

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ DÀI HẠN SAU 10 NĂM Ở TRẺ EM CƯỜNG INSULIN BẨM SINH TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

Trịnh Hữu Tùng<sup>1,3</sup>, Trương Thị Phương Uyên<sup>2</sup>, Trịnh Thị Kim Huệ<sup>1</sup>,  
Nguyễn Văn Nhân<sup>1</sup>, Dương Tường Vy<sup>1</sup>, Phạm Thị Mai Anh<sup>1</sup>,  
Trương Đình Khải<sup>1</sup>, Nguyễn Khoa Bình Minh<sup>1</sup>,  
Huỳnh Thị Vũ Quỳnh<sup>1</sup>, Hoàng Thị Diễm Thúy<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị dài hạn sau 10 năm ở trẻ em cường insulin bẩm sinh tại bệnh viện Nhi Đồng 2 từ năm 2012 đến 2022.

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu mô tả hàng loạt ca.

**Kết quả:** Từ tháng 01/2012 đến tháng 01/2022 tại bệnh viện Nhi đồng 2 có 36 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán cường insulin bẩm sinh (CIBS). Theo dõi kết quả điều trị sau 4,4 ± 2,2 năm (1,4 – 8 năm), tỉ lệ BN khởi trị Diazoxide là 63,89%, trong đó có 39,13% BN đáp ứng, 62,5% có đột biến gen không liên quan kênh KATP. 88,89% BN ngưng thuốc sau 24,44 ± 14,01 tháng, 55,56% BN có tác dụng phụ của thuốc bao gồm phù, giữ muối nước, rậm lông, chàm da, loét miệng, giảm bạch cầu hạt. Trong nhóm BN điều trị Octreotide, có 66,67% BN đáp ứng, 55,56% BN ngưng thuốc sau 24,08 ± 20,46 tháng, 22,22% BN có tác dụng phụ nôn ói. Ở nhóm BN được phẫu thuật cắt tụy, 22,22% BN còn hạ đường huyết, 66,67% BN đường huyết bình thường, 11,11% BN tiến triển thành đái tháo đường sau 8 năm. Về chức năng tụy ngoại tiết

sau cắt tụy, 22,22% BN giảm men tụy (amylase, lipase) không triệu chứng. Tỷ lệ BN có chậm phát triển về tâm thần vận động trí tuệ là 60%. Có 24% BN động kinh, trong đó có 16,67% BN có bất thường não trên MRI.

**Kết luận:** Việc đánh giá đáp ứng điều trị lâu dài là vô cùng cần thiết giúp ngăn ngừa tác dụng phụ của điều trị, những biến chứng của phẫu thuật, và những tổn thương thần kinh do tình trạng hạ đường huyết kéo dài.

**Từ khóa:** Cường insulin bẩm sinh, đáp ứng điều trị dài hạn, phẫu thuật cắt tụy, tổn thương thần kinh.

### SUMMARY

#### EVALUATION OF LONG-TERM TREATMENT OUTCOMES OVER A 10-YEAR PERIOD IN PATIENTS WITH CONGENITAL HYPERINSULINEMIA AT CHILDREN'S HOSPITAL 2

**Objective:** Evaluation of the long-term treatment outcomes over a 10-year period in patients with congenital hyperinsulinemia at Children's Hospital 2 from 2012 to 2022.

**Method:** Retrospective and prospective case series.

**Results:** From January 2012 to January 2022 at Children's Hospital 2 there were 36 cases diagnosed with congenital hyperinsulinemia (CHI). Follow-up after an average of 4.4 ± 2.2 years (1.4-8 years), 63.89% of patients was treated by Diazoxide for the first line, of which 39.13% responded, 62.5% had mutations

<sup>1</sup>Bệnh Viện Nhi Đồng 2

<sup>2</sup>Trường Đại Học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>3</sup>Sở Khoa học Công nghệ TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Hữu Tùng

Email: trinhhuutung@gmail.com

Ngày nhận bài: 25.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 23.9.2022

Ngày duyệt bài: 10.10.2022

unrelated to the KATP channel. 88.89% of patients discontinued after  $24,44 \pm 14,01$  months, 55.56% of patients had side effects including edema, fluid retention, hyperemia, eczema, mouth ulcers, agranulocytosis. For Octreotide, there were 66.67% of patients responded to treatment, of which 55.56% discontinued after  $24.08 \pm 20.46$  months, 22.22% had vomiting. In the group of patients undergoing surgery, 22.22% had hypoglycemia, 66.67% had normal blood glucose, 11.11% lead to diabetes after 8 years. For exocrine pancreatic function, 22.22 % of patients had pancreatic enzyme deficiency (amylase, lipase) without clinical symptoms. The rate of patients had neurodevelopmental problems is 60%. Epilepsy was seen in 24% of patients, of which one (16.67%) had abnormal brain MRI.

**Conclusion:** Assessing the long-term response to treatment is essential to prevent medical side effects, surgical complications, and neurological damages from prolonged hypoglycemia.

**Keywords:** congenital hyperinsulinemia, long-term treatment, splenectomy, neurological development.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cường insulin bẩm sinh (CIBS) là bệnh di truyền do đột biến các gen nằm trên nhiễm sắc thể thường có vai trò điều hòa bài tiết insulin. Khi có đột biến, tế bào  $\beta$  tiểu đảo tụy ở trạng thái khử cực, làm cho insulin được bài tiết liên tục ngay cả khi glucose máu ở mức thấp, dẫn đến tình trạng hạ đường huyết nặng kéo dài, đặc biệt ở trẻ sơ sinh và nữ nhi<sup>[8]</sup>. Bệnh tuy có tần suất không cao, 1/50.000 trẻ sinh sống/năm<sup>[8]</sup>, nhưng nếu không được điều trị sớm sẽ để lại di chứng thần kinh nặng nề, bao gồm: tổn thương não

bất hồi phục 50%, chậm phát triển tâm thần vận động 44% và động kinh 25%<sup>[8]</sup>. Tại Việt Nam, nghiên cứu trên 58 BN CIBS tại Bệnh viện Nhi Trung Ương năm 2017 cũng cho thấy 33,3% BN chậm phát triển tâm thần nặng, 40,7% chậm phát triển tâm thần vừa và nhẹ<sup>[1]</sup>. Ở bệnh viện Nhi Đồng 2 từ năm 2012 đến năm 2019, chúng tôi đã bước đầu đánh giá “Kết quả điều trị dài hạn của cường insulin bẩm sinh ở trẻ em tại bệnh viện Nhi đồng 2”<sup>[2]</sup>. Trên cơ sở những số liệu đã công bố, chúng tôi đã thu thập và lưu trữ thêm những số liệu mới để bổ sung đầy đủ kết quả điều trị CIBS sau 10 năm từ năm 2012 đến năm 2022 nhằm có một bức tranh toàn cảnh về hiệu quả điều trị CIBS ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Đồng 2.

### Mục tiêu nghiên cứu

*Đánh giá kết quả điều trị dài hạn của CIBS ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ năm 2012 đến 2022.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Tất cả BN được chẩn đoán CIBS tại bệnh viện Nhi Đồng 2 từ năm 2012 đến năm 2022.

### Phương pháp nghiên cứu

#### Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu mô tả hàng loạt ca.

#### Phương pháp thực hiện

Sau xuất viện, ở mỗi lần tái khám, BN được đánh giá: tác dụng phụ của thuốc (công thức máu, AST, ALT, siêu âm bụng tìm sỏi túi mật), biến chứng cắt tụy (amylase, lipase, HbA1C), đánh giá thần kinh (điện não đồ, làm test tâm lý theo tuổi). Tại khoa Tâm lý bệnh viện Nhi Đồng 2, chúng tôi dùng test Brunet Lezine – Revised để đánh giá chỉ số

phát triển (bao gồm vận động thô, vận động tinh, ngôn ngữ, khả năng thích ứng) cho BN từ 1-48 tháng, và test KABC (Kaufman Assessment Battery for Children) cho BN từ 4-12 tuổi để đánh giá về kiến thức và trí tuệ. Những BN không hợp tác khi làm test tại bệnh viện sẽ đánh giá tại nhà thông qua Cha/Mẹ/Người chăm sóc bằng cách sử dụng Bảng câu hỏi về độ tuổi và giai đoạn phát triển của trẻ ASQ-3. Thời gian theo dõi trung bình  $4,4 \pm 2,2$  năm (1,4 – 8 năm). Các chỉ số dùng cho nghiên cứu được lấy ở lần thăm khám cuối cùng.

Đáp ứng điều trị với Diazoxide, Octreotide

Khi nồng độ glucose máu lúc đói  $\geq 3,8$  mmol/l tối thiểu 5 ngày sau điều trị<sup>[8]</sup>.

Ngưng thuốc thành công

Nếu đường huyết ổn định với liều Diazoxide giảm  $< 5$  mg/kg/ngày hoặc liều Octreotide  $< 3$   $\mu$ g/kg/ngày<sup>[8]</sup>.

Không đáp ứng điều trị nội

Vẫn còn tình trạng hạ đường huyết kéo dài sau khi đã dùng Diazoxide 20 mg/kg/ngày và/hoặc Octreotide 30  $\mu$ g/kg/ngày<sup>[8]</sup>. Bệnh nhi nếu không đáp ứng điều trị nội được chỉ định cắt tụy. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các trường hợp có chỉ định phẫu thuật đều cắt tụy gần toàn phần.

Đáp ứng điều trị phẫu thuật

Sau phẫu thuật, nồng độ glucose máu lúc đói duy trì trên mức 3,8 mmol/l với chế độ dinh dưỡng phù hợp tuổi, có thể ngưng các đường truyền glucose<sup>[8]</sup>.

**Phân tích dữ liệu**

Dữ liệu được thu thập, kiểm tra và mã hoá qua phần mềm Epidata và được phân tích bằng phần mềm SPSS 25. Các biến định tính

được mô tả bằng tần số và %, biến định lượng được mô tả bằng số trung bình, trung vị và độ lệch chuẩn.

**Y đức**

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong Nghiên cứu y sinh học bệnh viện Nhi Đồng 2 ký ngày 22/02/2019.

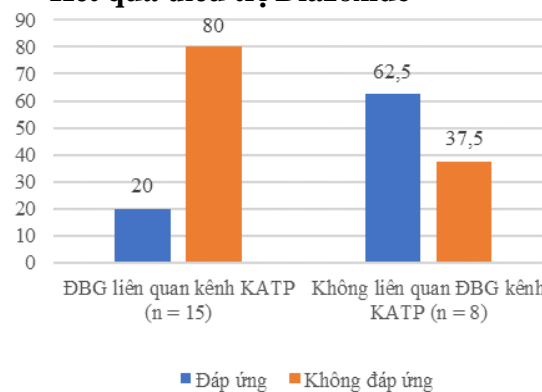
### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ năm 2012 đến 2022 tại bệnh viện Nhi Đồng 2 có 36 BN CIBS. Do tình trạng khan hiếm thuốc Diazoxide tại một vài thời điểm, nên chỉ có 23/36 (63,89%) BN khởi trị Diazoxide, trong đó 9/23 (39,13%) BN đáp ứng.

13 BN không được khởi trị Diazoxide và 14 BN không đáp ứng Diazoxide thì được điều trị Octreotide, trong đó 18/27 (66,67%) BN đáp ứng Octreotide.

09 BN còn lại không đáp ứng điều trị nội khoa (Diazoxide, Octreotide) thì có chỉ định phẫu thuật cắt tụy.

#### Kết quả điều trị Diazoxide



**Biểu đồ 1:** Đáp ứng điều trị Diazoxide và đặc điểm gen (n = 23)

ĐBG: đột biến gen; Kênh KATP: kênh Kali phụ thuộc điện thế

**Bảng 1. Kết quả điều trị Diazoxide (n = 23)**

Đặc điểm	N (%)
Khởi trị Diazoxide	23
Đáp ứng	9 (39,13)
- Ngưng thuốc thành công	8 (88,89)
- Tử vong	1 (11,11)
- Bỏ tái khám	0
Thời gian ngưng thuốc, tháng (TBC ± ĐLC)	24,44 ± 14,01
Không đáp ứng	14(60,87)
Tác dụng phụ:	5(55,56)
- Rậm lông, chàm da	2
- Loét miệng, giảm bạch cầu hạt	1
- Thiếu máu, giảm tiểu cầu	1
- Phù	1

TBC±ĐLC: trung bình cộng±độ lệch chuẩn.

Trong số 23 BN CIBS khởi trị Diazoxide, có 9/23 (39,13%) BN đáp ứng. Trong nhóm đột biến gen liên quan kênh KATP, tỷ lệ không đáp ứng điều trị Diazoxide chiếm 12/15 (80%), trong khi ở nhóm không liên quan ĐBG kênh KATP, tỷ lệ đáp ứng điều trị Diazoxide là 5/8 (62,5%). Có 5/9 BN

(55,56%) chịu tác dụng phụ của thuốc bao gồm: giảm hemoglobin, giảm tiểu cầu, phù, rậm lông kèm theo chàm da, giảm bạch cầu hạt kèm loét miệng. Có 8/9 BN (88,89%) ngưng thuốc thành công, thời gian điều trị trung bình 24,44 ± 14,01 tháng, 1/9 BN (11,11%) tử vong sau xuất viện.

#### **Kết quả điều trị Octreotide**

**Bảng 2. Kết quả điều trị Octreotide (n = 27)**

Đặc điểm	N (%)
Điều trị Octreotide	27
Đáp ứng	18 (66,67)
- Ngưng thuốc thành công	10 (55,56)
- Duy trì	2 (11,11)
- Bỏ tái khám	3 (16,67)
- Tử vong	3 (16,67)
Thời gian ngưng thuốc, tháng (TBC ± ĐLC)	24,08 ± 20,46
Không đáp ứng	9 (33,33)
Tác dụng phụ:	4 (22,22)
- Nôn ói	4

TBC ± ĐLC: trung bình cộng ± độ lệch chuẩn.

Trong 27 BN CIBS điều trị Octreotide, có 18/27 (66,67%) BN đáp ứng. Có 4/18 (22,22%) BN có tác dụng phụ của thuốc là nôn ói. Có 10/18 (55,56%) BN ngưng thuốc thành công, thời gian điều trị trung bình 24,08 ± 20,46 tháng, 2/18 (11,11%) BN duy trì, Octreotide, 3/18 (16,67%) BN tử vong, 3/18 (16,67%) BN bỏ tái khám.

**Kết quả điều trị cắt tụy**
**Bảng 3. Kết quả điều trị cắt tụy (n = 9)**

Đặc điểm	N (%)
Phẫu thuật cắt tụy	9
- Ngưng thuốc thành công	7 (77,78)
- Duy trì Octreotide liều thấp	2 (22,22)
Thời gian ngưng thuốc, ngày (TBC ± ĐLC)	9 ± 2,45
Chức năng tụy nội tiết:	
- Hạ đường huyết	2 (22,22)
- Đường huyết bình thường	6 (66,67)
- Đái tháo đường	1 (11,11)
Chức năng tụy ngoại tiết:	
- Giảm men tụy (amylase, lipase) không triệu chứng	2 (22,22)

TBC ± ĐLC: trung bình cộng ± độ lệch chuẩn.

Ở 9 BN phẫu thuật cắt tụy, có 7/9 (77,78%) BN ngưng thuốc thành công, thời gian ngưng thuốc trung bình 9 ± 2,45 ngày, có 2/9 (22,22%) BN duy trì Octreotide liều thấp. Về chức năng tụy, có 2/9 BN (22,22%) còn hạ đường huyết, 6/9 (66,67%) BN đường huyết bình thường, 1/9 (11,11%) BN đái tháo đường. Về tác dụng phụ, có 2/9 (22,22%) BN có giảm men tụy (amylase hoặc lipase) không triệu chứng.

**Sự phát triển thần kinh**
**Bảng 4: Sự phát triển thần kinh (n = 25)**

Đặc điểm	Giá trị	Chậm PT n (%)
Brunet-Lézine (n=15)		
Vận động thô		7(28)
Vận động tinh	78,62 ± 28,38	7(28)
Ngôn ngữ	78,85 ± 26,61	7(28)
Thích ứng	82,00 ± 24,57	6(24)
Chung	80,15 ± 26,60	7(28)
ASQ-3,(n=4)		3(12)
Giao tiếp	18,75 ± 14,93	3(12)
Vận động thô	22,5 ± 8,66	3(12)
Vận động tinh	10 ± 7,07	3(12)
Giải quyết VĐ	22 ± 8,90	3(12)
Cá nhân XH	7,50 ± 5,0	3(12)
Chung		3(12)
Chậm phát triển tâm vận chung		10(40)
KABC,(n=6)		
Trí tuệ	79,71 ± 10,83	5(20)
Kiến thức	75,00 ± 11,78	5(20)
Chung		5(20)
Chậm phát triển trí tuệ chung		5(20)

KABC: Kaufman Assessment Battery for Children,

ASQ-3: Ages & Stages Questionnaires -3,

VĐ: vấn đề, XH: xã hội, Chậm PT: chậm phát triển

**Bảng 5: Động kinh, bất thường não (n = 25)**

Đặc điểm	N (%)
Động kinh (n =25)	
- Có	6 (24)
- Không	19 (76)
Hình ảnh MRI não (n=6)	
- Teo não thái dương trái	1 (16,67)
- Bình thường	5 (83,33)

Tỉ lệ chậm phát triển tâm thần vận động là 10/25 (40%), trong đó BN chậm phát triển ở hầu hết các lĩnh vực: vận động thô, vận động tinh, ngôn ngữ. Tỉ lệ chậm phát triển trí tuệ là 5/25 (20%), trong đó BN chậm phát triển ở cả lĩnh vực trí tuệ và kiến thức.

Có 6/25 (24%) BN động kinh, trong đó tỉ lệ bất thường não trên MRI là 1/6 (16,67%), với hình ảnh teo não thái dương trái.

#### IV. BÀN LUẬN

##### Kết quả điều trị Diazoxide

Trong 23 BN CIBS được khởi trị Diazoxide, có 39,13% BN đáp ứng. Tỉ lệ này ở nghiên cứu của Gong<sup>[3]</sup> trên 95 BN CIBS là 74%, của Welter<sup>[7]</sup> khi nghiên cứu đa trung tâm là 13%. Sự khác biệt này có thể giải thích do tỉ lệ khởi trị Diazoxide trong nghiên cứu của chúng tôi khá thấp (63,89%) trong khi ở các nghiên cứu khác là 100%, điều này khiến cho việc đánh giá đáp ứng Diazoxide không được đồng nhất giữa các nghiên cứu.

Khi phân tích đặc điểm gen và sự đáp ứng điều trị Diazoxide, ở nhóm đột biến gen liên

quan kênh KATP, tỉ lệ không đáp ứng chiếm 80%, trong khi ở nhóm không liên quan ĐBG kênh KATP, tỉ lệ đáp ứng là 62,5%. Kênh KATP đóng vai trò quan trọng trong quá trình điều hòa bài tiết insulin. Khi đột biến bất hoạt kênh KATP sẽ làm cho kênh KATP đóng liên tục, kali không từ nội bào ra ngoài được, gây khử cực màng và bài tiết insulin liên tục<sup>[8]</sup>. Đột biến gen liên quan đến kênh KATP xảy ra ở gen ABCC8 (mã hóa cho tiểu đơn vị SUR1) và KCNJ11 (mã hóa cho tiểu đơn vị Kir6.2). Diazoxide là chất đồng vận với kênh KATP, khi đột biến gen liên quan đến kênh KATP sẽ làm cho kênh KATP bị khiếm khuyết về mặt cấu trúc, dẫn đến đáp ứng Diazoxide trở nên kém hiệu quả. Đột biến kênh KATP chiếm xấp xỉ 90% các trường hợp không đáp ứng với điều trị Diazoxide<sup>[8]</sup>. Nhóm đột biến không liên quan kênh KATP còn lại thường liên quan đến các con đường chuyển hóa khác nhau, do các gen: GLUD1, GCK, HK1, HADH1, HNF1A, HNF4A, SLC16A1, UCP2, PGM1. Do nhóm đột biến này không liên quan đến kênh KATP nên hầu hết đáp ứng với điều trị Diazoxide<sup>[8]</sup>.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 55,56% BN có tác dụng phụ của Diazoxide bao gồm: giảm hemoglobin, giảm tiểu cầu, phù, rậm lông kèm theo chàm da, giảm bạch cầu hạt kèm loét miệng. Tác dụng phụ của thuốc cũng gặp trong nghiên cứu của Gong<sup>[3]</sup>: phù 75% trong vòng 10 ngày sau khi dùng, rối loạn tiêu hóa là 56%, rậm lông là 34%, giảm tiểu cầu gặp là 6,8% và một vài trường hợp phải tạm ngừng thuốc.

**Kết quả điều trị Octreotide**

Trong số 27 BN điều trị Octreotide, 66,67% BN có đáp ứng, 55,56% BN ngưng thuốc thành công sau  $24,08 \pm 20,46$  tháng, 22,22% BN gặp tác dụng phụ là nôn ói. Nghiên cứu của Gong<sup>[3]</sup> cho thấy: có 5/95 BN phải dùng Octreotide sau khi không đáp ứng với Diazoxide và đều không có trường hợp nào có tác dụng không mong muốn như rối loạn chức năng gan, nôn, buồn nôn hoặc đau bụng. Ở nghiên cứu của Welters<sup>[7]</sup>, thời gian dùng Octreotide cho tới khi thuyên giảm là 49 tháng, tác dụng phụ của thuốc là nhịp tim nhanh, rối loạn tiêu hóa mức độ nhẹ.

**Kết quả điều trị cắt tụy.**

Trong 9 BN sau cắt tụy, 22,22% BN còn hạ đường huyết, 66,67% BN có đường huyết bình thường, 11,11% BN tiến triển thành đái tháo đường sau 8 năm. Tác giả Ved<sup>[6]</sup> theo dõi 45 BN CIBS cắt tụy, có 22% BN tăng đường huyết, 9% BN cần điều trị insulin, tỉ lệ này càng tăng lên 80% sau 8 năm và 96% sau 11 năm.

Sau cắt tụy, có 22,22% BN có giảm men tụy (amylase hoặc lipase) không triệu chứng. Để đánh giá chức năng tụy ngoại tiết, Ved<sup>[10]</sup> dùng phương pháp định lượng elastase-1 trong phân và đánh giá đáp ứng lâm sàng sau khi bổ sung men tụy, có 32/45 (72%) BN không phát hiện được elastase-1 trong phân hoặc ở ngưỡng thiếu hụt nặng, 12/45 (27%) BN có đáp ứng lâm sàng sau khi bổ sung men tụy, và không có mối tương quan giữa xét nghiệm và lâm sàng trong thiếu hụt men tụy ngoại tiết.

**Sự phát triển thần kinh**

Trong 25 BN đi tái khám và được tầm soát bằng các test Tâm lý, tỉ lệ chậm phát triển tâm thần vận động là 40%, chậm phát triển trí tuệ là 20%. Tác giả Ludwig<sup>[5]</sup> sử dụng test Bayley Scales III đánh giá sự phát triển tâm thần vận động cho 60 BN CIBS trong độ tuổi từ 1-42 tháng ghi nhận 46,7% có chậm phát triển ít nhất một trong các lĩnh vực (nhận thức, vận động, ngôn ngữ, hoặc phát triển cảm xúc xã hội).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 24% BN có động kinh triệu chứng, trong đó 16,67% BN có bất thường não trên MRI. Tác giả Helleskov<sup>[4]</sup> theo dõi phát triển thần kinh ở 75 trẻ CIBS ghi nhận 23% động kinh, 15% tật đầu nhỏ, 13% bại não và 5% mất thị lực. Hạ đường huyết do CIBS có nguy cơ cao ảnh hưởng tới chậm phát triển tâm thần - vận động và động kinh, nếu kéo dài từ 5 ngày trở lên làm tăng nguy cơ bại não, chậm phát triển tâm thần và điểm trí tuệ thấp. Tổn thương não do hạ đường huyết có thể khó phát hiện trên MRI, tuy nhiên chậm phát triển vận động nhẹ có thể phát hiện sớm thông qua các test tâm lý và các bộ câu hỏi trắc nghiệm.

**V. KẾT LUẬN**

Cường insulin bẩm sinh là nguyên nhân thường gặp nhất gây hạ đường huyết nặng và kéo dài ở trẻ sơ sinh và nữ nhi. Việc đánh giá kết quả điều trị giúp cho bác sĩ theo dõi được hiệu quả điều trị của từng phương pháp, đồng thời phát hiện các tác dụng phụ của thuốc, những biến chứng của phẫu thuật và di chứng thần kinh do tình trạng hạ đường huyết kéo dài.

**LỜI CẢM ƠN**

Cảm ơn sự giúp đỡ của Sở Khoa học và Công nghệ TP. HCM đã hỗ trợ để thực hiện nghiên cứu này.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. **Đặng Ánh Dương, Nguyễn Phú Đạt, Vũ Chí Dũng, (2017).** “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, phát hiện đột biến gen và kết quả điều trị cường insulin bẩm sinh ở trẻ em”. Luận văn Tiến sĩ y học.
2. **Trương Thị Phương Uyên, Hoàng Thị Diễm Thúy, Hoàng Ngọc Quý, Trần Thị Mộng Hiệp (2020).** “Kết quả điều trị dài hạn của cường insulin bẩm sinh ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Đồng 2”. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh tập 24-số 3-2020: 238-245.
3. **Gong C, Huang S, Su C, et al. (2016).** "Congenital hyperinsulinism in Chinese patients: 5-yr treatment outcome of 95 clinical cases with genetic analysis of 55 cases". *Pediatr Diabetes* 17 (3), 227-234.
4. **Helleskov A, Melikyan M, Globa E, Shcherderkina I, Poertner F, Larsen AM et al.** Both Low Blood Glucose and Insufficient Treatment Confer Risk of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Hyperinsulinism: A Multinational Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 156.
5. **Ludwig A, Enke S, Heindorf J, Empting S, Meissner T, Mohnike K. Formal** “Neurocognitive Testing in 60 Patients with Congenital Hyperinsulinism”. *Horm Res Paediatr* 2017.
6. **Ved Bhushan Arya, Senthil Senniappan (2014).** “Pancreatic Endocrine and Exocrine Function in Children following Near-Total Pancreatectomy for Diffuse Congenital Hyperinsulinism”.
7. **Welters A, Lerch C, Kummer S, et al. (2015).** "Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers". *Orphanet J Rare Dis*, 10, 150.
8. **Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, et al. (2017).** "Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism". *Clin Pediatr Endocrinol* 26 (3), 127-15.