

## 6. Tiểu đường thai kỳ và tăng đường huyết thai kỳ

Tiểu đường thai kỳ là tình trạng tăng đường huyết ở các mức độ khác nhau, xuất hiện hoặc được phát hiện lần đầu trong quá trình mang thai. Tình trạng này có thể đã tồn tại từ trước nhưng chưa được chẩn đoán. Định nghĩa này áp dụng cho mọi trường hợp, dù cần dùng insulin để điều trị hay tình trạng này kéo dài sau khi sinh.

**Phân biệt với tiểu đường type 2:** Phụ nữ đã mắc tiểu đường type 2 từ trước khi mang thai được chẩn đoán là "tiểu đường type 2 và mang thai", không phải tiểu đường thai kỳ.

**Đặc điểm:** Trong giai đoạn đầu thai kỳ (3 tháng đầu thai kỳ), nồng độ đường trong máu thường thấp hơn bình thường. Việc tăng đường huyết trong giai đoạn này có thể là dấu hiệu của bệnh tiểu đường đã có từ trước.

**Đối tượng có nguy cơ cao:** Những người có nguy cơ cao bao gồm phụ nữ lớn tuổi, có tiền sử rối loạn dung nạp glucose, từng sinh con có cân nặng lớn, thuộc các nhóm dân tộc có nguy cơ cao, hoặc có nồng độ đường huyết lúc đói/ngẫu nhiên cao.

**Sàng lọc:** Việc sàng lọc chính thức thường được thực hiện từ tuần thứ 24 đến 28 của thai kỳ. Tuy nhiên, phụ nữ có nguy cơ cao có thể cần được sàng lọc sớm hơn, ngay trong 3 tháng đầu, để phát hiện tiểu đường type 2 chưa được chẩn đoán.

### 6.1. Chẩn đoán bệnh tiểu đường thai kỳ

Để chẩn đoán tiểu đường thai kỳ, phụ nữ mang thai sẽ được thực hiện xét nghiệm dung nạp glucose tiêu chuẩn (OGTT) sau khi nhịn ăn từ 8 đến 14 giờ.

**Quy trình:** Bệnh nhân sẽ uống một dung dịch chứa 75g glucose, sau đó nồng độ đường trong máu sẽ được đo sau 2 giờ.

**Tiêu chuẩn chẩn đoán:** Phụ nữ được chẩn đoán mắc tiểu đường thai kỳ (GDM) nếu kết quả đáp ứng tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) về đái tháo đường hoặc rối loạn dung nạp glucose (IGT).

**Sau khi sinh:** Sáu tuần sau sinh, phụ nữ sẽ được phân loại lại dựa trên kết quả xét nghiệm OGTT 75g để xác định xem họ có mắc bệnh tiểu đường, rối loạn dung nạp glucose hay đã trở lại bình thường.

**Nguy cơ sau này:** Dù kết quả sau sinh là gì, những phụ nữ từng mắc tiểu đường thai kỳ vẫn có nguy cơ cao phát triển bệnh tiểu đường trong tương lai.

Mặc dù ý nghĩa của rối loạn dung nạp glucose lúc đói (IFG) trong thai kỳ chưa rõ ràng, nhưng tất cả phụ nữ có IFG đều nên thực hiện xét nghiệm OGTT 75g.

## **7. Mô tả các loại nguyên nhân gây bệnh**

Bệnh nhân mắc bất kỳ dạng đái tháo đường nào cần được điều trị bằng insulin ở một giai đoạn nào đó của bệnh. Việc sử dụng insulin như vậy không xác định được loại nguyên nhân gây bệnh.

### **7.1 Loại 1 – Type 1 (hủy hoại tế bào beta, thường dẫn đến thiếu hụt insulin tuyệt đối)**

#### **7.1.1 Bệnh đái tháo đường tự miễn**

Tiểu đường type 1, trước đây còn được gọi là tiểu đường phụ thuộc insulin hoặc tiểu đường khởi phát ở trẻ em, là một bệnh tự miễn do sự phá hủy các tế bào beta của tuyến tụy.

## **Cơ chế và tiến triển:**

Sự phá hủy tế bào beta có tốc độ khác nhau: có thể nhanh (thường ở trẻ em và thanh thiếu niên) hoặc chậm (thường ở người lớn, còn gọi là tiểu đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn - LADA).

Ở giai đoạn đầu, một số bệnh nhân có thể biểu hiện nhẹ, nhưng có thể nhanh chóng trở nên nghiêm trọng với tình trạng **ketoacidosis** khi gặp nhiễm trùng hoặc stress.

Khi bệnh tiến triển, chức năng tế bào beta suy giảm nghiêm trọng, dẫn đến thiếu hụt insulin tuyệt đối và cần phải phụ thuộc vào insulin để sống.

## **Dấu hiệu miễn dịch:**

Khoảng 85-90% bệnh nhân type 1 có các **kháng thể tự miễn**, như kháng thể chống tế bào đảo tụy, kháng thể chống insulin và kháng thể chống GAD.

Bệnh có yếu tố di truyền nhưng cũng liên quan đến các yếu tố môi trường chưa được xác định rõ.

## **Đặc điểm:**

Mặc dù thường khởi phát ở trẻ em và thanh thiếu niên, bệnh có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi.

Bệnh nhân có thể mắc các rối loạn tự miễn khác như bệnh Graves hay viêm tuyến giáp Hashimoto. Sự có mặt của béo phì không loại trừ chẩn đoán tiểu đường type 1.

### **7.1.2 Vô căn**

Đây là một dạng hiếm gặp của bệnh tiểu đường type 1, được gọi là **tiểu đường type 1 vô căn**. Đây là tình trạng thiếu hụt insulin mãn tính và có nguy cơ nhiễm ketoacidosis, nhưng không có bằng chứng về phản ứng tự miễn dịch (không tìm thấy kháng thể).

**Đặc điểm:** Dạng bệnh này phổ biến hơn ở những người gốc châu Phi và châu Á.

**Biến động:** Ở một số bệnh nhân, đặc biệt là người châu Phi, nhu cầu sử dụng insulin có thể thay đổi theo thời gian, và họ có thể gặp các đợt nhiễm ketoacidosis theo chu kỳ.

Tiểu đường type 1 không phải lúc nào cũng là bệnh tự miễn. Có những trường hợp thiếu hụt insulin nhưng nguyên nhân không rõ ràng, đặc biệt ở một số nhóm dân tộc nhất định.

## **7.2 Loại 2 – Type 2 (chủ yếu là kháng insulin kèm theo thiếu hụt insulin tương đối hoặc chủ yếu là rối loạn tiết insulin kèm theo hoặc không kèm theo kháng insulin)**

Tiểu đường type 2, trước đây gọi là tiểu đường không phụ thuộc insulin, là một bệnh rối loạn chuyển hóa do **kháng insulin** kèm theo **thiếu hụt insulin tương đối**. Bệnh này thường **không cần insulin để duy trì sự sống**, ít khi gây ra ketoacidosis và có thể không được chẩn đoán trong nhiều năm do triệu chứng không rõ ràng.

**Nguyên nhân:** Mặc dù nguyên nhân cụ thể **chưa được xác định**, bệnh **không phải do phản ứng tự miễn dịch như tiểu đường type 1**. **Béo phì là yếu tố chính gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng kháng insulin**. Tuy nhiên, những người không béo phì vẫn có thể mắc bệnh này.

### **Cơ chế:**

Bệnh nhân có thể có mức insulin bình thường hoặc cao, nhưng không đủ để bù đắp cho tình trạng kháng insulin, dẫn đến đường huyết tăng cao.

Khả năng nhạy cảm với insulin có thể được cải thiện bằng cách giảm cân và tập thể dục, nhưng thường không thể phục hồi hoàn toàn.

**Yếu tố nguy cơ:** Nguy cơ mắc tiểu đường type 2 **tăng theo tuổi tác, béo phì, thiếu hoạt động thể chất**. Bệnh cũng thường gặp ở phụ nữ có tiền sử

tiểu đường thai kỳ, người bị tăng huyết áp hoặc rối loạn lipid máu. Bệnh có yếu tố di truyền mạnh mẽ, nhưng cơ chế di truyền phức tạp và chưa được xác định rõ ràng.

### 7.3 Các loại cụ thể khác - Other Specific Types

#### 7.3.1 Các khiếm khuyết di truyền liên quan đến chức năng của tế bào beta

Một số dạng bệnh tiểu đường có liên quan đến đột biến gen đơn lẻ, thường được gọi là **đái tháo đường khởi phát ở tuổi trẻ (MODY)**. Bệnh thường khởi phát tăng đường huyết nhẹ trước tuổi 25, với đặc điểm di truyền theo kiểu trội. **Đặc trưng của các dạng tiểu đường này là rối loạn tiết insulin, trong khi tác dụng của insulin hầu như không bị ảnh hưởng.** Các nhà khoa học đã xác định được ba đột biến gen chính gây ra MODY trên các nhiễm sắc thể khác nhau. **Dạng phổ biến nhất là đột biến gen HNF1a trên nhiễm sắc thể 12.** **Dạng thứ hai liên quan đến đột biến gen glucokinase trên nhiễm sắc thể 7p, khiến cơ thể cần lượng glucose cao hơn để kích thích tiết insulin.** Dạng thứ ba là đột biến gen HNF4a trên nhiễm sắc thể 20q, có vai trò điều hòa gen HNF1a. Ngoài ra, một đột biến hiếm gặp trong gen IPF-1 có thể dẫn đến sự vắng mặt hoàn toàn của tuyến tụy.

Các khiếm khuyết di truyền cụ thể ở những cá nhân khác có triệu chứng lâm sàng tương tự hiện đang được xác định.

Các đột biến trong DNA ty thể đã được xác định là nguyên nhân gây ra một dạng bệnh tiểu đường, **thường đi kèm với chứng điếc.** Đột biến phổ biến nhất xảy ra ở gen tRNA leucine, tại vị trí 3243. Thú vị là, một tổn thương di truyền tương tự cũng được tìm thấy trong hội chứng MELAS, một bệnh lý nghiêm trọng về thần kinh và cơ bắp. Tuy nhiên, MELAS lại không liên quan đến bệnh tiểu đường, cho thấy các biểu hiện lâm

sàng của cùng một đột biến gen có thể khác nhau do các lý do chưa được xác định rõ ràng.

Một số gia đình có thể mắc các bệnh di truyền khiến cơ thể không thể chuyển đổi **proinsulin** thành **insulin** hoặc sản xuất các phân tử insulin có chức năng suy giảm. Những bất thường này thường được di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường.

**Bất thường proinsulin:** Gây ra tình trạng không dung nạp carbohydrate nhẹ.

**Insulin đột biến:** Có khả năng kết dính với thụ thể bị suy giảm. Mặc dù tình trạng này cũng di truyền trội, nhưng nó chỉ dẫn đến sự suy giảm nhẹ hoặc không ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa carbohydrate.

Cả hai dạng bệnh này đều liên quan đến các đột biến gen di truyền, ảnh hưởng đến khả năng sản xuất hoặc chức năng của insulin, nhưng các triệu chứng thường không nghiêm trọng.

### 7.3.2 Khiếm khuyết di truyền trong tác động của insulin

Một số dạng bệnh tiểu đường hiếm gặp do bất thường di truyền của thụ thể insulin. Các đột biến gen ở thụ thể insulin có thể gây ra nhiều mức độ rối loạn chuyển hóa khác nhau, từ tăng đường huyết nhẹ đến bệnh tiểu đường có triệu chứng rõ ràng.

Đặc điểm lâm sàng của những đột biến này rất đa dạng, có thể bao gồm:

**Acanthosis nigricans:** Tình trạng da dày và sẫm màu.

**Nam hóa và buồng trứng đa nang:** Ở phụ nữ.

Hai hội chứng nhi khoa liên quan đến đột biến gen thụ thể insulin là:

**Hội chứng Leprechaunism:** Gây ra rối loạn chức năng thụ thể và kháng insulin cực độ, kèm theo các đặc điểm khuôn mặt bất thường.

**Hội chứng Rabson–Mendenhall:** Cũng liên quan đến rối loạn chức năng thụ thể, nhưng đi kèm với các vấn đề về răng, móng và tăng sản tuyến tụy.

### 7.3.3 Bệnh lý của tuyến tụy ngoại tiết

**Nguyên nhân:** Các nguyên nhân thường gặp bao gồm viêm tụy, chấn thương, nhiễm trùng, phẫu thuật cắt tụy và ung thư tụy. Bệnh xơ nang và bệnh huyết sắc tố cũng có thể gây tổn thương tế bào beta, làm giảm khả năng tiết insulin.

**Đặc điểm:** Ngoại trừ ung thư tụy, tổn thương phải diễn ra trên diện rộng thì bệnh tiểu đường mới phát sinh. Tuy nhiên, một số trường hợp ung thư tụy có thể gây ra tiểu đường dù khối u nhỏ, điều này gợi ý một cơ chế phức tạp hơn là chỉ do sự giảm sút về số lượng tế bào beta.

**Biểu hiện:** Một dạng bệnh tụy xơ hóa có thể đi kèm với các triệu chứng như đau bụng lan ra sau lưng và sự xuất hiện của vôi hóa trên X-quang.

### 7.3.4 Rối loạn nội tiết

Bệnh tiểu đường có thể xảy ra do sự tiết quá mức của các hormone có tác dụng đối kháng với insulin. Các hormone này bao gồm hormone tăng trưởng, cortisol, glucagon và epinephrine.

**Các bệnh lý liên quan:** Các bệnh như Acromegaly (tiết hormone tăng trưởng quá mức), Hội chứng Cushing (tiết cortisol quá mức), Glucagonoma (u tụy tiết glucagon) và Pheochromocytoma (u tuyến thượng thận) có thể gây ra tăng đường huyết.

**Điều trị:** Tình trạng tăng đường huyết này thường được cải thiện khi lượng hormone dư thừa được loại bỏ.

Ngoài ra, các khối u như **Somatostatinoma** và **aldosteronoma** có thể gây tiểu đường do ức chế sự tiết insulin. Tình trạng tăng đường huyết này cũng thường thuyên giảm sau khi khối u được phẫu thuật loại bỏ.

### 7.3.5 Đái tháo đường do thuốc hoặc hóa chất gây ra

Một số loại thuốc và độc tố có thể gây ra bệnh tiểu đường bằng cách làm suy giảm chức năng của insulin.

**Tác động:** Nhiều loại thuốc có thể làm giảm khả năng tiết insulin. Mặc dù chúng không trực tiếp gây tiểu đường, nhưng có thể kích hoạt bệnh ở những người đã có tình trạng kháng insulin. Trong những trường hợp này, rất khó xác định nguyên nhân chính là do thuốc hay do tình trạng rối loạn chức năng tế bào beta ban đầu.

**Các chất độc:** Một số chất độc như **Vacor** (thuốc diệt chuột) và **pentamidine** có thể gây tổn thương vĩnh viễn cho các tế bào beta ở tụy, nhưng may mắn là những phản ứng này rất hiếm.

**Ảnh hưởng của hormone:** Nhiều loại thuốc và hormone khác, như **acid nicotinic** và **glucocorticoid**, cũng có thể làm giảm hiệu quả hoạt động của insulin.

### 7.3.6 Nhiễm trùng

Một số loại virus đã được xác định có khả năng gây ra bệnh tiểu đường bằng cách phá hủy các tế bào beta của tuyến tụy.

**Các virus liên quan:** Bệnh tiểu đường đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân mắc bệnh sởi Đức (rubella) bẩm sinh. Ngoài ra, các loại virus như **Coxsackie B**, **cytomegalovirus**, **adenovirus** và **virus quai bị** cũng được cho là có thể gây ra bệnh.



Sự phá hủy các tế bào sản xuất insulin bởi virus có thể là một trong những nguyên nhân dẫn đến bệnh tiểu đường.

### **7.3.7 Các dạng hiếm gặp nhưng cụ thể của bệnh đái tháo đường do miễn dịch gây ra**

Một số dạng tiểu đường hiếm gặp do cơ chế miễn dịch, với cơ chế bệnh sinh khác biệt so với tiểu đường type 1.

**Kháng thể tự miễn insulin:** Một số người có thể tự phát triển kháng thể chống lại insulin. Mặc dù điều này có thể gây tăng đường huyết sau bữa ăn, nhưng họ lại thường có các triệu chứng hạ đường huyết.

**Hội chứng "người cứng" (Stiff-Person Syndrome):** Đây là một bệnh tự miễn của hệ thần kinh, đặc trưng bởi sự cứng cơ. Những người mắc hội chứng này có nồng độ kháng thể tự miễn GAD cao, và khoảng một nửa trong số họ sẽ mắc bệnh tiểu đường.

**Sử dụng Interferon alpha:** Việc sử dụng thuốc này có thể khiến bệnh nhân phát triển bệnh tiểu đường do các kháng thể tự miễn tấn công các tế bào sản xuất insulin.

Ngoài ra, có các trường hợp kháng thể tự miễn insulin:

**Kháng thể chống thụ thể insulin:** Những kháng thể này có thể gây tiểu đường bằng cách cản trở sự gắn kết của insulin với các mô. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, chúng lại hoạt động như một chất kích thích insulin và gây ra hạ đường huyết. Loại kháng thể này đôi khi được tìm thấy ở bệnh nhân mắc bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Giống như các dạng kháng insulin cực độ khác, những người này cũng thường có tình trạng acanthosis nigricans.

### 7.3.8 Các hội chứng di truyền khác đôi khi liên quan đến đái tháo đường

Nhiều hội chứng di truyền có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc bệnh tiểu đường. Các hội chứng này bao gồm các rối loạn nhiễm sắc thể như **hội chứng Down, hội chứng Klinefelter và hội chứng Turner.**

Một rối loạn di truyền hiếm gặp khác là **hội chứng Wolfram**, được đặc trưng bởi bệnh tiểu đường do thiếu insulin và sự vắng mặt của tế bào beta trong tuyến tụy. Hội chứng này cũng đi kèm với nhiều triệu chứng khác như tiểu đường insipidus (đái tháo nhạt), suy sinh dục, teo thị thần kinh và điếc.