

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

---

**BÙI THỊ QUYÊN**

**HÌNH THÁI VÀ CHỨC NĂNG THẤT TRÁI Ở BỆNH  
NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP2 CÓ TĂNG HUYẾT  
ÁP TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TRUNG ƯƠNG  
THÁI NGUYÊN**

**Chuyên ngành: Nội khoa**

*Thái Nguyên - 2012*

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh nội tiết và rối loạn chuyển hóa phổ biến nhất ở nhiều nước, là một thách thức đối với hệ thống chăm sóc sức khỏe trên toàn thế giới. Bệnh ĐTĐ là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ tư hoặc thứ năm ở các nước phát triển, bệnh cũng được xem là đại dịch ở các nước đang phát triển. Theo tổ chức Y tế Thế giới, năm 2002 có 200 triệu người bị ĐTĐ, đến năm 2010 đã tăng lên 246 triệu người và dự đoán đến năm 2025 số bệnh nhân ĐTĐ trên toàn thế giới vào khoảng 300- 330 triệu, trong đó trên 90% là ĐTĐ typ 2. Việt Nam là nước được xếp vào hàng những quốc gia có tỷ lệ gia tăng bệnh ĐTĐ cao nhất thế giới [31].

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán cũng như điều trị bệnh song tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ tử vong và tàn phế vẫn còn cao, nguyên nhân hàng đầu vẫn là các biến chứng về tim mạch, có đến 75% các trường hợp tử vong ở bệnh nhân ĐTĐ là do các biến chứng tim mạch [1]. Biến chứng tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ tương đối đa dạng và phức tạp, trên 50% bệnh nhân ĐTĐ có biến chứng tim mạch ngay từ lần đầu phát hiện bệnh, nghĩa là biến chứng tim mạch tiến triển một cách thầm lặng trong nhiều năm trước khi có biểu hiện lâm sàng. Đặc biệt, trên nền bệnh ĐTĐ mà có kèm tăng huyết áp (THA) thì càng làm gia tăng các biến chứng tim mạch. ĐTĐ và THA là hai bệnh lý bề ngoài có vẻ khác biệt nhưng thực tế thường xảy ra trên cùng bệnh nhân ĐTĐ, đặc biệt ĐTĐ typ 2. Những nghiên cứu mới nhất về ĐTĐ và các yếu tố nguy cơ cho thấy số người ĐTĐ kèm theo có tăng huyết áp lên tới 77,8% [79], sự gia tăng huyết áp ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 thật sự là một yếu tố nguy cơ đặc biệt đưa đến suy tim, có thể coi THA là một yếu tố nguy cơ cao gây tai biến tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ. Theo nghiên cứu Whitehall thực hiện tại Anh

trên đối tượng bệnh nhân ĐTD được theo dõi trong vòng 10 năm, nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch ở bệnh nhân ĐTD có THA tăng gấp 2 lần bệnh nhân ĐTD không THA [81]. Trong đó suy chức năng tâm trương thường xuất hiện trước, thậm chí ngay cả giai đoạn bệnh chưa có triệu chứng lâm sàng trong khi chức năng tâm thu vẫn còn bình thường. Do vậy, việc đánh giá hình thái và chức năng tim ở bệnh nhân ĐTD có THA là rất cần thiết giúp cho người thầy thuốc có thể đánh giá giai đoạn bệnh, tiên lượng được tiến triển của bệnh và có thái độ điều trị thích hợp. Hiện nay, với sự phát triển mạnh mẽ của khoa học kỹ thuật về chẩn đoán hình ảnh có nhiều phương pháp để khảo sát hình thái và chức năng thất trái như thông tim, chụp buồng tim, xạ hình cơ tim..., tuy nhiên siêu âm tim đã trở thành phương pháp thăm dò có ưu thế vì đây là kỹ thuật không xâm nhập, có độ chính xác cao, chi phí thấp, dễ thực hiện và có thể lặp lại nhiều lần.

Ở Việt Nam đã có một số nghiên cứu về hình thái và chức năng thất trái ở bệnh nhân ĐTD, tuy nhiên còn ít các nghiên cứu chi tiết về hình thái và chức năng thất trái của bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có THA. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này với 2 mục tiêu sau:

**1. Đánh giá hình thái và chức năng thất trái ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có tăng huyết áp.**

**2. Phân tích mối tương quan giữa chức năng thất trái với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở các bệnh nhân trên.**

## Chương 1

# TỔNG QUAN

### 1.1. Đái tháo đường

#### 1.1.1. Định nghĩa

Hiện nay thế giới đang công nhận định nghĩa theo Ủy ban chẩn đoán và phân loại bệnh đái tháo đường Hoa Kỳ: "Đái tháo đường là một nhóm các bệnh chuyển hoá có đặc điểm là tăng glucose máu, hậu quả của sự thiếu hụt bài tiết insulin, khiếm khuyết trong hoạt động của insulin hoặc cả hai. Tăng glucose máu mạn tính thường kết hợp với sự huỷ hoại, sự rối loạn chức năng và sự suy yếu chức năng của nhiều cơ quan đặc biệt là mắt, thận, thần kinh, tim và mạch máu".

#### 1.1.2. Chẩn đoán đái tháo đường

Tổ chức y tế thế giới WHO đã đưa ra tiêu chuẩn để giúp chẩn đoán đái tháo đường (1965 - 1979 - 1980 - 1985). Hiện nay tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh đái tháo đường, được hiệp hội Đái tháo đường Mỹ kiến nghị vào năm 1997 được các nhóm chuyên gia về bệnh Đái tháo đường công nhận và năm 1998, tuyên bố áp dụng năm 1999, có ít nhất một trong ba tiêu chí:

- Glucose huyết tương lúc đói  $\geq 7,0$  mmol/lít (126mg/dl) sau 2 lần xét nghiệm.
- Glucose huyết tương bất kỳ thời điểm nào  $\geq 11,1$  mmol/lít (200mg/dl) kèm theo triệu chứng tiểu nhiều, uống nhiều, sụt cân.
- Glucose huyết tương 2 giờ sau uống 75g glucose  $\geq 11,1$  mmol/l (200mg/dl).

Ngoài tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTD của WHO năm 1998 dựa vào glucose máu, Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) đề nghị đưa thêm tiêu chuẩn chẩn đoán dựa vào HbA1c. Người bệnh ĐTD có tăng glucose máu (như tiêu chuẩn của WHO) và HbA1c  $\geq 6,5\%$  [25],[34].

### ***1.1.3. Cơ chế bệnh sinh Đái tháo đường typ 2***

ĐTĐ typ 2 là một bệnh không đồng nhất, không phải là một bệnh duy nhất mà là một tập hợp các hội chứng khác nhau. Bệnh căn do nhiều yếu tố gây nên. Tình trạng kháng insulin có thể thấy được ở hầu hết các đối tượng bị ĐTĐ typ 2 và tăng đường huyết xảy ra khi khả năng bài xuất insulin của các tế bào beta của tụy không đáp ứng thoả đáng nhu cầu chuyển hoá. Tình trạng kháng insulin được cho là vẫn tương đối ổn định ở những người trưởng thành không có tình trạng lên cân. Bên cạnh đó, tình trạng thiếu hụt insulin điển hình sẽ xảy ra sau một giai đoạn tăng insulin máu nhằm để bù trừ cho tình trạng kháng insulin. Giảm đáp ứng của insulin đối với một kích thích carbohydrat có thể thấy được ở các đối tượng bị rối loạn dung nạp glucose (IGT) hoặc rối loạn đường máu lúc đói (IFG), nhưng trở nên nổi trội hơn khi bệnh ĐTĐ xuất hiện. Kháng insulin và giảm tiết insulin tương tác lẫn nhau trong quá trình phát triển bệnh. Cuối cùng, suy tế bào beta tiến triển xảy ra trong suốt cuộc đời của hầu hết các đối tượng bị ĐTĐ typ 2, dẫn đến biểu hiện tiến triển của bệnh và theo thời gian bệnh nhân sẽ cần phải điều trị phối hợp thêm, thậm chí có thể bao gồm cả điều trị bồi phụ insulin [66].

Yếu tố di truyền được quy kết có vai trò đóng góp gây tình trạng kháng insulin nhưng có lẽ chỉ giải thích cho 50% rối loạn chuyển hoá. Béo phì, nhất là béo bụng (tăng mỡ tạng), tuổi cao và không hoạt động thể lực tham gia vào một cách có ý nghĩa vào tình trạng kháng insulin và theo các nghiên cứu dịch tễ học, đây cũng là các yếu tố được kết hợp với tăng tần suất mắc mới đối với ĐTĐ typ 2. Kháng insulin máu xảy ra khi các tế bào của mô đích không đáp ứng hoặc bản thân các tế bào này chống lại sự tăng insulin máu. Ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2, insulin không thực hiện được những tác động của mình như người bình thường. Kháng insulin được nghiên cứu ở 2 cơ quan nhiều là gan và cơ. Chuyển hoá glucose trong tổ chức cơ kém vì không tổng hợp được glycogen

từ glucose và rối loạn quá trình oxy hoá glucose trong các tế bào cơ. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh có mối tương quan giữa tăng mỡ ở gan với mức độ kháng insulin. Nồng độ các acid béo và triglycerid trong cơ cũng tăng cao ở người béo phì và bệnh nhân ĐTĐ.

Trước khi bệnh ĐTĐ khởi phát, các đối tượng có tình trạng kháng insulin thường có tăng nồng độ insulin và C- peptid để đáp ứng gia tăng nhu cầu chuyển hoá của cơ thể. Tình trạng thiếu hụt insulin tương đối so với nhu cầu được đòi hỏi để bù trừ cho tình trạng kháng insulin dẫn tới tăng đường huyết và chẩn đoán bệnh ĐTĐ typ 2. Khiếm khuyết khởi đầu trong tiết insulin là tình trạng mất phóng thích insulin pha đầu và mất dạng tiết giao động của insulin. Mối liên hệ lâm sàng của các khiếm khuyết sớm nói lên tình trạng tăng đường huyết sau ăn. Suy giảm bài tiết insulin thêm nữa dẫn tới tình trạng ức chế không thoả đáng sản xuất glucose của gan và được biểu hiện trên lâm sàng bằng tình trạng tăng đường huyết lúc đói. Tăng đường huyết tham gia vào quá trình gây suy giảm chức năng tế bào beta và làm tình trạng thiếu hụt insulin tồi đi- một hiện tượng được biết dưới tên gọi “ngộ độc glucose” (glucose toxicity). Tăng mạn tính các acid béo tự do- một đặc trưng khác của ĐTĐ typ 2, có thể góp phần làm giảm tiết insulin và gây hiện tượng chết tế bào đảo tụy theo chương trình. Các thay đổi mô bệnh học trong tụy đảo Langerhans ở bệnh nhân bị ĐTĐ typ 2 lâu ngày bao gồm tình trạng tích tụ amyloid và giảm số lượng các tế bào beta sản xuất insulin. Các dữ liệu theo dõi dọc từ nghiên cứu tiền cứu bệnh ĐTĐ tại Anh ( UK Prospective Diabetes Study) gợi ý mất khả năng tiết insulin theo thời gian là điều thường gặp trong ĐTĐ typ 2.

Hiệp hội ĐTĐ Mỹ (ADA) phân ra một nhóm không đồng nhất các rối loạn tăng đường huyết như: “các loại đặc biệt khác của đái tháo đường” (“Other specific types of diabetes”). Thường gặp nhất của nhóm rối loạn này

là các thể ĐTĐ do thuốc hoặc hoá chất gây nên. Các tác nhân gây bệnh điển hình bao gồm glucocorticoid, acid nicotinic, thiazid, thuốc chủ vận beta-adrenergic, các thuốc chống loạn thần không điển hình thế hệ mới và một số thuốc chống retrovirus. Tăng đường huyết có thể tương đối nhẹ hoặc rất nặng khi tiến hành điều trị này. Bệnh lý tụy có thể gây tình trạng suy giảm insulin một phần hoặc hoàn toàn. Các bệnh nhân bị nhiễm thiết huyết tố hoặc xơ hoá thành nang giai đoạn tiến triển nặng có thể được biểu hiện bằng tăng đường huyết không có nhiễm xê-tôn. Viêm tụy cắt bỏ tuyến tụy, u tân sinh tụy hoặc bệnh tụy xơ do sỏi có thể gây suy giảm insulin và có thể cần điều trị insulin sớm trong tiến triển của bệnh lý nền.

ĐTĐ là một đặc điểm của một loạt các rối loạn di truyền. Các bệnh nhân bị hội chứng Down, hội chứng Prader- Willi và một số rối loạn di truyền khác có thể xuất hiện ĐTĐ như hậu quả của tình trạng béo phì. Tăng đường huyết loại không có nhiễm xê-tôn từ nhẹ tới vừa được biểu hiện ở người lớn trẻ tuổi có tiền sử gia đình gợi ý dạng di truyền theo tính trội có thể biểu hiện thể ĐTĐ gen đơn. Các trường hợp này được dành cho thể ĐTĐ có tên MODY ( maturity- onset diabetes in the young). Xét nghiệm di truyền có thể cho thấy có tới 6 khuyết tật gen được biểu hiện. Tình trạng béo phì và kháng insulin không phải là các đặc điểm đặc trưng của thể MODY.

Các thể ĐTĐ hiếm gặp khác được biểu hiện ở tuổi trưởng thành bao gồm khuyết tật gen ty lạp thể và các khuyết tật trong phân tử insulin hoặc thụ thể insulin ( kháng insulin typ A) [48],[66].

## **1.2. Đái tháo đường và tăng huyết áp**

Đái tháo đường và tăng huyết áp là hai bệnh lý bề ngoài có vẻ khác biệt nhưng thực tế thường xảy ra trên cùng bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt đái tháo đường týp 2. Trên lâm sàng khó phân biệt bệnh nguyên tăng huyết áp ở bệnh nhân ĐTĐ. Phối hợp ĐTĐ và tăng huyết áp làm tăng nguy cơ biến

chứng và tử vong tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ. Theo nghiên cứu ở Anh theo dõi trong vòng 10 năm, nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ có tăng huyết áp tăng gấp đôi bệnh nhân ĐTĐ không tăng huyết áp[72].

- Xác định tăng huyết áp ở bệnh nhân ĐTĐ:

Theo Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2009 xác định tăng huyết áp ở bệnh nhân ĐTĐ là  $\geq 130/80$  mmHg.

Do tầm quan trọng của chỉ số huyết áp đối với bệnh nhân ĐTĐ vì thế khi đánh giá tăng huyết áp ở bệnh nhân ĐTĐ cần tuân thủ theo một số quy định:

- + Sử dụng máy huyết áp thủy ngân.
- + Thực hiện đo huyết áp ít nhất 2 lần.
- + Bệnh nhân được nghỉ ngơi ít nhất 5 phút trước khi đo huyết áp.
- + Đo huyết áp tư thế để phát hiện hạ huyết áp tư thế.
- + Cần loại trừ tăng huyết áp phản ứng như tăng huyết áp do áo choàng trắng, do tác dụng của thuốc điều trị ĐTĐ (insulin, sunfonylurea), tai biến tim mạch, do stress...
- + Nếu có điều kiện có thể theo dõi huyết áp 24 giờ (Holter huyết áp 24 giờ).
- + Siêu âm Doppler động mạch hai chi dưới, động mạch cảnh.
- + Siêu âm tim
- + Microalbumin niệu.
- + Soi đáy mắt.
- + Đo chỉ số huyết áp tâm thu còn gọi là chỉ số huyết áp cổ chân/ cánh tay (ABI)[41].

### ***1.2.1. Đặc điểm động học và chuyển hoá trong tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường***

So với bệnh nhân không ĐTĐ, THA ở bệnh nhân ĐTĐ những đặc điểm bao gồm tăng nhạy cảm muối, mất đi khoảng trũng huyết áp và nhịp tim sinh



lý về đêm, gia tăng thải protein niệu, hạ huyết áp tư thế và tăng huyết áp tâm thu đơn độc.

\* Mất khoảng trống huyết áp về đêm

- Người không THA và phần lớn bệnh nhân THA có một sự thay đổi huyết áp và tần số tim 24 giờ qua khảo sát monitoring. Diễn hình trị số huyết áp tăng cao nhất khi thức dậy và thấp nhất khi ngủ.

- Khoảng trống huyết áp khi trị số huyết áp giảm 10-15%. Bệnh nhân được gọi là mất khoảng trống huyết áp khi trị số huyết áp ban đêm khi ngủ giảm < 10% so với trị số huyết áp ban ngày.

Bệnh nhân ĐTĐ và bệnh nhân có hội chứng chuyển hoá tim (cardiometabolic syndrome) có sự mất khoảng trống huyết áp khi theo dõi monitoring trong 24 giờ.

Điều này hết sức quan trọng bệnh nhân này do gia tăng nguy cơ đột tử và bệnh nhồi máu cơ tim. Ngoài ra khi đo huyết áp lưu động ghi nhận phì đại thất trái và tăng thải protein niệu là biến chứng cơ quan đích đối với THA. Khoảng 30% bệnh nhân nhồi máu cơ tim và 50% bệnh nhân đột quỵ xảy ra trong khoảng thời gian 6 giờ sáng đến 12 giờ trưa. Đây là một điều quan trọng trong chiến lược lựa chọn thuốc.

\* Tăng thể tích máu và nhạy cảm với chất muối

Rối loạn cân bằng muối và thể tích dịch ngoại bào là những hậu quả không đồng nhất của THA. Tần suất về ĐTĐ và nhạy cảm muối cũng tăng theo tuổi. Vì thế giảm lượng muối đưa vào thường đi kèm với giảm chế độ tiết thực khác như giảm chất béo, tăng lượng lali rất quan trọng trên đối tượng này.

\* Microalbumin niệu

Trong ĐTĐ typ 2 tình trạng xuất hiện microalbumin niệu thường phối hợp với kháng insulin, nhạy cảm muối, mất khoảng trống huyết áp về đêm và với các cấu thành của hội chứng chuyển hoá. THA tâm thu là yếu tố quan trọng

tiến triển microalbumin niệu. Thêm vào đó có sự gia tăng minh chứng microalbumin niệu là thành phần của hội chứng chuyển hoá phối hợp với THA.

**\* Tăng huyết áp tâm thu đơn độc**

Sự tiến triển của xơ vữa động mạch ở bệnh nhân ĐTĐ, tại các động mạch lớn mất dần tính đàn hồi và trở nên cứng và huyết áp tâm thu gia tăng một cách tương ứng do hệ thống thành động mạch không còn khả năng giãn ra khi lượng máu gia tăng từ thất trái đưa đến THA tâm thu đơn độc. Thêm vào đó có sự liên quan giữa THA tâm thu với bệnh lý vi mạch và mạch máu lớn ở bệnh nhân ĐTĐ.

**1.2.2. Sinh lý bệnh THA ở bệnh nhân ĐTĐ**

Sự liên quan giữa THA, béo phì, kháng insulin và ĐTĐ rất phức tạp. THA chiếm tỷ lệ cao ở người ĐTĐ hơn là người không ĐTĐ. Các lý do có thể làm gia tăng ưu thế để phát triển thành ĐTĐ ở người THA nguyên phát cũng đã được nghiên cứu. Chúng bao gồm rối loạn thành phần tổ chức cơ vân (nhiều mỡ và giảm các sợi cơ co nhạy cảm chậm với insulin), giảm lưu lượng máu đến tổ chức cơ là kết quả của sự phì đại mạch máu, thưa thớt mạch máu, co mạch và rối loạn đáp ứng điều hòa hậu thụ thể đối với insulin.

Trong những bệnh nhân này, tăng huyết áp thường phối hợp với các thành tố của hội chứng chuyển hóa như béo phì, tăng triglycerid. Tỷ lệ microalbumin niệu ở nhóm tăng huyết áp là 24%. Các dấu chứng này là sự khác biệt về sinh lý bệnh tăng huyết áp giữa ĐTĐ type 1 và 2, trong đó tăng huyết áp của ĐTĐ type 2 liên quan chặt chẽ với các thành tố của hội chứng chuyển hóa tim [35].

Microalbumin niệu là dấu chứng lâm sàng đầu tiên của bệnh thận ĐTĐ. Đây không những là yếu tố nguy cơ của bệnh thận ĐTĐ mà cũng là yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ. Microalbumin niệu phản ánh rối loạn chức năng tế bào nội mạc toàn thể trong đó bao gồm cả thận.