**7. Mô tả các loại nguyên nhân**

Bệnh nhân mắc bất kỳ dạng bệnh tiểu đường nào cũng có thể cần điều trị bằng insulin ở một giai đoạn nào đó của bệnh. Việc sử dụng insulin như vậy, tự nó không xác định được loại căn nguyên của bệnh.

(Việc sử dụng insulin không quyết định loại bệnh tiểu đường.)

**7. 1. Đái tháo đường Típ 1 (phá hủy tế bào beta, thường dẫn đến thiếu hụt insulin tuyệt đối)**

**7.1.1. Đái tháo đường Tự miễn**

Dạng đái tháo đường này, trước đây được gọi là đái tháo đường phụ thuộc insulin, đái tháo đường Típ 1 hoặc đái tháo đường khởi phát ở trẻ vị thành niên, là kết quả của sự phá hủy tế bào beta của tuyến tụy do miễn dịch. Tốc độ phá hủy khá khác nhau, có thể nhanh ở một số người và chậm ở những người khác (24).

(Đái tháo đường Típ 1 là bệnh tự miễn phá hủy tế bào beta của tuyến tụy với tốc độ khác nhau ở mỗi người.)

Dạng tiến triển nhanh thường gặp ở trẻ em nhưng cũng có thể xảy ra ở người lớn (25). Dạng tiến triển chậm thường xảy ra ở người lớn và đôi khi được gọi là **đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn** (LADA). Một số bệnh nhân, đặc biệt là trẻ em và thanh thiếu niên, có thể biểu hiện nhiễm toan ceton là biểu hiện đầu tiên của bệnh (26). Những người khác có tình trạng tăng đường huyết khi đói nhẹ có thể nhanh chóng chuyển sang tăng đường huyết nặng và/hoặc nhiễm toan ceton khi có nhiễm trùng hoặc các căng thẳng khác. Những người khác, đặc biệt là người lớn, có thể duy trì chức năng tế bào beta còn lại, đủ để ngăn ngừa nhiễm toan ceton, trong nhiều năm (27).

(Tốc độ tiến triển của bệnh khác nhau: nhanh ở trẻ em, chậm ở người lớn, với các biểu hiện ban đầu đa dạng, từ nhiễm toan ceton đến tăng đường huyết nhẹ.)

Những người mắc dạng đái tháo đường Típ 1 này cuối cùng thường trở nên phụ thuộc vào insulin để tồn tại và có nguy cơ bị nhiễm toan ceton (28). Ở giai đoạn này của bệnh, có rất ít hoặc không có sự tiết insulin, được biểu hiện bằng nồng độ C-peptit trong huyết tương thấp hoặc không thể phát hiện được (29).

(Cuối cùng, bệnh nhân đái tháo đường Típ 1 sẽ phụ thuộc vào insulin do thiếu hụt insulin nghiêm trọng, có nguy cơ nhiễm toan ceton.)

Các dấu ấn của sự phá hủy miễn dịch, bao gồm các tự kháng thể kháng tế bào tiểu đảo, và/hoặc tự kháng thể kháng insulin, và tự kháng thể kháng glutamic acid decarboxylase (GAD), có mặt ở 85-90% cá nhân mắc đái tháo đường Típ 1 khi tăng đường huyết lúc đói được phát hiện lần đầu (30). Tỷ lệ mắc cao nhất của dạng đái tháo đường Típ 1 này xảy ra ở tuổi thơ và thanh thiếu niên, nhưng khởi phát có thể xảy ra ở bất kỳ tuổi nào, từ thời thơ ấu đến thập niên thứ chín của cuộc đời (31). Có một khuynh hướng di truyền đối với sự phá hủy tế bào beta do miễn dịch, và nó cũng liên quan đến các yếu tố môi trường mà vẫn chưa được xác định rõ.

(Các dấu hiệu miễn dịch đặc trưng (kháng thể) thường xuất hiện ở bệnh nhân Típ 1, bệnh có thể khởi phát ở mọi lứa tuổi và liên quan đến yếu tố di truyền và môi trường.)

Mặc dù bệnh nhân thường không béo phì khi biểu hiện với dạng đái tháo đường này, nhưng sự hiện diện của béo phì không phải là không tương thích với chẩn đoán. Những bệnh nhân này cũng có thể có các rối loạn tự miễn khác như bệnh Graves, viêm tuyến giáp Hashimoto và bệnh Addison (32).

(Bệnh nhân Típ 1 thường không béo phì nhưng béo phì không loại trừ chẩn đoán, và họ có thể mắc kèm các bệnh tự miễn khác.)

**7.1.2 Đái tháo đường Vô căn**

Có một số dạng bệnh tiểu đường loại 1 không rõ nguyên nhân. Một số bệnh nhân bị giảm insulin vĩnh viễn và dễ bị nhiễm toan ceton, nhưng không có bằng chứng về bệnh tự miễn (33). Dạng bệnh tiểu đường này phổ biến hơn ở những người gốc Phi và châu Á. Một dạng khác được tìm thấy ở người châu Phi, bắt buộc phải điều trị thay thế insulin tuyệt đối ở những bệnh nhân bị ảnh hưởng, có thể tái phát và tái phát, và bệnh nhân thỉnh thoảng bị nhiễm toan ceton (34).

(Đây là dạng đái tháo đường Típ 1 không liên quan đến tự miễn dịch, thường gặp ở người châu Phi và châu Á, và bệnh nhân bị thiếu insulin vĩnh viễn, dễ nhiễm toan ceton.)

(Một dạng khác của đái tháo đường vô căn ở người châu Phi có thể không cần insulin liên tục, nhưng vẫn có các đợt nhiễm toan ceton định kỳ.)

**7.2 Loại 2 (chủ yếu là kháng insulin kèm thiếu hụt insulin tương đối hoặc chủ yếu là khiếm khuyết tiết insulin kèm/không kèm kháng insulin)**

Đái tháo đường loại này trước đây bao gồm đái tháo đường không phụ thuộc insulin, hay đái tháo đường khởi phát ở người trưởng thành. Đây là một thuật ngữ được sử dụng cho những người bị thiếu hụt insulin tương đối (thay vì tuyệt đối). Những người mắc loại đái tháo đường này thường kháng insulin (35,36). Ít nhất là ban đầu, và thường là trong suốt cuộc đời, những người này không cần điều trị bằng insulin để sống sót. Dạng đái tháo đường này thường không được chẩn đoán trong nhiều năm vì tình trạng tăng đường huyết thường không đủ nghiêm trọng để gây ra các triệu chứng đáng chú ý của bệnh đái tháo đường (37,38). Tuy nhiên, những bệnh nhân này có nguy cơ cao hơn mắc các biến chứng mạch máu lớn và mạch máu nhỏ (37,38). Có thể có một số cơ chế khác nhau dẫn đến dạng đái tháo đường này, và có khả năng số lượng người thuộc nhóm này sẽ giảm trong tương lai vì việc xác định các quá trình sinh bệnh cụ thể và các khiếm khuyết di truyền cho phép phân biệt tốt hơn và phân loại rõ ràng hơn với sự chuyển sang "Các loại khác". Mặc dù nguyên nhân cụ thể của dạng bệnh tiểu đường này chưa được biết rõ, nhưng theo định nghĩa, tình trạng tự miễn dịch phá hủy tuyến tụy không xảy ra và bệnh nhân không có các nguyên nhân cụ thể khác của bệnh tiểu đường được liệt kê trong Bảng 3–5.

* **Đặc điểm chính**: Bệnh đái tháo đường Típ 2 chủ yếu liên quan đến tình trạng **kháng insulin**, đi kèm với **thiếu hụt insulin tương đối** hoặc **khiếm khuyết tiết insulin**.
* **Phân loại & Chẩn đoán**: Trước đây gọi là đái tháo đường không phụ thuộc insulin hoặc khởi phát ở người trưởng thành. Bệnh thường không có triệu chứng rõ ràng trong nhiều năm, dẫn đến chẩn đoán muộn, nhưng nguy cơ biến chứng vẫn cao. Việc xác định căn nguyên của bệnh rất phức tạp và không liên quan đến tự miễn dịch.

Phần lớn bệnh nhân mắc dạng tiểu đường này đều bị béo phì, và bản thân béo phì gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng kháng insulin (39,40). Nhiều người không bị béo phì theo tiêu chuẩn cân nặng truyền thống có thể có tỷ lệ mỡ cơ thể tăng phân bố chủ yếu ở vùng bụng (41). Nhiễm toan ceton hiếm gặp ở loại đái tháo đường này; khi được phát hiện, tình trạng này thường liên quan đến căng thẳng do một bệnh lý khác, chẳng hạn như nhiễm trùng (42,43). Trong khi bệnh nhân mắc dạng đái tháo đường này có thể có nồng độ insulin bình thường hoặc tăng cao, thì nồng độ glucose máu cao ở những bệnh nhân đái tháo đường này được dự đoán sẽ dẫn đến nồng độ insulin thậm chí còn cao hơn nếu chức năng tế bào beta của họ bình thường (44). Do đó, việc tiết insulin bị khiếm khuyết và không đủ để bù đắp cho tình trạng kháng insulin. Mặt khác, một số cá nhân về cơ bản có hoạt động insulin bình thường, nhưng lại bị suy giảm rõ rệt việc tiết insulin. Độ nhạy insulin có thể tăng lên bằng cách giảm cân, tăng hoạt động thể chất và/hoặc điều trị tăng đường huyết bằng thuốc nhưng không phục hồi về mức bình thường (45,46). Nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường týp 2 tăng theo tuổi tác, béo phì và thiếu hoạt động thể chất (47,48). Bệnh xảy ra thường xuyên hơn ở phụ nữ có tiền sử đái tháo đường thai kỳ và ở những người bị tăng huyết áp hoặc rối loạn lipid máu. Tần suất của bệnh khác nhau tùy theo chủng tộc/sắc tộc phân nhóm (47–50). Bệnh thường liên quan đến yếu tố gia đình, có thể là di truyền, (49–51). Tuy nhiên, cơ chế di truyền của dạng bệnh tiểu đường này rất phức tạp và chưa được xác định rõ ràng.

* **Béo phì & Mỡ thừa**: Phần lớn bệnh nhân đái tháo đường Típ 2 bị béo phì hoặc có tỉ lệ mỡ cơ thể cao, đặc biệt là ở vùng bụng.
* **Insulin**: Mặc dù nồng độ insulin có thể bình thường hoặc cao, nhưng chúng không đủ để bù đắp cho tình trạng kháng insulin của cơ thể. Một số ít bệnh nhân có hoạt động insulin bình thường nhưng lại bị suy giảm tiết insulin.
* **Nhiễm toan ceton**: Tình trạng này rất hiếm gặp ở Típ 2 và thường chỉ xảy ra khi bệnh nhân bị căng thẳng do các bệnh lý khác.
* **Yếu tố nguy cơ**: Nguy cơ mắc bệnh tăng theo tuổi tác, béo phì và lối sống ít vận động. Bệnh cũng phổ biến hơn ở phụ nữ từng mắc đái tháo đường thai kỳ, người bị cao huyết áp hoặc rối loạn lipid máu.

Một số bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng phù hợp với bệnh tiểu đường tuýp 2 có các tự kháng thể tương tự như các tự kháng thể được tìm thấy trong bệnh tiểu đường tuýp 1, và có thể bị nhầm lẫn với bệnh tiểu đường tuýp 2 nếu không xét nghiệm kháng thể. Bệnh nhân không béo phì hoặc có người thân mắc bệnh tiểu đường tuýp 1 và có nguồn gốc Bắc Âu có thể bị nghi ngờ mắc bệnh tiểu đường tuýp 1 khởi phát muộn.

**7.3 Các loại đặc hiệu khác**

***7.3.1 Khiếm khuyết di truyền về chức năng tế bào beta***

Một số dạng bệnh tiểu đường có thể liên quan đến khiếm khuyết đơn gen trong chức năng tế bào beta, thường được đặc trưng bởi sự khởi phát của tình trạng tăng đường huyết nhẹ ở tuổi trẻ (thường là trước 25 tuổi). Chúng thường được di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường. Bệnh nhân mắc những dạng bệnh tiểu đường này, trước đây được gọi là bệnh tiểu đường khởi phát ở người trẻ (MODY), bị suy giảm tiết insulin với khiếm khuyết tối thiểu hoặc không có khiếm khuyết về hoạt động của insulin (52,53). Các bất thường ở ba vị trí gen trên các nhiễm sắc thể khác nhau hiện đã được xác định. Dạng phổ biến nhất có liên quan đến đột biến trên nhiễm sắc thể 12 trong một yếu tố phiên mã nhân gan được gọi là

HNF1" (54). Dạng thứ hai có liên quan đến đột biến trong gen glucokinase trên nhiễm sắc thể 7p (55,56). Glucokinase chuyển hóa glucose thành glucose–6–phosphate, quá trình chuyển hóa này kích thích tế bào beta tiết insulin. Do đó, glucokinase đóng vai trò là “cảm biến glucose” cho tế bào beta. Do khiếm khuyết trong gen glucokinase, nồng độ glucose tăng cao là cần thiết để kích thích mức độ tiết insulin bình thường. Dạng thứ ba liên quan đến đột biến gen HNF4" trên nhiễm sắc thể 20q (57). HNF4" là một yếu tố phiên mã tham gia vào quá trình điều hòa biểu hiện của HNF1". Một biến thể thứ tư gần đây đã được quy cho các đột biến trong một gen yếu tố phiên mã khác, IPF–1, ở dạng đồng hợp tử của nó dẫn đến tình trạng bất sản tuyến tụy hoàn toàn (58). Các khiếm khuyết di truyền cụ thể ở những cá nhân khác có biểu hiện lâm sàng tương tự hiện đang được xác định.

Đột biến điểm trong DNA ty thể đã được phát hiện có liên quan đến bệnh tiểu đường và điếc (59). Đột biến phổ biến nhất xảy ra ở vị trí 3243 trong gen leucine của tRNA, dẫn đến sự thay thế A thành G. Một tổn thương tương tự cũng xảy ra trong hội chứng MELAS (Hội chứng cơ ty thể, Bệnh não, Nhiễm toan lactic và Giống đột quỵ); tuy nhiên, bệnh tiểu đường không phải là một phần của hội chứng này, điều này gợi ý rằng vì những lý do chưa rõ, có những biểu hiện kiểu hình khác nhau của tổn thương di truyền này (60).

Những bất thường về di truyền dẫn đến tình trạng không có khả năng chuyển đổi proinsulin thành insulin đã được xác định ở một số gia đình. Những đặc điểm này thường được di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường (61,62) và tình trạng không dung nạp carbohydrate do đó là nhẹ. Tương tự, các phân tử insulin đột biến với sự liên kết thụ thể bị suy giảm đã được xác định ở một số gia đình. Những đặc điểm này cũng liên quan đến di truyền trên nhiễm sắc thể thường và chuyển hóa carbohydrate bình thường hoặc chỉ suy giảm nhẹ (63,64).

( **Đặc điểm chung**: Đây là dạng tiểu đường do lỗi gen đơn, thường khởi phát sớm (dưới 25 tuổi) và di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Bệnh nhân có sự thiếu hụt tiết insulin nhưng khả năng hoạt động của insulin gần như bình thường.

* + **Các loại phổ biến**:
* **MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young)**: Tên gọi cũ của dạng này. Một số gen đột biến đã được xác định, bao gồm:
  + **HNF1α (trên nhiễm sắc thể 12)**: Dạng phổ biến nhất.
  + **Glucokinase (trên nhiễm sắc thể 7p)**: Glucokinase đóng vai trò "cảm biến glucose" của tế bào beta. Khi đột biến, cần nồng độ glucose cao hơn để kích thích tiết insulin.
  + **HNF4α (trên nhiễm sắc thể 20q)**: Một yếu tố phiên mã quan trọng trong việc điều hòa gen HNF1α.
  + **Các khiếm khuyết di truyền khác**:
* **DNA ty thể**: Đột biến gen ở vị trí 3243 của tRNA có thể gây ra tiểu đường và điếc.
* **Gen proinsulin/insulin**: Đột biến gen có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển đổi proinsulin thành insulin hoặc tạo ra các phân tử insulin đột biến, làm giảm liên kết với thụ thể. Những đột biến này thường di truyền và gây ra tình trạng rối loạn chuyển hóa carbohydrate nhẹ.)

**7.3.2 Khiếm khuyết di truyền trong hoạt động của insulin**

Có một số nguyên nhân bất thường gây ra bệnh tiểu đường, do những bất thường về hoạt động của insulin do di truyền. Những bất thường về chuyển hóa liên quan đến đột biến của thụ thể insulin có thể dao động từ tăng insulin máu và tăng đường huyết nhẹ đến tiểu đường có triệu chứng (65,66). Một số cá nhân mang những đột biến này bị bệnh gai đen. Phụ nữ có thể bị nam hóa và có buồng trứng to, hình nang. Trước đây, hội chứng này được gọi là kháng insulin loại A (65). Hội chứng Leprechaunism và hội chứng Rabson Mendenhall là hai hội chứng nhi khoa có đột biến ở gen thụ thể insulin dẫn đến những thay đổi về chức năng thụ thể insulin và kháng insulin cực độ (66). Hội chứng trước có các đặc điểm khuôn mặt đặc trưng trong khi hội chứng sau liên quan đến bất thường về răng, móng và tăng sản tuyến tùng.

**(Tóm tắt các dạng tiểu đường hiếm gặp do hoạt động insulin bất thường**

* **Nguyên nhân chính**: Bệnh tiểu đường trong trường hợp này không phải do thiếu insulin mà do các **đột biến di truyền làm thay đổi chức năng của thụ thể insulin**, dẫn đến tình trạng kháng insulin nghiêm trọng.
* **Biểu hiện đa dạng**: Các đột biến gen thụ thể insulin có thể gây ra nhiều triệu chứng khác nhau, từ tăng đường huyết và tăng insulin máu nhẹ đến các hội chứng phức tạp hơn:
  + **Hội chứng kháng insulin loại A**: Gây ra tình trạng tăng insulin máu và tăng đường huyết, đi kèm với các triệu chứng như bệnh gai đen (da sẫm màu, dày lên), và nam hóa, buồng trứng to ở phụ nữ.
  + **Hội chứng Leprechaunism**: Một hội chứng ở trẻ em với các đặc điểm khuôn mặt đặc trưng và tình trạng kháng insulin nghiêm trọng.
  + **Hội chứng Rabson-Mendenhall**: Cũng là một hội chứng nhi khoa liên quan đến kháng insulin cực độ, kèm theo các bất thường ở răng, móng và tăng sản tuyến tùng.)

**7.3.3 Bệnh lý tuyến tụy ngoại tiết**

Bất kỳ quá trình nào gây tổn thương lan tỏa tuyến tụy đều có thể gây ra bệnh tiểu đường. Các quá trình mắc phải bao gồm viêm tụy, chấn thương, nhiễm trùng, ung thư tuyến tụy và cắt tụy (67,68). Ngoại trừ ung thư, tổn thương tuyến tụy phải rộng rãi mới có thể gây ra bệnh tiểu đường. Tuy nhiên, ung thư biểu mô tuyến chỉ ảnh hưởng đến một phần nhỏ của tuyến tụy đã được liên quan đến bệnh tiểu đường. Điều này ngụ ý một cơ chế khác ngoài việc giảm đơn giản khối lượng tế bào beta (69). Nếu đủ rộng, xơ nang và bệnh nhiễm sắc tố sắt cũng sẽ làm tổn thương tế bào beta và làm suy giảm tiết insulin (70,71). Bệnh lý tụy xơ sỏi có thể đi kèm với đau bụng lan ra lưng và vôi hóa tụy trên phim X-quang và giãn ống tụy (72). Xơ hóa tụy và sỏi vôi hóa trong ống tụy ngoại tiết được phát hiện khi khám nghiệm tử thi.

* **Tóm tắt**: Dạng tiểu đường này xảy ra khi có tổn thương lan rộng ở tuyến tụy, làm ảnh hưởng đến các tế bào sản xuất insulin.
* **Các nguyên nhân**: Các nguyên nhân phổ biến bao gồm viêm tụy, chấn thương, nhiễm trùng, cắt bỏ tụy, hoặc ung thư tuyến tụy.
* **Lưu ý đặc biệt**: Ung thư tuyến tụy có thể gây ra tiểu đường ngay cả khi tổn thương không lan rộng, cho thấy có cơ chế khác ngoài việc giảm số lượng tế bào beta. Ngoài ra, các bệnh như xơ nang và nhiễm sắc tố sắt cũng có thể làm tổn thương tế bào beta, dẫn đến giảm tiết insulin.
* **Ví dụ lâm sàng**: Bệnh lý tụy xơ sỏi là một ví dụ điển hình, với các triệu chứng như đau bụng và vôi hóa tụy, gây ra tiểu đường do tổn thương tuyến tụy nghiêm trọng.

**7.3.4 Bệnh lý nội tiết**

Một số hormone (ví dụ: hormone tăng trưởng, cortisol, glucagon, epinephrine) đối kháng với tác dụng của insulin. Các bệnh liên quan đến việc tiết quá nhiều các hormone này có thể gây ra bệnh tiểu đường (ví dụ: bệnh to đầu chi, hội chứng Cushing, u tiết Glucagon và u tủy thượng thận) (73). Các dạng tăng đường huyết này thường tự khỏi khi lượng hormone dư thừa được loại bỏ.

U tiết somatostatin và hạ kali máu do u aldosteron, có thể gây ra bệnh tiểu đường, ít nhất một phần là do ức chế tiết insulin (74,75). Tình trạng tăng đường huyết thường tự khỏi

sau khi cắt bỏ khối u thành công.

* **Tóm tắt**: Đây là dạng tiểu đường do các hormone khác gây ra. Các hormone này có tác dụng đối kháng với insulin, làm giảm hiệu quả của insulin trong cơ thể.
* **Các nguyên nhân**: Việc sản xuất quá nhiều các hormone đối kháng insulin như hormone tăng trưởng (bệnh to đầu chi), cortisol (hội chứng Cushing), glucagon (u tiết glucagon) và epinephrine (u tủy thượng thận) có thể dẫn đến tăng đường huyết.
* **Điều trị**: Khi loại bỏ được nguyên nhân sản xuất hormone quá mức (ví dụ: phẫu thuật cắt bỏ khối u), tình trạng tăng đường huyết thường sẽ tự khỏi.
* **Các ví dụ khác**: U tiết somatostatin và u aldosteron cũng có thể gây ra tiểu đường do ức chế trực tiếp việc tiết insulin. Tương tự, việc loại bỏ các khối u này có thể giúp giải quyết tình trạng tăng đường huyết.

**7.3.5. Bệnh tiểu đường do thuốc hoặc hóa chất gây ra**

Nhiều loại thuốc có thể làm suy giảm tiết insulin. Bản thân những loại thuốc này có thể không gây ra bệnh tiểu đường nhưng chúng có thể thúc đẩy bệnh tiểu đường ở những người bị kháng insulin (76,77). Trong những trường hợp như vậy, việc phân loại còn mơ hồ, vì nguyên nhân chính của rối loạn chức năng tế bào beta hoặc kháng insulin vẫn chưa được biết rõ. Một số độc tố như Vacor (thuốc diệt chuột) và pentamidine có thể phá hủy vĩnh viễn các tế bào beta tuyến tụy (78–80). May mắn thay, những phản ứng thuốc như vậy rất hiếm gặp. Ngoài ra còn có nhiều loại thuốc và hormone có thể làm suy giảm hoạt động của insulin. Ví dụ bao gồm axit nicotinic và glucocorticoid (71,72). Danh sách được hiển thị trong Bảng 4 không bao gồm tất cả, nhưng phản ánh các dạng bệnh tiểu đường và tăng đường huyết do thuốc-, hormon- hoặc độc tố- thường được biết đến hơn.

* **Đặc điểm**: Một số loại thuốc và hóa chất có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm bệnh tiểu đường.
* **Cơ chế**: Chúng có thể gây ra bệnh bằng cách làm giảm tiết insulin hoặc làm suy giảm hoạt động của insulin. Một số chất độc như thuốc diệt chuột Vacor và pentamidine có thể phá hủy vĩnh viễn tế bào beta của tuyến tụy. Các thuốc như axit nicotinic và glucocorticoid cũng có thể làm giảm hoạt động của insulin.
* **Lưu ý**: Việc phân loại dạng tiểu đường này đôi khi không rõ ràng, vì thuốc có thể chỉ là yếu tố thúc đẩy bệnh ở những người vốn đã có cơ địa kháng insulin.

**7.3.6 Nhiễm trùng**

Một số loại virus có liên quan đến sự phá hủy tế bào beta. Bệnh tiểu đường xảy ra ở một số bệnh nhân mắc bệnh rubella bẩm sinh (81). Ngoài ra, Coxsackie B, cytomegalovirus và các loại virus khác (ví dụ như adenovirus và quai bị) cũng được cho là có liên quan đến việc gây ra bệnh (82–84).

**7.3.7 Các dạng bệnh đái tháo đường do miễn dịch ít gặp nhưng đặc hiệu**

Bệnh tiểu đường có thể liên quan đến một số bệnh miễn dịch với cơ chế bệnh sinh hoặc nguyên nhân khác với nguyên nhân dẫn đến quá trình tiểu đường loại 1. Tăng đường huyết sau ăn ở mức độ nghiêm trọng đủ để đáp ứng các tiêu chuẩn của bệnh tiểu đường đã được báo cáo ở một số ít cá nhân tự phát triển kháng thể tự miễn insulin (85,86). Tuy nhiên, những cá nhân này thường biểu hiện các triệu chứng hạ đường huyết hơn là tăng đường huyết. Hội chứng "người cứng" là một rối loạn tự miễn dịch của hệ thần kinh trung ương, đặc trưng bởi tình trạng cứng cơ trục kèm theo các cơn co thắt đau đớn (87). Những người bị ảnh hưởng thường có nồng độ cao các kháng thể tự miễn GAD và khoảng một nửa sẽ

phát triển bệnh tiểu đường. Bệnh nhân dùng interferon alpha đã được báo cáo là phát triển bệnh tiểu đường liên quan đến kháng thể tự miễn tế bào đảo tụy và, trong một số trường hợp, thiếu hụt insulin nghiêm trọng (88).

Kháng thể kháng thụ thể insulin có thể gây ra bệnh tiểu đường bằng cách liên kết với thụ thể insulin, do đó làm giảm sự liên kết của insulin với các mô đích (89). Tuy nhiên, các kháng thể này cũng có thể hoạt động như một chất chủ vận insulin sau khi liên kết với thụ thể và do đó có thể gây hạ đường huyết (90). Kháng thể kháng thụ thể insulin đôi khi được tìm thấy ở những bệnh nhân bị lupus ban đỏ hệ thống và các bệnh tự miễn khác (91). Cũng như trong các tình trạng kháng insulin cực độ khác, những bệnh nhân có kháng thể kháng thụ thể insulin thường bị chứng tăng sắc tố đen. Trước đây, hội chứng này được gọi là kháng insulin loại B.

* + **Đặc điểm**: Bệnh tiểu đường trong trường hợp này liên quan đến các bệnh tự miễn khác và có cơ chế khác biệt so với đái tháo đường Típ 1 thông thường.
  + **Các hội chứng đặc trưng**:
* **Hội chứng kháng thể kháng insulin tự miễn**: Một số ít người có thể phát triển kháng thể tự miễn insulin, gây tăng đường huyết sau ăn. Tuy nhiên, họ thường có các triệu chứng hạ đường huyết phổ biến hơn.
* **Hội chứng người cứng (Stiff-Person Syndrome)**: Đây là một rối loạn thần kinh tự miễn. Khoảng một nửa số bệnh nhân mắc hội chứng này có kháng thể GAD cao và sẽ phát triển bệnh tiểu đường.
* **Tiểu đường do Interferon alpha**: Một số bệnh nhân dùng interferon alpha để điều trị có thể phát triển tiểu đường liên quan đến kháng thể tế bào đảo tụy và thiếu insulin nghiêm trọng.
* **Đặc điểm**: Đây là dạng tiểu đường do các kháng thể tấn công và vô hiệu hóa thụ thể insulin trên tế bào.
* **Cơ chế**: Các kháng thể này liên kết với thụ thể insulin, làm giảm khả năng insulin gắn vào tế bào và hoạt động.
* **Biểu hiện**: Bệnh nhân thường có da sẫm màu và dày lên (chứng tăng sắc tố đen), tương tự như các tình trạng kháng insulin nghiêm trọng khác.
* **Tên gọi cũ**: Hội chứng này trước đây được gọi là **kháng insulin loại B**.
* **Lưu ý**: Một điều đặc biệt là các kháng thể này đôi khi cũng có thể hoạt động như một chất kích thích insulin, gây ra hạ đường huyết thay vì tăng đường huyết. Các kháng thể này thường được tìm thấy ở những bệnh nhân mắc các bệnh tự miễn khác như lupus ban đỏ hệ thống.

**7.3.8 Các hội chứng di truyền khác đôi khi liên quan đến bệnh tiểu đường**

Nhiều hội chứng di truyền đi kèm với sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường. Bao gồm bất thường nhiễm sắc thể của hội chứng Down, hội chứng Klinefelter và hội chứng Turner. Hội chứng Wolfram là một rối loạn lặn nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi bệnh tiểu đường do thiếu insulin và không có tế bào beta khi khám nghiệm tử thi (92). Các biểu hiện bổ sung bao gồm bệnh đái tháo nhạt, suy sinh dục, teo cơ thị giác và điếc thần kinh. Những rối loạn này và các rối loạn tương tự khác được liệt kê trong Bảng 5.