

# HẠ ĐƯỜNG HUYẾT VÀ ĐIỀU TRỊ

PGS. TS ĐỖ TRUNG QUÂN

## 1. ĐẠI CƯƠNG

Hạ đường huyết là một trong những biến chứng cấp tính rất nguy hiểm ở bệnh nhân đái tháo đường, có thể dẫn tới tử vong nhanh chóng nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời. Ở các bệnh nhân lớn tuổi và có bệnh tim mạch từ trước, biến chứng này có thể làm phức tạp thêm thêm bệnh cảnh và góp phần làm tăng tỷ lệ tử vong.

Hạ đường máu còn gây suy giảm khả năng nhận..... mất cơ thể tự điều hoà bảo vệ và dẫn tới tình trạng kiểm soát đường huyết kém hơn do ảnh hưởng của các hormone bài tiết khi hạ đường huyết.

- 1998 Geremia B. Bolli nghiên cứu tình trạng sử dụng Insulin ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 cho thấy bệnh nhân phải điều trị bằng Insulin trong 30 năm sẽ xuất hiện 1842 cơn hạ đường huyết tự điều chỉnh được và 6 cơn hạ đường huyết nặng có cơn giật và hôn mê phải điều trị bằng truyền tĩnh mạch Glucose 20% và tiêm Glucose.

- 1999 Verrotti A catino nghiên cứu tình trạng hạ đường huyết đái tháo đường type 1 trẻ em cho thấy, nếu đưa đường huyết trở về ở mức độ bình thường thì nguy cơ hạ đường huyết tăng cao trên 50% các trường hợp. Kết luận cái giá phải trả của kiểm soát tốt đường huyết là những cơn hạ đường huyết.

- 2001 Lawrence SP David CZ nghiên cứu 500 bệnh nhân đái tháo đường type 2 bị hạ đường huyết cho thấy nguyên nhân hạ đường huyết chủ yếu là bệnh nhân bỏ bữa hoặc ăn ít hơn ngày thường trong khi đó vẫn sử dụng thuốc uống hạ đường huyết một số trường hợp bị nhiễm khuẩn hoặc có bệnh lý tim mạch đi kèm.

- 2003 Vũ Thị Thanh Huyền, Đỗ Trung Quân, Trần Đức Thọ qua nghiên cứu 65 bệnh nhân hạ đường huyết cho thấy nam 41,5% nữ 58,5%. Tuổi trung bình  $52,6 \pm 13,8$  chủ yếu là đối tượng nông dân và cán bộ hưu 67,7% có 84,6% bệnh nhân bị hạ đường huyết tại bệnh viện và 15,4% hạ đường huyết tại nhà phải vào cấp cứu tại bệnh viện. Hạ đường huyết nặng có hôn mê 70%. Hạ đường huyết từng xảy ra vào ban đêm gần sáng 49,2%. Nguyên nhân sau tiểu Insulin chưa kịp ăn sáng là 67,9%. Hạ đường huyết nặng gặp 16,9% trung bình 60,5% nhẹ 21,6%.

## 2. ĐỊNH NGHĨA

- Hạ đường máu là khi đường máu giảm 70mg/dl (3.9mm)

(Đây là định nghĩa được đa số tác giả công nhận)

Vì mạch sinh hoá, hạ đường huyết máu là khi glucose máu giảm  $<50\text{mg/dl}$  ( $2,8\text{ml/dl}$ ) tuy nhiên định nghĩa này có nhiều điểm bất lợi vì nhiều trường hợp hạ đường máu thậm lạng không triệu chứng lâm sàng khi đường huyết  $<50\text{mg/dl}$  đặc biệt là khi ngủ có nhiều trường hợp đường máu  $>50\text{mg/dl}$  đã có triệu chứng lâm sàng rầm rộ như co giật, hôn mê có nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy khi đường máu  $<40\text{mg/dl}$  đã xuất hiện triệu chứng suy giảm khả năng nhận thức. Vì vậy định nghĩa hạ đường máu chúng tôi chọn có ý nghĩa giúp cho thầy thuốc xác định mức đường máu an toàn trong quá trình điều trị tích cực đái tháo đường ở tất cả các thể.

Hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường bản thân nó không phải là một bệnh. Hạ đường huyết là một chất liệu sinh hoá và tình trạng một số yếu tố gây mất cân bằng giữa tốc độ glucosơ được giải phóng vào tuần hoàn và tốc độ tiêu thụ Glucosơ làm cho lượng glucosơ tiêu thụ lớn lượng glucosơ vào tuần hoàn. Cũng cần chú ý là định nghĩa lâm sàng của HDM không cần đo mức glucosơ máu. Nếu các triệu chứng và dấu hiệu hồi phục nhanh nhờ các biện pháp làm tăng đường máu tức là có cơn hạ đường máu [60].

### **3. SINH LÝ BỆNH CỦA HẠ ĐƯỜNG MÁU**

Để hiểu rõ sự nguy hiểm của giảm nồng độ glucose máu và các nguyên nhân gây hạ đường máu, trước hết phải đề cập đến cơ chế duy trì mức glucose máu hằng định và các yếu tố liên quan đến sự điều hoà này.

Bình thường giá trị glucose máu được duy trì trong khoảng thay đổi tương đối hẹp trong suốt cả ngày (thường từ  $3,0 - 9,0\text{mmol/l}$ ) mặc dù có thay đổi lớn về sự cung cấp (như sau bữa ăn) và sử dụng (như hoạt động thể lực) glucose trong tuần hoàn. Ở các bệnh nhân ĐTĐ, mục đích điều trị là tránh sự tăng đường máu vì có thể dẫn đến các biến chứng về vi mạch và mạch máu lớn. Trên thực tế, những người có rối loạn dung nạp glucose (đường máu sau ăn từ  $7,8 - 11\text{mmol/l}$ ) có nguy cơ bị bệnh tim mạch tăng gấp nhiều lần.

HDM cũng cần tránh để bảo vệ não và hồng ngữ các rối loạn ý thức. Do các dạng năng lượng khác hoặc là có khả năng hạn chế (thể ceton) hoặc không đi qua được hàng rào máu não (các axit béo tự do), do đó glucose có thể xem là nguồn năng lượng duy nhất cho não, ngoại trừ một số trường hợp đói kéo dài, khi đó thể ceton hay các chất khác có thể được sử dụng. Não không thể dự trữ hay sản xuất glucose do đó phụ thuộc vào glucose máu để duy trì hoạt động chức năng và sự tồn tại. Ở nồng độ glucose máu sinh lý, sự phosphoryl hoá glucose ở mức độ đủ để sử dụng cho các nhu cầu của não. Tuy nhiên, do chênh lệch nồng độ là động lực của sự vận chuyển glucose qua hàng rào máu não nên lượng glucose đi qua hàng rào máu não sẽ bị hạn chế khi nồng độ glucose máu dưới mức bình thường.

Nồng độ glucose máu giảm sẽ xảy ra các đáp ứng theo thứ tự. Khi glucose máu giảm xuống 1,1mmol/l (20mg/dL) có thể làm giảm lượng glucose qua hàng rào máu não, ức chế bài tiết Insulin, và làm khởi động sự giải phóng ra hormone điều hoà ngược ở mức đường máu khoảng 4mmol/l. Trong điều kiện sinh lý bình thường thì đáp ứng này ngăn cản sự giảm glucose máu xuống thấp hơn nữa và duy trì glucose máu ở mức bình thường. Khi đường máu giảm xuống còn 1,7 - 3,4mmol/l sẽ phát động các dấu hiệu thần kinh tự động báo hiệu (như đói, lo sợ, hoảng hốt, hồi hộp đánh trống ngực, vã mồ hôi, có thể hơi sốt) làm cho bệnh nhân có các hành động phòng tránh như ăn và ngăn ngừa được HDM. Tuy nhiên, biểu hiện của HDM rất khác nhau ở mỗi cá thể. Khi đường máu giảm xuống dưới 3mmol/l thì xuất hiện ruồi bay trước mắt, lẫn lộn, khó tập trung) đồng thời thấy có các biểu hiện thay đổi trên điện não đồ và rối loạn nhận thức. Khi đường máu giảm xuống dưới 2,5mmol/l thì xuất hiện dấu hiệu ngủ gà và rối loạn hành vi. Nếu như tiếp tục giảm có thể gây hôn mê, khi giảm dưới 1,6mmol/l, và kéo dài có thể gây co giật, tổn thương thần kinh không hồi phục và cuối cùng dẫn đến tử vong. Ở các bệnh nhân có kèm bệnh tim mạch, có thể làm khởi phát các loạn nhịp nặng đe dọa tính mạng, nhồi máu cơ tim và đột quỵ dẫn đến các bệnh cảnh nặng nề và phức tạp hơn.

Các bệnh nhân ĐTĐ thường có hạ đường máu tái phát nhiều lần và do đó giới hạn ngưỡng của hạ đường máu cũng thấp hơn do cơ chế hormone điều hoà ngược, cũng như sự thích nghi của cơ thể đối với các dấu hiệu hạ đường máu. Hiện tượng này được gọi là hạ đường máu không triệu chứng do sự thích nghi đối với sự vận chuyển glucose qua hàng rào máu não và giảm nhạy cảm của hệ beta - adrenergic với mô ngoại vi. Ngược lại ở những bệnh nhân ĐTĐ mà mức đường máu không được kiểm soát chặt có thể thấy xuất hiện dấu hiệu của hạ đường máu và sự hoạt hoá hệ thống điều hoà ngược ở mức đường máu cao hơn bình thường (giảm ngưỡng). Ngoài ra các dấu hiệu, triệu chứng, cũng như hậu quả của hạ đường máu cũng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như tuổi, giới, các thuốc đang sử dụng (như thuốc chẹn beta) và tình trạng sức khoẻ (như mang thai, bệnh thần kinh thực vật).

### **3.1. Cơ chế điều hoà đáp ứng với tình trạng hạ đường máu**

Cơ chế điều hoà là cơ chế bảo vệ của cơ thể ngăn cản HDM và duy trì trạng thái đường máu bình thường. Các quá trình tương tự xuất hiện có liên quan đến đường máu bình thường và chủ yếu là do cơ chế ức chế bài tiết Insulin và kích thích giải phóng hormone điều hoà ngược.

#### **3.1.1. Insulin**

Sự bài tiết Insulin nội sinh giảm là do giảm sự kích thích của glucose đối với sự kết hợp giữa tác dụng của alpha - adrenergic lên hệ thần kinh và tăng giải phóng các catecholamin vào tuần hoàn. Giảm Insulin máu phản ứng là yếu tố quan trọng để duy trì

lượng glucose máu cần thiết, do có sự huy động năng lượng từ các kho dự trữ (thủy phân glycogen và mỡ); tăng các enzym ở vùng vỏ thận, thúc đẩy sự tân tạo đường, đồng thời ngăn cản sự huy động của mô cơ lượng glucose được giải phóng ở gan vào tuần hoàn.

### **3.1.2. Các catecholamin**

Các catecholamin trong tuần hoàn - và noradrenalin được sản xuất ra ở các đầu tận cùng của thần kinh giao cảm - cung cấp năng lượng cho mô cơ thông qua sự hoạt hoá các receptor beta - adrenergic, dẫn đến sự huy động glycogen ở cơ, làm tăng các acid béo tự do do thủy phân các triglycerid ở mô mỡ. Các acid béo tự do này thúc đẩy sự tân tạo đường ở gan và thận, do đó làm glucose máu tăng kết hợp với tác dụng thủy phân glycogen của catecholamin ở gan và kích thích trực tiếp tân tạo đường ở vỏ thận.

### **3.1.3. Glucagon:**

Glucagon được giải phóng do tác dụng của beta - adrenergic kích thích thần kinh giao cảm và các catecholamin được giải phóng ra trong tuần hoàn ở tuỷ. Và các tế bào A của đảo tụy cũng bị kích thích bởi nồng độ glucose máu thấp. Sự giải phóng Glucagon làm tăng lượng đường ở gan thông qua sự thủy phân trực tiếp glycogen cũng như hoạt hoá các enzym tham gia vào quá trình tân tạo ở gan chứ không phải ở thận. Lượng glucagon huyết tương là một hormon quan trọng khi có HDM cấp. Tuy nhiên, ở hầu hết các bệnh cảnh lâm sàng khi HDM tiến triển từ từ như khi dùng Insulin hay các thuốc viên hạ đường máu với liều không phù hợp, thì ít có vai trò của glucagon.

### **3.1.4. Corticotropin và Hydrocortison:**

ACTH của tuyến yên được giải phóng kết hợp với sự kích thích thần kinh giao cảm khi có biểu hiện thần kinh của HDM. Nó làm tăng nồng độ cortisol máu và sẽ kích thích thủy phân các chất béo, thúc đẩy quá trình chuyển hoá protein và chuyển các acid amin thành glucose ở gan và thận.

### **3.1.5. Hormon tăng trưởng GH:**

GH của tuyến yên được giải phóng để đáp ứng với nồng độ glucose máu giảm. Vai trò của nó trong sự điều hoà khi đường máu giảm không rõ ràng, nhưng GH được biết đến như một chất có tác dụng trực tiếp lên sự thủy phân mô mỡ, làm tăng nguồn axit béo cho gan và thận kích thích tân tạo đường.

### **3.1.6. Các chất dẫn truyền thần kinh cholinergic**

Acetylcholin được giải phóng ở các đầu tận cùng thần kinh phó giao cảm, tác dụng của nó là gây cảm giác đói cần thức ăn khi có HDM. Ngoài ra các sợi sau xynáp của thần kinh giao cảm kích thích các tuyến mô hôi để báo hiệu HDM cũng giải phóng acetylcholin.

### **3.1.7. Duy trì đường máu ở mức bình thường sau ăn:**

Thông thường sau bữa ăn khoảng 4-6 giờ thì cơ thể ngừng hấp thu đường từ hệ tiêu hoá. Sau khi ăn glucose phải được chuyển thành dạng năng lượng dự trữ để đáp ứng cho nhu cầu của hệ thần kinh trung ương và các mô phụ thuộc glucose khác. Não và tuỷ sống cần 125mg glucose trong một phút, còn hồng cầu và tuỷ thận cần 25mg glucose trong một phút. Gan là cơ quan duy nhất có thể tổng hợp được đường lúc đói thông qua sự phá vỡ các glycogen ở gan. Như vậy gan giữ vai trò rất quan trọng trong sự duy trì thăng bằng đường huyết. Sự ly giải glycogen ở gan được kích thích bởi adrenalin, glycagon ở gan. Như vậy gan giữ vai trò rất quan trọng sự duy trì thăng bằng đường huyết. Sự ly giải glucogen ở gan được kích thích bởi adrenalin, glycagon và bị ức chế bởi Insulin. Tuy nhiên tác dụng chuyển đổi này bị hạn chế ở mức 80-100g. Sau đó tác dụng tạo glucose ở gan được gia tăng bằng sự tân tạo đường - sự tạo glucose từ axit amin, lactat và glycerol. Các chất này được đưa đến gan và thạn từ các kho ngoại vi. Sự thay đổi của các hormon bắt đầu sớm sau bữa ăn sẽ điều hoà các enzym cần thiết cho sự thuỷ phân glycogen ở gan, sự tân tạo đường ở gan và thận. Sự giả Insulin trong tuần hoàn tương ứng với sự gia tăng của glucagon là quan trọng nhất; tăng các hormon điều hoà ngược cortisol và GH thì có vai trò ít quan trọng hơn.

Tóm lại, các yếu tố nội tiết và chuyển hoá tương tác lẫn nhau cung cấp nguồn năng lượng cho các hoạt động chức năng của hệ thần kinh trung ương. Rối loạn chức năng của bất cứ hệ thống nào cũng có thể dẫn đến HDM.

Ở các bệnh nhân ĐTĐ trên lâm sàng thường thấy hạ đường huyết trong các tình huống lâm sàng:

- Sử dụng thuốc viên hạ đường máu hay tiêm Insulin quá liều.
- Bỏ bữa sau khi dùng thuốc
- Tập luyện gắng sức
- Các tình trạng bệnh lý cấp tính như nhiễm khuẩn, hay sự thay đổi của cơ thể như có thai...

#### **4. NGUYÊN NHÂN GÂY HẠ ĐƯỜNG MÁU**

##### **4.1. Quá liều Insulin**

Hấp thu Insulin giữa các lần tiêm ở một bệnh nhân rất khác biệt. Các yếu tố phối hợp có thể làm tăng nồng độ đỉnh huyết tương, tốc độ hấp thu từ da và thời gian tác dụng xấp xỉ 30%. Do đó, khoảng 2 lần trong cùng một tháng một bệnh nhân tiêm hàng ngày 20 đơn vị 2lân/ngày có thể có nồng độ Insulin đỉnh trong huyết tương bằng một bệnh nhân tiêm 32 đơn vị 2lân/ngày. Các thay đổi không mong muốn này thường không ngăn ngừa được, các đợt tăng hấp thu Insulin dẫn đến tăng Insulin máu tương đối hay tuyệt đối và là nguyên nhân chính gây hạ đường máu. Tung Insulin tương đối còn gặp do giảm tính kháng Insulin khi bị nhiễm trùng hay phụ nữ có thai, hoặc do tăng nhạy cảm với Insulin (xảy ra

khi giảm cân hay vận động quá mức). Cuối cùng là do sự hấp thu của cơ thể đối với các loại Insulin khác nhau do công thức hoá học của chúng có điểm khác biệt, ví dụ như bệnh nhân tự chuyển Insulin người sang Insulin động vật mà không có sự giám sát của bác sĩ. Các loại Insulin khác nhau không được hấp thu tương tự như nhau. Nhiều khi dùng liều Insulin cao hơn một chút và lùi bữa ăn lại khoảng 1 giờ để điều chỉnh tăng đường máu tốt hơn là tăng liều Insulin nhanh và sau đó phải chịu tình trạng tăng Insulin máu một vài giờ sau đó.

#### **4.2. Hạ đường máu sulfonylurea:**

HĐM ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 ít gặp hơn so với ĐTĐ tít 1 do sự kháng insulin, và các cơ chế điều hoà khi có HĐM còn tương đối toàn vẹn nhất là ở bệnh nhân bị ĐTĐ chưa lâu. Khi thời gian mắc ĐTĐ tăng lên và chức năng của các tế bào beta đã suy giảm nhiều (nồng độ peptid C huyết tương < 0,1 nmol/l), đáp ứng glucagon khi có HĐM có thể suy giảm như trong ĐTĐ tít 1. Tuy nhiên, HĐM có thể xảy ra ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2, nhất là khi điều trị theo các mục tiêu của xu hướng điều trị tích cực.

#### **4.3. Giảm khẩu phần hay lùi giờ ăn**

Nếu mức insulin sau bữa ăn đủ cao, đỉnh đường máu sau ăn thường không cao hơn đường máu trước ăn quá 100mg/dl. Nồng độ insulin cao sau ăn làm giải phóng glucose của gan và làm tăng tốc độ sử dụng glucose của cơ thể gấp 3 đến 5 lần. Ý nghĩa thực tiễn của việc tăng insulin sau ăn là nếu bệnh nhân không ăn, giảm hay chậm hấp thu sẽ làm giảm glucose máu 100mg/dl hoặc hơn trong vòng 1 giờ.

#### **4.4. Gắng sức**

Khi một người nặng 60kg tập gắng sức khoảng 60 - 75% mức tối đa tốc độ tiêu thụ đường gấp 3 đến 5 lần khi nghỉ ngơi, từ 7,2g/giờ lên 21,6 - 36g/giờ. Tuy nhiên đường máu vẫn ổn định vì gan tăng phải phóng glucose để đạt tốc độ sử dụng glucose của cơ gắng sức. Đáp ứng bình thường này của gan nhờ 2 yếu tố. Do tăng catecholamin và glucagon làm tăng phân huỷ glycogen và tăng tạo đường mới. Thứ 2 là tăng catecholamin và các cơ chế thần kinh khác làm ức chế sản xuất insulin. Giảm nồng độ insulin trong huyết tương có thể làm tăng giải phóng glucose từ gan cho cơ chế điều hoà ngược có liên quan đến hormon.

Bệnh nhân ĐTĐ tít 1 thường có giảm đường máu trong khi gắng sức. Về cơ bản đáp ứng này là do giảm giải phóng glucose của gan, do không có tác dụng ức chế sản xuất insulin khi gắng sức. Hơn nữa gắng sức làm tăng hấp thụ insulin từ da, do đó thực tế là trong khi gắng sức bệnh nhân có tăng insulin máu. Tăng insulin máu ở người 60 kg tập gắng sức làm giảm giải phóng glucose từ gan từ 35g xuống 20g/giờ, trong khi tăng sử dụng là 35g/giờ. Thiếu 15g glucose/giờ sẽ làm giảm mức glucose máu khoảng 75mg/dl. Sự thiếu hụt này làm cho bệnh nhân ĐTĐ tít 1 gắng sức cần tiêu thụ 15g đường ? tạo trong mỗi giờ gắng sức để duy trì nồng độ glucose máu.

Trong trường hợp gắng sức nặng và kéo dài, tăng tốc độ sử dụng glucose có thể kéo dài vài giờ sau gắng sức. Tuy nhiên, nếu gắng sức trong khi có giảm insulin máu nặng và không có tăng huy động insulin từ vị trí tiêm, có thể có tăng nghịch thường glucose máu cũng như toan ceton nặng ở bệnh nhân ĐTĐ tít 1.

#### **4.5. Rượu**

Rượu làm tăng nguy cơ HDM ở bệnh nhân ĐTĐ tít một ít nhất do hai lý do. Thứ nhất, do rượu ngăn cản quá trình tân tạo đường là yếu tố chính duy trì đường máu khi không hấp thu được thức ăn. Thứ hai, rượu làm mất hay lẫn lộn các triệu chứng cảnh báo HDM. Một điều khác cũng rất quan trọng là bệnh nhân say rượu đi ngủ đặc biệt nguy hiểm vì tốc độ tân tạo đường là yếu tố quan trọng nhất duy trì nồng độ glucose máu ngăn ngừa HDM sau một đêm không ăn.

#### **4.6. Hạ đường máu do thuốc**

Thuốc dùng quá liều do vô tình hay cố ý, hoặc do tác dụng độc với gan (acciminophen), hoặc do gây tình trạng suy dinh dưỡng (rượu) là nguyên nhân thường gặp gây HDM. Selter nghiên cứu hồi sức các trường hợp HDM từ 1994 - 1988 thấy rằng insulin sulfonyleurea và rượu dùng phối hợp hay đơn độc là nguyên nhân gây HDM ở trên 70% các trường hợp. Ngoài insulin, sulfonyleurea và rượu, sử dụng các thuốc khác gây HDM chiếm chưa đến 10%, trong đó thường gặp nhất là propranolol, sulfonamid, và salicylat. Propranolol và các thuốc chẹn beta không chọn lọc khác làm giảm khả năng của gan và thận trong đáp ứng tăng sản xuất glucose, làm tăng sự nhạy cảm của các tổ chức ngoại vi với insulin và làm che khuất các triệu chứng của HDM. Salicylat ức chế sản xuất glucose ở gan và làm tăng bài tiết insulin, mặc dù cơ chế chính xác của các tác dụng này vẫn chưa rõ ràng [39]. Sulphonamid có thể tác dụng gây tăng bài tiết insulin tương tự như sulfonyleurea. Thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ỨCMC) và pentamidin gây HDM ngày càng được thông báo nhiều hơn dùng với việc ngày càng sử dụng nhiều hơn cho bệnh nhân ĐTĐ và AIDS. Thuốc ỨCMC làm tăng sự nhạy cảm với insulin [25], và làm giảm sự thoái giáng của bradikinin là thuốc gây độc với tế bào beta của tụy, và HDM xảy ra khi tăng insulin máu do giải phóng từ các tế bào bị phân huỷ. Nhiều thuốc khác được liệt kê trong bảng 2.1. được thông báo là gây ra HDM chỉ khi dùng phối hợp với thuốc HDM.

Các thuốc dùng đơn độc cũng có khả năng gây HDM

Các thuốc điều trị ĐTĐ

Insulin

Sulfonyleurea

Các dẫn chất của acid benzoic

Các thuốc khác

Rượu  
Salicylat  
Propranolol  
Sulphonamid  
Pentamidin  
Quinin  
Propoxyphen  
Acid para - aminobenzoic  
Perherxilin  
Thuốc chuột Vacor  
Các thuốc chỉ gây HDM khi dùng phối hợp với thuốc hạ đường máu  
Biguanid  
Thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE)  
Phenylbutazon  
Lidocain  
Warfarin  
Ranintidin, Cimetidin  
Doxepin  
Danazol  
Azopropazon  
Oxytetracyclin  
Clofibrat, Benzofibrat  
Colchicin  
Ketocnazol  
Chloramphenicol  
Haloperidol  
Thuốc ức chế MAO  
Thalidomid  
Orphendrin

### Selegilin

Đối với các thuốc gây HDM khác ngoài insulin, sulfonylurea và dẫn dắt của acid bezoic, các yếu tố thuận lợi thường gặp là chế độ ăn kiêng quá khắt khe, cao tuổi, bệnh gan, và bệnh thận. Do đó bước đầu tiên khi đánh giá bệnh nhân HDM là xác định các thuốc bệnh nhân đã dùng và cũng phải chú ý đối chiếu các thứ thuốc bệnh nhân thực sự uống với đơn thuốc kê của bác sĩ.

## **5. Yếu tố thuận lợi của HDM**

### **5.1. Bệnh nhân không hiểu biết hoặc không được hướng dẫn đầy đủ.**

Bệnh nhân không tuân theo hướng dẫn, thay đổi liên tục chế độ ăn, Insulin, hoạt động thể lực và chế độ theo dõi glucose máu là các nguyên nhân thường gặp của HDM. Các lỗi thường thấy khi dùng insulin là lấy liều insulin, ? nhầm liều buổi sáng với liều buổi chiều, cố giảm mức đường máu nhanh bằng cách tăng liều insulin nhanh và dùng liều trước khi đi ngủ quá cao. Tương tự bệnh nhân có thể thay đổi giờ ăn, bỏ hoặc lùi bữa ăn, giảm lượng arbonhydrat trong chế độ ăn, và không bù thêm khi tăng hoạt động cũng là các nguyên nhân thường gặp.

### **5.2. Cố gắng duy trì mức đường máu bình thường**

Một yếu tố nguy cơ gây HDM là cố gắng một cách không phù hợp và không phù hợp và không thực tế để duy trì sự kiểm soát đường máu chặt hay mức HbA<sub>1c</sub> bình thường. Đôi khi mục tiêu này có thể do sự lo ngại quá đáng của bản thân bệnh nhân, của bố mẹ hay là vợ chồng bệnh nhân, hoặc do nhân viên y tế ít kinh nghiệm. Một vài trường hợp bệnh nhân tự đặt mục tiêu để tránh các biến chứng mạn tính của ĐTĐ. Mặc dù duy trì mức HbA<sub>1c</sub> gần bình thường là mục đích cần đạt được, và đôi khi có thể đạt được trong vài tháng đầu khi mới bắt đầu điều trị ở các bệnh nhân ĐTĐ týp 1, các cố gắng đưa mức HbA<sub>1c</sub> về bình thường sau tháng đầu tiên thường đưa kết quả thực tế rất khác biệt. Tăng tỷ lệ HDM do thầy thuốc gặp 3 lần thậm chí ở các bệnh nhân tích cực, theo dõi kỹ, được tiêm insulin 3 hay 4lần/ngày hoặc dùng bơm tiêm insulin liên tục, sau bữa ăn và hoạt động thể lực do đường máu hàng tháng 120lần hay hơn. Nguy cơ HDM có thể còn tăng hơn nữa nếu đích điều trị là đưa đường máu về bình thường dùng chế độ điều trị cứng nhắc và ở các bệnh nhân không cẩn thận hay không được hướng dẫn.

### **5.3. ĐTĐ thời gian dài**

Bệnh nhân ĐTĐ thời gian dài hơn, thì sẽ tăng nguy cơ HDM nặng do một vài lý do. Thứ nhất, như đã đề cập ở trên, mất khả năng bài tiết insulin nội sinh. Thứ hai, đôi khi sau khi kết thúc “thời kỳ trăng mật” có thể kéo dài 3-12 tháng hay hơn, bệnh nhân ĐTĐ týp 1 cũng mất dần khả năng giải phóng glucagon đáp ứng với HDM. Glucagon là hàng rào đầu tiên của cơ thể chống lại HDM do insulin tiết quá mức. Thứ ba, sau 10 - 15 năm ĐTĐ týp 1, một phần nhỏ bệnh nhân bị mất khả năng bài tiết adrenalin đáp ứng với HDM. Đây là một dạng của bệnh thần kinh thực vật và/hoặc điều chỉnh lại sự hoạt hoá của hệ thần kinh trung ương trong điều hoà glucose. Adrenalin bù lại sự thiếu hụt glucagon và có vai trò cơ bản chống lại HDM. Khi mất khả năng bài tiết adrenalin, bệnh nhân ĐTĐ týp 1 mất đi hàng rào chống lại tình trạng tăng insulin vừa phải trong quá trình điều trị. Các bệnh nhân này được xem là điều hoà glucose kém “và tăng đáng kể nguy cơ HDM khi điều trị tích

cực. Thứ tư, với thời gian người bệnh nhân ĐTĐ tít 1 thường bị những cơn HDM nặng sẽ mất nhận cảm các dấu hiệu HDM [30]. Các hành động nguy hiểm, không nhận biết được các dấu hiệu cảnh báo của HDM, và khuynh hướng “tạm nghỉ” các triệu chứng cảnh báo của HDM.

#### **5.4. HDM không có triệu chứng cảnh báo**

Bệnh nhân ĐTĐ tít 1 đôi khi hôn mê, co giật mà không có dấu hiệu cảnh báo trước. Các bệnh nhân này không chỉ mất khả năng điều hoà glucose cũng không thể xác định được các dấu hiệu cảnh báo thông thường, triệu chứng thần kinh hoặc triệu chứng do thiếu glucose của hệ thần kinh trước khi bị các triệu chứng nặng các bệnh do thiếu glucose của hệ thần kinh trước khi bị các triệu chứng nặng các bệnh nhân này thường không có được các hỗ trợ cần thiết. Tuy nhiên, may mắn là hội chứng này không thường gặp.

Bệnh cảnh thường gặp hơn là các triệu chứng và dấu hiệu của HDM đơn giản là thay đổi theo thời gian trở nên khó nhận biết được. Một vai trường hợp các dấu hiệu và triệu chứng bị che khuất bởi các hoạt động thường nhật như gắng sức, lo lắng, nhưng vẫn có thể phát hiện được nếu người khám có kinh nghiệm.

#### **5.5. HDM ban đêm - bệnh cảnh lúc rạng đông**

Trên 50% các cơn HDM nặng xảy ra trong đêm trước ăn sáng. Các nguyên nhân bao gồm.

- Bệnh nhân thường không tỉnh dậy vì HDM ban đêm.
- Chỉ cần tăng insulin vừa phải cũng có thể gây HDM ở bệnh nhân chính các cơ chế điều hoà bị suy giảm.
- Insulin cần thiết để duy trì đường máu bằng định trước bình minh ít hơn khoảng 20- 30% so với bình minh.
- Insulin chậm dùng trước bữa tối thường gây tăng insulin máu khoảng 1 đến 3 giờ sáng (giai đoạn trước bình minh) và sẽ thấp hơn trước bữa sáng. Khi dùng liều cao hơn để đạt được mức đường máu bình thường vậy buổi sáng sẽ gây tăng insulin vào khoảng 1 đến 3 giờ sáng và tăng nguy cơ HDM ban đêm.

#### **5.6. Tiền sử HDM nặng**

Một khi bệnh nhân đã bị cơn HDM nặng, nguy cơ xuất hiện các cơn HDM nặng tiếp theo trong năm sau đó tăng gấp vài lần. Do đó bệnh nhân bị các cơn HDM nặng nhắc lại cần điều trị hết sức thận trọng, thậm chí kể cả khi các đơn HDM được xem là do thầy thuốc gây ra. Các cơn HDM tái phát nhiều lần gây ra 2 lần hậu quả.

- Làm giảm đáp ứng hormon với HDM
- Làm tăng các đơn HDM không phát hiện được.

#### **5.7. Suy thận và suy gan**

Gan và thận là những cơ quan duy nhất có khả năng giải phóng glucose vào tuần hoàn vì các mô khác thường không có hoặc chỉ có một lượng nhỏ enzym glucose - 6 - phosphatase. Do đó rõ ràng là các bệnh nhân bị bệnh gan, thận rất dễ bị HDM. Tuy nhiên, hiếm gặp HDM đơn thuần chỉ do mất khối lượng hoặc chức năng của các tạng này, và khi HDM xảy ra thường là do phối hợp nhiều yếu tố. Khả năng sản xuất glucose rất lớn của các tạng này vào tuần hoàn cũng như khả năng bù khi mỗi tạng bị suy giảm thích bệnh cảnh lâm sàng này.

Bình thường, gan chiếm khoảng 80 - 85% lượng glucose giải phóng vào tuần hoàn, gan cũng có khả năng tăng lượng glucose cung cấp cho cơ thể bằng cách tăng huy động từ kho dự trữ glycogen và bằng sự tân tạo glucose gấp khoảng 2 lần bình thường và duy trì trong một khoảng thời gian (ít nhất một vài ngày như ở bệnh nhân bị bỏng). Do đó HDM không thể xuất hiện ở bệnh nhân không còn thận nếu chức năng gan còn tăng bù tốt vì thận chỉ chiếm khoảng 15 - 20% lượng glucose giải phóng vào tuần hoàn. Mặt khác, thận cũng có thể tăng cung cấp glucose gấp 2 hoặc 3 lần bình thường trong một thời gian dài, ví dụ như khi cơ thể bị đói trong một vài tuần. Nghiên cứu trên súc vật thí nghiệm thấy rằng thận có thể tăng giải phóng glucose cấp vào hoàn toàn để bù khi gan giảm giải phóng glucose. Hơn nữa, các nghiên cứu công bố gần đây thông báo là trong giai đoạn không gan trong khi ghép gan, thận có thể duy trì đường máu bình thường mà không cần cung cấp thêm glucose từ bên ngoài. Do đó, HDM ít có thể xảy ra ở bệnh nhân bị bệnh gan **trừ khi giảm giải phóng glucose của gan** vượt quá khả năng bù nhận của thận. Trên thực tế, các thí nghiệm trên súc vật cho thấy là HDM chỉ xảy ra khi lấy đi 80% tổ chức gan.

Nguyên nhân HDM ở bệnh nhân suy thận rất phức tạp. Nhiều yếu tố làm cho bệnh nhân tăng urê máu dễ bị HDM, bao gồm do thay đổi chuyển hoá thuốc, suy dinh dưỡng, nhiễm khuẩn, lọc máu, tăng nhạy cảm với insulin, liên quan với bệnh gan và bệnh tim, và suy giảm cả giải phóng glucose từ thận và gan. Các thuốc có thể là nguyên nhân tức khắc. Các thuốc gây hạ glucose máu có thể gây HDM do thời gian bán huỷ kéo dài (ví dụ Insulin, một số loại sulfonylurea đặc biệt là Chlorpropamid) hoặc do giảm khả năng gắn protein do giảm albumin máu. Mặc dù HDM có thể xảy ra ở bệnh nhân không có ĐTĐ và ở bệnh nhân ĐTĐ bị suy thận, nhưng thường thì HDM xảy ra ở bệnh nhân ĐTĐ do dùng thuốc và suy giảm các cơ chế điều hoà khi có HDM. Phần lớn các bệnh nhân này có suy dinh dưỡng mặc dù cũng có báo cáo các trường hợp xảy ra ở bệnh nhân được nuôi dưỡng tốt. Suy dinh dưỡng, chán ăn và nôn, có thể làm giảm dự trữ glycogen ở gan là kho dự trữ cho quá trình phân huỷ glycogen tạo glucose, và đây là đặc điểm thường thấy làm tăng nguy cơ HDM. Cùng với các phát hiện trên là sự giảm chuyển tiền chất của quá trình tân tạo glucose - alanin thành glucose. Các bệnh nhân này có nồng độ và sự chuyển đổi của alanin trong

huyết tương đều giảm. Điều này dẫn đến kết luận là giảm lượng các tiền chất của quá trình tân tạo đường cũng góp phần gây HĐH ở loại đối tượng này. Do alamin không phải là tiền chất của quá trình tân tạo glucose ở thận, do đó phải là do suy cơ chế bù của gan. Tuy nhiên các nghiên cứu khác đã không làm tăng được nồng độ glucose máu ở các bệnh nhân tăng urê máu tương tự bằng cách sử dụng các tiền chất cho quá trình tân tạo đường như alanin và glycerol đã dẫn đến kết luận là không phải đơn thuần là do thiếu mà chủ yếu là do ức chế quá trình tân tạo đường, có lẽ đơn giản là do toan máu.

## 6. Phân loại hạ đường huyết

- Hạ đường mức độ nhẹ: cơn hạ đường huyết có biến cơn cùng giao cảm nhịp tim nhanh, run tay đánh trống ngực và vã mồ hôi. Cơ thể tự điều chỉnh được

- Hạ đường huyết trung bình: cơn hạ đường huyết có biểu hiện thần kinh: giảm độ tập trung lú lẫn nhìn mờ, tiếp xúc chậm, lơ mơ cần sự hỗ trợ một phần của người khác hoặc cán bộ y tế.

- Hạ đường huyết nặng: cơn hạ đường huyết gây ra tình trạng thần kinh nặng cần sự hỗ trợ của người khác các triệu chứng như co giật, mất ý thức, mất định hướng và rối loạn hành vi nặng, không tỉnh khi **kích thích hôn mê**.

## 7. Các triệu chứng lâm sàng

Biểu hiện chung:

- Bệnh nhân cảm thấy mệt đột ngột không giải thích được.

- Có cảm giác chóng mặt, đau đầu, lo âu

- Cảm giác tay chân nặng nề, yếu

\* Dấu hiệu thần kinh thực vật

- Da xanh tái

- Vã mồ hôi thường ở lòng bàn tay, trán, nách

- Hồi hộp đánh trống ngực, lo âu, hốt hoảng, mất bình tĩnh

- Có hiện tượng tăng tiết nước bọt

- Cảm giác ớn lạnh trong người chạy dọc sống lưng

- Run tay

\* Dấu hiệu tim mạch

- Nhịp tim nhanh thường nhanh xoang, có thể gặp cơn nhịp nhanh thất hoặc trên thất

- Tăng huyết áp tâm thu

- Có thể có cơn đau thắt ngực. Cảm giác nặng ngực vùng tim.

\* Dấu hiệu tiêu hoá

- Cảm giác đói cồn cào, cảm giác nóng rát cùng dạ dày
- Có thể có cơn đau co thắt dạ dày, đau vùng thượng vị
- Có thể có buồn nôn, nôn, ỉa chảy ít gặp

\* Dấu hiệu thần kinh

- Nặng có thể gây co giật toàn thân hoặc co giật kiểu động kinh khu trú.

- Dấu hiệu thần kinh khu trú: liệt 1/2 người, tổn thương thần kinh sọ, rối loạn cảm giác, vận động.

- Hội chứng tiểu não (ít gặp)

- Nhìn mờ, nhìn đôi, hoa mắt

\* Dấu hiệu tâm thần

- Có thể có biểu hiện kích động, rối loạn nhân cách.

- Nói cười vô cớ

- Có thể có biểu hiện ảo giác.

\* Hôn mê hạ đường huyết

- Thường là giai đoạn nặng của hạ đường huyết có thể xuất hiện đột ngột không có dấu hiệu báo trước nhưng ít gặp, hôn mê thường xuất hiện nối tiếp các triệu chứng có trước nhưng không được điều trị kịp thời.

- Tình trạng hôn mê thường yên lặng, hôn mê sâu không kèm theo các triệu chứng mất nước và đái nhiều. Không có biểu hiện nhiễm trùng.

- Có thể có biểu hiện thần kinh khu trú kèm theo

- Babinski + 2 bên

\* Hôn mê sâu có thể phản xạ gân xương giảm

- Co giật toàn thân, có thể gặp co giật khu trú kiểu động kinh

- Không có rối loạn nhịp thở

- Tăng trương lực cơ toàn thân

### 8. Chẩn đoán xác định

- Đường máu <70mg/dl (3.9mmol/l)

- Trong trường hợp nghi ngờ giảm đường máu không cần chờ kết quả xét nghiệm mà điều trị thử bằng truyền tĩnh mạch 20% hoặc tiêm glucagon, nếu bệnh nhân tỉnh chẩn đoán được xác định

### 9. Điều trị

Đây là một cấp cứu nội khoa ảnh hưởng tới tính mạng bệnh nhân vì vậy phải điều trị ngay khi có triệu chứng hạ đường máu.

- Đối với trường hợp hạ đường huyết nhẹ và trung bình

- Cần cho ăn ngay tối thiểu 15gr đường (3 miếng đường)

- 100ml nước ngọt (cocacola) 110g đường/1 lít cocacola
- Uống 100 - 150ml nước hoa quả (Cam) (100gr đường/lít)

+ Đối với trường hợp hạ đường huyết nặng:

- Tiêm tĩnh mạch dung dịch đường 20-30% (40-60ml) có thể .....nhắc lại nếu bệnh nhân chưa tỉnh.

- Nếu bệnh nhân ở trạng thái kích thích vật và khó tiểu truyền tĩnh mạch

- Tiêm glucagon 1mg tiêm bắp, sau 10 phút có thể tiêm nhắc lại nếu bệnh nhân chưa tỉnh

- Bệnh nhân bị hạ đường huyết kéo dài (thuốc uống hạ đường huyết) sau cấp cứu như trên để tránh tái phát có thể truyền

- Glucose 10% 1000ml/4 giờ; 1000ml/12giờ sau

- Bệnh nhân tim: cho uống hoặc ăn thêm bữa kiểm tra đường huyết 4giờ/lần để tránh đường huyết quá cao

- Hôn mê kéo dài do cấp cứu muện hoặc do biến như phù não hoặc tai biến mạch não

- Duy trì đường máu bằng glucose 10%

- Chống phù não bằng lyphocotisone 100mg 4giờ/lần hoặc truyền manitol

- Xử lý nguyên nhân

Bệnh nhân sử dụng insulin phải hướng dẫn lại phương pháp lấy thuốc bảo quản và cách tiêm, lấy đúng liều lượng cách dự phòng và xử lý khi bị hạ đường huyết.

Bệnh nhân do dùng Sulfamid hạ đường huyết đặc biệt người già trừ phải truyền glucose 10% liên tục 24 giờ và chuyển ..... để theo dõi.

- Bệnh nhân có rối loạn ý thức nặng vào viện để điều trị và theo dõi

\* Phải hướng dẫn phòng hạ đường huyết với bệnh nhân

+ Nếu nghĩ tới hạ đường huyết thì người bệnh phải làm ngay việc sau:

- ăn ngay 1 bữa ăn, uống nước hoa quả hoặc nước đường

- Báo ngay cho bác sỹ hoặc y tá điều trị bệnh của mình

- kiểm tra theo vài tiếng đường khi đi ra khỏi nhà

- Cho bạn về, người thân đồng nghiệp biết mình đái tháo đường và nói cho họ biết cách xử lý khi bị hạ đường huyết

+ Phải kiểm tra đường huyết nếu bạn cảm thấy ăn không ngon miệng hoặc ăn ít hơn thường ngày, hoặc vận động quá mức.

+ Hạn chế uống rượu đặc biệt là uống rượu mà không ăn hoặc ăn ít.

+ đối với phụ nữ phải đặc biệt chú ý những ngày có kinh nguyệt

+ Luôn mang theo người thẻ đại tháo đường hoặc số điện thoại người thân và bác sỹ của mình.