

## TIỂU ĐƯỜNG SƠ SINH

Lê Nguyễn Nhật Trung\*, Vũ Thị Hiệu\*,  
Lâm Thanh Vy\*, Võ Ngọc Huyền Trân\* Trần Hoàng Thanh Hằng\*

\*Bệnh viện Nhi Đồng 2

### 1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa: Tiểu đường (Diabetes mellitus- DM) là những rối loạn chuyển hóa, đặc trưng với tăng đường huyết mạn tính do thiếu hụt tế bào beta, hoặc tổn thương quá trình tiết insulin và/hoặc hoạt động của insulin. Rối loạn chuyển hóa carbohydrate, lipid và protein là do thiếu hụt hoạt động của insulin ở mô đích<sup>(2)</sup>.

1.2. Di truyền và bệnh học tiểu đường: Trong hầu hết trường hợp, tiểu đường có bản chất tổn thương nhiều gen (polygenic) với biểu hiện tiểu đường type 1 và type 2. Tiểu đường type 1A gây nên do tự miễn dịch phá hủy tế bào beta, đặc trưng bởi hiện diện tự kháng thể phá hủy trực tiếp tế bào beta tuyến tụy, khối lượng tế bào beta và sự bài tiết insulin giảm đáng kể ở thời điểm triệu chứng điển hình đầu tiên xuất hiện. Tiến trình tổn thương tiếp tục tế bào beta dẫn đến thiếu hụt insulin và sự cần thiết điều trị insulin ngoại sinh với liều thay thế. Human leukocyte antigen (HLA) haplotype giữ vai trò chính trong bệnh học tiểu đường type 1, và một vài yếu tố di truyền khác cũng có ảnh hưởng, nhưng không có một yếu tố nào là độc lập gây nên tiểu đường type 1. Tương tự, tiểu đường type 2 gây nên bởi nhiều ảnh hưởng môi trường kết hợp: béo phì, chủng tộc, tuổi, ảnh hưởng chuyển hóa và dinh dưỡng... thêm vào đó, vai trò mờ nhạt của yếu tố di truyền và đa dạng về kiểu gen ảnh hưởng

đến chức năng tế bào beta. Tổn thương bao gồm: giảm tiết insulin và đề kháng insulin được thấy ở tiểu đường type 2<sup>(5,8)</sup>. Bên cạnh tiểu đường có nguồn gốc đa gen (polygenic), những rối loạn tiểu đường di truyền đơn gen (monogenic) gây ra bởi đột biến hoặc di truyền với những gen tổn thương đơn lẻ ảnh hưởng đến chức năng tế bào beta. Tiểu đường di truyền đơn gen hiếm gặp, ước chừng 1- 5% tổng số bệnh nhân tiểu đường, nhưng việc nhận diện nó rất quan trọng. Khi không nhận ra kiểu di truyền đơn gen, nên không xác định rõ tiểu đường type 1 hay type 2, và việc chỉ định điều trị insulin không cần thiết, cũng như bỏ sót việc phát hiện những thành viên trong gia đình có nguy cơ<sup>(5)</sup>. Kiểu hình di truyền đơn gen bao gồm: (1). Tiểu đường sơ sinh và (2). Tiểu đường hội chứng; Có thể khởi phát ở giai đoạn sơ sinh hoặc nhũ nhi<sup>(3,5,7)</sup>.

1.3. Tiểu đường sơ sinh (Neonatal diabetes mellitus (NDM) xảy ra ở khoảng 1:90.000 - 160.000 sơ sinh sống. Trước đây, được chẩn đoán tăng đường huyết sơ sinh kéo dài, khởi bệnh trong những tháng đầu tiên sau sinh và cần điều trị insulin. Chẩn đoán tiểu đường sơ sinh thường áp dụng cho tiểu đường khởi phát trước 6 tháng tuổi, tuy nhiên giới hạn tiểu đường sơ sinh thay đổi theo y văn và trong một vài trường hợp chẩn đoán kéo dài đến 12 tháng tuổi. Nguồn gốc của khác biệt này nhằm mục đích tập trung nhận diện cho được dạng di truyền đơn gen của tiểu đường

-----  
Nhận bài: 30-3-2018; Thẩm định: 14-4-2018

Người chịu trách nhiệm chính: Lê Nguyễn Nhật Trung

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Đồng 2

sơ sinh, xuất hiện trước 6 tháng tuổi. Hiện nay được biết khoảng 20 gene đột biến gây nên tiểu đường sơ sinh<sup>(13)</sup>, tuy nhiên tiểu đường sơ sinh di truyền đơn gen vẫn còn nhầm lẫn chẩn đoán với tiểu đường type 1 do không xét nghiệm di truyền học. Phân biệt tiểu đường sơ sinh di truyền đơn gen với tiểu đường type 1 xuất hiện ở giai đoạn nhũ nhi có vai trò quan trọng trong việc quyết định điều trị, theo dõi biến chứng và các tình trạng bệnh kết hợp cũng như gợi ý quan trọng để đánh giá di truyền của anh chị em hoặc thế hệ sau<sup>(5)</sup>. Khởi phát tiểu đường thời điểm trước 6 tháng tuổi, thường không do bệnh tự miễn. Nghiên cứu trên những bệnh nhân tiểu đường sơ sinh nói chung, thường không có các thể đơn bội (haplotypes) lớp II HLA, yếu tố được quy cho tăng khả năng bị tiểu đường type 1, và các thể đơn bội HLA bảo vệ được phát hiện ở nhiều trường hợp tiểu đường sơ sinh. Thêm vào đó, những marker không dung nạp miễn dịch dưới dạng kháng thể kháng tế bào đảo hoặc tế bào beta cực kỳ hiếm gặp, được mô tả chỉ trong vài trường hợp tiểu đường sơ sinh đơn gen. Vì chưa trưởng thành của hệ miễn dịch trước 6 tháng tuổi, nên các tác giả không ủng hộ giả thuyết tiểu đường type 1A xuất hiện ở lứa tuổi này. Ngoại trừ tình trạng rối loạn miễn dịch, bệnh rối loạn đa nội tiết, bệnh dạ dày ruột, hội chứng liên kết nhiễm sắc thể giới tính X, gây ra bởi sự đột biến của gen FOXP3, dẫn đến mất sự điều hòa chức năng tế bào T và đưa đến tiểu đường sơ sinh kết hợp với bệnh tự miễn bao gồm: nhược giáp, eczema, viêm ruột và tử vong sớm. Xấp xỉ 50% tiểu đường sơ sinh thoáng qua (transient neonatal diabetes mellitus - TNDM) có thời kỳ thuyên giảm bệnh kéo dài, và trong suốt thời gian lui bệnh, không có bằng chứng của rối loạn chức năng tế bào beta hoặc đề kháng insulin. Những phát hiện này phản bác một cách mạnh mẽ thuyết cho rằng tiểu đường

type 1A khởi phát sớm trong giai đoạn sơ sinh đến 6 tháng tuổi. Sau 6 tháng tuổi, tiểu đường tự miễn tăng dần, nhưng cũng có một tỷ lệ nhỏ, tiểu đường khởi phát sau 6 tháng tuổi di truyền đơn gen giống như nguyên nhân khởi phát sớm trước 6 tháng <sup>(3,5)</sup>. Một số gen đơn lẻ và bất thường nhiễm sắc thể đã được phát hiện gây nên một số biểu hiện khác của tiểu đường sơ sinh. Về phương diện lâm sàng, tiểu đường sơ sinh có thể phân thành 3 nhóm: tiểu đường sơ sinh thoáng qua (transient neonatal diabetes mellitus - TNDM), tiểu đường sơ sinh kéo dài (permanent neonatal diabetes mellitus - PNDM), và tiểu đường sơ sinh kết hợp hội chứng (syndromic NDM). Phân loại này hữu dụng vì tần suất bất thường gen bệnh nguyên thường gặp nhất khác biệt ở mỗi nhóm, mặc dù sự trùng lặp còn tồn tại. Khoảng gần 50% tiểu đường sơ sinh thoáng qua và gần 50% kéo dài<sup>(5)</sup>. Trong một nghiên cứu hồi cứu lớn với 1020 bệnh nhân có chẩn đoán tiểu đường trước 6 tháng tuổi, 80% có chẩn đoán gene<sup>(14)</sup>.

## 2. CÁC THỂ LÂM SÀNG TIỂU ĐƯỜNG SƠ SINH

### 2.1. Tiểu đường sơ sinh thoáng qua

#### 2.1.1. Triệu chứng giai đoạn sơ sinh

Tiểu đường sơ sinh thoáng qua thường xuất hiện lúc vài ngày đến vài tuần tuổi. Thường các trẻ bệnh bị chậm phát triển trong tử cung (95%), cân nặng lúc sinh thường thấp, khoảng 1,5 - 2,5kg, phát triển thai bị ảnh hưởng trong giai đoạn 3 thai kỳ, trẻ thiếu hụt nhiều mô mỡ dưới da, do thiếu hụt insulin, yếu tố tăng trưởng quan trọng trong giai đoạn phát triển thai nhi. Khi điều trị với insulin, chiều cao và cân nặng trẻ sẽ bắt kịp trước 2 tuổi. Liều insulin điều trị ghi nhận thường thấp hơn hoặc có khi không cần chỉ định so với tiểu đường sơ sinh kéo dài (trong giai đoạn cấp thường phải sử dụng). Hiếm khi trẻ bị toan keton. Bệnh thuyên giảm trung bình trước 12 tuần tuổi, tuy nhiên khoảng 50% tái phát ở tuổi thanh thiếu niên<sup>(1,5)</sup>.

### 2.1.2. Giai đoạn lui bệnh

Nhu cầu insulin ngoại sinh giảm dần, sau giai đoạn biểu hiện triệu chứng, thời gian điều trị insulin trung bình 3 tháng. Trong một số báo cáo, insulin được chỉ định đến 18 tháng tuổi trong một số rất ít trường hợp, có thể là do quá chỉ định. Trong giai đoạn này bệnh nhân có chỉ số đường huyết bình thường, tăng trưởng bình thường. Tuy nhiên cũng có một số trường hợp có tăng đường huyết thoáng qua.

### 2.1.3. Giai đoạn tái phát

Tái phát tiểu đường trong thời kỳ thanh thiếu niên gặp khoảng 50% trường hợp tiểu đường sơ sinh thoáng qua. Tuy nhiên thường gặp hơn lúc nhu cầu insulin tăng như ở người béo phì và phụ nữ có thai. Biểu hiện lâm sàng giống như tiểu đường type 2 và một số trường hợp được điều trị bằng tiết chế đơn thuần, nhưng sulfonylurea và insulin cũng được sử dụng. Cần theo dõi lâm sàng toàn diện và xác định rõ bệnh nhân tái phát do nguyên nhân gì (tiểu đường nhóm nào), bởi vì chẩn đoán di truyền mới chỉ thực hiện trong vài năm gần đây, trong khi bệnh nhân nên được chẩn đoán di truyền trước đó, trong giai đoạn nhũ nhi.

Tóm lại, tiểu đường sơ sinh thoáng qua đặc trưng bởi tăng tăng đường huyết giai đoạn sơ sinh, lui bệnh trong giai đoạn nhũ nhi và tái phát ở giai đoạn thanh thiếu niên. Chậm phát triển trong tử cung và tăng đường huyết giai đoạn sơ sinh, chỉ ra rằng tiểu đường sơ sinh thoáng qua có ít hoặc tiết không đủ insulin. Không rõ sự vắng mặt của tế bào beta hay tế bào mất chức năng, vì không được chẩn đoán trên sinh thiết, và chỉ có một số trường hợp sinh thiết sau tử vong nên không chắc chắn để khẳng định. Chức năng tế bào beta có thể hoạt động trở lại trong giai đoạn nhũ nhi trùng với giai đoạn lui bệnh, nhưng sau đó do hoạt động không đủ đưa đến tái phát tiểu đường <sup>(1,6)</sup>.

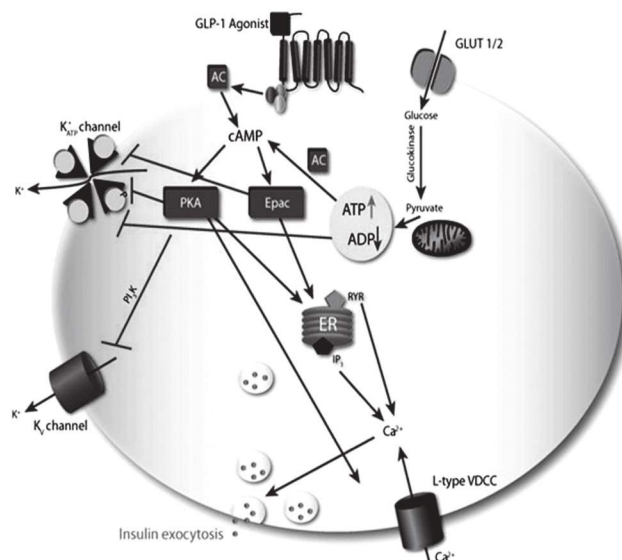
### 2.1.4. Di truyền học tiểu đường sơ sinh thoáng qua

Có 70% tiểu đường sơ sinh thoáng qua do khiếm khuyết di truyền những gen thông tin để tổng hợp các protein chức năng, tại vị trí ghi nhớ của nhiễm sắc thể 6q24. Có 3 cơ chế chính gây nên tiểu đường sơ sinh thoáng qua liên quan nhiễm sắc thể 6q24 gồm: khiếm khuyết di truyền thừa hưởng từ bên nội ở nhiễm sắc thể số 6, khiếm khuyết di truyền thừa hưởng từ cả bên nội và ngoại, khiếm khuyết methyl hóa thừa hưởng từ mẹ. Cơ chế nào mà bất thường vị trí 6q24 gây nên tiểu đường sơ sinh thoáng qua chưa được hiểu rõ, nhưng có 2 gen ghi nhớ tại vị trí này là ZAC và HYMAI. ZAC (Z finger protein that regulates apoptosis and cell cycle arrest) hoặc được biết với tên PLAG1 - pleomorphic adenoma gene-like 1) điều hòa sao chép receptor type 1 của adenylate cyclase-activating polypeptide tuyến yên. Chức năng của HYMAI (hydatiform mole-associated and imprinted transcript) chưa được biết.

Tiểu đường sơ sinh thoáng qua gây nên bởi bất thường 6q24 luôn kết hợp với chậm phát triển trong tử cung. Một số biểu hiện khác kết hợp, bao gồm: thoát vị rốn, lưỡi to (10 -30% trường hợp).

Đột biến ảnh hưởng đến kênh  $K_{ATP}$  khoảng 25% tiểu đường sơ sinh thoáng qua, thấp hơn so với tiểu đường sơ sinh vĩnh viễn. Tiểu đường sơ sinh thoáng qua do đột biến KCNJ11 và ABCC8 có biểu hiện lâm sàng không phân biệt được với bất thường 6q24, mặc dù ở bất thường 6q24 thường cân nặng lúc sinh thấp hơn, tuổi khởi phát bệnh và lui bệnh thường sớm hơn. Tuy nhiên, sự chồng lấn các thông số của tiểu đường sơ sinh thoáng qua do bất thường 6q24 và đột biến KCNJ11 và ABCC8 nên cần thiết chẩn đoán di truyền.

Đột biến di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường HNF1B, thường thấy ở tiểu đường MODY, hiếm khi thấy ở tiểu đường sơ sinh thoáng qua <sup>(5,6,8)</sup>.



Hình 1. Lược đồ liên quan đến tiết insulin

Lược đồ liên quan đến tiết insulin<sup>(9)</sup> Glucose đi vào tế bào beta nhờ sự vận chuyển của GLUT2 glucose transporters và được chuyển thành ATP. GLP-1 được tiết từ L-cells qua đáp ứng với glucose và những chất dinh dưỡng khác, kết hợp với receptor GLP-1, tăng cAMP và kích hoạt tăng Epac và PKA, cAMP

cũng được tạo ra từ adenylate cyclase. Chuyển hóa glucose làm tăng nồng độ ATP/ADP và ức chế kênh K<sub>ATP</sub>. Bất hoạt bơm K<sup>+</sup> từ tế bào beta dẫn đến tái phân cực màng tế bào và mở kênh Ca<sup>++</sup>. PKA và Epac cũng tác động làm phóng thích Ca<sup>++</sup>. Tăng Ca<sup>++</sup> tự do làm phóng thích insulin ngoại bào.

Bảng 1. Di truyền học tiểu đường sơ sinh thoáng qua

| Gen hoặc hội chứng                   | Protein bị ảnh hưởng                                                               | Di truyền                           | Dấu hiệu lâm sàng                      | Điều trị                                                                                      |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tiểu đường sơ sinh thoáng qua</b> |                                                                                    |                                     |                                        |                                                                                               |
| 6q24: ZAC, hoặc HYMAI                | Pleomorphic adenoma gene-like 1, hydatiform mole-associated & imprinted transcript | Tự phát, di truyền trội, NST thường | Sinh nhẹ cân, lưỡi to, thoát vị rốn    | Insulin, các trường hợp tái phát có thể đáp ứng với sulfonylurea và các thuốc đường uống khác |
| ABCC8                                | SUR1                                                                               | Tự phát, di truyền trội, NST thường | Sinh nhẹ cân                           | Sulfonylurea                                                                                  |
| KCNJ11                               | Kir6.2                                                                             | Tự phát, di truyền trội, NST thường | Sinh nhẹ cân, chậm phát triển, co giật | Sulfonylurea                                                                                  |
| INS                                  | (Pro)insulin                                                                       | Di truyền lặn                       | Sinh nhẹ cân                           | Insulin                                                                                       |

2.2. Tiểu đường sơ sinh kéo dài

2.2.1. Đại cương

Tiểu đường kéo dài xuất hiện trong năm tuổi đầu tiên và có tần suất hiếm 1,5 -2/100.000 trẻ sơ sinh sống. Nhóm bệnh này không đồng nhất, có thể với biểu hiện bệnh của 2 nhóm khác nhau, với thời điểm khởi phát bệnh trước hoặc sau 6 tháng tuổi<sup>(4)</sup>.

Nhóm đầu tiên, tiểu đường type 1, một bệnh tự

miễn trung gian tế bào T, do sự phá hủy có chọn lọc tế bào beta của tuyến tụy, nơi sản xuất insulin. Tiểu đường type 1 là nguyên nhân hay gặp nhất của tiểu đường trẻ em, chiếm khoảng 95% trường hợp. Bệnh gây nên do kết hợp của yếu tố di truyền và những tác nhân môi trường tác động không được rõ. Khởi phát bệnh càng sớm, yếu tố di truyền càng ý nghĩa, đặc biệt trong 2 năm đầu. Tuy nhiên, có thể trải qua nhiều tháng hoặc nhiều năm, từ lúc khởi đầu phần

## PHẦN TỔNG QUAN

ứng tự miễn, cho đến khi có biểu hiện lâm sàng<sup>(4,5)</sup>.

Tiến bộ đáng kể về nghiên cứu sinh học phân tử trong một vài thập niên qua, đã cho chúng ta hiểu rõ hơn về bệnh tiểu đường khởi phát sớm trong giai đoạn sơ sinh và nhũ nhi. Ngày nay y văn đã đồng ý rằng, hầu hết sơ sinh và nhũ nhi với bệnh tiểu đường khởi phát trước 6 tháng tuổi có di truyền đơn gen, mặc dù gen gây bệnh vẫn

còn chưa rõ ở 40% trường hợp<sup>(4)</sup>.

Tiểu đường sơ sinh vĩnh viễn gây nên do đột biến gen giữ vai trò chính trong phát triển, sống còn và chức năng tế bào beta tuyến tụy. Mặc dù là bệnh hiếm, nhưng việc phát hiện gen bệnh có ảnh hưởng rất lớn trong thực hành lâm sàng. Kiểu hình tiểu đường sơ sinh kéo dài thay đổi tùy theo kiểu di truyền<sup>(4,5)</sup>.

**Bảng 2.** Kiểu gen/ kiểu hình liên quan đến tiểu đường sơ sinh kéo dài<sup>(4,5,7)</sup>

| Gen            | Protein bị tổn thương                                       | Tần suất | Tuổi khởi phát                      | Loại thừa hưởng đột biến                   | Điều trị tăng đường huyết            | Dấu hiệu ngoài tụy                                                             |
|----------------|-------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <i>KCNJ11</i>  | Kir6.2                                                      | 30-50%   | 1-3 tháng                           | Tự phát/di truyền trội NST thường          | SU hiệu quả hầu hết trường hợp       | DENDsyndrome (developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes) 20% trường hợp |
| <i>ABCC8</i>   | Sulfonylurea receptor 1                                     | 13%      | 1-3 tháng                           | Tự phát/di truyền trội hoặc lặn NST thường | SU hiệu quả trong hầu hết trường hợp | Hội chứng DEND, 20% trường hợp                                                 |
| <i>INS</i>     | Proinsulin                                                  | 16%      | 1-3 tháng                           | Tự phát/di truyền trội hoặc lặn NST thường | Insulin                              | Không                                                                          |
| <i>GCK</i>     | Glucokinase                                                 | Hiếm     | Ngày tuổi đầu tiên                  | Di truyền lặn NST thường                   | Insulin                              | Không                                                                          |
| <i>PDX1</i>    | Homeobox1 tụy và tá tràng                                   | Hiếm     | Ngày tuổi đầu tiên                  | Di truyền lặn NST thường                   | Insulin                              | Thiếu sản hoặc bất sản tụy trong hầu hết trường hợp                            |
| <i>PTF1A</i>   | Sao chép factor 1A tụy                                      | Hiếm     | Ngày tuổi đầu tiên                  | Di truyền lặn NST thường                   | Insulin                              | Thiếu sản hoặc bất sản tụy hầu hết trường hợp                                  |
| <i>FOXP3</i>   | Forkhead box P3                                             | Hiếm     | Ngày tuổi đầu tiên                  | NST X                                      | Insulin                              | RL điều hòa miễn dịch, bệnh đa nội tiết, bệnh dạ dày ruột, HC kết hợp NST X    |
| <i>EIF2AK3</i> | Eukaryotic translation initiation factor 2 – alpha kinase 3 | Hiếm     | 3 tháng                             | Di truyền lặn NST thường                   | Insulin                              | Hội chứng Walcott-Rallison (loạn sản xương và rối loạn chức năng gan)          |
| <i>GLIS3</i>   | Kruppel-like zinc finger transcription factor Gli similar 3 | Hiếm     | Ngày tuổi đầu tiên                  | Di truyền lặn NST thường                   | Insulin                              | Nhược giáp, glôcôm bẩm sinh, xơ hóa gan và thận đa nang                        |
| <i>SLC2A2</i>  | Facilitated glucose transporter, member 2                   | Hiếm     | Ngày tuổi đầu tiên                  | Di truyền lặn NST thường                   | Insulin                              | Bệnh ứ đọng glucogen type XI                                                   |
| <i>SLC19A2</i> | Thiamin transporter, member 2                               | Hiếm     | Những tháng đầu - tuổi trưởng thành | Di truyền lặn NST thường                   | Insulin                              | Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ và điếc dẫn truyền                          |
| <i>RFX6</i>    | Thành viên RFX6,                                            | Hiếm     | Ngày tuổi đầu tiên                  | Di truyền lặn NST thường                   | Insulin                              | Hẹp ruột, thiếu sản bàng quang                                                 |

Ghi chú: SU: Sulfonylurea, NST: Nhiễm sắc thể

### **2.2.2. Vai trò của chẩn đoán di truyền - Tiểu đường sơ sinh kéo dài**

Cách nay 2 thập niên, do hiểu biết mơ hồ về sinh học phân tử bệnh tiểu đường, nên vai trò trong thực hành lâm sàng rất hạn chế.

Ngày nay, những xét nghiệm di truyền tiểu đường đơn gen giữ vai trò quan trọng và ảnh hưởng trong thực hành lâm sàng.

Khi tiểu đường đơn gen với đột biến gen đơn lẻ qui định kiểu hình của bệnh, từ đó có thể thiết lập chẩn đoán xác định dựa trên phân tích DNA ở những bệnh nhân được lưu tâm.

Những chẩn đoán di truyền có vai trò quan trọng trong điều trị, giải thích kiểu tổn thương nổi bật, xác định tiên lượng bệnh nhân cũng như những thành viên trong gia đình. Những xét nghiệm di truyền trong một gia đình tiểu đường đơn gen, xác định bản chất của bệnh. Chẩn đoán di truyền được thực hiện ở người thực sự tiến triển bệnh.

Nếu một thành viên trong gia đình là người đầu tiên được khảo sát, toàn bộ gen nên được thử nghiệm. Nếu di truyền đơn gen được phát hiện trước đó, nhận thấy ở một thành viên khác trong gia đình, khi đó chẩn đoán di truyền giới hạn trong những tổn thương đặc hiệu.

Những xét nghiệm di truyền chẩn đoán với những cá nhân không bệnh trong gia đình chỉ nên thực hiện ở người có quan hệ huyết thống gần gũi với người bệnh.

Chỉ cách đây vài năm, không có nhiều nghiên cứu về di truyền học bệnh tiểu đường, do vậy những bệnh nhân khởi bệnh trước 6 tháng tuổi, được chẩn đoán nhằm là khởi phát sớm của tiểu đường type 1 và được điều trị với insulin.

Ngày nay, chúng ta đã biết được lâm sàng và bệnh học của nhóm này khác với tiểu đường tự miễn. Quan trọng hơn, ở một vài thể lâm sàng của tiểu đường sơ sinh kéo dài, sulfonylurea được sử dụng thay vì insulin. Điều trị với sulfonylurea không những mang lại chất lượng cuộc sống tốt hơn mà còn an toàn hơn và kiểm soát đường huyết tốt hơn.

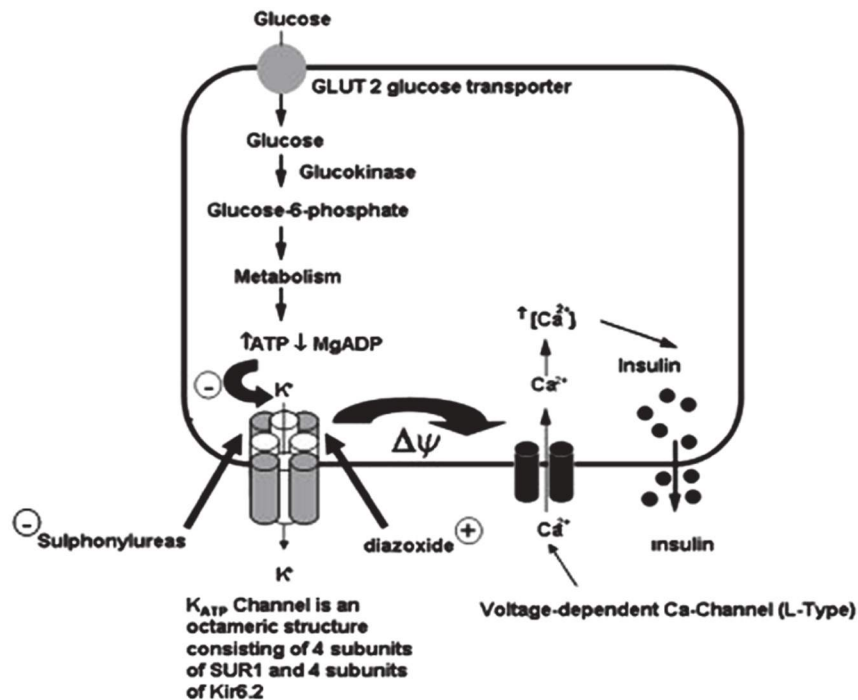
Phân biệt rõ bệnh học tiểu đường sơ sinh kéo dài nên càng được nhận thức rõ hơn ở những chuyên gia tiểu đường, bác sĩ nội tiết, bác sĩ nhi và cả những bác sĩ của những chuyên ngành khác, cũng như ở bệnh nhân và gia đình.

Bệnh nhân không những mong muốn được khám và xét nghiệm di truyền cho bản thân mà còn cho cả những thành viên khác trong gia đình.

Việc này càng có ý nghĩa, vì bệnh nhân không chỉ là người lớn, mà có thể là người trưởng thành trẻ tuổi, trẻ em, trẻ nữ nhi hay trẻ sơ sinh, với một tương lai còn dài phía trước. Rất quan trọng để biết được xét nghiệm di truyền cần làm, những gen nào được lưu ý và kết quả chẩn đoán như thế nào<sup>(4,6)</sup>.

Tiêu chuẩn cơ bản để cân nhắc xét nghiệm di truyền học của tiểu đường sơ sinh kéo dài là tuổi lúc chẩn đoán, là thời điểm không quá 6 tháng tuổi. Lý do cho việc lấy mốc thời gian này (điểm cut-off) đã được đề cập ở trên, để loại trừ các yếu tố liên quan đến bệnh học tự miễn của tiểu đường type 1.

Ngoài ra cần phải lưu ý đến dấu hiệu lâm sàng khác, như cân nặng lúc sinh của những bệnh nhân được chẩn đoán tiểu đường sơ sinh sớm. Thêm vào đó, hầu hết (nhưng không phải tất cả), tiểu đường sơ sinh kéo dài di truyền đơn gen, được chẩn đoán ở bệnh nhân tiểu đường khởi phát trước mốc thời gian này.



Hình 2. Diễn giải lược đồ bài tiết insulin của tế bào beta tuyến tụy qua kênh K<sub>ATP</sub>

Diễn giải lược đồ bài tiết insulin của tế bào beta tuyến tụy qua kênh K<sub>ATP</sub> (6): Khi glucose vào tế bào beta nhờ sự vận chuyển của GLUT2 glucose transporter, glucose được chuyển hóa trong tế bào beta, làm tăng ATP và giảm MgADP → đóng kênh K<sub>ATP</sub> và phân cực màng tế bào → kích hoạt kênh Ca<sup>2+</sup> tùy thuộc điện thế màng, Ca<sup>2+</sup> vào tế bào → kích thích tiết insulin của tế bào beta. Sulphonylurea (thuốc thường được sử dụng điều trị tiểu đường type 2) có vai trò gắn kết và đóng kênh K<sub>ATP</sub>, ngược lại diazoxide có vai trò được học là mở kênh này. Kênh K<sub>ATP</sub> có cấu trúc 8 nan hoa: 4 tiểu đơn vị SUR1 và 4 tiểu đơn vị Kir6.2.

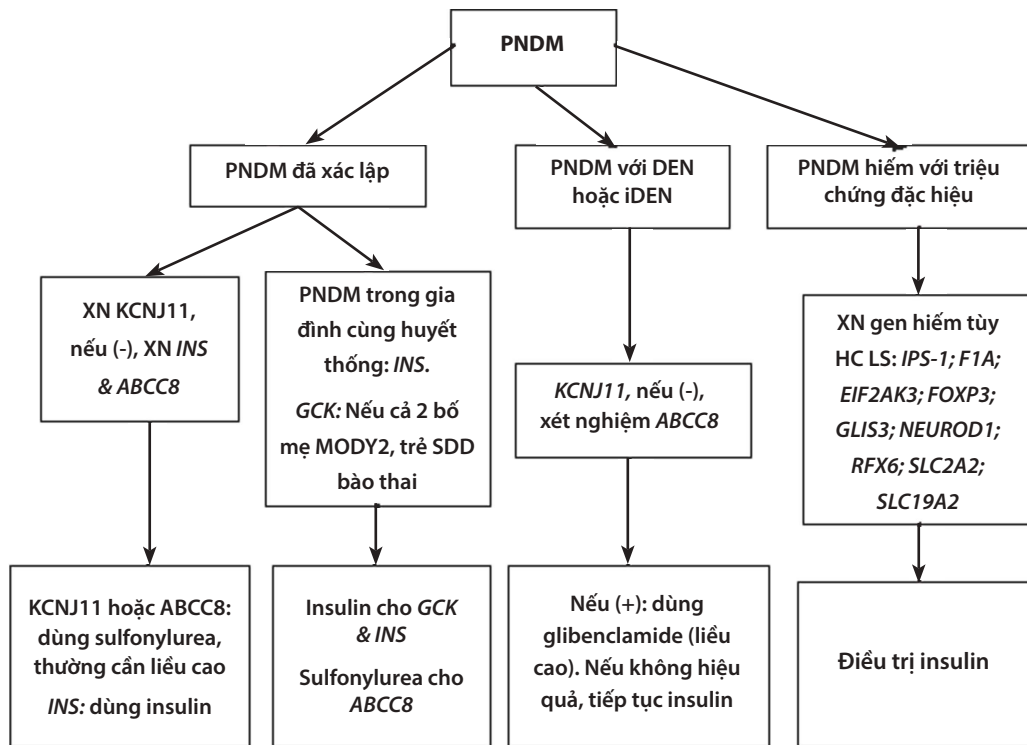
Gen nào nên được kiểm tra di truyền trước tiên? Tiểu đơn vị Kir6.2 của kênh K<sub>ATP</sub> của tế bào beta tuyến tụy, được mã hóa bởi gen KCNJ11 nên được xét nghiệm trước. Các lý do: Thứ nhất, đột biến gen này xảy ra ở khoảng 30 -50% trường hợp tiểu đường sơ sinh kéo dài. Thứ hai, chẩn đoán Kir6.2 và tiểu đường sơ sinh kéo dài mang lại sự

thay đổi trong việc ra quyết định điều trị. Thứ ba, gen KCNJ11 là một gen nhỏ, nên giá thành cho nghiên cứu rẻ hơn.

Nguyên nhân thường gặp thứ hai của tiểu đường sơ sinh di truyền đơn gen là đột biến gen INS. Đột biến gen INS đưa đến phá hủy không hồi phục tế bào beta tuyến tụy. Điều trị thử với ngưng insulin và sử dụng thuốc hạ đường huyết uống như sulphonylurea là không hợp lý. Điều này cũng nên được thông tin cho bệnh nhân và/hoặc gia đình bệnh nhân.

Gen kế tiếp nên được kiểm tra là gen ABCC8. Gen ABCC8 có kích thước lớn hơn nhiều, vì vậy chuỗi của nó dài hơn, mất nhiều thời gian và giá thành mắc hơn. Người ta khuyên rằng, gen này nên được tầm soát sau khi có kết quả âm tính của 2 gen KCNJ11 và INS.

(PNDM: permanent neonatal diabetes mellitus) <sup>(7)</sup>



**Sơ đồ 1.** Lược đồ kiểm tra di truyền và điều trị tiểu đường sơ sinh kéo dài (HC: Hội chứng, LS: Lâm sàng, XN: Xét nghiệm, SDD: Suy dinh dưỡng)

**Tóm lại**

Những bệnh nhân tiến triển tiểu đường sơ sinh kéo dài thời điểm trước 6 tháng tuổi, thường có bệnh học và diễn tiến lâm sàng khác với tiểu đường type 1. Dạng bệnh lý này thường được gọi là “Tiểu đường sơ sinh kéo dài”(permanent neonatal diabetes mellitus (PNDM), mặc dù có những tên gọi khác được gợi ý như “tiểu đường đơn gen”, hoặc “tiểu đường được chẩn đoán trước 6 tháng tuổi”.

Hầu hết các trường hợp tiểu đường sơ sinh kéo

dài được giải thích là di truyền đơn gen. Trong đó 50% các trường hợp di truyền gen KCNJ11, tần suất thấp hơn và kế sau là các gen INS & ABCC8.

Tần suất tiểu đường sơ sinh kéo dài hiếm gặp, nhưng việc chẩn đoán phân biệt là rất quan trọng. Hầu hết bệnh nhân di truyền gen KCNJ11& ABCC8 có thể chuyển điều trị từ insulin sang sulfonylurea.

Xét nghiệm di truyền được khuyến nên thực hiện cho tất cả bệnh nhân tiểu đường sơ sinh kéo dài.

### 2.3. Tiểu đường sơ sinh hội chứng

**Bảng 3. Tiểu đường sơ sinh hội chứng**

| Tiểu đường sơ sinh hội chứng              | Protein bị ảnh hưởng                                        | Di truyền                          | Biểu hiện lâm sàng                                         | Điều trị |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------|
| <i>FOXP3, IPEX syndrome</i>               | Forkhead box P3                                             | Di truyền NST giới tính X          | Bệnh tự miễn, suy giáp, RL miễn dịch, viêm da, tử vong sớm | Insulin  |
| <i>EIF2AK3, Wolcott-Rallison Syndrome</i> | Eukaryotic translation initiation factor 2 - alpha kinase 3 | Di truyền lặn NST thường           | Loạn dưỡng xương sọ, thiếu hụt tụy ngoại tiết              | Insulin  |
| <i>PDX1 (IPF1)</i>                        | Pancreatic duodenal homeobox 1 (insulin promoter factor 1)  | Di truyền lặn NST thường           | Không có tụy, bố mẹ IPF1 MODY (MODY4)                      | Insulin  |
| <i>PTF1A</i>                              | Pancreas transcription factor 1A                            | Di truyền lặn NST thường           | Thiếu sản tụy, thiếu sản não                               | Insulin  |
| <i>GLIS3</i>                              | Glioma-associated oncogene similar 3                        | Di truyền lặn NST thường           | Nhược giáp bẩm sinh, xơ gan, nang thận, glôcôm             | Insulin  |
| <i>NEUROD1</i>                            | Neurogenic differentiation 1                                | Di truyền lặn NST thường           | Thiếu sản não, điếc                                        | Insulin  |
| <i>HNF1B</i>                              | Hepatocyte nuclear factor 1-beta                            | Tự phát, di truyền trội NST thường | Bất thường thận, niệu sinh dục, tụy phì đại                | Insulin  |

Ngoại trừ tiểu đường liên quan đến gen IPEX và HNF1B, các nguyên nhân của tiểu đường sơ sinh hội chứng di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, 25% nguy cơ bệnh cho trẻ em ở thế hệ kế tiếp. Những bà mẹ mang đột biến FOXP3 có 50% khả năng truyền đột biến cho mỗi người con. Tất cả trẻ trai bị bệnh mang gen IPEX, tất cả trẻ gái mang gen bệnh. Người cha với tiểu đường hội chứng IPEX sẽ không ảnh hưởng đến con trai, và tất cả trẻ gái là người mang gen bệnh<sup>(4,5)</sup>.

### 3. ĐIỀU TRỊ

Bước đầu tiên trong điều trị tăng đường huyết sơ sinh bao giờ cũng là kiểm soát lượng đường truyền song song với việc đảm bảo năng lượng cho quá trình phát triển của trẻ. Tốc độ đường lý tưởng của trẻ sơ sinh được giữ ở mức 6-12 mg/kg/ phút.

#### Insulin

Là điều trị đầu tay ở trẻ tiểu đường sơ sinh, khởi đầu bằng insulin truyền tĩnh mạch liên tục. Hiện nay vẫn chưa có hướng dẫn rõ ràng và thống nhất về liều lượng và cách điều chỉnh liều insulin. Một số nghiên cứu trên trẻ rất nhẹ cân thường khởi đầu ở liều 0,05 UI/kg/ giờ, một số nghiên cứu khác lại

cho thấy có thể kiểm soát đường huyết ở tốc độ insulin thấp hơn 0,02 UI/kg/ giờ, thấp hơn nhiều so với liều 0,1 ở trẻ tiểu đường có nhiễm toan ceton. Mục tiêu ở những trẻ này là giữ mức đường huyết trong khoảng 200- 250 mg/dL. Khi trẻ tăng đường huyết kéo dài không kiểm soát được hoặc phụ thuộc insulin, nên chuyển sang dạng insulin tiêm dưới da để tránh các nguy cơ truyền tĩnh mạch kéo dài và hội chẩn chuyên gia về nội tiết.

#### Insulin tiêm dưới da

Thường khởi đầu với liều 0,1-0,15 UI/kg tiêm dưới da trước ăn nếu đường huyết cao trên 200-250 mg/dL. Do trẻ sơ sinh bú thường xuyên nên insulin chỉ được tiêm trước khi bú. Nên đo đường huyết trước tất cả các bữa ăn của trẻ, và insulin sẽ được tiêm 3-4 cử/ ngày.

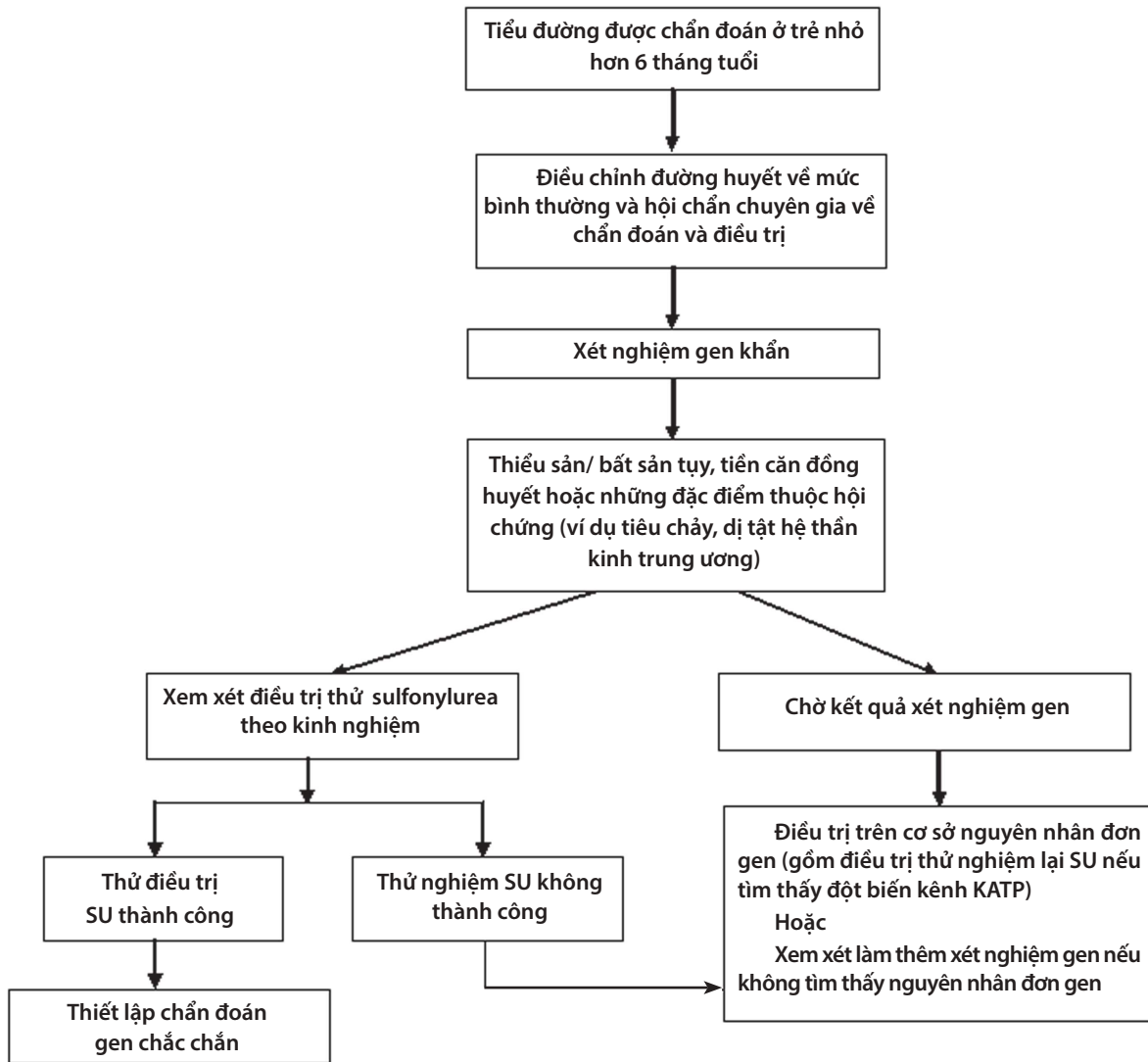
Có thể dùng insulin tác dụng nhanh (lispro hoặc apart), hoặc tác dụng kéo dài (glargin), có thể pha loãng 10 lần để đạt được liều chính xác. Ngoài ra, có thể dùng insulin tác dụng trung bình như insulin regular, NPH, tuy nhiên nguy cơ hạ đường huyết cao hơn so với insulin tác dụng nhanh và kéo dài.

#### Insulin tiêm dưới da liên tục

Trong thời kỳ sơ sinh, việc kiểm soát đường huyết có thể khó khăn do trẻ bú liên tục và lượng

sữa cũng thay đổi tùy bữa, bên cạnh đó, trẻ đái tháo đường sơ sinh dễ bị hạ đường huyết do nhu cầu insulin tương đối thấp hơn. Do đó người ta sử dụng các bơm tiêm insulin dưới da liên tục để đạt được liều insulin chính xác có thể điều chỉnh liều

mỗi giờ. Bên cạnh đó, máy theo dõi đường huyết liên tục cũng đóng vai trò quan trọng trong theo dõi và kiểm soát đường huyết ở trẻ sơ sinh, do việc lấy máu mao mạch nhiều lần có thể gây biến chứng và diện tích da của trẻ cũng giới hạn.



Sơ đồ 2. Lược đồ điều trị thử SU (13)

**Sulfonylurea**

Tiểu đường sơ sinh do đột biến gen có đáp ứng với sulfonylurea (SU) là nguyên nhân thường gặp, trong đó 90-95% trẻ đột biến gen KCNJ11 có thể chuyển từ điều trị insulin sang SU. Một đặc điểm quan trọng khác nữa là những trẻ tiểu đường do đột biến gen liên quan kênh K-ATP

cũng kèm theo đột biến kênh này ở não, và việc điều trị SU có thể giúp cải thiện tình trạng chậm phát triển thần kinh, và hiệu quả cải thiện còn phụ thuộc vào thời điểm điều trị sớm. Do đó, việc điều trị thử bằng SU nên được đặt ra do tỷ lệ cao trẻ bị tiểu đường sơ sinh có đột biến gen có đáp ứng SU, và việc chờ đợi kết quả xét nghiệm gen

có thể mất thời gian, làm giảm hiệu quả cải thiện các chức năng thần kinh của trẻ.

**Chuyển tiếp từ insulin sang sulfonyleurea**

Trước khi chuyển sang SU, liều insulin nên

giảm còn 50%. Khởi đầu glyburide với liều 0,1 mg/kg/ liều, 2 lần/ ngày, tăng dần 0,1 mg/ kg/ liều nếu đường huyết cao > 200 mg/dL, tối đa 1mg/kg/ liều<sup>(13)</sup>.

**Bảng 4. Chuyển đổi từ insulin sang SU đường uống (đặc biệt là Glyburide) <sup>(13)</sup>**

| Ngày             | Theo dõi đường                                                                                                                                                                                           | Điều chỉnh Insulin                                                                                                                                                                                                          | Liều glyburide                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trước chuyển đổi | Theo dõi đường máu mao mạch trước ăn, 2 giờ sau ăn, trước khi ngủ và 2 giờ sáng<br>Theo dõi keton khi ĐH >300 mg/dL                                                                                      | Giảm 50% insulin nền (bơm: giảm trước bữa sáng vào ngày 1, tác dụng dài: giảm vào buổi tối ngày hôm trước)                                                                                                                  | Viên sẵn có (có thể lấy một nửa) như sau:<br>1,25; 2,5 hoặc 5 mg.<br>Cho sơ sinh, có thể nghiền thuốc và pha vào sữa công thức hoặc nước.                                                                                                               |
| 1                | Theo dõi đường máu mao mạch trước ăn, trước khi ngủ và 2 giờ sáng.<br>Nếu ĐH trước ăn:<br>> 200mg/dL (11,1 mmol/L)<br>< 200mg/dL (11,1 mmol/L)                                                           | Dùng insulin tác dụng nhanh bolus khi cần dựa trên ĐH mao mạch (trừ khi glyburide được cho trong vòng 2 giờ trước)<br>Dùng liều bolus thông thường<br>Dùng 50% liều insulin thông thường                                    | Bắt đầu với liều 0,1 mg/kg trước bữa sáng và tối (tổng cộng 0,2 mg/kg/ngày)<br>Dựa trên đường huyết tại liều thứ 2, xem xét bỏ một liều nếu đường huyết có xu hướng thấp.                                                                               |
| 2-7              | Theo dõi đường máu mao mạch trước ăn, trước khi ngủ và 2 giờ sáng.<br>Nếu ĐH trước liều SU:<br>> 200mg/dL (11,1 mmol/L)<br>< 200mg/dL (11,1 mmol/L)                                                      | Tiếp tục giảm xuống liều cơ bản theo dung nạp. Dùng insulin tác dụng nhanh bolus khi cần dựa ĐH mao mạch:<br>Dùng liều bolus từ ngày trước<br>Giảm liều bolus xuống 50%                                                     | Mỗi ngày liều tăng 0,2 mg/kg/ ngày (0,1 mg/kg/liều) dựa trên đường huyết.<br>Tăng liều 0,1 mg/kg<br>Tiếp tục liều từ ngày trước                                                                                                                         |
| Cuối             | Vào ngày cuối cùng và sau xuất viện, tiếp tục kiểm tra ĐH trước mỗi bữa ăn, trước khi ngủ và 2 giờ sáng để theo dõi đáp ứng.<br>Hạ đường huyết: cần liều thấp glyburide vào những tuần, tháng tiếp theo. | Trong hầu hết các trường hợp đáp ứng với SU, có thể ngưng insulin trong 5-7 ngày, dù tăng ĐH nhẹ có thể xảy ra. Điều trị insulin tác dụng ngắn bolus khi cần. Trong một số trường hợp, insulin cơ bản liều thấp có thể cần. | Cuối ngày 5-7, bệnh nhân sẽ đáp ứng với liều thấp hơn hoặc tiếp tục với liều ít nhất 1 mg/kg/ngày. Liều có thể tiếp tục tăng sau xuất viện, ở một số bệnh nhân cần đến liều 2,0-2,5 mg/kg/ngày (có thể giảm liều vào những tuần, những tháng tiếp theo) |

**4. KẾT LUẬN**

Tiểu đường xuất hiện trong vòng 6 tháng tuổi thường không phải bệnh cảnh lâm sàng của tiểu đường type 1, đúng hơn là tiểu đường di truyền đơn gen. Phân tích di truyền ở nhóm bệnh nhân này nên được thực hiện phổ cập hơn và bắt buộc.

Những bệnh nhân xuất hiện tiểu đường sau 6 tháng tuổi, cũng nên được xét nghiệm di truyền nếu biểu hiện lâm sàng tiểu đường type 1 không điển hình hoặc nếu những thành viên trong gia

đình có tiền căn chẩn đoán tiểu đường sơ sinh hoặc những biểu hiện gợi ý thừa hưởng di truyền theo Mendel.

Áp dụng dược học di truyền tiểu đường sơ sinh liên quan đến kênh KATP cho phép chuyển thuốc insulin dạng tiêm sang sulfonyleurea dạng uống ở hầu hết bệnh nhân, điều này rất có ý nghĩa, cải thiện chất lượng sống, kiểm soát đường huyết tốt hơn, và cải thiện biến chứng liên quan.

Khi một thành viên trong gia đình được chẩn đoán tiểu đường đơn gen, chẩn đoán di truyền

là cần thiết cho bố mẹ, anh chị em ruột, con cái và những thành viên có quan hệ gần khác trong dòng họ...

Những gia đình với chẩn đoán tiểu đường sơ sinh thoáng qua hoặc kéo dài, nên được tham vấn di truyền để hiểu rõ hơn nguy cơ tái phát của tiểu đường sơ sinh.

Khi nguyên nhân đơn gen của tiểu đường sơ sinh được khám phá nhiều hơn nữa, chúng ta sẽ có thêm hiểu biết về điều hòa hoạt động của tụy nội tiết, khối lượng và sự tái tạo tế bào beta, quá trình tổng hợp và tiết insulin. Những kiến thức này không chỉ tập trung vào lĩnh vực tiểu đường đơn gen mà còn tác động trên các thể lâm sàng tiểu đường tự miễn.

Xét nghiệm di truyền có thể tóm tắt trong sơ đồ 1, hoặc khi chẩn đoán không rõ ràng tiểu đường sơ sinh thoáng qua hay vĩnh viễn<sup>(5)</sup>.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Deborah JG** (2010), Transient Neonatal Diabetes Mellitus Type 1, American Journal Of Medical Genetics Part C (Seminars In Medical Genetics), Wiley Online Library.

2. **Hattersley A** (2009), The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium, Pediatric Diabetes: 10 (Suppl. 12): 33-42.

3. **Maciej T** (2008), Monogenic diabetes: implications for therapy of rare types of disease, Diabetes, Obesity and Metabolism, 10, 607-616.

4. **Oscar Rubio - Cabezas** (2011), Permanent neonatal diabetes mellitus - the importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants, European Journal of Clinical Investigation, 41 (3): 323-333.

5. **Rochelle N N**, (2011), Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus,

Journal of Diabetes Investigation, Volume 2 Issue 3.

6. **Sarah E. Flanagan** (2009), Update of Mutations in the Genes Encoding the Pancreatic Beta-Cell KATP Channel Subunits Kir6.2 (KCNJ11) and Sulfonylurea Receptor 1 (ABCC8) in Diabetes Mellitus and Hyperinsulinism, HUMAN MUTATION, Vol. 30, No. 2, 170-180.

7. **Shankar RK** (2013), Permanent neonatal diabetes mellitus: prevalence & genetic diagnosis in the SEARCH for Diabetes in Youth Study, Pediatric Diabetes, 14:174-180.

8. **Stoy J** (2008), Diagnosis and treatment of neonatal diabetes: an United States experience, Pediatric Diabetes, 9: 450-459.

9. **Meloni** (2013) GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells: mechanism and glucose dependence, Diabetes, Obesity and Metabolism 15: 15-27.

10. **Frances M. Ashcroft** (2017). Neonatal Diabetes and the KATP Channel: From Mutation to Therapy. Trends in Endocrinology & Metabolism, Vol. 28, No.5.

11. **Rachel EJ. Besser, Sarah E. Flanagan, Deborah G.J** (2016). Prematurity and Genetic Testing for Neonatal Diabetes. Pediatrics Volume 138, number 3, e20153926.

12. **Xiuzhen Li** (2017). Early transition from insulin to sulfonylureas in neonatal diabetes and follow-up: Experience from China. Pediatric Diabetes. 1-8.

13. **Lemelman M.** (2018), Neonatal Diabetes Mellitus An Update on Diagnosis and Management, Clin Perinatol. 2018 Mar; 45(1): 41-59.

14. **De Franco, Elisa** (2015) "The Effect of Early, Comprehensive Genomic Testing on Clinical Care in Neonatal Diabetes: An International Cohort Study." Lancet.