Tổng quan Tạp chí Y Dược học Phạm Ngọc Thạch

DOI: 10.59715/pntjmp.1.2.7

Đái tháo đường mới mắc và Covid-19

Lê Tuyết Hoa

Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

Tóm tắt

Đã có nhiều bằng chứng về mắc đái tháo đường ở người nhiễm SARS-COV-2 sau giai đoạn cấp. Tuy nhiên nguy cơ phát triển mới đái tháo đường ở giai đoạn hậu COVID-19 chưa được biết đầy đủ. Trong bài tổng quan này chúng tôi trình bày chứng cứ đã được báo cáo về mắc mới bệnh đái tháo đường sau COVID-19 ở người bệnh nhẹ lẫn nặng phải nhập viện. Trong tương lai chắc chắn cần có thêm nhiều nghiên cứu về ảnh hưởng của SARS-COV-2 trên nồng độ glucose và HbA1c có theo dõi liên tục theo thời gian để hiểu đầy đủ tiến triển của bệnh đái tháo đường hậu COVID.

Abstract

New - onset diabetes and Covid-19

There is growing evidence suggesting that beyond the acute phase of SARS-COV-2 infection, patients could experience diabetes. However, the risks of new - onset diabetes in the post - acute phase have not yet been comprehensively characterized. In the review, we summarized the reported evidence of diabetes incidence after COVID-19 in individuals with mild disease in primary careorwith more severe disease in hospital settings. Future studies should investigate the effects of SARS-COV-2 infection on glucose and HbA1c levels on a continuous scale in order to fully understand the progression of post - COVID diabetes.

Ngày nhận bài: 15/02/2022
Ngày phản biện: 20/3/2022
Ngày đăng bài: 20/4/2022
Tác giả liên hệ: Lê Tuyết Hoa
Email: letuyethoa@gmail.com
ĐT: 0913156131

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đã 2 năm kể từ khi dịch COVID-19 khởi phát đến nay đã có nhiều bằng chứng cho thấy người có bệnh chuyển hóa một khi bị COVID-19 không những dễ chuyển nặng hơn mà còn tăng nguy cơ bị di chứng sau giai đoạn bệnh cấp tính, kể cả khi nhiễm bệnh sau chích vaccine [1], [2]. Đái tháo đường là một trong những di chứng đó. Những bất thường chuyển hóa glucose và ĐTĐ được báo cáo nhiều trong giai đoạn cấp của COVID-19, nhưng mức độ nguy cơ và gánh nặng của ĐTĐ ở giai đoạn COVID kéo dài chưa được báo cáo đầy đủ. Ngoài ra những thay đổi chuyển hóa này chỉ tạm thời hay chính bệnh COVID-19 làm tăng rõ rệt nguy cơ ĐTĐ.

2. CHỨNG CỨ HIỆN CÓ CHỈ LÀ NHỮNG DỮ LIỆU TRONG THỜI GIAN NGẮN

Theo một nghiên cứu tại Vũ Hán trên người bệnh có tuổi bị COVID-19 phải nhập viện có 21,6% bệnh nhân (BN) đã được chẩn đoán ĐTĐ, 20,8% mới phát hiện ĐTĐ (glucose máu đói ≥7 mmol/L, HbA1c ≥ 6,5%) và 28,4% bị rối loạn đường huyết (glucose máu đói 5,6 - 6,9 mmol/L, HbA1c 5,7 - 6,4%) [3]. Mới đây nhất, tháng 3/2022, một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu phạm vi toàn nước Đức cho thấy người COVID-19 nhẹ được quản lý ở tuyến y tế ban đầu sau khi hồi phục có tăng nguy cơ mắc mới ĐTĐ típ 2. Dữ liệu trên 35.865 BN nhiễm SARS-CoV-2 (03/2020 - 01/2021) không gồm người có tiền sử nhiễm COVID-19 hoặc đã được chẩn đoán ĐTĐ hoặc dùng corticosteroids trong 30 ngày trước. Tất cả BN được kết cặp với người bị nhiễm trùng hô hấp cấp không do SARS-COV-2 về tuổi, giới, bảo hiểm y tế, bệnh đồng

mắc. Sau gần 4 tháng theo dõi, nguy cơ mắc ĐTĐ típ 2 ở nhóm COVID-19 cao hơn nhóm chứng 28% có ý nghĩa thống kê (15,8/1000 người - năm so với 12,3/1000 người - năm), tỉ số mắc mới IRR (an incidence rate ratio) là 1,28 [4]. Các thể ĐTĐ khác ít gặp và tỉ lệ như nhau giữa hai nhóm (4,3/1000 người - năm so với 3,7/1000 người - năm). Kết quả không thay đổi khi phân tích tính nhạy với thuốc hạ đường huyết được kê và mã ICD-10. Do theo dõi bệnh nhân chỉ hơn 3 tháng nên không thể trả lời được ĐTĐ sau mắc COVID-19 nhẹ chỉ tạm thời và đảo ngược được sau khi khỏi bệnh COVID-19 hay sẽ trở thành bệnh mạn tính. Mặc khác, tỉ lệ mắc mới ĐTĐ khá thấp nhưng do số người mắc COVID-19 quá lớn nên hoàn toàn có cơ sở lo ngại hệ thống y tế sẽ quá tải. Kết quả của Rathmann trên người bệnh COVID-19 nhẹ [4] cũng đồng nhất với kết quả thu được trong một nghiên cứu trên BN COVID-19 nặng hơn tại Anh Quốc UK [5]. Trong số gần 50.000 BN COVID-19, phát triển ĐTĐ là 29/1000 người bệnh - năm sau 140 ngày theo dõi sau xuất viện. Tỉ số mắc mới so với nhóm chứng từ dân số chung là 1,5 (1,4 - 1,6) [5].

Một phân tích từ Hoa Kỳ khi gộp ba cơ sở dữ liệu lớn bao gồm dữ liệu hành chánh, xét nghiệm ngoại trú và dữ liệu nhập viện chỉ ra nguy cơ phát triển ĐTĐ 6 tháng sau giai đoạn COVID-19 cấp của hơn 266.586 người trưởng thành là HR 2,47 (1,14 - 5,38) so với nhóm chứng [6]. Một phân tích khác trên dữ liệu rất lớn của Vụ Cựu Chiến Binh Hoa Kỳ, Xie và cộng sự ghi nhận ĐTĐ ở người không nhập viện là 8,28/1000 sau 12 tháng nhiễm SARS-COV-2 và nguy cơ mắc ĐTĐ tăng rõ HR 1,48 (1,36 - 1,44) [7].

Một nghiên cứu tại Tây Ban Nha trên 546 BN bị nhiễm SARS-COV-2 còn sống chỉ có 1% phát triển ĐTĐ một năm sau xuất viện [7]. Bất thường chuyển hóa glucose xảy ra 2 tháng sau khỏi COVID-19 cũng được ghi nhận trong một báo cáo từ Ý [8]. Tuy nhiên mối liên hệ giữa COVID-19 và ĐTĐ chưa được hiểu rõ bởi nhìn chung các nghiên cứu có thời gian theo dõi ngắn, kết cục thu được đa số ghi nhận chỉ trên người nhập viện.

Chứng cứ ở trẻ con và người trẻ còn rất ít và đôi khi không đồng nhất. Hai cơ sở dữ liệu lớn trên 2,5 triệu trẻ em dưới 18 tuổi cho thấy người bệnh COVID-19 nguy cơ phát triển ĐTĐ cao hơn nhóm không mắc COVID-19 và cao hơn người bị nhiễm virus đường hô hấp khác trước đại dịch [9]. Tại Anh trên 30 trẻ từ 1 - 17 tuổi bị mắc mới ĐTĐ [10] ghi nhận 15% số trẻ này nhiễm SARS-COV-2 và số ca mới mắc ĐTĐ típ 1 trong đại dịch đã tăng 80% so với năm trước đó. Ngược lại, số liệu từ 216 trung tâm ĐTĐ Nhi khoa tại Đức không ghi nhận có tăng số trẻ ĐTĐ típ 1 vào những tháng đầu của đại dịch [11]. Modarelli báo cáo ở người trẻ (0 - 21 tuổi) tỉ lệ mắc mới ĐTĐ típ 1 và típ 2 và tỉ lệ nhiễm toan ceton cũng tăng trong năm đại dịch đầu tiên. ĐTĐ típ 1 tăng từ 31 ca trong 2 năm trước thành 46 tức tăng 48% [12]. Tác giả cho rằng cân nhắc thử các tự kháng thể liên quan đến ĐTĐ sau nhiễm COVID-19 cho người trẻ. Đái tháo đường típ 2 mới, tăng đến 231% từ 2019 đến 2020 và số ca típ 2 nhiều hơn típ 1 có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra ở những trẻ mới mắc ĐTĐ típ 2 có nhiều BN nhiễm ceton nặng hơn [12].

Liên quan đến đái tháo đường thai kỳ (GD), hồi cứu hơn 7500 thai phụ sanh tại một bệnh viện trường Đại Học trong đó 58,6% sanh trước đại dịch và số còn lại sanh năm đại dịch, tác giả ghi nhận có 9% và 12,5% thai phụ tương ứng bị GD. Khi điều chỉnh với BMI trước mang thai tỉ lệ GD trong đợt dịch cao hơn trước dịch đáng kể: người BMI lý tưởng mắc GD là 7,4% trong đại dịch so với 5% trước đại dịch ($p < 0,01$), trên người thừa cân tỉ lệ này là 10,9% so với 7,4% ($p < 0.01$) và người béo phì 21,1% so với 17,2% ($p = 0.02$) [13]. Cả khi đã kiểm soát tuổi mẹ, BMI trước sanh và tăng trọng lúc mang thai, sanh con trong đại dịch tăng nguy cơ GD có ý nghĩa. Nghiên cứu này không phân tích lý do tăng GD.

3. CƠ CHẾ

Cho đến nay chúng ta chưa biết đầy đủ về sự liên kết giữa COVID-19 và ĐTĐ. Tuyến tuỵ cũng là đích nhắm của SARS-CoV-2. Vài loại tế bào ở tuỵ trình diện cả 3 protein: ACE2, TMPRSS2 và neurophyllin-1 nhờ đó SARS-COV-2 xâm nhập được vào tế bào người [14]. Tại tế bào beta tuỵ, SARS-COV-2 làm hư hại quá trình sản xuất và bài tiết insulin [15].

Không thấy có bất thường nào ở tế bào biểu mô tuỵ ngoại tiết của người không ĐTĐ bị nhiễm SARS-COV-2 [16]. Trên thực nghiệm, tế bào tiểu đảo tuỵ bị nhiễm SARS-COV-2 chỉ bất thường nhẹ, cấu trúc không hề thay đổi nhưng ghi nhận tế bào beta có giảm số hạt tiết và rối loạn bài tiết insulin khi có kích thích glucose. Vì vậy nhiễm trực tiếp SARS-COV-2 ở tế bào tuỵ không giải thích được cơ chế phát sinh ĐTĐ liên quan đến COVID-19 [17].

Vẫn còn bàn cãi về vấn đề viêm tuyến tuỵ sau COVID-19 và tác động trực tiếp hay gián tiếp của virus lên ĐTĐ hoặc bộc lộ rõ một ĐTĐ tiềm ẩn. Các chất tiền viêm (cytokines) được phóng thích, hệ miễn dịch bị kích hoạt kéo dài sau nhiễm SARS-CoV-2 cùng với tình trạng viêm mạn tính dẫn đến đề kháng insulin [18]. Không biết do khiếm khuyết thụ thể insulin tại mô hay do cản trở tín hiệu thụ thể insulin bởi virus. Ngoài ra thụ thể ACE2 cũng trình diện ở gan, mô mỡ, cơ vân nên khi gắn vào thụ thể ACE2, SARS-COV-2 có thể làm bất thường đáp ứng với insulin [19].

Những thay đổi lớn liên quan đến đại dịch (kinh tế, xã hôi, môi trường, stress tâm lý) đã gián tiếp gây tăng đường huyết ở người bệnh COVID-19. Một nghiên cứu sổ bộ toàn cầu CoviDiab hiện đang đánh giá vấn đề này.

4. TĂNG ĐƯỜNG HUYẾT DO STRESS VÀ NHIỄM TOAN CETON

Cần phân biệt ĐTĐ đang điều trị với tăng đường huyết trong giai đoạn cấp của COVID-19. Bệnh nhân COVID-19 bị tăng đường huyết trong lúc nhập viện có thể chỉ tạm thời và đường huyết sẽ về bình thường sau đó. 594 BN có triệu chứng của ĐTĐ trong lúc nhập viện vì COVID-19 trong đó có 78 người không bệnh ĐTĐ trước đó. Những BN mới được chẩn đoán có đường huyết không cao hơn bệnh nhân ĐTĐ nhưng COVID-19 tiến triển nặng nề hơn. 40% người ĐTĐ mới mắc này có đường huyết trở về bình thường sau một năm [20]. Do không thiếu insulin vĩnh viễn nên thuốc hạ đường huyết chỉ cần trong một thời gian. Cần theo dõi BN và đánh giá sự cải thiện.

Một số trường hợp nhiễm ceton acid do ĐTĐ được báo cáo trong giai đoạn cấp ở người bệnh COVID-19 nhập viện [21] và cả giai đoạn sau COVID-19 ở một số BN không biết ĐTĐ trước đó thậm chí nhiễm toan ceton nhiều tháng sau khi khỏi COVID-19 [22]. Một lần nữa điều này đặt ra vấn đề có thử tự kháng thể liên quan đến ĐTĐ và C-peptidemột cách chọn lọc hay không.

5. KẾT LUẬN

Vẫn còn nhiều vấn đề phải giải quyết. Đầu tiên, không biết rõ có phải BN đã mắc ĐTĐ trước khi nhiễm SARS-COV-2 nay trở nên rõ ràng hơn do kích hoạt miễn dịch hoặc tăng đường huyết do stress. Thứ hai, có hay không đường huyết tăng sau nhiễm SARS-COV-2 có thể trở lại bình thường sau khi khỏi COVID-19 hoàn toàn. Thứ ba, liệu trình điều trị những ĐTĐ mới mắc chưa được đánh giá. Trong thời gian tới, những nghiên cứu về ảnh hưởng của SARS-COV-2 lên glucose và HbA1c vẫn còn tiếp tục dù những dữ liệu hiện tại trên người bệnh COVID-19 từ nhẹ đến nặng đều tăng nguy cơ ĐTĐ mới sau khi khỏi COVID-19. Những chứng cứ hiện có gợi ý chúng ta cần sàng lọc ĐTĐ ở người khỏi bệnh COVID-19 và bất kỳ bệnh nhân COVID-19 hồi phục đều nên lưu ý những triệu chứng cảnh báo tình trạng tăng đường huyết để khởi trị sớm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Maestre - Muñiz MM, Arias Á, Mata-Vázquez E (2021). Long - term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge. J Clin Med 2021; 10: 294
2. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q(2021). Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. Front Immunol 2021; 12: 686029
3. Li H, Tian S, Chen T(2020). Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. Diabetes Obes Metab22:1897-1906
4. Rathmann W, Kuss O, Kostev K (2022) Incidence of newly - diagnosed diabetes after Covid-19. Diabetologia, http://doi.org/10.1007/s00125-022-05670-0

5. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V (2021) Post - Covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. BMJ 372:n693. https://doi.org/10.1136/bmj.n693
6. Daugherty SE, Guo Y, Heath K (2021) Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. BMJ373:n1098 doi. org/10.1136/bmj.n693
7. Xie Y, Al - Aly Z (2022) Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: A Cohort Study. The Lancet, published online March 21, 2022
8. Maestre-Muñiz MM, Arias Á, Mata - Vázquez E (2021). Long - term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge. J Clin Med; 10:2945
9. Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F (2021). Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. Nat Metab 3:774-8785
10. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS (2020) New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. Diabetes Care 43: e170-e171
11. Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C (2020); DPV Initiative. Did the COVID-19 lockdown affect the incidence of pediatric type 1 diabetes in Germany? Diabetes Care43:e172-e173
12. Modarelli R, Sarah S, Ramaker ME (2022) Pediatric diabetes on the rise: Trends in incident diabetes during the COVID-19 pandemic. J Endocrine Society 6:1-9
13. Mirsky E. Abstract 196. Presented at ACOG Annual Clinical & Scientific Meeting; May 6-8 2022; San Diego
14. Barette CE, K A, Alvarez P (2022) Risk for newly-diagnosed diabetes > 30 days after SARS-COV-2 infection among persons aged < 18 years - United State March 1, 2020 to June 28, 2021 Morb Mort Wkly Report 2022, 71:59-65
15. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y (2021) SARS-COV-2 infects human pancreatic β cell and elicit β cell impairment. Cell Metab, 33:1565-1576
16. Yao XH, TY Li, ZC He (2020) A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 8;49(5):411-417 doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
17. Cai M, Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Temporal trends of COVID-19 mortality and hospitalisation rates: an observational cohort study from the US Department of Veterans Affairs. BMJ Open 2021;11: e047369
18. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K (2020). Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol.; 8(6):546-550
19. Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME (2021) Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. Diabetes Metab. 47 (2):101204 doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.002
20. Cromer SJ, Colling C, Schatoff D (2022) Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long - term glycemic phenotypes. Jour of Diabetes and its Complications 36,108145
21. Reddy PK, Kuchay MS, Mehta Y (2020) Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19: A report of two cases and review of literature. Diabetes Metab Syndr 14(5):1459-1462
22. Suwanwongse K, Shabarek N (2021) Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: causality or coincidence? A reportof three cases. J Med Virol 93(2):1150-1155