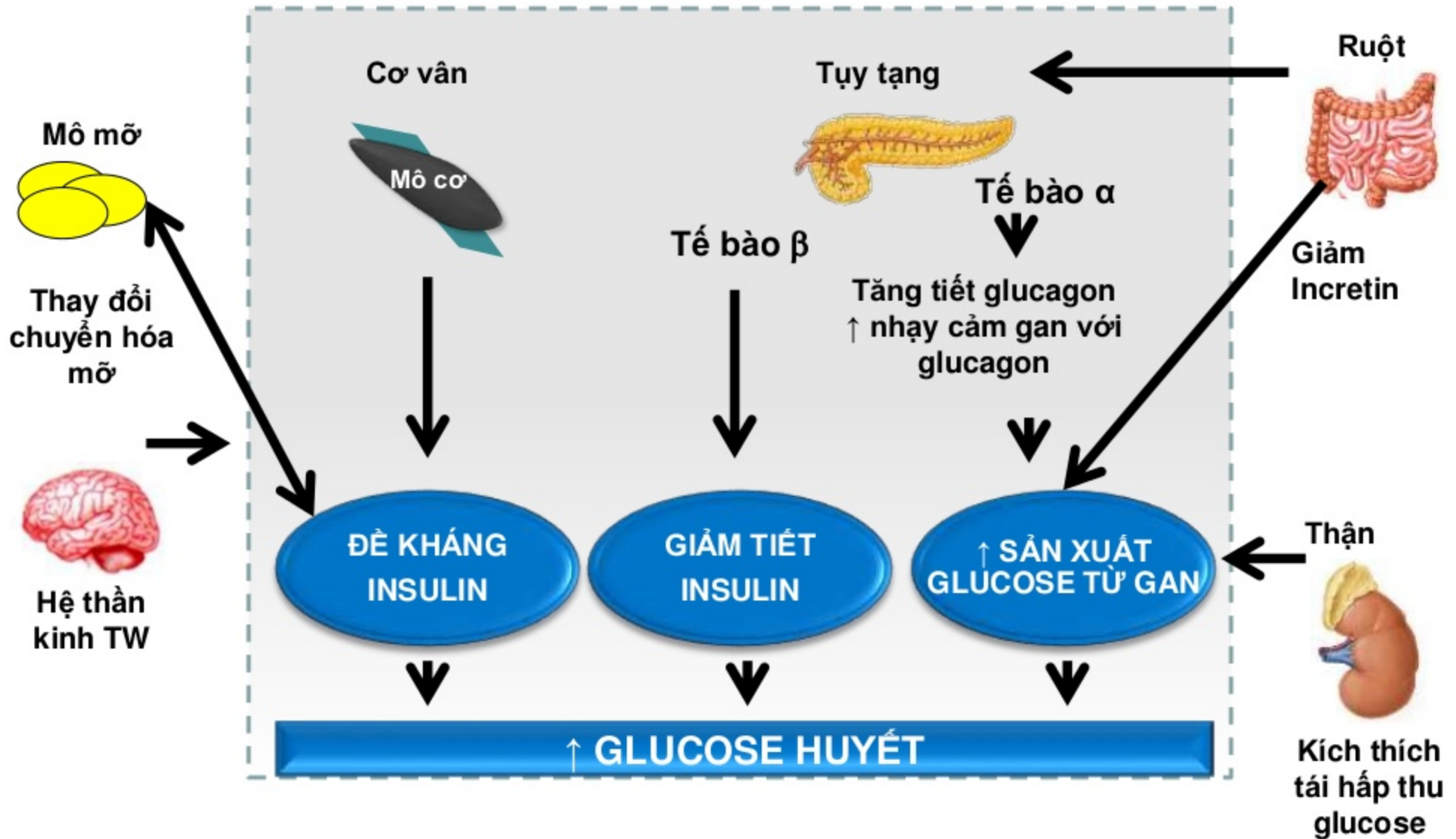


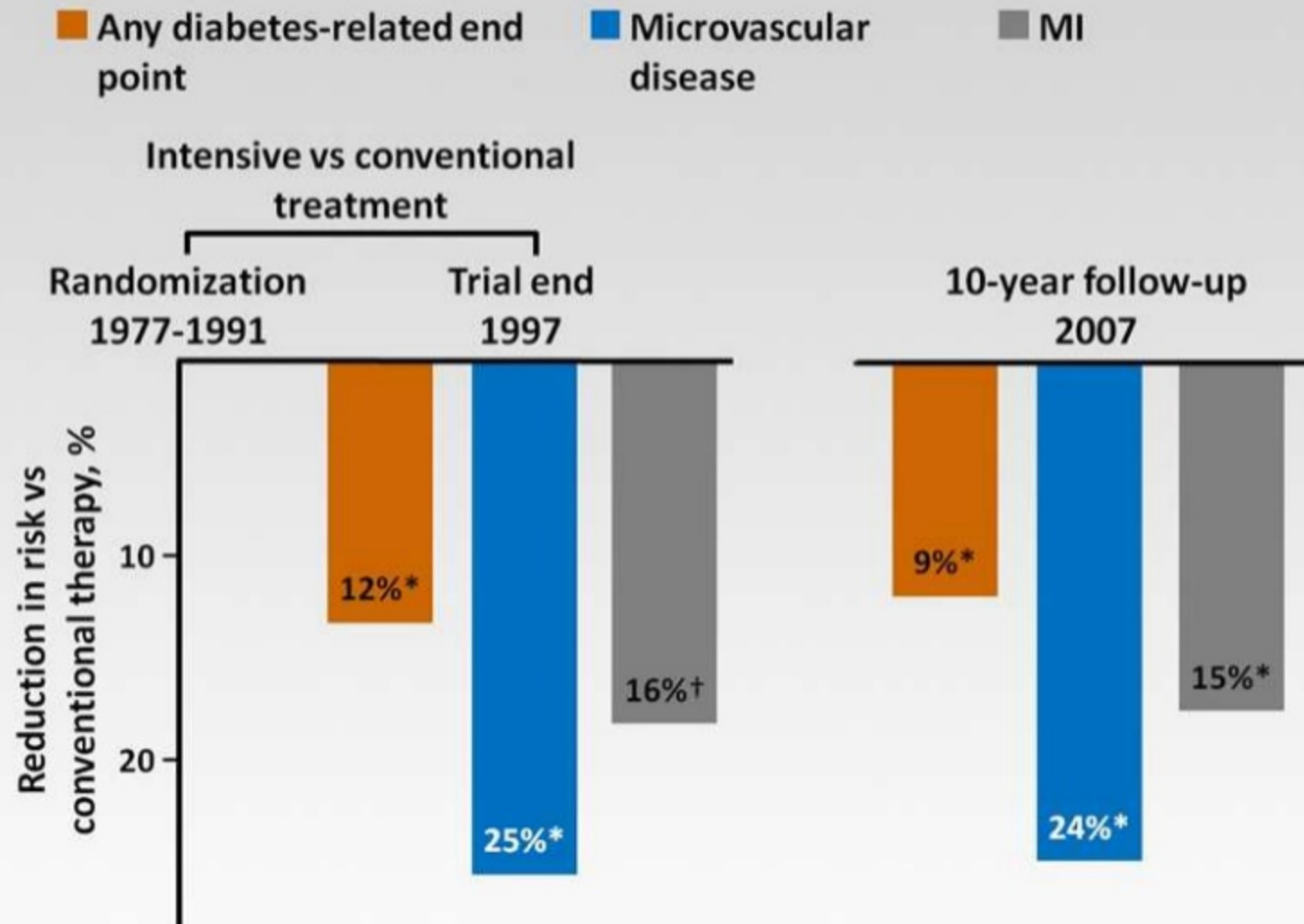
Đái tháo đường type 2: cập nhật điều trị

PGS, TS Nguyễn Thy Khuê

Sinh bệnh lý đái tháo đường type 2



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

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

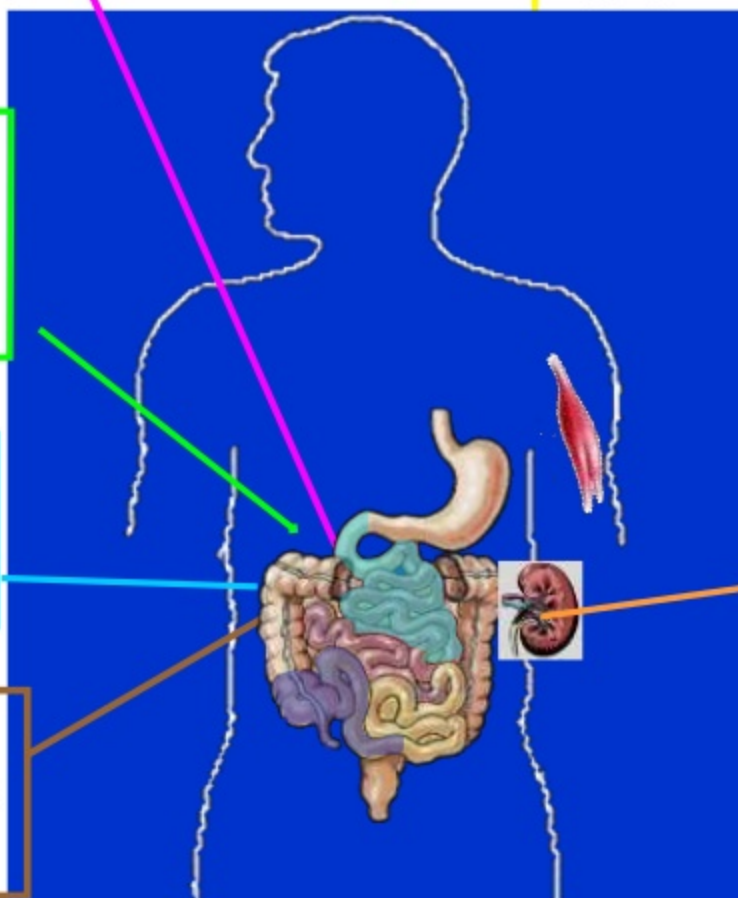
Thiazolidinediones

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

Ức chế kênh SGLT2

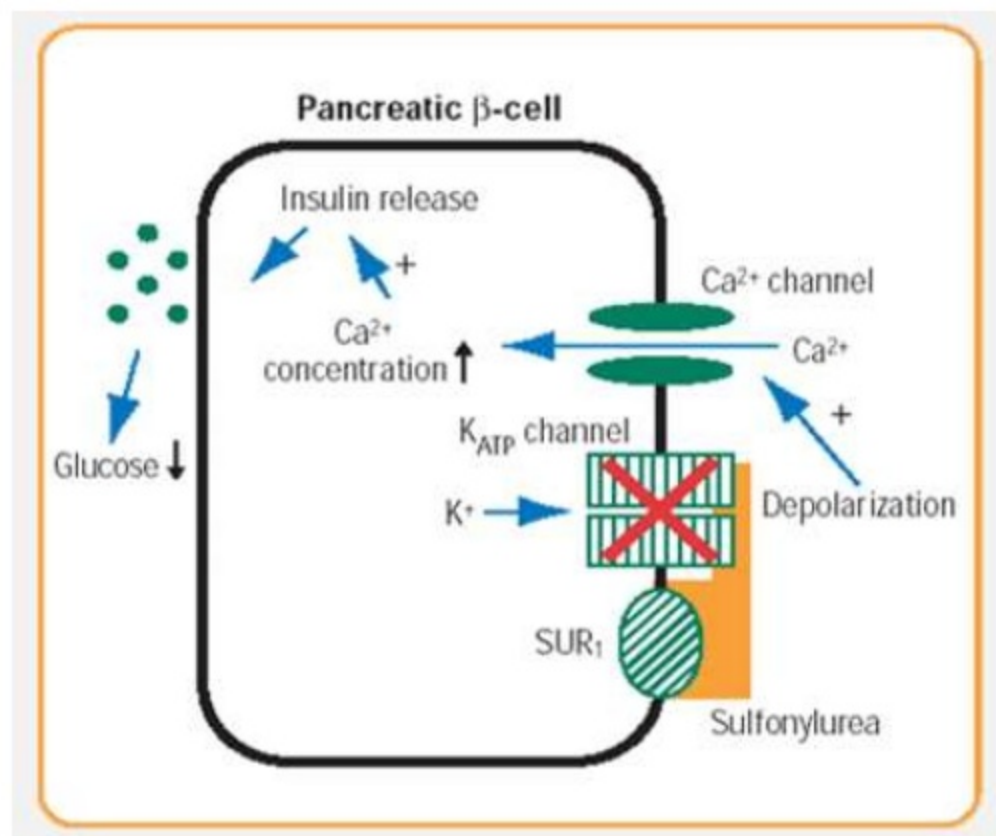
α -glucosidase inhibitors

Làm chậm sự hấp thu carbohydrate



SULFONYLUREA

- Gắn vào thụ thể SUR1 cạnh kênh kali phụ thuộc ATP ở màng tế bào tụy
- Điện thế màng tế bào sẽ trở nên dương hơn
- Mở kênh Ca^{2+} phụ thuộc điện thế \rightarrow Calci vào tế bào
- Phóng thích insulin
- Tác dụng phụ chính
 - Hạ glucose huyết
 - Tăng cân
- Thải chủ yếu qua thận



Sulfonylurea

Các thuốc hiện có tại Việt Nam

Glyburide: viên 5 mg (liều 5-20mg/ngày)

Glimepiride: viên 2-4 mg (liều 1-8mg/ngày)

Gliclazide: viên 80mg;

(dạng phóng thích chậm 30-60mg. Liều 30-120mg/ngày)

Tác dụng phụ:

Hạ đường huyết. Tăng cân. Dị ứng

Thế hệ thứ nhất: tăng tiết ADH (Chlorpropramide), tác dụng giống thuốc cai rượu

Thận trọng: suy gan, suy thận

Metformin

- Tác dụng
 - Ức chế sự tân sinh đường và sự ly giải glycogen ở gan
 - Tăng sự thu nạp glucose ở mô cơ
 - Giảm sự hấp thu glucose ở ruột
 - Có tác dụng incretin yếu
- Tác dụng phụ:
 - Đau bụng, tiêu chảy (dạng viên hấp thu chậm XR ít tác dụng tiêu hóa hơn)
 - Nhiễm toan lactic
 - Thiếu sinh tố B12

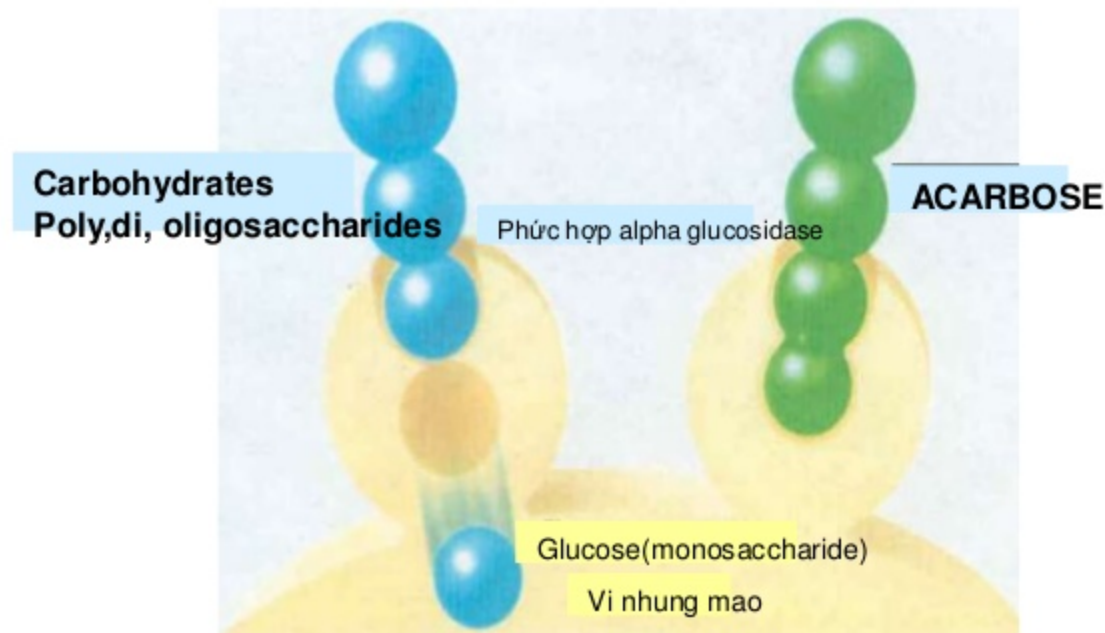
Metformin

- Liều thường dùng: 500-2000mg/ngày
- Liều tối đa: 850mg X 3 lần/ngày
- Thận trọng sử dụng:
- suy gan, giảm chức năng thận, nghiện rượu, các tình trạng thiếu oxy trong cơ thể, khi chụp hình với thuốc cản quang (ngưng 24 giờ)
- Độ lọc cầu thận từ 30-44 ml/phút: xem lại chỉ định sử dụng
- ***Ngưng sử dụng khi ĐLCT <30 ml/phút, các tình huống thiếu oxy mô cấp tính***

Thuốc ức chế men α -GLUCOSIDASE

Cơ chế tác dụng

- Acarbose gắn vào vị trí tác dụng của men alpha-glucosidase ở bờ bàn chải của ruột non
- Ức chế cạnh tranh, có đảo ngược sự hấp thu carbohydrate \rightarrow làm chậm sự hấp thu carbohydrate ở ruột non



Thuốc ức chế men α -GLUCOSIDASE

Cơ chế tác dụng

- Tác dụng: giảm glucose huyết sau ăn. Thuốc hiệu quả hơn khi bữa ăn có nhiều chất bột đường
- Liều đầu 25 mg, uống ngay sau miếng ăn đầu tiên. Liều tối đa 100 mg
- Lợi thế: dùng đơn trị ít gây hạ glucose huyết. Giảm cân
- Tác dụng phụ: đầy hơi, sinh bụng, tiêu chảy
- Chống chỉ định:
 - Bệnh đường ruột. Tắc ruột. Bệnh lý mạn gây kém hấp thu. Đã mổ cắt ruột
 - Không dùng khi độ lọc cầu thận ước tính $<25\text{ml}/1\text{ phút}/1,73\text{ m}^2$ da
- Nếu hạ đường huyết phải điều trị bằng glucose

Nhóm Thiazolidinediones (TZD)

Rosiglitazone & Pioglitazone

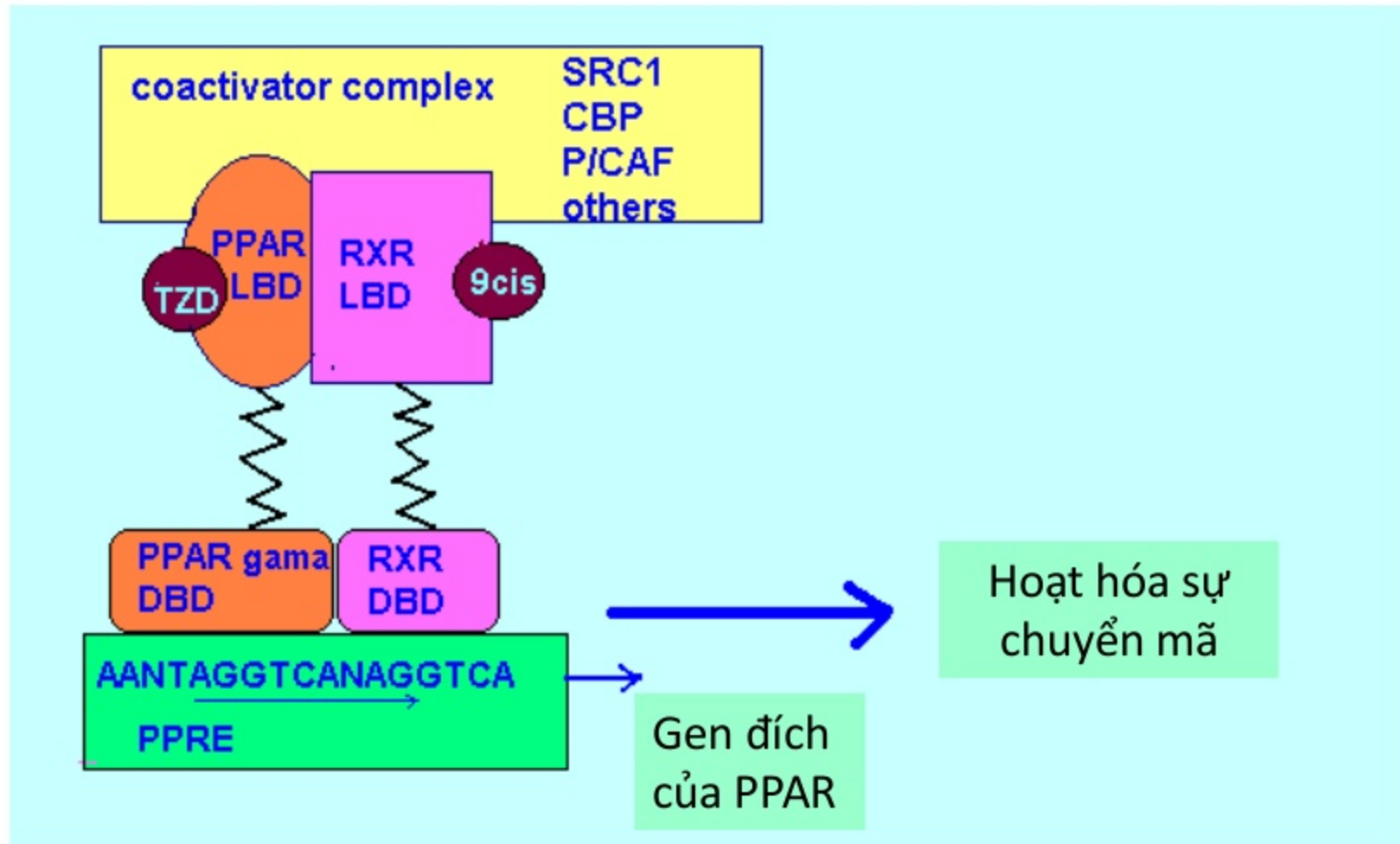
Hoạt hóa thụ thể PPAR- γ (nuclear peroxisome proliferator activated receptor gamma)

Tăng Fatty Acid
Translocase

Tăng thụ thể insulin ở tế bào
mỡ & gan

GLUT-1 và GLUT-4 protein
(glucose transporters protein)

Cơ chế tác dụng của TZD hoạt hóa sự chuyển mã qua PPAR γ



Thiazolidinediones

Tác dụng:

Giảm mỡ trắng

Giảm Triglycerides

Tăng mỡ nâu;

Tăng LDL(10-15%) – thành phần lớn nhẹ (buoyant)

Tăng dần dần lượng HDL

Tăng cân: #4 kg nếu dùng đơn trị, # 9 kg nếu dùng chung với insulin

Tác dụng phụ:

Phù

Mất xương, gãy xương

Tăng nguy cơ suy tim

Tăng nguy cơ ung thư bàng quang (Pioglitazone)

Thiazolidinediones- Lợi thế

Thuốc quan trọng ở bước 2/ 3 trong lựa chọn điều trị

Đơn trị : có thể dùng

Giảm huyết áp

Đơn trị: không gây hạ glucose huyết

Tăng nồng độ HDL từ từ

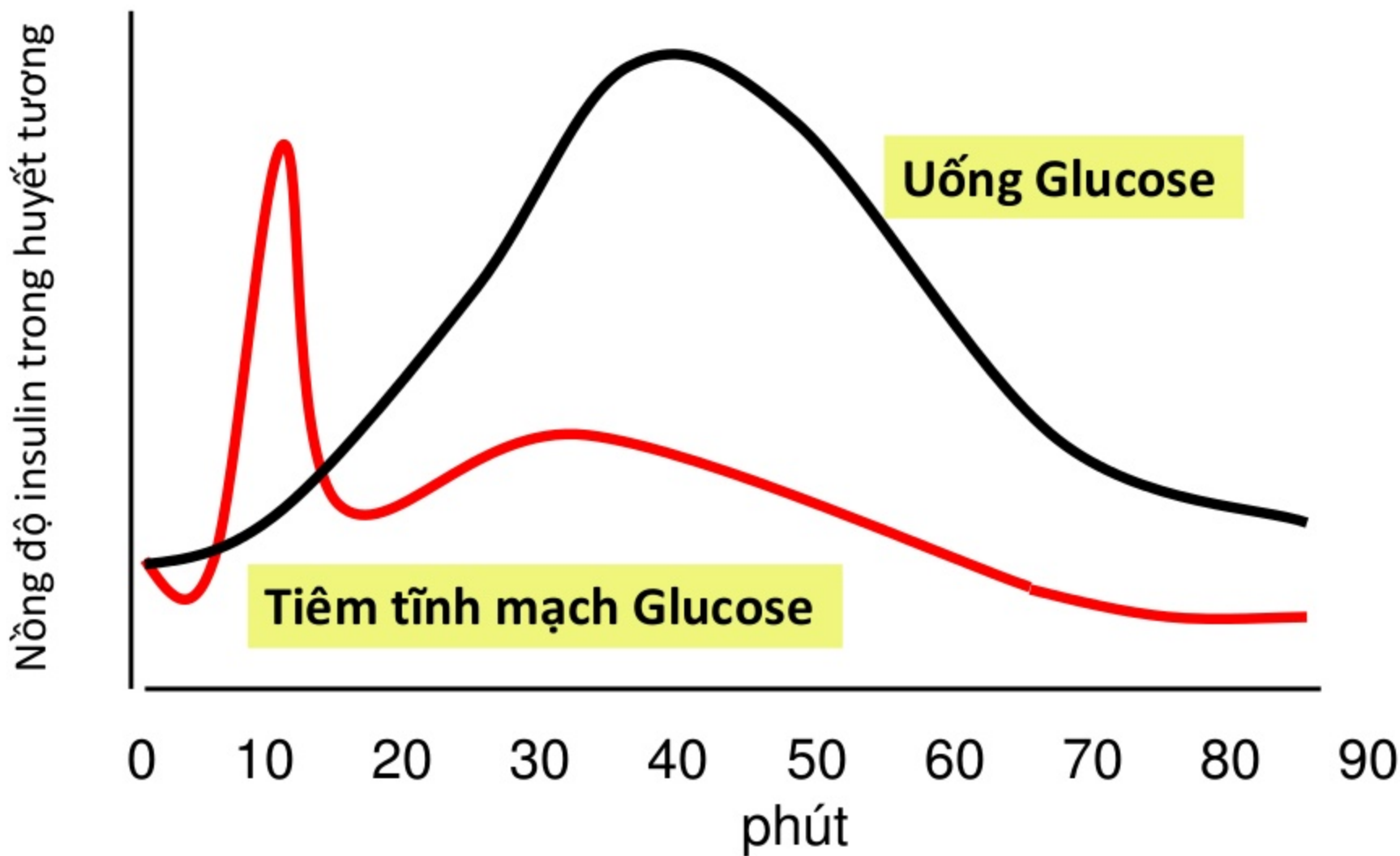
Thận trọng, chống chỉ định

- Không sử dụng ở bệnh nhân có bệnh gan cấp và mạn, tăng AST và ALT
- Không chống chỉ định ở gan nhiễm mỡ
- CCĐ: suy tim giai đoạn 3-4 theo NYHA
- Thận trọng ở người suy thận do các bệnh nhân này tăng nguy cơ bệnh lý xương và suy tim

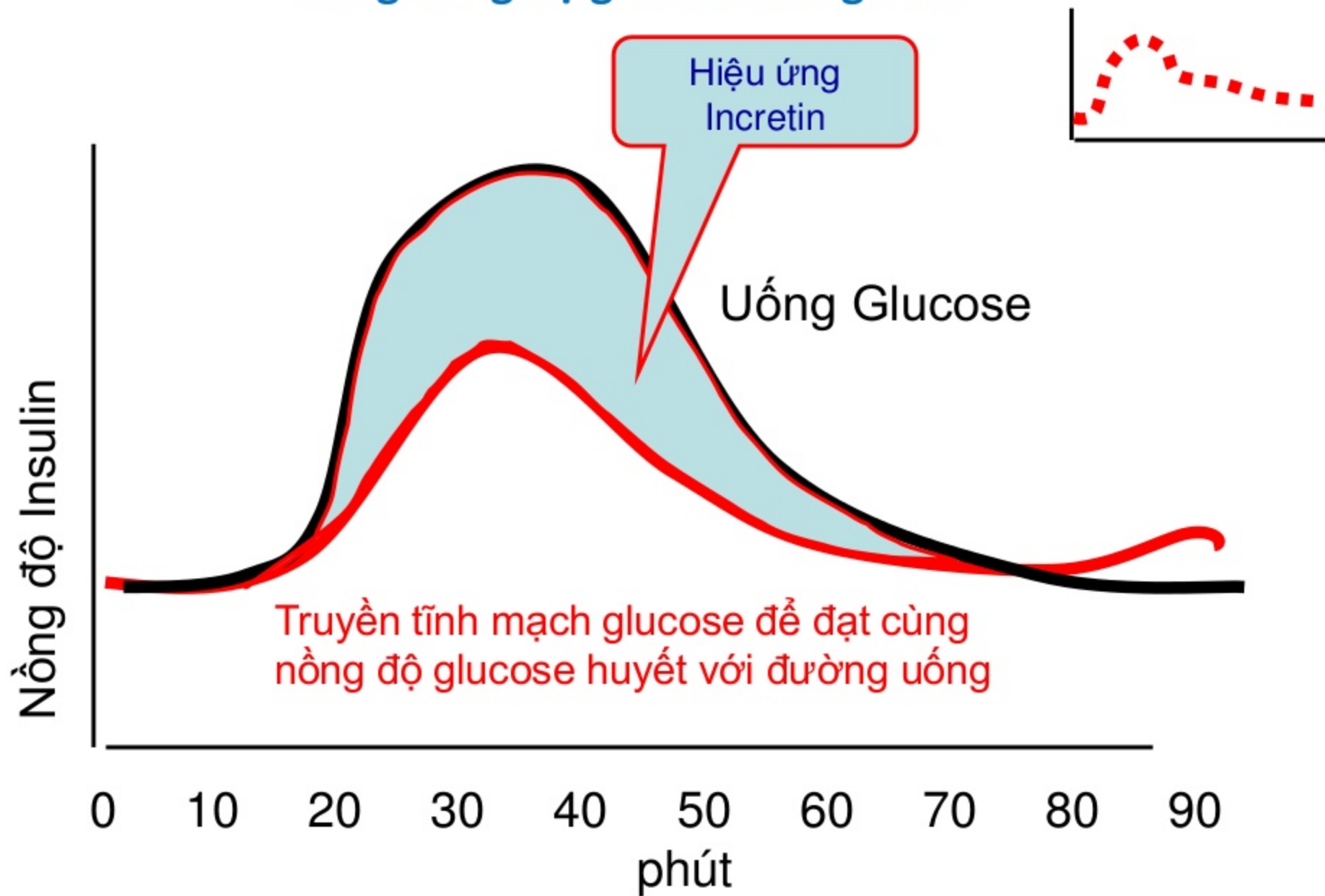
Khái niệm về Incretin

- **Sự tiết insulin tùy thuộc cách đưa glucose vào cơ thể**
- **Tiêm mạch glucose: Insulin tăng cao nhanh ở giai đoạn sớm, và giai đoạn sau**
- **Uống glucose: insulin ở giai đoạn sớm và giai đoạn sau tăng ít hơn nhưng kéo dài hơn, và nồng độ insulin nhiều hơn**

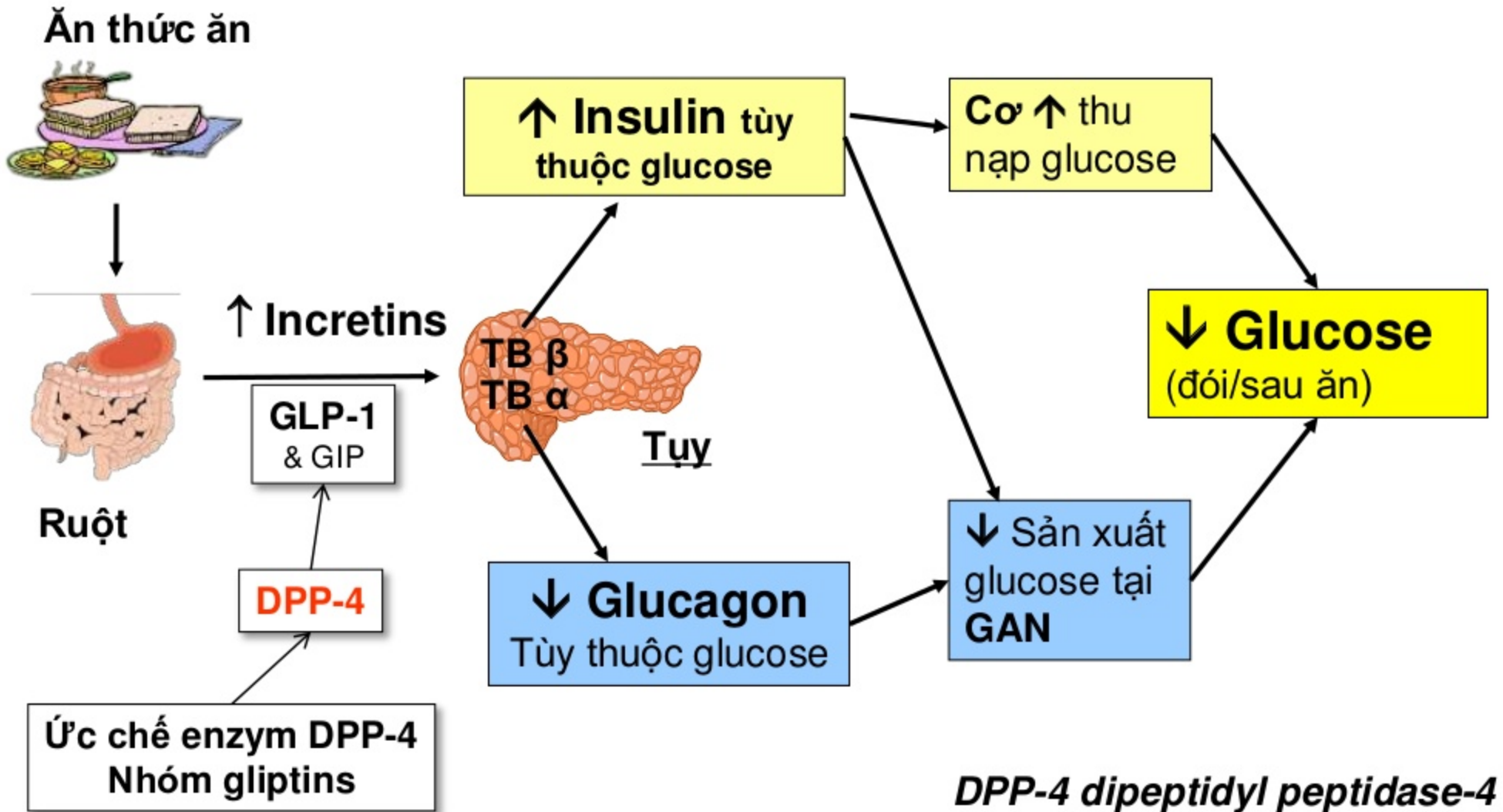
Sự tiết Insulin khi tăng đường vào cơ thể



Sự tiết Insulin sau khi truyền tĩnh mạch và uống glucose để đạt được cùng nồng độ glucose trong máu



Hiệu ứng Incretins



Thuốc ức chế men DPP-IV (viên uống)

Hiện có tại Việt Nam

Sitagliptin (Januvia) viên 50-100 mg

Saxagliptin (Onglyza) viên 5 mg

Vildagliptin (Galvus) viên 50 mg

Linagliptin (Trajenta) viên 5mg

Tác dụng:

Tăng tiết insulin, giảm tiết glucagon khi có tăng glucose huyết

Giảm glucose huyết đói và sau ăn

Tác dụng phụ:

Viêm đường hô hấp trên, viêm mũi, hầu. Đau khớp. Ngứa

Tăng nguy cơ viêm tụy cấp

Lợi thế:

Dùng đơn độc ít gây hạ glucose huyết

Không làm tăng, giảm cân

GLP 1 receptor analogs (GLP1 RA)

Thuốc hiện có tại Việt Nam

- Liraglutide (Victoza) 3mg/18 ml
- Liều thông thường khởi đầu 0,6 mg tiêm dưới da 1 lần/ngày

Tác dụng:

- Tăng tiết insulin, giảm tiết glucagon
- Giảm glucose huyết đói và sau ăn
- Giảm cân. Giảm huyết áp

Tác dụng phụ:

- Buồn ói, ói mửa
- Chán ăn
- Trên chuột: tăng nguy cơ ung thư giáp dạng tủy

Chống chỉ định:

- Suy thận. eGFR < 30 ml/1 phút
- Bệnh đa u tuyến nội tiết loại 2, gia đình có người ung thư giáp dạng tủy

Thận trọng:

- Liệt dạ dày, Nên đổi thuốc khác khi có viêm tụy cấp

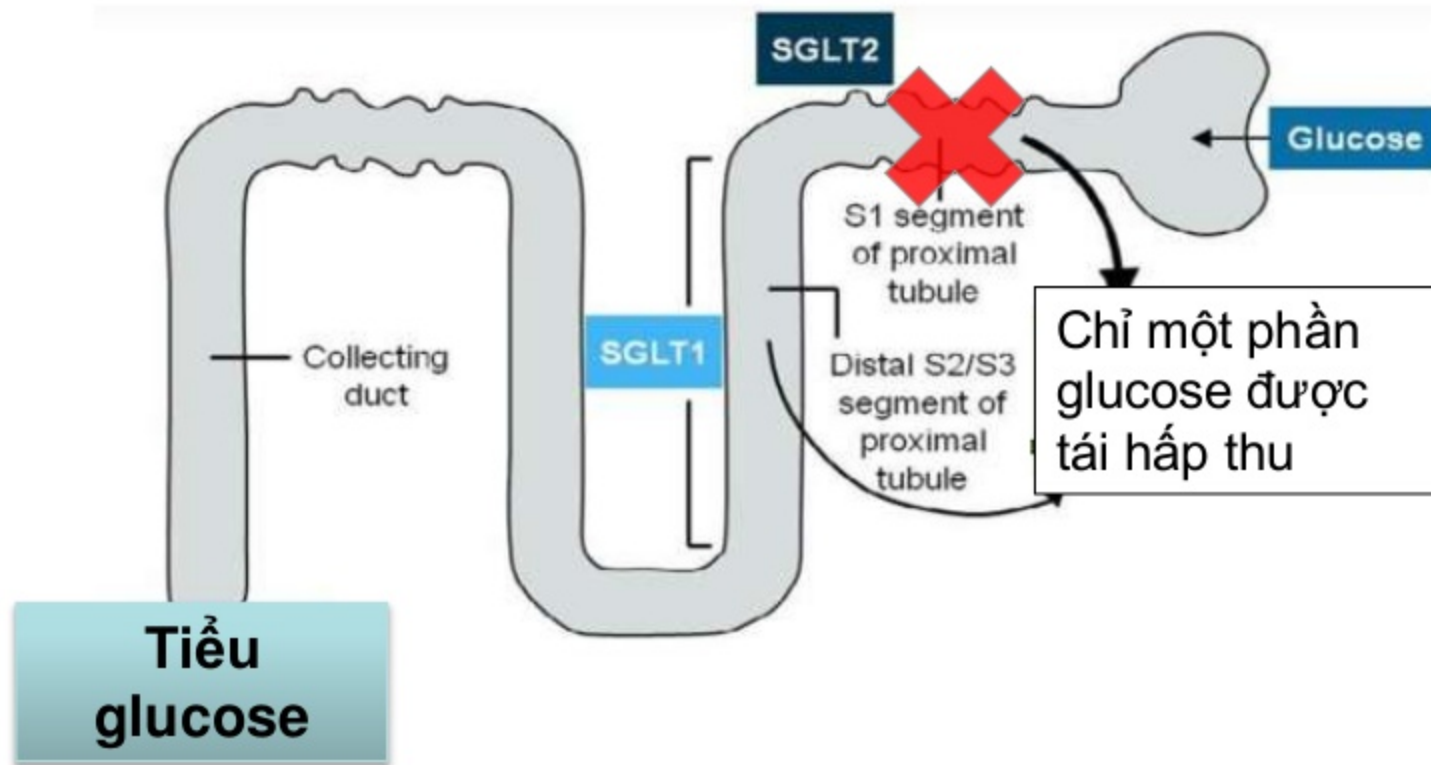
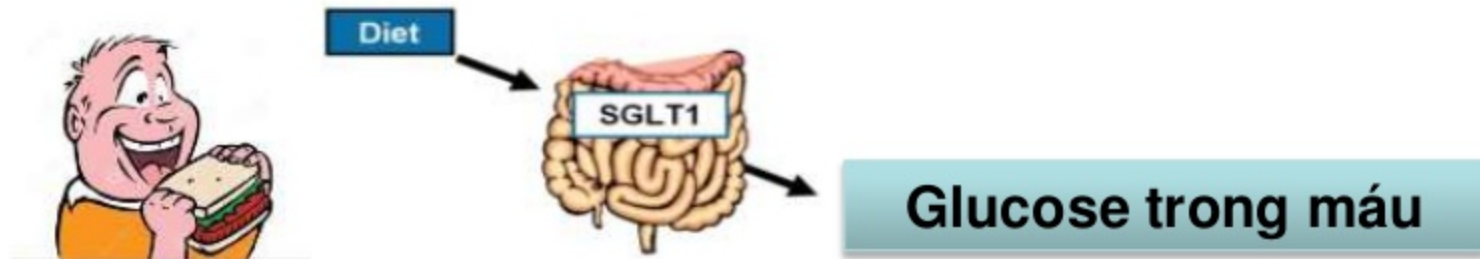
Thuốc điều trị ĐTĐ Type 2

Loại	↓Hb A1C	Thí dụ	Hoạt tính	Tác dụng phụ
Sulfonylurea	1-2%	Glyburide, gliclazide, glimepiride	↑ Insulin	Hạ glucose huyết Tăng cân
Non-sulfonylurea secretagogue	1-1.5%	Repaglinide Nateglinide	↑ Insulin	Hạ glucose huyết (+/-) Tăng cân (+/-)
Biguanides	1-2%	Metformin	↓ sản xuất glucose từ gan; ↓ Đề kháng Insulin	Rối loạn tiêu hóa Nhiễm toan Lactic
Ức chế men Alpha-glucosidase	.5-1%	Acarbose (Glucobay)	↓ hấp thu carbohydrate (CHO)	Sình bụng Tiêu chảy
Thiazolidinediones	1-1.5%	Pioglitazone, rosiglitazone	↓ Đề kháng Insulin	Phù Mất xương (↑ biến cố tim mạch)

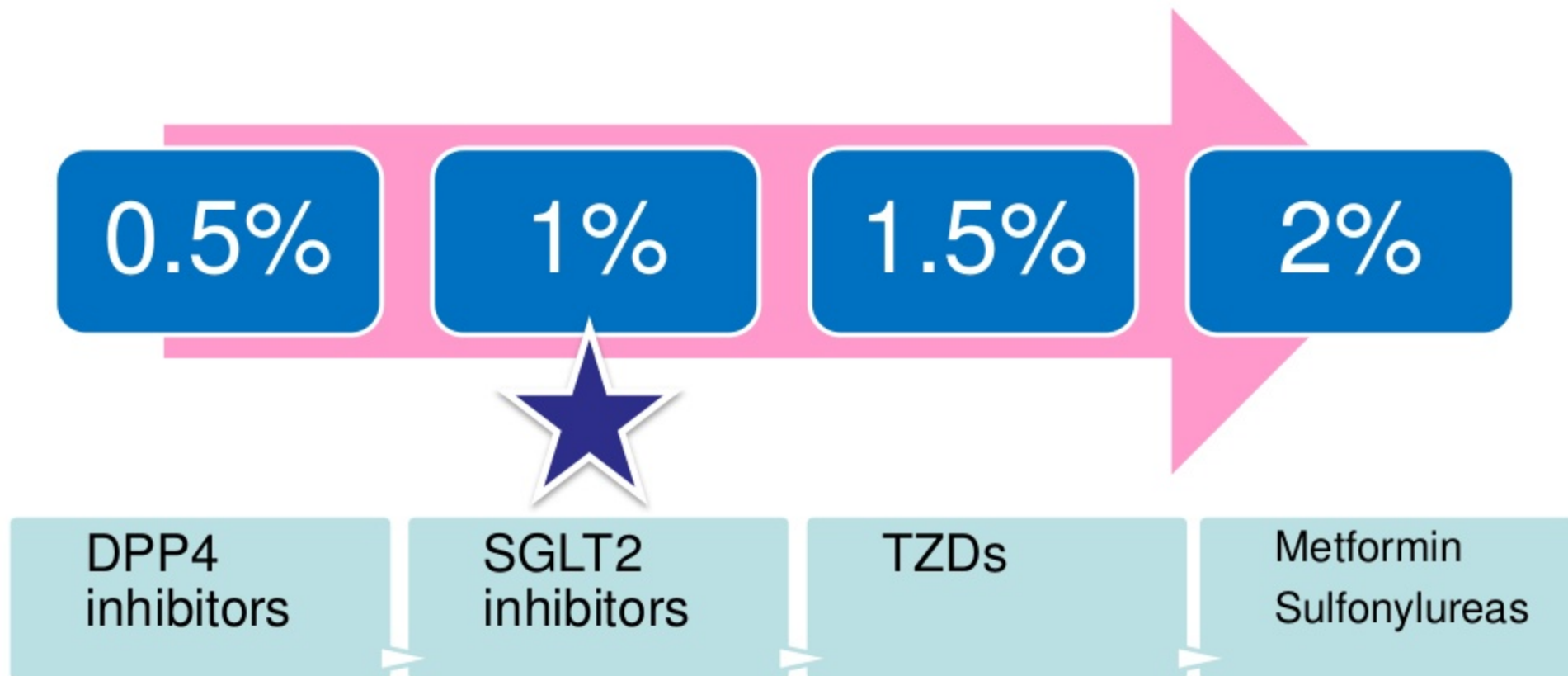
Thuốc điều trị ĐTĐ Type 2 (tt)

Loại	↓ A1C	Thí dụ	Hoạt tính	Tác dụng phụ
Thuốc ức chế men DDP-4	0.6-0.8%	Sitagliptin Vildagliptin Saxagliptin Linagliptin	↑ Insulin ↓ Glucagon	Viêm đường hô hấp trên. Ngứa Viêm tụy cấp Đau khớp
Insulin			Tăng insulin	Hạ glucose huyết Tăng cân
GLP-1 receptor agonists (dạng chích)	1%	Exenatide	↑ Insulin ↓ Glucagon ↓ làm trống dạ dày ↑ cảm giác no	Buồn ói, ói Hạ glucose huyết (khi dùng với insulin)

Thuốc SGLT2 Inhibitors



SGLT2 Inhibitors giảm HbA1c



SGLT2 Inhibitors

- Chỉ định: Người trưởng thành ĐTĐ type 2
- Không dùng <18 tuổi, ĐTĐ, hoặc nhiễm toan ceton
- Kết quả nghiên cứu mới
 - Kết cục im mạch: Giảm tử vong
- Lợi
 - Giảm cân: ~2-3kg
 - Giảm huyết áp: ~3-5mmHg
 - Ít nguy cơ hạ đường huyết

Thuốc hiện Ưc chế kênh SGLT2 có tại Việt Nam

- **Dapagliflozin FORXIGA™**
- **Liều đầu: 5mg/ngày**
- **Tối đa: 10mg /ngày**
- **Vào buổi sáng**
- **Có chỉnh liều khi suy thận**

Chú ý khi dùng SGLT2 Inhibitors

Tác dụng phụ

- Tiểu nhiều
- Nhiễm nấm âm đạo
- Nhiễm trùng tiểu
- Viêm hầu họng (dapagliflozin)

Thận trọng

- Hạ huyết áp
- Giảm chức năng thận
- Tăng kali máu
- Hạ đường huyết
- Mẫn cảm với thuốc
- Tăng LDL
- K bàng quang (dapagliflozin)

Tính lượng carbohydrate

- Dựa trên 3 nhóm thức ăn:
 - Carbohydrate : 50-60% tổng số năng lượng
 - Thịt và các sản phẩm từ thịt 15%
 - Mỡ (<30%)
- Chú trọng đến tổng lượng carbohydrate, trước khi nói đến nguồn gốc.
- 15 gam carbohydrate tương đương với 1 “ phần Carbohydrate ” (Carbohydrates choices: một suất)
- Thường khuyến cáo 3 - 5 suất carbohydrate /bữa ăn

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

Suất carbohydrate của một cá nhân

	Để giảm cân	Để kiểm soát cân nặng	Cho hoạt động thể lực tích cực
Nữ	2-3 Suất/bữa ăn	3-4 Suất/bữa ăn	4-5 Suất/bữa ăn
Nam	3-4 Suất/bữa ăn	4-5 Suất/bữa ăn	4-6 Suất/bữa ăn

Bữa ăn phụ: 0-2 suất/bữa ăn (không luôn luôn cần thiết)

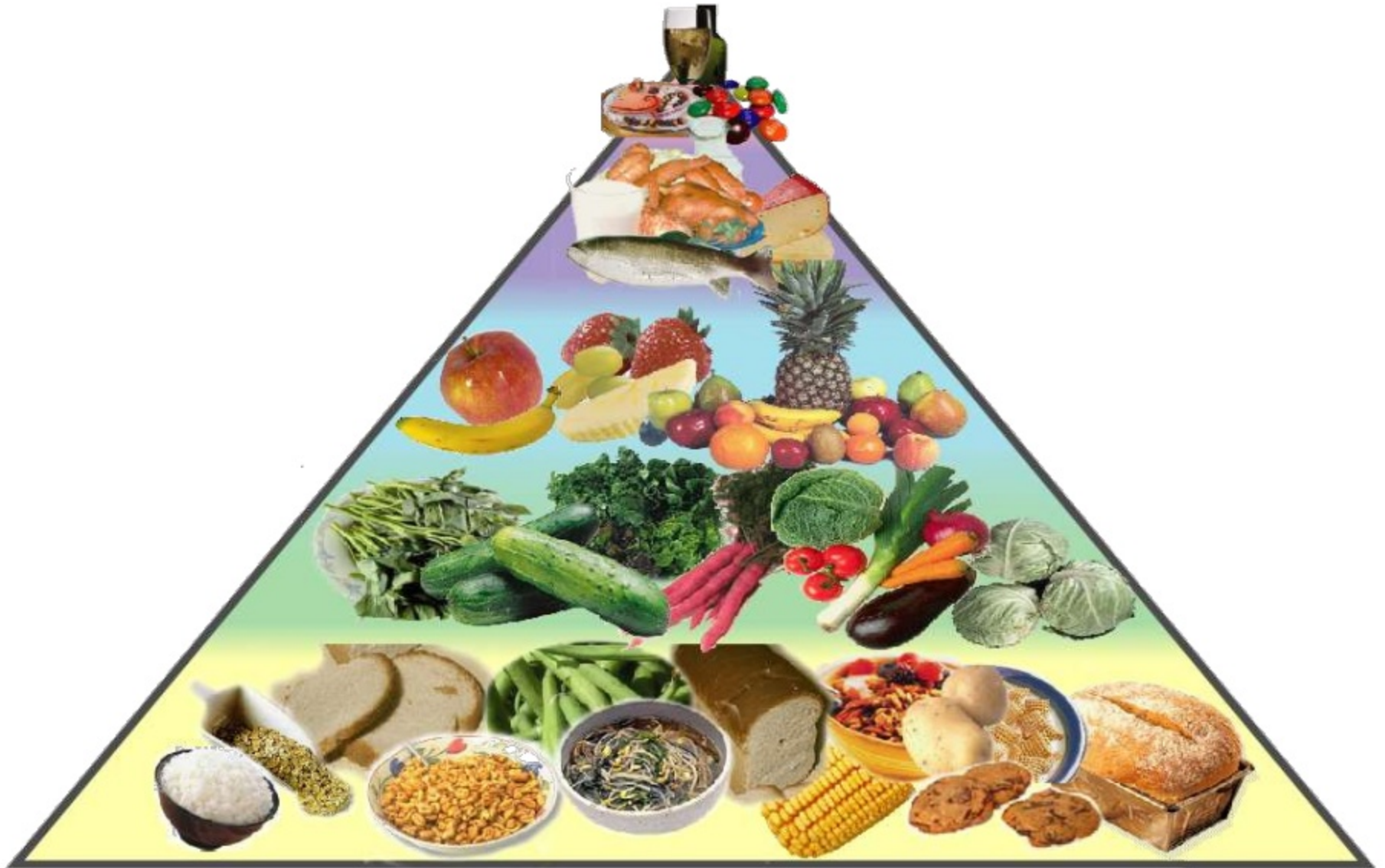
Chuyển đổi nguồn carbohydrate

- 1 suất chuyển đổi: 175 calorie, 4 g protein, 40 g CHO

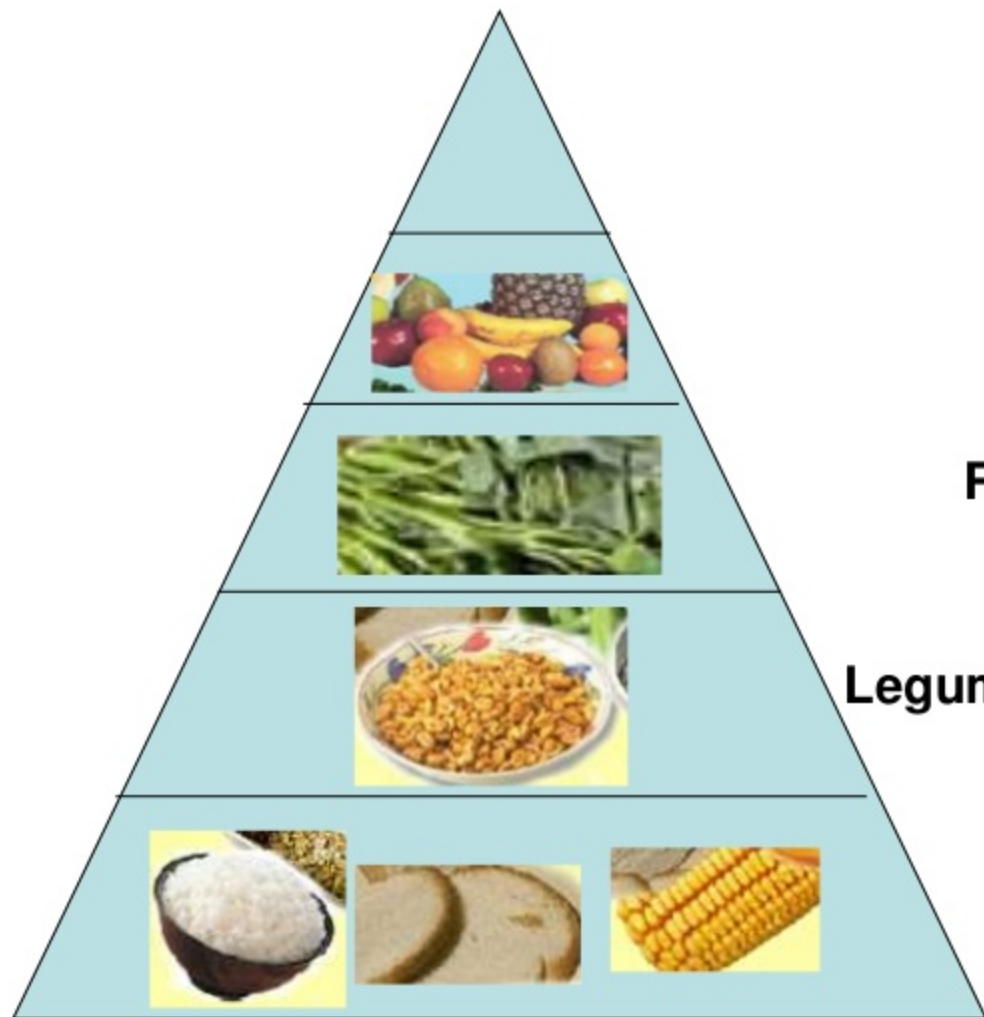


Nguồn: Trung Tâm Dinh Dưỡng TP HCM

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

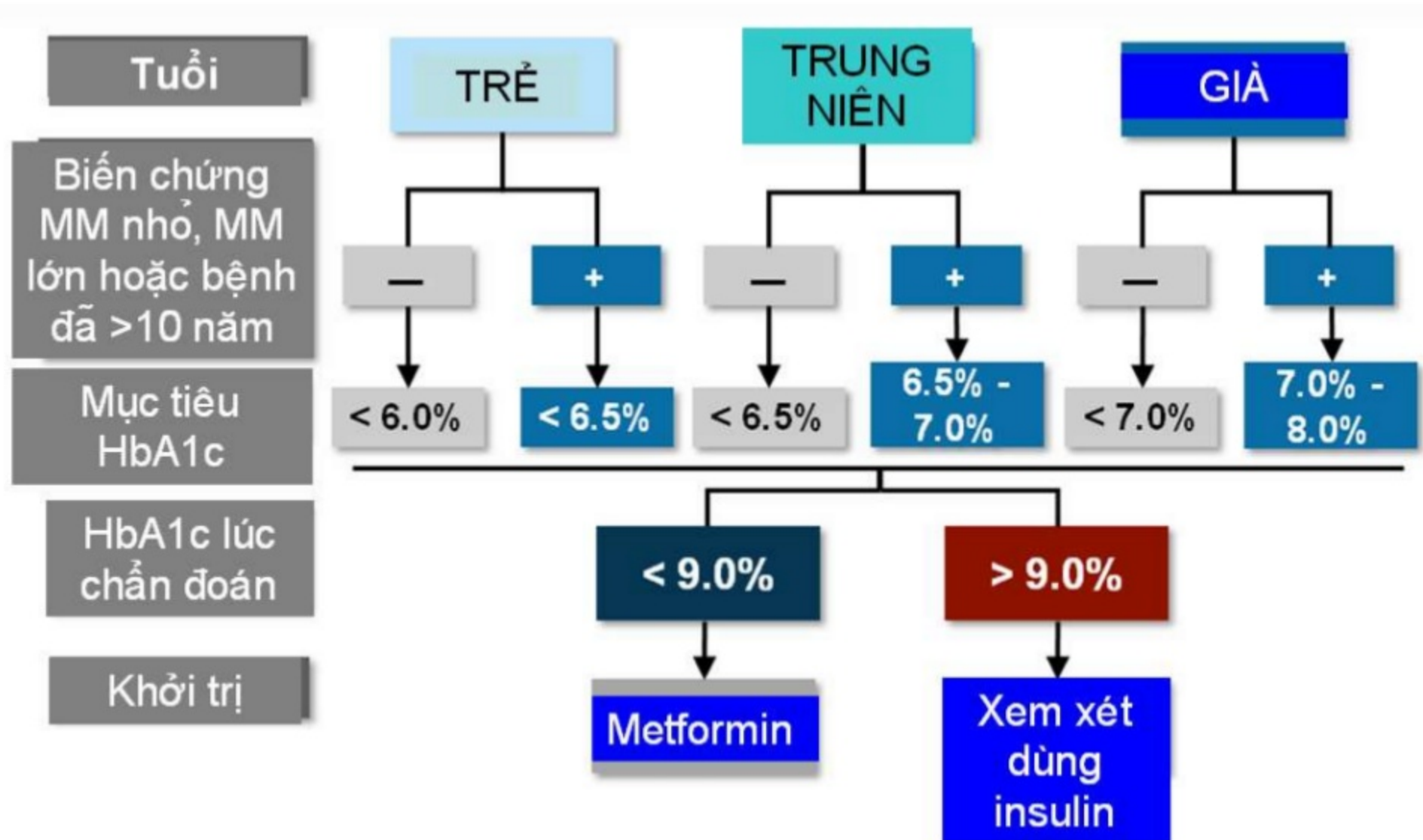
Ngũ cốc= 6 suất

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
Ngồi 90 phút, đứng dậy làm động tác vài phút

Quyết định điều trị theo đặc điểm của bệnh nhân



Quyết định cho thuốc

Chẩn đoán ĐTĐ

Thay đổi lối sống: ăn uống luyện tập+Metformin

Sau 12 tuần, không đạt mục tiêu điều trị

Thêm 1 trong các loại thuốc sau:

Sulfonylurea (SU), acarbose

Thiazolidinedione TZD (pioglitazone)

Ức chế men DPP-IV

GLP1 analog receptors

Insulin (basal)

Sau 12 tuần, không đạt mục tiêu điều trị

Thêm 1 trong các loại thuốc sau

(không thêm cùng nhóm thuốc đã dùng):

SU, Acarbose, TZD, Ức chế men DPP-IV,

GLP1 analog receptors, Insulin basal

Sau 12 tuần, không đạt mục tiêu điều trị

Dùng phác đồ Insulin phức tạp

Ở người lớn tuổi

- Cần xem xét:
 - Hoạt động thể chất
 - Tình trạng già yếu
 - Sa sút trí tuệ
 - Bệnh nặng giai đoạn cuối: ung thư, xơ gan
- Lưu ý khi chọn thuốc
 - Có suy thận hay không?
 - Dùng sulfonilurea ít gây hạ glucose huyết
 - Tác dụng phụ của thuốc
 - Thuốc có tác dụng giảm cân có khi gây hại cho bệnh nhân
 - Giá thành của thuốc
 - Khả năng có được thuốc sử dụng
 - Chế độ kê toa tại địa phương
 - Ngưng các loại thuốc thiếu bằng chứng, không cần thiết

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 < 30ml/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, loãng xương.
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	Gan	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

Sử dụng Insulin ở người ĐTĐ type 2

Ngay từ bước 2, sau khi dùng đơn trị thuốc viên không hiệu quả

Phác đồ thông dụng nhất: Thuốc viên + Insulin nền.
Tuy nhiên có thể lựa chọn phác đồ tùy tình hình cụ thể của bệnh nhân

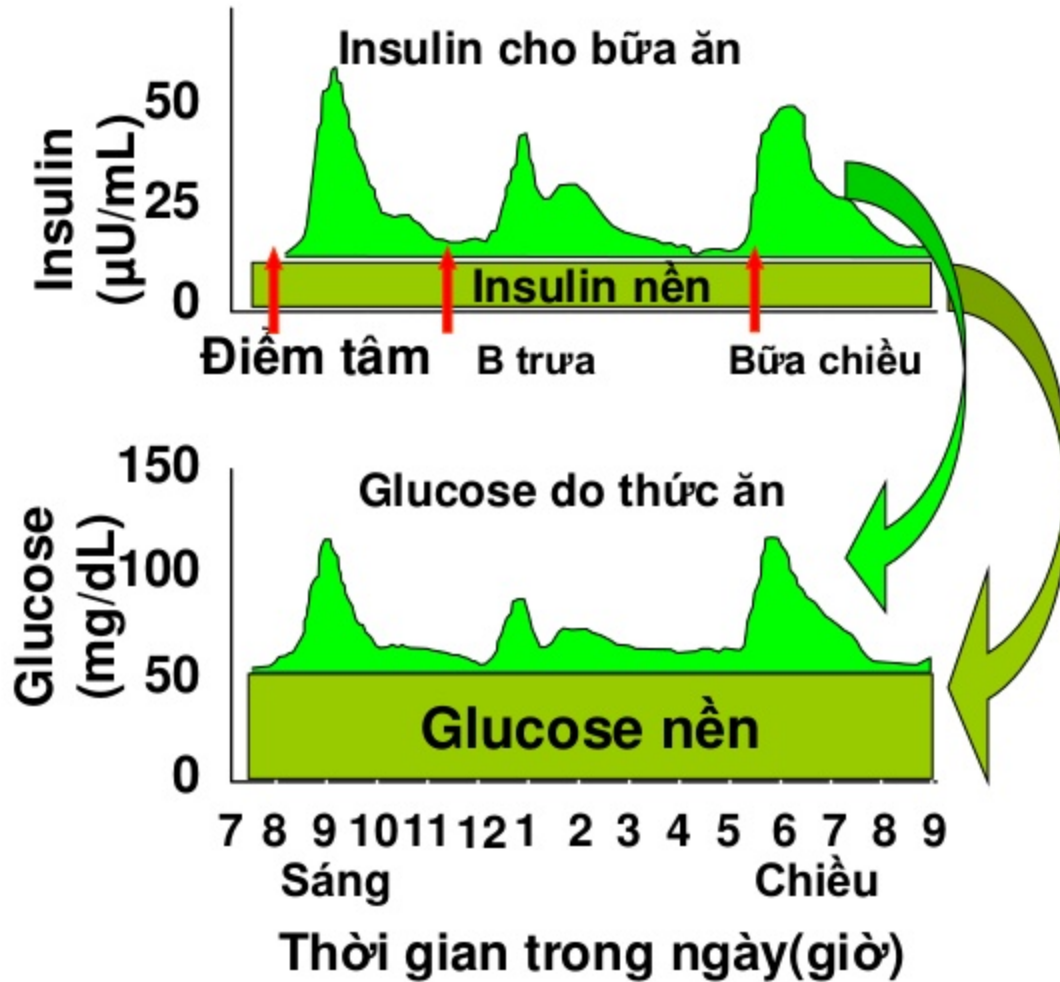
Đái tháo đường type 2 mới chẩn đoán, có triệu chứng lâm sàng của tăng đường huyết, đường huyết > 300 mg/dL, HbA1c 9%, có thể dùng ngay Insulin

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

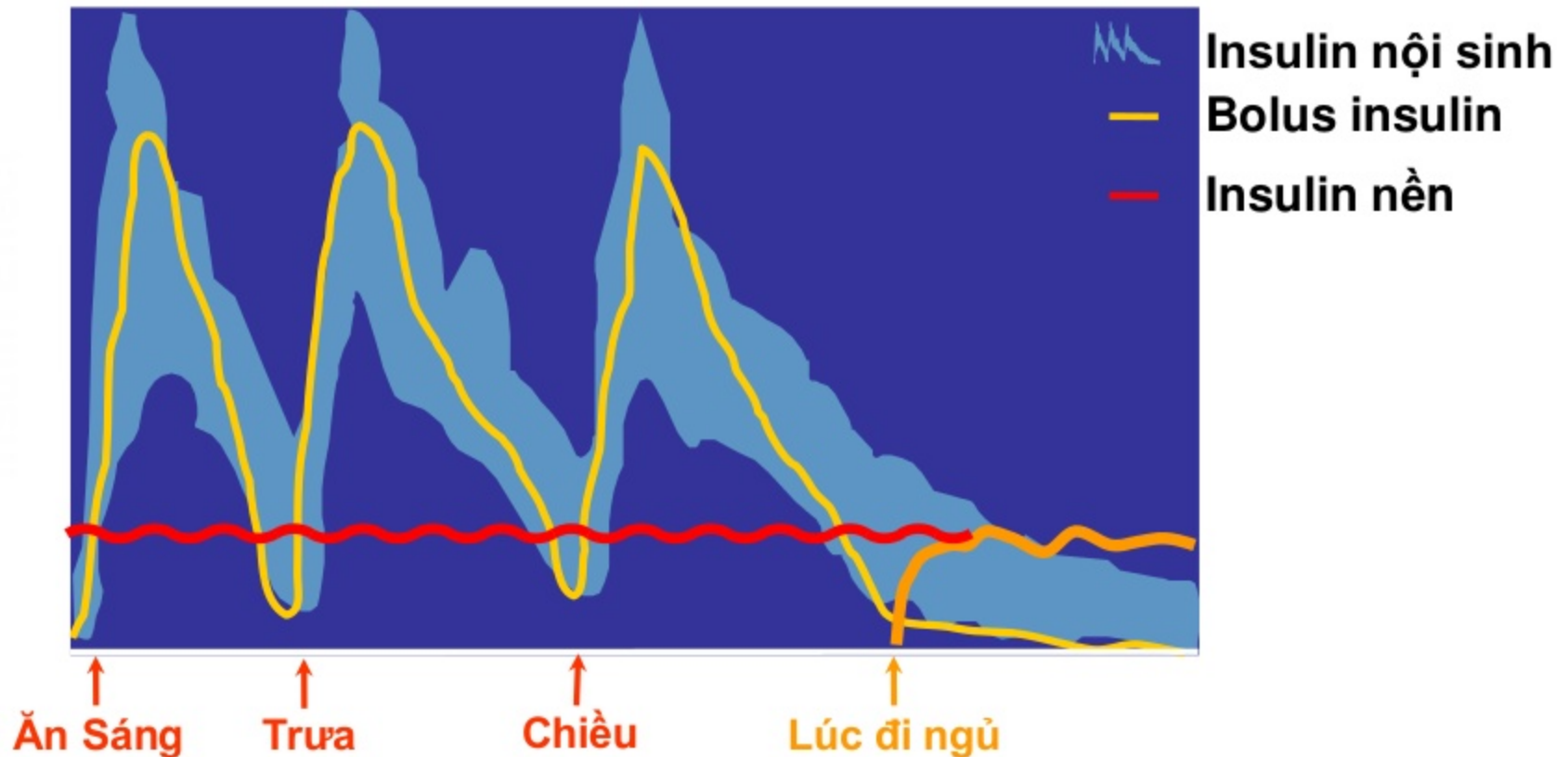
Sự tiết Insulin sinh lý: Khái niệm Basal (Nền)/Bolus(trước ăn)



Giảm sản xuất Glucose giữa các bữa ăn & ban đêm

Quy tắc 50/50

Bắt chước tự nhiên: basal/bolus

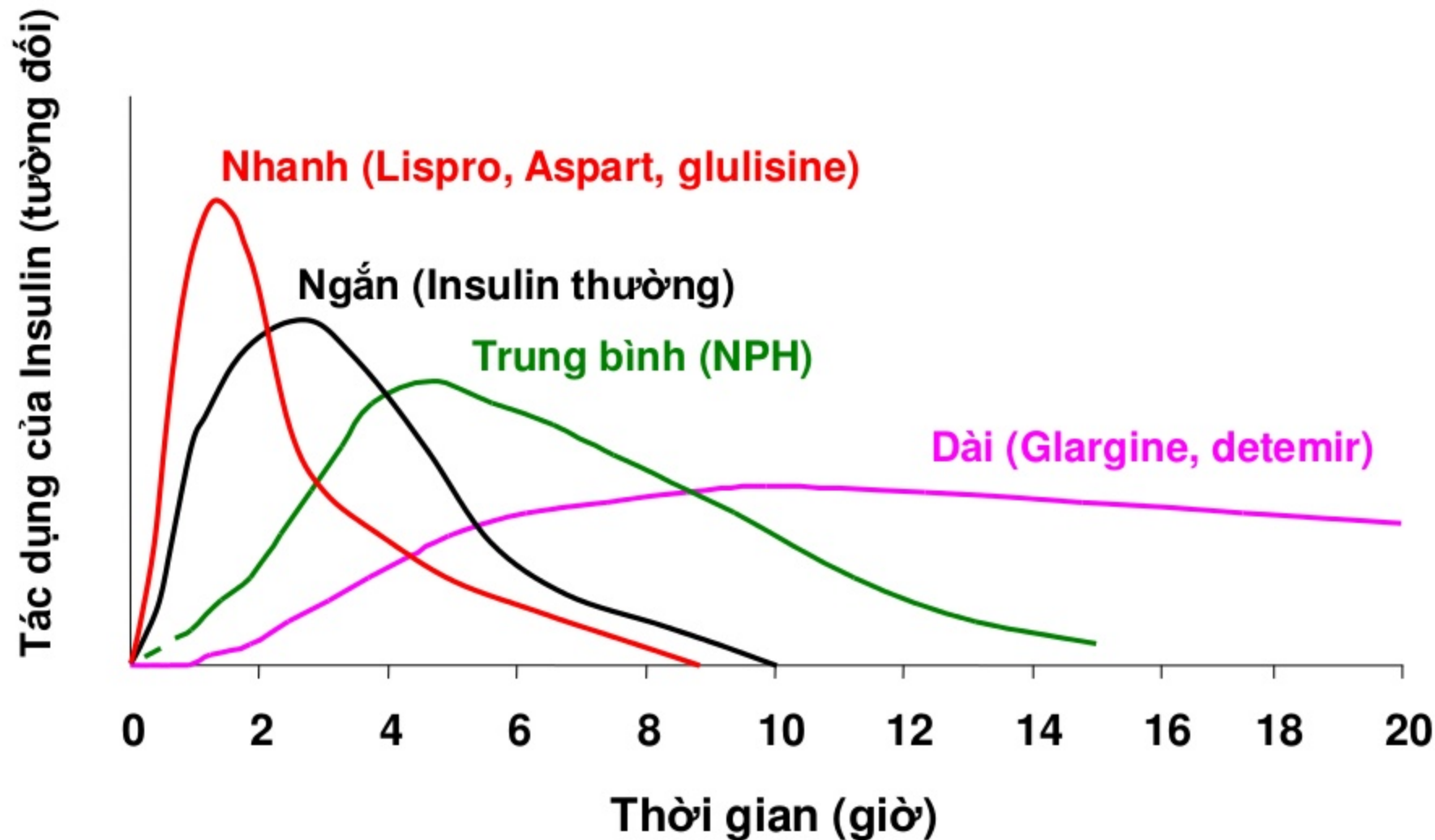


Adapted with permission from McCall A. In: *Insulin Therapy*. Leahy J, Cefalu W, eds. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2002:193

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	

Biểu đồ thời gian tác dụng của Insulin (sau khi TDD)



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

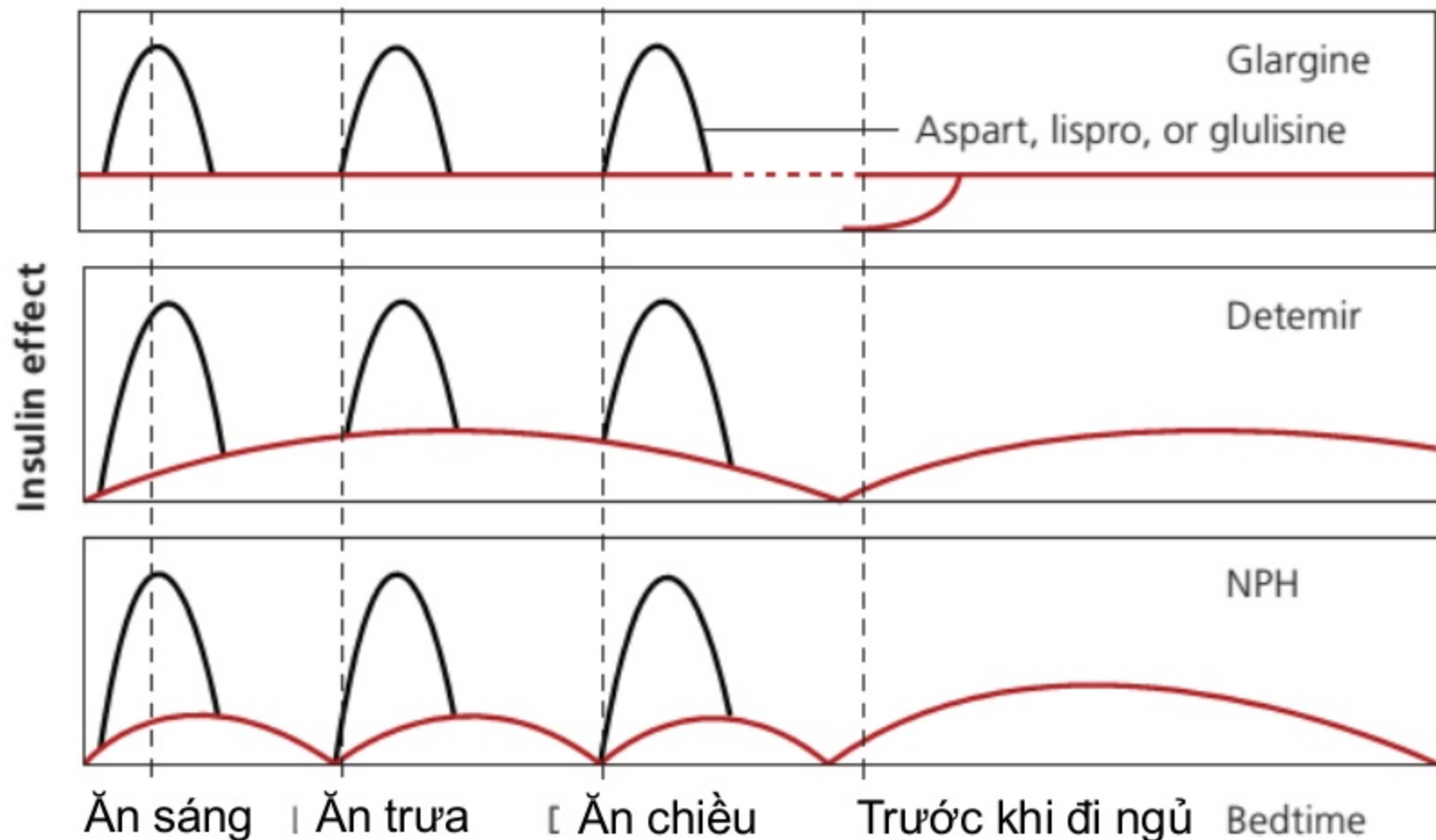
**Kiểm tra glucose huyết trước ăn sáng, bữa trưa, bữa chiều, và trước khi ngủ
Thêm insulin tác dụng nhanh vào trước bữa ăn nếu mức glucose huyết tăng cao nhất**

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

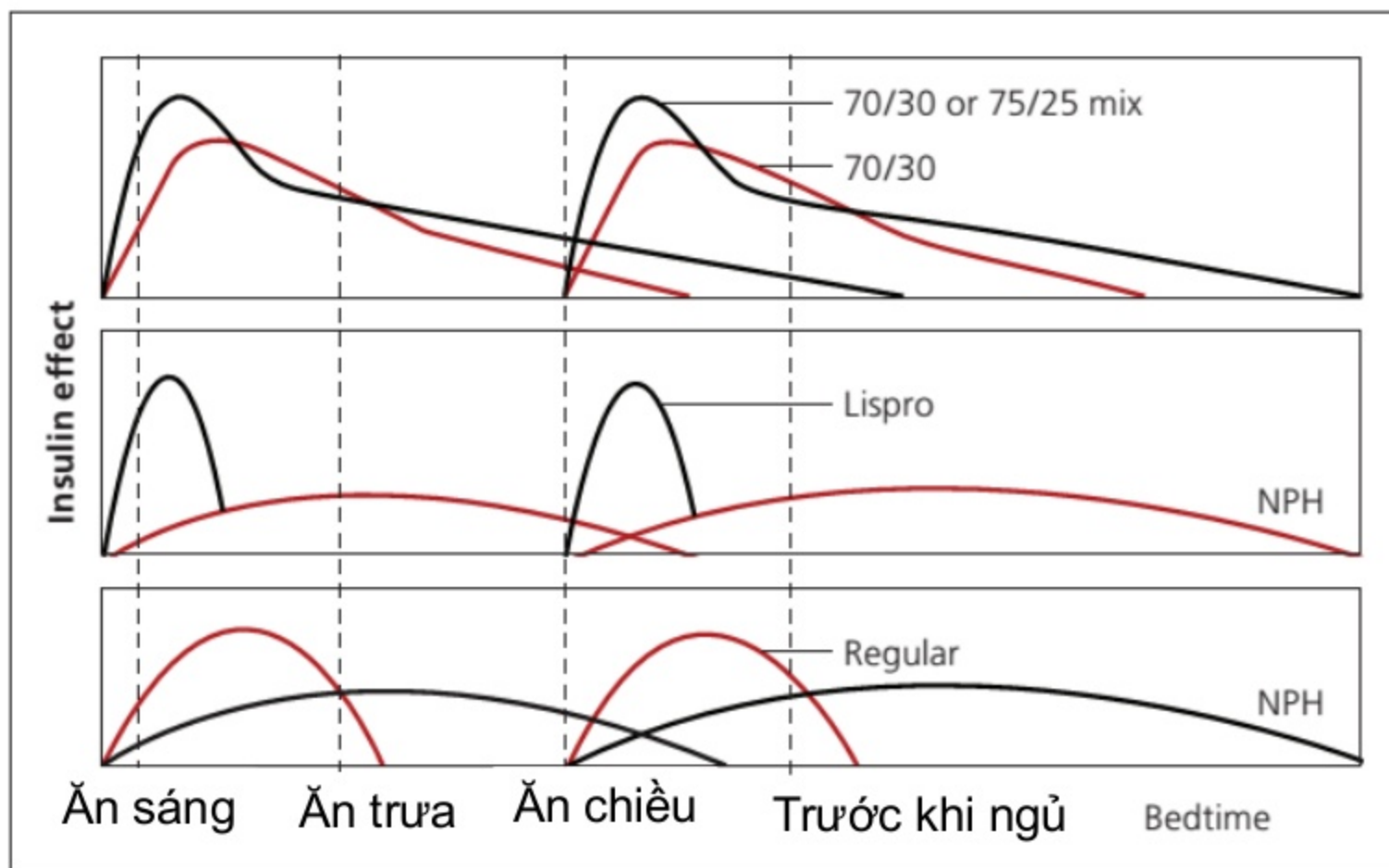
Thêm insulin trước bữa ăn nếu HbA_{1c} ≥7.0% sau 3 tháng

* 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

Các phác đồ khác: insulin nền+ trước ăn



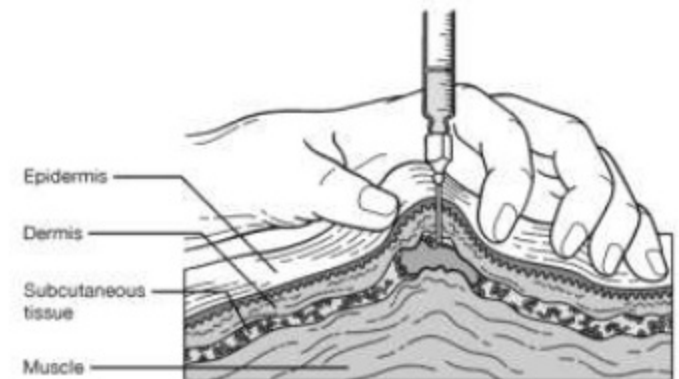
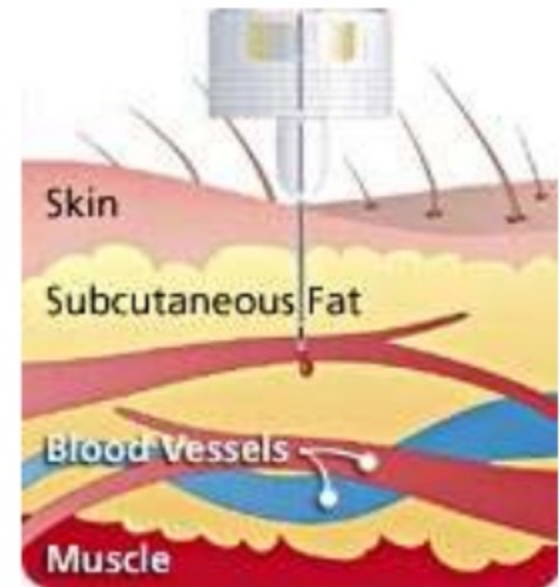
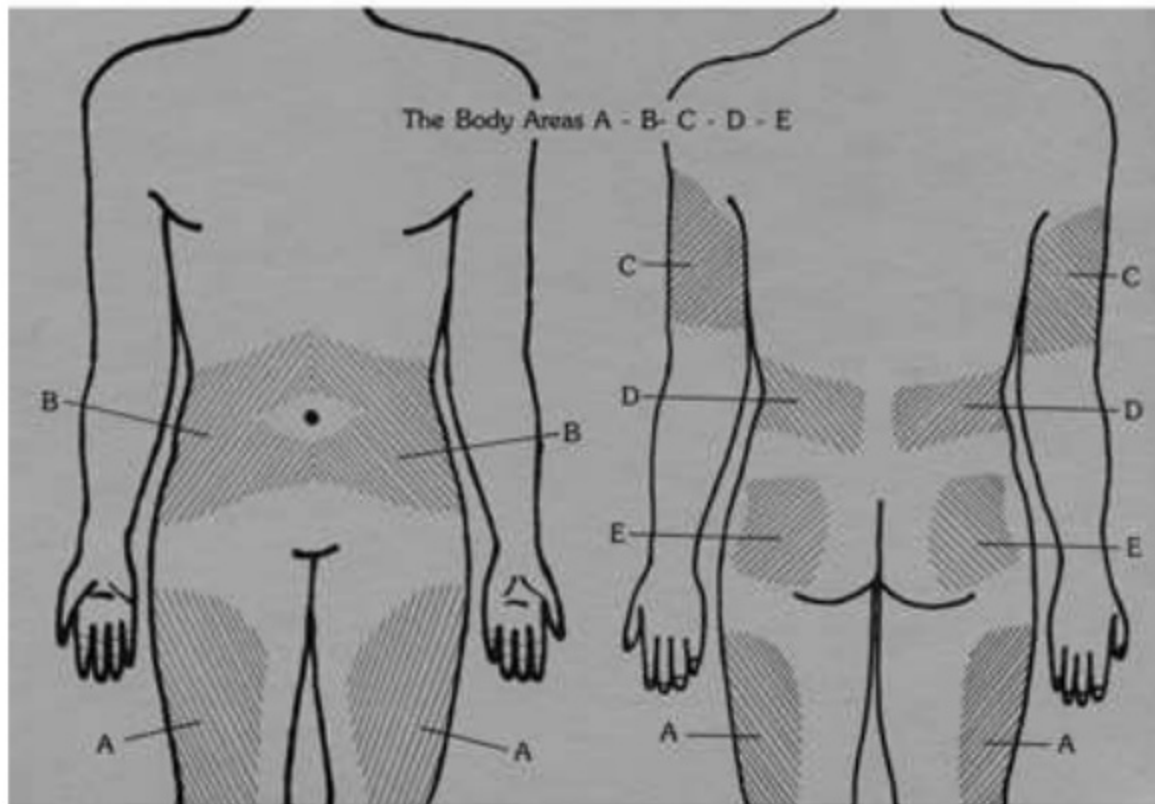
Các phác đồ khác: insulin trộn sẵn

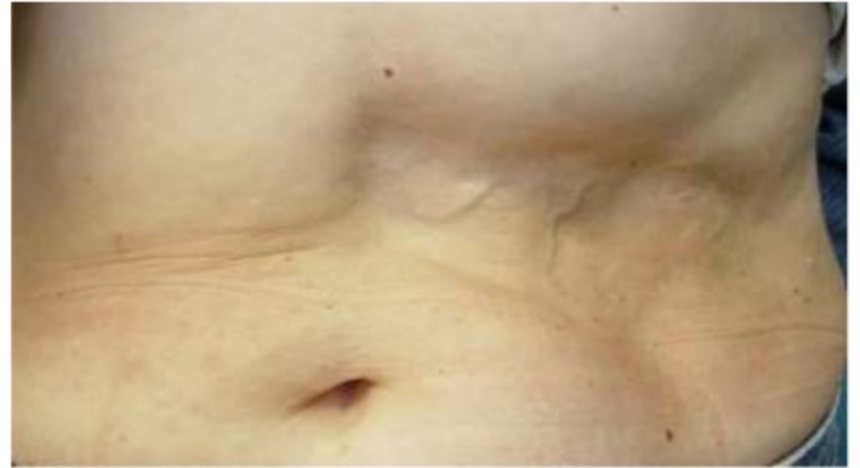


Chú ý khi tiêm Insulin

- 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





Hạ glucose huyết

Nguyên nhân thường gặp	Triệu chứng	Điều trị
Quá liều Insulin/thuốc viên hạ đường huyết Không ăn bột đường (carbohydrate-CHO) Bỏ bữa/trễ bữa	Giao cảm Cảm thấy lạnh Da ẩm Rung Đổ mồ hôi Nhức đầu	Còn tỉnh Uống 15 gam đường đơn (glucose) Uống 1 ly nước trái cây Ăn 3 viên đường
Tăng vận động thể lực, hoạt động (tiêu thụ năng lượng không bù trừ)	Thần kinh Lú lẫn Mất định hướng Hôn mê, mất tri giác	Hôn mê Tiêm tĩnh mạch 50 ml glucose hoặc dextrose 50% Glucagon tiêm dưới da 1mg

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