

# **Lựa chọn điều trị cho bệnh nhân Đái Tháo Đường type 2**

**Khuyến cáo năm 2012 của Liên Đoàn Đái Tháo Đường Quốc Tế (International Diabetes Federation)**

*PGS, TS Nguyễn Thy Khuê*

# Dịch tễ học ĐTĐ: tỉ lệ mắc bệnh vượt xa dự đoán

**IDF: (Diabetes Atlas, third edition)**

**Hiện nay (2007), khoảng 246 triệu người bị ĐTĐ trên toàn cầu**

**Dự đoán sẽ tăng đến 380 triệu vào năm 2025**

**IDF 2011 tại Dubai (Diabetes Atlas 5th ed)**

**Năm 2011: 366 triệu người trên toàn cầu bị ĐTĐ**

**Dự đoán sẽ tăng đến 552 triệu vào năm 2030**

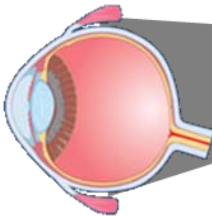
**80% ở nước có thu nhập thấp hoặc trung bình**

# Gánh nặng của bệnh ĐTĐ

- Số người bị ĐTĐ gia tăng ở mọi quốc gia
- 80% người ĐTĐ thuộc các quốc gia có thu nhập trung bình và thấp
- ĐTĐ tập trung nhiều nhất ở lứa tuổi 40 đến 59
- 50% người ĐTĐ không được chẩn đoán
- ĐTĐ gây ra 4,6 triệu tử vong vào năm 2011
- ĐTĐ chiếm 11% toàn chi phí điều trị dành cho người trưởng thành (20-79 tuổi) vào năm 2011
- 78,000 trẻ em sẽ bị ĐTĐ type 1 mỗi năm

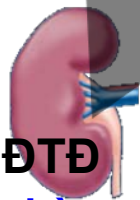
# Biến chứng của bệnh ĐTĐ

**Bệnh võng mạc ĐTĐ**



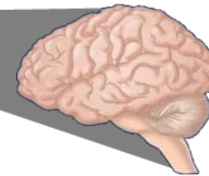
**Nguyên nhân hàng đầu gây mù ở người lớn**

**Bệnh thận ĐTĐ**  
**Nguyên nhân hàng đầu của bệnh thận giai đoạn cuối**



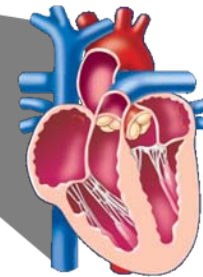
**Đột quỵ**

**X 2- 4 lần tử vong do BTM và đột quỵ**



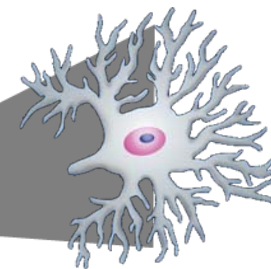
**Bệnh tim mạch**

**8/10 bệnh nhân ĐTĐ tử vong vì BTM**



**Bệnh thần kinh ĐTĐ**

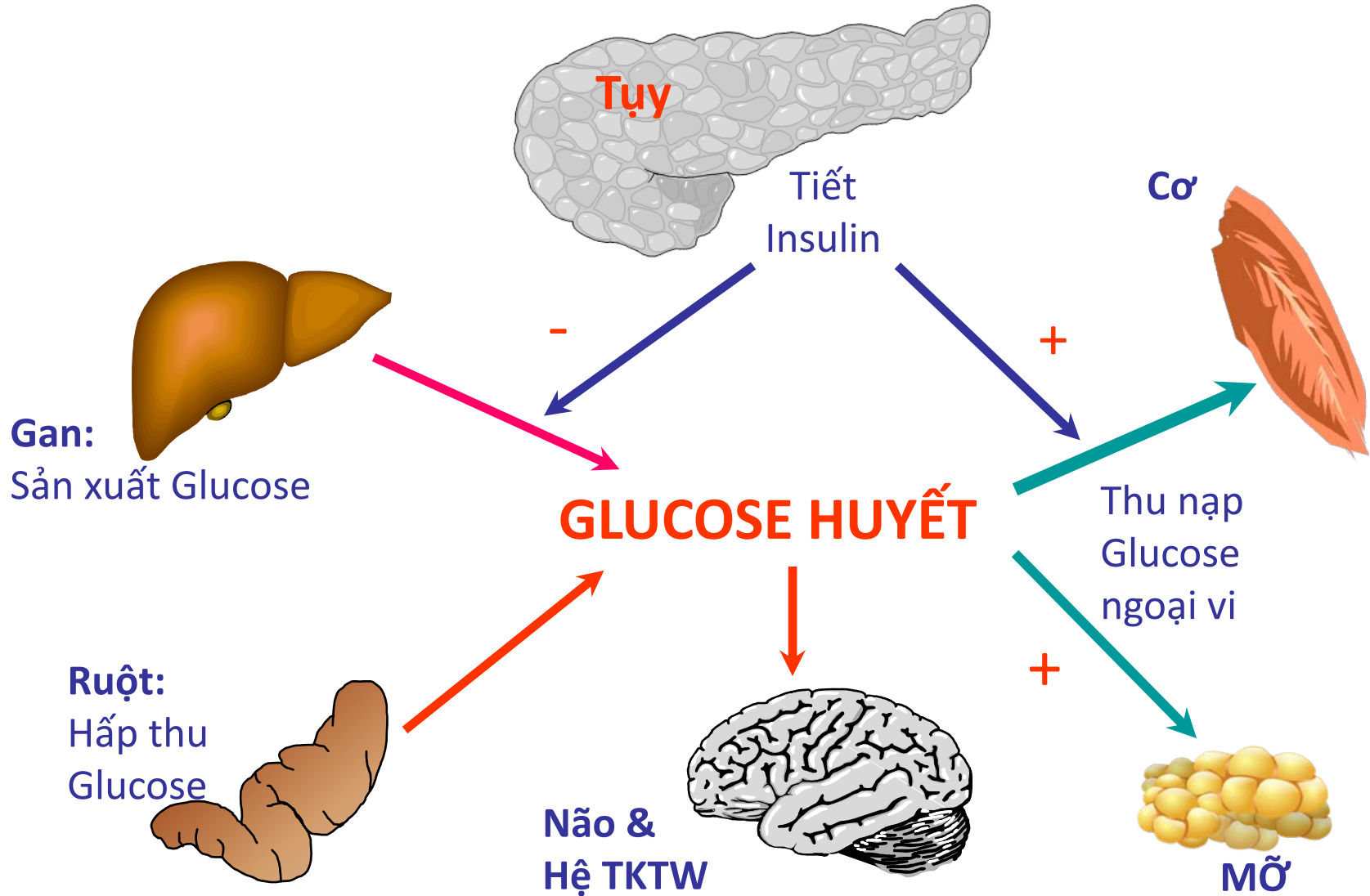
**Liên quan đến cắt cụt chi**



**Nguy cơ bị bệnh nha chu X 2-3 lần**  
**Trầm cảm tăng X 2 lần**  
**60% - 70% of người ĐTĐ có tổn thương hệ thần kinh (CDC 2011)**

**Đái Tháo Đường type 2 là một bệnh có cơ chế bệnh sinh phức tạp**

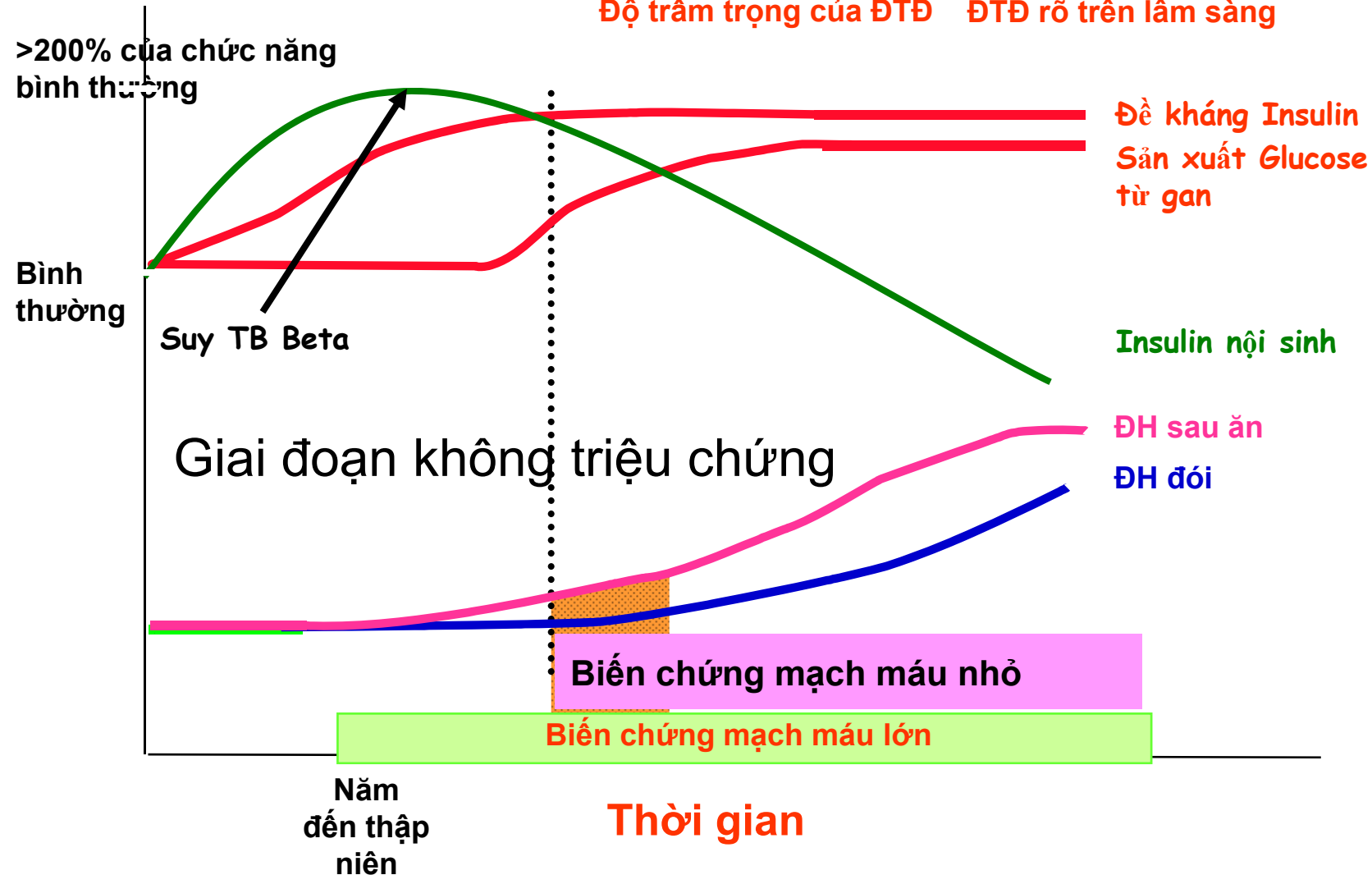
# Kiểm soát glucose huyết



# Diễn tiến tự nhiên của ĐTĐ type 2

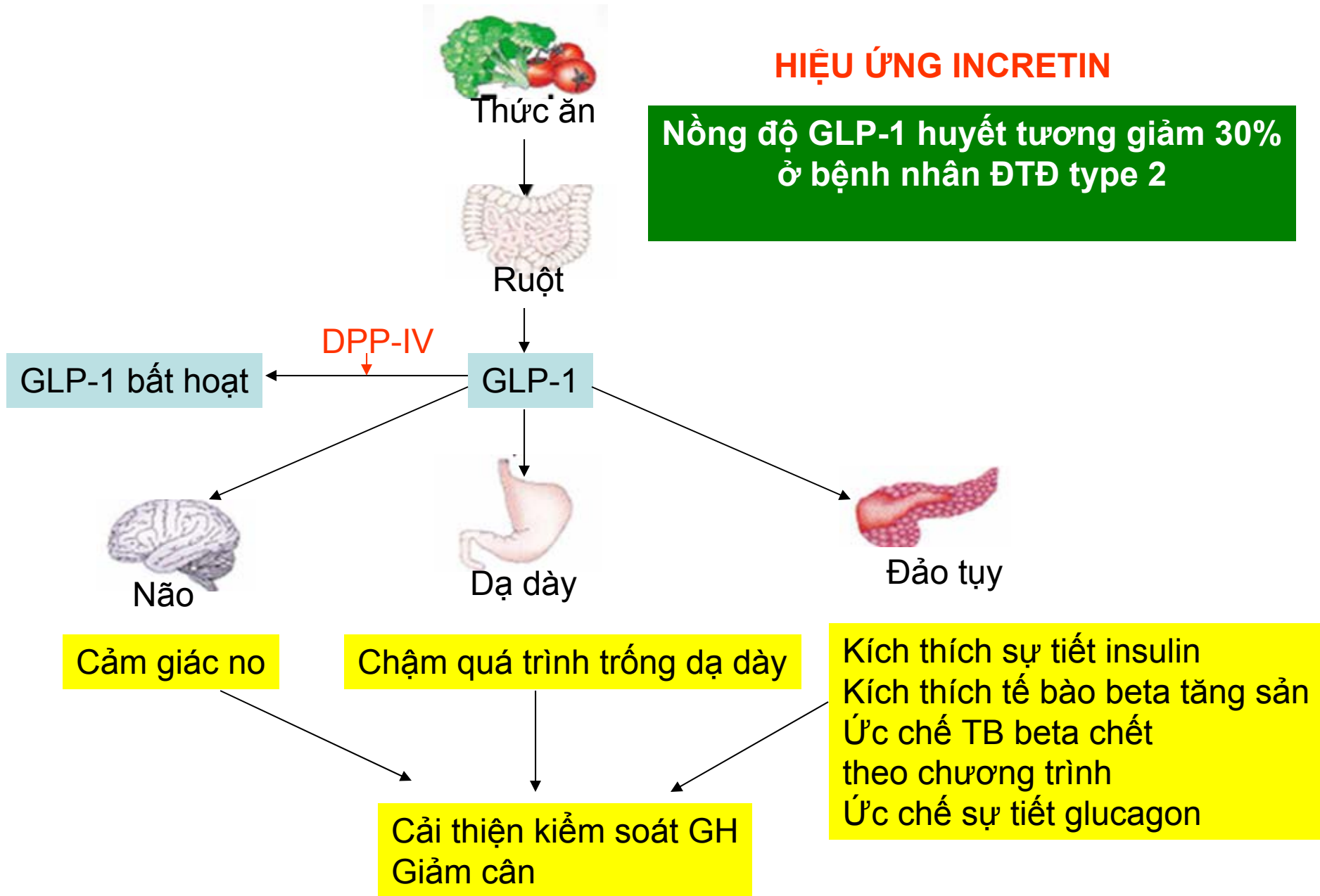
Tăng ĐH = Bất tương hợp giữa nồng độ insulin và ĐK insulin

Độ trầm trọng của ĐTĐ    ĐTĐ rõ trên lâm sàng



## HIỆU ỨNG INCRETIN

Nồng độ GLP-1 huyết tương giảm 30% ở bệnh nhân ĐTĐ type 2





# Các loại thuốc điều trị ĐTĐ

```
graph TD; A[Các loại thuốc điều trị ĐTĐ] --> B[Tăng cung cấp Insulin]; A --> C[Giảm đề kháng Insulin hoặc cải thiện hiệu quả của Insulin]; A --> D[Làm chậm sự hấp thu glucose];
```

Tăng cung cấp  
Insulin

-Sulfonylurea

-Meglitinide

-Ức chế men DPP-4  
(Gliptin)

Giảm đề kháng  
Insulin hoặc  
cải thiện  
hiệu quả của Insulin

-Biguanide

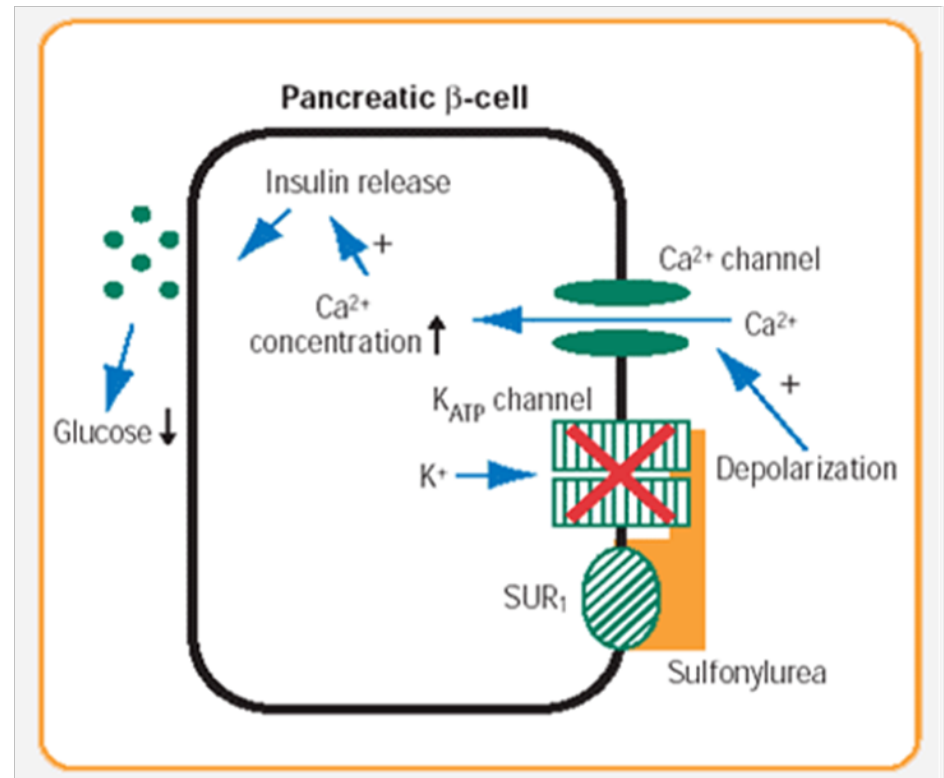
-Thiazolidinedione

Làm chậm sự  
hấp thu  
glucose

-Ức chế men  
Alpha-  
Glucosidase

# SULFONYLUREAS

- 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  $\text{Ca}^{2+}$  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



# Tác dụng của Metformin

- Chưa hoàn toàn hiểu rõ
  - 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
- Tác dụng phụ:
  - Đau bụng, tiêu chảy
  - Nhiễm toan lactic
  - Thiếu sinh tố B12
- Thận trọng sử dụng: suy gan, suy thận (độ lọc cầu thận ước tính  $<50\text{ml/phút}$ ), các tình trạng thiếu oxy trong cơ thể, khi chập hình với thuốc cản quang

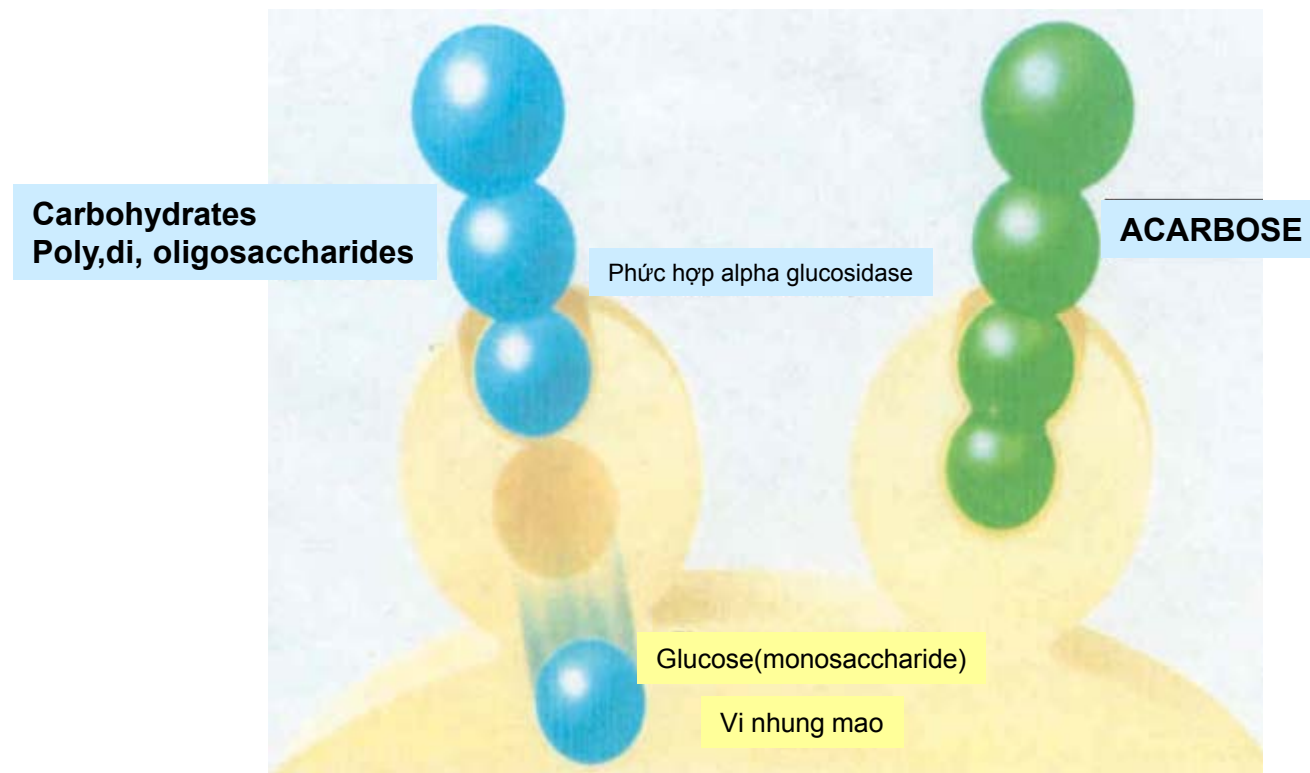
# Thuốc ức chế men $\alpha$ -GLUCOSIDASE

## 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 $\alpha$ -GLUCOSIDASE

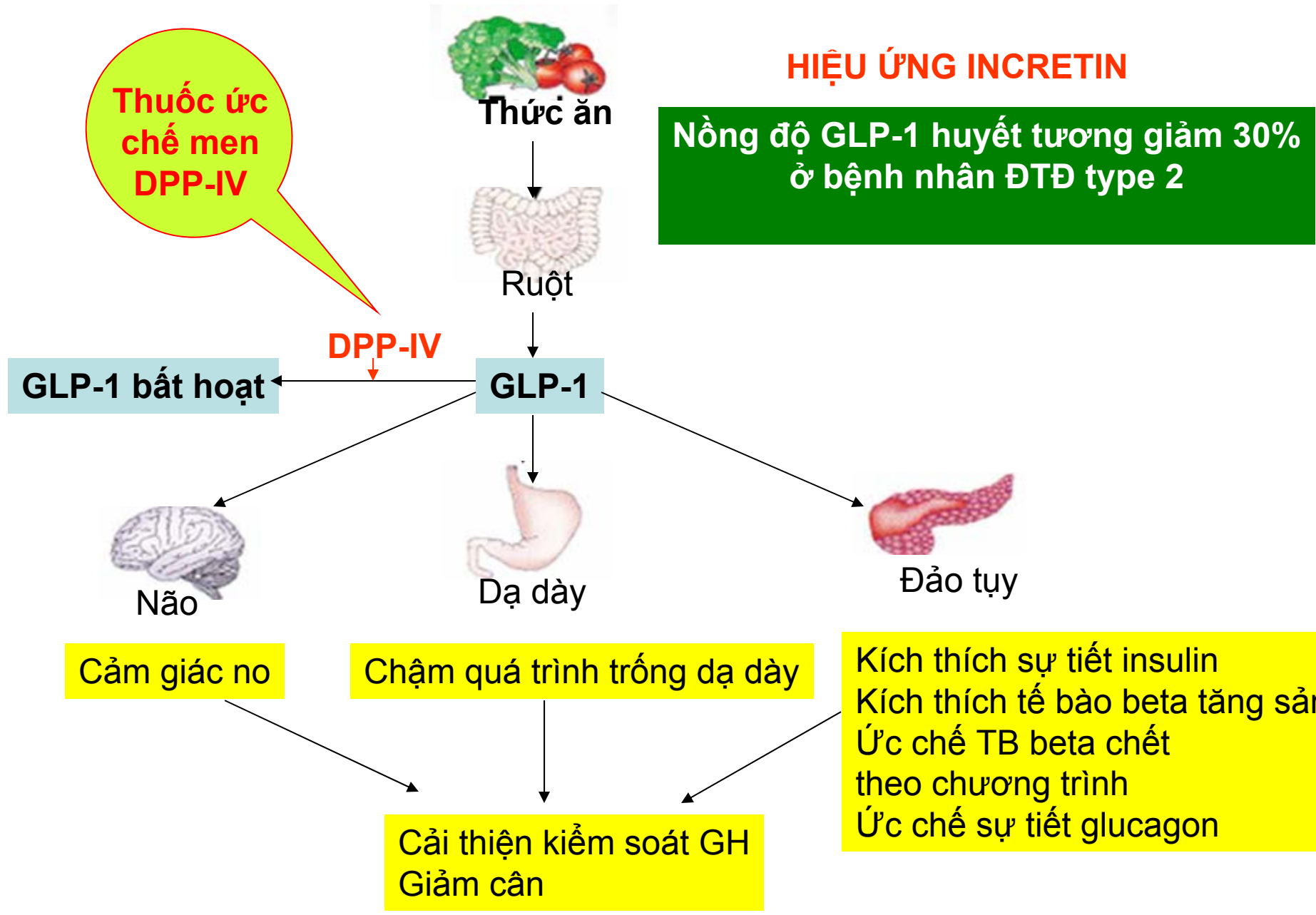
## Cơ chế tác dụng



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

## HIỆU ỨNG INCRETIN

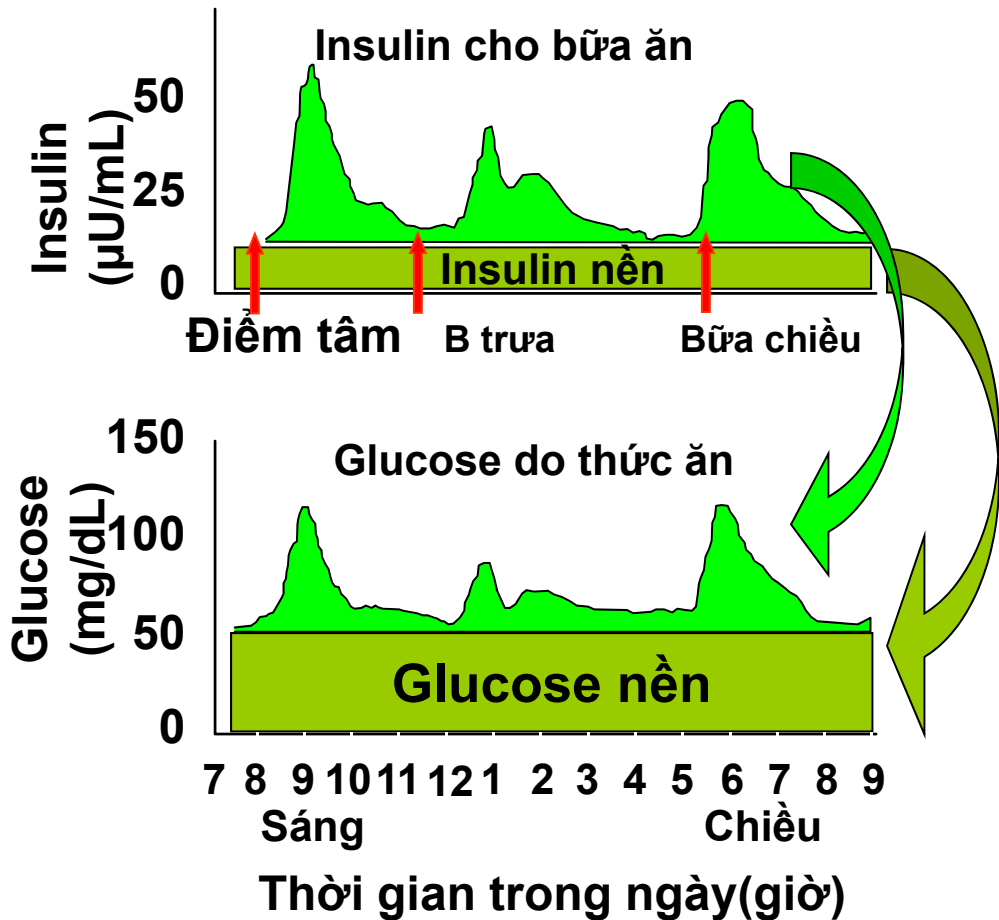
Nồng độ GLP-1 huyết tương giảm 30% ở bệnh nhân ĐTDĐ type 2



# Nhóm Thiazolidinediones

- Pioglitazone
- Gắn vào thụ thể PPAR gamma ở nhân tế bào, gia tăng sự tổng hợp chất chuyên chở glucose (Glucose transporter- GLUT 4)
- Tác dụng phụ chính: phù, mất xương, tăng nguy cơ ung thư bàng quang, tăng nguy cơ suy tim

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



Giảm sản xuất Glucose giữa các bữa ăn & ban đêm

**Quy tắc 50/50**



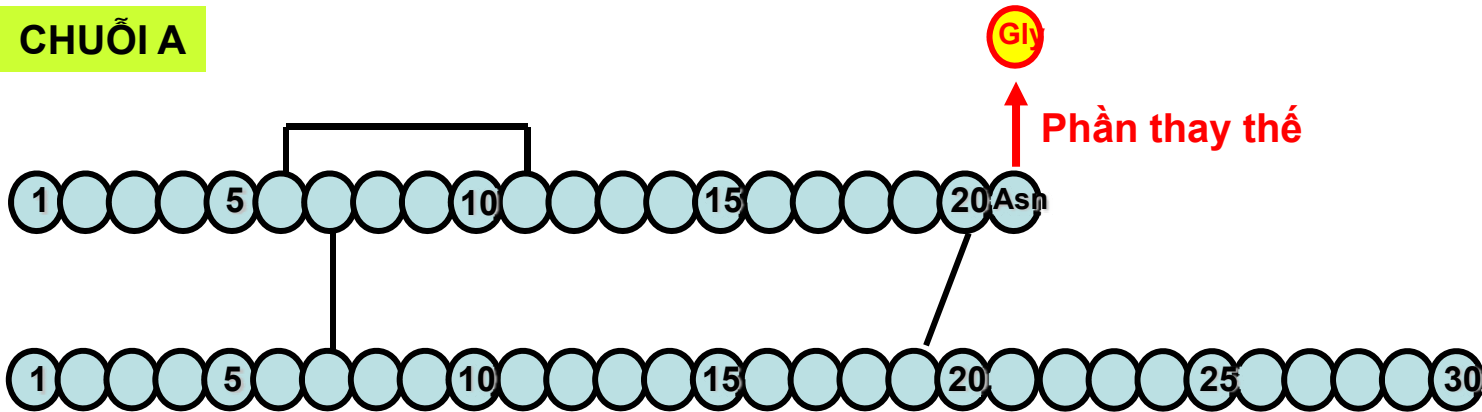
# INSULIN tiêm dưới da

<b>Loại Insulin</b>	<b>Khởi đầu Tác dụng</b>	<b>Tác dụng đỉnh</b>	<b>Kiểm soát ảnh hưởng trong:</b>
Bolus Insulin Aspart (Novolog) Regular	<15 phút 30-60 ph	0.5-1.5 g 2-3 g	2 giờ 4 g (bữa ăn kế)
Insulin nền Glargine (Lantus) Determir (Levemir) NPH	~1 giờ 1-2 g 2-4 g	Không đỉnh Không đỉnh 6-10 g	10-12 giờ 10-12 giờ 8-12 giờ
Trộn sẵn 70/30 NPA/Aspart 70/30 NPH/Regular	<15 ph 0.5-1 g	2 2	



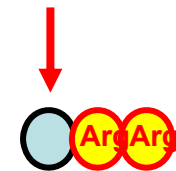
# Cấu trúc Insulin glargine

CHUỖI A



CHUỖI B

Phần mở rộng



Insulin Glargine:

$21^A\text{-Gly-}30^B\text{a-L-Arg-}30^B\text{b-L-Arg-insulin}$

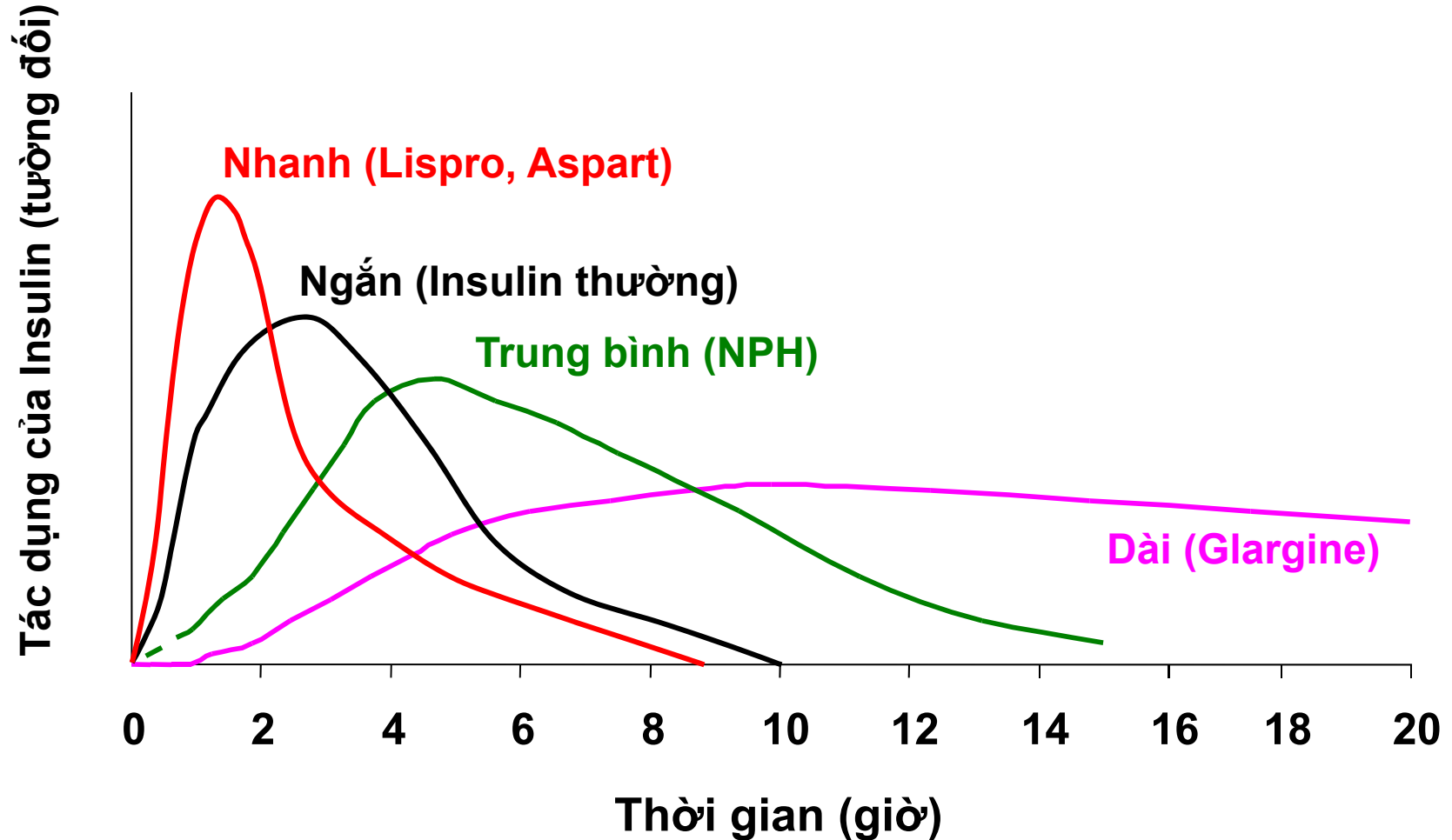
Metabolites:

M1- $21^A\text{-Gly-insulin}$

M2- $21^A\text{-Gly-des-}30^B\text{-Thr-insulin}$

pH=4; Dịch hòa tan trong; Không trộn lẫn với Insulin khác

# Biểu đồ thời gian tác dụng của Insulin



# Chú ý khi tiêm Insulin

- Khi tiêm Insulin, cần ăn đúng giờ và đủ lượng carbohydrate trong mỗi bữa ăn
- Thay đổi chỗ tiêm
- Bảo quản thuốc ở  $-2^{\circ}\text{C}$  đến  $-8^{\circ}\text{C}$
- Tránh ánh sáng, nắng
- 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

# Thuốc điều trị ĐTĐ Type 2

Loại	↓ <b>A1C</b>	Thí dụ	Hoạt tính	Tác dụng phụ
<b>Sulfonylureas</b>	<b>1-2%</b>	<b>Glyburide, gliclazide, glimepiride</b>	<b>↑ Insulin</b>	<b>Hạ glucose huyết Tăng cân</b>
<b>Non-sulfonylurea secretagogue</b>	<b>1-1.5%</b>	<b>Repaglinide Nateglinide</b>	<b>↑ Insulin</b>	<b>Hạ glucose huyết (+/-) Tăng cân (+/-)</b>
<b>Insulin (dạng chích)</b>			<b>↑ Insulin</b>	<b>Hạ glucose huyết Tăng cân</b>
<b>GLP-1 agonists (dạng chích)</b>	<b>1%</b>	<b>Exenatide</b>	<b>↑ Insulin ↓ Glucagon ↓ làm trống dạ dày ↑ cảm giác no</b>	<b>Buổi ói, ói Hạ glucose huyết (khi dùng với insulin)</b>
<b>DDP-4 inhibitors</b>	<b>0.6-0.8%</b>	<b>Sitagliptin Vildagliptin Saxagliptin</b>	<b>↑ Insulin ↓ Glucagon</b>	<b>Buổi ói, ói</b>

# Thuốc điều trị ĐTĐ Type 2 (tt)

Loại	↓ A1C	Thí dụ	Hoạt tính	Tác dụng phụ
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)

# 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 xuất)
- Thường khuyến cáo 3 - 5 xuất carbohydrate /bữa ăn



# Lượng carbohydrate trung bình cho mỗi bữa ăn

	Để giảm cân	Để kiểm soát cân nặng	Cho hoạt động thể lực tích cực
NỮ	2-3 xuất/bữa ăn	3-4 xuất/bữa ăn	4-5 xuất/bữa ăn
NAM	3-4 xuất/bữa ăn	4-5 xuất/bữa ăn	4-6 xuất/bữa ăn

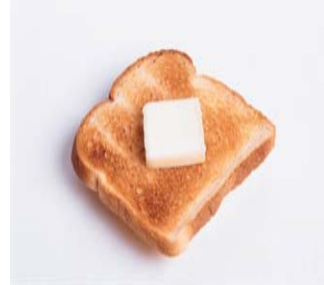
**Bữa ăn phụ: 0-2 xuất/bữa ăn (nếu cần)**

# 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



=



=



=



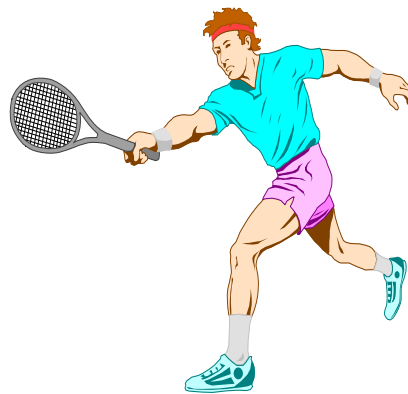
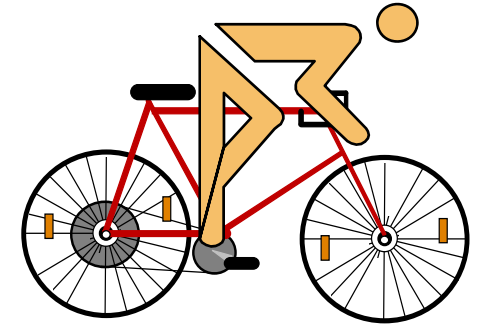
15 gam  
Carb

# Tháp dinh dưỡng



# 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**



# LUYỆN TẬP

- Không luyện tập khi  $\text{ĐH} > 2.5 - 2.7$  g/L, ceton dương tính
- Chọn loại hình luyện tập phù hợp
- Luyện tập đều đặn 150/tuần
- Có thể chia luyện tập nhiều lần trong ngày cho đủ số giờ

# Sơ đồ chọn mục tiêu cho bệnh nhân ĐTĐ

**Tích cực nhất**

**Kém tích cực hơn**

**Ít tích cực nhất**

6%

7%

8%

**Tình trạng tâm lý-kinh tế**

Động cơ tốt, tuân trị, hiểu biết, khả năng tự chăm sóc tốt, có hệ thống hỗ trợ đầy đủ

Thiếu động cơ, kém tuân trị, kém hiểu biết, khả năng tự chăm sóc kém, được hỗ trợ ít

**Nguy cơ hạ glucose huyết**

Thấp

Trung bình

Cao

**Tuổi bệnh nhân**

40

45

50

55

60

65

70

75

**Thời gian bệnh**

5 năm

10 năm

15 năm

20 năm

**Bệnh đi kèm**

Không có

Ít, nhẹ

Nhiều, nặng

**Biến chứng mạch máu**

Không có

Bệnh tim mạch

Không có

Bệnh mạch máu nhỏ giai đoạn sớm, gờ trẻ

# Phác đồ sử dụng bằng chứng ở bệnh nhân ĐTĐ

## Điều trị giảm Glucose huyết

**Ảnh hưởng không mong muốn**

- Hạ glucose huyết
- Tăng cân
- Tác dụng phụ chuyên biệt

**Kết quả trung gian (HbA1c)**

**Các cân nhắc khác**

- Giá thành
- Thuốc sẵn có

**Kết cục lâm sàng**

Tử vong sớm  
Bệnh mạch máu nhỏ  
Bệnh mạch máu lớn

**Tầm nhìn của IDF**

# Lưu đồ của IDF Điều trị ĐTĐ type 2



## Lifestyle measures

Then, at each step, if not to target (generally HbA<sub>1c</sub> <7.0%)

### Consider first line

Metformin

Sulfonylurea  
or  
α - Glucosidase inhibitor

### Consider second line

Sulfonylurea

Metformin  
(if not first line)

α - Glucosidase inhibitor or  
DPP-4 inhibitor or  
Thiazolidinedione

### Consider third line

Basal insulin  
or  
Pre-mix insulin

α - Glucosidase inhibitor or  
DPP-4 inhibitor or  
Thiazolidinedione

GLP-1 agonist

### Consider fourth line

Basal +  
meal-time  
insulin

Basal insulin, or  
Pre-mix insulin  
(later basal + meal-time)

= usual approach

= alternative approach



# 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  $\alpha$ glucosidase

Lựa chọn thứ hai

Sulfonylurea

Metformin

hoặc Ức chế men  $\alpha$ glucosidase  
Ức chế men DPP-IV  
Thiazolidinediones

Lựa chọn thứ ba

Insulin nền

Hoặc Premix

hoặc Ức chế men  $\alpha$ glucosidase hoặc thuốc đồng vận  
Ức chế men DPP-IV  
Thiazolidinediones  
GLP-1

Lựa chọn thứ tư

Insulin nền+  
Insulin trước ăn

Insulin nền hoặc  
Insulin Premix

Lưu đồ của IDF  
Điều trị ĐTĐ type 2

# Ca 1

- Bệnh nhân nam 45 tuổi, tài xế
- Khám tổng quát: GH đói 130mg/dL
- Cao 160cm, nặng 75kg Vòng eo: 97cm
- TC gia đình: bình thường
- Không bị THA, không bị RLCH lipid

# Tiếp theo phải làm gì?

- Đo GH đói lần 2
- HbA<sub>1c</sub>
- Nghiệm pháp dung nạp glucose

## GH đói lần 2: 140 mg/dL - HbA<sub>1c</sub> 7%

	ADA	IDF
HbA1c (%)	<7%	<7%
GH đói (trước ăn)	70-130 mg/dL	<110 mg/dL (2005)
GH sau ăn (1-2g)	<180 mg/dL	<160 mg/dL (2011)

# Điều trị?

- Thay đổi cách sống
- Metformin
- Thay đổi cách sống +metformin
- Thay đổi cách sống +metformin+ sulfonylurea
- Thay đổi cách sống +insulin

**Giáo dục sức khỏe cho bệnh nhân**

**Điều trị sớm-> lợi ích lâu dài**

# Cách tính năng lượng

- Tính tổng số năng lượng trong ngày dựa trên cân nặng lý tưởng.
- TD: cao 1m60
- CNLT:
- $(1,60\text{m})^2 \times 22 \# 56 \text{ kg}$
- Tổng số năng lượng:
- $30 \text{ kilocalo} \times 56 = 1680 \text{ kilocalo/ngày} \# 1600$
- Bệnh nhân cần giảm cân- mỗi bữa ăn 3-4 xuất  
CHO= 45-60 gam CHO

3 tháng sau (Bn nam 45 tuổi, mới chẩn đoán ĐTĐ type 2, thừa cân)

- GH đói 110 mg/dL
- GH 2 giờ sau ăn 140 mg/dL
- HbA<sub>1c</sub> 6.5%

# Ca 2

- Bệnh nhân nữ 60 tuổi, nội trợ, ĐTĐ type 2 từ 15 năm
- Khám bệnh theo hẹn
  - Uống thuốc đầy đủ, không luyện tập, không tiết chế
  - Không tái khám thường xuyên, GH đói 180 - 350 mg/dL
  - Đáy mắt: sang thường nền
  - Cảm thấy tê ở 2 chân và tay, đau nhức khớp

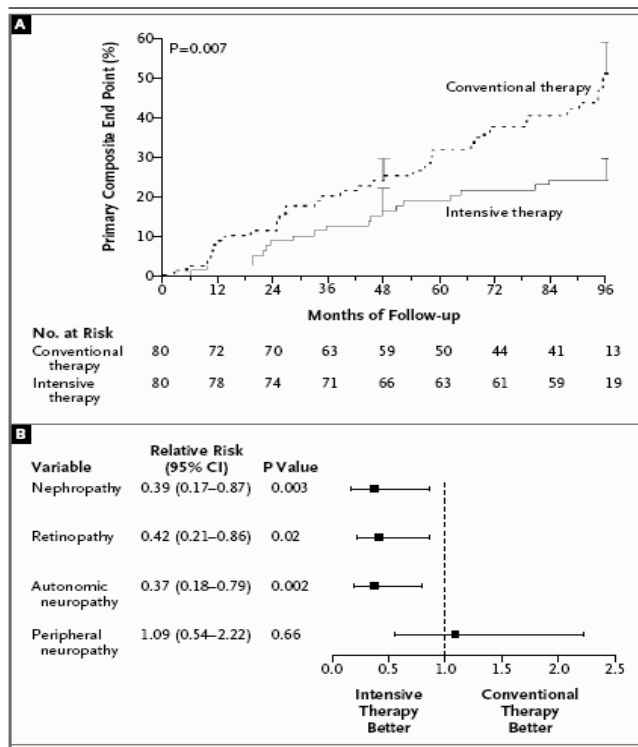


# Ca 2 tt,

- Thuốc đã sử dụng:
  - Metformin, 850 mg X2/ngày; glyburide, 5 mg X2/ngày
  - Atorvastatin 20 mg/ngày
- Khám thực thể:
  - Cân nặng 60 kg; BMI 27; vòng eo 95 cm
  - HA145/90 mm Hg; Nhịp tim, 80 /phút
  - Giảm cảm nhận monofilament ở 2 chân
- XN:
  - HbA<sub>1c</sub>: 9.6 %
  - LDL-C, 130 mg/dL; HDL-C, 40 mg/dL; TG, 325 mg/dL
  - Tỷ số albumin/creatinin nước tiểu, 120 mg/g creatinin (1 năm trước 30)

## STENO-2

Chứng cứ – Can thiệp đa yếu tố, tích cực có hiệu quả làm giảm biến cố tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ type 2



Giảm 50% biến cố tim mạch, biến chứng thận, võng mạc và thần kinh

Can thiệp đa yếu tố giảm nguy cơ 20% nhiều hơn chỉ can thiệp 1 yếu tố (giảm GH, HA, lipid)

**Điều quan trọng: Nhắm vào tất cả các mục tiêu**

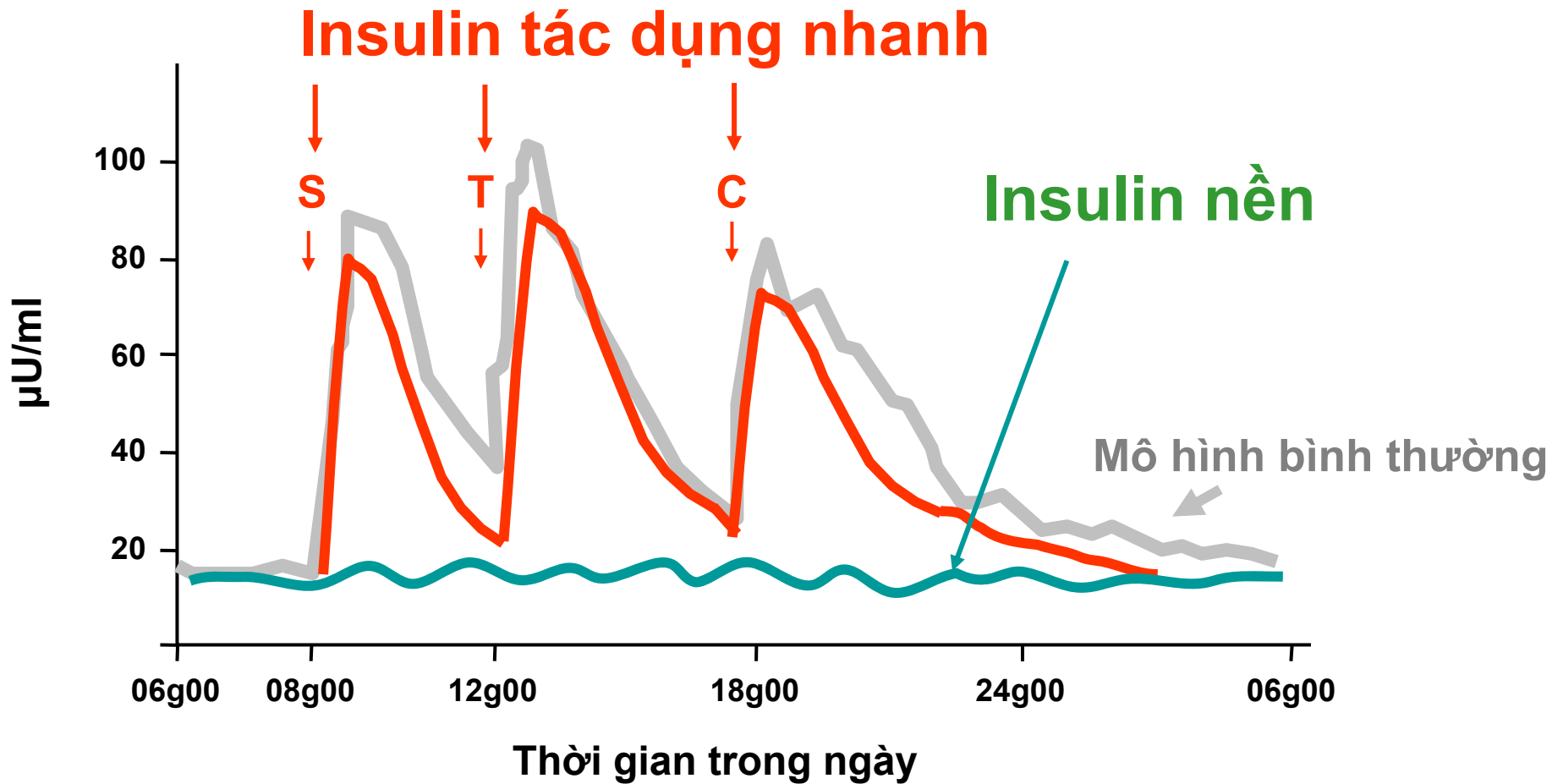
Thay đổi hành vi (cân nặng, ăn uống hợp lý, ngưng hút thuốc)

- Dùng thuốc để điều trị tăng glucose huyết, tăng HA, RLCH lipid Cùng với aspirin và Ức chế men chuyển (ACE-I)

# Hướng xử trí tiếp theo

- 1) Thêm Pioglitazone
- 2) Thêm thuốc ức chế men DPP IV
- 3) Thêm insulin nền
- 4) Chuyển sang Insulin trộn sẵn (Premixed)

# Insulin nền và bolus : kết hợp chính insulin theo nhu cầu về insulin



S = Ăn Sáng; T = trưa; D = chiều

Riddle MC. CADRE Core Slide Kit. 2003

Polonsky KS et al. *N Engl J Med.* 1988;318:1231-1239

# Cách thêm Insulin đơn giản

- Tiêm insulin tác dụng dài sáng hoặc trước khi đi ngủ HOẶC
  - Insulin tác dụng trung bình trước khi đi ngủ
  - Liều mỗi ngày: 10 đơn vị hoặc 0.2 ĐV/kg cân nặng

- Bắt đầu bằng cách tiêm dưới da 1 liều insulin nền thí dụ insulin glargine

**Kiểm tra GH đói  
mỗi ngày**

- Tăng liều 2 ĐV sau mỗi 3 ngày đến khi GH đói 3.89-7.22 mmol/L (70-130 mg/dL)
- Nếu GH đói > 10 mmol/L (> 180 mg/dL), tăng liều 4 ĐV mỗi 3 ngày

**Nếu có hạ GH hoặc GH đói < 3.89 mmol/L (< 70 mg/dL)**

- Giảm liều Insulin trước khi ngủ  $\geq 4$  ĐV, hoặc 10% liều nếu > 60 ĐV

**Tiếp tục điều trị và kiểm tra HbA<sub>1c</sub> mỗi 3 tháng**

## Ca thứ 2

- Bệnh nhân được điều trị insulin nền 10 đơn vị Glargine tiêm dưới da lúc 21 giờ,
  - GH đói sau 2 tuần: 140mg/dL
  - HbA<sub>1c</sub> sau 12 tuần 7,8%
- Cần theo dõi huyết áp, nếu tiếp tục >130/80 mmHg cần điều trị
- Xem lại vấn đề điều trị lipid máu
- Tiếp tục chỉ dẫn chế độ ăn và luyện tập

# Kết luận

- ĐTĐ type 2 có cơ chế bệnh sinh phức tạp
- Cần điều trị toàn diện
- Giảm Glucose huyết có lợi ích về lâu dài (nhất là trên bệnh nhân mới chẩn đoán)
- Dinh dưỡng luyện tập, giảm cân (khi thừa cân) là nền tảng của điều trị
- Cân nhắc giữa lợi ích của giảm glucose huyết và các biến chứng của thuốc
- Các guidelines không phải là luật
- Cần cân nhắc chọn lựa thuốc cho từng bệnh nhân dựa trên thời gian bệnh, các biến chứng đi kèm, các loại thuốc sẵn có, tình trạng kinh tế của bệnh nhân

**Chân thành cảm ơn**