BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ QUỐC PHÒNG**

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

HUỲNH THỊ XUÂN TÂM

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VẢY NẾN THÔNG THƯỜNG CÓ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA BẰNG METHOTREXATE KẾT HỢP VỚI METFORMIN

Chuyên ngành: **DA LIỄU**

Mã số: **62.72.01.52**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. TS. BÙI THỊ VÂN

2. TS. TRẦN NGỌC ÁNH

HÀ NỘI – NĂM 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là HUỲNH THỊ XUÂN TÂM, nghiên cứu sinh khoá 2016 – 2019 Viện Nghiên cứu khoa học Y Dược lâm sàng 108 chuyên ngành da liễu xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Cô:

   1. TS. BS. BÙI THỊ VÂN

   2. TS. BS. TRẦN NGỌC ÁNH

2. Công trình này không trùng lắp bất kỳ nghiên cứu nào khác 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 05 tháng 11 năm 2019

Tác giả

HUỲNH THỊ XUÂN TÂM

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình thực hiện đề tài ***"Nghiên cứu hiệu quả điều trị vảy nến thông thường có hội chưng chuyển hóa bằng methotrexate kết hợp metformin"***, tôi đã nhận được sự giúp đỡ và tạo điều kiện từ Ban Giám Đốc, Phòng Sau Đại Học, Giảng viên, Bác sĩ, Điều dưỡng Khoa Da liễu của Viện Nghiên cứu Y dược Lâm sàng 108; cùng với sự hỗ trợ từ Ban Giám đốc, Phòng Kế hoạch Tổng hợp, Khoa Khám bệnh của Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh. Tôi xin trân trọng cảm ơn sự giúp đỡ này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến cô TS. Bùi Thị Vân, là người hướng dẫn khoa học, cô TS. Trần Ngọc Ánh, là giáo viên đồng hướng dẫn. Hai cô luôn động viên và tận tình chỉ bảo tôi trong quá trình hoc tập và thực hiên nghiên cứu để tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng cảm ơn trân trọng tới PGS. TS. Đặng Văn Em, Chủ nhiệm Bộ môn Da liễu Viện Nghiên cứu Y dược Lâm sàng 108, là người thầy luôn định hướng cho tôi trong nghiên cứu, truyền dạy cho tôi những kiến thức khoa học và cuộc sống. Sự giúp đỡ, dìu dắt và động viên của thầy đã giúp tôi có thêm động lực để vượt qua mọi khó khăn và vượt lên chính mình.

Tôi xin chân thành cảm ơn thầy cô, bạn bè, đồng nghiệp đang công tác tại Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch và gia đình đã tạo mọi điều kiện, giúp đỡ, khích lệ động viên tôi trong suốt quá trình thực hiện và hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới các bệnh nhân đã đồng ý tham gia vào nghiên cứu để tôi có thể thực hiện được nghiên cứu này.

Hà Nội, ngày 05 tháng 11 năm 2019

Tác giả luận án

HUỲNH THỊ XUÂN TÂM

MỤC LỤC

Trang

Danh mục chữ viết tắt

Danh mục bảng

Danh mục hình

Danh mục biểu đồ

ĐẶT VẤN ĐỀ 1

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU 2

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU 4

1.1. Bệnh vảy nến 4

1.1.1. Đặc điểm dịch tễ học 4

1.1.2. Sinh bệnh học 4

1.1.3. Lâm sàng bệnh vảy nến 12

1.1.4. Chẩn đoán vảy nến 16

1.2. Vảy nến và hội chứng rối loạn chuyển hóa 18

1.2.1. Các thành phần lipid máu 19

1.2.2. Rối loạn lipid máu 20

1.2.3. Mối liên quan giữa hội chứng chuyển hóa và vảy nến 21

1.2.4. Nghiên cứu rối loạn chuyển hóa lipid trên bệnh vảy nến 24

1.3. Merformin và Methotrexate 28

1.3.1. Methotrexate (MTX) 28

1.3.2. Metformin 30

1.3.3. Nghiên cứu điều trị Metformin và Methotrexate trên bệnh nhân vảy nến 37

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 38
2.1. Đối tượng và vật liệu nghiên cứu 38
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....38
2.1.2. Vật liệu nghiên cứu 39
2.2. Phương pháp nghiên cứu 41
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....41
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....41
2.2.3. Các bước tiến hành.....41
2.2.4. Các chỉ số, biến số trong nghiên cứu.....43
2.2.5. Các kỹ thuật và chỉ tiêu đánh giá 45
2.3. Xử lý số liệu.....46
2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....47
2.5. Đạo đức nghiên cứu.....47
2.6. Hạn chế của đề tài.....47
2.7. Sơ đồ nghiên cứu 48
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....49
3.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng của bệnh vảy nến thông thường (VNTT) có hội chứng chuyển hóa (HCCH).....49
3.1.1. Một số yếu tố liên quan của bệnh nhân VNTT có HCCH 49
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân VNTT có HCCH.....53
3.1.3. Một số mối liên quan giữa lâm sàng và một số yếu tố khởi động.....56
3.2. Hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân VNTT và mối liên quan với lâm sàng.....59
3.2.1. Hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân VNTT 59
3.2.2. Mối liên quan giữa hội chứng chuyển hóa và đặc điểm lâm sàng 62
3.3. Hiệu quả điều trị bệnh VNTT mức độ trung bình và nặng có hội chứng chuyển hóa bằng methotrexate kết hợp metformin 68

3.3.1. So sánh đặc điểm đối tượng của 2 nhóm.....68
3.3.2. Kết quả điều trị điều trị của nhóm nghiên cứu.....69
3.3.3. Hiệu quả điều trị của nhóm đối chứng.....73
3.3.4. So sánh kết quả của 2 nhóm.....77
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....84
4.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng của bệnh VNTT có hội chứng chuyển hóa.....84
4.1.1. Một số yếu tố liên quan.....84
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân VNTT có hội chứng chuyển hóa.....93
4.1.3. Mối liên quan giữa lâm sàng với yếu tố khởi động.....94
4.2. Hội chứng chuyển hóa trên VNTT và mối liên quan với lâm sàng.....95
4.2.1. Hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân vảy nến.....96
4.2.2. Mối liên quan giữa hội chứng chuyển hóa và các đặc điểm lâm sàng.....97
4.3. Hiệu quả điều trị vảy nến mức độ vừa và nặng có hội chứng chuyển hóa bằng Metformin kết hợp Methotrexate.....101
4.3.1. Đặc điểm của 2 nhóm.....101
4.3.2. Kết quả điều trị của nhóm nghiên cứu.....102
4.3.3. Hiệu quả điều trị của nhóm đối chứng.....103
4.3.4. So sánh hiệu quả điều trị của 2 nhóm.....106
KẾT LUẬN.....114
KIẾN NGHỊ.....116
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC 1: Bảng thu thập số liệu

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

VIẾT TẮT	DIỄN GIẢI
ADR	Adverse Drug Reaction Phản ứng có hại của thuốc
AICAr	5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide
AMPK	AMP-activated protein kinase protein kinase hoạt hóa AMP
APC	Antigen Presenting Cell Tế bào trình diện kháng nguyên
BN	Bệnh nhân
BMI	Body Mass Index Chỉ số khối cơ thể
BSA	Body surface area Diện tích bề mặt cơ thể
cAMP	cycle Adenosine MonoPhosphase
CASPAR	The Classification Criteria for Psoriatic Arthritis Tiêu chuẩn chẩn đoán vảy nến khớp
CLA	Cutaneous lymphocyte-associated antigen Kháng nguyên liên quan đến lympho ở da
CXCL	Chemokine (C-X-C motif) ligand Phối tử chemokine
DC	Dendritic Cell Tế bào đuôi gai
DNA	Deoxyribonucleic acid
DHFR	Dihydrofolate reductase

ĐTĐ	Đái tháo đường
ĐH	Đường huyết
FDA	Food and Drug Administration Cục quản lí Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kì
GWAS	Genome Wide Association Studies Nghiên cứu tương quan toàn bộ nhiễm sắc thể
hBD-2	human-β-defensin 2 peptide kháng khuẩn da
HCCH	Hội chứng chuyển hóa
HDL	High-density lipoprotein lipoprotein trọng lượng phân tử cao
HLA	Human leukocyte antigen Kháng nguyên bạch cầu người
HP	Helicobater pylori
LDL	Low-density lipoprotein lipoprotein trọng lượng phân tử thấp
LFA-1	Lymphocyte function-associated antigen-1 Kháng nguyên liên quan với hoạt động của lympho 1
ICAM- 1	Intercellular Adhesion Molecule 1 Phân tử kết dính nội tế bào 1
IDL	Intermediate-density lipoprotein Lipoprotein trọng lượng phân tử trung gian
IL	Interleukin
INF	Interferon
iNOS	Inducible nitric oxide synthase

	Tổng hợp Nitric oxide
KN	Kháng nguyên
MET	Metformin
MHC	Major histocompatibility complex Phức hợp tương thích mô chính
MTX	Methotrexate
NF-κB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B Yếu tố hạt nhân kappa chuỗi nhẹ tăng cường của các tế bào B kích hoạt
OR	Odds Ratio Tỷ số chênh
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1 Chất ức chế hoạt hóa plasminogen-1
PASI	Psoriasis Area Severity Index Chỉ số mức độ nghiêm trọng của bệnh vẩy nến
RNA	Axit ribonucleic
TGF-α	Transforming growth factor alpha Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng alpha
TNF	Tumor necrosis factor Yếu tố hoại tử u
VLDL	Very-low-density lipoprotein lipoprotein trọng lượng phân tử rất thấp
VN	Vảy nến

DANH MỤC BẢNG

Trang

Bảng 1.1: Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm khớp vảy nến 18
Bảng 1.2: Các yếu tố nguy cơ về HCCH liên quan đến bệnh vảy nến 19
Bảng 1.3: Phân loại mức độ rối loạn lipid máu 20
Bảng 1.4: Chống chỉ định của MTX 29
Bảng 2.1: Các yếu tố nguy cơ gây rối loạn chuyển hóa 38
Bảng 3.1: Một số yếu nguy cơ gặp trong bệnh VNTT có HCCH 51
Bảng 3.2: Thời điểm và thời gian mắc bệnh của nhóm nghiên cứu 53
Bảng 3.3: Phân bố vị trí tổn thương khởi phát của nhóm nghiên cứu 56
Bảng 3.4: Mối liên quan giữa mức độ bệnh với một số yếu tố 57
Bảng 3.5: Mối liên quan giữa mức độ bệnh với tuổi khởi phát, tuổi bệnh và típ bệnh 58
Bảng 3.6: Mối liên quan giữa tuổi khởi phát với một số yếu tố 61
Bảng 3.7: Mối liên quan giữa típ vảy nến với một số yếu tố 62
Bảng 3.8: Mối liên quan giữa típ da với tuổi bệnh 63
Bảng 3.9: Mối liên quan giữa béo phì bụng với một số đặc điểm lâm sàng 64
Bảng 3.10: Mối liên quan giữa tăng triglycerid với các đặc điểm lâm sàng 65
Bảng 3.11: Mối liên quan giữagiảm HDL-C với các đặc điểm lâm sàng 66
Bảng 3.12: Mối liên quan giữa tăng huyết áp với các đặc điểm lâm sàng 67
Bảng 3.13: Mối liên quan giữa tăng đường máu với các đặc điểm lâm sàng..... 67
Bảng 3.14: Mối liên quan giữa tuổi khởi phát bệnh với nhóm yếu tố nguy cơ.. 68
Bảng 3.15: Mối liên quan giữa típ vảy nến với nhóm yếu tố nguy cơ 69
Bảng 3.16: Mối liên quan giữa mức độ bệnh với nhóm yếu tố nguy cơ 72
Bảng 3.17: So sánh đặc điểm đối tượng của 2 nhóm 73
Bảng 3.18: So sánh mức độ giảm PASI theo tháng điều trị 74

Bảng 3.19: Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng 76
Bảng 3.20: Tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm 77
Bảng 3.21: So sánh tác dụng không mong muốn trên lâm sàng của 2 nhóm 80
Bảng 3.22: Các trường hợp bất thường về các chỉ số xét nghiệm huyết học nhóm nghiên cứu (MTX+MET) 81
Bảng 3.23: Các trường hợp bất thường về các chỉ số xét nghiệm huyết học của nhóm đối chứng (MTX đơn thuần)..... 82
Bảng 3.24: Các trường hợp bất thường về các chỉ số xét nghiệm men gan trong suốt quá trình điều trị bằng MTX+MET 83
Bảng 3.25: Các trường hợp bất thường về các chỉ số xét nghiệm men gan trong suốt quá trình điều trị bằng MTX 83

DANH MỤC HÌNH

Trang

Hình 1.1: Sinh bệnh học của bệnh vẩy nến 5
Hình 1.2: Mạng lưới cytokine trong bệnh vảy nến..... 8
Hình 1.3: Sơ đồ chẩn đoán 17
Hình 1.4: Mối tương quan giữa vảy nến và hội chứng chuyển hóa 21
Hình 1.5: Cơ chế tác động của metformin như một chất kháng viêm và ức chế miễn dịch 33
Hình 1.6: Metformin và methotrexate có thể tương tác ở cấp độ tế bào thông qua protein kinaza AMP-kích hoạt..... 37
Hình 2.1: Máy sinh hóa 40
Hình 2.2: Máy xét nghiệm máu 40

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Trang

Biểu đồ 3.1. Phân bố theo giới tính 49
Biểu đồ 3.2. Phân bố theo nhóm tuổi 50
Biểu đồ 3.3. Các yếu tố khởi phát hoặc làm bệnh lý trầm trọng hơn 52
Biểu đồ 3.4. Phân bố theo tuổi khởi phát bệnh vảy nến 53
Biểu đồ 3.5. Phân bố theo thời gian mắc bệnh 54
Biểu đồ 3.6. Phân bố theo vị trí tổn thương khởi phát 54
Biểu đồ 3.7. Phân bố theo mức độ bệnh 55
Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân VNTT có HCCH 59
Biểu đồ 3.9. Phân bố các nhóm yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân VNTT có HCCH 60
Biểu đồ 3.10. Điểm PASI của nhóm điều trị MTX + MET ở từng thời điểm 1, 2, 3 tháng sau can thiệp 69
Biểu đồ 3.11. Các chỉ số đường huyết theo 1, 2, 3 tháng điều trị 70
Biểu đồ 3.12. Chỉ số triglycerid sau 1, 2, 3 tháng điều trị 71
Biểu đồ 3.13. Chỉ số HDL-cholesterol sau 1, 2, 3 tháng điều trị 71
Biểu đồ 3.14. Chỉ số cholesterol sau 1, 2, 3 tháng điều trị 72
Biểu đồ 3.15. Kết quả điều trị theo PASI trên nhóm chứng 73
Biểu đồ 3.16. Chỉ số đường huyết sau 1, 2, 3 tháng điều trị 74
Biểu đồ 3.17. Chỉ số triglycerid sau 1, 2, 3 tháng điều trị 75
Biểu đồ 3.18. Chỉ số HDL-cholesterol sau 1, 2, 3 tháng điều trị 75
Biểu đồ 3.19. Chỉ số cholesterol toàn phần sau 1, 2, 3 tháng điều trị 76
Biểu đồ 3.20. So sánh kết quả điều trị của 2 nhóm theo PASI 77
Biểu đồ 3.21. So sánh kết quả thay đổi chỉ số đường huyết của 2 nhóm 78
Biểu đồ 3.22. So sánh triglycerid của 2 nhóm sau 1, 2, 3 tháng điều trị 79

Biểu đồ 3.23. So sánh HDL-cholesterol của 2 nhóm sau 1, 2, 3 tháng điều trị.. 79
Biểu đồ 3.24. So sánh Cholesterol TP của 2 nhóm sau 1, 2, 3 tháng điều trị..... 80

MỞ ĐẦU

Vảy nến (VN) là một trong những bệnh da thường gặp, chiếm từ 1-3% dân số. Tỉ lệ này phụ thuộc vào yếu tố chủng tộc và vùng địa lý: ở khu vực Bắc Âu có tỷ lệ mắc vảy nến lên đến 3%, Mỹ có tỷ lệ mắc khoảng 2%, Trung Quốc chỉ có 0,3% dân số [1]. Tại Việt Nam, hiện chưa tìm thấy nghiên cứu dịch tễ về tỷ lệ hiện mắc của bệnh, có một vài nghiên cứu riêng rẽ như ở Huyện Kinh Môn, tỉnh Hải Dương tỷ lệ vảy nến chiếm 1,5% dân số.

Bệnh sinh được biểu hiện bằng sự tăng sinh thượng bì, biệt hóa bất thường của lớp sừng và tăng sinh mao mạch. Ngoài biểu hiện tổn thương ngoài da, bệnh còn biểu hiện tổn thương móng, viêm khớp,… Hơn nữa, vảy nến có thể liên quan đến sự gia tăng bệnh suất và tử suất của các biến cố tim mạch, hội chứng chuyển hóa…, đặc biệt là những trường hợp vảy nến nặng và kéo dài [2].

Vảy nến và béo phì đều có sự biểu hiện tăng quá mức của các yếu tố gây viêm và các cytokines giống nhau; IL-6, TNF-α, adiponectin, và PAI-1 là các adipocytokines. Nồng độ TNF-α, tăng trên bệnh nhân vảy nến, có mối tương quan thuận với chỉ số BMI và tình trạng đề kháng insulin. Sự tương quan giữa vảy nến với béo phì và hội chứng chuyển hóa, do vậy vảy nến không chỉ đơn thuần là một bệnh của da liễu mà có liên quan đến nhiều chuyên khoa khác [3].

Vảy nến mức độ nhẹ gia tăng 11% nguy cơ mắc đái tháo đường, ở mức độ nặng thì con số này lên đến 46%. Metformin (MET) được sử dụng trong điều trị đái tháo đường có thể hữu ích khi phối hợp cùng Methotrexate để điều trị bệnh Vảy nến. Các chỉ số sinh hóa cho thấy khi phối hai loại thuốc này có thể chia sẻ một tế bào đích, các AMP kích hoạt protein-kinase (AMPK); giúp tăng trưởng tế bào và hỗ trợ hoạt động T-lymphocyte. MET có hoạt động chống viêm, chống ung thư và ức chế tăng sinh, đồng thời làm giảm nguy cơ tổn thương gan khi sử dụng MTX [4].

Kiểm soát các hội chứng chuyển hóa trong VN là điều hết sức cần thiết, góp phần giảm gánh nặng bệnh tật. Tuy nhiên, điều trị VN trên nền các RLCH là vấn đề còn nhiều khó khăn do cơ chế sinh bệnh, diễn tiến và các bằng chứng lâm sàng còn nhiều tranh cãi. Có nhiều các nghiên cứu liên quan giữa VN và hội chứng RLCH ở nước ngoài, tại Việt Nam số đề tài về chủ đề này khá hiếm hoi (nhiều lắm cỡ trên 10 nghiên cứu). Do đó, các thông tin và bằng chứng khoa học phục vụ cho lâm sàng và điều trị vảy nến tại Việt Nam còn khá hạn chế.

Nghiên cứu sự phối hợp giữa MET và MTX trong bệnh vảy nến có hội chứng chuyển hóa ở nước ngoài có một vài nghiên cứu [4-6], nhưng tại Việt Nam chưa có một nghiên cứu nào vì vậy chúng tôi tiến hành ngiên cứu đề tài này với các mục tiêu như sau:

1. Mô tả một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh vảy nến có hội chứng chuyển hóa.

2. Khảo sát hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân vảy nến thông thường và mối liên quan với lâm sàng.

3. Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh vảy nến thông thường mức độ vừa và nặng có hội chứng chuyển hóa bằng methotrexate kết hợp metformin.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Bệnh vảy nến

1.1.1. Đặc điểm dịch tễ học

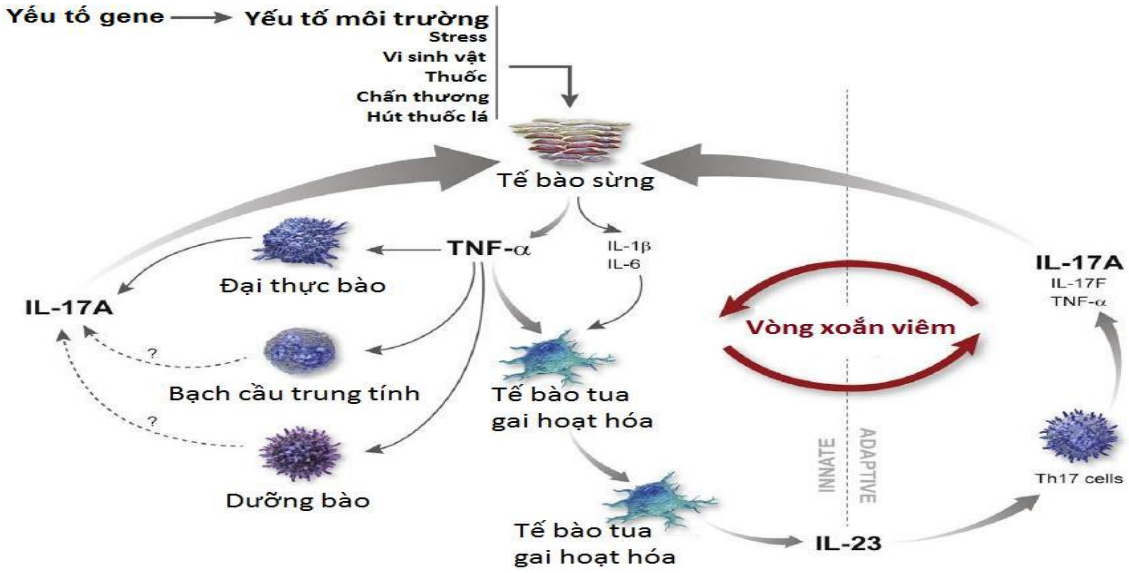
Vảy nến chiếm khoảng 2 - 3% dân số thế giới [7], tuy nhiên ở Mỹ và Cananda có tỷ lệ này cao hơn lần lượt là 4,6% và 4,7% [6], [4], [8]. Ngược lại, vảy nến ở châu Phi, châu Mỹ, Na Uy và Châu Á dao động từ 0,4% - 0,7% [9], [10], [2], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17]. Đây là bệnh viêm mạn có tính hệ thống, thường phân bố ơ những vị trí như da đầu, thân mình, khuỷu, gối, vùng sinh dục hay bán niêm mạc.

Bệnh có tỷ lệ nam nữ ngang nhau và có thể khởi phát ở bất kỳ lứa tuổi nào [18]. Tuy nhiên, vẫn có nghiên cứu tại Uganda và Nigeria cho thấy tỷ lệ nam gấp 2-3 lần nữ [19]. Vảy nến có 2 đỉnh tuổi khởi phát: một là 20-30 tuổi và hai là 50-60 tuổi; khoảng 75% bệnh nhân khởi phát trước 40 tuổi, và 35 – 50% bệnh nhân khởi phát trước 20 tuổi [9].

Có hai kiểu vảy nến: Vảy nến loại I: khởi phát trước 40 tuổi, thường có tiền sử gia đình, có liên quan với HLA-Cw06, DR7, B13 và B57; vảy nến loại II: khởi phát sau 40 tuổi, không có tiền sử gia đình, có liên quan với HLS-Cw02 và B27 [19].

1.1.2. Sinh bệnh học

Vảy nến được xem như một tình trạng tăng sinh quá mức của các tế bào sừng ở thượng bì dưới sự kích thích của tế bào lympho ở bì. Cơ chế chính xác và dây chuyền tương tác giữa các tế bào sừng và các tế bào miễn dịch vẫn chưa được hiểu một cách đầy đủ. Tuy nhiên, nhiều bằng chứng cho thấy các tế bào lympho T hoạt hóa những chất điều chỉnh miễn dịch chủ yếu trong sinh bệnh học của vảy nến [20].

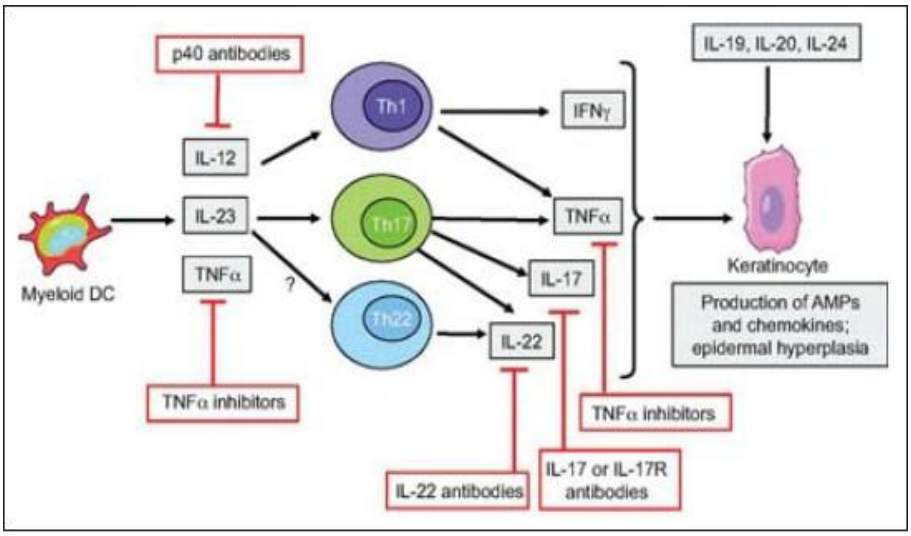


Hình 1.1: Sinh bệnh học của bệnh vẩy nến [21]

Nguyên nhân sinh bệnh của vẩy nến rất phức tạp, bệnh này có tính di truyền, ngày nay được hiểu ngày một rõ ràng hơn. Trong đó miễn dịch đóng vai trò chính yếu, ngoài ra còn có một số yếu tố khác tham gia [22].

1.1.2.1. Yếu tố miễn dịch

Người bị vẩy nến thường có các kháng nguyên phù hợp tổ chức (antigens of the histocompatibility) sau: HLA - B13, HLA – B27, HLA – B27, HLA – Bw57 và HLA – Cw6.



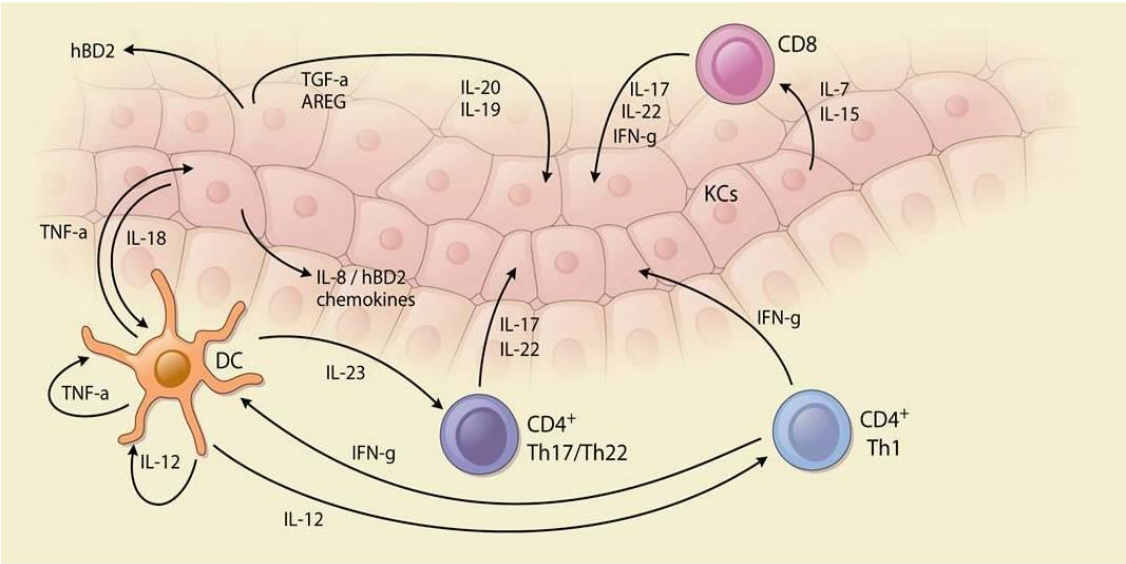
Hình 1.2: Cơ chế miễn dịch bệnh học của vẩy nến [21]

Hiện nay người ta cho rằng nguyên nhân là do rối loạn miễn dịch gây ra, có nhiều bằng chứng cho thấy các tế bào T hoạt hóa có vai trò miễn dịch chủ yếu trong sinh bệnh học của vảy nến. Tế bào lympho T bị hoạt hóa, chúng phóng thích các cytokines (cytokines là protein có vai trò tương tác phức tạp giữa các tế bào miễn dịch trong cơ thể), làm cho nồng độ của cytokines trong máu cao hơn so với người bình thường. Các cytokines gắn vào các thụ thể đặc hiệu dành cho chúng trên màng các tế bào đích. Trong vảy nến, các cytokines này có tác dụng kích thích làm cho các tế bào da sinh sản, trưởng thành nhanh và gia tăng số lượng nhiều hơn bình thường. Điều trị sinh học là ngăn chặn sự hoạt hóa của tế bào lympho T [22].

Vai trò của tế bào lympho T, tế bào tua gai [3], [20]: vảy nến liên quan với một số allele MHC, như HLA-Cw6, và những biến thể gen ERAP1 mã hóa enzyme aminopeptidase có tham gia trong quá trình xử lý kháng nguyên. Điều này cho thấy rõ vai trò sinh bệnh của các tế bào trình diện kháng nguyên (antigen-presenting cells) và tế bào T. Một số tế bào được xem như khởi phát và duy trì các thương tổn vảy nến. Hầu hết các tế bào lympho T thượng bì là CD8+, trong khi thâm nhiễm lớp bì là hỗn hợp tế bào CD4+ và CD8+. Các tế bào tua gai hiện diện ở cả thương tổn vảy nến lẫn da lành, và nhờ khả năng kích thích miễn dịch mạch, chúng có liên quan đến sinh bệnh học vảy nến. Có sự gia tăng số lượng tế bào tua gai ở lớp bì tại thương tổn, và chúng tăng khả năng hoạt hóa tế bào T khi so với khả năng của tế bào tua gai ở da lành. Kiểu hình và chức năng tế bào tua gai thì khá linh động, với khả năng biệt hóa thành các tế bào tua gai tiền viêm mạnh tạo nên enzyme inducible nitric oxide synthase (iNOS) và TNF-α. Vai trò của tế bào tua gai trong vảy nến được chứng minh bởi số lượng nhiều và khi điều trị đặc hiệu số lượng sẽ giảm.

Vai trò của các cytokine và chemokin [3], [20]: Vảy nến là bệnh viêm có sự thâm nhiễm của tế bào lympho T, trong đó có cả T hỗ trợ và T ức chế nhưng xu thế nghiêng về tế bào T ức chế [24]. Do vậy, có tác giả nêu bệnh vảy nến là bệnh của Th1, các tế bào T giúp đỡ (helper T-cell subsets) và những cytokine do chúng tiết ra. Interferon-γ (INF-γ): Tiết ra bởi các tế bào Th1, tế bào tua và tế bào NK; làm tăng các tế bào miễn dịch di chuyển đến da, ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch, điều chỉnh hoạt hóa tế bào, tăng sản và biệt hóa tế bào T, B, đại thực bào, tế bào NK. IFN-γ kích thích sản xuất nhiều yếu tố tiền viêm như IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-23, TNF. Nồng độ IFN-γ tang trong huyết thanh bệnh nhân vảy nến và liên quan đến mức độ bệnh. Yếu tố hoại tử khối u (TNF-α): Một cytokine khác của Th1, ảnh hưởng đến quá trình tăng sản, hoạt hóa và biệt hóa một số dạng tế bào, kích thích chết theo chương trình, tăng tổng hợp một số cytokine như IL-1, IL-6, yếu tố ức chế bạch cầu và hoạt động của các phân tử kết dính ICAM- 1. Kích thích các tế bào trình diện KN tiết ra IL-23 và đáp ứng của Th17, tăng sản các tế bào T tại chỗ. Nồng độ TNF-α tăng trong huyết thanh bệnh nhân vảy nến và có sự tương quan với mức độ bệnh. IL-23 : Tế bào tua, đại thực bào sản xuất ra IL-23, IL-23 hoạt hóa, kích thích sự tăng sản và kéo dài thời gian tồn tại của Th17, đây là cytokine chìa khóa trong bệnh lý bệnh vảy nến. Mặt khác IL-23 làm tang cường đáp ứng miễn dịch type I ở da, gây ra hiện tượng tăng gai và thâm nhiễm tế bào viêm ở trung bì. Cytokine này còn có khả năng kích thích TNF-α làm tăng biểu đạt trong đại thực bào. Hiện nay sử dụng các kháng thể đơn dòng ngăn ngừa IL-23 và IL-12 gắn vào tế bào đích mang lại hiệu quả cao trong điều trị vảy nến. IL-17 : Tế bào Th17 sản xuất ra IL-17, một thành phần quan trọng hình thành và duy trì quá trình viêm, do IL-17 kích thích các tế bào nội mạc và đại thực bào sản xuất ra các cytokine tiền viêm khác. Nồng độ IL-17 tăng cao trong huyết thanh bệnh nhân và tại da tổn thương, liên quan tới mức độ nặng bệnh. IL-8 : Trong bệnh vảy

nến các tế bào biểu mô sừng tiết ra IL-8, làm di chuyển và thóai hóa bạch cầu hạt. IL-8 hoạt hóa, làm di chuyển các tế bào lympho T, NK và bạch cầu. Ngoài ra, IL-8 có vai trò quan trọng trong kết dính tế bào, là con đường thông thường cuối cùng qua IL-1 và TNF-α dẫn đến tăng biểu hiện của ICAM-1. IFN-γ được tạo ra bởi tế bào Th1, và TNF-α được sản xuất bởi các tế bào T hoạt hóa và tế bào gai. IFN-γ thúc đẩy tế bào tua gai tăng cường sản xuất IL-23. Đến lượt mình, IL-23 lại duy trì và mở rộng các loại tế bào T CD4+, đó là Th17 và Th22 với đặc trưng là sản xuất IL-17 và IL-22. Các tế bào T CD8+ được tìm thấy phần lớn ở thượng bì, và việc chúng đi vào thượng bì là điều cần thiết để phát triển thương tổn vảy nến. IL-17, TNF-α, IFN-γ và IL-22 đồng vận thúc đẩy sự hoạt hóa đáp ứng bảo vệ của tế bào sừng làm tiết ra các peptide kháng sinh như human-β-defensin 2 (hBD-2), IL-8 và những chemokine khác cũng như các yếu tố tăng trưởng TGF-α, AREG, IL-19, và IL-20. Tế bào sừng cũng sản xuất ra IL-7 và IL-15 tác động đến sự tồn tại và thay thế của các tế bào T CD8+, và sản xuất IL-18 làm cho tế bào tua gai (thông qua IL-12) thúc đẩy tế bào T tăng sản xuất IFN-γ.



Hình 1.3: Mạng lưới cytokine trong bệnh vảy nến [23]

Chemokine là những chất trung gian quan trọng để bắt giữ các bạch cầu. Một số chemokine và thụ thể của chúng được chứng minh có hiện diện trong các thương tổn vảy nến. CXCL8 điều hòa sự thâm nhiễm bởi các neutrophil. CCL17, CCL20, CCL27 và CXCL9-11 thu hút tế bào T vào mảng vảy nến. Một loại chemokine thu hút pDC, chemerin, tăng trong thương tổn và góp phần tập trung pDC sớm vào thương tổn vảy nến [23].

Các kháng nguyên bên ngoài (yếu tố kích hoạt: vi khuẩn, vi rút …) được các tế bào trình diện kháng nguyên (Antigen Presenting Cell- APC; ở da có tế bào Langerhan, tế bào đuôi gai – Dendritic Cell) xử lý và di chuyển đến các hạch bạch huyết lân cận gây hoạt hóa các tế bào lympho T CD45RA+ (T naive).

Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1 tạm gọi là: phân tử gắn kết các tế bào nhóm 1, còn có tên khác là CD54) trên bề mặt tế bào APC sẽ tương tác với LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen-1) trên tế bào T. Tiếp theo đó, kháng nguyên đã gắn với MHC (Major Histocompatability - yếu tố phù hợp tổ chức chủ yếu) trên APC sẽ gắn vào thụ cảm thể và đồng thụ cảm thể CD4/CD8 trên tế bào T sinh ra "tín hiệu 1". Bên cạnh đó, quá trình tương tác còn được tạo bởi sự gắn kết giữa các phần tử CD28 và CD80 (B7.1), CD28 và CD86 (B7.2), CD40 là CD40L, LFA3 và CD2 của 2 tế bào tạo ra "tín hiệu 2". Qua quá trình trên lympho T sẽ được hoạt hóa. Lympho T hoạt hóa sẽ tạo ra nhiều cytokine bao gồm IL-12 (interleukin 12), TNF-alpha (Tumor Necrosis factor alpha), IFN-gamma (interferon gamma) và IL-2 (interleukin 2). Từ đó lympho T phát triển và biệt hóa thành T CD45RO+ (T nhớ). T nhớ sẽ bộc lộ CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) ra bề mặt tế bào để gắn với e-selectin của tế bào nội mô lòng mạch, cùng với sự gắn kết LFA-1 với ICAM-1 giúp cho các tế bào T thóat khỏi lòng mạch và di chuyển đến da. Ngoài ra các cytokine do tế bào sừng tiết ra có vai trò lôi kéo các tế bào T nhớ đi chính xác đến các vị trí viêm.

Tại vùng da viêm, bạch cầu T tiếp xúc với tế bào trình diện kháng nguyên APC, sẽ được hoạt hóa lại và tiết ra các cytokine như TNFalpha, IFNgamma làm kích thích các tế bào sừng phát triển, quá sản, rối loạn biệt hóa gây ra các triệu chứng lâm sàng vảy nến. Trong số các cytokines thì người ta chú ý nhiều đến là yếu tố hoại tử bướu α (TNF- α) (tumor necrosis factor – α). TNF- α được tạo ra từ nhiều tế bào miễn dịch như đại thực bào, tế bào limphô T, tế bào Langerhans, bạch cầu đa nhân, dưỡng bào, tế bào sừng, tế bào nội mô…Nó có vai trò rất lớn trong tình trạng viêm của bệnh vảy nến. Khi được tiết với lượng vừa phải, kéo dài thì nó gây ra viêm ở các mô như da, khớp, ruột, nên nó có liên hệ mật thiết đến các bệnh như vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, viêm khớp dạng thấp, viêm ruột… Nếu TNF – α được bài tiết với một lượng lớn thì nó còn có thể gây ra trụy tim mạch trong sốc do nhiễm trùng.

1.1.2.2. Yếu tố di truyền

Theo một nghiên cứu ở Đức, nếu cả cha và mẹ cùng mắc bệnh vảy nến, nguy cơ cho đứa bé là 41%; trong khi chỉ có cha hoặc mẹ bị vảy nến, nguy cơ cho đứa bé là 14%; nguy cơ này là 6% nếu chỉ có 1 anh, chị hoặc em ruột mắc bệnh. Nghiên cứu trên các cặp song sinh cho thấy 72% cùng mắc bệnh nếu là sinh đôi cùng trứng, so với 22% nếu là sinh đôi khác trứng. Sự phân bố các thương tổn, mức độ nặng và tuổi khởi phát bệnh giống nhau giữa các cặp sinh đôi cùng trứng, nhưng lại khác nhau giữa các cặp sinh đôi khác trứng. Những đặc điểm nói trên cho thấy yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng trong diễn tiến lâm sàng của vảy nến [23].

Có ít nhất 9 vùng gene liên quan với vảy nến (PSORS1-9) trên các vị trí nhiễm sắc thể khác nhau. Vùng gene quan trọng nhất là PSORS1 (trên nhiễm sắc thể 6p), chiếm đến 50% nguy cơ mắc vảy nến [23]. Vấn đề di truyền trong bệnh vảy nến được xác định có sự liên quan với HLA (quan trọng nhất là HLA-CW6 và DR4), có liên quan đến tiền sử gia đình, đến típ vảy nến (típ 1 có di truyền, típ 2 không di truyền mà do đột biến gen trong cuộc sống)...[20]. Nghiên cứ gia đình và cặp sinh đôi: Tác giả Lomholt đã nghiên cứu trên 11.000 người trên đảo Faroe nhận thấy rằng có 91% bệnh nhân có ảnh hưởng những người trong gia đình. Một nghiên cứu khác cho kết quả 36% bệnh nhân có ảnh hưởng bà con thân thuộc và 47% thế hệ thứ nhất có bệnh vảy nến. Các tác giả Watson, Melski, và Brandrup cũng ghi nhận kết quả tương tự nhưng tỷ lệ thấp hơn: 12-19% ở cha mẹ bệnh nhân và 9-16% anh chị em ruột có bệnh vảy nến [24]. Trong các nghiên cứu về cặp sinh đôi, tỷ lệ bệnh của sinh đôi cùng trứng là 63-73%, sinh đôi khác trứng là 12-30% [25]. Sự khác biệt tỷ lệ bệnh giữa cũng trứng và khác trứng đã chứng minh rất rõ ràng vai trò của di truyền trong vảy nến. Các nhà nghiên cứu còn ghi nhận đặc điểm lâm sàng, mức độ nặng và diễn tiến bệnh giống nhau ở cặp sinh đôi cùng trứng nhưng ở cặp sinh đôi khác trứng thì khác nhau [23].

Ngày nay, nghiên cứu GWAS (Genome Wide Association Studies) là mô hình nghiên cứu tương quan toàn bộ nhiễm sắc thể) đã cho biết về vai trò yếu tố di truyền của bệnh vảy nến rõ ràng hơn [26]. GWAS nhận thấy hầu hết các gen có liên quan đế chức năng miễn dịch và một số gen có chức năng mã hóa cá protein chuyên biệt có liên quan bệnh. Những gen mã hóa protein có vai trò trong con đường tín hiệu miễn dịch., đặc biệt chúng ảnh hưởng các yếu tố hoại tử bướu (TNF), Interferon (IFN) và Interleukin-23/Th17. Những khảo sát gần đây cũng đã ghi nhận gen edoplasmic reticulum aminopeptisdase (xử lý kháng nguyên HLA lopwsI) liên quan đến nguy cơ vảy nến ở những người mang

HLA-Cw 06, từ đó cung cấp bằng chứng về vai trò của kháng nguyên HLA-C trong sinh bệnh vảy nến.

Ngoài ra, một số HLA khác cũng được phát hiện có liên quan đến bệnh vẩy nến như: HLA-B27, HLA-B13, HLA-B37,HLA-B46, HLA-B57, HLA-Cwl, HLA-DR7, HLADQ9 [23].

Nghiên cứu gen chức năng: hơn 1300 gen đã được tìm thấy ở bệnh nhân vẩy nến khác hơn so với người bình thường. Những gen này thể hiện đặc điểm da đặc trưng của bệnh, tuy nhiên cũng có một số gen chưa được biết có vai trò gì trong biển hiện da [20].

1.1.2.3. Các nguyên nhân khác [3]

- *Yếu tố sinh hóa:* Có bất thường về biến dưỡng của acide arachidonique, thay đổi về số lượng của các nucleotide vòng (AMP vòng, GMP vòng).

- *Do thuốc:* Một số thuốc có thể gây ra bệnh vẩy nến như: bêta – bloquants, lithium, kháng sốt rét tổng hợp, một số khàng viêm không steroid.

- *Nhiễm trùng khu trú:* nhiễm trùng gặp ở 45% bệnh vẩy nến, viêm hầu họng do liên cầu trùng (streptococcus) thường gặp trong vẩy nến giọt và làm nặng thêm vẩy nến mảng. Nhiễm liên cầu ở amidan, nhiễm trùng da và/hoặc tiêu hóa do Staphylococcus aureus, Malassezia và Candida albicans. Một số trường hợp nhiễm HIV cũng có thể làm tình trạng vảy nến nặng hơn. Các nhiễm trùng khác có thể gặp như: áp xe răng, viêm mô tế bào quanh hậu môn, chốc, nhiễm virus, nấm.... HIV: nhiễm HIV làm bệnh vảy nến nặng hơn. Nhiễm Helicobater pylori (HP).

- *Yếu tố nội tiết:* hạ calci máu có thể làm khởi phát mủ toàn thể. Mặc dù vitamin D3 làm cải thiện bệnh vẩy nến, nhưng mức vitamin D3 bất thường cũng gây khởi phát bệnh. Có thai cũng có thể làm bùng phát vảy nến mủ.

- *Yếu tố tâm lý:* stress có thể làm khởi phát hoặc gây tái phát bệnh vẩy nến ổn định. Nhiều nghiên cứu trên người lớn nhận thấy khởi phát bệnh do stress chiếm 38-88% trong khi ở trẻ em, nhiễm trùng thường gặp hơn (38,6%).

- *Yếu tố chấn thương:* Hiện tượng Koebner là sự tạo thành tổn thương vảy nến do chấn thương da, gặp ở 25% bệnh nhân vảy nến.

- Uống rượu, hút thuốc và béo phì.

1.1.3. Lâm sàng bệnh vảy nến [23]

1.1.3.1. Triệu chứng lâm sàng

- *Tiền sử cá nhân:* Cần phải xác định tuổi khởi phát và khai thác tiền sử gia đình bị vảy nến bởi vì tuổi khởi phát càng trẻ và có tiền sử gia đình thì bệnh càng lan rộng và hay tái phát. Ngoài ra, nên khai thác về diễn tiến bệnh vì có sự khác biệt giữa vảy nến "cấp" và "mạn" tính. Ở dạng mạn tính, các thương tổn thường không đổi hàng tháng thậm chí hàng năm, trong khi ở dạng cấp tính thường khởi phát xuất hiện thương tổn trong thời gian ngắn (vài ngày)[20].

- *Thương tổn trên da*: Thương tổn đặc trưng là mảng hồng ban không thâm nhiễm, giới hạn rõ, bề mặt có vảy trắng. Kích thước thương tổn có thể thay đổi từ những sẩn bằng đầu kim cho đến những mảng bao phủ phần lớn cơ thể. Bên dưới vảy là lớp hồng ban láng đồng nhất và sẽ xuất hiện những chấm xuất huyết khi lấy lớp vảy đi, gây tổn thương mao mạch bên dưới (dấu hiệu Auspitz). Vảy nến có khuynh hướng đối xứng và đây là đặc điểm có ích cho chẩn đoán xác định. Tuy nhiên thương tổn một bên cũng có thể xảy ra. Tổn thương căn bản: là những dát, mảng hồng ban tróc vẩy (đôi khi là sẩn có vẩy) với các đặc điểm sau:

+ Hồng ban: màu đỏ tươi không tẩm nhuận, giới hạn rõ, hình tròn hay đa cung, khô láng.

+ Vảy: gồm những phiến mỏng, xếp chồng lên nhau, dễ tróc và bể vụng, có màu trắng như xà cừ hoặc lấp lánh như mica. Kích thước: thay đổi từ vài mm đến vài chục cm. Số lượng: từ vài mảng đến vài chục mảng.

- *Vị trí tổn thương:* Có tính đối xứng, vị trí chọn lọc là da đầu, rìa chân tóc, đầu gối, cùi chỏ, vùng xương thiêng, mặt duỗi cẳng chân, cẳng tay. Sang thương vảy nến có thể xuất hiện ở những chỗ da bị chấn thương, kích thích, cọ xát (như vết gãi, trầy xước, tiêm chích) gọi là hiện tượng Koebner.

- *Tổn thương móng:* khá thường gặp (khoảng 30-50% trường hợp), tổn thương toàn bộ hoặc nhiều móng, đối xứng. Móng dày lên, tăng sừng dưới móng, bề mặt móng không còn bóng láng mà có những điểm lõm nhỏ hoặc có sọc nằm ngang.

- *Tổn thương niêm mạc:* rất hiếm gặp, thường bị là ở quy đầu. Ở niêm mạc miệng có biểu hiện là những hồng ban không triệu chứng giống hình bản đồ. Đây là rối loạn viêm vô căn do mất nhú hình chỉ (filiform papillae) khu trú [3].

1.1.3.2. Cận lâm sàng

- Hình ảnh mô học của vảy nến [20]: Giai đoạn sớm: Giãn mạch, phù nhú bì và thâm nhiễm bạch cầu xuất hiện trước các biến đổi của thượng bì ở những thương tổn đang phát triển. Tiếp theo là hiện tượng tăng sừng, lớp hạt biến mất, và thượng bì tăng sản nhẹ. Ở nửa dưới thượng bì, người ta thấy hình ảnh phân bào của các tế bào sừng (keratinocyte) và thâm nhiễm bạch cầu trong các ổ xốp bào. Rải rác có các đám á sừng, có hoặc không kèm bạch cầu trung tính. Ở lớp Malpighi, bạch cầu trung tính tập trung để tạo thành mụn mủ dạng xốp bào đặc trưng gọi là Kogoj. Tăng sản thượng bì với độ dài các mào ngang nhau và các mao mạch dãn ra, uốn lượn cùng với thâm nhiễm hỗn hợp bạch cầu đơn nhân và bạch cầu trung tính. Giai đoạn thương tổn phát triển đầy đủ: Có hiện tượng á sừng kết hợp với trực sừng khu trú và sự tạo thành vi ápxe Munro, gần như mất lớp hạt, mụn mủ dạng xốp ở lớp Malpighi, tăng sản với kéo dài các mào

thượng bì và mỏng lớp thượng bì trên nhú. Các mào thượng bì này thường bị chia nhánh hay hòa lẫn với màng đáy, cùng với thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân ở nửa dưới của thượng bì. Các mao mạch dãn ra, uốn lượn tiếp xúc với mặt dưới của thượng bì trên nhú và được bao quanh bởi sự thâm nhiễm hỗn hợp bạch cầu đơn nhân lẫn bạch cầu trung tính cũng như các hồng cầu thóat mạch. Hiện tượng bạch cầu xâm nhập vào thượng bì xảy ra nhiều ở vùng trên nhú.

Xét nghiệm mô học hiếm khi được sử dụng để chẩn đoán vảy nến, trừ những trường hợp khó. Các dấu hiệu mô học của vảy nến giọt và vảy nến mảng mạn tính đã được mô tả. Ở giai đoạn sớm của vảy nến mủ, thượng bì thường tăng gai nhẹ, trong khi tăng sản dạng xốp bào lại gặp ở những thương tổn cũ hơn và kéo dài. Bạch cầu đa nhân trung tính di chuyển từ những mạch máu dãn ở bì nông vào thượng bì. Tại đây, chúng tập hợp lại ngay bên dưới lớp sừng và tại lớp Malpighi nông để tạo nên mụn mủ dạng xốp bào của Kogoj.

- Các xét nghiệm khác: Thiếu máu nhẹ. Tăng acid uric: Acid uric huyết thanh tăng ở 50% bệnh nhân và có tương quan với mức độ lan rộng và hoạt tính của bệnh, và trở lại bình thường sau khi điều trị. Có sự gia tăng nguy cơ viêm khớp do gout. Cân bằng nitơ âm tính: biểu hiện là giảm albumin huyết thanh. Một số xét nghiệm chỉ điểm viêm hệ thống như tăng C-reactive protein, α2-macroglobulin, và tốc độ lắng máu. Tuy nhiên điều này hiếm khi xảy ra ở những trường hợp vảy nến mảng mạn tính không có biến chứng viêm khớp. Tăng IgA huyết thanh và phức hợp miễn dịch IgA, cũng như bệnh thóai hóa tinh bột thứ phát (secondary amyloidosis) cũng được thấy ở bệnh nhân vảy nến.

1.1.3.3. Thể lâm sàng bệnh vảy nến [20]

Tuỳ theo cách phân loại, có nhiều dạng lâm sàng như phân loại theo kích thức tổn thương, theo dạng tổn thương cơ bản, theo vị trí, theo tuổi....Nhưng hiện nay, theo Hội Da liễu Việt Nam, thống nhất phân bệnh vảy nến làm 2 thể chính:

- **Thể vảy nến thông thường***:* Gồm các dưới thể là vảy nến mảng, vảy nến giọt và vảy nến đồng tiền. Đây là dạng thường gặp nhất, chiếm khoảng 90%. Đặc trưng bởi những mảng hồng ban bờ rõ, kích thước từ 1 đến vài cm, phân bố đối xứng, thường tập trung ở cùi chỏ, đầu gối, rìa chân tóc, vùng xương thiêng, mặt duỗi chi. Những mảng nhỏ hay sần có thể hợp với nhau tạo thành những tổn thương lớn hơn, nhất là ở cẳng chân và thân. Tổn thương dạng mảng có giới hạn rõ ràng nên còn gọi là vảy nến bản đồ. Tổn thương có thể mở rộng tạo thành hình lá dương xỉ. Đôi khi có tổn thương mà vùng trung tâm trống tạo hình ảnh như chiếc nhẫn, gọi là vảy nến vòng. Vảy nến mảng điển hình có vảy trắng bạc hay như mica, mỏng khô, thay đổi tùy theo vị trí khác nhau [3]. Vảy nến giọt có tổn thương là các sẩn đường kính 0,5 đến 1,5 ở vùng thân trên và gốc chi. Thường gặp ở người trẻ và liên quan đến Streptococcus và đáp ứng tốt với kháng sinh.

- **Thể vảy nến đặc biệt:**

+*Vảy nến đỏ da toàn thân:* là một biến chứng nặng, biểu hiện da toàn thân đỏ tươi, phù nề, căng, Vảy nhỏ, không còn vùng da la lành. Dấu hiệu toàn thân: sốt cao, rét run, rối loạn tiêu hóa, suy kiệt.

+ *Vảy nến mủ:* Vảy nến mủ toàn thân Von Zumbusch: xuất hiện tiên phát hoặc trên bệnh nhân bị Vảy nến trước đó. Sốt cao đột ngột 39-400C, mệt mỏi, đốm đỏ da lan tỏa với chi chít mụn mủ vô trùng, đường kính 1-2mm, rát bỏng kèm theo sụt cân, yếu cơ, tăng bạch cầu, giảm calci huyết. Có thể đe dọa tính mạng. Vảy nến mụn mủ lòng bàn tay, bàn chân: mụn mủ vô khuẩn giữa

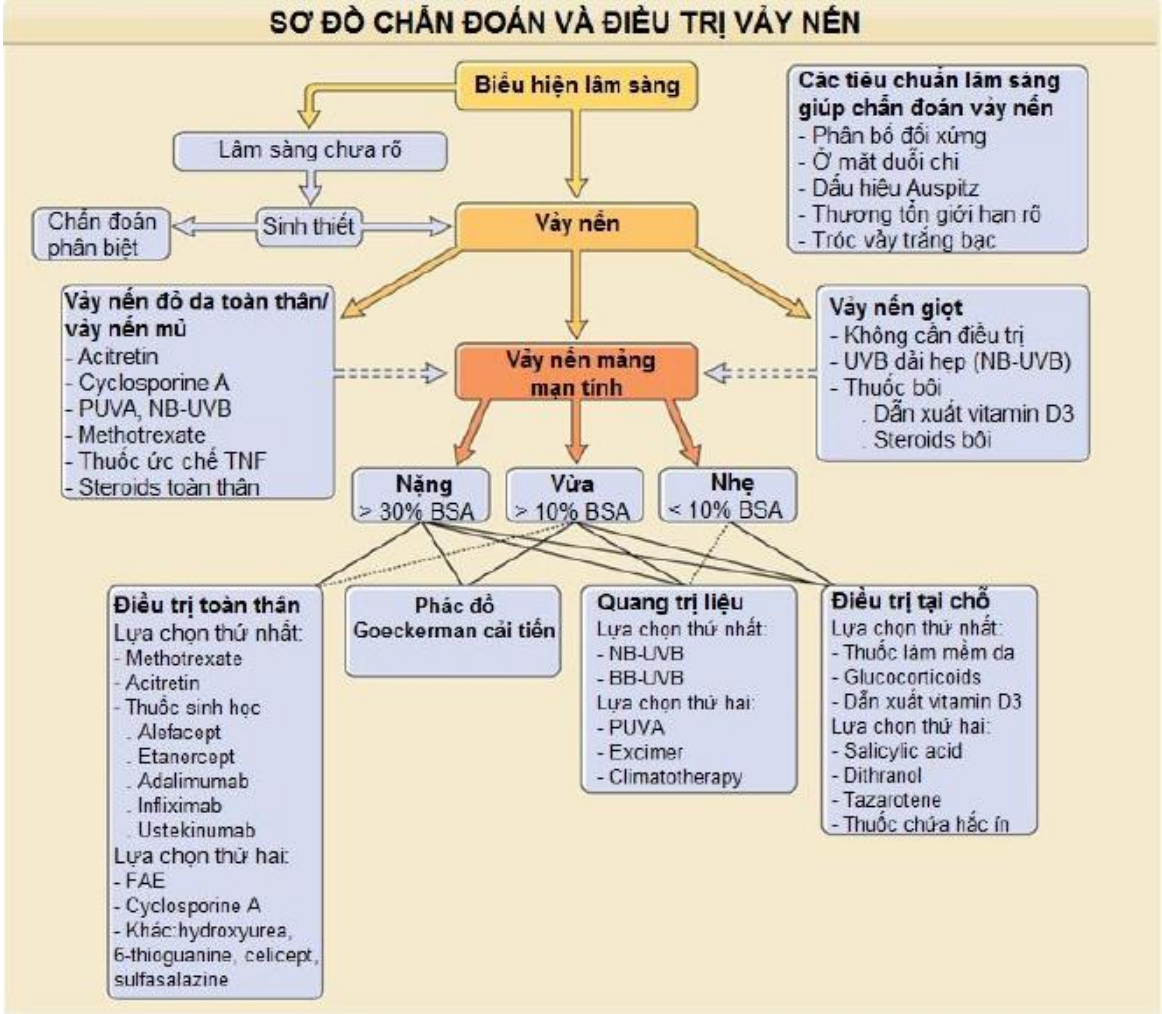
những đám dày sừng lòng ban tay, lòng bàn chân, tiến triển từng đợt dai dẳng. Thường ử mô cái, mô út kèm phù nề chi, sốt cao, nổi hạch bẹn.

+ *Viêm khớp vảy nến:* Xảy ra ở 5 - 30% bệnh nhân vảy nến, kết quả thay đổi tùy theo từng nghiên cứu. Trong một số ít bệnh nhân (10 - 15%), triệu chứng vảy nến khớp có thể xuất hiện trước tổn thương da. Biểu hiện ở sưng, đau và cứng ở khớp, gân và dây chằng xung quanh khớp tổn thương. Thường nhiều khớp, vị trí hap gặp là khớp liên đốt xa nhưng có có thể gặp ở bất cứ khớp nào. Nếu không điều trị có thể gây tàn phế và có thể tử vong. Hiện nay, vẫn chưa có một xét nghiệm huyết thanh đặc hiệu nào để chẩn đoán vảy nến khớp, nhưng hình ảnh có giá trị trên X quang là khớp bị ăn mòn, dấu hiệu này xảy ra vài năm sau khi có hiện tượng viêm quanh khớp. Vảy nến khớp gặp nhiều hơn ở những bệnh nhân vảy nến tương đối nặng. Những yếu tố nguy cơ làm cho vảy nến khớp có diễn tiến nặng là: xuất hiện sớm, nữ giới, tổn thương đa khớp, có tính chất di truyền, tổn thương sớm trên X quang.

+ *Vảy nến móng:* chiếm đến 40% bệnh nhân vảy nến. Tỷ lệ vảy nến móng tăng theo tuổi, thời gian và mức độ lan rộng của bệnh, và có hiện diện vảy nến khớp. Đặc điểm của vảy nến móng là móng lõm, tách móng, tăng sừng dưới móng, dấu hiệu "giọt dầu". Vảy nến niêm mạc: rất ít gặp.

1.1.4. Chẩn đoán vảy nến

Chẩn đoán xác định vảy nến thường dựa vào lâm sàng. Trong một số trường hợp bệnh sử và thăm khám lâm sàng không đủ chẩn đoán mới có chỉ định sinh thiết làm giải phẫu bệnh để chẩn đoán xác định [18], [27], [28]. Đa số các trường hợp rơi vào 3 nhóm chính là vảy nến giọt, vảy nến mủ/đỏ da toàn thân, và vảy nến mảng, trong đó loại thứ 3 thường gặp nhất (hình 1.4).



Hình 1.4: Sơ đồ chẩn đoán [3]

1.1.4.1. Chẩn đoán xác định

Lâm sàng là chính: mảng, sẩn hồng ban tróc vảy, giới hạn rõ, hồng ban màu đỏ tươi, không tẩm nhuận, có vĩ trí chọn lọc, có ngứa hoặc ngứa ít, nghiệm pháp Brocq(+) thường kèm tổn thương móng.

Giải phẫu bênh: giúp chẩn đoán bệnh trong các thể không điển hình, khó chẩn đoán.

Đối với viêm khớp vảy nến: theo tiêu chuẩn CASPAR trong bảng 1.2.

Bảng 1.1: *Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm khớp vảy nến (CASPAR)*[3]

Tiêu chuẩn	Điểm
Hiện đang có vảy nến	2 điểm
Tiền sử vảy nến (không tính nếu hiện đang có vảy nến)	1 điểm
Tiền sử gia đình vảy nến (không tính nếu hiện tại hay trước đây có vảy nến)	1 điểm
Viêm ngón (hiện tại hay trước đây)	1 điểm
Hình thành xương mới ngay cạnh khớp	1 điểm
Yếu tố thấp (-)	1 điểm
Loạn dưỡng móng (ly móng, móng lõm và/hay tăng sừng)	1 điểm

→ Triệu chứng viêm khớp + ≥ 3 điểm CASPAR

1.1.4.2. Chẩn đoán phân biệt

- Vảy nến mảng: viêm da tiết bả, nấm da,…

- Vảy nến giọt: Ban giang mai dạng Vảy nến, Vảy phấn hồng, liken phẳng, á Vảy nến,…

- Vảy nến đỏ da: dị ứng, Vảy phấn đỏ nang lông,…

- Vảy nến mủ: chốc, viêm nang lông, dị ứng thuốc,…

1.2. Vảy nến và hội chứng rối loạn chuyển hóa

Hội chứng chuyển hóa là một tập hợn một số yếu tố nguy cơ của đái tháo đường typ 2 và bệnh tim mạch. Những yếu tố nguy cơ chính của hội chứng chuyển hóa là béo phì, kháng insulin, tăng đường huyết lúc đói, rối loạn lipid máu (giảm HDL, tăng trigrycerid…) và tăng huyết áp. Chẩn đoán hội chứng chuyển hóa theo tiêu chuẩn của NCEP ATP III (National Cholesteron, Education Program Adult Treatment Panel III) khi có 3 trong 5 yếu tố nguy cơ [1], [2], [29].

Bảng 1.2: *Các yếu tố nguy cơ về HCCH liên quan đến bệnh vảy nến* [2], [29]

Yếu tố nguy cơ	Giá trị
Béo phì bụng (đo vòng eo)	> 102 cm ở nam và ≥ 88 ở nữ (người châu Á ≥ 90 cm ở nam, ≥ 80 cm ở nữ)
Tăng glycerid	≥ 150mg/dl
Giảm HDL-cholesterol	< 40mg/dl ở nam, ≥ 50mg/dl ở nữ
Tăng huyết áp	HA tâm thu ≥ 130mmHg hoặc tâm trương ≥ 85mmHg
Tăng đường máu lúc đói	≥ 100mg/dl

Đỗ Tiến Bộ, Đặng Văn Em và cs. nghiên cứu trên 62 bệnh nhân vảy nến cho kết quả có 17,7% bị hội chứng chuyển hóa. Đây là một nghiên cứu bước đầu, chúng tôi đang tiếp tục nghiên cứu với mẫu lớn hơn và thiết kế nghiên cứu phù hợp với hy vọng đánh giá được sự liên quan của bệnh vảy nến với hội chứng chuyển hóa ở mức độ nào, nó chỉ là phối hợp hay có liên quan với nhau [20].

1.2.1. Các thành phần lipid máu

Cholesterol là một loại lipid máu hiện diện ở màng tế bào và là tiền chất của các acid mật và các hoocmon steroid. Cholesteron di chuyển trong máu dưới dạng những hạt riêng biệt chứa cả lipid và protein (lipoprotein). Có 3 loại lipoprotein chính được tìm thấy ở huyết thanh gồm lipoprotein trọng lượng phân tử thấy (LDL-c), lipoprotein trọng lượng phân tử cao (HDL-c) và lipoprotein trọng lượng phân tử rất thấp (VLDL-c). Một loại lipoprotein khác có trọng lượng phân tử trung gian (IDL-c) luôn được tính là LDL- c.

Cholesterol trọng lượng phân tử thấp (LDL-c) tạo nên 60-70% tổn thương cholesterol huyết thanh. Nó chưa một apolipoprotein đơn tên là apo B-100

(apoB). LDL-c là loại lipoprotein có tính sinh xơ vữa trong động mạch chính và được NCEP xác định là mục tiêu đầu tiên trong điều trị hạ cholesterol máu.

Cholesterol trọng lượng phân tử cao chiếm 20-30% tổng lượng cholesterol huyết thanh. Các apolipoprotein chính của HDL-c là apo A-I và apo A-II. Nồng độ HDL-c có mối liên quan nghịch với nguy cơ bệnh vành tim. Một số bằng chứng cho thấy HDL-c có vai trò bảo vệ chống lại quá trình xơ vữa động mạch.

Cholesterol có trọng lượng phân tử trung gian (VLDL-c) là lipoprotein giàu trilycerid, chiếm 10-15% tổng lượng cholesterol huyết thanh. Các apolipoprotein chính của VLDL-c là apoB-100, Apo Cs (C-I, C-II, C-III) và Apo E. VLDL được sản xuất tại gan là tiền chất của LDL-c. Một số dạng của VLDL nhất là các VLDL remnants cũng có tính sinh xơ vữa động mạch tương tự như LDL-c.

Chylomicron là loại lipoprotein thứ tư cũng giàu triglycerid. Chúng được sản xuất tại ruột non và xuất hiện trong máu sau bữa ăn có chất béo. Các lipoprotein của chylmicron tương tự như của VLDL ngoại trừ apo B-48 hiện diện thay cho apo B-100. Các chylomicron thóai hóa một phần có khả năng sinh xơ vữa động mạch (chylomicron renamnant).

Triglyceride (TG) là loại lipid được tổng hợp qua hai con đường tại gan, tại mô mỡ (con đường glycerol phosphate) và tại ruột non (con đường monoglycerid). Nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ triglyceride với bệnh mạch vành.

1.2.2. Rối loạn lipid máu

Rối loạn lipid máu là tình trạng tăng cholesterol, triglyceride máu hoặc cả hai, hoặc giảm nồng độ lipoprotein trọng lượng phân tử cao, tăng nồng độ lipoprotein trọng lượng phân tử thấp làm tăng quá trình xơ vữa động mạch. Các xét nghiệm xác định rối loạn lipid máu gồm triglycerid, cholesterol toàn phần, HDL-c, LDL-c và được NCEP ATP III-2001 phân mức độ như sau:

Bảng 1.3: *Phân loại mức độ rối loạn lipid máu*

Loại lipid máu	Nồng độ mg/dL và (mm/L)	Mức độ
Cholesterol toàn phần	- < 200 (< 5,17) - 200 – 239 (5,15 – 6,18) - ≥ 240 (≥ 6,2)	-Bình thường -Giới hạn cao -Cao
LDL-c	- < 10 (< 2,58) - 100 – 129 (< 2,58 – 3,33) - 130 – 159 (3,36 – 4,11) - 160 – 189 (4,13 – 4,88) - ≥190 (≥ 4,91)	-Tối ưu -Gần tối ưu -Giới hạn cao -Cao -Rất cao
HDL-c	- < 40 (< 1,03) - ≥ 60 (≥ 1,55)	-Thấp -Rất thấp
Triglycerid	- < 150 (< 1,69) - 150 – 199 (1,69 – 2,25) - 200 – 499 (2,26 – 5,63) - ≥ 500 (≥ 5,46)	-Bình thường -Giới hạn cao -Cao -Rất cao

1.2.3. Mối liên quan giữa hội chứng chuyển hóa và vảy nến

Nhiều nghiên cứu lâm sàng, đặc biệt là những nghiên cứu thực nghiệm dùng các thuốc sinh học đã ủng hộ cho phát hiện này. Các nghiên cứu đã cho thấy có một tỉ lệ rất lớn những bệnh nhân vảy nến trung bình đến nặng bị béo phì. Trong nghiên cứu thử nghiệm etarnercept, 46% trên 3700 bệnh nhân có BMI từ 30 trở lên, trong khi trong dân số chung, tỉ lệ này chỉ là 31% [30].

Hình 1.5: Mối tương quan giữa vảy nến và hội chứng chuyển hóa [30]

BMI trung bình ở các bệnh nhân vảy nến trong các nghiên cứu thuốc sinh học pha II và pha III (hơn 10000 bệnh nhân) là 30,6. Naldi và cộng sự cho rằng có mối liên quan trực tiếp giữa vảy nến và BMI cao. Trong 1 nghiên cứu của Kruger và cộng sự, phần lớn bệnh nhân vảy nến có BMI trung bình cao hơn dân số chung. Hơn nữa, bệnh nhân béo phì có khả năng bị vảy nến nặng cao hơn (chiếm trên 20% BSA). Một nghiên cứu ở Anh cũng cho kết quả tương tự, từ đó nhấn mạnh rằng bệnh nhân vảy nến rất dễ béo phì hơn nhóm chứng và béo phì thường gặp ở bệnh nhân vảy nến mức độ nặng. Một nghiên cứu ở Utah, Mỹ ghi nhận rằng béo phì theo sau chứ không phải khởi phát trước vảy nến, từ đó gợi ý rằng các đáp ứng viêm của bệnh vảy nến đã khởi phát hoặc làm nặng thêm tình trạng béo phì.

Tình trạng béo phì trung tâm có liên hệ trực tiếp hội chứng chuyển hóa, một tình trạng có đáp ứng viêm hệ thống dai dẳng và thỏa 3 trên 5 tiêu chuẩn đã trình bày ở trên. Hội chứng này chiếm 25% dân số ở Mỹ, 10% ở Pháp và 20% ở Úc. Hơn nữa, BMI và số đo vòng bụng tăng có sự liên quan mật thiết

với bệnh động mạch vành. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ của hội chứng chuyển hóa hiện diện đồng thời ở bệnh nhân vảy nến [30].

Hội chứng chuyển hóa có liên quan với sự gia tăng của các cytokine tiền viêm và các đáp ứng viêm hệ thống. Mỡ trung tâm dường như có mối tương quan thuận với nồng độ TNF-α, IL-6, và PAI-1. TNF-α làm các tế bào biểu mô bộc lộ các phân tử kết dính và giúp các đại thực bào xuyên mạch. TNF-α tăng cùng với BMI, khởi phát tình trạng đề kháng insulin và đóng góp phần nào vào việc gia tăng nồng độ các acid béo tự do. Đây là cách mà TNF-α góp phần vào cơ chế bệnh sinh trong giai đoạn sớm của bệnh xơ vữa động mạch. Tương tự như TNF-α, IL-6 cũng góp phần vào sinh bệnh học của chứng xơ vữa động mạch bằng việc gây đề kháng insulin, bộc lộ các phân tử kết dính nội mô và làm gia tăng khả năng gây đông máu của tiểu cầu. Cuối cùng, TNF-α còn làm tăng nồng độ của PAI-1, từ đó ức chế hoạt động của tPA, một yếu tố chống đông. Rối loạn sự li giải fibrin và sự hình thành các cục máu đông không kiểm soát là hệ quả của sự gia tăng nồng độ PAI-1.

Mặt khác, adiponectin là một phân tử có cơ chế đối kháng với TNF-α và IL-6. Tăng nồng độ huyết thanh của adiponectin giúp giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim ở nam giới. Có một giả thuyết cho rằng tình trạng béo phì trung tâm là hệ quả của của nồng độ adiponectin thấp, bởi vì adiponectin có mối tương quan thuận với sự giảm cân và tương quan nghịch với BMI và tỉ lệ eo trên hông. Adiponectin tăng sự nhạy cảm insulin và giảm sản xuất TNF-α. Nồng độ TNF-α tại chỗ và hệ thống có liên quan với cả Vảy nến và béo phì. Đáp ứng viêm hệ thống của 2 bệnh lú này dẫn đến tình trạng bất dung nạp glucose, rối loạn chức năng nội mạc, rối loạn lipid máu, từ đó làm tăng nguy cơ các bệnh lý tim mạch.

Những phân tích tiến cứu đã cho thấy bệnh nhân vảy nến có sự gia tăng tỉ số chênh mắc các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch như xơ vữa động mạch,

tăng huyết áp và đái tháo đường tuýp 2. Một nghiên cứu đoàn hệ nhỏ ở Đức đã cho thấy có sự gia tăng tỉ lệ hiện mắc và độ nặng của tình trạng vôi hóa động mạch vành ở bệnh nhân bị vảy nến so với những người không bị. Phân tích cơ sở dữ liệu thực hành lâm sàng ở Anh ghi nhận ở những bệnh nhân vảy nến nặng có sự gia tăng nguy cơ tương đối bị nhồi máu cơ tim với nhiều độ tuổi khác nhau. Những bệnh nhân càng trẻ thì nguy cơ càng cao. Đây là nghiên cứu đầu tiên ghi nhận vảy nến là một yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong do các bệnh lí tim mạch, không phụ thuộc vào các yêu tố nguy cơ khác.

Có một sự tương quan về miễn dịch giữa vảy nến và mô mỡ. Mô mỡ bản thân nó được xem là một cơ quan của hệ miễn dịch. Tế bào mỡ có những Toll-like receptors giúp khởi phát những đáp ứng miễn dịch đối với dị vật và giải phóng các cytokine như IL-6 và TNF-α. Thú vị thay, quá trình này lại phụ thuộc vào leptin. Leptin là một adipocytokine tham gia vào quá trình điều hòa cân nặng, đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và đặc hiệu của cơ thể. Leptin là một chất kích thích của lympho T và sự giảm leptin ở chuột đã đảo ngược quá trình tự miễn. Điều này gợi ý một tương quan mạnh giữa mô mỡ và đáp ứng viêm của bệnh vảy nến [30].

Mặt khác, chúng ta cần phải nhớ rằng những bệnh nhân vảy nến thường giảm hoặc từ bỏ các hoạt động giải trí bởi vì mặc cảm bệnh tật. Một nghiên cứu gần đây cho thấy gần phân nửa bệnh nhân đã chịu đựng việc này. 30,2% và 23,7% bệnh nhân từ bỏ hoàn toàn hoặc một phần các hoạt động thể thao. Điều này vô hình chung lại tác động xấu lên chất lượng cuộc sống của bệnh nhân vảy nến, vì việc không tập thể dục sẽ làm tăng nguy cơ thừa cân, béo phì và hội chứng chuyển hóa. Cuối cùng, do tác động về mặt xã hội và tâm lý của bệnh Vảy nến đã khiến các bệnh nhân cảm thấy xấu hổ, trầm cảm và stress, từ đó dẫn đến những thói quen ăn uống dinh dưỡng kém, vốn là một yếu tố nguy cơ của hội chứng chuyển hóa [30].

1.2.4. Nghiên cứu rối loạn chuyển hóa lipid trên bệnh vảy nến

Gần đây, đã có một số tác giả nghiên cứu về rối loại lipid máu trong bệnh vảy nến và các kết quả có khác nhau theo tác giả ở các vùng, chủng tộc khác nhau và có cho thấy mối liên quan khá rõ giữa bệnh vảy nến và bất thường chuyển hóa lipid. Các bệnh nhân vảy nến có rối loạn lipid gồm tăng cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-c, giảm HDL-c và giảm khả năng oxy hóa [31].

Cimsit và cộng sự 1998 đã nghiên cứu 28 bệnh vảy nến (PASI = 16,5 ± 4,4) so sánh với 20 bệnh nhân đối chứng cho thấy bệnh nhân Vảy nến có tăng cholesterol TP, tryglycerid, LDL-c và giảm HDL-c.

Orem và cộng sự năm 1999 đã nghiên cứu 33 bệnh nhân vảy nến so sánh với 30 nhóm chứng cho thấy tăng cholesterol, triglyceride và giảm HDL-c, còn LDL-c không thay đổi.

Rocha-Pereria và cộng sự năm 2001, nghiên cứu 48 bệnh nhân vảy nến từ mức độ nhẹ đến nặng so sánh với 40 người khỏe cho thấy cholesterol toàn phần tăng, triglyceride, LDL-c tăng và HDL-c giảm.

Một nghiên cứu tổng hợp về "Vảy nến và hội chứng chuyển hóa" được Rita Sales, Tiago Torres đến từ đại học Portal, Bồ Đào Nha tiến hành tổng hợp từ các y văn trước và đã đưa ra kết luận: Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy bệnh vảy nến có liên quan với hội chứng chuyển hóa. Bệnh vảy nến không nên được coi là một bệnh lý về da đơn giản mà đúng hơn nên được coi là một bệnh viêm toàn thân kết hợp với một số bệnh đi kèm như tim mạch và tăng nguy cơ bệnh tim mạch. Bác sĩ cần phải cảnh giác với các hội chứng này và phát hiện chúng ngoài các triệu chứng da. Điều quan trọng là bệnh nhân vảy nến cần được sàng lọc thích hợp như một phần của chăm sóc sức khỏe định kỳ, hội chứng chuyển hóa được quản lý một cách chặt chẽ và tất cả các bệnh nhân bệnh vảy nến được khuyến khích để điều chỉnh lối sống, giảm các yếu tố nguy

cơ tim mạch, áp dụng lối sống lành mạnh như hoạt động thể chất thường xuyên [32].

Theo Joel M và cộng sự tiến hành tại Hoa Kỳ năm 2012 đã ghi nhận tỷ lệ cao hơn của Hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân có bệnh vảy nến. các mối quan hệ tương quan giữa bệnh vảy nến mức độ nặng và tỷ lệ cao của các yếu tố nguy cơ của hội chứng chuyển hóa gần đây đã được chứng minh. Các hội chứng chuyển hóa này có những ý nghĩa lâm sàng quan trọng cho việc quản lý toàn diện của bệnh vảy nến: Bệnh nhân bị bệnh vảy nến nên được thường xuyên sàng lọc hội chứng chuyển hóa và điều trị phù hợp để quản lý rủi ro về bệnh tim do rối loạn chuyển hóa, trong khi bác sĩ cần theo dõi tác dụng tiềm năng về hiệu quả điều trị và sự an toàn ở những bệnh nhân với bệnh tật kèm bệnh vảy nến và hội chứng chuyển hóa. Nghiên cứu sâu hơn sẽ cần thiết để thiết lập các định hướng của các hội chứng này và để khám phá tác động của việc điều trị về các bệnh đi kèm.

Theo Ilkin Zindanci và cộng sự tiến hành tại Thổ Nhĩ Kỳ như sau: Nghiên cứu gồm 115 bệnh nhân vảy nến thể mảng và 140 người khỏe mạnh. Dữ liệu bao gồm cả trọng lượng cơ thể, chiều cao, vòng eo, chỉ số khối cơ thể, vàhuyết áp động mạch đã được thu thập. Glucose máu lúc đói, triglycerid và HDL được xác định. Tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường quốc tế về các hội chứng chuyển hóa và kháng insulin đã được sử dụng để đánh giá những bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa và bệnh tiểu đường. Các kết quả là so với nhóm chứng, hội chứng chuyển hóa, đái tháo đường, tăng huyết áp được tìm thấy cao hơn ở những bệnh nhân bệnh vảy nến. Hội chứng chuyển hóa tăng gấp 3 lần ở những bệnh nhân bệnh vảy nến và phổ biến hơn ở phụ nữ hơn ở nam giới. Tỉ lệ mắc hội chứng chuyển hóa cao hơn ở bệnh nhân vảy nến sau tuổi 40. Hội chứng chuyển hóa không liên quan đến hút thuốc, mức độ nghiêm trọng của bệnh vảy nến, và thời gian bị bệnh. Những phát hiện của nhóm nghiên cứu cho rằng bệnh

vảy nến là điều kiện tiên quyết cho sự xuất hiện của một nhóm các bệnh như đái tháo đường, tăng huyết áp, và hội chứng chuyển hóa. Vì vậy, bệnh nhân với bệnh vảy nến cần được điều trị sớm và sàng lọc các yếu tố nguy cơ.

Theo Gelfand và cộng sự tiến hành tại Ý với mục tiêu nhằm điều tra tỉ lệ của hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân bệnh vảy nến. Phương pháp: nhóm nghiên cứu đã thực hiện một nghiên cứu bệnh chứng ở bệnh viện trên 338 bệnh nhân người lớn với bệnh vảy nến mảng và 334 bệnh nhân với bệnh ngoài da khác. Kết quả tỷ lệ mắc Hội chứng chuyển hóa cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân vảy nến so với nhóm chứng (30,1%, so với 20,6 %, OR = 1,65, khoảng tin cậy 95%: 1,16 – 2,35; p = 0,005) ở nhóm bệnh nhân sau tuổi 40. Bệnh nhân vảy nến cũng chiếm một tỷ lệ cao hơn tăng triglyceride máu và béo phì vùng bụng, tương tự tỷ lệ cao tăng đường huyết, tăng huyết áp và cholesterol máu. Mặc dù bệnh nhân bệnh vảy nến thường xuyên hút thuốc lá, đây là yếu tố nguy cơ độc lập. Không có sự tương quan giữa mức độ nghiêm trọng của bệnh vảy nến và hội chứng chuyển hóa. Bệnh nhân vảy nến bị hội chứng chuyển hóa thường có thời gian mắc bệnh dài hơn so với các bệnh nhân vảy nến mà không có kèm hội chứng chuyển hóa. Kết luận từ nghiên cứu cho rằng vảy nến có một tỷ lệ cao đồng mắc với hội chứng chuyển hóa, từ đó dẫn đến những biến cố tim mạch. Vì vậy, bệnh nhân vảy nến nên thay đổi lối sống lành mạnh để kiểm soát tốt các biến cố tim mạch [33].

Một nghiên cứu bệnh - chứng, trên 100 bệnh nhân (BN) VN và 100 người khỏe mạnh không mắc bệnh VN được Trương Lê Anh Tuấn và Lê Ngọc Diệp tiến hành tại Bệnh viện Da Liễu TP.HCM từ tháng 07/2010 đến tháng 05/2011. Mục tiêu nghiên cứu nhằm xác định mối liên quan giữa bệnh VN với HCCH. Kết quả nghiên cứu ghi nhận: Bệnh nhân VN có HCCH chiếm 38%. Trong đó, nam chiếm 65,8% và nữ chiếm 34,2%. BN VN có HCCH: tuổi > 40 là 81,6% và tuổi ≤ 40 là 18,4%. Nhóm VN nhẹ, 29,2% có HCCH và 70,8% không có

HCCH. Nhóm VN trung bình, 50% có HCCH và 50% không có HCCH. Nhóm VN nặng, 66,7% có HCCH và 33,3% không có HCCH. Sự khác biệt này có YNTK. Như vậy, nhóm BN VN mức độ nặng và TB có HCCH với tỷ lệ lần lượt là 66,7% và 50% cao hơn so với mức độ nhẹ (29,2%). Tỷ lệ tái khởi phát bệnh VN tăng theo số yếu tố của HCCH. Tăng huyết áp, béo phì bụng, tăng triglyceride có liên quan độc lập với bệnh VN. BN VN có nguy cơ mắc HCCH gấp 3 lần so với người bình thường. Tác giả đã đưa ra kết luận: 38% BN VN có kèm HCCH. BN VN có nguy cơ mắc HCCH gấp 3 lần người bình thường.

Theo Huỳnh Thị Ngọc Bích và Huỳnh Thị Phương Uyên tiến hành khảo sát bộ mỡ máu (triglyceride, cholesterol toàn phần, HDLc, LDLc, VLDLc) trên bệnh nhân bị vảy nến và so sánh trên người bình thường khỏe mạnh. Phương pháp: Nghiên cứu bệnh-chứng, nhóm bệnh gồm 54 bệnh nhân vảy nến và nhóm chứng là 69 người bình thường khỏe mạnh. Vảy nến được chẩn đoán dựa vào lâm sàng. Cả hai nhóm được đo 5 chỉ số lipid máu (triglyceride, cholesterol toàn phần, HDLc, LDLc, VLDLc). Kết quả: Trong 5 chỉ số lipid máu, chỉ có nồng độ cholesterol ở bệnh nhân vảy nến cao hơn so với nhóm chứng (p = 0,036). Từ kết quả nghiên cứu tác giả đã đưa ra khuyếnnghị: Cần tầm soát và điều trị rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vảy nến nhằm phòng ngừa xơ mỡ động mạch và các biến chứng của nó.

Theo Nguyễn Trọng Hào và Trần Hậu Khang với mục tiêu nghiên cứu là khảo sát nồng độ lipid máu trên bệnh nhân vảy nến so với người bình thường khỏe mạnh. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu bệnh – chứng. Nhóm bệnh là 80 bệnh nhân vảy nến và nhóm chứng là 80 người bình thường khỏe mạnh (được mời ngẫu nhiên có chú ý đến tuổi và giới tính cho phù hợp với nhóm bệnh). Vảy nến được chẩn đoán dựa vào lâm sàng và giải phẫu bệnh. Cả 2 nhóm đều được đo nồng độ lipid máu (triglyceride, cholesterol toàn phần, HDLc, LDLc). Kết quả nghiên cứu: Nhóm bệnh có nồng độ triglyceride cao hơn (p =

0,03) và HDLc thấp hơn (p = 0,0009) so với nhóm chứng. Các tác giả cũng rút ra kết luận từ nghiên cứu đó là: Cần tầm soát và điều trị sớm rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vảy nến nhằm phòng ngừa xơ mỡ động mạch và các biến chứng của nó [24].

1.3. Merformin và Methotrexate

1.3.1. Methotrexate (MTX)

1.3.1.1. Cơ chế tác dụng

- *Tác dụng lên tổng hợp DNA:* MTX cạnh tranh và gắn với men dihydrofolate reductase (DHFR) trong vòng 1 giờ với lực gắn mạnh hơn so với acid folic, ngăn chặn chuyển hóa dihydrofolate → tetrahydrofolate, đây là một chất cần thiết tổng hợp thymidylate và purine, những thành phần cần thiết cho tổng hợp DNA và RNA. MTX còn cạnh tranh với emzym Thymidylate synthetase trong vòng 24 giờ sau uống → làm giảm folat và thymidylat cần thiết cho sự tổng hợp RNA và DNA trong pha S của chu kỳ tế bào → sinh tổng hợp DNA bị ức chế và gián phân bị ngừng lại. Các mô tăng sinh mạnh như tế bào ác tính phân chia nhanh, tủy xương, tế bào thai nhi, biểu mô da, biểu mô miệng và niêm mạc ruột là những tế bào nhạy cảm nhất với MTX. Tác dụng ức chế dihydrofolate reductase của MTX có thể hồi phục bởi Leucovorin calcium (folinic acid, yếu tố citrovorum) hoặc Thymidin → độc tính của MTX lên hệ máu có thể điều trị với acid folinic liều cao.

- *Tác dụng lên tế bào T:* Cơ chế tác dụng của MTX trong bệnh VN trước đây được cho là do MTX ức chế sự tăng sinh của tế bào sừng. Tuy nhiên, Jefes và cộng sự đã chứng minh hiệu quả ức chế tế bào T của MTX cao gấp 1000 lần so với tác dụng trên tế bào sừng. MTX là chất ức chế miễn dịch, không chỉ ức chế tăng sinh tế bào T mà còn ức chế sự di chuyển của tế bào T đến các mô.

- *Ức chế miễn dịch:* MTX ức chế tổng hợp DNA của các tế bào tham gia miễn dịch, nên ức chế đáp ứng kháng thể nguyên phát và thứ phát.

- *Tác dụng kháng viêm:* MTX còn có tác dụng chống viêm thông qua chất trung gian là Adenosine. MTX ức chế men AICAR (một chất xúc tác giai đoạn cuối cùng tổng hợp purin) → AICAR không bị ức chế → tăng Adenosin.

1.3.1.2. Chỉ định

- Ung thư lá nuôi, bệnh bạch cầu, ung thư vú. Ung thư phổi, ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, sarcom xương, sarcom sụn, sarcom sợi. Viêm đa khớp dạng thấp, u sùi dạng nấm (u limphô tế bào T), u lympho không Hodgkin...

- Bệnh vảy nến, viêm khớp vảy nến: Các thể vẩy nến thông thường vừa và nặng; vẩy nến đỏ da toàn thân; vẩy nến mủ cấp toàn thể, vẩy nến mủ khu trú ảnh hưởng hơn 20% diện tích cơ thể; vẩy nến ảnh hưởng những vùng cơ thể gây mất chức năng và ảnh hưởng nghề nghiệp; kém đáp ứng với quang liệu pháp, PUVA, và retinoids o Mycosis fungoides (bệnh tiến triển).

1.3.1.3. Chống chỉ định

Bảng 1.4: *Chống chỉ định của MTX* [34]

CCĐ tuyệt đối	CCĐ tương đối
Có thai Cho con bú	RL chức năng thận (có thể giảm liều) Bệnh về máu (có thể giảm liều) Bệnh gan/RL chức năng gan BN không tin cậy được Nghiện rượu ĐTĐ ± béo phì Đang nhiễm trùng ± nhiễm trùng hoạt động tiềm ẩn (lao) HIV Nam/nữ có ý định có con > 70 tuổi

1.3.1.4. Liều dùng và cách sử dụng

Liều cao MTX được dùng trong ung thư có tác dụng gây độc tế bào (100 – 200mg/m2/tuần). Tuy nhiên, liều thấp hơn (7,5mg – 25mg/tuần) lại có tác dụng điều hòa miễn dịch. Trong bệnh da, MTX dùng với liều dưới 30mg/tuần, và thường là dùng dưới 17,5mg/tuần.

Liều duy nhất mỗi tuần hoặc chia 3 lần liên tục cách nhau 12h mỗi tuần.

Liều bắt đầu kinh điển 7,5 – 10mg/tuần. Tùy mức độ nặng, tổng trạng, BMI. Một số tác giả khởi đầu liều cao 15mg/tuần.

Tăng liều 2,5 – 5mg/4 – 8 tuần cho đến khi khống chế được bệnh và không gây độc cơ thể. Khi bệnh ổn định, giảm liều dần dần mỗi 2,5mg đến khi giai đoạn hoạt động bệnh chỉ tăng lên nhẹ.

Nếu BN không đáp ứng ở liều 20 – 25mg/tuần, xem xét thay đổi thuốc khác.

VN dai dẳng: kết hợp MTX với liệu pháp ánh sáng UVB, PUVA, cyclosporine, retinoid uống, thuốc sinh học phân tử khác.

1.3.2. Metformine

1.3.2.1. Cơ chế tác dụng

Metformin là một thuốc chống đái tháo đường nhóm biguanid. Thuốc không có tác dụng hạ đường huyết ở người không bị đái tháo đường. Ở người đái tháo đường, metformin làm giảm sự tăng đường huyết nhưng không gây tai biến hạ đường huyết (trừ trường hợp nhịn đói hoặc phối hợp thuốc hiệp đồng tác dụng). Metformin làm giảm nồng độ glucose trong huyết tương, khi đói và sau bữa ăn, ở người bệnh đái tháo đường typ II (không phụ thuộc insulin). Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng không chỉ bệnh nhân vảy nến có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường mà bệnh nhân tiểu đường cũng có nguy cơ cao mắc vảy nến. Các thuốc làm hạ đường huyết có thể làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch và cả vảy nến. Việc sử dụng insulin làm tăng nguy cơ mắc vảy nến liên

quan đến liều nhưng metformin lại có thể làm giảm nguy cơ này. Tình trạng tăng đường huyết làm tăng tiết các cytokine tiền viêm như TNF-alpha, IL-1 beta, IL-6, IL-22 từ đại thực bào và lympho T của mô mỡ, vốn là một trong những sinh bệnh học của vảy nến. Từ đó gợi ý rằng vảy nến và tiểu đường có chung một con đường viêm [35]. Chính con đường viêm này cũng là nguyên nhân dẫn đến những bệnh cùng mắc khác. Độ nặng của vảy nến có tương quan chặt chẽ với hội chứng chuyển hóa và đái tháo đường. Mỡ nội tạng đóng một vai trò quan trọng ở những bệnh nhân béo phì mắc hội chứng chuyển hóa, có thể do sự tăng tiết các cytokine tiền viêm. Những biện pháp làm giảm cân được chứng minh rằng có hiệu quả trong điều trị vảy nến, làm giảm chỉ số PASI. Metformin có thể ngăn chặn sự tiến triển sang đái tháo đường type 2 hoặc tình trạng rối loạn dung nạp đường huyết ở những bệnh nhân bị hội chứng chuyển hóa, đồng thời giúp giảm cân và duy trì cân nặng lí tưởng do làm giảm mỡ nội tạng. Đây là thuốc duy nhất có tỉ lệ lợi ích/nguy cơ tốt nhất khi so sánh với các thuốc hạ đường huyết thuộc các nhóm khác [36].

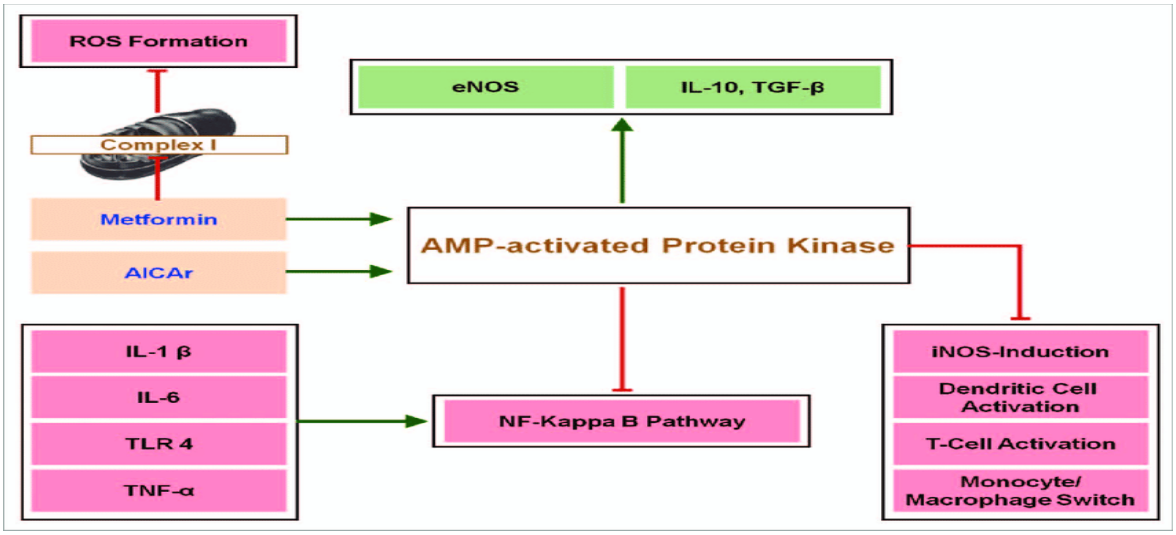
Cơ chế có lẽ liên quan đến AMP-activated protein kinase (AMPK). AMPK có tác động kháng viêm lên đại thực bào và lympho T. Đã có những báo cáo ghi nhận điều trị bằng metformin làm giảm các chỉ báo của viêm và các cytokines như TNF-α, interferon-γ, và CRP. Đối với các tế bào sừng, metformin có thể ức chế sự tăng sinh thông qua con đường protein kinase kích hoạt mitogen. Hơn thế nữa metformin còn ức chế các cytokine tiền viêm thông qua con đường rapamycin ở các tế bào sừng được nuôi cấy [37]. Metformin tác động thông qua sự hoạt hóa AMPK trong con đường tín hiệu nội bào liên quan với kinase (extracellular signal-related kinase (ERK1/2)), từ đó là ngừng chu trình phân bào và ngăn chặn sự tăng sinh của tế bào, vốn là 1 đặc điểm quan trọng trong sinh bệnh học của vảy nến. Sự hoạt hóa AMPK không chỉ ức chế sự hoạt hóa iNOS, tế bào tua gai, lympho T, tế bào đơn nhân, đại thực bào mà

còn kích thích tăng tiết IL-10 và TGF-β là những chất có khả năng kháng viêm. Chính hoạt động chống tăng sinh và chống viêm của metformin đã đem lại hiệu quả trong điều trị vảy nến. Khi so sánh hiệu quả của metformin và pioglitazone trong điều trị vảy nến ở những bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa thì không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên những bệnh nhân sử sụng metformin đã giảm cân đáng kể, còn pioglitazone khi sử dụng lâu dài lại làm tăng nguy cơ ung thư bàng quang nên rõ ràng metformin là 1 lựa chọn đầu tay [38].

Metformin có thể ức chế sự tăng sinh của các tế bào T và các đáp ứng của TH1. Cơ chế là do nó ức chế các thay đổi về chuyển hóa quan trọng được kích hoạt bởi sự trình diện kháng nguyên và phức hợp kháng nguyên-kháng thể. Ở các lympho T gây độc, metformin có thể ức chế IL-2 là IL thúc đẩy sự tăng sinh của dòng tế bào này. Liên quan đến nồng độ của CRP, có sự tăng CRP trong huyết thanh của các bệnh nhân vảy nến. CRP là một protein được sản xuất ở gan trong các giai đoạn viêm cấp, được kích thích bởi IL-6 được tiết ra bởi lympho T và đại thực bào. Metformin có cơ chế tương tác đặc biệt với quá trình tổng hợp CRP, từ đó làm giảm đáp ứng viêm và các stress oxy hóa vốn phụ thuộc vào CRP bằng cách làm giảm biểu hiện đến các gene và các con đường tín hiệu có tác động đến đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và quá trình viêm như cytosolic DNA-sensing, toll-like receptor signalling, retinoic acid-inducible gene 1 (RIG-I)-like receptor signalling, cytokine–cytokine receptor interactions, natural killer cell mediated cytotoxicity, nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor signalling và chemokine signalling. Ở động vật có vú, 4 thành viên thuộc họ Janus kinase (JAK) và 7 thành viên thuộc họ STAT điều hòa hoạt động của gần 40 thụ thể cytokine. Điều trị metformin có liên quan phần lớn với sự giảm biểu hiện của các gene thuộc con đường tín hiệu JAK-STAT. Hơn thế nữa metformin còn kích hoạt

adenosine monophosphateactivated protein kinase (AMPK). AMPK khóa quá trình hoạt hóa nuclear factor kappa-B (NFK-B) và giảm sự sản xuất IL-6, từ đó làm giảm quá trình viêm. Metformin còn làm giảm các stress oxy hóa bằng nhiều con đường khác nhau như tăng cường hoạt động của các enzyme chống oxy hóa và giảm các chỉ báo của quá rình peroxidate chất béo. Metformin làm giảm nồng độ rythrocyte malondialdehyde (MDA), tăng cường hoạt động erythrocyte catalase (CAT) và nồng độ glutathione. Hơn nữa, ở bệnh nhân vảy nến có sự tăng nồng độ AST và ALT, tuy nhiên khi được điều trị với metformin, nồng độ 2 chất này đã giảm có ý nghĩa thống kê. Có lẽ thuốc đã cải thiện chức năng gan thông qua tác động kháng viêm [39].

Theo Ba và cộng sự về vai trò của metformin đối với các đáp ứng viêm thông qua con đường NF-κB ờ dòng tế bào HaCaT, một dạng của tế bào sừng. Kết quả cho thấy metformin đã ức chế mRNA và làm giảm nồng độ các protein của TNFα và IL-6, IL-8 và IL-1β được kích thích sản xuất bởi TNFα. Hơn nữa metformin còn ức chế sự dịch mã của NF-κB bằng cách ức chế sự thóai hóa của IκBα. Kết luận của nghiên cứu đã khẳng định metformin có thể là một thuốc điều trị hiệu quả đối với các bệnh lí da viêm như vảy nến [4].



Hình 1.6: Cơ chế tác động của metformin như một chất kháng viêm và ức chế miễn dịch [36]

1.3.2.2. Chỉ định

Điều trị bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ II): Đơn trị liệu, khi không thể điều trị tăng glucose huyết bằng chế độ ăn đơn thuần.

Ngoài ra, còn nhiều chỉ định off-label khác của metformin như vảy nến, mụn trứng cá, viêm tuyến mồ hôi nung mủ, rậm lông, gai đen, ban vàng [40].

1.3.2.3. Chống chỉ định

Người bệnh có trạng thái dị hóa cấp tính, nhiễm khuẩn, chấn thương (phải được điều trị đái tháo đường bằng insulin).

Giảm chức năng thận do bệnh thận, hoặc rối loạn chức năng thận (creatinin huyết thanh lớn hơn hoặc bằng 1,5 mg/decilít ở nam giới, hoặc lớn hơn hoặc bằng 1,4 mg/decilít ở phụ nữ), hoặc có thể do những tình trạng bệnh lý như trụy tim mạch, nhồi máu cơ tim cấp tính và nhiễm khuẩn huyết gây nên.

Quá mẫn với metformin hoặc các thành phần khác.

Nhiễm acid chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính, có hoặc không có hôn mê (kể cả nhiễm acid - ceton do đái tháo đường).

Bệnh gan nặng, bệnh tim mạch nặng, bệnh hô hấp nặng với giảm oxygen huyết. Suy tim sung huyết, trụy tim mạch, nhồi máu cơ tim cấp tính. Bệnh phổi thiếu oxygen mạn tính. Nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn huyết. Những trường hợp mất bù chuyển hóa cấp tính, ví dụ những trường hợp nhiễm khuẩn hoặc hoại thư.

Người mang thai (phải điều trị bằng insulin, không dùng metformin).

Phải ngừng tạm thời metformin cho người bệnh chiếu chụp X quang có tiêm các chất cản quang có iod vì sử dụng những chất này có thể ảnh hưởng cấp tính chức năng thận.

Hoại thư, nghiện rượu, thiếu dinh dưỡng.

1.3.2.4. Thận trọng

Đối với người bệnh dùng metformin, cần theo dõi đều đặn các xét nghiệm cận lâm sàng, kể cả định lượng đường huyết, để xác định liều metformin tối thiểu có hiệu lực. Người bệnh cần được thông tin về nguy cơ nhiễm acid lactic và các hoàn cảnh dễ dẫn đến tình trạng này.

Metformin không phù hợp để điều trị cho người cao tuổi, thường có suy giảm chức năng thận; do đó phải kiểm tra creatinin huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị. Phải ngừng điều trị với metformin 2 - 3 ngày trước khi chiếu chụp X quang có sử dụng các chất cản quang chứa iod, và trong 2 ngày sau khi chiếu chụp. Chỉ dùng trở lại metformin sau khi đánh giá lại chức năng thận thấy bình thường. Sử dụng đồng thời các thuốc có tác động đến chức năng thận (tác động đến bài tiết ở ống thận) có thể ảnh hưởng đến sự phân bố metformin. Phải ngừng dùng metformin khi tiến hành các phẫu thuật. Không dùng metformin ở người bệnh suy giảm chức năng gan.

Ở bệnh nhân vảy nến, về tính an toàn, vài nghiên cứu đã chứng minh metformin không gây ra nững biến cố nghiêm trọng khi so sánh với nhóm chứng như làm tăng tỉ lệ tử vong, làm nặng vảy nến, tăng số lần nhập viện vì vảy nến hoặc bất kì nguyên nhân gì. Không có mối tương quan giữa liều dùng của metformin và độ nặng của vảy nến hay số lần nhập viện vì vảy nến. Hơn nữa, những bệnh lí đồng mắc như tăng huyết áp, gout, bệnh lí động mạch vành và đột quỵ đều thấp hơn ở nhóm có sử dụng metformin.

Thời kỳ mang thai: Metformin chống chỉ định đối với người mang thai. Trong thời kỳ mang thai bao giờ cũng phải điều trị đái tháo đường bằng insulin. Thời kỳ cho con bú: Không thấy có tư liệu về sử dụng metformin đối với người cho con bú, hoặc xác định lượng thuốc bài tiết trong sữa mẹ. Metformin được bài tiết trong sữa của chuột cống trắng cái cho con bú, với nồng độ có thể ngang nồng độ trong huyết tương. Vì có trọng lượng phân tử thấp (khoảng 166),

metformin có thể bài tiết trong sữa mẹ. Cần cân nhắc nên ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, căn cứ vào mức độ quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

1.3.2.5. Tác dụng phụ

Thường gặp: Chán ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đầy thượng vị, táo bón, ợ nóng, ban, mày đay, cảm thụ với ánh sáng, giảm nồng độ vitamin B12.

Ít gặp: Loạn sản máu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết, suy tủy, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt. Nhiễm acid lactic.

Theo Hiệp hội Da liễu châu Âu, những tác dụng phụ trên da của metformin bao gồm lichen phẳng, viêm mạch leukocytoclastic, bullous pemphigoid và 1 báo ca bùng phát vảy nến. Bullous pemphigoid, một bệnh lí bóng nước tự miễn mắc phải, đã được báo cáo ở 5 bệnh nhân đái tháo đường sử dụng thuốc phối hợp gliptin (4 vildagliptin, 1 sitagliptin) và metformin trong 2-13 tháng trước khi nổi bóng nước. Vẫn chưa rõ ràng là metformin hay gliptin mới là nguyên nhân chính gây bùng phát bệnh. Một vài báo cáo ca ghi nhận metformin khởi phát viêm mạch leukocytoclastic. Sau khi ngưng metformin, bệnh cải thiện rõ rệt và bùng phát khi sử dụng thuốc trở lại đã khẳng định chẩn đoán. Một báo cáo ca ghi nhận một phụ nữ 65 tuổi bị lichen phẳng sau 2 tuần điều trị đái tháo đường bằng metformin.

1.3.2.6. Cách sử dụng và liều dùng

Nhiều khuyến cáo cho rằng nên sử dụng liều thấp và tăng dần để tránh các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa. Ở người trưởng thành (17 tuổi), liều khởi đầu là 850 mg ngày 1 lần hoặc 500 mg 2 lần/ngày sau đó tăng liều dần, 850 mg cách tuần hoặc 500 mg mỗi tuần cho đến liều tối đa là 2550 mg/ngày. Ở trẻ em (10-16 tuổi), liều khởi đầu là 500 mg 2 lần mỗi ngày, có thể tăng thêm 500 mg mỗi tuần, liều tối đa là 2000 mg/ngày. Các xét nghiệm thường quy bao gồm công thức máu (số lượng hồng cầu, Hb, Hct) và chức năng thận, thực hiện trước khi bắt đầu điều trị và định kì mỗi năm [40].

- *Người lớn:* Viên nén 500 mg: Bắt đầu uống 500 mg/lần, ngày 2 lần (uống vào các bữa ăn sáng và tối). Tăng liều thêm một viên mỗi ngày, mỗi tuần tăng 1 lần, tới mức tối đa là 2.500 mg/ngày. Những liều tới 2.000 mg/ngày có thể uống làm 2 lần trong ngày. Nếu cần dùng liều 2.500 mg/ngày, chia làm 3 lần trong ngày (uống vào bữa ăn), để dung nạp thuốc tốt hơn. Viên nén 850 mg: Bắt đầu uống 850 mg/ngày, uống 1 lần (uống vào bữa ăn sáng). Tăng liều thêm 1 viên 1 ngày, cách 1 tuần tăng 1 lần, cho tới mức tối đa là 2.550 mg/ngày.

Liều duy trì thường dùng là 850 mg/lần, ngày 2 lần (uống vào các bữa ăn sáng và tối). Một số người bệnh có thể dùng 850 mg/lần, ngày 3 lần (vào các bữa ăn).

- *Người cao tuổi:* Liều bắt đầu và liều duy trì cần dè dặt, vì có thể có suy giảm chức năng thận. Nói chung, những người bệnh cao tuổi không nên điều trị tới liều tối đa metformin.

Điều trị đồng thời bằng metformin và sulfonylurê uống: Nếu người bệnh không đáp ứng với điều trị trong 4 tuần ở liều tối đa metformin trong liệu pháp đơn, cần thêm dần một sulfonylurê uống trong khi tiếp tục dùng metformin với liều tối đa.

- *Người bị tổn thương thận hoặc gan:* Do nguy cơ nhiễm acid lactic thường gây tử vong, nên không được dùng metformin cho người có bệnh thận hoặc suy thận và không dùng metformin cho người có bệnh gan về lâm sàng và xét nghiệm.

- *Xử trí các tai biến:* Có thể tránh những ADR về tiêu hóa nếu uống metformin vào các bữa ăn, và tăng liều dần từng bước. Không xảy ra hạ glucose huyết trong điều trị đơn độc bằng metformin. Tuy nhiên, đã thấy có tai biến hạ glucose huyết khi có kết hợp những yếu tố thuận lợi khác (như sulfonylurê, rượu). Khi dùng dài ngày, có thể có nguy cơ giảm hấp thụ vitamin B12 nhưng ít quan trọng về lâm sàng, và chỉ hạn hữu mới xảy ra thiếu máu hồng cầu khổng

lồ. Điều trị những trường hợp này bằng vitamin B12 có kết quả tốt. Nhiễm acid lactic hiếm khi xảy ra, nhưng có thể gây tử vong với tỷ lệ cao, và là một biến chứng chuyển hóa có thể xảy ra nếu có tích lũy metformin. Đã có trường hợp xảy ra ở người bệnh giảm chức năng thận, nhưng cũng cả trong trường hợp bệnh gan, nghiện rượu và tình trạng giảm oxy huyết. Có thể nghĩ đến nhiễm acid lactic ở những người bệnh có nhiễm acid chuyển hóa không tăng ceton, và cần điều trị ngay, tốt nhất là lọc máu. Cần lưu ý ngừng điều trị bằng metformin nếu nồng độ lactat huyết tương vượt quá 3 milimol. Suy giảm chức năng thận hoặc gan là một chỉ định bắt buộc phải ngừng điều trị bằng metformin. Khi có bệnh nhồi máu cơ tim hoặc nhiễm khuẩn máu bắt buộc phải ngừng dùng thuốc ngay. Không dùng hoặc hạn chế uống rượu, do tăng nguy cơ nhiễm acid lactic. Nếu người bệnh nhịn đói kéo dài hoặc được điều trị với chế độ ăn có lượng calo rất thấp thì tốt nhất là ngừng dùng metformin.

1.3.2.7. Tương tác thuốc

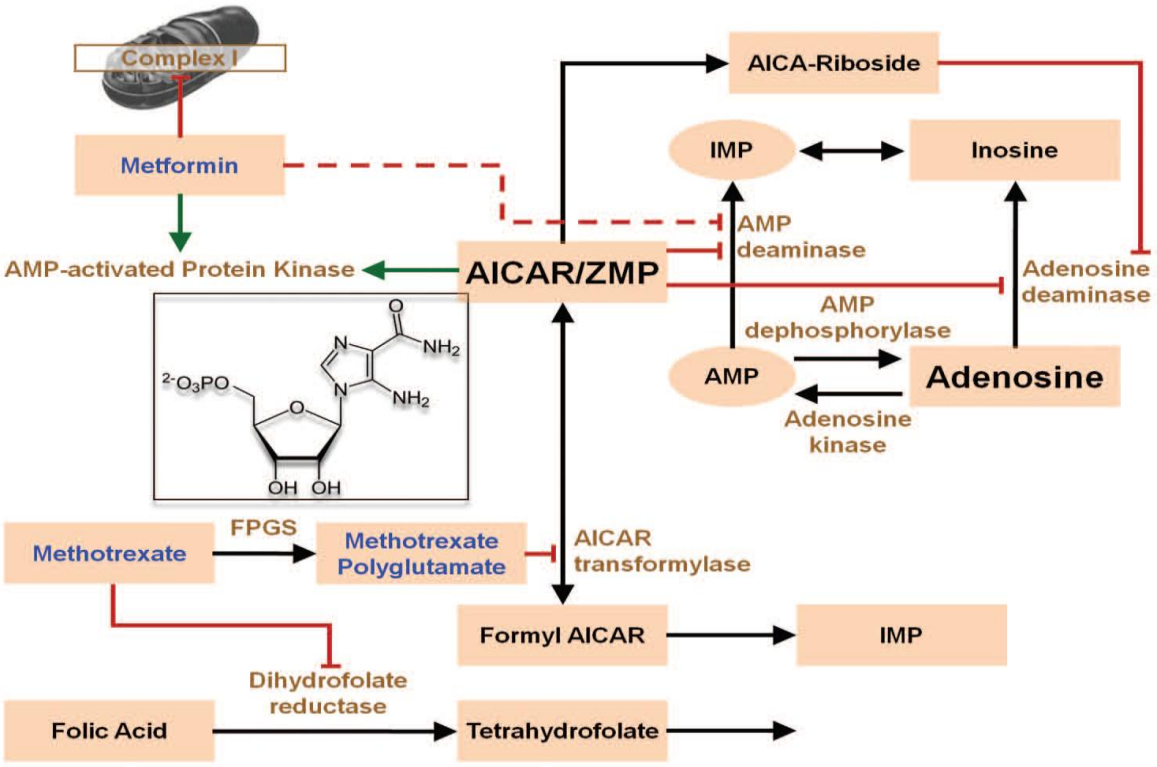
- *Giảm tác dụng:* những thuốc có xu hướng gây tăng glucose huyết: thuốc lợi tiểu, corticosteroid, phenothiazin, những chế phẩm tuyến giáp, oestrogen, thuốc tránh thụ thai uống, phenytoin, acid nicotinic, những thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm, những thuốc chẹn kênh calci, isoniazid, có thể dẫn đến giảm sự kiểm soát glucose huyết.

- *Tăng tác dụng:* Furosemid làm tăng nồng độ tối đa metformin trong huyết tương và trong máu, mà không làm thay đổi hệ số thanh thải thận của metformin trong nghiên cứu dùng một liều duy nhất.

- *Tăng độc tính:* Những thuốc cationic (ví dụ amilorid, digoxin, morphin, procainamid, quinin, ranitidin, triamteren, trimethoprim, và vancomycin) được thải trừ nhờ bài tiết qua ống thận có thể có khả năng tương tác với metformin bằng cách cạnh tranh với những hệ thống vận chuyển thông thường ở ống thận.

Cimetidin làm tăng (60%) nồng độ đỉnh của metformin trong huyết tương và máu toàn phần, do đó tránh dùng phối hợp metformin với cimetidin.

- *Tương tác của Merformin và Metrothexate trong điều trị vảy nến:*



Hình 1.7: Metformin và methotrexate có thể tương tác ở cấp độ tế bào thông qua protein kinaza AMP-kích hoạt

1.3.3. Nghiên cứu điều trị Merformin và Methotrexate trên bệnh nhân vảy nến

Trong nghiên cứu của tác giả Hartmut Glossmann và cộng sự đã đưa ra kết luận: Metformin là một liệu pháp điều trị phối hợp khoa học, kết quả được minh chứng bằng hiệu quả điều trị ở bệnh nhân nam bị béo phì và đồng mắc bệnh vảy nến và hội chứng chuyển hóa khi phối hợp điều trị bằng methotrexate. Các nhà nghiên cứu đã thu thập luận cứ để ủng hộ giả thuyết rằng có thể có tác dụng chống viêm của metformin cho các bệnh nhân được điều trị kết hợp methotrexate, có thể được thử nghiệm lâm sàng trong một tương lai gần, mở ra tiền đề cho việc thí điểm thử nghiệm lâm sàng. Hơn thế nữa, metformin làm

giảm độc tính với gan của methotrexate ở động vật thí nghiệm. Quan sát này một mình, đưa lên như một dẫn chứng, có thể kích thích các nhà lâm sàng kiểm tra hồi cứu nếu metformin về kiểm nghiệm dấu hiệu cải thiện cho tổn thương gan sau điều trị bằng methotrexate [36].

Metformin đóng vai trò kích hoạt AMPK. Metformin kích hoạt một bộ điều chỉnh tổng thể trong trao đổi chất, các AMPK, thông qua tăng phosphoryl hóa xúc tác α-tiểu đơn vị của mình ở vị trí threonine-172, qua trung gian LKB1. kích hoạt do thuốc này được chứng minh bằng thí nghiệm động vật, tế bào thực nghiệm cũng như ở người sau khiliều mãn tính. AMPK bao gồm ba tiểu đơn vị nơi pháp tiểu đơn vị gamma có chức năng như một AMP di động hoặc cảm biến ADP, làm thay đổi cấu tạo của nó khi ràng buộc AMPhoặc ZMP hoặc các chất kích hoạt khác như salicylate và tăng sẵn có của các tiểu đơn vị α là chất nền của protein thượng nguồn kinase. Metformin liên kết với các tiểu đơn vị gamma của AMPK trong vitro nhưng trái ngược với chỉ đạo hoạt hóa như A-769662, salicylate, ZMP, AMP hoặc kích hoạt OSU-5392 của enzyme trong các hệ thống tự động đã không bao giờ được báo cáo. Metformin có thể khôn kích hoạt AMPK trong các tế bào nơi các tiểu đơn vị gamma của các enzymeđược chế tác để đáp ứng với AMP. Do đó nó là thường được công nhận rằng bằng cách làm giảm tình trạng năng lượng tế bàovà thay đổi tỷ lệ ATP / AMP qua sự ức chế của ty lạp thểAMPK được kích hoạt. Một quan điểm khác, cụ thể là metformin hoạt động bằng cách ức chế AMP deaminase được hỏi. Nó không phải là cần thiết ở đây để thảo luận về nhiều mục tiêu hạ nguồn của AMPK, nókết nối đến cơ chế hoạt động mTOR tín hiệu hoặc vai trò của nó trong quy định của sirtuins. Chúng tôi cũng bỏ qua đó tăng canxi trong tế bào (qua calmodulin phụ thuộc vào protein kinase β) có thểphosphorylate và kích hoạt AMPK, như là không có bằng chứng cho đến nay làthấy rằng metformin hoạt động thông qua con đường này.

Vai trò sinh lý của AMPK là chủ yếu để kiểm soát sự trao đổi chất, phụ thuộc vào nguồn cung cấp chất dinh dưỡng. Vì vậy, nó là tự nhiêngiả định hành động chính của nó trong bệnh tiểu đường là về gan, mô mỡ và cơ xương. Tuy nhiên, có bằng chứng tốtkinase protein tổng thể này cũng tham gia vào các quy định của phản ứng inflmmatory và đã hoạt động trong kiểm soát đuôi gai tế bào, tế bào lympho T-, đại thực bào, các tế bào nội mô và bạch cầu đơn nhân. Điều này là không có gì ngạc nhiên, như thường các tế bào hoặc là phải nhanh chóngsinh sôi nảy nở (và chuyển sang nhiều glycolysis) hoặc tổng hợp, ví dụ, cytokine cho tiết và chất trung gian khác, yêu cầu chính những thay đổi trong chuyển hóa và nhập khẩu các chất dinh dưỡng. AMPK hoạt động độc lập với metformin. Sự ức chếmTORC1 (MammalianTarget của Rapamycin Complex I) hoặc kích hoạt các protein phosphatase 2A bởi metformin (và phenformin) được hiển thị để được độc lập từ AMPK, cũng nhưhầu hết các kích thích sự hấp thu glucose myotubes.

Metformin là một thuốc chống viêm. Bằng chứng cho thấy metformin hoặc/và AMPK kích hoạt qua AICAr kháng viêm và hoạt động ức chế miễn dịch trong tế bào và động vật thí nghiệm. Các vai trò quan trọng của AMPK trong đại thực bào đã được chứng minh bởi Sag et al. Họ quan sát thấy rằng các kích thích chống viêm như tăng nồng độ IL-10 hoặc TGFβ của AMPK phosphoryl hóa trong phút, trong khi kích thích các thụ thể Toll-like (TLR4) bởi lipopolysacccaride (LPS) giảm kích hoạt AMPK. TNFα, IL-6 tiết sau LPS được tăng transfecting ổn định với một AMPK tiêu cực chi phối nhưng IL-10 giảm. Chính xác thay đổi ngược lại được quan sát bằng thâm chuyển với một AMPK hoạt động constitutively. Trong các tế bào đuôi gai chống inflammatory cytokine IL-10 phần chặn hypophosphorylation của AMPK bởi LPS và AICAr chặn LPS gây maturation.116 Vai trò của AMPK trong T-lymphocyte được xem xét bởi. Tất cả các tế bào máu trắng ở người (bạch cầu trung tính> bạch

cầu đơn nhân > lymphocytes) thể hiện và có thể vận chuyển metformin, bạch cầu đơn nhân trong ống nghiệm là rất nhạy cảm với metformin. Nồng độ quan sát thấy ở những bệnh nhân (10mM) chặn mô Hệ số tăng hoạt động và TNF phát hành sau khi phơi bày các tế bào oxy hóa LDL hay LPS. L-lymphocyte đóng một vai trò quan trọng trong quá trình inflmmatory bệnh vảy nến và khác do đó ức chế, phức tạp bằng cách metformi và giảm sự hình thành ROS là có thể hành động mang lại lợi ích độc lập từ AMPK.

Nhìn chung, cơ chế hoạt động của Metformin trong điều trị vảy nến hiện tại là chưa rõ ràng. Tuy nhiên, với nhiều minh chứng về tác động của Metformin lên hệ miễn dịch, kháng thể thì đây vẫn là một thuốc cần được chú ý trong điều trị các bệnh liên quan đến rối loạn miễn dịch.

CHƯƠNG 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và vật liệu nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

66 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là bệnh vảy nến thông thường (VNTT) có hội chứng chuyển hóa (HCCH) điều trị tại Bệnh viện Da liễu Tp. Hồ Chí Minh.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán

- *Tiêu chuẩn chẩn đoán vảy nến:* Chẩn đoán bệnh vảy nến chủ yếu dựa vào lâm sàng, cụ thể thương tổn là mảng hồng ban tróc vảy có ≥ 1 trong các tính chất gợi ý [23], [41], [42]: Sẩn hồng ban tróc vảy, giới hạn rõ, hồng ban màu đỏ tươi, không tẩm nhuận, có vị trí chọn lọc, có ngứa hoặc ngứa ít, hoặc vảy trắng bạc.

- *Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa:* Theo tiêu chuẩn của NCEP ATP III và SAM-NCEP criteria khi có 3 trên 5 yếu tố nguy cơ:

Bảng 2.1: *Các yếu tố nguy cơ gây rối loạn chuyển hóa*

Yếu tố nguy cơ	Giá trị
Béo phì bụng (đo vòng eo)	≥ 90 cm ở nam và ≥ 80 ở nữ
Tăng triglyceridee	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/L)
Giảm HDL-C	≤ 40 mg/dl (0,9mmol/L) ở nam và ≤ 50 mg/dl (1,0 mmol/L) ở nữ
Tăng huyết áp	HA tâm thu ≥ 130 mmHg hoặc HA tâm trương ≥ 85mmHg
Tăng đường huyết lúc đói	≥ 100mg/dl (5,55 mmol/L)

2.1.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân VNTT có HCCH
- Có độ tuổi từ 18 tuổi trở lên và ≤ 70 tuổi.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhân đang mang thai, cho con bú
- Bệnh nhân đang điều trị thuốc đường toàn thân như: cyclosporin, retinoid, hoặc trị bằng các chế phẩm sinh học trong vòng 1 tháng
- Bệnh nhân mắc các bệnh nhiễm trùng cấp tính hoặc mạn tính.
- Bệnh nhân có chống chỉ định sử dụng metformin và methotrexate.

2.1.2. Vật liệu nghiên cứu

- Thuốc:

+ Metformin: viên nén, tên biệt dược Fodia® hàm lượng 500 mg/1 viên, được sản xuất bởi United International Pharma CO. LTD. Lô thuốc 617551, hạn sử dụng tháng 11/2019.

+ Methrotrexate: viên nén, tên biệt dược Unitrexate, hàm lượng 2,5mg/1 viên, được sản xuất bởi Korea United Pharm.Inc. Và được phân phối bởi Công ty TNHH Dược phẩm Song Việt. Lô thuốc E736615, hạn sử dụng tháng 04/2019.

+ Axit folic: tên biệt dược Folacid® hàm lượng 5 mg/1 viên. Được sản xuất và phân phối bởi Công ty Cổ phần Dược phẩm Dược liệu Pharmadic (http://www.pharmedic.com.vn/vn/folacid.html). Lô thuốc 0080716, 0090716 hạn sử dụng tháng 7/2019.

- Phiếu chỉ định xét nghiệm máu: Cholesterol, Triglycerid, Glucose, đạm niệu vi thể.

- Thước dây đo vòng eo

- Thước dán tường đo chiều cao

- Máy chụp hình (chụp những ca vảy nến điển hình)

- Các máy sử dụng cho các xét nghiệm:

Hình 2.1: Máy sinh hóa

Hình 2.2: Máy xét nghiệm máu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- *Mục tiêu 1:* Tiến cứu, mô tả cắt ngang để mô tả một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh vảy nến có hội chứng chuyển hóa.

- *Mục tiêu 2:* Tiến cứu, mô tả cắt ngang để khảo sát hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân vảy nến thông thường và mối liên quan với lâm sàng.

- *Mục tiêu 3:* Tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, so sánh để đánh giá hiệu quả điều trị bệnh vảy nến thông thường mức độ vừa và nặng có hội chứng chuyển hóa bằng methotrexate kết hợp metformin.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

- Mẫu thuận tiện cho cả 3 mục tiêu: Chọn tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn điều trị tại Bệnh viện Da liễu Tp. Hồ Chí Minh từ 6/2016 đến 10/2018.

- Cách chọn mẫu: Tất cả bệnh nhân VNTT có HCCH đủ tiêu chuẩn đến khám và điều trị tại Bệnh viên Da liễu Tp Hồ Chí Minh. Riêng mục tiêu 3: Cách chọn bệnh nhân vào 2 nhóm theo thứ tự chẵn lẻ nhưng tương đồng về tuổi, giới và mức độ bệnh.

2.2.3. Các bước tiến hành

Mục tiêu 1 và 2:

- Tuyển chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn

- 66 bệnh nhân vảy nến thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, đánh giá PASI, đo chiều cao, cân nặng, vòng eo, huyết áp, xét nghiệm các chỉ số bilan máu.

Mục tiêu 3:

- Bệnh nhân của mục tiêu 1 và 2 được đưa vào nghiên cứu mục tiêu 3.

- Các bệnh nhân vảy nến bị HCCH ở trên được chia làm 2 nhóm: Nhóm nghiên cứu (NNC): 33 bệnh nhân VNTT có HCCH được điều trị bằng

metformin + methotrexate và nhóm đối chứng (NĐC): 33 bệnh nhân VNTT có HCCH được điều trị bằng methotrexate đơn thuần.

- Qui trình điều trị:

+ Nhóm nghiên cứu (NNC):

- Methotrexate: Tuần đầu 10mg/tuần, từ tuần thứ 2 uống 15mg/tuần và duy trì cho đủ 12 tuần.Thuốc được uống vào một ngày cố định trong tuần, chia 2 lần vào 8 giờ sáng sau ăn và 20 giờ tối sau ăn.
- Metformin 500mg/ngày uống sau ăn.

+ Nhóm đối chứng (NĐC): Methotrexate đơn thuần liều dùng và cách dùng như NNC, không uống metformin.

- Đánh giá kết quả: Cả 2 nhóm bệnh nhân đều được đánh giá:

+ Kết quả điều trị bằng PASI trước điều trị và sau điều trị 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng.

+ Được lấy máu đề xét nghiệm công thức máu, ure, creatinin, AST, ALT, GGT, cholesterol, triglyceride, đường huyết trước điều trị và sau điều trị 3 tháng.

+ Đánh giá tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.

2.2.4. Các chỉ số, biến số trong nghiên cứu

Tên biến số	**Khái niệm**	**Loại biến**	**Phương pháp thu thập**	**Công cụ thu thập**
Tuổi	Tính năm dương lịch, dựa trên năm sinh – năm nghiên cứu	Tỷ suất	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Giới	Giới tính: Nam hay nữ	Biến nhị phân	Phỏng vấn	Phiếu hỏi

Tên biến số	Khái niệm	Loại biến	Phương pháp thu thập	Công cụ thu thập
Địa dư	Mô tả địa dư: nông thôn, thành thị	Biến danh mục	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Nghề nghiệp	Trình độ nghề: Học sinh, công nhân, tự do, nhân viên...	Biến danh mục	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Tiền sử gia đình	Bố mẹ, anh chị em ruột, ông bà bị VN	Biến nhị phân	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Các yếu tố khởi động	Thức ăn, rượu bia. Stress, nhiễm khuẩn khu trú, thuốc, nội tiết, thời tiết....	Biến danh mục	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Tuổi khởi phát	Tính theo năm, dựa trên năm khởi phát bệnh	Biến tỷ suất	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Tuổi bệnh	Tính theo năm từ khi bị bệnh đến năm nghiên cứu	Biến tỷ suất	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Vòng bụng	Tính theo cm	Biến tỷ suất	Đo vòng bụng	Thước đo
Vị trí tổn thương	Các vị trí tổn thương: đầu, chi trên, chi dưới, thân mình, ...	Biến nhị phân	Phỏng vấn	Khám thực thể

Tên biến số	Khái niệm	Loại biến	Phương pháp thu thập	Công cụ thu thập
Mức độ bệnh	Nhẹ, vừa, nặng	Biến thứ hạng	Quan sát, khám xét	Theo PASI
Tổng điểm triệu chứng	Dựa theo PASI: nhẹ < 10, vừa: 10 - < 20, nặng ≥ 20	Biến thứ hạng	Quan sát và phóng vấn	Phiếu đánh giá PASI
Cận lâm sàng	AST, ALT, ure, creatinin, triglycerid, cholesterol, HDL-C, LDL-C, glucoza, HC, BC, TC...	Biến tỷ suất khoảng chia	Quan sát	Phiếu xét nghiệm
Tác dụng không mong muốn	Tác dụng không mong muốn: nhức đầu, ...	Biến nhị phân	Khám lâm sàng, phỏng vấn	Phiếu hỏi

2.2.5. Các kỹ thuật và chỉ tiêu đánh giá

2.2.5.1. Đánh giá mức độ bệnh theo PASI

Đánh giá mức độ bệnh dựa theo chỉ số PASI (Psoriasis area and severity index). Mức độ nhẹ PASI: < 10, mức độ vừa PASI: 10 - < 20, mức độ nặng PASI: ≥ 20.

- Cách tính PASI: chỉ số diện tích và độ nặng của bệnh vảy nến:

PASI = 0,1(E+D+I)Ah + 0,2(E+D+I)Au + 0,3(E+D+I)At + 0,4(E+D+I)Al

Trong đó:

+ Chỉ số vùng: 0,1+0,2+0,3+0,4 = 1

Cụ thể: Đầu: 0,1, Chi trên: 0,2, thân người: 0,3, chi dưới: 0,4

+ Chỉ số độ nặng: Ban đỏ: Erythema **(E)**; Tróc vảy: Desquamation **(D)**; Thâm nhiễm: Infitration **(I)**.

Mỗi một chỉ tiêu **(E, D, I)** phân ra 5 mức độ (0 - 4).

Rất nặng: 4; Nặng: 3; vừa: 2; Nhẹ: 1; Không: 0.

+ Chỉ số diện tích (Area - **A**): Đầu: Head **(H)**; Thân: Trunk **(T)**; Chi trên: Upper limds **(U);** Chi dưới: Lower limds **(L)**.

Mỗi vùng được chia 7 mức độ (0-6): 0: 0%; 1: 1-9%; 2: 10-29%; 3: 30-49%; 4: 50-69%; 5: 70-89%; 6: 90-100%.

2.2.5.2. Đánh giá kết quả điều trị

Hiệu quả lâm sàng được tính bằng % giảm PASI theo công thức của Heng-Leong Chan năm 1993:

% giảm PASI = PASI trước điều trị - PASI sau điều trị/PASI trước điều trị x 100

Dựa vào PASI giảm, chia ra 4 mức độ:

Rất tốt	: PASI giảm 100%
Tốt	: PASI ≥ giảm 75%
Khá	: PASI giảm 50 - < 75%
Trung bình	: PASI giảm 25 – 50%
Kém, không kết quả	: PASI giảm < 25%

2.2.5.3. Đánh giá tác dụng không mong muốn

- Ghi nhận các tác dụng không mong muốn như: mệt mỏi, đau đầu, chán ăn...

- Kết quả xét nghiệm AST, ALT, ure, creatinin, HC, BC, TC trước-sau điều trị 3 tháng.

2.3. Xử lý số liệu

- Nhập liệu và làm sạch số liệu:

- Kiểm tra số liệu: Mỗi bộ dữ liệu thu thập được kiểm tra đầy đủ và tích hợp lý cũng như độ xác thực.

- Các dữ liệu sẽ được tiến hành nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.1 và xử lý bằng phần mềm phân tích thống kê Stata 12.0.

- Phân tích số liệu:

- *Thống kê mô tả:*

+ Các biến số định tính được trình bày tần số và tỷ lệ phần trăm.

+ Các biến số định lượng có phân phối bình thường được trình bày trung bình và độ lêch chuẩn.

+ Các biến số định lượng có phân phối không bình thường được trình bày trung vị và khoảng tứ phân vị.

- *Thống kê phân tích:*

+ Sử dụng phép kiểm χ^2 để tìm ra mối liên quan cho các biến định tính hoặc phép kiểm chính xác Fisher (Fisher's exact test) khi có > 20% tần số mong đợi trong bảng < 5.

+ So sánh các trị số trung bình đối với các biến số định lượng có phân phối chuẩn: dùng phép kiểm T-Test để kiểm định 2 trị số trung bình và phân tích phương sai ANOVA để so sánh nhiều trị số trung bình. Đối với các biến số có phân phối không chuẩn dùng phép kiểm Mann Whitney hoặc Kruskal-Wallis.

2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: Bệnh viện Da liễu thành phố Hồ Chí Minh.

- Thời gian: Từ tháng 6/2016 đến tháng 10/2018.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Các đối tượng được mời tham gia nghiên cứu đều dựa trên tinh thần tự nguyện và có sự đồng thuận bằng bản cam kết tham gia nghiên cứu.

Trước khi tiến hành tiếp cận các đối tượng nghiên cứu đã xin phép ý kiến của ban lãnh đạo bệnh viện nơi tiến hành lấy mẫu.

Các dữ liệu thu thập được giữ bí mật cho từng cá nhân và hoàn toàn được sử dụng đúng mục đích nghiên cứu.

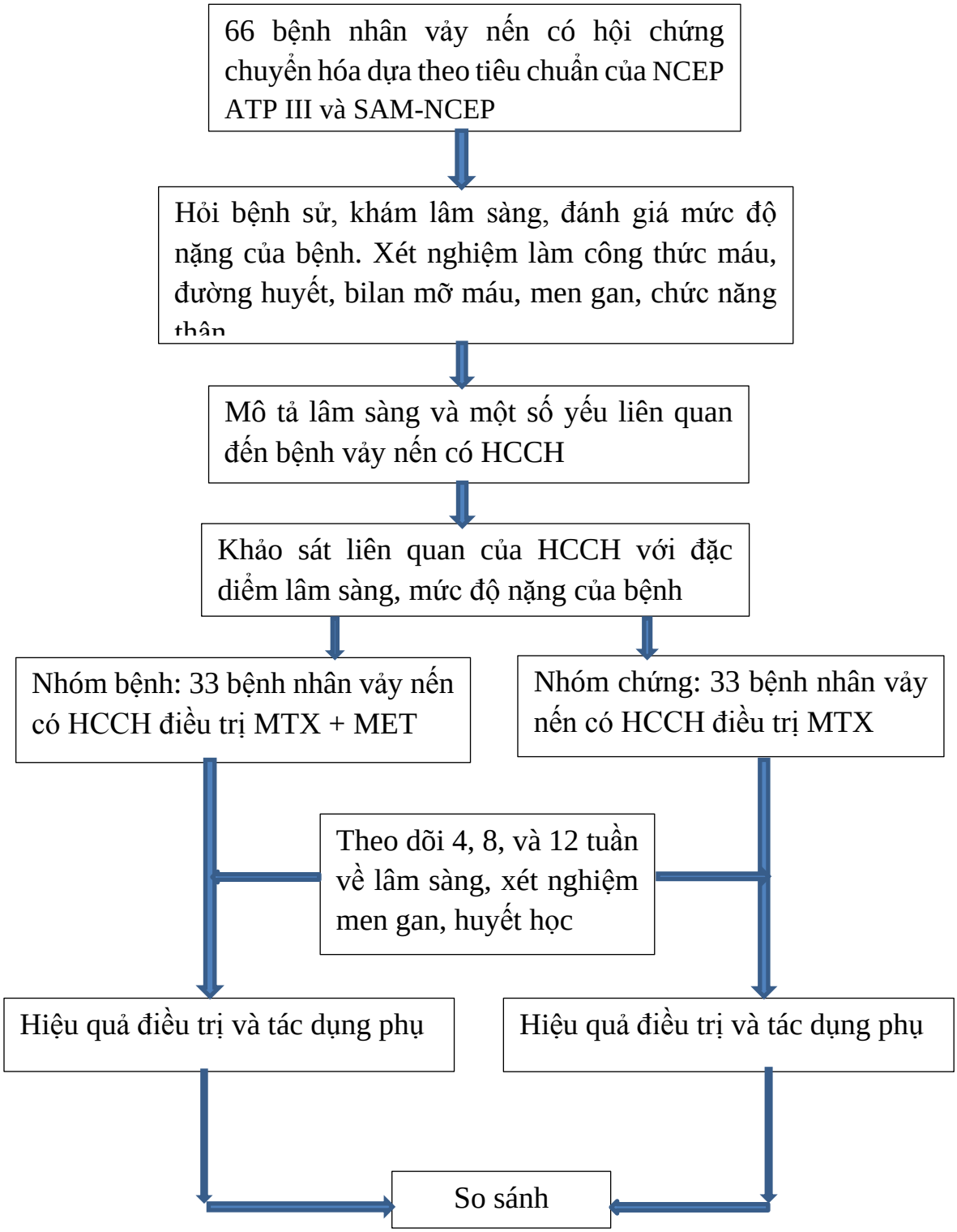
Đảm bảo không đánh giá hay xâm phạm các giá trị liên quan đến văn hóa truyền thống, tín ngưỡng của các đối tượng.

2.6. Hạn chế của đề tài

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có một số bất lợi. Thứ nhất là do cỡ mẫu của chúng tôi còn thấp. Hơn nữa trên thế giới cũng chưa có hướng dẫn nào đưa ra hướng dẫn về sự kết hợp giữa metformin và MTX nên liều của chúng tôi sử dụng trong nghiên cứu có thể chưa tối ưu. Thời gian nghiên cứu của chúng tôi cũng ngắn, chỉ 3 tháng nên có thể chúng tôi chưa đánh giá được hết hiệu quả cũng như tác dụng phụ.

Một hạn chế khác trong nghiên cứu của chúng tôi đó là chúng tôi đã không đo lại cân nặng, chỉ số vòng eo và tính BMI các bệnh nhân sau 3 tháng điều trị. Đây là một thiếu sót lớn bởi vì cũng theo tác giả Surjit Singh có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm điều trị bằng metformin và nhóm chứng (cân nặng, chỉ số vòng eo và BMI có p lần lượt là 0,016, 0,016 và 0,0003).

2.7. Sơ đồ nghiên cứu:



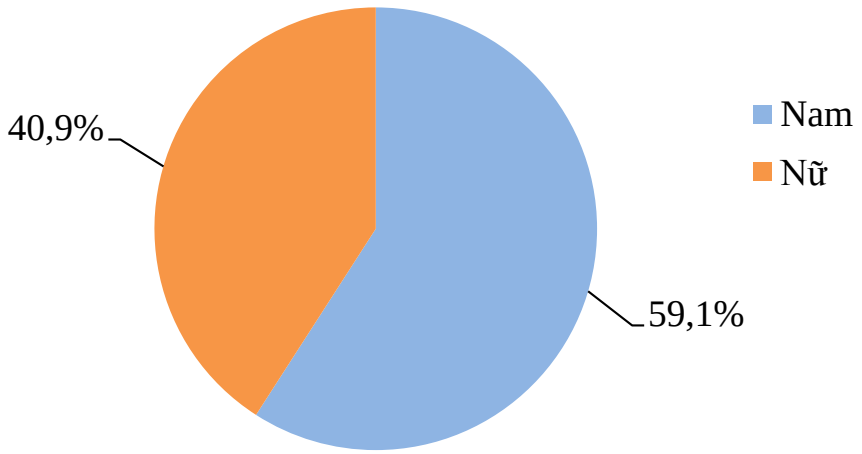
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Sau thời gian nghiên cứu từ tháng 6/2016 đến tháng 10/2018 tại Bệnh viện Da liễu thành phố Hồ Chí Minh, chúng tôi nghiên cứu từ 132 bệnh nhân vảy nến thông thường thì có 66 bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa, với kết quả như sau:

3.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng của bệnh vảy nến thông thường (VNTT) có hội chứng chuyển hóa (HCCH)

3.1.1. Một số yếu tố liên quan của bệnh nhân VNTT có HCCH

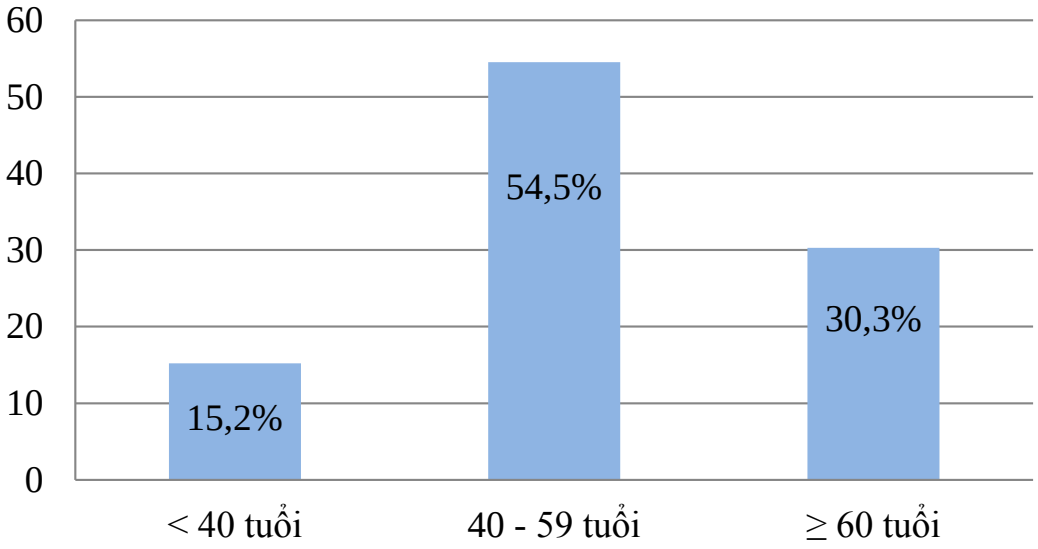
- Phân bố giới tính:



Biểu đồ 3.1. Phân bố theo giới tính (n = 66)

Nhận xét: Kết quả tại biểu đồ 3.1 cho thấy nam chiếm 59,1% nhiều hơn nữ 40,9%.

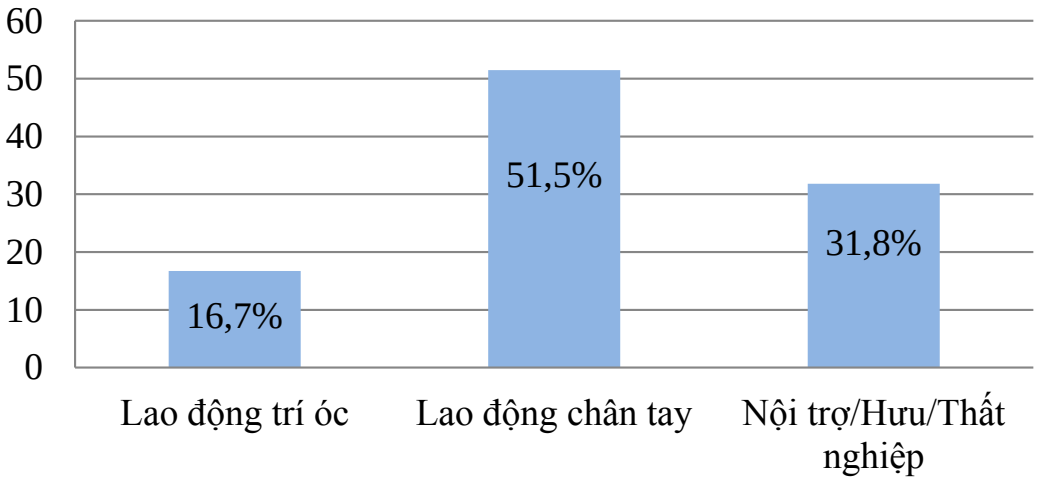
- Phân bố theo nhóm tuổi:



Biểu đồ 3.2. Phân bố theo nhóm tuổi (n = 66)

Nhận xét: Độ tuổi bệnh nhân bệnh vảy nến có hội chứng chuyển hóa từ 40 – 59 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (54,5%), sau đó là ≥ 60 tuổi (khoảng 30%), ít nhất < 40 tuổi chiếm 15,2%.

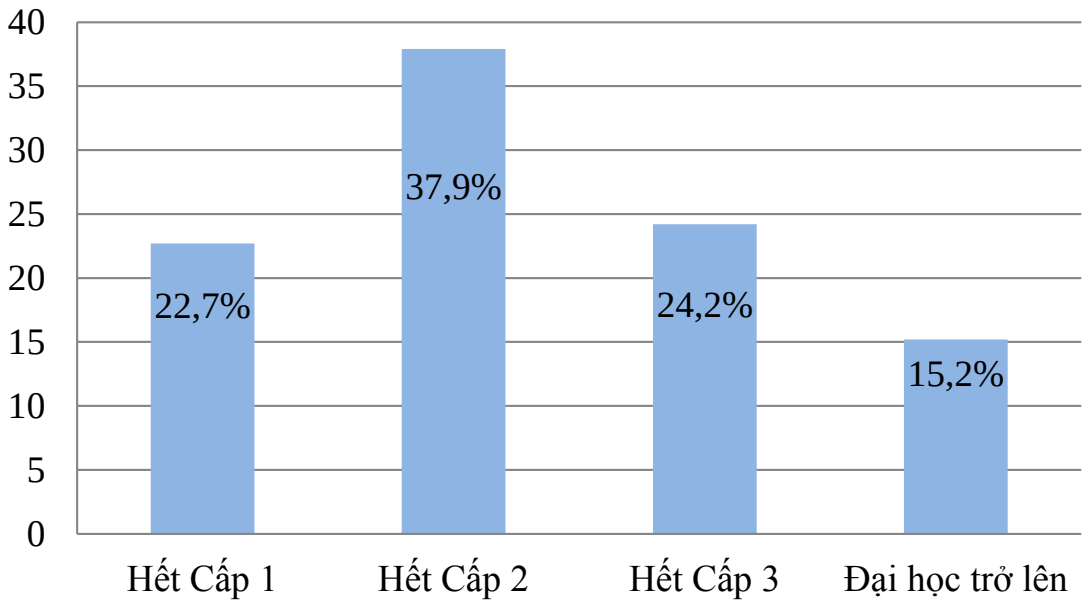
- Phân bố theo nghề nghiệp:



Biểu đồ 3.3. Phân bố theo nghề nghiệp (n = 66)

Nhận xét: Kết quả tại biểu đồ 3.3 cho thấy chủ yếu là lao động chân tay (chiếm 51,5%), còn lại là nội trợ, nghỉ hưu, thất nghiệp với 31,8% và lao động trí óc chỉ có 16,7%.

- Phân bố theo học vấn:



Biểu đồ 3.4. Phân bố theo học vấn (n = 66)

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân vảy nến có hội chứng chuyển hóa học hết cấp 2 chiếm tỉ lệ cao nhất với 37,9%, sau đó lần lượt là hết cấp 3, hết cấp 1 và đại học trở lên với tỉ lệ lần lượt là 24,2%, 22,7% và 15,2%.

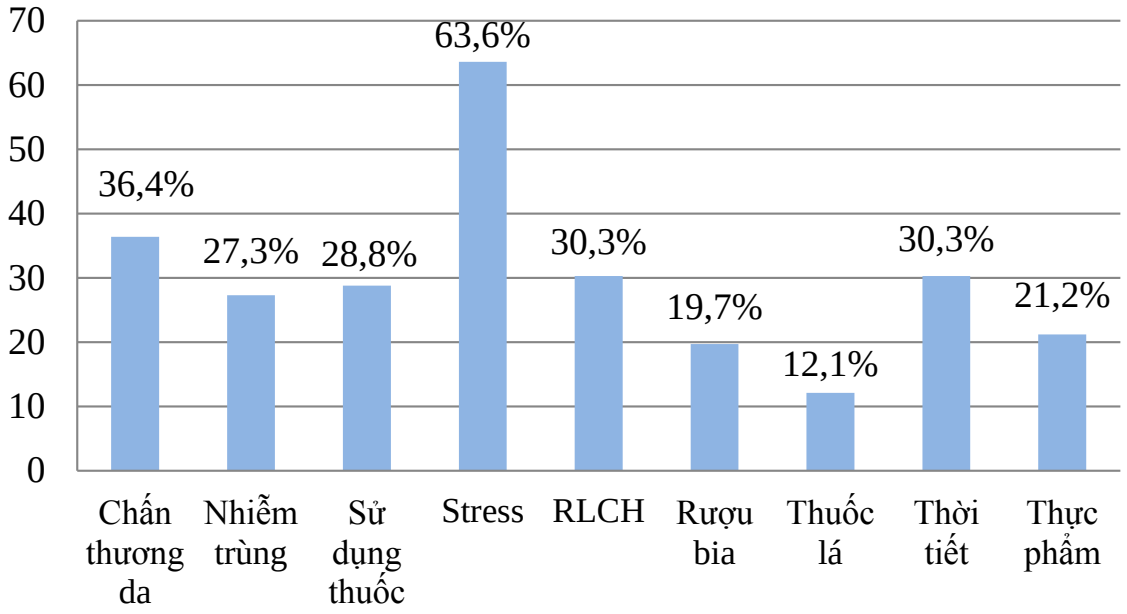
- Một số yếu tố nguy cơ:

Bảng 3.1: *Một số yếu nguy cơ gặp trong bệnh VNTT có HCCH (n = 66)*

	n	**%**
Tiền sử gia đình (n = 66)		
Có	10	15,2
Không	56	84,8
Người thân bệnh vảy nến (n = 10)		
Cha	4	40,0
Mẹ	2	20,0
Anh/chị/em ruột	3	30,0
Ông/bà	1	10,0

	n	%
Hút thuốc lá (n = 66)		
Có	21	31,8
Không	45	68,2
Tiền sử hút thuốc lá (n = 21)		
Đã từng hút trước đây	7	33,3
Hiện hút thỉnh thoảng	9	42,9
Hiện hút mỗi ngày	5	23,8
Uống rượu bia (n = 66)		
Có	19	28,8
Không	47	71,2
Tần suất uống rượu bia (n = 19)		
2 – 3 lần/tuần	4	21,1
1 lần/tuần	4	21,1
1 lần/tháng	11	57,8
Hoạt động thể lực (n = 66)		
Không đều	32	48,5
1 lần/tuần	9	13,6
> 1 lần/tuần	25	37,9

Nhận xét: Có 15,2% bệnh nhân có người thân mắc bệnh vảy nến. Tỉ lệ bệnh nhân có hút thuốc lá là 31,8%, trong đó chỉ có 33,3% bệnh nhân hiện tại đã bỏ hút thuốc. Tỉ lệ bệnh nhân có uống rượu bia là 28,8% và tỉ lệ bệnh nhân có hoạt động thể lực > 1 lần/tuần là 37,9%.



Biểu đồ 3.5. Các yếu tố khởi phát hoặc làm bệnh lý trầm trọng hơn (n = 66)

Nhận xét: Trong các yếu tố làm bệnh khởi phát hoặc trầm trọng hơn thì stress chiếm tỉ lệ cao nhất (63,6%), sau đó là chấn thương da (36,4%). Yếu tố được cho là ít ảnh hưởng nhất là hút thuốc lá với 12,1%.

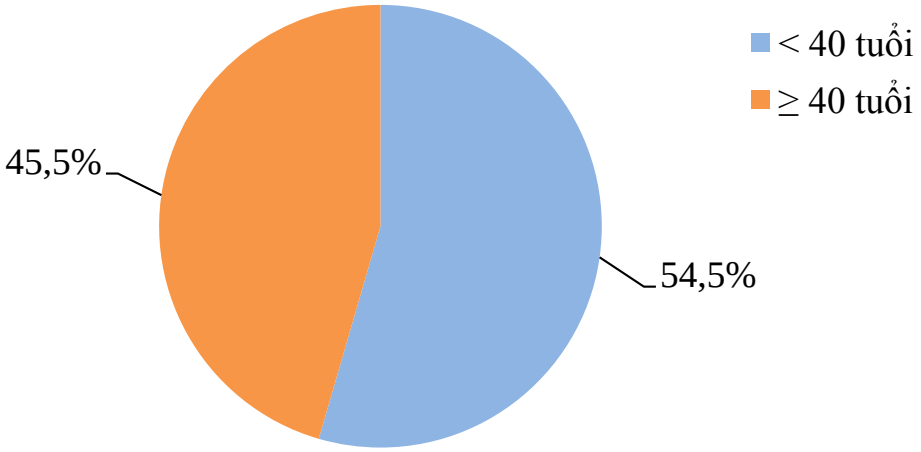
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân VNTT có hội chứng chuyển hóa

- Tuổi khởi phát và thời gian bị bệnh:

Bảng 3.2: *Thời điểm và thời gian mắc bệnh của nhóm nghiên cứu (n = 66)*

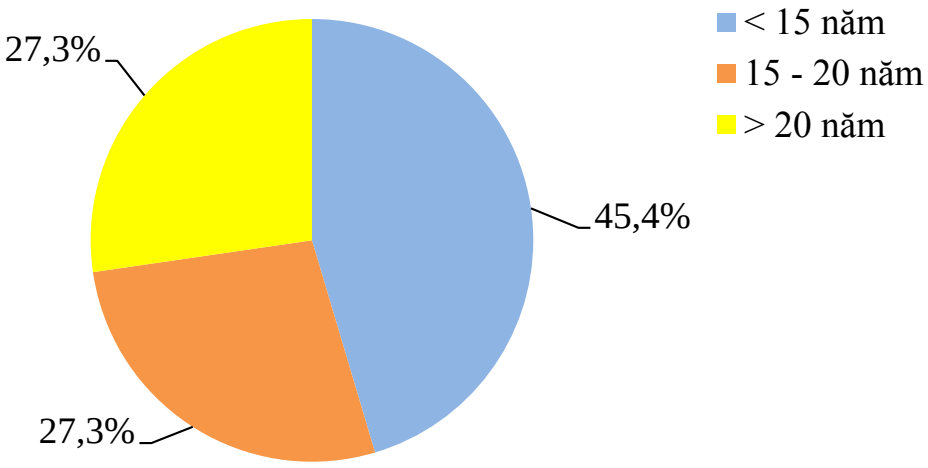
	X ± SD	TV (KTV)	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Thời điểm mắc bệnh	36,3 ± 14,7	37,5 (26 – 45)	0	66
Thời gian mắc bệnh	15,9 ± 10,3	16 (7 – 21)	1	47

Nhận xét: Trung bình bệnh nhân bắt đầu khởi phát bệnh ở năm 36 tuổi và thời gian trung bình mắc bệnh là khoảng 16 năm. Bệnh nhân mắc bệnh vảy nến lâu nhất là 47 năm.



Biểu đồ 3.6. Phân bố theo tuổi khởi phát bệnh vảy nến (n = 66)

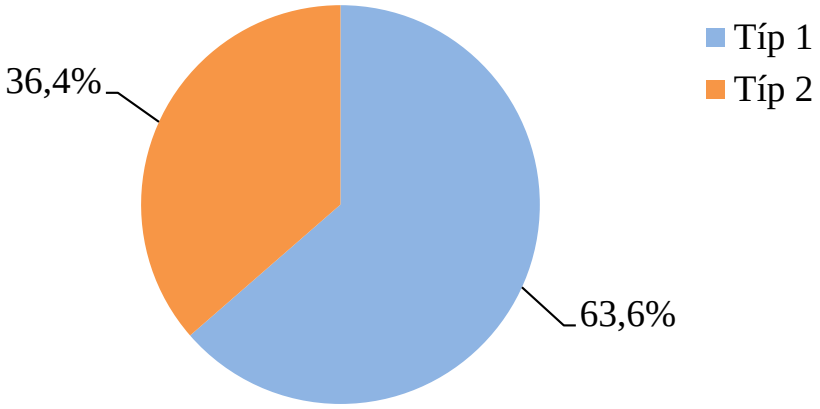
Nhận xét: Tỉ lệ bệnh nhân khởi phát bệnh trước 40 chiếm tỉ lệ cao hơn với 54,5%.



Biểu đồ 3.7. Phân bố theo thời gian mắc bệnh (n = 66)

Nhận xét: Tỉ lệ bệnh nhân có thời gian mắc bệnh < 15 năm chiếm tỉ lệ cao nhất với 45,4%, tỉ lệ bệnh nhân có thời gian mắc từ 15 – 20 năm và > 20 năm có tỉ lệ ngang nhau (27,3%).

- Phân bố theo típ vảy nến:



Biểu đồ 3.8. Phân bố theo típ bệnh vảy nến (n = 66)

Nhận xét: Bệnh nhân mắc vảy nến típ 1 (khởi phát trước 40 tuổi và/hoặc có tiền sử gia đình mắc bệnh) chiếm tỉ lệ cao hơn trong nhóm nghiên cứu với 63,6%.

- Phân bố vị trí tổn thương khởi phát:

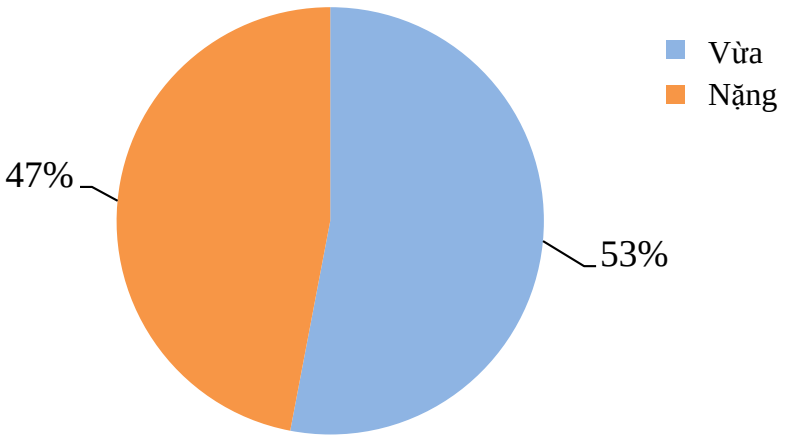
Bảng 3.3: *Phân bố vị trí tổn thương khởi phát của nhóm nghiên cứu (n = 66)*

Vị trí	**n**	**%**
Đầu		
Có	32	48,5
Không	34	51,5
Mặt		
Có	37	56,1
Không	29	43,9
Chi trên		
Có	36	54,5
Không	30	45,5

Vị trí	n	%
Thân mình		
Có	32	48,5
Không	34	51,5
Chi dưới		
Có	38	57,6
Không	28	42,4
Nếp gấp		
Có	37	56,1
Không	29	43,9
Móng		
Có	32	48,5
Không	34	51,5

Nhận xét: Tỉ lệ bệnh nhân có vị trí tổn thương khởi phát nhiều nhất là chi dưới với 57,6%, sau đó là ở nếp gấp và mặt với 56,1%. Các vị trí còn lại chiếm tỉ lệ như nhau với 48,5%.

- Phân bố theo mức độ bệnh:



Biểu đồ 3.9. Phân bố theo mức độ bệnh (n = 66)

Nhận xét: Tỉ lệ bệnh nhân bệnh vảy nến ở mức vừa là 53% và ở mức nặng là 47%.

3.1.3. Một số mối liên quan giữa lâm sàng và một số yếu tố khởi động

- Mối liên quan giữa mức độ bệnh với một số yếu tố:

Bảng 3.4: *Mối liên quan giữa mức độ bệnh với một số yếu tố (n = 66)*

	Mức độ bệnh		**PR**	**KTC 95%**	**p**
	Nặng n (%)	Vừa n (%)			
Giới tính					
Nam	16 (41,0)	23 (59,0)	0,74	0,44 – 1,23	0,243
Nữ	15 (55,6)	12 (44,4)			
Nhóm tuổi					
< 40 tuổi	4 (40,0)	6 (60,0)	1		
40 – 59 tuổi	16 (44,4)	20 (55,6)	1,11	0,48 – 2,60	0,808
≥ 60 tuổi	11 (55,0)	9 (45,0)	1,38	0,58 – 3,26	0,469
Nghề nghiệp					
LĐ trí óc	4 (36,4)	7 (63,6)	1		
LĐ chân tay	17 (50,0)	17 (50,0)	1,38	0,58 – 3,24	0,467
Hưu/thất nghiệp	10 (47,6)	11 (52,4)	1,31	0,53 – 3,25	0,561
Học vấn					
Hết cấp 1	6 (40,0)	9 (60,0)	1		
Hết cấp 2	14 (56,0)	11 (44,0)	1,40	0,68 – 2,86	0,357
Hết cấp 3	7 (43,7)	9 (56,3)	1,10	0,47 – 2,53	0,834
Đại học trở lên	4 (40,0)	6 (60,0)	1	0,37 – 2,68	1,000
Tiền sử gia đình					
Có	5 (50,0)	5 (50,0)	1,08	0,54 – 2,14	0,832
Không	26 (46,4)	30 (53,6)			
Hút thuốc lá					
Có	11 (52,4)	10 (47,6)	1,18	0,70 – 2,00	0,541
Không	20 (44,4)	25 (55,6)			

	Mức độ bệnh		PR	KTC 95%	p
	Nặng n (%)	Vừa n (%)			
Uống rượu bia					
Có	7 (36,8)	12 (63,2)	0,72	0,37 – 1,39	0,330
Không	24 (51,1)	23 (48,9)			
Hoạt động thể lực					
Không đều	14 (43,8)	18 (56,2)	1		
1 lần/tuần	5 (55,6)	4 (44,4)	1,27	0,62 – 2,58	0,509
> 1 lần/tuần	12 (48,0)	13 (52,0)	1,10	0,62 – 1,94	0,750

Nhận xét: Kết quả tại bảng 3.4 cho thấy không có mối liên quan giữa mức độ bệnh với một số yếu tố liên quan: Giới tính, nhóm tuổi, học vấn, nghề nghiệp, tiền sử gia đình, hút thuốc lá, uống rượu bia, hoạt động thể lực, đều với p > 0,05.

Bảng 3.5: *Mối liên quan giữa mức độ bệnh với tuổi khởi phát, tuổi bệnh và típ bệnh (n = 66)*

	Mức độ bệnh		PR	KTC 95%	p
	Nặng n (%)	Vừa n (%)			
Tuổi khởi phát					
< 40 tuổi	16 (44,4)	20 (55,6)	0,89	0,53 – 1,49	0,654
≥ 40 tuổi	15 (50,0)	15 (50,0)			
Thời gian bệnh					
< 15 năm	13 (43,3)	17 (56,7)	1		
15 – 20 năm	8 (44,4)	10 (55,6)	1,03	0,53 – 1,99	0,940
> 20 năm	10 (55,6)	8 (44,4)	1,28	0,71 – 2,30	0,406

	Mức độ bệnh		PR	KTC 95%	p
	Nặng n (%)	Vừa n (%)			
Típ bệnh					
Típ 1	19 (45,2)	23 (54,8)	0,90	0,54 – 1,53	0,708
Típ 2	12 (50,0)	12 (50,0)			

Nhận xét: Kết quả bảng 3.5 cho thấy không có mối liên quan giữa tuổi khởi phát, thời gian bệnh và típ bệnh với mức độ bệnh vảy nến, đều với p > 0,05.

- Mối liên quan giữa tuổi khởi phát bệnh với một số yếu tố:

Bảng 3.6: *Mối liên quan giữa tuổi khởi phát với một số yếu tố (n = 66)*

	Tuổi khởi phát bệnh		PR	KTC 95%	p
	< 40 tuổi n (%)	≥ 40 tuổi n (%)			
Giới tính					
Nam	27 (69,2)	12 (30,8)	**2,08**	**1,17 – 3,70**	**0,013**
Nữ	9 (33,3)	18 (66,7)			
Nghề nghiệp					
LĐ trí óc	7 (63,6)	4 (36,4)	1		
LĐ chân tay	17 (50,0)	17 (50,0)	0,79	0,45 – 1,38	0,401
Hưu/thất nghiệp	12 (57,1)	9 (42,9)	0,90	0,50 – 1,61	0,718
Tiền sử gia đình					
Có	4 (40,0)	6 (60,0)	0,70	0,32 – 1,56	0,381
Không	32 (57,1)	24 (42,9)			
Hút thuốc lá					
Có	16 (76,2)	5 (23,8)	**1,71**	**1,14 – 2,58**	**0,010**
Không	20 (44,4)	25 (55,6)			

	Tuổi khởi phát bệnh				
	< 40 tuổi n (%)	≥ 40 tuổi n (%)	**PR**	**KTC 95%**	**p**
Uống rượu bia					
Có	17 (89,5)	2 (10,5)	**2,21**	**1,51 – 3,25**	**< 0,001**
Không	19 (40,4)	28 (59,6)			
Hoạt động thể lực					
Không đều	18 (56,2)	14 (43,8)	1		
1 lần/tuần	5 (55,6)	4 (44,4)	0,99	0,51 – 1,92	0,971
> 1 lần/tuần	13 (52,0)	12 (48,0)	0,92	0,57 – 1,51	0,753

Nhận xét: Kết quả tại bảng 3.6 cho thấy thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giới tính với thời gian khởi phát bệnh vảy nến với p < 0,05. Trong đó nam giới có tỉ lệ khởi phát bệnh trước 40 tuổi gấp 2,08 lần nữ giới và có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa hút thuốc lá và uống rượu bia với tuổi khởi phát bệnh. Trong đó những người có hút thuốc lá có tỉ lệ khởi phát bệnh trước 40 tuổi gấp 1,71 lần người không hút, và người có uống rượu bia có tỉ lệ khởi phát trước 40 tuổi gấp 2,21 lần người không uống. Ngược lại, không có mối liên quan giữa tuổi khởi phát bệnh với nghề nghiệp, tiền sử gia đình và hoạt động thể lực, đều với p > 0,05.

- Mối liên quan giữa típ da với một số yếu tố:

Bảng 3.7: *Mối liên quan giữa típ vảy nến với một số yếu tố (n = 66)*

	Típ bệnh		PR	KTC 95%	p
	Típ 1 n (%)	Típ 2 n (%)			
Giới tính					
Nam	30 (76,9)	9 (23,1)	**1,73**	**1,09 – 2,74**	**0,019**
Nữ	12 (44,4)	15 (55,6)			
Nghề nghiệp					
LĐ trí óc	7 (63,6)	4 (36,4)	1		
LĐ chân tay	21 (61,8)	13 (38,2)	0,97	0,58 – 1,64	0,911
Hưu/thất nghiệp	14 (66,7)	7 (33,3)	1,05	0,61 – 1,80	0,867
Hút thuốc lá					
Có	16 (76,2)	5 (23,8)	1,32	0,93 – 1,87	0,120
Không	26 (57,8)	19 (42,2)			
Uống rượu bia					
Có	18 (94,7)	1 (5,3)	**1,86**	**1,37 – 2,51**	**< 0,001**
Không	24 (54,1)	23 (48,9)			
Hoạt động thể lực					
Không đều	21 (65,6)	11 (34,4)	1		
1 lần/tuần	6 (66,7)	3 (33,3)	1,02	0,60 – 1,73	0,954
> 1 lần/tuần	15 (60,0)	10 (40,0)	0,91	0,61 – 1,38	0,668

Nhận xét: Kết quả tại bảng 3.7 cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giới tính với típ bệnh vảy nến, với $p < 0,05$. Trong đó nam giới có tỉ lệ mắc típ 1 gấp 1,73 lần nữ giới và có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa uống rượu bia với típ bệnh với $p < 0,001$. Trong đó những người có uống rượu bia có tỉ lệ mắc típ 1 gấp 1,86 lần người không uống. Ngược lại, không có mối

liên quan giữa típ vảy nến với nghề nghiệp, hoạt động thể lực, hút thuốc lá, đều với p > 0,05.

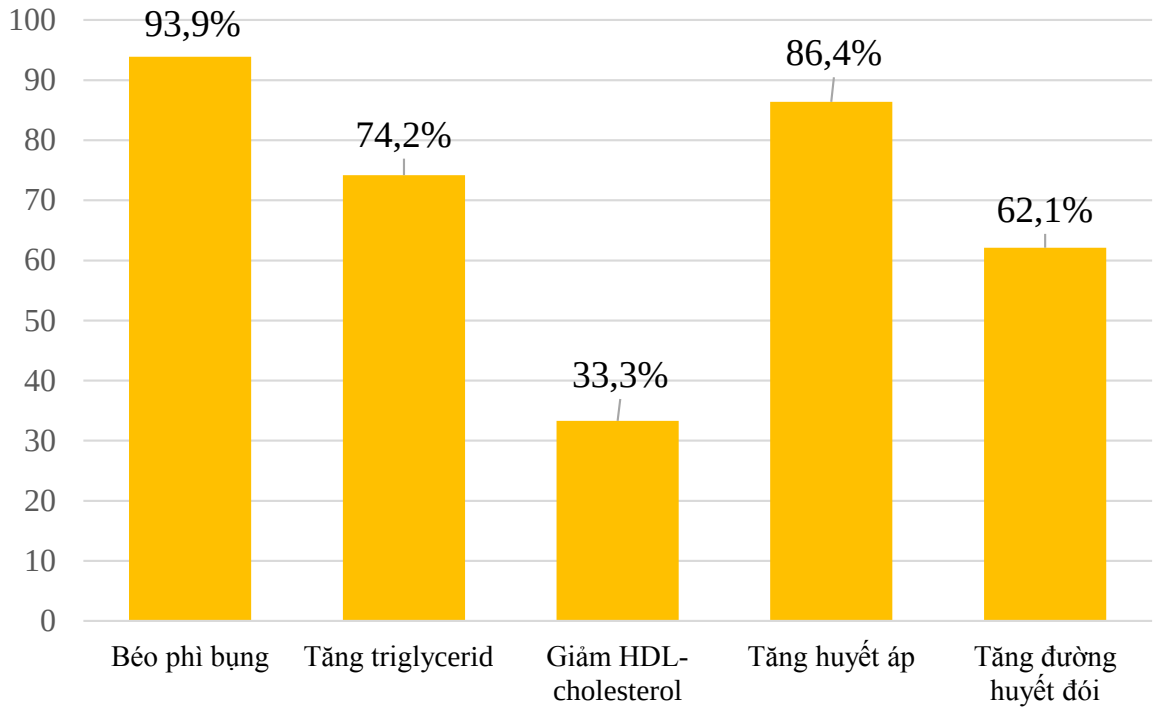
Bảng 3.8: *Mối liên quan giữa típ da với tuổi bệnh (n= 66)*

	Típ bệnh				
	Típ 1 n (%)	Típ 2 n (%)	**PR**	**KTC 95%**	**p**
Thời gian bệnh					
< 15 năm	14 (46,7)	16 (53,3)	1		
15 – 20 năm	12 (66,7)	6 (33,3)	1,43	0,86 – 2,37	0,168
> 20 năm	16 (88,9)	2 (11,1)	**1,90**	**1,25 – 2,90**	**0,003**

Nhận xét: Kết quả bảng 3.7 cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thời gian bệnh và típ bệnh vảy nến, với p < 0,05. Trong đó những người có thời gian mắc bệnh > 20 năm thì có tỉ lệ mắc típ 1 gấp 1,9 lần những người có thời gian mắc bệnh < 15 năm.

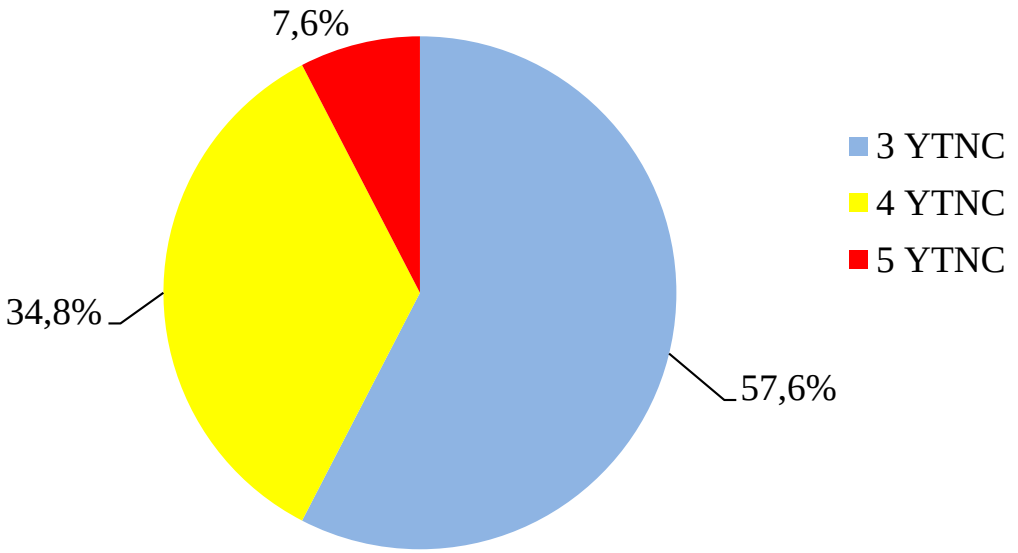
3.2. Hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân VNTT và mối liên quan với lâm sàng

3.2.1. Hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân VNTT



Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân VNTT có HCCH (n = 66)

Nhận xét: Kết quả tại biểu đồ 3.10 cho thấy tỉ lệ bị béo phì bụng chiếm tỉ lệ cao nhất với 93,9%, sau đó là tăng huyết áp với 86,4%. Tỉ lệ bị giảm HDL-cholesterol là thấp nhất với 33,3%.



Biểu đồ 3.11. Phân bố các nhóm yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân VNTT có HCCH (n = 66)

Nhận xét: Trong 66 bệnh nhân VNTT có HCCH thì số bệnh nhân có 3 yếu tố nguy cơ chiếm 57,6% và ít nhất là có 5 yếu tố nguy cơ với 7,6%.

3.2.2. Mối liên quan giữa hội chứng chuyển hóa và đặc điểm lâm sàng

- Mối liên quan giữa béo phì với 1 số đặc điểm lâm sàng:

Bảng 3.9: *Mối liên quan giữa béo phì bụng với một số đặc điểm lâm sàng (n = 66)*

	Béo phì bụng		**PR**	**KTC 95%**	**p**
	Có n (%)	Không n (%)			
Tuổi khởi phát					
< 40 tuổi	32 (88,9)	4 (11,1)	**0,89**	**0,79 – 0,99**	**0,047**
≥ 40 tuổi	30 (100)	0			
Thời gian bệnh					
< 15 năm	30 (100)	0	1		
15 – 20 năm	17 (94,4)	1 (5,6)	0,94	0,84 – 1,06	0,321
> 20 năm	15 (83,3)	3 (16,7)	0,83	0,68 – 1,03	0,086

	Béo phì bụng				
	Có n (%)	Không n (%)	**PR**	**KTC 95%**	**p**
Típ bệnh					
Típ 1	38 (90,5)	4 (9,5)	**0,90**	**0,82 – 0,99**	**0,047**
Típ 2	24 (100)	0			
Mức độ bệnh					
Nặng	29 (93,6)	2 (6,4)	0,99	0,88 – 1,12	0,901
Trung bình	33 (94,3)	2 (5,7)			

Nhận xét: Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa béo phì bụng với tuổi khởi phát và típ bệnh có ý nghĩa thống kê, đều với p < 0,05. Trong đó những người khởi phát trước 40 tuổi có tỉ lệ bị béo bụng bằng 0,89 lần những người khởi phát sau 40 tuổi và những người mắc típ 1 thì có tỉ lệ béo bụng bằng 0,9 lần những người típ 2. Ngược lại, béo phì bụng không liên quan với tuổi bệnh và mức độ bệnh, đều với p > 0,05.

- Mối liên quan giữa tăng triglycerid với 1 số đặc điểm lâm sàng:

Bảng 3.10: *Mối liên quan giữa tăng triglycerid với các đặc điểm lâm sàng (n = 66)*

	Tăng triglycerid				
	Có n (%)	Không n (%)	**PR**	**KTC 95%**	**p**
Tuổi khởi phát					
< 40 tuổi	29 (80,6)	7 (19,4)	1,21	0,89 – 1,63	0,219
≥ 40 tuổi	20 (66,7)	10 (33,3)			

	Tăng triglycerid		PR	KTC 95%	p
	Có n (%)	Không n (%)			
Thời gian bệnh					
< 15 năm	19 (63,3)	11 (36,7)	1		
15 – 20 năm	15 (83,3)	3 (16,7)	1,32	0,93 – 1,86	0,118
> 20 năm	15 (83,3)	3 (16,7)	1,32	0,93 – 1,86	0,118
Típ bệnh					
Típ 1	33 (78,6)	9 (21,4)	1,18	0,85 – 1,63	0,324
Típ 2	16 (66,7)	8 (33,3)			
Mức độ bệnh					
Nặng	24 (77,4)	7 (22,6)	1,08	0,82 – 1,44	0,580
Trung bình	25 (71,4)	10 (28,6)			

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa tăng triglytricerid với tuổi khởi phát, tuổi bệnh, típ bệnh và mức độ bệnh, đều với p > 0,05.

- Mối liên quan giữa giảm HDL-C với 1 số đặc điểm lâm sàng:

Bảng 3.11: *Mối liên quan giữa giảm HDL-C với các đặc điểm lâm sàng (n = 66)*

	Giảm HDL-cholesterol		PR	KTC 95%	p
	Có n (%)	Không n (%)			
Tuổi khởi phát					
< 40 tuổi	9 (25,0)	27 (75,0)	0,58	0,29 – 1,17	0,125
≥ 40 tuổi	13 (43,3)	17 (56,7)			
Thời gian bệnh					
< 15 năm	10 (33,3)	20 (66,7)	1		
15 – 20 năm	7 (38,9)	11 (61,1)	1,17	0,54 – 2,53	0,697
> 20 năm	5 (27,8)	13 (72,2)	0,83	0,34 – 2,06	0,694

	Giảm HDL-cholesterol		PR	KTC 95%	p
	Có n (%)	Không n (%)			
Típ bệnh					
Típ 1	12 (28,6)	30 (71,4)	0,69	0,35 – 1,35	0,275
Típ 2	10 (41,7)	14 (58,3)			
Mức độ bệnh					
Nặng	10 (32,3)	21 (67,7)	0,94	0,47 – 1,88	0,863
Trung bình	12 (34,3)	23 (65,7)			

Nhận xét: Nghiên cứu chưa tìm thấy mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng và yếu tố giảm HDL-cholesterol ở bệnh nhân vảy nến.

- Mối liên quan giữa tăng huyết áp với 1 số đặc điểm lâm sàng:

Bảng 3.12: *Mối liên quan giữa tăng huyết áp với các đặc điểm lâm sàng (n = 66)*

	Tăng huyết áp		PR	KTC 95%	p
	Có n (%)	Không n (%)			
Tuổi khởi phát					
< 40 tuổi	32 (88,9)	4 (11,1)	1,07	0,87 – 1,30	0,525
≥ 40 tuổi	25 (83,3)	5 (16,7)			
Thời gian bệnh					
< 15 năm	26 (86,7)	4 (13,3)	1		
15 – 20 năm	16 (88,9)	2 (11,1)	1,03	0,83 – 1,27	0,819
> 20 năm	15 (83,3)	3 (16,7)	0,96	0,75 – 1,24	0,760
Típ bệnh					
Típ 1	37 (88,1)	5 (11,9)	1,06	0,85 – 1,31	0,608
Típ 2	20 (83,3)	4 (16,7)			

	Tăng huyết áp		PR	KTC 95%	p
	Có n (%)	Không n (%)			
Mức độ bệnh					
Nặng	27 (87,1)	4 (12,9)	1,02	0,84 – 1,23	0,871
Vừa	30 (85,7)	5 (14,3)			

Nhận xét: Kết quả bảng trên cho thấy không có mối liên quan giữa tăng huyết áp với các đặc điểm lâm sàng, đều với p > 0,05.

- Mối liên quan giữa tăng đường máu với 1 số đặc điểm lâm sàng:

Bảng 3.13: *Mối liên quan giữa tăng đường máu với các đặc điểm lâm sàng (n = 66)*

	Tăng đường huyết		PR	KTC 95%	p
	Có n (%)	Không n (%)			
Tuổi khởi phát					
< 40 tuổi	24 (66,7)	12 (33,3)	1,18	0,80 – 1,74	0,416
≥ 40 tuổi	17 (56,7)	13 (43,3)			
Thời gian bệnh					
< 15 năm	19 (63,3)	11 (36,7)	1		
15 – 20 năm	9 (50,0)	9 (50,0)	0,79	0,46 – 1,36	0,391
> 20 năm	13 (72,2)	5 (27,8)	1,14	0,77 – 1,70	0,518
Típ bệnh					
Típ 1	28 (66,7)	14 (33,3)	1,23	0,80 – 1,89	0,343
Típ 2	13 (54,2)	11 (45,8)			
Mức độ bệnh					
Nặng	16 (51,6)	15 (48,4)	0,72	0,48 – 1,08	0,114
Vừa	25 (71,4)	10 (28,6)			

Nhận xét: Kết quả bảng trên cho thấy không có mối liên quan giữa tăng đường máu với tuổi khởi phát, tuổi bệnh, típ bệnh và mức độ bệnh, đều với p > 0,05.

- Mối liên quan giữa tuổi khởi phát với nhóm yếu tố nguy cơ:

Bảng 3.14: *Mối liên quan giữa tuổi khởi phát bệnh với nhóm yếu tố nguy cơ (n=66)*

	Tuổi khởi phát				
	< 40 tuổi n (%)	≥ 40 tuổi n (%)	**PR**	**KTC 95%**	**p**
Yếu tố nguy cơ					
3 YTNC	22 (57,9)	16 (42,1)	1		
4 YTNC	10 (43,5)	13 (56,5)	0,75	0,44 – 1,29	0,302
5 YTNC	4 (80,0)	1 (20,0)	1,38	0,82 – 2,32	0,222

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa tuổi khởi phát bệnh với nhóm yếu tố nguy cơ mắc phải ở bệnh nhân vảy nến, với p > 0,05.

- Mối liên quan giữa típ vảy nến với nhóm yếu tố nguy cơ:

Bảng 3.15: *Mối liên quan giữa típ vảy nến với nhóm yếu tố nguy cơ (n = 66)*

	Típ bệnh				
	Típ 1 n (%)	Típ 2 n (%)	**PR**	**KTC 95%**	**p**
Yếu tố nguy cơ					
3 YTNC	24 (63,2)	14 (36,8)	1		
4 YTNC	14 (60,9)	9 (39,1)	0,96	0,64 – 1,45	0,860
5 YTNC	4 (80,0)	1 (20,0)	1,27	0,76 – 2,10	0,359

Nhận xét: Kết quả bảng trên không có mối liên quan giữa típ bệnh với nhóm yếu tố nguy cơ mắc phải ở bệnh nhân vảy nến, với p > 0,05.

- Mối liên quan giữa mức độ bệnh với nhóm yếu tố nguy cơ:

Bảng 3.16: *Mối liên quan giữa mức độ bệnh với nhóm yếu tố nguy cơ (n = 66)*

	Mức độ bệnh		**PR**	**KTC 95%**	**p**
	Nặng n (%)	Vừa n (%)			
Yếu tố nguy cơ					
3 YTNC	19 (50,0)	19 (50,0)	1		
4 YTNC	11 (47,8)	12 (52,2)	0,96	0,56 – 1,64	0,871
5 YTNC	1 (20,0)	4 (80,0)	0,4	0,07 – 2,41	0,317

Nhận xét: Kết quả bảng 3.15 cho thấy không có mối liên quan giữa mức độ bệnh với nhóm yếu tố nguy cơ mắc phải ở bệnh nhân vảy nến, với p > 0,05.

3.3. Hiệu quả điều trị bệnh VNTT mức độ vừa và nặng có hội chứng chuyển hóa bằng methotrexate kết hợp metformin

3.3.1. So sánh đặc điểm đối tượng của 2 nhóm

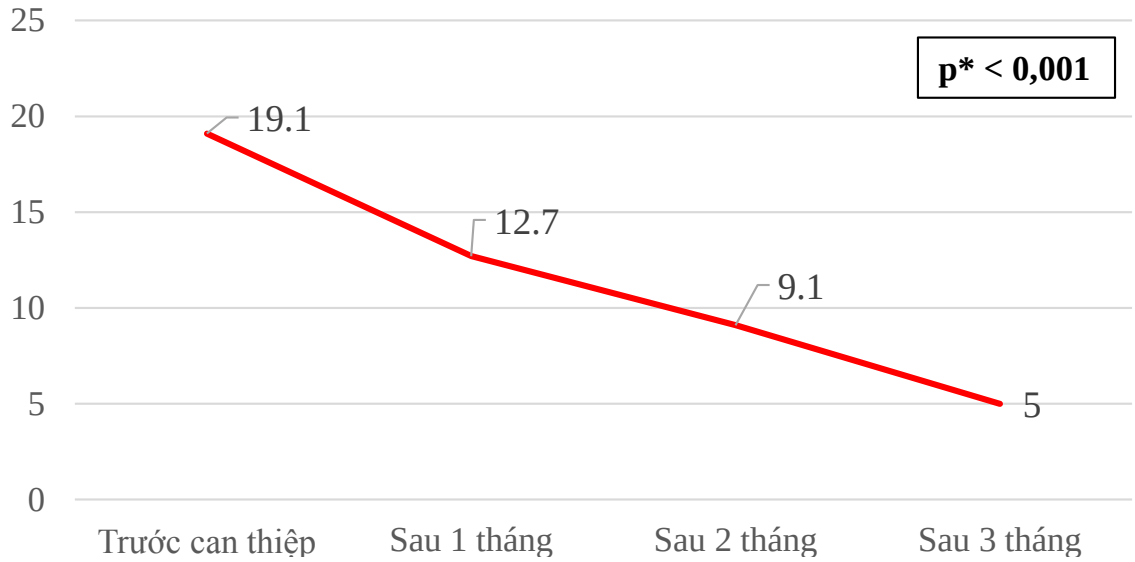
Bảng 3.17: *So sánh đặc điểm đối tượng của 2 nhóm (n = 66)*

	Phương pháp can thiệp		**p**
	NNC n (%)	NĐC n (%)	
Giới tính			
Nam	23 (69,7)	16 (48,5)	0,08
Nữ	10 (30,3)	17 (51,5)	
Nhóm tuổi			
< 40 tuổi	5 (15,2)	5 (15,2)	
40 – 59 tuổi	17 (51,5)	19 (57,5)	0,856
≥ 60 tuổi	11 (33,3)	9 (27,3)	
Mức độ bệnh			
Vừa	20 (60,6)	15 (45,5)	0,218
Nặng	13 (39,4)	18 (54,5)	

Nhận xét: Phân bố tuổi, giới và mức độ bệnh của 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, đều với p > 0,05.

3.3.2. Kết quả điều trị điều trị của nhóm nghiên cứu (methotrexate kết hợp metformin)

3.3.2.1. Kết quả điều trị theo PASI



(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.12. Điểm PASI của nhóm điều trị MTX + MET ở từng thời điểm 1, 2, 3 tháng sau can thiệp (n = 33)

Nhận xét: Sau 3 tháng can thiệp, điểm PASI giảm 73,82% (từ 19,1 ở trước điều trị chỉ còn 5 sau 3 tháng điều trị), với p < 0,001.

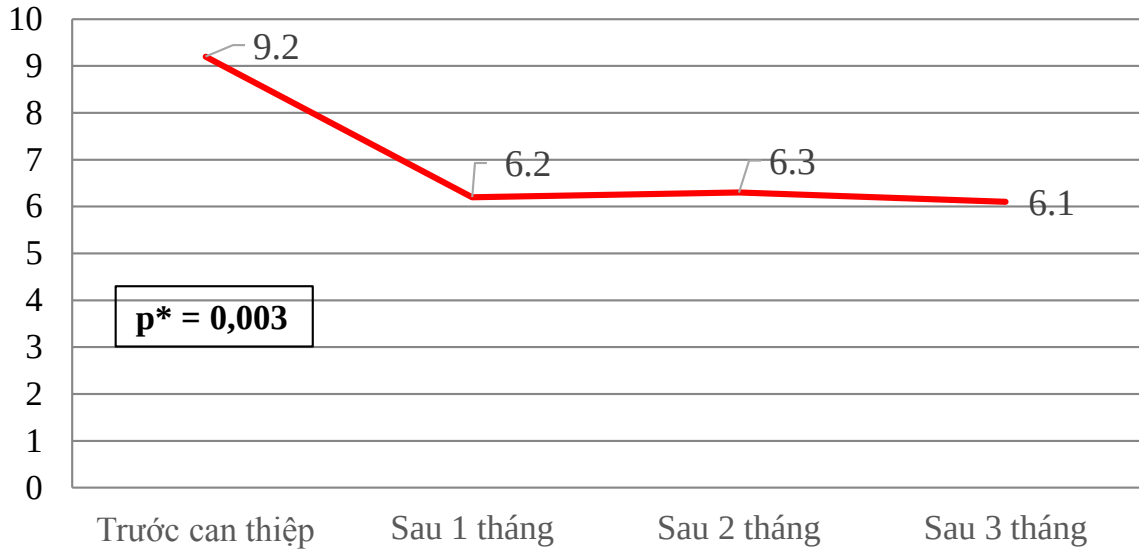
Bảng 3.18: *So sánh mức độ giảm PASI theo tháng điều trị (n = 33)*

	Mức độ giảm PASI				**p***
	Kém	Vừa	Khá	Tốt	
Thời điểm					
Sau 1 tháng	10 (30,3)	17 (51,5)	6 (18,2)	-	
Sau 2 tháng	4 (12,1)	13 (39,4)	12 (36,4)	4 (12,1)	**< 0,001**
Sau 3 tháng	-	8 (24,2)	8 (24,2)	17 (51,6)	

(*): Mô hình hồi quy GEE

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ giảm PASI ở các thời điểm 1, 2, 3 tháng điều trị, với p < 0,001. Sau 1 tháng điều trị, không có bệnh nhân đạt mức giảm PASI tốt, đa số là đạt mức vừa (51,5%). Sau 2 tháng, bệnh nhân đạt mức giảm PASI vừa và khá chiếm đa số với tỉ lệ lần lượt là 39,4% và 36,4%. Sau 3 tháng điều trị, tỉ lệ bệnh nhân đạt mức giảm PASI tốt chiếm tỉ lệ cao nhất với 51,6%.

3.3.2.2. Kết quả điều trị theo chỉ số đường huyết

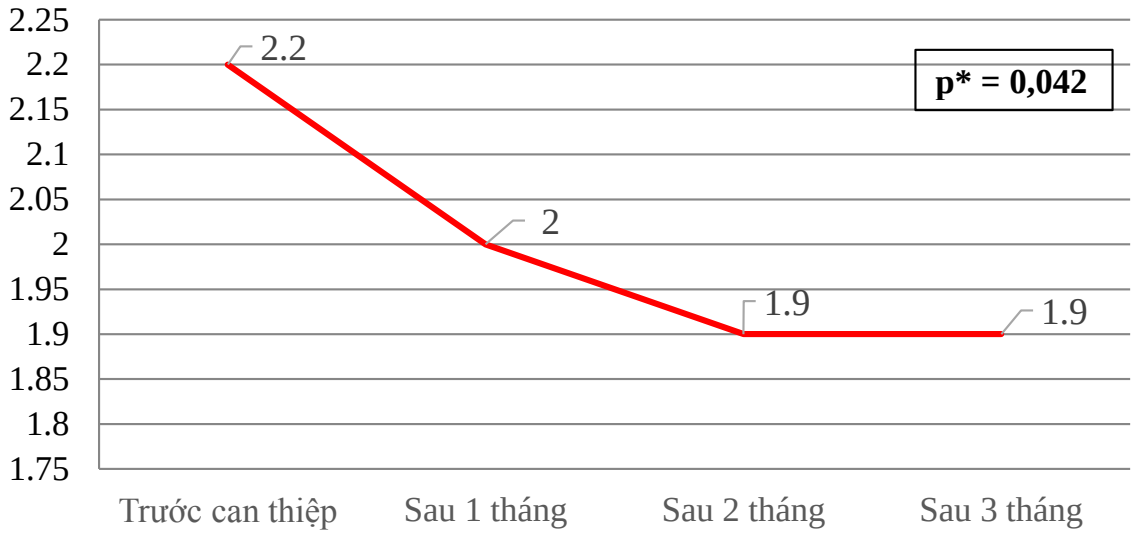


(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.13. Các chỉ số đường huyết theo 1, 2, 3 tháng điều trị (n = 33)

Nhận xét: Kết quả tại biểu đồ 3.13 cho thấy đường huyết giảm có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng điều trị với p < 0,01và giảm nhanh rõ rệt sau 1 tháng điều trị.

3.3.2.3. Kết quả điều trị theo chỉ số triglytricerid

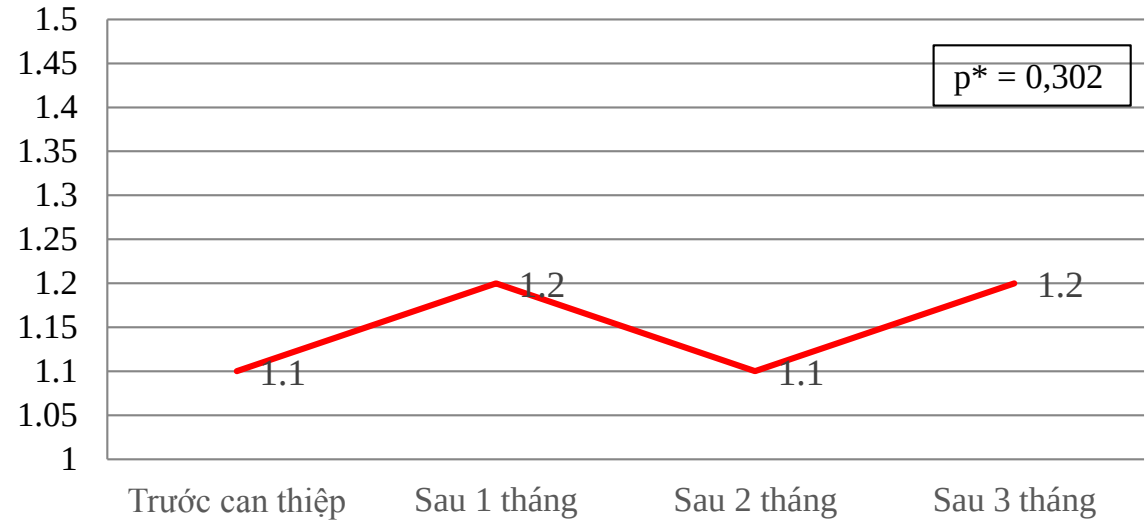


(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.14. Chỉ số triglytricerid sau 1, 2, 3 tháng điều trị (n = 33)

Nhận xét: Chỉ số triglytricerid có sự giảm dần có ý nghĩa thống kê sau quá trình 3 tháng điều trị với p < 0,05.

3.3.2.4. Kết quả điều trị theo chỉ số HDL-cholesterol

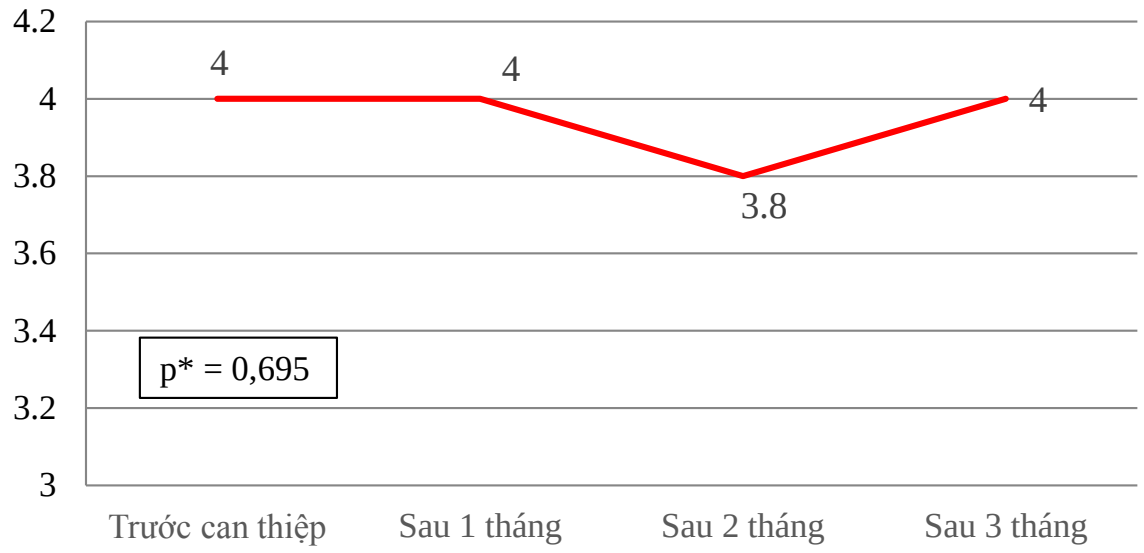


(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.15. Chỉ số HDL-cholesterol sau 1, 2, 3 tháng điều trị (n = 33)

Nhận xét: HDL-cholesterol sau 3 tháng điều trị thì sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05.

3.3.2.5. Kết quả điều trị theo chỉ số Cholesterol toàn phần



(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.16. Chỉ số cholesterol sau 1, 2, 3 tháng điều trị (n = 33)

Nhận xét: Cholesterol có giảm từ 4mmol/dL xuống 3,8mmol/dL sau 2 tháng điều trị nhưng sau đó lại trở lại như trước điều trị và những thay đổi này không có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05.

3.3.2.6. Tác dụng không mong muốn

- Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng:

Bảng 3.19: *Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng (n = 33)*

Triệu chứng	n	%
Chán ăn	3	9,1
Mệt mỏi	2	6,1
Mày đay	4	12,2

Nhận xét: Sử dụng phối hợp methotrexate và metformin có tác dụng không mong muốn gặp nổi ban mày đay 12,2%, chán ăn, buồn nôn 9,1% và mệt mỏi 6,1%.

- Tác dụng không mong muốn qua xét nghiệm:

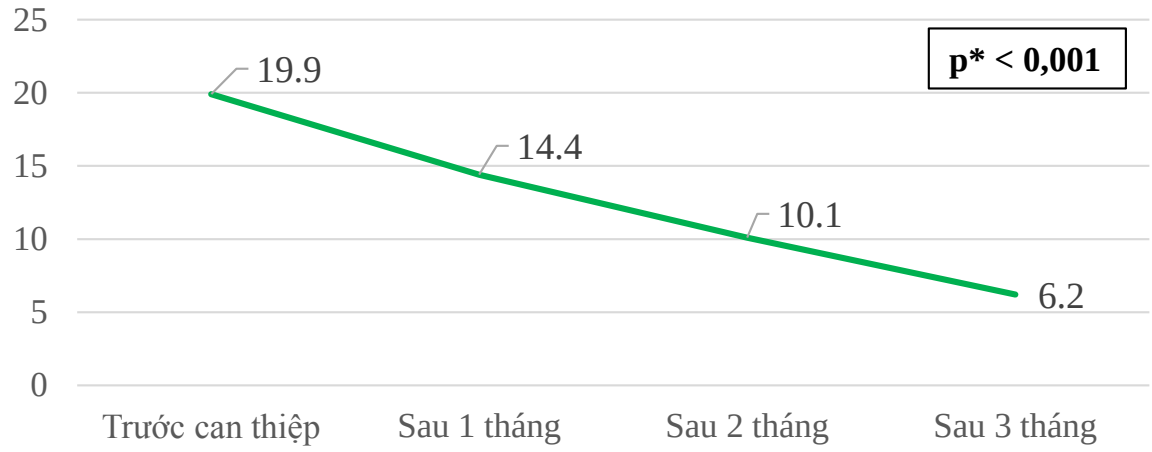
Bảng 3.20: *Tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm (n = 33)*

Chỉ số	Trước điều trị TB (ĐLC)	Sau điều trị TB (ĐLC)	p
Hồng cầu	4,9 (0,3)	4,8 (0,5)	0,329
Bạch cầu	8,2 (1,6)	8,2 (1,8)	1,000
Tiểu cầu	230,2 (42,3)	222,2 (50,7)	0,489
Hemoglobin	14,5 (1,2)	14,4 (1,3)	0,747
Hematocrit	43,0 (3,7)	41,9 (3,9)	0,244
SGOT	28,2 (9,5)	27,4 (16,9)	0,814
SGPT	29,8 (21,3)	35,8 (47,1)	0,508

Nhận xét: Các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng về huyết học và men gan ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng MTX + MET trước và sau can thiệp không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05.

3.3.3. Hiệu quả điều trị của nhóm đối chứng (methotrexate đơn thuần)

3.3.3.1. Kết quả điều trị theo PASI



(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.17. Kết quả điều trị theo PASI trên nhóm chứng (n = 33)

Nhận xét: PASI giảm 68,84% (19,9 ở trước điều trị chỉ còn 6,2 sau 3 tháng điều trị, với p < 0,001.

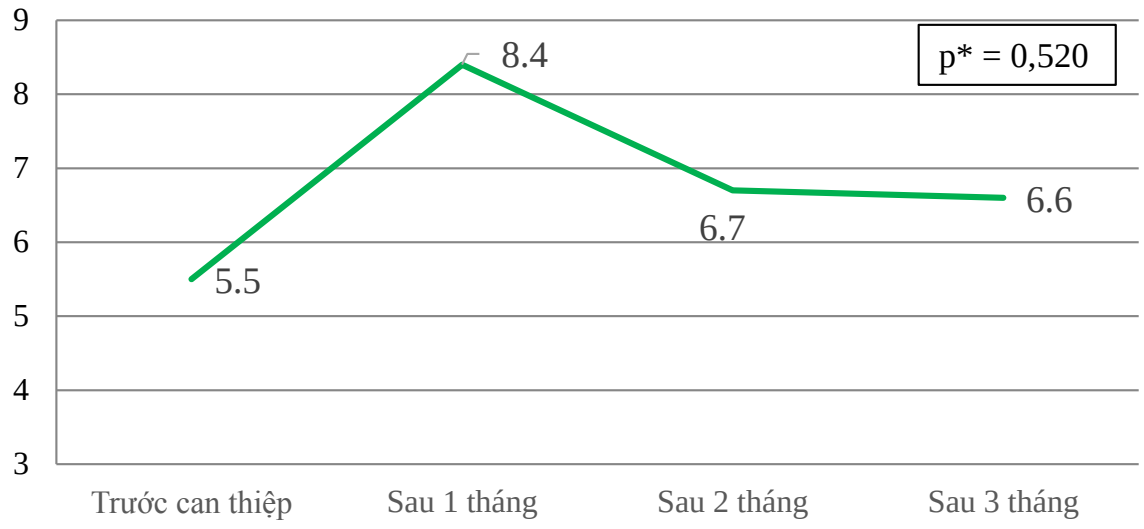
Bảng 3.21: *So sánh mức độ giảm PASI sau 1, 2, 3 tháng điều trị (n = 33)*

	Mức độ giảm PASI				p*
	Kém	Vừa	Khá	Tốt	
Thời điểm					
Sau 1 tháng	19 (57,6)	14 (42,4)	-	-	
Sau 2 tháng	4 (12,1)	15 (45,5)	13 (39,4)	1 (3,0)	**< 0,001**
Sau 3 tháng	-	8 (24,2)	11 (33,3)	14 (42,4)	

(*): Mô hình hồi quy GEE

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ giảm PASI sau 1, 2, 3 tháng điều trị, với p < 0,001. Sau 1 tháng điều trị, không có bệnh nhân đạt mức giảm PASI khá và tốt, đa số là đạt mức kém (57,6%). Sau 2 tháng, bệnh nhân đạt mức giảm PASI vừa và khá chiếm đa số với tỉ lệ lần lượt là 45,5% và 39,4%. Sau 3 tháng điều trị, tỉ lệ bệnh nhân đạt mức giảm PASI tốt chiếm tỉ lệ cao nhất với 42,4%.

3.3.3.2. Kết quả điều trị theo chỉ số đường huyết

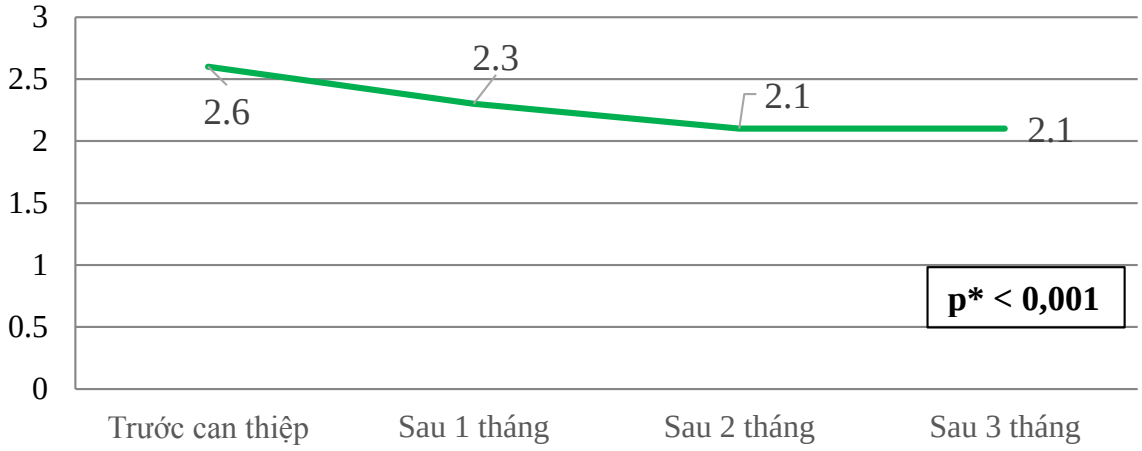


(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.18. Chỉ số đường huyết sau 1, 2, 3 tháng điều trị (n = 33)

Nhận xét: Chỉ số đường huyết sau 1 tháng tăng từ 5,5mmol/dL lên 8,4mmol/dL, sau đó giảm dần ở tháng 2 và 3 sau điều trị và sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05.

3.3.3.3. Kết quả điều trị theo chỉ số triglytricerid

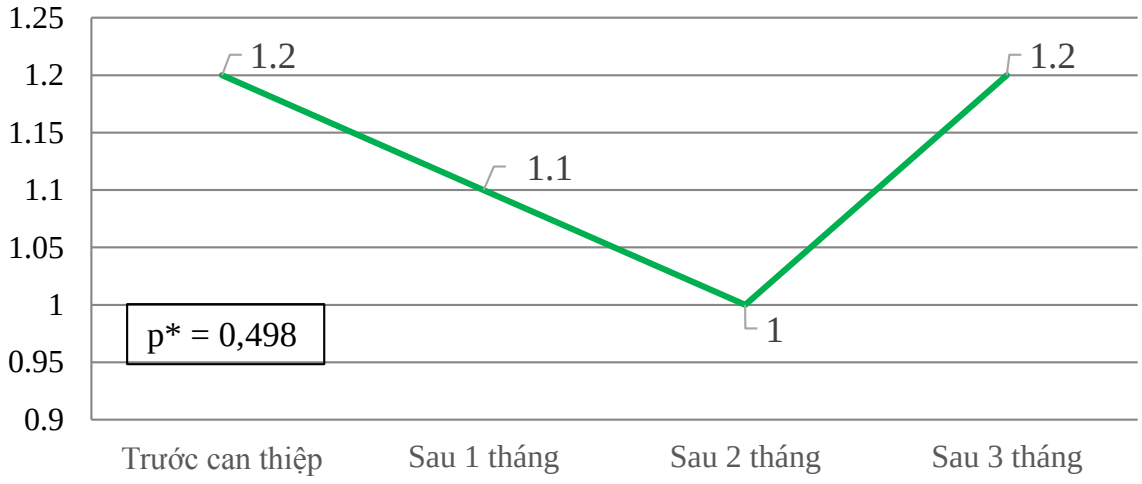


(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.19. Chỉ số triglytricerid sau 1, 2, 3 tháng điều trị (n = 33)

Nhận xét: Chỉ số triglytricerid ở nhóm điều trị MTX đơn thuần có sự giảm dần có ý nghĩa thống kê sau điều trị với p < 0,001.

3.3.3.4. Kết quả điều trị theo chỉ số HDL-cholesterol

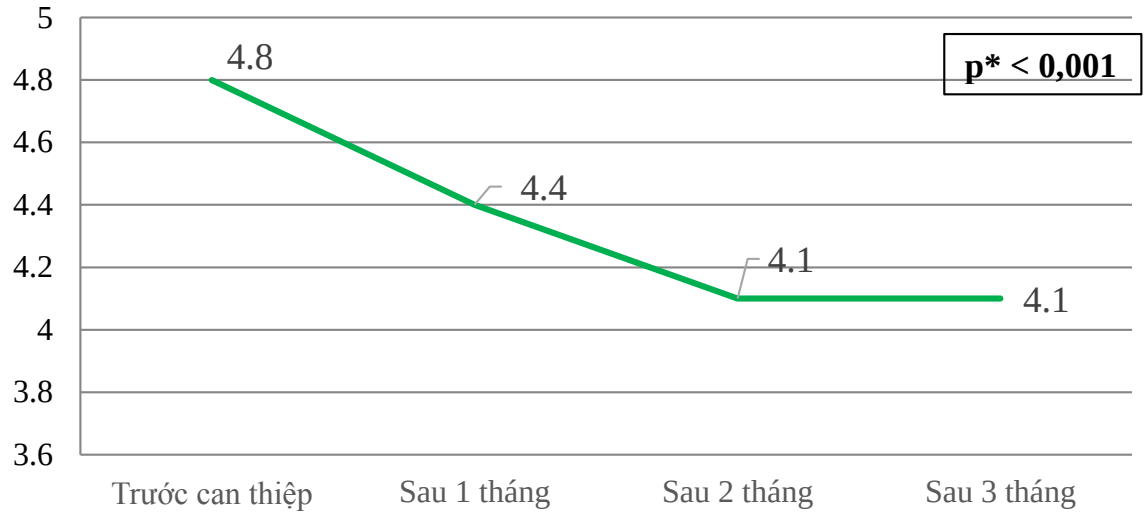


(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.20. Chỉ số HDL-cholesterol sau 1, 2, 3 tháng điều trị (n = 33)

Nhận xét: Chỉ số HDL-cholesterol giảm dần sau 1 – 2 tháng điều trị, nhưng đến tháng thứ 3 lại tăng lên bằng trước khi điều trị và sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05.

3.3.3.5. Kết quả theo chỉ số Cholesterol toàn phần



(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.21. Chỉ số cholesterol toàn phần sau 1, 2, 3 tháng điều trị (n = 33)

Nhận xét: Cholesterol toàn phần ở nhóm điều trị MTX đơn thuần có sự giảm dần có ý nghĩa thống kê sau khi điều trị với p < 0,001.

3.3.3.6. Tác dụng không mong muốn

- Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng:

Bảng 3.22: *Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng (n = 33)*

Triệu chứng	n	%
Chán ăn, buồn nôn	2	6,1
Mệt mỏi	2	6,1
Mày đay	0	0,0

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn gặp phải là chán ăn, buồn nôn và mệt mỏi đều 6,1%.

- Tác dụng không mong muốn qua xét nghiệm:

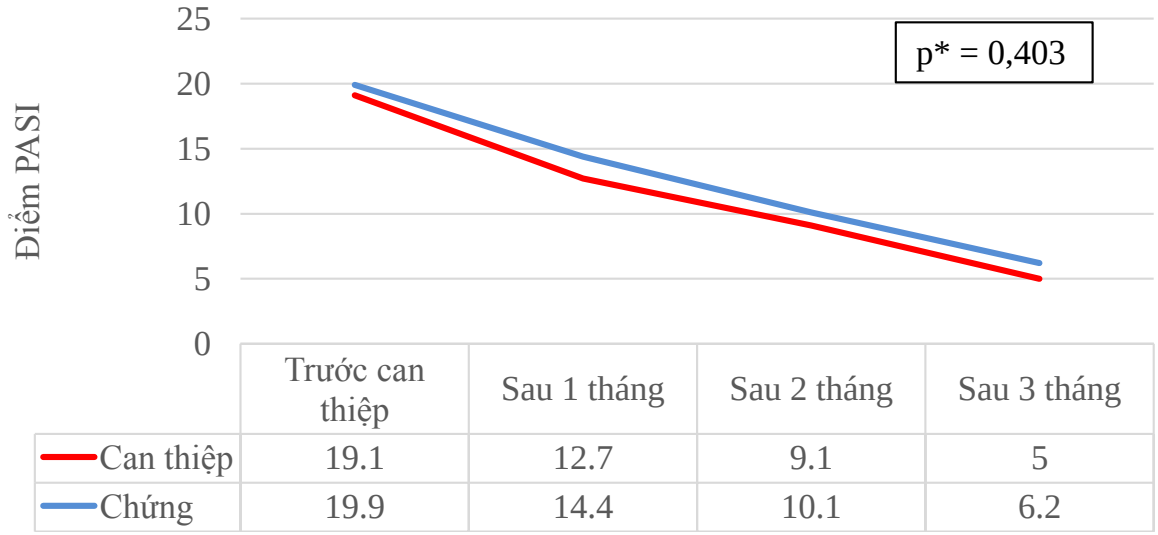
Bảng 3.23: *Tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm (n = 33)*

	Trước điều trị TB (ĐLC)	Sau điều trị TB (ĐLC)	p
Hồng cầu	4,8 (0,6)	4,8 (0,4)	1,000
Bạch cầu	9,4 (2,5)	8,5 (2,0)	0,111
Tiểu cầu	250,8 (65,2)	241,9 (60,5)	0,567
Hemoglobin	13,7 (1,6)	13,6 (1,5)	0,794
Hematocrit	42,2 (4,2)	42,6 (3,4)	0,672
SGOT	34,5 (23,8)	31,4 (15,0)	0,529
SGPT	35,7 (29,0)	34,6 (15,8)	0,849

Nhận xét: Các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng về huyết học và men gan ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng MTX đơn thuần trước và sau can thiệp không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

3.3.4. So sánh kết quả của 2 nhóm

3.3.4.1. So sánh kết quả điều trị của 2 nhóm theo PASI

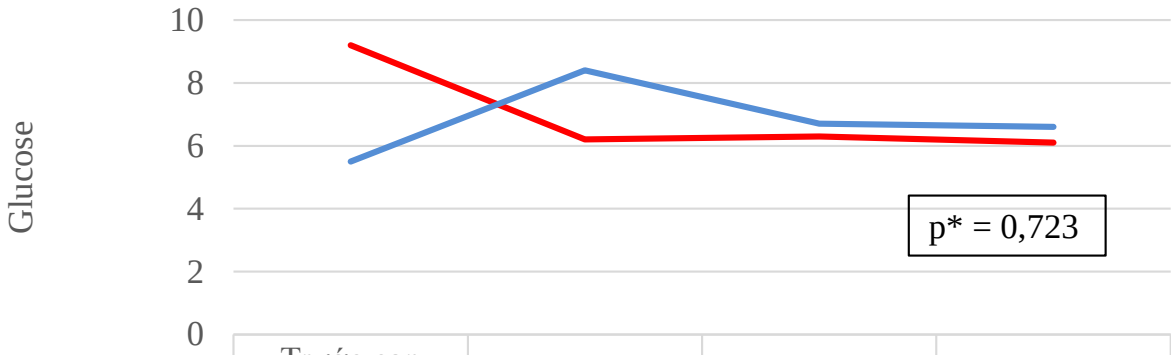


(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.22. So sánh kết quả điều trị của 2 nhóm theo PASI

Nhận xét: Kết quả tại biểu đồ 3.22 cho thấy sau quá trình điều trị, PASI ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng đều giảm và sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05.

3.3.4.2. So sánh kết quả điều trị của 2 nhóm theo chỉ số đường huyết



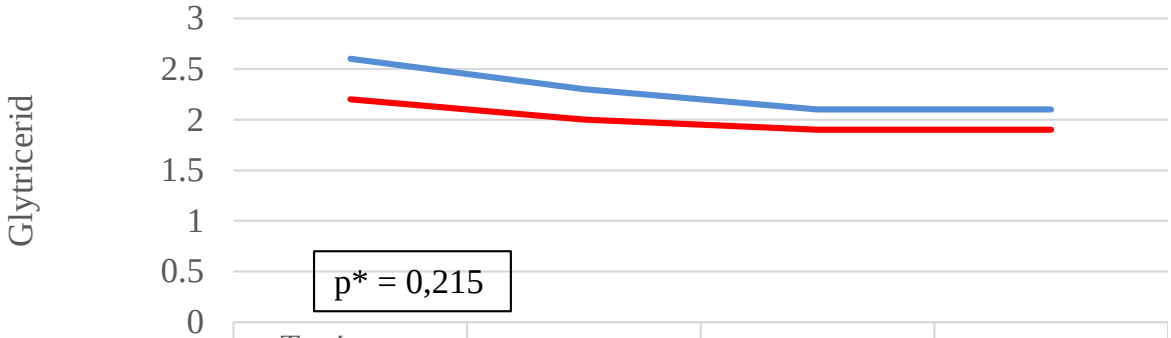
	Trước can thiệp	Sau 1 tháng	Sau 2 tháng	Sau 3 tháng
Can thiệp	9.2	6.2	6.3	6.1
Chứng	5.5	8.4	6.7	6.6

(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.23. So sánh kết quả thay đổi chỉ số đường huyết của 2 nhóm

Nhận xét: Sau 3 tháng điều trị,chỉ số đường máu của nhóm nghiên cứu giảm rõ rệt từ 9,2 còn 6,1 với p < 0,01 (biểu đồ 3.13). Nhóm đối chứng đường máu trước điều trị là 5,5 và sau điều trị là 6,6, sự thay đổi không có ý nghiã thống kê với p > 0,05 (bảng 3.18). Sau quá trình điều trị, sự thay đổi chỉ số đường huyết của 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

3.3.4.3. So sánh kết quả điều trị của 2 nhóm theo chỉ số triglytricerid



	Trước can thiệp	Sau 1 tháng	Sau 2 tháng	Sau 3 tháng
Can thiệp	2.2	2	1.9	1.9
Chứng	2.6	2.3	2.1	2.1

(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.24. So sánh chỉ số triglytricerid của 2 nhóm sau 1, 2, 3 tháng điều trị

Nhận xét: Sau quá trình điều trị, chỉ số triglytricerid của 2 nhóm đều giảm có ý nghĩa thống kê. So sánh kết quả của 2 nhóm cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05.

3.3.4.4. So sánh kết quả điều trị của 2 nhóm theo chỉ số HDL-cholesterol

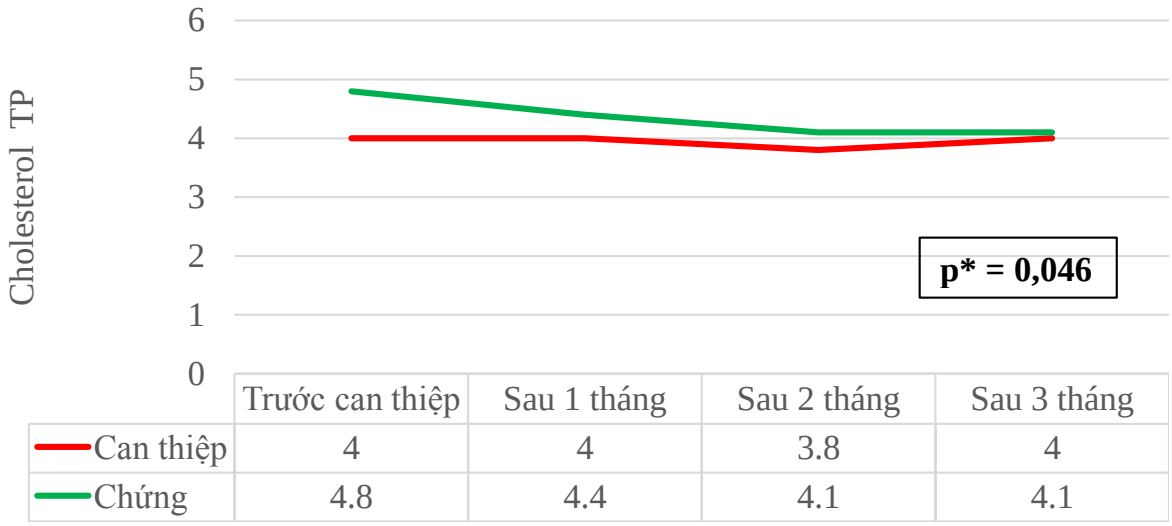
	Trước can thiệp	Sau 1 tháng	Sau 2 tháng	Sau 3 tháng
Can thiệp	1.1	1.2	1.1	1.2
Chứng	1.2	1.1	1	1.2

(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.25. So sánh chỉ số HDL-cholesterol của 2 nhóm sau 1, 2, 3 tháng điều trị

Nhận xét: Sau quá trình điều trị, nghiên cứu chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về việc thay đổi chỉ số HDL-cholesterol của 2 nhóm với p > 0,05.

3.3.4.5. So sánh kết quả điều trị của 2 nhóm theo chỉ số cholesterol TP



	Trước can thiệp	Sau 1 tháng	Sau 2 tháng	Sau 3 tháng
Can thiệp	4	4	3.8	4
Chứng	4.8	4.4	4.1	4.1

(*): Mô hình hồi quy GEE

Biểu đồ 3.26. So sánh chỉ số Cholesterol TP của 2 nhóm sau 1, 2, 3 tháng điều trị

Nhận xét: Sau quá trình điều trị, nghiên cứu tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về việc thay đổi chỉ số Cholesterol TP ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng, với p < 0,05. Trong đó, nhóm đối chứng có chỉ số Cholesterol TP giảm trong khi nhóm can thiệp thì chỉ số này hầu như không thay đổi.

3.3.4.6. So sánh tác dụng không mong muốn của 2 nhóm

- Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng:

Bảng 3.24: *So sánh tác dụng không mong muốn trên lâm sàng của 2 nhóm*

Triệu chứng	NNC	NĐC	P
Chán ăn, buồn nôn	3	2	
Mệt mỏi	2	2	> 0,05
Mày day	4	0	

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng của 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05.

- Tác dụng không mong muốn qua xét nghiệm:

Bảng 3.25: *Các trường hợp bất thường về các chỉ số xét nghiệm huyết học nhóm nghiên cứu (MTX+MET) (n = 33)*

	Trước điều trị n (%)	**1 tháng n (%)**	**2 tháng n (%)**	**3 tháng n (%)**
Hemoglobin (12 – 16g/dL)*				
Nhỏ hơn 2g/dL	0	0	0	0
Số lượng BC (5 – 10 x 10^9/L)*				
Nhỏ hơn 5 x 10^9/L	0	0	0	0
Nhỏ hơn 3 x 10^9/L	0	0	0	0
Số lượng HC (4 – 6,13M/µL)*				
Nhỏ hơn 4M/µL	0	4 (12,1)	4 (12,1)	3 (9,1)
Số lượng TC (140 – 440 x 103/L)*				
Nhỏ hơn 140 x 10^3/L	0	0	0	0
Nhỏ hơn 100 x 10^3/L	0	0	0	0

Nhận xét: Kết quả cho thấy có 3 bệnh nhân (9,1%) hồng cầu giảm < 4.

Bảng 3.26: *Các trường hợp bất thường về các chỉ số xét nghiệm huyết học của nhóm đối chứng (MTX đơn thuần) (n = 33)*

	Trước điều trị n (%)	**1 tháng n (%)**	**2 tháng n (%)**	**3 tháng n (%)**
Hemoglobin (12 – 16g/dL)*				
Nhỏ hơn 2g/dL	0	0	0	0
Số lượng BC (5 – 10 x 10^9/L)*				
Nhỏ hơn 5 x 10^9/L	0	0	0	0
Nhỏ hơn 3 x 10^9/L	0	0	0	0
Số lượng HC (4 – 6,13M/µL)*				
Nhỏ hơn 4M/µL	2 (6,1)	3 (9,1)	3 (9,1)	0
Số lượng TC (140 – 440 x 103/L)*				
Nhỏ hơn 140 x 10^3/L	2 (6,1)	0	0	0
Nhỏ hơn 100 x 10^3/L	0	0	0	0

Nhận xét: Kết quả các xét nghiệm huyết học đều trong giới hạn bình thường sau 3 tháng điều trị.

Bảng 3.27: *Các trường hợp bất thường về các chỉ số xét nghiệm men gan trong suốt quá trình điều trị bằng MTX+MET (n = 33)*

	Trước điều trị n (%)	**1 tháng n (%)**	**2 tháng n (%)**	**3 tháng n (%)**
SGOT (5 – 40U/L)*				
Trên 60U/L	0	1 (3,0)	1 (3,0)	1 (3,0)
SGPT (7 – 40U/L)*				
Từ 60 – 80U/L	1 (3,0)	0	0	0
Từ 81 – 120U/L	0	1 (3,0)	1 (3,0)	1 (3,0)
Trên 120U/L	1 (3,0)	1 (3,0)	1 (3,0)	1 (3,0)

Nhận xét: SGOT sau 3 tháng điều trị có 1 bệnh nhân (3%) có SGOT tăng trên 60 U/L và SGPT có 2 bệnh nhân tăng từ 60-120 U/L.

Bảng 3.28: *Các trường hợp bất thường về các chỉ số xét nghiệm men gan trong suốt quá trình điều trị bằng MTX (n = 33*)

	Trước điều trị n (%)	**1 tháng n (%)**	**2 tháng n (%)**	**3 tháng n (%)**
SGOT (5 – 40U/L)*				
Trên 60U/L	5 (15,2)	3 (9,1)	2 (6,1)	2 (6,1)
SGPT (7 – 40U/L)*				
Từ 60 – 80U/L	2 (6,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	1 (3,0)
Từ 81 – 120U/L	2 (6,1)	1 (3,0)	1 (3,0)	1 (3,0)
Trên 120U/L	1 (3,0)	0	0	0

Nhận xét: sau 3 tháng điều trị SGOT có 4 bệnh nhân tăng từ 60-120 U/L.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng của bệnh VNTT có hội chứng chuyển hóa

Nghiên cứu của chúng tôi có tổng cộng 66 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán vẩy nến có hội chứng chuyển hóa khi có ít nhất 3 trong 5 theo tiêu chuẩn của NCEP ATP III 2006 (sửa đổi) điều chỉnh cho người Châu Á- Thái Bình Dương. Chúng tôi chẩn đoán bệnh vẩy nến có HCCH dựa vào tiêu chuẩn này vì tiêu chuẩn này dành cho người châu Á.

4.1.1. Một số yếu tố liên quan

- Phân bố theo giới tính:

Để nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân vảy nến có hội chứng chuyển hóa, chúng tôi đã phân tích trên 66 bệnh nhân vảy nến có hội chứng chuyển hóa được thu nhận vào nghiên cứu. Về giới, các nghiên cứu khác không ghi nhận kết quả chênh lệch đáng kể giữa nam giới và nữ giới như trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong mẫu nghiên cứu này nam giới chiếm tỷ lệ 59,1% cao hơn nhiều so với nữ giới 40,9% (biểu đồ 3.1), như nghiên cứu của Reich thì nam nhiều hơn nữ và chiếm chiếm 58%, nữ chiếm 42% [43] nhưng tỷ lệ này lại không tương đồng với các kết quả của các tác giả Nguyễn Trọng Hào [3],hay tác giả Akhyani M [44]. Theo Fitzpatrick, tỷ lệ nam và nữ bệnh vảy nến ngang nhau [45]. Tuy nhiên, theo y văn tỷ lệ nam và nữ trong bệnh vảy nến là ngang nhau [23], điều này cũng giống với nghiên cứu của một số tác giả [3], [46].

Tỉ lệ nam nhiều hơn nữ trong nghiên cứu chúng tôi có thể là do lối sống của nam giới tại Việt Nam vẫn còn tồn tại những thói quen không tốt như hút thuốc lá và uống rượu bia, là yếu tố khởi phát và làm bệnh vảy nến nặng hơn [30], [35]. Tuy nhiên, tỉ lệ này có thể không đại diện cho tỉ lệ phân bố giới tính

bệnh nhân vảy nến trong cộng đồng. Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi không tương đồng so với một số nghiên cứu của các tác giả khác có lẽ do tỷ lệ nam/nữ chỉ phản ánh tỷ lệ trong nhóm nghiên cứu, chưa đại diện cho dân số, hơn nữa tại Việt Nam chưa có nghiên cứu dịch tễ nào để đánh giá dịch tễ về tỷ lệ giới ở bệnh nhân vảy nến có hội chứng chuyển hóa. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ nam > nữ có thể vì lối sống của nam giới tại Việt Nam tồn tại những thói quen không tốt như hút thuốc lá và uống rượu bia là yếu tố khởi phát và làm bệnh vảy nến nặng hơn.

- Phân bố theo nhóm tuổi:

Khi phân chia theo độ tuổi bệnh nhân bệnh vảy nến có hội chứng chuyển hóa trong nghiên cứu cho thấy tuổi từ 40 – 59 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (54,5%) sau đó là ≥ 60 tuổi (khoảng 30%) phù hợp với nghiên cứu của Ruiz và cộng sự có tuổi trung bình 52,9 ± 19,9 tuổi [47]. Điều này cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân vảy nến trong những nghiên cứu nói trên vào khoảng ≤ 40, nằm trong độ tuổi lao động chính của xã hội. Như vậy bệnh vảy nến không chỉ tác động trực tiếp lên bản thân bệnh nhân và gia đình mà còn ảnh hưởng đến nền kinh tế xã hội (Biểu đồ 3.2). Trên cơ địa di truyền, bệnh có thể khởi phát bất kỳ lúc nào.

- Phân bố theo nghề nghiệp:

Kết quả nghiên cứu cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nghề nghiệp của bệnh nhân với diện tích vùng da bệnh – BSA. Các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu phân bố theo nhiều nhóm nghề nghiệp khác nhau, từ lao động chân tay đến lao động trí óc, trong đó lao động chân tay chiếm tỷ lệ cao nhất (chiếm 51,5%), còn lại là nội trợ, nghỉ hưu, thất nghiệp với 31,8% và lao động trí óc chỉ có 16,7% (Biểu đồ 3.3).

Như vậy những bệnh nhân lao động trí óc và nội trợ có nguy cơ mắc bệnh vảy nến với diện tích vùng da bệnh cao hơn những bệnh nhân thuộc nhóm nghề

nghiệp khác. Có thể lí giải điều này do việc lao động chân tay tạo môi trường cho các yếu tố khởi phát bệnh như: mồ hôi, thời tiết, điều kiện vệ sinh da. Trong những nghiên cứu tương tự, các tác giả thường không bàn luận đến nghề nghiệp của bệnh nhân. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, thầy thuốc cần lưu ý đến nghề nghiệp cũng như ảnh hưởng qua lại giữa bệnh tật và công việc của bệnh nhân vảy nến nhằm đưa ra những tư vấn thích hợp, giúp việc điều trị hiệu quả hơn.

- Phân bố theo học vấn:

Trình độ học vấn là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến sự hiểu biết về bệnh tật cũng như tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Người bệnh cần biết về bệnh của mình như các yếu tố khởi phát, làm nặng bệnh cũng như cách phát hiện sớm biến chứng và thậm chí phải biết về những loại thuốc điều trị với hiệu quả và tác dụng phụ có thể xảy ra. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân vảy nến có hội chứng chuyển hóa học hết cấp 2 chiếm tỉ lệ cao nhất với 37,9%, sau đó lần lượt là hết cấp 3, hết cấp 1 và đại học trở lên với tỉ lệ lần lượt là 24,2%, 22,7% và 15,2%. tương đương kết quả của Trương Thị Mộng Thường (36%) [48] (Biểu đồ 3.4).

Trình độ học vấn cao thuận lợi cho việc tư vấn và giáo dục sức khỏe về bệnh vảy nến. Điều này cho thấy với bệnh nhân vảy nến với trình độ dân trí thấp, không có chế độ ăn hay nếp sinh hoạt phù hợp dễ mắc hội chứng chuyển hóa.

- Một số yếu tố nguy cơ:

+ *Tiền sử gia đình:* Tiền sử bệnh vảy nến trong gia đình bệnh nhân ghi nhận: 15,2% số bệnh nhân có mẹ mắc bệnh vảy nến, chiếm tỷ lệ cao nhất trong các trường hợp bệnh nhân có người thân mắc bệnh vảy nến, theo y văn ghi nhận có mối liên quan giữa gen di truyền và bệnh vảy nến [49]. Trong các nghiên cứu khác cũng ghi nhận, tiền sử gia đình bị vảy nến chiếm tỷ lệ từ 35-90% bệnh vảy

nến. Nhiều nghiên cứu cho thấy người sinh đôi đồng hợp tử có nguy cơ bị vảy nến cao gấp 2-3 lần người bình thường [13], [50]. Vấn đề di truyền trong bệnh vảy nến được xác định có sự liên quan với HLA (quan trọng nhất là HLA-CW6 và DR4) [47], có tiền sử gia đình, típ vảy nến (típ 1 có di truyền, típ 2 không di truyền mà do đột biến gen trong cuộc sống).... Tuổi khởi phát và tiền sử gia đình mắc bệnh vảy nến rất có ích trong việc đánh giá sự tiến triển của bệnh. Nếu khởi phát bệnh sớm và tiền sử gia đình có người mắc bệnh thì tiên lượng bệnh vảy nến sẽ tiến triển nặng và thường hay tái phát [51]. Vì vậy, cần khám tầm soát vảy nến cho các gia đình có người bị vảy nến vì đây là các đối tượng có nguy cơ cao mắc bệnh vảy nến cũng như khi mắc bệnh thì thường có mức độ nặng.

+ *Hút thuốc lá:* Nghiên cứu của chúng tôi cũng đánh giá thói quen hút thuốc lá. Tỉ lệ bệnh nhân có hút thuốc lá (hàng ngày hoặc thỉnh thoảng) là 31,8%, trong đó chỉ có 33,3% bệnh nhân hiện tại đã bỏ hút thuốc. Tỉ lệ bệnh nhân có uống rượu bia là 28,8% và tỉ lệ bệnh nhân có hoạt động thể lực > 1 lần/tuần là 37,9% (bảng 3.1).

Katarina Wolk cho rằng hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ làm tăng thêm 70% sự khởi phát đợt cấp của bệnh vẩy nến. Tuy nhiên hút thuốc lá không liên quan đến mức độ nặng của bệnh vẩy nến [52]. Tỉ lệ này của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Tất Thắng, tỷ lệ bệnh nhân vảy nến hút thuốc lá chiếm tỷ lệ 39,62% và thuốc lá là yếu tố nguy cơ làm tiến triển bệnh vảy nến [53]. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả được tiến hành trên bệnh nhân vảy nến thể thông thường. Hút thuốc trên 20 điếu/ngày làm tăng nguy cơ vảy nến nặng gấp 2 lần [54]. Theo Trương Lê Anh Tuấn cho thấy tỷ lệ hút thuốc lá là 21%, uống rượu bia là 9% thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi [55]. Cho đến hiện tại, vẫn chưa xác định rõ các yếu tố lối sống ảnh hưởng đến sự phát triển của bệnh hoặc do hậu quả tâm lý của bệnh tật gây ảnh hưởng đến lối sống. Một phân tích

hệ thống gần đây của 28 nghiên cứu về tỷ lệ bệnh vảy nến (146.934 bệnh nhân) cho thấy mối liên hệ giữa bệnh vảy nến và tình trạng hút thuốc lá hiện tại hoặc trước đây. Hơn nữa, các nghiên cứu này đều cho rằng hút thuốc là một yếu tố nguy cơ độc lập cho sự phát triển của bệnh vảy nến [56]. Bằng chứng gần đây đã chỉ ra rằng khói thuốc lá làm tăng tỷ lệ tế bào Th17 tuần hoàn trong máu ngoại vi của bệnh nhân bị bệnh vảy nến so với những người không hút thuốc [57].

Một trong những nghiên cứu lớn nhất khảo sát mối liên quan giữa hút thuốc lá và béo phì với vảy nến là Nurses' Health Study II. Nghiên cứu này tiến hành trên 78.000 y tá ở Hoa Kỳ cho thấy có mối liên hệ theo mức độ hút thuốc lá và béo phì với nguy cơ bị bệnh vảy nến. So với những bệnh nhân chưa bao giờ hút thuốc lá, nguy cơ tương đối mắc vảy nến là 1,78 lần cho người đang hút thuốc lá, và 1,37 lần cho người trước đây từng hút ($p < 0,05$).

+ *Uống rượu bia:* Tỉ lệ bệnh nhân có uống rượu bia là 28,8% và tỉ lệ bệnh nhân có hoạt động thể lực > 1 lần/tuần là 37,9% (bảng 3.1).

Theo Đặng Văn Em ghi nhận uống rượu có tương quan nhiều nhất đến sự tái vượng bệnh vảy nến là 71% (đỏ da, ngứa tăng và sau đó là vảy và cộm chỉ sau thời gian ngắn 3 - 4 giờ [20]). Rượu được cho rằng có tương quan đến vảy nến, làm nặng bệnh vảy nến đang có sẵn, nhưng không gây ra bệnh. Uống rượu nhiều và liên tục làm cho vảy nến nặng hơn, lan rộng hơn, hiện tượng viêm nhiều hơn, rối loạn tâm lý, tổn thương tế bào gan, bệnh tim mạch, suy kiệt. Ngoài ra, rượu còn góp phần làm bệnh kháng với điều trị, giảm sự dung nạp với thuốc điều trị [11]. Tâm lý đau khổ do bệnh làm tỷ lệ bệnh nhân uống rượu quá mức được báo cáo lên đến 30%. Uống rượu quá mức có thể dẫn đến một loạt các biến chứng tim mạch, bao gồm cả bệnh cơ tim, rung tâm nhĩ, đột tử và đột quỵ, xuất huyết [58].

Một phân tích hệ thống các nghiên cứu bệnh - chứng cho thấy tỷ số chênh mắc vảy nến giữa người uống rượu bia so với người không uống

rượu bia là 1,531 (p = 0,002), nghĩa là việc uống ruợu bia làm tăng nguy cơ bệnh vảy nến. Đồng thời, người nghiện rượu nặng có khuynh hướng có thương tổn viêm và lan rộng hơn. Một số cơ chế giải thích tại sao rượu có thể gây vảy nến: đó là sự điều hòa tăng các cytokine tiền viêm ở những tế bào khác nhau, sự tăng sinh và hoạt hóa tế bào lympho, tăng sinh tế bào sừng cũng Tuy nhiên việc so sánh cũng chỉ mang tính tương đối vì định nghĩa biến số "hút thuốc là" và "uống rượu bia" khác nhau giữa các nghiên cứu. Việc uống rượu bia và hút thuốc là cũng là nhưng yếu tố nguy cơ của hội chứng chuyển hóa và các bệnh lý tim mạch.

+*Tập luyện thể lực:* Việc tập luyện thể lực khoảng 30 phút mỗi ngày sẽ giúp bệnh nhân duy trì được sức khỏe, hỗ trợ kiểm soát cân nặng, vòng bụng và lipid máu. Để giữ tinh thân thoải mái, hoạt động thể lực bằng cách tập thể dục hay thể hình một cách đều đặn khoảng 30 phút mỗi ngày giúp duy trì sức khỏe, có lợi cho bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính nói chung và vảy nến nói riêng. Ngoài ra, thông qua những hoạt động này, bệnh nhân sẽ cảm thấy giảm stress, vui vẻ, yêu đời, và làm cho việc kiểm soát vảy nến trở nên thuận lợi hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm bệnh nhân hoạt động thể lực không đều chiếm tỷ lệ cao nhất với 48,48% thấp hơn nghiên cứu của Trương Thị Mộng Thường là 63,5% [59]. Trong khi đó nhóm hoạt động thể lực đều đặn > 1 lần/tuần chiếm 37,88% cao hơn tỷ lệ bệnh nhân vảy nến "có tập thể dục" trong nghiên cứu của Trương Lê Anh Tuấn là 25% [55]. Tỉ lệ bệnh nhân có uống rượu bia là 28,8% và tỉ lệ bệnh nhân có hoạt động thể lực > 1 lần/tuần là 37,9% (bảng 3.1).

+ *Stress tâm lý:* Stress được chứng minh là yếu tố quan trọng gây khởi phát, tái phát hay làm vảy nến trở nặng. Người ta ghi nhận rằng ở những bệnh nhân bị stress có những đáp ứng bất thường về thần kinh nội tiết, từ đó khiến bệnh trở nặng [60]. Nhiều nghiên cứu trên người lớn nhận thấy khởi phát bệnh do stress chiếm 38-88% trong khi ở trẻ em, nhiễm trùng thường gặp hơn (38,6%) [61]. Kết quả nghiên cứu cho thấy stress là yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất gây ra khởi phát bệnh hoặc làm bệnh lý trầm trọng hơn với 63,64%. Stress cũng là hệ quả của vảy nến bùng phát. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy các phương pháp điều trị như thư giãn, thôi miên, liệu pháp kiểm soát stress bằng hành vi và nhận thức đã chứng minh có hiệu quả.

+ *Nhiễm khuẩn khu trú:* Các tác giả đã khẳng định trong sinh bệnh học bệnh vảy nến, yếu tố nhiễm khuẩn là một yếu tố rất được quan tâm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 27,27% bệnh nhân bị vảy nến trở nặng hoặc tái phát sau một đợt nhiễm trùng cấp như viêm họng, viêmtai giữa hay nhiễm trùng da… Nếu sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử để xác định kháng nguyên của các tác nhân nhiễm trùng, tỉ lệ này có thể sẽ còn cao hơn vì nhiều trường hợp nhiễm trùng không triệu chứng. Tỷ lệ này tương đồng với kết quả của nghiên cứu của Đặng Văn Em năm 1995 trên 106 bệnh nhân vảy nến thì có 29,25% có nhiễm khuẩn [20].

+ *Các chấn thương da:* Các chấn thương da cũng là yếu tố ảnh hưởng nhiều đến việc khởi phát hoặc làm tình trạng bệnh vảy nến trở nên trầm trọng hơn (30,3%). Các bằng chứng hiện tại đã cho thấy sự tương tác giữa yếu tố di truyền (gen) và môi trường như: thời tiết khí hậu, chấn thương, nhiễm trùng, sự căng thẳng tinh thần, thuốc và thóai quen uống rượu, thuốc lá...đóng vai trò quan trọng trong nguyên nhân sinh bệnh vảy nến. Các yếu tố nguy cơ mô trường này có thể làm khởi phát hay bùng phát bệnh.

+ *Một số thuốc:* Thuốc có thể gây khởi phát vảy nến trên những người có cơ địa di truyền hoặc không di truyền. Có khá nhiều thuốc được cho là có thể gây khởi phát, tái phát hoặc làm nặng bệnh vảy nến, nhưng bằng chứng rõ nhất là lithium, chẹn beta (beta-blockers), kháng sốt rét, kháng viêm không steroid (NSAIDs) và tetracycline. Ngoài ra, thuốc ức chế men chuyển, interferons, digoxin, clonidine, carbamazepine, valproic acid, ức chế kênh canxin, yếu tố kích thích kết cụm bạch cầu hạt, kali iodide, ampicillin, penicillin, progesterone, morphine và acetazolamide được cho là làm bùng phát vảy nến [45]. Có 28,79% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tình trạng vảy nến của mình có liên quan đến việc sử dụng thuốc, chủ yếu là thuốc chẹn β, NSAIDs và ngưng corticosteroid đột ngột. Thuốc có thể làm bùng phát vảy nến hoặc làm sang thương lan rộng ở những bệnh nhân đã bị vảy nến từ trước, thậm chí khởi phát bệnh ở những bệnh nhân không có tiền căn gia đình bị vảy nến.

Vảy nến do thuốc có khuynh hướng xảy ra lần đầu ở bệnh nhân không có tiền sử vảy nến trước đó, và thường giảm bệnh sau khi ngưng thuốc. Vảy nến nặng lên do thuốc có khuynh hướng xảy ra ở bệnh nhân có tiền sử vảy nến và bệnh vẫn diễn tiến ngay cả khi đã ngưng thuốc [62], [63]. Cơ chế thuốc tác động lên vảy nến vẫn chưa được hiểu một cách rõ ràng. Các dữ liệu nghiên cứu cho thấy vảy nến do chẹn β xảy ra do sự ức chế thụ thể β2 thượng bì dẫn đến giảm cAMP và làm tăng sinh tế bào sừng. Nhiều giả thuyết giải thích sinh bệnh học của vảy nến do lithium. Lithium ức chế inositol monophosphate, làm mất calcium nội bào và tăng sinh tế bào sừng [64]. Ngoài ra, lithium có thể làm tăng sản xuất TNF-α và IFN-γ ở tế bào sừng. Thuốc kháng sốt rét có thể làm bùng phát tình trạng vảy nến bằng cách ức chế enzyme transglutaminase và gây tăng sinh thượng bì [65]. Mối liên hệ giữa kháng sinh và vảy nến vẫn còn là vấn đề bàn cãi. Tetracycline có thể gây bùng phát vảy nến thông qua việc mất cAMP

nội bào. Tuy nhiên điều này vẫn chỉ là giả thuyết [60]. Cuối cùng, NSAIDs ức chế chuyển hóa acid arachidonic làm tích tụ leukotrienene gây khởi phát vảy nến. Dùng corticosteroid đường toàn thân cho bệnh nhân vảy nến sẽ gây chuyển từ thể nhẹ sang thể nặng. Nguy hiểm hơn cả là có thể sớm muộn gây vảy nến mủ hoặc đỏ da róc vảy toàn thân. Do vậy, hiện nay các tác giả đều thống nhất cấm dùng corticosteroid toàn thân cho tất cả các thể vảy nến [20]. Sử dụng corticoid giảm liều quá nhanh có thể dẫn đến vảy nến mủ hoặc bùng phát vảy nến mảng [29], [61]. Sử dụng corticosteroid nói chung và corticosteroid đường toàn thân nói riêng không hợp lý là một trong những vấn đề thường gặp của bệnh nhân vảy nến tại Việt Nam. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân đã sử dụng nhiều loại thuốc trước đó, từ thuốc bôi đến thuốc uống, từ tây y đến đông y…. Kết quả này phản ánh đúng thực tế về sự đa dạng trong các phương pháp điều trị mà một bệnh nhân vảy nến phải trải qua. Theo đa số các tác giả, thuốc bôi dẫn xuất vitamin D3 (calcipotriol) và corticosteroid là những lựa chọn đầu tiên trong điều trị vảy nến mảng thể nhẹ đến trung bình [9], [45]. Tuy nhiên trên thực tế, dạng kết hợp giữa 2 loại thuốc trên vẫn được bác sĩ ưa chuộng hơn nhằm phát huy tối đa hiệu quả và hạn chế tối thiểu tác dụng phụ của thuốc. Tỷ lệ sử dụng các thuốc toàn thân (methotrexate, soriatane) không cao, có thể do chưa đúng chỉ định hoặc cũng có thể do tâm lý thầy thuốc còn e ngại tác dụng phụ khi kê những loại thuốc này. Khi so sánh với calcipotriol hoặc corticoisteroid đơn độc, thuốc cho thấy hiệu quả hơn, an toàn hơn, dễ dung nạp hơn, bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt hơn. Cơ chế có lẽ là do calcipotriol đã điều hòa các chất nền ngoại bào, từ đó làm giảm tác dụng phụ gây teo da của corticosteroid trong khi vẫn giữ nguyên được tính kháng viêm [66].

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân VNTT có hội chứng chuyển hóa

- Tuổi khởi phát và thời gian mắc bệnh:

Trung bình bệnh nhân bắt đầu khởi phát bệnh ở năm 36 tuổi và thời gian trung bình mắc bệnh là khoảng 16 năm. Bệnh nhân mắc bệnh vảy nến lâu nhất là 47 năm (biểu đồ 3.5), tương đương với nghiên cứu của Ngô Minh Vinh là 37,1 ± 14,4 tuổi , bệnh nhân tuổi nhỏ nhất là 16 tuổi [82], nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương đương với nghiên cứu của Reich có tuổi trung bình khởi phát VN là 35 tuổi [31], và của Ruiz là 36,2 tuổi [75]. Như vậy, phần lớn các trường hợp tuổi khởi phát vảy nến ở da thường trước 40 tuổi 54,5%. Tỉ lệ bệnh nhân có thời gian mắc bệnh < 15 năm chiếm tỉ lệ cao nhất với 45,4%, tỉ lệ bệnh nhân có thời gian mắc từ 15 – 20 năm và > 20 năm có tỉ lệ ngang nhau (27,3%). Điều này cho thấy vảy nến là một bệnh lý mạn tính, kéo dài nhiều năm, diễn tiến bệnh phức tạp gây ảnh hưởng không nhỏ đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

- Phân bố vị trí tổn thương khởi phát:

Trước tiên chúng tôi đánh giá sự phân bố thương tổn và chú ý các vị trí tổn thương đặc biệt (da đầu, móng, vùng nếp gấp). Vảy nến có khuynh hướng đối xứng và đây là đặc điểm có ích cho chẩn đoán xác định . Tuy nhiên thương tổn 1 bên cũng có thể xảy ra [45]. Trong nghiên cứu của chúng tôi 48.5% bệnh nhân có tổn thương móng từ mức độ nhẹ (chỉ có lõm móng) cho đến mức độ nặng (tổn thương toàn bộ gây biến dạng móng). Khi tham khảo y văn, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ tổn thương móng dao động trong khoảng 10 - 55% bệnh nhân vảy nến nói chung [23]. Những vị trí đặc biệt của thương tổn vảy nến như da đầu, móng và vùng nếp gấp ảnh hưởng đáng kể đến thẩm mỹ và khó điều trị hơn thương tổn ở những vị trí thông thường [9], [23]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 48,5% bệnh nhân có thương tổn ở da đầu. Da đầu là một trong những vị trí thường gặp nhất của vảy nến lúc khởi phát và trong suốt quá trình bệnh.

Nói chung, có khoảng 50 - 80% bệnh nhân vảy nến khai nhận có thương tổn ở da đầu. Mức độ tổn thương từ rất nhẹ với vảy mịn, ít đến nặng với những mảng đóng mài dầy bao phủ khắp da đầu. Đặc trưng của vảy nến da đầu là thương tổn thường ở ranh giới giữa da đầu và vùng mặt, cổ hay sau tai. Điều này cũng đã được ghi nhận trong y văn [45]. Chúng tôi cũng ghi nhận có 56,1% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có thương tổn ở vùng nếp gấp như nách, bẹn, dưới vú…Tỷ lệ này trong y văn là 2 - 6% [45]. Sự khác biệt này là do số lượng mẫu nghiên cứu của chúng tôi quá nhỏ so với các nghiên cứu được ghi nhận trong y văn. Về mặt lâm sàng, vảy nến nếp gấp là những thương tổn trên những vùng da rất viêm, thường ít hay không tróc vảy như ở da đầu hay các mảng thương tổn trên thân mình. Vì có giới hạn khá rõ nên vảy nến nếp gấp cần được chẩn đoán phân biệt với nấm da.

- Phân bố theo mức độ bệnh:

Tỷ lệ bệnh nhân vảy nến mức độ trung bình và mức độ nặng trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 53,03% và 46,97%. Tỷ lệ này tương đồng với tỷ lệ bệnh nhân vảy nến có hội chứng chuyển hóa mức độ trung bình và mức độ nặng trong nghiên cứu của Trương Lê Anh Tuấn [80] lần lượt là 68,42% và 31,58%.

4.1.3. Mối liên quan giữa lâm sàng với yếu tố khởi động

- Mối liên quan giữa mức độ bệnh với một số yếu tố:

Nghiên cứu tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giới tính với thời gian khởi phát bệnh vảy nến. Trong đó nam giới có tỉ lệ khởi phát bệnh trước 40 tuổi gấp 2,08 lần nữ giới. Nghiên cứu cũng tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giới tính với típ bệnh vảy nến. Trong đó nam giới có tỉ lệ mắc típ 1 gấp1,73 lần nữ giới. Có thể giải thích là vì lối sống của nam giới tại Việt Nam tồn tại những thói quen không tốt như hút thuốc là và uống rượu

bia là yếu tố khởi phát và làm bệnh vảy nến nặng hơn như chúng tôi đã trình bày ở phần trên.

- Mối liên quan giữa tuổi khởi phát với một số yếu tố:

Nghiên cứu tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa hút thuốc lá và uống rượu bia với tuổi khởi phát bệnh. Trong đó những người có hút thuốc lá có tỉ lệ khởi phát bệnh trước 40 tuổi gấp 1,71 lần người không hút, và người có uống rượu bia có tỉ lệ khởi phát trước 40 tuổi gấp 2,21 lần người không uống. Nghiên cứu cũng tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa uống rượu bia với típ bệnh. Trong đó những người có uống rượu bia có tỉ lệ mắc típ 1 gấp 1,86 lần người không uống. Như chúng tôi đã trình bày, hút thuốc là và uống rượu bia đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của vảy nến nên việc bỏ thuốc lá và rượu bia cần các bác sĩ quan tâm tư vấn cho bệnh nhân.

- Mối liên quan giữa típ vảy nến với một số yếu tố:

Nghiên cứu cũng tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thời gian bệnh và típ bệnh vảy nến. Trong đó những người có thời gian mắc bệnh > 20 năm thì có tỉ lệ mắc típ 1 gấp 1,9 lần những người có thời gian mắc bệnh < 15 năm. Điều này cũng dễ giải thích bởi vì những bệnh nhân bị vảy nến có tuổi khởi phát sớm thường có yêu tố gia đình, liên quan đến đột biến gene cho nên thời gian mắc bệnh lâu hơn nhóm có tuổi khởi phát muộn.

4.2. Hội chứng chuyển hóa trên VNTT và mối liên quan với lâm sàng

Theo các nghiên cứu trước đây đã ghi nhận bệnh nhân vảy nến có nguy cơ cao mắc bệnh các bệnh lý hội chứng chuyển hóa. Mặc dù cơ chế gây bệnh chính xác chưa được tìm thấy, một số y văn cho rằng các cytokine tiền viêm như TNF-α, IL- 6 được tìm thấy trong các trường hợp mắc vảy nến được cho là góp phần vào tình trạng mắc hội chứng chuyển hóa chẳng hạn như tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và đề kháng insulin. Bên cạnh đó, bệnh vảy nến mức độ vừa

đến nặng thường liên quan đến các đặc điểm lâm sàng của các bệnh lý rối loạn chuyển hóa [4], [42].

Cho đến nay, các đường dẫn cơ bản chính xác mối liên quan của hội chứng chuyển hóa đến bệnh vảy nến rất phức tạp. Tuy vậy, tìm hiểu cơ chế liên quan giữa hai bệnh này có tầm quan trọng lâm sàng, bởi vì nó có thể đưa ra các khuyến nghị về các phương pháp điều trị mới mang lại hiệu quả tích cực. Bệnh vảy nến và hội chứng chuyển hóa chia sẻ mối liên quan đặc trưng bởi tình trạng viêm và cơ chế trung gian cytokine. Cả hai chia sẻ các đặc điểm di truyền, lâm sàng và sinh lý bệnh. Các cơ chế liên kết giữa bệnh vảy nến và hội chứng chuyển hóa là đa yếu tố (liên quan đến cả di truyền và các yếu tố khác) và thường trùng lặp với những bất thường về chuyển hóa, thường xuyên cùng tồn tại ở bệnh nhân vảy nến. Cụ thể, thay đổi phiên mã trong gen có ý nghĩa sinh học cho bệnh vảy nến và rối loạn chuyển hóa, bao gồm cả Renin, độc tế bào, kháng nguyên T-lymphocyte 4 (CTLA4) và Toll thụ thể 3 (TLR3) đã được xác định.

Bác sĩ da liễu đóng vai trò then chốt trong việc xác định sớm, đánh giá và điều trị cho cá nhân mắc các bệnh lý hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân vảy nến. Một số phương pháp điều trị được sử dụng trong điều trị hội chứng chuyển hóa có thể ảnh hưởng bệnh vảy nến và ngược lại. Trong điều trị bệnh nhân vảy nến cần tích cực theo dõi các chỉ số cận lâm sàng liên quan đến hội chứng chuyển hóa. Đặc biệt cần tiến hành thêm các nghiên cứu chuyên sâu để khai thác cơ chế bệnh sinh và mối liên quan giữa vảy nến và hội chứng chuyển hóa.

4.2.1. Hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân vảy nến

Trong nhóm bệnh nhân vảy nến có HCCH, tỉ lệ bị béo phì bụng chiếm tỉ lệ cao nhất với 93,9%, sau đó là tăng huyết áp với 86,4%. Tỉ lệ bị giảm HDL-cholesterol là thấp nhất với 33,3%. Trong nhóm bệnh nhân vảy nến có HCCH, chiếm tỉ lệ cao nhất là có 3 yếu tố nguy cơ với 57,6% và ít nhất là có 5 yếu tố

nguy cơ với 7,6%. Dựa vào PASI, các chuyên gia lâm sàng Da liễu có thể đánh giá mức độ nặng của bệnh vảy nến [45]. Bệnh vảy nến không nên được coi là một bệnh lý về da đơn giản mà đúng hơn nên được coi là một bệnh viêm toàn thân kết hợp với một số bệnh đi kèm như bệnh lý tim mạch và tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch [61]. Nghiên cứu của Joel M. và cộng sự tiến hành tại Hoa Kỳ năm 2012 đã ghi nhận: tỷ lệ cao hơn của hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân có bệnh vảy nến [45]. Các mối liên quan giữa bệnh vảy nến mức độ nặng và tỷ lệ cao của các thành phần hội chứng chuyển hóa gần đây đã được chứng minh. Các hội chứng chuyển hóa này có những ý nghĩa lâm sàng quan trọng cho việc quản lý toàn diện của bệnh vảy nến: Bệnh nhân bị bệnh vảy nến nên được thường xuyên sàng lọc hội chứng chuyển hóa và điều trị phù hợp để quản lý rủi ro về bệnh tim do rối loạn chuyển hóa, trong khi bác sĩ cần theo dõi tác dụng tiềm năng về hiệu quả điều trị và an toàn ở những bệnh nhân với bệnh tật kèm bệnh vảy nến và hội chứng chuyển hóa. Nghiên cứu sâu hơn sẽ là cần thiết để thiết lập các định hướng của các hội chứng này và để khám phá tác động của việc điều trị về các loại bệnh tật đi kèm [24].

4.2.2. Mối liên quan giữa hội chứng chuyển hóa và các đặc điểm lâm sàng

- Mối liên quan giữa béo phì bụng với một số yếu tố:

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tuổi khởi phát và típ bệnh với đặc điểm béo phì bụng ở bệnh nhân vảy nến. Trong đó những người khởi phát trước 40 tuổi có tỉ lệ bị béo bụng bằng 0,89 lần những người khởi phát sau 40 tuổi và những người mắc típ 1 thì có tỉ lệ béo bụng bằng 0,9 lần những người típ 2. Vòng eo ở nam, người châu Á ≥ 90cm và ở nữ, người châu Á ≥ 80cm theo tiêu chuẩn của NCEP ATP III là một trong những yếu tố nguy cơ gây ra hội chứng chuyển hóa [31]. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.12 cho thấy tỷ lệ tăng vòng eo ở bệnh nhân vảy nến và nhóm chứng lần lượt là 39,39% và 25,76%. Tuy nhiên, nghiên cứu không tìm thấy sự khác biệt về tăng vòng eo giữa nhóm

bệnh nhân bị vảy nến và nhóm bệnh nhân không bị vảy nến. Kết quả này có sự khác biệt nhiều so với nghiên cứu của Al-Mutairi (béo phì bụng ở nhóm vảy nến là 47,7% và ở nhóm chứng là 19%) cũng như kết quả của Gisondi P. (57,1% ở nhóm bệnh vảy nến và 47,6% ở nhóm chứng) [2], [67]. Sự khác biệt này có lẽ trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân được chọn đều có hội chứng chuyển hóa và cở mẫu không đủ lớn so với những nghiên cứu còn lại. Tuy vậy, nhiều nghiên cứu cũng đã khẳng định vảy nến dễ bị tăng vòng eo. Theo tác giả Katarina WolK và cộng sự, khi BMI tăng 1 đơn vị sẽ tăng 9% nguy cơ khởi phát vảy nến và 7% tăng chỉ số PASI. Tình trạng béo phì (BMI ≥ 30) cũng làm tăng nguy cơ bị vảy nến gấp 2 lần so với dân số chung [52].

- Mối liên quan giữa tăng Triglyceride và giảm HDL với một số yếu tố:

Nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng và yếu tố tăng glytricerid và giảm HDL ở bệnh nhân vảy nến. Kết quả này không tương đồng với kết quả nghiên cứu của Gisondi P. cho thấy tỷ lệ tăng triglyceride là 37,8% ở nhóm bệnh nhân vảy nến và 23,3% ở nhóm chứng [17]. Theo Cohen A.D, cả hai nhóm bệnh và chứng đều chiếm tỷ lệ tăng triglyceride rất cao, tuy nhiên nhóm bệnh vảy nến (88,8%) cao hơn nhóm chứng (85,1%) có ý nghĩa thống kê [68]. Nồng độ lipid huyết thanh là yếu tố dự báo mạnh mẽ về nguy cơ tim mạch. Nhiều nghiên cứu đã đề cập tỷ lệ mắc bệnh tim mạch ở bệnh nhân vảy nến nói chung và vảy nến khớp nói riêng được giải thích một phần bởi sự hiện diện của tình trạng tăng lipid máu và tăng lipoprotein A và sự hoạt hóa hệ thống miễn dịch trong bệnh vảy nến có thể dẫn đến một số biến đổi lipid của bệnh nhân [69-71]. Theo Pietrzak A và cộng sự, trong bệnh vảy nến, rối loạn chuyển hóa lipid tại chỗ như phospholipids, ceramides, acid béo tự do và cholesterol ở da dẫn đến tương tác giữa phân tử thượng bì và huyết

thanh gây nên rối loạn lipid máu, quá trình tróc vảy liên tục được cho là đóng vai trò trong rối loạn lipid máu [72].

- Mối liên quan giữa tăng huyết áp, tăng đường huyết với một số yếu tố:

Theo y văn, tăng huyết áp là bệnh kết hợp với bệnh vảy nến, chiếm tỷ lệ 11,11% [2], [61], [73], [33]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tăng huyết áp chiếm khoảng 9,09% thấp hơn nhiều so với nhóm chứng (19,7%). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này khác biệt so với kết quả của Cohen A.D (27,5% tăng huyết áp ở nhóm vảy nến và 14,4% ở nhóm chứng) nhưng lại tương đồng với kết quả của Lê Minh Phúc và Gisondi P. (40,8%) [50], [74], [25], [37]. Sở dĩ khác nhau về kết quả như vậy có lẽ là do áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán tăng huyết áp khác nhau.

Tăng đường huyết ở bệnh nhân vảy nến theo kết quả bảng 3.14 là 60,61% cao hơn nhóm chứng 27,27%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$, OR không chứa 1). Kết quả này có khác biệt so với nghiên cứu của Gisondi P. (đường máu lúc đói của nhóm bệnh nhân vảy nến chiếm tỷ lệ 19,2% và 20,9% ở nhóm chứng) và cao hơn của Love T.J. (đường máu lúc đói của nhóm bệnh nhân vảy nến chiếm tỷ lệ 30,5% và 28,5% ở nhóm chứng) [75].Theo tác giả Abrar Qureshi nghiên cứu trên 78000 phụ nữ đã ghi nhận những bệnh nhân bị vảy nến có nguy cơ bị đái tháo đường gấp 1.63 lần và nguy cơ tăng huyết áp là 1.17 lần những người khỏe mạnh.

- Mối liên quan giữa tuổi khởi phát, típ bệnh và mức độ bệnh với nhóm yếu tố nguy cơ:

Nghiên cứu chưa tìm thấy mối liên quan giữa tuổi khởi phát bệnh, típ bệnh và mức độ bệnh với số lượng yếu tố nguy cơ mắc phải ở bệnh nhân vảy nến.Y văn ghi nhận bệnh nhân vảy nến bị hội chứng chuyển hóa có thời gian mắc bệnh dài hơn so với các bệnh nhân vảy nến mà không có kèm hội chứng chuyển

hóa. Kết luận từ một số nghiên cứu vảy nến theo y văn ghi nhận có một tỷ lệ cao hơn mắc hội chứng chuyển hóa, từ đó dẫn đến những biến cố tim mạch. Vì vậy, bệnh nhân vảy nến nên thay đổi lối sống lành mạnh để kiểm soát tốt các biến cố tim mạch [23]. Tuy nhiên nghiên cứu chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa hội chứng chuyển hóa và mức độ nặng ở những bệnh nhân vảy nến. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Gelfand và cộng sự [33].

4.3. Hiệu quả điều trị vảy nến mức độ vừa và nặng có hội chứng chuyển hóa bằng Metformin kết hợp Methotrexate

4.3.1. Đặc điểm của 2 nhóm

Khi đánh giá hiệu quả điều trị vảy nến có HCCH kết hợp Metformin với Methotrexate, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 66 bệnh nhân vảy nến có HCCH chia thành 2 nhóm điều trị sao cho tương đồng về tuổi đời, tuổi bệnh và mức độ bệnh (bảng 3.21): Nhóm nghiên cứu (NNC) dùng MET + MTX: Theo nghiên cứu đoàn hệ thực hiện tại Đài Loan trong 17 năm của tác giả Yu-Jih Su cho thấy Metformin có thể được kê toa cho bệnh nhân vẩy nến tiểu đường mà không cần lo lắng về an toàn [6] và nhóm đối chứng (NĐC) dùng MTX đơn thuần.

4.3.2. Kết quả điều trị của nhóm nghiên cứu

- Kết quả điều trị theo PASI:

Kết quả điều trị vảy nến có HCCH kết hợp Metformin với Methotrexate tại bảng 3.18 cho thấy sự thay đổi chỉ số PASI qua các thời điểm: sau 1 tháng điều trị, sau 2 tháng điều trị và sau 3 tháng điều trị so với ban đầu. Điểm trung bình PASI giảm dần theo từng tháng (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$), điều này cho thấy có sự cải thiện tích cực, sau 3 tháng điều trị PASI giảm 75%. Hơn 50% bệnh nhân đã đạt được PASI 75. Chỉ số PASI cải thiện sau 3 tháng điều trị từ 19,1 ± 5,2 xuống còn 5,01 ± 4,07. Đặc biệt mức độ cải thiện

thay đổi %PASI ở mức "Rất tốt" chiếm 27.27%. Điều này cũng giống với kết quả trong nghiên cứu của Surjit Singh [5], [76], [77], [78]. Theo nghiên cứu này, 85,7% bệnh nhân đạy được PASI 75 sau khi điều trị bằng metformin đơn thuần còn chỉ số PASI sau 12 tuần đã giảm 3,9%.

- Kết quả điều trị theo chỉ số đường huyết, cholesterol, triglyceride, HDL-C:

Sau 3 tháng điều trị phối hợp MTX và metformin, chúng tôi nhận thấy việc phối hợp trên có làm giảm glucose máu và triglyceride máu. Metformin được sử dụng từ rất lâu để điều chỉnh đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường nên việc thuốc kiểm soát được đường huyết ở những bệnh nhân vảy nến hoàn toàn có thể giải thích được. Còn về việc thuốc làm giảm triglyceride, đã có một mô hình nghiên cứu trên chuột ghi nhận thuốc có thể giảm nồng độ triglyceride huyết tương bằng cách tăng thu nhận VLDL vào trong lớp mỡ nâu [79], [80]. Tuy nhiên thuốc không làm giảm cholesterol, tăng HDL. Kết quả này không tương đồng với nghiên cứu của tác giả Surjit Singh và cộng sự vì theo tác giả này khi sử dụng metformin để điều trị trên bệnh nhân vảy nến có rối loạn chuyển hóa đã tìm thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự thay đổi nồng độ đường huyết, cholesterol và Trygliceride (0,002; 0,001; < 0,001) [37]. Chúng tôi không tìm thấy bất kì sự khác biệt nào ở chỉ số cholesterol sau 3 tháng theo dõi. Giải thích cho sự khác biệt này có lẽ là do liều dùng của metformin. Các bệnh nhân của chúng tôi chỉ sử dụng liều metformin 500mg/ngày (do chúng tôi chưa có hướng dẫn điều trị cụ thể cũng như còn lo sợ tác dụng phụ hạ đường huyết cũng như những bất lợi trên gan và thận khi dùng chung với MTX). Còn tác giả Surjit Singh sử dụng liều metformin đơn độc là 1000 mg/ngày, gấp đôi liều của chúng tôi [81].

4.3.3. Hiệu quả điều trị của nhóm đối chứng

- Kết quả điều trị theo PASI:

Sau 3 tháng, điểm PASI của nhóm điều trị methotrexate đơn thuần có sự giảm dần có ý nghĩa thống kê từ 19,9 ở trước can thiệp chỉ còn 6,2 sau 3 tháng. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ giảm PASI ở nhóm chứng ở các thời điểm 1, 2, 3 tháng sau can thiệp. Sau 1 tháng điều trị, không có bệnh nhân đạt mức giảm PASI khá và tốt, đa số là đạt mức kém (57,6%). Sau 2 tháng, bệnh nhân đạt mức giảm PASI vừa và khá chiếm đa số với tỉ lệ lần lượt là 45,5% và 39,4%. Sau 3 tháng điều trị, tỉ lệ bệnh nhân đạt mức giảm PASI tốt chiếm tỉ lệ cao nhất với 42,4%. Như vậy ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng phác đồ Methotrexate đơn thuần không có bệnh nhân nào có mức PASI cải thiện ở mức độ tốt và rất tốt". Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điều này cho thấy, bệnh nhân vảy nến có hội chứng chuyển hóa được điều trị bằng phác đồ kết hợp Metformin và Methotrexate tỏ ra có hiệu quả tích cực hơn với chỉ điều trị bằng Methotrexate đơn thuần. Điều này có thể lí giải bởi việc Methotrexate ức chế AICAR transformylase do đó làm tăng nồng độ AICAR gây kích hoạt AMPK [82]. Metformin hoạt động thông qua kích hoạt AMPK trong con đường tín hiệu kinase 1/2 liên quan đến tín hiệu ngoại bào dẫn đến việc bắt giữ chu trình tế bào và do đó ức chế sự tăng sinh tế bào, dấu hiệu của bệnh vảy nến [79]. Kích hoạt AMPK không chỉ ức chế tổng hợp nitric oxide synthase cảm ứng, tế bào T đuôi gai, và kích hoạt monocyte/đại thực bào mà còn kích hoạt IL-10 và TGF-β, do đó phá hủy được tác dụng chống viêm của nó. Bên cạnh đó, Metformin có thể tác dụng chống viêm mạch máu trực tiếp bằng cách ức chế NF-κB thông qua phong tỏa tuyến PI3K-Akt, ức chế liều interformin ức chế interleukin (IL) -1β gây ra các cytokine tiền viêm IL6 và 8 trong cơ trơn mạch máu người các tế bào (SMCs), đại thực bào và các tế bào nội mô. Nó làm giảm kích hoạt IL-1 và sự dịch chuyển hạt nhân của yếu tố hạt

nhân Kappa B (NF-κB) trong SMCs [82]. Methotrexate chủ yếu liên kết với albumin huyết thanh và bài tiết không thay đổi trong nước tiểu. Thuốc đi vào tế bào thông qua chất mang folate giảm, nơi nó được thay đổi bằng cách bổ sung tới bảy glutamat (methotrexate polyglutamate; MTXPG1–7), xúc tác bởi enzyme folylpolyglutamate synthetase [83]. Các MTXPG (đặc biệt là các polyglutamate chuỗi dài hơn, tức là MTXPG4–7) không dễ dàng được vận chuyển ra khỏi các tế bào. Chúng làm tăng thời gian bán hủy nội bào của thuốc và tác động lên một số enzyme quan trọng, bao gồm các enzyme reductase dihydrofolate và thymidylate synthase, có liên quan đến quá trình tổng hợp pyrimidin cần thiết cho sự sao chép DNA [83]. Tác giả Saurat nghiên cứu dùng MTX khởi đầu với liều 7.5 mg/tuần trong 2 tuần, sau đó lên 10 mg/tuần trong 2 tuần, tiếp 15 mg/tuần trong 4 tuần sau đó nâng liều phụ thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân thì sau 16 tuần điều trị, chỉ 36% bệnh nhân đạt được PASI 75 [84]. Reich đã sử dụng methotrexate liều 5-25mg/tuần điều trị cho vảy nến vừa và nặng liên tục trong 24 tuần thì chỉ có 27,6% bệnh nhân theo hết liệu trình còn lại phải ngừng điều trị do các tác dụng phụ thuốc. Tệ hơn, trong nghiên cứu này chỉ 39,9% bệnh nhân đạt được PASI 75 [85]. Cả 2 nghiên cứu trên đều ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân đạt PASI 75 thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi. Như vậy việc phối hợp thêm Metformin trên những bệnh nhân vảy nến có hội chứng chuyển hóa cùng với Methotrexate góp phần làm tăng hiệu quả cải thiện tình trạng vảy nến của bệnh nhân.

- Kết quả điều trị theo chỉ số đường máu, cholesterol, triglyceride, HDL-C:

Một số tác giả nghiên cứu về rối loại lipid máu trong bệnh vảy nến và các kết quả có khác nhau theo tác giả ở các vùng, chủng tộc khác nhau và có cho thấy mối liên quan khá rõ giữa bệnh vảy nến và bất thường chuyển hóa lipid.

Các bệnh nhân vảy nến có rối loạn lipid gồm tăng cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-c, giảm HDL-c và giảm khả năng oxy hóa [31].

Cimsit và cộng sự-1998, đã nghiên cứu 28 bệnh vảy nến (PASI = 16,5 ± 4,4) so sánh với 20 bệnh nhân đói chứng cho thấy bệnh nhân vảy nến có tăng cholesterol TP, tryglycerid, LDL-c và giảm HDL-c.

Orem và cộng sự 1999, đã nghiên cứu 33 bệnh nhân vảy nến so sánh với 30 nhóm chứng cho thấy tăng cholesterol, triglyceride và giảm HDL-c, còn LDL-c không thay đổi. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận sau 3 tháng điều trị, chỉ số cholesterol và triglyceride giảm có ý nghĩa thống kê, còn các chỉ số HDL, LDL không có sự thay đổi. Riêng chỉ số đường huyết có tăng nhưng không có ý nghĩa thống kê. Tình trạng tăng đường huyết của bệnh nhân hoàn toàn có thể giải thích được là do tình trạng đồng mắc vảy nến làm nặng thêm bệnh đái tháo đường sẵn có, trong khi bệnh nhân lại không sử dụng metformin vốn là một thuốc đầu tay trong điều trị căn bệnh này nên đường huyết bệnh nhân sẽ khó được kiểm soát. Còn về việc giảm cholesterol và triglyceride có thể lí giải là do methotrexate đã kiểm soát được vảy nến, khống chế được các cytokine viêm, từ đó cũng góp phần điều chỉnh hội chứng chuyển hóa đồng mắc trên các bệnh nhân này. Nhiều nghiên cứu đã ghi nhân rằng methotrexate đã làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch ở những bệnh nhân bị vảy nến, cơ chế có lẽ là do làm giảm các cytokine viêm, và điều hòa nồng độ lipid máu, từ đó làm giảm thuyên tắc do các mảng xơ vữa [86].

4.3.4. So sánh hiệu quả điều trị của 2 nhóm

4.3.3.1. So sánh kết quả điều trị của 2 nhóm theo chỉ số PASI

Sau quá trình điều trị, điểm PASI ở nhóm can thiệp và nhóm chứng đều giảm, tuy nhiên giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi chưa tìm thấy bất kì nghiên cứu nào so sánh đối đầu giữa 2 phương pháp

này nên cũng không có cơ sở để bàn luận. Tuy nhiên có thể giải thích là do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ nên không tìm thấy sự khác biệt.

4.3.3.2. So sánh kết quả điều trị của 2 nhóm theo chỉ số đường huyết, cholesterol, triglyceride, HDL-C

Kết quả theo dõi chỉ số đường huyết sau 12 tuần ở hai nhóm bệnh nhân ghi nhận: đường huyết ở nhóm bệnh nhân MET+MTX được kiểm soát ổn định, trong khi đó, không có sự thay đổi đường huyết nhiều ở nhóm bệnh nhân MTX. Kết quả này vẫn hằng định sau 3 tháng theo dõi. Điều này hoàn toàn phù hợp vì metformin có hiệu quả rất tốt trong việc kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường, còn MTX thì không. Tuy nhiên, sự khác biệt về chỉ số đường huyết ở hai nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu là không có ý nghĩa thống kê, với p>0,05, có lẽ do cở mẫu của chúng tôi còn nhỏ. Không có bệnh nhân nào hạ đường huyết, từ đó khẳng định tính an toàn của metformin trong điều trị vảy nến.

Kết quả đánh giá nồng độ Cholesterol huyết thanh trên hai nhóm bệnh nhân ghi nhận: Cholesterol ở nhóm bệnh nhân điều trị MTX+MTX giảm sau 12 tuần nghiên cứu nhưng sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05. Trong khi đó, cholesterol ở nhóm bệnh nhân điều trị MTX đơn thuần thì sau 12 tuần giảm có ý nghĩa thống kê, với p < 0,001. Nhưng so sánh kết quả của 2 nhóm thì sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05. Có thể giải thích là do trước khi điều trị, nồng độ cholesterol ở nhóm bệnh nhân điều trị MET+MTX thấp hơn so với nhóm điều trị MTX đơn thuần (4,8 so với 4) nên khi giảm sẽ giảm nhiều hơn, từ đó tạo nên sự khác biệt rõ rệt giữa 2 nhóm.

Kết quả đánh giá nồng độ Triglyceride huyết thanh của cả 2 nhóm sau điều trị đều giảm có ý nghĩa thống kê, với p < p,001 (NNC) và p < 0,05 (NĐC). Nhưng so sánh tác dụng hạ trigycerid của 2 nhóm tương đương nhau với p > 0,05.

HDL-C trên hai nhóm bệnh nhân cho thấy không có sự thay đổi đáng kể trên cả hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Có thể do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn để tìm thấy sự khác biệt. Cần có những nghiên cứu chuyên sâu hơn với cở mẫu lớn hơn để nghiên cứu về vấn đề này.

4.3.3.3. So sánh tác dụng không mong muốn của 2 nhóm

- Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng của 2 nhóm:

Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng ở nhóm can thiệp chủ yếu là nổi ban, mề đay, cảm thụ với ánh sáng chiếm 12,2%, sau đó là chán ăn, nôn và buồn nôn với 9,1%. Tuy nhiên các tác dụng này chỉ là thóang qua và bệnh nhân tiếp tục được điều trị MTX + MET. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng ở nhóm chứng chủ yếu là nôn và buồn nôn, chiếm 12,2%, sau đó là mệt mỏi với 9,1%. Tuy nhiên các tác dụng này chỉ là thóang qua và bệnh nhân cũng tiếp tục được điều trị MTX. Như vậy, tác dụng không mong muốn trên lâm sàng ở 2 nhóm là không có sự khác biệt. Các tác dụng phụ này đều đã được y văn ghi nhân khi sử dụng MTX, và dường như sự kết hợp với metformin không làm giảm được các tác dụng phụ này. Có lẽ do cở mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn để tìm thấy sự khác biệt.

Theo nghiên cứu của Laura và cs điều trị 188 bệnh nhân VKVN với MTX liều 15 mg/mỗi tuần, sau 1 tuần thì có khoảng 2.6% bệnh nhân không có dung nạp với MTX phải ngưng điều trị [87], [88], theo Bulatovic và cs thì tỷ lệ không dung nạp là 6,1% và thường nhất là các biểu hiện ở dạ dày ruột [89].

Nhiễm trùng hô hấp và viêm mô tế bào không gặp trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.43), theo nghiên cứu Wollina và cs nghiên cứu điều trị VKVN bằng MTX theo dõi trên 2 năm ghi nhận được nhiễm trùng hô hấp là thường gặp [88], [90], nghiên cứu của Kalb và cs đánh giá nguy cơ nhiễm trùng trên bệnh nhân điều trị vảy nến bằng DMARD sinh học, tác giả nhận thấy rằng tỷ lệ nhiễm trùng chiếm 1,45%, thường gặp là nhiễm trùng đường hô hấp, viêm mô tế bào

ở những bệnh nhân có nguy cơ như: tiểu đường type 2, hút thuốc lá và có tiền sử mắc các bệnh nhiễm trùng. Ở bệnh nhân sử dụng adalimumab và infliximab thì có nguy cơ bị nhiễm trùng cao so với bệnh nhân không dung các DMARD không phải sinh học (có hay không có MTX). Còn nhóm thuốc sinh học khác như ustekinumab hoặc etanercept thì không có tăng nguy cơ nhiễm trùng so với khi điều trị vảy nến không sử dụng các DMARD không sinh học [91] .

Franova so sánh hiệu quả và tính dung nạp của thuốc với liều điều trị trung bình 15 mg/tuần, sau 1 năm theo dõi, tác giả nhận thấy rằng MTX có hiệu quả cao khi bắt đầu trị liệu sớm, là liều điều trị hàng tuần khoảng 15 mg cho đáp ứng với điều trị sớm, và ở tháng thứ 6 và 12 có 25,5% và 30,6% bệnh nhân có biểu hiện không dung nạp thuốc, có 3% bệnh nhân rút lui khỏi điều trị do không dung nạp thuốc, và tác giả không tìm thấy yếu tố nào để tiên đoán về hiệu quả điều trị cũng như tính không dung nạp của thuốc [92].

Do trong nghiên cứu của chúng tôi, sau khi dùng MTX, chúng tôi dùng 5 mg axit folic, có thể vì vậy chúng tôi ít có tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, và không có trường hợp nào phải ngưng điều trị vì không dung nạp với MTX, hơn nữa một số tác dụng phụ tương quan đến liều tích lũy của MTX [90], và liều tích lũy của chúng tôi còn thấp do chúng tôi chỉ theo dõi đáp ứng điều trị sau 12 tuần. Do vậy, trong khi điều trị vảy nến bằng MTX trong một thời gian dài, cần theo dõi thêm độ dung nạp của thuốc, nhằm can thiệp kịp thời để tránh bệnh nhân gián đoạn điều trị MTX ảnh hưởng đến quá trình điều trị [89].

- Tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm của 2 nhóm:

Các tác dụng phụ nghiêm trọng của MTX bao gồm nhiễm độc gan, bệnh phổi kẽ, và ức chế tủy xương. Dữ liệu không có sẵn cho tỉ lệ nhiễm độc gan trong VKVN. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu của 71 bệnh nhân bệnh VN điều trị bằng MTX, 169 mẫu sinh thiết đã được phân tích, tiểu đường tuýp 2 và béo phì là yếu tố nguy cơ lớn đối với xơ hóa tiến triển ngay cả ở liều thấp hơn

của MTX[93] . Vai trò của sinh thiết gan trong việc giám sát độc tính ở gan ở những bệnh nhân được điều trị bằng MTX đã gây nhiều tranh cãi. Một nghiên cứu của 54 bệnh nhân bị bệnh VN hay viêm khớp VN điều trị bằng MTX với thời gian trung bình 6,9 năm phát hiện ra rằng việc sử dụng sinh thiết gan có thể xác định độc tính của MTX trên gan [94]. Các tổ chức quốc gia đã công bố khuyến nghị khác nhau tương quan đến vai trò của sinh thiết gan và khuyến cáo khi dùng liều tích lũy vượt quá 1,5g methotrexate.

Hội Da liễu Hoa Kỳ (AAD) không cần sinh thiết gan tất cả bệnh nhân tiêm MTX [95]. The American College of Rheumatology (ACR) đã đề nghị sinh thiết gan trước khi điều trị duy nhất cho những bệnh nhân có tiền sử tiêu thụ rượu ở mức độ đáng kể, với men gan cao kéo dài, hoặc có tiền sử viêm gan B mãn tính hoặc viêm gan C, với sinh thiết lặp lại được chỉ định khi xét nghiệm về gan thấy bất thường [96].

Các hướng dẫn sau đã được thực hiện đặc biệt dành cho những bệnh nhân bị VĐKDT, những người có thể bị ảnh hưởng tại gan ở mức độ khác nhau khi điều trị bằng MTX liều cao hơn bệnh nhân VKVN. Hướng dẫn của Hội Thấp Khớp Hoa Kỳ đối với sinh thiết trước điều trị, thực hiện sinh thiết lặp lại thường thực hiện ở những bệnh nhân với VKVN hơn ở những bệnh có VĐKDT.

+ *Trên chỉ số huyết học:* Ở nhóm điều trị MET+MTX, sau 3 tháng điều trị có 3 bệnh nhân có số lượng hồng cầu nhỏ hơn 4M/µL, còn ở nhóm MTX đơn độc thì không có bệnh nhân nào. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê và tác dụng phụ này nhẹ, không có bệnh nhân nào phải ngưng điều trị. Tuy nhiên, việc điều trị vảy nến bằng MTX cần phải theo dõi và đánh giá hàm lượng Hemoglobin và số lượng hồng cầu do suy giảm chức năng của tủy xương để kịp thời can thiệp là điều vô cùng cần thiết.

+ *Trên men gan:* Trên cả 2 nhóm điều trị, sau 3 tháng theo dõi, có 3 bệnh nhân (9%) ở nhóm sử dụng MET+ MTX và 4 bệnh nhân (12%) ở nhóm

sử dụng MTX có tăng men, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Đây chỉ là những trường hợp đơn lẻ và không có bất kì biểu hiện nào trên lâm sàng. Men gan cũng tăng không quá cao để phải ngưng thuốc (tiêu chuẩn ngưng thuốc thử nghiệm là men gan phải tăng trên 3 lần giới hạn trên bình thường) Điều này có thể lí giải là do liều tích lũy MTX cuả chúng tôi còn thấp và thời gian điều trị còn ngắn nên chưa ảnh hưởng đến men gan. Trong một nghiên cứu của Laura và cs trên 188 bệnh nhân điều trị MTX với liều 15 mg mỗi tuần sau 3 tháng, có 10,6% bệnh nhân có bất thường ở gan và có 2,1% bệnh nhân phải ngưng điều trị với MTX [87]. Theo một nghiên cứu khác của Kragaelle và cs, tỷ lệ tăng men SGPT là 13%, trong năm đầu [97]. Như vậy, tác dụng tăng men gan SGPT trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ này thấp hơn, điều này cũng phù hợp vì nghiên cứu của chúng tôi theo dõi điều trị trong vòng 3 tháng, vì vậy có thể tác dụng phụ của thuốc tăng theo thời gian điều trị. Như vậy, điều trị vảy nến mảng bằng MTX phải thường xuyên theo dõi chức năng gan để phát hiện những trường hợp bất thường để kịp thời can thiệp, mặc dù đây không phải là tác dụng phụ thường gặp nhưng một số trường hợp trầm trọng buộc phải ngưng điều trị. Tác giả Hartmut Glossmann và cộng sự đã đưa ra kết luận: Metformin là một liệu pháp điều trị phối hợp khoa học, kết quả được minh chứng bằng hiệu quả điều trị ở bệnh nhân nam bị béo phì và đồng mắc bệnh vẩy nến và hội chứng chuyển hóa khi phối hợp điều trị bằng methotrexate. Các nhà nghiên cứu đã thu thập luận cứ để ủng hộ giả thuyết rằng có thể có tác dụng chống viêm phụ của metformin cho các bệnh nhân được điều trị kết hợp methotrexate, có thể được thử nghiệm lâm sàng trong một tương lai gần, mở ra tiền đề cho việc thí điểm thử nghiệm lâm sàng. Hơn thế nữa, metformin làm giảm độc tính với gan của methotrexate ở động vật thí nghiệm. Quan sát này một mình, đưa lên như một dẫn chứng, có thể kích thích các nhà

lâm sàng kiểm tra hồi cứu nếu metformin về kiểm nghiệm dấu hiệu cải thiện cho tổn thương gan sau điều trị bằng methotrexate [82].

Điều này cho thấy chúng ta cũng không thể phủ nhận rằng metformin vẫn đóng một vai trò rất quan trọng trong việc bảo vệ gan trước những tác động có hại của MTX. Do không có biểu hiện lâm sàng nên chúng tôi vẫn theo dõi và tiếp tục điều trị.

Như vậy, tác dụng bất lợi của điều trị bệnh vảy nến mức độ vừa và nặng bằng MTX chiếm một tỷ lệ đáng kể, nhưng không cần ngưng điều trị, vì nghiên cứu của chúng tôi chỉ đánh giá hiệu quả điều trị sau 12 tuần, do vậy khi điều trị MTX trong thời gian kéo dài cần theo dõi các phản ứng bất lợi của MTX để can thiệp kịp thời [98]. Ediz Dalkilic và cs cho thấy tỷ lệ ngưng điều trị là 26,8% thời gian trung bình là 8,1 tháng [99], trong một nghiên cứu của tác giả Franova và cs sau 12 tháng điều trị VKVN bằng MTX thì có 5 bệnh nhân buộc phải ngưng điều trị (chiếm 9%), trong đó, có 3 trường hợp bị tác dụng bất lợi mức độ trầm trọng và 2 trường hợp bệnh nhân không dung nạp với thuốc [92].

Methotrexate hiện là một phương pháp điều trị hiệu quả được sử dụng rộng rãi trong viêm khớp dạng thấp, bệnh vảy nến, bệnh bạch cầu và một số rối loạn tự miễn dịch trong hơn 40 năm. Ngày nay, nó cũng được sử dụng cho sarcoidosis, bệnh viêm ruột, viêm mạch và hen. Với việc sử dụng rộng rãi MTX, độc tính của nó trên gan cần phải được chú ý. Sự oxy hóa đã nổi lên như một nhân tố chủ chốt trong sinh bệnh học của nhiễm độc gan do MTX gây ra. Tiến trình oxy và nitơ phản ứng tăng, cùng với việc bảo vệ chống oxy hóa giảm, thúc đẩy sự phát triển và tiến triển của độc tính cho tế bào gan.

Theo các nghiên cứu Metformin có tác dụng kiểm soát biểu hiện quá mức HO-1 và ức chế sự hoạt hóa JNK nhờ đó giúp bảo vệ chống lại quá trình apoptosis gây stress oxy hóa trong tế bào gan nguyên phát và làm giảm sự hình thành các gốc tự do, được chứng minh bởi sự giảm nồng độ SOD, MDA và

tăng nồng độ GSH là các chỉ số đo lường mức độ oxy hóa [67], [80]. Trong một số nghiên cứu, ảnh hưởng của Metformin đối với stress oxy hóa đã được đánh giá và thu thập dữ liệu, tuy nhiên kết quả còn nhiều tranh cãi. Người ta chứng minh rằng Metformin làm giảm stress oxy hóa trong khi các nghiên cứu khác cho thấy nó làm tăng stress oxy hóa [13], [14]. Trong công trình nghiên cứu riêng biệt khác, nồng độ trong huyết thanh của tình trạng chống oxy hóa và MDA không thay đổi đáng kể với điều trị metformin. Theo một thử nghiệm lâm sàng tiến hành trên động vật [100] ghi nhận những thay đổi mô bệnh học của nhóm được điều trị bằng metformin cho thấy sự cải thiện đáng kể về cấu trúc gan. Mặc dù, những thay đổi hoại tử vẫn còn nhưng mức độ nghiêm trọng của tác dụng phụ đã giảm đáng kể. Điều này dẫn đến suy đoán rằng metformin có cơ chế hepatoprotection chống nhiễm độc gan do MTX gây ra. Các đặc tính chống oxy hóa, antiapoptotic, và tác dụng chống viêm của metformin có lẽ là yếu tố góp phần vào việc bảo vệ gan này. Theo tác giả Yu-Jil Lu nghiên cứu về tính an toàn của metformin trong 17 năm ở những bệnh nhân vảy nến bị đái tháo đường đã ghi nhận rằng giữa nhóm có và không dùng metformin không có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong, vảy nến nặng, nhập viện vì vảy nến hay bất kì nguyên nhân gì. Dù sử dụng metformin với liều 1000 mg/ngày cũng không làm vảy nền bùng phát hay nhập viện [6].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 66 bệnh nhân vảy nến thông thường có HCCH, chúng tôi rút ra được một số kết luận sau:

1. Yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng của bệnh VNTT có HCCH

1.1. Một số yếu tố liên quan

- Nam gặp 59,1% nhiều hơn nữ 40,9%.

- Lao động chân tay chiếm 51,5%, còn lại là nội trợ, nghỉ hưu, thất nghiệp với 31,8% và lao động trí óc chỉ có 16,7%.

- Trình độ học vấn: học hết cấp 2 chiếm tỉ lệ cao nhất 37,9% và thấp nhất là đại học 15,2%.

- Tiền sử gia đình chiếm 15,2%, hút thuốc lá là 31,8%, uống rượu bia là 28,8% và có hoạt động thể lực > 1 lần/tuần là 37,9%.

1.2. Một số đặc điểm lâm sàng

- Tuổi khởi phát bệnh trung bình là 36 tuổi. Trước 40 tuổi là 54,5%, sau 40 tuổi 45,5%.

- Thời gian mắc bệnh < 15 năm chiếm tỉ lệ cao nhất với 45,4%.

- Vị trí khởi phát vảy nến ở chi dưới 57,6%, nếp gấp và mặt với 56,1%.

- Vảy nến ở mức trung bình là 53% và ở mức nặng là 47%.

1.3. Mối liên quan giữa lâm sàng với các yếu tố liên quan

- Nam giới có tỉ lệ khởi phát bệnh trước 40 tuổi gấp 2,08 lần nữ giới và nam giới có tỉ lệ mắc típ 1 gấp 1,73 lần nữ giới.

- Hút thuốc lá có tỉ lệ khởi phát bệnh trước 40 tuổi gấp 1,71 lần người không hút.

- Uống rượu bia có tỉ lệ khởi phát trước 40 tuổi gấp 2,21 lần người không uống và có tỉ lệ mắc vảy nến típ 1 gấp 1,86 lần người không uống.

- Người có thời gian mắc bệnh > 20 năm thì có tỉ lệ mắc vảy nến típ 1 gấp 1,9 lần những người có thời gian mắc bệnh < 15 năm.

2. Hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân VNTT và mối liên quan với lâm sàng

2.1. Hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân vảy nến

- Tỉ lệ bị béo phì bụng chiếm tỉ lệ cao nhất với 93,9%.
- Tăng huyết áp với 86,4%.
- Giảm HDL-cholesterol là thấp nhất với 33,3%.
- Nhóm có 3 yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao nhất 57,6% và ít nhất là có 5 yếu tố nguy cơ với 7,6%.

2.2. Mối liên quan giữa HCCH và các đặc điểm lâm sàng

Có mối liên quan giữa béo phì bụng với tuổi khởi phát và típ vảy nến. Khởi phát vảy nến sau 40 tuổi có tỉ lệ bị béo bụng trước 40 tuổi và những người mắc típ 2 thì tỉ lệ béo bụng cao hơn típ 1.

3. Hiệu quả điều trị bệnh vảy nến mức độ trung bình và nặng có HCCH bằng methotrexate kết hợp metformin

- Nhóm uống methotrexate kết hợp metformin sau 3 tháng kết quả tốt 51,6%, khá 24,2%, vừa 24,2% và PASI giảm 73,82% (19,1- 5) và tương đương với kết quả nhóm dùng methotrexate đơn thuần: tốt 42,5%, khá 33,3%, vừa 24,2% và PASI giảm 68,84% (19,9-6,2).
- Kết quả của 2 nhóm điều trị đều làm giảm trigycerid. Nhóm uống methotrexate kết hợp metformin làm giame rõ rệt glucose máu (từ 92 còn 6,1) và tác dụng trên HDL-C, cholesterol của 2 nhóm tương đương nhau.
- Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng của 2 nhóm gặp chán ăn, buồn nôn và giảm dần, không phải ngừng thuốc. Xét nghiệm chức năng gan, thận ddeuf trong giới hạn bình thường.

KIẾN NGHỊ

Kết hợp phác đồ Metformin và Methotrexate mang lại những hiệu quả cải thiện tích cực trên bệnh nhân vẩy nến có hội chứng chuyển hóa. Nên được tiếp tục nghiên cứu và sử dụng rộng rãi cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. D. M. Sommer, Jenisch S., Suchan M., Christophers E., Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res. 2006;298(7):321-8.

2. P. Gisondi, Fostini A. C., Fossa I., Girolomoni G., Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. Clinics in dermatology. 2018;36(1):21-8.

3. Nguyễn Trọng Hào. Nghiên cứu rối loạn lipid máu ở bệnh nhân vảy nến và hiệu quả điều trị hỗ trợ của simvastatin trên bệnh vảy nến thông thường [Luận án tiến sĩ]: Trường Đại học Y Hà Nội; 2016.

4. W.Xu Ba, Y. Yin, G. Yang, J. Wang, R. Chi, S. Wang, Y. Li, C. Metformin inhibits pro-inflammatory responses via targeting nuclear factor-kappaB in HaCaT cells. Cell biochemistry and function. 2019;37(1):4-10.

5. S. Singh, Bhansali A. Randomized Placebo Control Study of Metformin in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome (Systemic Treatment Cohort). Indian journal of endocrinology and metabolism. 2017;21(4):581-7.

6. Y. J. Su, Chen T. H., Hsu C. Y., Chiu W. T., Lin Y. S., Chi C. C. Safety of Metformin in Psoriasis Patients With Diabetes Mellitus: A 17-Year Population-Based Real-World Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(8):3279-86.

7. Ivan Grozdev, Korman Neil, Tsankov Nikolai. Psoriasis as a systemic disease. Clinics in Dermatology. 2014;32(3):343-50.

8. R. S. Paschoal, Silva D. A., Cardili R. N., Souza C. D. S. Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk in psoriasis patients: a cross-sectional study. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93(2):222-8.

9. Julie V. Schaffer Jean L. Bolognia, Cerroni Lorenzo. Psoriasis. In: Van de Kerkhof PCM NF, editor. Dermatology. China: Elsevier; 2018. p. 138 - 60.

10. X. Y. Gui, Yu X. L., Jin H. Z., Zuo Y. G., Wu C. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese psoriasis patients: A hospital-based cross-sectional study. Journal of diabetes investigation. 2018;9(1):39-43.

11. L. Barrea, Muscogiuri G., Di Somma C., Annunziata G., Megna M., Falco A., et al. Coffee consumption, metabolic syndrome and clinical severity of psoriasis: good or bad stuff? Archives of toxicology. 2018;92(5):1831-45.

12. N. Al Mutairi, Alrqobah D., Haji Hussain N. Prevalence of metabolic syndrome in children with moderate to severe psoriasis treated with TNF inhibitors in comparison to conventional agents. Dermatologic therapy. 2018;31(1).

13. E. Adisen, Uzun S., Erduran F., Gurer M. A. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93(2):205-11.

14. T. S. Wang, Tsai T. F. Managing Scalp Psoriasis: An Evidence-Based Review. American journal of clinical dermatology. 2017;18(1):17-43.

15. M. Sobhan, Farshchian M. Associations between body mass index and severity of psoriasis. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2017;10:493-8.

16. M. A. Radtke, Schafer I., Glaeske G., Jacobi A., Augustin M. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(1):151-7.

17. Y. K. Sharma, Prakash N., Gupta A. Prevalence of metabolic syndrome as per the NCEP and IDF definitions vis-a-vis severity and duration of psoriasis in a semi-urban Maharashtrian population: A case control study. Diabetes & metabolic syndrome. 2016;10(2 Suppl 1):S72-6.

18. Bacler J.N.W.N Griffiths C.E.M. Psoriasi, Rook's Textbook of Dermatology, Setephen Breathmach Tony Butns, Neil Cox, Christoper Griffiths. Singapore W-B, editor2010.

19. Frank O. Nestle, Kaplan Daniel H., Barker Jonathan. Psoriasis. New England Journal of Medicine. 2009;361(5):496-509.

20. Đặng Văn Em. Sinh bệnh học và chiến lược điều trị bệnh vảy nến. Nhà xuất bản Y học. 2013.

21. Nguyễn Trọng Hào. Nghiên cứu rối loạn lipid máu ở bệnh nhân vảy nến và hiệu quả điều trị hỗ trợ của simvastatin trên bệnh vảy nến thông thường: Đại học Y Hà Nội; 2016.

22. Từ Tuyết Tâm. Tỷ lệ kháng nguyên phù hợp tổ chức 9HLA-cw06) trên bệnh nhân vẩy nến mảng tại Bệnh Viện Da Liễu Thành Phố Hồ Chí Minh [Luận văn Chuyên khoa II]: Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh; 2014.

23. Elder JT Gudjonsson JE. Psoriasis. In Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed: Mc Graw Hill; 2012.

24. Trần Hậu Khang, Nguyễn Trọng Hào. Nghiên cứu rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vảy nến Y học thực hành. 2013;886(11):31-4.

25. Võ Quang Đỉnh. Khảo sát yếu tố thuận lợi, lâm sàng và một số khác biệt lâm sàng giữa khởi phát sớm & muộn ở bệnh nhân vảy nến nội trú Y học thực hành. 2010;1(696):41-7.

26. William S. Bush, Moore Jason H. Chapter 11: Genome-wide association studies. PLoS computational biology. 2012;8(12):e1002822-e.

27. Kimball AB Garshick MK. Psoriasis and the life cycle of persistent life effects. Dermatol Clin. 2015;33:25-39.

28. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340:115-26.

29. L. Mallbris, Ritchlin Ct Fau - Stahle Mona, Stahle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. (1523-3774 (Print)).

30. A. I. Liakou, Zouboulis C. C. Links and risks associated with psoriasis and metabolic syndrome. Psoriasis (Auckl). 2015;5:125-8.

31. ATP III guidelines at-a-glance quick desk reference. [Bethesda, Md. :: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2001.

32. R. Sales, Torres T. Psoriasis and metabolic syndrome. Acta dermatovenerologica Croatica : ADC. 2014;22(3):169-74.

33. J. M. Gelfand, Neimann A. L., Shin D. B., Wang X., Margolis D. J., Troxel A. B. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006;296(14):1735-41.

34. Hội Da liễu Việt Nam. Hướng dẫn chăm sóc và điều trị bệnh vảy nến. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2017.

35. Chun-Ying Wu, Shieh Jeng-Jer, Shen Jui-Lung, Liu Yi-Ya, Chang Yun-Ting, Chen Yi-Ju. Association between antidiabetic drugs and psoriasis risk in diabetic patients: Results from a nationwide nested case-control study in Taiwan.Journal of the American Academy of Dermatology.2015;72(1):123-30.

36. H. Glossmann, Reider N. A marriage of two "Methusalem" drugs for the treatment of psoriasis?: Arguments for a pilot trial with metformin as add-on for methotrexate. Dermato-endocrinology. 2013;5(2):252-63.

37. W. Ip, Kirchhof M. G. Glycemic Control in the Treatment of Psoriasis. (1421-9832 (Electronic)).

38. S. Singh, Bhansali A. Randomized placebo control study of insulin sensitizers (Metformin and Pioglitazone) in psoriasis patients with metabolic syndrome (Topical Treatment Cohort). BMC dermatology. 2016;16(1):12.

39. R. M. El-Gharabawy, Ahmed A. S., Al-Najjar A. H. Mechanism of action and effect of immune-modulating agents in the treatment of psoriasis. (1950-6007 (Electronic)).

40. D. Badr, Kurban M Fau - Abbas O., Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. (1468-3083 (Electronic)).

41. Phạm Văn Hiển. Bệnh vảy nến. Hà Nội: Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam; 2009.

42. Nguyễn Tất Thắng. Nghiên cứu điều trị bệnh vảy nến chưa biến chứng bằng kẽm và DDS: Đại học Y Dược TP.HCM; 2003.

43. K. Reich, Kruger K., Mossner R., Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. Br J Dermatol. 2009;160(5):1040-7.

44. Ehsani AH Akhyani M, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21:1330-2.

45. Johann E. Gudjonsson, Elder James T. Psoriasis. In: Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell, Wolff K, Editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8 ed. USA: Mc Graw Hill; 2012. p. 197.

46. Nguyễn Tất Thắng. Nghiên cứu điều trị bệnh vảy nến chưa biến chứng bằng kẽm và DDS: Đại học Y Dược TP.HCM; 2003.o89

47. Omar Lupi Danilo Garcia Ruiz. HLA-B27 frequency in a group of patients with psoriatic arthritis An Bras Dermatol 2012;87(6):847-50.

48. Trương Lê Anh Tuấn; Lê Ngọc Diệp. Mối liên quan giữa bệnh vẩy nến và hội chứng chuyển hóa. Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2012:7.

49. Shin DB Neimann AL, Wang X et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis.: J Am Acad Dermatol; 2006.

50. Lê Minh Phúc (2010), Luận văn, - Tốt nghiệp Nội trú Chuyên ngành Da liễu. "Nồng độ lipid máu trên bệnh nhân vảy nến tại Bệnh viện Da liễu thành phố Hồ Chí Minh": Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh,; 2010.

51. P. Gisondi, Girolomoni G., Sampogna F., Tabolli S., Abeni D. Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalised for psoriasis. European journal of dermatology : EJD. 2005;15(4):279-83.

52. Lotus Mallbris Katarina Wolk, Per Larsson, Andreas Rosenblad, Eva Vingård, Mona Ståhle. Excessive Body Weight and Smoking Associates with a High Risk of Onset of Plaque Psoriasis. Acta Derm Venereol 89. 2009;89: 492–497.

53. Nguyễn Tất Thắng. Nghiên cứu điều trị vảy nến chưa biến chứng bằng kẽm và DDS [Luận án tiến sĩ y học chuyên ngành nội khoa]: Đại học y dược Thành phố Hồ Chí Minh; 2003.

54. A.R. Setty, Curhan G., Choi H.K. . Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. Am J Med. 2007:953-9.

55. Trương Lê Anh Tuấn. Mối liên quan giữa bệnh vẩy nến và hội chứng chuyển hóa. Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2012:7.

56. Harskamp C. T. Armstrong A. W., Dhillon J. S. . Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. Bristish Journal Dermatol. 2014;170

304-14.

57. Saito C. Torii K., Furuhashi T. . Tobacco smoke is related to Th17 generation with clinical implications for psoriasis patients. Expert Dermatol. 2011;20:371-3.

58. Miedema M. D. Matsumoto C., Ofman P. et al. . An expanding knowledge of the mechanisms and effects of alcohol consumption on cardiovascular disease. Journal Cardiopulm Rehabil Prev. 2014;34(3):159-71.

59. Lê Ngọc Diệp, Trương Thị Mộng Thường. Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân vảy nến đến điều trị tại bệnh viện Da Liễu TP.HCM từ 01/9/2010 đến 30/4/2011. Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2012:9.

60. C. Rivero E Fau - Rodriguez Huerta, Luis A. Garcia Rodriguez, L. A. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. (1538-3652 (Electronic)).

61. L. Mallbris, Akre O Fau - Granath Fredrik, Granath F Fau - Yin Li, Yin L Fau - Lindelof Bernt, Lindelof B Fau - Ekbom Anders, Ekbom A Fau - Stahle-Backdahl Mona, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. (0393-2990 (Print)).

62. K. H. Basavaraj, Ashok Nm Fau - Rashmi Ramesh, Rashmi R Fau - Praveen Thaggikuppe Krishnamurthy, Praveen T. K. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. (1365-4632 (Electronic)).

63. Grace K. Kim, Del Rosso James Q. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. The Journal of clinical and aesthetic dermatology. 2010;3(1):32-8.

64. M. O'Brien, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. (1545-9616 (Print)).

65. L. Fry, Baker B. S. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. (0738-081X (Print)).

66. N. U. Patel, Felix K., Reimer D., Feldman S. R. Calcipotriene/betamethasone dipropionate for the treatment of psoriasis vulgaris: an evidence-based review. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2017;10:385-91.

67. P. Jensen, Skov L. Psoriasis and Obesity. Dermatology. 2016;232(6):633-9.

68. A. D. Cohen, Sherf M., Vidavsky L., Vardy D. A., Shapiro J., Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. Dermatology. 2008;216(2):152-5.

69. S. Lakshmi, Nath A. K., Udayashankar C. Metabolic syndrome in patients with psoriasis: A comparative study. Indian dermatology online journal. 2014;5(2):132-7.

70. S. Madanagobalane, Sandhya V., Anandan S., Seshadri K. G. Circulating adiponectin levels in Indian patients with psoriasis and its relation to metabolic syndrome. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2014;18(2):191-6.

71. S. Madanagobalane, Anandan S. Prevalence of metabolic syndrome in South Indian patients with psoriasis vulgaris and the relation between disease severity and metabolic syndrome: a hospital-based case-control study. Indian journal of dermatology. 2012;57(5):353-7.

72. A. Pietrzak, Grywalska E., Walankiewicz M., Lotti T., Rolinski J., Myslinski W., et al. Psoriasis and metabolic syndrome in children: current data. Clinical and experimental dermatology. 2017;42(2):131-6.

73. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middleaged, urban, native Swedes. Dermatologica. 1986;172:298-304.

74. Paolo Gisondi, Del Giglio Micol, Girolomoni Giampiero. Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis. International journal of molecular sciences. 2017;18(11):2427.

75. T. J. Love, Qureshi A. A., Karlson E. W., Gelfand J. M., Choi H. K. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National

Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. Archives of dermatology. 2011;147(4):419-24.

76. S. Singh, Dogra S., Shafiq N., Bhansali A., Malhotra S. Prevalence of Metabolic Syndrome in Psoriasis and Levels of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-alpha in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome: Indian Tertiary Care Hospital Study. International journal of applied & basic medical research. 2017;7(3):169-75.

77. S. Singh, Young P., Armstrong A. W. Relationship between psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review. Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia. 2016;151(6):663-77.

78. S. Singh, Young P., Armstrong A. W. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. PloS one. 2017;12(7):e0181039.

79. Ma W Li W, Zhong H, Liu W, Sun Q. Metformin inhibits proliferation of human keratinocytes through a mechanism associated with activation of the MAPK signaling pathway. Exp Ther Med. 2014;7:389-92.

80. Metformin lowers plasma triglycerides by promoting VLDL-triglyceride clearance by brown adipose tissue in mice.

81. Chen T. H Su Y.J, Hsu C. Y , Chiu W. T, Lin Y. S, & Chi C. C. Safety of Metformin in Psoriasis PatientsWith Diabetes Mellitus: A 17-Year Population-Based Real-World Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab 2019;104(8):3279–86.

82. Reider N Glossmann H. A marriage of two “Methusalem” drugs for the treatment of psoriasis? Arguments for a pilot trial with metformin as add-on for methotrexate. Dermatoendocrinol. 2013;5:252-63.

83. O'Brien T Shen S, Yap LM, Prince HM, McCormack CJ. The use of methotrexate in dermatology: a review. Australas J Dermatol. 2012;53(1):1-18.

84. J. H. Saurat, Stingl G., Dubertret L., Papp K., Langley R. G., Ortonne J. P., et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol. 2008;158(3):558-66.

85. K. Reich, Langley R. G., Papp K. A., Ortonne J. P., Unnebrink K., Kaul M., et al. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. N Engl J Med. 2011;365(17):1586-96.

86. Arduino A. Mangoni, Zinellu Angelo, Sotgia Salvatore, Carru Ciriaco, Erre Gian Luca. Methotrexate and Cardiovascular Protection: Current Evidence and Future Directions. Clinical Medicine Insights: Therapeutics. 2017;9:1179559X17741289.

87. L. C. Coates, Helliwell P. S. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. J Rheumatol. 2016;43(2):356-61.

88. C.C. and S.H. Philip Laura. Methotrexate efficacy in the Tight Control in Psoriatic arthritis (TICOPA) study. Journal Rheumatol. 2016;43:356-61.

89. M.B. Ćalasan, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Arthritis Research & Therapy. 2013;15: 217-22

90. U. Wollina, K. Stander, and U. Barta. Toxicity of methotrexate treatment in psoriasis and psoriatic arthritis--short- and long-term toxicity in 104 patients. Clinical Rheumatol. 2001; 20:406-10.

91. R.E. Kalb, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). JAMA Dermatol. 2015;.15:961-9.

92. J. Fráňová, et al. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. Pediatric Rheumatology. 2016.

93. M. Ivo Jajie', M. Andrija Kastelan, and M. Albin Brnobie',. HLA Antigens in Psoriatic Arthritis and Psoriasis. Arch Dermaton. 1977;113:1724-5.

94. P. and J.T. Elder Rahman. Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA 2010 Annual Meeting. Journal Rheumatol. 2012;39(2):431-3.

95. D.D. and V.T. Farewell Gladman. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. Multivariate relative risk model. Arthritis Rheum. 1995; 38(6):845-50.

96. Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology. 2015

97. K. Kragballe, Zachariae E., Zachariae H. Methotrexate in psoriatic arthritis: a retrospective study. Acta dermato-venereologica. 1983;63(2):165-7.

98. E. Elena, et al., . Indispensable or intolerable? Methotrexate in patientswith rheumatoid and psoriatic arthritis: a retrospective review of discontinuation rates from a large UK cohort. Clinical Rheumatol. 2014; 33: 609-14.

99. E. Dalkilic, et al.,. The time course of gastric methotrexate intolerance in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Mod Rheumatol. 2013; 23: 525-8.

100. Fadhil G. Al-Amran Najah R. Hadi, and Asma Swadi. Metformin ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity. Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics. 2012;3(3):248-53.

PHỤ LỤC 1: BẢNG THU THẬP SỐ LIỆU

STT: …….

A. THÔNG TIN CHUNG:

C1. Số hồ sơ:

C2. Họ tên:

C3. Năm sinh:

C4. Điện thoại :

C5. Nghề nghiệp:

C6. Giới tính: Nam ☐ Nữ ☐

C7. Trình độ học vấn: Mù chữ ☐ Cấp I ☐ Cấp II ☐

Cấp III ☐ Đại học/cao đẳng ☐

C8. Hoạt động thể lực: Không đều ☐ 1 lần/tuần ☐

> 1 lần/tuần ☐

C9. Hút thuốc lá: Không bao giờ ☐ Thỉnh thoảng ☐

Trước đây ☐ Hàng ngày ☐

C10. . Uống rượu, bia: Không bao giờ ☐ 2-3 lần/tuần ☐

1 lần/tháng ☐ > 3lần/tuần ☐

2-4 lần/tháng ☐

II. ĐẶC ĐIỂM LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH:

B1. Tiền sử gia đình bị vảy nến:

Cha ☐ Anh, Chị, Em ruột ☐

Mẹ ☐ Ông/ Bà ☐ Không ☐

B1. Năm khởi phát vảy nến:…….

B2. Các yếu tố khởi phát hoặc làm bệnh nặng hơn:

Yếu tố	**Có**	**Không**
Chấn thương da		
Nhiễm trùng		
Sử dụng thuốc		
Stress tâm lý		
Rối loạn chuyển hóa, nội tiết		
Uống rượu		
Hút thuốc lá		
Thời tiết		
Thức ăn		
Khác (ghi cụ thể)		

C. KHÁM LÂM SÀNG:

C1. Cân nặng (kg) =

C2. Chiều cao (mét) =

C3. Vòng eo (cm) =

C4. HATT =

C5. HATTr =

C6. Vị trí tổn thương:

Vị trí tổn thương	**Có**	**Không**
Đầu		
Mặt		
Chi trên		
Thân mình		
Chi dưới		
Nếp gấp		

C7. Đặc điểm lâm sàng:

Đặc điểm lâm sàng	**Có**	**Không**
Ngứa		
Phân bố đối xứng		
Tổn thương móng		

C8. Trước điều trị:

	Đầu					Tay					Thân mình					Chân				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Đỏ da																				
Dày sừng																				
Vẩy																				
Diện tích																				
PASI																				

C9. Sau điều trị 1 tháng:

	Đầu					Tay					Thân mình					Chân				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Đỏ da																				
Dày sừng																				
Vẩy																				
Diện tích																				
PASI																				

C10. Sau điều trị 2 tháng:

	Đầu					Tay					Thân mình					Chân				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Đỏ da																				
Dày sừng																				
Vẩy																				
Diện tích																				
PASI																				

C11. Sau điều trị 3 tháng:

	Đầu					Tay					Thân mình					Chân				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Đỏ da																				
Dày sừng																				
Vẩy																				
Diện tích																				
PASI																				

D. XÉT NGHIỆM:

	Trước ĐT	4 tuần	8 tuần	12 tuần	Trị số bình thường
GOT (UI/L)					
GPT (UI/L)					
GGT (UI/L)					
Glucose					
Cholesterol					
Triglyceride					
SL hồng cầu					
SL bạch cầu					
SL tiểu cầu					
Hb					
Hct					

E. ĐIỀU TRỊ:

☐ MTX

☐ MTX + MET

Người thực hiện

Ký tên

PHỤ LỤC 2:

NHỮNG BƯỚC TÍNH ĐIỂM SỐ PASI

1. Chia cơ thể làm 4 vùng: đầu, cánh tay, thân tính đến bẹn, chân tính từ đỉnh mông.
2. Đánh giá điểm trung bình của đỏ da, độ dày và tẩy theo 4 thang điểm:

   0: không có 1: nhẹ 2: trung bình 3: nặng 4: rất nặng
3. Cộng điểm đỏ da, độ dày và tẩy cho từng vùng.
4. Đánh giá phần trăm cơ thể bị tổn thương cho từng vùng và chia làm các mức độ:

   0: không có, 1: < 10% 2: 10 - 30% 3: 30 - < 50%

   4: 50 < 70% 5: 70 - < 90% 6: 90 - < 100%
5. Nhân điểm (3) với (4) và thêm hệ số cho từng vùng 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 lần lượt tương ứng với đầu, cánh tay, thân và chi dưới.
6. Cộng tất cả lại có điểm PASI.

Bảng tính điểm chỉ số PASI

		ĐẦU	CHI TRÊN	THÂN	CHI DƯỚI
1		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
2		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
3		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
4	Tổng hàng 1, 2 và 3	0 1 2 3 4			
5	Điểm cho diện tích vùng: 0: không có, 1: < 10%, 2: 10 - 30%; 3: 30 - < 50% 4: 50 - < 70%; 5: 70 - < 90%; 6: 90 - < 100%				
Điểm					
6	Hàng 4 x hàng 5 x hệ số	Hàng 4 x hàng 5 x hệ số	Hàng 4 x hàng 5 x hệ số	Hàng 4 x hàng 5 x hệ số	Hàng 4 x hàng 5 x hệ số

PHỤ LỤC 3:

BIÊN BẢN ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi tên là:.....

Sinh năm:.....

Sau khi được bác sĩ giải thích rõ ràng và cặn kẽ về nghiên cứu sắp thực hiện, tôi đồng ý tham gia nghiên cứu này một cách tự nguyện.

Ngày.....tháng.....năm 2016

Ký tên

PHỤ LỤC 4:

MỘT SỐ HÌNH ẢNH LÂM SÀNG
VẢY NẾN CỦA NHÓM ĐỐI CHỨNG (MTX)

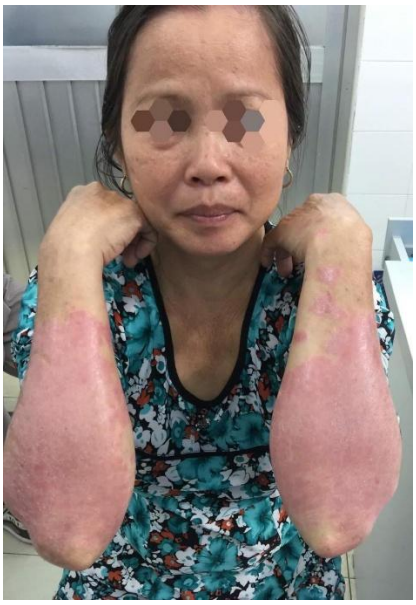
Trước điều trị Sau điều trị

Nguyễn Văn V.

Trước điều trị Sau điều trị

Lâm Trường A.

MỘT SỐ HÌNH ẢNH LÂM SÀNG
VẢY NẾN CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU (MTX+ MET)



Trước điều trị Sau điều trị

Nguyễn Thị Thu L.

Trước điều trị

Sau điều trị

Đoàn Thị Thu H.

PHỤ LỤC 5

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

TẠI BỆNH VIỆN DA LIỄU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Danh sách bệnh nhân nhóm nghiên cứu: Điều trị MTX

STT	Mã số	Họ và tên	Năm sinh	Giới tính	Ghi chú
1	215/17DL	Nguyễn Thị Ch	1966	Nữ	
2	74/17DL	Nguyễn Văn V	1960	Nam	
3	2613/13DL	Nguyễn Thị H	1978	Nữ	
4	515/16DL	Trần Văn N	1957	Nam	
5	356/16DL	Trần Thị H	1978	Nữ	
6	76/2017DL	Đặng Ngọc Ng	1978	Nữ	
7	1167/17DL	Nguyễn Ngọc H	1959	Nữ	
8	475/17DL	Lê Thị Kh	1969	Nữ	
9	532/15DL	Trần Văn H	1964	Nam	
10	1221/16DL	Trần Thị Út Đ	1964	Nữ	
11	1630/16DL	Lý Hồng Ph	1983	Nữ	
12	374/17DL	Nguyễn Thị Ng	1972	Nữ	
13	2613/13DL	Nguyễn Thị H	1978	Nữ	
14	216/17DL	Nguyễn Thị Ch	1965	Nữ	
15	196/16DL	Nguyễn Văn M	1956	Nam	
16	524/16DL	Trần Hoàng Đình V	1978	Nam	
17	1350/16DL	H Adrong	1969	Nữ	
18	829/13DL	Phạm Bạch N	1968	Nữ	
19	1066/13DL	Sử Thị Thu Th	1978	Nữ	
20	656/18DL	Nguyễn Thị Kim T	1979	Nữ	
21	161/17DL	Đặng Phước Th	1973	Nam	

STT	Mã số	Họ và tên	Năm sinh	Giới tính	Ghi chú
22	3910/13DL	Nguyễn Văn R	1957	Nam	
23	927/15DL	Nguyễn Hoàng H	1963	Nam	
24	1182/16DL	Nguyễn Văn V	1965	Nam	
25	1065/16DL	Nguyễn Chí T	1963	Nam	
26	1464/14DL	Hoàng Trương Ph	1950	Nam	
27	371/16DL	Bùi Tấn T	1973	Nam	
28	591/18DL	Nguyễn Thị Ngọc A	1976	Nữ	
29	993/16DL	Phạm Minh T	1967	Nam	
30	2957/13DL	Vũ Kim L	1960	Nam	
31	163/17DL	Lê Thị H	1957	Nữ	
32	261/15DL	Nguyễn Văn D	1955	Nam	
33	333/16DL	Lâm Trường A	1993	Nam	

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU
TẠI BỆNH VIỆN DA LIỄU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
Danh sách bệnh nhân nhóm nghiên cứu: Điều trị MTX +METFORMIN

TT	MÃ SỐ	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH	GIỚI TÍNH	GHI CHÚ
1	1096/14DL	Sơn T	1968	Nam	
2	577/18DL	Châu Phương Th	1969	Nữ	
3	449/17DL	Lê Thị Kim Th	1960	Nữ	
4	591/18DL	Nguyễn Thị Ngọc A	1973	Nữ	
5	17213316	Trần Văn Ph	1960	Nam	
6	515/16DL	Trần Văn N	1957	Nam	
7	287/15DL	Nguyễn Thị Thu L	1967	Nữ	
8	102/16DL	Nguyễn Thị Y	1960	Nữ	
9	1003/17DL	Lê Minh Tr	1949	Nam	
10	525/17DL	Chung Đình L	1963	Nam	
11	699/17DL	Điệp Văn Đ	1955	Nam	
12	147/15DL	Lâm Thị Thanh Tr	1960	Nữ	
13	475/15DL	Lê Thị Kh	1949	Nữ	
14	153/16DL	Trần Thị N	1955	Nữ	
15	1492/16DL	Trương Hồng M	1956	Nữ	
16	1719/17DL	Tôn Can Ph	1981	Nam	
17	1134/14DL	Nguyễn Ngọc Ch	1947	Nam	
18	542/17DL	Mai Thành S	1957	Nam	
19	451/15DL	Ngô Ngọc Đ	1959	Nữ	
20	308/17DL	Đoàn Thị Thu H	1983	Nữ	
21	117/16DL	Nguyễn Thị Ng	1963	Nữ	

TT	MÃ SỐ	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH	GIỚI TÍNH	GHI CHÚ
22	1480/17DL	Nguyễn Quốc Kh	1974	Nam	
23	209/17DL	Nguyễn Thị Thu Ng	1961	Nữ	
24	604/14DL	Trần Thanh S	1952	Nam	
25	458/16DL	Phan Thị Thanh Nh	1963	Nữ	
26	1155/17DL	Đinh Xuân D	1960	Nam	
27	1153/17DL	Trần Văn Ph	1952	Nam	
28	1149/16DL	Trương Thị H	1983	Nữ	
29	53/16DL	Nguyễn Văn Q	1960	Nam	
30	74/17DL	Nguyễn Văn V	1960	Nam	
31	909/15DL	Đoàn Văn X	1952	Nam	
32	49/17DL	Đinh Minh Ch	1969	Nam	
33	106/16DL	Vũ Viết H	1957	Nam	

BỆNH VIỆN DA LIỄU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH XÁC NHẬN:

Nghiên cứu sinh đã nghiên cứu về nội dung: "Hiệu quả điều trị bệnh vảy nến thông thường có hội chứng chuyển hóa bằng methotrexate kết hợp metformin" trên 66 bệnh nhân trong danh sách tại Bệnh viện Da liễu Thành Phố Hồ Chí Minh.

Bệnh viện đồng ý cho nghiên cứu sinh được sử dụng các số liệu có liên quan trong bệnh án để công bố trong công trình luận án.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 27 tháng 02 năm2019

GIÁM ĐỐC

SỞ Y TẾ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
BỆNH VIỆN DA LIỄU

TS. BS. Nguyễn Trọng Hào