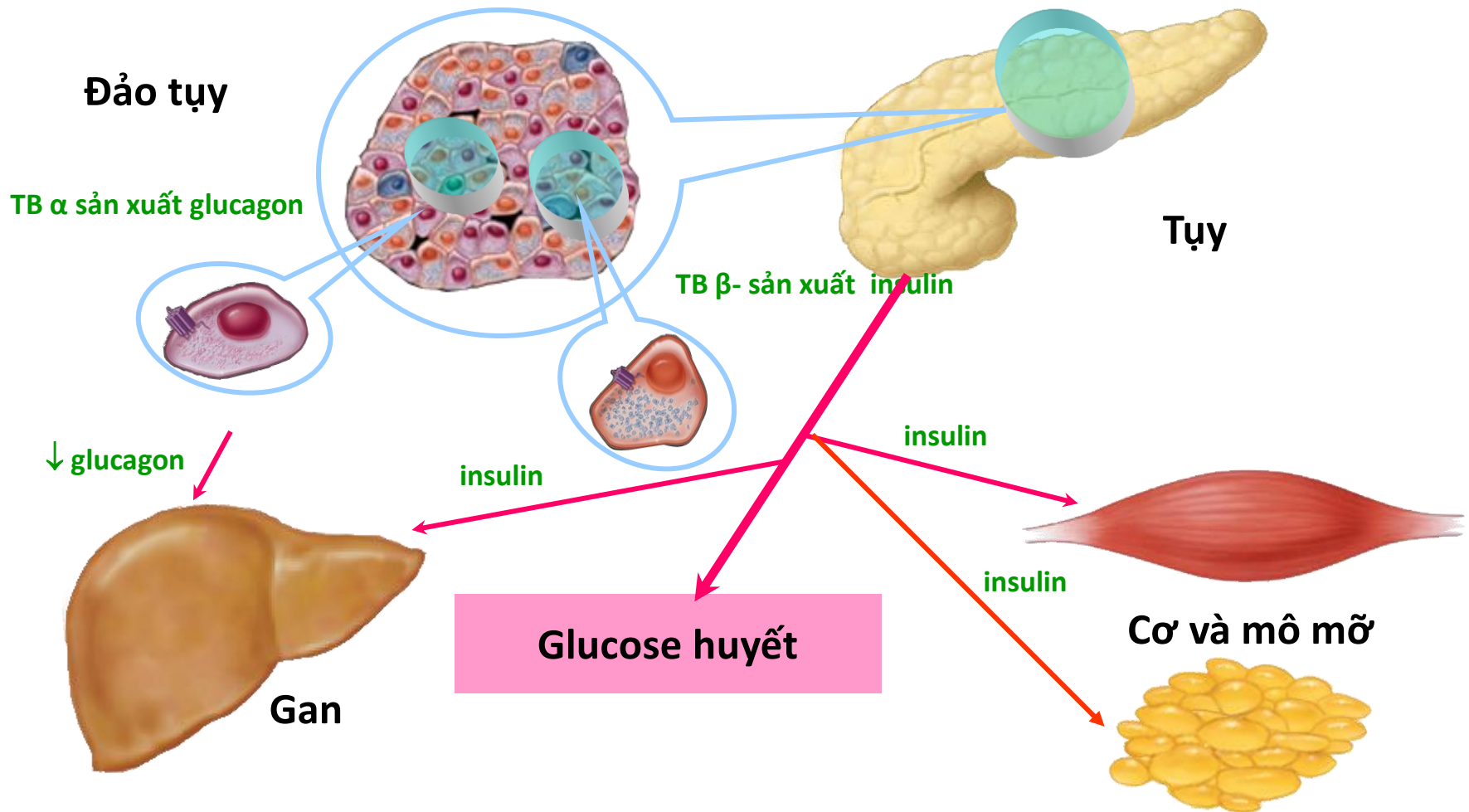


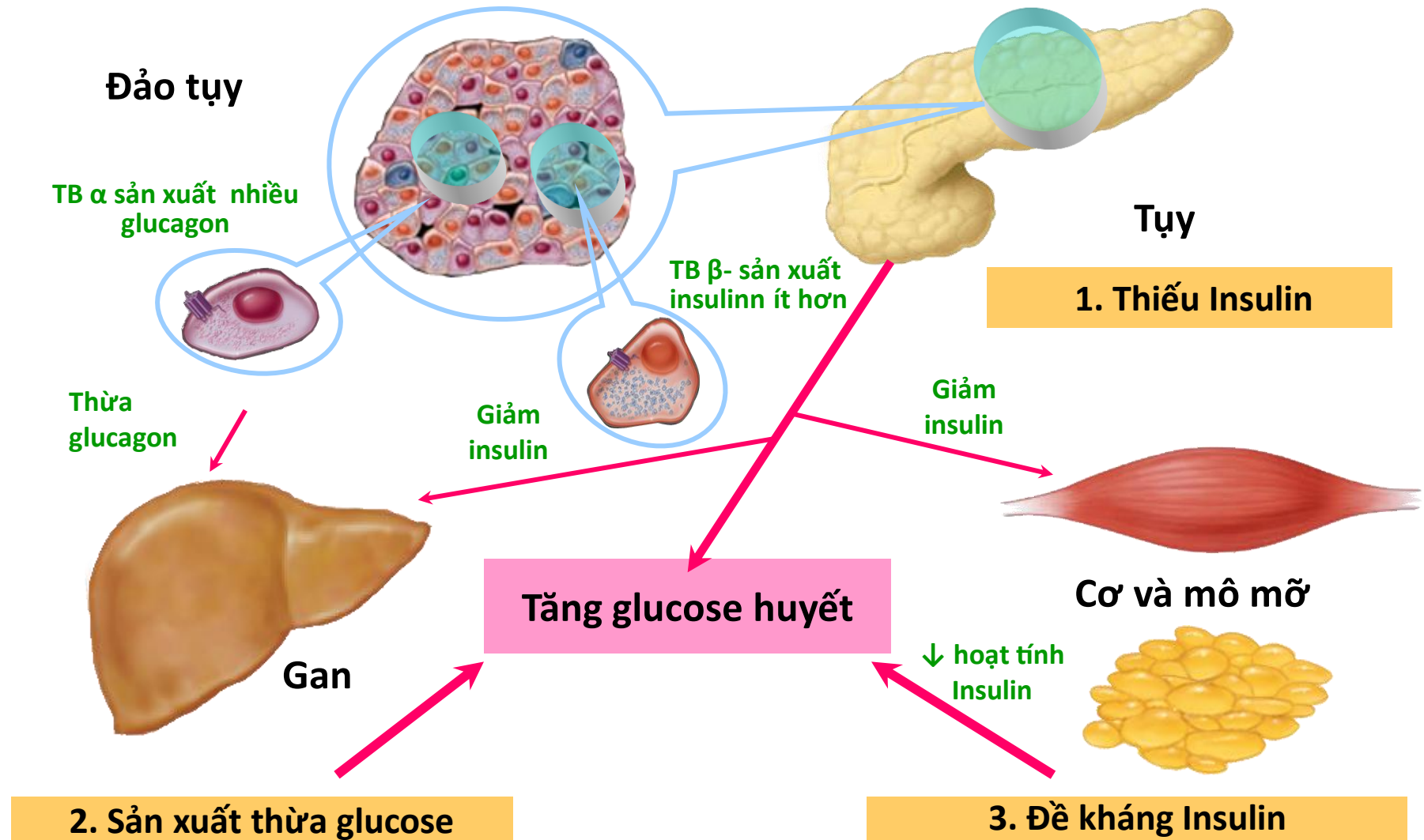
Đái tháo đường type 2: cập nhật chẩn đoán và điều trị

PGS, TS Nguyễn Thy Khuê

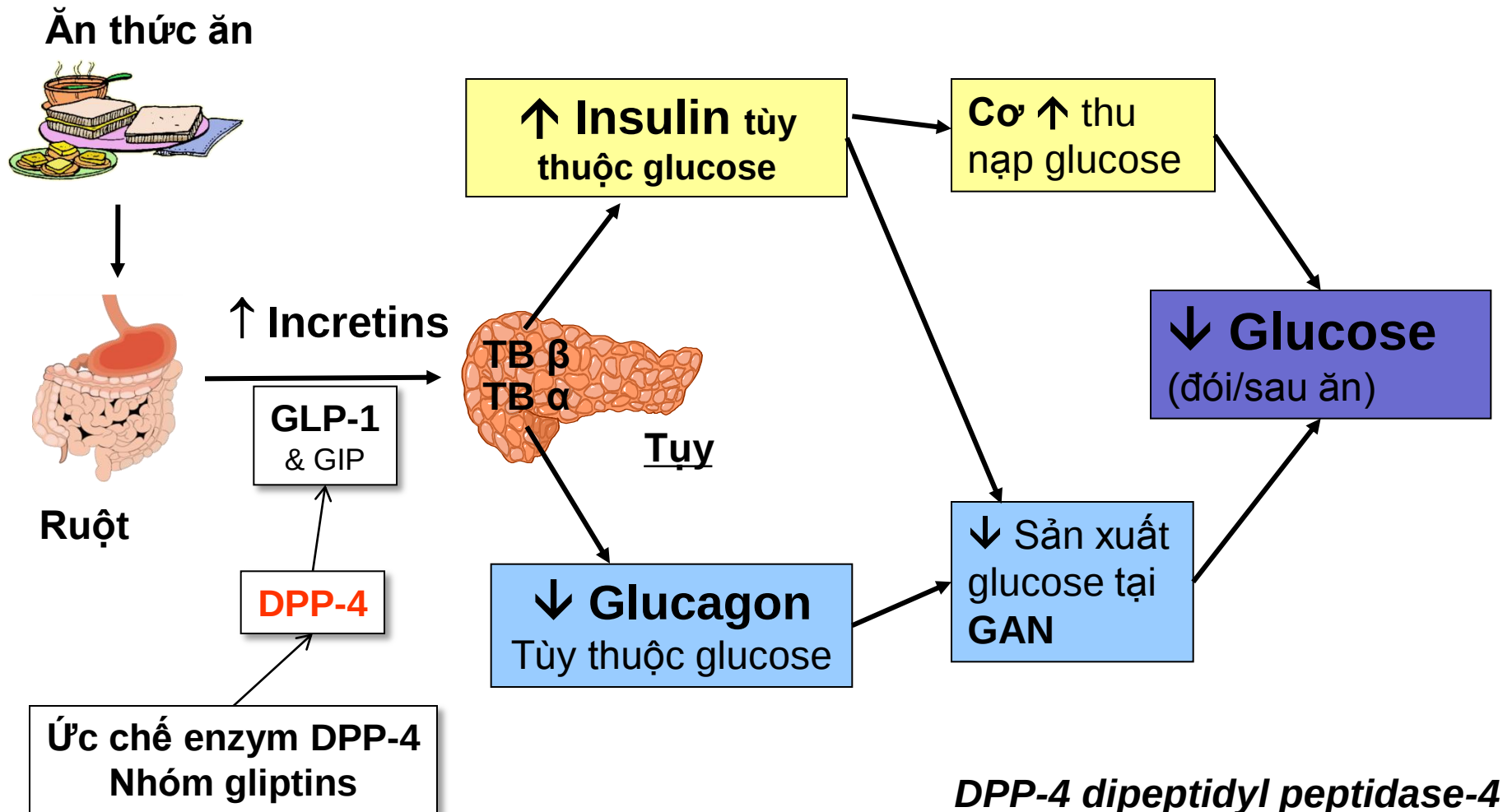
Các yếu tố góp phần ổn định glucose huyết



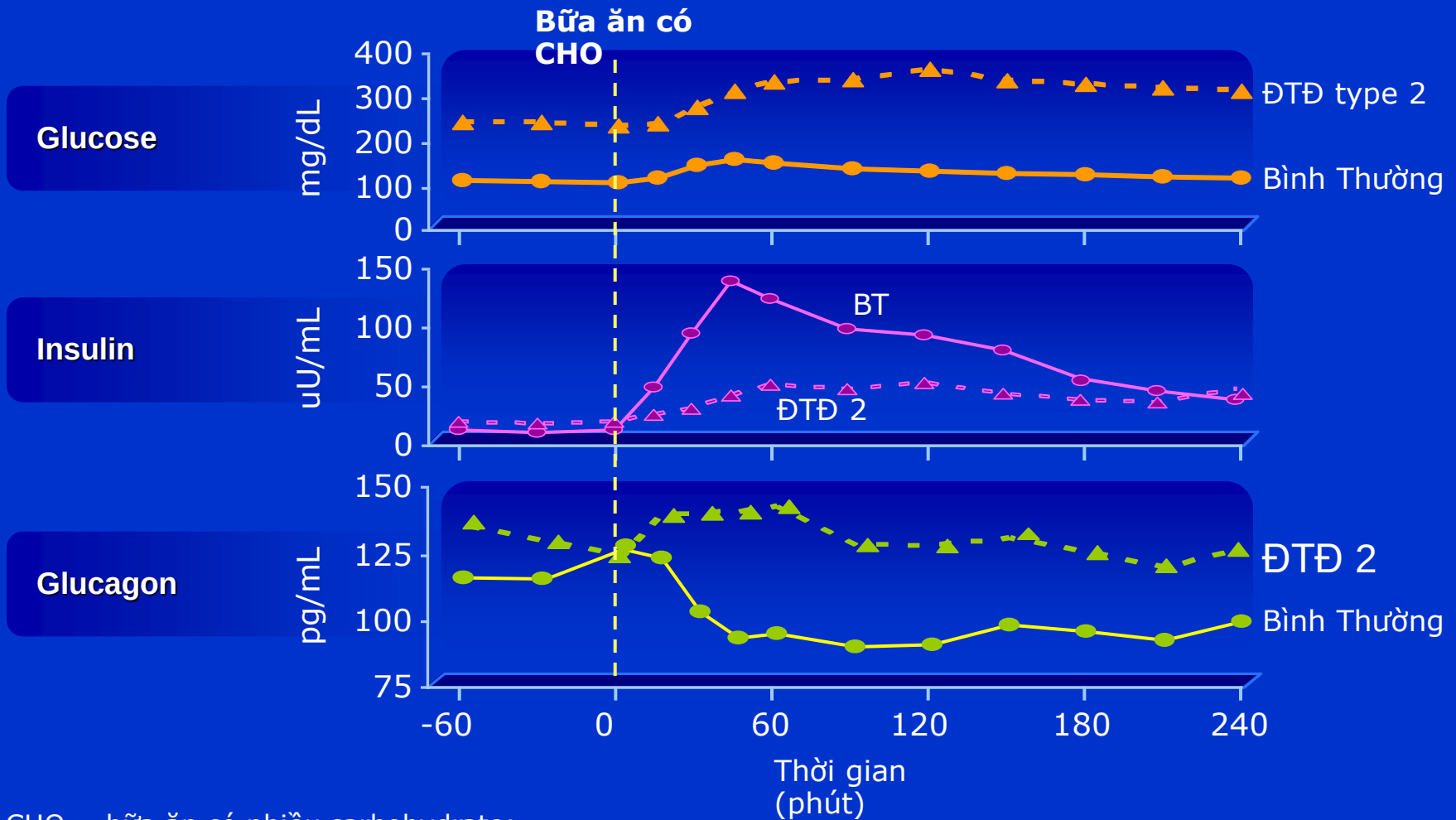
Sinh lý bệnh ĐTĐ: 3 khiếm khuyết cơ bản



Hiệu ứng Incretins

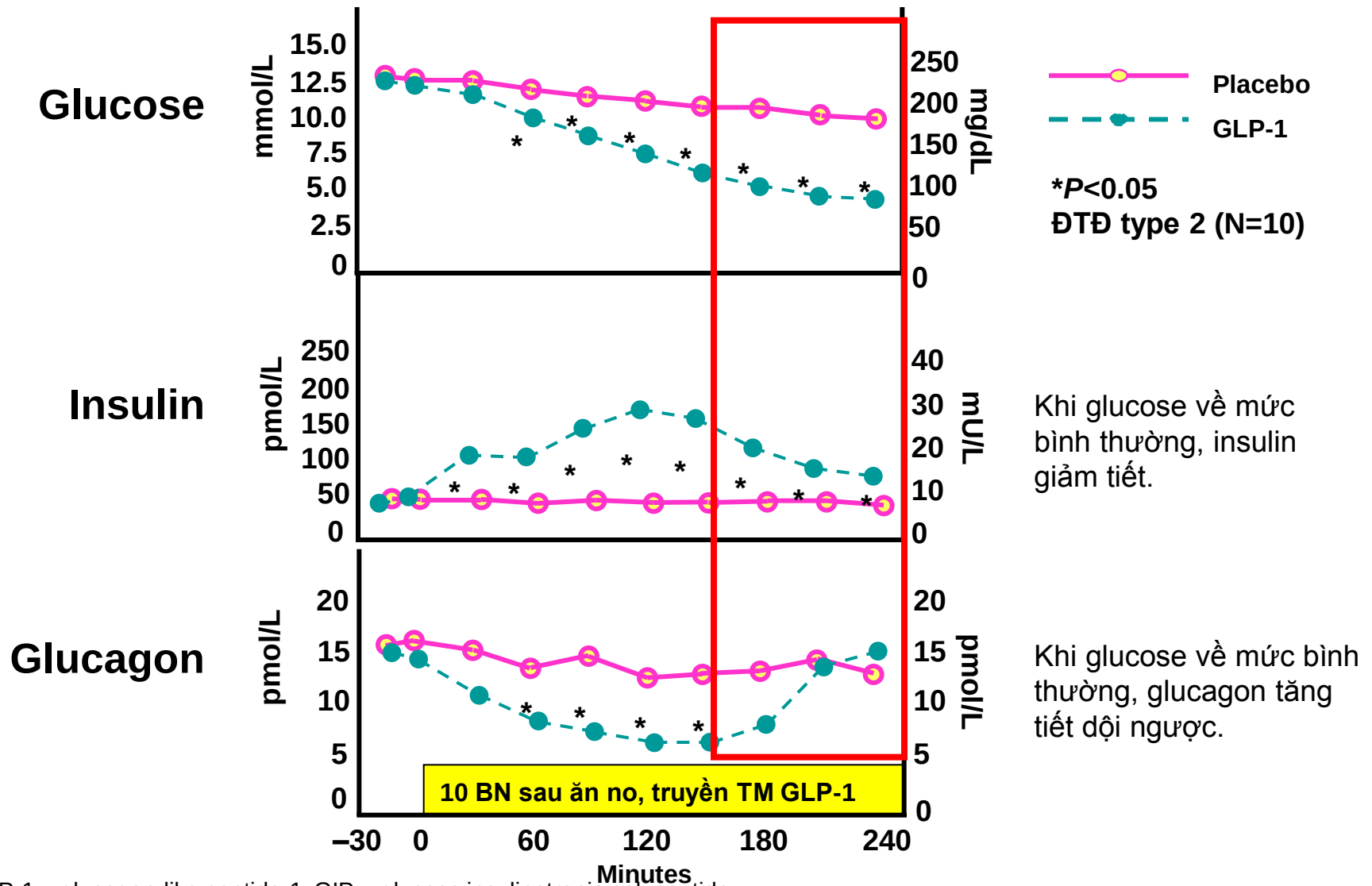


Rối loạn chức năng đảo tụy gây giảm tiết insulin và tăng tiết glucagon ở bệnh nhân ĐTĐ type 2



CHO = bữa ăn có nhiều carbohydrate;

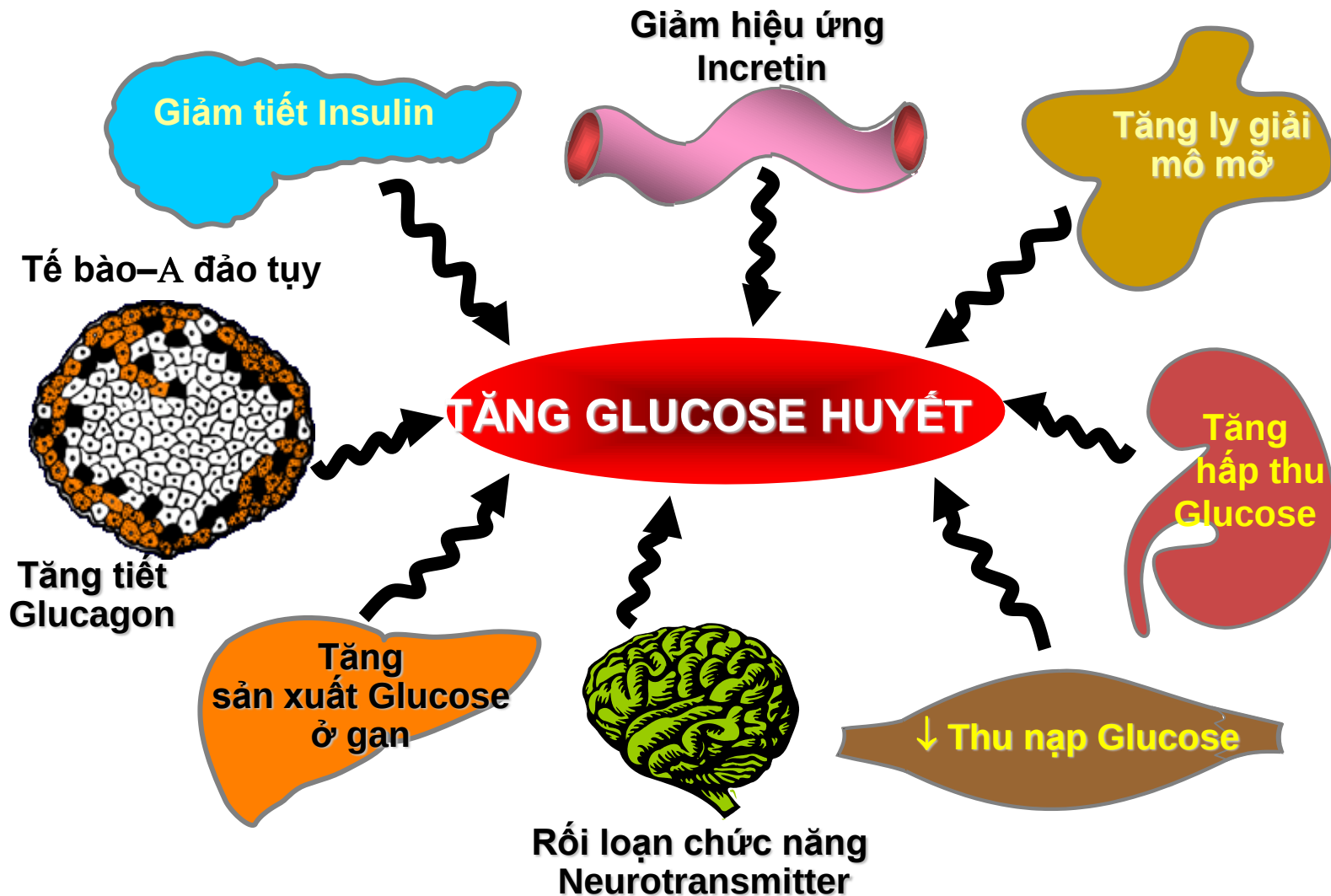
INCRETIN: TÁC ĐỘNG PHỤ THUỘC GLUCOSE PHÙ HỢP SINH LÝ



GLP-1 = glucagon-like peptide-1; GIP = glucose insulinotropic polypeptide
from Kieffer T. *Endocrine Reviews*. 1999;20:876–913. Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929–2940. Nauck MA et al. *Diabetologia*. 1993;36:741–744.

Adapted from Nauck MA et al. *Diabetologia*. 1993;36:741–744. Copyright © 1993 Springer-Verlag.

* Cơ chế làm tăng glucose huyết



Vị trí tác động của các thuốc điều trị đái tháo đường type 2

GLP-1 receptor analogs

Cải thiện cảm ứng của đảo tụy với glucose, giảm cảm giác thèm ăn

Ức chế men DPP-4 (Gliptins)

Kéo dài tác dụng GLP-1 -> cải thiện cảm ứng của đảo tụy với glucose, tăng thu nạp glucose

Biguanides

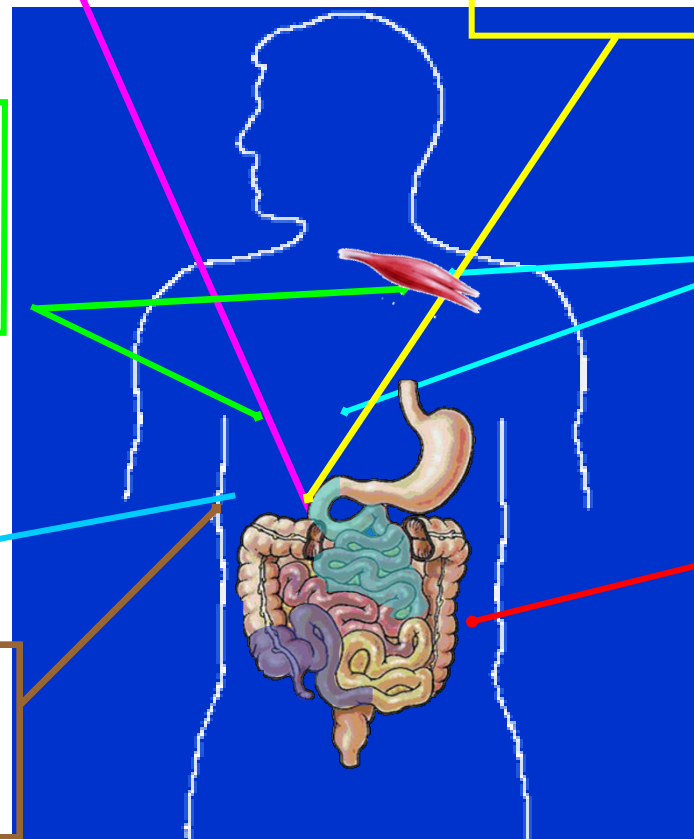
Tăng thu nạp glucose và giảm sản xuất glucose ở gan

Sulfonylureas

Tăng tiết insulin từ tế bào β -tụy

Glinides

Tăng tiết insulin từ tế bào β -tụy



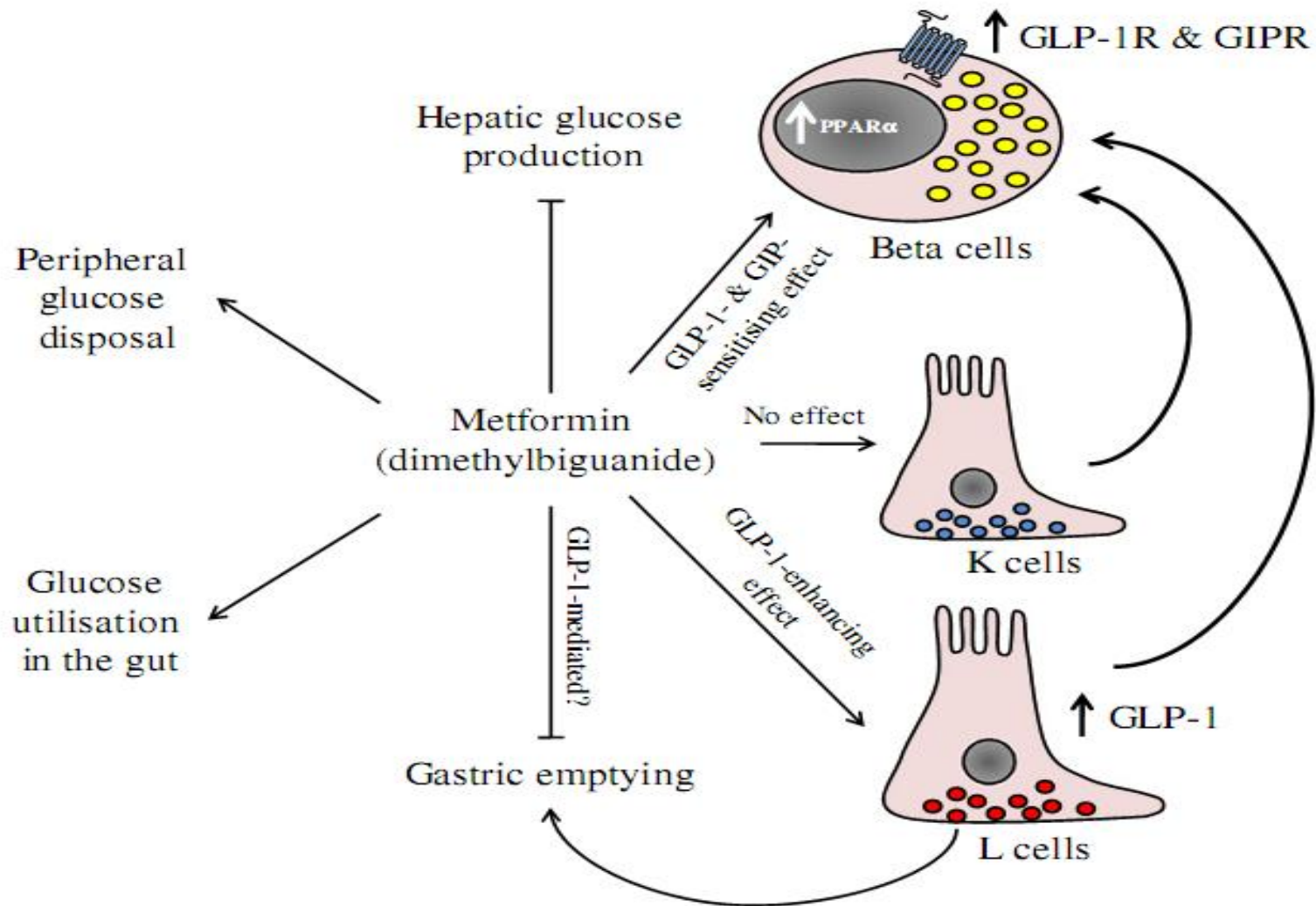
Thiazolidinediones

Giảm ly giải mô mỡ
Tăng thu nạp glucose ở mô cơ vân
Giảm sản xuất glucose ở gan

α -glucosidase inhibitors

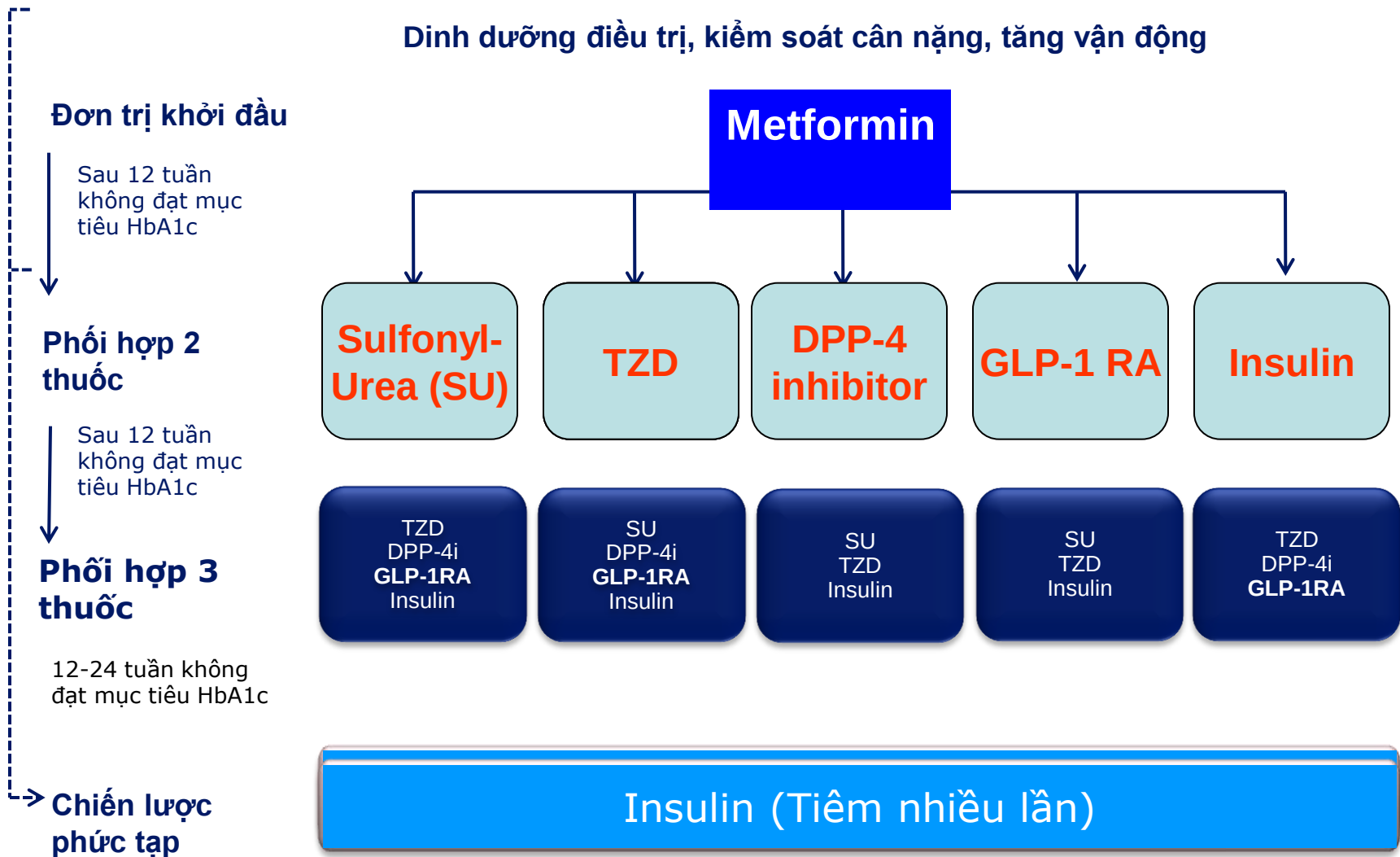
Làm chậm sự hấp thu carbohydrate

Giả thuyết về cơ chế tác dụng mới của Metformin



Khuyến cáo ADA/EASD 2012

Dinh dưỡng điều trị, kiểm soát cân nặng, tăng vận động



Inzucchi *et al.* *Diabetologia* 2012;55:1577–96

ADA, American Diabetes Association; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; EASD, European Association for the Study of Diabetes; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione

Thay đổi cách sống: dinh dưỡng và luyện tập

Sau đó, tại mỗi bước, nếu không đạt mục tiêu, HbA 1c < 7%

Lựa chọn đầu tiên

Metformin

Sulfonylurea
hoặc Ức chế men α glucosidase

Lựa chọn thứ hai

Sulfonylurea

Metformin

hoặc Ức chế men α glucosidase
Ức chế men DPP-IV
Thiazolidinediones

Lựa chọn thứ ba

Insulin nền

hoặc Ức chế men α glucosidase hoặc thuốc đồng vận
Ức chế men DPP-IV
Thiazolidinediones
GLP-1

Hoặc Premix

Lựa chọn thứ tư

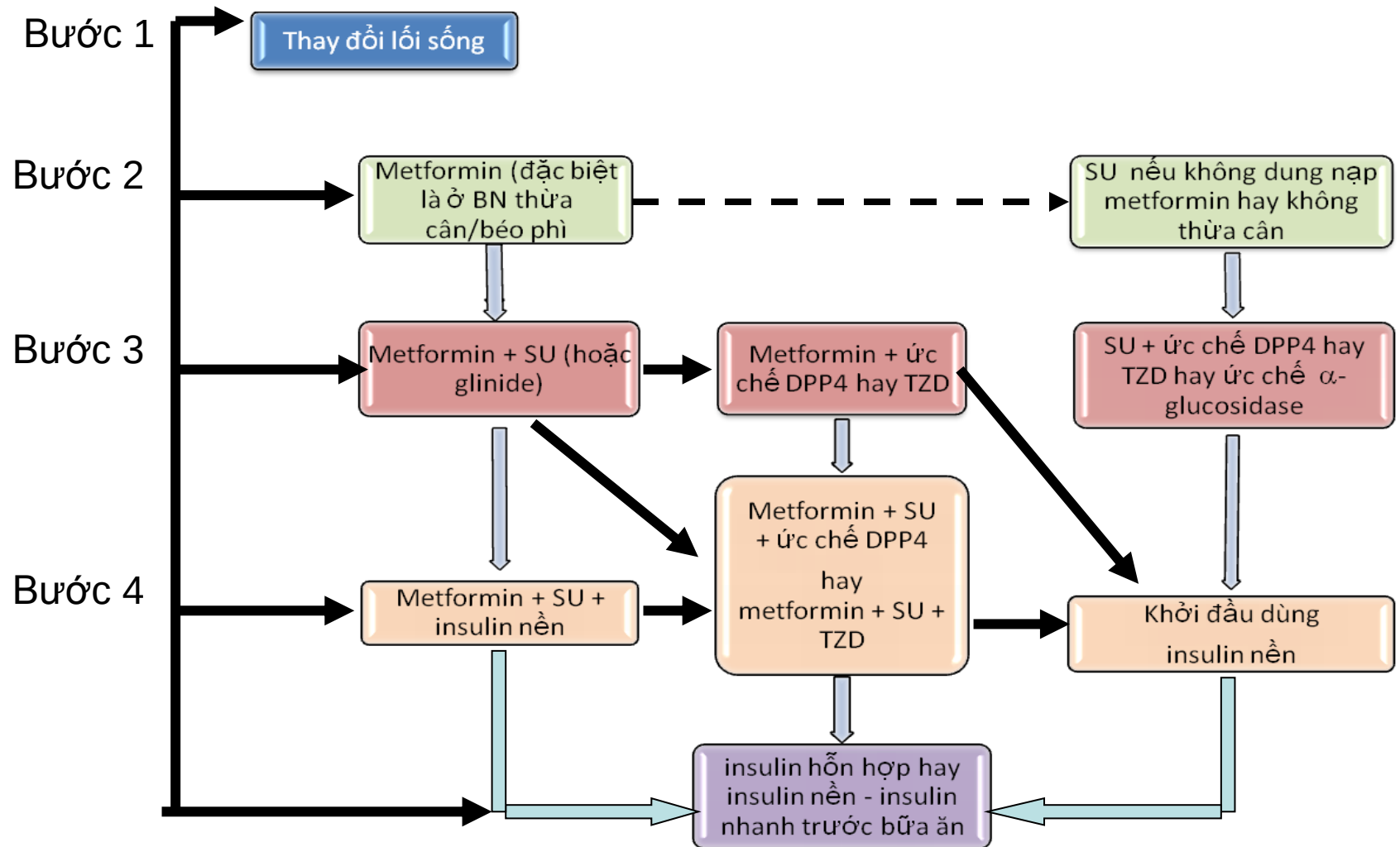
Insulin nền+
Insulin trước ăn

Insulin nền hoặc
Insulin Premix

Lưu đồ của IDF
Điều trị ĐTĐ type 2

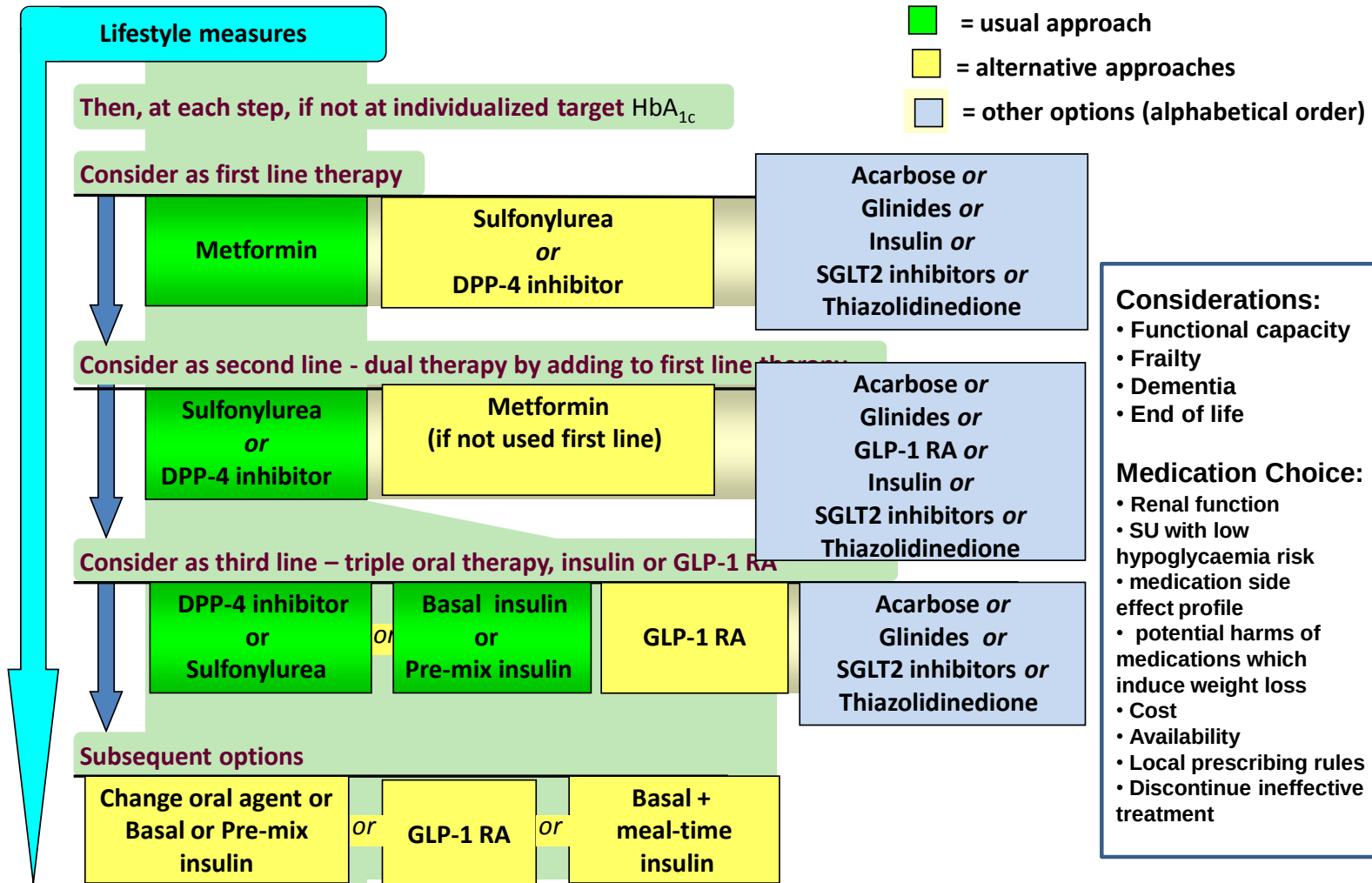
Phác đồ điều trị ĐTĐ type 2 –Hội NT & ĐTĐ VN

Chuyển sang bước tiếp theo khi không đạt mục tiêu HbA1c<7% sau 12 tuần



Lưu đồ điều trị ĐTĐ type 2 cho người lớn tuổi

Blood Glucose Treatment Algorithm for Older People

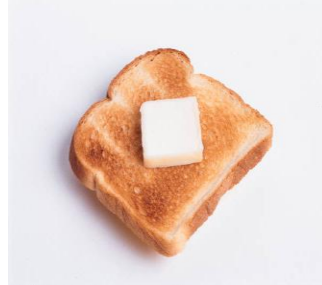


Đếm Carbohydrate cho ĐTĐ type 2

- Ăn khẩu phần carbohydrate cố định là yếu tố hàng đầu để thuốc có hiệu quả (dù là thuốc viên, Insulin, hay phối hợp)
- Kiểm soát khẩu phần nếu muốn giảm cân



=



=

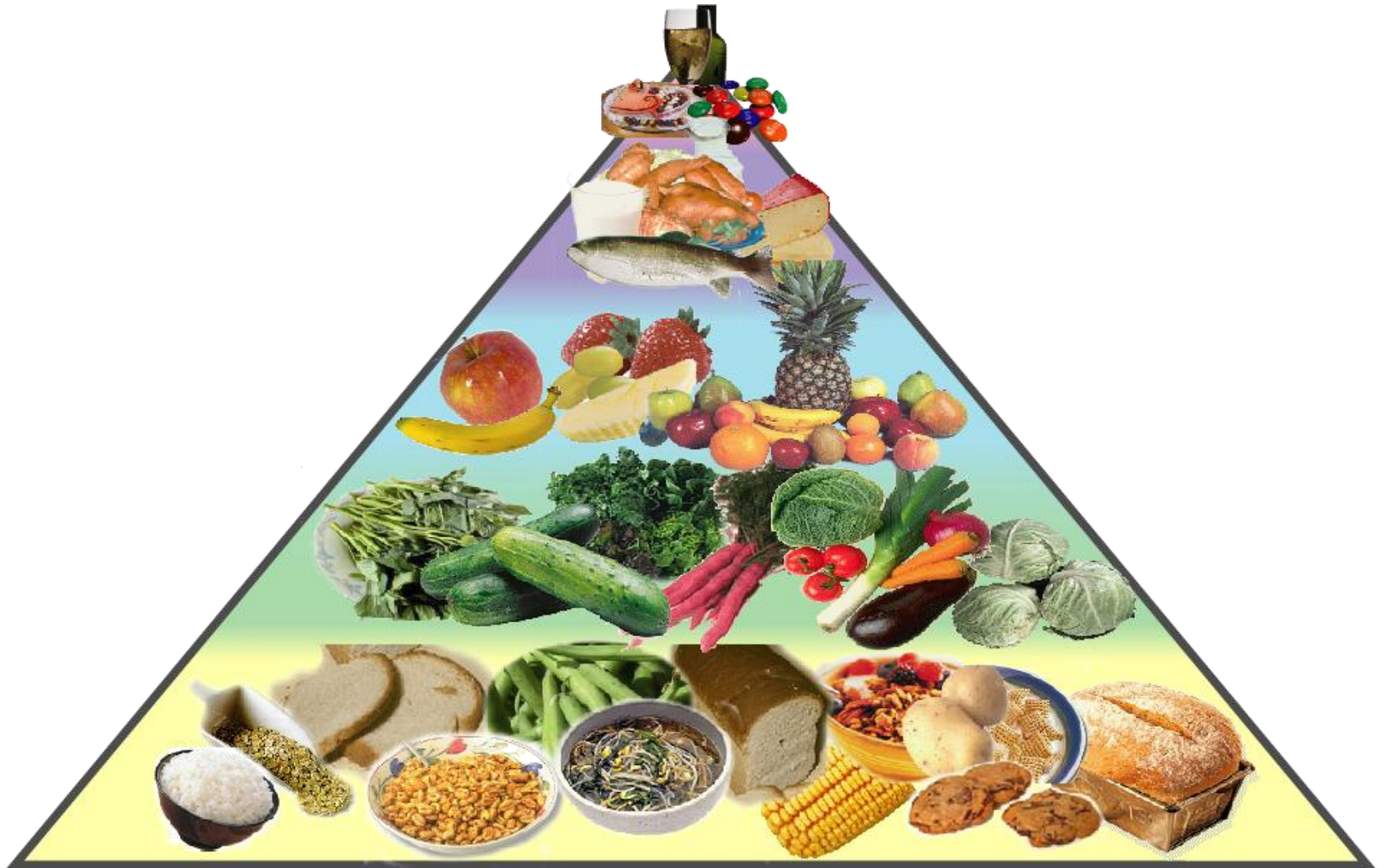


=

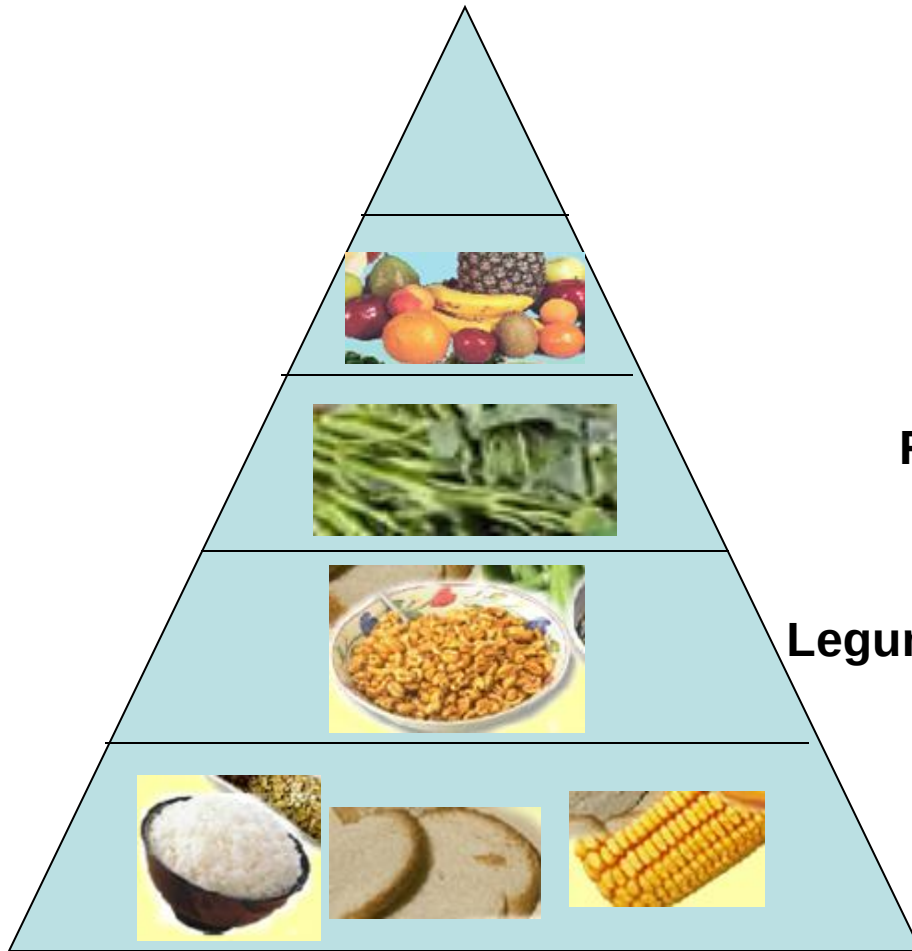


15 gam
Carb

Tháp dinh dưỡng



Ăn chay



Chất béo (dầu)= 2 suất

Trái cây= 2 suất

Rau (vegetables)= 4 suất

Legumes(đậu), hạt, thực phẩm giàu đạm=5suất

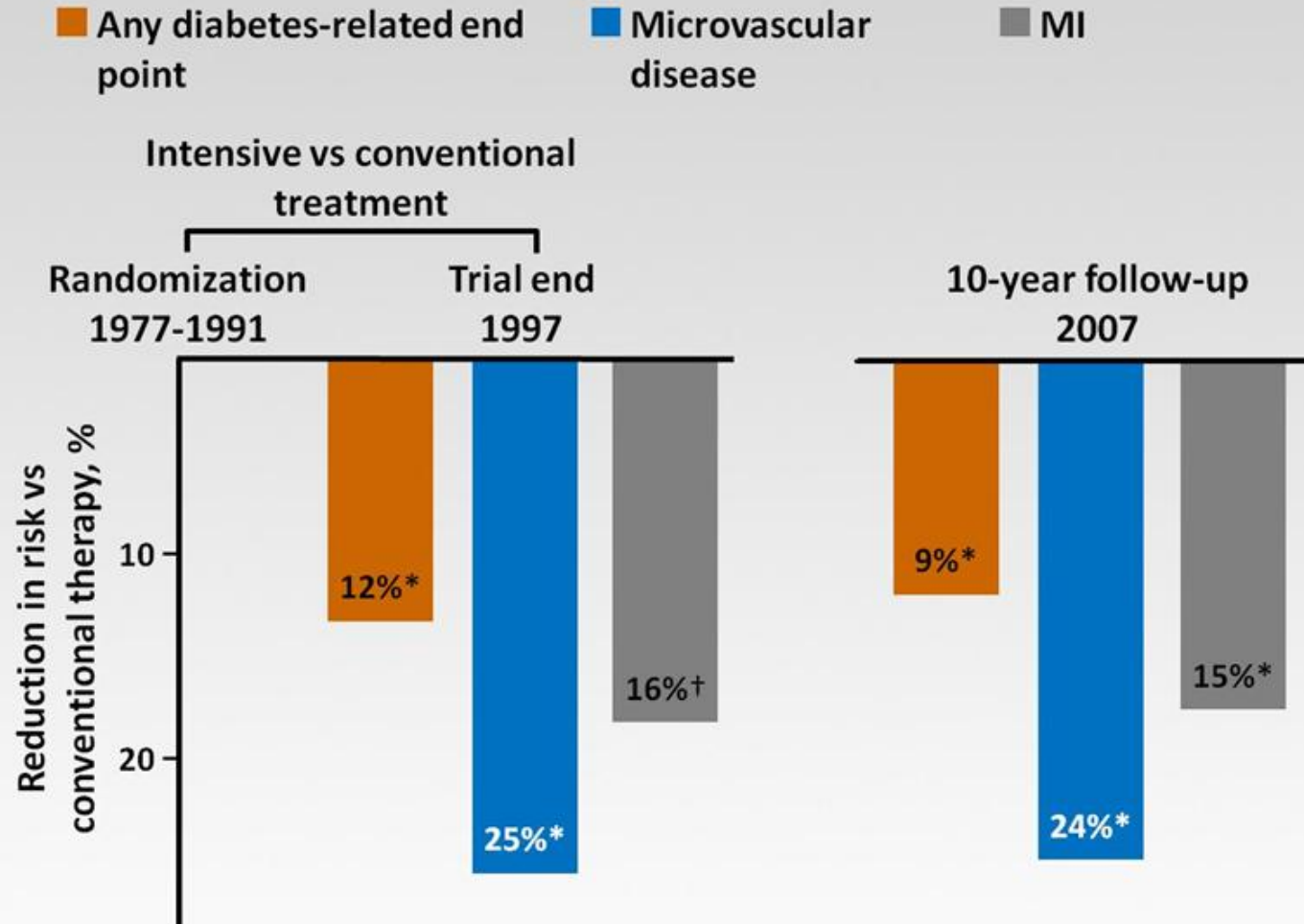
Ngũ cốc= 6 suất

Vận động thể lực: Lợi ích

- **Giảm cân**
- **Cải thiện chức năng tim mạch**
- **Cải thiện thể hình**
- **Tăng khả năng làm việc thể chất**
- **Cải thiện cảm giác khỏe mạnh và chất lượng cuộc sống**

Ít nhất 30 phút mỗi ngày, có thể chia làm nhiều lần

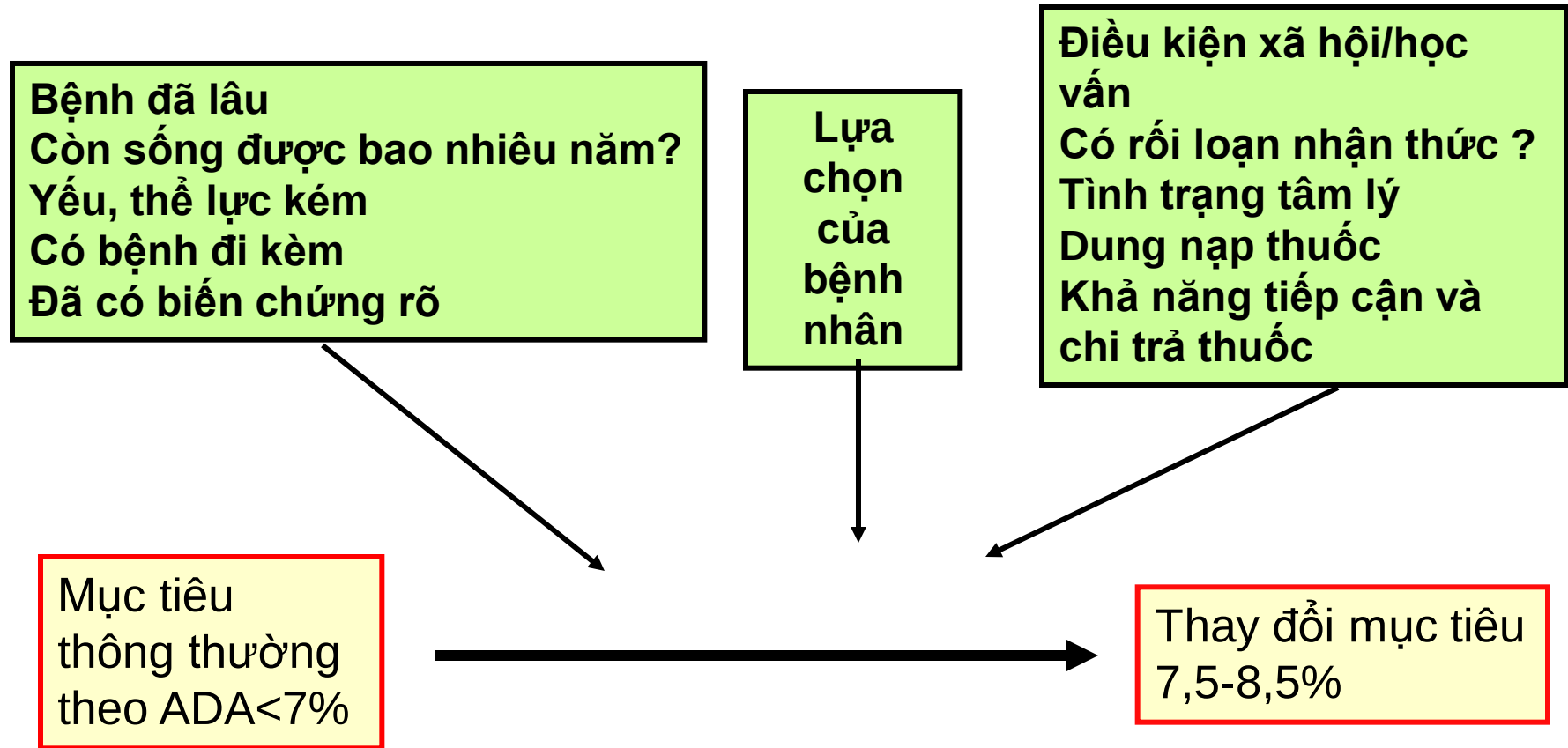
Lợi thế của kiểm soát tích cực glucose huyết: UKPDS tiếp tục theo dõi thêm 10 năm



* $P < .05$, † $P = .052$ (intensive vs conventional treatment)

UKPDS group, Holman et al

Chọn mục tiêu HbA1c theo điều kiện của bệnh nhân



Thất bại thứ phát với đơn trị liệu

Bệnh nhân quá cân trong nghiên cứu UKPDS

Bệnh nhân có Hb A_{1c} <7% với đơn trị

	3 năm	6 năm	9 năm
Dinh dưỡng	23	12	11
Sulfonylureas	45	28	21
Metformin	44	34	13

Thêm loại thuốc nào cho bệnh nhân?

- **Insulin nền tác dụng dài (glargine-detemir)**
 - Tốt, nhưng dễ có nguy cơ hạ glucose huyết
 - Tăng cân
- **Sulfonylurea**
 - Có nguy cơ Hạ glucose huyết
 - Tăng cân
 - Rẻ
- **Gliptins**
 - Ít nguy cơ hạ glucose huyết
 - Không tăng cân
 - Đắt
- **Ức chế men alpha glucosidase**
 - Uống nhiều lần, ngay đầu bữa ăn, bữa ăn phải có carbohydrat
 - Ít gây hạ glucose huyết
- **Thiazolidinediones**
 - Phù, tăng cân, nguy cơ suy tim
 - Mất xương
- **Glinides**
- **GLP-1 receptor agonist: VN chưa có**

Lựa chọn thuốc điều trị tăng glucose huyết ở bệnh nhân suy chức năng thận

Thuốc	Chọn lựa/lưu ý khi điều trị
Metformin	CCĐ: eGFR < 45 ml/phút Tự điển Dược Phẩm Anh, Hiệp Hội Thận Nhật Ngưng Metformin khi ĐLCT ước tính < 30 ml/phút
SU thế hệ 1	Không nên dùng
SU thế hệ 2	Glipizide được khuyến cáo Glimepiride, Gliclazide: giảm liều KDOQI 2012: Gliclazide không cần giảm liều Không dùng glyburide
Meglitinides	Repaglinide dùng được trong Bệnh thận mạn (BTM) từ nhẹ đến nặng, không chỉnh liều

eGFR: estimated glomerular filtration rate- ĐLCT: độ lọc cầu thận

Lựa chọn thuốc điều trị tăng glucose huyết ở bệnh nhân suy chức năng thận

Thuốc	Chọn lựa/lưu ý khi điều trị
Ức chế enzym alpha glucosidase	Acarbose dùng cho BTM nhẹ, trung bình. Không dùng khi suy thận nặng, lọc thận
Thiazolidine diones (pioglitazone)	Không chỉnh liều ở bệnh nhân BTM Không dùng ở bệnh nhân có nguy cơ suy tim.
Insulin	Liều không dựa trên chức năng thận, nhưng tùy thuộc mục tiêu glucose huyết cần đạt mà không gây hạ glucose huyết

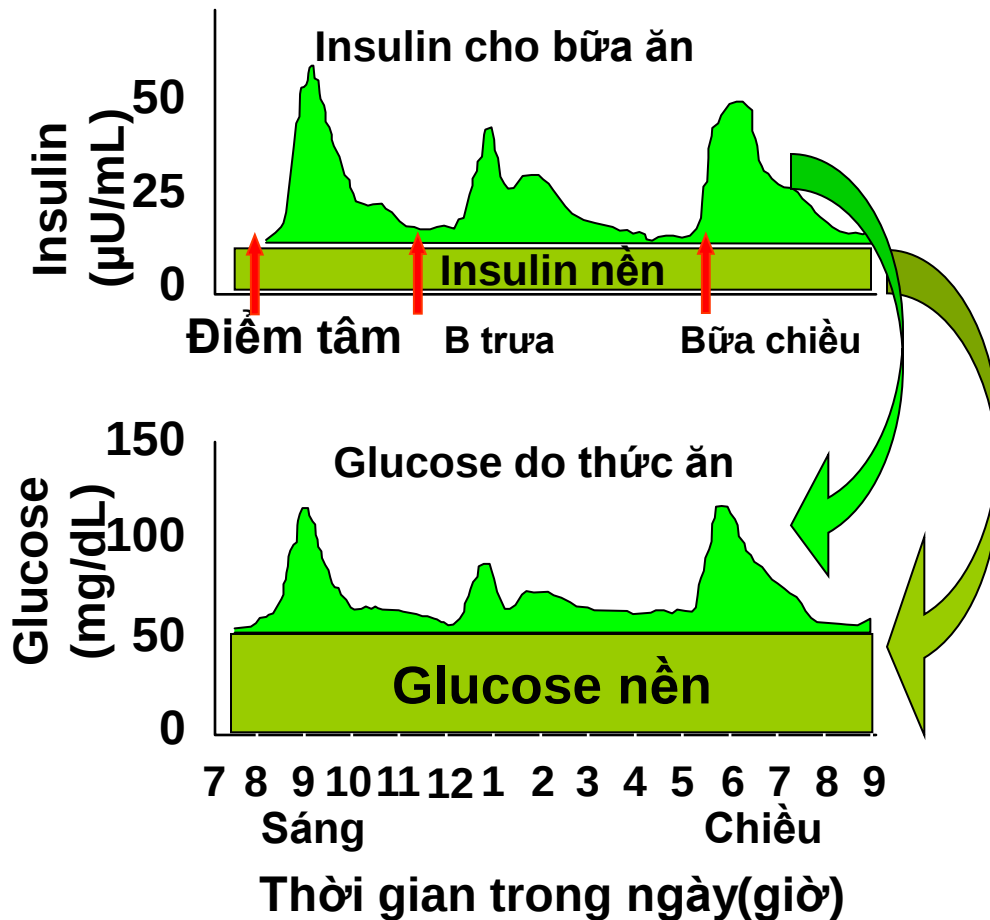
Lựa chọn thuốc điều trị tăng glucose huyết ở bệnh nhân suy chức năng thận

Nhóm Incretins

Thuốc	Chuyển hóa /thanh lọc	Chỉnh liều trọng BTM
Sitagliptin	Thận	50 mg/ngày nếu ĐLCT 30 - 60 mL/ph 25 mg/ngày nếu ĐLCT < 30 mL/ph
Saxagliptin	Gan/thận	2.5 mg/ngày nếu ĐLCT < 30 mL/ph
Linagliptin	Đường mật	Không cần chỉnh liều
Vildagliptin	Thận	50 mg/ngày nếu ĐLCT 30 – 50 mL/phút 50mg/ngày nếu ĐLCT < 30 mL/phút
Liraglutide		Không cần chỉnh liều; thận trọng khi bắt đầu hoặc tăng liều ở bệnh nhân suy thận

Sự tiết Insulin sinh lý:

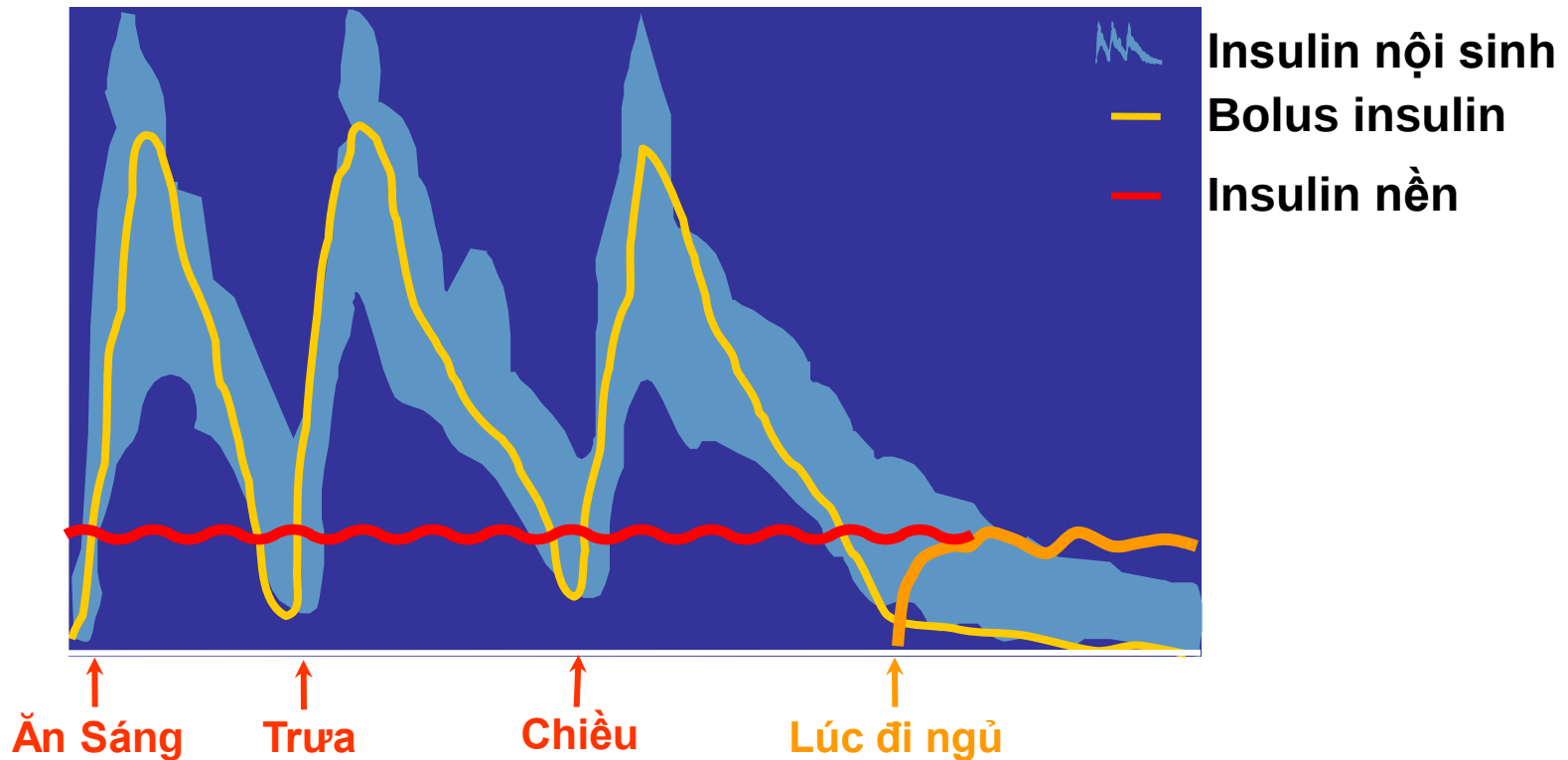
Khái niệm Basal (Nền)/Bolus(trước ăn)



Giảm sản xuất Glucose giữa các bữa ăn & ban đêm

Qui tắc 50/50

Bắt chước tự nhiên: basal/bolus



Adapted with permission from McCall A. In: *Insulin Therapy*. Leahy J, Cefalu W, eds. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2002:193

Khái niệm Insulin nền/trước ăn (bolus)

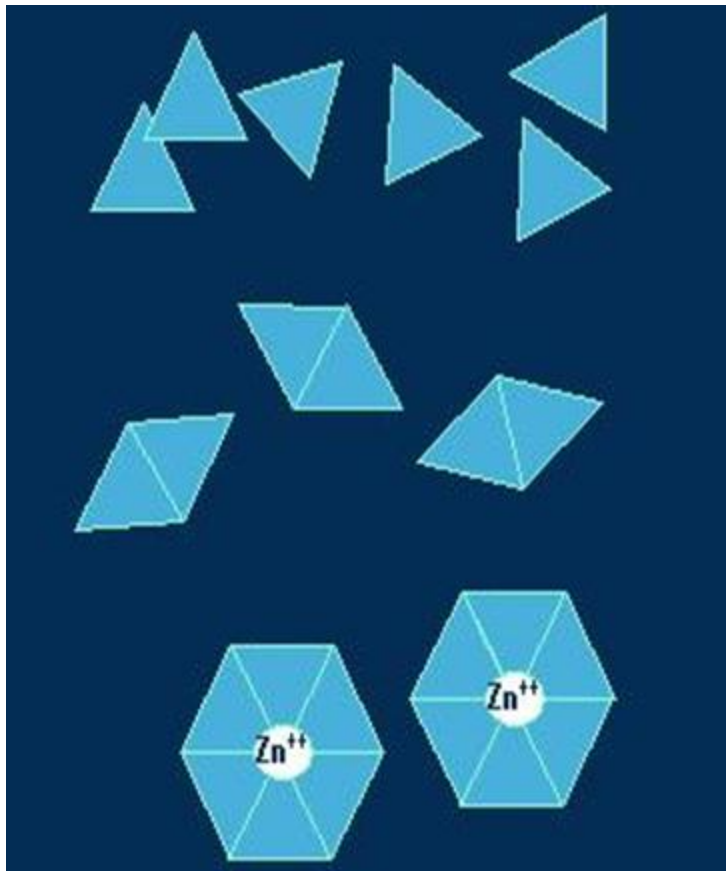
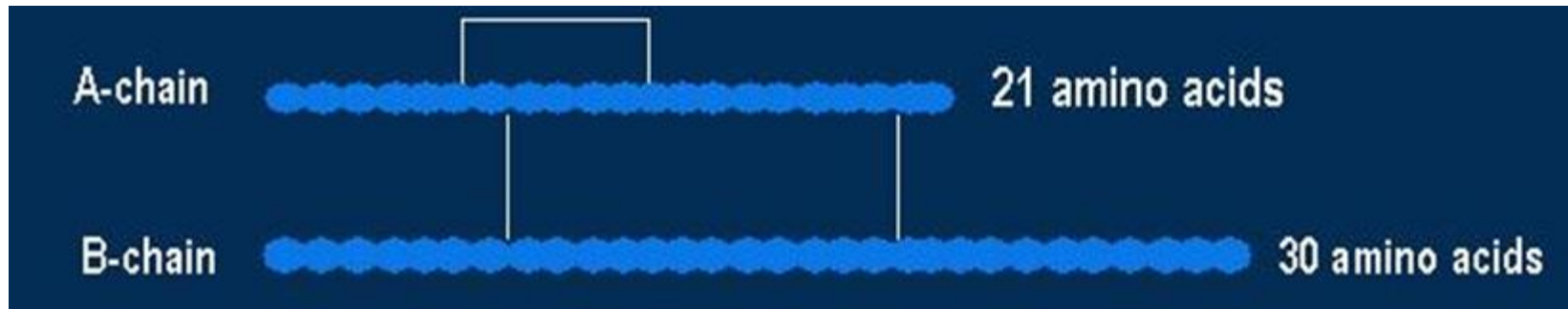
- **Insulin nền**

- Ức chế sự sản xuất glucose giữa các bữa ăn và qua đêm
- Nồng độ gần như hằng định
- 50% nhu cầu hàng ngày

- **Bolus Insulin (Tiêm vào bữa ăn)**

- Giới hạn sự tăng glucose huyết sau ăn
- Đỉnh tác dụng khoảng 1 giờ sau khi tiêm
- 10% - 20% nhu cầu insulin hàng ngày trước mỗi bữa ăn.

Insulin người



Monomer



Dimer

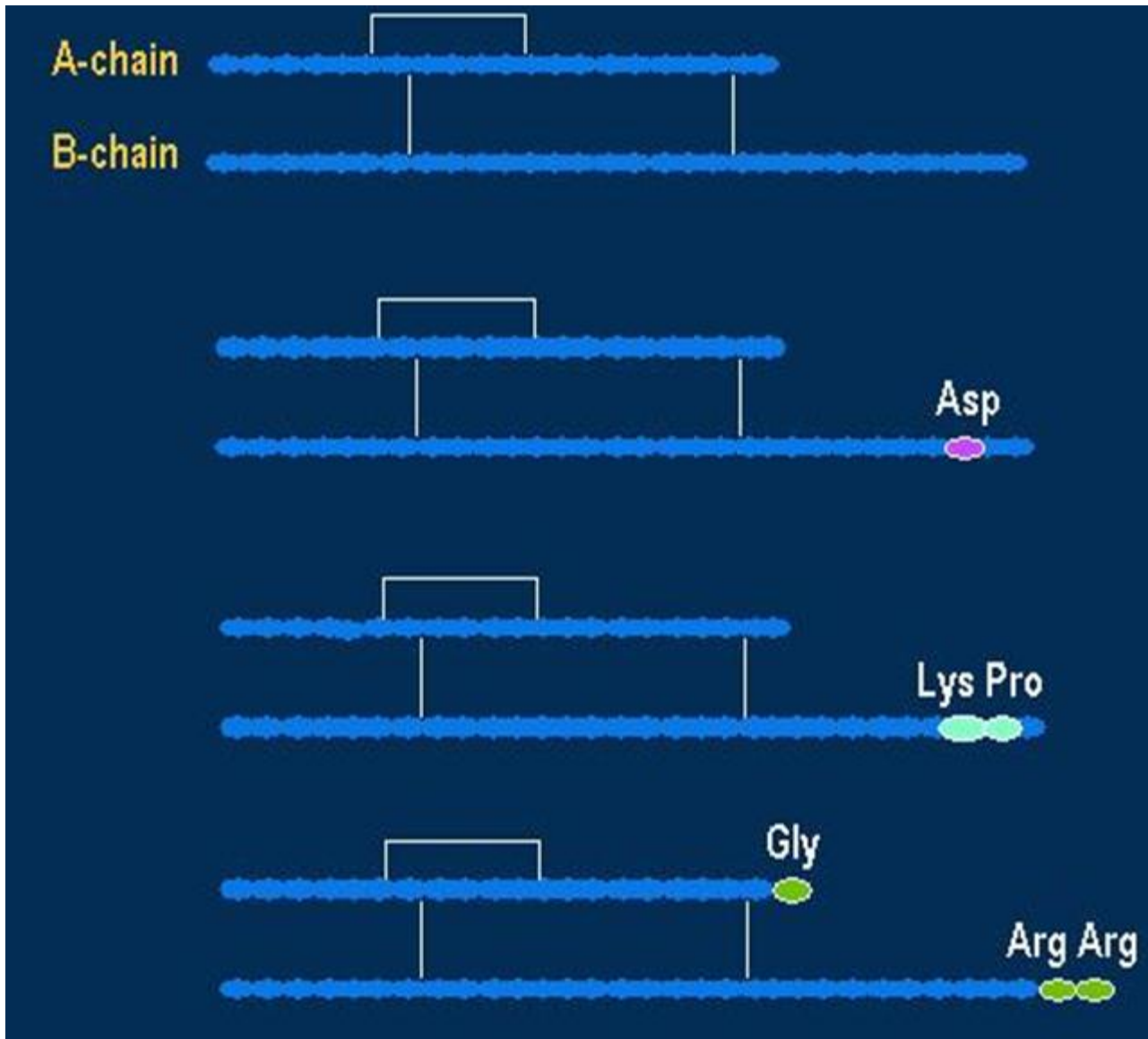


Hexamer

Tự kết dính
trong dung dịch

Dùng phương pháp tái tổ hợp protein

Insulin analog



Insulin người:
dimer, hexamer
trong dung dịch

Insulin Aspart: sự tự
kết dính bị giới hạn,
dạng monomer trong
dung dịch

Insulin Lispro: sự tự
kết dính bị giới hạn,
dạng monomer trong
dung dịch

Glargine: tan trong pH
acid, kết tủa ở pH trung
tính (mô dưới da)

INSULIN tiêm dưới da

Loại Insulin	Khởi đầu tác dụng	Tác dụng đỉnh	Kiểm soát ảnh hưởng trong
Bolus Insulin Aspart (Novolog) Lispro (Humalog) Glulisine (Apidra) Regular	<15-30 phút 30-60 phút	0.5-1.5 g 2-4 g	3-5 giờ 4-6 g (bữa ăn kế)
Insulin nền Glargine (Lantus) Determir (Levemir) NPH	1-2 giờ 1-2 giờ 1-2 giờ	Không đỉnh 6-8 giờ 4-10 giờ	24 giờ 24 giờ 12-14 giờ
Trộn sẵn 70/30 NPA/Aspart (aspart mix) 70/30 NPH/Regular (human mix)	<15-30 phút 30- 60 phút	2 đỉnh 2 đỉnh	

Khi thuốc viên không đủ hiệu quả

- **Chú ý các dấu hiệu sau đây**
 - Tăng glucose huyết
 - Tăng HbA_{1c}
 - Giảm cân không giải thích được
 - Có thể ceton trong nước tiểu
 - Khó ngủ
 - Khát nước
- **Bước kế tiếp**
 - Quyết định bắt đầu Insulin
 - Giải thích cho bệnh nhân

Bắt đầu Insulin ở ĐTĐ type 2

- **Chọn loại Insulin tùy thuộc nồng độ glucose huyết**
 - Chọn loại insulin và thời điểm tiêm thuốc dựa trên mức glucose huyết của bệnh nhân (tăng lúc đói, sau ăn trưa, ăn chiều, lúc đi ngủ)
- **Chọn loại insulin hiện có trên thị trường**
 - Tác dụng nhanh (tiêm trước ăn): lispro, aspart
 - Tác dụng ngắn (tiêm trước ăn): regular insulin (Insulin thường)
 - Tác dụng trung bình (Insulin nền): NPH, lente
 - Tác dụng dài ((Insulin nền): Levemir, glargine
 - Insulin hỗn hợp (30/70)
- **Insulin nền: Insulin tác dụng dai hoặc tác dụng trung bình.
Insulin bolus: tiêm trước ăn: insulin tác dụng ngắn**
- **Chỉnh liều 3-7 ngày**

Mục tiêu: giống tự tiết insulin nội sinh...

Bắt đầu với Insulin nền: Lợi điểm

- Chỉ tiêm một mũi: Insulin tác dụng trung bình hoặc dài
- Tác dụng từ từ, an toàn, và chỉnh liều đơn giản.
- Liều thấp
- Ít tăng cân
- Kiểm soát glucose huyết hiệu quả

Bệnh nhân tiếp tục dùng thuốc viên.
Có thể giảm liều sulfonylurea

Bắt đầu sử dụng insulin như thế nào ở bệnh nhân ĐTĐ type 2

Lưu đồ chỉnh liều – phác đồ dùng insulin nền*

NPH hoặc Glargine hoặc Detemir 1 lần mỗi ngày

Bắt đầu với liều 10 U hoặc 0.2 ĐV/kg, thay đổi từng 2 ĐV mỗi 3 ngày dựa trên glucose huyết trước ăn sáng cho đến khi đạt mục tiêu (70-130 mg/dL)



HbA_{1c} ≥7.0% sau 3 tháng



**Kiểm tra glucose huyết trước ăn sáng, bữa trưa, bữa chiều, và trước khi ngủ
Thêm insulin tác dụng nhanh vào trước bữa ăn nếu mức glucose huyết tăng cao nhất**

Bắt đầu 4 ĐV và chỉnh liều từng 2 ĐV mỗi 3 ngày dựa trên mức glucose huyết

Thêm insulin trước bữa ăn nếu HbA_{1c} ≥7.0% sau 3 tháng

* Dùng Insulin cần quan tâm đến nếp sống và giờ ăn; lưu đồ này cung cấp hướng dẫn căn bản để bắt đầu và chỉnh liều insulin nền. Cũng có thể dùng insulin hỗn hợp tiêm 1 hoặc 2 lần/ngày

Bắt đầu dùng insulin như thế nào cho bệnh nhân Đái tháo đường Type 2?

IDF Global Guideline cho ĐTĐ Type 2

- ❖ Insulin là phương tiện hiệu quả nhất để giảm glucose huyết
- ❖ Insulin có thể được khởi trị bằng insulin nền hoặc insulin trộn sẵn
- ❖ Bắt đầu dùng insulin khi đã dùng thuốc viên đến liều tối đa dung nạp được mà HbA1c vẫn $>7.5\%$ (HbA1c)
- ❖ Bắt đầu bằng liều thấp, tăng liều nhanh nếu chưa đạt mục tiêu trong tháng đầu

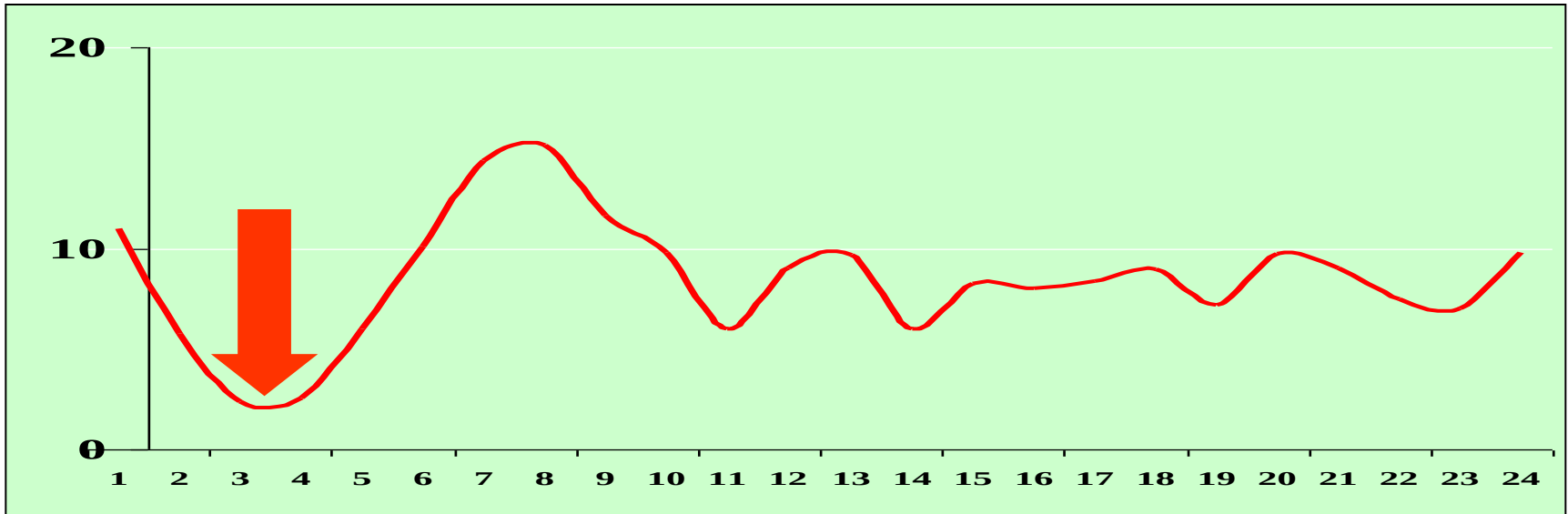
Dùng Insulin ngay lúc mới chẩn đoán ĐTĐ type 2

- Gày
- Có triệu chứng lâm sàng của tăng glucose huyết
- HbA1c >11%
- Glucose huyết đói > 300 mg/dL (16.7 mmol/L)
- Glucose huyết bất kỳ > 350 mg/dL (19.4 mmol/L)

Biến chứng của sự sử dụng insulin

- Hạ đường huyết
- Hạ Kali huyết
- Tăng cân
- Tăng đường huyết do phản ứng (hiện tượng Somogyi)
- Hiện tượng Dawn
- Dị ứng
- Loạn dưỡng mỡ:
 - Teo mỡ
 - Phì đại mô mỡ

Hiện tượng Somogyi



Nguyên nhân:

Do tăng các hormon đối kháng insulin khi có hạ glucose huyết về đêm.

Tăng sản xuất glucose từ gan.

Đề kháng insulin do tác dụng của các hormon kháng insulin

Xử trí:

Giảm insulin tác dụng trung bình hoặc dài trước ăn chiều.

Tiêm insulin vào lúc 21 giờ, trước khi ngủ

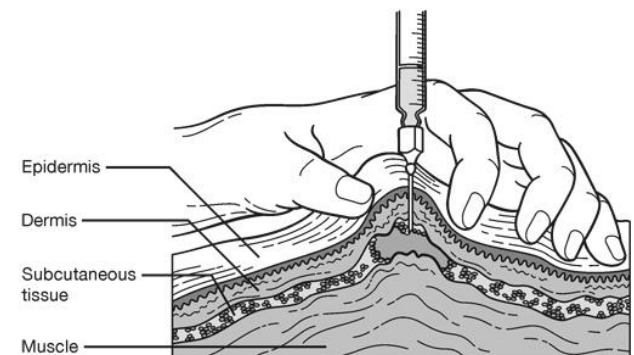
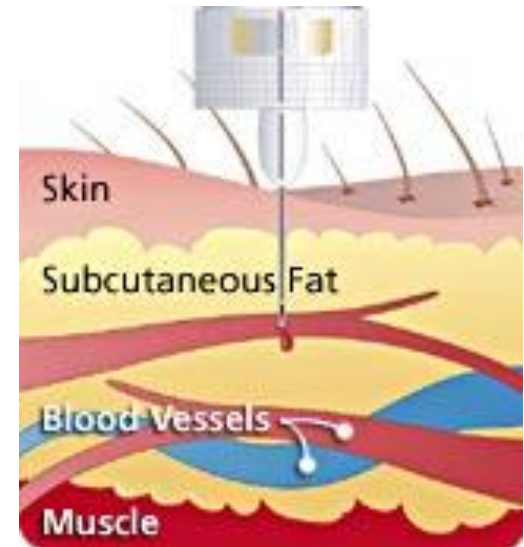
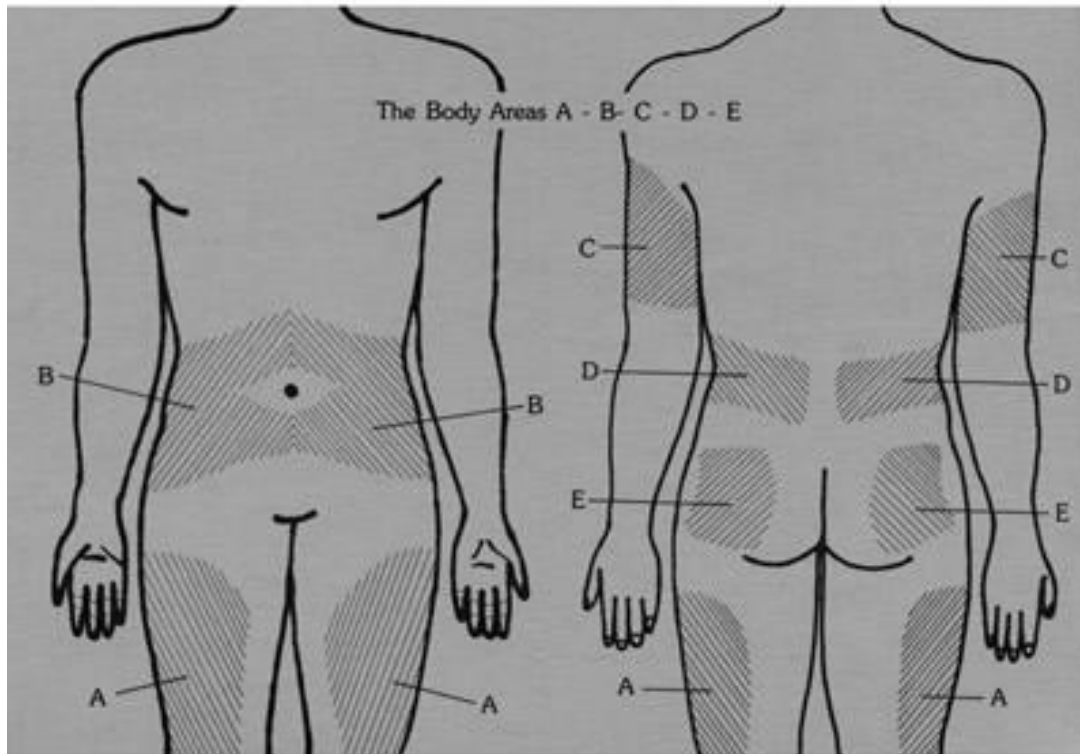
Ăn bữa lỡ trước khi đi ngủ.



Chú ý khi tiêm Insulin

- Khi tiêm Insulin, cần ăn đúng giờ và đủ lượng carbohydrate trong mỗi bữa ăn
- Thay đổi chỗ tiêm tại 1 vùng
- Bảo quản thuốc ở $+2^{\circ}\text{C}$ đến $+8^{\circ}\text{C}$
- Tránh ánh sáng, nắng
- Bút tiêm: để ở nhiệt độ phòng (25°C), đứng
- Lọ thuốc có 10 ml, gồm 2 loại
 - 1ml có 40 đơn vị Quốc tế (IU) U 40
 - 1ml có 100 đơn vị Quốc tế (IU) U 100
- Nếu dùng lọ thuốc, phải dùng bơm tiêm phù hợp
 - U 40 dùng bơm tiêm insulin 1ml chia 40 đơn vị
 - U 100 dùng bơm tiêm 1ml chia 100 đơn vị

Các vị trí và cách tiêm insulin



Kết luận

- Cần nhấn mạnh tiết chế, luyện tập và giáo dục sức khỏe cho bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị
- Trong thực hành lâm sàng, cần chọn lựa ứng dụng guidelines trong từng trường hợp cụ thể
- Ở bệnh nhân già, nên cảnh giác bệnh nhân có thể bị suy chức năng nhiều cơ quan (nhất là chức năng thận)
- Ở bệnh nhân có nhiều bệnh đi kèm, người già yếu, cần chọn mục tiêu glucose huyết cao hơn ở người trẻ
- Nắm vững đặc điểm của từng loại thuốc và cách sử dụng để chọn lựa phù hợp với bệnh nhân

XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN