

KHẢO SÁT CHỨC NĂNG THƯỢNG THẬN BẰNG NGHIỆM PHÁP HẠ ĐƯỜNG HUYẾT BẰNG INSULIN Ở BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ GLUCOCORTICOID TẠI PHÒNG KHÁM NGOẠI TRÚ, BỆNH VIỆN NGUYỄN TRI PHƯƠNG

Nguyễn Trúc Dung^{1}, Nguyễn Thành Tuấn², Trần Quang Khánh¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ suy thượng thận thứ phát do glucocorticoid bằng nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin. Đánh giá tác dụng không mong muốn của nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 96 bệnh nhân (BN) điều trị glucocorticoid có chỉ định và được tiến hành nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin để khảo sát chức năng thượng thận tại Phòng khám Ngoại trú, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương từ tháng 5/2023 - 02/2024. **Kết quả:** Sau khi thực hiện nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin, xác định được tỷ lệ suy thượng thận do glucocorticoid là 58,3%. Đánh giá tác dụng phụ của nghiệm pháp ghi nhận 45,8% BN biểu hiện các triệu chứng hạ đường huyết mức độ vừa, 0% có triệu chứng hạ đường huyết mức độ nặng, và 54,2% không có biểu hiện của triệu chứng hạ đường huyết. **Kết luận:** Tỷ lệ suy thượng thận qua nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin ở BN điều trị glucocorticoid là 58,3%. Nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin có vai trò hỗ trợ chẩn đoán xác định suy thượng thận ở BN điều trị glucocorticoid và nghiệm pháp an toàn khi áp dụng trong thực hành lâm sàng.

Từ khóa: Nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin; Suy thượng thận do glucocorticoid; Tác dụng không mong muốn.

EVALUATION OF ADRENAL FUNCTION USING THE INSULIN TOLERANCE TEST IN PATIENTS RECEIVING GLUCOCORTICOID THERAPY AT THE OUTPATIENT CLINIC, NGUYEN TRI PHUONG HOSPITAL

Abstract

Objectives: To determine the prevalence of secondary adrenal insufficiency induced by glucocorticoids using the insulin tolerance test (ITT). To evaluate the

¹Bộ môn Nội tiết, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bộ môn Tai Mũi Họng, Đại học Khoa học Sức khỏe

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Trúc Dung (dr.trdung@gmail.com)

Ngày nhận bài: 27/02/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/6/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i6.1237>

adverse effects of the ITT. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 96 patients receiving glucocorticoid therapy who had indications for and underwent the ITT to assess adrenal function at the Outpatient Clinic, Nguyen Tri Phuong Hospital, from May 2023 to February 2024. **Results:** Following the administration of the ITT, the prevalence of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency was identified as 58.3%. Evaluation of the adverse effects of the ITT showed that 45.8% of patients exhibited moderate hypoglycemia symptoms, 0% experienced severe symptoms, and 54.2% showed no signs of hypoglycemia. **Conclusion:** The ITT confirmed a 58.3% prevalence of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. The ITT plays a supportive role in confirming the diagnosis of adrenal insufficiency in patients receiving glucocorticoid therapy and is safe for use in clinical practice.

Keywords: Insulin tolerance test; Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency; Adverse effects.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy thượng thận là tình trạng bệnh lý đe dọa tính mạng có thể gây ra bởi suy thượng thận nguyên phát hoặc suy thượng thận thứ phát [1]. Trong các nguyên nhân của suy thượng thận thứ phát, sử dụng glucocorticoid ngoại sinh là nguyên nhân thường gặp [2] do glucocorticoid thường được chỉ định bởi các bác sĩ chuyên khoa trong nhiều bệnh lý [3]. Theo Hướng dẫn của Hiệp hội Nội tiết lâm sàng Hoa Kỳ năm 2021, nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin hoặc nghiệm pháp Synacthen được khuyến cáo để đánh giá chức năng thượng thận trước khi giảm liều và ngừng glucocorticoid [4]. Trong thực hành lâm sàng, Synacthen không sẵn có và chi phí cao, trong khi insulin phổ biến và có chi phí thấp hơn nhưng có thể gây tác dụng phụ khi tiến hành. Vì vậy,

chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Xác định tỷ lệ suy thượng thận do glucocorticoid tại Phòng khám Ngoại trú, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 5/2023 - 02/2024 bằng nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin và đánh giá tác dụng phụ của nghiệm pháp.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 96 BN đang điều trị glucocorticoid tại Phòng khám Ngoại trú, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương từ tháng 5/2023 - 02/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN ≥ 18 tuổi, có tiền căn điều trị glucocorticoid với prednisolon ≥ 5 mg/ngày (hoặc methylprednisolon), có chỉ định thực hiện nghiệm pháp hạ đường huyết bằng

insulin; BN được xét nghiệm cortisol máu sáng trong khoảng 3,6 - 17 $\mu\text{g/dL}$; BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN điều trị thuốc < 2 tuần; người làm việc theo ca đêm, có tiền sử động kinh; bệnh động mạch vành, bệnh lý mạch máu não.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu*: Sử dụng kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện, chọn liên tục các BN đang điều trị glucocorticoid thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn đến khám tại Phòng khám Ngoại trú.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu và phương pháp thu thập số liệu*: Dữ liệu thu thập bao gồm tuổi, giới tính, tiền sử bệnh lý, quá trình điều trị glucocorticoid. Sau khi thực hiện nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin, dữ liệu thu thập gồm kết quả xét nghiệm cortisol máu trước làm nghiệm pháp, cortisol máu 30 phút, 60 phút, 90 phút và 120 phút sau tiêm insulin. Ngoài ra, ghi nhận các triệu chứng hạ đường huyết của BN khi làm nghiệm pháp. Phương pháp thu thập số liệu: Hỏi bệnh, thăm khám, ghi nhận tiền sử bệnh lý và quá trình điều trị, giá trị đường huyết, cortisol máu và tác dụng phụ của nghiệm pháp.

Quy trình thực hiện nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin như sau [5]:

- Chỉ định của nghiệm pháp nhằm đánh giá chức năng thượng thận ở BN

đang giảm liều hoặc dự kiến ngừng glucocorticoid;

- Chống chỉ định trong trường hợp bệnh tim thiếu máu cục bộ, rối loạn nhịp, động kinh, co giật, bệnh lý mạch máu não;

- BN được hướng dẫn ngừng glucocorticoid 48 giờ trước nghiệm pháp và nếu không có triệu chứng suy thượng thận thì tiến hành nghiệm pháp. Nếu có triệu chứng suy thượng thận, tiếp tục điều trị thuốc và không tiến hành nghiệm pháp;

- Chuẩn bị 250mL glucose 30%, ống hydrocortison 100mg, ống Glucagon, máy đo đường huyết mao mạch, dụng cụ lấy máu, và ống xét nghiệm, nước ngọt, bữa ăn sáng chuẩn bị sẵn;

- BN nhịn đói qua đêm, nằm tại phòng theo dõi nghiệm pháp. Đặt kim luôn vào tĩnh mạch;

- Lấy máu xét nghiệm nồng độ cortisol tĩnh mạch trước khi tiêm insulin (cortisol thời điểm T0). Tiêm insulin Actrapid với liều 0,1 đơn vị/kg;

- BN phải tỉnh táo và có thể trả lời câu hỏi, theo dõi các triệu chứng hạ đường huyết và theo dõi đường huyết mao mạch mỗi 5 phút;

- Mục tiêu hạ đường huyết: $\leq 45 \text{ mg/dL}$ ($\leq 2,5 \text{ mmol/L}$). Nếu không đạt mục tiêu hạ đường huyết sau 30 phút, tiêm lặp lại 1 liều insulin như cũ và tiếp tục theo dõi các triệu chứng hạ đường

huyết mỗi 5 phút và theo dõi đường huyết mao mạch cho đến khi đạt mục tiêu hạ đường huyết. Sau hai lần tiêm insulin nếu không đạt mục tiêu hạ đường huyết thì ngừng nghiệm pháp;

- Nếu không đạt mục tiêu hạ đường huyết ≤ 45 mg/dL mà BN có các triệu chứng hạ đường huyết gây khó chịu khiến không thể tiếp tục cho đến khi đường huyết đạt mục tiêu thì cho BN uống nước ngọt và ăn bữa sáng chuẩn bị sẵn rồi ngừng nghiệm pháp;

- Khi đường huyết ≤ 45 mg/dL, xử trí tùy theo mức độ hạ đường huyết và tiếp tục lấy mẫu máu để đo cortisol tại các thời điểm: 30, 60, 90, 120 phút;

- BN sẽ được ngừng nghiệm pháp khi có triệu chứng của suy thượng thận cấp và được tiêm Hydrocortison tĩnh mạch ngay;

- Nghiệm pháp âm tính (chức năng thượng thận bình thường) khi nồng độ cortisol tối đa sau nghiệm pháp ≥ 18 μ g/dL;

- Nghiệm pháp dương tính (suy chức năng thượng thận) khi nồng độ cortisol tối đa sau nghiệm pháp < 18 μ g/dL.

Theo dõi tác dụng phụ khi thực hiện nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin:

- Hạ đường huyết mức độ vừa: BN vẫn tỉnh táo, nuốt được, đói bụng, hồi hộp, bủn rủn, vã mồ hôi, hoa mắt, xây xẩm, chóng mặt nhưng không rối loạn tri giác, không co giật. Xử trí: Uống 1

lon nước ngọt. Sau 15 phút, nếu đường huyết ≥ 70 mg/dL, BN sẽ được ăn bữa sáng. Nếu đường huyết < 70 mg/dL, có thể lặp lại quy trình tương tự tổng cộng 3 lần. Nếu vẫn hạ đường huyết, truyền tĩnh mạch Glucose 10% 500mL 30 giọt/phút hoặc tiêm bắp 1mg Glucagon;

- Hạ đường huyết mức độ nặng: Rối loạn tri giác hoặc co giật. Xử trí: Bolus tĩnh mạch chậm 50mL Glucose 30%, duy trì Glucose 10% 500mL truyền tĩnh mạch 30 giọt/phút. Sau 15 phút, nếu đường huyết ≥ 70 mg/dL, cho BN ăn bữa sáng. Nếu đường huyết < 70 mg/dL, có thể lặp lại xử trí như trên. Số lần lặp lại là 3 lần, nên tiêm bắp Glucagon. Nếu tri giác không cải thiện sau ba lần xử trí, tiến hành hồi sức tim phổi, hội chẩn Khoa Hồi sức tích cực hoặc Nội Thần kinh và nghiên cứu viên phải chịu toàn bộ trách nhiệm và chi phí nằm viện của BN;

- Không có triệu chứng hạ đường huyết: Khi không có bất kỳ triệu chứng nào được nêu trong hai mức độ vừa và nặng nhưng khi đường huyết < 45 mg/dL, BN vẫn được xử trí như hạ đường huyết mức độ vừa.

** Phương pháp xử lý và phân tích số liệu:* Dữ liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm Stata 18. Biến số liên tục có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. Biến số liên tục có phân phối không chuẩn

được trình bày dưới dạng trung vị (khoảng tứ phân vị). Biến định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ %.

** Thời gian và địa điểm nghiên cứu:*

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 5/2023 - 02/2024, tại Phòng khám Ngoại trú, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương Thành phố Hồ Chí Minh.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo Quyết định số 543/NTP-HĐĐĐ ngày

03/4/2023, được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Nguyễn Tri Phương Thành phố Hồ Chí Minh. Số liệu được Bệnh viện Nguyễn Tri Phương Thành phố Hồ Chí Minh cho phép sử dụng và công bố, đảm bảo tuân thủ đầy đủ các quy định về bảo mật và quyền riêng tư của BN. Nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin đã được chấp thuận thực hiện bởi Bộ Y tế Việt Nam. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm nền của BN trong nghiên cứu (n = 96).

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi	47,5 ± 14,3 (17; 70)
Giới tính	
Nữ	74 (77,1%)
Nam	22 (22,9%)

Trong số 96 BN đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm tiêu chuẩn loại trừ, độ tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu là 47,5 ± 14,3 tuổi. Tỷ lệ BN nữ cao hơn so với BN nam, 77,1% so với 22,9%.

Bảng 2. Đặc điểm điều trị glucocorticoid của BN (n = 96).

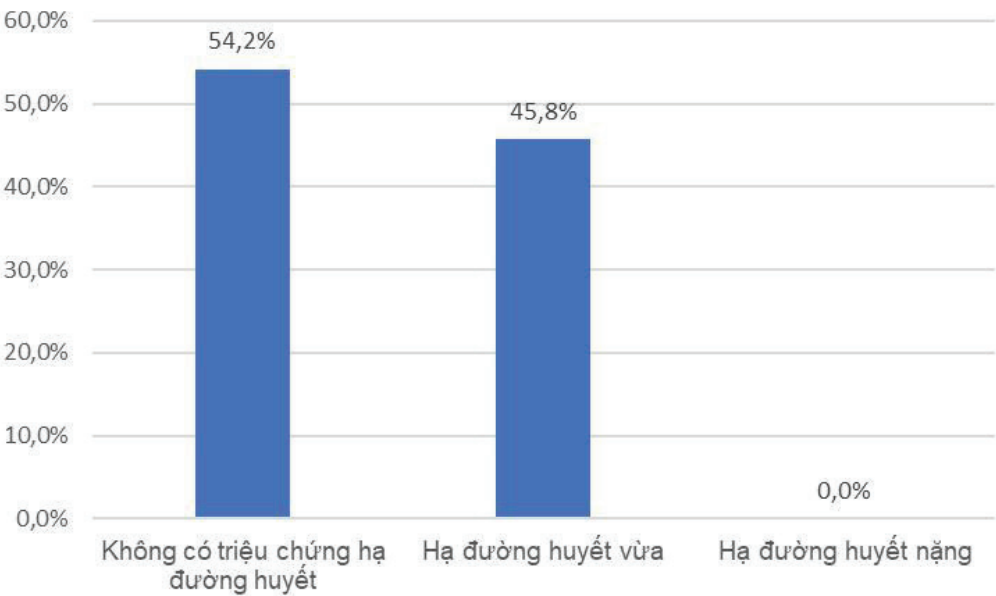
Đặc điểm	Giá trị
Loại glucocorticoid	
Methylprednisolone, n (%)	49 (51,0%)
Prednisolon, n (%)	47 (49,0%)
Liều glucocorticoid (mg)	5 (4; 5)
Thời gian điều trị (tháng)	8 (2; 17)

Tất cả các BN đều được chỉ định điều trị glucocorticoid đường uống và đặc điểm điều trị thuốc được mô tả trong bảng 2.

Bảng 3. Tỷ lệ suy thượng thận và nồng độ cortisol máu sau khi làm nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin.

Chỉ tiêu	Nồng độ Cortisol máu	Số lượng (%)
Suy thượng thận		56 (58,3)
Cortisol T0 (µg/dL)	8,3 (5,8; 10,6)	
Cortisol T30 (µg/dL)	8,1 (5,6; 11,4)	
Cortisol T60 (µg/dL)	15,3 (11,0; 18,0)	
Cortisol T90 (µg/dL)	12,8 (8,5; 15,5)	
Cortisol T120 (µg/dL)	10,0 (6,6; 13,0)	

Tất cả 96 BN đều được trải qua nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin, sau nghiệm pháp, xác định được tỷ lệ suy thượng thận là 58,3% và không suy thượng thận là 41,7%.



Biểu đồ 1. Tác dụng phụ khi thực hiện nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin.

Trong quá trình thực hiện nghiệm pháp hạ đường huyết, tỷ lệ BN hạ đường huyết mức độ vừa là 45,8%, tỷ lệ BN không có triệu chứng hạ đường huyết là 54,2% và không trường hợp nào bị hạ đường huyết mức độ nặng (*Biểu đồ 1*).

BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $47,5 \pm 14,3$. Về giới tính, tỷ lệ BN nữ cao hơn BN nam (77,1% so với 22,9%). Nghiên cứu của chúng tôi lấy mẫu tại Phòng khám Nội Cơ xương khớp, Nội tiết và Tai mũi họng và hầu hết tất cả BN đều được chỉ định glucocorticoid đường uống.

Chúng tôi ghi nhận tổng thời gian điều trị trung vị ở nhóm suy thượng thận là 12 tháng, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không suy thượng thận với tổng thời gian là 3 tháng. Kết quả của chúng tôi có thể giải thích bởi thời gian điều trị glucocorticoid càng kéo dài thì càng dẫn đến sự ức chế trục HPA rõ rệt. Vì vậy, chúng tôi phối hợp với các bác sĩ tại các phòng khám để giới thiệu cho những BN đang có bệnh lý nền ổn định điều trị glucocorticoid được giảm liều thuốc xuống mức sinh lý nhằm đánh giá chức năng thượng thận và cân nhắc đến việc ngừng thuốc an toàn cho BN [6]. Theo Hướng dẫn của Hiệp hội Nội tiết lâm sàng Hoa Kỳ (AACE) năm 2021, những trường hợp cortisol trong khoảng 3,6 - 17 $\mu\text{g/dL}$ có thể tiến hành nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin để đánh giá chức năng thượng thận [4]. Nhờ nghiệm pháp, chúng tôi xác định được những trường hợp BN có nồng độ

cortisol tối đa sau nghiệm pháp $< 18 \mu\text{g/dL}$, qua đó chẩn đoán xác định được tỷ lệ suy thượng thận do điều trị glucocorticoid là 58,3%. Nghiên cứu của Trần Quang Nam và CS ghi nhận tỷ lệ suy thượng thận do điều trị glucocorticoid là 71% [7], tỷ lệ suy thượng thận trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn là do theo thời gian, bác sĩ điều trị đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời suy thượng thận, đồng thời người dân ngày càng gia tăng nhận thức về tác dụng phụ nghiêm trọng của thuốc glucocorticoid, do đó sẽ hạn chế lạm dụng thuốc hơn so với trước đây. Với những trường hợp suy thượng thận, chúng tôi thông báo với bác sĩ điều trị không nên ngừng glucocorticoid và phải hướng dẫn BN cách điều chỉnh liều thuốc trong những tình huống stress hoặc có bệnh lý cấp tính và nhận biết khi nào cần nhập viện ngay lập tức. Những trường hợp không suy thượng thận sẽ được cân nhắc ngừng thuốc và hẹn BN tái khám định kỳ để theo dõi. Khi khảo sát tác dụng phụ của nghiệm pháp hạ đường huyết, chúng tôi ghi nhận nghiệm pháp thực sự an toàn và không gây hạ đường huyết nặng trong suốt quá trình thực hiện. Tuy nhiên, cần nhấn mạnh triệu chứng lâm sàng có ý nghĩa hơn chỉ số đường huyết

đơn thuần trong phát hiện và xử trí. Bên cạnh đó, vẫn có các BN không biểu hiện triệu chứng dù đường huyết < 45 mg/dL dễ dẫn đến bỏ sót nếu không theo dõi sát. Vì vậy, nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin chỉ an toàn khi thực hiện đúng quy trình, được giám sát chặt chẽ bởi nhân sự có kinh nghiệm, vì hậu quả nếu không xử trí kịp thời có thể rất nghiêm trọng. Đây chính là rào cản thực tế trong việc triển khai nghiệm pháp ở các cơ sở hạn chế nguồn lực. Kết quả của chúng tôi tương tự với nhiều nghiên cứu khác như nghiên cứu của Finucane và CS, ghi nhận nghiệm pháp hạ đường huyết không gây ra tác dụng phụ đáng kể ngay cả ở những người ≥ 65 tuổi và ở BN có mức cortisol máu thấp [8]. Nghiên cứu của Galloway và CS đánh giá độ an toàn của nghiệm pháp hạ đường huyết trong khảo sát chế tiết hormone tăng trưởng ở trẻ em không phát hiện tác dụng phụ nghiêm trọng; đặc biệt, không có trẻ em nào cần truyền glucose tĩnh mạch trong suốt quá trình tiến hành nghiệm pháp [9].

KẾT LUẬN

Nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin là phương pháp xét nghiệm hữu ích với hoá chất insulin luôn sẵn có và giá thành ổn định để khảo sát chức

năng thượng thận trên BN điều trị glucocorticoid đang được giảm liều xuống mức sinh lý và cân nhắc ngừng thuốc, nghiệm pháp thực sự an toàn và không gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng trong suốt quá trình thực hiện. Nhờ nghiệm pháp, chẩn đoán xác định được tỷ lệ suy thượng thận do glucocorticoid là 58,3%, khuyến nghị các bác sĩ điều trị không nên ngừng thuốc ở những trường hợp này. BN cần được hướng dẫn nhận biết tác dụng phụ của thuốc, biết cách tăng liều khi stress, biết khi nào cần liên hệ với nhân viên y tế và khi nào cần nhập viện ngay lập tức.

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Bệnh viện Nguyễn Tri Phương Thành phố Hồ Chí Minh đã hỗ trợ nghiên cứu này. Chúng tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến tất cả BN đã tham gia nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chabre O, et al. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency. *Elsevier*. 2017:490-494.
2. Charmandari E, et al. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. 2014; 383(9935): 2152-2167.
3. Broersen LH, Pereira AM, et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100(6):2171-2180.

4. Pelewicz K, et al. Glucocorticoid withdrawal-an overview on when and how to diagnose adrenal insufficiency in clinical practice. *MDPI Open Access Journals*. 2021; 11(4):728-736.
5. Sarah Ali, Matthew Allum, Maha Bakar et al. Insulin tolerance test (ITT). *Endocrinology handbook. Imperial Centre of Endocrinology*. 2018:10-13.
6. Felix B, Tobias E. European society of endocrinology and endocrine society joint clinical guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024; 190(5):1-7.
7. Trần Quang Nam, Nguyễn Thy Khuê. Nghiên cứu suy chức năng vỏ thượng thận ở bệnh nhân dùng glucocorticosteroid dài hạn bằng các nghiệm pháp động. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2014; 18(4):60-79.
8. Finucane FM, Liew A, et al. Clinical insights into the safety and utility of the insulin tolerance test (ITT) in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Clinical Endocrinology*. 2008; 69(4):603-607.
9. Galloway PJ, McNeill E, et al. Safety of the insulin tolerance test. *BMJ Journal*. 2002; 87(4):354-356.