

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN THỊ HÀ AN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG
TRẦM CẢM VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN
Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TRẦN THỊ HÀ AN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG
TRẦM CẢM VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN
Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2**

Chuyên ngành : Tâm thần

Mã số : 62720148

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Kim Việt
2. PGS.TS. Nguyễn Khoa Diệu Vân

HÀ NỘI - 2018

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trần Thị Hà An, Nghiên cứu sinh khóa 30 Trường Đại học Y Hà Nội, Chuyên ngành Tâm thần, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Nguyễn Kim Việt và PGS.TS. Nguyễn Khoa Diệu Vân.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 28 tháng 6 năm 2018

Người viết cam đoan

Trần Thị Hà An

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADA:	American Diabetes Association (Hội đái tháo đường Mỹ)
BMI:	Body Mass Index (Chỉ số khối cơ thể)
BN:	Bệnh nhân
CBT:	Cognitive Behavior Therapy (Liệu pháp nhận thức hành vi)
CS:	Cộng sự
DNRI:	Dopamine norepinephrine reuptake inhibitor (Ức chế tái hấp thu norepinephrine – dopamine)
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Sổ tay chẩn đoán và thống kê các rối loạn tâm thần)
ĐTĐ:	Đái tháo đường
HPA:	Hypothalamic – Pituitary – Adrenal (Hệ thống dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận)
ICD – 10:	International Classification of Diseases (Bảng phân loại bệnh quốc tế lần thứ 10)
SNRI:	Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (Ức chế tái hấp thu serotonin – norepinephrine)
SSRI:	Selective serotonin reuptake inhibitor (Ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin)
TCA:	Tricyclic antidepressants (Thuốc chống trầm cảm 3 vòng)
TĐHV:	Trình độ học vấn
THCS:	Trung học cơ sở
THPT:	Trung học phổ thông

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1 ĐÁI THÁO ĐƯỜNG.....	3
1.1.1 Khái niệm và tỷ lệ mắc	3
1.1.2 Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường.....	4
1.1.3 Phân loại đái tháo đường:	4
1.1.4 Cơ chế của đái tháo đường týp 2.....	6
1.1.5 Biểu hiện lâm sàng của đái tháo đường týp 2.....	7
1.1.6 Điều trị đái tháo đường týp 2	10
1.2 TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2.....	13
1.2.1 Tỷ lệ trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2	14
1.2.2 Đặc điểm lâm sàng của trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 .	15
1.2.3 Sàng lọc trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.....	19
1.2.4 Tiêu chuẩn chẩn đoán một giai đoạn trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2	20
1.2.5 Bệnh nguyên – bệnh sinh của trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2	23
1.2.6 Các yếu tố liên quan với trầm cảm ở BN đái tháo đường týp 2	32
1.2.7 Điều trị trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2	37
1.3 CÁC NGHIÊN CỨU VỀ TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2	43
1.3.1 Các nghiên cứu dịch tễ và các yếu tố liên quan đến trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2	43
1.3.2 Các nghiên cứu về biểu hiện lâm sàng của trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2	45
1.3.3 Các nghiên cứu về ảnh hưởng của trầm cảm lên người bệnh đái tháo đường týp 2	46
1.3.4 Các nghiên cứu về điều trị thuốc chống trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.....	47

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	50
2.1 ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	50
2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu	50
2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ:.....	51
2.2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:.....	52
2.2.1 Cỡ mẫu	52
2.2.2 Thiết kế nghiên cứu:	53
2.2.3 Công cụ nghiên cứu	53
2.2.4 Phương pháp thu thập số liệu	54
2.3. CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU.....	61
2.3.1 Mô tả đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu	61
2.3.2 Mô tả đặc điểm lâm sàng trầm cảm của nhóm bệnh nhân có trầm cảm	62
2.3.3. Các biến số về theo dõi các bệnh nhân trầm cảm được điều trị bằng các thuốc chống trầm cảm trong 3 tháng.....	63
2.4. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC CỦA ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU	64
2.5. XỬ LÝ SỐ LIỆU	65
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	66
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU ...	66
3.1.1. Tuổi của nhóm nghiên cứu.....	66
3.1.2. Giới tính của nhóm nghiên cứu	67
3.1.3. Trình độ học vấn của nhóm nghiên cứu	67
3.1.4. Tình trạng hôn nhân của nhóm nghiên cứu	68
3.1.5. Nơi ở của nhóm nghiên cứu	68
3.1.6. Thời gian mắc đái tháo đường của nhóm nghiên cứu	69
3.1.7. Các bệnh cơ thể đã mắc trong tiền sử của nhóm nghiên cứu	69
3.1.8. Các thuốc điều trị đái tháo đường đã dùng của nhóm nghiên cứu....	70
3.1.9. Chỉ số BMI khi vào viện của nhóm nghiên cứu	70
3.1.10. Các biến chứng đái tháo đường của nhóm nghiên cứu	71
3.1.11. Chỉ số HbA1C khi vào viện của nhóm nghiên cứu.....	72

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2	72
3.2.1. Tỷ lệ trầm cảm của nhóm nghiên cứu	73
3.2.2. Các mức độ của trầm cảm.....	73
3.2.3. Các triệu chứng khởi phát của trầm cảm	74
3.2.4. Hoàn cảnh xuất hiện của trầm cảm.....	74
3.2.5. Các triệu chứng đặc trưng của trầm cảm theo ICD – 10	75
3.2.6. Các triệu chứng phổ biến của trầm cảm theo ICD – 10	75
3.2.7. Các triệu chứng cảm xúc liên quan đến bệnh lý ĐTĐ	76
3.2.8. Các triệu chứng cơ thể của trầm cảm theo ICD – 10	76
3.2.9. Đặc điểm các triệu chứng loạn thần	77
3.2.10. Tỷ lệ lo âu phối hợp với trầm cảm	77
3.2.11. Các triệu chứng cơ thể của lo âu	78
3.2.12. Đặc điểm các triệu chứng đau	79
3.2.13. Đặc điểm thời gian biểu hiện trầm cảm.....	80
3.2.14. Đặc điểm tiền sử mắc trầm cảm	80
3.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN VỚI TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2	81
3.3.1. Mối liên quan giữa các yếu tố nhân khẩu học với trầm cảm.....	81
3.3.2. Mối liên quan giữa bệnh cơ thể đã mắc trong tiền sử với trầm cảm....	82
3.3.3. Mối liên quan giữa các loại biến chứng với trầm cảm.....	82
3.3.4. Mối liên quan giữa thời gian mắc ĐTĐ với trầm cảm.....	83
3.3.5. Mối liên quan giữa BMI với trầm cảm.....	84
3.3.6. Mối liên quan giữa HbA1C với trầm cảm	84
3.3.7. Mối liên quan giữa các yếu tố nhân khẩu học với trầm cảm trong phân tích hồi quy đa biến.....	85
3.3.8. Mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng của đái tháo đường với trầm cảm trong phân tích hồi quy đa biến	86

3.4. NHẬN XÉT ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO	
ĐƯỜNG TÝP 2	87
3.4.1. Nhận xét về các thuốc chống trầm cảm và các thuốc hướng thần	
khác được sử dụng điều trị trầm cảm	87
3.4.2. Đánh giá hiệu quả điều trị	91
Chương 4: BÀN LUẬN	99
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU...	99
4.1.1. Đặc điểm về tuổi của nhóm nghiên cứu	99
4.1.2. Đặc điểm về giới của nhóm nghiên cứu	100
4.1.3. Đặc điểm trình độ học vấn của nhóm nghiên cứu	101
4.1.4. Đặc điểm tình trạng hôn nhân của nhóm nghiên cứu	101
4.1.5. Đặc điểm nơi ở của nhóm nghiên cứu.....	102
4.1.6. Đặc điểm thời gian mắc đái tháo đường của nhóm nghiên cứu ..	102
4.1.7. Đặc điểm về các bệnh cơ thể đã mắc trong tiền sử của nhóm nghiên cứu .	103
4.1.8. Đặc điểm thuốc điều trị đái tháo đường đã dùng của nhóm nghiên cứu	104
4.1.9. Đặc điểm chỉ số khối cơ thể khi vào viện của nhóm nghiên cứu	104
4.1.10. Đặc điểm biến chứng của đái tháo đường của nhóm nghiên cứu	105
4.1.11. Đặc điểm chỉ số HbA1C khi vào viện của nhóm nghiên cứu....	105
4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI	
THÁO ĐƯỜNG TÝP 2	106
4.2.1. Tỷ lệ và các mức độ trầm cảm theo ICD – 10 và theo thang Beck	106
4.2.2. Đặc điểm các triệu chứng khởi phát của trầm cảm.....	108
4.2.3. Đặc điểm hoàn cảnh xuất hiện của trầm cảm	110
4.2.4. Đặc điểm các triệu chứng đặc trưng và phổ biến của trầm cảm theo	
ICD – 10.....	111
4.2.5. Đặc điểm các triệu chứng cảm xúc liên quan đến bệnh lý đái tháo đường....	113
4.2.6. Đặc điểm các triệu chứng loạn thần	114
4.2.7. Đặc điểm các biểu hiện lo âu phối hợp	116

4.2.8. Đặc điểm các triệu chứng cơ thể của trầm cảm và lo âu.....	116
4.2.9. Đặc điểm thời gian biểu hiện trầm cảm.....	119
4.2.10. Đặc điểm tiền sử mắc trầm cảm	120
4.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN VỚI TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2	121
4.3.1. Mối liên quan giữa các yếu tố nhân khẩu học chung với trầm cảm....	121
4.3.2. Mối liên quan giữa bệnh cơ thể đã mắc trong tiền sử với trầm cảm.....	125
4.3.3. Mối liên quan giữa các loại biến chứng với trầm cảm.....	126
4.3.4. Mối liên quan giữa thời gian mắc đái tháo đường với trầm cảm	128
4.3.5. Mối liên quan giữa chỉ số BMI với trầm cảm	129
4.3.6. Mối liên quan giữa HbA1C với trầm cảm.....	130
4.4. NHẬN XÉT ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2	131
4.4.1. Nhận xét về các thuốc chống trầm cảm và các thuốc hướng thần khác được sử dụng điều trị trầm cảm	132
4.4.2. Nhận xét hiệu quả điều trị.....	136
KẾT LUẬN.....	146
KIẾN NGHỊ.....	148
CÁC BÀI BÁO ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN NỘI DUNG LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1:	Tuổi hiện tại và tuổi mắc ĐTĐ.....	66
Bảng 3.2:	Trình độ học vấn.....	67
Bảng 3.3:	Tình trạng hôn nhân.....	68
Bảng 3.4:	Thời gian mắc ĐTĐ.....	69
Bảng 3.5:	Các thuốc điều trị ĐTĐ đã dùng.....	70
Bảng 3.6:	Tỷ lệ trầm cảm.....	73
Bảng 3.7:	Các mức độ của trầm cảm.....	73
Bảng 3.8:	Các triệu chứng khởi phát của trầm cảm.....	74
Bảng 3.9:	Hoàn cảnh xuất hiện của trầm cảm.....	74
Bảng 3.10:	Các triệu chứng đặc trưng của trầm cảm theo ICD – 10.....	75
Bảng 3.11:	Các triệu chứng phổ biến của trầm cảm theo ICD – 10.....	75
Bảng 3.12:	Các triệu chứng cơ thể của trầm cảm theo ICD – 10.....	76
Bảng 3.13:	Tỷ lệ lo âu phối hợp.....	77
Bảng 3.14:	Các triệu chứng cơ thể của lo âu.....	78
Bảng 3.15:	Đặc điểm các triệu chứng đau.....	79
Bảng 3.16:	Thời gian biểu hiện trầm cảm.....	80
Bảng 3.17:	Tiền sử mắc trầm cảm.....	80
Bảng 3.18:	Mối liên quan giữa các yếu tố nhân khẩu học với trầm cảm.....	81
Bảng 3.19:	Mối liên quan giữa bệnh cơ thể đã mắc trong tiền sử với trầm cảm.....	82
Bảng 3.20:	Mối liên quan giữa các loại biến chứng với trầm cảm.....	82
Bảng 3.21:	Mối liên quan giữa thời gian mắc ĐTĐ với trầm cảm.....	83
Bảng 3.22:	Mối liên quan giữa BMI với trầm cảm.....	84
Bảng 3.23:	Mối liên quan giữa HbA1C với trầm cảm.....	84
Bảng 3.24:	Mối liên quan giữa các yếu tố nhân khẩu học với trầm cảm trong phân tích hồi quy đa biến.....	85

Bảng 3.25: Mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng của ĐTĐ với trầm cảm trong phân tích hồi quy đa biến	86
Bảng 3.26: Các loại thuốc chống trầm cảm được sử dụng trên các BN nghiên cứu.....	87
Bảng 3.27: Các thuốc hướng thần khác được sử dụng.....	89
Bảng 3.28: Diễn biến của các triệu chứng cảm xúc sau điều trị.....	91
Bảng 3.29: Diễn biến của các triệu chứng tư duy sau điều trị.....	92
Bảng 3.30: Diễn biến của các triệu chứng hoạt động sau điều trị	93
Bảng 3.31: Diễn biến của các triệu chứng cơ thể của lo âu sau điều trị	94
Bảng 3.32: Cải thiện điểm số thang Beck sau điều trị	95
Bảng 3.33: Cải thiện điểm số thang Zung sau điều trị	95
Bảng 3.34: Sự thay đổi tuân thủ chế độ ăn uống đối với bệnh lý ĐTĐ sau điều trị trầm cảm.....	96
Bảng 3.35: Sự thay đổi tuân thủ chế độ tập luyện đối với bệnh lý ĐTĐ sau điều trị	96
Bảng 3.36: Sự thay đổi tuân thủ sử dụng thuốc đối với bệnh lý ĐTĐ sau điều trị trầm cảm.....	97
Bảng 3.37: Sự thay đổi BMI sau điều trị trầm cảm.....	97
Bảng 3.38: Sự thay đổi Glucose lúc đói sau điều trị trầm cảm	98
Bảng 3.39: Sự thay đổi HbA1C sau điều trị trầm cảm.....	98

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ về giới tính	67
Biểu đồ 3.2: Nơi ở	68
Biểu đồ 3.3: Các bệnh cơ thể đã mắc trong tiền sử.....	69
Biểu đồ 3.4: Chỉ số BMI khi vào viện.....	70
Biểu đồ 3.5: Các biến chứng của ĐTĐ.....	71
Biểu đồ 3.6: Chỉ số HbA1C khi vào viện	72
Biểu đồ 3.7: Các triệu chứng cảm xúc liên quan đến bệnh lý ĐTĐ	76
Biểu đồ 3.8: Các triệu chứng loạn thần.....	77
Biểu đồ 3.9: Các tác dụng không mong muốn liên quan với các thuốc chống trầm cảm.....	88
Biểu đồ 3.10: Các tác dụng không mong muốn liên quan với các thuốc hướng thần khác	90

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Mô hình bệnh học trầm cảm của Akiskal và Mckinney	24
Hình 1.2:	Đáp ứng với stress và các cơ chế sinh bệnh học có thể tham gia gây ra ĐTĐ týp 2 và trầm cảm	30
Hình 1.3:	Cơ chế sinh bệnh học có thể gây ra cả ĐTĐ và trầm cảm	31
Hình 1.4:	Các cơ chế có thể gây ra trầm cảm và ĐTĐ týp 2	32
Hình 1.5:	Mô hình điều trị trầm cảm ở BN ĐTĐ của Piette.....	38
Hình 1.6:	Phác đồ điều trị trầm cảm ở BN ĐTĐ týp 2 bằng thuốc chống trầm cảm	42

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là rối loạn chuyển hoá glucid mạn tính. Đây là một trong các bệnh lý phổ biến và có tỷ lệ mắc tăng nhanh trong những thập kỷ gần đây. Năm 2000 mới có khoảng 171 triệu người, tương ứng 2,8% dân số trên thế giới, bị đái tháo đường [1]. Đến năm 2015, chỉ tính trong độ tuổi 20 – 79, số người mắc đái tháo đường đã được ước tính là 415 triệu người (chiếm 8,8% dân số toàn cầu). Số người mắc đái tháo đường được dự báo là 642 triệu người, tương đương với 10,4% dân số, vào năm 2040 [2].

Đái tháo đường có nhiều loại: đái tháo đường tít 1, đái tháo đường tít 2, đái tháo đường thai kỳ và các loại đái tháo đường đặc biệt khác, trong đó đái tháo đường tít 2 là loại đái tháo đường phổ biến nhất (chiếm tới 80 – 90% các bệnh nhân mắc đái tháo đường). Đái tháo đường tít 2 thường tiến triển âm thầm. Bệnh nhân có thể không bộc lộ triệu chứng lâm sàng trong một thời gian dài và trong nhiều trường hợp, bệnh nhân đái tháo đường tít 2 được phát hiện tình cờ khi khám sức khoẻ định kỳ. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi nhưng đa số gặp ở lứa tuổi trên 30 [3]. Đái tháo đường gây ra rất nhiều biến chứng nguy hiểm. Các biến chứng này không chỉ để lại nhiều di chứng nặng nề mà còn là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong cho người bệnh đái tháo đường nói chung và người bệnh đái tháo đường tít 2 nói riêng do thể bệnh này thường được phát hiện muộn. Nhiều nghiên cứu cho thấy có tới hơn 50% bệnh nhân đái tháo đường tít 2 khi được phát hiện đã có biến chứng [4].

Trầm cảm là một rối loạn tâm thần thường gặp ở người bệnh đái tháo đường tít 2. Tỷ lệ mắc trầm cảm ở quần thể này cao ít nhất gấp đôi trong dân số chung. Một số nghiên cứu còn nhận thấy tỷ lệ trầm cảm rất cao, như Khuwaja và cộng sự công bố số người có dấu hiệu trầm cảm chiếm 43,5% các bệnh nhân đái tháo đường tít 2 [5].

Trầm cảm xuất hiện ở bệnh nhân đái tháo đường sẽ gây ra hậu quả nghiêm trọng lên cả thể chất và tâm thần của người bệnh. Trầm cảm làm người đái tháo đường ít hoạt động thể chất, dễ lạm dụng rượu và thuốc lá, có thói quen ăn uống không tốt và kém tuân thủ liệu trình điều trị đái tháo đường. Các nghiên cứu đã chứng minh được rằng trầm cảm làm tăng nguy cơ tăng glucose máu dai dẳng, tăng các biến chứng mạch máu và tăng tỷ lệ tử vong. Chất lượng cuộc sống của người bệnh và gánh nặng kinh tế liên quan với đái tháo đường trở nên nặng nề hơn [6], [7].

Với những hậu quả nghiêm trọng mà trầm cảm gây ra ở người bệnh đái tháo đường, việc phát hiện và điều trị sớm trầm cảm có ý nghĩa quan trọng trong cải thiện triệu chứng, ngăn ngừa phát sinh và làm nặng thêm các biến chứng. Từ đó góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân đái tháo đường týp 2. Tuy nhiên, trầm cảm thường không được nhận ra ở người bệnh đái tháo đường vì có nhiều biểu hiện cơ thể giống với các triệu chứng của đái tháo đường và đôi khi nỗi buồn của bệnh nhân được thầy thuốc, người chăm sóc và cả bản thân bệnh nhân cho rằng đó là phản ứng bình thường của một người đang mắc một bệnh cơ thể mạn tính. Vì vậy, đa phần các biểu hiện trầm cảm không được phát hiện hoặc phát hiện muộn.

Trầm cảm ở quần thể bệnh nhân đái tháo đường týp 2 đã được nghiên cứu rộng rãi ở nhiều nước trên thế giới, nhưng ở Việt Nam, cho đến nay vẫn chưa có nhiều nghiên cứu có hệ thống về lĩnh vực này. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài *“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng trầm cảm và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2”* với các mục tiêu sau:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng của trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.**
- 2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.**
- 3. Bước đầu nhận xét điều trị trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.**

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.1.1. Khái niệm và tỷ lệ mắc

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một rối loạn chuyển hoá glucid mạn tính, được đặc trưng bởi tình trạng tăng glucose máu và các rối loạn chuyển hoá glucid, lipid, protid và thường kết hợp giảm tuyệt đối hay tương đối về tác dụng và/hoặc sự tiết insulin [8].

Sự bùng phát toàn cầu của ĐTĐ týp 2 là một vấn đề sức khoẻ cộng đồng lớn, với tỷ lệ mắc ở người trưởng thành trên toàn thế giới ước tính là 6,4% vào năm 2010. Cho tới năm 2030, người ta dự đoán rằng gánh nặng của ĐTĐ sẽ ảnh hưởng tới hơn 439 triệu người trưởng thành trên thế giới, tương đương với 7,7% dân số toàn cầu. Sau 20 năm tiếp theo, các nước đang phát triển sẽ có sự tăng thêm 20% người trưởng thành phải sống cùng bệnh lý ĐTĐ và con số này ở các nước đang phát triển sẽ là 69% [9].

Ở Việt Nam, cũng giống như xu hướng trên toàn thế giới, tỷ lệ ĐTĐ đã tăng từ 2,9% năm 2010 [9] lên 5,4% năm 2012 [10]. Phạm Ngọc Minh và Karen Eggleston, năm 2015, nghiên cứu trên 16282 người từ 30 – 69 tuổi, nhận thấy tỷ lệ ĐTĐ là 6,0%, tức là một trong 17 người trưởng thành (1 trong 15 nam giới và 1 trong 20 phụ nữ) mắc ĐTĐ [11]. Trong một phân tích về sự gia tăng tỷ lệ mắc ĐTĐ týp 2 ở nước ta, các tác giả cho biết tỷ lệ mắc ĐTĐ týp 2 trên toàn quốc ước tính khoảng 2,7% năm 2002 và 5,4% năm 2012 và có sự khác biệt về tỷ lệ mắc giữa các khu vực, cụ thể ở miền Bắc là 1,4% năm 1994; 3,7% năm 2012, còn ở miền Nam là 3,8% năm 2004; 7,0% năm 2008 và 12,4% năm 2010. Các yếu tố liên quan đến ĐTĐ gồm tuổi cao, sinh sống ở thành phố, béo phì, ít vận động, yếu tố di truyền và tăng huyết áp [10].

1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường

Các xét nghiệm quan trọng nhất để chẩn đoán xác định ĐTD là định lượng glucose máu lúc đói, glucose máu bất kỳ và nghiệm pháp tăng glucose máu với 75 g glucose khan hoặc 1,75 g/kg cân nặng ở trẻ em hoà tan trong 250 ml nước sau khi BN nhịn đói tối thiểu 8 – 14 giờ [3].

Tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội ĐTD Mỹ 2010 [12]:

Chẩn đoán xác định ĐTD khi có một trong các tiêu chuẩn dưới đây:

- 1) Glucose máu bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l kèm theo các triệu chứng của tăng glucose máu (khát nhiều, tiểu nhiều, ăn nhiều, gầy sút).
- 2) Glucose máu lúc đói (nhịn ăn từ 8 – 14 giờ) $\geq 7,0$ mmol/l trong 2 buổi sáng khác nhau.
- 3) Nghiệm pháp dung nạp glucose máu: glucose máu 2 giờ sau uống 75 g glucose khan $\geq 11,1$ mmol/l.
- 4) HbA1C (định lượng theo phương pháp chuẩn bằng sắc ký lỏng cao áp) $\geq 6,5\%$.

Nếu không có các triệu chứng của tăng glucose máu thì tiêu chuẩn 2 – 4 phải được làm nhắc lại.

Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTD vẫn được giữ nguyên như trên cho đến hướng dẫn mới nhất năm 2017 của Hội ĐTD Mỹ [13].

1.1.3. Phân loại đái tháo đường:

Đái tháo đường được phân chia thành các thể sau:

- Đái tháo đường tít 1: do sự phá huỷ các tế bào β , thường dẫn đến sự thiếu hụt insulin hoàn toàn. Cơ chế của ĐTD tít 1 do miễn dịch trung gian tế bào hoặc không rõ nguyên nhân.

- Đái tháo đường tít 2: do sự mất dần khả năng bài tiết insulin của tế bào β , thường trên nền của một tình trạng kháng insulin.

- Đái tháo đường thai kỳ: ĐTD được chẩn đoán ở quý thứ 2 hoặc 3 của thai kỳ ở phụ nữ không có tiền sử mắc ĐTD trước khi mang thai.

- Các týp ĐTĐ đặc biệt khác:

+ Thiếu hụt di truyền chức năng tế bào β : Thể MODY (Maturity Onset Diabetes of Youth) – ĐTĐ týp 2 khởi phát ở người trẻ tuổi

+ Thiếu hụt di truyền về tác động của insulin

+ Bệnh tụy ngoại tiết: viêm tụy, chấn thương tụy, cắt tụy toàn bộ, ung thư tụy ...

+ ĐTĐ thứ phát sau các bệnh lý nội tiết: to đầu chi, hội chứng Cushing, u tế bào tiết glucagon, u tuỷ thượng thận...

+ Do thuốc hoặc hoá chất: sử dụng corticoid, hormon tuyến giáp ...

+ Nhiễm khuẩn: virus sởi, quai bị, cytomegalo virus

+ Một số hội chứng di truyền kết hợp với bệnh ĐTĐ: hội chứng Down, Turner, Klinefelter ... [13], [14].

Trong các thể bệnh của ĐTĐ, týp 2 thường gặp nhất với tỷ lệ từ 80 – 90% tổng số các bệnh nhân (BN) ĐTĐ. Đặc trưng của ĐTĐ týp 2 là kháng insulin đi kèm với thiếu hụt insulin tương đối. Trong phần lớn thời gian bị bệnh, các BN ĐTĐ týp 2 không cần insulin để điều trị thay thế do tụy vẫn có khả năng bài tiết một phần insulin. Chính vì thế, BN ĐTĐ týp 2 thường được phát hiện muộn [3].

Trước đây, ĐTĐ týp 1 thường được coi khởi phát ở trẻ em và ĐTĐ týp 2 thường được coi là khởi phát ở người lớn. Tuy nhiên gần đây, nhiều nghiên cứu cho thấy ĐTĐ týp 2 gặp khá nhiều ở người trẻ tuổi. Ở Anh, số người mắc ĐTĐ týp 2 dưới 30 tuổi chiếm 5% vào năm 2003 và tăng lên 12% vào năm 2006 [15]. Theo Hội ĐTĐ Mỹ (2017), ĐTĐ týp 1 và 2 có thể gặp ở cả hai quần thể này. Họ không đưa yếu tố tuổi vào chẩn đoán thể ĐTĐ mà nhấn mạnh vào các cơ chế sinh lý bệnh gây suy giảm chức năng tế bào β [16].

1.1.4. Cơ chế của đái tháo đường týp 2

Có hai yếu tố cơ bản đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của ĐTD týp 2. Đó là sự đề kháng insulin và rối loạn bài tiết insulin. Ngoài ra còn có vai trò của một số yếu tố nguy cơ khác.

- Rối loạn bài tiết insulin: Ở người bình thường, khi glucose máu tăng sẽ xuất hiện bài tiết insulin sớm và đủ để có thể kiểm soát nồng độ glucose máu. Đối với người bị ĐTD, bài tiết insulin với kích thích tăng glucose máu chậm hơn (không có pha sớm, xuất hiện pha muộn). Nếu glucose máu tiếp tục tăng thì bài tiết insulin tăng tới mức tối đa tương đương với mức glucose máu, sau đó nồng độ insulin giảm dần mặc dù glucose máu vẫn tăng. Như vậy, khả năng bài tiết insulin của tụy không có khả năng đáp ứng với mức độ tăng glucose máu.

- Sự đề kháng insulin: Ở BN ĐTD týp 2, insulin không có khả năng thực hiện những tác động của mình như ở người bình thường. Khi tế bào β không còn khả năng bài tiết insulin bù vào số lượng kháng insulin, glucose máu lúc đói sẽ tăng và xuất hiện ĐTD [8].

Có ít nhất 8 cơ chế được cho là có liên quan đến sự đề kháng và bài tiết insulin, dẫn đến tăng glucose máu ở BN ĐTD týp 2:

- + Giảm hấp thu glucose ở các mô ngoại vi (chủ yếu ở cơ)
- + Tăng sản xuất glucose ở gan
- + Tăng mỡ máu, tăng nồng độ các acid béo tự do
- + Giảm bài tiết insulin từ các tế bào β ở tụy
- + Tăng bài tiết glucagon từ các tế bào α ở tụy
- + Giảm giải phóng incretin ở ruột
- + Tăng tái hấp thu glucose ở thận
- + Rối loạn dẫn truyền hệ thần kinh trung ương: sự kháng insulin vùng dưới đồi làm suy giảm khả năng điều hoà insulin [17].

- Các yếu tố nguy cơ cho tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 [3]:

+ Cân nặng: Những người thừa cân hoặc béo phì có tăng các tổ chức mỡ, có thể dẫn đến tình trạng kháng insulin.

+ Ít vận động: người càng ít vận động, nguy cơ càng cao. Hoạt động thể lực sẽ giúp kiểm soát cân nặng, sử dụng glucose để tạo năng lượng và giúp cho các tế bào trong cơ thể nhạy cảm hơn với insulin.

+ Tiền sử gia đình: nguy cơ mắc ĐTĐ týp 2 tăng nếu trong gia đình có bố, mẹ hoặc các anh, chị, em ruột bị ĐTĐ týp 2.

+ Chủng tộc: một số chủng tộc có nguy cơ cao bao gồm người Bồ Đào Nha, người da đen, người thổ dân châu Mỹ và người Mỹ gốc Á.

+ Tuổi: tuổi càng cao, nguy cơ mắc ĐTĐ týp 2 càng tăng. Tuy nhiên, tỷ lệ BN mắc ĐTĐ týp 2 đang dần trẻ hoá, có thể gặp ở trẻ em, trẻ vị thành niên và người trẻ tuổi. Những người trên 45 tuổi nên được tầm soát ĐTĐ

+ ĐTĐ thai kỳ: tiền sử bị ĐTĐ trong thời kỳ mang thai có nguy cơ trở thành ĐTĐ týp 2 sau này.

+ Hội chứng buồng trứng đa nang (đặc trưng bởi triệu chứng kinh nguyệt không đều, mọc nhiều lông tóc và béo phì)

+ Tăng huyết áp: huyết áp trên 140/90 mmHg là một trong các nguy cơ của ĐTĐ týp 2

+ Bất thường cholesterol và nồng độ triglyceride: giảm high – density lipoprotein (HDL), hay “cholesterol tốt”, tăng trygliceride là các yếu tố nguy cơ của ĐTĐ týp 2

1.1.5. Biểu hiện lâm sàng của đái tháo đường týp 2

1.1.5.1. Triệu chứng lâm sàng

- Thường khởi phát ở người trên 30 tuổi, bệnh thường diễn biến tiềm tàng trong khoảng thời gian dài

- Các triệu chứng lâm sàng rầm rộ thường ít gặp, trừ giai đoạn mất bù, bao gồm các triệu chứng điển hình:

- + Đái nhiều, uống nhiều
- + Gầy nhiều, mệt mỏi nhiều
- + Ăn nhiều [3]

1.1.5.2. Biến chứng của đái tháo đường

A. Biến chứng cấp tính

- Hôn mê nhiễm toan ceton: Là một biến chứng nặng xảy ra ở ĐTĐ tít 1 nhưng cũng có thể gặp ở mọi tít ĐTĐ khi có điều kiện thuận lợi như nhiễm trùng, stress... Bệnh xuất hiện khi thiếu insulin nặng, kèm tăng hoạt các hormon đối kháng như catecholamine, glucagon.

- Hôn mê tăng áp lực thẩm thấu: Là biến chứng cấp tính của ĐTĐ tít 2 do tình trạng glucose máu tăng rất cao, tăng đường niệu và lợi tiểu thẩm thấu gây ra mất nước nặng. Áp lực thẩm thấu > 320 – 330 mOsm/kg, nước sẽ bị kéo ra khỏi các neuron của hệ thần kinh trung ương và gây ra tình trạng lú lẫn, hôn mê.

- Hôn mê tăng acid lactic: Thường gặp ở người cao tuổi dùng metformin.

- Hôn mê hạ glucose máu: Thường do dùng quá liều thuốc hạ glucose máu, ăn kiêng quá mức hay bỏ bữa ăn, hoạt động thể lực quá sức, suy gan, suy thận [3], [14].

B. Biến chứng mạn tính

a. Biến chứng vi mạch

- Biến chứng mắt:

+ Bệnh võng mạc mắt: Thường xuất hiện sau 5 năm ở người ĐTĐ tít 1 và ở BN ĐTĐ tít 2 từ khi mới phát hiện. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là nhìn mờ. Chẩn đoán xác định bằng phương pháp soi đáy mắt có tiêm thuốc cản quang fluorescein. Có 2 thể bệnh võng mạc chính là bệnh võng mạc không tăng sinh và bệnh võng mạc tăng sinh.

+ Đục thủy tinh thể: Có 2 thể là thể dưới vỏ tiến triển nhanh ở cả 2 mắt (thường xảy ra ở BN ĐTĐ tít 1) và thể lão hoá thường là đục ở nhân thể thủy tinh gặp ở người già.

+ Glaucoma: Xảy ra ở 6% BN ĐTĐ, thường là glaucoma góc mở

- Biến chứng thận: Tổn thương cầu thận có 2 dạng là xơ hoá ổ/lan toả hoặc phối hợp cả hai, tiến triển qua 4 giai đoạn: Giai đoạn im lặng (tăng mức lọc cầu thận); giai đoạn albumin niệu vi thể 30 – 300mg/ngày; giai đoạn albumin niệu đại thể trên 500mg/ngày, có thể kèm hội chứng thận hư; giai đoạn suy thận tiến triển dẫn đến suy thận giai đoạn cuối phải lọc máu.

b. Biến chứng mạch máu lớn

- Bệnh lý mạch vành:

+ Con đau thắt ngực: đau thắt ngực ổn định hoặc không ổn định, đau mờ nhạt không điển hình, gọi là cơn thiếu máu cơ tim thầm lặng.

+ Nhồi máu cơ tim: có khi phát hiện tình cờ trước dấu hiệu nhồi máu cơ tim cũ trên điện tâm đồ, có khi là cơn đau ngực điển hình. Đôi khi chính nhờ dấu hiệu nhồi máu cơ tim mà bệnh ĐTĐ mới được phát hiện.

- Tăng huyết áp: Tăng huyết áp được xác định khi huyết áp tâm thu > 160mmHg hoặc huyết áp tâm trương > 90mmHg. Tăng huyết áp ở BN ĐTĐ tít 2 có thể là do sự đề kháng insulin làm tăng insulin máu. Insulin có tác dụng giữ natri máu đồng thời kích thích tăng tiết catecholamine. Ngoài ra, sự đề kháng insulin còn làm mất khả năng giãn mạch của insulin. Tất cả các yếu tố này có thể gây ra tăng huyết áp.

- Bệnh lý mạch não: Nhồi máu não hoặc xuất huyết não với các biểu hiện lâm sàng gồm liệt nửa người, liệt mặt, khó nói, khó nuốt, thất ngôn, ... Chẩn đoán xác định dựa vào hình ảnh chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ sọ não.

- Bệnh mạch máu ngoại biên: Triệu chứng bao gồm đau cách hồi; chân lạnh tím đỏ ở phần dưới, ở ngón chân; vết loét, hoại tử, có thể kèm nhiễm khuẩn.

c. Biến chứng thần kinh

- Viêm đa dây thần kinh ngoại biên: Hay gặp, thường đối xứng 2 bên, biểu hiện gồm tê bì, dị cảm, tăng cảm giác và đau, giai đoạn sau BN có thể mất cảm giác.

- Bệnh lý đơn dây thần kinh: Ít gặp hơn, thường xuất hiện đột ngột như liệt cổ tay, liệt bàn chân hoặc liệt dây thần kinh số III, IV, VI, VII, nhưng thường tự hồi phục sau 6 – 8 tuần.

- Bệnh lý thần kinh tự động:

+ Liệt dạ dày: Hay gặp, gây đầy bụng, khó tiêu

+ Liệt đại tràng: gây táo bón hoặc ỉa chảy

+ Liệt bàng quang

+ Liệt dương ở nam giới

+ Hạ huyết áp tư thế

+ Ngừng tim gây đột tử

Người bệnh ĐTD có nguy cơ gây viêm động mạch chi dưới gấp 40 lần người bình thường. Tắc động mạch chi dưới có thể gây hoại tử các ngón chân, loét bàn chân.

d. Biến chứng nhiễm khuẩn

-Trên da, niêm mạc: mụn nhọt, viêm cơ, hậu bối, viêm lợi, rụng răng ...

- Phổi: lao phổi, áp xe phổi, viêm phổi ...

- Tiết niệu – sinh dục: viêm bàng quang, viêm niệu đạo tiền liệt tuyến, viêm đài bể thận cấp, viêm bộ phận sinh dục ngoài ... [3], [14].

1.1.6. Điều trị đái tháo đường týp 2

Mục đích điều trị nhằm làm giảm triệu chứng, bình thường chuyển hoá và ngăn ngừa biến chứng.

Mục tiêu trị số glucose máu lúc đói cần đạt 80 – 120mg/dL (4,4 – 6,6 mmol/l), HbA1C < 7% [14].

Việc điều trị ĐTD týp 2 dựa trên chế độ ăn thích hợp, hoạt động thể chất đều đặn, dùng thuốc theo chỉ định của bác sỹ, tự theo dõi và giáo dục BN và thăm khám định kỳ.

Chế độ ăn của BN ĐTD týp 2:

Thực hiện chế độ ăn là cần thiết và chế độ tiết chế thích hợp cũng có khả năng làm giảm glucose máu. Sụt cân cho phép giảm tình trạng kháng insulin, do đó cải thiện cân bằng chuyển hoá, có hiệu quả trong đa số trường hợp các rối loạn chuyển hoá lipid và làm giảm huyết áp. Chế độ ăn được điều chỉnh thích ứng cho từng BN.

Vận động thể lực:

Việc tập luyện thường xuyên một môn thể thao thường xuyên là giảm tính đề kháng với insuline và là một phần không thể thiếu của việc điều trị.

Vận động thể lực sẽ được điều chỉnh tùy theo lứa tuổi và tình trạng tim mạch.

Thuốc điều trị ĐTD týp 2:

Các loại thuốc hạ glucose máu thường chỉ định sau khi chế độ ăn và hoạt động thể lực thất bại trong việc kiểm soát glucose máu. Việc sử dụng thuốc phải luôn luôn đi kèm với nguyên tắc về tiết chế cũng như về vận động.

- Thuốc uống hạ glucose máu:

- Nhóm Sulfonylure:

- + Cơ chế tác dụng: kích thích tụy bài tiết insulin

- + Có 2 nhóm

- Thế hệ 1: Tolbutamid, chlopropamid.

- Thế hệ 2: Gliclazid (predian, diamicron), glybenclamid, glipizide, glymepirid (amaryl).

- + Chống chỉ định: Suy gan, suy thận, phụ nữ có thai, dị ứng thuốc

- + Tác dụng phụ: Hạ glucose máu nặng (thể hệ 1)
- Nhóm biguanid:
 - + Cơ chế: Không kích thích tuy tiết insulin
Tăng nhạy cảm mô ngoại vi với insulin
 - + Thuốc: Metformin (glucophage)
 - + Tác dụng phụ: Rối loạn tiêu hoá
 - + Chống chỉ định: Suy tim, suy gan, suy thận
Thận trọng với người già >70 tuổi, phụ nữ có thai
- Nhóm ức chế α glucosidase:
 - + Cơ chế: Ức chế hấp thu đường đơn ruột
 - + Thuốc: Acarbose (glucobay), voglibose (basen)
 - + Tác dụng phụ: Rối loạn tiêu hoá
 - + Chống chỉ định: Bệnh lý ruột
- Insulin:
 - Phân loại theo thời gian tác dụng:
 - + Tác dụng nhanh: insulin lispro, aspart, glulisin
 - + Tác dụng thường: insulin regular
 - + Tác dụng trung gian: NPH, lente
 - + Tác dụng chậm: ultralente
 - + Tác dụng rất chậm: glargine, detemir.
 - + Insulin hỗn hợp: pha trộn giữa insulin nhanh và chậm
 - NPH/regular: 70/30, 50/50
 - NPH/lispro: mix 75/25
 - NPH/aspart: mix 70/30
- Chỉ định:
 - ĐTĐ tít 1
 - ĐTĐ tít 2: thất bại với chế độ ăn, tập luyện, thuốc viên hạ glucose máu
 - Dị ứng với thuốc viên

ĐTĐ thai nghén

Tăng glucose máu trong cấp cứu

BN cắt tụy

BN có kèm: nhiễm khuẩn, chấn thương, phẫu thuật, suy gan, suy thận hoặc đang điều trị corticoid

- Cách sử dụng:

Tiêm bằng bơm hoặc bút tiêm

Thường tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch thường chỉ sử dụng với insulin nhanh [14], [18].

Như vậy, có thể thấy ĐTĐ là một bệnh lý chuyển hoá mạn tính, tồn tại suốt đời người bệnh. BN có thể có những biến chứng rất nặng nề nguy hiểm tới tính mạng. Để kiểm soát tốt glucose máu và ngăn ngừa các biến chứng, người bệnh ĐTĐ cần phải tuân thủ quy trình điều trị liên tục hàng ngày, bao gồm chế độ ăn uống; chế độ tập luyện và chế độ sử dụng thuốc, đồng thời phải thường xuyên khám xét và theo dõi các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng theo chỉ định của bác sỹ.

1.2. TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

Trầm cảm được mô tả từ thời Ai Cập cổ đại hơn 3000 năm trước nhưng phải đến cuối thế kỷ 19, Kraepelin mô tả đầy đủ các triệu chứng lâm sàng của một giai đoạn trầm cảm trong bệnh loạn thần hưng trầm cảm [19].

Theo bảng phân loại bệnh Quốc tế lần thứ 10 (ICD – 10: International Classification of Diseases) năm 1992, trầm cảm được xác định bằng các tiêu chuẩn rõ ràng và được xếp vào nhiều mã chẩn đoán nhằm hướng tới các căn nguyên khác nhau như trầm cảm thực tổn (F06.32), trầm cảm nội sinh (F31.2, F31.3, 31.4, F32, F33) hay trầm cảm tâm sinh (F41.2, F43.2) [20].

Trầm cảm là một rối loạn thường gặp đặc biệt trong một số quần thể đặc biệt như quần thể người già, quần thể BN nằm viện nội trú hay quần thể các BN mắc các bệnh cơ thể mạn tính trong đó có bệnh ĐTĐ.

Mối liên quan giữa trầm cảm và ĐTĐ lần đầu tiên được ghi nhận trong y văn từ hơn 300 năm trước, khi Willis đưa ra một kết luận gây ngạc nhiên rằng ĐTĐ được gây ra bởi nỗi buồn chán hay những sâu muộn kéo dài. Sau đó, hàng loạt các nghiên cứu trên thế giới tập trung vào sự xuất hiện của trầm cảm ở BN ĐTĐ hay sự phát sinh ĐTĐ týp 2 do trầm cảm. Hầu hết các tác giả đều thống nhất rằng mối quan hệ giữa trầm cảm và ĐTĐ là mối quan hệ hai chiều [21] [22]. Tuy nhiên, trong phạm vi nghiên cứu này, chúng tôi chỉ tập trung vào nghiên cứu trầm cảm phát sinh ở BN ĐTĐ týp 2.

1.2.1. Tỷ lệ trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2

Rất nhiều nghiên cứu trên thế giới về dịch tễ học của trầm cảm ở BN ĐTĐ và kết quả của các nghiên cứu này đều nhận thấy tỷ lệ trầm cảm ở quần thể này cao hơn rõ rệt so với tỷ lệ trầm cảm trong dân số chung. Hầu hết các tác giả đều không nhận thấy sự khác biệt lớn về tỷ lệ trầm cảm ở BN ĐTĐ týp 1 và týp 2.

Tỷ lệ trầm cảm ở người ĐTĐ được rất nhiều tác giả cho rằng cao hơn ở quần thể dân số chung và tỷ lệ này khác nhau giữa các nghiên cứu tùy thuộc vào các công cụ đánh giá (phỏng vấn chẩn đoán theo tiêu chuẩn hay bộ câu hỏi tự báo cáo), phân loại trầm cảm lựa chọn để đánh giá (trầm cảm điển hình, trầm cảm nhẹ hay bao gồm cả các triệu chứng trầm cảm), thiết kế nghiên cứu (có đối chứng hoặc không có đối chứng), mẫu nghiên cứu (cộng đồng hay cơ sở y tế) [23].

Đa số các nghiên cứu dịch tễ về tỷ lệ trầm cảm sử dụng các thang tự đánh giá để phát hiện trầm cảm hoặc các triệu chứng trầm cảm và hầu hết các công cụ được dùng để đánh giá này cho kết quả gần đúng về các mức độ trầm cảm trên lâm sàng. Tỷ lệ trầm cảm trong các nghiên cứu sử dụng công cụ xác định trầm cảm là các thang tự đánh giá thường cao hơn trong các nghiên cứu sử dụng phỏng vấn lâm sàng [24]. Tỷ lệ trầm cảm ở BN ĐTĐ týp 2 được ước

tính là 9,3% theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ICD – 10 và 32,7% khi sử dụng thang Beck với điểm trên 16 để xác định trầm cảm [25], [26].

1.2.2. Đặc điểm lâm sàng của trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2

1.2.2.1. Biểu hiện lâm sàng:

Trầm cảm thường được xác định bởi số triệu chứng có mặt trong khoảng thời gian 2 tuần vừa qua. Tiêu chuẩn sử dụng để chẩn đoán trầm cảm ở BN ĐTD tít 2 cũng là tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm chung nên không có nhiều nghiên cứu mô tả các đặc điểm riêng của trầm cảm ở BN ĐTD tít 2 và một số tác giả cho rằng không có nhiều sự khác biệt về biểu hiện lâm sàng của trầm cảm ở quần thể người ĐTD với trầm cảm chung [24].

a. Các đặc điểm chung của trầm cảm:

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, bệnh cảnh lâm sàng của trầm cảm biểu hiện như sau [20]:

- *Khí sắc trầm*: khí sắc trầm là triệu chứng đặc trưng nhất trong trầm cảm, xảy ra ở hầu hết các BN. Người bệnh thường có cảm giác buồn chán, trống trải, vô vọng, ảm đạm. Một số BN thường hay khóc mà không có sự tác động đáng kể nào từ bên ngoài, trong khi đó một số khác lại mô tả cảm giác không thể khóc được.

- *Mất quan tâm thích thú*: là triệu chứng hầu như luôn luôn xuất hiện, BN thường phàn nàn về cảm giác ít thích thú, ít vui vẻ trong các hoạt động mà BN đã từng yêu thích trước đó.

- *Giảm hoặc mất sinh lực, năng lượng*: biểu hiện bằng triệu chứng mau mệt mỏi ngay cả sau một cố gắng nhỏ, các công việc quen thuộc hàng ngày cũng trở nên khó khăn đối với BN. Trong một số trường hợp, người bệnh cảm thấy cơ thể suy kiệt, không có sức sống.

- *Thay đổi những hoạt động cơ thể*: BN thường vận động chậm chạp, suy nghĩ khó khăn, nói nhỏ, nhịp chậm, kéo dài thời gian giữa các lời nói.

Ngược lại, có một số BN lại biểu hiện bằng một trạng thái kích thích với đứng ngồi không yên, xoắn vặn tay, gõ tay liên tục xuống bàn... Trong những trường hợp nặng BN có thể xuất hiện trạng thái sững sờ, bất động.

- *Những ý nghĩ tự ti, tự buộc tội*: BN trầm cảm thường tự ti, giảm tự trọng và tự tin, bi quan với cuộc sống, họ cho rằng mình là người thất bại, tự buộc tội mình vì những lỗi lầm nhỏ của bản thân hay thất bại của người khác và của bản thân. Hậu quả của những ý nghĩ bi quan này là ý tưởng và hành vi tự sát vì BN cho rằng chỉ có cái chết mới là cách giải thoát duy nhất.

- *Giảm tập trung chú ý*: Nhiều BN than phiền rằng họ không thể suy nghĩ tốt như trước, mau quên, kém tập trung chú ý, dễ bị đãng trí. BN thường cảm thấy khó khăn khi phải quyết định một vấn đề gì ngay cả những việc nhỏ, khả năng phán đoán, phân tích, giải quyết tình huống giảm.

- *Thay đổi khẩu vị*: BN thường than phiền về cảm giác không ngon miệng dẫn đến chán ăn và sụt cân. Tuy nhiên cũng có một số ít trường hợp, BN lại ăn nhiều dẫn đến tăng cân.

- *Rối loạn giấc ngủ*: Thường gặp nhất là mất ngủ, trong đó có thể mất ngủ đầu giấc, giữa giấc hoặc cuối giấc nhưng mất ngủ cuối giấc hay gặp nhất. Người bệnh thường thức dậy sớm hơn thường lệ khoảng 1- 2 giờ.

Ngoài ra, BN còn có thể có các triệu chứng khác như đau, giảm hoặc mất khả năng tình dục, táo bón hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn thần kinh thực vật.

b. Các đặc điểm riêng của trầm cảm ở người bệnh đái tháo đường tít 2:

Có rất nhiều trường hợp trầm cảm ở BN ĐTĐ tít 2 bị bỏ qua và thường được cho là phản ứng bình thường sau khi bị ĐTĐ. Nguyên nhân là do biểu hiện của trầm cảm không điển hình như mô tả trên và một số triệu chứng của trầm cảm trùng lặp với triệu chứng của ĐTĐ [27], [28].

- Các biểu hiện của rối loạn cảm xúc thường khó phát hiện do BN không nhận biết được hoặc không thừa nhận mà chỉ tập trung phàn nàn các

triệu chứng cơ thể làm cho việc xác định trầm cảm trở nên vô cùng khó khăn, đặc biệt ở người bệnh ĐTĐ tít 2, vốn đã có sẵn các triệu chứng cơ thể của bệnh lý ĐTĐ. Người bệnh có thể than phiền các triệu chứng cơ thể mới một cách mơ hồ, lúc tăng lúc giảm như: đau nhức, tức ngực, cảm giác ngạt thở, còn cào dạ dày, ăn không tiêu...; nhưng cũng có thể báo cáo triệu chứng cơ năng của ĐTĐ (mệt mỏi, đau, tê bì, rối loạn giấc ngủ, rối loạn chức năng tình dục...) nhiều hơn hoặc với mức độ nặng hơn trong khi các khám xét thực thể không lý giải được sự tiến triển này của các triệu chứng [29].

Trầm cảm ở những BN có mắc ĐTĐ và không mắc ĐTĐ có sự tương đồng đáng kể với những đặc trưng lâm sàng chính và mức độ nặng của trầm cảm. Tuy nhiên, những BN mắc ĐTĐ thường trải nghiệm những triệu chứng cơ thể nhiều hơn và dễ có những triệu chứng trầm cảm không điển hình hơn những người không mắc ĐTĐ [30]. Ngoài ra, những người bệnh này còn báo cáo nhiều hơn đáng kể các triệu chứng ĐTĐ như khát, đái nhiều và nhìn mờ ngay cả sau khi đã kiểm soát được mức độ nặng của bệnh lý ĐTĐ [31].

- Rối loạn giấc ngủ là triệu chứng rất thường gặp ở BN ĐTĐ tít 2. Leedom và cộng sự (CS) khi nghiên cứu về triệu chứng của trầm cảm ở BN ĐTĐ tít 2 nhận thấy 63,4% BN ĐTĐ tít 2 có biểu hiện rối loạn giấc ngủ. Các tác giả khác nghiên cứu trên động vật bị ĐTĐ quan sát có sự giảm tổng thời gian ngủ và tăng tỷ lệ giấc ngủ nghịch thường trên giấc ngủ sóng chậm. Do đó, rối loạn giấc ngủ có thể là một hậu quả của rối loạn chuyển hóa trên những BN ĐTĐ [32].

- Rối loạn chức năng tình dục được xem là một biến chứng của ĐTĐ ở nam giới nhưng có thể lại không phải là biến chứng ở phụ nữ. Mối quan hệ giữa những biến chứng của ĐTĐ và rối loạn chức năng tình dục được mô tả chi tiết đối với nam giới nhưng ít được hiểu biết ở nữ giới. Suy giảm chức năng tình dục ở phụ nữ mắc ĐTĐ thường là hậu quả của trầm cảm hoặc của sự phối hợp hai bệnh lý này [32], [33].

- Ý tưởng tự sát là một biểu hiện thường gặp trong trầm cảm nặng. Ở những BN ĐTD có phối hợp trầm cảm, ý tưởng tự sát được nhận thấy với tỷ lệ tăng cao. Han và CS đã tiến hành phân tích dữ liệu về ĐTD, trầm cảm và ý tưởng tự sát từ 17065 người trên 20 tuổi. Họ chia đối tượng nghiên cứu thành 4 nhóm: nhóm 1 gồm những người không có ĐTD cũng không có trầm cảm, nhóm 2 gồm những người ĐTD không có trầm cảm, nhóm 3 gồm những người trầm cảm không có ĐTD và nhóm 4 gồm các BN ĐTD có trầm cảm. Kết quả thu được là nhóm 4 có tỷ lệ có ý tưởng tự sát cao nhất với 51,4% (95% CI, 43,5 – 59,3) [34].

1.2.2.2. Các mức độ của trầm cảm:

Trầm cảm điển hình mức độ nhẹ, vừa hoặc nặng còn được gọi là trầm cảm lâm sàng (clinical). Trầm cảm dưới lâm sàng (subclinical), hướng tới các trường hợp chỉ có một số triệu chứng của trầm cảm nhưng gây ra đáng kể sự đau khổ hoặc suy giảm chức năng xã hội, nghề nghiệp hoặc các chức năng khác.

Ở BN ĐTD tít 2, các nhà nghiên cứu nhận thấy khá hiếm gặp trầm cảm mức độ nặng, trong khi mức độ dưới lâm sàng của trầm cảm được cho là cao gấp 2 – 3 lần trầm cảm lâm sàng [35]. Habetwold và CS nghiên cứu cắt ngang 276 BN ĐTD tít 2 ngoại trú bằng thang PHQ – 9 thu được kết quả 28,4% trầm cảm nhẹ, 12,1% trầm cảm vừa và chỉ có 4,2% trầm cảm nặng và rất nặng [36].

Mặc dù hầu hết các nghiên cứu trầm cảm ở người bệnh ĐTD tập trung vào trầm cảm điển hình nhưng có một nguy cơ cao đối với các hậu quả ĐTD kém cũng được nhận thấy rõ ràng ở các BN có một số triệu chứng trầm cảm (chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm) so với các BN không có triệu chứng trầm cảm, bao gồm cả tăng nguy cơ tử vong.

Fisher và CS đánh giá các BN ĐTD tít 2 ba lần trong 18 tháng và nhận thấy 20% các BN trong nhóm nghiên cứu đủ tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm

điển hình và 35% báo cáo có một số triệu chứng trầm cảm. Nhóm trầm cảm dưới lâm sàng này có liên quan với sự tự quản lý ĐTĐ kém (lượng calo cao hơn, tăng tiêu thụ chất béo bão hòa, và giảm hoạt động thể chất) trong khi nhóm đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm điển hình lại không có liên quan với sự tự quản lý ĐTĐ. Quan trọng hơn, trầm cảm dưới lâm sàng cũng liên quan với nguy cơ biến chứng ĐTĐ, mất chức năng và tỷ lệ tử vong khi theo dõi dài hơn [37].

Trong một nghiên cứu 879 BN ĐTĐ tít 2 của Gonzalez và CS hay trong một nghiên cứu khác của Black và CS, các triệu chứng trầm cảm dưới lâm sàng được cho là làm tăng sự tự quản lý kém ĐTĐ (chế độ ăn, tập luyện và dùng thuốc) [38], [39].

Từ kết quả của những nghiên cứu này, có thể thấy là dù trầm cảm biểu hiện dưới hình thức nào cũng đòi hỏi sự quan tâm thích đáng của các nhà lâm sàng.

1.2.2.3. Tiến triển của trầm cảm:

Trầm cảm ở BN ĐTĐ tít 2 được cho là có diễn biến dai dẳng và hay tái phát. ĐTĐ tít 2 là một bệnh lý mạn tính thường kéo dài suốt đời, trong đó người bệnh có thể phải trải qua các giai đoạn nặng nề đặc biệt khi có các biến chứng. Việc điều trị ĐTĐ đòi hỏi sự kiên trì, cố gắng của người bệnh để duy trì chế độ ăn uống, tập luyện, tái khám và sử dụng thuốc. Đây là những lý do làm cho trầm cảm dễ xuất hiện hoặc tái phát. Nhiều nghiên cứu dài hạn và theo dõi dọc đã cho thấy tỷ lệ kéo dài và tái diễn của trầm cảm ở quần thể người bệnh ĐTĐ tít 2 từ 11,6 – 92%, tùy thuộc vào cỡ mẫu nghiên cứu, tiêu chuẩn xác định trầm cảm và loại trầm cảm (trầm cảm điển hình hay trầm cảm điển hình và trầm cảm dưới lâm sàng) [40].

1.2.3. Sàng lọc trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2

Có nhiều thang đánh giá trầm cảm đang được sử dụng như thang đánh giá trầm cảm Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale), thang đánh giá

trầm cảm Montgomery Asberg (Montgomery Asberg Depression Rating Scale). Hai thang này thường được thực hiện bởi các nhà tâm lý lâm sàng hoặc các bác sỹ tâm thần). Ngoài ra còn có rất nhiều thang tự đánh giá trầm cảm khác có thể dễ dàng sử dụng trong các phòng khám đa khoa chuyên biệt hoặc trong cộng đồng như thang đánh giá trầm cảm Beck (Beck Depression Inventory – BDI), bộ câu hỏi sức khoẻ bệnh nhân - 9 (Patient Health Questionnaire 9 – PHQ 9), thang trầm cảm tự đánh giá (Self – Rating Depression Scale) ... Trong số các trắc nghiệm tâm lý này, hai thang thông dụng thường được sử dụng ở Việt Nam là thang đánh giá trầm cảm Hamilton và thang đánh giá trầm cảm Beck (từ đây chúng tôi gọi ngắn gọn là thang Beck). Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ đề cập đến thang Beck vì theo rất nhiều tác giả, thang Beck được coi là có độ nhạy và độ đặc hiệu cao khi sàng lọc trầm cảm ở các BN có bệnh lý cơ thể, trong đó có ĐTĐ tít 2 [41], [42].

Thang đánh giá trầm cảm do Beck và CS giới thiệu vào năm 1961 gồm 21 mục nhằm hỗ trợ cho các bác sỹ trong việc đánh giá việc điều trị trầm cảm bằng các liệu pháp tâm lý. Việc dễ sử dụng và giá trị trắc nghiệm cao đã làm cho thang Beck được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu và trong các cơ sở chăm sóc sức khoẻ trên toàn thế giới. Thang Beck đã được chỉnh sửa 2 lần: BDI – IA năm 1978 và BDI – II năm 1996. Phiên bản BDI – II đã bao phủ các triệu chứng tâm lý và cơ thể của một giai đoạn trầm cảm trong 2 tuần như trong tiêu chuẩn của DSM – IV. Phiên bản tiếng Anh của BDI – II đã được dịch và chuẩn hoá ra nhiều ngôn ngữ và thang Beck phiên bản BDI – II đã được sử dụng ở các nước châu Âu, Trung Đông, châu Á và Mỹ Latin [41].

1.2.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán một giai đoạn trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2

Cho đến nay, việc chẩn đoán một giai đoạn trầm cảm ở BN ĐTĐ tít 2 vẫn sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm chung. Theo Bảng phân loại bệnh

quốc tế lần thứ 10 (ICD – 10) [20], trầm cảm là trạng thái rối loạn cảm xúc biểu hiện bằng 3 triệu chứng đặc trưng và 7 triệu chứng phổ biến. Các triệu chứng này phải kéo dài trong thời gian ít nhất 2 tuần.

** Các triệu chứng đặc trưng bao gồm:*

- Khí sắc giảm
- Mất mọi quan tâm và thích thú
- Giảm năng lượng dẫn đến tăng mệt mỏi và giảm hoạt động

** Các triệu chứng phổ biến bao gồm:*

- Giảm sút sự tập trung, chú ý
- Giảm sút tính tự trọng và lòng tự tin
- Xuất hiện những ý tưởng bị tội và không xứng đáng
- Nhìn vào tương lai ảm đạm, bi quan
- Ý tưởng và hành vi tự hủy hoại cơ thể hoặc tự sát
- Rối loạn giấc ngủ
- Ăn ít ngon miệng

** Các triệu chứng cơ thể (sinh học) bao gồm:*

Thức giấc sớm hơn ít nhất 2 giờ so với bình thường

Không ăn hoặc từ chối ăn uống

Sụt cân (giảm ít nhất 5% trọng lượng cơ thể so với tháng trước)

Giảm hoặc không sinh hoạt tình dục

Mệt tăng lên vào buổi sáng

Chậm chạp tâm lý vận động

** Các triệu chứng loạn thần bao gồm:*

Hoang tưởng: hoang tưởng bị tội, bị thiệt hại, bị trừng phạt, nghi bệnh, ...

Ảo giác: ảo thanh, ảo thị, ...

Sững sờ hoặc rối loạn hành vi

Tiêu chuẩn thời gian chủ yếu dùng để phân biệt một giai đoạn trầm cảm thực sự với các giai đoạn buồn rầu, phản ứng có thể xuất hiện trong vài hoàn cảnh đặc biệt do tình huống gây sang chấn, mà các triệu chứng khí sắc trầm hay mất quan tâm thích thú thường chỉ xuất hiện trong vài ngày.

ICD – 10 phân chia trầm cảm thành 3 mức độ nhẹ, vừa và nặng dựa vào số lượng các triệu chứng chủ yếu và các triệu chứng phổ biến của trầm cảm hiện có ở BN, dựa vào mức độ trầm trọng của các triệu chứng ảnh hưởng đến phạm vi các hoạt động xã hội và nghề nghiệp của BN.

- **Trầm cảm mức độ nhẹ**

BN có ít nhất 2 trong số các triệu chứng đặc trưng và ít nhất 2 trong số các triệu chứng phổ biến và không có triệu chứng nào trong số những triệu chứng này ở mức độ nặng. Các triệu chứng này làm BN gặp khó khăn trong các hoạt động xã hội, công việc thường ngày nhưng vẫn có thể tiếp tục được. Trong trầm cảm mức độ nhẹ BN có thể có hoặc không có những triệu chứng cơ thể.

- **Trầm cảm mức độ vừa**

BN có ít nhất 2 trong số 3 triệu chứng đặc trưng và ít nhất 3 trong số các triệu chứng phổ biến. Các triệu chứng này gây khó khăn đáng kể trong việc tiếp tục các chức năng nghề nghiệp, xã hội hoặc các sinh hoạt trong gia đình. BN có thể có hoặc không có các triệu chứng cơ thể.

- **Trầm cảm mức độ nặng**

BN có cả 3 triệu chứng đặc trưng và ít nhất 4 trong số các triệu chứng phổ biến, vài triệu chứng trong số này phải ở mức độ nặng. Tuy nhiên, nếu như BN có kích động hoặc chậm chạp tâm thần vận động rõ rệt thì khó có thể mô tả các triệu chứng khác một cách chi tiết. Do đó, trầm cảm nặng vẫn được chẩn đoán trong trường hợp này. Nếu các triệu chứng trầm cảm xuất hiện nặng nề và khởi phát nhanh thì thời gian dùng để chẩn đoán có thể dưới 2

tuần. Trong giai đoạn trầm cảm nặng BN không thể tiếp tục sinh hoạt và làm việc được.

Trong trầm cảm mức độ nặng được phân thành hai loại là trầm cảm mức độ nặng không có các triệu chứng loạn thần và trầm cảm mức độ nặng có các triệu chứng loạn thần. Các triệu chứng loạn thần có thể là hoang tưởng liên quan đến những ý nghĩ về sự nghèo đói, tội lỗi hoặc những thảm họa sắp xảy ra mà BN là người gây ra nó. Ảo giác có thể là ảo thanh với lời lẽ kết tội, phỉ báng BN hoặc ảo giác khứu giác với mùi thịt thối rữa.

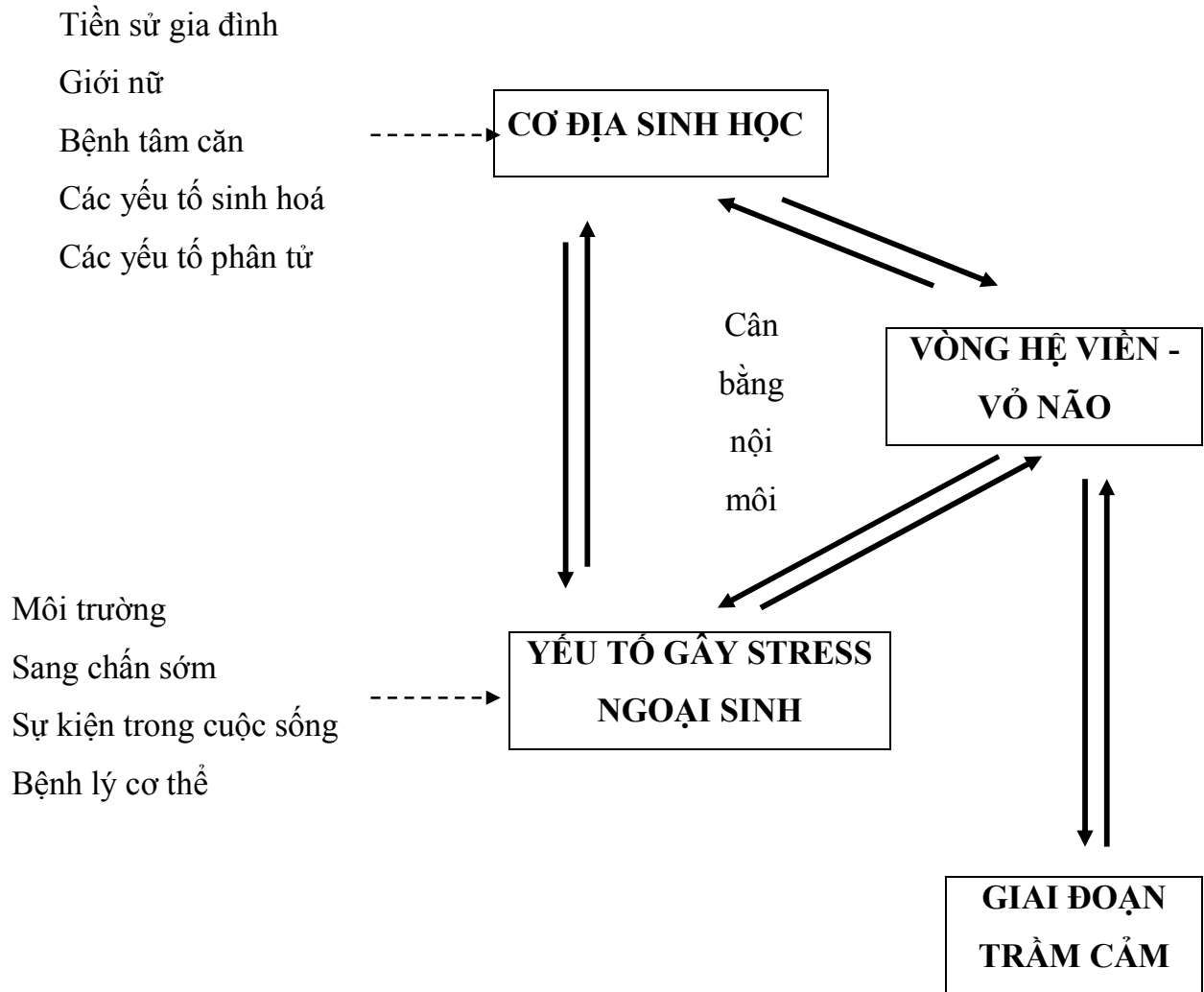
1.2.5. Bệnh nguyên – bệnh sinh của trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2

Mặc dù từ năm 1973, mô hình bệnh học trầm cảm của Akiskal và Mckinney đã đề cập đến các bệnh cơ thể, trong đó có ĐTĐ týp 2, như một nguyên nhân gây ra trầm cảm nhưng cho đến nay, nguyên nhân và cơ chế gây ra trầm cảm ở BN ĐTĐ vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ. Có 2 giả thuyết chính về việc làm xuất hiện hay tái diễn trầm cảm ở BN ĐTĐ:

(1) Trầm cảm là hậu quả trực tiếp của việc thay đổi sinh học của bệnh lý ĐTĐ và việc điều trị bệnh lý này

(2) Trầm cảm được gây ra bởi các yếu tố tâm lý xã hội liên quan đến bệnh lý ĐTĐ.

Hai giả thuyết này không loại trừ lẫn nhau. Trong những năm gần đây, rất nhiều nghiên cứu về trầm cảm và ĐTĐ đã mang lại những hiểu biết mới về mối tác động qua lại giữa 2 giả thuyết này [43].



Hình 1.1: Mô hình bệnh học trầm cảm của Akiskal và Mckinney [44]

1.2.5.1. Các nguyên nhân sinh học

Bệnh lý ĐTĐ tít 2 có thể là tác nhân gây trầm cảm thông qua những thay đổi về mặt sinh học của cơ thể do sự đề kháng insulin, sự rối loạn hoạt động hệ thống dưới đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận (Hypothalamic – Pituitary – Adrenal: HPA), sự hoạt hoá hệ thống viêm hay các yếu tố di truyền và môi trường.

- Sự đề kháng insulin:

Sự đề kháng insulin là tình trạng suy giảm tác dụng sinh học của insulin, biểu hiện bằng sự gia tăng nồng độ insulin trong máu. Nhiều nghiên cứu đã hướng sự chú ý vào mối liên quan sinh học có thể giữa sự kháng insulin và trầm cảm. Kháng insulin ban đầu chỉ được coi là xảy ra ở các mô nhạy cảm với insulin ngoại vi như gan, mỡ và cơ, nhưng khi glucose và insulin vượt qua hàng rào máu – não dẫn đến sự kháng insulin trung ương [45].

Một tổng quan có hệ thống và phân tích tổng hợp các nghiên cứu mô tả, các thử nghiệm có đối chứng và các dữ liệu đã đánh giá mối liên quan giữa trầm cảm và sự kháng insulin. Các tác giả nhận thấy một mối liên quan có ý nghĩa giữa trầm cảm và sự kháng insulin sau khi đã hiệu chỉnh cân nặng và các yếu tố nhiễu khác. Độ mạnh của mối liên hệ này tăng lên khi trầm cảm được xác định bằng phỏng vấn chẩn đoán và sự kháng insulin được đánh giá bằng độ nhạy của insulin (insulin sensitivity) [46].

- Rối loạn hệ thống HPA:

Mối liên quan giữa trầm cảm với rối loạn chức năng hệ thống HPA đã được biết đến gần 40 năm nay. Mối liên quan này thể hiện thông qua 2 con đường: sự hoạt hoá hệ thống HPA và giảm lượng cortisol ban ngày. Cortisol là một hormon điều hoà ngược và với sự phơi nhiễm kéo dài sinh ra béo bụng, kháng insulin, rối loạn mỡ máu và tăng huyết áp, tất cả các yếu tố này là tiền thân của ĐTD týp 2. Ngược lại ĐTD týp 2 có thể đóng vai trò như một stress mạn tính và có hại dẫn đến sự tăng hoạt động và rối loạn sự điều chỉnh kéo dài của hệ thống HPA. Điều này có thể gây ra nhiều sự bất thường làm tăng khả năng mắc trầm cảm, bao gồm sự biến đổi biểu sinh của receptor glucocorticoid và các rối loạn gián tiếp tới cortisol trong neurogenesis, neuroplasticity, và hoặc neurotoxicity, đặc biệt ở vùng dưới đồi, có liên quan với bệnh sinh của trầm cảm [47], [48].

- Sự hoạt hoá phản ứng viêm

Bệnh lý ĐTĐ được đặc trưng bởi sự kháng insulin và tăng glucose máu đồng thời, và cả hai yếu tố này đều có khả năng gây ra tình trạng viêm hệ thống, từ đó góp phần gây ra trầm cảm. Những nghiên cứu về viêm trên những BN trầm cảm tập trung vào vai trò của cytokine như những trung gian hóa học trung tâm của con đường viêm. Các cytokine được cho rằng có một vai trò trong bệnh sinh hoặc sinh bệnh học của trầm cảm bao gồm TNF- α , INF- γ , IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, và IL-12. Các cytokine này có thể gây ra các triệu chứng trầm cảm thông qua tác động lên các monoamine và các chất dẫn truyền thần kinh khác, tác động lên neuroplasticity, tác động lên hệ thống HPA [49], [50].

- Yếu tố di truyền và môi trường trong mối liên quan ĐTĐ – trầm cảm:

+ Trầm cảm điển hình và ĐTĐ týp 2 có các đặc điểm di truyền riêng được kết hợp trong gia đình, thông qua một sự tương tác phức tạp giữa yếu tố di truyền và môi trường. Nghiên cứu 1200 cặp sinh đôi nam tuổi trung niên với khoảng 50% đồng hợp tử và 50% dị hợp tử là nghiên cứu sinh đôi duy nhất được xuất bản đánh giá về mối liên hệ này, và một tương quan di truyền trung bình 0,19 với khoảng tin cậy rộng đã được báo cáo. Một loạt các nucleotide đơn liên quan với ĐTĐ týp 2 đã được cho là cũng có liên quan với trầm cảm. Ví dụ, biến thể Pro12A1 của gen γ 2 có liên quan với quá trình viêm, trầm cảm, ĐTĐ týp 1 và týp 2 [60],[61].

+ Các yếu tố môi trường như sự bất hạnh thời thơ ấu, môi trường sống xung quanh (ồn ào, chật hẹp ...), sự thiếu thốn về kinh tế xã hội có liên quan mạnh mẽ với nguy cơ phát sinh ĐTĐ týp 2 và trầm cảm do làm cho con người có lối sống không lành mạnh như hút thuốc lá, sử dụng thực phẩm giàu không đảm bảo chất lượng và giảm hoạt động thể dục, tất cả các yếu tố này đều liên quan với trầm cảm và ĐTĐ týp 2. Mặc dù đây không phải là cơ chế sinh học cổ

điển, nhưng rõ ràng là hoàn cảnh xã hội mà con người đang sống ảnh hưởng đến lối sống, từ đó ảnh hưởng đến các quá trình tâm lý và sinh học [53].

1.2.5.2. Các nguyên nhân tâm lý

Nhiều tác giả cho rằng trầm cảm ở BN ĐTĐ là do tình trạng căng thẳng vì có một bệnh lý mạn tính hơn là do trực tiếp bản thân ĐTĐ. Các yếu tố xuất phát từ bệnh lý thực thể mạn tính - ĐTĐ týp 2 (triệu chứng bệnh, biến chứng, thời gian điều trị kéo dài, chi phí điều trị tốn kém, ...) được coi như các nhân tố chấn thương tâm lý tác động cấp tính hoặc trường diễn làm đổ vỡ khả năng chống đỡ của nhân cách, gây ra những phản ứng cảm xúc tiêu cực trong đó có trầm cảm.

Một số nghiên cứu nhận thấy trầm cảm liên quan với sự khó khăn trong việc thích nghi với các biến chứng ở BN ĐTĐ. Khi gánh nặng của ĐTĐ tăng lên (ví dụ sự gia tăng số lượng các biến chứng), các triệu chứng cảm xúc sẽ xuất hiện. Peyrot và Rubin nhấn mạnh rằng tác động trên cảm xúc của các biến chứng có thể mạnh hơn ngay sau khi chúng phát sinh [28].

Sự suy giảm chức năng do một bệnh lý hay ý thức về việc mình bị một bệnh mạn tính có thể ảnh hưởng nhiều hơn tới cuộc sống của BN khi so sánh với bệnh lý thực sự. Một nghiên cứu dựa vào cộng đồng cho thấy nhóm người bệnh ĐTĐ týp 2 khi biết được chẩn đoán về tình trạng bệnh lý của mình có tỷ lệ trầm cảm cao hơn (gấp 3,7 lần) so với nhóm không biết được chẩn đoán bệnh (được chẩn đoán ĐTĐ khi sử dụng test dung nạp đường của Tổ chức Y tế thế giới) [54].

Mối liên quan giữa sự suy giảm chức năng và trầm cảm có thể là gián tiếp qua các biến số tâm lý xã hội như sự nhận thức về tác hại của bệnh tật, sự hỗ trợ của xã hội và khả năng đương đầu với bệnh tật của người bệnh:

- Nhận thức về tác hại của bệnh tật: Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, đối với một số bệnh lý trong đó có ĐTĐ, mối liên quan giữa các biến số bệnh lý (như mất hoạt năng) và cảm xúc trầm cảm gián tiếp qua nhận thức về tác hại của

bệnh tật. Phát hiện này ủng hộ mô hình chung về tác động tâm lý xã hội của các bệnh cơ thể mạn tính có tác hại trầm trọng:

+ Nhận thức về bệnh: Nhận thức về bệnh tật của người bệnh thường xoay quanh 4 khía cạnh bao gồm nguyên nhân gây ra bệnh của mình, biểu hiện của bệnh (mình có các dấu hiệu và triệu chứng nào của bệnh), thời gian bị bệnh là bao lâu và hậu quả của bệnh là gì. Nói chung, BN tin rằng họ sẽ trải qua càng nhiều triệu chứng của bệnh lý ĐTĐ thì họ càng có nhiều các vấn đề căng thẳng tâm lý. Nhận thức về các biến chứng sẽ xảy ra trong tương lai có vai trò rất quan trọng vì quan niệm về ĐTĐ sẽ ảnh hưởng tới cuộc sống hàng ngày của BN. Đây là nỗi lo lắng thường gặp của người bệnh ĐTĐ và nó sẽ ảnh hưởng tới sức khỏe của BN trước cả khi các biến chứng xảy ra. Tất nhiên, khi BN thực sự có các biến chứng và các biến chứng đó ảnh hưởng đến cuộc sống hàng ngày của người bệnh thì tác động của các biến chứng này lên tâm lý trở nên rõ ràng [55].

+ Nhận thức về điều trị: Những khó khăn trong quá trình điều trị, chi phí, sự tự chăm sóc là các yếu tố có thể tác động tiêu cực lên tâm lý của BN. Ở BN ĐTĐ, có một niềm tin về thuốc đặc hiệu cho bệnh lý này mà gần đây được đề cập nhiều, gọi là “kháng insulin tâm lý” (psychological insulin resistance). Điều này bao gồm quan niệm rằng dùng insulin tức là BN đã thất bại (với sự tuân thủ chế độ ăn), dùng insulin tức là bệnh lý ĐTĐ đang tiến triển xấu đi; ở người ngại tiêm, điều này sẽ làm cuộc sống khó khăn hơn và sẽ làm cho người bệnh phụ thuộc hơn vào các hệ thống chăm sóc sức khỏe. Người bệnh càng phàn nàn nhiều về các biểu hiện của “kháng insulin tâm lý”, họ càng miễn cưỡng khi bắt đầu điều trị bằng insulin, có khi trì hoãn tiêm insulin, từ đó phải chịu hậu quả của việc kiểm soát glucose máu kém [56].

- Sự hỗ trợ của xã hội: Việc gánh nặng bệnh tật dẫn tới trầm cảm cũng có thể phụ thuộc mức độ và chất lượng của sự hỗ trợ xã hội. Đối với ĐTĐ, các mối liên quan đáng kể được nhận thấy giữa sự hỗ trợ xã hội chung và hỗ

trợ đặc hiệu ĐTĐ và trầm cảm. White và CS cho rằng tình trạng sức khoẻ kém ở các BN có bệnh mạn tính đã hạn chế những cơ hội phát triển và duy trì các mối quan hệ xã hội, vì thế gây ra các căng thẳng về cảm xúc [43].

- Khả năng đối phó: Một yếu tố khác có thể gián tiếp ảnh hưởng lên mối quan hệ giữa bệnh lý và trầm cảm là kỹ năng đương đầu của BN.

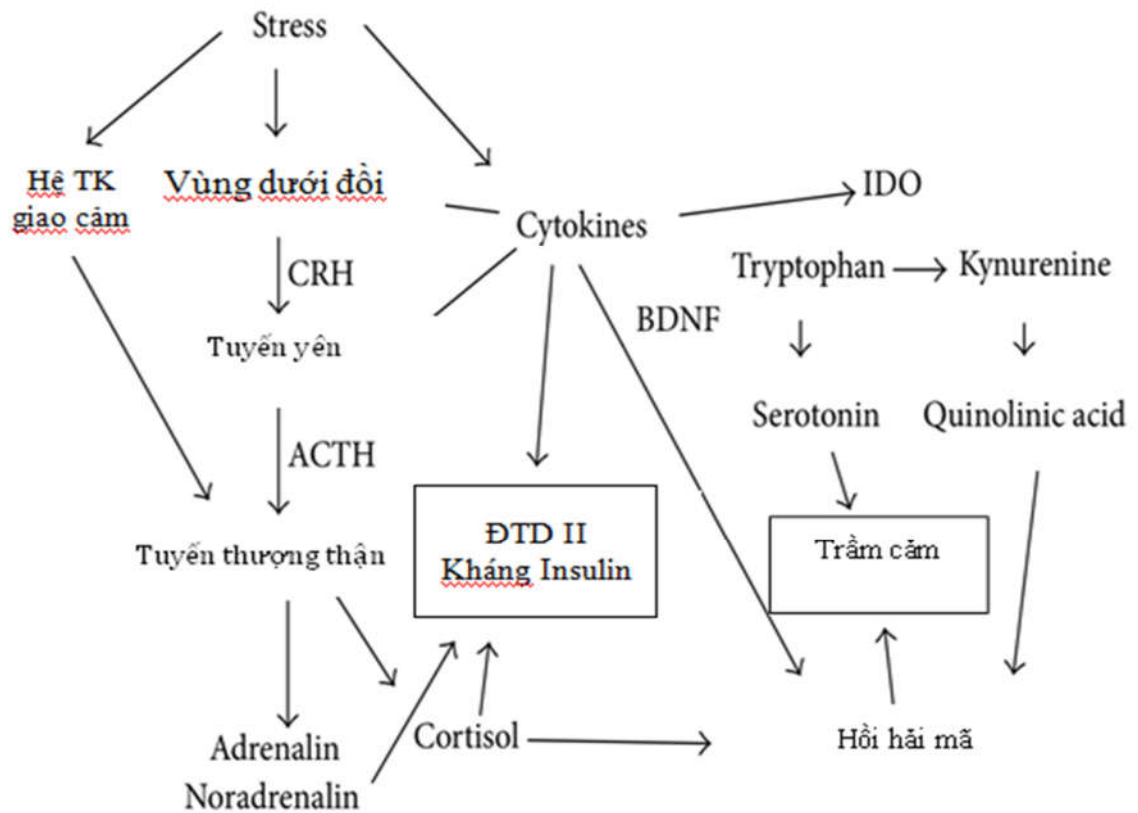
Người bệnh ĐTĐ phải đối mặt với những căng thẳng hay khủng hoảng lớn trong quá trình tiến triển bệnh lý của họ. Bốn giai đoạn tiến triển ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, sự đau khổ và mô hình đối phó với bệnh tật của ĐTĐ bao gồm giai đoạn khởi phát ĐTĐ, giai đoạn duy trì sức khoẻ và phòng biến chứng, giai đoạn khởi phát biến chứng và giai đoạn biến chứng nổi trội.

Có tác giả nhận thấy khi sức khoẻ suy giảm, đôi khi mặc dù BN cố gắng hết sức để quản lý bệnh tật, bệnh vẫn cứ tiến triển nặng và BN dễ có khả năng tìm đến những hình thức đương đầu thụ động. Họ cho rằng do sự tuân thủ nghiêm ngặt mà vẫn không đảm bảo được việc kiểm soát glucose máu tốt và tránh được các biến chứng, đây là điều kiện thuận lợi để phát triển sự bất lực tập nhiễm và sau đó là trầm cảm ở các BN có ý thức cố gắng theo đuổi nghiêm chỉnh chỉ định điều trị [43].

Ngoài những yếu tố tâm lý xuất phát từ bản thân bệnh lý ĐTĐ, do người bệnh ĐTĐ tít 2 thường là người cao tuổi nên họ còn phải đối mặt với các vấn đề tâm lý khác đặc trưng của lứa tuổi như sự cô đơn, cảm giác bất lực trước cuộc sống, cảm giác là gánh nặng của gia đình và xã hội, vấn đề về hưu, các mối quan hệ kinh tế xã hội, mâu thuẫn gia đình, ly thân, ly dị, goá bụa, con cái hư hỏng ... cũng như các bệnh lý cơ thể mạn tính khác [57].

Các yếu tố gây sang chấn tâm lý và những biến cố trong cuộc sống nếu kéo dài, tích lũy lại gây ra sự quá tải về tâm lý, tác động lên nhân cách dễ bị tổn thương có thể là nguyên nhân gây nên trầm cảm.

Tác động tâm lý của bệnh lý ĐTD gây ra trầm cảm được Berge L. và Riise T. mô tả trong hình 1.2 và cơ chế bệnh sinh chung của trầm cảm ở BN ĐTD tít 2 được Holt R.I.G. và Penkofer tập hợp trong hình 1.3 và hình 1.4 dưới đây.



Hình 1.2: Đáp ứng với stress và các cơ chế sinh bệnh học có thể tham gia gây ra ĐTD tít 2 và trầm cảm (Theo Berge L. và Riise T. [58])

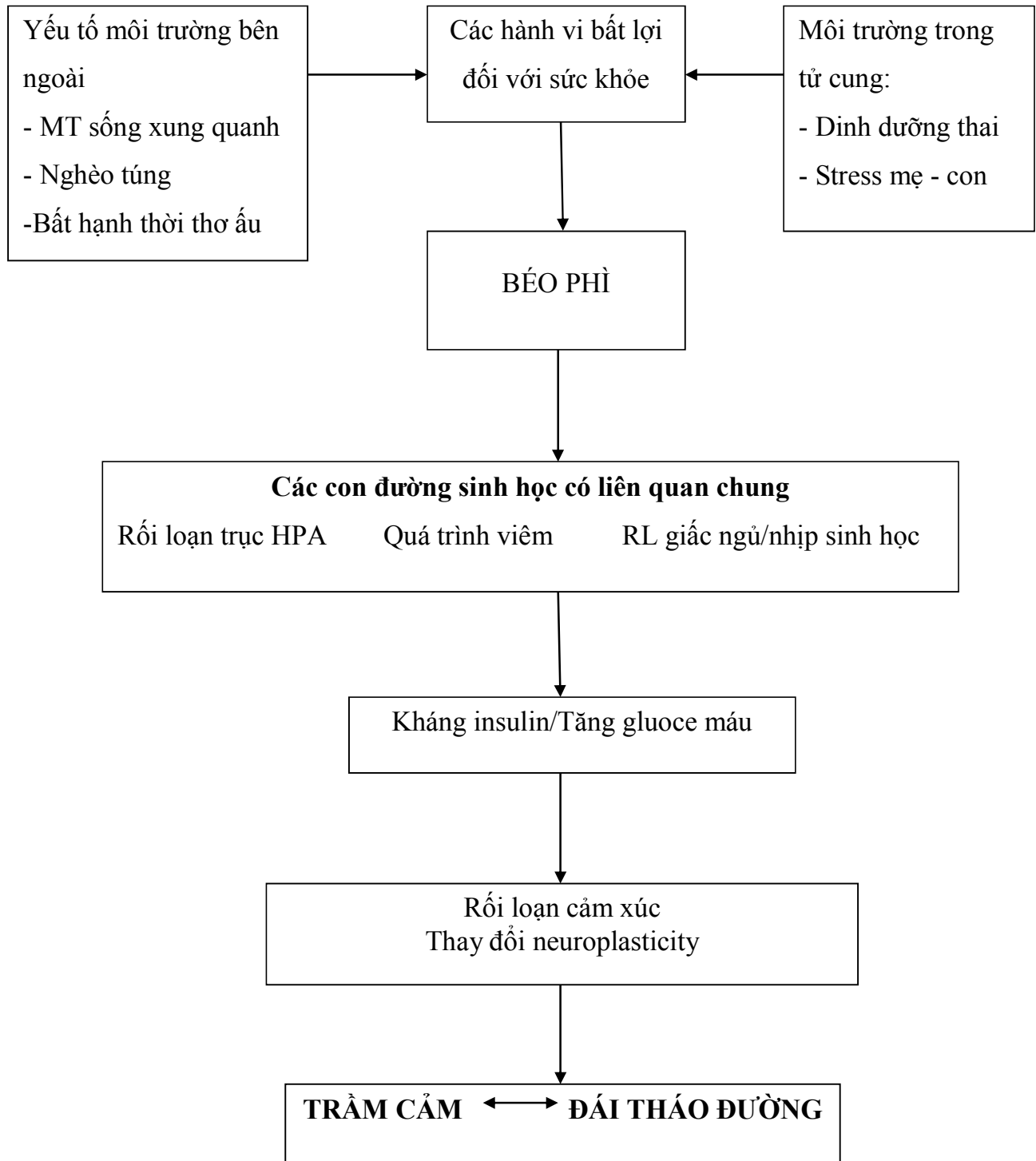
SNS: Sympathetic/autonomic nervous system (Hệ thần kinh giao cảm)

CRH: Corticotropin releasing hormone

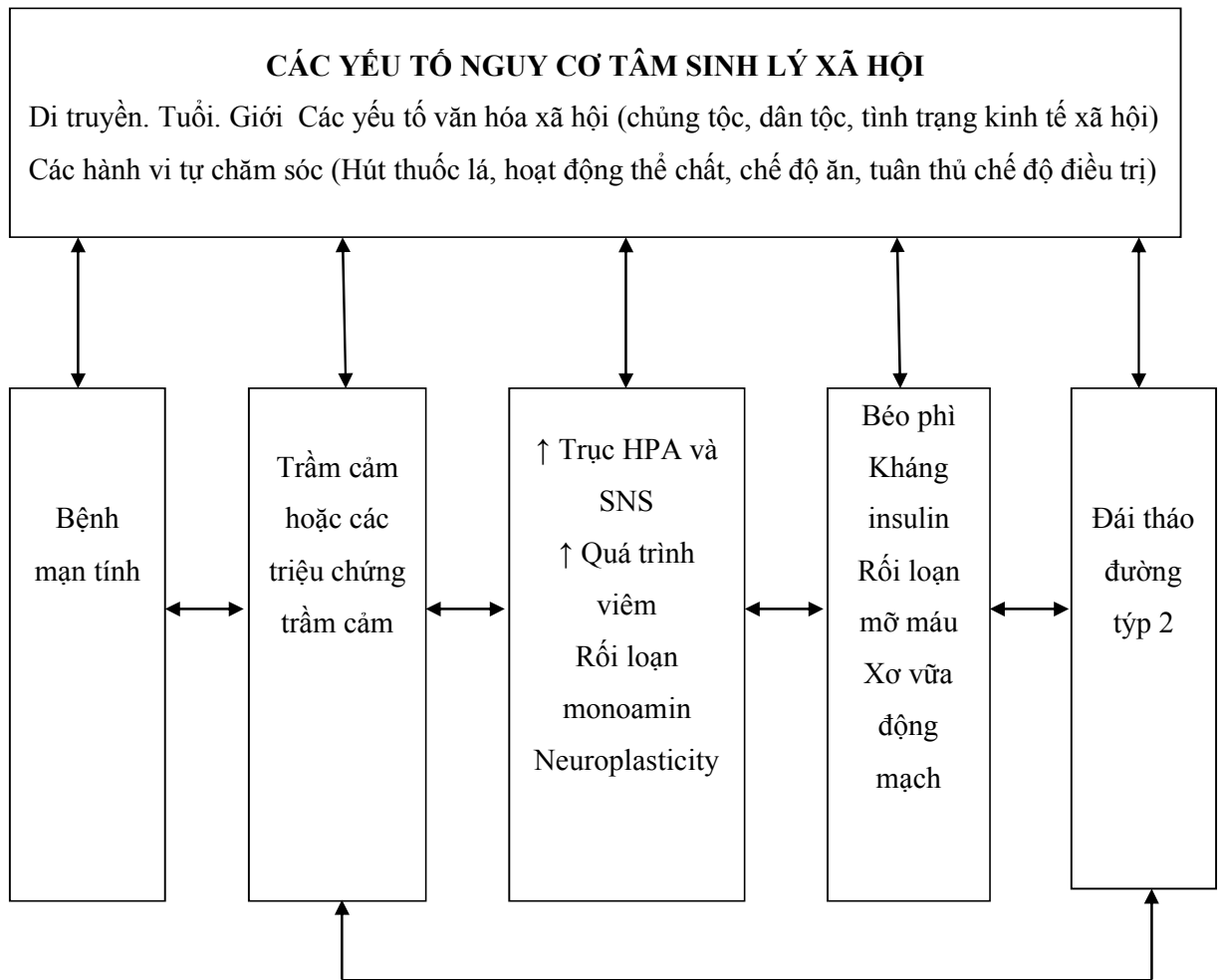
ACTH: Adrenocorticotrophic hormone

BDNF: Brain derived neurotrophic factor (yếu tố dinh dưỡng thần kinh từ não)

IDO: indoleamine dioxygenase



**Hình 1.3: Cơ chế sinh bệnh học có thể gây ra cả ĐTD và trầm cảm
(Theo Holt [59])**



Hình 1.4: Các cơ chế có thể gây ra trầm cảm và ĐTD týp 2
(Theo Penkofer [60])

1.2.6. Các yếu tố liên quan với trầm cảm ở BN đái tháo đường týp 2

1.2.6.1. Tuổi

Kết quả từ nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy BN mắc ĐTD ở tuổi trẻ hơn có nguy cơ bị trầm cảm lớn hơn. Egede và Zheng, 2003 nghiên cứu 1810 BN ĐTD nhận thấy tỷ lệ trầm cảm cao hơn ở những BN dưới 64 tuổi

[61]. Bagher Larijani và CS, 2004 đánh giá trên 375 BN ĐTĐ týp 2 cũng nhận thấy trầm cảm điển hình gặp nhiều hơn ở nhóm tuổi từ 31 đến 59 [62].

1.2.6.2. Giới

Đa số các tác giả nghiên cứu về các yếu tố liên quan đến trầm cảm ở BN ĐTĐ týp 2 đều cho rằng trầm cảm gặp ở phụ nữ nhiều hơn ở nam giới. Trong nghiên cứu của Agbir và CS năm 2010, tỷ lệ trầm cảm ở nam so với ở nữ là 1:3 [63]. Một tác giả khác, Anderson, năm 2001 báo cáo tỷ lệ trầm cảm ở BN nữ ĐTĐ là 28%, cao hơn hẳn so với trầm cảm ở BN nam ĐTĐ – 18% [64]. Roupa, 2009 nghiên cứu lo âu và trầm cảm ở BN ĐTĐ týp 2, xác định cả hai trạng thái này đều có liên quan chặt chẽ với giới nữ; trong đó triệu chứng trầm cảm ở nữ cao gấp đôi ở nam [65].

1.2.6.3. Tình trạng hôn nhân

Thang điểm trầm cảm trong nghiên cứu của Rahman và CS ở các đối tượng ĐTĐ độc thân cao hơn ở các đối tượng kết hôn. Agbir và CS cũng nhận thấy trầm cảm liên quan đáng chú ý với nhóm không kết hôn với tỷ lệ 37,8% các BN không kết hôn có biểu hiện trầm cảm trong khi tỷ lệ này ở nhóm kết hôn là 12,2%. Sự xuất hiện của trầm cảm quá nhiều ở nhóm BN ĐTĐ không kết hôn gợi ý rằng tình trạng kết hôn là một yếu tố bảo vệ tương đối đối với trầm cảm. Phát hiện này được các tác giả giải thích rằng ở những BN có gia đình, họ có thể chia sẻ những vấn đề của mình và có thể nhận được sự hỗ trợ cần thiết của người bạn đời khi đối mặt với tình huống gây stress là việc có một bệnh lý cơ thể mạn tính như ĐTĐ [63], [66].

1.2.6.4. Trình độ học vấn

Nhiều nghiên cứu đã đề cập đến vai trò của trình độ học vấn (TĐHV) như một yếu tố liên quan đến trầm cảm. Tuy nhiên, trái ngược với các yếu tố liên quan khác mà thường cho kết quả giống nhau giữa các nghiên cứu, yếu tố học vấn được các tác giả bàn luận có những điểm khác biệt. Egede nhận thấy BN ĐTĐ học hết ít nhất trung học phổ thông (THPT) trở lên dễ bị trầm cảm

hơn. Điều này có thể được giải thích một phần là vì những BN có TĐHV thấp không thấy được nhu cầu đến bệnh viện để điều trị hoặc có thể chết sớm do tình trạng kinh tế xã hội thấp kém của họ (ví thế, tỷ lệ những BN có TĐHV thấp trong nhóm BN ĐTĐ được nghiên cứu sẽ ít hơn). Để xác định chính xác mối liên quan này, các tác giả cho rằng, cần có các nghiên cứu dựa vào cộng đồng [61]. Trong khi đó, Golden SH. và CS, 2007 cho biết kết quả của họ phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đó, là BN ĐTĐ tít 2 có TĐHV dưới THPT dễ bị trầm cảm hơn. Họ giả thiết rằng, các BN có TĐHV thấp và nguồn tài chính hạn chế có thể dễ có các hành vi sức khỏe có hại làm ảnh hưởng đến việc kiểm soát chuyển hoá ở BN ĐTĐ [67].

1.2.6.5. Tình trạng kinh tế

Tình trạng kinh tế khó khăn là một yếu tố được nhận thấy có liên quan với trầm cảm. Ganasegeran và CS (2014) nghiên cứu 169 BN ĐTĐ tít 2 thấy rằng những người có thu nhập thấp có nguy cơ mắc trầm cảm cao gấp 1,9 lần những người có thu nhập cao với 95% CI: 0,8 – 3,0, $p < 0,001$. Egede và Zheng cũng kết luận thu nhập thấp ($< 124\%$ mức độ nghèo của bang) có liên quan đáng kể với trầm cảm (OR = 2,7; 95% CI: 1,1 – 6,7; $p < 0,05$) [61], [68].

1.2.6.6. Hút thuốc lá

Trong nghiên cứu của Egede LE. Và Zheng D., tình trạng hút thuốc lá liên quan có ý nghĩa với trầm cảm ở các BN ĐTĐ với OR = 1,9; khoảng tin cậy CI = 95% (1,1 – 3,4). Katon và CS nghiên cứu 4193 BN ĐTĐ tít 2 cũng kết luận rằng hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng mắc trầm cảm: đối với trầm cảm nhẹ có OR = 2,15, 95% CI 1,56 – 2,95, $p < 0,05$ và đối với trầm cảm điển hình có OR = 1,61, 95% CI 1,08 – 2,38, $p < 0,05$ [61], [69].

1.2.6.7. Thời gian bị đái tháo đường

Trong nghiên cứu của Rahman và CS, thời gian bị ĐTĐ ở các BN nhóm trầm cảm dài hơn nhóm không trầm cảm 2 năm và số điểm trầm cảm có tương quan với khoảng thời gian bị ĐTĐ. Katon và CS cũng nhận thấy thời

gian mắc ĐTĐ dài hơn là một yếu tố nguy cơ đối với trầm cảm nhẹ: những người bị ĐTĐ từ 5 – 9,9 năm có khả năng mắc trầm cảm nhẹ cao hơn những người bị ĐTĐ dưới 5 năm với OR = 1,39, 95% CI: 1,01 – 1,90, $p < 0,05$; những người bị ĐTĐ từ 10 năm trở lên cũng có nguy cơ mắc trầm cảm nhẹ cao hơn những người mắc ĐTĐ dưới 5 năm với OR = 1,30, 95% CI: 0,93 – 1,80, $p < 0,05$ [66], [69].

1.2.6.8. Kiểm soát glucose máu

- Nồng độ Glucose máu:

Sự không kiểm soát tốt glucose máu được coi là một yếu tố liên quan chặt chẽ với sự xuất hiện của trầm cảm. Tellez – Zenteno và CS xác định sự không kiểm soát glucose máu bằng chỉ số glucose máu trung bình trong 5 lần xét nghiệm glucose máu cuối cùng $\geq 200\text{mg/dL}$. Kết quả nghiên cứu này thu được là: glucose máu trung bình $\geq 200\text{mg/dL}$; $\geq 250\text{mg/dL}$ hay $\geq 300\text{mg/dL}$ đều có liên quan có ý nghĩa với trầm cảm [70].

- Nồng độ HbA1c

HbA1c được coi là yếu tố biểu thị trực tiếp của tình trạng glucose máu của một BN ĐTĐ và việc đánh giá HbA1c là cách chính xác nhất để kiểm tra xem một BN ĐTĐ được kiểm soát tốt như thế nào. Nhiều nghiên cứu đã ủng hộ mối liên quan giữa trầm cảm và nồng độ HbA1c, trong đó có nghiên cứu của Rahman và CS. Họ chia các đối tượng thành 3 nhóm có HbA1c tốt ($< 7\%$), trung bình ($7 - 8\%$), kém ($> 8\%$) và nhận thấy sự khác biệt về điểm trầm cảm ở các BN giữa 3 nhóm là có ý nghĩa với $p < 0,001$ [66].

1.2.6.9. Biến chứng của đái tháo đường

Các BN ĐTĐ đã có biến chứng dễ mắc trầm cảm hơn các BN chưa có biến chứng. Các biến chứng được cho là có liên quan rõ rệt với trầm cảm là biến chứng thận, biến chứng mắt, đau thần kinh và các biến chứng mạch máu lớn. BN ĐTĐ tít 2 càng có nhiều biến chứng thì khả năng mắc trầm cảm càng cao [71], [72].

1.2.6.10. Các thành phần của hội chứng chuyển hoá

Trong hội chứng chuyển hoá, béo phì thường được đề cập đến như một yếu tố liên quan đến trầm cảm. Theo nhiều tác giả, chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index - BMI) càng cao thì BN càng dễ mắc trầm cảm. Các thành phần khác của hội chứng chuyển hoá như huyết áp tâm thu, glucose máu lúc đói, triglycerid máu lúc đói cũng được một số nghiên cứu nhận thấy có liên quan với trầm cảm ở BN ĐTĐ týp 2 [69], [71].

1.2.6.11. Phương pháp điều trị đái tháo đường

Các BN điều trị ĐTĐ bằng thuốc uống có điểm trầm cảm thấp hơn so với các BN sử dụng insulin. Các tác giả cho rằng, BN quan niệm cách thức điều trị nhẹ nhất là thuốc uống và nặng nề nhất là phải dùng insulin và vì thế insulin liên quan đến tần suất xuất hiện trầm cảm cao hơn. Các BN sử dụng phương pháp tiêm insulin thông thường (bơm tiêm) có điểm trầm cảm trung bình cao hơn những người dùng bút insulin. Điều này được giải thích rằng có thể cảm giác đau khi tiêm là nguyên nhân gây ra tỷ lệ trầm cảm cao ở những BN điều trị bằng insulin [66], [73].

1.2.6.12. Các bệnh cơ thể không phải đái tháo đường phối hợp

Kết quả từ nghiên cứu của Katon và CS cho thấy số các bệnh cơ thể không phải ĐTĐ có tương quan với trầm cảm điển hình. Engum và CS khi nghiên cứu 958 BN ĐTĐ týp 2 nhận thấy ĐTĐ với từ một bệnh cơ thể mạn tính phối hợp trở lên làm tăng đáng kể nguy cơ mắc trầm cảm với OR = 2,93, 95% CI: 2,44 – 3,52, $p < 0,0001$; sau khi hiệu chỉnh các yếu tố khác như tuổi, giới, tình trạng hôn nhân, trình độ học vấn, hút thuốc, BMI..., mối liên quan này vẫn có ý nghĩa thống kê với OR = 1,38, 95% CI: 1,10 – 1,74, $p < 0,005$. Các tác giả này còn nhấn mạnh rằng ĐTĐ týp 2 không có các bệnh cơ thể khác phối hợp sẽ không làm tăng khả năng mắc trầm cảm [69], [74].

1.2.7. Điều trị trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2

Mặc dù trầm cảm và ĐTĐ thường đồng hành với nhau nhưng trầm cảm ở BN ĐTĐ không được nhận ra và không được điều trị xấp xỉ 2/3 tổng số BN [75].

Ngoài hậu quả tiêu cực về tâm lý xã hội của bản thân bệnh lý trầm cảm, ở BN ĐTĐ, trầm cảm còn ảnh hưởng nặng nề đến bệnh lý ĐTĐ do lối sống bất thường của người bệnh. BN không còn quan tâm tới sức khoẻ của mình như trước nên không duy trì chế độ ăn nghiêm ngặt, không tập luyện hoạt động thể lực đều đặn, có những hành vi có hại cho sức khoẻ như hút thuốc, uống rượu bia và đặc biệt không tuân thủ chỉ định điều trị của thầy thuốc. Những điều này dẫn đến [76].

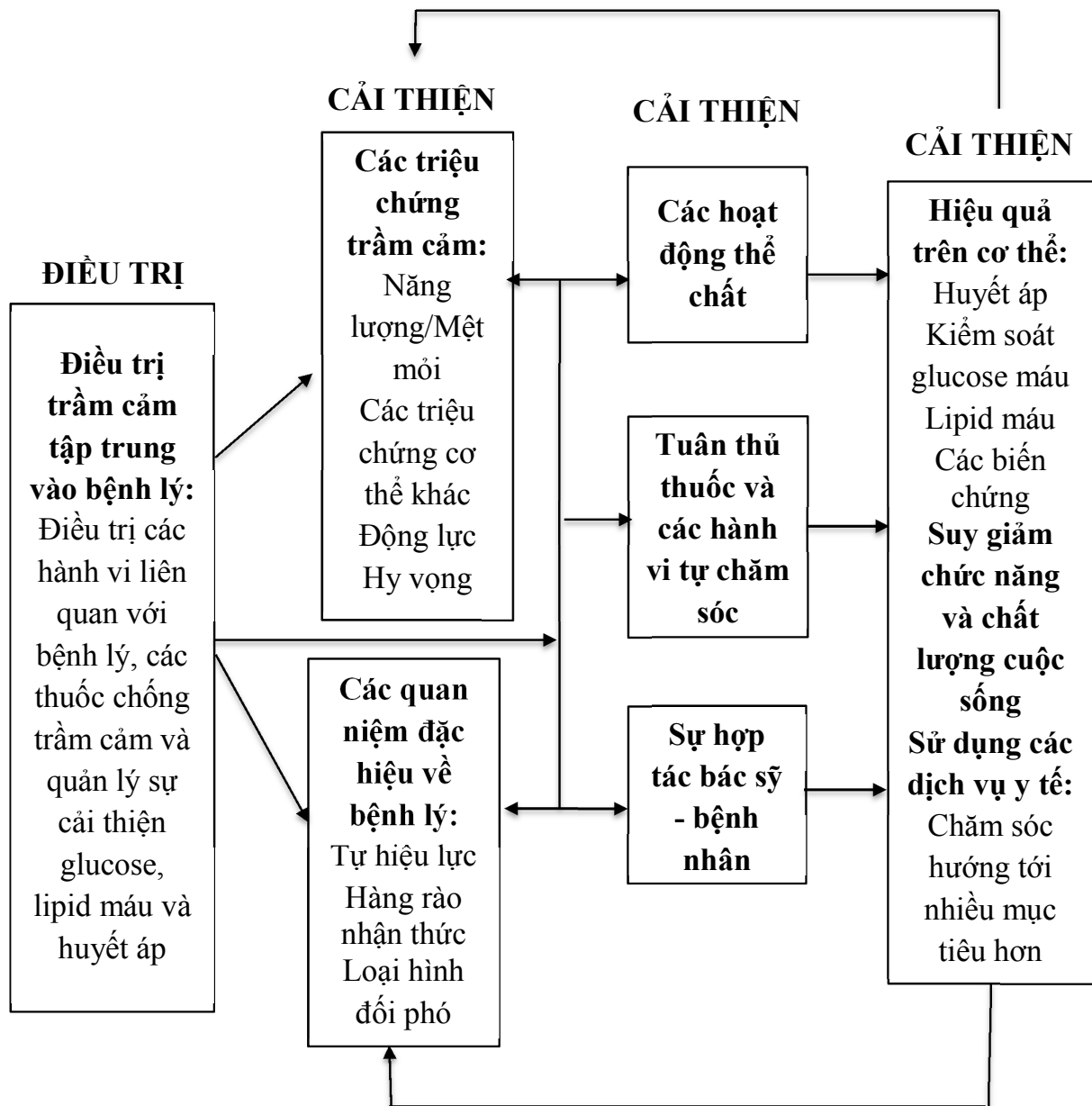
Chính vì vậy, việc điều trị trầm cảm ở BN ĐTĐ là hết sức quan trọng và cấp thiết.

1.2.7.1. Nguyên tắc điều trị

- ĐTĐ týp 2 là một bệnh lý cơ thể mạn tính nên việc điều trị trầm cảm ở người bệnh ĐTĐ týp 2 cần phải được kết hợp với điều trị ĐTĐ.

- Đối với các BN sử dụng liệu pháp hoá dược, cần lựa chọn nhóm thuốc chống trầm cảm, liều lượng thuốc thích hợp nhằm đạt được 2 mục tiêu, đó là cải thiện trên cả các triệu chứng trầm cảm và hạn chế các tác động có hại của thuốc tới diễn biến của bệnh lý ĐTĐ [77].

Piette đã đưa ra mô hình điều trị toàn diện trầm cảm ở BN ĐTĐ trong hình 1.5 dưới đây.



Hình 1.5: Mô hình điều trị trầm cảm ở BN ĐTĐ của Piette [78]

1.2.7.2. Các phương pháp điều trị

a. Các liệu pháp tâm lý

Có rất nhiều liệu pháp tâm lý được nghiên cứu và áp dụng trên thế giới, nhưng liệu pháp được cho là có hiệu quả nhất trên BN ĐTĐ có trầm cảm là liệu pháp nhận thức hành vi (Cognitive Behavior Therapy - CBT). CBT làm

thay đổi những kiểu suy nghĩ và hành vi tiêu cực dẫn đến trầm cảm. Liệu pháp này kết hợp liệu pháp nhận thức – liệu pháp giúp BN phát triển những suy nghĩ tích cực hơn và liệu pháp hành vi – là liệu pháp giúp BN phản ứng theo một cách mới với những khó khăn trong cuộc sống.

Rất nhiều nghiên cứu đã chứng minh sự thành công của CBT trong việc giảm triệu chứng trầm cảm ở BN ĐTĐ. CBT không có các tác dụng phụ như các thuốc chống trầm cảm, nhưng liệu pháp này đòi hỏi sự tham gia tích cực của BN và điều đó có thể không được chấp nhận tốt ở tất cả các BN. Trị liệu tâm lý còn cần có sự hợp tác chặt chẽ giữa bác sỹ cơ thể (nội tiết) và bác sỹ tâm thần nên khó có thể được áp dụng rộng rãi mà thường được lựa chọn ở các cơ sở y tế lớn. Ngoài ra, sự kỳ thị các bệnh lý tâm thần cũng là một rào cản cho loại hình điều trị này [79].

b. Hoá dược liệu pháp

Các thuốc chống trầm cảm dùng điều trị trầm cảm bao gồm các thuốc ức chế monoamin oxidase (monoamin oxidase inhibitor - MAOI), các thuốc chống trầm cảm 3 vòng và 4 vòng (tricyclic and teracyclic antidepressants - TCA), các thuốc tái hấp thu chọn lọc serotonin (selective serotonin reuptake inhibitor - SSRI) và các thuốc chống trầm cảm mới khác. Các thuốc này tác động lên các chất sinh hoá ở não, được gọi là các chất dẫn truyền thần kinh, liên quan tới cảm xúc và hành vi. Tuy nhiên, MAOI không được khuyến cáo dùng cho BN ĐTĐ vì liên quan đến giới hạn ăn uống, tăng cân và khả năng hạ glucose máu đột ngột và nặng [80].

- Các thuốc nhóm TCA: là nhóm thuốc chống trầm cảm cổ điển được chỉ định rộng rãi trước khi ra đời các nhóm thuốc khác an toàn hơn như SSRI. Hàng loạt các nguy cơ liên quan đến việc sử dụng TCA làm hạn chế việc chỉ định nhóm thuốc này hiện nay, đáng chú ý nhất là các tác dụng trên tim mạch và khả năng gây tử vong khi quá liều. Tăng cân, tăng glucose máu, kháng cholinergic và suy giảm trí nhớ là các tác dụng không mong muốn dẫn đến

việc hạn chế dùng các thuốc này cho BN ĐTĐ. Tuy nhiên, TCA lại gây ngủ và tác dụng tốt trên triệu chứng đau thần kinh do ĐTĐ; cả desipramine và amitriptyline đều được cho có hiệu quả tốt hơn fluoxetine (SSRI) trong điều trị đau thần kinh ở một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược. Nortriptyline giảm tốt triệu chứng trầm cảm ở BN ĐTĐ nhưng lại gây ra hậu quả tăng glucose máu mặc dù không liên quan với tác động trên cân nặng. Sự tăng glucose máu lúc đói cũng được nhận thấy ở BN không bị ĐTĐ khi uống imipramine. Vì vậy, TCA không được coi là lựa chọn đầu tiên để điều trị cho BN ĐTĐ có trầm cảm và nhóm thuốc này chỉ nên được cân nhắc khi BN không đáp ứng với ít nhất 2 thuốc chống trầm cảm mới [80], [81].

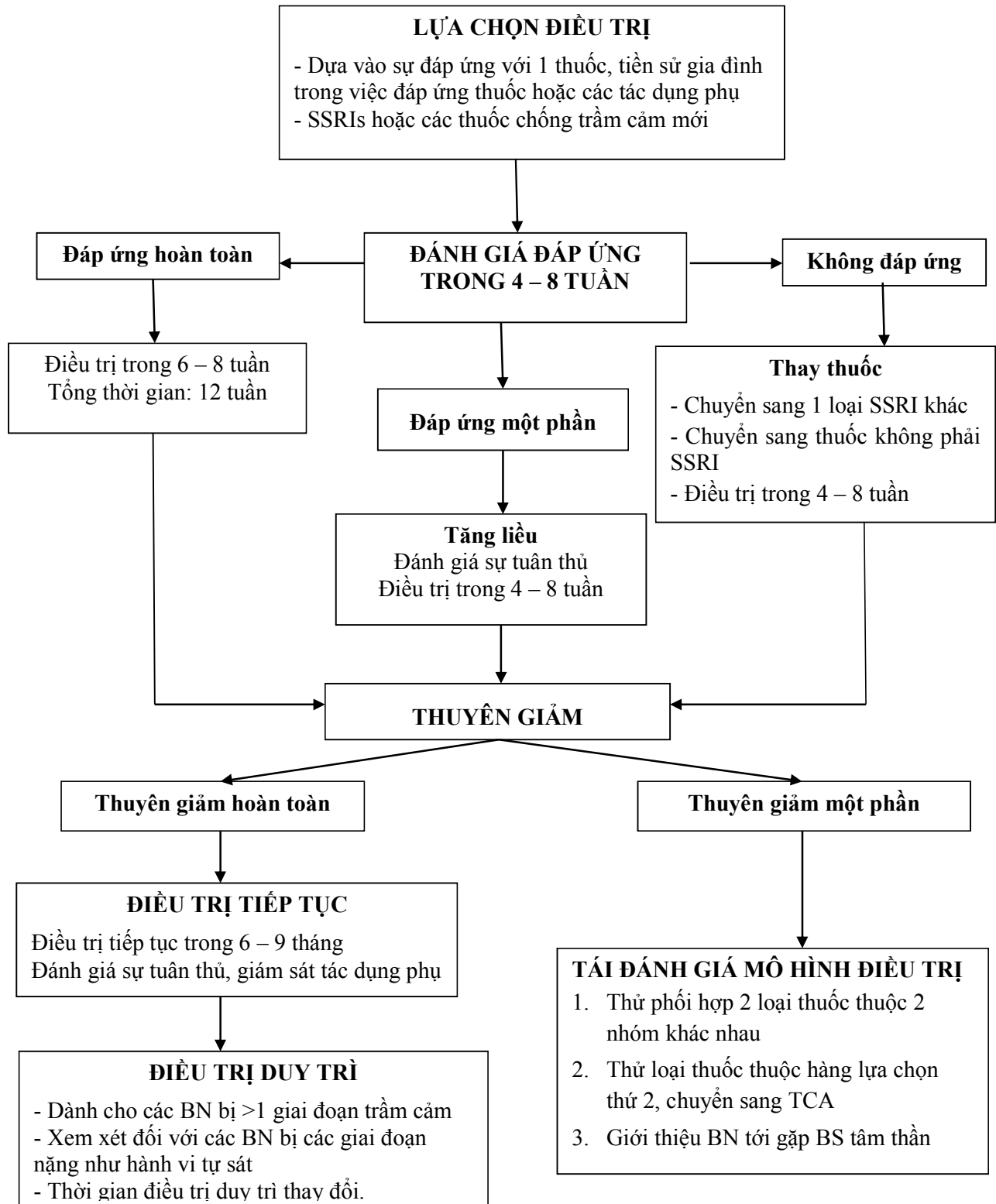
- Các thuốc nhóm SSRI: là nhóm thuốc chống trầm cảm được coi là lựa chọn đầu tiên ở BN ĐTĐ, với hiệu quả điều trị như TCA nhưng ít tác dụng phụ hơn. Rất nhiều nghiên cứu trên BN ĐTĐ đánh giá hiệu quả của các thuốc nhóm này trên triệu chứng trầm cảm cũng như trên hậu quả của ĐTĐ và trên sự tự chăm sóc của BN. Các thuốc nhóm SSRI ít liên quan với tác dụng trên tim mạch và kháng cholinergic nhưng các tác dụng phụ như giảm chức năng tình dục, rối loạn dạ dày ruột và gây hấn vẫn thường thấy ở BN ĐTĐ và cần được chú ý xem xét [82],[83].

- Các thuốc chống trầm cảm mới khác: Các thuốc chống trầm cảm mới khác có cơ chế tác động kép hiện nay đang được sử dụng rộng rãi như nhóm ức chế tái hấp thu serotonin – norepinephrine (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor – SNRI); ức chế tái hấp thu norepinephrine – dopamine (dopamine norepinephrine reuptake inhibitor - DNRI); các thuốc chống trầm cảm tác động trên hệ norepinephrinergic và đặc hiệu trên hệ serotonergic (noradrenergic and specific serotonergic antidepressants - NaSSAs). Cũng giống như nhóm SSRI, các thuốc này an toàn hơn so với các thuốc nhóm 3 vòng trong điều trị trầm cảm. Mặc dù các nghiên cứu về các nhóm thuốc mới này còn ít nhưng chúng được chỉ định như là lựa chọn đầu tiên trong điều trị trầm cảm hoặc khi BN không đáp ứng với các thuốc nhóm SSRI hoặc nhóm 3 vòng [80], [84].

Khuyến cáo lựa chọn các thuốc chống trầm cảm điều trị cho người bệnh ĐTĐ týp 2 vào bảng chứng từ các nghiên cứu trên thế giới như sau [84]:

Nhóm thuốc	Mức độ khuyến cáo	Nguy cơ/Lợi ích
Các thuốc nhóm SSRI: escitalopram, citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline	Khuyến cáo (1A)	Tác động trên chuyển hóa glucose: trung tính hoặc có lợi Tác động trên cân nặng: trung tính hoặc giảm cân
Các thuốc nhóm SNRI: venlafaxine, duloxetine	Khuyến cáo (1B)	Tác động trên chuyển hóa glucose: trung tính Tác động trên cân nặng: trung tính hoặc giảm cân
Nhóm DNRI: bupropion	Khuyến cáo (1B)	Tác động trên chuyển hóa glucose: trung tính Tác động trên cân nặng: trung tính
Nhóm NaSSA: mirtazapine	Chưa rõ	Tác động trên chuyển hóa glucose: không rõ ràng Tác động trên cân nặng: một số trường hợp tăng cân
Các thuốc nhóm TCA: amitriptyline, nortriptyline	Không khuyến cáo với bệnh nhân ĐTĐ (2A)	Tác động trên chuyển hóa glucose: các kết quả không nhất quán Tác động trên cân nặng: tăng cân đáng kể
Các thuốc nhóm MAOI: moclobemide, phenelzine	Không khuyến cáo với bệnh nhân ĐTĐ (2C)	Tác động trên chuyển hóa glucose: liên quan với các giai đoạn hạ glucose máu trầm trọng Tác động trên cân nặng: tăng cân đáng kể

Phác đồ điều trị trầm cảm ở BN ĐTĐ týp 2 bằng các thuốc chống trầm cảm được mô tả trong hình 1.6 dưới đây.



Hình 1.6: Phác đồ điều trị trầm cảm ở BN ĐTD tít 2 bằng thuốc chống trầm cảm [85]

1.3. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

1.3.1. Các nghiên cứu dịch tễ và các yếu tố liên quan đến trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2

Các nghiên cứu đa quốc gia:

Moussavi và cộng sự (CS), năm 2007, đã tiến hành một Khảo sát Sức khoẻ Thế giới (World Health Survey), ước tính tỷ lệ của trầm cảm (dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ICD – 10) ở 245404 người thuộc 60 quốc gia từ nhiều vùng khác nhau trên thế giới. Kết quả cho thấy trong một năm, tỷ lệ mắc một giai đoạn trầm cảm đơn độc (không kèm bất cứ một bệnh cơ thể mạn tính nào) là 3,2% và tỷ lệ mắc trầm cảm ở người bệnh ĐTĐ là 9,3% [25].

Ali và CS (2006) tổng hợp 10 nghiên cứu có đối chứng với tổng số 51331 người, nhận thấy tỷ lệ trầm cảm ở các đối tượng bị ĐTĐ typ 2 là 17,6% và tỷ lệ này ở các đối tượng không bị ĐTĐ là 9,8%. Các tác giả này còn cho biết tỷ lệ trầm cảm ở phụ nữ (23,8%) cao hơn ở nam giới mắc ĐTĐ (12,8%) [86].

Các nghiên cứu ở châu Âu:

- Alonso – Moran và CS (2014) đã thực hiện một nghiên cứu dựa vào dữ liệu từ chương trình phân tầng dân số của Dịch vụ Sức khoẻ ở Basque – Tây Ban Nha, thu thập được 126894 người ĐTĐ typ 2 và 9,8% số BN này (trong đó 5,2% tổng số BN nam và 15,1% tổng số BN nữ) được chẩn đoán là trầm cảm theo tiêu chuẩn của ICD – 9. Khi phân tích hồi quy tuyến tính, các tác giả nhận thấy giới nữ và tuổi trên 65 có liên quan với trầm cảm. Ngược lại họ không nhận thấy mối liên quan giữa trầm cảm và kiểm soát glucose máu [87].

- Calvin và CS (2015), cũng ở Tây Ban Nha, dùng điểm tới hạn 16 của thang Beck để sàng lọc trầm cảm ở các BN ĐTĐ typ 2 được điều trị tại một cơ sở chăm sóc sức khoẻ. Họ thu được tỷ lệ 32,7% các đối tượng nghiên cứu có điểm thang Beck ≥ 16 . Bằng phương pháp phân tích hồi quy đa biến, các

tác giả nhận thấy các yếu tố liên quan với trầm cảm bao gồm giới nữ, tình trạng hôn nhân góa vợ/chồng, béo phì, không tuân thủ thuốc điều trị ĐTĐ, kiểm soát glucose máu kém và có biến chứng của ĐTĐ [26].

Các nghiên cứu ở châu Á:

- Das và CS (Ấn Độ), năm 2013, tiến hành nghiên cứu cắt ngang, đơn trung tâm, phỏng vấn trực tiếp người bệnh ĐTĐ tít 2 đang điều trị tại khoa ĐTĐ – Bệnh viện và trường đại học Y Burdawan. Đối tượng nghiên cứu từ 18 – 60 tuổi, có chức năng nhận thức tốt và không có rối loạn tâm thần trước đó. Họ báo cáo một tỷ lệ 46,15% đủ tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm theo tiêu chuẩn của Sổ tay chẩn đoán và thống kê các rối loạn tâm thần lần thứ 4 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM - IV) của Hội Tâm thần học Mỹ, phiên bản nghiên cứu trong đó chủ yếu là trầm cảm mức độ vừa (36,7%) [88].

- Niraula và CS (Nepal), năm 2013, đã tiến hành một nghiên cứu cắt ngang trên 385 BN ĐTĐ tít 2 ở 3 bệnh viện thành thị, nhận thấy 40,3% có trầm cảm với điểm trên thang Beck ≥ 20 . Các yếu tố liên quan với trầm cảm được xác định sau khi phân tích đa biến, gồm kiểm soát glucose máu kém, sử dụng insulin, béo phì và có thu nhập cao [89].

- Sweileh và CS (Palestine), năm 2014, sử dụng thang Beck với điểm tới hạn thấp hơn – 16 điểm – đánh giá 294 BN ĐTĐ tít 2 ở Nablus – Palestine, cho kết quả tỷ lệ trầm cảm là 40,2%; và điều bất ngờ là không ai trong số các BN có biểu hiện trầm cảm này đang được sử dụng thuốc chống trầm cảm. Các tác giả này phân tích đa biến và nhận thấy trầm cảm có liên quan với TĐHV thấp, thất nghiệp, nhiều bệnh cơ thể phối hợp và không tuân thủ thuốc nhưng không liên quan với thời gian mắc ĐTĐ hay kiểm soát glucose máu kém [90].

- Ở Việt Nam: Nguyễn Thị Lý (2014) cũng đánh giá 231 BN ĐTĐ tít 2 điều trị ngoại trú tại Khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu – Bệnh viện Bạch

Mai bằng thang PHQ – 9, cho kết quả 16,9% có trầm cảm (mức độ nhẹ chiếm 89,7%; vừa 10,3%; không có trầm cảm mức độ nặng và nghiêm trọng). Tỷ lệ trầm cảm cao hơn ở nữ giới, ở nhóm tuổi 51 – 60, ở các BN mới phát hiện ĐTĐ và chưa được tư vấn điều trị trong phân tích đơn biến [91].

1.3.2. Các nghiên cứu về biểu hiện lâm sàng của trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2

Do đa phần các nghiên cứu trên thế giới sử dụng các thang đánh giá lâm sàng cụ thể xác định trầm cảm ở người ĐTĐ týp 2 nên rất hiếm khi đề cập tới đặc điểm biểu hiện các triệu chứng của trầm cảm, ngoại trừ một số ít nghiên cứu chỉ ra các triệu chứng là những lựa chọn hay gặp nhất của người bệnh từ các thang đánh giá như giảm tình dục, mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ, buồn chán, tự ti, ... [92], [93].

Một số nghiên cứu đã được thực hiện nhằm đánh giá tiên tri của trầm cảm ở BN ĐTĐ. Lustman và CS (1997) đã theo dõi tiếp trong 5 năm các BN ĐTĐ được phát hiện và điều trị trầm cảm trong 8 tuần. Các tác giả đánh giá sự biểu hiện, mức độ, tần suất và thời gian của các giai đoạn trầm cảm cùng với một sự đánh giá chức năng chung. Họ nhận thấy sự tái diễn hoặc tồn tại dai dẳng của trầm cảm xảy ra ở 92% các BN ĐTĐ với trung bình 4,8 giai đoạn trầm cảm trong 5 năm theo dõi. Khoảng thời gian của giai đoạn trầm cảm dài nhất được ước tính trung bình là 16 ± 4 tháng. Sự lặp lại của trầm cảm điển hình cũng thường gặp và nhanh ở những người đã đạt được sự thuyên giảm trong lúc điều trị ban đầu với 58% bị trầm cảm lại trong vòng 1 năm. Trong thời gian theo dõi, trầm cảm điển hình được xác định ở 64% các BN, và việc kiểm soát glucose máu kém hơn rõ rệt ở nhóm này khi so sánh với những BN ĐTĐ không bị trầm cảm. Mức độ nặng của trầm cảm xuất hiện trong 5 năm theo dõi liên quan với sự có mặt của biến chứng thần kinh và với sự thuyên giảm không hoàn toàn trong thử nghiệm điều trị ban đầu. Trong mẫu nghiên cứu BN ĐTĐ này, trầm cảm là một tình trạng tái diễn trong rất

hiều trường hợp và sự đáp ứng ban đầu không cho thấy sự kéo dài của giai đoạn khí sắc bình thường. Các nhà nghiên cứu này cho rằng liệu việc duy trì các thuốc chống trầm cảm có lợi ích hay không trong việc phòng tái diễn trầm cảm và góp phần kiểm soát glucose máu trong ĐTĐ tốt hơn vẫn còn cần được nghiên cứu [94].

Fisher và CS (2008) tiến hành một nghiên cứu dài hạn trên 508 BN ĐTĐ tít 2 và đánh giá ở 3 thời điểm (ban đầu, 9 tháng và 18 tháng). Trầm cảm điển hình biểu hiện ở 14,9% các BN ở thời điểm ban đầu và 19,8% ở bất cứ thời điểm đánh giá nào trong quá trình nghiên cứu. Chẩn đoán trầm cảm điển hình vẫn giữ nguyên ở 11,6% các BN được chẩn đoán trầm cảm điển hình ở thời điểm ban đầu. Trầm cảm nhẹ có ở 15,5% tại thời điểm ban đầu và 34,4% ở bất kỳ thời điểm nào trong nghiên cứu. Trầm cảm nhẹ vẫn tồn tại ở cả 3 thời điểm đánh giá ở 58,1% số BN có trầm cảm dưới lâm sàng lúc ban đầu [37].

Katon và CS (2009) thực hiện một nghiên cứu tiến cứu 2759 BN ĐTĐ và theo dõi trong 5 năm. Họ nhận thấy 83% BN trầm cảm điển hình trong quá trình theo dõi có trầm cảm ở thời điểm ban đầu và 42,4% số các BN đó có tiền sử mắc trầm cảm trong vòng 18 tháng trước nghiên cứu [95].

Như vậy, trầm cảm thường tồn tại dai dẳng và hay tái diễn ở BN ĐTĐ, ngay cả sau khi điều trị ban đầu thành công.

1.3.3. Các nghiên cứu về ảnh hưởng của trầm cảm lên người bệnh đái tháo đường tít 2

Hàng loạt các nghiên cứu đã công bố kết quả cho thấy hậu quả nặng nề của trầm cảm trên người ĐTĐ tít 2, bao gồm ảnh hưởng lên kiểm soát glucose máu và các hành vi tự chăm sóc; ảnh hưởng lên nguy cơ đối với biến chứng ĐTĐ; ảnh hưởng của trầm cảm lên rối loạn hoạt năng, hiệu suất làm việc và chất lượng cuộc sống của BN ĐTĐ; ảnh hưởng của trầm cảm lên việc

sử dụng dịch vụ chăm sóc sức khỏe và chi phí ở BN ĐTĐ; ảnh hưởng của trầm cảm lên tỷ lệ tử vong ở BN ĐTĐ [23], [96], [97], [98], [99].

1.3.4. Các nghiên cứu về điều trị thuốc chống trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2

Nghiên cứu về nhóm TCA:

Lustman và CS (1997) đã thực hiện một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng nortriptyline với giả dược trong 8 tuần trên 68 BN ĐTĐ kiểm soát glucose máu kém, trong số đó có 28 người đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm điển hình theo DSM – III R. Các tác giả đánh giá sự cải thiện của trầm cảm dựa vào thang đánh giá trầm cảm Beck; kiểm soát glucose máu dựa vào nồng độ glycated hemoglobin; và hành vi tuân thủ dựa vào việc sử dụng thuốc và các thiết bị đo glucose máu. Kết quả thu được cho thấy các triệu chứng trầm cảm giảm đáng kể ở nhóm BN ĐTĐ dùng nortriptyline so với các BN dùng giả dược. Tuy nhiên, một mối liên quan giữa nortriptyline với tăng glucose máu đã được nhận thấy rõ ràng [81].

Nghiên cứu về nhóm SSRI:

Goodnick và CS (1997) tiến hành một nghiên cứu mở 10 tuần điều trị sertraline với liều 50mg/ngày cho 28 BN ĐTĐ tít 2 bị trầm cảm điển hình. Kết quả của nghiên cứu nhận thấy sự cải thiện đáng kể điểm trung bình trên thang đánh giá trầm cảm Hamilton và Beck; giảm hàm lượng serotonin (5 – HT) trong tiểu cầu; có sự tương quan giữa hàm lượng serotonin (5 – HT) trong tiểu cầu và sự đáp ứng với sertraline qua số điểm trung bình trên thang Beck; cải thiện sự tuân thủ điều trị ĐTĐ hàng ngày và 13 trong số 17 BN có HbA1c lúc ban đầu cao hơn 8,0% đã giảm chỉ số này sau điều trị [83].

Trong một nghiên cứu khác được công bố năm 2006, các tác giả còn cho thấy ở BN ĐTĐ bị trầm cảm đã được điều trị hồi phục, khi tiếp tục duy trì sertraline, khoảng thời gian ổn định kéo dài hơn. Đây là một thử nghiệm điều trị duy trì, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược. Đối tượng nghiên cứu là

các BN ĐTĐ đã điều trị hồi phục trầm cảm bằng sertraline mở nhãn, tiếp tục được điều trị bằng sertraline (n = 79) hoặc giả dược (n = 73) và theo dõi trong 52 tuần. 1/3 số BN nghiên cứu tái xuất hiện trầm cảm. Khoảng thời gian trung bình trước khi trầm cảm xuất hiện lại ở những người dùng sertraline là 226 ngày cao hơn gấp 4 lần so với những người dùng giả dược với 57 ngày. Nồng độ HbA1c giảm trong thời gian điều trị mở. Nồng độ này vẫn tiếp tục duy trì thấp hơn đáng kể so với lúc trước điều trị và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm trong thời gian chưa tái phát trầm cảm. Các tác giả này cho rằng ở BN ĐTĐ, sertraline có tác dụng điều trị cũng như phòng tái phát trầm cảm; đồng thời việc điều trị hết các triệu chứng trầm cảm giúp kiểm soát glucose máu tốt hơn [100].

Fluoxetine là một thuốc chống trầm cảm được nghiên cứu nhiều ở BN ĐTĐ tít 2. Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược được tiến hành trên 60 BN ĐTĐ có trầm cảm trong 8 tuần. BN uống hàng ngày fluoxetine hoặc giả dược. Kết quả cho thấy các triệu chứng trầm cảm (dựa trên thang đánh giá trầm cảm Beck và Hamilton) giảm đáng chú ý ở các đối tượng dùng fluoxetine so với các đối tượng dùng giả dược. Tỷ lệ BN đạt được sự cải thiện rõ rệt trầm cảm trên thang Beck cũng cao hơn ở nhóm sử dụng fluoxetine. Ngoài ra, một xu hướng được quan sát thấy ở nhóm dùng fluoxetine là tỷ lệ thuyên giảm trầm cảm càng cao thì mức độ giảm HbA1c càng nhiều [101].

Gulseren và CS (2005) đã thực hiện một nghiên cứu nhằm so sánh hiệu quả của fluoxetine và paroxetine trên mức độ của trầm cảm và lo âu; chất lượng cuộc sống, rối loạn hoạt năng và kiểm soát chuyên hóa ở các BN ĐTĐ tít 2 trong 12 tuần. Kết quả thu được cho thấy ở cả 2 nhóm dùng fluoxetine và paroxetine đều có sự thuyên giảm có ý nghĩa thống kê trên trầm cảm (đánh giá bằng thang trầm cảm Hamilton), lo âu (đánh giá bằng thang lo âu Hamilton) và rối loạn hoạt năng (đánh giá bằng bộ câu hỏi loạn hoạt năng ngắn - Brief Disability Questionnaire). Ở thời điểm kết thúc nghiên cứu, dù không có ý nghĩa thống kê, các tác giả quan sát thấy chỉ số HbA1c giảm hơn ở nhóm uống fluoxetine và họ cho rằng cần có các nghiên cứu sâu hơn và kéo

dài hơn để xác định xem liệu có bất cứ sự khác biệt nào về tác dụng kiểm soát glucose máu giữa fluoxetine và paroxetine [82].

Nghiên cứu về thuốc chống trầm cảm mới khác:

Các SNRI venlafaxine (effexor) và duloxetine (cymbalta) có ưu thế đáng chú ý trong điều trị trầm cảm ở BN ĐTĐ. Ngoài ra, các SNRI còn là các lựa chọn điều trị biến chứng thần kinh. Nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược gợi ý rằng duloxetine liều cao có thể có hiệu quả như các thuốc TCA trong điều trị biến chứng thần kinh. Năm 2004, duloxetine trở thành thuốc được Cục Thực Dược phẩm Mỹ chấp thuận để chỉ định điều trị đau do biến chứng thần kinh ĐTĐ gây ra [102].

Lustman và CS (2007) đã tiến hành một thử nghiệm 2 pha, mở nhãn trên 93 BN ĐTĐ tít 2 bằng bupropion. Họ nhận thấy các triệu chứng trầm cảm thuyên giảm, đồng thời BMI và HbA1C giảm, và sự tự chăm sóc bệnh lý ĐTĐ được cải thiện cả ở pha cấp (10 tuần) và pha duy trì (24 tuần) [103].

Hầu như không có nghiên cứu lớn nào về mirtazapine trong điều trị trầm cảm phối hợp với ĐTĐ hay điều trị biến chứng thần kinh ĐTĐ. Tuy nhiên, thuốc này có thể gây tăng cân. Một báo cáo trường hợp của Fisfalen và Hsiung năm 2003 đã mô tả ĐTĐ tít 2 mới khởi phát liên quan với sự tăng cân do mirtazapine [104].

Tóm lại, trong vài thập kỷ qua, rất nhiều nghiên cứu đã được tiến hành cho thấy trầm cảm là một rối loạn khá phổ biến và gây ra những hậu quả nặng nề cho người bệnh ĐTĐ tít 2. Tuy nhiên, bức tranh lâm sàng đặc trưng của trầm cảm ở quần thể các BN này chưa được tác giả nào mô tả chi tiết. Một số yếu tố liên quan với trầm cảm còn chưa có sự thống nhất giữa các nghiên cứu. Ở Việt Nam, có rất ít các nghiên cứu về lĩnh vực này trong đó hầu như chưa có nghiên cứu nào đánh giá về hiệu quả và độ an toàn của các thuốc chống trầm cảm ở BN ĐTĐ tít 2. Đây cũng chính là những vấn đề chúng tôi hướng tới giải quyết trong đề tài nghiên cứu này.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm tất cả những BN được chẩn đoán xác định ĐTD týp 2 và đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn, tiêu chuẩn loại trừ vào điều trị nội trú tại Khoa Nội tiết – ĐTD và Viện Sức khoẻ Tâm thần, Bệnh viện Bạch mai từ tháng 1 năm 2013 đến tháng 3 năm 2017.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu

2.1.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn chung cho cả nhóm nghiên cứu

Những BN đưa vào nghiên cứu phải đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTD týp 2:

* BN được các bác sỹ chuyên khoa nội tiết chẩn đoán là có mắc ĐTD theo tiêu chuẩn của Hội ĐTD Mỹ năm 2010:

Chẩn đoán xác định ĐTD khi có một trong các tiêu chuẩn dưới đây:

- 1) Glucose máu bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l kèm theo các triệu chứng của tăng glucose máu (khát nhiều, tiểu nhiều, ăn nhiều, gầy sút).
- 2) Glucose máu lúc đói (nhịn ăn từ 8 – 14 giờ) $\geq 7,0$ mmol/l trong 2 buổi sáng khác nhau.
- 3) Nghiệm pháp dung nạp glucose máu: glucose máu 2 giờ sau uống 75 g glucose khan $\geq 11,1$ mmol/l.
- 4) HbA1C (định lượng theo phương pháp chuẩn bằng sắc ký lỏng cao áp) $\geq 6,5\%$.

Nếu không có các triệu chứng của tăng glucose máu thì tiêu chuẩn 2 – 4 phải được làm nhắc lại [12].

* BN có các đặc điểm của ĐTD týp 2 [105]:

- Người trưởng thành

- Thường có tiền sử gia đình
- Triệu chứng lâm sàng không rầm rộ
- Thường có cơ địa béo phì
- Không có biến chứng nhiễm toan ceton
- Điều trị lâu dài có hiệu quả bằng chế độ ăn và/ hoặc các thuốc viên hạ glucose máu.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân trầm cảm

Sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm theo ICD – 10 [20]: Một giai đoạn trầm cảm được xác định khi BN có ít nhất 2 trong số 3 triệu chứng đặc trưng và 2 trong số 7 triệu chứng phổ biến kéo dài trong khoảng thời gian ít nhất 2 tuần:

Các triệu chứng đặc trưng bao gồm:

Khí sắc giảm

Mất mọi quan tâm và thích thú

Giảm năng lượng dẫn đến tăng mệt mỏi và giảm hoạt động.

Các triệu chứng phổ biến bao gồm:

Giảm sút sự tập trung, chú ý.

Giảm sút tính tự trọng và lòng tự tin.

Ý tưởng bị tội và không xứng đáng.

Nhìn vào tương lai ảm đạm, bi quan.

Ý tưởng và hành vi tự hủy hoại cơ thể hoặc tự sát.

Rối loạn giấc ngủ.

Ăn ít ngon miệng.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Các BN bị loại khỏi nghiên cứu nếu có một trong các yếu tố sau:

- Các BN đang có các biến chứng cấp tính như hôn mê nhiễm toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu, các nhiễm trùng cấp tính ...

- Các BN có các biến chứng mạn tính nặng hoặc các bệnh cơ thể kèm theo nặng làm hạn chế khả năng giao tiếp của người bệnh.
- Các BN có các rối loạn ý thức khác hoặc suy giảm nhận thức nặng mà không tiếp xúc hay hỏi bệnh được.
- Các BN có biểu hiện bất cứ một giai đoạn trầm cảm nào trước khi khởi phát ĐTD tít 2
- Các BN không đồng ý tham gia vào nghiên cứu

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

2.2.1. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức “ước tính một tỷ lệ trong quần thể” sử dụng để định tính trong nghiên cứu mô tả, phân tích :

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p(1-p)}{2}$$

Trong đó:

$p = 0,176$ là tỷ lệ trầm cảm ở quần thể BN ĐTD tít 2 của một nghiên cứu trước đó [86].

$\alpha: 0,05$ là mức ý nghĩa thống kê.

$Z^2_{(1-\alpha/2)}$: 1,96 là giá trị Z thu được từ bảng Z với $\alpha = 0,05$.

: là khoảng sai lệch mong muốn giữa tỷ lệ thu được từ mẫu nghiên cứu của chúng tôi và tỷ lệ $p = 0,176$ của quần thể nghiên cứu trước đó. Ở đây chọn $= 0,05$.

Thay số vào trong công thức ta có:

$$n = 1,96^2 \frac{0,176(1-0,176)}{0,05^2} = 222,8$$

Như vậy cỡ mẫu tối thiểu của nghiên cứu này là 223 BN ĐTĐ tít 2. Chúng tôi đã thu thập trong hơn 4 năm được 247 BN có đủ tiêu chuẩn lựa chọn cho nghiên cứu.

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu của chúng tôi dựa trên sự kết hợp giữa nghiên cứu mô tả và nghiên cứu phân tích, đồng thời có theo dõi dọc:

- Nghiên cứu mô tả:

+ Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu như tuổi, giới, trình độ văn hoá, ... cũng như các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến chứng của ĐTĐ tít 2.

+ Đặc điểm lâm sàng của trầm cảm

+ Nhận xét về điều trị trầm cảm ở BN ĐTĐ tít 2: Sự thay đổi trên lâm sàng, trên thang Beck và trên kiểm soát glucose máu sau điều trị thuốc chống trầm cảm 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng

- Nghiên cứu phân tích:

+ Phân tích mối liên quan giữa các yếu tố nhân khẩu học với sự xuất hiện của trầm cảm.

+ Phân tích mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng với sự xuất hiện của trầm cảm.

2.2.3. Công cụ nghiên cứu

- Thang đánh giá trầm cảm của Beck (có phụ lục kèm theo):

Thang đánh giá trầm cảm Beck gồm 21 mục ghi từ 1 đến 21, mỗi mục gồm có 4 câu trả lời được cho điểm từ 0 đến 3 theo mức độ nặng dần của các triệu chứng.

Người thực hiện thang đánh giá được hướng dẫn đọc kĩ từng mục, nếu mục nhỏ nào phù hợp nhất với trạng thái cảm xúc hiện tại của mình thì khoanh tròn vào chữ số tương ứng với câu đã chọn, cũng có thể đánh dấu các câu khác trong mục nếu như những câu đó cũng phù hợp với mình.

Kết quả đánh giá bằng cách tính tổng số điểm của các mục mà người thực hiện thang đánh giá đã đánh dấu (mỗi mục chỉ chọn một câu có điểm cao nhất) với các tiêu chuẩn sau:

- Tổng số điểm: - < 14: Bình thường
 - Từ 14 – 19: Trầm cảm nhẹ
 - Từ 20 – 29: Trầm cảm vừa
 - ≥ 30 : Trầm cảm nặng

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng điểm tối hạn của thang Beck là 13 để sàng lọc trầm cảm nhằm giảm thiểu tỷ lệ âm tính giả.

- Thang đánh giá lo âu Zung (có phụ lục kèm theo):

Thang đánh giá lo âu Zung gồm 20 mục xếp từ 1 đến 20, cho điểm theo 4 mức độ thời gian xuất hiện triệu chứng từ 1 đến 4 điểm. Người thực hiện thang đánh giá lần lượt đọc từng câu và lựa chọn mức độ phù hợp với mình.

Kết quả đánh giá: Điểm tối đa là $20 \times 4 = 80$ điểm.

Khi điểm số thu được > 40 điểm tương ứng với $> 50\%$ là có lo âu.

2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu

Chúng tôi tiến hành thu thập số liệu theo các bước sau:

Bước 1: Nhận BN ĐTĐ týp 2 theo tiêu chuẩn chọn lựa và loại trừ

Người nghiên cứu chọn các BN ĐTĐ týp 2 theo tiêu chuẩn chọn lựa và tiêu chuẩn loại trừ với sự hỗ trợ của các bác sỹ chuyên khoa nội tiết. Đối với các BN điều trị tại khoa Nội tiết – ĐTĐ, việc chẩn đoán ĐTĐ týp 2 được thiết lập bởi bác sỹ chuyên khoa nội tiết. Đối với các BN điều trị tại Viện Sức khỏe Tâm thần, các BN được lựa chọn là những người đã được các bác sỹ chuyên khoa nội tiết chẩn đoán là ĐTĐ týp 2, đã từng uống các thuốc hạ glucose máu lâu dài hoặc sử dụng insulin có hiệu quả; trong trường hợp BN mới mắc ĐTĐ hoặc các trường hợp nghi ngờ chẩn đoán, chẩn đoán ĐTĐ týp 2 sẽ được xác định khi có ý kiến hội chẩn của các bác sỹ chuyên khoa nội tiết.

Bước 2: Thu thập các thông tin chung của cả nhóm đối tượng nghiên cứu

Người nghiên cứu thu thập các thông tin chung về đặc điểm nhân khẩu học, tiền sử, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, biến chứng của ĐTĐ thông qua phỏng vấn BN cùng người thân, trao đổi với bác sỹ điều trị, hội chẩn giữa bác sỹ chuyên khoa tâm thần và bác sỹ chuyên khoa nội tiết và sử dụng kết quả xét nghiệm được thực hiện tại bệnh viện Bạch Mai và lưu trong bệnh án của BN.

- Phòng vấn BN và người nhà để xác định các thông tin về nhân khẩu học, bệnh sử, tiền sử bao gồm tuổi mắc bệnh ĐTĐ, tuổi hiện tại, giới, TĐHV, tình trạng hôn nhân, nơi ở, thời gian mắc ĐTĐ, tiền sử mắc các bệnh cơ thể khác và tiền sử mắc các rối loạn tâm thần, loại thuốc điều trị ĐTĐ đã sử dụng, sự tuân thủ điều trị thuốc, tập luyện và chế độ ăn đối với bệnh ĐTĐ.

- Đo huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương

- Đo chiều cao và cân nặng để tính chỉ số BMI theo công thức:

$BMI = \text{cân nặng (kg)} / \text{chiều cao bình phương (m}^2\text{)}$

- Xét nghiệm glucose máu lúc đói và HbA1C: Được thực hiện theo phương pháp định lượng chuẩn của Khoa hoá sinh – Bệnh viện Bạch Mai (định lượng glucose máu tĩnh mạch bằng máy Combas C và định lượng HbA1C bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp)

- Xác định các biến chứng của ĐTĐ theo các tiêu chuẩn của ADA 2010 [12]:

+ Biến chứng tăng huyết áp: Huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg, huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg.

+ Biến chứng võng mạc: chẩn đoán xác định bằng phương pháp soi đáy mắt.

Bệnh võng mạc giai đoạn tiền tăng sinh đặc trưng bởi các vi phình mạch, chấm xuất huyết, xuất tiết, phù gai thị.

Bệnh võng mạc giai đoạn tăng sinh đặc trưng bởi sự tăng sinh những tân mạch, tổ chức xơ lan vào hoàng điểm, xuất huyết dịch kính

+ Biến chứng thận:

Microalbumin niệu (+) khi tỷ số albumin/creatinin từ 30 - < 300 mcg/mg. Macroalbumin niệu (+) khi tỷ số albumin/creatinin \geq 300 mcg/mg.

+ Biến chứng thần kinh ngoại vi:

Triệu chứng cơ năng: dị cảm ở đầu chi, giảm hoặc mất cảm giác tiếp xúc da, cảm giác nhiệt, ...

Khám thực thể: Đánh giá cảm giác nông (cảm giác sờ), cảm giác sâu (cảm giác rung – bản thể)

Thăm dò điện thần kinh cơ

+ Biến chứng nhiễm khuẩn: nhiễm khuẩn da, niêm mạc, mụn nhọt, hậu bối, viêm mủ chân răng, ...

+ Các biến chứng khác

Bước 3: Sàng lọc trầm cảm bằng thang Beck

Các đối tượng nghiên cứu sẽ được tự đánh giá bằng thang Beck. Trong trường hợp BN nhìn mờ, khó đọc hoặc viết, nhóm nghiên cứu (bao gồm tác giả và các bác sỹ nội trú tâm thần năm thứ 2 và thứ 3 – đã được đào tạo về trắc nghiệm tâm lý) sẽ hỗ trợ đọc các tình huống trong thang để BN lựa chọn đáp án đúng. Các BN có điểm thang Beck từ 13 trở lên được khám tâm thần và thực hiện thêm thang đánh giá lo âu Zung.

Bước 4: Xác định BN trầm cảm được thực hiện bởi các bác sỹ tâm thần

Đối với các BN có điểm trên thang Beck từ 13 trở lên, tiến hành khám tâm thần chi tiết để xác định trầm cảm.

- Phương thức phát hiện trầm cảm:

+ Phỏng vấn trực tiếp người bệnh, người thân trong gia đình và những người có liên quan để thu thập các thông tin về quá trình phát triển bệnh lý trầm cảm:

Triệu chứng khởi phát trầm cảm

Hoàn cảnh xuất hiện trầm cảm: Tự nhiên; sau khi phát hiện mắc ĐTD hoặc sau khi có diễn biến nặng lên của bệnh lý ĐTD (các đợt không kiểm soát được glucose máu – tăng hoặc hạ glucose, mới xuất hiện biến chứng hoặc đợt cấp của biến chứng mạn tính, ...); sau sang chấn tâm lý khác (các sự kiện bất lợi trong cuộc sống như xung đột với người thân, đồng nghiệp hoặc người xung quanh; người thân mất; nghỉ hưu; ...).

Tiền sử trầm cảm: số lần mắc, phương pháp khám và điều trị trầm cảm

+ Khám lâm sàng một cách toàn diện về tâm thần, thần kinh, nội khoa.

+ Hội chẩn với bác sĩ điều trị để xác định chẩn đoán xem thực sự có sự xuất hiện của những triệu chứng trầm cảm đặc biệt là các triệu chứng cơ thể hay không.

- Sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm theo ICD – 10 dựa trên sự có mặt các triệu chứng trầm cảm sau đây kéo dài trong khoảng thời gian ít nhất 2 tuần:

Các triệu chứng đặc trưng bao gồm:

Khí sắc giảm

Mất mọi quan tâm và thích thú

Giảm năng lượng dẫn đến tăng mệt mỏi và giảm hoạt động

Các triệu chứng phổ biến bao gồm:

Giảm sút sự tập trung, chú ý

Giảm sút tính tự trọng và lòng tự tin

Xuất hiện những ý tưởng bị tội và không xứng đáng

Nhìn vào tương lai âm ảm, bi quan

Ý tưởng và hành vi tự hủy hoại cơ thể hoặc tự sát

Rối loạn giấc ngủ

Ăn ít ngon miệng

Các triệu chứng cơ thể (sinh học) bao gồm:

Thức giấc sớm hơn ít nhất 2 giờ so với bình thường

Không ăn hoặc từ chối ăn uống

Sụt cân (giảm ít nhất 5% trọng lượng cơ thể so với tháng trước)

Giảm hoặc không sinh hoạt tình dục

Mệt tăng lên vào buổi sáng

Các triệu chứng loạn thần bao gồm:

Hoang tưởng

Ảo giác

+ Giai đoạn trầm cảm nhẹ:

Có ít nhất 2 triệu chứng đặc trưng

Có ít nhất 2 triệu chứng phổ biến

Không có triệu chứng nào ở mức độ nặng

Có hay không có kèm các triệu chứng cơ thể của trầm cảm

Khó tiếp tục công việc thường ngày và hoạt động xã hội nhưng vẫn có thể thích ứng được một phần

+ Giai đoạn trầm cảm vừa:

Có ít nhất 2 triệu chứng đặc trưng

Có ít nhất 3 hoặc 4 triệu chứng phổ biến

Có thể có một số triệu chứng ở mức độ nặng

Có hay không có kèm các triệu chứng cơ thể của trầm cảm

Khó tiếp tục công việc thường ngày và hoạt động xã hội, nghề nghiệp

+ Giai đoạn trầm cảm nặng không có loạn thần:

Có 3 triệu chứng đặc trưng

Có nhiều hơn triệu chứng phổ biến

Phần lớn triệu chứng ở mức độ nặng

Có hay không có kèm các triệu chứng cơ thể

Ít khả năng tiếp tục công việc thường ngày và hoạt động xã hội

+ Giai đoạn trầm cảm nặng có loạn thần:

Thoả mãn các tiêu chuẩn của trầm cảm nặng không có loạn thần

Có hoang tưởng, ảo giác

Bước 5: Theo dõi điều trị

Đối với các BN đã được xác định có trầm cảm, nếu có chỉ định và BN chấp nhận điều trị bằng thuốc chống trầm cảm, chúng tôi (người nghiên cứu và các bác sỹ điều trị) tiếp tục quan sát và thu thập các dữ liệu về diễn biến lâm sàng, cận lâm sàng, điểm trên thang Beck và Zung ở các thời điểm sau 1 tháng, sau 2 tháng và sau 3 tháng. Việc lựa chọn loại thuốc chống trầm cảm tùy thuộc vào bác sỹ điều trị, nhóm nghiên cứu chỉ quan sát và ghi nhận lại các thông tin theo bệnh án nghiên cứu. Các BN theo dõi sẽ được thực hiện trắc nghiệm tâm lý tại phòng Trắc nghiệm tâm lý – Viện Sức khoẻ Tâm thần; các xét nghiệm glucose và HbA1C được thực hiện tại khoa hoá sinh – Bệnh viện Bạch Mai hoặc cơ sở y tế nơi BN đăng ký theo dõi bệnh lý ĐTĐ (nếu có cùng phương pháp định lượng với giá trị tham chiếu tương đương); diễn biến của các triệu chứng lâm sàng được sự xác nhận của các bác sỹ điều trị.

- Sau 1 tháng:

+ Phỏng vấn BN và người nhà để thu thập thông tin về:

Diễn biến các triệu chứng lâm sàng của trầm cảm: Có 3 mức độ đánh giá diễn biến của các triệu chứng bao gồm không đỡ (triệu chứng không có bất cứ biểu hiện thuyên giảm nào); đỡ một phần (triệu chứng có biểu hiện thuyên giảm nhưng không hoàn toàn) và đỡ hoàn toàn (triệu chứng thuyên giảm hoàn toàn).

Các tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị trầm cảm và các thuốc hướng thần khác (nếu có).

Sự tuân thủ điều trị thuốc, tập luyện và chế độ ăn ĐTĐ: Có 3 mức độ đánh giá sự tuân thủ bao gồm không tuân thủ (không thực hiện theo bất cứ hướng dẫn nào của thầy thuốc về chỉ định dùng thuốc, chế độ tập luyện và ăn

uống); tuân thủ một phần (có thực hiện các hướng dẫn nhưng không thường xuyên) và tuân thủ hoàn toàn (thực hiện các hướng dẫn thường xuyên).

- + Đo cân nặng, chiều cao và tính BMI
- + Đánh giá bằng trắc nghiệm tâm lý: dùng thang Beck và Zung
- + Xét nghiệm glucose máu
- Sau 2 tháng:
- + Phỏng vấn BN và người nhà để thu thập thông tin về:

Diễn biến các triệu chứng lâm sàng của trầm cảm: Có 3 mức độ đánh giá diễn biến của các triệu chứng bao gồm không đỡ (triệu chứng không có bất cứ biểu hiện thuyên giảm nào); đỡ một phần (triệu chứng có biểu hiện thuyên giảm nhưng không hoàn toàn) và đỡ hoàn toàn (triệu chứng thuyên giảm hoàn toàn).

Các tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị trầm cảm và các thuốc hướng thần khác (nếu có).

Sự tuân thủ điều trị thuốc, tập luyện và chế độ ăn ĐTĐ: Có 3 mức độ đánh giá sự tuân thủ bao gồm không tuân thủ (không thực hiện theo bất cứ hướng dẫn nào của thầy thuốc về chỉ định dùng thuốc, chế độ tập luyện và ăn uống); tuân thủ ít (có thực hiện các hướng dẫn nhưng không thường xuyên) và tuân thủ hoàn toàn (thực hiện các hướng dẫn thường xuyên).

- + Đo cân nặng, chiều cao và tính BMI
- + Đánh giá bằng trắc nghiệm tâm lý: dùng thang Beck và Zung
- + Xét nghiệm glucose máu
- Sau 3 tháng:
- + Phỏng vấn BN và người nhà để thu thập thông tin về:

Diễn biến các triệu chứng lâm sàng của trầm cảm: Có 3 mức độ đánh giá diễn biến của các triệu chứng bao gồm không đỡ (triệu chứng không có bất cứ biểu hiện thuyên giảm nào); đỡ một phần (triệu chứng có biểu hiện

thuyên giảm nhưng không hoàn toàn) và đỡ hoàn toàn (triệu chứng thuyên giảm hoàn toàn).

Các tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị trầm cảm và các thuốc hướng thần khác (nếu có).

Sự tuân thủ điều trị thuốc, tập luyện và chế độ ăn ĐTĐ: Có 3 mức độ đánh giá sự tuân thủ bao gồm không tuân thủ (không thực hiện theo bất cứ hướng dẫn nào của thầy thuốc về chỉ định dùng thuốc, chế độ tập luyện và ăn uống); tuân thủ ít (có thực hiện các hướng dẫn nhưng không thường xuyên) và tuân thủ hoàn toàn (thực hiện các hướng dẫn thường xuyên).

- + Đo cân nặng, chiều cao và tính BMI
- + Đánh giá bằng trắc nghiệm tâm lý: dùng thang Beck và Zung
- + Xét nghiệm glucose máu
- + Xét nghiệm HbA1C

Để hạn chế sai sót trong quá trình lấy số liệu, chúng tôi tiến hành phỏng vấn bệnh nhân nhiều lần, thay đổi người làm trắc nghiệm hoặc hội chẩn lại với các bác sỹ nội tiết và bác sỹ tâm thần khác đối với các trường hợp khó tiếp xúc, nghi ngờ chẩn đoán hoặc có các triệu chứng trùng lặp giữa trầm cảm và bệnh lý cơ thể.

2.3. CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU

2.3.1. Mô tả đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

- Các đặc điểm nhân khẩu học: tuổi, giới, trình độ học vấn, tình trạng hôn nhân, nơi cư trú

- Tuổi mắc bệnh ĐTĐ
- Thời gian mắc ĐTĐ
- Các bệnh cơ thể đã mắc trong tiền sử:

+ Bệnh hệ tim mạch: rối loạn nhịp tim, tăng huyết áp, bệnh lý van tim, bệnh lý mạch vành, viêm nội tâm mạc, ...

- + Bệnh hệ tiêu hoá: viêm dạ dày, viêm đại tràng, viêm gan, ...

+ Bệnh hệ thận – tiết niệu: viêm cầu thận cấp, viêm cầu thận mạn, hội chứng thận hư, sỏi thận, viêm bàng quang, ...

+ Bệnh hệ cơ xương khớp: viêm khớp cấp hoặc mạn tính, thoái hoá khớp, loãng xương, gout, ...

+ Các bệnh nội tiết khác: viêm tụy cấp hoặc mạn tính, bệnh lý tuyến giáp, tuyến thượng thận, ...

+ Các bệnh lý khác: các bệnh lý nội hoặc ngoại khoa khác

- Chỉ số khối cơ thể BMI

- Chỉ số Glucose máu lúc đói lúc mới vào viện

- Chỉ số HbA1C

- Các biến chứng của ĐTĐ:

+ Tăng huyết áp

+ Biến chứng võng mạc

+ Biến chứng thận

+ Biến chứng nhiễm khuẩn

+ Biến chứng thần kinh

+ Các biến chứng khác: Nhồi máu cơ tim, tai biến mạch não, biến chứng bàn chân, ...

- Loại thuốc điều trị ĐTĐ: Thuốc viên hạ glucose máu, insulin

Một số giá trị của các biến số về đặc điểm chung này sẽ được sử dụng để xem xét mối liên quan với trầm cảm

2.3.2. Mô tả đặc điểm lâm sàng trầm cảm của nhóm bệnh nhân có trầm cảm

- Tiền sử mắc trầm cảm:

+ Thời gian mắc

+ Số lần mắc

+ Tiền sử khám tâm thần

+ Phương pháp điều trị

- Dấu hiệu khởi phát của trầm cảm

- Hoàn cảnh xuất hiện của trầm cảm:

+ Sau khi phát hiện mắc ĐTD hoặc sau khi có diễn biến nặng lên của bệnh lý ĐTD

+ Sau sang chấn tâm lý khác

+ Tự nhiên

- Các triệu chứng trầm cảm:

+ Các triệu chứng đặc trưng

+ Các triệu chứng phổ biến

+ Các triệu chứng tâm thần khác

+ Các triệu chứng cơ thể

- Thời gian biểu hiện của trầm cảm

- Mức độ trầm cảm theo ICD – 10: nhẹ, vừa, nặng không có loạn thần và nặng có loạn thần.

- Chỉ số thang điểm Beck

- Chỉ số thang điểm Zung

2.3.3. Các biến số về theo dõi các bệnh nhân trầm cảm được điều trị bằng các thuốc chống trầm cảm trong 3 tháng

* Nhận xét thuốc điều trị:

- Loại thuốc chống trầm cảm

- Liều dùng các thuốc chống trầm cảm

- Các tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm:

+ Rối loạn dạ dày ruột

+ Kháng cholinergic

+ Tăng cân

+ Rối loạn chức năng tình dục

- Loại thuốc hướng thần khác

- Liều dùng các thuốc hướng thần khác

- Các tác dụng không mong muốn của các thuốc hướng thần khác:

- + Loạn trương lực cơ cấp
- + Bồn chồn, đứng ngồi không yên
- + Run chân tay
- + Loạng choạng

* Nhận xét diễn biến điều trị trầm cảm:

- Mức độ cải thiện của các triệu chứng lâm sàng trầm cảm ở thời điểm sau điều trị thuốc chống trầm cảm 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng: không đỡ, đỡ một phần, đỡ hoàn toàn.

- Chỉ số thang điểm Beck ở thời điểm sau điều trị thuốc chống trầm cảm 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng.

- Chỉ số thang điểm Zung ở thời điểm sau điều trị thuốc chống trầm cảm 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng.

- Sự tuân thủ điều trị ĐTD ở thời điểm sau điều trị thuốc chống trầm cảm 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, bao gồm:

- + Tuân thủ chế độ ăn
- + Tuân thủ chế độ tập luyện
- + Tuân thủ sử dụng thuốc hạ glucose máu

- Chỉ số BMI ở thời điểm sau điều trị thuốc chống trầm cảm 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng.

- Chỉ số Glucose máu ở thời điểm sau điều trị thuốc chống trầm cảm 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng.

- Chỉ số HbA1C ở thời điểm sau điều trị 3 tháng.

2.4. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC CỦA ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU

- Đây là một nghiên cứu mô tả lâm sàng, nhằm phát hiện kịp thời một bệnh lý thường xuất hiện và phối hợp với ĐTD tít 2 nên không những không có hại cho người bệnh mà còn giúp người bệnh được điều trị một cách tích cực và toàn diện hơn. Đối với những trường hợp có chỉ định điều trị, việc lựa chọn phương pháp điều trị hoàn toàn do bác sỹ điều trị và bệnh nhân. Chúng

tôi chỉ theo dõi và nhận xét kết quả và các tác dụng không mong muốn sau quá trình điều trị.

- Tất cả các đối tượng được giải thích mục đích của nghiên cứu trước khi tham gia và có quyền rút ra khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào.

- Tất cả các hồ sơ bệnh án đều được lưu trữ và được Ban Lãnh đạo khoa nội tiết và ĐTD hoặc lãnh đạo Viện Sức khoẻ Tâm thần duyệt.

- Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng khoa học của Trường Đại học Y Hà Nội thông qua.

2.5. XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Các số liệu sau khi được thu thập sẽ được xử lý bằng phần mềm thống kê y học STATA 14.0.

- Tiến hành phân tích thống kê mô tả, tính tần suất của các biểu hiện, so sánh các giá trị trung bình tại các thời điểm, tính giá trị p, tính mối tương quan:

 - + Tính tỷ lệ %, tính các giá trị trung bình, độ lệch chuẩn.

 - + So sánh các tỷ lệ bằng test khi bình phương và các giá trị trung bình bằng test t student.

 - + Phân tích đơn biến và phân tích hồi quy logistic đa biến để xác định một số yếu tố liên quan.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Tuổi của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1: Tuổi hiện tại và tuổi mắc ĐTD

Nhóm tuổi	Tuổi hiện tại		Tuổi mắc ĐTD	
	n	%	n	%
≤ 40	8	3,2	30	12,2
41 – 50	34	13,8	71	28,7
51 – 60	82	33,2	84	34,0
61 – 70	81	32,8	48	19,4
71 – 80	32	13,0	13	5,3
>80	10	4,0	1	0,4
Tổng số	247	100	247	100
Tuổi trung bình	60,4 ± 10,5		53,2 ± 10,4	

Nhận xét:

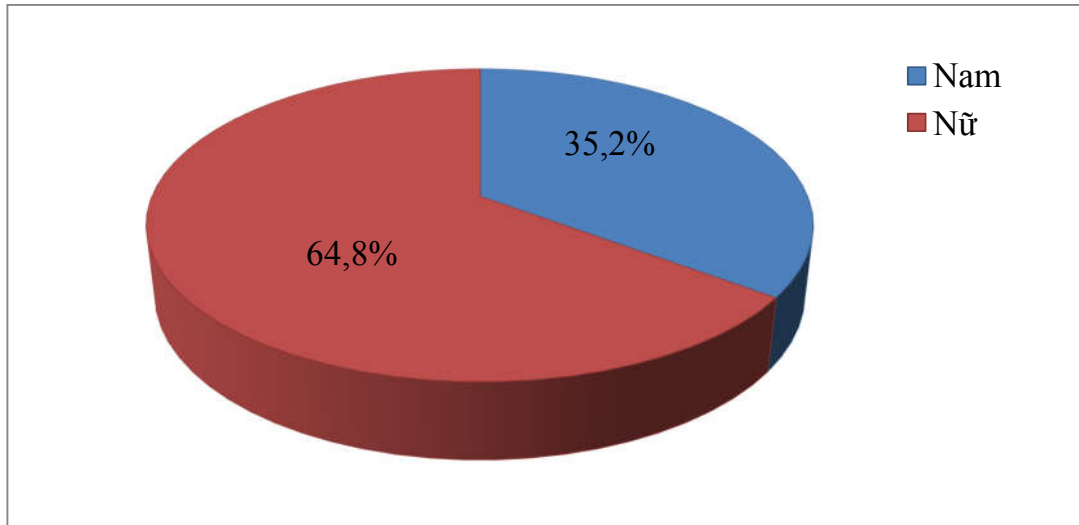
- Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu là BN trên 40 tuổi chiếm tỷ lệ 96,8%, trong đó nhóm tuổi 51-60 chiếm 33,2%; nhóm tuổi 61-70 chiếm 32,8%; ít nhất là nhóm tuổi dưới 40 tuổi chỉ chiếm 3,2%.

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 60,4 ± 10,5, thấp nhất là 29 tuổi và cao nhất là 87 tuổi.

- Nhóm tuổi mắc ĐTD nhiều nhất là 51-60 chiếm tỷ lệ 34,0%, tiếp theo là nhóm tuổi 41-50 chiếm tỷ lệ 28,7%, nhóm tuổi ≤ 40 chiếm tỷ lệ 12,2%, Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất là >80 chiếm tỷ lệ 0,4%.

Tuổi mắc ĐTD trung bình là 53,2 ± 10,4, cao nhất là 85 tuổi và thấp nhất là 26 tuổi.

3.1.2. Giới tính của nhóm nghiên cứu (N = 247 BN)



Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ về giới tính

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu, nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn với tỷ lệ 64,8% (160 người), nam giới chiếm tỷ lệ thấp hơn với tỷ lệ 35,2% (87 người).

3.1.3. Trình độ học vấn của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.2: Trình độ học vấn

Trình độ học vấn	Số lượng	
	n	%
Không biết chữ và tiểu học	28	11,3
Trung học cơ sở	94	38,1
Trung học phổ thông	40	16,2
Trung cấp, cao đẳng, đại học, sau đại học	85	34,4
Tổng	247	100

Nhận xét: TĐHV gặp nhiều nhất là nhóm học hết trung học cơ sở (THCS) chiếm 38,1%, sau đó là nhóm có TĐHV trung cấp, cao đẳng, đại học và sau đại học chiếm tỷ lệ 34,4%, nhóm BN không biết chữ hoặc và học hết tiểu học chiếm tỷ lệ thấp nhất là 11,3%.

3.1.4. Tình trạng hôn nhân của nhóm nghiên cứu

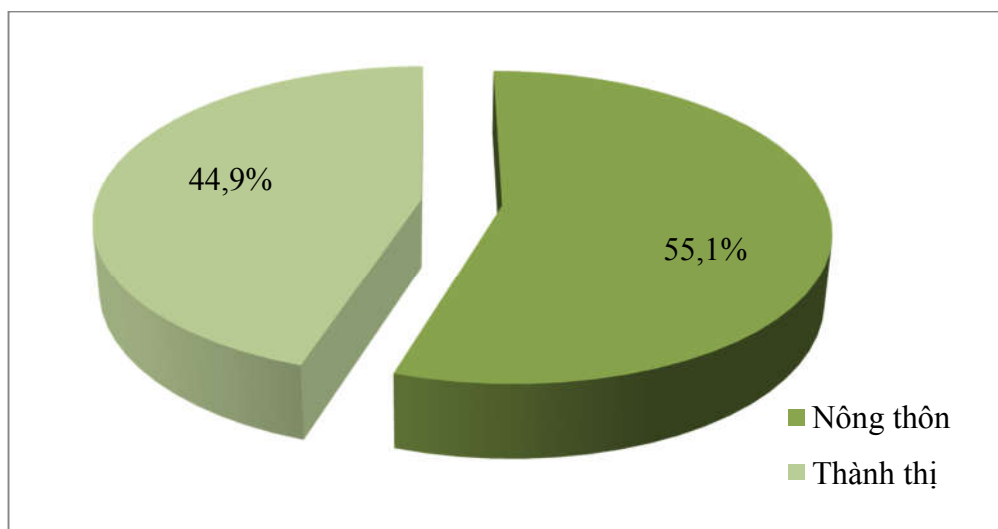
Bảng 3.3: Tình trạng hôn nhân

Tình trạng hôn nhân		Số lượng	
		n	%
Kết hôn		196	79,4
Độc thân	Ly thân, ly dị	6	2,4
	Goá	39	15,8
	Chưa kết hôn	6	2,4
Tổng		247	100

Nhận xét:

Phần lớn các đối tượng đã kết hôn gồm 196 BN, chiếm tỷ lệ 79,4%: tỷ lệ độc thân chỉ có 51 BN, chiếm 20,6% trong đó góa là 15,8%, chỉ có 2,4% BN ly thân hay ly dị, tỷ lệ chưa kết hôn chiếm tỷ lệ thấp 2,4%.

3.1.5. Nơi ở của nhóm nghiên cứu (N = 247 BN)



Biểu đồ 3.2: Nơi ở

Nhận xét: Số BN sống ở nông thôn là 136 người, chiếm 55,1% và số BN sống ở thành thị là 111 người, chiếm 44,9%.

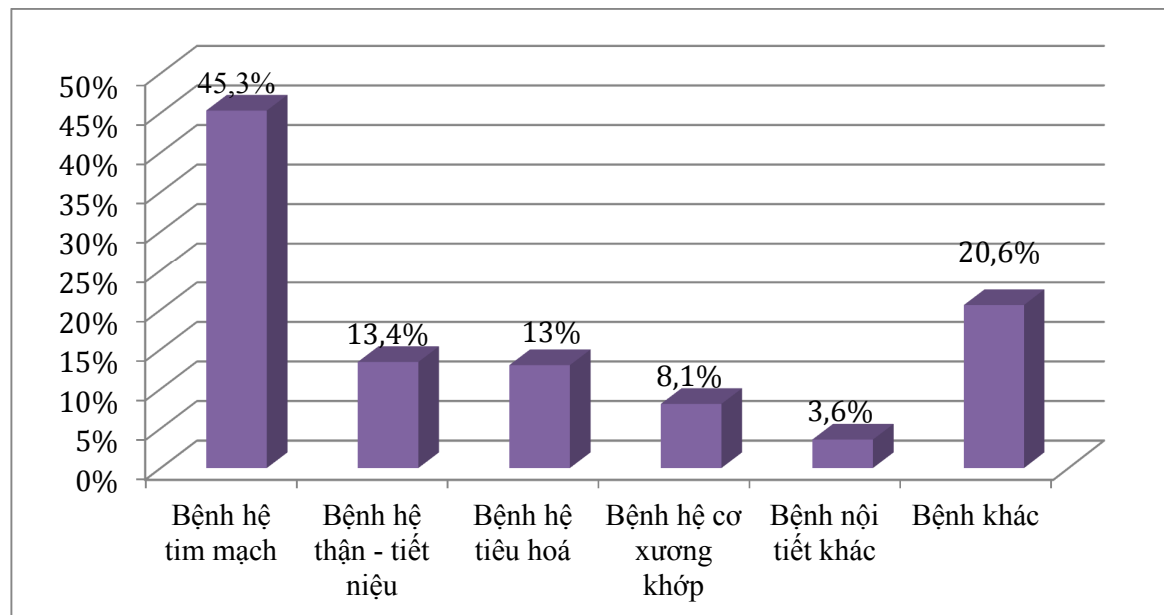
3.1.6. Thời gian mắc đái tháo đường của nhóm nghiên cứu (N = 247 BN)

Bảng 3.4: Thời gian mắc ĐTĐ

Thời gian mắc ĐTĐ	Số lượng	
	n	%
≤ 12 tháng	64	25,9
12 đến ≤ 36 tháng	40	16,2
> 36 tháng	143	57,9
Tổng	247	100
Trung bình (X±SD)	85,5 ± 82,5	

Nhận xét: Phần lớn BN có thời gian mắc ĐTĐ trên 36 tháng (3 năm) với 143 người (57,9%), còn lại là 64 người mắc bệnh dưới 12 tháng (1 năm) chiếm 25,9%, số BN mắc bệnh từ 12 đến 36 tháng (1 đến 3 năm) ít nhất với 40 người (16,2%).

3.1.7. Các bệnh cơ thể đã mắc trong tiền sử của nhóm nghiên cứu (N = 247 BN)



Biểu đồ 3.3: Các bệnh cơ thể đã mắc trong tiền sử

Nhận xét: Có nhiều BN trong nghiên cứu đã từng mắc các bệnh hệ tim mạch với 45,3%; 13,4% có tiền sử mắc các bệnh hệ thận – tiết niệu; 13% đã từng mắc các bệnh hệ tiêu hoá và có tới 20,6% các BN đã mắc các bệnh lý khác trong tiền sử.

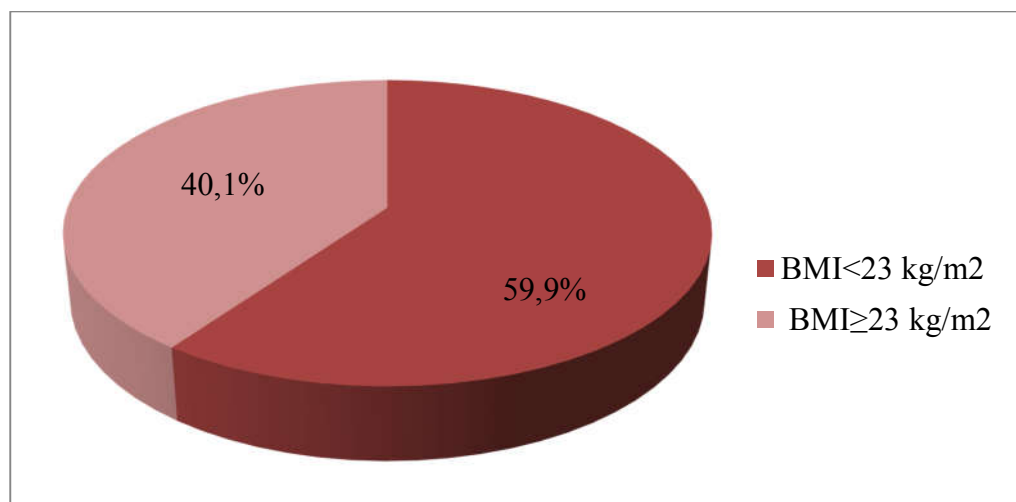
3.1.8. Các thuốc điều trị đái tháo đường đã dùng của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.5: Các thuốc điều trị ĐTD đã dùng

Loại thuốc	Số lượng	
	n	%
Thuốc uống hạ glucose máu	104	42,1
Thuốc uống + Insulin	65	26,3
Insulin	40	16,2
Không dùng thuốc	38	15,4
Tổng	247	100

Nhận xét: Nhóm BN được sử dụng thuốc hạ glucose máu đường uống chiếm tỷ lệ cao nhất (42,1%); sau đó là nhóm BN sử dụng thuốc uống phối hợp với tiêm insulin (26,3%), số BN không dùng thuốc hạ glucose máu chiếm tỷ lệ ít nhất (15,4%).

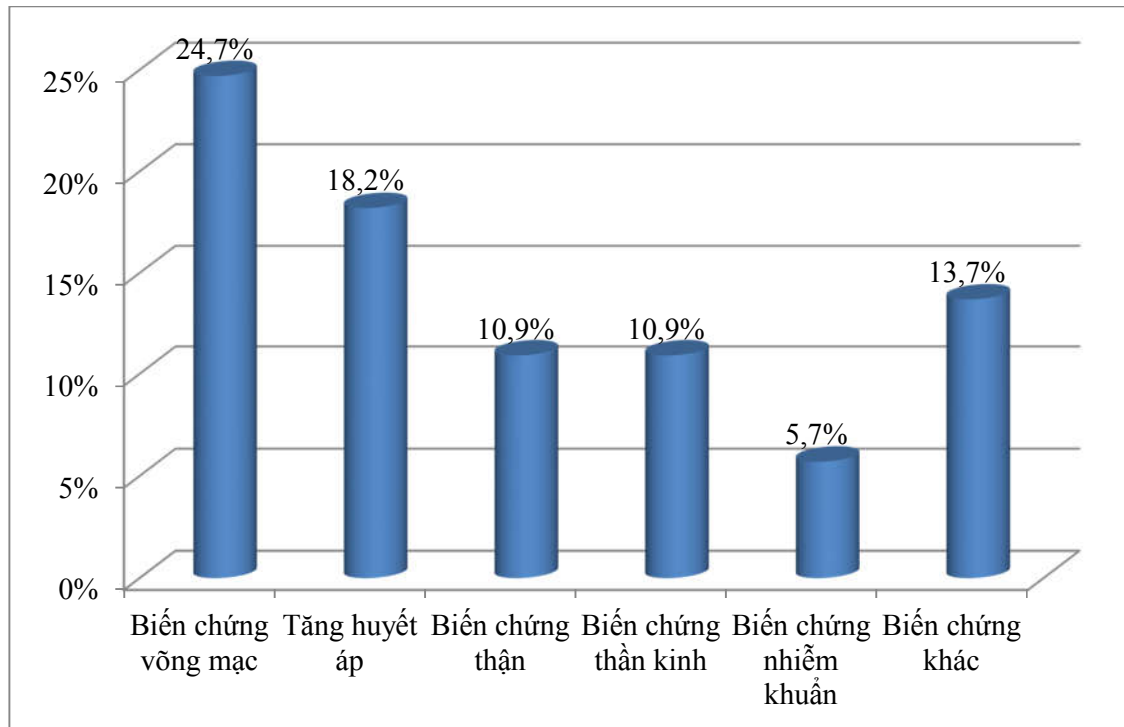
3.1.9. Chỉ số BMI khi vào viện của nhóm nghiên cứu (N = 247 BN)



Biểu đồ 3.4: Chỉ số BMI khi vào viện

Nhận xét: Chỉ số khối trung bình là $22,4 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$, tỷ lệ BN có chỉ số khối $< 23 \text{ kg/m}^2$ chiếm tỷ lệ cao hơn là 59,9%, nhóm BN có chỉ số khối $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ chiếm tỷ lệ 40,1%.

3.1.10. Các biến chứng đái tháo đường của nhóm nghiên cứu (N = 247 BN)

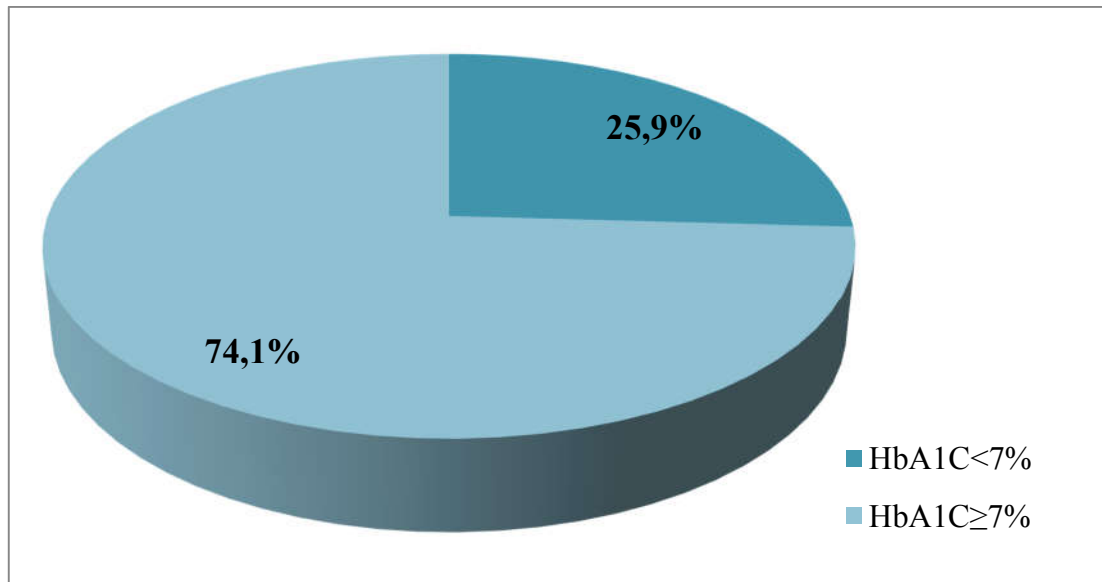


Biểu đồ 3.5: Các biến chứng của ĐTD

Nhận xét:

Trong nhóm đối tượng nghiên cứu, biến chứng võng mạc hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 24,7%, tiếp theo là biến chứng tăng huyết áp chiếm tỷ lệ 18,2%, biến chứng β thần kinh và biến chứng thận cùng chiếm tỷ lệ 10,9%, biến chứng nhiễm khuẩn chiếm 5,7%. Tổng số các biến chứng khác chiếm 13,7%.

3.1.11. Chỉ số HbA1C khi vào viện của nhóm nghiên cứu (N = 247 BN)



Biểu đồ 3.6: Chỉ số HbA1C khi vào viện

Nhận xét: Phần lớn BN có chỉ số HbA1C $\geq 7\%$ chiếm tỷ lệ 74,1% (183 người), số BN có chỉ số HbA1C $< 7\%$ chỉ chiếm tỷ lệ 25,9% (64 người)

HbA1C trung bình của nhóm nghiên cứu là $9,4 \pm 5,0\%$.

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

Sau khi thực hiện sàng lọc 247 BN ĐTD tít 2 bằng thang Beck, chúng tôi thu được 125 người có điểm từ 13 trở lên đưa vào khám tâm thần để xác định trầm cảm (chúng tôi chọn điểm cắt thấp hơn 1 điểm so với tiêu chuẩn đánh giá trầm cảm theo thang Beck nhằm hạn chế bỏ sót các BN trầm cảm trên lâm sàng). Từ đó chúng tôi xác định được 110 BN đủ tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm theo bảng phân loại quốc tế - ICD - lần thứ 10. Như vậy, trong phần nghiên cứu mô tả đặc điểm lâm sàng của trầm cảm này, chúng tôi mô tả các triệu chứng trên 110 BN này.

3.2.1. Tỷ lệ trầm cảm của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.6: Tỷ lệ trầm cảm

Tiêu chuẩn		Số lượng	
		n	%
ICD – 10	Không trầm cảm	137	55,5
	Trầm cảm	110	44,5
	Tổng	247	100
Thang Beck	Không trầm cảm (<14)	128	51,8
	Trầm cảm (≥ 14)	119	48,2
	Tổng	247	100

Nhận xét: Theo ICD – 10, số BN có trầm cảm chiếm 44,5% trong khi theo điểm số thang Beck, số BN trầm cảm (điểm thang Beck ≥ 14) chiếm 48,2%.

3.2.2. Các mức độ của trầm cảm

Bảng 3.7: Các mức độ của trầm cảm

Mức độ		Tiêu chuẩn		ICD – 10		Thang Beck	
		n	%	n	%		
Trầm cảm nhẹ		35	31,8	56	47,1		
Trầm cảm vừa		44	40	40	33,6		
Trầm cảm nặng	Không có loạn thần	24	21,8	23	19,3		
	Có loạn thần	7	6,4				
Tổng		110	100	119	100		

Nhận xét:

Theo ICD – 10: Số BN trầm cảm vừa chiếm tỷ lệ cao nhất với 40%, sau đó là nhóm trầm cảm nhẹ với 31,8% trong khi chỉ có 6,4% các BN trầm cảm ở mức độ nặng có loạn thần.

Theo điểm số thang Beck: Nhóm chiếm tỷ lệ cao nhất với 47,1% có điểm từ 14 – 19 (tương đương với trầm cảm nhẹ); 33,6% có điểm từ 20 – 29 (trầm cảm vừa), và ít nhất là số các đối tượng có điểm từ 30 trở lên với 19,3% (trầm cảm nặng).

3.2.3. Các triệu chứng khởi phát của trầm cảm

Bảng 3.8: Các triệu chứng khởi phát của trầm cảm

Triệu chứng	Số lượng n	%
Buồn chán	18	16,4
Mất ngủ	45	40,9
Chán ăn	1	0,9
Mệt mỏi	32	29,1
Biểu hiện khác	14	12,7
Tổng số	110	100

Nhận xét: Triệu chứng khởi phát hay gặp nhất là mất ngủ với 45 BN chiếm 40,9%; sau đó là mệt mỏi với 32 BN chiếm 29,1%; buồn chán với 18 BN chiếm 16,4%; các biểu hiện khác với 14 BN chiếm 12,7%; ít gặp nhất là chán ăn với 1 BN chiếm 0,9%.

3.2.4. Hoàn cảnh xuất hiện của trầm cảm

Bảng 3.9: Hoàn cảnh xuất hiện của trầm cảm

Hoàn cảnh	Số lượng n	%
Sau khi phát hiện mắc ĐTD hoặc sau khi có diễn biến nặng lên của bệnh lý ĐTD	65	59,1
Sau sang chấn tâm lý khác	12	10,9
Tự nhiên	33	30
Tổng số	110	100

Nhận xét: Có tới 59,1% tương ứng với 65 BN có biểu hiện trầm cảm sau khi phát hiện mắc ĐTD hoặc sau khi có diễn biến nặng lên của bệnh lý ĐTD; 30% (33 BN) có biểu hiện trầm cảm tự nhiên và 10,9% (12 BN) có biểu hiện trầm cảm sau sang chấn tâm lý khác.

3.2.5. Các triệu chứng đặc trưng của trầm cảm theo ICD – 10

Bảng 3.10: Các triệu chứng đặc trưng của trầm cảm theo ICD – 10

Triệu chứng	Số lượng n	%
Khí sắc trầm	96	87,3
Mất quan tâm thích thú	97	89,1
Giảm năng lượng, dễ mệt mỏi	106	96,4

Nhận xét:

Các triệu chứng đặc trưng của trầm cảm chiếm tỷ lệ cao: Giảm năng lượng, dễ mệt mỏi 96,4%; mất quan tâm thích thú 89,1% và khí sắc trầm 87,3%.

3.2.6. Các triệu chứng phổ biến của trầm cảm theo ICD – 10

Bảng 3.11: Các triệu chứng phổ biến của trầm cảm theo ICD – 10

Triệu chứng	Số lượng n	%
Giảm tập trung chú ý	56	50,9
Giảm tự trọng tự tin	71	64,5
Ý tưởng bị tội	17	15,5
Bi quan về tương lai	84	76,4
Ý tưởng hoặc hành vi tự sát	11	10
Rối loạn giấc ngủ	103	93,6
Ăn ít ngon miệng	88	80

Nhận xét:

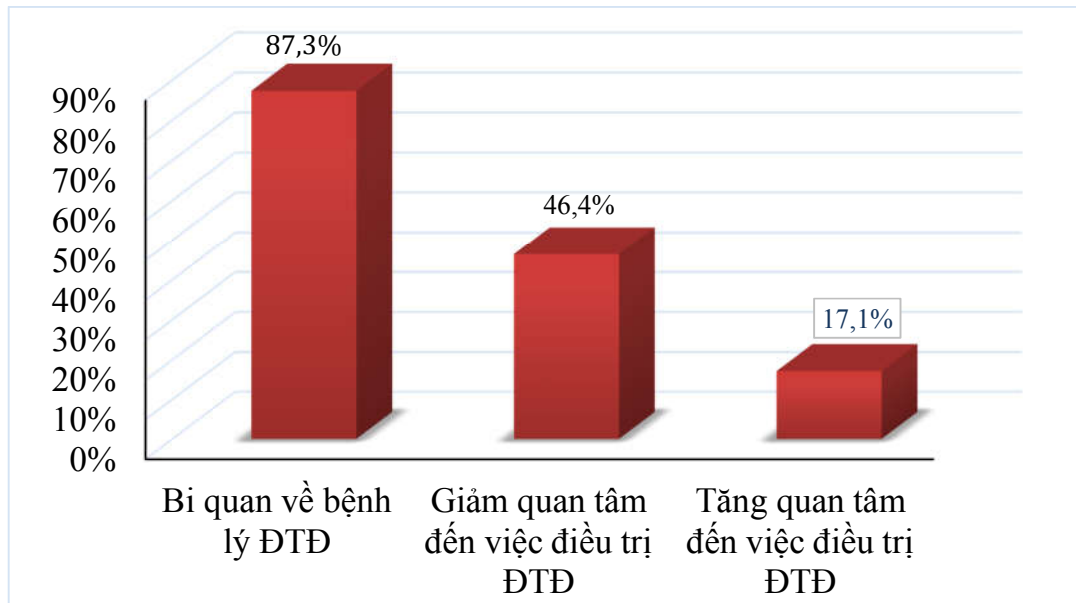
Rối loạn giấc ngủ gặp ở hầu hết các BN với 93,6%; tiếp sau là triệu chứng ăn ít ngon miệng với 80%.

Bi quan về tương lai chiếm một tỷ lệ khá cao với 76,5%

Giảm tập trung chú ý và giảm tự trọng tự tin cũng khá thường gặp với tỷ lệ lần lượt là 50,9% và 64,5%.

Tuy nhiên ý tưởng bị tội và ý tưởng hoặc hành vi tự sát lại hiếm gặp với tỷ lệ tương ứng là 15,5% và 10%.

3.2.7. Các triệu chứng cảm xúc liên quan đến bệnh lý ĐTD (N = 110 BN)



Biểu đồ 3.7: Các triệu chứng cảm xúc liên quan đến bệnh lý ĐTD

Nhận xét:

Phần lớn các BN (96 người) đều bi quan về bệnh lý ĐTD với tỷ lệ 87,3%; 51 người giảm quan tâm đến việc điều trị ĐTD chiếm 46,4%; 19 người tăng quan tâm đến việc điều trị ĐTD chiếm tỷ lệ 17,1%.

3.2.8. Các triệu chứng cơ thể của trầm cảm theo ICD – 10

Bảng 3.12: Các triệu chứng cơ thể của trầm cảm theo ICD – 10

Triệu chứng	Số lượng	
	n	%
Sụt cân	39	35,5
Thức giấc sớm hơn ít nhất 2 giờ	57	51,8
Giảm hoặc không sinh hoạt tình dục	104	94,5
Mệt tăng vào buổi sáng	57	51,8

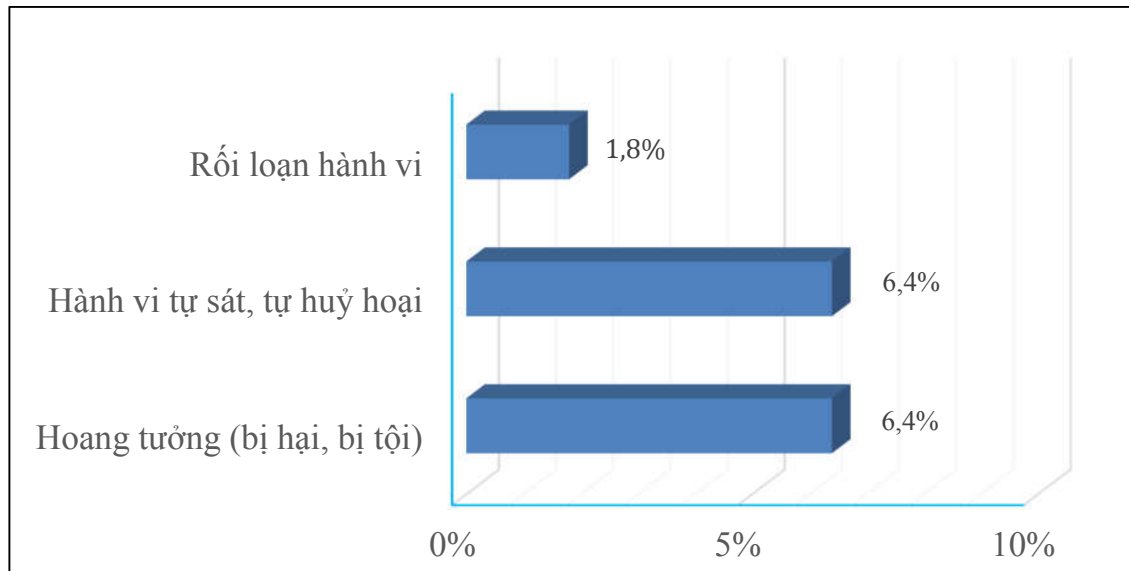
Nhận xét:

Giảm hoặc không sinh hoạt tình dục gặp ở gần hết các BN với 94,5%.

Thức dậy sớm ít nhất 2 giờ và mệt tăng vào buổi sáng đều gặp ở nhiều BN với tỷ lệ 51,8%.

Sụt cân chỉ gặp ở 35,5%.

3.2.9. Đặc điểm các triệu chứng loạn thần (N = 110 BN)



Biểu đồ 3.8: Các triệu chứng loạn thần

Nhận xét: Rất ít BN có hoang tưởng bao gồm hoang tưởng bị hại và hoang tưởng bị tội với tỷ lệ 6,4% hay có hành vi tự sát, tự huỷ hoại chiếm 6,4% tổng số BN trầm cảm.

Chỉ có 1,8% số BN trầm cảm có rối loạn hành vi.

3.2.10. Tỷ lệ lo âu phối hợp với trầm cảm

Bảng 3.13: Tỷ lệ lo âu phối hợp

Tiêu chuẩn	Số lượng		%
	Có	n	
Lâm sàng	Có	48	43,6
	Không	62	56,4
Thang Zung	≥ 40	69	62,7
	< 40	41	37,3

Nhận xét: Trên lâm sàng, có 48 BN chiếm 43,6% có biểu hiện lo âu. Trong khi đó, dựa vào sự tự đánh giá trên trắc nghiệm tâm lý, rất nhiều BN có chỉ số thang điểm Zung từ 40 điểm trở lên với 69 BN, chiếm 62,7%, chỉ có 41 BN tương ứng với 37,3% có chỉ số thang đánh giá lo âu này dưới 40 điểm.

3.2.11. Các triệu chứng cơ thể của lo âu

Bảng 3.14: Các triệu chứng cơ thể của lo âu

Triệu chứng		Số lượng	n	%
Đau			44	40
Rối loạn thần kinh thực vật	Bốc hoả		21	19,1
	Chóng mặt		33	30
	Ra mồ hôi		24	21,8
	Tê bì		28	25,5
Hệ tiêu hoá	Buồn nôn, nôn		31	28,2
	Đầy bụng, khó tiêu		31	28,2
	Cảm giác nóng rát bụng		28	25,5
Hệ tim mạch	Hồi hộp, đánh trống ngực		28	25,5
	Mạch nhanh		29	26,4

Nhận xét:

Đau khá thường gặp với 44 BN, chiếm 40%.

Các triệu chứng cơ thể khác cũng hay gặp là chóng mặt (30%); buồn nôn, nôn (28,2%), đầy bụng, khó tiêu (28,2%); mạch nhanh (26,4%).

3.2.12. Đặc điểm các triệu chứng đau

Bảng 3.15: Đặc điểm các triệu chứng đau

Đặc điểm	Số lượng		
	n	%	
Vị trí	Đau khu trú	19	43,2
	Đau lan toả	25	57,8
Tính chất xuất hiện	Đột ngột	10	22,7
	Từ từ	34	77,3
Đặc điểm đau	Đau bỏng buốt	5	11,4
	Đau đè nặng	10	22,7
	Đau âm ỉ	29	65,9
Mức độ đau	Nhẹ	13	29,5
	Vừa	24	54,6
	Nặng	7	15,9
Có tính chất di chuyển		22	50,0
Xuất hiện liên quan SCTL		17	38,6
Không hoặc ít áp ứng với thuốc giảm đau		28	63,6

Nhận xét:

- Vị trí đau thường là đau lan toả (57,8%), đau khu trú ít gặp hơn (43,2%)
- Đau thường xuất hiện từ từ (77,3%)
- BN thường cảm thấy đau âm ỉ (65,9%), ít khi gặp đau bỏng buốt (11,4%)
- Mức độ đau thường gặp là vừa (54,6%) và nhẹ (29,5%)
- 50% các trường hợp đau có tính chất di chuyển, 38,6% đau xuất hiện liên quan với SCTL và 63,6% không hoặc ít đáp ứng với thuốc giảm đau.

3.2.13. Đặc điểm thời gian biểu hiện trầm cảm

Bảng 3.16: Thời gian biểu hiện trầm cảm

Thời gian	Số lượng	
	n	%
< 6 tháng	78	70,9
6 – 12 tháng	24	21,8
> 12 tháng	8	7,3
Tổng số	110	100
Trung bình (tháng)	5,1 ± 7,1	

Nhận xét: Thời gian biểu hiện trầm cảm hay gặp nhất là từ dưới 6 tháng với 78 người (70,9%), 24 người có thời gian mắc trầm cảm từ 6 – 12 tháng (21,8%), chỉ có 8 người mắc bệnh trên 12 tháng (7,3%), Thời gian mắc trầm cảm trung bình là 5,1 ± 7,1 tháng; ngắn nhất là 2 tuần và dài nhất là 36 tháng.

3.2.14. Đặc điểm tiền sử mắc trầm cảm

Bảng 3.17: Tiền sử mắc trầm cảm

Đặc điểm	Số lượng		
	n	%	
Tiền sử mắc	Có	44	40
	Không	66	60
Khám CK tâm thần	Có	20	45,4
	Không	24	54,6
Phương pháp điều trị	Thuốc chống trầm cảm	19	43,2
	Liệu pháp khác	7	15,9
	Không điều trị	18	40,9

Nhận xét: 40% các BN trầm cảm có tiền sử mắc trầm cảm, trong đó 54,6% không khám chuyên khoa tâm thần và 40,9% không được điều trị.

3.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN VỚI TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

3.3.1. Mối liên quan giữa các yếu tố nhân khẩu học với trầm cảm

Bảng 3.18: Mối liên quan giữa các yếu tố nhân khẩu học với trầm cảm

Yếu tố		Mức độ	Không trầm cảm		Trầm cảm		P
			n	%	n	%	
Tuổi hiện tại	> 55		98	59,8	66	40,2	>0,05
	≤ 55		39	46,9	44	53,1	
Giới	Nam		58	66,7	29	33,3	0,013
	Nữ		79	49,4	81	50,6	
Trình độ học vấn	≤ THCS		79	64,8	43	35,2	0,004
	≥ THPT		58	46,4	67	53,6	
Tình trạng hôn nhân	Độc thân		29	56,9	22	43,1	> 0,05
	Kết hôn		108	55,1	88	44,9	
Nơi ở	Nông thôn		84	61,8	52	38,2	0,038
	Thành thị		53	47,7	58	52,3	

Nhận xét:

- Số BN từ 55 tuổi trở xuống mắc trầm cảm chiếm 53,1% cao hơn số BN không mắc trầm cảm (46,9%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.
- Giới nữ mắc trầm cảm gồm 81 người chiếm 50,6% cao hơn giới nữ không mắc trầm cảm (29 người chiếm 49,4%) có ý nghĩa với $p = 0,013$.
- Trong số các BN có TĐHV từ THPT trở lên, số người mắc trầm cảm với tỷ lệ 53,6% cao hơn đáng kể so với số người không mắc trầm cảm với $p = 0,004$.
- Tỷ lệ trầm cảm trong nhóm BN độc thân chiếm 43,1% không có sự khác biệt so với tỷ lệ không trầm cảm (56,9%) ở nhóm BN này.
- Nhóm BN ở thành thị bị trầm cảm (chiếm 52,3%) cao hơn số BN không bị trầm cảm (47,7%) có ý nghĩa với $p = 0,038$.

3.3.2. Mối liên quan giữa bệnh cơ thể đã mắc trong tiền sử với trầm cảm

Bảng 3.19: Mối liên quan giữa bệnh cơ thể đã mắc trong tiền sử với trầm cảm

Bệnh cơ thể đã từng mắc	Mức độ		Trầm cảm		P
	Không trầm cảm		n	%	
	n	%	n	%	
Có mắc	109	64,1	61	35,9	< 0,001
Không mắc	28	36,4	49	63,6	

Nhận xét: Số BN không mắc bệnh cơ thể trong tiền sử bị trầm cảm bao gồm 49 người, chiếm 63,6%; trong khi tỷ lệ không bị trầm cảm ở nhóm các BN này là 36,4%, sự khác biệt này có ý nghĩa với $p < 0,001$.

3.3.3. Mối liên quan giữa các loại biến chứng với trầm cảm

Bảng 3.20: Mối liên quan giữa các loại biến chứng với trầm cảm

Loại biến chứng	Mức độ		Trầm cảm		P	
	Không		n	%		
	Không	%	n	%		
Biến chứng tăng huyết áp	Không	108	53,5	94	46,5	> 0,05
	Có	29	64,4	16	35,6	
Biến chứng thận	Không	123	55,9	97	44,1	> 0,05
	Có	14	51,9	13	48,1	
Biến chứng võng mạc	Không	103	55,4	83	44,6	> 0,05
	Có	34	55,7	27	44,3	
Biến chứng thần kinh	Không	120	54,5	100	45,5	> 0,05
	Có	17	62,9	10	37,1	

Nhận xét:

- Tỷ lệ BN trầm cảm ở nhóm có biến chứng tăng huyết áp 35,6% và tỷ lệ BN không trầm cảm ở nhóm này là 64,4%.
 - Tổng số người mắc biến chứng thận là 27 trong đó 13 người chiếm 48,1% mắc trầm cảm và 14 người chiếm 51,9% không mắc trầm cảm.
 - Trong số các BN có biến chứng võng mạc, số người trầm cảm là 27 người, chiếm 44,3% và số người không trầm cảm là 34 người chiếm 55,7%.
 - Biến chứng thần kinh gặp ở 27 BN, trong đó 10 người tương đương với 37,1% có biểu hiện trầm cảm và 17 người tương đương với 62,9% ở không trầm cảm.
- Tất cả sự khác biệt trên đều không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.4. Mối liên quan giữa thời gian mắc ĐTD với trầm cảm*Bảng 3.21: Mối liên quan giữa thời gian mắc ĐTD với trầm cảm*

Thời gian mắc ĐTD	Mức độ		Trầm cảm		P
	Không trầm cảm				
	n	%	n	%	
> 3 năm	96	67,1	47	32,9	< 0,001
≤ 3 năm	41	39,4	63	60,6	

Nhận xét: Trầm cảm chiếm tỷ lệ cao ở các BN có thời gian mắc ĐTD không quá 3 năm chiếm 60,6% cao hơn đáng kể so với tỷ lệ không trầm cảm ở nhóm BN này với $p < 0,001$.

3.3.5. Mối liên quan giữa BMI với trầm cảm

Bảng 3.22: Mối liên quan giữa BMI với trầm cảm

BMI \ Mức độ	Không trầm cảm		Trầm cảm		P
	n	%	n	%	
< 23 kg/m ²	80	54,1	68	45,9	> 0,05
≥ 23 kg/m ²	57	57,6	42	42,4	

Nhận xét:

Trong số các BN có BMI ≥ 23 kg/m², số người trầm cảm bao gồm 42 người chiếm 42,4% và số người không trầm cảm bao gồm 57 người chiếm 57,6%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.6. Mối liên quan giữa HbA1C với trầm cảm

Bảng 3.23: Mối liên quan giữa HbA1C với trầm cảm

HbA1c \ Mức độ trầm cảm	Không trầm cảm		Trầm cảm		P
	n	%	n	%	
< 7 %	14	21,9	50	78,1	0,03
≥ 7 %	123	67,2	60	32,8	

Nhận xét: Số BN có chỉ số HbA1C ≥ 7% mắc trầm cảm là 60 người tương đương 32,8% thấp hơn đáng kể so với số người không trầm cảm gồm 123 người chiếm 67,2% với $p = 0,03$.

3.3.7. Mối liên quan giữa các yếu tố nhân khẩu học với trầm cảm trong phân tích hồi quy đa biến

Bảng 3.24: Mối liên quan giữa các yếu tố nhân khẩu học với trầm cảm trong phân tích hồi quy đa biến

Yếu tố		OR	P	95% CI
Tuổi	> 55	Nhóm so sánh		
	≤ 55	1,76	> 0,05	0,99 – 3,13
Giới	Nam	Nhóm so sánh		
	Nữ	2,55	0,002	1,41 – 4,64
Trình độ học vấn	≤ THCS	Nhóm so sánh		
	≥ THPT	2,31	0,003	1,32 – 4,03
Tình trạng hôn nhân	Kết hôn	Nhóm so sánh		
	Độc thân	0,94	> 0,05	0,48 – 1,84
Nơi ở	Nông thôn	Nhóm so sánh		
	Thành thị	1,49	> 0,05	0,87 – 2,58

Nhận xét:

Nhóm tuổi ≤ 55 có khả năng mắc trầm cảm cao hơn nhóm tuổi > 55 nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Giới nữ có khả năng mắc trầm cảm cao hơn 2,55 lần giới nam với $p = 0,002$; 95%CI: 1,41 – 4,64.

Trình độ học vấn từ cấp 3 trở lên có nguy cơ mắc trầm cảm cao hơn trình độ văn hoá từ cấp 2 trở xuống với $OR = 2,31$; $p = 0,003$; 95%CI: 1,32 – 4,03.

Tình trạng hôn nhân và nơi ở không có liên quan với trầm cảm với $p > 0,05$.

3.3.8. Mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng của đái tháo đường với trầm cảm trong phân tích hồi quy đa biến

Bảng 3.25: Mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng của ĐTD với trầm cảm trong phân tích hồi quy đa biến

Yếu tố		OR	P	95% CI
Bệnh cơ thể đã mắc	Có	Nhóm so sánh		
	Không	4,83	< 0,001	2,35 – 9,92
Thời gian mắc ĐTD	> 3 năm	Nhóm so sánh		
	≤ 3 năm	4,21	< 0,001	2,11 – 8,37
BMI	< 23 kg/m ²	Nhóm so sánh		
	≥ 23 kg/m ²	0,81	> 0,05	0,44 – 1,51
HbA1C	< 7 %	Nhóm so sánh		
	≥ 7 %	0,90	> 0,05	0,41 – 1,2
Biến chứng tăng huyết áp	Không	Nhóm so sánh		
	Có	1,5	> 0,05	0,62 – 3,69
Biến chứng võng mạc	Không	Nhóm so sánh		
	Có	2,92	0,011	1,28 – 6,67
Biến chứng thận	Không	Nhóm so sánh		
	Có	1,54	> 0,05	0,52 – 4,55
Biến chứng thần kinh	Không	Nhóm so sánh		
	Có	1,18	> 0,05	0,43 – 3,26

Nhận xét: Các BN không mắc các bệnh cơ thể có nguy cơ mắc trầm cảm cao hơn các BN có mắc 4,83 lần với $p < 0,001$; 95%CI: 2,35 – 9,92.

Các BN mới mắc ĐTD ≤ 3 năm có khả năng mắc trầm cảm cao hơn 4,21 lần so với các BN mắc ĐTD trên 3 năm với $p < 0,001$; 95%CI: 2,11 – 8,37.

BMI và HbA1C không có liên quan với trầm cảm với $p > 0,05$.

Trong các biến chứng của ĐTD, chỉ có biến chứng võng mạc có liên quan với trầm cảm với OR = 2,92, $p = 0,011$, 95%CI: 1,28 – 6,67; còn các biến chứng khác bao gồm biến chứng tăng huyết áp, biến chứng thận, biến chứng thần kinh đều có khả năng tăng nguy cơ mắc trầm cảm nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.4. NHẬN XÉT ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

3.4.1. Nhận xét về các thuốc chống trầm cảm và các thuốc hướng thần khác được sử dụng điều trị trầm cảm

3.4.1.1. Các loại thuốc chống trầm cảm được sử dụng trên các bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.26: Các loại thuốc chống trầm cảm được sử dụng trên các BN nghiên cứu

Thuốc chống trầm cảm	Tháng 1 (N = 64)		Tháng 2 (N = 46)		Tháng 3 (N = 43)	
	n (%)	Khoảng liều (mg)	n (%)	Khoảng liều (mg)	n (%)	Khoảng liều (mg)
Sertraline	41 (64,1)	50 – 200	27 (58,7)	50 – 200	23 (53,5)	100 – 200
Fluvoxamine	6 (9,4)	100 – 200	3 (6,5)	100 – 200	3 (7,0)	100 – 200
Paroxetine	1 (1,6)	60	0	0	0	0
Amitriptylin	6 (9,4)	50 – 125	5 (10,9)	50 – 75	4 (9,3)	50 – 75
Mirtazapine	17 (26,6)	15 – 60	12 (26,1)	30 – 45	14 (32,6)	15 – 45
Phối hợp ≥ 2 thuốc	6 (9,4%)		1 (2,2%)		1 (2,3%)	

Nhận xét:

Sertraline là thuốc được lựa chọn sử dụng nhiều nhất với 64,1% trong tháng thứ nhất, 58,7% trong tháng thứ 2 và 53,5% trong tháng thứ 3 với liều thấp nhất trong 3 tháng lần lượt là 50mg, 50mg và 100mg; liều cao nhất là 200mg.

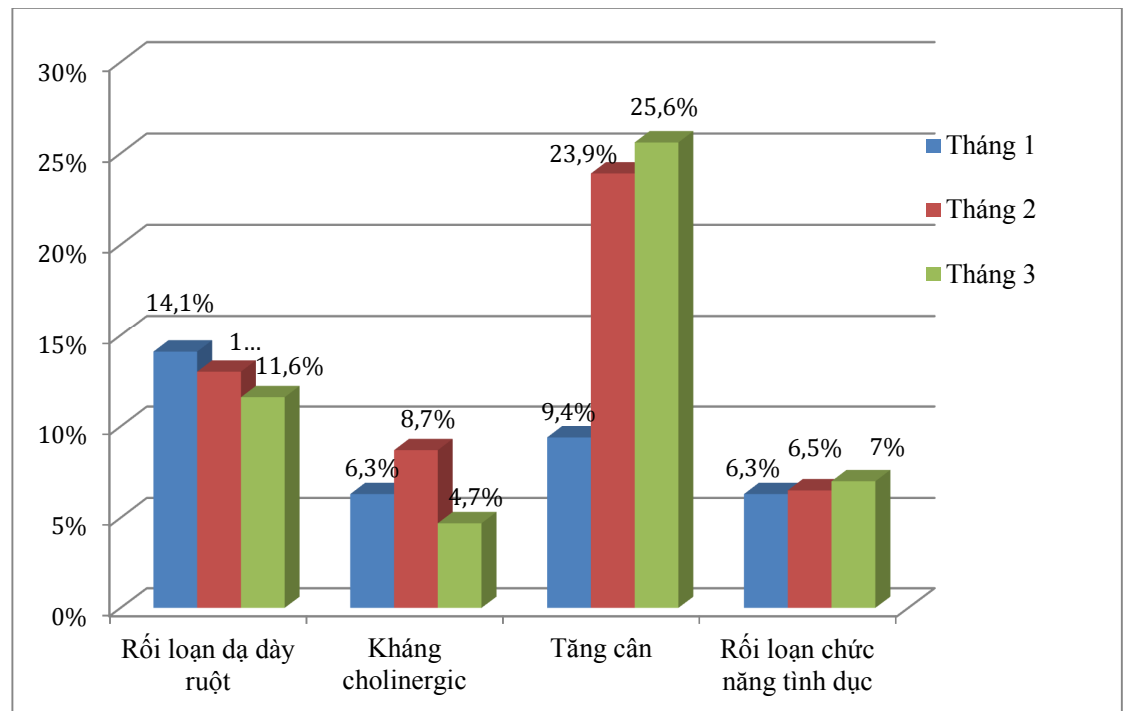
Mirtazapine được chỉ định cho khá nhiều BN: 26,6% trong tháng thứ 1 với liều từ 15 – 60 mg/ngày, 26,1 % tháng thứ 2 với liều từ 30 – 45 mg và 32,6% trong tháng thứ 3 với liều từ 15 – 45 mg.

Số BN uống amitriptyline trong 3 tháng lần lượt là 9,4%; 10,9% và 9,3%.

Fluvoxamine được sử dụng ở một số BN: 9,4% trong tháng thứ 1, 6,5% trong tháng thứ 2 và 7% trong tháng thứ 3.

Chỉ có 1,6% số BN được chỉ định dùng paroxetine ở tháng thứ 1 với liều 60mg.

3.4.1.2. Các tác dụng không mong muốn liên quan với các thuốc chống trầm cảm



Biểu đồ 3.9: Các tác dụng không mong muốn liên quan với các thuốc chống trầm cảm

Nhận xét:

Trong tháng điều trị thứ nhất (N = 64 BN): hay gặp nhất là các rối loạn dạ dày ruột với 14,1%; sau đó là tăng cân với 9,4%; ít gặp hơn là kháng cholinergic và rối loạn chức năng tình dục cùng với 6,3%.

Trong tháng điều trị thứ 2 (N = 46 BN): tăng cân gặp nhiều nhất (23,9%); rồi đến rối loạn dạ dày ruột (13%); kháng cholinergic (8,7%).

Trong tháng điều trị thứ 3 (N = 43 BN): phổ biến nhất vẫn là tăng cân (25,6%); rối loạn dạ dày ruột (11,6%) và rối loạn chức năng tình dục (7,0%).

3.4.1.3. Các thuốc hướng thần khác được sử dụng

Bảng 3.27: Các thuốc hướng thần khác được sử dụng

Thuốc hướng thần khác	Tháng 1 (N = 64)		Tháng 2 (N = 46)		Tháng 3 (N = 43)	
	n (%)	Khoảng liều (mg)	n (%)	Khoảng liều (mg)	n (%)	Khoảng liều (mg)
Quetiapine	41 (64,1)	50 – 600	31 (67,4)	50 – 600	26 (60,5)	50 – 600
Olanzapine	3 (4,7)	5 – 20	3 (6,5)	5 - 10	1 (2,3)	10
Risperidone	4 (6,3)	1 – 2	2 (4,3)	1 – 2	1 (2,3)	4
Sulpiride	7 (10,9)	100 – 200	2 (4,3)	100	2 (4,5)	50 – 100
Haloperidol	4 (6,3)	5 – 10	0	0	0	0
Diazepam	31 (48,4)	5 – 20	2 (4,3)	5 – 10	1 (2,3)	5
Depakine	1 (1,6)	5	0	0	0	0

Nhận xét:

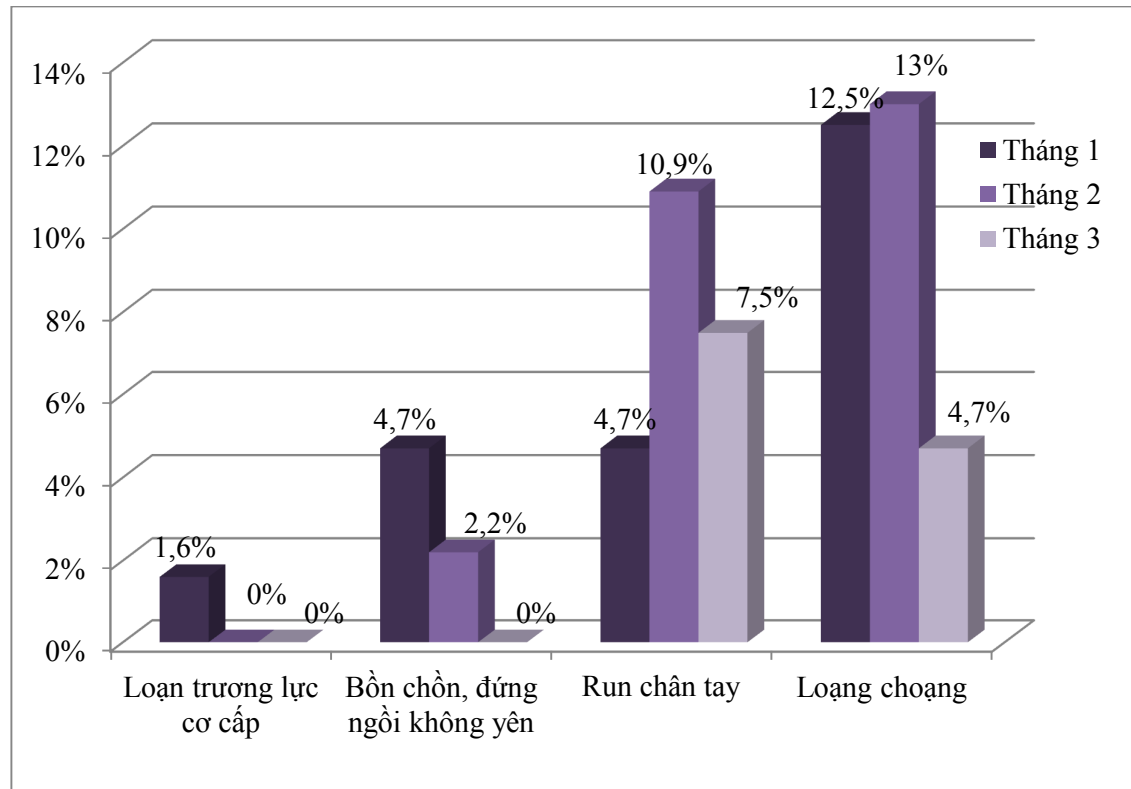
Quetiapine là an thần kinh được sử dụng nhiều nhất gồm 64,1% số BN dùng trong tháng thứ nhất; 67,4% số BN dùng trong tháng thứ 2 và 60,5% số BN dùng trong tháng thứ 3 đều với liều từ 50 – 600mg/ngày.

Các an thần kinh khác được dùng ở một số BN chủ yếu trong tháng đầu tiên: sulpiride (11,5%); risperidone (6,3%); olanzapine (4,7%).

Diazepam là thuốc giải lo âu được dùng ở gần một nửa số BN trong tháng thứ 1 (48,4%), nhưng được giảm đi gần hết trong 2 tháng tiếp theo (4,3% ở tháng thứ 2 và 2,3% ở tháng thứ 3).

Haloperidol và depakine chỉ được dùng cho rất ít BN (6,3% và 1,6%) và chỉ ở tháng thứ 1 của quá trình theo dõi điều trị.

3.4.1.4. Các tác dụng không mong muốn liên quan với các thuốc hướng thần khác



Biểu đồ 3.10: Các tác dụng không mong muốn liên quan với các thuốc hướng thần khác

Nhận xét:

Theo dõi 64 BN trong tháng thứ 1, 46 BN trong tháng thứ 2 và 43 BN trong tháng thứ 3, nhận thấy:

Loạn trương lực cơ cấp rất hiếm gặp với chỉ 1,6% số BN trong tháng thứ 1, không gặp ở 2 tháng tiếp sau đó.

Bồn chồn, đứng ngồi không yên cũng gặp rất ít với 4,7% ở tháng thứ 1 và 2,2% ở tháng thứ 2, không gặp ở tháng thứ 3.

Run chân tay gặp ở 10,9% số BN điều trị tháng thứ 2, 7,5% số BN điều trị tháng thứ 3.

Loạng choạng gặp nhiều ở tháng thứ nhất (12,5%) và tháng thứ 2 (13%) và giảm đi ở tháng thứ 3 (4,7%).

3.4.2. Đánh giá hiệu quả điều trị

3.4.2.1. Diễn biến của các triệu chứng cảm xúc sau điều trị

Bảng 3.28: Diễn biến của các triệu chứng cảm xúc sau điều trị

Triệu chứng	Sau 1 tháng (N = 64)			Sau 2 tháng (N = 46)			Sau 3 tháng (N = 43)		
	Không đỡ (%)	Đỡ 1 phần (%)	Đỡ hoàn toàn (%)	Không đỡ (%)	Đỡ 1 phần (%)	Đỡ hoàn toàn (%)	Không đỡ (%)	Đỡ 1 phần (%)	Đỡ hoàn toàn (%)
Khí sắc giảm	4,8	82,0	13,2	6,5	50	43,5	4,5	22,7	72,8
Giảm quan tâm thích thú	19	69,8	11,2	8,9	64,4	26,7	4,7	39,5	55,8
Lo âu	13,1	47,8	39,1	11,2	22,2	66,7	5,9	11,8	82,3

Nhận xét:

- Khí sắc giảm: Sau 1 tháng điều trị, có tới 82% đỡ một phần; sau 2 tháng điều trị, tỷ lệ đỡ một phần là 50% và đỡ hoàn toàn là 43,5%; sau 3 tháng điều trị tỷ lệ đỡ một phần là 22,7% và đỡ hoàn toàn đạt 72,8%.

- Giảm quan tâm thích thú: Tỷ lệ đỡ (bao gồm đỡ 1 phần và đỡ hoàn toàn) sau 1 tháng điều trị, sau 2 tháng điều trị và sau 3 tháng điều trị so với trước điều trị lần lượt là 81% (69,8% và 11,2%); 91,1% (64,4% và 26,7%) và 95,3% (39,5% và 55,8%).

- Sự thuyên giảm của lo âu sau điều trị so với trước điều trị cũng khá cao (Chỉ có 13,1% không đỡ sau 1 tháng điều trị, 11,2% không đỡ sau 2 tháng điều trị và 5,9% không đỡ sau 3 tháng điều trị so với thời điểm ban đầu).

3.4.2.2. Diễn biến của các triệu chứng tư duy sau điều trị

Bảng 3.29: Diễn biến của các triệu chứng tư duy sau điều trị

Triệu chứng	Sau 1 tháng (N = 64)			Sau 2 tháng (N = 46)			Sau 3 tháng (N = 43)		
	Không đỡ (%)	Đỡ 1 phần (%)	Đỡ hoàn toàn (%)	Không đỡ (%)	Đỡ 1 phần (%)	Đỡ hoàn toàn (%)	Không đỡ (%)	Đỡ 1 phần (%)	Đỡ hoàn toàn (%)
Giảm tự trọng, tự tin	15,9	61,4	22,7	6,5	45,2	48,3	3,4	20,7	75,9
Ý tưởng tự ti	12,5	43,7	43,8	10	10	80	5,9	5,9	88,2
Ý tưởng hành vi tự sát	11,1	22,2	66,7	20	0	80	16,6	16,7	66,7
Hoang tưởng	0	57,1	42,9	0	0	100	0	0	100

Nhận xét:

Giảm tự trọng, tự tin: Số BN đỡ khá cao với tỷ lệ trong nhóm điều trị 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng lần lượt là 84,1%; 93,5% và 96,6% trong đó đỡ hoàn toàn lần lượt là 22,7%; 48,3% và 75,9%.

Ý tưởng tự ti: Sau 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng điều trị, chỉ còn 12,5%; 10% và 5,9% số BN không thuyên giảm so với thời điểm đánh giá ban đầu.

Ý tưởng, hành vi tự sát: Sự cải thiện cũng được thấy rõ sau điều trị với tỷ lệ thuyên giảm hoàn toàn trong nhóm các BN điều trị 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng lần lượt là 66,7%; 80% và 66,7%.

Hoang tưởng: 100% các BN không còn hoang tưởng trong nhóm điều trị 2 tháng và nhóm điều trị 3 tháng.

3.4.2.3. Diễn biến của các triệu chứng hoạt động sau điều trị

Bảng 3.30: Diễn biến của các triệu chứng hoạt động sau điều trị

Triệu chứng	Sau 1 tháng (N = 64)			Sau 2 tháng (N = 46)			Sau 3 tháng (N = 43)		
	Không đỡ (%)	Đỡ 1 phần (%)	Đỡ hoàn toàn (%)	Không đỡ (%)	Đỡ 1 phần (%)	Đỡ hoàn toàn (%)	Không đỡ (%)	Đỡ 1 phần (%)	Đỡ hoàn toàn (%)
Vận động chậm chạp	14,3	73,2	12,5	7,5	40	52,5	5,4	16,2	78,4
Kích thích vật vã	0	66,7	33,3	0	0	100	0	0	100
Giảm khả năng lao động	37,7	59	3,3	13,3	66,7	20	7,1	61,9	31
Mệt mỏi	25,4	66,7	7,9	11,1	60	28,9	4,7	46,5	48,8
RL giấc ngủ	9,7	59,7	30,6	8,9	46,7	44,4	2,4	40,5	57,1
RL ăn uống	16,4	57,4	26,2	9,1	45,5	45,5	2,4	26,8	70,7
RL chức năng tinh dục	85,2	13,2	1,6	70,5	27,2	2,3	63,4	34,1	2,5

Nhận xét:

Triệu chứng kích thích vật vã thuyên giảm tốt sau điều trị với 100% đỡ hoàn toàn trong nhóm điều trị 2 tháng và 3 tháng.

Các triệu chứng vận động chậm chạp, có tỷ lệ đỡ khá cao sau điều trị 1 tháng là 85,7%, sau điều trị 2 tháng là 92,5% và sau 3 tháng là 94,6% trong đó đỡ hoàn toàn lần lượt là 12,5%; 52,5% và 78,4% so trước điều trị. Rối loạn ăn uống cũng thu được kết quả tương tự. Các triệu chứng giảm khả năng lao động, mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ cũng thuyên giảm nhiều nhưng tỷ lệ thuyên giảm hoàn toàn không cao (đỡ hoàn toàn sau 3 tháng lần lượt là 31%; 48,8% và 57,1%).

Rối loạn chức năng tinh dục không cải thiện nhiều sau điều trị với tỷ lệ đỡ và đỡ hoàn toàn sau 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng lần lượt là 14,8% và 1,6%; 29,5% và 2,3%; 36,6% và 2,5%

3.4.2.4. Diễn biến của các triệu chứng cơ thể của lo âu sau điều trị

Bảng 3.31: Diễn biến của các triệu chứng cơ thể của lo âu sau điều trị

Triệu chứng	Sau 1 tháng (N = 64)			Sau 2 tháng (N = 46)			Sau 3 tháng (N = 43)		
	Không đỡ (%)	Đỡ 1 phần (%)	Đỡ hoàn toàn (%)	Không đỡ (%)	Đỡ 1 phần (%)	Đỡ hoàn toàn (%)	Không đỡ (%)	Đỡ 1 phần (%)	Đỡ hoàn toàn (%)
Đau	21,1	73,6	5,3	6,7	60,0	33,3	0	43,8	56,2
Chóng mặt	26,7	53,3	20,0	18,2	45,5	36,3	9,0	45,5	45,5
Bốc hoả	11,2	44,4	44,4	0	44,4	55,6	0	25,0	75,0
Vã mồ hôi	5,9	58,8	35,3	0	35,7	64,3	0	0	100
Tê bì	18,2	54,5	27,3	11,1	33,3	55,6	28,6	14,3	57,1
Nóng rát vùng bụng	15,4	53,8	30,8	10,0	40,0	50,0	0	27,3	72,7
Buồn nôn, nôn	11,1	66,7	22,2	0	44,4	55,6	11,1	33,3	55,6
Đầy bụng khó tiêu	12,5	62,5	25,0	0	46,2	53,8	0	25,0	75,0
Hội hộp trống ngực	0	33,3	66,7	0	40,0	60,0	0	11,1	88,9
Mạch nhanh	0	61,5	38,5	0	33,3	66,7	0	18,2	81,8

Nhận xét:

Sau 1 tháng điều trị, các triệu chứng cơ thể có sự thuyên giảm đáng kể với tỷ lệ không đỡ của hội hộp trống ngực và mạch nhanh là 0%, vã mồ hôi và buồn nôn, nôn chỉ còn 5,9% và 11,1%.

Sau 2 tháng điều trị, 100% các BN có biểu hiện bốc hoả, vã mồ hôi, buồn nôn, nôn, đầy bụng khó tiêu, hội hộp trống ngực và mạch nhanh đều có sự cải thiện 1 phần hoặc hoàn toàn.

Sau 3 tháng điều trị, các triệu chứng đạt được 100% thuyên giảm 1 phần hoặc hoàn toàn bao gồm đau, bốc hoả, vã mồ hôi, nóng rát vùng bụng, đầy bụng khó tiêu, hội hộp trống ngực và mạch nhanh.

3.4.2.5. Đánh giá cải thiện điểm số thang Beck sau điều trị

Bảng 3.32: Cải thiện điểm số thang Beck sau điều trị

Thời điểm		Chỉ số thang điểm Beck trung bình	P
1 tháng (N = 64)	Trước điều trị	27,0 ± 1,2	< 0,001
	Sau điều trị	18,3 ± 1,1	
2 tháng (N = 46)	Trước điều trị	27,3 ± 1,4	< 0,001
	Sau điều trị	17,3 ± 1,7	
3 tháng (N = 43)	Trước điều trị	26,5 ± 1,4	< 0,001
	Sau điều trị	12,8 ± 1,3	

Nhận xét:

Trong nhóm các BN điều trị 1 tháng, điểm số thang điểm Beck trung bình sau điều trị là 18,3 ± 1,1 giảm rõ rệt so với trước điều trị là 27,0 ± 1,2 với $p < 0,001$.

Sự thuyên giảm có ý nghĩa cũng được nhận thấy ở nhóm điều trị 2 tháng và 3 tháng đều với $p < 0,001$.

3.4.2.5. Đánh giá cải thiện điểm số thang Zung

Bảng 3.33: Cải thiện điểm số thang Zung sau điều trị

Thời điểm		Chỉ số thang điểm Zung trung bình	P
1 tháng (N = 64)	Trước điều trị	43,9 ± 0,9	< 0,001
	Sau điều trị	39,1 ± 0,9	
2 tháng (N = 46)	Trước điều trị	43,8 ± 1,2	< 0,001
	Sau điều trị	39,0 ± 1,3	
3 tháng (N = 43)	Trước điều trị	44,1 ± 1,2	< 0,001
	Sau điều trị	35,5 ± 1,3	

Nhận xét:

Sau 1 tháng điều trị, chỉ số thang Zung trung bình của nhóm BN nghiên cứu là 39,1 ± 0,9 thấp hơn đáng kể so với chỉ số này trước điều trị là 43,9 ± 0,9 với $p < 0,001$.

Sự khác biệt tương tự cũng được nhận thấy với $p < 0,001$ ở nhóm các BN điều trị sau 2 tháng và 3 tháng.

3.4.2.6. Sự thay đổi tuân thủ chế độ ăn uống đối với bệnh lý ĐTD sau điều trị trầm cảm

Bảng 3.34: Sự thay đổi tuân thủ chế độ ăn uống đối với bệnh lý ĐTD sau điều trị trầm cảm

Thời gian Mức độ	Trước điều trị (%)	Sau 1 tháng (%)	Sau 2 tháng (%)	Sau 3 tháng (%)	P
Không tuân thủ	15,9	3,3	6,5	4,8	> 0,05
Tuân thủ một phần	49,3	44,3	39,1	42,9	
Tuân thủ hoàn toàn	34,8	52,4	54,4	52,3	
Tổng	100	100	100	100	

Nhận xét: Tỷ lệ BN trong nhóm nghiên cứu tuân thủ hoàn toàn chế độ ăn ĐTD trước điều trị là 34,8%; sau 1 tháng là 52,4%; sau 2 tháng là 54,4% và sau 3 tháng là 52,3%. Các kết quả này không có sự khác biệt có ý nghĩa với $p > 0,05$.

3.4.2.7. Sự thay đổi tuân thủ chế độ tập luyện đối với bệnh lý ĐTD sau điều trị

Bảng 3.35: Sự thay đổi tuân thủ chế độ tập luyện đối với bệnh lý ĐTD sau điều trị

Thời gian Mức độ	Trước điều trị (%)	Sau 1 tháng (%)	Sau 2 tháng (%)	Sau 3 tháng (%)	P
Không tuân thủ	26,5	14,8	6,5	2,4	< 0,001
Tuân thủ một phần	58,8	57,4	56,5	47,6	
Tuân thủ hoàn toàn	14,7	27,8	37	50	
Tổng	100	100	100	100	

Nhận xét: Số BN tuân thủ hoàn toàn chế độ tập luyện tăng từ 14,7% trước điều trị lên 27,8% sau 1 tháng, 37% sau 2 tháng và 50% sau 3 tháng với $p < 0,001$.

3.4.2.8. Sự thay đổi tuân thủ sử dụng thuốc đối với bệnh lý ĐTĐ sau điều trị trầm cảm

Bảng 3.36: Sự thay đổi tuân thủ sử dụng thuốc đối với bệnh lý ĐTĐ sau điều trị trầm cảm

Thời gian Mức độ	Trước điều trị (%)	Sau 1 tháng (%)	Sau 2 tháng (%)	Sau 3 tháng (%)	P
Không tuân thủ	10,3	9,8	10,8	13,9	0,003
Tuân thủ một phần	19,1	3,3	2,2	4,7	
Tuân thủ hoàn toàn	70,6	86,9	87	81,4	
Tổng	100	100	100	100	

Nhận xét: Tỷ lệ tuân thủ hoàn toàn chỉ định thuốc điều trị ĐTĐ sau 1 tháng là 86,9%; sau 2 tháng là 87%; sau 3 tháng là 81,4% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị (70,6%) với $p = 0,003$.

3.4.2.9. Nhận xét sự thay đổi BMI sau điều trị trầm cảm

Bảng 3.37: Sự thay đổi BMI sau điều trị trầm cảm

Thời điểm		Chỉ số BMI trung bình (kg/m ²)	P
1 tháng (N = 64)	Trước điều trị	22,2 ± 0,3	> 0,05
	Sau điều trị	22,4 ± 0,3	
2 tháng (N = 46)	Trước điều trị	22,2 ± 0,4	> 0,05
	Sau điều trị	22,3 ± 0,6	
3 tháng (N = 43)	Trước điều trị	22,2 ± 0,4	< 0,001
	Sau điều trị	22,9 ± 0,3	

Nhận xét: Sau 1 tháng điều trị, chỉ số BMI trung bình là 22,4 ± 0,3 kg/m² không khác biệt so với trước điều trị (22,2 ± 0,3 kg/m²). Kết quả ở nhóm điều trị sau 2 tháng cũng cho kết quả tương tự nhưng ở nhóm điều trị 3 tháng, chỉ số BMI trung bình sau điều trị (22,9 ± 0,3 kg/m²) cao hơn trước điều trị (22,2 ± 0,4 kg/m²) với $p < 0,001$.

3.4.2.10. Nhận xét sự thay đổi Glucose lúc đói sau điều trị trầm cảm

Bảng 3.38: Sự thay đổi Glucose lúc đói sau điều trị trầm cảm

Thời điểm		Chỉ số Glucose máu trung bình (mmol/l)	P
1 tháng (N = 64)	Trước điều trị	7,9 ± 0,3	< 0,001
	Sau điều trị	6,6 ± 0,3	
2 tháng (N = 46)	Trước điều trị	7,4 ± 0,3	> 0,05
	Sau điều trị	6,6 ± 0,4	
3 tháng (N = 43)	Trước điều trị	7,5 ± 0,3	> 0,05
	Sau điều trị	6,6 ± 0,4	

Nhận xét: Chỉ số Glucose máu trong nhóm theo dõi điều trị 1 tháng giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; nhưng trong nhóm theo dõi điều trị 2 tháng và 3 tháng thì sự thuyên giảm không có ý nghĩa với $p > 0,05$.

3.4.2.11. Nhận xét sự thay đổi HbA1C sau điều trị trầm cảm

Bảng 3.39: Sự thay đổi HbA1C sau điều trị trầm cảm

Thời điểm	Trước điều trị (N = 43)	Sau 3 tháng (N = 43)
Chỉ số đánh giá HbA1C trung bình (%)	6,9 ± 1,8	6,3 ± 1,1
P	< 0,001	

Nhận xét: Chỉ số HbA1C trung bình của nhóm BN trầm cảm sau 3 tháng điều trị (6,3 ± 1,1%) giảm rõ rệt so với trước điều trị (6,9 ± 1,8%) với $p < 0,001$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về tuổi của nhóm nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các đối tượng chủ yếu là BN trên 40 tuổi chiếm tỷ lệ 96,8%, trong đó nhóm tuổi 51 - 60 chiếm 33,2%; nhóm tuổi 61 - 70 chiếm 32,8%; ít nhất là nhóm tuổi dưới 40 tuổi chỉ chiếm 3,2%. Tuổi hiện tại trung bình của nhóm nghiên cứu là $60,4 \pm 10,5$, thấp nhất là 29 tuổi và cao nhất là 87 tuổi (bảng 3.1).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng gần tương đồng với nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới như nghiên cứu của Ferreira và CS, tuổi trung bình của nhóm BN ĐTĐ tít 2 là $65,1 \pm 5,6$ [106]. Trong một nghiên cứu khác, Joshi và CS cũng nhận thấy nhóm tuổi hay gặp nhất là 51-60 chiếm 34,3%, tiếp theo là nhóm tuổi 61-70 chiếm 32,2% và nhóm tuổi dưới 40 chỉ chiếm tỷ lệ 12,4% [107].

Nghiên cứu của chúng tôi còn nhận thấy nhóm tuổi mắc ĐTĐ nhiều nhất là 51-60 chiếm tỷ lệ 34%, tiếp theo là nhóm tuổi 41-50 chiếm tỷ lệ 28,7%, nhóm tuổi dưới 40 chiếm tỷ lệ 12,2%, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất là nhóm trên 70 tuổi chiếm tỷ lệ 5,7%. Tuổi mắc bệnh ĐTĐ trung bình của nhóm nghiên cứu là $52,2 \pm 10,4$.

Kết quả này cũng phù hợp với dữ liệu thu được từ nghiên cứu của Zghebi, ĐTĐ tít 2 thường khởi phát ở lứa tuổi trung niên hoặc người già, khởi phát trên 50 tuổi chiếm tỷ lệ trên 70% các trường hợp ĐTĐ, lứa tuổi thấp nhất là 16-34 tuổi, chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm tuổi 65-74, và có sự tương đồng về tuổi của cả nam và nữ [108].

Trong những thập kỷ gần đây, tuổi khởi phát ĐTĐ týp 2 đã giảm xuống và ĐTĐ týp 2 đã được báo cáo thấy ở người trưởng thành trẻ tuổi, thanh thiếu niên và trẻ em trên toàn thế giới [109]. Tuy nhiên, ĐTĐ týp 2 vẫn thường gặp ở những người trung niên, người già hơn là những người trẻ tuổi. Hội ĐTĐ Hoa Kỳ (2017) khuyến cáo nên sàng lọc ĐTĐ týp 2 ở trẻ em và thanh thiếu niên thừa cân hoặc béo phì và những em có từ 2 yếu tố nguy cơ trở lên đối với ĐTĐ; còn đối với dân số chung, việc sàng lọc ĐTĐ týp 2 nên được bắt đầu từ tuổi 45 [18]

4.1.2. Đặc điểm về giới của nhóm nghiên cứu

Chúng tôi nhận thấy trong các BN nghiên cứu, nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn với 64,8% trong khi đó tỷ lệ nam giới thấp hơn với 35,2%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Ferreira và CS, trong nghiên cứu của ông nữ giới bị bệnh ĐTĐ týp 2 chiếm tỷ lệ cao hơn nam giới với tỷ lệ lần lượt là 64,8% và 35,2% [106]. Nghiên cứu khác của Raval, với hơn 300 BN ĐTĐ týp 2 tỷ lệ BN nữ cũng chiếm tỷ lệ cao hơn 51% so với nam giới là 49% [71].

Có rất nhiều bằng chứng về vai trò của sự khác biệt giới tính trong dịch tễ, bệnh sinh, điều trị và hậu quả của nhiều bệnh lý khác nhau. Trong lĩnh vực nội tiết và chuyển hoá, số lượng bằng chứng lớn nhất về mối liên quan trên lâm sàng của giới tính đến từ các nghiên cứu về ĐTĐ týp 2. Nền tảng di truyền, lối sống và môi trường đã tham gia vào sự gia tăng bệnh lý ĐTĐ týp 2 và các biến chứng của bệnh lý này. Phụ nữ có sự thay đổi hormon và cơ thể trong cuộc đời lớn hơn, thường ít vận động thể lực hơn và có xu hướng dễ béo phì hơn nam giới. Ngoài ra, sự suy giảm dung nạp glucose gặp phổ biến ở phụ nữ hơn đàn ông [110]. Các yếu tố này có thể ảnh hưởng tới nguy cơ mắc ĐTĐ týp 2 cao hơn ở nữ giới.

4.1.3. Đặc điểm trình độ học vấn của nhóm nghiên cứu

Khi thu thập thông tin về trình độ học vấn của nhóm đối tượng nghiên cứu, chúng tôi thấy, trong bảng 3.2, tỷ lệ BN học hết THCS chiếm tỷ lệ cao nhất với 38,1%; sau đó là nhóm các BN đã tốt nghiệp trung cấp, cao đẳng, đại học, sau đại học chiếm tỷ lệ cao 34,4%; học hết THPT là 16,2%; không biết chữ hoặc chỉ học hết tiểu học chỉ có 11,3%. Điều này phù hợp với thực tế nền giáo dục Việt Nam, khi chúng ta đã thực hiện phổ cập giáo dục tiểu học nên rất hiếm gặp người không biết chữ. Đồng thời, có tới 49,8% đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những người trên 60 tuổi (bảng 3.1) là những người trải qua những giai đoạn khó khăn của đất nước. Họ chỉ được học hết THCS, sau đó tham gia vào lao động trong các ngành nghề khác nhau.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số BN có trình độ trung cấp, cao đẳng, đại học hoặc sau đại học chiếm tỷ lệ cao, với rất nhiều trong số đó là cán bộ, cán bộ nghỉ hưu, là do chúng tôi tiến hành nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai là một trong các bệnh viện tuyến cao nhất của Việt Nam. Trong bối cảnh hầu hết các bệnh viện tuyến tỉnh, thành phố, thậm chí tuyến quận, huyện đều có các chương trình quản lý và điều trị BN ĐTD, thì tại bệnh viện Bạch Mai, ngoài một số BN nặng được chuyển điều trị theo tuyến, các BN còn lại là những người bệnh tự nguyện đến điều trị nên họ thường là những người có điều kiện kinh tế ổn định, có nhu cầu đối với các dịch vụ y tế tốt hơn.

4.1.4. Đặc điểm tình trạng hôn nhân của nhóm nghiên cứu

Chúng tôi nhận thấy trong nhóm đối tượng nghiên cứu của mình, phần lớn các đối tượng đã kết hôn chiếm tỷ lệ 79,4%, chỉ có 20,4% đang ở tình trạng độc thân bao gồm tỷ lệ góa là 15,8%, BN ly thân hoặc ly dị là 2,4%; số người chưa từng kết hôn cũng chiếm tỷ lệ 2,4%.

Nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là nhóm tuổi trên 40 tuổi. Đây là nhóm tuổi đã trưởng thành, phần lớn đã có gia đình ổn định. Việt Nam là nước có nền văn hóa Á Đông, nên gia đình là rất quan trọng, và được nhiều

người ủng hộ. Đồng thời do ảnh hưởng bởi văn hóa Á Đông nên tỷ lệ li dị hay li hôn là rất thấp. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lý (2014) thực hiện trên đối tượng BN ĐTĐ týp 2 điều trị ngoại trú tại bệnh viện Bạch Mai cũng cho thấy tỷ lệ BN có gia đình chiếm tỷ lệ rất cao với 94,4% [91]. Trong khi đó, nghiên cứu của Ferreira và CS tiến hành tại Brazil ghi nhận tỷ lệ BN ĐTĐ týp 2 lập gia đình thấp hơn khá nhiều với 65%; độc thân lại chiếm tới 13,6% [106].

4.1.5. Đặc điểm nơi ở của nhóm nghiên cứu

Tỷ lệ BN trong nghiên cứu của chúng tôi sống ở thành thị là 44,9%, sống ở nông thôn là 55,1% (biểu đồ 3.2). Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này tại thủ đô Hà Nội, nhưng bệnh viện Bạch Mai là bệnh viện hạng đặc biệt – bệnh viện tuyến cao nhất cho các BN các tỉnh phía Bắc của Việt Nam, vì thế rất có uy tín trong điều trị BN ĐTĐ và BN trầm cảm, do vậy BN có thể đến từ rất nhiều vùng khác nhau của cả nước, từ vùng nông thôn, hay vùng thành thị cũng có thể ở cả vùng sâu, vùng xa.

4.1.6. Đặc điểm thời gian mắc đái tháo đường của nhóm nghiên cứu

Phần lớn BN trong nghiên cứu của chúng tôi có thời gian bị bệnh trên 3 năm chiếm tỷ lệ 57,9%, BN có thời gian bị bệnh từ 1 – 3 năm chiếm tỷ lệ thấp nhất với 16,2%. Thời gian mắc ĐTĐ týp 2 trung bình của nhóm nghiên cứu là $85,5 \pm 82,5$ tháng, tương đương với $7,1 \pm 6,8$ năm (bảng 3.4).

Bệnh ĐTĐ týp 2 là rối loạn chuyển hóa mạn tính, nhưng bệnh lại thường tiến triển âm thầm, người bệnh có thể không có các triệu chứng rầm rộ trong những năm đầu của bệnh. Cùng với sự phát triển của y học hiện đại, trong đó có sự phát triển của liệu pháp hóa dược, người bệnh ĐTĐ týp 2 thường có tiên lượng tốt, có thể điều trị thuốc uống để ổn định glucose máu mà không phải nhập viện. Chính vì vậy, các BN ĐTĐ týp 2 điều trị nội trú tại bệnh viện thường có thời gian bị bệnh kéo dài. Kết quả nghiên cứu của chúng

tôi cũng có sự tương đồng với một số nghiên cứu trên đối tượng ĐTD týp 2 điều trị nội trú tại bệnh viện như nghiên cứu của Zhang và CS nhận thấy thời gian mắc ĐTD týp 2 là $8,93 \pm 6,51$ năm hay nghiên cứu của Palizgir và CS kết luận có 60,9% các BN ĐTD týp 2 trong nhóm nghiên cứu của họ mắc ĐTD týp 2 trên 5 năm [111], [112].

4.1.7. Đặc điểm về các bệnh cơ thể đã mắc trong tiền sử của nhóm nghiên cứu

Có nhiều BN trong nhóm nghiên cứu của đã từng mắc các bệnh cơ thể trong tiền sử, có bệnh đã khỏi nhưng cũng có những bệnh vẫn còn kéo dài tới thời điểm nghiên cứu. Trong số các bệnh cơ thể này, phần lớn là các bệnh hệ tim mạch chiếm tỷ lệ 45,3% (rối loạn nhịp tim, tăng huyết áp, bệnh mạch vành,...), các bệnh hệ thận – tiết niệu (sỏi thận, viêm cầu thận, viêm bàng quang,...) chiếm tỷ lệ 13,4%, bệnh hệ tiêu hoá (viêm dạ dày, viêm đại tràng,...) với 13%, bệnh hệ cơ xương khớp (viêm khớp cấp hoặc mạn tính, loãng xương, thoái hoá khớp, gout,...) với 8,1% và một số bệnh nội và ngoại khoa khác (biểu đồ 3.3).

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm chủ yếu là các đối tượng trên 50 tuổi, có nhiều trường hợp trên 60 tuổi, đây là nhóm tuổi bắt đầu có sự thoái triển chung của cơ thể, cùng với đó là giai đoạn tiền mãn kinh, mãn kinh ở phụ nữ. Do vậy, người bệnh thường có thể có nhiều bệnh cơ thể và tuổi càng cao càng có nhiều bệnh lý cơ thể phối hợp. Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với kết luận của một số tác giả trên thế giới. Nghiên cứu của Raval và CS nhận thấy 68% các đối tượng bị huyết áp cao [71]; Zghebi và CS còn nghiên cứu thấy ít nhất 85% BN ĐTD týp 2 có một hoặc nhiều hơn bệnh lý đồng diễn [108]; nghiên cứu của Mocan và CS cũng nhận thấy có 66% BN có bệnh lý đồng diễn khác, phổ biến nhất là bệnh lý tim mạch chiếm 52,8% [113].

4.1.8. Đặc điểm thuốc điều trị đái tháo đường đã dùng của nhóm nghiên cứu

Trước khi nhập viện điều trị hay trước thời điểm nghiên cứu, đa số BN được sử dụng thuốc hạ glucose máu đường uống chiếm tỷ lệ 42,1%; tỷ lệ BN chỉ sử dụng insulin là 16,2% và phối hợp insulin với thuốc uống chiếm tỷ lệ 26,3%; số BN không dùng thuốc hạ glucose máu cũng chiếm một tỷ lệ không nhỏ là 15,4% (bao gồm các BN mới được phát hiện mắc ĐTĐ, những người được chẩn đoán là ĐTĐ týp 2 từ lâu nhưng không sử dụng thuốc hạ glucose máu mà sử dụng các phương pháp khác như chế độ ăn, thuốc đông y ...).

Đối với BN ĐTĐ týp 2, các thuốc uống hạ glucose máu vẫn là loại thuốc được lựa chọn đầu tiên để chỉ định cho BN. Insulin được chỉ định khi BN ĐTĐ týp 2 không kiểm soát được glucose máu bằng chế độ ăn, tập luyện, thuốc viên hạ glucose máu, khi BN dị ứng với thuốc viên, khi BN bị tăng glucose máu trong cấp cứu và trong một số trường hợp khác. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Mocan và CS. Các tác giả này nhận thấy 55,6% dùng thuốc viên, 19,4% dùng thuốc viên phối hợp với insulin, 25% chỉ dùng insulin [113]

4.1.9. Đặc điểm chỉ số khối cơ thể khi vào viện của nhóm nghiên cứu

Có 59,9% tổng số đối tượng nghiên cứu có chỉ số khối cơ thể – BMI – từ 23 kg/m² trở lên và BMI trung bình là 22,4 ± 3,1 kg/m². Tuy chỉ số BMI này thấp hơn kết quả từ một số nghiên cứu trên BN ĐTĐ týp 2 trong khu vực như nghiên cứu của Raval và CS: BMI chung cho cả 2 giới là 25,4 (22,3-29,0) kg/m², nam giới 23,9 (21,7-27,1) kg/m², nữ giới 26,5 (23,4-31,2) kg/m² [71]; Rahman và CS cũng cho thấy BMI trung bình là 25,22 ± 3,25 kg/m² [66], nhưng vẫn còn tới 40,1% nhóm BN nghiên cứu ở tình trạng thừa cân hoặc béo phì với BMI ≥ 23 kg/m². Điều này cũng phù hợp với y văn cho rằng ĐTĐ týp 2 hay gặp ở người thừa cân hoặc béo phì [3], [14].

4.1.10. Đặc điểm biến chứng của đái tháo đường của nhóm nghiên cứu

Trong số các biến chứng ở các đối tượng nghiên cứu, biến chứng võng mạc gặp nhiều nhất chiếm tỷ lệ 24,7%, tiếp theo là biến chứng tăng huyết áp chiếm tỷ lệ 18,2%. Biến chứng thần kinh và biến chứng thận cũng chiếm tỷ lệ không nhỏ với 10,9% cho mỗi loại biến chứng (biểu đồ 3.5). Vì nghiên cứu của chúng tôi đã loại trừ các BN đang có các biến chứng cấp tính như hôn mê do nhiễm toan ceton, hôn mê do nhiễm acid lactic, hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu và những BN có tai biến mạch não hoặc các nhiễm trùng cấp tính nặng, nên các biến chứng thường là các biến chứng mạn tính trong đó chủ yếu là các biến chứng thoái hoá như biến chứng võng mạc, biến chứng thần kinh, biến chứng thận và biến chứng tăng huyết áp.

ĐTĐ là rối loạn chuyển hóa mà giai đoạn bệnh sớm thường biểu hiện triệu chứng lâm sàng nghèo nàn, không rõ ràng, cùng với đó là tâm lý chủ quan không khám sức khỏe định kỳ của người dân, phần nhiều ĐTĐ tít 2 được phát hiện do tình cờ đi khám và làm xét nghiệm máu. BN nhập viện điều trị thường là khi không kiểm soát được glucose máu hoặc khi có các biến chứng nặng nề. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có một số BN được phát hiện và điều trị ĐTĐ khi đã có biến chứng, một số khác đã được chẩn đoán là ĐTĐ tít 2 nhưng không uống thuốc vì thấy bản thân không có triệu chứng của bệnh hoặc có uống thuốc viên hạ glucose máu nhưng lại ngừng thuốc ngay khi xét nghiệm glucose máu về giới hạn bình thường. Đó cũng chính là các lý do có thể làm xuất hiện sớm và nhiều các biến chứng ở BN ĐTĐ tít 2.

4.1.11. Đặc điểm chỉ số HbA1C khi vào viện của nhóm nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, được trình bày trong biểu đồ 3.6, cho thấy phần lớn BN có chỉ số HbA1C $\geq 7\%$ chiếm tỷ lệ 74,1%, số BN có chỉ số HbA1C $< 7\%$ chỉ chiếm tỷ lệ 25,9%.

HbA1C là chỉ số để đánh giá nồng độ glucose trong máu trung bình trong khoảng thời gian 3 tháng gần đây. Đây là chỉ số quan trọng để đánh giá sự kiểm soát glucose máu. Nếu HbA1C < 7% chứng tỏ glucose máu của BN ổn định, HbA1C \geq 7% thì glucose máu của BN đang không được kiểm soát tốt. Nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những BN nặng cần nằm viện, một số là do mức độ trầm cảm nặng nề, nhưng đa số là do bệnh lý ĐTĐ diễn biến xấu mà nguyên nhân chính chính là do glucose máu của các BN đã không được kiểm soát tốt.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới về ĐTĐ tít 2 cũng cho kết quả tương tự, trong đó có nghiên cứu của Kayar và CS nhận thấy có 103/154 BN (66,9%) có chỉ số HbA1c \geq 7% [114]; Naranjo và CS cũng thấy HbA1C trung bình là $7,3 \pm 1,46$ % [115].

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

4.2.1. Tỷ lệ và các mức độ trầm cảm theo ICD – 10 và theo thang Beck

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ICD – 10, có 110 BN tức là 44,5% tổng số các đối tượng nghiên cứu được xác định là có biểu hiện trầm cảm, trong đó trên 70% là trầm cảm mức độ vừa và mức độ nhẹ (trầm cảm vừa chiếm 40% và trầm cảm nhẹ chiếm 31,8%). Số lượng BN trầm cảm nặng chiếm tỷ lệ thấp hơn và đặc biệt là chỉ có 6,4% BN trầm cảm nặng có loạn thần. Theo điểm số thang Beck, kết quả thu được cũng tương tự như trên với 48,2% nhóm đối tượng nghiên cứu có điểm số được coi là trầm cảm, trong đó 80,7% có điểm từ 14 -29 tương đương với trầm cảm mức độ nhẹ và vừa; và số các đối tượng có điểm từ 30 trở lên tương đương với trầm cảm nặng chỉ chiếm 19,3% (bảng 3.6 và bảng 3.7).

Tỷ lệ trầm cảm thực tế thấp hơn nhưng không nhiều so với tỷ lệ trầm cảm theo thang Beck cho thấy thang Beck là một trắc nghiệm có giá trị sàng lọc tốt trầm cảm ở BN ĐTĐ týp 2. Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều tác giả trên thế giới, khi sử dụng thang Beck trong nghiên cứu. Lustman và CS tiến hành nghiên cứu trên 177 BN ĐTĐ, sử dụng thang Beck và tiêu chuẩn chẩn đoán của DSM – III – R để xác định trầm cảm. Các tác giả nhận thấy các đối tượng trầm cảm được phân biệt rõ ràng với các đối tượng không trầm cảm bằng việc sử dụng thang Beck 21 mục. Tổng số điểm giữa 12 đến hết 14 cho thấy sự cân bằng nhất giữa độ nhạy (0,90 – 0,82) và độ đặc hiệu (0,84 – 0,89); nhưng điểm tới hạn ≥ 16 lại biểu hiện sự cân bằng nhất giữa độ nhạy và giá trị dự báo dương tính khi giá trị dự báo này được ngoại suy cho quần thể ĐTĐ với một tỷ lệ trầm cảm là 20%. Điểm tới hạn này xác định được trên 70% những người được chẩn đoán trầm cảm điển hình và cung cấp sự chắc chắn tới hơn 70% rằng một người được sàng lọc có trầm cảm trên thang Beck thực sự có rối loạn tâm thần. Cuối cùng, họ kết luận rằng thang Beck là một trắc nghiệm sàng lọc có hiệu quả trầm cảm điển hình ở các BN ĐTĐ.

Tỷ lệ trầm cảm chúng tôi thu được khá cao so với các nghiên cứu về trầm cảm ở cộng đồng hay trong các phân tích tổng hợp. Lý do là vì nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên các BN ĐTĐ týp 2 điều trị nội trú tại 2 cơ sở trong Bệnh viện Bạch Mai là bệnh viện tuyến cuối của miền Bắc và cả nước: khoa Nội tiết – ĐTĐ với rất nhiều BN ĐTĐ týp 2 đang ở giai đoạn có diễn biến nặng nề và Viện Sức khỏe Tâm thần là nơi thu hút rất nhiều BN trầm cảm. Khi so sánh với các nghiên cứu khác có đối tượng nghiên cứu cũng là các BN ĐTĐ týp 2 nội trú, chúng tôi cũng nhận thấy các tác giả công bố kết quả tương tự: 46,15% trầm cảm theo tiêu chuẩn của DSM – IV (phiên bản nghiên cứu) hay 40,2% trầm cảm theo thang Beck với điểm tới hạn là 16 [88],

[90]. Như vậy, tỷ lệ trầm cảm trong nghiên cứu của chúng tôi không thể đại diện cho cả quần thể ĐTĐ tít 2 chung nhưng có thể là một lời cảnh báo cho các bác sĩ nội khoa về một tình trạng rối loạn cảm xúc rất phổ biến ở BN ĐTĐ tít 2 điều trị nội trú.

Cho dù tỷ lệ trầm cảm chung ở BN ĐTĐ tít 2 giữa các nghiên cứu có thể có sự khác biệt tùy thuộc vào nhóm đối tượng ĐTĐ tít 2 hay phương pháp dùng xác định trầm cảm, nhưng có một điểm khá thống nhất được rút ra từ các nghiên cứu này là không có nhiều BN ĐTĐ tít 2 có biểu hiện trầm cảm nặng, mà chủ yếu là các BN có đặc điểm của trầm cảm nhẹ hoặc vừa. Wang và CS thấy có 35,1% BN ĐTĐ tít 2 có trầm cảm trong đó 34,9% ở mức độ nhẹ và vừa, còn lại 0,2% ở mức độ nặng [116]. Một tác giả khác là Shagiepour và CS cũng cho biết trong số 33% nhóm nghiên cứu có biểu hiện trầm cảm, chỉ có 2,1% có các đặc điểm của trầm cảm nặng [117]. Các mức độ trầm cảm nặng, vừa, nhẹ hay thậm chí cả các trường hợp chỉ có một số triệu chứng mà chưa tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm cũng có thể gây ảnh hưởng tiêu cực lên sức khỏe của BN ĐTĐ tít 2 [118], [37].

4.2.2. Đặc điểm các triệu chứng khởi phát của trầm cảm

Nghiên cứu của chúng tôi (thể hiện kết quả trong bảng 3.8), cho thấy các biểu hiện khởi phát triệu chứng trầm cảm có thể bao gồm nhiều nhóm triệu chứng khác nhau như: mất ngủ, chán ăn, mệt mỏi. Điều đặc biệt ở đây là cảm giác buồn chán, có thể được coi là một trong những triệu chứng cốt lõi của trầm cảm, lại gặp với tỷ lệ không cao trong số BN ĐTĐ được chẩn đoán có trầm cảm trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ chiếm khoảng 16,4%. Trong khi đó, đa phần các triệu chứng khởi phát cũng gần tương tự với các triệu chứng của ĐTĐ và những khó chịu cơ thể không đặc hiệu khác. Cụ thể, chúng tôi thấy biểu hiện mất ngủ là hay gặp nhất với tỷ lệ 40,9%, tiếp theo là

biểu hiện cảm giác mệt mỏi, gặp ở 29,1% BN ĐTĐ tít 2 có trầm cảm được khảo sát.

Giấc ngủ là một hoạt động bản năng của con người. Bất cứ một rối loạn về tâm thần hay thể chất nào đều có thể gây ra rối loạn giấc ngủ cho người bệnh. Trong nhóm BN trầm cảm chúng tôi nghiên cứu, có những người bắt đầu giai đoạn trầm cảm bằng ngủ ít, ngủ không sâu, hay tỉnh giấc, thức dậy sớm, ... Mệt mỏi là một triệu chứng mang nhiều tính chủ quan, chúng ta có thể thấy BN sẽ than phiền nhiều về sự tràn ngập cảm giác mệt nhọc, buồn ngủ cả ngày hoặc cảm thấy không còn chút sức lực, không thể làm những việc bản thân mong muốn. Trong một nghiên cứu đánh giá giá trị dự báo trầm cảm của các triệu chứng trong tiêu chuẩn chẩn đoán, các tác giả đã dự đoán rằng các triệu chứng cơ thể như mệt mỏi, mất ngủ và giảm chú ý sẽ không giữ một mức độ đặc hiệu cao đối với việc chẩn đoán trầm cảm vì đây cũng là các triệu chứng dùng để chẩn đoán các bệnh lý khác. Tuy nhiên, trái với dự đoán đó, 87,2% các đối tượng báo cáo có mệt mỏi, gợi ý rằng mệt mỏi là một dấu hiệu có độ nhạy cao của trầm cảm. Khi phân tích hồi quy logistic, mệt mỏi là một triệu chứng dự báo mạnh như các triệu chứng được coi là các đặc trưng riêng của trầm cảm (bao gồm tự sát, cảm thấy vô dụng và cảm thấy có tội) [119], [120].

Như vậy, có thể thấy đa số các BN, ở giai đoạn đầu của rối loạn trầm cảm, thường tập trung nhiều vào các khó chịu của cơ thể hơn là thừa nhận cảm xúc buồn chán của bản thân. Những triệu chứng cơ thể trên bao gồm mệt mỏi, sụt cân, ăn kém ngon miệng hoặc rối loạn giấc ngủ rất phổ biến cả trong trầm cảm và trong trường hợp BN ĐTĐ có sự kiểm soát glucose máu và quản lý điều trị không tốt. Điều này có thể gây khó khăn trong việc nhận biết các triệu chứng trầm cảm trên nhóm BN này và đây cũng là lý do mà rất nhiều BN ĐTĐ tít 2, người thân và bác sỹ điều trị ĐTĐ cho họ bỏ qua các dấu hiệu của trầm cảm.

4.2.3. Đặc điểm hoàn cảnh xuất hiện của trầm cảm

Khi nghiên cứu về thời điểm phát hiện các triệu chứng trầm cảm, chúng tôi chia ra một số thời điểm có ý nghĩa quan trọng: thời điểm sau phát hiện mắc bệnh ĐTĐ týp 2 hoặc sau khi có diễn biến nặng lên của bệnh lý ĐTĐ (như khi BN bị tăng hoặc hạ glucose máu cấp, khi BN mới xuất hiện biến chứng của ĐTĐ, ..); thời điểm sau sang chấn tâm lý khác (đó là khi BN gặp phải các sự kiện bất lợi trong cuộc sống như các xung đột trong gia đình, xã hội; về hưu; mất người thân; ...); và cuối cùng là xuất hiện tự nhiên nghĩa là không có mối quan hệ rõ rệt với hai thời điểm nói trên. Qua nghiên cứu, chúng tôi thấy các triệu chứng trầm cảm ít khi xuất hiện một cách tự nhiên (30%) hay sau khi trải nghiệm các căng thẳng trong cuộc sống (10%), mà thường xuất hiện nhiều hơn tại thời điểm sau khi BN được phát hiện và chẩn đoán ĐTĐ hoặc sau khi có diễn biến nặng lên của bệnh lý ĐTĐ, chiếm một tỷ lệ khá cao 59,1% tổng số BN trầm cảm trong nhóm nghiên cứu (bảng 3.9). Đây là thời điểm mang tính chất nhạy cảm, bản thân người bệnh là một đối tượng dễ bị tổn thương. ĐTĐ là một bệnh lý mạn tính, kéo dài suốt cuộc đời và người bệnh phải chuẩn bị cho một quá trình điều trị lâu dài không chỉ có sử dụng thuốc mà còn phải tuân thủ chế độ ăn uống và tập luyện đều đặn, đồng thời phải đối phó với khả năng xuất hiện các biến chứng nặng nề nếu glucose máu không được kiểm soát. Do đó, sau khi được phát hiện mắc bệnh ĐTĐ, người bệnh dễ nhận thức vấn đề theo chiều hướng tiêu cực nên dễ dàng mắc trầm cảm hơn so với các giai đoạn khác. Bên cạnh đó, thời điểm phát hiện các biến chứng hoặc những dấu hiệu cho thấy bệnh đang tiến triển nặng nề hơn cũng có vai trò nhất định trong việc làm phát sinh các triệu chứng trầm cảm. Tại thời điểm đó, BN có thể cảm thấy thất vọng về bản thân, có thể tự đổ lỗi cho bản thân vì sự thiếu trách nhiệm đối với bản thân vì đã không tuân thủ về cả việc dùng thuốc cũng như chế độ ăn theo lời khuyên của bác sỹ. BN có thể

xuất hiện sự tự dẫn vật và đôi khi hồi hận, tiếc nuối về quãng thời gian trước đó, điều đó dẫn đến người bệnh dễ rơi vào trạng thái trầm cảm hơn.

Trong một phân tích tổng hợp, De Groot và CS cho rằng sự tăng những triệu chứng trầm cảm có liên quan đến việc tăng mức độ nặng và số lượng của những biến chứng của ĐTĐ [121]. Sự xuất hiện và nặng lên của các biến chứng rõ ràng sẽ được tiên lượng bằng việc tăng glucose máu mạn tính. Tương tự như vậy, trầm cảm có liên quan đến việc kiểm soát không tốt glucose máu. Vì vậy, điều này cũng thấy logic trong việc cho rằng sự kiểm soát glucose máu có vai trò trung gian trong mối quan hệ giữa các biến chứng ĐTĐ và trầm cảm. Sự phát triển triệu chứng trầm cảm thường được cho là một đáp ứng thứ phát đối với sự khởi phát các biến chứng. Rất nhiều biến chứng của ĐTĐ, như biến chứng thần kinh, biến chứng thận, biến chứng mắt, bệnh mạch máu ngoại vi, ... đã được nghiên cứu thấy có liên quan độc lập với trầm cảm ở BN ĐTĐ [122].

4.2.4. Đặc điểm các triệu chứng đặc trưng và phổ biến của trầm cảm theo ICD – 10

Khi phân tích sâu hơn về đặc điểm lâm sàng của cả trầm cảm trên BN ĐTĐ gồm cả triệu chứng đặc trưng và các triệu chứng phổ biến khi bệnh đã biểu hiện đầy đủ thành một giai đoạn trầm cảm, chúng tôi thấy các triệu chứng đặc trưng của trầm cảm xuất hiện ở khá nhiều BN (bảng 3.10). Cụ thể là 87,3% BN có khí sắc trầm; 89,1% BN mất quan tâm thích thú; 96,4% BN có biểu hiện giảm năng lượng, tăng mệt mỏi. Đây là các triệu chứng cốt lõi làm nên chẩn đoán trầm cảm. Chính vì thế, khi quá quan tâm tới các khó chịu cơ thể mà họ đang phải trải qua, người bệnh có thể không than phiền hoặc không chấp nhận những vấn đề cảm xúc của mình. Nhưng khi phỏng vấn kỹ lưỡng, các biểu hiện về cảm xúc vẫn được thấy rõ ở hầu hết các BN trong nhóm nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy một tỷ lệ cao BN có biểu hiện rối loạn giấc ngủ (93,6%) và ăn ít ngon miệng (80%). Điều này có thể thấy phù hợp với các triệu chứng khởi phát bệnh. Các triệu chứng rối loạn giấc ngủ, ăn không ngon miệng và mệt mỏi có thể xuất hiện ở nhiều BN từ khi khởi phát và vẫn tồn tại cho đến khi trầm cảm biểu hiện đầy đủ. Đối với các triệu chứng khác, hơn một nửa số BN trầm cảm trong nghiên cứu của chúng tôi có biểu hiện giảm tự trọng tự tin (64,5%) và giảm tập trung chú ý (50,9%) (bảng 3.11).

Theo tìm hiểu của chúng tôi, không có nhiều nghiên cứu trên thế giới đi sâu vào mô tả chi tiết từng triệu chứng của trầm cảm ở BN ĐTĐ tít 2, và một trong số hiếm hoi các nghiên cứu đề cập về vấn đề này là nghiên cứu của Salome và CS. Các tác giả nhận thấy các triệu chứng trầm cảm hay gặp là buồn chán (98%), tự ti (98%), cảm thấy biến dạng về hình ảnh cơ thể (92%), thu rút xã hội (90%), giảm tình dục (82%), cảm giác thất bại (72%), dễ bị kích thích (72%), giảm chất lượng công việc (58%) và bi quan (54%) [123]. Trong một nghiên cứu khác, Bryan và CS đã tiến hành thu thập số liệu trên 4041 BN trầm cảm có ĐTĐ và không có ĐTĐ. Các tác giả này kết luận rằng các trầm cảm điển hình ở BN ĐTĐ và BN không bị ĐTĐ có sự tương đồng đáng kể về các đặc điểm lâm sàng cốt lõi và mức độ nặng của trầm cảm. Tuy nhiên những người ĐTĐ biểu hiện các triệu chứng cơ thể và các triệu chứng không điển hình của trầm cảm nhiều hơn những người không mắc ĐTĐ [30].

Mặc dù BN ĐTĐ có thể báo cáo các triệu chứng hành vi thần kinh (neurobehavioral symptom) như sụt cân, giảm ngon miệng, ngủ nhiều, chậm chạp tâm thần vận động và mất khoái cảm, việc sử dụng những tiêu chuẩn loại trừ (loại trừ những triệu chứng trầm cảm có thể nhầm lẫn với các bệnh cơ thể nằm bên dưới) để chẩn đoán trầm cảm điển hình cho phép các nhà lâm sàng dễ dàng xác định trầm cảm điển hình trên những BN ĐTĐ. Sự biểu hiện

trầm cảm trên những BN ĐTĐ có thể dẫn tới việc khuếch đại các triệu chứng, thậm chí cả trong trường hợp đã có kiểm soát mức độ nặng của ĐTĐ, những BN mắc ĐTĐ kết hợp với trầm cảm sẽ trải nghiệm nhiều triệu chứng liên quan đến ĐTĐ hơn khi so sánh với những BN ĐTĐ nhưng không có trầm cảm [124].

4.2.5. Đặc điểm các triệu chứng cảm xúc liên quan đến bệnh lý đái tháo đường

Khi đánh giá cảm nhận của BN trầm cảm về bệnh ĐTĐ (biểu đồ 3.7), chúng tôi thấy rằng phần lớn BN trầm cảm trong nhóm ĐTĐ tít 2 nghiên cứu có cái nhìn bi quan về bệnh lý ĐTĐ (87,3%). Ngoài ra, trên 50% số BN trầm cảm có biểu hiện giảm quan tâm đến việc điều trị ĐTĐ, trong khi vẫn có một tỷ lệ không nhỏ trong nhóm BN này tỏ ra tăng sự quan tâm đến việc điều trị ĐTĐ của mình.

Do trong nghiên cứu của chúng tôi, khá nhiều BN khởi phát trầm cảm sau khi được xác định mắc ĐTĐ hoặc sau khi người bệnh phát sinh một diễn biến nặng hơn của bệnh, nên nỗi buồn và mối quan tâm của họ thường xoay quanh bệnh lý ĐTĐ. Thực tế ĐTĐ tít 2 là một bệnh lý mạn tính suốt đời, có thể thực sự trở nên nặng nề, thậm chí đe dọa tính mạng người bệnh. Ở một số trường hợp trầm cảm, đặc biệt khi có kèm theo lo âu, người bệnh trở nên quan tâm quá mức đến bệnh lý ĐTĐ. Họ hay để ý và phàn nàn về các triệu chứng của mình và thường đến khám bệnh nhiều lần hơn mặc dù đã được các bác sỹ nội tiết tư vấn, giải thích rõ ràng về tình trạng bệnh của họ. Finkelstein và CS nhận thấy những người thụ hưởng chương trình Medicare của Mỹ bị ĐTĐ và trầm cảm điển hình tìm kiếm điều trị với nhiều dịch vụ hơn, sử dụng nhiều thời gian hơn ở các cơ sở điều trị nội trú và phát sinh chi phí y tế cao hơn những người chỉ bị ĐTĐ [125]. Nichols và CS, trong một phân tích có điều chỉnh, cho biết các đối tượng bị ĐTĐ và trầm cảm nhẹ đến khám ngoại trú và

sử dụng nhiều đơn thuốc hơn các đối tượng không bị trầm cảm mặc dù bản thân trầm cảm không liên quan với việc sử dụng nguồn lực cao hơn [126].

Tuy nhiên, ở các trường hợp có mức độ trầm cảm nặng hơn, người bệnh có dấu hiệu giảm quan tâm thích thú chung trong đó có cả giảm quan tâm đến việc điều trị và kiểm soát bệnh ĐTĐ. Biểu hiện thường thấy là BN ĐTĐ týp 2 khi có thêm trầm cảm trở nên ít chú ý đến chế độ ăn uống, lười vận động tập luyện thể dục và đôi khi từ chối sử dụng thuốc. Điều này có thể tạo ra một vòng xoắn bệnh lý: BN bi quan về bệnh => ít quan tâm đến điều trị bệnh ĐTĐ => kiểm soát glucose máu khó => nhiều biến chứng và biến chứng xảy ra sớm hơn => BN càng bi quan và chán nản về bệnh tật.

4.2.6. Đặc điểm các triệu chứng loạn thần

Trong các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có rất ít các BN ĐTĐ týp 2 trầm cảm có hành vi tự sát và tự hủy hoại (chỉ với 6,4%). Một tỷ lệ tương tự BN có biểu hiện của loạn thần bao gồm hoang tưởng bị hại, hoang tưởng bị tội (cũng với 6,4%); chúng tôi không thấy BN nào có các hoang tưởng kỳ quái hay ảo giác. Chỉ có 2 BN trong số các BN trầm cảm có triệu chứng loạn thần có rối loạn hành vi. Đây là các triệu chứng biểu hiện sự nặng nề nhất của rối loạn trầm cảm nên việc hiếm gặp các biểu hiện này cũng khá phù hợp là do số BN hiện mắc các giai đoạn trầm cảm nặng trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 31 người chiếm 12,6% tổng số đối tượng và chiếm 28,2% tổng số đối tượng có trầm cảm. Những nhóm triệu chứng này gây ra những ảnh hưởng lớn đến sinh hoạt hàng ngày của BN và cần sự trợ giúp của những người xung quanh. Khi BN có ý tưởng và/hoặc hành vi tự sát có nghĩa là BN đã được đặt vào tình trạng cấp cứu của tâm thần. Trong quá trình theo dõi các đối tượng nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận một trường hợp BN tự sát thành công. Đó là một BN nữ, 59 tuổi, mắc ĐTĐ týp 2 hơn 10 năm. Bản thân BN là một bác sỹ nội khoa từng làm việc tại bệnh viện đa khoa tỉnh, con trai

BN cũng là một bác sỹ. Kể từ khi phát hiện mắc ĐTĐ týp 2, BN và gia đình luôn có ý thức quản lý và điều trị bệnh lý ĐTĐ cho BN. Tuy nhiên, BN luôn chán nản, bi quan vì cho rằng không sớm thì muộn, BN cũng sẽ có kết cục như các BN ĐTĐ có các biến chứng nặng nề mà BN đã từng gặp trong quá trình công tác tại bệnh viện. Trước khi nhập viện, BN đã có 5 lần mắc trầm cảm nhưng đều được điều trị các thuốc chống trầm cảm và đạt được tình trạng thuyên giảm tốt. Lần này, sau khi BN được xác định là có biến chứng võng mạc, một giai đoạn trầm cảm mới lại xuất hiện. Gia đình đưa BN đến bệnh viện điều trị nhưng chỉ sau vài ngày BN xin ra viện vì cho rằng bệnh của mình không thể điều trị được. BN tự sát sau đó 1 tháng.

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các BN ĐTĐ týp 2, với tuổi trung bình là $60,4 \pm 10,5$, nên trầm cảm xuất hiện có thể là trầm cảm nội sinh, trầm cảm thực tổn và trầm cảm do ĐTĐ týp 2. Tuy nhiên, với tiêu chuẩn loại trừ bao gồm loại trừ các BN đang có biến chứng cấp tính (hôn mê do nhiễm toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu, ...), loại trừ các BN có các rối loạn ý thức khác hoặc có suy giảm nhận thức nặng, và loại trừ các BN có biểu hiện trầm cảm trước khi khởi phát ĐTĐ đã giúp chúng tôi hạn chế được các BN trầm cảm do các căn nguyên khác mà tập trung thu thập các BN trầm cảm do ĐTĐ týp 2 gây ra. Mặc dù cho đến nay, các giả thuyết về cơ chế gây ra trầm cảm ở BN ĐTĐ týp 2 còn chưa được thống nhất nhưng nhiều nhà khoa học cho rằng trầm cảm ở quần thể các BN này là do tình trạng căng thẳng vì mắc một bệnh có thể mạn tính (tức bệnh lý ĐTĐ) hơn là do trực tiếp bản thân bệnh lý này. Điều đó có nghĩa là trầm cảm là biểu hiện của một rối loạn sự thích ứng hay nói cách khác trầm cảm ở BN ĐTĐ týp 2 là trầm cảm do căn nguyên tâm lý. Từ đó có thể thấy khá hợp lý khi không thấy nhiều triệu chứng loạn thần (ảo giác, hoang tưởng hay rối loạn hành vi) ở các BN ĐTĐ týp 2 có trầm cảm [28], [127].

4.2.7. Đặc điểm các biểu hiện lo âu phối hợp

Trên lâm sàng, chúng tôi nhận thấy có 43,6% các BN ĐTĐ tít 2 trầm cảm có phối hợp các triệu chứng của lo âu. Kết quả từ thang đánh giá lo âu Zung cho thấy có tới 62,7% các BN có tổng điểm tự đánh giá từ 40 điểm trở lên, tương đương với 50%, được cho là có biểu hiện của lo âu. Masmoudi và CS khi nghiên cứu về lo âu và trầm cảm ở BN ĐTĐ tít 2 đã thu được kết quả tỷ lệ có lo âu là 40,3% [128]. Mossie và CS còn cho rằng lo âu là một yếu tố nguy cơ gây trầm cảm ở BN ĐTĐ tít 2 trong nghiên cứu của họ [92]. Có thể có một giả thuyết đặt ra cho sự xuất hiện của lo âu trên BN ĐTĐ là do sự xuất phát từ nhận thức như những lo lắng liên quan đến triệu chứng của bệnh hoặc những mối bận tâm đến sự tiến triển của bệnh. Trong trường hợp BN ĐTĐ, những ám ảnh sợ đặc hiệu như sợ tăng glucose máu và sợ bị tiêm cũng chỉ trở nên rõ ràng hơn sau khi được chẩn đoán ĐTĐ. Sự có mặt của lo âu có thể làm tăng gánh nặng những triệu chứng của ĐTĐ, tăng biến chứng, đau nhiều hơn, mức độ glucose máu không ổn định và giảm chất lượng cuộc sống, thậm chí có thể làm tăng tỷ lệ tử vong của BN ĐTĐ tít 2 độc lập với các triệu chứng trầm cảm [129], [130].

4.2.8. Đặc điểm các triệu chứng cơ thể của trầm cảm và lo âu

Trầm cảm và lo âu trên BN ĐTĐ thường được biểu hiện ra bên ngoài bằng các triệu chứng cơ thể hơn so với BN không mắc ĐTĐ. Chúng tôi chia các triệu chứng cơ thể theo hệ thống bao gồm nhóm các triệu chứng cơ thể (sinh học) của trầm cảm theo ICD – 10 (bảng 3.12), các triệu chứng cơ thể của lo âu bao gồm các triệu chứng đau, các triệu chứng rối loạn thần kinh thực vật, các triệu chứng hệ thống tiêu hoá và các triệu chứng hệ thống tim mạch của lo âu (bảng 3.14).

Các triệu chứng cơ thể (sinh học) theo ICD – 10: có thể thấy gần như tất cả các BN ĐTĐ có trầm cảm trong nhóm nghiên cứu có suy giảm chức

năng tình dục với rất nhiều trong số đó không còn sinh hoạt tình dục từ lâu. Ngoài lý do tuổi của các BN nghiên cứu của chúng tôi là khá cao và số đông là nữ, bản thân bệnh lý ĐTĐ và trầm cảm đều được cho là các căn nguyên lớn gây suy giảm chức năng tình dục. Đặc biệt ở phụ nữ, người ta cho rằng rối loạn chức năng tình dục thường là do trầm cảm hơn là một biến chứng của bệnh lý ĐTĐ [32]. Thực tế, khi trầm cảm lý do vào viện của người bệnh, chúng tôi thấy có BN vào viện chỉ với than phiền không còn hứng thú với tình dục.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy hơn một nửa số BN (51,8%) có biểu hiện thức giấc sớm hơn ít nhất 2 giờ. Cùng với các biểu hiện rối loạn khác của giấc ngủ như khó vào giấc, hay tỉnh giấc, khó ngủ lại hay ngủ mơ, thức giấc sớm hơn bình thường ít nhất 2 giờ làm cho rối loạn giấc ngủ trở thành một trong các triệu chứng xuất hiện ở gần hết các BN trầm cảm (93,6% - bảng 3.11) trong nghiên cứu của chúng tôi.

Biểu hiện mệt mỏi tăng vào buổi sáng cũng được nhận thấy ở hơn một nửa số BN ĐTĐ tít 2 có trầm cảm với 51,8%. Đây là một đặc điểm có thể giúp gợi ý mệt mỏi này có thể là do trầm cảm hơn là do ĐTĐ. Người bệnh thường than phiền mệt mỏi nhiều vào sáng sớm, khi chưa làm việc gì, thậm chí ngay cả khi BN không bị mất ngủ quá nhiều vào đêm trước đó.

Triệu chứng đau: Đau cũng là một triệu chứng cơ thể thường gặp ở BN trầm cảm được nghiên cứu, với tỷ lệ 40%. Trong số các BN có biểu hiện của triệu chứng đau, chúng tôi đã phân tích sâu hơn về đặc điểm của triệu chứng này (trong bảng 3.12). Đa số BN có cảm giác đau âm ỉ (65,9%), đau mức độ vừa (54,6%) (BN vẫn có khả năng chịu đựng được, tuy nhiên có ảnh hưởng một phần đến cuộc sống hàng ngày của BN), phần lớn có xuất hiện từ từ (77,3%); có thể có tính chất di chuyển (50%). Một tỷ lệ tương đối BN có triệu chứng đau không hoặc ít đáp ứng với thuốc giảm đau (63,6%); một số xuất

hiện có liên quan với sang chấn tâm lý (38,6%). Đau cũng là một triệu chứng chủ quan khá phổ biến do bệnh lý ĐTĐ gây ra, đặc biệt là đau trong biến chứng thần kinh ngoại vi ĐTĐ. Mặc dù trong một số trường hợp rất khó có thể phân biệt được nguyên nhân gây đau ở BN ĐTĐ có trầm cảm nhưng đau thần kinh ĐTĐ vẫn có những đặc điểm khác với triệu chứng đau trong trầm cảm. Đó là, biến chứng thần kinh ngoại vi có thể có biểu hiện đau âm ỉ hoặc kịch phát, tăng cảm giác đau ở chi và bụng nhiều về đêm; BN có thể có dị cảm ở đầu chi (cảm giác kiến bò, tê rần kim châm, rát bỏng); giảm hoặc mất cảm giác tiếp xúc da, tiếp xúc nhiệt; mất cảm giác ngược lên “dạng bột” ở chân và “dạng đeo găng” ở tay. Khám thực thể có thể xác định vị trí và mức độ của biến chứng thần kinh bao gồm đánh giá cảm giác nông (cảm giác sờ), đánh giá cảm giác sâu (cảm giác rung – bản thể) hoặc thăm dò điện cơ thần kinh [3].

Các triệu chứng rối loạn thần kinh thực vật, các triệu chứng hệ tiêu hóa và tim mạch: BN còn có những triệu chứng cơ thể đa dạng khác bao gồm các triệu chứng của rối loạn thần kinh thực vật như bốc hỏa, chóng mặt, ra mồ hôi, tê bì; các triệu chứng về tiêu hóa như buồn nôn, nôn; đầy bụng, khó tiêu; cảm giác nóng rát vùng bụng; các triệu chứng tim mạch như hồi hộp, đánh trống ngực, mạch nhanh với tần suất gập dao động từ 1/4 - 1/3 tổng số các BN trầm cảm trong nhóm nghiên cứu.

Người bệnh lo âu trầm cảm và người bệnh ĐTĐ có thể cùng có biểu hiện các triệu chứng cơ thể nêu trên. Tuy nhiên, khi BN ĐTĐ phàn nàn các khó chịu cơ thể này, các bác sỹ thường khám và chỉ định các xét nghiệm cận lâm sàng nhằm xác định có nguyên nhân thực thể bên dưới phù hợp với các triệu chứng này không. Đôi khi, một cuộc hội chẩn giữa các bác sỹ nội tiết và bác sỹ tâm thần được thiết lập. Những BN ĐTĐ có biểu hiện trầm cảm có thể được phân biệt dễ dàng với những BN ĐTĐ không có biểu hiện trầm cảm

bằng một số triệu chứng nhận thức của trầm cảm. Có tác giả cho rằng việc báo cáo những triệu chứng cơ thể thường được cho là của bệnh lý ĐTĐ có thể là biểu hiện của trầm cảm hơn là những dấu hiệu thông thường của bệnh lý ĐTĐ. Tuy nhiên, mặc dù không phải tất cả những triệu chứng cơ thể đều được dùng để chẩn đoán trầm cảm điển hình, các triệu chứng này vẫn có giá trị trong việc gợi ý về một sự tăng tỷ lệ trầm cảm trên những nhóm đối tượng ĐTĐ [131], [132].

4.2.9. Đặc điểm thời gian biểu hiện trầm cảm

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng thời gian biểu hiện của giai đoạn trầm cảm hiện tại kể từ khi bắt đầu cho đến khi khám bệnh hay gặp nhất là từ dưới 6 tháng với 78 người (70,9%), 24 người có thời gian biểu hiện trầm cảm từ 6 – 12 tháng (21,8%), chỉ có 8 người biểu hiện bệnh trên 12 tháng (7,3%), Thời gian mắc giai đoạn trầm cảm hiện tại trung bình là $5,1 \pm 7,1$ tháng; người mắc trầm cảm ngắn nhất là 2 tuần và dài nhất là 36 tháng. Thời gian biểu hiện giai đoạn trầm cảm hiện mắc trong nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn thời gian biểu hiện của trầm cảm trong một nghiên cứu của Lustman và CS về trầm cảm ở BN ĐTĐ. Họ theo dõi các BN này trong vòng 5 năm, thấy rằng thời gian mắc trầm cảm trung bình cho một giai đoạn là 16 ± 4 tháng, với thời gian dài nhất là 16,1 tháng [94]. Sự khác biệt này có thể là do đối tượng nghiên cứu của các tác giả là các BN được theo dõi tại cộng đồng, còn trong nghiên cứu của chúng tôi là các BN nằm điều trị nội trú với phần lớn có lý do vào viện là do diễn biến nặng nề hơn của bệnh lý ĐTĐ, nên các phản ứng cảm xúc của giai đoạn trầm cảm này có thể mới xuất hiện liên quan với sự tăng giảm của bệnh lý cơ thể. Tuy nhiên, chúng tôi cũng ghi nhận được một số trường hợp BN có các biểu hiện trầm cảm nhẹ hoặc vừa kéo dài 2 – 3 năm trước khi nhập viện điều trị tại Viện Sức khỏe Tâm thần. Các BN này trải nghiệm một tình trạng rối loạn loạn khí sắc trong một khoảng thời gian dài

với biểu hiện các triệu chứng tâm lý và cơ thể dai dẳng không giải thích được bằng sự tiến triển của bệnh lý ĐTĐ trước khi được can thiệp các phương pháp điều trị trầm cảm.

4.2.10. Đặc điểm tiền sử mắc trầm cảm

Chúng tôi thấy gần một nửa số BN trầm cảm trong nghiên cứu có tiền sử mắc trầm cảm trước đó chiếm tỷ lệ 40%. Trong số các BN có tiền sử trầm cảm đó, chỉ có 45,4% BN đã từng được khám chuyên khoa tâm thần và 43,2% BN đã được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm trong những lần mắc trầm cảm trước (bảng 3.17).

ĐTĐ tít 2 là một bệnh lý mạn tính, có các diễn biến nặng nề, kéo dài suốt cuộc đời người bệnh nên các phản ứng cảm xúc tiêu cực trong đó có trầm cảm thường kéo dài và hay tái diễn nhiều lần. Điều này được chứng minh trong khá nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới. Peyrot và CS cho biết có 34,4% các BN trầm cảm ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu vẫn có biểu hiện trầm cảm sau đó 6 tháng. Katon và CS nhận thấy có tới 42,4% số BN ĐTĐ trong nghiên cứu của họ có tiền sử mắc trầm cảm trong vòng 18 tháng trước đó [28], [95].

Mặc dù trầm cảm có thể gây ra rất nhiều hậu quả lên các BN ĐTĐ tít 2 như giảm khả năng kiểm soát glucose và HbA1C máu, tăng nguy cơ gây ra các biến chứng, giảm hiệu suất làm việc và chất lượng cuộc sống, tăng việc sử dụng các dịch vụ y tế và chi phí điều trị và tăng tỷ lệ tử vong, nhưng trong một nghiên cứu của Lustman và CS, chỉ có 1/3 tổng số BN ĐTĐ có trầm cảm được nhận ra và điều trị [75]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy chỉ có 45,4% các BN có tiền sử trầm cảm đã được nhận ra và được đến khám và tư vấn ở chuyên khoa tâm thần, trong đó có 43,2% được điều trị bằng các thuốc chống trầm cảm. Như vậy có thể thấy, vấn đề cảm xúc ở các BN ĐTĐ tít 2 cần được các bác sỹ nội khoa, gia đình và bản thân người bệnh quan tâm nhiều hơn để người bệnh có thể được điều trị toàn diện và hiệu quả hơn.

4.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN VỚI TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

4.3.1. Mối liên quan giữa các yếu tố nhân khẩu học chung với trầm cảm

4.3.1.1. Mối liên quan giữa tuổi và trầm cảm

Chúng tôi nhận thấy trong số các BN ĐTĐ tít 2 dưới 55 tuổi, có khá nhiều người mắc trầm cảm, với 53,1%, trong khi số BN không mắc trầm cảm chỉ chiếm 46,9%. Khi phân tích đa biến, tuổi dưới 55 có nguy cơ mắc trầm cảm chung gấp 1,76 lần nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (bảng 3.18 và 3.24). Như vậy, yếu tố tuổi không có liên quan với trầm cảm trong nghiên cứu này.

Khi tìm hiểu về sự liên quan của yếu tố tuổi với trầm cảm, chúng tôi thấy có sự không nhất quán trong kết luận từ các nghiên cứu trên thế giới. Raval và CS cho rằng tuổi trên 54 có liên quan với trầm cảm [71]. Joseph và CS cũng kết luận tuổi già hơn sẽ có nguy cơ mắc trầm cảm cao hơn [73]. Ngược lại, Poongothai và CS lại thấy tuổi trung bình ở nhóm BN ĐTĐ tít 2 trầm cảm thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không trầm cảm với $p < 0,01$ [72]. Một nghiên cứu khác của Katon và CS lại thấy trầm cảm có liên quan với nhóm tuổi trẻ hơn 65 [69].

Palizgir và CS đã giải thích cho kết quả tuổi trẻ hơn có liên quan với trầm cảm trong nghiên cứu của mình rằng tuổi trẻ hơn ít có trải nghiệm hơn trong việc đối phó với các tình huống khó khăn khác nhau như mối quan tâm của họ về quá trình điều trị và những thách thức trong tiến trình bệnh lý ĐTĐ, sự ảnh hưởng của bệnh lên các chức năng cơ thể và tâm lý và chất lượng cuộc sống – hậu quả từ bệnh tật. Đó chính là các yếu tố làm tăng khả năng mắc trầm cảm ở người ĐTĐ trẻ tuổi [112].

4.3.1.2. Mối liên quan giữa giới tính và trầm cảm

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, giới nữ mắc trầm cảm cao hơn giới nam. Cụ thể, trong bảng 3.18, có tới 81 phụ nữ ĐTĐ týp 2 mắc trầm cảm chiếm 50,6% cao hơn số phụ nữ không mắc trầm cảm (chiếm 49,4%) với $p = 0,013$. Sự khác biệt này còn được thể hiện rõ trong phân tích đa biến: so với giới nam, giới nữ mắc trầm cảm cao hơn 2,55 lần ($p = 0,002$, 95% CI: 1,41 – 4,64) (bảng 3.24).

Trong các nghiên cứu về các yếu tố liên quan với trầm cảm ở BN ĐTĐ týp 2, giới tính là yếu tố có được sự thống nhất cao từ các tác giả trên khắp thế giới rằng giới nữ dễ mắc trầm cảm hơn giới nam. Rajender và CS nhận thấy phụ nữ ĐTĐ týp 2 có nguy cơ mắc trầm cảm cao hơn nam giới 1,47 lần ($p = 0,032$; 95% CI: 1,16 – 1,93) [133]. Rahman và CS cũng cho thấy trong nghiên cứu của họ, nữ có khả năng mắc trầm cảm nhẹ hoặc vừa cao gấp 2,72 lần ($p < 0,001$; 95% CI: 1,13 – 6,52) và mắc trầm cảm nặng cao gấp 5,94 lần ($p < 0,001$; 95% CI: 2,49 – 14,2) so với nam [66].

Phụ nữ có những đặc tính bất lợi bao gồm cả các yếu tố sinh học (các quá trình phát triển, thay đổi hormone,...) và các yếu tố tâm lý xã hội (vai trò trong gia đình, xã hội; sự hỗ trợ của xã hội kém;...) làm cho nguy cơ mắc trầm cảm tăng cao trong các BN ĐTĐ týp 2 nói riêng và trong quần thể dân số nói chung [117].

4.3.1.3. Mối liên quan giữa trình độ học vấn và trầm cảm

Kết quả nghiên cứu cho thấy các BN có TĐHV từ THPT trở lên mắc trầm cảm với tỷ lệ 53,6% cao hơn so với số các BN không mắc trầm cảm (46,4%) với p là 0,004. Khi phân tích đa biến trong bảng 3.24, TĐHV từ THPT trở lên có nguy cơ mắc trầm cảm cao gấp 2,31 lần so với trình độ học vấn từ cấp 2 trở xuống, $p = 0,003$, 95%CI: 1,32 – 4,03.

Có khá nhiều nghiên cứu cho rằng, cũng như đối với trầm cảm trong quần thể dân số chung, những người có TĐHV thấp thường liên quan với khả năng mắc trầm cảm cao hơn so với những người có TĐHV cao do họ có tình trạng kinh tế xã hội thấp hơn, ít có cơ hội tiếp cận với các dịch vụ sức khỏe sớm hơn,... Mặc dù vậy, cũng có một số nghiên cứu khác có cùng kết luận giống chúng tôi. Đó là Egede và CS nghiên cứu gần 2000 BN ĐTĐ nhận thấy TĐHV từ THPT trở lên liên quan có ý nghĩa thống kê với trầm cảm [61]; Wang và CS còn thấy tỷ lệ TĐHV trên đại học ở nhóm trầm cảm cao hơn rõ rệt nhóm không trầm cảm với $p = 0,005$ [134].

Chúng tôi nhận thấy việc các BN có TĐHV cao hơn có khả năng mắc trầm cảm có thể do những người này có điều kiện tiếp cận với các dịch vụ khám chữa bệnh cao hơn, đồng thời có xu hướng quan tâm tìm hiểu về bệnh tật nhiều hơn. Thế nên, ngoài các nguồn thông tin trực tiếp từ nhân viên y tế, họ còn tìm hiểu từ sách báo, các diễn đàn và mạng xã hội, trong số đó có thể có các thông tin chung chung về bệnh tật dễ làm cho người bệnh đánh giá quá mức dẫn đến bi quan về tình trạng bệnh tật của mình trong tương lai. Ngoài ra, những người có điều kiện kinh tế khá giả thường có thói quen hoặc nhu cầu sinh hoạt cao hơn và khi những sinh hoạt này bị hạn chế hoặc người bệnh cho là sẽ bị hạn chế do bệnh tật, dễ gây ra tâm lý chán nản, tiêu cực. Ở những BN có TĐHV cao, khi mức ĐTĐ tít 2 kéo dài và biến chứng xuất hiện, sự thất vọng, bất toại có thể biểu hiện rõ do BN đã được theo dõi điều trị, đã cố gắng tuân thủ các chế độ ăn uống và luyện tập nhưng sự kiểm soát glucose máu vẫn không đạt được tối ưu. Tất cả các yếu tố trên có thể là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ trầm cảm ở BN ĐTĐ tít 2 có TĐHV cao.

4.3.1.4. Mối liên quan giữa tình trạng hôn nhân và trầm cảm

Chúng tôi nhận thấy trong nghiên cứu này, trong số các BN độc thân (bao gồm những người chưa từng kết hôn, ly thân, ly dị, goá vợ/chồng), có tới gần một nửa mắc trầm cảm (43,1%). Tuy nhiên, tỷ lệ BN ĐTD trầm cảm ở nhóm kết hôn cũng gần tương tự (44,9%). Có nghĩa là tình trạng hôn nhân không có sự khác biệt giữa nhóm trầm cảm và nhóm không trầm cảm. Trong phân tích đa biến, yếu tố độc thân cũng không có nguy cơ gây trầm cảm cao hơn tình trạng kết hôn.

Một số nghiên cứu đã công bố tình trạng hôn nhân có liên quan với trầm cảm, cụ thể là những người độc thân có khả năng mắc trầm cảm cao hơn những người đang sống cùng vợ hoặc chồng. Họ cho rằng kết hôn là yếu tố bảo vệ, người bạn đời sẽ có vai trò hỗ trợ, chia sẻ, nâng đỡ người bệnh, từ đó làm giảm các cảm xúc tiêu cực [66], [135]. Tuy nhiên, cũng có rất nhiều nghiên cứu khác có kết quả giống như nghiên cứu của chúng tôi, đã không nhận thấy mối liên quan này. Có lẽ cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn chưa đủ lớn để có thể thấy ý nghĩa của sự liên quan giữa tình trạng hôn nhân và trầm cảm ở quần thể BN ĐTD tốp 2.

4.3.1.5. Mối liên quan giữa nơi ở và trầm cảm

Có thể thấy trong kết quả mà chúng tôi đã trình bày ở bảng 3.18, số BN ở thành thị có biểu hiện trầm cảm là 52,3% cao hơn có ý nghĩa so với số BN ở thành thị không mắc trầm cảm là 47,7% với $p = 0,038$. Tuy nhiên, khi đưa vào phân tích đa biến, nơi ở thành thị không có liên quan với trầm cảm với $p > 0,05$ (bảng 3.24). Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả từ các nghiên cứu có đề cập đến dữ liệu nơi cư trú của đối tượng nghiên cứu, rằng BN ĐTD tốp 2 sinh sống ở thành thị hay nông thôn không ảnh hưởng tới khả năng mắc trầm cảm của họ [107], [136].

4.3.2. Mối liên quan giữa bệnh cơ thể đã mắc trong tiền sử với trầm cảm

Khi nghiên cứu về tiền sử mắc các bệnh cơ thể khác của nhóm đối tượng nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy, trong bảng 3.19, có 49 BN trầm cảm chiếm 63,6% tổng số các BN ĐTĐ tít 2 không có tiền sử mắc các bệnh cơ thể khác trước đây bao gồm các bệnh nội, ngoại khoa không phải ĐTĐ như các bệnh thuộc hệ tim mạch, các bệnh thuộc hệ thận – tiết niệu, các bệnh đường tiêu hoá, các bệnh hệ cơ xương khớp, các bệnh nội tiết khác hay các bệnh cơ thể khác ... cao hơn đáng kể tỷ lệ các BN không trầm cảm ở nhóm không mắc bệnh (28 người chiếm 36,4%) với $p < 0,001$. Khi phân tích đa biến (trong bảng 3.25), việc không mắc các bệnh cơ thể trong tiền sử có liên quan với trầm cảm với $OR = 4,83$; $p < 0,001$; 95% CI: 2,35 – 9,92.

Như vậy, tiền sử đã từng mắc các bệnh cơ thể như là một yếu tố bảo vệ đối với trầm cảm. Khác với một số nghiên cứu khác trên thế giới đề cập tới các bệnh lý đồng diễn với bệnh lý ĐTĐ tít 2, chúng tôi lại tìm hiểu các bệnh lý cơ thể mà người bệnh đã từng trải trong quá khứ qua bao gồm cả các bệnh lý hiện đã khỏi hoàn toàn (như viêm dạ dày, viêm tụy cấp, ...) và các bệnh vẫn tồn tại khác. Có thể các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là các BN nội trú ở Viện Sức khoẻ Tâm thần và khoa Nội tiết – ĐTĐ, chưa đại diện cho cả quần thể ĐTĐ tít 2 nhưng phải chăng việc đã trải nghiệm các bệnh lý cấp và mạn tính khác có thể làm cho BN có sự thích nghi tốt hơn với bệnh lý ĐTĐ. Để khẳng định điều này cần phải có những nghiên cứu với quy mô lớn hơn. Tuy nhiên, khi tìm hiểu các yếu tố làm giảm căng thẳng tâm lý cho BN ĐTĐ tít 2, chúng tôi thấy tác giả Alonso – Moran và CS cho biết những BN ĐTĐ có tiền sử gia đình mắc ĐTĐ trước đó có khả năng mắc ĐTĐ thấp hơn những người không có tiền sử này. Họ nghĩ rằng có thể khi chứng kiến người thân của mình bị ĐTĐ trước đó có thể làm giảm nỗi sợ hãi và lo âu liên quan

với ĐTĐ cũng như bình thường hoá các trải nghiệm về bệnh lý này, làm cho các căng thẳng tâm lý giảm đi [87].

4.3.3. Mối liên quan giữa các loại biến chứng với trầm cảm

Có rất nhiều nghiên cứu trên thế giới đề cập tới mối liên quan giữa các biến chứng của ĐTĐ với sự phát sinh của trầm cảm và đa số các biến chứng của ĐTĐ như biến chứng tăng huyết áp, biến chứng thận, biến chứng võng mạc, biến chứng thần kinh, ... đều được cho là có thể làm tăng nguy cơ mắc trầm cảm. Việc xuất hiện biến chứng ở BN ĐTĐ cho thấy một quá trình không kiểm soát được glucose máu kéo dài. Các biến chứng mang đến gánh nặng lớn cả về thể chất, tâm lý và kinh tế xã hội cho người bệnh ĐTĐ.

Ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi, đây cũng là các biến chứng gặp với tỷ lệ cao nhất nên chúng tôi tiến hành phân tích mối liên quan của các biến chứng đó với trầm cảm.

Biến chứng tăng huyết áp: Ở các đối tượng được nghiên cứu, chúng tôi thấy trong tổng số các BN ĐTĐ tít 2 có biến chứng tăng huyết áp, có 35,6% BN có biểu hiện trầm cảm và 64,4% BN không có biểu hiện trầm cảm. Ở các BN không có biến chứng, tỷ lệ trầm cảm và không trầm cảm lần lượt là 46,5% và 53,5%. Khi so sánh đơn biến (bảng 3.20), không có khác biệt có ý nghĩa được nhận thấy giữa các tỷ lệ này. Kết quả phân tích hồi quy đa biến (bảng 3.25), tăng huyết áp cũng không được nhận thấy có liên quan với trầm cảm với $p > 0,05$.

Biến chứng thần kinh: Cũng được trình bày trong bảng 3.20 và bảng 3.25, tỷ lệ trầm cảm ở nhóm các BN ĐTĐ tít 2 có biến chứng thần kinh là 37,1% trong khi tỷ lệ không trầm cảm ở nhóm các BN này là 62,9%. Cũng giống như với biến chứng tăng huyết áp, trong cả phân tích đơn biến và đa biến, chúng tôi đều không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các

tỷ lệ biến chứng thần kinh ở nhóm trầm cảm so với tỷ lệ biến chứng thần kinh ở nhóm không có trầm cảm.

Biến chứng thận: Trong nghiên cứu của chúng tôi, số BN ĐTĐ tít 2 có biến chứng thận mắc trầm cảm (48,1%) không cao hơn nhóm BN này không mắc trầm cảm (51,9%) với $p > 0,05$ (bảng 3.20). Sau khi hiệu chỉnh OR trong phân tích đa biến, không có mối liên quan giữa biến chứng thận với trầm cảm trong nghiên cứu của chúng tôi.

Biến chứng võng mạc: Kết quả chúng tôi thu được, (bảng 3.20), thấy rằng trong nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có 61 người có biến chứng võng mạc, trong đó 34 người không mắc trầm cảm (55,7%), 27 người mắc trầm cảm (44,3%). Sau khi phân tích đa biến, chúng tôi nhận thấy biến chứng võng mạc có liên quan với trầm cảm. Cụ thể là biến chứng võng mạc làm tăng nguy cơ mắc trầm cảm lên 2,92 lần với $p = 0,011$ và 95%CI: 1,28 – 6,67 (bảng 3.25). Biến chứng võng mạc với biến hiện lâm sàng chủ yếu là nhìn mờ đã ảnh hưởng nghiêm trọng đến các hoạt động hàng ngày của BN. Tổn thương võng mạc là do tổn thương vi mạch ở bệnh lý ĐTĐ, được gây ra bởi tình trạng glucose máu tăng kéo dài. Có 6 giai đoạn tổn thương đáy mắt bao gồm giãn tiểu tĩnh mạch quanh gai thị; phình vi mạch, xuất huyết từng chấm; xuất huyết, xuất tiết quanh gai thị; tổn thương thân tĩnh mạch lớn, teo hẹp khu trú, xuất huyết trước võng mạc; tăng sinh mạch máu với xuất huyết lan toả (giai đoạn tăng sinh mạch máu võng mạc) và giai đoạn cuối cùng là bong võng mạc, glaucoma xuất huyết, tổn thương hoàn toàn võng mạc. Việc giảm thị lực, thậm chí mù loà, mang lại sự hạn chế lớn cho người bệnh trong các sinh hoạt hàng ngày. Điều này tác động mạnh mẽ lên cảm xúc của BN. Peyrot và Rubin cho rằng các căng thẳng tâm lý tăng mạnh trong 2 năm đầu sau khi BN có biến chứng võng mạc bất kể biến chứng này đang ở mức độ

nào [28]. Khá nhiều nghiên cứu đã cho thấy biến chứng võng mạc là một yếu tố nguy cơ quan trọng làm gia tăng tỷ lệ trầm cảm ở BN ĐTĐ týp 2 [72], [114].

4.3.4. Mối liên quan giữa thời gian mắc đái tháo đường với trầm cảm

Chúng tôi nhận thấy rất nhiều BN có biểu hiện trầm cảm khi mắc ĐTĐ chưa quá 3 năm với tỷ lệ 60,6%, cao hơn đáng kể so với tỷ lệ không trầm cảm (39,4%) ở nhóm các BN mắc ĐTĐ ngắn hơn này với $p < 0,001$. Khi đã hiệu chỉnh OR trong phân tích đa biến, yếu tố thời gian mắc ĐTĐ týp 2 dưới 3 năm vẫn có liên quan có ý nghĩa thống kê với trầm cảm với OR là 4,21; $p < 0,001$; 95% CI: 2,11 – 8,37. Việc chọn mốc thời gian mắc ĐTĐ để xem xét mối liên quan của yếu tố này với trầm cảm có sự khác nhau giữa các nghiên cứu. Tellez – Zenteno J.F. chọn thời gian mắc ĐTĐ là 5 năm, Gemeay E.M chọn thời điểm 4 năm để so sánh [70], [137]. Với đặc điểm về thói quen thường đi khám bệnh muộn, khi đã có các diễn biến nặng của bệnh ở người Việt Nam, chúng tôi chọn thời gian ngắn hơn (3 năm) sau khi BN có ý thức về bệnh lý ĐTĐ của mình để phân tích.

Một số nghiên cứu trên thế giới đã cho rằng thời gian mắc bệnh ĐTĐ càng dài thì khả năng mắc trầm cảm ở người bệnh càng cao. Shafiepour và CS nhận thấy thời gian trung bình kể từ khi BN biết mình có bệnh lý ĐTĐ đến thời điểm nghiên cứu ở các nhóm BN trầm cảm nhẹ, vừa và nặng đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm BN không có trầm cảm [117]. Kayar và CS cũng kết luận tương tự rằng khi người bệnh mắc ĐTĐ lâu ngày sẽ có nguy cơ mắc các biến chứng của ĐTĐ cao hơn, từ đó khả năng mắc trầm cảm cũng gia tăng [114].

Tuy nhiên, cũng có những nghiên cứu khác lại cho kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi như trình bày ở trên, đó là thời gian mắc ĐTĐ ngắn hơn lại làm tăng nguy cơ mắc trầm cảm ở BN ĐTĐ týp 2. Arshard và CS nghiên cứu trên 133 BN ĐTĐ týp 2 và nhận thấy trầm cảm ở nhóm BN này có liên quan với giới nữ, trình độ học vấn thấp, BMI cao và thời gian mắc

ĐTĐ ngắn. Điều đặc biệt là sau khi hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu, chỉ còn yếu tố thời gian mắc ĐTĐ ngắn hơn có liên quan với trầm cảm trầm cảm. Lý giải điều này, họ cho rằng có thể do một loạt gánh nặng tâm lý của người bệnh ở thời điểm được chẩn đoán ĐTĐ gây ra phản ứng trầm cảm [138]. Một nghiên cứu khác mới đây ở Việt Nam nhận thấy tỷ lệ trầm cảm cao hơn ở nhóm BN mới phát hiện mắc ĐTĐ tít 2 lần đầu tiên [91]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng gặp khá nhiều BN có biểu hiện các triệu chứng trầm cảm rất sớm sau một thời gian ngắn được phát hiện mắc ĐTĐ tít 2. Một số BN thậm chí chưa có các triệu chứng lâm sàng của ĐTĐ nặng nề đôi khi vẫn không chấp nhận lời tư vấn của các bác sĩ về tình trạng bệnh lý ĐTĐ của mình, mà tự tìm hiểu qua sách báo hoặc internet. Một số khác có thể chứng kiến các BN ĐTĐ khác gặp các biến chứng nặng nề ở các cơ sở y tế mà họ tới khám. Những điều này góp phần làm tăng cái nhìn bi quan, tiêu cực về bệnh lý ĐTĐ, Ngoài ra, ĐTĐ tít 2 là bệnh lý tiến triển âm thầm, BN có thể đã có tình trạng tăng glucose máu và kháng insulin lâu ngày trước khi được chẩn đoán bệnh nên có thể dẫn tới những thay đổi về mặt sinh học (như đã trình bày trong phần cơ chế phát sinh trầm cảm ở BN ĐTĐ tít 2) làm tăng tỷ lệ trầm cảm ở người bệnh ĐTĐ tít 2.

4.3.5. Mối liên quan giữa chỉ số BMI với trầm cảm

Chỉ số khối cơ thể cũng là một yếu tố được nhiều nhà khoa học tập trung nghiên cứu xem có liên quan với khả năng mắc trầm cảm ở BN ĐTĐ tít 2 hay không. Kết quả thu được cho thấy có một sự không thống nhất về yếu tố này. Roupa và CS nghiên cứu 310 người bệnh ĐTĐ tít 2 nhận thấy trầm cảm gặp nhiều hơn đáng kể ở các BN có BMI > 35 kg/m² so với các BN có BMI từ 25 – 29,9 kg/m² hay BMI từ 30 - 35 kg/m². Nghiên cứu của Zhang và CS trên 142 BN ĐTĐ tít 2 ở Trung Quốc cũng kết luận rằng BMI ≥ 25 kg/m² có là một yếu tố nguy cơ đối với trầm cảm [65], [111]. Ngược lại, một

số nghiên cứu khác lại cho rằng béo phì không phải là yếu tố tăng khả năng mắc trầm cảm [70], [113], [138].

Kết quả của chúng tôi cho thấy BN trầm cảm chiếm 42,4% tổng số người ĐTĐ týp 2 có BMI ≥ 23 kg/m² không có sự khác biệt có ý nghĩa với tỷ lệ BN không trầm cảm có cùng chỉ số khối cơ thể này (57,6%) với $p > 0,05$ (bảng 22). Sự không liên quan này vẫn được khẳng định trong phân tích hồi quy đa biến.

Béo phì có thể dẫn tới nhiều hậu quả về cả thể chất lẫn tâm lý. Người bệnh béo phì có khả năng mắc các bệnh cơ thể khác như tăng lipid máu, tăng huyết áp, thoái hoá khớp, loãng xương, ... Họ cũng trở nên ít vận động, tập luyện hơn. Ngoài ra, nhiều người béo phì còn có biểu hiện mất tự tin, ngại xuất hiện trước đám đông, chậm chạp, kém linh hoạt. Đây cũng chính là những nguyên nhân làm cho người béo phì dễ mắc trầm cảm. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, BMI trung bình của các đối tượng nghiên cứu là $22,4 \pm 3,1$ kg/m², có nghĩa là không có nhiều BN béo phì như trong các nghiên cứu của các tác Roupa hay Zhang ở trên. Có lẽ vì thế, chúng tôi không nhận thấy sự liên quan của béo phì với trầm cảm.

4.3.6. Mối liên quan giữa HbA1C với trầm cảm

Khi xem xét mối liên quan giữa HbA1C và trầm cảm, chúng tôi nhận thấy khi phân tích đơn biến, tổng số các BN trầm cảm có HbA1C $\geq 7\%$ là 32,8% thấp hơn đáng kể so với nhóm không trầm cảm cũng có HbA1C $\geq 7\%$ với $p = 0,03$. Tuy nhiên, sau khi hiệu chỉnh OR với các yếu tố lâm sàng khác, không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê được xác nhận giữa HbA1C và trầm cảm trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.25).

Mối liên quan giữa việc kiểm soát glucose máu kém với trầm cảm có tính chất 2 chiều. Những người mắc trầm cảm thường có các hành vi ăn uống,

sinh hoạt không lành mạnh, dễ dẫn đến rối loạn chuyển hoá đường. Ngược lại, các BN ĐTĐ kiểm soát glucose máu kém thì có nguy cơ mắc trầm cảm cao hơn [69], [70], [111]. Tuy nhiên, chúng tôi đã không nhận thấy mối liên quan này trong nghiên cứu của mình. Lý do có thể là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi không phải là mẫu cộng đồng mà là nhóm BN điều trị nội trú bao gồm cả các BN ĐTĐ týp 2 vào điều trị trực tiếp tại Viện Sức khoẻ Tâm thần vì tình trạng nặng nề của bệnh lý trầm cảm. Các BN này có thể không có các rối loạn kiểm soát glucose máu trầm trọng, thậm chí nhiều BN vẫn đang ở giai đoạn ổn định của bệnh lý ĐTĐ, trái ngược với các BN đang điều trị tại khoa Nội tiết – ĐTĐ với lý do không kiểm soát được glucose máu.

4.4. NHẬN XÉT ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

Chúng tôi tiến hành theo dõi các BN có chỉ định và đồng ý sử dụng các thuốc chống trầm cảm. Tất cả các đối tượng được theo dõi điều trị đều là các BN mắc trầm cảm mức độ vừa và nặng. Các thuốc chống trầm cảm cũng như các thuốc hướng thần khác được chỉ định bởi các bác sỹ chuyên khoa tâm thần, trong khi các BN vẫn tiếp tục được điều trị và quản lý ĐTĐ theo ý kiến của các bác sỹ nội tiết. Các thời điểm đánh giá điều trị là sau 1 tháng (có 64 BN), sau 2 tháng (có 46 BN) và sau 3 tháng (43 BN). Tuy mục tiêu nghiên cứu không bao gồm nhận xét quá trình điều trị ĐTĐ, nhưng qua theo dõi, chúng tôi nhận thấy tất cả các BN ĐTĐ týp 2 đang sử dụng thuốc chống trầm cảm trong nghiên cứu đều không phải nhập viện lại vì tình trạng không kiểm soát được glucose máu và đa số trong số họ không cần có sự điều chỉnh liều lượng thuốc hạ glucose máu.

4.4.1. Nhận xét về các thuốc chống trầm cảm và các thuốc hướng thần khác được sử dụng điều trị trầm cảm

4.4.1.1. Các loại thuốc chống trầm cảm được sử dụng trên các bệnh nhân nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các thuốc chống trầm cảm ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI) bao gồm sertraline, fluvoxamine và paroxetine được lựa chọn sử dụng điều trị trầm cảm ở các BN ĐTĐ tít 2 nhiều hơn cả. Trong đó sertraline là thuốc được chỉ định cho hầu hết các BN (chiếm 64,1%) trong tháng thứ nhất và vẫn được duy trì cho hơn một nửa số BN trong tháng thứ 2 và trong tháng thứ 3 (chiếm tỷ lệ lần lượt là 58,7% và 53,5%) với liều thấp nhất trong 3 tháng lần lượt là 50mg, 50mg và 100mg; liều cao nhất là 200mg.

Mirtazapine cũng là thuốc chống trầm cảm được chỉ định cho khá nhiều BN với 26,6% trong tháng thứ 1 với liều từ 15 – 60 mg/ngày, 26,1 % trong tháng thứ 2 với liều từ 30 – 45 mg và 32,6% trong tháng thứ 3 với liều từ 15 – 45 mg.

Có một số BN được sử dụng amitriptyline với tỷ lệ trong 3 tháng lần lượt là 9,8%; 10,9% và 9,3% và liều sử dụng thấp nhất là 50mg/ngày và cao nhất là 125mg/ngày.

Rất ít các BN được chỉ định phối hợp các thuốc chống trầm cảm (10,9% trong tháng 1, 2,2% trong tháng 2 và 2,3% trong tháng 3).

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các BN nội trú nên việc lựa chọn các thuốc chống trầm cảm ban đầu phải dựa trên nguồn cung cấp thuốc sẵn có của bệnh viện. Tuy nhiên, bệnh viện Bạch Mai là một bệnh viện lớn nên gần như tất cả các nhóm thuốc chống trầm cảm đều có sẵn. Cho nên có

thể thấy là rất nhiều loại thuốc chống trầm cảm đã được chỉ định điều trị trầm cảm cho BN.

Do đặc điểm của các BN trầm cảm này là các BN có bệnh lý ĐTĐ, lại hầu hết là người cao tuổi nên các thuốc chống trầm cảm nhóm SSRI được ưu tiên sử dụng hàng đầu. Đây là nhóm thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin, đã được chứng minh về hiệu quả cũng như độ an toàn trong nhiều nghiên cứu ở BN ĐTĐ. Các thuốc trong nhóm này được cho là tác động trung tính hoặc có lợi trên chuyển hoá đường, tác động trung tính hoặc giảm cân trên cân nặng và rất ít tác động lên tim mạch. Nhóm SSRI được khuyến cáo sử dụng điều trị trầm cảm ở người bệnh ĐTĐ với mức độ 1A. Tuy nhiên, các thuốc nhóm SSRI lại không tác dụng tốt trên các triệu chứng cơ thể của trầm cảm hay một số biến chứng của ĐTĐ. Chính vì thế, các thuốc chống trầm cảm khác vẫn được các bác sỹ cân nhắc chỉ định cho BN bao gồm các thuốc chống trầm cảm 3 vòng và các thuốc chống trầm cảm tác động kép. Mirtazapine là một thuốc chống trầm cảm tác động trên hệ norepinephrergic và đặc hiệu trên serotonergic, tuy chưa được nghiên cứu nhiều như các thuốc nhóm SSRI nhưng hiện nay đang được sử dụng rộng rãi trong điều trị trầm cảm. Mirtazapine tác động trên chuyển hoá đường không rõ ràng và gây tăng cân trong một số trường hợp nên mức độ khuyến cáo sử dụng cho BN ĐTĐ ở mức 1B [84]. Các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, điển hình là amitriptyline, do gây tăng cân đáng kể, kháng cholinergic, tác động trên tim mạch nên không được khuyến cáo sử dụng cho các BN ĐTĐ. Tuy vậy, amitriptyline lại có tác dụng gây ngủ và giảm đau nên vẫn có bác sỹ chỉ định amitriptyline cho những người bệnh trẻ tuổi, không có bệnh lý tim mạch.

Chúng tôi thấy rất ít các trường hợp có sử dụng phối hợp nhiều loại thuốc chống trầm cảm và liều dùng của các thuốc đều trong giới hạn khoảng liều được khuyến cáo [139].

4.4.1.2. Các tác dụng không mong muốn liên quan với các thuốc chống trầm cảm

Như kết quả đã mô tả trong biểu đồ 3.9, chúng tôi nhận thấy tăng cân là tác dụng không mong muốn hay gặp, đặc biệt ở tháng thứ 2 và thứ 3 sau điều trị với tỷ lệ lần lượt là 23,9% và 25,5%, chủ yếu gặp ở các BN uống mirtazapine và amitriptyline. Tăng cân ở đây được chúng tôi xác định bằng việc tính cân nặng (tính theo đơn vị kg) ở thời điểm đánh giá cao hơn với trước điều trị. Tuy nhiên, khi so sánh chỉ số khối cơ thể BMI trung bình (kết quả được trình bày trong bảng 3.37), chúng tôi thấy chỉ có BMI trung bình ở thời điểm đánh giá sau 3 tháng điều trị ($22,9 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giá trị trước điều trị ($22,2 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$).

Rối loạn dạ dày ruột cũng được ghi nhận ở một số BN với 14,1% ở nhóm sau điều trị 1 tháng, 13% sau điều trị 2 tháng và 11,6% sau điều trị 3 tháng. Các BN gặp tác dụng không mong muốn này thường đang được sử dụng các thuốc nhóm SSRI. Biểu hiện có thể là buồn nôn, nôn, ậm ạch, đầy bụng hoặc đi lỏng.

Rối loạn chức năng tình dục ít gặp hơn với tỷ lệ lần lượt trong tháng thứ nhất, tháng thứ 2 và tháng thứ 3 là 6,3%; 6,5% và 7%. Mặc dù bản thân bệnh lý ĐTD hay trầm cảm đã thường gây rối loạn chức năng tình dục nhưng cũng có một số BN xuất hiện các rối loạn này sau khi uống các thuốc chống trầm cảm và hầu như tất cả các thuốc chống trầm cảm được sử dụng cho đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đều có thể gây ra các rối loạn chức năng tình dục.

Kháng cholinergic bao gồm khô miệng, nhìn mờ, táo bón gặp ở một số BN sử dụng thuốc chống trầm cảm 3 vòng, với tỷ lệ không nhiều (6,3% ở nhóm sau điều trị 1 tháng; 8,7% ở nhóm sau 2 tháng và 4,7% ở nhóm sau 3 tháng).

Như vậy, có thể thấy các tác dụng không mong muốn đã được cảnh báo khi sử dụng các thuốc chống trầm cảm đều được thấy ở các BN trong nghiên cứu của chúng tôi nhưng với một tỷ lệ không cao.

4.4.1.3. Các thuốc hướng thần khác được sử dụng trên các bệnh nhân nghiên cứu

Mặc dù tỷ lệ phối hợp các loại thuốc chống trầm cảm khác nhau trong điều trị là rất hiếm gặp nhưng rất nhiều trường hợp đã được chỉ định phối hợp giữa thuốc chống trầm cảm và một hoặc hơn thuốc hướng thần khác, được thể hiện trong bảng 3.25. Mô hình hay gặp nhất là một thuốc chống trầm cảm, đặc biệt là thuốc nhóm SSRI, kết hợp với quetiapine (với tỷ lệ 64,1% trong tháng thứ nhất, 67,4% trong tháng thứ 2 và 60,5% trong tháng thứ 3). Quetiapine ngoài được cho là có tác dụng giảm lo âu, còn có hiệu quả trong việc cải thiện giấc ngủ nên có thể hỗ trợ tốt cho các thuốc chống trầm cảm nhóm SSRI vốn không gây ngủ tốt.

Các an thần kinh khác được dùng ở một số BN chủ yếu trong tháng đầu tiên: sulpiride (10,9%); risperidone (6,3%); haloperidol (6,3%) và olanzapine (4,7%). Các thuốc này được sử dụng chủ yếu cho các BN trầm cảm nặng có triệu chứng loạn thần hoặc có ý tưởng/hành vi tự sát mà không đóng vai trò chính trong việc cải thiện trầm cảm nên thường được ngừng sử dụng khi BN đã hết các triệu chứng loạn thần.

Diazepam được chỉ định cho gần một nửa số BN trong tháng thứ 1 (48,4%), nhưng được giảm đi gần hết trong 2 tháng tiếp theo (4,3% ở tháng thứ 2 và 2,3% ở tháng thứ 3). Đây là một thuốc giải lo âu, gây ngủ tốt nhưng lại gây lệ thuộc nên thường chỉ được sử dụng kèm các thuốc chống trầm cảm trong những ngày đầu của quá trình điều trị.

4.4.1.4. Các tác dụng không mong muốn liên quan với các thuốc hướng thần khác

Loạng choạng là tác dụng không mong muốn gặp nhiều nhất với tỷ lệ ở tháng thứ nhất là 12,5%; tháng thứ 2 là 13% và giảm đi ở tháng thứ 3 (4,7%). Đây là biểu hiện thường gặp ở các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi sau khi uống quetiapine. BN thường than phiền cảm giác loạng choạng, ngày ngật đặc biệt khi ngủ dậy.

Bồn chồn, đứng ngồi không yên cũng gặp rất ít với 4,7% ở tháng thứ 1 và 2,2% ở tháng thứ 2, không gặp ở tháng thứ 3. Loạn trương lực cơ cấp rất hiếm gặp với chỉ 1,6% số BN trong tháng thứ 1, không gặp ở 2 tháng tiếp sau đó. Hai tác dụng không mong muốn này gặp ở các BN được chỉ định các thuốc haloperidol và risperidone.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trong biểu đồ 3.10, cho thấy các tác dụng không mong muốn liên quan với các thuốc hướng thần khác trên các BN ĐTĐ tít 2 có trầm cảm trong nghiên cứu của chúng tôi không thường gặp và chủ yếu xuất hiện ở tháng thứ nhất sau điều trị.

4.4.2. Nhận xét hiệu quả điều trị

4.4.2.1. Diễn biến các triệu chứng lâm sàng của trầm cảm sau điều trị

Chúng tôi đánh giá diễn biến của các triệu chứng lâm sàng của trầm cảm sau khi các BN uống thuốc chống trầm cảm 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng. Các mức độ nhận xét là không đỡ bao gồm các BN không có bất cứ sự thuyên giảm nào, đỡ một phần bao gồm các BN có thuyên giảm nhưng không hoàn toàn và đỡ hoàn toàn bao gồm các BN đạt được mức độ thuyên giảm hoàn toàn tức là không còn biểu hiện triệu chứng bệnh lý.

Diễn biến của các triệu chứng cảm xúc sau điều trị (bảng 3.28):

Sự thay đổi của các triệu chứng cảm xúc được mô tả trong bảng 3.28. Qua đó, chúng tôi nhận thấy đối với triệu chứng khí sắc giảm, sau 1 tháng điều trị đa số các BN (82%) chỉ đạt được mức độ đỡ một phần và chỉ có rất ít BN (13,2%) đạt được sự thuyên giảm hoàn toàn. Sau 2 tháng số lượng các BN đỡ hoàn toàn tăng lên chút ít và sau 3 tháng tỷ lệ này đạt được 72,8%.

Sau điều trị, biểu hiện giảm quan tâm thích thú tuy đạt được sự đỡ hoàn toàn không cao như triệu chứng khí sắc giảm (lần lượt sau 3 tháng là 11,1%; 26,7% và 55,8%) nhưng số lượng BN có đỡ (bao gồm đỡ 1 phần và đỡ hoàn toàn) vẫn khá cao so với trước điều trị với tỷ lệ lần lượt sau 3 tháng là 81%; 90,1% và 95,3%. Đây là hai trong số ba triệu chứng cốt lõi làm nên chẩn đoán một giai đoạn trầm cảm và sự thuyên giảm của các biểu hiện cũng là các dấu hiệu then chốt thể hiện sự lui bệnh của trầm cảm. Dương Minh Tâm khi theo dõi tiến triển của các triệu chứng trầm cảm sau điều trị thuốc chống trầm cảm cũng nhận thấy khí sắc giảm đáp ứng khá tốt với 84,2% cải thiện và bình phục sau 3 tháng, tuy nhiên, mất quan tâm thích thú thuyên giảm kém hơn với 30,3% chưa hết hẳn triệu chứng sau 5 tháng điều trị [140].

Các triệu chứng lo âu khá thường gặp ở các BN ĐTĐ tít 2 có trầm cảm và dưới tác động của các thuốc chống trầm cảm phối hợp với các thuốc giải lo âu hoặc các thuốc hướng thần khác, chỉ có 13,1% các BN có lo âu không đỡ sau 1 tháng điều trị, 11,2% không đỡ sau 2 tháng điều trị và 5,9% không đỡ sau 3 tháng điều trị so với thời điểm ban đầu; tỷ lệ khỏi hoàn toàn các triệu chứng lo âu khá cao với 39,1%, 66,7% và 82,3% sau lần lượt 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng điều trị. Như vậy, biểu hiện lo âu trong nghiên cứu của chúng tôi đáp ứng khá tốt với điều trị.

Diễn biến của các triệu chứng tư duy sau điều trị (bảng 3.29):

Các triệu chứng nhận thức trầm cảm bao gồm giảm tự trọng, tự tin và ý tưởng tự ti có số BN đỡ khá cao với tỷ lệ trong nhóm điều trị 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng lần lượt là 84,1% và 87,5%; 93,5% và 90%; 96,6% và 94,1% trong đó đỡ hoàn toàn lần lượt là 22,7% và 43,8%; 48,3% và 80%; 75,9% và 88,2%.

Các triệu chứng của rối loạn tư duy mức độ nặng hơn bao gồm ý tưởng tự sát và hoang tưởng. Trong khi các BN có hoang tưởng đạt được trạng thái thuyên giảm hoàn toàn với tỷ lệ khá cao (66,7%) sau 1 tháng và với tỷ lệ tuyệt đối sau 2 tháng và 3 tháng điều trị thì đối với biểu hiện ý tưởng tự sát, vẫn còn một tỷ lệ đáng kể BN không hết hoàn toàn (không đỡ và đỡ một phần) sau 3 tháng lần lượt là 33,3%; 20% và 33,3%. Ý tưởng tự sát là một trong các triệu chứng cấp cứu của tâm thần học. Khi BN có biểu hiện này đòi hỏi người thân và nhân viên y tế phải chăm sóc và theo dõi sát. Một khi ý tưởng tự sát không mất đi hoàn toàn, người bệnh vẫn phải đối mặt với nguy cơ tử vong không phải do bản thân bệnh lý ĐTD mà do tự sát.

Diễn biến của các triệu chứng hoạt động sau điều trị (bảng 3.30):

Trong số các triệu chứng rối loạn hoạt động có ý chí, triệu chứng kích thích vật vã thuyên giảm tốt sau điều trị với 100% đỡ hoàn toàn trong nhóm điều trị 2 tháng và 3 tháng. Triệu chứng vận động chậm chạp có mức độ thuyên giảm thấp hơn nhưng vẫn đạt trên 1/2 đến 2/3 tổng số BN đỡ hoàn toàn sau 2 tháng và 3 tháng điều trị. Tuy nhiên, giảm khả năng lao động trong cả 3 lần đánh giá, chúng tôi chỉ thấy có sự thay đổi ở mức độ đỡ một phần (trên 50%), còn số BN đỡ hoàn toàn lại chiếm một tỷ lệ rất thấp (3,3%; 20% và 31% lần lượt sau 3 tháng). Điều này có thể là do các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các BN ĐTD tít 2, đồng thời hầu hết trong số họ lại là người cao tuổi nên khả năng phục hồi hoàn toàn khả năng lao động là rất khó khăn.

Một môi cũng như một số triệu chứng rối loạn hoạt động bản năng (rối loạn giấc ngủ và rối loạn ăn uống) tuy số đông đều có sự cải thiện sau điều trị, nhưng mức độ đỡ hoàn toàn ngoại trừ rối loạn giấc ngủ sau 3 tháng điều trị đạt 57,1% và rối loạn ăn uống sau 3 tháng điều trị đạt 70,7%, ở tất cả các thời điểm khác 3 triệu chứng này đều không đạt được một nửa số BN đỡ hoàn toàn. Đặc biệt, một triệu chứng rối loạn hoạt động bản năng khác là rối loạn chức năng tình dục, sau 3 tháng điều trị, một số lớn đối tượng nghiên cứu không đạt được bất cứ một sự cải thiện nào với tỷ lệ lần lượt là 85,2%; 70,5% và 63,4%. Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi thấy rất nhiều BN một phần do đã nhiều tuổi, một phần do mắc bệnh ĐTĐ kéo dài nên từ lâu đã không quan tâm tới hoạt động tình dục của mình. Các BN đạt được sự thuyên giảm triệu chứng này chủ yếu là người ở nhóm tuổi trẻ hơn.

Diễn biến của các triệu chứng cơ thể sau điều trị (bảng 3.31):

Ở cả 3 thời điểm đánh giá, tất cả các triệu chứng cơ thể đều có sự thuyên giảm đáng kể, thể hiện ở tỷ lệ không đỡ còn lại rất thấp, thậm chí nhiều triệu chứng không còn trường hợp nào không đỡ (đó là hội hộp trống ngực và mạch nhanh ở thời điểm sau 1 tháng điều trị; bốc hoả, vã mồ hôi, buồn nôn – nôn, đầy bụng khó tiêu, hội hộp trống ngực và mạch nhanh sau 2 tháng điều trị; đau, bốc hoả, vã mồ hôi, nóng rát vùng bụng, đầy bụng khó tiêu, hội hộp trống ngực và mạch nhanh sau 3 tháng điều trị). Tuy vậy, các BN vẫn chỉ đạt được mức độ đỡ một phần và phải đến sau khi điều trị 2 tháng và 3 tháng, mức độ thuyên giảm hoàn toàn mới chiếm ưu thế so với thuyên giảm không hoàn toàn ở hầu hết các triệu chứng. Cụ thể, tỷ lệ đỡ hoàn toàn sau 2 tháng và 3 tháng của vã mồ hôi là 64,3% và 100%; hội hộp trống ngực là 60% và 88,9%; mạch nhanh là 66,7% và 81,8%; bốc hoả là 55,6% và 75%; nóng rát vùng bụng là 50% và 72,7%; đầy bụng khó tiêu là 53,8% và 75%.

Lâm Tường Minh khi nghiên cứu về hiệu quả điều trị của các thuốc chống trầm cảm trên các triệu chứng cơ thể của trầm cảm ở người cao tuổi cũng nhận thấy bên cạnh một số triệu chứng đạt được tỷ lệ khỏi hoàn toàn, rất nhiều triệu chứng vẫn còn tồn tại mà không hề có sự cải thiện sau điều trị [141].

Khi tham khảo các dữ liệu từ các nghiên cứu trên thế giới về đánh giá hiệu quả điều trị trầm cảm ở BN ĐTĐ tít 2, chúng tôi nhận thấy đa số các tác giả đều sử dụng công cụ đo lường sự thay đổi của các triệu chứng là các thang đánh giá trầm cảm. Sự cải thiện của trầm cảm chung được thể hiện qua việc giảm điểm số các thang này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài việc đánh giá sự cải thiện chung trên thang Beck (mục 4.2.2.2), chúng tôi còn theo dõi sự tiến triển của từng triệu chứng của trầm cảm. Như đã trình bày ở trên, ở các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi, ngoại trừ rối loạn chức năng tình dục, hầu hết các triệu chứng khác của trầm cảm đều có đáp ứng với điều trị. Tuy nhiên, bên cạnh một số triệu chứng đạt được sự hồi phục hoàn toàn, vẫn còn khá nhiều triệu chứng chỉ đỡ một phần hoặc không đỡ. Các triệu chứng này đôi khi tồn tại kéo dài và được gọi là các triệu chứng tồn dư (residual symptom). Rất nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng các triệu chứng tồn dư có ảnh hưởng tới sự tái phát của trầm cảm, sự hồi phục chức năng cũng như chất lượng cuộc sống của người bệnh trầm cảm [142], [143], [144]. Romera và CS (2013) khi theo dõi điều trị các BN trầm cảm bằng các thuốc chống trầm cảm đã nhận thấy sau 3 tháng, các triệu chứng tồn dư của trầm cảm bao gồm các triệu chứng cốt lõi của trầm cảm (72%), mất ngủ (63%), lo âu (78%), đau (18%) và các triệu chứng cơ thể (41%). Họ còn kết luận rằng việc mất hẳn các triệu chứng cốt lõi và mất ngủ có liên quan đến sự hồi phục chức năng của người bệnh trầm cảm [145]. Ngày nay, điều trị trầm cảm không còn chỉ hướng tới sự đáp ứng với thuốc hay thuyên giảm của triệu chứng mà còn phải quan tâm tới sự hồi phục các chức năng và nâng cao chất lượng cuộc

sống cho người bệnh. Chính vì vậy, việc theo dõi sự cải thiện hoàn toàn của từng triệu chứng, xác định nhóm triệu chứng nào còn tồn dư sau điều trị là hết sức quan trọng giúp các nhà lâm sàng tiếp tục có kế hoạch điều trị toàn diện và hiệu quả cho BN ĐTĐ tít 2 có trầm cảm.

4.4.2.2. Đánh giá cải thiện điểm số trên các trắc nghiệm tâm lý

Đánh giá cải thiện điểm số thang Beck sau điều trị (bảng 3.32):

Ở cả 3 nhóm BN được đánh giá sau điều trị 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng, chúng tôi đều nhận thấy chỉ số thang điểm Beck giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Thang Beck là một thang đánh giá trầm cảm gồm 21 mục đề cập đến các triệu chứng khác nhau của trầm cảm bao gồm các triệu chứng cảm xúc trầm cảm, nhận thức trầm cảm và các triệu chứng cơ thể. Mỗi triệu chứng có 4 mức độ từ không có đến rất nặng để người làm có thể lượng giá biểu hiện của mình. Chỉ số thang điểm Beck sẽ giảm khi triệu chứng không còn hoặc thuyên giảm một phần. Chính vì vậy, thang Beck được cho là có giá trị sàng lọc cũng như theo dõi tiến triển của trầm cảm.

Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu trên thế giới. Goodnick và CS tiến hành một nghiên cứu mở 10 tuần điều trị sertraline với liều 50mg/ngày cho các BN ĐTĐ tít 2 bị trầm cảm điển hình. Kết quả của nghiên cứu nhận thấy sự cải thiện đáng kể điểm trung bình trên thang đánh giá trầm cảm Hamilton ($22,6 \pm 3,4$ và $4,9 \pm 5,9$ với $p < 0,001$) và thang Beck ($21,9 \pm 10,5$ và $12,7 \pm 8,3$ với $p < 0,001$) [83]. Lustman và CS đã thực hiện một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng một thuốc chống trầm cảm 3 vòng với giả dược trong 8 tuần trên các BN ĐTĐ có trầm cảm. Các tác giả đánh giá sự cải thiện của trầm cảm dựa vào thang đánh giá trầm cảm Beck. Kết quả thu được cho thấy các triệu chứng trầm cảm giảm đáng kể ở nhóm BN ĐTĐ dùng thuốc so với các BN dùng giả dược [81].

Đánh giá cải thiện điểm số thang Zung sau điều trị (bảng 3.33):

Ngoài đánh giá sự cải thiện các triệu chứng trầm cảm bằng thang Beck, chúng tôi còn tiến hành theo dõi sự thay đổi các triệu chứng lo âu trên thang Zung. Ở cả 3 thời điểm đánh giá, chỉ số thang Zung trung bình của nhóm BN nghiên cứu đều thấp hơn đáng kể so với trước điều trị với $p < 0,001$. Cũng giống như thang Beck, thang Zung bao gồm tập hợp các triệu chứng lo âu với 4 mức độ lựa chọn về tần suất xuất hiện của các triệu chứng (không có, đôi khi, phần lớn thời gian, hầu hết hoặc tất cả thời gian), dùng để sàng lọc và theo dõi tiến triển của lo âu.

Sự thuyên giảm tốt thông qua chỉ số thang Zung củng cố cho sự cải thiện tốt của các triệu chứng lo âu trên lâm sàng như đã mô tả ở trên. Một số nghiên cứu khi theo dõi điều trị các thuốc chống trầm cảm ở BN ĐTĐ cũng nhận thấy ngoài sự cải thiện các triệu chứng trầm cảm, các triệu chứng lo âu cũng thấy có sự cải thiện đáng kể. Gulseren và CS đã tiến hành một nghiên cứu nhằm so sánh hiệu quả của 2 thuốc chống trầm cảm nhóm SSRI fluoxetine và paroxetine trên mức độ của trầm cảm và lo âu; chất lượng cuộc sống, sự tàn tật và kiểm soát chuyển hóa ở các BN ĐTĐ tít 2 trong 12 tuần. Kết quả thu được cho thấy ở cả 2 nhóm dùng fluoxetine và paroxetine đều có sự thuyên giảm có ý nghĩa thống kê trên trầm cảm (đánh giá bằng thang trầm cảm Hamilton), lo âu (đánh giá bằng thang lo âu Hamilton) [82].

4.4.2.3. Sự thay đổi tuân thủ điều trị bệnh lý đái tháo đường sau điều trị trầm cảm

Chúng tôi đánh giá sự tuân thủ điều trị dựa trên tuân thủ chế độ ăn uống, tuân thủ chế độ tập luyện và tuân thủ sử dụng thuốc. Có 3 mức độ để đánh giá, đó là không tuân thủ, tuân thủ một phần (tức là BN tuân thủ không hoàn toàn) và tuân thủ hoàn toàn. Thời điểm đánh giá là trước điều trị, sau điều trị 1 tháng, sau điều trị 2 tháng và sau điều trị 3 tháng.

Sự thay đổi tuân thủ chế độ ăn uống (bảng 3.34):

Mặc dù các BN đều cho rằng đã được các bác sỹ giải thích về chế độ ăn dành cho người bệnh ĐTĐ nhưng chỉ có 34,8% các đối tượng nghiên cứu tuân thủ hoàn toàn chế độ ăn. Trong quá trình theo dõi điều trị thuốc chống trầm cảm, chúng tôi thấy tỷ lệ tăng lên với 52,4% sau 1 tháng; 54,4% sau 2 tháng và 52,3% sau 3 tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có sự khác biệt có ý nghĩa với $p > 0,05$.

Sự thay đổi tuân thủ chế độ tập luyện (bảng 3.35):

Tập luyện thể dục thể thao có vai trò quan trọng trong việc ngăn ngừa sự kháng insulin. Tuy nhiên, để có thể tham gia tập luyện đều đặn đòi hỏi nhiều yếu tố như thời gian làm việc, sức khoẻ thể chất, thói quen tập luyện trước đó và môi trường xung quanh người bệnh. Ở người bệnh trầm cảm, còn có thêm yếu tố trì trệ, chậm chạp do bệnh lý trầm cảm gây ra nên người bệnh càng trở lên ngại vận động, tập luyện. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 58,8% số BN tập luyện không thường xuyên, 26,5% không tập luyện và chỉ có 14,7% tuân thủ hoàn toàn chế độ tập luyện trước điều trị. Tỷ lệ tuân thủ hoàn toàn tăng lên 27,8% sau 1 tháng, 37% sau 2 tháng và 50% sau 3 tháng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Như vậy, ý thức tập luyện thể dục thể thao của nhóm BN nghiên cứu đã thay đổi tích cực sau điều trị thuốc chống trầm cảm.

Sự thay đổi tuân thủ sử dụng thuốc điều trị ĐTĐ (bảng 3.36):

Thuốc điều trị ĐTĐ luôn được người bệnh tuân thủ tốt hơn so với chế độ ăn uống và tập luyện. Trong một số trường hợp ĐTĐ tít 2 có thêm trầm cảm, sự tuân thủ điều trị thuốc có thể giảm do người bệnh chán nản, bi quan không muốn chữa bệnh; thậm chí có trong nghiên cứu của chúng tôi có trường hợp BN có hoang tưởng bị hại cho rằng thuốc là thuốc độc nên không

chấp nhận sử dụng thuốc. Khi các triệu chứng này thuyên giảm thì sự không tuân thủ điều trị ĐTĐ của BN cũng được cải thiện. Tỷ lệ tuân thủ hoàn toàn chỉ định thuốc điều trị ĐTĐ sau 1 tháng là 86,9%; sau 2 tháng là 87%; sau 3 tháng là 81,4% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị trầm cảm (70,6%) với $p = 0,003$.

Kết quả về sự tuân thủ điều trị của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Lustman và CS (2007). Họ nhận thấy sau 10 tuần điều trị thuốc chống trầm cảm, sự tuân thủ chế độ ăn và tuân thủ tập luyện cải thiện có ý nghĩa đều với $p = 0,002$ và sự cải thiện này vẫn duy trì khi tiếp tục duy trì điều trị tiếp 24 tuần (BN không còn trầm cảm) với p lần lượt là 0,002 và 0,02 [103].

4.4.2.4. Nhận xét sự kiểm soát glucose máu của nhóm bệnh nhân được điều trị các thuốc chống trầm cảm

Chúng tôi theo dõi cả chỉ số glucose máu lúc đói trước và sau mỗi tháng điều trị và chỉ số HbA1C trước và sau 3 tháng điều trị để nhận xét sự kiểm soát glucose máu của nhóm đối tượng nghiên cứu.

Sự thay đổi glucose máu lúc đói sau điều trị (bảng 3.38):

Chỉ số glucose máu trung bình trong nhóm theo dõi điều trị 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng đều giảm hơn so với trước khi uống các thuốc chống trầm cảm nhưng ý nghĩa thống kê (với $p < 0,001$) chỉ được xác định ở nhóm điều trị 1 tháng.

Sự thay đổi HbA1C sau điều trị (bảng 3.39):

Chỉ số HbA1C trung bình của nhóm BN trầm cảm sau 3 tháng điều trị là $6,3 \pm 1,1\%$ giảm rõ rệt so với trước điều trị ($6,9 \pm 1,8\%$) với $p < 0,001$.

HbA1C là một chỉ số quan trọng để đánh giá sự kiểm soát glucose máu ở người bệnh ĐTĐ. Khi glucose máu lúc đói trong giới hạn bình thường mà HbA1c vẫn cao thì việc kiểm soát glucose máu ở người bệnh vẫn chưa tốt.

Như vậy, có thể thấy sự kiểm soát glucose máu trong nhóm điều trị trầm cảm của chúng tôi đã có sự cải thiện tốt hơn so với thời điểm trước điều trị. Mặc dù sự cải thiện glucose máu này còn phụ thuộc vào việc điều trị bản thân bệnh lý ĐTĐ, nhưng bước đầu chúng tôi nhận thấy đa số các BN ĐTĐ kèm trầm cảm không có sự thay đổi nhiều trong chỉ định sử dụng thuốc hạ glucose máu trong quá trình theo dõi của nghiên cứu. Việc quản lý ĐTĐ được thực hiện phụ thuộc rất nhiều vào bản thân người bệnh. Vì vậy, ảnh hưởng của trầm cảm lên động lực của người bệnh ĐTĐ đối với các hoạt động tự chăm sóc và quản lý bệnh lý của họ có thể gây hậu quả nghiêm trọng lên sự tiến triển của bệnh. Điều này có thể lý giải việc kiểm soát glucose máu trở nên dễ dàng hơn khi trầm cảm thuyên giảm.

Rất nhiều nghiên cứu đã chỉ ra lợi ích của việc điều trị trầm cảm trên sự cải thiện của kiểm soát glucose máu kém, trong đó có một thử nghiệm điều trị duy trì, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược. Đối tượng nghiên cứu là các BN ĐTĐ đã điều trị hồi phục trầm cảm bằng sertraline mở nhãn, tiếp tục được điều trị bằng sertraline hoặc giả dược và theo dõi trong 52 tuần. Khoảng thời gian trung bình trước khi trầm cảm xuất hiện lại ở những người dùng sertraline cao hơn gấp 4 lần so với những người dùng giả dược. Nồng độ HbA1c giảm trong thời gian điều trị mở (mức độ giảm là $0,4\% \pm 1,4\%$, $p = 0,002$). Nồng độ này vẫn tiếp tục duy trì thấp hơn đáng kể so với lúc trước điều trị. Các tác giả của nghiên cứu này cho rằng, ở BN ĐTĐ, sertraline có tác dụng điều trị cũng như phòng tái phát trầm cảm; đồng thời việc điều trị hết các triệu chứng trầm cảm giúp kiểm soát glucose máu tốt hơn [100].

KẾT LUẬN

Bằng phương pháp nghiên cứu mô tả lâm sàng và phân tích từng trường hợp trên 247 BN ĐTĐ tít 2 điều trị nội trú tại Viện Sức khỏe Tâm thần và Khoa Nội tiết – ĐTĐ, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2013 đến tháng 3/2017, chúng tôi phát hiện được 110 BN có trầm cảm chiếm tỷ lệ 44,5% và từ đó rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân trầm cảm:

- Trầm cảm ở BN ĐTĐ tít 2 thường gặp ở mức độ vừa và nhẹ (71,8%).
- Trầm cảm thường xuất hiện sau khi BN được phát hiện mắc ĐTĐ hoặc sau khi có diễn biến nặng lên của bệnh lý ĐTĐ (59,1%) và triệu chứng khởi phát hay gặp là mất ngủ (40,9%).
- Biểu hiện lâm sàng: Các triệu chứng đặc trưng của trầm cảm chiếm tỷ lệ cao (trên 80%), các triệu chứng cơ thể đa dạng (đặc biệt là rối loạn giấc ngủ chiếm 93,6% và ăn ít ngon miệng chiếm 80%), trong khi rất hiếm gặp các triệu chứng loạn thần (6,4% có hoang tưởng và 1,8% có rối loạn hành vi)
- Trầm cảm diễn biến kéo dài (trung bình $5,1 \pm 7,1$ tháng) và hay tái phát (có 40% BN có tiền sử mắc trầm cảm).
- Trầm cảm thường phối hợp với lo âu (43,6% trên lâm sàng và 62,7% trên thang Zung)

2. Một số yếu tố liên quan với trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2:

- Giới nữ (OR = 2,55; p = 0,002, 95% CI: 1,41 – 4,64).
- Trình độ học vấn từ THPT trở lên (OR = 2,31, p = 0,003 và 95% CI: 1,32 – 4,03).
- Tiền sử không mắc các bệnh cơ thể (OR = 4,83; p < 0,001; 95% CI: 2,35 – 9,92).

- Thời gian mắc ĐTD ≤ 3 năm (OR = 4,21, $p < 0,001$; 95% CI: 2,11 – 8,37).
- Biến chứng võng mạc (OR = 2,92; $p = 0,011$; 95% CI 1,28 – 6,67).

Chúng tôi không nhận thấy mối liên quan giữa các yếu tố tuổi, tình trạng hôn nhân, nơi ở, chỉ số BMI, HbA1C hay các loại biến chứng khác với trầm cảm trong phân tích hồi quy đa biến.

3. Nhận xét kết quả điều trị trầm cảm:

- Loại thuốc chống trầm cảm được chỉ định nhiều nhất là sertraline (64,1% ở tháng thứ 1, 58,7% ở tháng thứ 2 và 53,5% ở tháng thứ 3).

Các tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm gặp không nhiều, chủ yếu là rối loạn dạ dày ruột (14,8% ở tháng thứ 1, 13% ở tháng thứ 2 và 11,6% ở tháng thứ 3).

- Các triệu chứng của trầm cảm thuyên giảm tốt (bao gồm đỡ một phần và đỡ hoàn toàn) sau điều trị 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng với tỷ lệ:

- + Khí sắc giảm: 95,2%; 93,5% và 95,5%
- + Giảm quan tâm thích thú: 81%; 91,1% và 95,3%
- + Mệt mỏi: 74,6%; 88,9%; 95,3%
- + Ý tưởng tự ti: 87,5%; 90% và 94,1%
- + Hoang tưởng: 100%
- + Vận động chậm chạp: 85,7%; 92,5% và 94,6%.

- Cải thiện điểm số trên thang Beck: sau 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng điều trị, điểm số trung bình trên thang Beck của nhóm nghiên cứu đều giảm rõ rệt so với trước điều trị với $p < 0,001$.

- Sự tuân thủ hoàn toàn chế độ tập luyện và tuân thủ sử dụng thuốc điều trị ĐTD sau điều trị tăng lên có ý nghĩa với $p < 0,001$ và $p = 0,003$.

KIẾN NGHỊ

Từ các kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi có một số kiến nghị sau:

1. Trầm cảm rất thường gặp ở người bệnh ĐTĐ týp 2 và có thể gây hậu quả nghiêm trọng cho người bệnh nên việc phát hiện sớm trầm cảm là hết sức quan trọng. Do vậy, cần cải tiến chương trình đào tạo, bổ sung kiến thức về trầm cảm cho các bác sỹ đa khoa, bác sỹ gia đình, các nhân viên y tế chăm sóc sức khỏe ban đầu cũng như các bác sỹ nội tiết, nhằm nhận biết, sàng lọc sớm trầm cảm ở các BN ĐTĐ týp 2 đặc biệt ở các BN có các yếu tố nguy cơ đối với trầm cảm.

2. Việc điều trị trầm cảm không những cải thiện tốt các triệu chứng trầm cảm mà còn làm tăng sự tuân thủ điều trị bệnh lý ĐTĐ của người bệnh. Chính vì thế, đối với các trường hợp BN ĐTĐ týp 2 đã được phát hiện mắc trầm cảm, nên tiến hành chỉ định điều trị sớm trầm cảm, từ đó nâng cao chất lượng cuộc sống toàn diện cho người bệnh.

**CÁC BÀI BÁO ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ LIÊN QUAN
ĐẾN NỘI DUNG LUẬN ÁN**

1. Trần Thị Hà An, Nguyễn Kim Việt, Nguyễn Khoa Diệu Vân (2016). Một số đặc điểm lâm sàng trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2. *Tạp chí Y học lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai*, số 95, trang 55 – 61.
2. Trần Thị Hà An, Nguyễn Kim Việt, Nguyễn Khoa Diệu Vân (2016). Bước đầu nhận xét hiệu quả điều trị trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2. *Tạp chí Y học lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai*, số 95, trang 62 – 69.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wild S., Roglic G., Green A., et al (2004). Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047–1053.
2. Ogurtsova K., Fernandes J.D, Huang Y. et al (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*, 128, 40–50.
3. Ngô Quý Châu, Nguyễn Khoa Diệu Vân (2017). Bệnh đái tháo đường. *Triệu chứng học nội khoa*. Nhà xuất bản Y học, 277–289.
4. Power A. (2005). Diabetes mellitus. *Harrison's principles of internal medicine*, 16th edition, 2152–2180.
5. Khuwaja A.K, Lalani S., Dhanani R., et al (2010). Anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes: A multi-centre study of prevalence and associated factors. *Diabetol Metab Syndr*, 2, 72.
6. Egede L.E (2005). Effect of comorbid chronic diseases on prevalence and odds of depression in adults with diabetes. *Psychosom Med*, 67(1), 46–51.
7. Egede L.E, Walker R.J, Bishu K. et al (2016). Trends in Costs of Depression in Adults with Diabetes in the United States: Medical Expenditure Panel Survey, 2004–2011. *J Gen Intern Med*, 31(6), 615–622.
8. Đỗ Trung Quân (2001). Cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường. *Bệnh đái tháo đường*. Nhà xuất bản Y học, 44–69.
9. Shaw J.E, Sicree R.A, Zimmet P.Z (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 87(1), 4–14.
10. Khue N.T (2015). Diabetes in Vietnam. *Ann Glob Health*, 81(6), 870–873.

11. Pham N.M, Eggleston K. (2015). Diabetes Prevalence and Risk Factors Among Vietnamese Adults: Findings From Community-Based Screening Programs. *Diabetes Care*, 38(5), 77–78.
12. American Diabetes Association (2010). Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care*, 33(1), 11–61.
13. Marathe P.H, Gao H.X, Close K.L (2017). American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *J Diabetes*, 9(4), 320–324.
14. Đỗ Trung Quân, Trần Hữu Dàng (2015). Đái tháo đường. *Bệnh nội tiết chuyển hoá*. Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, 268–298.
15. Wilmot E., Idris I. (2014). Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. *Ther Adv Chronic Dis*, 5(6), 234–244.
16. American Diabetes Association (2017). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 40(1), S11–S24.
17. Cersosimo E., Triplitt C., Mandarino L.J et al (2000). Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endotext*, South Dartmouth (MA).
18. American Diabetes Association (2013). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 36 (1), 11 - 66.
19. Paykel E.S (2008). Basic concepts of depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 10(3), 279–289.
20. Tổ chức Y tế Thế giới (1992). Rối loạn khí sắc (cảm xúc). *Bảng phân loại bệnh quốc tế lần thứ 10 về các rối loạn tâm thần và hành vi*. Geneve, 32 - 42.
21. Talbot F., Nouwen A. (2000). A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link?. *Diabetes Care*, 23(10), 1556–1562.

22. Golden S.H, Lazo M., Carnethon M. et al (2008). Examining a Bidirectional Association Between Depressive Symptoms and Diabetes. *JAMA*, 299(23), 2751–2759.
23. Egede L.E, Ellis C. (2010). Diabetes and depression: global perspectives. *Diabetes Res Clin Pract*, 87(3), 302–312.
24. Lloyd C.E (2010). The Epidemiology of Depression and Diabetes. *Depression and Diabetes*. Willey - Blackwell, 1 - 28.
25. Moussavi S., Chatterji S., Verdes E. et al (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet Lond Engl*, 370(9590), 851–858.
26. Rodríguez Calvín J.L, Zapatero Gaviria A., Martín Ríos M.D (2015). Prevalence of depression in type 2 diabetes mellitus. *Rev Clin Esp*, 215(3), 156–164.
27. Boland R. (2006). Depression in medical illness (secondary depression). *Textbook of mood disorders*, Vol 2, 639–652.
28. Peyrot M., Rubin R.R (1999). Persistence of depressive symptoms in diabetic adults. *Diabetes Care*, 22(3), 448–452.
29. Bryan C.J, Songer T.J, Brooks M.M et al (2008). A comparison of baseline sociodemographic and clinical characteristics between major depressive disorder patients with and without diabetes: A STARD report. *J Affect Disord*, 108(1), 113–120.
30. Lustman P.J, Freedland K.E, Carney R.M et al (1992). Similarity of depression in diabetic and psychiatric patients. *Psychosom Med*, 54(5), 602–611.
31. Ciechanowski P.S, Katon W.J, Russo J.E et al (2003). The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry*, 25(4), 246–252.

32. Leedom L., Meehan W.P, Procci W. et al (1991). Symptoms of Depression in Patients With Type II Diabetes Mellitus. *Psychosomatics*, 32(3), 280–286.
33. Newman A.S., Bertelson A.D. (1986). Sexual dysfunction in diabetic women. *J Behav Med*, 9(3), 261–270.
34. Han S.J (2013). Increased risk of suicidal ideation in Korean adults with both diabetes and depression. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol 101 (3), 14 - 17.
35. Esbitt S.A, Tanenbaum M.L, Gonzalez J.S (2013). Disentangling Clinical Depression from Diabetes-Specific Distress: Making Sense of the Mess We've Made. *Screening for Depression and Other Psychological Problems in Diabetes*. Springer, London, 27–46.
36. Habtewold D.T et al (2015). Prevalence of Depression among Type 2 Diabetic Outpatients in Black Lion General Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Depression Research and Treatment*, Vol 2015, 1 - 8.
37. Fisher L., Skaff M.M, Mullan J.T, et al (2008). A longitudinal study of affective and anxiety disorders, depressive affect and diabetes distress in adults with Type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*, 25(9), 1096–1101.
38. Gonzalez J.S, Safren S.A, Cagliero E et al (2007). Depression, self-care, and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care*, 30(9), 2222–2227.
39. Black S.A, Markides K.S, Ray L.A (2003). Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(10), 2822–2828.
40. Andreoulakis E., Hyphantis T., Kandylis D. et al (2012). Depression in diabetes mellitus: a comprehensive review. *Hippokratia*, 16(3), 205–214.

41. Wang Y.P, Gorenstein C. (2013). Assessment of depression in medical patients: A systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II. *Clinics*, 68(9), 1274–1287.
42. Lustman P.J, Clouse R.E, Griffith L.S et al (1997). Screening for depression in diabetes using the Beck Depression Inventory. *Psychosom Med*, 59(1), 24–31.
43. Talbot F., Nouwen A. (2000). A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link?. *Diabetes Care*, 23(10), 1556–1562.
44. Mayberg H.S (2004). Depression: A neuropsychiatric perspective. *Textbook of Biological Psychiatry*. Wiley - Liss, New Jersey, 197–230.
45. Li L., Hölscher C. (2007). Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review. *Brain Res Rev*, 56(2), 384–402.
46. Kan C., Silva N., Golden S. et al (2013). A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care* 2013;36:480–489. *Diabetes Care*, 36(5), 1429.
47. Champaneri S., Wand G.S, Malhotra S.S et al (2010). Biological basis of depression in adults with diabetes. *Curr Diab Rep*, 10(6), 396–405.
48. Stetler C., Miller G.E (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*, 73(2), 114–126.
49. Stuart M.J, Baune B.T (2012). Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(1), 658–676.
50. Edwards K.M, Bosch J.A, Engeland C.G et al (2010). Elevated macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with depressive symptoms, blunted cortisol reactivity to acute stress, and lowered morning cortisol. *Brain Behav Immun*, 24(7), 1202–1208.

51. Scherrer J.F, Xian H., Lustman P.J et al (2011). A test for common genetic and environmental vulnerability to depression and diabetes. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud*, 14(2), 169–172.
52. Eftychi C., Howson J.M.M, Barratt B.J et al (2004). Analysis of the type 2 diabetes-associated single nucleotide polymorphisms in the genes IRS1, KCNJ11, and PPARG2 in type 1 diabetes. *Diabetes*, 53(3), 870–873.
53. Pollitt R.A, Rose K.M, and Kaufman J.S (2005). Evaluating the evidence for models of life course socioeconomic factors and cardiovascular outcomes: a systematic review. *BMC Public Health*, 5, 7.
54. Knol M.J, Heerdink E.R, Egberts A.C.G et al (2007). Depressive symptoms in subjects with diagnosed and undiagnosed type 2 diabetes. *Psychosom Med*, 69(4), 300–305.
55. Pouwer F., Skinner T.C, Pibernik-Okanovic M. et al (2005). Serious diabetes-specific emotional problems and depression in a Croatian-Dutch-English Survey from the European Depression in Diabetes [EDID] Research Consortium. *Diabetes Res Clin Pract*, 70(2), 166–173.
56. Polonsky W.H, Fisher L., Guzman S. et al (2005). Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care*, 28(10), 2543–2545.
57. Blazer D.G (2003). Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58(3), 249–265.
58. Berge L.I, Riise T. (2015). Comorbidity between Type 2 Diabetes and Depression in the Adult Population: Directions of the Association and Its Possible Pathophysiological Mechanisms. *International Journal of Endocrinology*, Vol 2015.
59. Holt R.I.G, De Groot M., Golden S.H (2014). Diabetes and depression. *Curr Diab Rep*, 14(6), 491.

60. Penckofer S., Doyle T., Byrn M. et al (2014). State of the Science: Depression and Type 2 Diabetes. *West J Nurs Res*, 36(9), 1158–1182.
61. Egede L.E, Zheng D. (2003). Independent factors associated with major depressive disorder in a national sample of individuals with diabetes. *Diabetes Care*, 26(1), 104–111.
62. Larijani B., Khoram Shahi Bayat M., Khalili Gorgani M. et al (2004). Association Between Depression and Diabetes. *Ger J Psychiatry*, 7, 62–65.
63. Agbir T.M, Audu M.D, Adebowale T.O et al (2010). Depression among medical outpatients with diabetes: a cross-sectional study at Jos University Teaching Hospital, Jos, Nigeria. *Ann Afr Med*, 9(1), 5–10.
64. Anderson R.J, Freedland K.E, Clouse R.E et al (2001). The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 24(6), 1069–1078.
65. Roupa Z. et al (2009). Anxiety and depression in patients with type 2 diabetes mellitus depending on sex and body mass index. *Health Science Journal*, ISSN: 1108 - 7366, 32 - 40.
66. Rahman M., Rahman M.A, Flora M.S et al (2015). Depression and associated factors in diabetic patients attending an urban hospital of Bangladesh. *Int J Collab Res Intern Med Public Health*, 3(1).
67. Golden S.H, Lee H.B, Schreiner P.J, et al (2007). Depression and type 2 diabetes mellitus: the multiethnic study of atherosclerosis. *Psychosom Med*, 69(6), 529–536.
68. Ganasegeran K., Renganathan P., Manaf R.A et al (2014). Factors associated with anxiety and depression among type 2 diabetes outpatients in Malaysia: a descriptive cross-sectional single-centre study. *BMJ Open*, 4(4), e004794.

69. Katon W., von Korff M., Ciechanowski P. et al (2004). Behavioral and clinical factors associated with depression among individuals with diabetes. *Diabetes Care*, 27(4), 914–920.
70. Téllez-Zenteno J.F, Cardiel M.H (2002). Risk factors associated with depression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*, 33(1), 53–60.
71. Raval A., Dhanaraj E., Bhansali A. et al (2010). Prevalence and determinants of depression in type 2 diabetes patients in a tertiary care centre. *Indian J Med Res*, 132, 195–200.
72. Poongothai S., Anjana R.M, Pradeepa R. et al (2011). Association of depression with complications of type 2 diabetes--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES- 102). *J Assoc Physicians India*, 59, 644–648.
73. Joseph N., Unnikrishnan B., Raghavendra Babu Y.P et al (2013). Proportion of depression and its determinants among type 2 diabetes mellitus patients in various tertiary care hospitals in Mangalore city of South India. *Indian J Endocrinol Metab*, 17(4), 681–688.
74. Engum A., Mykletun A., Midthjell K., et al (2005). Depression and diabetes: a large population-based study of sociodemographic, lifestyle, and clinical factors associated with depression in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28(8), 1904–1909.
75. Lustman P.J, Harper G.W (1987). Nonpsychiatric physicians' identification and treatment of depression in patients with diabetes. *Compr Psychiatry*, 28(1), 22–27.
76. Katon W., Russo J., Lin E.H.B et al (2009). Diabetes and Poor Disease Control: is Comorbid Depression Associated with Poor Medication Adherence or Lack of Treatment Intensification?. *Psychosom Med*, 71(9), 965–972.

77. Lustman P.J, Clouse R.E (2002). Treatment of depression in diabetes: impact on mood and medical outcome. *J Psychosom Res*, 53(4), 917–924.
78. Katon W., Felz-Cornelis C.V (2010). Treatment of Depression in Patients with Diabetes: Efficacy, Effectiveness and Maintenance Trials, and New Service Models. *Depression and Diabetes*. Wiley - Blackwell, West Sussex, 81–108.
79. Ismail K., Winkley K., Rabe-Hesketh S. (2004). Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet Lond Engl*, 363(9421), 1589–1597.
80. Riley A.A, McEntee M.L, Gerson L. et al (2009). Depression as a Comorbidity to Diabetes: Implications for Management. *J Nurse Pract*, 5(7), 523–535.
81. Lustman P.J, Griffith L.S, Clouse R.E et al (1997). Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med*, 59(3), 241–250.
82. Gülseren L., Gülseren S., Hekimsoy Z. et al (2005). Comparison of fluoxetine and paroxetine in type II diabetes mellitus patients. *Arch Med Res*, 36(2), 159–165.
83. Goodnick P.J, Kumar A., Henry J.H et al (1997). Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus. *Psychopharmacol Bull*, 33(2), 261–264.
84. Van Tilburg M.A.L, Georgiades A., Surwit R.S (2008). Depression in type 2 diabetes. *Contemporary Endocrinology: Type 2 Diabetes Mellitus, An Evidence - Based Approach to Practical Management*. 403–412.

85. Egede L.E, Simpson K. (2003). Epidemiology, treatment and costs of depression in adults with Type 2 diabetes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 3(3), 251–262.
86. Ali S., Stone M.A, Peters J.L et al (2006). The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*, 23(11), 1165–1173.
87. Alonso-Morán E., Satylganova A., Orueta J.F et al (2014). Prevalence of depression in adults with type 2 diabetes in the Basque Country: relationship with glycaemic control and health care costs. *BMC Public Health*, 14, 769.
88. Das R., Singh O., Thakurta R.G et al (2013). Prevalence of Depression in Patients with Type II Diabetes Mellitus and its Impact on Quality of Life. *Indian J Psychol Med*, 35(3), 284–289.
89. Niraula K., Kohrt B.A, Flora M.S et al (2013). Prevalence of depression and associated risk factors among persons with type-2 diabetes mellitus without a prior psychiatric history: a cross-sectional study in clinical settings in urban Nepal. *BMC Psychiatry*, 13, 309.
90. Sweileh W.M, Abu-Hadeed H.M, Al-Jabi S.W et al (2014). Prevalence of depression among people with type 2 diabetes mellitus: a cross sectional study in Palestine. *BMC Public Health*, 14, 163.
91. Nguyễn Thị Lý (2014). Nhận xét tình hình trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bằng bộ câu hỏi PHQ - 9. *Luận văn Thạc sỹ Y học*. Trường Đại học Y Hà Nội.
92. Mossie T.B, Berhe G.H, Kabsay G.H et al (2017). Prevalence of depression and associated factors among diabetic patients at Mekelle City, North Ethiopia. *Indian J Psychol Med*, 39(1), 52.

93. Salomé G.M, Blanes L., Ferreira L.M (2011). Assessment of depressive symptoms in people with diabetes mellitus and foot ulcers. *Rev Colégio Bras Cir*, 38(5), 327–333.
94. Lustman P.J, Griffith L.S, Freedland K.E et al (1997). The course of major depression in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry*, 19(2), 138–143.
95. Katon W., Russo J., Lin E.H et al (2009). Depression and Diabetes: Factors Associated with Major Depression at 5-Year Follow-Up. *Psychosomatics*, 50(6), 570–579.
96. Pouwer F., Nefs G., Nouwen A. (2013). Adverse effects of depression on glycemic control and health outcomes in people with diabetes: a review. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 42(3), 529–544.
97. Gonzalez J.S, Safren S.A, Cagliero E. et al (2007). Depression, self-care, and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care*, 30(9), 2222–2227.
98. Wagner J.A, Abbott G.L, Heapy A., et al (2009). Depressive symptoms and diabetes control in African Americans. *J Immigr Minor Health*, 11(1), 66–70.
99. Lin E.H.B, Katon W., Von Korff M. et al (2004). Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care*, 27(9), 2154–2160.
100. Lustman P.J, Clouse R.E, Nix B.D et al (2006). Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 63(5), 521–529.
101. Lustman P.J, Freedland K.E, Griffith L.S et al (2000). Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, 23(5), 618–623.

102. Petrak F., Herpertz S. (2009). Treatment of depression in diabetes: an update. *Curr Opin Psychiatry*, 22(2), 211–217.
103. Lustman P.J, Williams M.M, Sayuk G.S et al (2007). Factors Influencing Glycemic Control in Type 2 Diabetes During Acute- and Maintenance-Phase Treatment of Major Depressive Disorder With Bupropion. *Diabetes Care*, 30(3), 459–466.
104. Fisfalen M.E, Hsiung R.C (2003). Glucose dysregulation and mirtazapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry*, 160(4), 797.
105. Federation I.D (2012). What is diabetes?. *IDF Diabetes Atlas*. 6th, 19–28.
106. Ferreira M.C, Piaia C., Cadore A.C et al (2015). Clinical variables associated with depression in patients with type 2 diabetes. *Rev Assoc Médica Bras*, 61(4), 336–340.
107. Joshi S., Dhungana R.R, Subba U.K (2015). Illness Perception and Depressive Symptoms among Persons with Type 2 Diabetes Mellitus: An Analytical Cross-Sectional Study in Clinical Settings in Nepal. *J Diabetes Res*, Vol 2015, 1 - 9.
108. Zghebi S. (2016). Epidemiology and Multimorbidity of Type 2 Diabetes and the Risk of Major Cardiovascular Events. *Doctor of Physolophy Thesis*, The University of Manchester.
109. Alberti G., Zimmet P., Shaw J. et al (2004). Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic: The International Diabetes Federation Consensus Workshop. *Diabetes Care*, 27(7), 1798–1811.
110. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Pacini G. (2016). Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*, 37(3), 278–316.
111. Zhang W., Xu H., Zhao S. et al (2015). Prevalence and influencing factors of co-morbid depression in patients with type 2 diabetes

- mellitus: a General Hospital based study. *Diabetol Metab Syndr*, 7, 1-9.
112. Palizgir M., Bakhtiari M., Esteghamati A. (2013). Association of Depression and Anxiety With Diabetes Mellitus Type 2 Concerning Some Sociological Factors. *Iran Red Crescent Med J*, 15(8), 644–648.
 113. Mocan A.S, Iancu S.S, Duma L. et al (2016). Depression in romanian patients with type 2 diabetes: prevalence and risk factors. *Clujul Med 1957*, 89(3), 371–377.
 114. Kayar Y., Kayar N.B, Erden S.C et al (2017). The relationship between depression and demographic risk factors, individual lifestyle factors, and health complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biomed Res*, 28(4).
 115. Naranjo D.M, Fisher L., Areán P.A et al (2011). Patients With Type 2 Diabetes at Risk for Major Depressive Disorder Over Time. *Ann Fam Med*, 9(2), 115–120.
 116. Wang L., Song R., Chen Z. et al (2015). Prevalence of depressive symptoms and factors associated with it in type 2 diabetic patients: a cross-sectional study in China. *BMC Public Health*, 15, 188.
 117. MR Shafiepour D., R Bidaki D., E Hasibi M. et al (2016). The prevalence of depression and related factors in diabetic patients referred to Rafsanjan diabetes center. *JOHE*, 5, 135–142.
 118. Mathew C.S, Dominic M., Isaac R. et al (2012). Prevalence of depression in consecutive patients with type 2 diabetes mellitus of 5-year duration and its impact on glycemic control. *Indian J Endocrinol Metab*, 16(5), 764–768.
 119. Zimmerman M., McGlinchey J.B, Young D. et al (2006). Diagnosing major depressive disorder I: A psychometric evaluation of the DSM-IV symptom criteria. *J Nerv Ment Dis*, 194(3), 158–163.

120. Fritschi C., Quinn L. (2010). Fatigue in patients with diabetes: a review. *J Psychosom Res*, 69(1), 33–41.
121. De Groot M., Anderson R., Freedland K.E et al (2001). Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 63(4), 619–630.
122. Banwari G. (2013). Comorbid depression and diabetes mellitus: a double whammy. *Journal of Medical Sciences*, 2(2), 9 - 14.
123. Salomé G.M, Blanes L., Ferreira L.M (2011). Assessment of depressive symptoms in people with diabetes mellitus and foot ulcers. *Rev Col Bras Cir*, 38(5), 327–333.
124. Musselman D.L, Betan E., Larsen H. et al (2003). Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry*, 54(3), 317–329.
125. Finkelstein E.A, Bray J.W, Chen H. et al (2003). Prevalence and costs of major depression among elderly claimants with diabetes. *Diabetes Care*, 26(2), 415–420.
126. Nichols G.A, Brown J.B (2003). Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(3), 744–749.
127. Whincup P.H, Kaye S.J, Owen C.G et al (2008). Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*, 300(24), 2886–2897.
128. Masmoudi J., Damak R., Zouari H. et al (2013). Prevalence and Impact of Anxiety and Depression on Type 2 Diabetes in Tunisian Patients over Sixty Years Old. *Depress Res Treat*, Vol 2013, 1–6.
129. Smith K.J, Béland M., Clyde M. et al (2013). Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*, 74(2), 89–99.

130. Naicker K., Johnson J.A, Skogen J.C et al (2017). Type 2 Diabetes and Comorbid Symptoms of Depression and Anxiety: Longitudinal Associations With Mortality Risk. *Diabetes Care*, 40(3), 352–358.
131. Gavard J.A, Lustman P.J, Clouse R.E (1993). Prevalence of Depression in Adults with Diabetes: An epidemiological evaluation. *Diabetes Care*, 16 (8), 1167 - 1178.
132. Lustman P.J, Clouse R.E, Carney R.M (1988). Depression and the reporting of diabetes symptoms. *Int J Psychiatry Med*, 18(4), 295–303.
133. Rajender A., Kanwal K., Chaudhary D. et al (2016). Study of depression in type 2 diabetes mellitus patients -. *Int J Med Sci Public Health*, 5(9), 1874–1877.
134. Wang L., Song R., Chen Z. et al (2015). Prevalence of depressive symptoms and factors associated with it in type 2 diabetic patients: a cross-sectional study in China. *BMC Public Health*, 15, 188.
135. Sun N., Lou P., Shang Y. et al (2016). Prevalence and determinants of depressive and anxiety symptoms in adults with type 2 diabetes in China: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 6(8), e012540.
136. Niraula K., Kohrt B.A, Flora M.S et al (2013). Prevalence of depression and associated risk factors among persons with type-2 diabetes mellitus without a prior psychiatric history: a cross-sectional study in clinical settings in urban Nepal. *BMC Psychiatry*, 13, 309.
137. Gemeay E.M, Moawed S.A, Mansour E.A, et al (2015). The association between diabetes and depression. *Saudi Med J*, 36(10), 1210–1215.
138. Arshad A.R, Alvi K.Y (2016). Frequency of depression in type 2 diabetes mellitus and an analysis of predictive factors. *JPMA J Pak Med Assoc*, 66(4), 425–429.
139. Gelenberg A.J, Freeman M.P, Markowitz J.C et al (2010). Formulation and implementation of treatment plan. *Practice guideline for the*

treatment of patients with major depressive disorder, third edition, American Psychiatric Association, 22–58.

140. Dương Minh Tâm (2014). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến trầm cảm ở bệnh nhân sau nhồi máu não. *Luận án tiến sĩ y học*. Trường Đại học Y Hà Nội.
141. Lâm Tường Minh (2010). Nghiên cứu các triệu chứng cơ thể của rối loạn trầm cảm ở người cao tuổi. *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II*. Trường Đại học Y Hà Nội.
142. Kennedy N., Paykel E.S (2004). Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *J Affect Disord*, 80(2), 135–144.
143. Hiranyatheb T., Nakawiro D., Wongpakaran T. et al (2016). The impact of residual symptoms on relapse and quality of life among Thai depressive patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*, Volume 12, 3175–3181.
144. Tantrarungroj T., Nakawiro D., Wongpakaran T. et al (2017). The impact of residual symptoms on relapse and quality of life among Thai depressive patients. *Eur Psychiatry*, 41, 326–327.
145. Romera I., Pérez V., Ciudad A. et al (2013). Residual symptoms and functioning in depression, does the type of residual symptom matter? A post-hoc analysis. *BMC Psychiatry*, 13, 51.