

VACCIN PHÒNG COVID-19 CHO NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ RỐI LOẠN NỘI TIẾT

GS.TS.Nguyễn Hải Thủy¹, TS.BS. Trần Bá Thoại²

¹ Trường Đại học Y Dược Huế,

² Khoa Y Đại học Duy Tân Đà Nẵng

DOI: 10.47122/vjde.2022.51.3

SUMMARY

COVID-19 Vaccination for Diabetic and Endocrine Patients

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has completely changed our daily clinical practice as well as our social relations. Many organs and biological systems are involved in Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) infection and endocrine system is not only an exception. Vaccination is one of the most effective ways to protect patients against COVID-19. Evidence indicates that vaccines are very effective at preventing severe illness, hospitalization and death from COVID-19. Since the first outbreak of COVID-19, ongoing efforts have been made to discover an efficacious vaccine against COVID-19 to combat the pandemic. The clinical course of COVID-19 and the effects of vaccination against COVID-19 are both influenced by patients' health status and involve a systemic physiological response. In view of the systemic function of endocrine hormones, endocrine disorders themselves and the therapeutics used to treat them can influence the outcomes of vaccination for COVID-19. However, there are very limited data to support the development of clinical guidelines for patients with specific medical backgrounds based on large clinical trials. In the current severe circumstances of the COVID-19 pandemic, position statements made by clinical specialists are essential to provide appropriate recommendations based on both medical evidence and clinical experiences. As endocrinologists, we would like to present the medical background of COVID-19 vaccination, as well as precautions to prevent the side effects of COVID-19 vaccination in diabetic and endocrine patients

including autoimmune thyroid disease, osteoporosis, adrenal insufficiency, hypogonadism, and pituitary disorders. We should be aware of the priority and benefits of COVID-19 vaccines in Diabetic and Endocrine Patients and recommend prompt vaccination to patients.

Key words: *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, COVID-19 vaccines, Diabetes mellitus, Thyroiditis, autoimmune; Adrenal insufficiency; Osteoporosis; Hypogonadism; Pituitary diseases*

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hải Thủy

Email: nhthuy52@gmail.com

Ngày nhận bài: 5/12/2021

Ngày phản biện khoa học: 25/12/2021

Ngày duyệt bài: 15/01/2022

GIỚI THIỆU

Bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19) là một bệnh đa yếu tố ảnh hưởng đến hầu hết các hệ thống cơ quan trong cơ thể bệnh nhân. Nhiễm loại virus này sẽ thúc đẩy quá trình viêm mãn tính toàn thân do sự giải phóng các cytokine và sự hoạt hóa bất thường hệ thống miễn dịch sẵn có.

Trong đại dịch COVID-19, việc triển khai tiêm chủng nhanh chóng và rộng rãi là biện pháp cơ bản để phòng bệnh và hạn chế lây lan. Việc phát triển loại vaccine hiệu quả giữa COVID-19 sẽ được một bước tiến vượt bậc trong cuộc chiến chống lại đại dịch này.

Theo WHO, cho đến tháng 7/2021 hiện có trên 330 loại vaccine phòng COVID-19 trong số đó có 102 đang trong nghiên cứu lâm sàng gồm 30 giai đoạn I, 30 trong giai đoạn I – II, 25 trong giai đoạn III và 8 trong giai đoạn phát triển IV.

Một số vaccine Covid-19 đã được phê duyệt sử dụng khẩn cấp và nhiều vaccine còn

đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng cuối cùng và chỉ có 6 vaccine đã được WHO đưa vào danh sách sử dụng khẩn cấp hiện nay.

Do việc tiêm chủng vaccine phòng COVID-19 ở một số bệnh nhân mắc các bệnh nội tiết như viêm tuyến giáp tự miễn có một số tác dụng không mong muốn. Hiệp hội Nội Tiết Châu Âu (ESE) đã đưa ra một số khuyến cáo đặc biệt. Trên thực tế, việc cấp quyền sử dụng khẩn cấp (Emergency Use Authorization, EUA) hai loại vaccine đầu tiên bởi cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu (European Medicines Agency, EMA) và Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration, FDA) chấp thuận dựa trên các thử nghiệm lâm sàng.

Theo phân tích chính của hai vaccine đầu tiên Pfizer/BioNTech và Moderna, được FDA báo cáo vào cuối năm 2020, những người có bệnh ác tính, bệnh phổi mãn tính, bệnh tim và các bệnh lý rối loạn miễn dịch, cũng như các rối loạn nội tiết như ĐTĐ và béo phì, đã được đưa vào các thử nghiệm này cho thấy, hiệu quả và độ an toàn ở trên các đối tượng này tương đương với người khỏe mạnh.

Không thấy có báo cáo bất kỳ tác dụng phụ hoặc giảm hiệu quả nào khi tiêm vaccine COVID-19 cho những người bị đái tháo đường và rối loạn nội tiết. Do đó, một số hiệp hội lâm sàng đã đề nghị rằng người bệnh đái tháo đường và rối loạn nội tiết ổn định nên theo các khuyến nghị về chích phòng COVID 19 như mọi người bình thường.

Tính an toàn về tiêm chủng vaccine phòng COVID-19 là vấn đề quan trọng với cả bác sĩ lâm sàng và bệnh nhân bị rối loạn nội tiết. Các rối loạn nội tiết và liệu pháp điều trị hormone được sử dụng có thể ảnh hưởng đến kết quả và tác dụng phụ của việc tiêm chủng vaccine.

Do đó, trong chuyên đề này chúng tôi trình bày một số vấn đề an toàn và biện pháp phòng ngừa khi tiêm vaccine COVID-19 ở những bệnh nhân bị rối loạn nội tiết, bao gồm bệnh tuyến thượng thận, đái tháo đường, loãng xương, bệnh tuyến giáp, thiếu năng sinh dục và bệnh tuyến yên.

1. CÁC LOẠI VACCINE PHÒNG COVID-19 ĐANG SỬ DỤNG PHỔ BIẾN CHO BỆNH NHÂN ĐTĐ VÀ NỘI TIẾT

Mặc dù cho đến nay hiện có hàng trăm loại Vaccine phòng COVID 19 đã và đang thử nghiệm và sử dụng trên lâm sàng trong số đó liên quan đến bệnh nội tiết chúng tôi tập trung chủ yếu sản xuất theo 4 công nghệ chính:

1.1. Vaccine mRNA

Phân tử RNA tổng hợp, RNA analog, được đưa vào cơ thể sẽ hoạt động như một mRNA tự nhiên sẽ phối hợp với các ribosome tổng hợp protein gai S như của virus SARS-CoV-2. Các protein S mới được tổng hợp này sẽ đóng vai kháng nguyên kích hoạt hệ miễn dịch của cơ thể sinh tổng hợp các kháng thể chống lại protein S của virus. Các Vaccine đề cập trong nhóm này là BNT162b2 (Pfizer, BioNTech của Mỹ-Đức), mRNA-1273 (Moderna của Mỹ) là các vaccine công nghệ mRNA.

1.2. Vaccine Vector Virus

Sử dụng một loại virus đã được biến đổi làm vật chuyển (vector) đem mã di truyền để tổng hợp nên các protein gai S của virus SARS-CoV-2 và các protein S mới được tổng hợp này sẽ đóng vai kháng nguyên kích hoạt hệ thống miễn dịch sinh tổng hợp các kháng thể đặc hiệu tương ứng. Các vaccine đề cập trong nhóm này là Vaccine AstraZeneca/Oxford (Anh), Sputnik V (Nga), Ad5-nCoV (Trung Quốc), JNJ-78436735 (Ad26.COVS.2.S) (Mỹ) là các vaccine công nghệ vecto virus.

1.3. Vaccine tiểu đơn vị protein

Các vaccine loại này sử dụng các tiểu đơn vị protein (protein subunit) của virus SARS-CoV-2 được tổng hợp qua công nghệ tái tổ hợp DNA (recombinant DNA technology). Các tiểu đơn vị protein này sẽ đóng vai kháng nguyên kích hoạt hệ miễn dịch cơ thể sinh tổng hợp kháng thể để chống lại.

Các vaccine tiểu đơn vị protein này cũng được các lympho T của hệ miễn dịch tế bào ghi nhớ “kỷ ức miễn dịch”, để nhận diện và tiến hành tiêu diệt virus khi bị tấn công lần sau. Các vaccine đề cập trong nhóm này là NVX-CoV2373 (Novavax của Mỹ), COVAX-

19 (Vaccine Pty Ltd. Của Úc) là các vaccine công nghệ protein tái tổ hợp

1.4. Vaccine virus bất hoạt

Các vaccine này dùng xác chết của virus SARS-CoV-2 làm kháng nguyên. Vaccine đề cập trong nhóm này là BBIBP-CorV, Vero Cell, CoronaVac (Trung Quốc), Covaxin (Ấn Độ) là các vaccine virus bất hoạt.

2. VACCINE PHÒNG COVID-19 VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một trong những bệnh kèm và liên quan chặt chẽ đến nguy cơ bệnh nặng và tử vong ở bệnh nhân COVID-19. Nhiều nghiên cứu dịch tễ học cho thấy bệnh nhân COVID-19 kèm ĐTĐ có tỷ lệ diễn biến nặng cao hơn, và người ĐTĐ cũng dễ bị nhiễm COVID-19 hơn so với người thường. Dù các nghiên cứu trên người ĐTĐ và béo phì còn hạn chế, nhưng so sánh bước đầu thấy lợi ích tiêm chủng lớn hơn so với nguy cơ tác dụng phụ hiếm gặp.

Nhóm Cố vấn chiến lược của WHO về tiêm chủng đã khuyến cáo nên tiêm vaccine AZD1222 (Oxford-AstraZeneca) cho những người mắc bệnh kèm bao gồm béo phì và ĐTĐ vì họ có nguy cơ mắc COVID-19 nặng. Trung tâm Kiểm soát Bệnh tật, CDC Mỹ, cũng cho rằng, ĐTĐ và béo phì ở mọi lứa tuổi sẽ làm tăng nguy cơ mắc COVID-19.

Đối chiếu sự phù hợp giữa cung - cầu của vaccin phòng COVID-19, Ủy ban Tư vấn về Thực hành Tiêm chủng (ACIP) đã tư vấn cho CDC về việc phân bổ vaccin theo từng giai đoạn (giai đoạn 1a, 1b, 1c và 2), và giai đoạn 1c bao gồm những người từ 16 đến 64 tuổi với các điều kiện y tế làm tăng nguy cơ biến chứng nghiêm trọng do COVID-19.

Vi vậy, việc tiêm chủng kịp thời và thích hợp là chiến lược hiệu quả nhất để giảm thiểu nguy cơ nhiễm COVID-19 ở những người ĐTĐ. Xem xét cân bằng lợi ích – nguy cơ , hầu hết các cơ quan chính quyền tại các quốc gia bao gồm Hàn Quốc, Hoa Kỳ, Vương quốc Anh và các nước Châu Âu khuyến nghị ưu tiên tiêm chủng cho những người có bệnh mãn tính, bao gồm cả ĐTĐ.

Suy giảm khả năng điều hòa miễn dịch và suy giảm miễn dịch đã được đề xuất như một lời giải thích tại sao những người mắc bệnh ĐTĐ dễ mắc các bệnh truyền nhiễm, bao gồm COVID-19. Dù bằng chứng lâm sàng về đáp ứng miễn dịch sau khi tiêm vaccine COVID-19 còn hạn chế, nhưng chúng ta có thể tham khảo bằng chứng khi tiêm các vaccine khác hiện có, như vaccine viêm gan B, phế cầu khuẩn và cúm. Các loại vaccine này hiện đã được khuyến cáo là phương pháp chăm sóc tiêu chuẩn cho những người bệnh ĐTĐ do phản ứng của tế bào B đáng kể.

Một nghiên cứu gần đây cho thấy, phản ứng kháng thể chống lại nhiều kháng nguyên của SARS-CoV-2 ở bệnh nhân ĐTĐ có thể tăng gấp bội, về thời gian và hiệu giá, so với phản ứng của những người không bị ĐTĐ và không liên quan đến nồng độ glucose máu, cho những kỳ vọng lạc quan về hiệu quả vaccin COVID-19 giống nhau giữa những người ĐTĐ bất kể kiểm soát đường huyết tốt hay không.

Hiện chưa biết rõ, liệu các tác dụng phụ của vaccin COVID-19 như sưng đau chỗ tiêm, mệt mỏi, sốt, đau cơ và nhức đầu, có thường gặp hơn ở người ĐTĐ hay không, dù các nghiên cứu trước đây cho thấy tỷ lệ tương tự với người thường. Những tác dụng phụ này được biết là nhẹ và có thể kiểm soát được bằng cách điều trị bảo tồn như bù nước, nghỉ ngơi tại giường và dùng thuốc hạ sốt.

Các phản ứng miễn dịch tại chỗ hoặc toàn thân sẽ dẫn đến gia tăng nồng độ glucose máu, vì vậy cần theo dõi đường huyết thường xuyên hơn. Trong trường hợp bị sốt, uống nước thường xuyên sẽ ngăn ngừa tình trạng mất nước và chống tăng lượng đường huyết ở những người bệnh ĐTĐ. Phương thức này có thể đặc biệt hữu ích cho bệnh nhân ĐTĐ típ 1 và những người được điều trị bằng insulin tăng cường.

Điều trị thận trọng theo hướng dẫn quản lý ĐTĐ ngày ốm sẽ được áp dụng cho các trường hợp có tác dụng ngoại ý sau tiêm vaccin. Mặc dù vẫn còn các vấn đề về hiệu quả và an toàn liên quan đến vaccin COVID-19 ở những người ĐTĐ, nhưng ưu tiên của chúng được

thiết lập dựa trên lợi ích rõ ràng cho cả cá nhân và xã hội. Các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nên nhận thức được mức độ ưu tiên và lợi ích của vaccin COVID-19 ở bệnh nhân ĐTD và đề nghị tiêm chủng ngay cho họ.

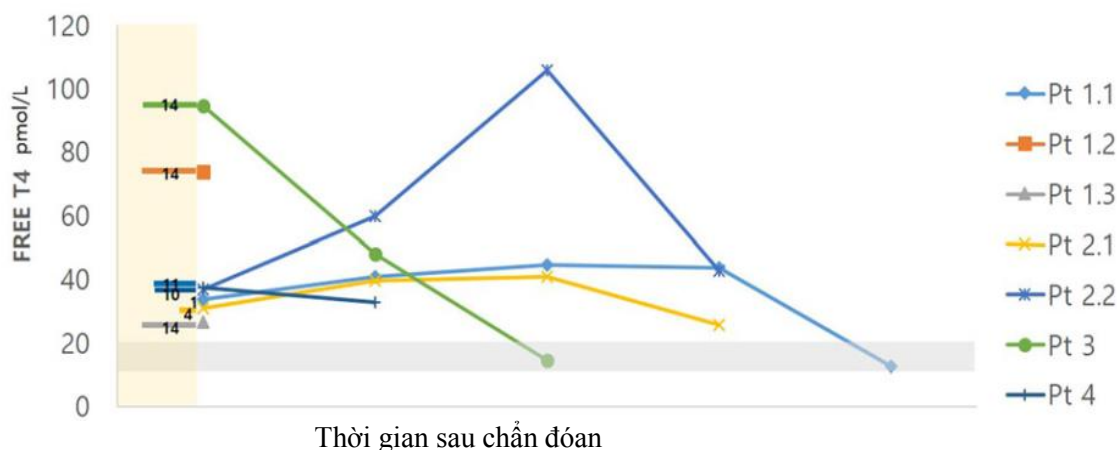
3. VACCINE PHÒNG COVID 19 VÀ BỆNH NỘI TIẾT

3.1. Vaccine phòng Covid-19 và bệnh lý tuyến giáp

Nhiễm COVID-19 có liên quan đến rối loạn chức năng tuyến giáp. Các cơ chế có thể

xảy ra là sự phá hủy trực tiếp tuyến giáp bởi virus SARS-CoV-2, hội chứng bệnh không do tuyến giáp và sự thúc đẩy của các cơ chế qua trung gian miễn dịch. Tuy nhiên, các rối loạn tuyến giáp cũng đã được báo cáo trong một số trường hợp hiếm hoi sau khi tiêm vaccin phòng COVID-19.

Kyung Ae Lee và cộng sự cũng ghi nhận 7 trường hợp nhiễm độc giáp sau tiêm Vaccin COVID-19 bao gồm 3 ca Graves, 2 ca viêm giáp bán cấp, 1 ca viêm giáp cấp và 1 ca chưa rõ. Tất cả đều được ổn định sau điều trị (sơ đồ 8)



Sơ đồ 8. Thời gian khởi phát triệu chứng sau khi tiêm vaccine COVID-19 và thay đổi FT4 tự do sau khi chẩn đoán. Số trong ô màu vàng thể hiện thời gian từ khi tiêm chủng đến khi khởi phát triệu chứng của từng bệnh nhân. Thời gian trung bình từ khi tiêm chủng đến khi bắt đầu có triệu chứng là 9,7 (1–14) ngày. Hộp màu xám cho biết phạm vi bình thường của FT4

Khởi phát Viêm tuyến giáp bán cấp và bệnh Graves cũng đã được báo cáo sau khi tiêm chủng phòng COVID-19. Mặc dù viêm tuyến giáp bán cấp được biết là có liên quan đến virus đường hô hấp trên, các trường hợp hiếm gặp đã được báo cáo với vaccine virus bất hoạt hoặc vaccine virus sống giảm độc lực như vaccine cúm.

Năm bệnh nhân bị viêm tuyến giáp bán cấp sau khi tiêm vaccine COVID-19 đã được kiểm soát bằng glucocorticoid, thuốc kháng viêm không steroid và thuốc chẹn beta. Vaccine đã được phát hiện để kích hoạt phản ứng miễn

dịch có thể gây ra các rối loạn tự miễn dịch, bao gồm cả bệnh tuyến giáp tự miễn.

Một cơ chế có thể xảy ra là khi nồng độ protein của virus đạt đến đỉnh điểm trong vòng 24 đến 48 giờ và phản ứng tự miễn dịch có thể được kích hoạt. Một nghiên cứu ghi nhận hai phụ nữ khỏe mạnh được tiêm vaccine phòng COVID-19 được chẩn đoán bệnh Graves. Nồng độ hormone giáp tăng lên, nồng độ TSH bị ức chế và nồng độ kháng thể kháng tuyến giáp tăng trong vài ngày. Các bệnh nhân có đáp ứng với điều trị bằng thuốc kháng giáp.

Tuy nhiên, tiêm vaccine phòng COVID-19 không chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc

các bệnh tuyến giáp tự miễn (Viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh Graves). Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA) và Hiệp hội tuyến giáp châu Âu (ETA) cho rằng những bệnh nhân bị rối loạn tuyến giáp, như bệnh tuyến giáp tự miễn và ung thư tuyến giáp, nên tiêm vaccine phòng COVID-19 nếu họ ổn định về mặt nội khoa. Nếu bệnh nhân chưa ổn định về mặt nội khoa, cần được thầy thuốc xem xét từng trường hợp cụ thể. Các loại vaccine hiện tại đã được FDA đánh giá và chấp thuận sử dụng khẩn cấp tại Hoa Kỳ. Các thử nghiệm lâm sàng của vaccine COVID-19 đã thu hút hàng nghìn người tham gia, một số người bị bệnh tuyến giáp.

Hơn nữa, hơn 1 tỷ người đã được tiêm chủng COVID-19 bằng nhiều loại vaccine khác nhau. Tuy nhiên, bệnh tuyến giáp không được phát hiện có liên quan đến việc tăng nguy cơ biến chứng liên quan đến tiêm chủng. Tiêm phòng COVID-19 có lợi cho bệnh nhân mắc bệnh tuyến giáp và mặc dù nó có thể gây ra bệnh tuyến giáp trong một số trường hợp, nhưng những trường hợp đó cũng đáp ứng điều trị

3.2. Vaccine phòng Covid-19 và bệnh lý tuyến thượng thận

Tuyến thượng thận là nơi sản xuất các hormone steroid và catecholamine, đặc biệt là glucocorticoid, đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh hệ thống miễn dịch. Do đó, các bệnh về tuyến thượng thận có thể liên quan đến rối loạn chức năng miễn dịch, có thể làm tăng nhạy cảm với COVID-19. Do tác dụng ức chế miễn dịch của cortisol, bệnh nhân Hội chứng Cushing tiến triển dễ bị nhiễm trùng khác nhau. Điều này cũng áp dụng cho trường hợp nhiễm COVID-19.

Trong một báo cáo từ Ý, bệnh nhân mắc hội chứng Cushing đang hoạt động cho thấy mức độ nghiêm trọng hơn biểu hiện lâm sàng và tỷ lệ nhiễm COVID-19 cao hơn.

Bệnh nhân đang dùng glucocorticoid liều cao như một phương pháp điều trị ức chế miễn dịch cũng làm tăng nguy cơ nhiễm COVID-19 nặng. Bệnh nhân suy tuyến thượng thận tăng nguy cơ nhiễm trùng do suy giảm khả năng miễn dịch bẩm sinh. Ngoài ra, bệnh nhân suy thượng thận làm tăng nguy cơ suy thượng thận

cấp, đây là một biến chứng nghiêm trọng có thể dẫn đến tử vong.

Xem xét tác động của các bệnh tuyến thượng thận đối với hệ thống miễn dịch và khả năng tăng nguy cơ mắc COVID-19 ở bệnh nhân mắc bệnh tuyến thượng thận, bệnh nhân mắc bệnh tuyến thượng thận nên được khuyến khích tiêm vaccine chống lại COVID-19. Tuy nhiên, không có bằng chứng rõ ràng cho thấy bệnh nhân suy thượng thận có nguy cơ nhiễm COVID-19 cao hơn.

Bệnh nhân suy tuyến thượng thận được hướng dẫn đầy đủ để điều chỉnh liều pháp thay thế cho phù hợp có tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của nhiễm COVID-19 tương đương với nhóm chứng với chức năng tuyến thượng thận còn nguyên vẹn. Ngoài các tuyên bố chung ở trên, một số lưu ý đặc biệt về việc tiêm vaccine COVID-19 cho bệnh nhân mắc các bệnh tuyến thượng thận.

Thứ nhất. Bệnh nhân suy tuyến thượng thận nên tuân theo “Quy tắc những ngày ốm” nếu họ bị sốt, đau cơ và ớn lạnh sau khi tiêm chủng, đây là những tác dụng phụ thường gặp khi tiêm chủng COVID-19. Thường không khuyến cáo tăng liều glucocorticoid trước. Việc tăng gấp hai hoặc ba lần liều glucocorticoid thay thế hàng ngày sẽ đủ để kiểm soát phản ứng sốt với tiêm chủng COVID-19 và có thể sẽ không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đối với việc tiêm chủng. Nếu sốt và đau cơ kéo dài hơn vài ngày hoặc diễn biến xấu đi trên lâm sàng, bệnh nhân cần khám bác sĩ để được tư vấn y tế cấp thời.

Thứ hai, Bệnh nhân không nên ngừng điều trị glucocorticoid trước khi tiêm vaccine COVID-19 cho bệnh nhân suy tuyến thượng thận. Ở những bệnh nhân đã được tiêm chủng chống lại bệnh cúm, liều prednisolone 20 mg/ngày không ức chế được đáp ứng miễn dịch đối với việc chủng ngừa. Liều glucocorticoid sinh lý không liên quan đến việc giảm hiệu quả tiêm chủng và việc ngừng thay thế glucocorticoid đột ngột có thể dẫn đến suy tuyến thượng thận cấp.

Thứ ba, hiện tại, không có bằng chứng cho thấy bệnh nhân mắc hội chứng Cushing có tăng nguy cơ huyết khối giảm tiểu cầu liên

quan miễn dịch do vaccine (*vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia* = VITT). Mặc dù, hội chứng Cushing là một tình trạng làm tăng huyết khối, không có bằng chứng rõ ràng cho thấy nguy cơ thông thường yếu tố hình thành huyết khối có liên quan đến tăng nguy cơ huyết khối do giảm tiểu cầu VITT.

3.3. Vaccine phòng Covid-19 và hội chứng suy sinh dục

Các bằng chứng hiện cho thấy nam giới dễ mắc bệnh COVID-19 nặng hơn so với nữ, dẫn đến tỷ lệ tử vong cao hơn. Dữ liệu cũng cho thấy nam giới nhập viện vì COVID-19 nhiều hơn đáng kể so với nữ giới. Do đó, giới tính nam có thể được coi là một yếu tố nguy cơ đối với COVID-19 nghiêm trọng. Với sự khác biệt về kết quả lâm sàng giữa nam và nữ, tác động của giới tính sinh học lên phản ứng miễn dịch chống lại nhiễm COVID-19 đã trở thành một lĩnh vực được quan tâm. Sự khác biệt về giới tính cụ thể trong phản ứng miễn dịch của nam và nữ có tác động đến kết quả của các bệnh truyền nhiễm như là COVID-19.

Các hormone sinh dục (estrogen và androgen) đã được đề cập đến như những yếu tố cơ bản gây ra phản ứng miễn dịch khác biệt đối với COVID-19. Estrogen đã được báo cáo để bảo vệ phụ nữ chống lại các bệnh bao gồm COVID-19. Hơn nữa, phụ nữ có xu hướng sản xuất nhiều hơn các protein liên quan đến miễn dịch phòng thủ này và do đó được bảo vệ tốt hơn để chống lại nhiễm trùng, dẫn đến bảo vệ miễn dịch tốt hơn chống lại COVID-19. Các cơ chế sinh lý có khả năng đóng một vai trò trong sự khác biệt cụ thể về giới tính trong kết quả COVID-19 bao gồm sự xâm nhập của virus vào cơ thể và sự khác biệt về miễn dịch. Ngoài ra, các phản ứng miễn dịch và cơn bão cytokine, một trong những đặc điểm sinh lý bệnh đối với COVID-19 nghiêm trọng, dường như có sự khác biệt giữa nam và nữ.

Ngược lại, nội tiết tố androgen có liên quan đến sự kích hoạt quá mức của các tế bào miễn dịch, cơn bão cytokine và tình trạng viêm nghiêm trọng khiến nam giới trở nên nhiễm COVID-19 trầm trọng hơn. Người ta cho rằng estrogen bảo vệ phụ nữ chống lại COVID-19

nghiêm trọng, trong khi nội tiết tố androgen làm trầm trọng thêm kết quả COVID-19 ở nam giới. Nó cũng quan trọng để xem xét các yếu tố tiềm ẩn như sự khác biệt về hành vi và các yếu tố xã hội (tỷ lệ hút thuốc cao hơn ở nam giới) khi đánh giá chênh lệch tỷ lệ tử vong theo trường hợp COVID-19 theo giới tính.

Ảnh hưởng của nội tiết tố androgen lên kết quả COVID-19 đã được nghiên cứu ở Ý. Trong nghiên cứu đó, những bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt đang điều trị bằng liệu pháp ức chế androgen (ADT) cho thấy nguy cơ mắc COVID-19 nặng thấp hơn đáng kể so với nhóm không liệu pháp ADT. Dựa trên những kết quả đó, có thể công nhận rằng nồng độ androgen cao làm trầm trọng thêm mức độ nghiêm trọng của COVID-19 và liệu pháp ADT đó có thể được đề xuất để bảo vệ nam giới khỏi COVID-19 nghiêm trọng. Tuy nhiên, trong tương lai cần có các nghiên cứu để xem xét liệu liệu pháp thay thế hormone có thể có vai trò điều trị trong điều trị bệnh nhân được chẩn đoán COVID-19.

Do phản ứng miễn dịch mạnh hơn, như đã thảo luận ở trên, phụ nữ được biết là đã báo cáo nhiều tác dụng phụ hơn sau khi tiêm chủng COVID-19. Tuy nhiên, phản ứng tăng cao này ở phụ nữ dường như tương quan với sự phát triển của các mức kháng thể cao hơn chống lại COVID-19. Xét đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao do nhiễm COVID-19, lợi ích của việc tiêm vaccine ở bệnh nhân suy sinh dục cao hơn nguy cơ sốc phản vệ hoặc các tác dụng phụ khác, có thể điều trị được. Theo dữ liệu mạnh mẽ về vai trò của hormone sinh dục trong phản ứng miễn dịch, đặc biệt là tác dụng chống viêm và tác dụng đồng hóa. Điều quan trọng là phải xem xét vai trò tiềm năng của chúng trong việc tìm kiếm bệnh nhân có nguy cơ cao hoặc phát triển các chiến lược điều trị cho bệnh nhân nhiễm COVID-19, đặc biệt là người lớn tuổi và những người bị thiếu hụt hormone. Tiêm phòng COVID-19 có lợi cho những bệnh nhân có nguy cơ cao này. Nghiên cứu trong tương lai là cần thiết để kiểm tra liệu liệu pháp thay thế hormone có thể có vai

trò điều trị trong điều trị bệnh nhân được chẩn đoán mắc COVID-19 hay không

3.4. Vaccine phòng Covid-19 và bệnh lý tuyến yên

Trong các dữ liệu tiêm chủng phòng COVID-19, không thấy có báo cáo bất kỳ tác dụng phụ hoặc chống chỉ định cụ thể liên quan đến bệnh tuyến yên. Do đó, vaccine COVID-19 được khuyến cáo tiêm cho những bệnh nhân có bệnh tuyến yên ổn định cũng giống như người dân bình thường.

Tuy nhiên, tính an toàn của việc tiêm vaccine COVID-19 ở những bệnh nhân mắc bệnh tuyến yên đang tiến triển hoặc chưa được điều trị vẫn chưa được nghiên cứu. Các tác dụng phụ của vaccine phòng COVID-19 bao gồm đau tại chỗ tiêm, mệt mỏi, nhức đầu, đau cơ, đau khớp, ớn lạnh và sốt. Hiệp hội Tuyến Yên đã tiến hành một cuộc khảo sát về liệu pháp glucocorticoid ở bệnh nhân suy tuyến thượng thận được tiêm vaccine COVID-19, và họ đã thu được 103 phản hồi từ 273 thành viên. Hầu hết các bác sĩ đã chỉ định kế hoạch để duy trì liều glucocorticoid hiện tại cho những bệnh nhân được chủng ngừa COVID-19. Tuy nhiên, nếu bị sốt, đau khớp hoặc đau cơ, sẽ tăng liều glucocorticoid. Mọi quan tâm về COVID-19 lớn hơn tác dụng phụ của việc tiêm vaccine ở bệnh nhân suy tuyến thượng thận. Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng bệnh nhân suy thượng thận có nguy cơ nhiễm trùng cao hơn. Bệnh nhân suy tuyến thượng thận bị suy giảm đáp ứng miễn dịch tự nhiên. Vì hệ thống bảo vệ miễn dịch chống lại nhiễm trùng bị suy giảm, nên dễ bị nhiễm trùng. Do đó, nguy cơ tử vong do nhiễm COVID-19 được báo cáo là cao ở bệnh nhân suy thượng thận. Mặc dù vẫn chưa có bằng chứng xác thực, nhưng các ý kiến chuyên gia đã khuyến cáo rằng bệnh nhân suy tuyến thượng thận cần được thông báo đầy đủ về tác dụng phụ của việc tiêm vaccine COVID-19 và quy định về ngày ốm trong trường hợp họ bị sốt.

3.5. Vaccine phòng Covid-19 và bệnh lý xóp - loãng xương

Trên dữ liệu được công bố, không có bằng chứng rằng sức khỏe của xương bị ảnh hưởng trực tiếp bởi nhiễm COVID-19. Đại dịch

COVID-19 làm giảm mức độ vận động ngoài trời, đặc biệt là ở người lớn tuổi khiến tỷ lệ xóp- loãng xương tăng lên. Tuy nhiên, ít vận động ngoài trời có thể dẫn đến ít gãy xương do té ngã hơn. Mặt khác, thời gian ít vận động ngoài trời kéo dài có thể làm giảm khối lượng cơ và giảm nồng độ vitamin D, do đó làm trầm trọng thêm tình trạng loãng xương và tăng nguy cơ gãy xương trong trường hợp của đại dịch COVID-19 kéo dài. Trước những lo ngại này, tiêm chủng COVID-19 có thể tác động tích cực đến bệnh nhân loãng xương bằng cách mang lại cho họ cơ hội tham gia vận động ngoài trời thường xuyên hơn.

Các tác dụng phụ điển hình của tiêm chủng COVID-19, chẳng hạn như sốt, ớn lạnh, nhức đầu và đau cơ, không bị ảnh hưởng bởi chứng xóp loãng xương. Huyết khối kèm theo hội chứng giảm tiểu cầu liên quan đến tiêm chủng COVID-19 dường như cũng không liên quan trực tiếp đến loãng xương. Cũng không có bằng chứng nào cho thấy điều trị bằng thuốc đối với bệnh loãng xương ảnh hưởng đến hiệu quả hoặc tác dụng phụ của việc tiêm chủng COVID-19.

Tuy nhiên, có thể cần điều chỉnh cụ thể về thời gian tiêm chủng tùy thuộc vào loại thuốc chống loãng xương vì có sự tương đồng về tác dụng phụ giữa thuốc chống loãng xương và vaccine phòng COVID-19. Theo đó khuyến cáo khoảng thời gian khoảng cách 1 tuần giữa Truyền Bisphosphonate tĩnh mạch (IV) và tiêm chủng vaccin COVID-19 để xác định loại can thiệp nào đã gây ra các phản ứng ở giai đoạn cấp tính như sốt nhẹ và đau cơ. Người ta biết rằng các triệu chứng giống như cúm xuất hiện để đáp ứng với sự hoạt hóa của tế bào $\gamma\delta$ T sau khi truyền Bisphosphonate tĩnh mạch đặc biệt là ở những bệnh nhân chưa hề sử dụng thuốc.

Cả vaccine tái tổ hợp dựa trên vector adenovirus và dựa trên mRNA phòng COVID-19 cũng có các phản ứng ở giai đoạn cấp tính như sốt nhẹ, nhức đầu và đau cơ. Vì vậy tốt nhất nên có khoảng thời gian từ 4 đến 7 ngày giữa việc sử dụng các thuốc chống loãng xương dạng tiêm khác (denosumab và romosozumab) và tiêm chủng COVID-19 do

các phản ứng tiềm ẩn tại chỗ tiêm, chẳng hạn như đau tại chỗ, sưng và / hoặc ban đỏ.

Nếu vaccin COVID-19 cần phải tiêm đồng thời, có thể tiêm thuốc chống loãng xương ở cánh tay bên đối diện hoặc vị trí thay thế (bụng hoặc đùi trên). Trong khi đó, đường uống bisphosphonates, raloxifene và teriparatide nên được tiếp tục mà không bị gián đoạn hoặc chậm trễ ở những bệnh nhân đang tiêm vaccin phòng COVID-19. Tuy nhiên, cũng có nhiều báo cáo khó khăn trong việc sắp xếp các loại thuốc điều trị loãng xương thích hợp trong COVID-19 đại dịch.

Điều trị loãng xương chậm có thể làm tăng đáng kể nguy cơ gãy xương. Đặc biệt, việc ngưng sử dụng Denosumab, một chất chống biến dạng xương mạnh, cho thấy xương nhanh chóng mất và liên quan đến tăng nguy cơ gãy xương. Do đó, không nên trì hoãn việc sử dụng Denosumab trong hơn 7 tháng sau lần dùng trước đó.

4. MỘT SỐ KHUYẾN CÁO CHUNG

1. Đối với bệnh nhân ĐTĐ ưu tiên tiêm vaccine phòng COVID-19 dù bất kể thể đái tháo đường nào.

2. Ở bệnh nhân ĐTĐ cần theo dõi đường huyết thường xuyên hơn bình thường trong vài ngày sau khi tiêm chủng. Nếu đường huyết của bệnh nhân chưa ổn định cần có biện pháp xử trí thích hợp để kiểm soát tốt đường huyết.

3. Ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng tuyến giáp, nên tiêm vaccine COVID-19 theo tiêu chuẩn như mọi người bình thường khác.

4. Ở những bệnh nhân có bệnh tuyến thượng thận ổn định, nên tiêm vaccine COVID-19 theo tiêu chuẩn giống như mọi người bình thường khác.

5. Ở những bệnh nhân suy thượng thận, việc chủng ngừa COVID-19 được khuyến cáo tương tự như mọi người bình thường khác. Ngoài ra, không cần ngưng hoặc thay đổi liều lượng thuốc steroid do tiêm chủng. Tuy nhiên, nếu sốt, đau cơ nghiêm trọng và ớn lạnh xảy ra sau khi tiêm chủng, nên tăng liều steroid lên hai đến ba lần theo quy định của những ngày bị bệnh.

6. Ở những bệnh nhân dùng glucocorticoid do suy thượng thận thứ phát, khuyến cáo tiêm vaccine phòng COVID-19 giống như bản tóm tắt 5.

7. Ở những bệnh nhân thiếu năng sinh dục, nên tiêm vaccine COVID-19 theo tiêu chuẩn giống như mọi người bình thường khác.

8. Ở những bệnh nhân có bệnh tuyến yên ổn định, nên tiêm vaccine phòng COVID-19 theo tiêu chuẩn giống như mọi người bình thường khác.

9. Ở những bệnh nhân bị xẹp - loãng xương, nên tiêm vaccine COVID-19 theo các tiêu chuẩn giống như mọi người bình thường khác.

10. Để phân biệt các tác dụng phụ của việc tiêm vaccine COVID-19 và Bisphosphonate tiêm tĩnh mạch, hai thuốc nên sử dụng cách nhau 1 tuần.

11. Do khả năng xảy ra phản ứng tại chỗ tiêm, nên dùng các thuốc chống loãng xương dạng tiêm (denosumab và romosozumab) khoảng thời gian từ 4 đến 7 ngày. Trong khi đó, nên tiếp tục sử dụng Bisphosphonates, Raloxifene và Teriparatide bằng đường uống mà không bị gián đoạn hoặc chậm trễ ở những bệnh nhân đang được chủng ngừa COVID-19.

KẾT LUẬN

Cho đến nay không có bằng chứng lâm sàng nào cho thấy việc thay thế nội tiết tố làm giảm hiệu quả hoặc tăng tác dụng phụ của vaccine COVID-19. Không có bằng chứng lâm sàng cho thấy loại vaccine COVID-19 có liên quan đến sự khác biệt trong sự phát triển của các biến chứng liên quan đến bệnh đái tháo đường và rối loạn nội tiết.

Trong đại dịch COVID -19 như hiện nay. Bên cạnh biện pháp áp dụng 5K, phát hiện sớm các trường hợp F0 có hay không có triệu chứng để cách ly. Việc tiêm vaccine phòng COVID-19 là trụ cột của chiến lược kiểm soát bệnh dịch. Trong số đó hầu hết bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường và rối loạn nội tiết đều phải tiêm vaccine phòng COVID-19 vì nhiễm COVID-19 làm tăng tỷ lệ hoặc mức độ nghiêm trọng của các biến chứng do bệnh đái tháo đường và rối loạn nội tiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARSCoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
3. Luger A, Giustina A, Peeters R. European Society of Endocrinology (ESE)’s statement concerning COVID 19 vaccination: ‘follow the same recommendations for patients with stable endocrine disorders as for the general population’ 2021 [Internet]. Bristol: European Society of Endocrinology; 2021
4. Katznelson L, Gadelha M. Glucocorticoid use in patients with adrenal insufficiency following administration of the COVID-19 vaccine: a pituitary society statement. *Pituitary* 2021;24:143-5.
5. Pal R, Bhadada SK, Misra A. COVID-19 vaccination in patients with diabetes mellitus: current concepts, uncertainties and challenges. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15:505-8.
6. World Health Organization. Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant]) vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [cited 2021 Aug 9]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340920/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation.
7. Dooling K, Marin M, Wallace M, McClung N et al. The advisory committee on immunization practices’ updated interim recommendation for allocation of COVID-19 vaccine: United States, December 2020. *MMWR* 2021;69:1657-60.
8. Central Disaster Management Headquarters. Who first gets the COVID-19 vaccination? [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2021 [cited 2021 Aug 9].
9. Diabetes UK. Coronavirus vaccines and diabetes [Internet]. London: Diabetes UK; 2021 [cited 2021 Aug 9]. https://www.diabetes.org.uk/about_us/news/coronavirusvaccines.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 vaccination and prioritisation strategies in the EU/ EEA. Stockholm: ECDC; 2020.
11. Kesavadev J, Misra A, Das AK, Saboo B, Basu D, Thomas N, et al. Suggested use of vaccines in diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:886-93.
12. Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020;395:1845-54.
13. Franquemont S, Galvez J. Subacute thyroiditis after mRNA vaccine for COVID-19. *J Endocr Soc* 2021;5(Suppl 1):A956-7.
14. Iremlı BG et al. Three cases of subacute thyroiditis following SARS-CoV-2 vaccine: post-vaccination ASIA syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106: 2600-5.
15. Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domiguez MP, Medina G, Sanchez Valadez TI, Jara LJ. Two cases of Graves’ disease following SARS-CoV-2 vaccination: an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Thyroid* 2021 May 3 [Epub]. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0142>.
43. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2021;20:102792.
15. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA* 2021;325:1101-2.