi dùng nhiều hormon này trong điều trị.

2.Chuyển hoá axit amin :

a) Khử amin : ở động vật, quá trình khử amin bao giờ cúng là khử amin oxy hoá, tạo thành axit alpha xêtonic và NH3 . Đây là một phản ứng hai chiều : ngược với phản ứng khử amin là phản ứng amin hoá, nghĩa là tổng hợp axit amin từ axit alpha xêtonic và NH3 .

Phản ứng khử amin chịu ảnh hưởng của một số yếu tố : men aminooxydaza, oxy, vitamin C, PP, B2,) thấy phản ứng khử amin bị kìm hãm, gây tăng đào thải axit amin theo nước tiểu, giảm tổng hợp ure.

b) Trao đổi amin : trong phản ứng này, một axit amin chuyển gốc amin của nó cho một axit alpha xêtônic, biễn axit này thành một axit amin và axit amin đó mất gốc amin trở thành một axit alpha xêtônic. Sự trao đổi amin được thực hiện nhờ tác dụng xúc tác của các men trao đổi amin (transaminase) mà coenzym là pyridoxal photphat (vitiamin B6), phổ biến nhất và hoạt động mạnh nhất là men GOT và GPT. Hiện nay, được biết là tất cae các axit amin trong thiên nhiên đều có thể trao đổi amin được, tuy nhiên với mức độ khác nhau. Mạnh nhất là axit glutamic và axit aspatic, alanin,vv... Thiếu vitamin B86 gây rối loạn trao đổi amin.

c) Khử Cacboxyl : đây là một phản ứng khá phôr biến ở các tổ chức động vật tạo ra những amin tương ứng. Men xúc tác phản ứng này là decacboxylaza cũng có coenzym là pyridoxal photphat. Men decacboxylaza của axit amin rất phổ biến ở các vi khuẩn đường ruột. Do đó ở ruột có nhiều sản phẩm khử cacboxyl : histamin từ histidin, tyramin từ tyroxin, serotonin từ 5-hydroxytryptophan, vv... Một phần các sản phẩm này được hấp thu qua màng ruột. Các amin là những chất rất độc.

Trong điều kiện bình thường, các amin tạo thành được kịp thời khử amin oxy hoá, nhờ men aminooxydaza đủ tạo thành NH3 và aldehyt. Ngoài ra các amin còn bị trung hoà bằng cách kết hợp với protein.

Tăng lượng amin trong tổ chức và trong máu xảy ra trong trường hợp tăng hoati tính men decacboxylaza, giảm hoạt tính men aminooxydaza hoặc rối loạn kết hợp amin với protein. Ngoài ra, tăng amin còn gặp trong thiếu oxy và huỷ hoại tổ chức. Trong các quá trình bệnh lý, có ức chế phản ứng khử amin oxy hoá, chuyển thành axit amin chủ yếu được thực hiện bằng con đường khử cacboxyl dẫn tới tăng amin.

3.Sản vật cuối cùng của quá trình thoái biến protein.

a) Số phận của NH3. NH3 tự do rất độc đối với cơ thể, có rất ít trong máu.NH3 tạo thành được kịp thời kết hợp với axit glutamic để trở thành glutamin. Glutamin không độc mà là dạng vận chuyển NH3 trong máu. glutamin được tạo thành ở hầu hết các tổ chức, cần sự xúc tác của men tổng hợp glutamic và ATP. Glutamin được máu vận chuyển tới gan và thận, ở đó glutamin thuỷ

phân thành axit glutamic và NH3 với sự có mặt của men glutaminaza, NH3 được giải phóng biến thành ure hoặc đào thải qua nước tiểu dưới dạng muối amoni.

Ure được tạo thành ở gan, từ NH3, rồi vào máu, được vận chuyêủ tới thận để đào thải ra ngoài. Do gan là cơ quan chủ yếu để tạo thành ure, thận là cơ quan đào thải ure nên trong lâm sàng thường định lượng ure trong các bệnh gan và thận. Quá trình tạo ure qua 3 giai đoạn. quá trình này có thể bị đảo lộn do rối loạn hoạt động men có tính chất di truyền.

- Acgiosucxinat niệu mà đặc điểm là tăng axit amin niệu và tinh thần thiểu năng do thiếu men acgiosucxinaza.
- Amoniac máu tăng do thiếu men tổng hợp cacbonyl photphat mà men OCT (ocnitin cacbamyl transferaza); trong bệnh này thấy glutamin tăng đào thải theo nước tiểu.
- Xitrunin niệu : trong trường hợp này xitrunin máu có thể tăng gấp 50 lần so với bình thường sau 24 giờ. Cơ thể có thể đào thải tới 15 g xitrunin. Nguyên nhân là do thiếu men tổng hợp axit acgino sucxinic.

Hoạt tính của các men tổng hợp ure phát sinh rối loạn trong bệnh gan (viêm gan, xơ gan), giảm protein huyết tương, ức chế phản ứng photphoryl oxy hoá. Trong máu, NH3 tăng gây nhiễm độc. Mẫn cảm nhất với NH3 là tổ chức thần kinh.

b) Số phận của axit uric. Axit uric là sản phẩm thoái biến duy nhất của bazơ purin. Phần lớn axit uric ở người được đào thải qua thận. Nước tiểu và các dung dịch của cơ thể người lúc nào cũng có axit uric mặc dù không có purin trong thức ăn hoặc khi đói ăn. mặt khác, chế độ ăn nhiều purin (như các phủ tạng gan, thận,vv...) làm tăng bìa xuật axit uric trong nước tiểu. Do đó, có thể cho rằng axit uric có 2 nguồn gốc : nội sinh và ngoại sinh.

Trong bệnh lý, axit uric máu tăng trong viêm thận , bệnh bạch cầu, đặc biệt trong bệnh Gút (Goutte). Trong bệnh này axit uric đọng lại trong sụn, bao khớp, gân, đôi khi gặp cả ở da, cơ, thận, gây đau đớn, viêm các khớp bị méo mó, mất chức năng và cuối cùng bệnh nhân chết vì xơ thận. Muối urat có thể lắng đọng ở đường tiết niệu và tạo thành sỏi.

Về cơ chế bệnh sinh, có thể kể đến mấy nguyên nhân sau :

- Tổng hợp quá nhiều axit uric do

Tăng cường tổng hợp trực tiếp qua inosin, hypoxanthin tới axit uric (trong gút thông thường).
Tăng cường tổng hợp qua axit inosinic, axit guanilic, guanin, rồi xanthin. Con đường này thấy trong bệnh gút thứ phát với các bệnh về máu (hạ bạch cầu cấp).
Rối loạn men như rối loạn cơ chế phản hồi ức chế của các nucleotit, được hình thành đối với men amido transferaza trong khâu chuyển PRPP thành PRA, hay khi thiếu men bẩm sinh để chuyển hypoxanthin thành axit inosilic (men hypoxanthin guanin photphoribozyl transferaza).

- Ăn nhiều purin quá (các chất có nhiều axit nhân).
- Rối loạn thận không đào thải được urat. (xơ thận).

Hiện nay trong điều trị, người ta sử dụng những thuốc làm giảm tái hấp thu axit uric tại ống thận nhưng tốt hơn cả là dùng thuốc ức chế men xanthin oxydaza không cho chuyển thành axit uric nữa. Xanthin trong máu tăng nhưng nó dễ dàng được đào thải do nó dễ hoà tan hơn.

4.Tổng hợp protein :

Nhờ những công trình của Watson và Crick (giải thưởng Nobel năm 1962) mà vai trò của axit nucleic trong sinh tổng hợp protein đã được xác định. ADN trong nhân tế bào đóng vai trò cái khuôn sẵn có và di truyền về sau mà thứ tự các axit amin của mỗi protein riêng biệt đã được kí hiệu bằng thứ tự các bộ ba nucleotit trong mỗi gen ADN. Kí hiệu này sẽ được ARN thông tin (hay mARN) sao chép lại, đưa đến nơi tổng hợp là các ribosom ở trong bào tương. nguyên liệu xây dựng là các axit amin được một loại ARN khác (ARN hoà tan hay sARN) vận chuyển tới ribosom và xếp theo đúng trình tự đã quy định, sau đó chúng được nối với nhau bằng các dây nối peptit. Như vậy mỗi gen quyết định cấu trúc của một loại protein và điều kiện cần thiết để quá trình tổng hợp protein diễn biến bình thường là sự cung cấp đầy đủ và cân xứng các loại axit amin cũng như sự toàn vẹn của hệ thống thông tin, tức là ADN và ARN (hình 2). Những công trình nghiên cứu của Jacob và Monod (1968) cho thấy là gen cấu trúc còn bị chi phối bởi gen điều hoà nữa. Theo khái niệm về operon mà các tác giả tìm thấy trên vi khuẩn , thì người ta có thể kết luận rằng , nhiều gen cấu trúc có liên quan với nhau nằm cạnh nhau và chỉ khi hoạt động khi được một gen khởi động (Gen operateur) nằm kề trên cùng một thể nhiễm sắc khởi phát . Gen khởi động cùng với các gen cấu trúc trực thuộc hình thành một operon . Sự hoạt động của đơn vị nay lại tuỳ thuộc xào một gen điều hoà , có nhiệm vụ thúc đẩy việc tổng hợp một chất ức chế (represseur) . Chất này , khi kết hợp với gen khởi động , sẽ ức chế cả đơn vị operon không hoạt động . Dưới tác dụng của một cơ chất hay một sản phẩm chuyển hoá , chất ức chế mất tác dụng và operon được giải ức chế sẽ hoạt động và các chất do các gen cấu trúc chỉ huy sẽ được tổng hợp . Đến lượt các sản phẩm mới được tổng hợp sẽ làm giảm cơ chất hay sẽ làm mất tác dụng giải ức chế là operon lại bị gen điều hoà ức chế trở lại . Quá trình cứ như vậy diễn đi diễn lại và các protein được hình thành theo nhu cầu của cơ thể sống .

5. Vai trò của protein huyết tương rất quan trọng :

- Giữ độ nhớt của huyết tương , cần thiết đối với máu , với sự hoạt động của bạch cầu , với tính thấm mao mạch, vv...
- Giữ vững áp lực keo, rất cần cho việc đảm bảo chuyển hoá nước, điện giải được bình thường.
- Vận chuyển các chất không tan trong nước với chức năng như các chất dễ hoà tan.
- vai trò đối với miễn dịch và sức đề kháng không đặc hiệu (kháng thể ..).
- Đông máu : trong huyết tương có nhiều yếu tố đông máu.
- vận chuyển các hormon và các men. Mặt khác cần biết là các men có bản chất là protein và bản thân các hormon là dẫn xuất của protein .
- Là các chất đệm có vai trò quan trọng trong duy trì pH máu. vv...

II. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ PROTEIN

Bao gồm :

- Rối loạn tiêu hoá và hấp thu protein.
- Rối loạn thành phần protein huyết tương.
- Rối loạn tổng hợp protein ở tế bào và tổ chức.
- Rối loạn chuyển hoá trung gian axit amin.
- Rối loạn giai đoạn cuối của chuyển hoá protein.

A - RỐI LOẠN TIÊU HOÁ VÀ HẤP THU PROTEIN

Rối loạn tiết dịch của dạ dày, nói chung không ảnh hưởng sâu sắc tới quá trình chuyển hoá protein. Quá trình tách các axit amin ở ống tiêu hoá diễn biến có khác, tuỳ thuộc loại axit amin. thí dụ : tyrosin và tryptophan bình thường đã được tách ngay trong dạ dày, còn các axit amin khác phải vào tới ruột non mới được tách ra. Rối loạn tách tyrosin và trypyophan phát sinh trong trường hợp thiếu dịch vị và cắt đoạn dạ dày.

Rối loạn hấp thu axit amin phát sinh trong viêm và phù niêm mạc ruột non.

Trong tế bào, dù chỉ thiếu một loại axit amin cần thiết cũng đủ gây rối loạn tổng hợp protein, đồng thời gây tăng tương đối các axit amin khác với hậu quả là ứ các sản vật trung gian của các axit amin này.

Tổng hợp axit amin phát sinh rối loạn không những do thiếu axit amin cần thiết mà còn do rối loạn tỉ lệ giữa lượng các axit amin cần thiết đưa vào cơ thể. Các axit amin đó cần thiết cho việc tổng hợp các hormon, các chất trung gian hoá học, các chất có hoạt tính sinh vật.

Có thể thiếu các axit amin cần thiết không những gây ra rối loạn chuyển hoá protein nói chung mà còn ảnh hưởng sâu sắc tới tổng hợp những protein nói riêng, gây ra những rối loạn đặc hiệu.

Thí dụ :

- Thiếu tryptophan kéo dài gây đục tuỷ tinh thể ở chuột nhắt, giảm nồng độ protein huyết tương ỏ trẻ em.
- Thiếu lysin gây buồn nôn, chóng mặt, đau đầu, và đã bị tiếng động kích thích.
- Thiếu acginin gây ức chế tạo tinh trùng.
- Thiếu histidin gây giảm nồng độ hemoglobin.
- Thiếu methionin gây thoái hoá mỡ ở gan, do thiếu nguyên liệu để tổng hợp lexithin vv...

B – THAY ĐỔI CỦA PROTEIN HUYẾT TƯƠNG

Trong bệnh lý, thường phát sinh những thay đổi của protein toàn phần cũng như của từng loại protein nói riêng.

1.Thay đổi của protein toàn phần.

Danh từ protein toàn phần bao gồm tất cả các loại protein có trong máu, không kể các protein của huyết cầu đã bị loại bỏ. Protein toàn phần bình thường từ 7,1 – 8,3 % (phương pháp Gornall).

Trong những trường hợp bệnh lý khác nhau, tuỳ thuộc vào thể bệnh, giai đoạn bệnh mà có thể thấy protein tăng, giảm, hoặc không thay đỏi.

Đứng trước một trường hợp tăng hoặc giảm protein máu, cần xác định có tình trạng mất nước hoặc tăng ngấm nước ở máu, do đó gây sai lạc kết quả hay không ? Khi tăng lượng nước ở máu, protein máu sẽ giảm giảm tương đối, còn khi mất nước thì thấy tăng tương đối. Trong cả hai trường hợp này, lượng protein tuyệt đói không thay đổi.

Giảm protein máu thường bao giờ cùng gắn liền với giảm albumin máu và tăng protein máu thường kèm theo tăng globulin máu. tăng tuyệt đói albumin đến nay chưa gặp. Giảm albumin máu thường được bù đắp bằng tăng globulin máu (nếu hệ võng nội mô hoạt động tốt) để giữ vững áp lực keo. Trái lại, tăng globulin thường được bù đắp bằng giảm albumin.

a) giảm protein toàn phần.

Giảm protein huyết tương có thể là dấu hiệu giảm protein toàn cơ thể vì protein huyết tương phản ánh tổng lương protein của cơ thể. Người ta đã tính được rằng giảm 1g protein huyết tương là giảm độ 30g protein tổ chức. Tuy nhiên, có trường hợp cơ thể mất protein nghiêm trọng song protein huyết tương vẫn bình thường.

Giảm protein huyết tương chủ yếu là giảm albumin. Những nguyên nhân gây giảm protein huyết tương có thể là rối loạn tổng hợp protein, tăng thoái biến protein, cơ thể mất protein.

- Rối loạn tổng hợp protein : do cung cấp thiếu, rối loạn tiêu hoá và hấp thu (bệnh đường ruột), không tổng hợp được (thiếu vitamin, cơ thể suy kiệt do nhiễm trùng, nhiễm độc kéo dài,vv...) .Tổng hợp protein giảm khi phát sinh rối loạn chức năng các cơ quan tạo protein, đặc biệt là trong bệnh gan (viêm gan, xơ gan). Thấy giảm nồng độ albumin, fibrinogen, brothrombin huyết tương. ngoài ra, giảm tổng hợp protein huyết tương còn gặp trong những bệnh di truyền (rất hiếm) như giảm albumin máu, giảm fibrinogen máu, giảm globulin máu, vv...
- Tăng thoái biến protein. Trong tất cả các bệnh có tăng thoái biến protein như sốt, nhiễm trùng, đái tháo đường, ưu năng tuyến giáp, u độc, vv... đều thấy giảm protein huyết tương.Đáng chú ý là ở bệnh nhân gãy xương , phải bất động thường phát sinh cân bằng N âm.
- Tăng mất ra ngoài, gặp trong chảy máu, vết thương, rối loạn tiêu hoá : nôn mửa , đi lỏng; protein niệu (trong thận hư nhiễm mỡ) ; tăng thẫm thành mao mạch, viêm, xung huyết tĩnh mạch (báng nước trong suy tim, tăng huyết áp gánh) ; vết thương chảy mủ lâu ngày, đặc biệt là apxe phổi (bệnh nhân có thể mất tới 200g mỗi ngày và bệnh nhân không thể nào khỏi được chừng nào trạng thái mất protein không được phát hiện ra và giải quyết tốt.)
- Thoát huyết tương rộng lớn , đặc biệt trong bỏng rộng : trong bỏng (diện độ sâu, lớn), nổi lên hàng đầu là hiện tượng giảm protein rõ rệt, tốc độ và mức độ giảm protein lệ thuộc vào diện bỏng. Trong bỏng nặng, protein có thể giảm tới 3,38 g% và ngay cả khi vết bỏng đã lành, owr đa số bệnh nhân bỏng nặng, protein huyết tương cũng chưa hồi phục. Một trong những nguyên nhân chủ yếu gây giảm protein huyết tương là mất protein qua vết bỏng, do tăng thấm thành mạch, thoát huyết tương ra ngoài (trong 24 giờ có thể thoát ra 3 lít huyết tương hoặc hơn), albumin thoát ra ngoài nhiều hơn globulin do phân tử lượng nhỏ hơn.

- Giảm protein huyết tương thể hiện rõ trong trạng thái suy mòn do thương tích. Trong chiến tranh, giảm protein huyết tương ở thương binh thường do nhiều yếu tố kết hợp gây ra : trạng thái căng thẳng và mệt mỏi khi hành quân chiến đấu (gây tiêu hao protein), thức ăn tiếp tế không đều, chảy máu nhiều, lạnh kéo dài, nhiễm trùng ,vv... dẫn tới giảm protein huyết tương, ảnh hưởng sâu sắc tới diễn biến của vết thương.

Giảm protein huyết tương gây ra nhiều hậu quả :

- Giảm protein huyết tương dẫn tới giảm áp lực keo của máu, gây ra phù. Phù chỉ xuất hiện khi lượng protein huyết tương giảm rõ rệt (có khi dưới 2,4 g%), vì trong bệnh sinh của phù, ngoài tác dụng của áp lực keo do protein huyết tương đảm nhiệm, còn nhiều yếu tố khác tham gia. Trong thực tế, cho ăn theo một chế độ thiếu protein thấy nồng độ protein huyết tương vẫn bình thường tuy có phù xuất hiện ; trái lại có trường hợp protein huyết tương giảm song không có phù kèm theo, hoặc protein huyết tương giảm rất thấp song mức độ phù lại vừa phải.
- Giảm protein huyết tương gây rối loạn vận chuyển nhiều chất : cation (Ca++, Mg++,vv...), hormon (thyroxin...) bitiamin (đặc biệt nhóm B), bilirubin và nhiều chất khác, do đó gây ra một loạt các rối loạn chức năng : nổi bật lên hàng đầu là thiếu vitamin. Những biểu hiện sớm của giảm protein huyết tương là rối loạn hoạt động men chuyển hoá gluxit, lipit, và protein; trước tiên là giảm hoạt tính men khử amin, chuyển amin, và tổng hợp axit amin (đăc biệt rõ ở gan), ảnh hưởng tới tổng hợp protein ở gan và các cơ quan khác. hoạt tính men tạo ure giảm, nên ure máu giảm, NH3 máu tăng.
- Khi thiếu haptoglobin – một loại alpha 2-globulin – gây rối loạn kết hợp và vận chuyển hemoglobin (do hồng cầu bị huỷ, giải phóng ra) , khiến cho hemoglobin bị huỷ, giải phóng theo nước tiểu.
- Giảm tổng hợp các yếu tố đông máu (fibrinogen, brothrombin,vv...) gây rối loạn đông máu.
- Thiếu transferin – một loại beta 1-globulin – gây rối loạn vận chuyển sắt.
- Giảm tổng hợp gamma globulin (kháng thể) dễ gây nhiễm trùng và nhiễm trùng nặng.

b) Tăng protein toàn phần

thường là tăng tương đối (số lượng tuyệt đối không tăng) do máu cô, hậu quả của mất nước nghiêm trọng (nôn mửa, đi lỏng ra mồ hôi, vv...), trong trường hợp này tăng không nhiều lắm, khoảng 10% và cao nhất là 12%.

Tăng tuyệt đối thường do tăng gamma globulin (kháng thể), gặp trong các bệnh nhiễm trùng. Chú ý là tăng globulin máu có thể phát sinh nhằm bù đắp thiếu albumin , như trong xơ gan,. Tăng globulin máu đồng thời giảm albumin dẫn tới giảm hệ số albumin / globulin của máu (bình thường là 2 đến 2,5).

2. Thay đổi các thành phần protein huyết tương.

Bình thường, thành phần protein huyết tương ở người Việt Nam có thể tóm tắt trong bảng sau :

Trong bệnh lý, tỉ lệ các thành phần protein huyết tương có thể thay đổi.

a) Albumin giảm trong tất cả các trường hợp giảm protein huyết tương như giảm tổng hợp do

cung cấp không đủ (đói ăn), do tổn thương cơ quan (xơ gan), tăng thoái biến (nhiễm trùng), mất ra ngoài (bệnh thận, rối loạn tiêu hoá, vv...).

b) Alpha globulin tăng trong tất cả các trường hợp viêm cấp cũng như mạn, trong hoại tử tổ chức (nhồi máu) hay trong một số bệnh chuyển hoá (thận hư nhiễm mỡ, nhiễm bột). Thành phần này làm tăng độ nhớt của máu và tăng tốc độ lắng máu.

c) Beta globulin ít thay đổi mà chỉ thấy tăng khi tăng mỡ trong máu như bệnh xơ mạch, tắc mật, thận hư nhiễm mỡ, vv... Cần tránh nhầm lẫn tăng beta globulin thực sự với tăng giả do tăng gamma globulin có tốc độ được đi sát beta globulin (IgA và IgM) (hình 3).

d) Gamma globulin tăng trong tất cả các trường hợp có tăng kháng thể như nhiễm trùng , miễn dịch , mẫn cảm , xơ gan, u tương bào, vv...

Cần chú ý bên cạnh sự tăng giảm tuyệt đối còn có sự tăng giảm tương đối. Một thành phần tăng hay giảm thực sự sẽ làm cho các thành phần khác có vẻ giảm hay tăng về tỉ lệ phần trăm.

Bình thường có một tỉ lệ cân đối giữa các thành phần protein huyết tương làm cho chúng khó tự kết tủa : đó là cân bằng keo. Khi tỉ lệ này mất cân bằng, huyết tương dễ bị tủa , thí dụ như khi thêm muối kim loại nặng chẳng hạn. Đó là nguyên lý của nhiều phản ứng huyết thanh (Takata-Ara, Mac Lagan Weltmann, Wunderley, vv...) thường dùng để thăm dò bệnh gan, tuy không đặc hiệu.

C – RỐI LOẠN TỔNG HỢP PROTEIN.

Như đã nêu trên, những điều kiện cần thiết để quá trình tổng hợp protein diễn biến bình thường là sự cung cấp đầy đủ và cân xứng các loại axit amin cũng như sự toàn vẹn của hệ thống tin tức là ADN và ARN. Nếu thiếu một trong hai điều kiện đó thì sẽ phát sinh rối loạn tổng hợp protein về số lượng hoặc chất lượng.

Rối loạn tổng hợp protein đã được trình bày ở trên. sau đây đề cập tới những rối loạn về chất lượng. Tất cả các rối loạn tổng hợp protein về chất lượng đều liên quan tới sự thiếu sót của ADN trong nhân tế bào, do đó thường gặp trong những bệnh bẩm sinh và di truyền.

Qua tóm tắt rất đơn giản quá trình sinh tổng hợp protein trên đây, thấy rõ một đột biến có thể xảy ra :(hình 4)

- ở gen cấu trúc làm cho cấu trúc của chuỗi polypeptit, của phân tử protein, của men tổng hợp ra bị thay đổi .
- ở gen điều hoà làm cho cấu trúc của khoá hãm bị thay đổi , hoặc không hãm, hoặc không mở dù dưới tác dụng của chất cảm ứng.
- ở gen khởi động làm gen này không chịu ảnh hưởng của khoá hãm, dẫn tới tổng hợp men không điều hoà, vô tổ chức.

Trường hợp cấu trúc của protein bị thay đổi, có thể nói rằng đột biến ở gen cấu trúc là nguyên nhân gây ra bệnh. Nếu cấu trúc của phân tử protein không thay đổi song số lượng protein giảm rõ rệt có thể nghĩ tới đột biến ở gen điều hoà.

Rối loạn tổng hợp về chất lượng có thể phát sinh :

- Do sai sót của một gen gây thiếu một men tương ứng khiến cho có thể thiếu hẳn một sản

phẩm, đồng thời ứ đọng một sản phẩm chuyển hoá trong cơ thể.

- Do sai sót của gen khiến cho cơ thể tổng hợp một sản phẩm khác thường. Điển hình cho loại bệnh này là bệnh loạn hemoglobin và loạn globulin (paraprotein).

1.Rối loạn tổng hợp protein do thiếu men gây ứ đọng một sản phẩm , đồng thời thiếu hẳn một sản phẩm khác :

Như đã biết, tất cả các quá trình chuyển hoá trong cơ thể đều chịu sự chi phối của yếu tố di truyền. Mỗi quá trình chuyển hoá gồm một chuỗi phản ứng , mỗi phản ứng thực hiện được do hoạt động xúc tác của một men nhất định.Cờu tạo và chức năng của men lại do các gen nhất định chi phối. Đột biến ở một gen gây ra rối loạn tổng hợp protein men, do đó kìm hãm một phản ứng hoá học nhất định, có thể ảnh hưởng tới một loạt các quá trình sinh hoá khác. Đó là cơ chế di truyền của nhiều bệnh di truyền được xếp vào loại bệnh lý men.

Các chặng của một quá trình chuyển hoá có thể mô tả đơn giản như sau : chất A biến thành chất D sau khi qua các chặng B và C. những phản ứng hoá học đó thực hiện được là nhờ các men a, b, g, hình thành dưới tác dụng của các gen a, b, g. Nếu một trong những gen đó bị đột biến, thì men tương ứng sẽ thay đổi về cấu trúc và chức năng, hoặc men đó không được tổng hợp và bấy giờ phản ứng do men đó chi phối bị kìm hãm, bị chẹn lại. chẹn có thể phát sinh ở bất kì chặng nào của quá trình chuyển hoá . thí dụ chẹn xảy ra ở chặng B --> C kết quả là :

- Giảm hình thành sản vật của phản ứng đó (C) và những sản vật tiếp theo (D).
- Cơ chất của phản ứng bị kìm hãm (B) và tiền thân của nó (A) ứ lại trong cơ thể.
- Thay đổi hướng chủ yếu của phản ứng là tăng sản vật bình thường có rất ít (x, y, z).

Giảm hoạt tính men là cơ sở bệnh sinh của các bệnh về men, có tính chất di truyền. Sự phát sinh chẹn trong quá trình chuyển hoá axit amin là yếu tố gây ra một số bệnh di truyền. thí dụ chẹn trên đường chuyển hoá của phenylalanin và tyroxin .

2.Rối loạn tổng hợp protein do sai sót của gen điều khiển khiến cho cơ thể tổng hợp một sản phẩm .

Điển hình cho loại bệnh này là bệnh loạn hemoglobin và loạn globulin.

a) bệnh loạn hemoglobin (Hb)

Trong phân tử Hb của người bình thường có 4 chuỗi polypeptit và 4 phân tử hem (H5). Các chuỗi polypeptit khác nhau về thành phần axit amin , chuỗi a (có 141 axit amin), các chuỗi b, g, và d mỗi chuỗi có 146 axit amin . mỗi phân tử Hb gồm 2 đôi polypeptit giống nhau. Tuỳ thuộc vào sự kết hợp của các chuỗi polypeptit, Hb của người được chia thành 3 loại :

- Hb A1 (kí hiệu là α2ß2) gồm 98% Hb của người trưởng thành.
- Hb A2 (kí hiệu là α2δ2) chỉ chiếm 2% toàn bộ Hb của người lớn.
- Hb F (kí hiệu là α2γ2) chỉ thấy ở trẻ sơ sinh và bình thường mất đi khi đứa trẻ lớn lên.

Tất cả các loại Hb đều chứa 2 chuỗi alpha và chỉ khác nhau ở đôi thứ 2 (H5).

Hiện nay đã rõ là trong nhiều bệnh thiếu máu di truyền có sự thay đổi về cấu tạo của phân tử Hb , trong đó một axit amin nhất định trong một chuỗi polypeptit được thay thế bằng một axit amin khác . thí dụ trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, , có đột biến gen quyết định cấu

tạo chuỗi của phân tử Hb , GAG bị thay thế bởi GUG, dẫn tới sự thay đổi của axit glutamic mang điện âm ở vị trí 6 bằng valin trung tính. Kết quả tạo ra HbS bất thường.

Không phải tất cả các bệnh loạn di truyền đều do sự thay đổi vị trí của một axit amin trong phân tử Hb, như khi HbF tồn tại quá lâu, sẽ phát sinh thiếu máu hồng cầu bia. Trong bệnh này, tỉ lệ HbF có thể chiếm tới 15 – 100%.

Trong bệnh loạn Hb hồng cầu rất dễ bị vỡ, do cấu trúc thay đổi nên khả năng kết hợp oxy càng giảm và hồng cầu thường biến hình như hồng cầu hình lưỡi liềm với HbS.

Hiện nay người ta đã phát hiện ra trên 40 thể loạn Hb khác nhau (bảng

Tên Hb bất thường	**vị trí axit amin**	**đáng lẽ là**	**bị thay bởi**
M boston	a 58	Histidin	Tyrosin
M norfork	a 57	glyxin	Axit asparaginic
I	a 16	Lyxin	Axit asparaginic
G. Chinese	a 30	Axit glutamic	Glutamin
S	b 6	Axit glutamic	Valin
C	b 6	Axit glutamic	Lysin
E	b 26	Axit glutamic	Lysin
D	b 121	Axit glutamic	Glutamin

b) các protein bất thường:

Như đã biết, cấu trúc của kháng thể (globulin miễn dịch) giống nhau ở chỗ chúng đều có đơn vị cuối cùng gồm 4 chuỗi polypeptit : 2 chuỗi nặng và 2 chuỗi nhẹ nối với nhau bằng nhiều cầu nối disulfua.

Trong một số trường hợp bệnh lý rất ít gặp, cơ thể tổng hợp những globulin bất thường, (gọi là loạn globulin) hoặc chỉ gồm những chuỗi nhẹ, hoặc chỉ gồm các chuỗi nặng (của IgG hoặc IgA), hoặc tổng hợp những globulin phân tử lượng rất lớn (gọi là macroglobulin).

10. RỐI LOẠN CÂN BẰNG AXIT-BAZƠ

NGUYỄN HỮU MÔ

Vấn đề cân bằng axit-bazơ khái quát mà nói là vấn đề của ion H^+.
Bình thường các quá trình chuyển hoá trong cơ thể sinh ra các axit, chủ yếu là axit cacbonic, axit sulfuric, axit photphoric, vv... Khi phân ly, các axit này giải phóng ra các ion H+ tự do (quyết định pH của nội mô) trong cơ thể luôn có xu hướng tăng lên, có thể gây ra trạng thái nhiễm toan. Để duy trì nồng độ H+ ở các khu vực nội và ngoại bào trong phạm vi phù hợp với điều kiện sống và hoạt động của tế bào, các axit này luôn luôn được trung hoà, thải thừ bằng nhiều cơ chế linh hoạt, phức tạp. Kết quả là pH máu ở người bình thường luôn được duy trì ở trong một phạm vi ổn định rất hẹp : 7,35 – 7,45.
Khi pH dưới 7,35 phát sinh nhiễm toan và khi pH trên 7,45 phát sinh nhiễm kiềm. Khi pH tới dưới 6,8 và trên 7,8 thì cuộc sống đình chỉ.

I. ĐIỀU TIẾT CÂN BẰNG AXIT-BAZƠ

Như đã nêu ở trên , pH máu rất ổn định , do có một hệ thống điều tiết rất chính xác , rất nhạy , bao gồm : các hệ thống đệm của máu , thông khí phổi , chức năng thận .

A - CÁC HỆ THỐNG ĐỆM CỦA MÁU .

Hệ thống đệm phổ biên nhất bao gồm một axit yếu với muối của axit đó với một bazơ mạnh .
Thí dụ H_2CO_3 và $NaHCO_3$
$HCl + NaHCO_3$ à $NaCl + H_2CO_3$
(axit mạnh) (axit yếu)
$NaOH + H_2CO_3$ à $NaHCO_3 + H_2O$
(kiềm mạnh) (kiềm yếu)
Nhờ có hệ thống đệm , pH không thay đổi hoặc thay đổi rất ít, so với lượng axit hay bazơ thêm vào. Hệ thống đệm của máu bao gồm :
<!--[if !supportLineBreakNewLine]-->

Hệ thống đệm quan trọng nhất là hệ thống bicacbonat – axit cacbonic , vì các quá trình chuyển hoá trong cơ thể tạo ra một lượng lớn CO_2 , do đó nhiều bicacbonat được tạo ra , làm cho hệ thống này có tầm quan trọng đặc biệt .
pH máu = pK H_2CO_3 + log [<!--[if !vml]--><!--[endif]--> bicacbonat/axit cacbonic]= 7,4
Nếu [HCO_3^-] giảm hoặc [axit cacbonic] tăng pH sẽ giảm và phát sinh nhiễm toan . Trái lại , nếu [HCO_3^-] tăng hoặc [axxit cacbonic] giảm , pH sẽ tăng và phát sinh nhiễm kiềm . khi phát sinh nhiễm toan hoặc nhyiễm kiềm , thấy pH được phục hồi nhanh chóng do sự thay đổi kịp thời của vế kia của tỉ lệ : đó là *nhiễm toan hoặc nhiễm kiềm có bù đắp* . nếu sự thay đổi quá lớn , vượt khả năng bù đắp của cơ thể , sẽ phát sinh *nhiễm toan mất bù* (pH giảm) hoặc *nhiễm kiềm mất bù* (pH tăng).
Ion bicacbonat luôn luôn được hồng cầu và thận bổ sung theo cơ chế :
Anhidraza cacbonic
$CO_2 + H_2O$ ----------> H_2CO_3 ---------> $HCO_3 + H^+$
H^+ sinh ra trong phản ứng được các đệm khác trung hoà .
Các axit sinh ra trong quá trình chuyển hoá cacchất trong cơ thể đều bị trung hoà theo phản ứng :
$H^+A^- + HCO_3^-$ ---> $A^- + H_2CO_3$ -----> $H_2O + CO_2$
(axit mạnh) (thải qua thận) (axit yếu) (thải qua phổi)

B – THÔNG KHÍ PHỔI

Thông khí phổi chịu sự điều tiết của pH , pCO_2 và pO_2 , trong đó pH và pCO_2 có tác dụng mạnh nhất . Cả hai yếu tố này đều ảnh hưởng tới cân bằng axit – bazơ . Thông khí phổi duy trì cân bằng axit – bazơ bằng cách điều áp lực CO_2 phế bào , do đó điều hoà được nồng độ H_2CO_3 hoà tan trong máu (hình 1) . Trung khu hô hấp rất nhạy cảm đối với những sự thay đổi rất nhỏ của pH huyết tương và đáp ứng bằng cách tăng thông khí phổi mỗi khi phát sinh khuynh hướng nhiễm toan . Như vậy , axit cacbonic thừa được đào thải và pH được ổn định . Trái lại , khi nồng độ axit cacbonic máu giảm , thông khí sẽ giảm , có tác dụng giữ CO_2 lại , nhằm tái lập cân bằng axit - bazơ . Trung khu hô hấp rất nhậy cảm đối với sự thay đổi của pCO_2 .
Bản chất hoá học của điều tiết hô hấp cân bằng axit – bazơ trong máu có thể tóm tắt như sau :
$CO_2 + H_2O$ ---> H_2CO_3 ---> $H^+ + HCO_3^-$
Khi nhiễm toan chuyển hoá , bù đắp bằng tăng thông khí phổi , phản ứng sẽ đi từ phải sang trái và khi nhiễm kiềm chuyển hoá , bù đắp bằng giảm thông khí phổi , phản ứng sẽ đi từ trái sang phải .

C - VAI TRÒ CỦA THẬN

Trong nước tiểu , có tất cả các axit (và bazơ) có trong huyết tương . Do đó mỗi khi chức năng lọc ở cầu thận giảm nghiêm trọng , đều phát sinh nhiễm toan.
Tới ống thận, Na^+ được tái hấp thu dưới dạng bicacbonat nhờ có men anhydraza cacbonic (có trong tế bào ống thận) men này có tác dung tổng hợp axit cacbonic từ CO_2 và H_2O . Trong lúc Na được tái hấp thụ dưới dạng bicacbonat , các axit được đào thải , hoặc nguyên vẹn (1ion H^+ trao đổi với một ion Na^+) hoặc dưới dạng muối amôn sau khi kết hợp với một phân tử NH_3 do tế bào thận tổng hợp .
Máu tới thận có phản ứng kiềm nhẹ (pH 7,4) còn nước tiểu cuối cùng có phản ứng toan (pH 6), do phôtphat dibazic Na_2HPO4 (có tácdụng kiềm) đã biến thành photphat mônbazic NaH_2PO_4 (có tác dụng toan).
Qua sự phân tích trên đây , thấy rõ *thận loại trừ tối đa axit , đồng thời tiết kiệm tối đa dự trữ bazơ* , do đó thận đã chống lại trạng thái nhiễm toan rất có hiệu quả (Hình2 và hình 3).
Tóm lại , quá trình chuyển hoá các chất trong cơ thể sản sinh ra CO_2 , các axit (photphoric , sunfuric vv...), làm cho nồng độ ion H+tự do luôn luôn tăng lên trong cơ thể , có thể gây rối loạn cân bằng axit – bazơ nếu có axit sinh ra không kịp thời được trung hoà và thải trừ .
Nhờ các hệ thống đệm của máu (đặc biệt là hệ bicacbonat / axit cacbonic) tác dụng tức thì và đạt hiệu quả tối đa sau 10- 15 phút , pH của máu khong thay đổi hoặc thay đổi rất ít.
Sự phản ứng của phổi (tăng hoặc giảm thải trừ CO_2) xảy ra lập tức ngay sau khi pH máu thay đổi và đạt hiệu quả tối đa sau 12- 24 giờ.
Các axit này sau khi bị các đệm trung hoà được thải qua thận (băng các cơ chế thải axit và tạo amoniac) Khi rối loạn cân bằng axit-bazơ kéo dài, bù đắp chủ yếu do thận đảm nhiệm. Trạng thái bù đắp này chậm xuất hiện song *có hiệu quả cơ bản và lâu dài*.

II. RỐI LOẠN CÂN BẰNG AXIT-BAZƠ

Có thể xếp thành 4 loại :
nhiễm toan hô hấp
nhiễm kiềm hô hấp
nhiễm toan chuyển hoá
nhiễm kiềm chuyển hoá
Ngoài những rối loạn đơn thuần kể trên, trong bệnh lý phổ biến hơn nhiều là những rối loạn kết hợp .
Các rối loạn cân bằng axit-bazơ về mặt triệu chứng học , nói chung nghèo nàn, không đặc hiệu

và phần lớn các biểu hiện lâm sàng lại là rối loạn của cân bằng nước, điện giải và của những hội chứng dịch thể khác.
Chẩn đoán chủ yếu dựa vào xét nghiệm sinh hoá (pH và dự trữ kiềm) (hình 4)
Điều trị chủ yếu là trừ bỏ những nguyên nhân gây rối loạn.

A – NHIỄM TOAN HÔ HẤP

nhiễm toan hô hấp (còn gọi là nhiễm toan hơi) là hậu quả của trạng thái ứ CO_2 trong máu.
1. *Nguyên nhân gây nhiễm toan hô hấp* :
ức chế trung khu hô hấp do gây mê sâu, ngửi quá nhiều CO_2 , tiêm mocphin, thuốc nhủ.
Liệt cơ hô hấp : bệnh bại liệt, cơ máu giảm, vv...
Tắc đường hô hấp do dị vật, vật lạ, co thắt u.
Giảm diện tích hô hấp, viêm phổi, phế quản phế viêm, xơ phổi, khí thũng phổi, hen, tràn khí và tràn dịch màng phổi, vv...
2. *Cơ chế bù đắp trong nhiễm toan hô hấp* :
- *Vai trò của hệ đệm* : tăng nồng độ bicacbonat ngoại bào nhằm phục hồi giá trị bình thường của tỉ lệ $[HCO_3^-]$ / $[H_2CO_3]$.
- *Vai trò của phổi* : CO_2 máu tăng và pH máu giảm đã kích thích trung khu hô hấp gây tăng thông khí phổi , có tác dụng tăng cường đào thải CO_2, nhằm phục hồi lại tỉ lệ $[HCO_3^-]$ / $[H_2CO_3]$.
- *Vai trò của thận* : tế bào ống thận tăng đào thải ion H^+ đồng thời tăng tái hấp thu bicacbonat , ngoài ra thận còn tăng đào thải Cl^- , tăng tổng hợp NH_3 để bài xuất NH_3 và Cl^- dưới dạng NH_4Cl .
Nhờ vai trò của thận nhiễm toan chấm dứt và cân bằng axit-bazơ được tái lập.
3. *Lâm sàng* : biểu hiện lâm sàng duy nhất là hô hấp tăng.

B – NHIỄM KIỀM HÔ HẤP

Nhiễm kiềm hô hấp (còn gọi là nhiễm kiềm hơi) là hậu quả đào thải quá nhiều CO_2 do tăng thông khí phổi.
1. *Nguyên nhân gây nhiễm kiềm hô hấp*
Trung khu hô hấp hưng phấn mạnh, cảm xúc mạnh, nhiễm độc các dẫn xuất của axit salicylic, vv...
Trạng thái sốt gây tăng cường thông khí phổi, có tác dụng tăng thải nhiệt.
Nhiệt độ bên ngoài tăng gây tăng thông khí phổi.
Lên cao gây tăng thông khí phổi để đảm bảo lượng oxy cho cơ thể.
2. *Cơ chế bù đắp trong nhiễm kiềm hô hấp* :

Vai trò của phổi : thở nông do CO_2 máu giảm và pH máu tăng nhằm phục hồi CO_2, trường hợp nhiễm kiềm hô hấp nặng có thể phát sinh ngừng thở.
Vai trò của hệ thống đệm : ion H^+ từ tế bào vào máu có tác dụng ngăn cản pH máu ngả sang phía kiềm. Cơ chế bù đắp quan trọng tiếp theo là hệ thống đệm protein – proteinat huyết tương . trong môi trường kiềm , protein tác động như một chất toan sẽ phân ly , tách ion H^+ đồng thời hấp thu ion Na^+ do đó càng hạn chế trạng thái kiềm hoá máu.
Vai trò của thận : thận giảm đào thải ion H^+ đồng thời tăng đào thải HCO_3^- cùng với Na^+ (do đó nước tiểu có phản ứng kiềm) Kết quả là $[HCO_3^-]$ máu giảm đồng thời $[H_2CO_3]$ tăng, và pH được phục hồi. Ion Cl^- đào thải theo nước tiểu giảm rõ rệt vì bị giữ lại trong máu , thay thế cho ion HCO_3 bị đào thải ra ngoài.

3. *Lâm sàng*

Lúc đầu, hô hấp tăng (gây nhiễm kiềm), về sau khi nhiễm kiềm, hô hấp giảm, thậm chí đình chỉ . phản ứng kiềm gây giảm ion hoá Ca ngoại bào , có thể phát sinh co giật.
Nếu dịch ngoại bào kiềm tính, oxy kết hợp với Hb dễ dàng song tách khỏi Hb chậm hơn so với bình thường, do đó trong nhiễm kiềm nặng có thể phát sinh thiếu oxy tổ chức (gây nhiễm toan chuyển hoá). Ngoài ra khi pCO_2 máu giảm, các mạch máu giãn ra gây giảm khối lượng máu lưu thông (do ứ máu và giảm huyết áp), gây thiếu oxy tổ chức, dẫn tơi nhiễm toan chuyển hoá, trạng thái này có thể coi như một phản ứng bù đắp của cơ thể đối với nhiễm kiềm hô hấp.

C – NHIỄM TOAN CHUYỂN HOÁ

Còn gọi là nhiễm toan cố định. Đây là loại rối loạn cân bằng axit-bazơ phổ biến nhất, và nghiêm trọng nhất . chủ yếu do thừa axit, đôi khi do mất bazơ.

1. *Nguyên nhân gây nhiễm toan chuyển hoá*

Tăng sinh axit (thể xetonic , axit lacic, axit pyruvic,vv...), gặp trong :
Đói ăn, đái tháo đường, vv... Trong những trường hợp này, cơ thể thiếu gluxit hoặc không sử dụng được gluxit (do thiếu insulin) nên axetyl CoA không vào vòng Krebs được, do đó tăng sinh thể xetonic, cơ thể thiếu năng lượng mỡ dự trữ được huy động , tăng cường thoía biến cũn dẫn tơi tăng sinh thể xetonic.
Thiếu oxy (mổ lớn, sốt, thiếu máu nặng, chảy máu nghiêm trọng, truỵ tim mạch, suy tim, suy hô hấp, mất nước nghiêm trọng, vv...)
b) *ứ axit*. Gặp trong bệnh thận (suy thận cấp, suy thận kinh).
Suy thận kinh : giảm số lượng tiểu cầu thận hoạt động gây ứ axit trong máu.
Suy chức năng thải H^+ của ống lượn xa.
Suy chức năng tái hấp thu HCO_3^- của ống lượn gần.
nhiễm toan chuyển hoá còn có thể do mất nước nghiêm trọng hoặc rối loạn huyết động học nặng nề đã gây suy thận cấp (thiểu niệu, vô niệu) dẫn tới ứ đọng các sản vật axit.

c) *Mất Na^+* : thường gặp trong rối loạn tiêu hoá, đặc biệt là đi lỏng, tắc ruột, lỗ dò ruột và tụy,vv... Mất dịch tiêu hoá gây mất nước và điện giải khu vực ngoại bào mà hậu quả là thiểu niệu, làm cho nhiễm toan thêm nặng, mặt khác rối loạn tiêu hoá gây trạng thái thiếu dinh dưỡng dẫn tới tăng xeton máu.
Ngoài ra nhiễm toan chuyển hoá còn do lạm dụng thuốc lợi niệu, thuốc tẩy, vv... gây ra, chủ yếu do mất Na^+ và mất nước.
Trong bỏng rộng, nhiễm toan chuyển hoá còn do do mất Na nghiêm trọng ở vết bỏng.
d) *Thuốc "axit hoá"* : dùng nhiều thuốc "axit hoá" như NH_4Cl , $CaCl_2$, KCl, ngay cả huyết thanh mặn đẳng trương (dịch truyền vào chứa 154 mEq/l Cl) gây ứ động Cl^- trong dịch ngoại bào (nhiễm toan tăng Cl^- máu , đặc biệt khi có suy thận).
2. *Cơ chế bù đắp trong nhiễm toan chuyển hoá* :
a) *Vai trò của hệ thống đệm* . Các ion H^+ tăng trong máu được trung hoà bằng cách kết hợp với các ion HCO_3^- để tạo ra H_2CO_3, một axit yếu – do đó có tác dụng phục hồi pH.
H^+ ngoại bào tăng vào trong tế bào thay thế Na^+ và K^+ tế bào ra ngoài , đồng thời HCO_3^- từ tế bào ra huyết tương để kết hợp với H^+ mới tăng. Như vậy tăng $[HCO_3^-]$ đã dẫn tới tăng tỉ lệ $[HCO_3^-]$ / $[H_2CO_3]$ khiến cho pH huyết tương ngả sang phía kiềm.
b) *Vai trò của phổi* : pH máu giảm đã kích thích trung khu hô hấp gây tăng thông khí phổi, dẫn tới tăng đào thải CO_2 : $H_2CO_3 \dashrightarrow H_2O + CO_2$, kết quả là H_2CO_3 huyết tương giảm, khiến cho HCO_3^-kết hợp với H^+ để tạo H_2CO_3 và axit này phân ly , CO_2 lại được đào thải qua phổi,vv...
c) *Vai trò của thận* : thận tăng đào thải H^+ đồng thời tăng hấp thu HCO_3^-.
3. *Dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng* :
Phản ứng toan hạn chế sự phân ly HbO_2 ở tổ chức và gây trở ngại cho sự hình thàh HbO_2 ở phổi, dẫn tới giảm oxy máu và thiếu oxy tổ chức.
Trong nhiễm toan hô hấp, lúc đầu thấy tăng hoạt động của tim (mạch nhanh, tăng lưu lượng máu, tăng huyết áp). song khi có nhiễm toan chuyển hoá kết hợp thấy hoạt động của tim giảm. Dưới ảnh hưởng của nhiễm toan chuyển hoá, chức năng của cơ tim bị ức chế sớm hơn. Đáng chú ý là rối loạn nhịp tim rất phổ biến trong nhiễm toan chuyển hoá : tim đập nhanh, P-Q kéo dài, tắc nhĩ thất, ngoại tâm thu, thậm chí rung thất, vv...
Trong nhiễm toan chuyển hoá, thấy lượng nước tiểu giảm do tuần hoàn thận giảm : dưới ảnh hưởng của nhiễm toan thấy mạch thận co lại, đồng thời huyết áp động mạch giảm , hoạt động của cơ tim giảm đã hạn chế tuần hoàn thận. Giải quyết được trạng thái nhiễm toan thấy lượng nước tiểu hồi phục.

D – NHIỄM KIỀM CHUYỂN HOÁ

Còn gọi là nhiễm kiềm cố định. Do cơ chế mất ion H^+ hoặc do tăng (tuyệt đói hoặc tương đối) các bazơ của cơ thể.

1. *Nguyên nhân gây nhiễm kiềm chuyển hoá* :

Truyền nhiều dịch kiềm (Natri lactat, natri xitrat, natri bicacbonat,vv...) gây tăng nồng độ bicacbonat ngoại bào.

Mất một lượng lớn dịch vị : dịch vị chứa nhiều ion H^+ và Cl^- ; Do đó nhiễm kiềm chuyển hoá gặp trong nôn mửa, hút dịch dạ dày, hoặc rửa dạ dày nhiều lần.

Mất nhiều K^+ (nhịn ăn lâu ngày, không được tiếp tế đày đủ K^+, ưu năng vỏ thượng thận,vv...) : khi cơ thể thiếu K^+, các tế bào của ống lượn xa sẽ đào thải nhiều H^+ để thay thế K^+ theo cơ chế :

$H_2O + CO_2 \text{ --> } H_2CO_3 \text{ --> } H^+ + HCO_3^-$

Do đó mỗi khi 1 ion H^+ được thải trừ thì lại có một phân tử HCO_3^- được tạo ở ống thận và khuyếch tán vào máu, do đó phát sinh nhiều kiềm hoá học.

- *Tăng tiết glucococticoit hoặc điều trị bằng cocticoit*, thấy K^+ tế bào thoát ra ngoài, đồng thời H^+ từ ngoài vào trong tế bào, như vậy nồng độ H^+ máu giảm, gây tăng pH máu.

2. Cơ chế bù đắp trong nhiễm kiềm hoa học:

a) Vai trò của hệ thống điểm. Cơ chế bù đắp đầu tiên nhằm phục hồi pH diễn biến như sau:

$B^+ + HCO_3^- + H^+$ đệm ---> B. đệm + $H^+ + HCO_3^-$

Tiếp theo là tác dụng của hệ thống đệm protein huyết tương: trong môi trường kiềm, các protein phân ly như các axit, tách các ion H^+.

H^+ tế bào vào trong huyết tương, đồng thời Na^+ và K^+ ngoại bào vào trong tế bào, khiến cho pH máu không ngả sang phía kiềm.

b) Vai trò của phổi : Nhiễm kiềm chuyển hoá gây thở nông, nhằm khôi phúc tỷ lệ

cơ chế bù đắp này ít quan trọng vì pCO_2 tặng lại kích thích trung khu hô hấp, gây tăng thông khí phổi, dẫn tới tăng đào thải CO_2.

3. Dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng:

Nhiễm kiềm chuyển hoá ít được nghiên cứu vì ít gặp và không nguy hiểm lắm đối với cơ thể do được bù đắp tốt. Nhiễm kiềm chuyển hoá thường gây thở nông, co giật do Ca^{++} mạnh, rối loạn tâm thần (mất định hướng, thậm chí mê sảng).

D – RỐI LOẠN KẾT HỢP CÂN BẰNG AXIT – BAZƠ

Những rối loạn kết hợp cân bằng axit – bazơ phổ biến hơn các rối loạn đơn thuần rất nhiều và thường là đối kháng, do đó khó chuẩn đoán hơn nhiều, chủ yếu phải dựa vào hỏi bệnh chính xác và theo dõi kỹ bệnh nhân vì các xét nghiệm lâm sàng ít giúp ích hoặc không giúp ích gì cả. Thí dụ, trong nôn mửa kéo dài, thấy nhiễm kiềm chuyển hoá (do nôn mửa làm mất H^+ và Cl^- máu) kết hợp với nhiễm toan chuyển hoá (do nôn mửa gây thiếu dinh dưỡng dẫn tới tăng xêton máu).

PHỤ LỤC 1. CÁC XÉT NGHIỆM HOÁ SINH VỀ CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP

1. Các xét nghiệm hoá sinh về chức năng tuyến giáp

Hormon tuyến giáp có vai trò đặc biệt quan trọng, là chất điều chỉnh sự phát triển của cơ thể, kích thích các phản ứng oxy hóa và điều hoà cường độ chuyển hóa các chất trong cơ thể. Để đánh giá chức năng tuyến giáp, thông thường cần làm một số xét nghiệm sau:
- T4 toàn phần (Thyroxin - tetraidothyronin)
- T4 tự do (Free T4).
- T3 (Triiod thyronin).
- TSH máu (Thyrotropic hormon, Thyroid simulating hormon).

1.1. Xét nghiệm T4 toàn phần

Bình thường, T4 toàn phần = 50 - 150 nmol/l.
+ Tăng trong:
- Cường chức năng tuyến giáp.
- Phụ nữ khi mang thai.
- Dùng các thuốc (estrogen, thuốc tránh thai, hormon giáp, TSH, amiodaron, heroin, amphetamine, một số thuốc cản quang sử dụng trong chụp X quang…).
- Hội chứng " Yếu tuyến giáp bình thường".
- Tăng trong TBG (globulin gắn kết với thyroxin) hay TBPA (thyroxin gắn kết với albumin).
+ Giảm trong:
- Nhược năng tuyến giáp.
- Giảm protein máu (suy thận, xơ gan…).
- Dùng thuốc (phenytoin, triiodthyronin, testosteron, ACTH, corticoid…).

1.2. Xét nghiệm T4 tự do

Xét nghiệm này cho giá trị chính xác ở những bệnh nhân mà T4 toàn phần bị ảnh hưởng bởi thay đổi protein huyết tương hoặc thay đổi vị trí gắn kết protein như:
- Phụ nữ mang thai.
- Dùng thuốc (adrogen, estrogen, thuốc tránh thai, phenytoin…).
- Protein huyết tương giảm (suy thận, xơ gan…).

+ Tăng trong:
- Cường giáp.
- Điều trị nhược giáp bằng thyroxin.
+ Giảm trong:
- Nhược giáp.
- Điều trị nhược giáp bằng triiodthyronin.

1.3. Xét nghiệm T3 máu

T4 và FT4 (chỉ số T4 tự do) thường là 2 xét nghiệm đầu tiên cho các bệnh nhân tuyến giáp. T3 là hormon tuyến giáp hoạt động mạnh nhất ở máu. Nó tăng hay giảm thường đi đôi với các trường hợp T4 và có giá trị trong một số trường hợp như:
- Khi T4 tự do tăng quá mức giới hạn.
- T4 bình thường trong hội chứng cường giáp.
- Kiểm tra nguyên nhân cường giáp.
Bình thường T3 = 1 - 3 nmol/l.

1.4. Xét nghiệm TSH máu

TSH được tiết ra bởi tuyến tiền yên, là một glucoprotein. Nó có tác dụng làm tăng trưởng tuyến giáp, làm tăng chuyển hóa chung như: oxy hóa glucose, tăng tiêu thụ oxy, tăng tổng hợp phospholipid và ARN. Xét nghiệm TSH dùng để chẩn đoán phân biệt nhược năng tuyến giáp nguyên phát (phù niêm) với nhược năng tuyến giáp thứ phát (thiểu năng tuyến yên).
Kỹ thuật xét nghiệm mới nhất là IRMA (Immuno radio metric aasay).
Kỹ thuật này có thể đo được các nồng độ thấp hơn rất nhiều so với kỹ thuật RIA (phương pháp miễn dịch-phóng xạ).
+ Bình thường (theo RIA - WHO Standard):
TSH huyết tương = 3,9 (2 (U/ml.
Tất cả các xét nghiệm này không tương đương nhau nên người làm xét nghiệm cần biết kỹ thuật nào cần được sử dụng và các giá trị giới hạn khác nhau của mỗi kỹ thuật.
Giá trị giới hạn của IRMA:
- Tuyến giáp bình thường: 0,4 - 6,0.
- Nhược giáp: > 6,0.
- Cường giáp: < 0,1.
- Giới hạn thấp: 0,1 - 0,39.
+ Vai trò của xét nghiệm TSH.
- Chẩn đoán hội chứng nhược giáp.
- Điều trị nhược giáp (các phương pháp điều trị cần đưa TSH về giá trị bình thường).
- Phân biệt nguồn gốc của nhược giáp (tuyến yên hay vùng dưới đồi).

- Thiết lập một phương pháp điều trị thay thế bằng hormon tuyến giáp tương xứng trong nhược năng tuyến giáp nguyên phát mặc dù T4 có thể tăng nhẹ.
- Thiết lập phương pháp điều trị bằng hormon giáp để ngăn chặn ung thư tuyến giáp.
- Giúp chẩn đoán phân biệt hội chứng suy yếu ở người có tuyến giáp bình thường với các bệnh nhân nhược giáp nguyên phát.
- Thay thế cho xét nghiệm TRH trong cường giáp bởi vì phần lớn các bệnh nhân có nồng độ TSH bình thường sẽ cho TRH bình thường, còn bệnh nhân có nồng độ TSH thấp không thể xác định được thì cũng không bao giờ định lượng được TRH.
- Chẩn đoán cường giáp bằng phương pháp IRMA.
+ ý nghĩa
- Tăng trong:
. Nhược giáp nguyên phát không được điều trị: tăng tương xứng với sự suy giảm chức năng tuyến giáp. Tăng từ 3 lần đối với các trường hợp nhẹ đến 100 lần trong một vài trường hợp có phù niêm. Nó có giá trị trong chẩn đoán phân biệt giữa suy giáp do tuyến yên hay vùng dưới đồi. Đặc biệt nó có giá trị trong chẩn đoán sớm nhược giáp và các nhược giáp chưa có triệu chứng biểu hiện trên lâm sàng.
TSH huyết tương được đưa về giá trị bình thường là cách điều chỉnh liều dùng thuốc tốt nhất trong điều trị nhược giáp bằng hormon giáp, nhưng nó không được chỉ định cho việc theo dõi điều trị tiếp theo.
. Viêm tuyến giáp Hashimoto, bao gồm các bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng nhược giáp và khoảng 1/3 trong số đấy có triệu chứng lâm sàng bình thường.
. Dùng thuốc:
Các thuốc có chứa iod (acid iopanoic, ipodate,…).
Kháng dopamin (metochlopramide, domperidone, haloperidol,…).
. Nhiễm độc giáp do u tuyến yên.
. Một số bệnh nhân có hội chứng “Yếu tuyến giáp bình thường”.
. Kháng thể kháng TSH.
- Giảm trong:
. Nhiễm độc giáp do viêm tuyến giáp hay do nguồn hormon giáp từ bên ngoài đưa vào cơ thể.
. Nhược năng thứ phát do tuyến yên hay vùng dưới đồi.
. Bệnh nhân có hội chứng “Yếu tuyến giáp bình thường”:
. Bệnh tâm thần cấp.
. Bệnh gan.
. Suy dinh dưỡng.
. Bệnh Addison.
. Bệnh to cực chi.
. Các bệnh nội khoa cấp tính.
. Nôn mửa nhiều do ốm nghén

+ Tác dụng phụ của thuốc như: glucocorticoid, dopamin, levodopa, apomorphin, pyridoxid; các thuốc kháng tuyến giáp trong điều trị nhiễm độc giáp.
Có thể tham khảo trị số bình thường của T3, T4, và T4 tự do ở các bảng dưới đây:

Bảng 8.1: Giá trị bình thường của T3, T4 huyết thanh người trưởng thành theo các tác giả nước ngoài.

Tác giả	T3 (nmol/l)	T4 (nmol/l)
Harbort.J	0,84 - 3,38	70,78 - 160,87
Fisher D.A	1,39 - 2,61	82,40 - 126,08
Herrman H.J	1,40 - 2,5 0	72,07 - 128,69
Berman R.E	0,84 - 2,70	65 - 141,57
Sowinski. J	1,23 - 3,08	51,48 - 154,44
Wallach. J	1,23 - 2,77	63,3 - 160,87
Hollander	1,01 - 3,23	38,77 - 154,27
Ratcliffe	1,50 - 2,8	56,0 - 123,0

Bảng 8.2: Giá trị bình thường của T3, T4, FT4 huyết thanh người trưởng thành theo các tác giả trong nước.

Tác giả	T3 (nmol/l)	T4 (nmol/l)	FT4 (pmol/l)
Phan Văn Duyệt	0,94 - 3,02	71,96 - 131,6	9 - 25
Nguyễn Trí Dũng	0,90 - 3,10	58,0 - 160,0	10 - 15
Mai Trọng Khoa	1,58 - 2,46	86,51 - 129,23	10 - 15
Nguyễn Xuân Phách	1,1 - 2,7	64,0 - 148,0	
Mai Thế Trạch	1,2 - 2,8	58,0 - 148,0	
Lê Đức Trình	1,5 - 2,8	65,0 - 140,0	

Bảng 8.3: Giá trị bình thường của TSH huyết thanh người trưởng thành theo các tác giả trong nước và nước ngoài.

Tác giả	TSH (mU/l)	Tác giả	TSH (mU/l)
Harbort.J	< 10	Phan Văn Duyệt	0,5
Fisher D.A	0,5 - 6,0	Nguyễn Trí Dũng	0,3 - 3,5
Sowinski. J	0,5 - 6,5	Nguyễn Xuân Phách	0,3 - 5,0

PHỤ LỤC 2. XN HÓA SINH BỆNH TIỂU ĐƯỜNG

Bệnh tiểu đường là bệnh mà chắc chắn đường máu lúc đói lớn hơn 7,0 mmol/l (126 mg/dl), khi xét nghiệm đường máu hơn 2 lần hoặc định lượng đường máu ở bất kỳ thời điểm nào cũng lớn hơn 11 mmol/l.
Để xác định bệnh tiểu đường, người ta thường làm một số xét nghiệm sau:

1. Định lượng glucose máu

Bình thường: nồng độ glucose máu người khoẻ mạnh, lúc đói là: 4,4 – 6,1 mmol/l (0,8- 1,1 g/l).
Trước kia, định lượng đường máu theo phương pháp Folin-Wu là phương pháp định lượng không đặc hiệu dựa vào tính khử của đường cho nên khi trong máu bệnh nhân có các chất khử khác (ví dụ vitamin C) nó sẽ tạo nên kết quả cao hơn nồng độ đường thực có.
Hiện nay, định lượng đường máu đặc hiệu là phương pháp enzym-màu. Đó là phương pháp định lượng đường máu dựa trên phản ứng xúc tác của gluco-oxidase: oxy hóa glucose thành acid gluconic và peroxidhydrogen (H_2O_2). H_2O_2 tác dụng với 4-aminoantipyrine và phenol dưới xúc tác của peroxidase (POD) tạo thành chất có màu hồng là quinoneimine và nước. Đo mật độ quang của đỏ quinoneimine ở bước sóng 500nm sẽ tính được kết quả đường máu.
Bằng phường pháp enzym, kết quả đường máu chính xác hơn, không phụ thuộc vào các chất khử có trong máu như phương pháp kinh điển (Folin-Wu) nên kết quả thường thấp hơn một chút so với phương pháp Folin-Wu.

2. Phát hiện đường niệu và ceton niệu

Khi làm xét nghiệm 10 thông số nước tiểu, kết quả cho thấy:
+ Bình thường:
- Glucose niệu (-).
- Ceton niệu (-).
- pH nước tiểu bình thường ở giới hạn từ 5- 8.
+ Bệnh lý: Tiểu đường:
- Đường niệu (+), có nhiều khi nồng độ glucose niệu lớn hơn 1000mg/dl (>10 g/l).
- Ceton niệu (+).
- pH nước tiểu giảm mạnh vì các thể cetonic đều là các acid mạnh (acid acetoacetic và acid (-hydroxybutyric). Khi các thể cetonic tăng cao trong máu, đào thải qua nước tiểu, làm pH nước tiểu giảm thấp hơn so với bình thường (pH < 5).
- Tỷ trọng NT(d):
. Có thể thay đổi từ 1,01- 1,02 đối với người bình thường.
. Tăng cao trong bệnh tiểu đường (d >1,030).

3. Nghiệm pháp tăng đường máu theo đường uống

Nghiệm pháp gây tăng đường máu hay nghiệm pháp dung nạp glucose được sử dụng để giúp chẩn đoán bệnh tiểu đường.
+ Nghiệm pháp gây tăng đường máu gồm:
- Nghiệm pháp dung nạp glucose tiêm tĩnh mạch: được dùng ít hơn do tâm lý phải lấy máu nhiều lần, không đơn giản như phương pháp uống.
- Nghiệm pháp gây tăng đường máu theo đường uống (Oral glucose tolerance test = OGTT): đây là nghiệm pháp dễ thực hiện hơn, đơn giản hơn mà vẫn cho kết quả chẩn đoán tin cậy.
+ Cách tiến hành:
- Chuẩn bị bệnh nhân:
Làm nghiệm pháp vào buổi sáng sau 10 - 16h ăn kiêng (0,15g glucid/1 kg thân trọng), không uống rượu, không hút thuốc lá, nghỉ hoàn toàn trong suốt quá trình xét nghiệm. Không được làm xét nghiệm trong quá trình hồi phục đối với các bệnh cấp tính, stress, phẫu thuật, chấn thương, mang thai, bất động đối với bệnh nhân mạn tính. Với bệnh nhân đang nằm viện cần phải ngừng một số thuốc ảnh hưởng tới nồng độ đường máu vài tuần trước khi làm nghiệm pháp. Ví dụ: thuốc lợi tiểu theo đường uống, phenylstoin, thuốc ngừa thai.
Nghiệm pháp được dùng cho bệnh nhân có đường máu tăng nhẹ (6,1- 7,8 mmol/l). Không chỉ định đối với các bệnh lý sau:
. Tăng đường máu rõ rệt (> 7,8 mmol/l) và kéo dài.
. Thường xuyên đường máu tăng không rõ rệt (< 6,1 mmol/l).
. Bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng ĐTĐ điển hình và glucose máu > 11,1 mmol/l.
. ở phụ nữ đang mang thai có nghi ngờ ĐTĐ (tốt nhất với họ nên để sau khi sinh mới làm, nếu thấy thật cần thiết nên làm nghiệm pháp kiểm tra ở tuần thứ 6 - 7 của thai sản).
. ĐTĐ thứ phát (hội chứng ĐTĐ do di truyền, tăng glucose máu do hormon).
- Cho bệnh nhân uống 1,75 g (trong 4,4 ml nước)/1kg trọng lượng cơ thể. Trước khi cho uống glucose, cho bệnh nhân đi tiểu hết và giữ lại 5 ml nước tiểu này, đánh số mẫu 0 giờ và lấy máu đánh số mẫu máu 0 giờ. Cho bệnh nhân uống dung dịch glucose, khi uống hết bắt đầu tính thời gian sau 1/2, 1, 2 và 3 giờ uống glucose lấy máu và nước tiểu để định lượng và định tính glucose.
Như vậy, lấy máu và nước tiểu xét nghiệm theo thời gian:
- 0h : lần 1.
- 30’ : lần 2.
- 60’ : lần 3.
- 180’: lần 4.
+ Đánh giá kết quả:
- Bình thường:
. Glucose/0h < 6,1 mmol/l (đường máu ở mức bình thường).
. Sau 30-60’: nồng độ glucose máu tăng cực đại có thể đạt < 9,7 mmol/l.
- Sau 120’: trở về nồng độ < 6,7 mmol/l.

+ Tiểu đường: nếu glucose máu sau 30 - 60 phút tăng cao hơn so với cùng thời gian ở người bình thường và thời gian trở về mức ban đầu có thể từ 4 - 6 h (chậm hơn nhiều so với người bình thường).
Để đánh giá kết quả nghiệm pháp tăng đường máu theo phương pháp uống có thể tham khảo hình 3.1.
Trong lâm sàng, ngoài xét nghiệm glucose máu và niệu, người ta còn làm các xét nghiệm định lượng fructosamin, HBA1C. Các xét nghiệm này, chúng cho phép theo dõi điều trị và tiên lượng bệnh vì chúng phản ánh nồng độ đường máu ở khoảng thời gian dài hơn.

4. Nghiệm pháp dung nạp insulin

Tiêm insulin tĩnh mạch liều 0,1 đơn vị/kg cân nặng. Dùng liều thấp hơn với bệnh nhân bị nhược năng tuyến yên.
+ Bình thường: đường máu lúc đói giảm nhanh, có thể tới khoảng 50% so với giá trị ban đầu sau dùng insulin; đường máu giảm trong khoảng 20-30 phút, rồi tăng dần về giá trị ban đầu trong khoảng 90-120 phút.
+ Tăng dung nạp insulin: đường máu giảm 25% và trở về giá trị ban đầu nhanh, gặp trong bệnh tiểu đường.

5. Fructosamin máu

Fructosamin máu là lượng đường có trong phức hợp của glucose với albumin theo công thức:
Albumin + Glucose = Fructosamin
Fructosamin cho phép đánh giá nồng độ glucose máu trong khoảng 2- 3 tuần sau điều trị ổn định ở bệnh nhân ĐTĐ.
Sự thay đổi nồng độ fructosamin có liên quan với sự thay đổi lượng albumin hoặc protein huyết tương.
Xét nghiệm fructosamin có giá trị hơn xét nghiệm đường má ở chỗ: fructosamin không những cho biết nồng độ đường máu ở thời điểm hiện tại mà còn cho biết mức độ ổn định đường máu của người đó từ 2 tuần trước đó.
ở người bình thường:
Fructosamin = 2,4- 3,4 mmol/l.

6. HbA1C (Hemoglobin glycosylat)

HbA1C là dạng kết hợp của glucose với HbA1. Nó chiếm hơn 70% lượng hemoglobin được glycosyl hóa. Nồng độ HbA1C tương quan với nồng độ đường máu trong thời gian bệnh bùng phát (khoảng 6 - 8 tuần) và từ đó cung cấp nhiều thông tin về tăng đường máu hoặc tăng đường niệu.
Hb = HbA1 (97- 98%) + HbA2 (2-3%) + HbF (< 1%)

HbA1 + Glucose = HbA1C (chiếm > 70% Hb glycosyl hóa)
HbA1 + G6P = HbA1b
HbA1 + FDP = HbA1a
Hiện nay để chẩn đoán bệnh tiểu đường, người ta thường làm ba xét nghiệm:
- Glucose máu.
- Glucose niệu, ceton niệu.
- Nghiệm pháp tăng đường máu theo đường uống.

PHỤ LỤC 3. CÁC THÔNG SỐ KHÍ MÁU VÀ CÂN BẰNG ACID- BASE

+ PaO2: phân áp oxy máu động mạch:

- Bình thường ở người trẻ, người trưởng thành PaO2 = 85 - 100mmHg, chiếm 95 - 98% tổng lượng oxy có trong máu.
- PaO2 tăng: khi áp lực riêng phần O2 máu phế nang tăng.
- PaO2 giảm: do giảm thông khí, giảm khuếch tán và mất cân bằng tỷ lệ Va/Q (thông khí/lưu lượng máu).

+ PaCO2- phân áp CO2 máu động mạch:

Đây là một thông số cho biết các rối loạn cân bằng acid-base có liên quan tới nguyên nhân hô hấp hay không.
- Bình thường: PaCO2 = 35 - 45 mmHg, trung bình là 40 mmHg.
- PaCO2 phụ thuộc vào thông khí phế nang (tỷ lệ nghịch): tăng khi thông khí phế nang giảm và ngược lại.

+ SaO2 - độ bão hòa oxy chức năng (functional oxygen saturation):

- SaO2 là dạng kết hợp của oxy với hemoglobin.
- Bình thường: SaO2 = 95 - 97% (95 - 99% nếu pH = 7,38 - 7,42; PaO2= 97%, PaCO2 = 40 mmHg).
- Khi SaO2 giảm, nhỏ hơn 50% thì ái lực gắn của oxy với Hb giảm mạnh.

+ AaDO2- chênh lệch oxy giữa phế nang và động mạch (alveolar-arterial O2 gradient).

- Bình thường: AaDO2 nhỏ hơn 15 mmHg. Từ trên 30 tuổi, cứ tăng thêm 10 tuổi thì AaDO2 tăng lên 3 mmHg.
- AaDO2 tăng cho biết có rối loạn trao đổi khí.

+ pH máu động mạch:

Bình thường: pH máu động mạch = 7,38 - 7,42.

pH < 7,38 là nhiễm acid.

pH > 7,42 là nhiễm base.

+ Bicarbonat (HCO3-):

Bicarbonat là lượng HCO3- có trong huyết tương, gồm bicarbonat thực (actual bicarbonat = AB) và bicarbonat chuẩn (standard bicarbonat= SB).

- Bicarbonat thực là nồng độ thực tế bicarbonat của mẫu máu lấy trong điều kiện không tiếp xúc với không khí, nó tương ứng với pH và PaCO2 thực của mẫu máu.

Bình thường: AB = 25 mmol/l.

- Bicarbonat chuẩn là lượng HCO3- (mmol/l) của huyết tương được qui về điều kiện chuẩn như PaCO2= 40 mmHg, To= 37oC, pH = 7,40.

Bình thường: SB = 24 (2 (mmol/l).

+ CO2 toàn phần (t.CO2) được tính theo công thức sau:

t.CO2 = CO2 hòa tan (PaCO2) + CO2 carbaminat + CO2/bicarbonat (chiếm tới 90% tổng CO2 trong máu).

Bình thường: t.CO2 = 25 - 30 (mmol/l).

+ Base dư (Base exess = BE)

BE là sự chênh lệch giữa base đệm của bệnh nhân và base đệm của người bình thường.

Bình thường: BE = 0 (pH = 7,40; PaCO2= 40 mmHg; Hb toàn phần = 150 g/l, nhiệt độ 37OC).

Sự thay đổi các thông số khí máu cho phép đánh giá tình trạng thiếu oxy máu và các bệnh có suy hô hấp.

PHỤ LỤC 4. RỐI LOẠN CÂN BẰNG ACID BASE

Bình th ường, pH máu ĐM = 7,38 - 7,41 và tỷ số [HCO3-/ H2CO3] = 20/1 (PaCO2 = 40 mmHg, HCO3- = 24 mmol/l, BE = 0 (2 (mmol/l).

Khi vai trò giữ cân bằng acid-base của các hệ đệm, phổi, thận bị giảm hoặc mất hiệu lực sẽ gây nên rối loạn cân bằng acid-base.

+ 3 nhóm rối loạn CBAB:

- Rối loạn do nguyên nhân hô hấp (do PaCO2 thay đổi).
- Rối loạn do nguyên nhân chuyển hóa (do HCO3_ thay đổi).
- Rối loạn hỗn hợp do cả nguyên nhân chuyển hóa và nguyên nhân hô hấp.

Để đánh giá các trạng thái rối loạn cân bằng acid-base, trong lâm sàng có thể dùng giản đồ Shneerson, Siggar Anderson, Davenport, trong đó giản đồ Davenport đ ược sử dụng nhiều hơn.

1.1. Giản đồ Davenport

Giản đồ Davenport có 2 trục:
- Trục hoành là pH (6,9 - 7,7),
- Trục tung là HCO3- (mmol/l).
Các đ ường cong là PaCO2 (phân áp của CO2 máu động mạch).
Trên giản đồ có một vòng tròn đ ược xác định từ từ các thông số ở ngư ời bình th ường: pH = 7,38 - 7,42; PaCO2 = 40 mmHg; HCO3- = 25 mmol/l và Hb = 150g/l.
Từ 2 đường tại điểm pH = 7,38 - 7,42 cắt các đường cong PaCO2 ở 40 mmHg và đ ường thẳng Hb = 150 g/l tạo thành 6 khu vực rối loạn cân bằng acid-base

1.2 Các rối loạn cân bằng acid-base

6 khu vực rối loạn cân bằng acid-basetrên giản đồ Davenport gồm: nhiễm toan hô hấp (A), nhiễm kiềm chuyển hóa (B), nhiễm kiềm hô hấp (C), nhiễm toan chuyển hóa (D), nhiễm toan hỗn hợp (E) và nhiễm kiềm hỗn hợp (F).
+ Nhiễm toan hô hấp (A):
- Rối loạn khởi phát của nhiễm toan hô hấp là tăng PaCO2 do giảm thải CO2 ở phổi. Nguyên nhân:
. Giảm thông khí phế nang, tắc nghẽn phế quản.
. Bệnh phổi: phế quản phế viêm, viêm phổi, hen.
. Hít phải khí CO2, hít lại không khí đã thở.
. Bị ức chế thần kinh: thuốc ngủ, bại liệt, nhiễm độc, chấn th ương sọ não, u não... .
- Xét nghiệm các thông số về cân bằng acd-base cho thấy:
. pH giảm.
. PaCO2 tăng.
. HCO3- máu tăng.
. CO2 toàn phần máu tăng.
. Base đệm (BB) giảm, BE âm.
+ Nhiễm kiềm chuyển hóa (B):
- Là trạng thái thừa base hoặc do mất acid không phải là H2CO3.
- Nguyên nhân: là quá dư thừa kiềm do đư a vào cơ thể quá nhiều bicarbonat, hay quá nhiều chất kiềm, hoặc do mất acid trong các trường hợp:
. Nôn nhiều.
. Hút dịch dạ dày.
. ỉa chảy kéo dài.

Kết quả xét nghiệm các thông số cân bằng acid-base:
- pH máu tăng.
- PaCO2 máu tăng.
- CO2 toàn phần máu tăng.
- Bicarbonat (HCO3-) máu tăng.
- Bicarbonat chuẩn (SB) tăng.
- Base đệm (BB) tăng,
- Base dư (BE) dư ơng.

** Nhiễm kiềm hô hấp (C):*

Nhiễm kiềm hô hấp là rối loạn khởi phát do giảm PaCO2; th ường gặp trong các tr ường hợp:
+ Tăng thông khí phổi:
- Giai đoạn đầu của viêm phổi.
- Sốt cao.
- Hô hấp nhân tạo quá mức không kiểm tra.
- Chấn th ương sọ não.
+ Thở trong khí quyển có phân áp CO2 thấp (khi lên cao).

Khi xét nghiệm các thông số cân bằng acid-base cho thấy:
- pH máu tăng.
- HCO3- máu giảm.
- PaCO2, CO2 toàn phần giảm.
- BB tăng và BE dư ơng.

** Nhiễm toan chuyển hóa (D):*

+ Là trạng thái do mất các anion đệm, chủ yếu là HCO3- hoặc do tích lũy các acid "cố định", trong thực tế là các acid mạnh mà anion của nó không thể bài xuất qua thận.
+ Kết quả xét nghiệm trong nhiễm toan chuyển hóa cho thấy:
- pH máu giảm mạnh.
- PaCO2 giảm mạnh.
- CO2 toàn phần máu giảm.
- SB giảm, BB giảm.
- BE âm.

+ Nhiễm toan chuyển hóa có thể gặp trong các tr ường hợp :
- Đái tháo đ ường do ứ đọng các thể cetonic.
- Phù phổi cấp, động kinh, rối loạn chuyển hóa glucid gây ứ đọng acid lactic.
- Các bệnh thận: viêm thận cấp và mạn không đào thải đư ợc acid.
- ỉa chảy cấp làm mất HCO3- .

Nhiễm toan chuyển hóa có nguy cơ tử vong cao nhất so với các rối loạn cân bằng acid-base khác.

** Nhiễm toan hỗn hợp (E):*

Nhiễm toan hỗn hợp là sự kết hợp nhiễm toan chuyển hóa và nhiễm toan hô hấp.
+ Kết quả xét nghiệm trong nhiễm toan hỗn hợp cho thấy:
- pH máu giảm mạnh.
- PaCO2 tăng.
- HCO3- giảm.
- BE âm.
+ Có thể gặp nhiễm toan hỗn hợp trong các tr ường hợp:
- Suy hô hấp: phù phổi cấp làm giảm thông khí phế nang, tăng PaCO2, gây thiếu oxy và gây ứ đọng acid lactic.
- Viêm cầu thận mạn kết hợp với hen phế quản.
- Phế quản phế viêm.
** Nhiễm kiềm hỗn hợp (F):*
Nhiễm kiềm hỗn hợp là sự kết hợp nhiễm kiềm hô hấp và nhiễm kiềm chuyển hóa.
+ Kết quả xét nghiệm cho thấy:
- pH máu tăng mạnh.
- PaCO2 giảm.
- HCO3- tăng.
- BE d ương.
Gặp trong các tr ường hợp nh ư:
- Hôn mê gan.
- Hôn mê do thuốc ngủ sau khi điều trị phối hợp thông khí nhân tạo với kiềm máu để loại trừ thuốc ngủ.

PHỤ LỤC 5. CÁC XÉT NGHIỆM HOÁ SINH VỀ TUYẾN TUỴ

Hai xét nghiệm amylase, lipase huyết thanh là 2 xét nghiệm chính để đánh giá tổn thương chức năng tuyến tuỵ. Lipase chỉ do tuỵ sản xuất, còn amylase ngoài tuỵ còn do tuyến nước bọt sản xuất. Nhưng thực tế hiện nay, ở các bệnh viện để chẩn đoán bệnh tuỵ thông thường hay làm xét nghiệm amylase ở huyết thanh và nước tiểu.

1. Amylase huyết thanh

Amylase là enzym xúc tác phản ứng thuỷ phân tinh bột, glycogen để tạo thành các sản phẩm trung gian như dextrin, maltose, glucose...

Nguồn gốc của amylase:
ở người amylase có 2 loại:
- P-amylase có ở tuỵ,
- S-amylase có ở tuyến nước bọt và một số cơ quan khác (như ở phổi, buồng trứng, niêm mạc ruột non, tổ chức mỡ...).
Bình thường amylase huyết thanh có khoảng 40% là amylase của tuỵ và 60% amylase của tuyến nước bọt.
Các phương pháp xác định amylase:
+ Trước kia, hoạt độ amylase máu, nước tiểu được xác định bằng phương pháp Wohlgemuth. Phương pháp Wohlgemuth dựa trên phản ứng thuỷ phân tinh bột của amylase; xác định độ pha loãng của amylase có trong một ml huyết thanh hoặc nước tiểu có khả năng thuỷ phân hết 2 mg tinh bột sau 30 phút, ở 37OC và pH = 6,8 để suy ra hoạt độ enzym.
Bình thường:
Amylase máu = 16 - 31 đơn vị Wohlgemuth.
Amylase nước tiểu = 32 - 64 đơn vị Wohlgemuth.
(Một đơn vị Wohlgemuth là hoạt độ enzym có trong 1 ml huyết thanh, hay nước tiểu thuỷ phân hết 1 mg tinh bột trong các điều kiện xác định).
+ Hiện nay người ta xác định hoạt độ amylase theo phương pháp động học theo nguyên lý: amylase thuỷ phân 2-chloro-4nitrophenyl-maltotrioside (CNPG3) thành 2-chloro-4Nitrophenyl (CNP), 2-Chloro-4Nitrophenyl-Maltodioside và glucose (G), theo phản ứng sau:

Amylase
5 CNPG3 --à 3 CNP + 2 CNPG2 + 3 G3 + 2 G

Sự giải phóng CNP từ cơ chất và sự tăng hấp thụ của nó tỷ lệ thuận với hoạt độ amylase huyết thanh.
Hiện nay người ta dùng Kit để xác định hoạt độ amylase máu, nước tiểu. Trị số bình thường của nó phụ thuộc vào kỹ thuật và thuốc thử (chủ yếu là cơ chất như G3, G7). Các Hãng khác nhau sẽ cho kết quả khác nhau, kết quả đơn vị đều tính là U/l. Trong đó G3 là 2-Chloro-4Nitrophenyl-Maltotriosid (CNPG3) và G7 là p-Nitrophenyl-Maltoheptaoside (EPS).

Bảng 2.1: Một số giá trị bình thường của hoạt độ amylase trong máu và nước tiểu ở 370C.

Hãng	**Amylase huyết thanh, huyết tương**	**Amylase nước tiểu**

- Vipharco (Pháp)- G3	< 90 U/l	< 490 U/l (<450 U/24h)
- Roche (Nhật Bản)	28-100 U/l	< 460 U/l
- Human (Đức)	< 220 U/l	900 U/24h
- BoeHringer Mannheim (Đức)-G7	< 220 U/l	<1000 U/l (<900 U/24h)

- Amylase huyết thanh tăng cao trong viêm tụy cấp, đặc biệt cao trong viêm tụy cấp có hoại tử. Ngoài ra amylase huyết thanh còn tăng trong một số trường hợp khác như:
. Đợt cấp của viêm tụy mạn.
. Tắc ống dẫn tụy do: sỏi hoặc u; thuốc gây co thắt đột ngột cơ vòng (như opiat, codein, methylcholin, chlorothiazide), mức tăng amylase huyết thanh từ 2 - 15 lần so với bình thường.
. Biến chứng của viêm tụy (nang giả tụy, cổ trướng, apxe).
. Chấn thương tụy, vết thương bụng.
. Các u ác tính (đặc biệt là u phổi, u buồng trứng, u tụy, u vú...) thường tăng hơn 25 lần so với giới hạn bình thường (điều này hiếm khi thấy ở viêm tụy).
. Suy thận tiến triển: thường tăng, thậm chí cả khi không có viêm tụy.
. Tăng tiết amylase.
. Loét dạ dày-tá tràng thủng vào tụy.
. Do sỏi, hoặc u chèn ép tắc đường dẫn của tụy.
. Ung thư tuyến tụy.
Đôi khi, trong viêm gan truyền nhiễm, amylase không có nguồn gốc tụy vào máu tăng. Tắc ruột, xơ gan, các bệnh về thận, thiểu niệu thì amylase nước tiểu giảm làm tăng amylase máu.
+ Amylase giảm khi tụy bị hoại tử lan rộng, ngoài ra nó còn giảm trong một số bệnh lý như:
. Viêm tuỵ mạn tính.
. Viêm tụy mạn tính tiến triển.
. Xơ hóa ống dẫn tụy tiến triển.
Có nhiều tác giả cho rằng hoạt độ amylase máu tăng cao, lớn hơn 1850 u/l thì tụy luôn có tổn thương mà tổn thương này có thể điều trị bằng phẫu thuật (hay xảy ra nhất là sỏi đường dẫn mật), tuyến tụy mất chức năng hay chỉ là phù nề tụy. Nếu hoạt độ amylase từ 460- 925 U/l thì luôn luôn kết hợp với tổn thương tụy mà tổn thương này không thể điều trị bằng phẫu thuật. Ví dụ: chảy máu tụy, hoại tử tụy.

2. Lipase

Lipase là enzym chỉ có ở tuỵ, có tác dụng thuỷ phân lipid (như triglycerid, phospholipid), là enzym bị ức chế bởi các chất như quinin, eserin, disopropylfluorophosphat và được taurocholat và glycocholat hoạt hoá.
Có nhiều phương pháp xác định lipase và dựa trên nguyên lý chung là lipase tác dụng lên cơ

chất, giải phóng ra acid béo tự do và được chuẩn độ bằng dung dịch NaOH.
+ Lipase máu tăng cao trong một số trường hợp sau:
- Tăng cao trong viêm tụy cấp; có thể tăng duy trì trong 14 ngày sau khi amylase máu trở về bình thường.
- Tắc nghẽn ống dẫn tụy do:
. Sỏi.
. Dùng thuốc co thắt cơ vòng gây tăng từ 12 - 15 lần so với bình thường.
. Tắc nghẽn một phần kết hợp với thuốc tăng tiết lipase.
Ngoài bệnh tuỵ ra, lipase còn tăng trong một trường hợp khác như:
. Thủng hay u đường tiêu hóa, đặc biệt có liên quan với tụy.
. Tổn thương tổ chức mỡ sau chấn thương.
. Phẫu thuật và một số trường hợp xơ gan.
Lipase huyết tương luôn bình thường trong bệnh quai bị.
Trong thực tế, xét nghiệm lipase huyết tương hầu như ít được dùng trong lâm sàng.

3. Một số bệnh tuyến tụy

3.1. Viêm tụy cấp

Để chẩn đoán bệnh viêm tụy cấp, hiện nay ở các bệnh viện thông thường người ta làm các xét nghiệm sau:
** Amylase máu:*
Hoạt độ amylase máu và nước tiểu trong viêm tụy cấp tăng rất cao so với bình thường.
Viêm tụy cấp làm hoạt độ amylase máu tăng nhanh và cao khi bệnh khởi phát sau 3- 6h, tăng cao hơn 460 U/l trong vòng 8h ở 75% số bệnh nhân, có thể tăng 30-40 lần so với bình thường, đạt cực đại sau 20 - 30 h và có thể duy trì từ 48 - 72h. Amylase tăng cao trong viêm tụy tiến triển, thường tăng cao ở giai đoạn đầu, giảm dần ở các giai đoạn sau.
Hoạt độ amylase huyết tương tăng cao (trên 1000 U/l) được coi như dấu hiệu của viêm tụy cấp. Hoạt độ cao tương tự có thể gặp trong tắc nghẽn ống dẫn tụy. Nó có xu hướng giảm sau vài ngày ở hơn 10% bệnh nhân viêm tụy cấp. Đặc biệt, khi quá 2 ngày sau các triệu chứng khởi phát có thể gặp giá trị bình thường, thậm chí ngay cả khi chết do viêm tụy cấp. Các giá trị amylase huyết tương bình thường hay gặp trong viêm tụy cấp có liên quan đến rượu. Ngoài ra, amylase cũng có thể bình thường trong viêm tụy mạn tái phát và các bệnh nhân tăng triglycerid. Hoạt độ Amylase ít thay đổi trong viêm tụy mạn không tiến triển.
Amylase huyết tương tăng từ 7 - 10 ngày sẽ gợi ý một ung thư tụy kết hợp hay nang giả tụy.
** Amylase nước tiểu:*
Tăng amylase trong nước tiểu cũng phản ánh sự thay đổi amylase huyết tương trong khoảng thời gian sau 6 - 10h, thỉnh thoảng mức độ tăng amylase nước tiểu cao hơn và kéo dài hơn

amylase huyết tương. Hoạt độ enzym 24h có thể bình thường, thậm chí ngay cả khi lấy mẫu xét nghiệm từng giờ cho giá trị tăng. Hoạt độ amylase nước tiểu ở từng giờ có thể có hữu ích, tăng hơn 74U/l/1h.

** Định lượng nồng độ glucose máu:*

Glucose máu tăng cao, glucose niệu dương tính (+). Nguyên nhân là do trong viêm tụy cấp làm thiếu hụt insulin, do đó làm tăng đường máu và có glucose niệu.

** Xác định hàm lượng canxi toàn phần:*

Bình thường canxi TP = 2,0 – 2,5 mmol/l.

Trong viêm tụy cấp: canxi TP giảm trong một số trường hợp viêm tụy cấp từ 1- 9 ngày sau khởi phát. Việc giảm này luôn luôn xảy ra khi hoạt độ amylase và lipase trở về bình thường. Canxi giảm do lipase tụy tác dụng, các acid béo được giải phóng và kết hợp với canxi tạo nên dạng như xà phòng canxi.

Ngoài các xét nghiệm trên nếu có điều kiện trang bị máy, hoá chất có thể làm 2 xét nghiêm sau:

** Lipase máu:*

Xét nghiệm lipase máu nhạy hơn amylase. Nó tăng chậm hơn nhưng mức tăng dài hơn.

+ Tăng bệnh lý:

- Viêm tụy cấp sau 3 ngày, lipase vẫn có thể tăng trong khi amylase lại giảm nhanh chóng.
- Viêm tụy mạn: mức tăng lipase ít hơn nhưng xét nghiệm này có tác dụng theo dõi, kiểm tra.

+ Giảm bệnh lý:

- *Lipase giảm mạnh ở bệnh tụy mạn tính.*

** Xác định tỷ số độ thanh lọc amylase/creatinin:*

Hiện nay độ thanh lọc được chú ý như một phương pháp hiện đại để xác định chức năng thận có bình thường hay không. Phương pháp này vừa cho biết mức độ tổn thương, vừa cho biết chức năng lọc của cầu thận, chức năng bài tiết và tái hấp thu của tế bào ống thận.

Bình thường màng lọc cầu thận chỉ cho một lượng ít amylase qua và đào thải theo nước tiểu. Khi có tổn thương thận, amylase được lọc qua màng lọc cầu thận và đào thải ra nước tiểu nhiều hơn. Một số nghiên cứu gần đây cho rằng, độ thanh thải Amylase/Creatinin (ACR) phản ánh tốt hơn sự tăng amylase máu, nhất là khi xét nghiệm hoạt độ amylase máu vẫn bình thường. Các tác giả cho rằng, tỷ số độ thanh thải Amylase/Creatinin hỗ trợ cho chẩn đoán viêm tụy cấp.

Tỷ số độ thanh thải Amylase/Creatinin được tính theo công thức sau:

$$ACR = \frac{Ca}{Cc} = \frac{Ua \times Pc}{Pa \times Uc} \times 100\%$$

Trong đó:

ACR: Độ thanh thải Amylase/Creatinin (%).

Ca : Độ thanh thải amylase.

Cc : Độ thanh thải creatinin.

Ua : Hoạt độ amylase nước tiểu.

Pa : Hoạt độ amylase máu (trung bình cộng hoạt độ amylase máu đo ở thời điểm đầu và cuối thời điểm 24h)

Uc : Nồng độ creatinin nước tiểu

Pc : Nồng độ creatinin máu (là trung bình cộng nồng độ creatinin máu đo ở thời điểm đầu và cuối 24h).

+ Bình thường:

Tỷ số độ thanh thải Amylase/Creatinin (ACR) < 5%.

+ Bệnh lý: Tỷ số ACR > 5% gặp trong viêm tụy cấp (có khi ACR > 10%).

Bệnh nhân viêm tụy cấp thường có độ thanh thải ACR lớn hơn giá trị bình thương 4 - 5 lần. Tỷ số độ thanh thải Amylase/Creatinin cùng với hoạt độ amylase niệu có giá trị chẩn đoán cao khi bệnh nhân viêm tụy cấp đến muộn.

* Bilirubin huyết tương:

Có thể tăng khi viêm tụy cấp có nguồn gốc từ ống mật, nhưng lại bình thường trong viêm tụy do rượu.

* ALP, GOT, GPT huyết tương:

Có thể tăng song song với bilirubin huyết tương hơn là với amylase, lipase hay nồng độ cacxi máu.

Hiện nay, thông thường ở các bệnh viện, để chẩn đoán viêm tụy cấp, người ta thường làm các xét nghiệm sau:

- Xác định hoạt độ amylase trong máu và nước tiểu.
- Định lượng glucose trong máu và nước tiểu.
- Các chất điện giải trong huyết tương.
- Nước tiểu: 10 chỉ tiêu.

2.3.2. Bệnh mạn tính tuyến tụy (viêm tụy mạn, u tuyến tụy)

- Amylase dịch tiêu hóa tăng cao so với bình thường, chiếm tới 80% trong số bệnh nhân viêm tuỵ mạn.
- Cả amylase và lipase máu tăng ở 10% bệnh nhân viêm tụy mạn.
- I131 không bình thường ở 1/3 bệnh nhân viêm tụy mạn.
- Nghiệm pháp dung nạp đường máu không bình thường ở 25% bệnh nhân viêm tụy mạn.

2.3.3. Nang giả tụy

- Bilirubin trực tiếp huyết tương tăng hơn hai lần so với bình thường (>34,2(mol/l) ở 10% bệnh nhân.
- ALP huyết tương tăng cao ở khoảng 10% bệnh nhân.
- Glucose máu tăng ở khoảng 10% bệnh nhân.
- Các dấu hiệu sớm về cận lâm sàng của viêm tụy cấp được biểu hiện (dấu hiệu này thoảng qua và không thể nhận biết ở 1/3 bệnh nhân).

PHỤ LỤC 6. ĐƠN VỊ SI DÙNG TRONG Y HỌC

Năm 1957, Hội nghị Quốc tế về đo lường đã thống nhất quy định đơn vị đo lường quốc tế SI (Systeme international). Đó là các đơn vị cơ bản: mét (m), ampe (a), candela (cd), kilogam (kg), giây (s). Năm 1971, Hội nghị của Liên Đoàn Hóa học lâm sàng quốc tế đã qui định đơn vị SI thứ 7 về đơn vị mới biểu thị kết quả xét nghiệm, khắc phục tình trạng nhiều đơn vị khác nhau, khó chuyển đổi, chưa khoa học.
Trước kia, ở một số địa phương nước ta vẫn còn đang dùng các đơn vị chưa đúng với hệ thống đơn vị SI để ghi kết quả các xét nghiệm hóa sinh. Hiện nay, các xét nghiệm được Hội Hóa sinh-Y-Dược Việt Nam, Bộ Y tế thống nhất dùng đơn vị Quốc tế (SI) để ghi kết quả các xét nghiệm hóa sinh. Để phục vụ cho quá trình học tập, tham khảo tài liệu và thực hiện thống nhất trong các bệnh viện, các thầy thuốc cần biết các đơn vị quốc tế (SI) đang dùng để viết các kết quả xét nghiệm. Dưới đây là các đơn vị SI dùng cho các xét nghiệm hóa sinh lâm sàng.

1. Đơn vị lượng chất

Đơn vị lượng chất là những đơn vị dùng để biểu thị kết quả phân tích những hỗn hợp phân tử giống nhau và khối lượng phân tử xác định.
Đơn cơ sở của đơn vị lượng chất là mol.
Mol (mol) là lượng chất của một hệ thống gồm một số thực thể cơ bản, bằng số nguyên tử có trong 0,012 kg carbon 12. Khi dùng mol phải xác định cụ thể thực thể là nguyên tử, phân tử, ion, điện tử, hạt khác hoặc những nhóm riêng của hạt đó. Một số đơn vị lượng chất thường dùng là:
1 mol (mol) = 1 phân tử gam
Ngoài đơn vị cơ bản, người ta còn dùng các đơn vị dẫn xuất là các ước số của đơn vị cơ bản, như:
Millimol (mmol) = 10-3 mol
Micromol ((mol) = 10-6 mol
Nanomol (nmol) = 10-9 mol
Picromol (pmol) = 10-12 mol

2. Đơn vị khối lượng

Đơn vị khối lượng là những đơn vị dùng để biểu thị kết quả phân tích những hỗn hợp phân tử có khối lượng phân tử thay đổi hoặc chưa được xác định. Ví dụ: protein nước tiểu 24 h = 90 mg.
Đơn vị cơ sở khối lượng là kilogam và các ước số của chúng.

Gam (g) = 10-3 kg
Milligam = 10-3 g
Microgam ((g) = 10-6 g
Nanogam (ng) = 10-9 g

3. Đơn vị nồng độ

Trước đây, trong hoá sinh y học người ta dùng nhiều đơn vị khác nhau để biểu thị các loại nồng độ: g/l, mg/l, mEq/l, mol/l... Do đó, đại lượng nồng độ cần phải hiểu chính xác, thống nhất.
Trong SI có 2 loại biểu thị nồng độ: đơn vị nồng độ lượng chất và đơn vị nồng độ khối lượng.

3.1. Nồng độ lượng chất

Nồng độ lượng chất dùng để biểu thị nồng độ của các chất tan mà có KLPT đã xác định.
Một số nồng độ lượng chất thường dùng là mol/l, mmol/l, (mol/l, nmol/l.
Ví dụ: Nồng độ glucose huyết tương là 5,5 mmol/l.

3.2. Nồng độ khối lượng

Đơn vị nồng độ khối lượng để biểu thị nồng độ của chất tan mà có KLPT thay đổi hay chưa xác định.
Một số đơn vị nồng độ khối lượng thường được sử dụng là: g/l, mg/l, (g/l, ng/l.
Ví dụ: Protein toàn phần huyết thanh là 72 g/l; Lipid toàn phần huyết thanh là 6 - 8g/l.
+ Chú ý:
- Cách chuyển đổi từ nồng độ khối lượng sang nồng độ lượng chất như sau:

$$\text{Nồng độ lượng chất} = \frac{\text{Nồng độ khối lượng}}{\text{KLPT (hoặc KLNT)}}$$

Trong đó: - KLPT là khối lượng phân tử.
- KLNT là khối lượng nguyên tử.

Ví dụ: Nồng độ glucose máu bình thường là 4,4 - 6,1 mmol/l.
Glucose = 0,8 (g/l)/ 180,16 = 0,0044 mol/l hay = 4,4 mmol/l.
Glucose = 1,1 (g/l)/ 180,16 = 0,0061 mol/l hay = 6,1 mmol/l.
- Cách chuyển từ nồng độ đương lượng sang nồng độ lượng chất như sau:

Nồng độ đương lượng

Nồng độ lượng chất = ----------
Hoá trị

Ví dụ: Nồng độ chất điện giải huyết thanh bình thường như:

Na+ huyết thanh = 140 mEq/1 = 140 mmol/l

Ca++ = 4,5 mEq/2 = 2,25 mmol/l.

4. Đơn vị thể tích

Trong hệ thống SI, đơn vị thể tích cơ bản là mét khối (m3), ngoài ra còn dùng các đơn vị ước số của nó, gồm:

Lit (l) = 1dm3

Decilit (dl) = 10- 2 l

Millilit (ml) = 10-3 l

Microlit ((l) = 10-6 l

Nanolit (nl) = 10-9 l

Picrolit (pl) = 10-12 l

Femtolit (fl) = 10-15 l

5. Đơn vị đo độ dài

Đơn vị cơ sở đo độ dài là met (m), ngoài ra còn thường dùng là:

1 cm (centimet) = 10-2 m

1 mm (milimet) = 10-3 m

1 (m (micromet) = 10-6 m

1 nm (nanomet) = 10-9 m

1 AO (angstrom) = 10-10 m

6. Đơn vị đo thời gian

Trong hệ thống đơn vị SI, đơn vị cơ sở đo thời gian là giây (s), ngoài ra còn dùng một số đơn vị như sau:

Giây (s)

Phút (min) = 60 s

Giờ (h) = 60 min = 3600 s

Ngày (d) = 24 h = 86.400 s

7. Đơn vị hoạt độ enzym

- Trước đây, đơn vị hoạt độ enzym (đơn vị quốc tế cũ) là U (unit). Hiện nay theo hệ thống SI, đơn vị hoạt độ enzym là Katal (Kat).

"Đơn vị quốc tế" (U): là "Lượng enzym xúc tác biến đổi 1(mol cơ chất (S) trong 1 phút và trong những điều kiện nhất định"

1U = 1 (mol/min

- Đơn vị mới: Katal (Kat): là "Lư ợng enzym xúc tác biến đổi 1 mol cơ chất (S) trong 1 giây và trong những điều kiện nhất định".

1 Kat = 1 mol/s

Ngoài ra, có các ước số của nó (Kat (10-6Kat), nKat (10-9Kat).

Hiện nay, ở nước ta, đơn vị SI (Katal) ít đ ược dùng, do thói quen nên vẫn dùng đơn vị U/l.

U/l là hoạt độ enzym có trong một lít huyết tương phân huỷ hết 1 (mol cơ chất trong một phút ở điều kiện tối ưu (nhiệt độ 37OC và pH tối thích).

- Có thể biến đổi U/l và Kat theo công thức sau:

(16,67

U/l ---------- nKat

(0,06

Ví dụ: S.phosphatase kiềm 50 U/l = 50 u/l x 16,67 = 883,5 nKat/l.

TÀI LIỆU TRA CỨU

BÁCH KHOA Y HỌC 2010

A. TIẾNG VIỆT

1. *Từ Điển Bách Khoa Y Học Anh Việt – Gs.Ngô Gia Hy – Nxbyh 2008*
2. *Bách Khoa Thư Bệnh Học – Trung Tâm Biên Soạn Từ Điển Bách Khoa Việt Nam 2001*
3. *Bệnh Học , Triệu Chứng Học Ngoại Khoa : Đại Học Y Hà Nội, Đại Học Y Dược Huế, Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, Đại Học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch, Học Viện Quân Y,...*

4. *Bệnh Học, Triệu Chứng Học Nội Khoa Của Các Trường Đại Học Y Hà Nội, Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, Đại Học Y Dược Huế*

5. *Sinh Lý Học - Ts. Nguyễn Hữu Mô - Nxbyh 2006*

6. *Bài Giảng Sinh Lý Bệnh Học – Bộ Môn Sinh Lý Trường Đại Học Y Hà Nội*

7. *Bài Giảng Miễn Dịch-Dị Ứng Lâm Sàng – Bộ Môn Nội Đại Học Y Hà Nội*

8. *Bài Giảng Nhãn Khoa 2008 - Đại Học Y Hà Nội*

9. *, Bài Giảng Răng Hàm Mặt - Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, Đại Học Y Hà Nội*

10. *Bài Giảng Tai Mũi Họng - Bộ Môn Tai Mũi Họng - Đhyhn*

11. *Bệnh Học Truyền Nhiễm - Đại Học Y Hà Nội*

12. *Sản Phụ Khoa - Đh Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, Đh Y Hà Nội, Đh Y Dược Huế, Bộ Y Tế*

13. *Chẩn Đoán Và Điều Trị Bệnh Trẻ Em - Gs.Ts.Nguyễn Công Khanh*

14. *Nhi Khoa - Bộ Môn Nhi Trường Đhyhn*

15. *Bài Giảng Ung Thư - Đh Y Hà Nội 2008*

16. *Dược Lý Học Lâm Sàng - Đhydtphcm, Đhyhn*

17. *Bệnh Học Lao 2008 - Đhyhn*

18. *Y Học Cổ Truyền - Đh Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, Đh Y Hà Nội*

19. *Từ Điển Đông Y , Yhoccotruyen - Bác Sĩ Hoàng Duy Tân*

20. *Bệnh Học Ngoại, Cấp Cứu Ngoại Khoa Về Bụng - Gs.Ts.Nguyễn Đức Ninh*

21. *Sổ Tay Thầy Thuốc Thực Hành - Nhiều Tác Giả - 2 Tập - Nxbyh 2007*

22. *Từ Điển Y Học Anh -Việt 2008 . Phạm Ngọc Trí - Nxbyh 2007*

23. *Từ Điển Sử Dụng Thuốc - Gs.Ts. Nguyễn Công Hùng*

24. *Mims, Vedal Việt Nam 2008*

25. *Y Học Thực Hành - Tổng Hội Y Dược Học Việt Nam*

26. *Tạp Chí Y Học Lâm Sàng - Bệnh Viện Bạch Mai*

27. *Harrison - Nguyên Lý Y Học Nội Khoa - Bản Dịch Ấn Bản Thứ 16-Nxbyh*

28. *Các Trang Web, Diễn Đàn : Benhhoc.Com, Ngoaikhoathuchanh.Info, Yhocquany.Com, Bacsi.Com , Suckhoe360.Com, Bacsi24h.Com, Bacsigiadinh.Com, Suckhoecongdong.Com, Ykhoanet.Com, Cimsi.Org.Vn, Bvnhitrunguong.Org.Vn, ...*

B. English Resources

1. *Harrison's Principles Of Internal Medicine - 17th Edition - Mcgraw Hill*
2. *Outline Of Clinical Medicine 2010 - Skyscape Inc . Accessmedicine Inc*
3. *5- Minute Clinical Consult 2010,2011 - Lippincott William & Wilkin - Skyscape Inc*
4. *Current Diagnosis And Treatment 2010 - Skyscape Inc*
5. *Rapid Medicine 2008 Editon - Skyscape Inc*
6. *Antibiotics Essential - C&J - 2009 Edition*
7. *Tarascon Pharmacopedia 2009 Premium Version For Pda - Usbmis Inc*
8. *5 Minute Cardiology Consult 2008 - Aha - Skyscape Inc*
9. *5 Minute Emergency Consult 2010 - Skyscape Inc*
10. *5 Minute Obstetrics And Gynecology Consult 2009 - Skyscape Inc*
11. *A2zdrugs - 2010 Edition - Skyscape Inc*
12. *Abc Dermatology 2008 Edition - Skyscape Inc*
13. *Acute Medicine - Oxford University Of Medicine - 2006*
14. *Archimerdes 360 - Skyscape Inc*
15. *Current Obsstetric And Gynecology Diagnosis And Treatment 2009*
16. *Evidence Based Medicine - Database Update 2010*
17. *Essential Of Diagnosis And Treatment 2009*
18. *Ez Ecg 2010*

19. *William Textbook Of Hematology 2010 Edition - 8th Skyscape Inc*

20. *Hospital Medicine - 2007 Edition - Skyscape Inc*

21. *Handbook Of Diagnostic Test - W&M . Skyscape 2010*

22. *Blackwell Medicine 2009 Edition*

23. *Labs360 - Skyscape Inc 2010*

24. *Current Medicine Consult 2009*

25. *Medicine Recall 2009 - Skyscape Inc*

26. *Merk Manual Of Medicine - 2008*

27. *Stedman Medical Dictionary 2010 28th Edition - Skyscape Inc*

28. *Pocket Anatomy And Physiology 2010 - Skyscape Inc*

29. *Guide To Health Assessment - Oxford Medical University 2008*

30. *Will Eye Manual - Masssachuset Medical University*

31. *Washington Manual Of Medical Therapaetics 2010 Edition Skyscape Inc*

32. *Current Surgery Consult 2009 Skyscape Inc*

33. *Surgery Consult - Skyscape Inc*

34. *Handbook Of Paediatrics - John Hoppkin Institude*

35. *Websites : Webmd.Com, Emedicine.Com, Wrongdiagnosis.Com Medicinenet.Com,About.Com, Bbc.Com/Health,...*

36. *And Others Resources...*

----------*----------*----------

--*--*--

Đời người như đời sông, như cuộc sống hòa tan vào thời gian. Luôn luôn trôi đi nhưng không ngừng đổi mới, mãi mãi biến chuyển nhưng muôn đời vẫn thế. Tất cả sông rồi sẽ trôi về biển, từ biển bao la lại rót vào những dòng sông mênh mông tràn đầy. Mạch luân lưu không ngưng nghỉ ấy chính là cuộc sống . Sẽ không bao giờ có cái chết, vì nơi tận cùng cũng là khởi thủy cho những mầm sống mới .

NANCY CATO – ALL THE RIVER RUN

HẾT.