

## Cơ chế bệnh sinh Đái tháo đường típ 2

ThS.BS. Trần Thế Trung  
Bộ môn Nội Tiết  
Đại học Y Dược TP.HCM

### Đặc điểm Đái tháo đường típ 2

- ĐTD típ 2 — chiếm 90-95% bệnh ĐTD
- Kết hợp đề kháng Insulin và giảm tiết Insulin:
  - Đề kháng Insulin
    - Béo phì (nhất là béo bụng/ tăng mỡ tạng)
    - ít vận động
    - ít nhiễm ceton trừ khi có stress nặng
  - Giảm tiết Insulin
    - Tế bào beta-tụy không tiết đủ insulin để bù trừ cho tình trạng đề kháng insulin.
    - Tế bào beta suy giảm chức năng dần dần theo thời gian.

Slide 2

### Đặc điểm phân biệt Đái tháo đường típ 1 và típ 2

| Đặc điểm            | Típ 1                                 | Típ 2                                |
|---------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Tuổi khởi phát      | Trẻ, thanh thiếu niên                 | Thường > 40                          |
| Biểu hiện khởi phát | Đột ngột                              | Chậm                                 |
| Tiền căn gia đình   | Có thể có ĐTD típ 1                   | Thường có ĐTD típ 2                  |
| Cơ chế              | Không rõ; di truyền, tự miễn, virus   | Không rõ; di truyền                  |
| Cặp sinh đôi        | <50% tương đồng ở sinh đôi cùng trứng | 90% tương đồng ở sinh đôi cùng trứng |
| Cân nặng            | Gầy, suy dinh dưỡng                   | Béo phì, dư cân                      |
| Kháng thể           | ICA, GAD-Ab                           | Thường âm tính                       |
| Insulin máu         | Giảm                                  | Có thể tăng, giảm                    |
| Nhiễm ceton         | Thường, dễ dàng                       | ít khi                               |

Slide 3

### Những rối loạn thường đi kèm đái tháo đường típ 2

- Béo phì
- Đề kháng insulin
- Tăng insulin máu
- Tăng huyết áp
- Gai đen (Acanthosis Nigricans)
- Bệnh lý mạch máu lớn và nhỏ
- PCOS (hội chứng buồng trứng đa nang)

Slide 4

---

---

---

---

---

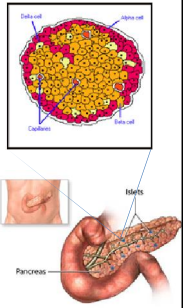
---

---

---

### Các hormone của tụy

- Insulin (tế bào beta tiết)
  - Kích thích thu nhận glucose vào tế bào, do vậy làm giảm glucose máu
- Glucagon (tế bào alpha tiết)
  - Kích thích phân giải glycogen và phóng thích glucose, do vậy làm tăng nồng độ glucose máu
- Glucagon và insulin hoạt động phối hợp cùng nhau điều hòa và duy trì nồng độ đường máu.



Slide 5

---

---

---

---

---

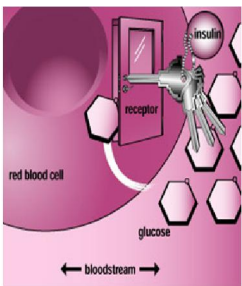
---

---

---

### Chức năng của insulin

- Vận chuyển glucose vào tế bào, cung cấp năng lượng cho cơ thể
  - Glucose là năng lượng ưa thích của hầu hết tế bào, là nguồn năng lượng duy nhất cho tế bào não.
  - Não + Hồng cầu hấp thu glucose không cần insulin
- Chuyển glucose thành dạng glycogen dự trữ tại **cơ và gan**
- Chuyển glucose dư thừa thành dạng **mỡ**
- Ngăn ngừa phân giải **protein**



Slide 6

---

---

---

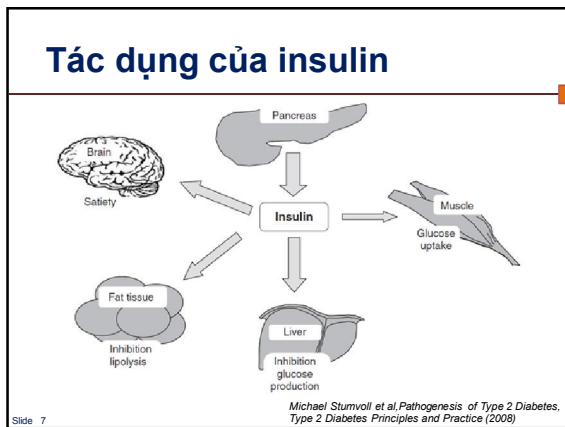
---

---

---

---

---



---

---

---

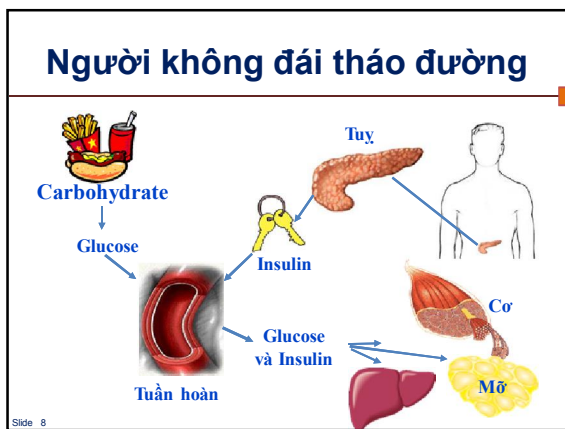
---

---

---

---

---



---

---

---

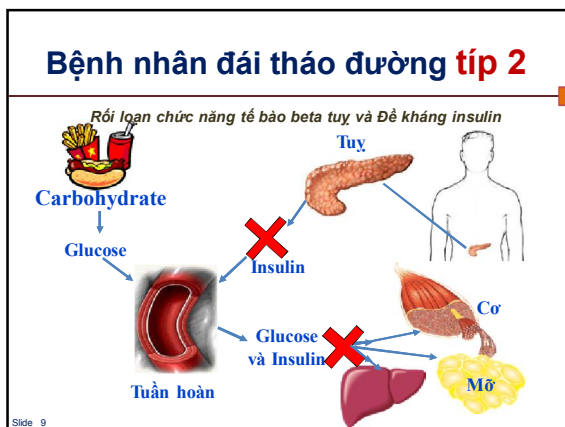
---

---

---

---

---



---

---

---

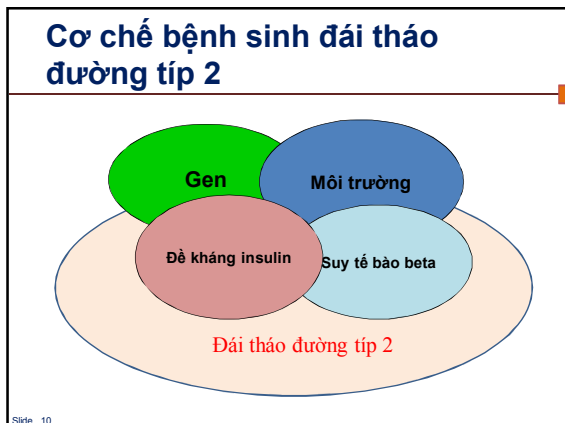
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Vai trò yếu tố di truyền

- Tần suất đái tháo đường theo sắc dân tại Mỹ:
  - Caucasians: 2-4 %
  - African-American 4-6%
  - Mexican-American: 10-15%
  - Pima Indians: 35%
- Yếu tố gia đình > Béo phì + giới + thói quen vận động.
- Tần suất ĐTĐ tăng nhanh ở những người/vùng có chuyển đổi lối sống sang phương tây nhanh.
  - Ít vận động
  - Béo phì – vùng bụng

Slide 11

---

---

---

---

---

---

---

---

### Vai trò yếu tố di truyền

- Sinh đôi:
  - Gen chiếm 60-90% khả năng bị ĐTĐ
  - Sinh đôi cùng trứng 70-90% đồng bị ĐTĐ
  - Khác trứng: 15-25%
- Nguy cơ tăng theo thời gian sống.
- Tiền căn gia đình (trực hệ) có đái tháo đường = Nguy cơ 40%.
- Cả cha + mẹ cùng bị đái tháo đường = nguy cơ bị đái tháo đường là 70%.

Slide 12

---

---

---

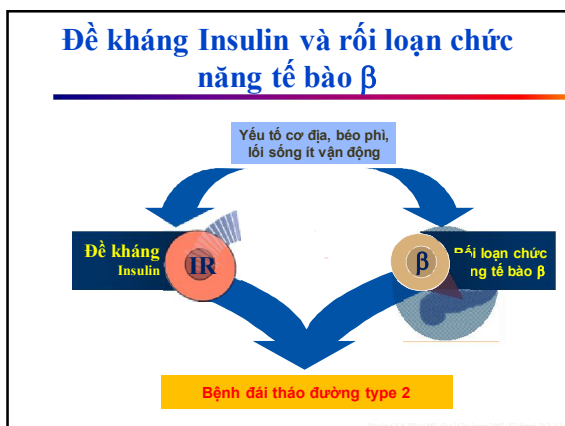
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

- ### Các yếu tố nguy cơ ĐTDĐ típ 2
1. Cân nặng
  2. Phân bố mỡ
  3. Ít vận động
  4. Tiền sử gia đình
  5. Chủng tộc, sắc dân
  6. Tuổi
  7. Tiền đái tháo đường
  8. Tiền căn đái tháo đường thai kỳ (nữ)
- Slide 14 www.mayoclinic.com

---

---

---

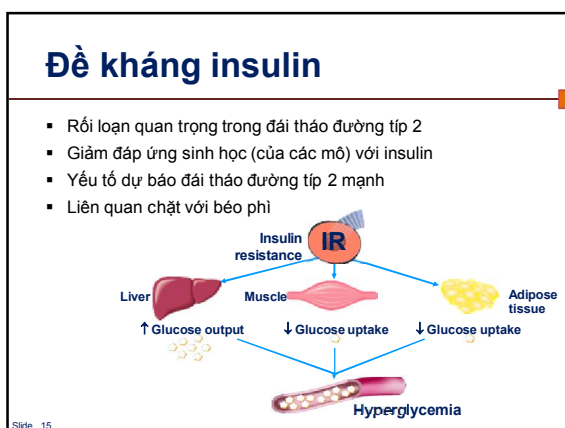
---

---

---

---

---




---

---

---

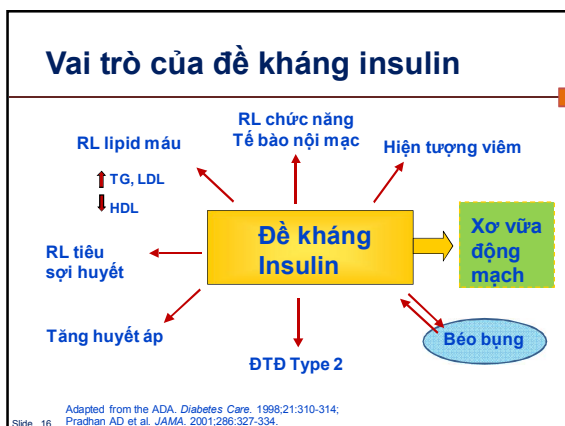
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Đề kháng insulin: Yếu tố Di truyền và Mắc phải

- Đề kháng insulin = Phối hợp Di truyền + Mắc phải:
  - Béo phì
  - Thói quen ăn uống
  - Ít tập vận động
- Tình trạng bệnh Đái tháo đường (típ 2) xuất hiện càng làm xấu thêm tình trạng đề kháng insulin:
  - Tăng nồng độ FFA (acid béo tự do)
  - Tăng đường huyết

=> Có thể đảo ngược (cải thiện nhưng không bình thường hoàn toàn) nếu kiểm soát tốt đường huyết. (10% đến 75% theo các nghiên cứu)

Slide 17

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Cơ chế đề kháng insulin

- Ba khâu có thể liên quan:
  - Thụ thể insulin
  - Những thành phần của thụ thể (IRS-1, IRS-2)
  - Bộ phận vận chuyển glucose [phosphatidylinositol-3-kinase (PI-3-kinase) và glucose transporter isoform (Glut-4)]

Slide 18

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Cơ chế đề kháng insulin

- Giảm số lượng thụ thể insulin màng tế bào:
  - Người béo phì và người rối loạn dung nạp glucose (do tăng insulin máu).
  - Bệnh nhân đái tháo đường béo phì và không béo phì.
- Cần giảm < 10-20% so với bình thường mới ảnh hưởng đến nhạy cảm insulin.

Slide 19

---

---

---

---

---

---

---

---

### Đề kháng insulin: Yếu tố Di truyền

- Những gen có khả năng liên quan đề kháng insulin:
  - insulin receptor, Glut-4, glycogen synthase, PI-3-kinase
- Cơ chế đa gen phức tạp:
  - Vai trò của từng gen đơn lẻ rất hạn chế
  - Có sự cộng hưởng nếu kết hợp nhiều gen, kèm với yếu tố môi trường hoặc yếu tố khác như tăng FFA

**Những gen liên quan đến bệnh sinh đái tháo đường típ 2**

PPAR-gamma  
PPARGC1  
KCNJ11  
TCF7L2  
CDKAL1  
HHEX  
SLC30A8 and SLC2A1  
Chc11  
GYS1  
IRS1  
INS  
KCNJ11  
ABCC8  
CAPN10  
IGFBP2  
CDKN2A/B  
FTO

Adapted from Stumvoll et al.<sup>86</sup> and Narayan et al.<sup>3</sup>

Slide 20

---

---

---

---

---

---

---

---

### Đo lường đề kháng insulin

- Có nhiều phương pháp:
  - Lấy mẫu liên tục đo insulin/glucose<sup>1</sup>
    - Tiêu chuẩn vàng nhưng kém thực hành, không áp dụng rộng rãi được
  - Đo insulin/glucose một lần<sup>2</sup>
    - Đơn giản, từ một mẫu máu đói (đo insulin và glucose)
    - Dễ áp dụng cho số lượng lớn

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glucose} \times \text{Insulin}}{22.5}$$

<sup>1</sup>Bergman RN, et al. Eur J Clin Invest 2002; 32 (Suppl. 3):35-45  
<sup>2</sup>Matthews DR, et al. Diabetologia 1985; 28:412-419.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Đo lường đề kháng insulin

Vòng eo là một chỉ số lâm sàng tốt phản ánh đề kháng insulin.  
 -Nam > 90 cm  
 -Nữ > 80 cm



Slide 22

---

---

---

---

---

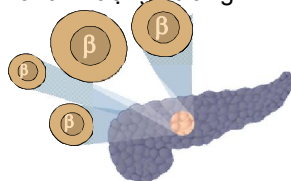
---

---

---

## Rối loạn chức năng tế bào beta

- Rối loạn quan trọng trong đái tháo đường típ 2
- Giảm khả năng bài tiết insulin của tế bào beta tùy đáp ứng với tình trạng đường huyết cao



Slide 23

---

---

---

---

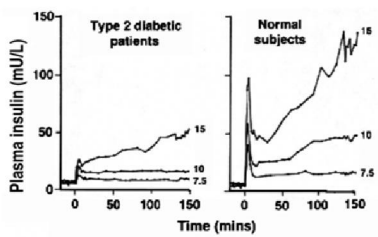
---

---

---

---

## Rối loạn chức năng bài tiết insulin ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2



Giảm đỉnh tiết sớm và muộn ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 khi làm nghiệm pháp kẹp glucose ở các mức 7,5, 10 và 15 mmol/L.

Slide 24

Vivian Fonseca and Jennifer John-Kalarickal. Type 2 Diabetes Mellitus: Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, and Clinical Manifestations. Principles of Diabetes Mellitus 2nd (2010)

---

---

---

---

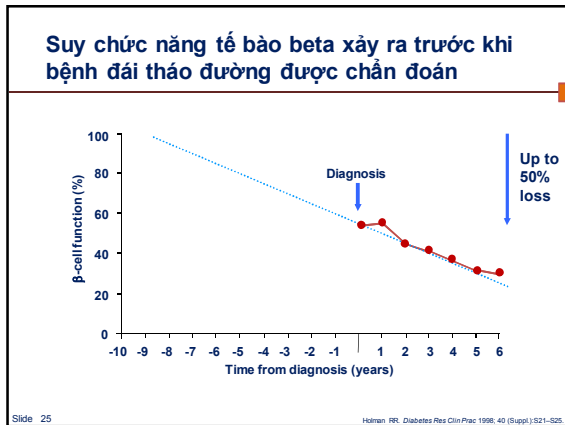
---

---

---

---






---

---

---

---

---

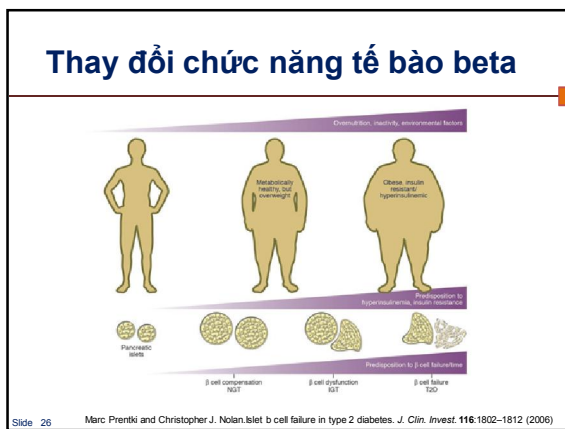
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

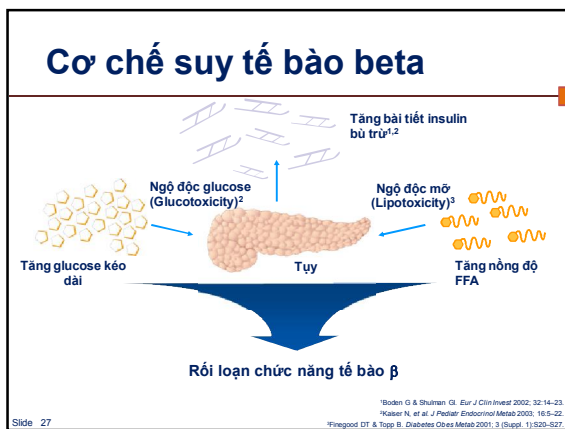
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Những thay đổi trong bài tiết insulin ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

- Giảm khả năng tiết insulin
- Giảm độ nhạy của tế bào beta với glucose
- Mất pha tiết insulin sớm với glucose
- Tăng phóng thích proinsulin
- Mất nhịp điệu bài tiết bình thường
- Thay đổi hình thái học (giảm khối lượng tế bào beta; lắng đọng amyloid)

Slide 28

---

---

---

---

---

---

---

---

### Đề kháng insulin và Suy tế bào beta

|                                    |        |                                      |                   |
|------------------------------------|--------|--------------------------------------|-------------------|
| Insulin secretion by $\beta$ cells | Normal | Increased                            | Decreased         |
| Blood glucose                      | Normal | Normal or impaired glucose tolerance | Diabetes mellitus |

Slide 29

---

---

---

---

---

---

---

---

### Chức năng tế bào beta và Đề kháng insulin

Đường cong biểu diễn mối liên hệ giữa chức năng tế bào beta và độ nhạy insulin trên những nhóm đối tượng khác nhau.

T2DM: Đái tháo đường típ 2; IGT: Rối loạn dung nạp glucose; NGT: Dung nạp glucose bình thường

Slide 30  
Michael Stumvoll et al. Pathogenesis of Type 2 Diabetes, Type 2 Diabetes Principles and Practice (2008)

---

---

---

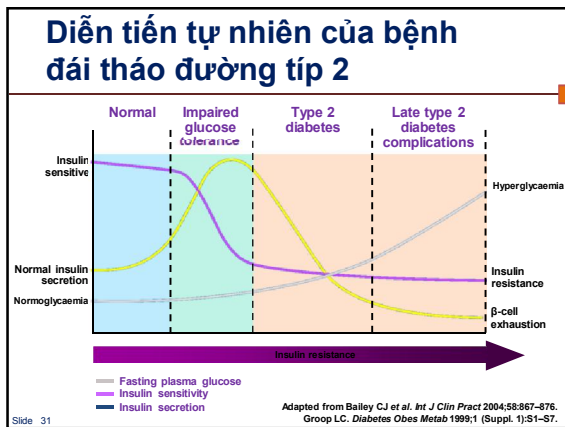
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Đo lường Chức năng tế bào β

- Đánh giá chính xác chức năng tế bào β: phức tạp, khó áp dụng lâm sàng
- Đánh giá bằng mô hình HOMA (Homeostasis model assessment) là cách đơn giản ước tính chức năng tế bào β<sup>2</sup>

$$HOMA-\beta = \frac{360 \times \text{Insulin}}{\text{Glucose} - 63} \%$$

$$HOMA-IR = \frac{\text{Glucose} \times \text{Insulin}}{22.5}$$

- Đôi khi dùng tỉ lệ (Proinsulin:insulin) để đánh giá sự rối loạn chức năng tế bào β<sup>1</sup>

Matthews DR, et al. *Diabetologia* 1985; 28:412-419  
Bergman RN, et al. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (Suppl. 3):35-45

---

---

---

---

---

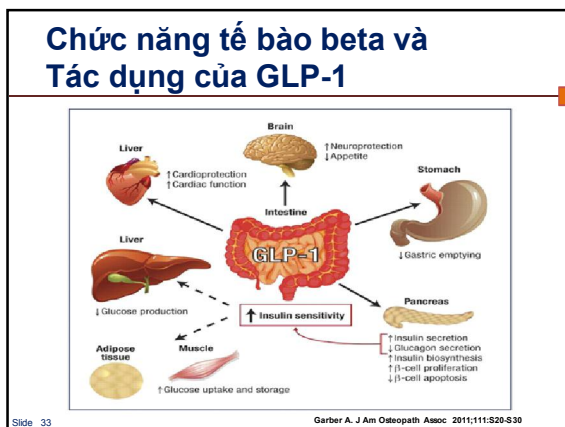
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Sản xuất glucose từ gan (HGO)

- Khi nhịn đói qua đêm, glucose máu được duy trì chủ yếu do glucose từ gan (90%) với tốc độ khoảng 1.8-2.2 mg/kg/phút.
- Bệnh nhân đái tháo đường, mức đường huyết đói tương quan với HGO.
- Yếu tố tăng thêm HGO:
  - Đề kháng insulin của gan
  - Thiếu insulin tương đối
  - Tăng nồng độ glucagon máu
  - Tăng nồng độ tiền chất tân tạo glucose
  - Tăng nồng độ acid béo tự do (FFA)

Slide 34

---

---

---

---

---

---

---

---

## Cơ chế tăng glucose máu đói

- Não hấp thu phần lớn glucose khi đói (50-60%).
- Cơ chỉ đóng góp tiêu thụ 15-20% glucose lượng lúc đói.
- Tăng đường huyết lúc đói chủ yếu có nguồn gốc do tăng sản xuất **glucose từ gan**.

Slide 35

---

---

---

---

---

---

---

---

## Cơ chế tăng glucose máu sau ăn

- Sau ăn, glucose máu được hấp thu vào:
  - Gan: thì đầu < 10%, tổng cộng 20-35%.
  - Phần lớn ở các mô ngoại biên (50-60% ở cơ)
- Yếu tố đóng góp vào tăng đường huyết sau ăn:
  - Tăng lượng cung glucose: từ thức ăn và từ gan
  - **Giảm thu nhận glucose vào cơ** (do đề kháng insulin)
  - Giảm thu nhận glucose vào gan giảm

Slide 36

---

---

---

---

---

---

---

---

**Gen và Phòng ngừa đái tháo đường**

- ĐTD típ 2 là có thể phòng ngừa:
  - Duy trì cân nặng phù hợp
  - Hoạt động thể lực
- Phát hiện gen sẽ làm sáng tỏ cơ chế sinh bệnh
- Điều trị phòng ngừa tập trung vào nhóm nguy cơ cao
- Liệu xét nghiệm gen có giúp ngăn ngừa bệnh?
  - Hiểu biết có dẫn đến thay đổi hành vi ?

Slide 37

---

---

---

---

---

---

---

---

**Gen và Phòng ngừa đái tháo đường**

- Thách thức và khó khăn bao gồm:
  - Giá trị tiên đoán thấp
  - Diễn giải và sử dụng thông tin nguy cơ?
  - Khó khăn diễn đạt kết quả phân tích (đa) gen
  - Có thể dẫn đến khủng hoảng tinh thần
  - Phân biệt đối xử trong bảo hiểm và tuyển dụng
  - Tính bảo mật và thị phi
  - Tác động thị trường xét nghiệm gen

Slide 38

---

---

---

---

---

---

---

---

**Những rối loạn/dịch điều trị trong bệnh đái tháo đường típ 2**

- PPAR-gamma (biệt hóa tế bào mỡ)
- IRS1 (thụ thể insulin)
- Glucagon synthase
- TCF7L2 (tổng hợp glucagon)
- Glucagon
- GLP-1 (kích thích tiết insulin)
- DPP-IV (thoái giáng GLP-1)

Slide 39

---

---

---

---

---

---

---

---

### Những rào cản trong đạt mục tiêu kiểm soát đường huyết



Không đạt được mục tiêu khắc phục những cơ chế sinh bệnh!

Slide 40

---

---

---

---


---

---

---

---

### Làm thế nào cải thiện việc điều trị và đạt kết quả tốt ?



- Nhắm đến khắc phục những rối loạn trong cơ chế sinh bệnh, trong đó bao gồm tình trạng đề kháng insulin.

Slide 41

---

---

---

---

---

---

---

---

### Cơ chế bệnh sinh đái tháo đường típ 2



Slide 42

---

---

---

---

---

---

---

---

### Cơ chế bệnh sinh đái tháo đường típ 2

The diagram consists of three overlapping circles: a green circle labeled 'Gen', a light blue circle labeled 'Đe kháng insulin', and a light orange circle labeled 'Suy tế bào beta'. These three circles are contained within a larger light orange oval labeled 'Đái tháo đường típ 2'. A blue callout box points to the 'Gen' circle with the following text:

- Tầm soát gen, xếp loại nguy cơ
- Xác định cơ chế rối loạn
- Biện pháp phòng ngừa
- Hướng dẫn điều trị
- Cá thể hóa điều trị

Slide 43

---

---

---

---

---

---

---

---

### Cơ chế bệnh sinh đái tháo đường típ 2

The diagram consists of three overlapping circles: an orange circle labeled 'Gen', a blue circle labeled 'Môi trường', and a light orange circle labeled 'Suy tế bào beta'. These three circles are contained within a larger light orange oval labeled 'Đái tháo đường típ 2'. A blue callout box points to the 'Môi trường' circle with the following text:

- Lối sống
- Béo phì
- Vận động
- Chế độ ăn

Slide 44

---

---

---

---

---

---

---

---

### Cơ chế bệnh sinh đái tháo đường típ 2

The diagram consists of three overlapping circles: a green circle labeled 'Gen', a light green circle labeled 'Thay đổi lối sống', and a red circle labeled 'Đe kháng insulin'. These three circles are contained within a larger light orange oval labeled 'Đái tháo đường típ 2'. A blue callout box points to the 'Thay đổi lối sống' circle with the following text:

- Thay đổi lối sống:
- Béo phì
- Vận động
- Chế độ ăn
- Thuốc:
- PPAR  $\gamma$  (TZD)
- Metformin

Slide 45

---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

- ### Kết luận
- Cơ chế bệnh sinh đái tháo đường típ 2:
    - Rối loạn bài tiết insulin + Rối loạn tác dụng insulin
    - Rối loạn chức năng tế bào beta+Đề kháng insulin
    - Yếu tố di truyền + yếu tố môi trường (lối sống)
  - Đề kháng insulin xảy ra ở các mô: gan, cơ, mỡ.
  - Tăng đường huyết và FFA càng làm tăng đề kháng insulin.
  - Bệnh đái tháo đường (chỉ) xuất hiện khi chức năng tế bào beta đã suy giảm.
- Slide 47

---

---

---

---

---

---

---

---

**XIN CẢM ƠN!**

---

---

---

---

---

---

---

---