

## **CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN & ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

BS. CK2. Đinh Thị Thảo Mai  
Phó khoa Nội Tiết BVCR

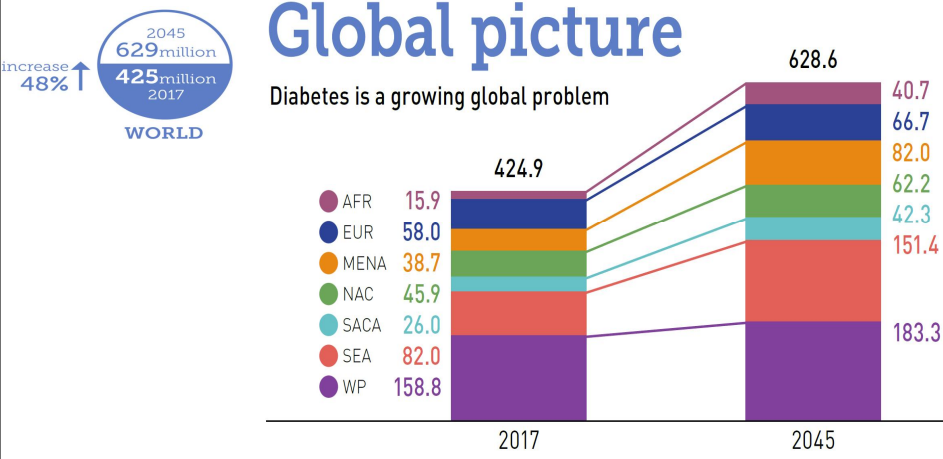
### **NỘI DUNG**

- 1. Bệnh ĐTĐ (sinh bệnh học, chẩn đoán & phân loại ĐTĐ)**
- 2. Thuốc hạ ĐH**
- 3. Điều trị ĐTĐ**

# NỘI DUNG

- 1. Bệnh ĐTD (sinh bệnh học, chẩn đoán & phân loại ĐTD)
- 2. Thuốc hạ ĐH
- 3. Điều trị ĐTD

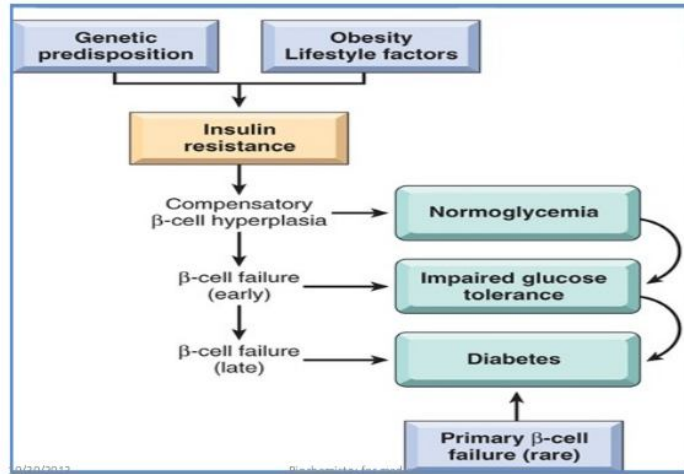
## ĐTD đang gia tăng nhanh chóng ở khu vực châu Á IDF 2017 (Liên đoàn ĐTD thế giới 2017)



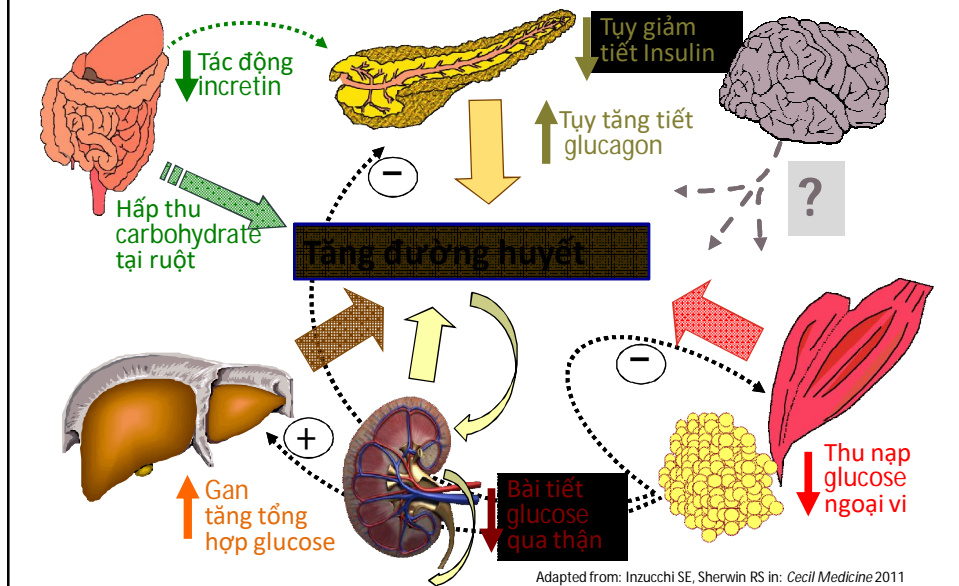
80% người bệnh ĐTD sống ở các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình

IDF Diabetes Atlas - 8th Edition 2017

## Cơ chế bệnh sinh chính của ĐTD típ 2



## Các yếu tố khác trong cơ chế bệnh sinh của ĐTD type 2



## Phân loại ĐTĐ

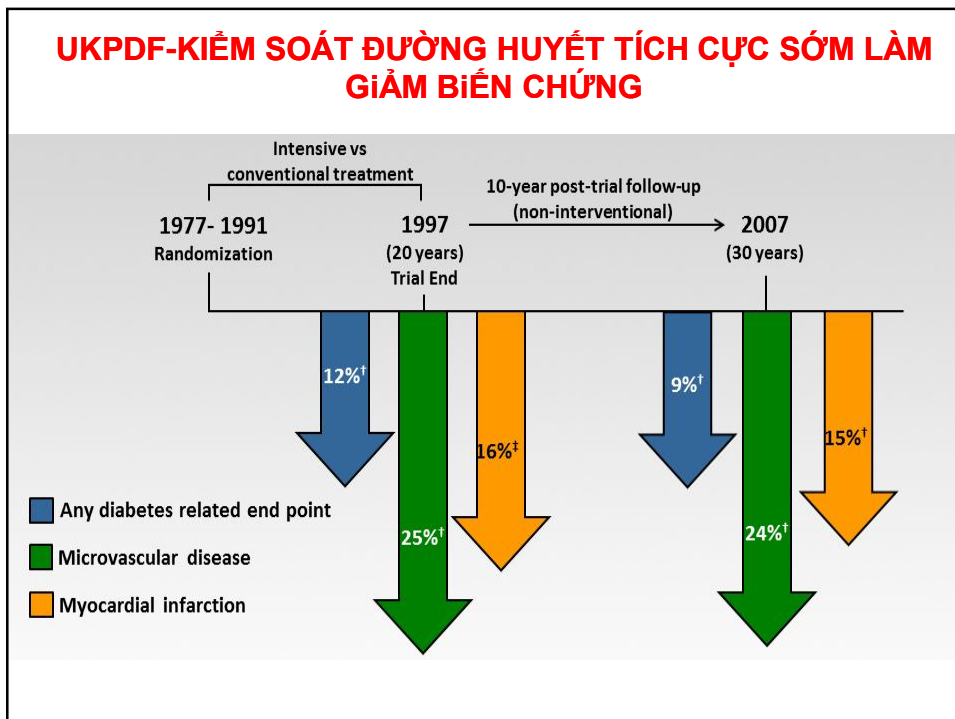
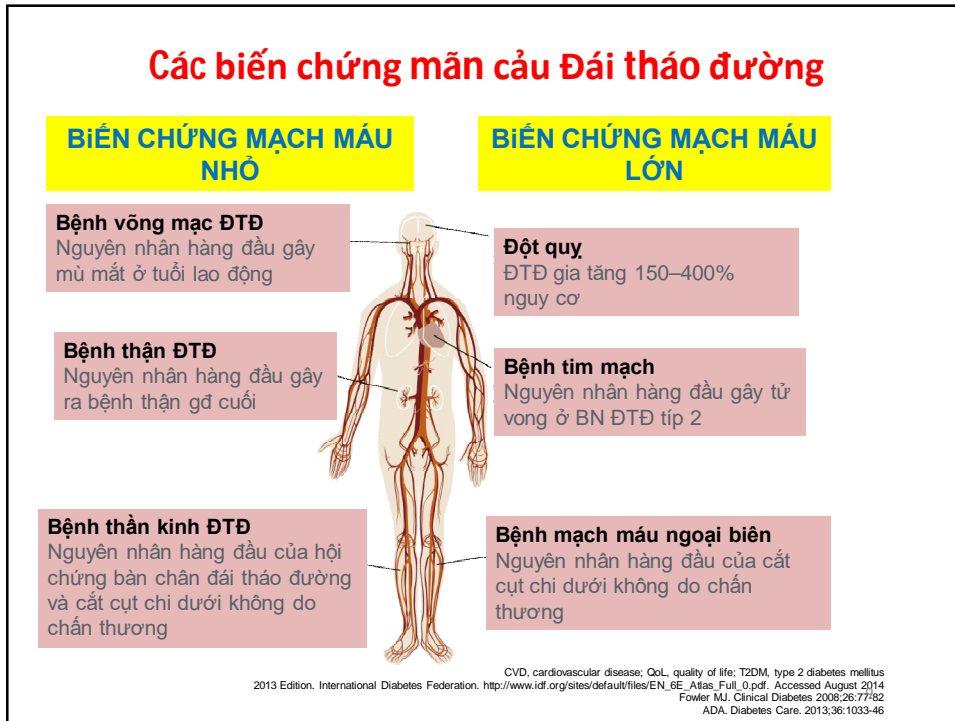
1. ĐTĐ típ 1:  
Do tự miễn, phá hủy tế bào  $\beta$  ở tụy dẫn đến thiếu insulin tuyệt đối
2. ĐTĐ típ 2:  
Do đề kháng insulin, dần dần giảm tiết insulin do suy chức năng tế bào  $\beta$  tụy
3. ĐTĐ thai kỳ:  
ĐTĐ được chẩn đoán trong tam cá nguyệt thứ 2, thứ 3 của thai kỳ
4. Típ đặc biệt:  
ĐTĐ khởi phát ở người trẻ  
Bệnh lý tụy  
Do thuốc (glucocorticoid, điều trị HIV/AIDS, hay sau ghép tạng)

ADA 2019

## Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ Hiệp hội ĐTĐ Hoa Kỳ - ADA 2019

Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ
1. ĐH đói $\geq 126$ mg/dL (7.0 mmol/L) (nhịn đói tối thiểu 8 giờ).
<b>Hoặc</b>
2. ĐH 2 giờ sau làm nghiệm pháp dung nạp $\geq 200$ mg/dL (11.1mmol/L) (uống 75-g glucose theo tiêu chuẩn của WHO)
<b>Hoặc</b>
3. HbA1C $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol). (Xét nghiệm theo P.Pháp NGSP hay DCCT)
<b>Hoặc</b>
4. ĐH bất kỳ $\geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L) với triệu chứng của tăng ĐH (uống nhiều, tiểu nhiều, sụt cân)

Diabetes Care Volume 41, Supplement 1, January 2018



### Các nghiên cứu liên quan kiểm soát đường huyết tích cực

Study	Microvasc		CVD		Mortality	
<b>UKPDS</b>	↓	↓	↔	↓	↔	↓
<b>DCCT / EDIC*</b>	↓	↓	↔	↓	↔	↔
<b>ACCORD</b>	↓		↔		↑	
<b>ADVANCE</b>	↓		↔		↔	
<b>VADT</b>	↓		↔		↔	

Kendall DM, Bergenstal RM. © International Diabetes Center 2009

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854.

Holman RR et al. *N Engl J Med*. 2008;359:1577. DCCT Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977.

Nathan DM et al. *N Engl J Med*. 2005;353:2643. Gerstein HC et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2545.

Patel A et al. *N Engl J Med* 2008;358:2560. Duckworth W et al. *N Engl J Med* 2009;360:129. (erratum:

Moritz T. *N Engl J Med* 2009;361:1024)

Initial Trial

Long Term Follow-up

\* in T1DM


### Mục tiêu điều trị ĐTĐ (theo ADA 2019)

Mục tiêu điều trị	
<b>HbA1C</b>	<b>&lt; 7 % (53 mmol/mol).</b>
<b>ĐH mao mạch đói</b>	<b>80-130 mg/dL (4.4-7.2 mmol/L)</b>
<b>ĐH mao mạch sau ăn</b>	<b>&lt;180 mg/dL (10.0 mmol/L)</b>
<p>Mục tiêu điều trị tùy thuộc từng cá nhân dựa trên: thời gian ĐTĐ, tuổi/kỳ vọng sống, bệnh phối hợp, bệnh tim mạch, biến chứng mạch máu nhỏ do ĐTĐ, nguy cơ hạ ĐH</p> <p>ĐH sau ăn: 1-2 giờ sau ăn</p>	

Diabetes Care Volume 41, Supplement 1, January 2018

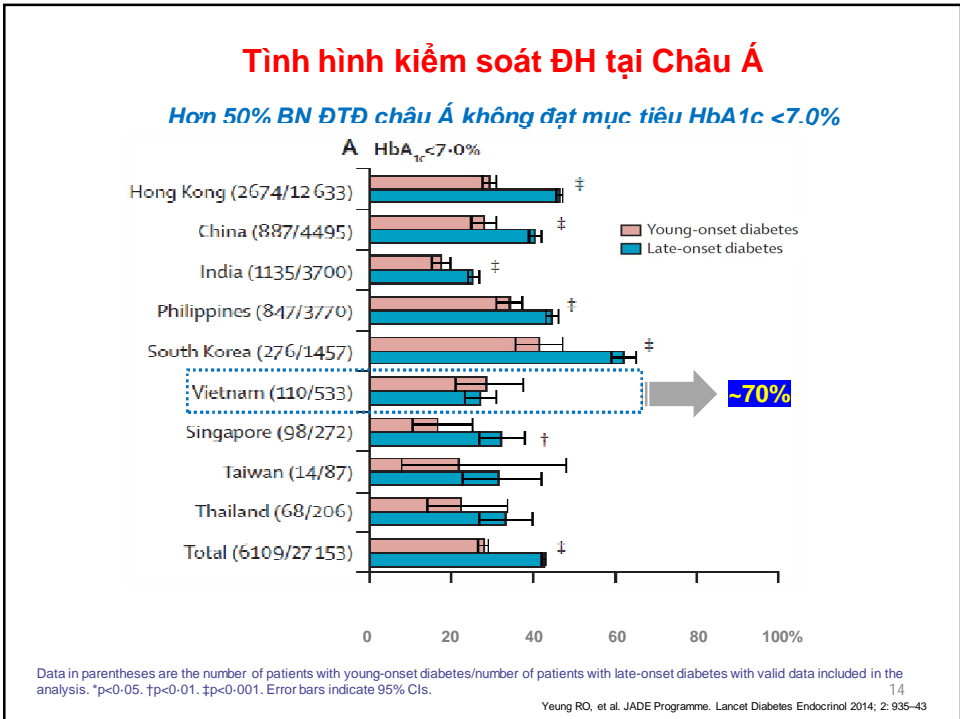
**Table 1—A framework for considering treatment goals for glycemia, blood pressure, and dyslipidemia in older adults with diabetes**

**Diabetes in Older Adults**



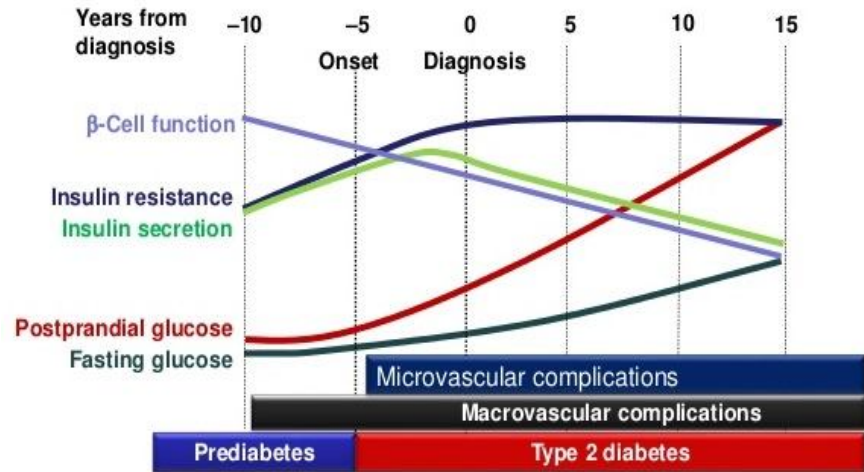
Patient characteristics/ health status	Rationale	Reasonable A1C goal (A lower goal may be set for an individual if achievable without recurrent or severe hypoglycemia or undue treatment burden)	Fasting or preprandial glucose (mg/dL)	Bedtime glucose (mg/dL)	Blood pressure (mmHg)	Lipids
Healthy (Few coexisting chronic illnesses, intact cognitive and functional status)	Longer remaining life expectancy	<7.5%	90–130	90–150	<140/80	Statin unless contraindicated or not tolerated
Complex/intermediate (Multiple coexisting chronic illnesses* or 2+ instrumental ADL impairments or mild to moderate cognitive impairment)	Intermediate remaining life expectancy, high treatment burden, hypoglycemia vulnerability, fall risk	<8.0%	90–150	100–180	<140/80	Statin unless contraindicated or not tolerated
Very complex/poor health (Long-term care or end-stage chronic illnesses** or moderate to severe cognitive impairment or 2+ ADL dependencies)	Limited remaining life expectancy makes benefit uncertain	<8.5%†	100–180	110–200	<150/90	Consider likelihood of benefit with statin (secondary prevention more so than primary)

ADL: activities of daily living



## Diễn tiến tự nhiên của ĐTĐ t<sub>2</sub>

*Biến chứng xuất hiện từ những giai đoạn rất sớm*

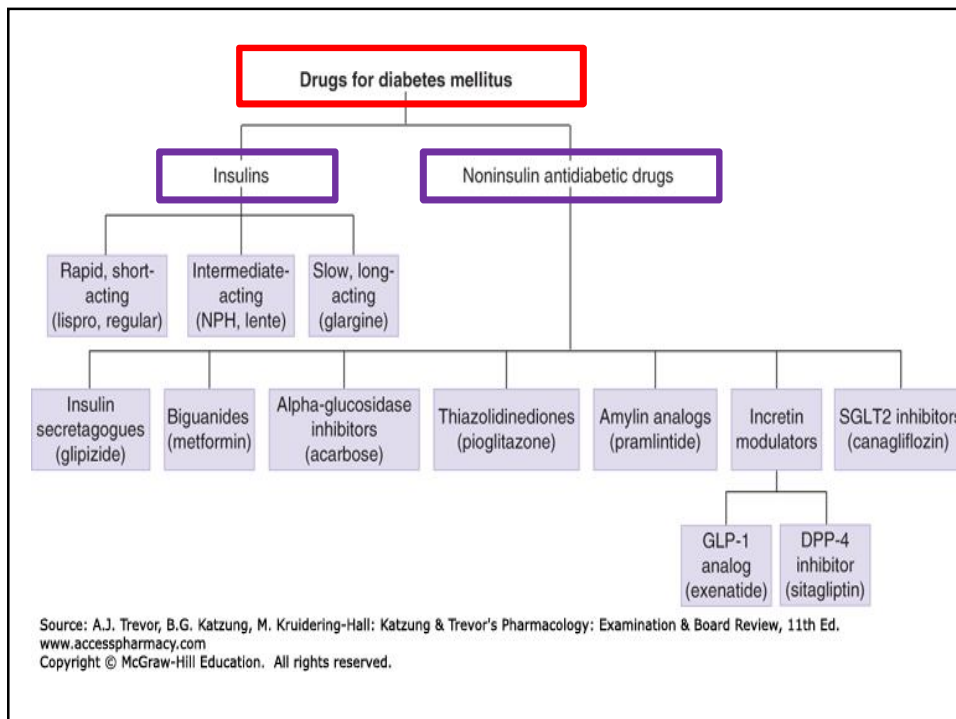
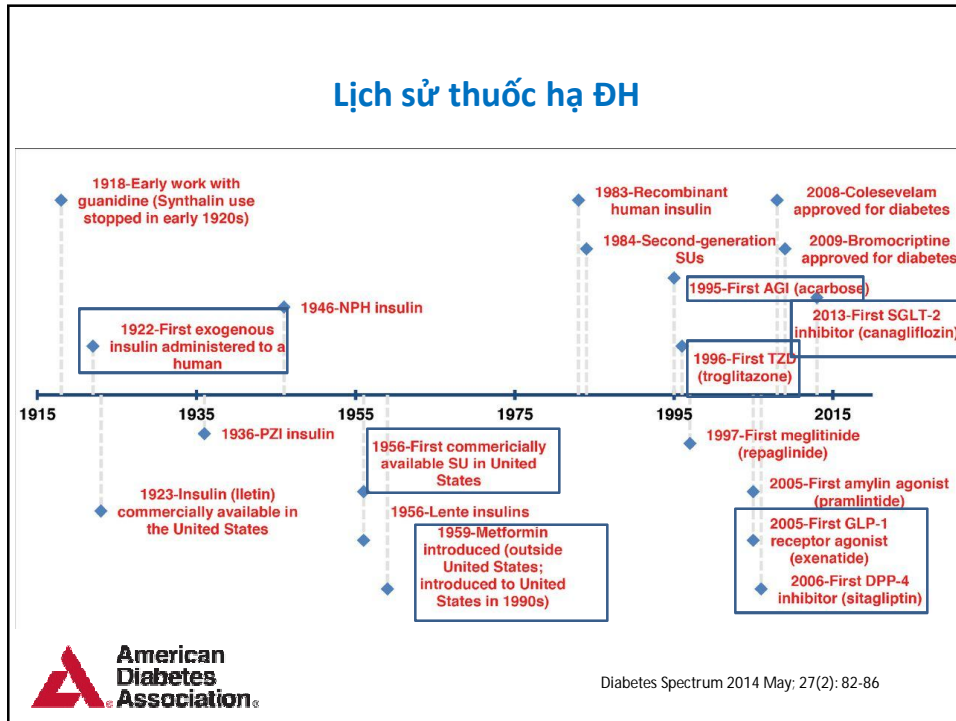


Brunton SA. Int J Clin Pract, October 2015, 69, 10, 1071–1087

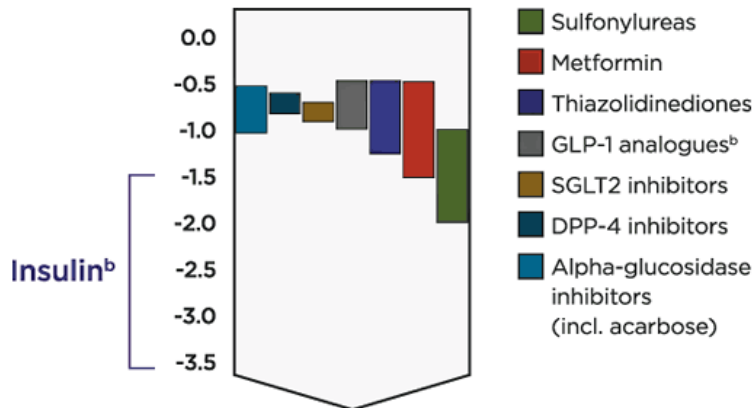
## NỘI DUNG

1. Bệnh ĐTĐ (sinh bệnh học, chẩn đoán & phân loại ĐTĐ)
2. Thuốc hạ ĐH
3. Điều trị ĐTĐ





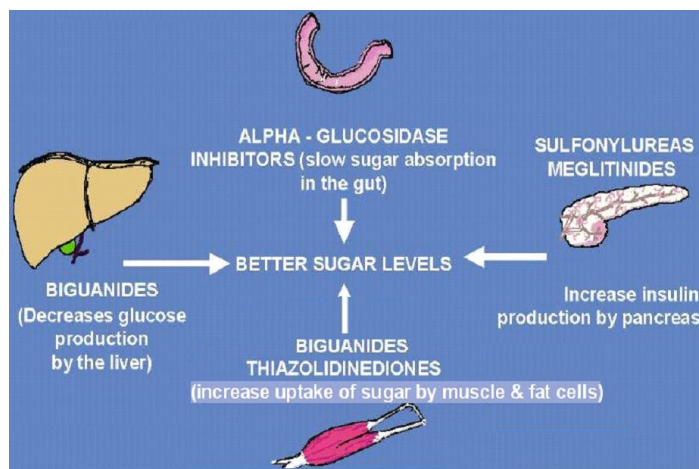
### So sánh hiệu quả giảm HbA1c (%) của các thuốc hạ ĐH



Australian Diabetes Society. A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes. A position statement of the Australian Diabetes Society. Australia: Australian Diabetes Society, 2014

<http://www.nps.org.au/publications/health-professional/medicinewise-news/2016/diabetes>

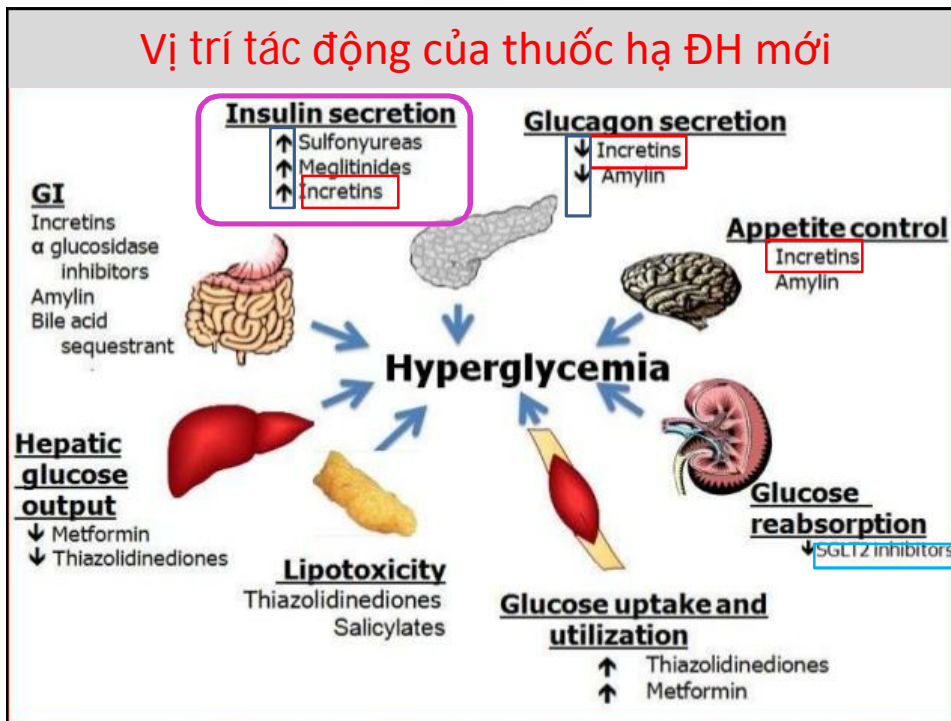
### Vị trí tác động của thuốc hạ ĐH củ



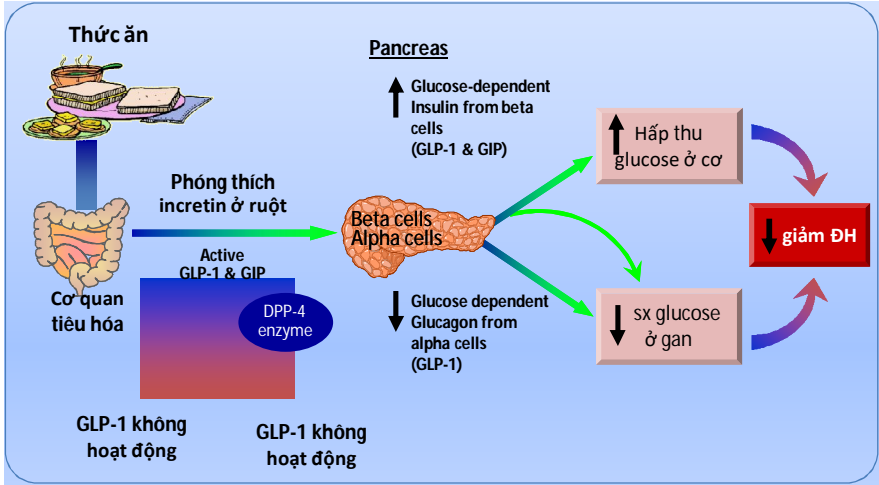
## Các thuốc hạ ĐH củ

Agent	MOA	Dosage	Avoid	Side Effects	Notes
Sulfonylureas: glyburide gliazide glimepiride	stimulate insulin secretion	-Once or twice daily -gliclazide extended release is QD	Severe hepatic /renal dysfxn	- hypoglycemia (esp glyburide) if elderly, poor meal schedules, worsening renal function - weight gain (esp glyburide) - nausea, anorexia	- take 30 min before a meal - Alcohol ↑ risk of hypoglycemia - β-blockers – mask hypoglycemia cardiac Sx's
Biguanides: metformin	- Inhibits gluconeogenesis -↑ insulin sensitivity	-Particularly suitable if overweight -500 mg qd up to 2250 mg daily in divided doses	- renal impaired (Cl <sub>CR</sub> <60) - liver impaired - heart failure	- GI discomfort - weight loss (mild) - lactic acidosis (rare) **stop it before using iodinated contrast media** - B12 deficiency	- does not cause hypoglycemia - has ⊕ lipid effect
α-glucosidase Inhibitors: acarbose	delays CHO absorption from GI tract	50 mg qd up to 50-100 mg tid with first bit of each meal	- severe renal dysfunction/liver cirrhosis - IBD	- GI discomfort - ↑ LFT's – dose related (rare)	- does not cause hypoglycemia by itself - ↓ digoxin levels
Thiazolidinediones: Pioglitazone Rosiglitazone	- PPAR-γ receptor agonist - ↑ insulin sensitivity	-Pioglitazone 15-45 mg qd -Rosiglitazone 2-8 mg qd	- caution in HF - Use with insulin may precipitate HF - Class 3,4 HF	- weight gain - edema - anemia -↑ LDL but ↓ after 8 weeks -↓ triglycerides	- 3 week onset, peak 8-12 weeks -with or w/o food -Should not cause hypoglycemia if used alone -Monitor LFT's
Meglitinides: Repaglinide Nateglinide	Stimulate insulin production like sulfonylureas	Repaglinide 0.5 to 4 mg tid ac Nateglinide 120-180 mg ac tid	-hepatic dysfunction	- weight gain - Hypoglycemia less than SU's	-take immed. before meals. Skip dose if meal is missed.

## Vị trí tác động của thuốc hạ ĐH mới

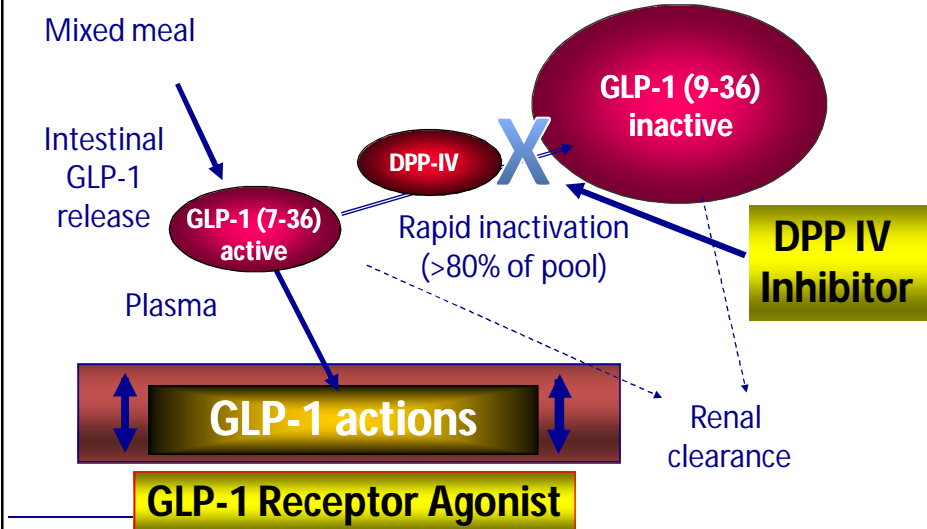


### Vai trò của Incretins trong cân bằng ĐH



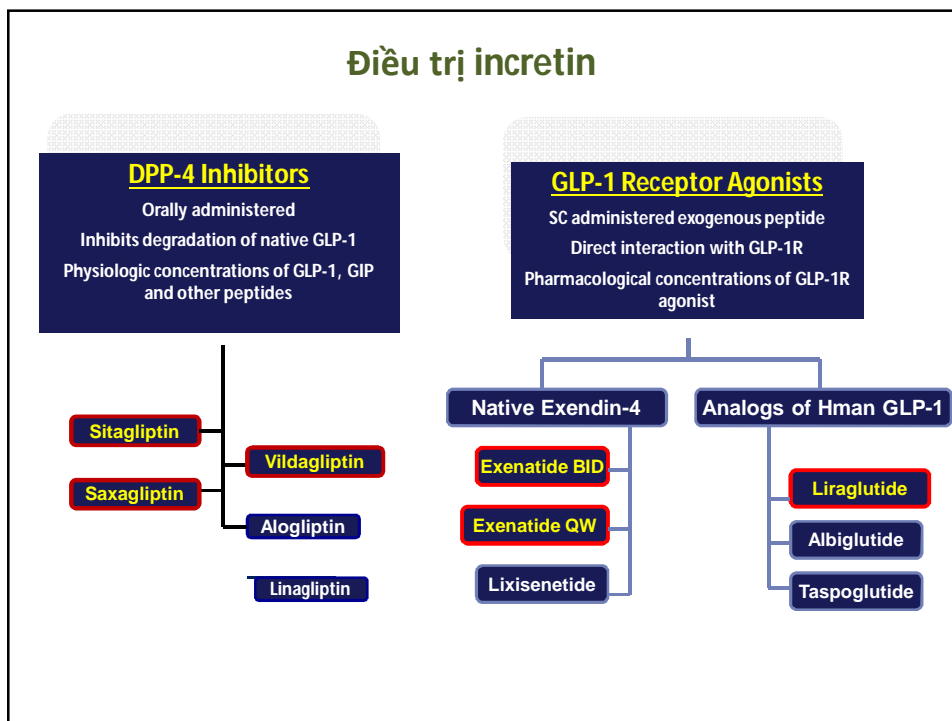
DPP-4=dipeptidyl-peptidase 4  
GIP=glucose-dependent insulinotropic peptide  
GLP-1=glucagon-like peptide-1

### Điều trị incretin



Kieffer TJ, Habener JF. *Endocr Rev.* 1999;20:876-913 Deacon CF et al. *Diabetes.* 1995;44:1126-1131

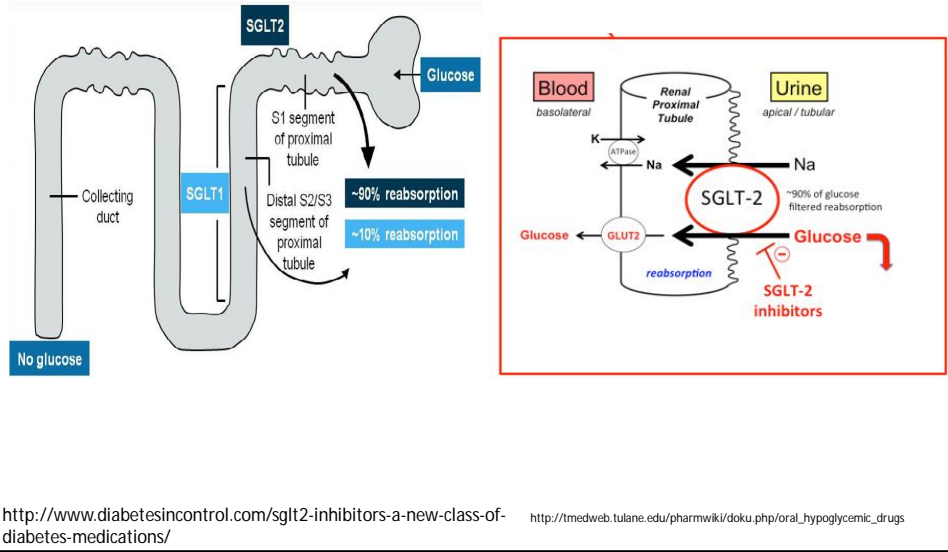
## Điều trị incretin



## Nhóm thuốc ức chế men DPP-4

Tên hoạt chất	Tên thương mại	Nhà sản xuất	Năm được cấp phép	Liều dùng
Sitagliptin	Januvia®	Merck	2006 (US, EU)	100mg qd
Vildagliptin	Galvus®	Novartis	2007 (EU)	50mg bid
Saxagliptin	Onglyza®	AZ/BMS	2009 (US, EU)	5mg qd
Alogliptin	Nesina®	Takeda	2010 (Japan, US)	25mg qd
Linagliptin	Tradjenta®	Boehringer Ingelheim/Lilly	2011 (US, EU)	5mg qd

### Thuốc ức SGLT2 (Sodium-glucose co-transporter 2)



### Thuốc ức SGLT2 đã được công nhận ở Hoa Kỳ & Châu Âu

Molecule	Approval/development status
<b>Canagliflozin</b>	<b>40 countries including EU, USA, China, Russia</b>
<b>Dapagliflozin</b>	<b>40 countries including EU, USA, Japan,</b>
<b>Empagliflozin</b>	<b>Empa-Reg outcomt study</b>
Ipragliflozin	Japan
Luseogliflozin	Under review for approval in Japan
Tofogliflozin	Phase 3

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4269649/>

### Clinical pharmacology of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors

Molecule	Dose range	Oral bioavailability (%)	Elimination pathway	Dose modifications
Dapagliflozin	5–10 mg once daily	78	Hepatic and renal UGT1A9	Should not be initiated in patients with eGFR <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> No dose adjustment in patients with eGFR >60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>
Canagliflozin	100–300 mg once daily	65	UGT1A9 and 2B4	Dose limited to 100 mg once daily in patients with eGFR >45 <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> Stopped in patients with eGFR <45 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>
Empagliflozin	10–25 mg once daily	N/a	UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7	Dose adjustment in patients with creatinine clearance <60 ml/min Contraindicated in patients with creatinine clearance <45 ml/min No adjustment in hepatic failure
Ipragliflozin	100–300 mg once daily	65	UGT1A9 and UGT2B4	Dose limited to 100 mg once daily in patients with eGFR >45 <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> Not recommended in patients with eGFR <45 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>

## NỘI DUNG

1. Bệnh ĐTĐ (sinh bệnh học, chẩn đoán & phân loại ĐTĐ)
2. Thuốc hạ ĐH
3. Điều trị ĐTĐ

# The U.K. Prospective Diabetes Study

A review

1977-1997

Diabetes Care 21 (Suppl. 3):C35-C38, 1998

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

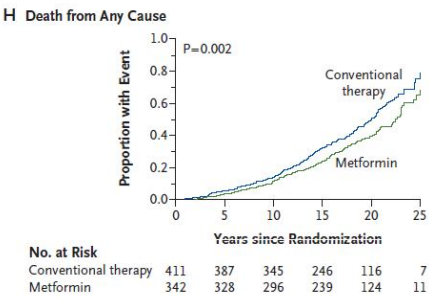
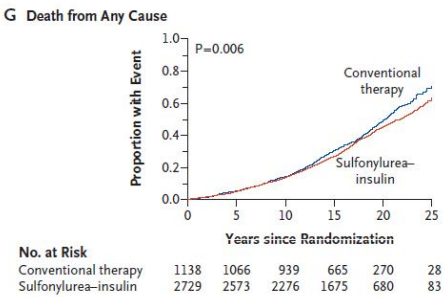
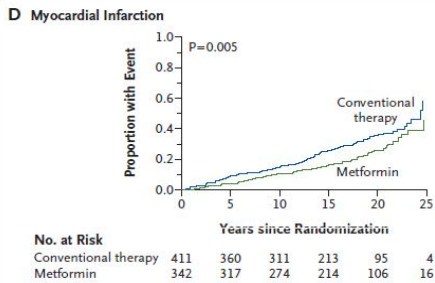
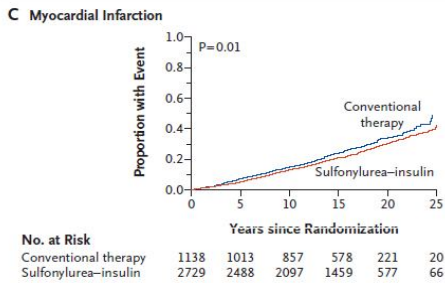
## 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D.,  
David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.

1998-2008

N ENGL J MED 359:15 WWW.NEJM.ORG OCTOBER 9, 2008

## 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes



<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0806470>

N ENGL J MED 359:15 WWW.NEJM.ORG OCTOBER 9, 2008



## METFORMIN: Lựa chọn đầu tay điều trị ĐTDĐ týp 2 trong tất cả các khuyến cáo

Hướng dẫn ADA (Hội ĐTDĐ Hoa Kỳ)



Hướng dẫn IDF (Liên đoàn ĐTDĐ Thế giới)

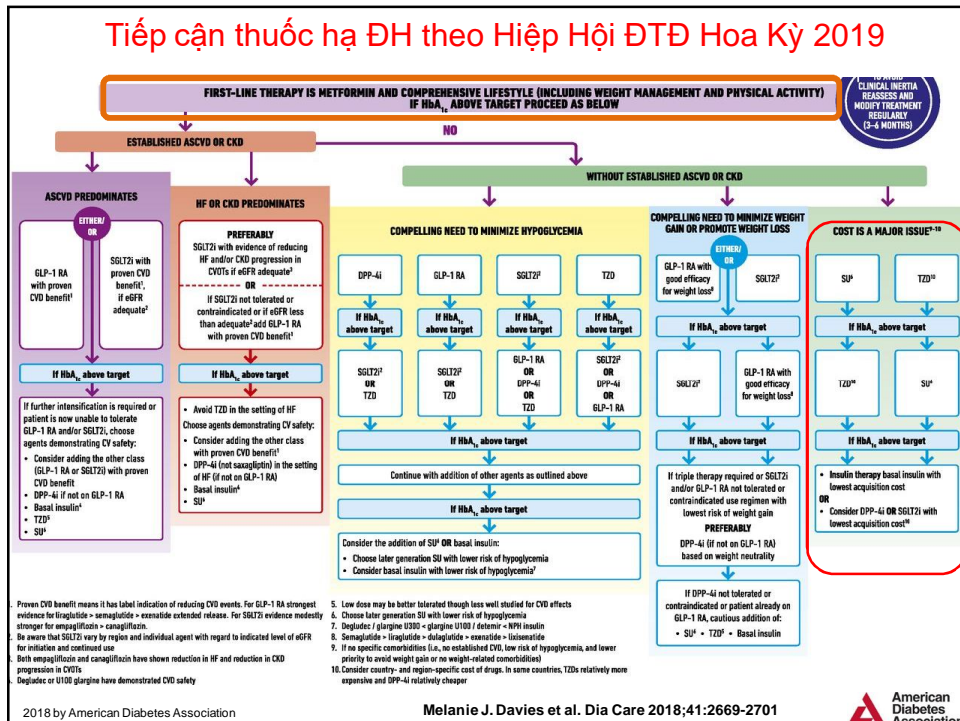


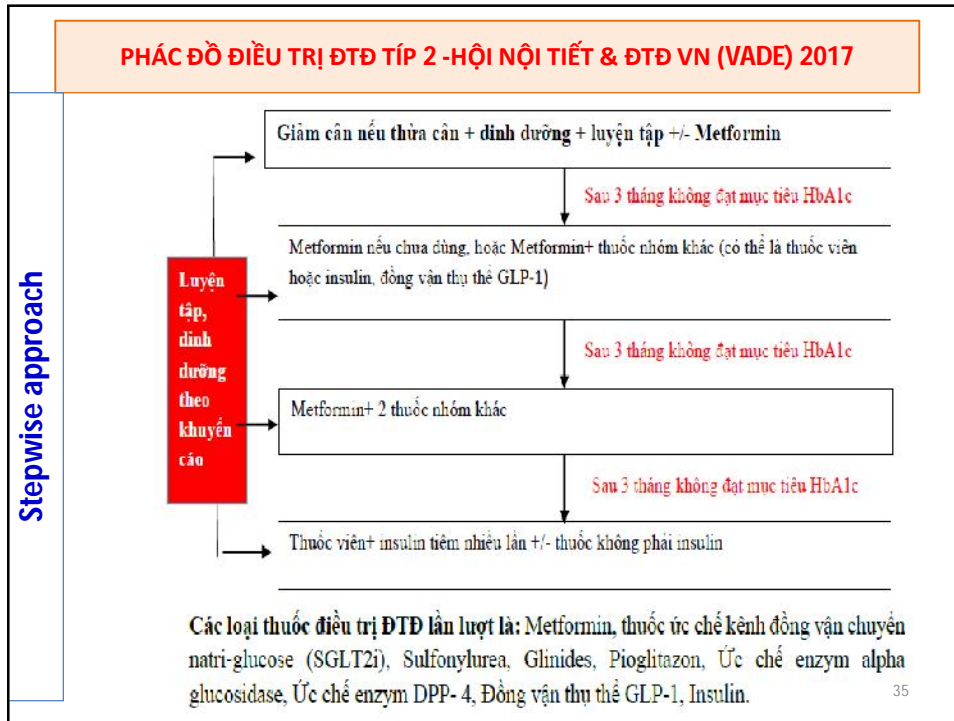
Đồng thuận ADA/EASD (Hội N/C ĐTDĐ châu Âu)





Hướng dẫn Hội Nội Tiết & ĐTDĐ VN





Diabetes Care Volume 39, May 2016 717

## SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study

Muhammad Abdul-Ghani,<sup>1,2</sup>  
Stefano Del Prato,<sup>3</sup> Robert Chilton,<sup>4</sup>  
and Ralph A. DeFronzo<sup>1</sup>

Diabetes Care 2016;39:717-725 | DOI: 10.2337/dc16-0041

Diabetes Care Volume 39, May 2016

## EMPA-REG Study Design

- N = 7020 patients with T2D and CVD
- Randomization
  - Empagliflozin: n = 4687
  - Placebo: n = 2333
- Noninferiority study: prespecified HR margin = 1.3 for primary endpoint
  - Primary endpoint: composite of CV death, nonfatal MI (excluding silent MI), or nonfatal stroke
  - Secondary endpoint: composite of CV death, nonfatal MI (excluding silent MI), nonfatal stroke, and hospitalization for unstable angina

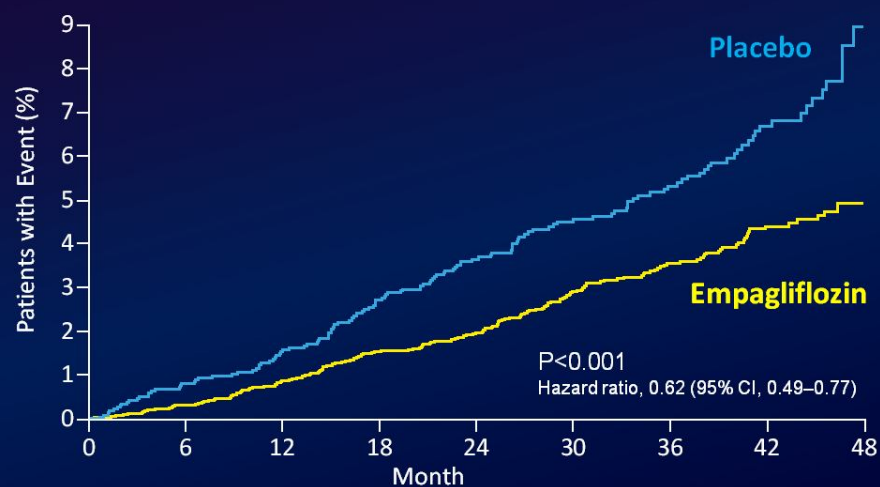
Zinman B, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.

Medscape  
EDUCATION

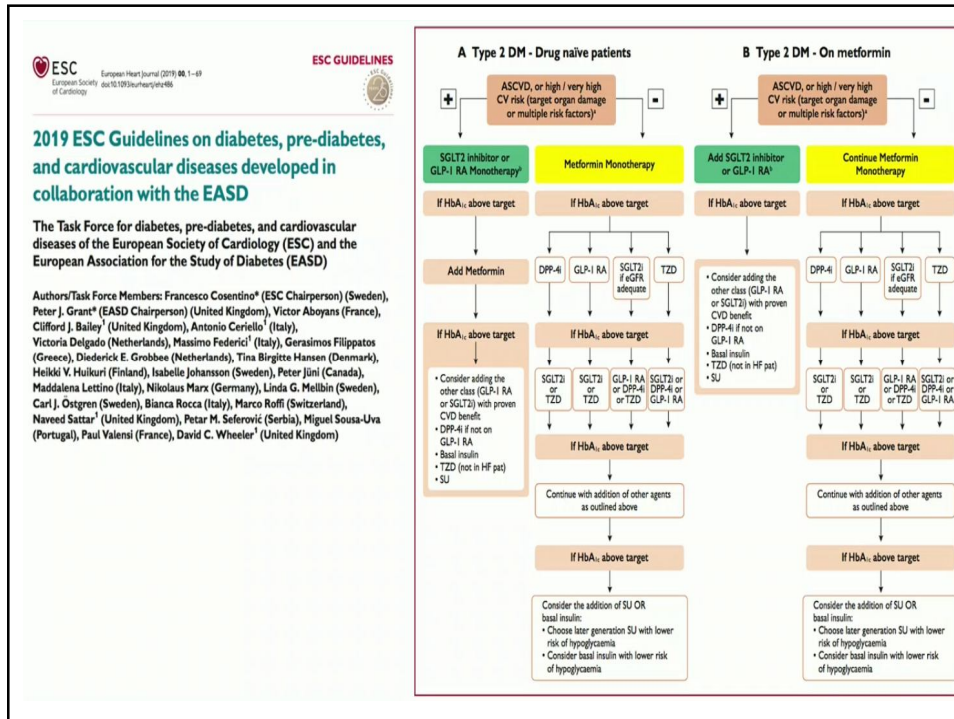
## EMPA-REG OUTCOME: cumulative incidence of death from CV causes

EPoS

In patients with T2DM and at high risk of CV events, in addition to standard care



Adapted from: Zinman *et al.*, NEJM 2015



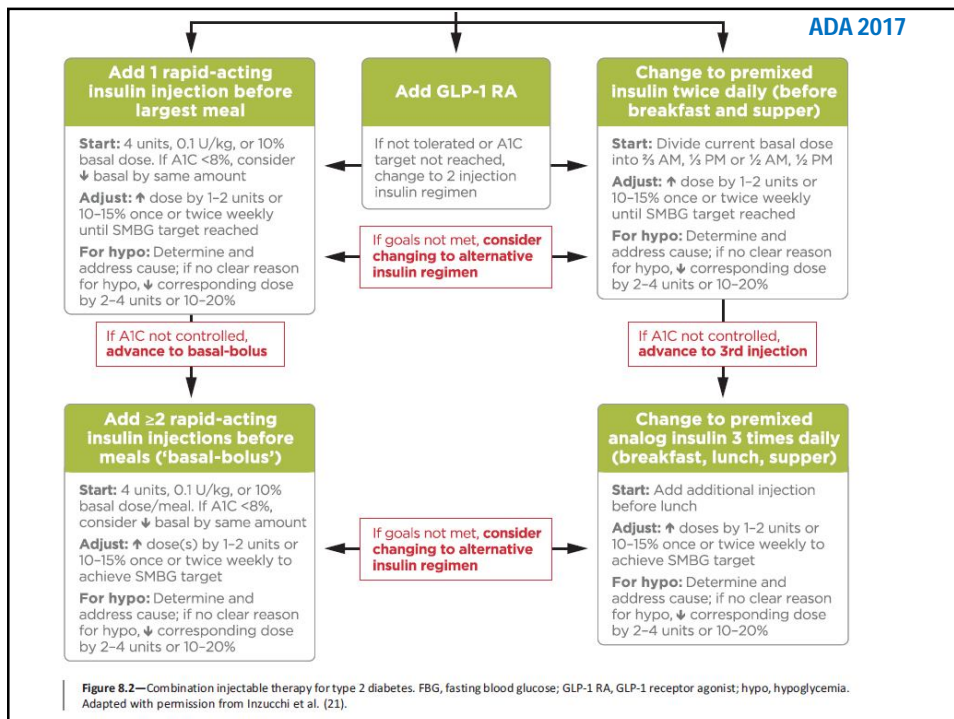
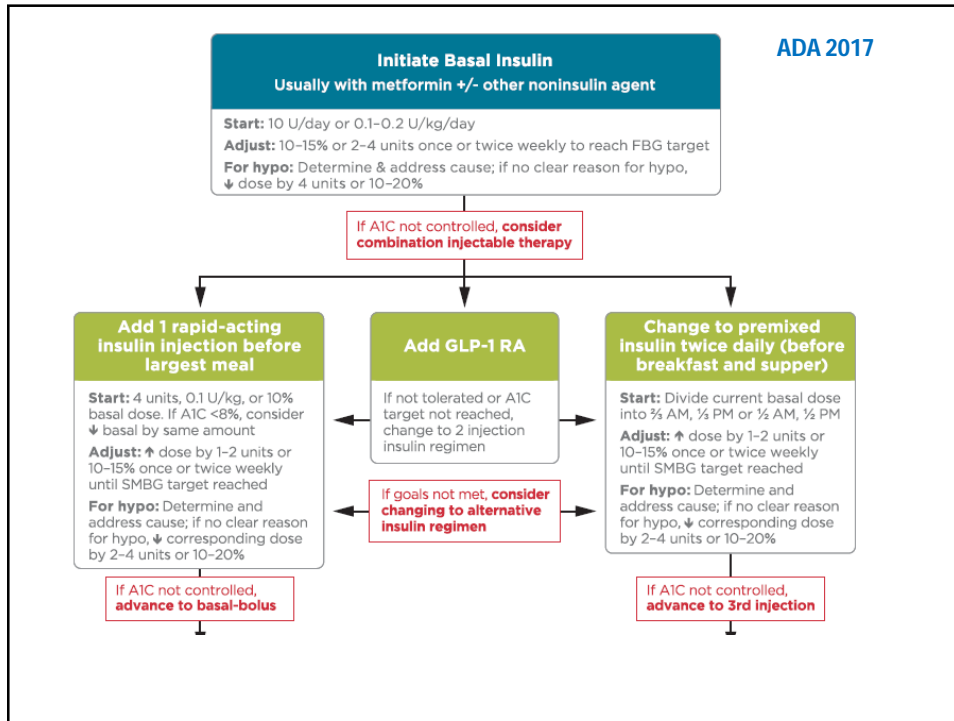
## Chỉ định insulin trong điều trị ĐTDĐ típ 2

Tạm thời :

- Phẫu thuật
- Thai kỳ, sanh sản
- NMCT, nhiễm trùng cấp
- Biến chứng cấp của ĐTDĐ

Liên tục :

- Khi chức năng của tế bào beta tụy giảm, thất bại với thuốc viên hạ ĐH
  - Nguyên phát
  - Thứ phát
- Tuy nhiên vẫn còn tồn tại 2 câu hỏi:
  - *Bắt đầu điều trị insulin khi nào ?*
  - *Phương pháp điều trị nào là thích hợp nhất?*



## Kết luận

- Kiểm soát ĐH tích cực làm giảm các biến chứng mm lớn & mm nhỏ
- Điều trị ĐTĐ tùy thuộc từng cá thể, bệnh phổi hợp, bệnh lý tom mạch đi kèm
- Lựa chọn thuốc điều trị ĐTĐ dựa vào hiệu quả, an toàn & giảm được nguy cơ tim mạch