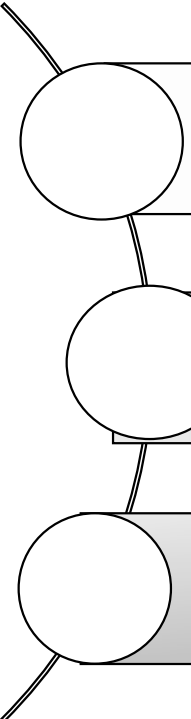


TIẾP CẬN SỚM TRONG ĐIỀU TRỊ ĐTĐ TYPE 2 CÓ LỢI KHÔNG?

**ThS. BS. Diệp Thị Thanh Bình
PCT Hội Nội tiết Đái tháo đường Việt Nam**

**HỘI NGHỊ KHOA HỌC
HỘI LÃO KHOA TP.HCM – ĐÀ LẠT 09/04/2021**

NỘI DUNG



1. Thực trạng kiểm soát đái tháo đường type 2

2. Tiếp cận sớm trong điều trị đái tháo đường type 2

3. Các hướng dẫn hiện nay về kiểm soát đường huyết

TẦN SUẤT ĐTĐ NGÀY CÀNG TĂNG CAO

Number of adults (20–79 years) with diabetes worldwide

North America & Caribbean

2045 63 million
2030 56 million
2019 48 million

↑ 33% increase

- 1 in 6 adults in this Region is at risk of type 2 diabetes
- 43% of global diabetes-related health expenditure occurs in this Region

South & Central America

2045 49 million
2030 40 million
2019 32 million

↑ 55% increase

- 2 in 5 people with diabetes were undiagnosed
- Only 9% of global diabetes-related health expenditure for diabetes is spent in this Region

Africa

2045 47 million
2030 29 million
2019 19 million

↑ 143% increase

- 3 in 5 people with diabetes are undiagnosed
- 3 in 4 deaths due to diabetes were in people under the age of 60

Middle East & North Africa

2045 108 million
2030 76 million
2019 55 million

↑ 96% increase

- 1 in 8 people have diabetes
- 1 in 2 deaths due to diabetes were in people under the age of 60

South-East Asia

2045 153 million
2030 115 million
2019 88 million

↑ 74% increase

- 1 in 5 adults with diabetes lives in this Region
- 1 in 4 live births are affected by hyperglycaemia in pregnancy

IDF 2019

WORLD

2045 700 million
2030 578 million
2019 463 million

↑ 51% increase

Europe

2045 68 million
2030 66 million
2019 59 million

↑ 15% increase

- 1 in 6 live births are affected by hyperglycaemia in pregnancy
- The Region has the highest number of children and adolescents (0–19 years) with

ĐTĐ Type 2 thường gặp nhất, chiếm khoảng 90% ĐTĐ trên toàn thế giới

Western Pacific + Vietnam

2045 212 million
2030 197 million
2019 163 million

↑ 31% increase

IDF Diabetes Atlas, 9th Edition, 2019

VN2104058124

ĐTĐ tại CHÂU Á NGÀY CÀNG TĂNG CAO

251 triệu người từ 20–79 tuổi
54,2 % ĐTĐ toàn thế giới, 35% ĐTĐ vùng tây TBD

- Nước đông dân: Trung Quốc, Ấn độ nằm trong vùng châu Á
- Tăng trưởng kinh tế nhanh, thay đổi khẩu phần ăn trong các thập niên vừa qua: dùng nhiều gạo trắng, thịt đỏ đã chế biến, thức ăn nhanh làm gia tăng béo phì.
- Người châu Á thường dễ bị mỡ tạng hơn người phương Tây có cùng BMI.
- Đề kháng insulin thường gặp ở BN ĐTĐ châu Á
- Chức năng tế bào beta có khuynh hướng giảm sớm ở người Châu Á

ĐTĐ TYPE 2 LÀ MỘT BỆNH TIẾN TRIỂN, NHIỀU BIẾN CHỨNG XUẤT HIỆN SỚM

Early detection and intervention in type 2 diabetes mellitus

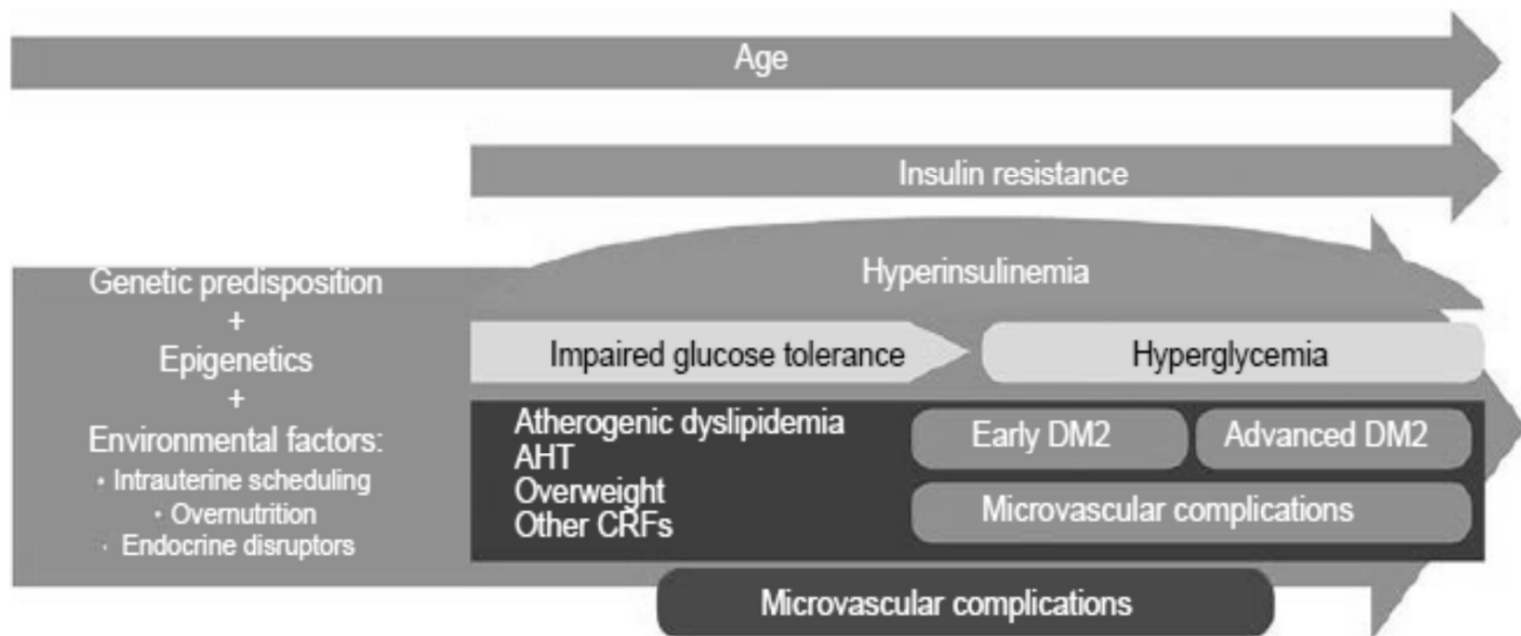
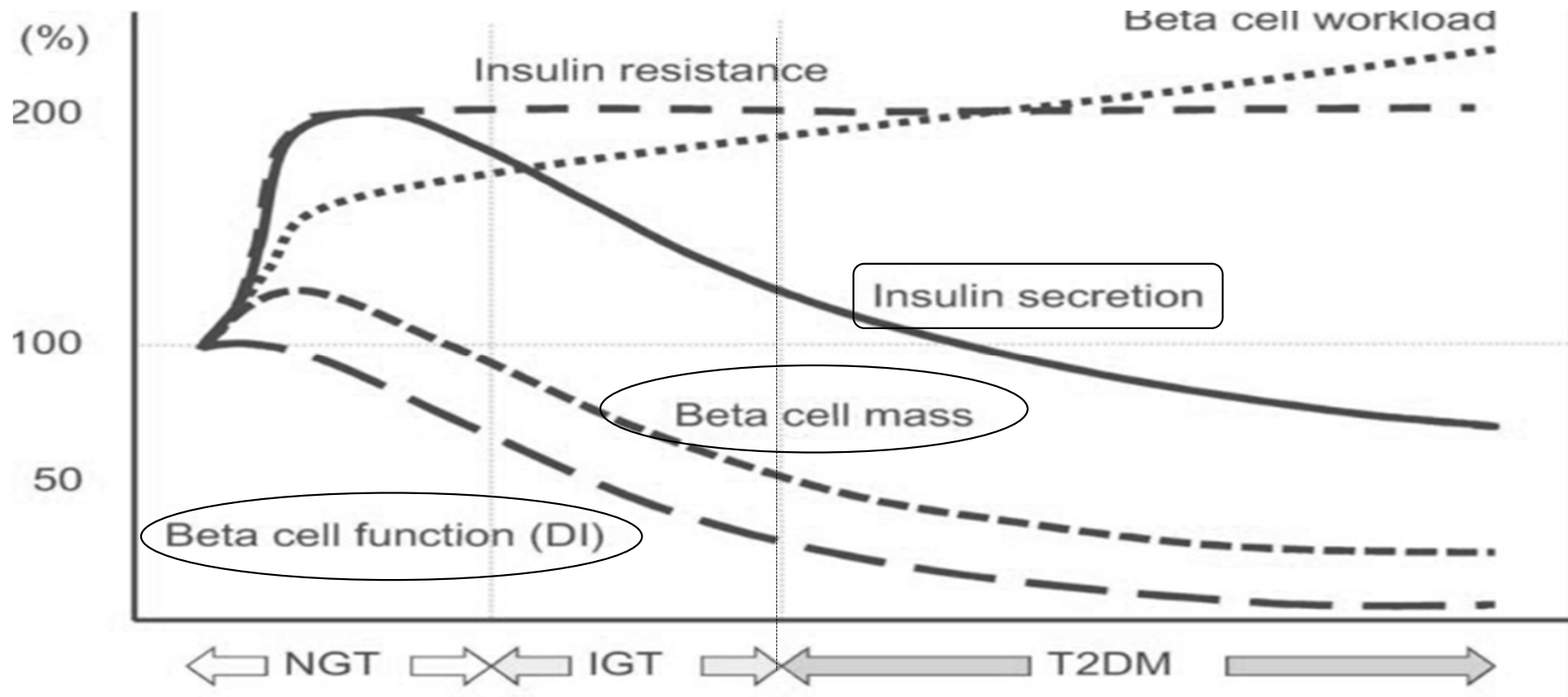


Figure 1 Mechanisms of progressive deterioration of β -cells in DM2 in the early stage and in the advanced stages.^{40,42-4}

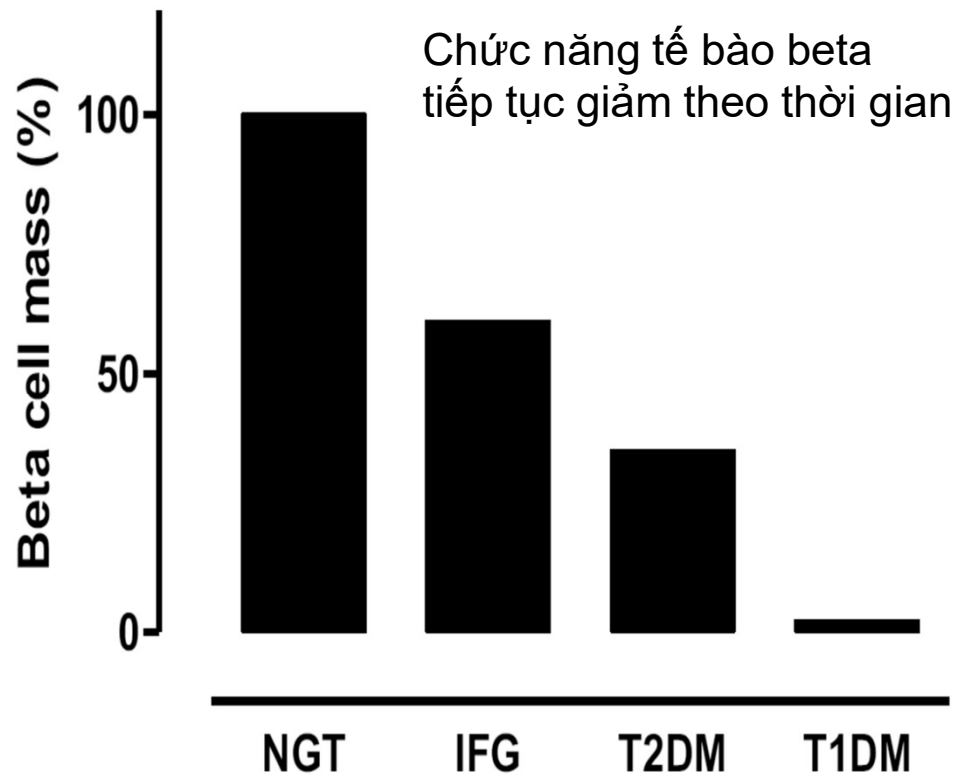
HAI CƠ CHẾ CHÍNH GÂY BỆNH ĐTĐ TÍP 2



Failure of the pancreatic β -cell to compensate for progressively increasing insulin resistance has been recognized as the hallmark of T2DM: the rate of deterioration of glycaemic control parallels that of declining β -cell function or mass

diabetes care 1999; 22(4):562-568
VN2104058124

THAY ĐỔI QUAN ĐIỂM SINH BỆNH HỌC ĐTĐ Type 2

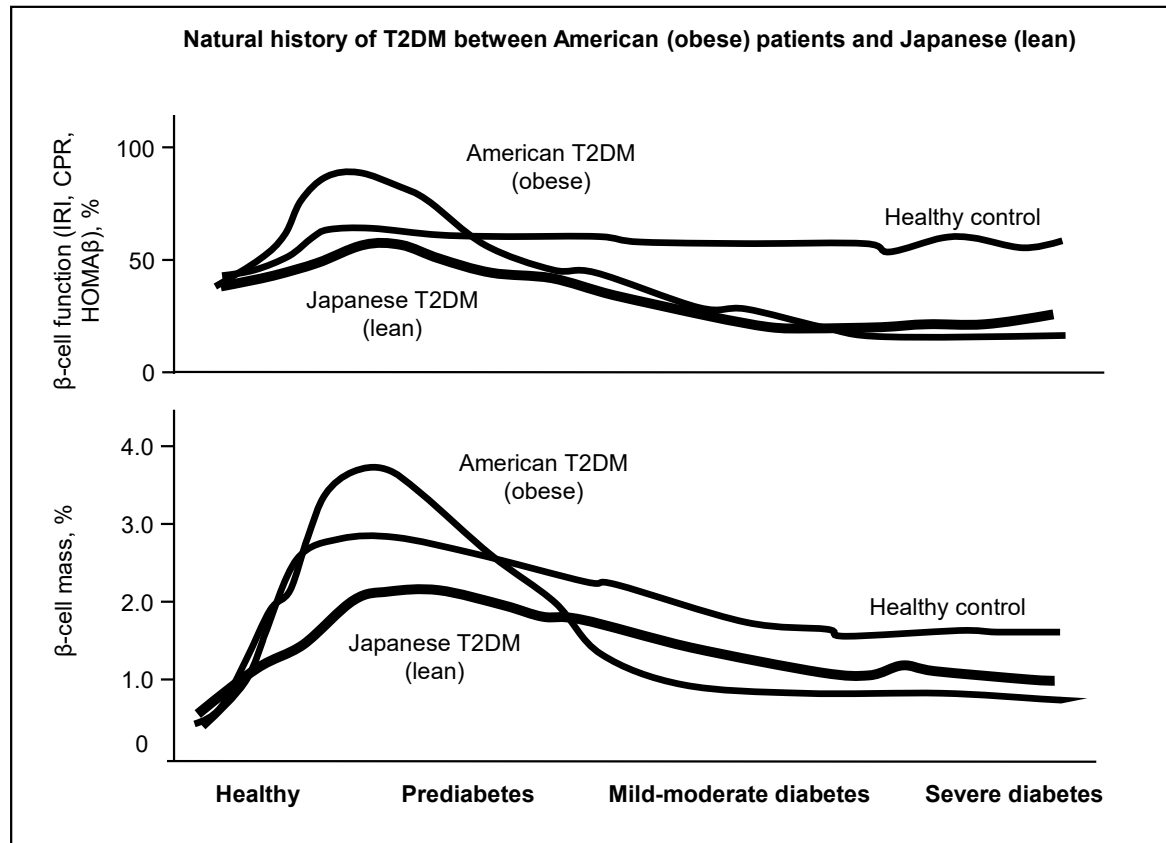


Trước đây	ĐTĐ type 1	ĐTĐ type 2
	Phá hủy tế bào beta Giảm khối lượng tế bào beta Giảm tiết Insulin	Béo phì Đề kháng Insulin Tăng tiết Insulin
Hiện nay	ĐTĐ type 1	ĐTĐ type 2
	Phá hủy tế bào beta Giảm khối lượng tế bào beta Giảm tiết Insulin	Mất tế bào beta Giảm khối lượng tế bào beta Giảm tiết Insulin
Nguyên nhân	Tự miễn	Đề kháng Insulin Tế bào beta làm việc quá mức

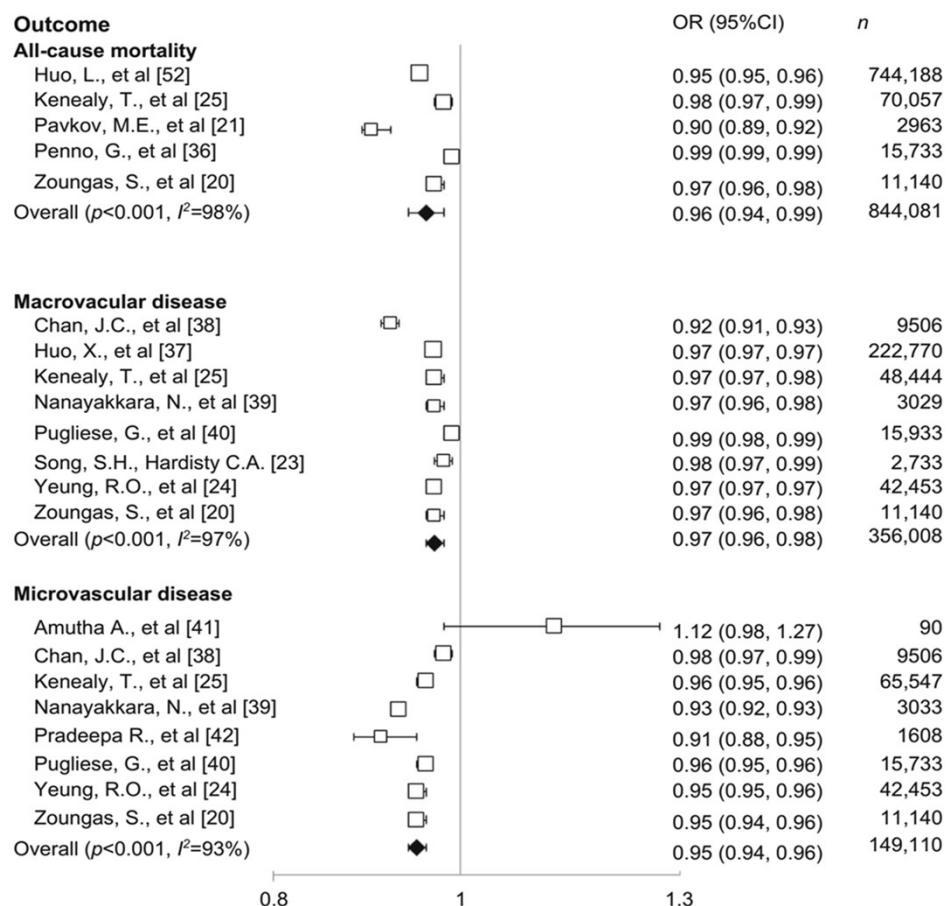
CHỨC NĂNG TẾ BÀO BETA ĐẶC BIỆT GIẢM Ở BỆNH NHÂN CHÂU Á

- Chức năng tế bào β sẽ tăng để bù đắp sự đề kháng insulin trên những người không phải Châu Á
- Điều này không thấy rõ ở người Châu Á
- Sự suy giảm liên tục chức năng tế bào β dẫn đến đái tháo đường

CPR = C-peptide immunoreactivity;
HOMA- β = Homeostasis model assessment of β -cell function;
IRI = Immunoreactive insulin; IGT = Impaired glucose tolerance;
IFG = Impaired fasting glucose; T2DM = Diabetes mellitus type 2.



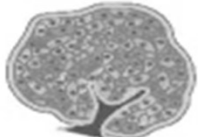
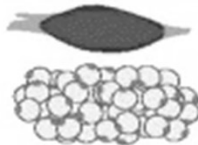
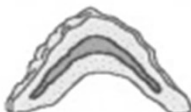
Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses



- 26 nghiên cứu quan sát
- 1 325 493 bệnh nhân từ 30 nước.
- Tuổi lúc chẩn đoán ĐTĐ càng trẻ tỷ lệ tử vong chung, biến chứng mạch máu lớn, mạch máu nhỏ càng tăng ($p < 0,001$).

Can thiệp sớm và bền vững làm chậm khởi phát ĐTĐ T2, cải thiện đường huyết và nguy cơ tim mạch, giúp giảm tỷ lệ tử vong và bệnh tật

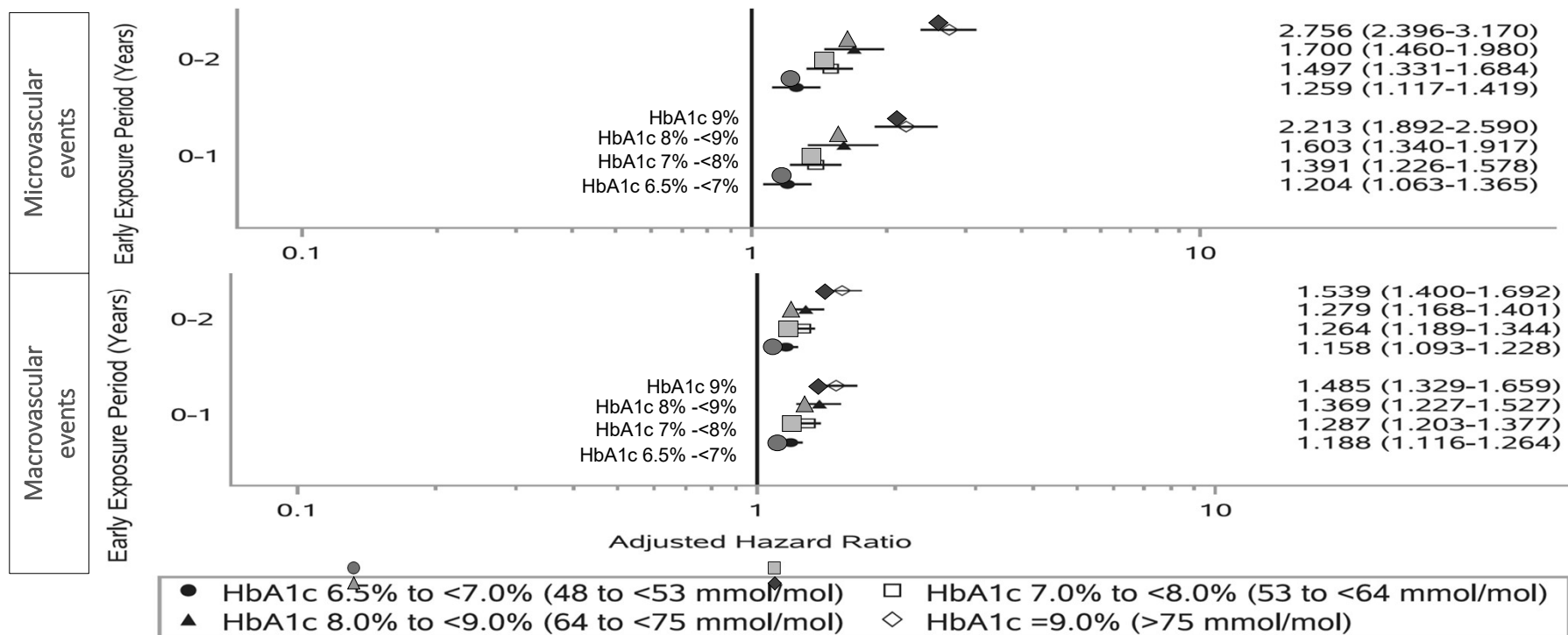
PHÁT TRIỂN NHIỀU NHÓM THUỐC KIỂM SOÁT ĐTĐ TYPE 2

Before 2015	Increase insulin release Insulin Sulfonylureas Meglitinides			Delays gastric emptying Pramlintide				
	Increase insulin and decrease glucagon release GLP-1R agonists DPP-4 inhibitors	Decreases hepatic glucose production Metformin	Increase insulin sensitivity Thiazolidinediones	Decrease glucose absorption α -Glucosidase inhibitors	Binds bile acids Colesevelam	Block glucose reabsorption SGLT2 inhibitors	Modifies diurnal rhythm Bromocriptine	
								
	Islet	Liver	Muscle and fat	GI tract	Kidney	Brain	Macrophage	Adrenal
2015–2065	Increase beta cell mass Liver-derived proteins FOXO1 (forkhead box protein O1) Decrease glucagon effect Oxyntomodulin Glucagon receptor antagonists Glucagon antibodies	Decrease hepatic glucose production Glucokinase Glucose-6-phosphatase Fructose-1,5-bisphosphatase Glycogen phosphorylase CPT1A (CPT-1) (carnitine palmitoyl transferase 1A)	Increase insulin sensitivity AMP kinase SIRT1 PTPN1 (PTP1B) FGF21 FGF21, fibroblast growth factor 21; SIRT1, sirtuin 1; PTPN1, protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 1				Decrease inflammation IL-1 β receptor antagonists IL-1 β antibodies	Decreases adrenal effect HSD11 β 1 (11 β -HSD1) HSD11 β 1, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1;

Nguy cơ 10 năm biến chứng đối với HbA1c >6,5% sớm

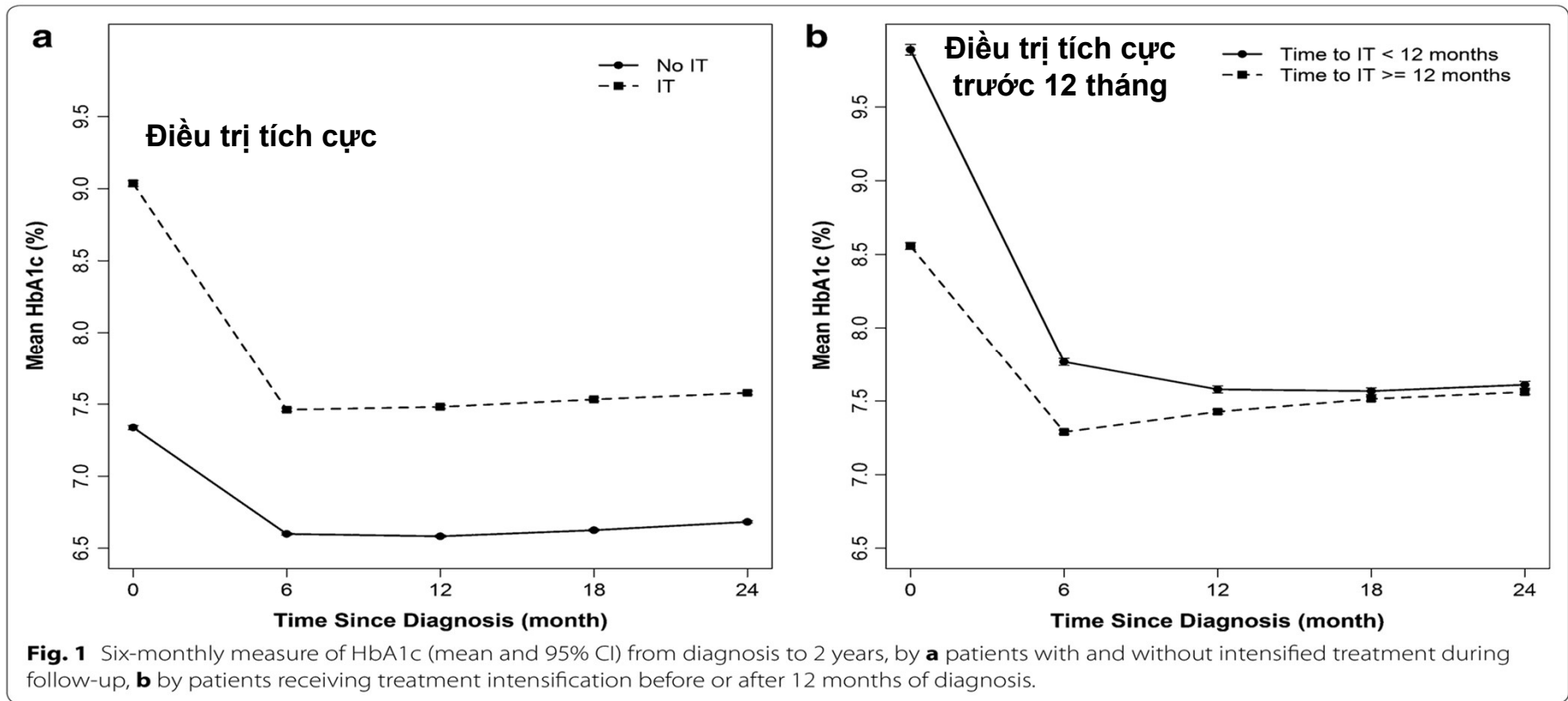
34,737 bệnh nhân mới được chẩn đoán ĐTĐ type 2 đã được chăm sóc; sống sót 10 năm (theo dõi trung bình 13 năm)

(1997-2013)



HRs được điều chỉnh theo năm chẩn đoán, tuổi, giới tính, chủng tộc, BMI, HA tâm thu, HA tâm trương, cholesterol toàn phần, HDL cholesterol, hút thuốc lá, HbA1c sau mỗi giai đoạn tiếp xúc sớm, và bệnh đồng mắc.

Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes



PHỐI HỢP THUỐC KIỂM SOÁT BỆNH ĐTĐ Type 2



Phối hợp các loại thuốc để tác động đến các kiểm khuyết trong sinh lý bệnh?



Điều trị **hướng đến các rối loạn gây bệnh** và không chỉ đơn giản làm giảm HbA1c?

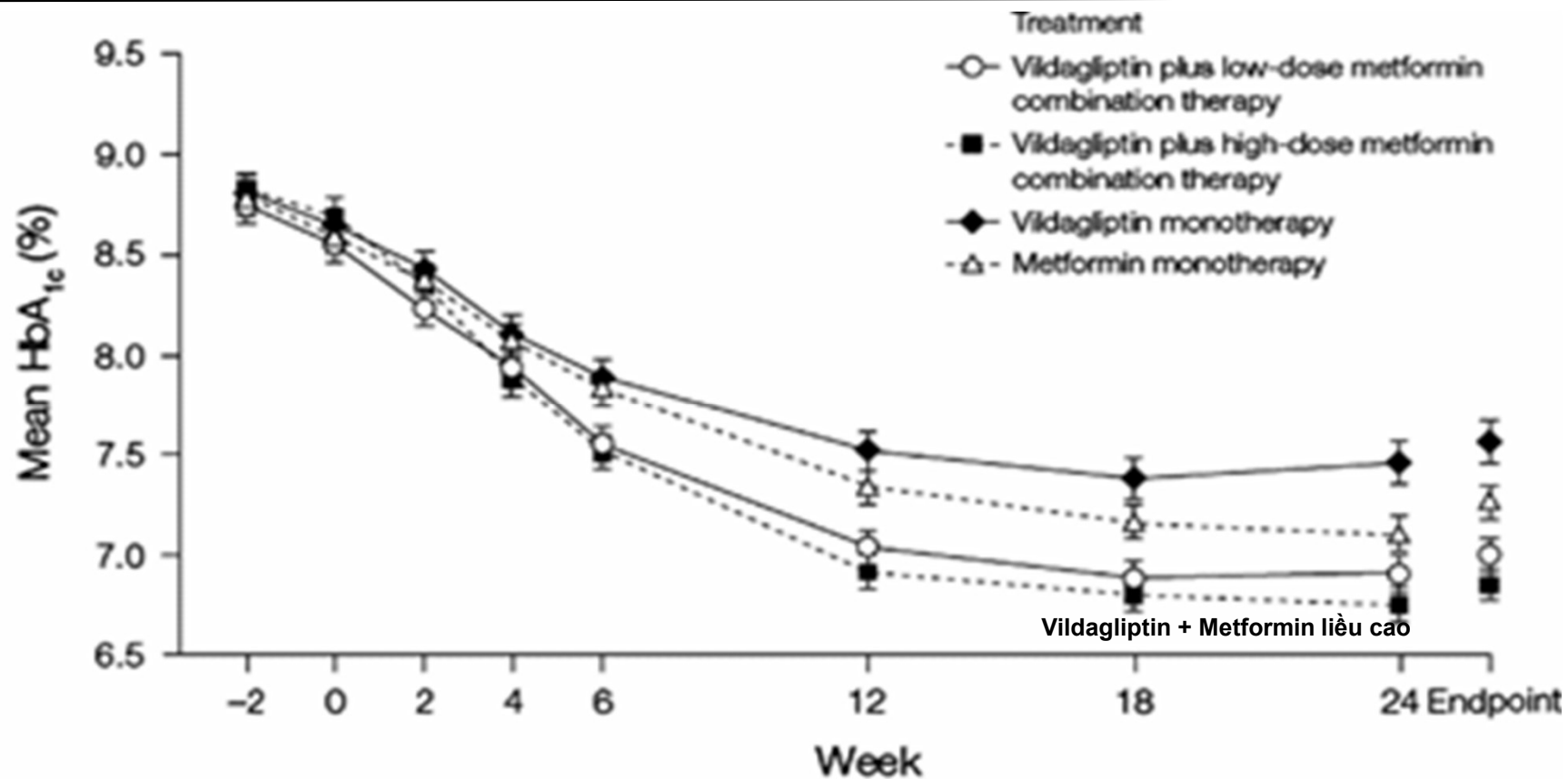


Điều trị **sớm tích cực** nhằm phòng ngừa/làm chậm lại suy giảm chức năng tế bào β ?

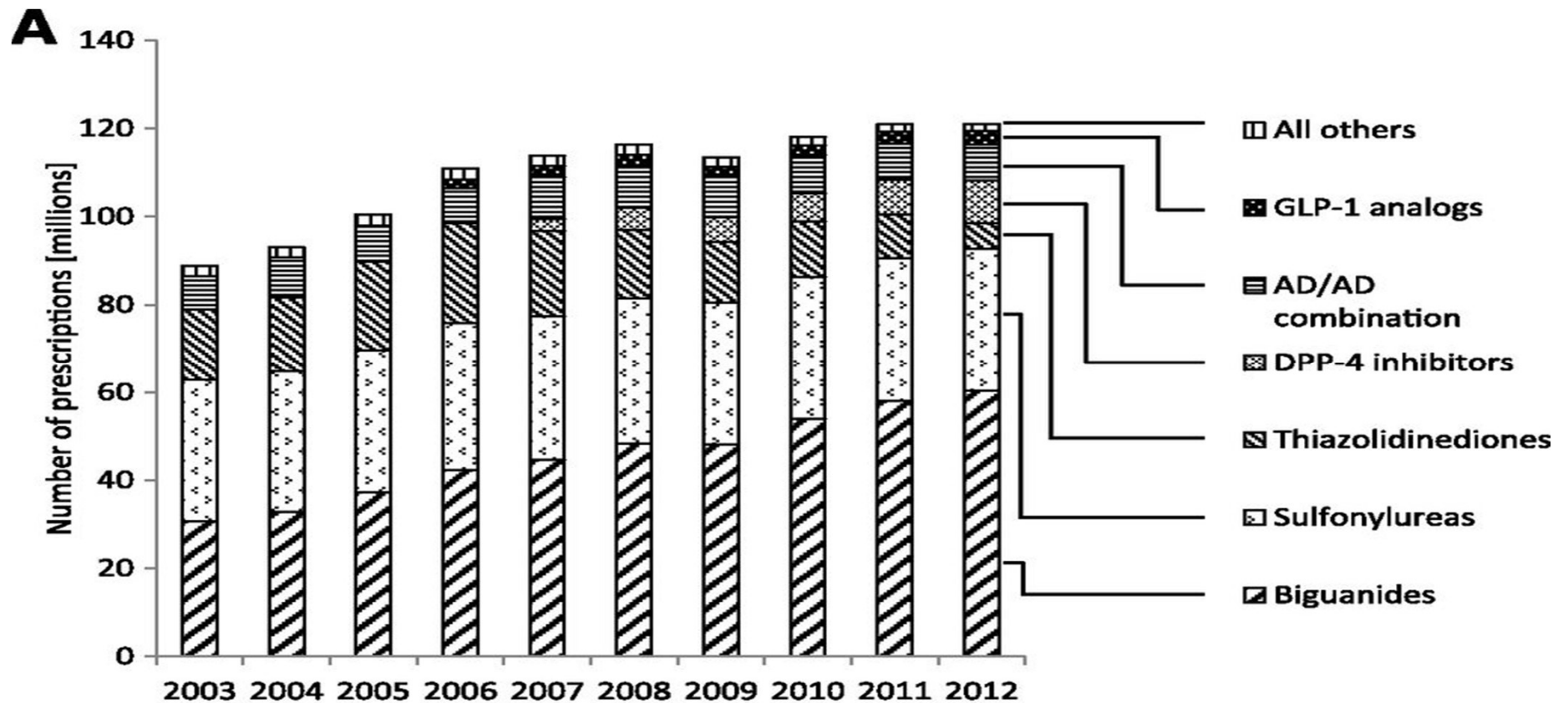
Liệu pháp điều trị phối hợp thuốc sớm có phải là tiếp cận chiến lược?

Tác động hiệp đồng giải quyết nhiều cơ chế sinh lý bệnh có khả năng dẫn đến **hiệu quả điều trị ổn định lâu dài** nhiều hơn, mà không làm tăng nguy cơ tác dụng phụ

PHỐI HỢP SỚM KIỂM SOÁT HbA_{1c} TỐT HƠN

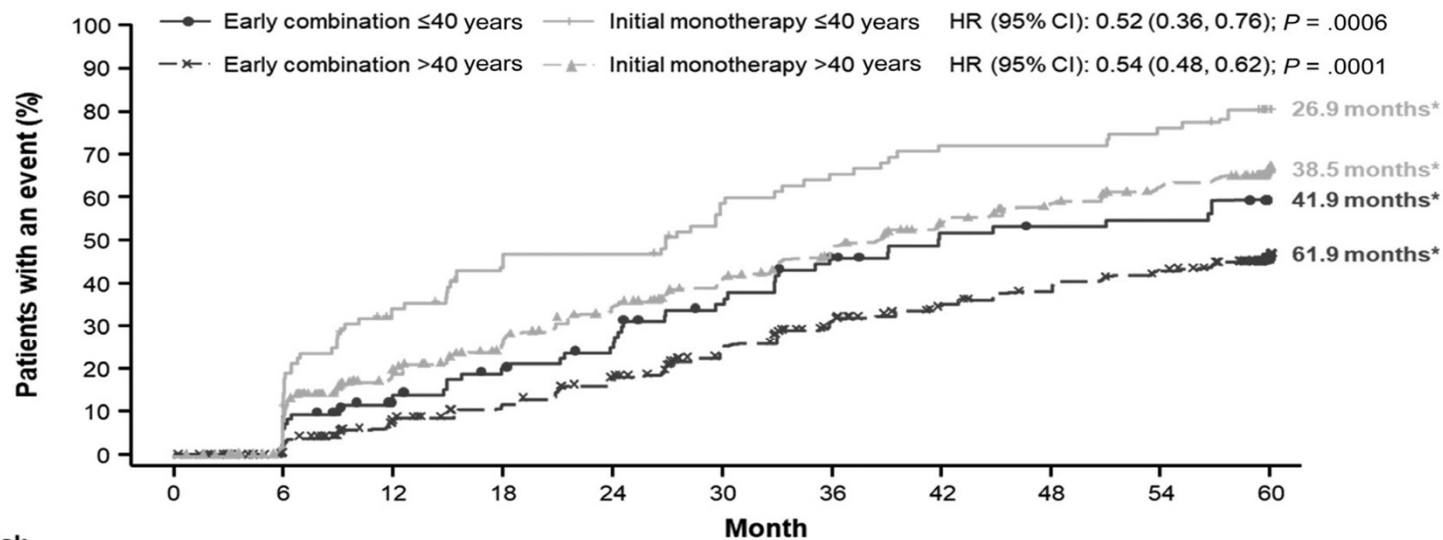


XU HƯỚNG PHỐI HỢP THUỐC NGÀY CÀNG TĂNG



Liệu pháp điều trị phổi hợp sớm giúp trì hoãn phổi hợp thêm thuốc trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 khởi phát sớm ở người trẻ mới được chẩn đoán: phân tích nhóm nghiên cứu VERIFY

Thất bại tiên phát trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 khởi phát sớm và khởi phát trễ



26.9 months* Khởi đầu Đơn trị BN ≤ 40t
 38.5 months* Khởi đầu Đơn trị BN > 40t
 41.9 months* Phối hợp sớm BN ≤ 40t
 61.9 months* Phối hợp sớm BN > 40t

Patients at risk

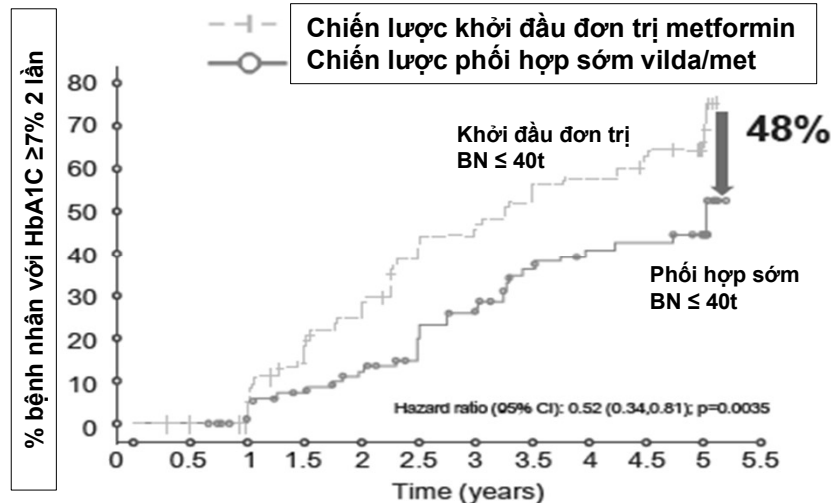
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Early combination ≤40	93	92	74	66	60	49	39	33	31	30	15
Initial monotherapy ≤40	90	85	54	44	42	31	26	21	21	18	9
Early combination >40	890	868	788	749	692	622	558	518	478	448	172
Initial monotherapy >40	899	852	679	617	534	472	408	356	316	281	99

Nguy cơ thất bại kiểm soát đường huyết thứ phát giảm đáng kể ở nhóm bệnh nhân trẻ, mới mắc

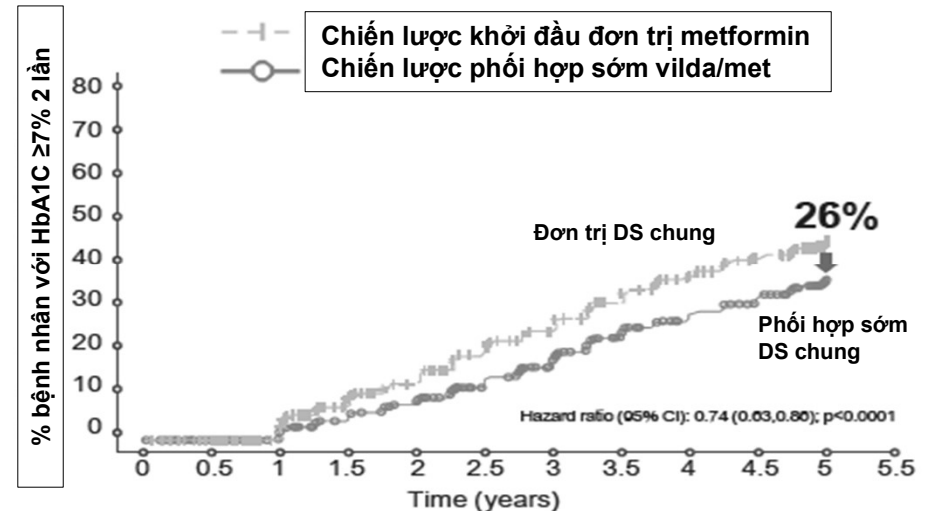
Thất bại thứ phát HbA1C $\geq 7\%$ 1,4

ĐTĐ type 2 khởi phát sớm^{1*}

Dân số chung trong nghiên cứu VERIFY^{4**}



*Graph adapted from reference 1.
Secondary failure defined as time to insulin initiation from the combination therapy which was given, blinded, in both groups after primary failure



**Graph adapted from reference 4.
Patients 18-70 years enrolled in trial. Analysis of full analysis dataset using Cox regression model

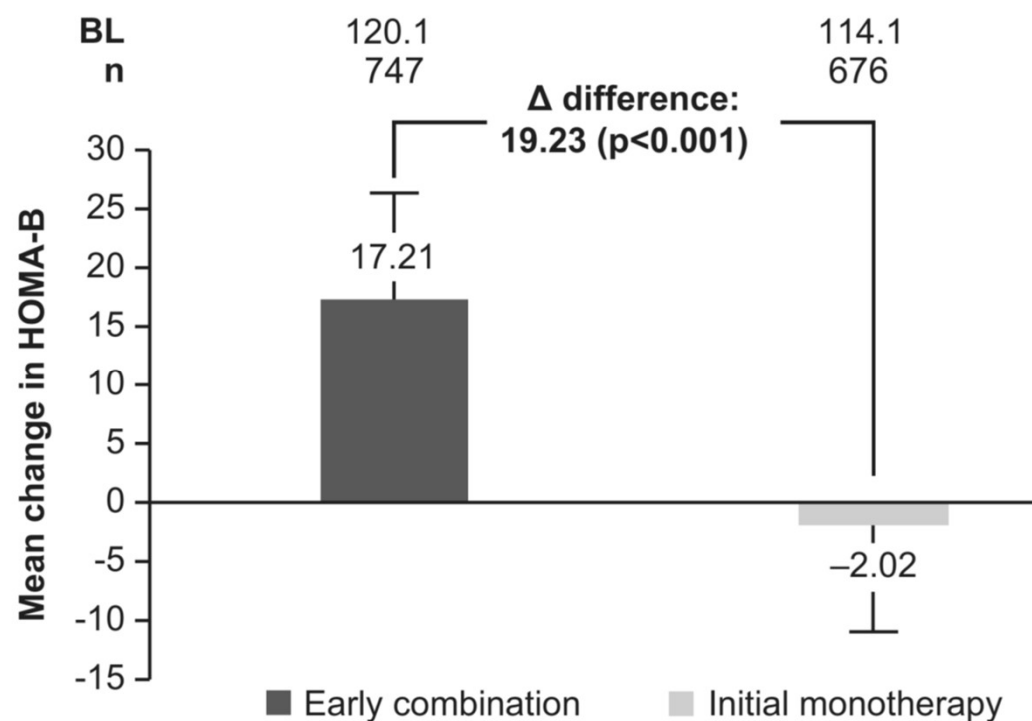
Thất bại điều trị xác định khi HbA1C $\geq 7\%$ hai lần liên tiếp, cách nhau 13 tuần

Đánh giá tác động phối hợp sớm Vildagliptin + Metformin trên chức năng tế bào β ở bệnh nhân ĐTĐ Type 2

- 200 bệnh nhân trong mỗi nhóm thực hiện Test bữa ăn được chuẩn hóa lúc bắt đầu vào nghiên cứu, 3 tháng sau và mỗi năm
- Ngoại trừ lần khám ban đầu, bệnh nhân được dung thuốc trước bữa ăn 15 phút
- Mẫu máu được lấy -15, 0, 15, 30, 60, 90, 120 phút sau bữa ăn.
- XN đánh giá đường huyết, insulin, C-peptide.
- Đánh giá chức năng tế bào β qua HOMA B và Độ nhạy cảm Insulin qua HOMA S
- **HOMA-B** = $[20 \times \text{insulin lúc đói } (\mu\text{U/mL}) / \text{ĐH đói (mM)} - 3,5]$

**Thay đổi HOMA-B trên những bệnh nhân thất bại với khởi đầu đơn trị, chuyển sang phối hợp trong giai đoạn 2 là 0.84 (SE=8.99),
→ không có suy giảm trong giai đoạn này**

Thay đổi HOMA-B từ lúc bắt đầu đến cuối giai đoạn 1

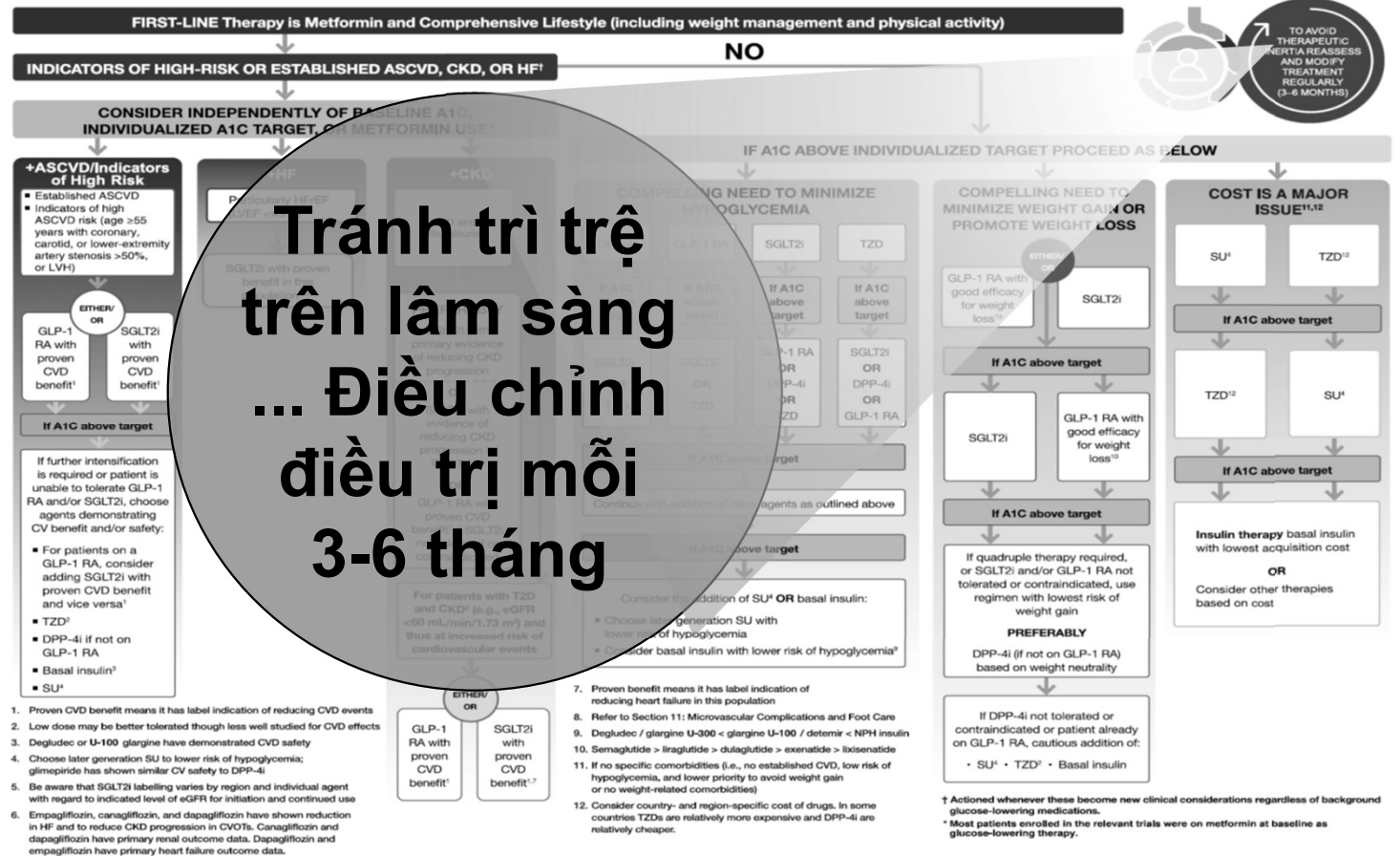


BL, baseline; HOMA-B, homeostasis model assessment for the β -cell

Kiểm soát ĐƯỜNG HUYẾT – ADA 2021

Hướng dẫn của ADA 2021

Tránh trì trệ
trên lâm sàng
... Điều chỉnh
điều trị mỗi
3-6 tháng



PHỐI HỢP SỚM kiểm soát đường huyết nhanh hơn, lâu hơn

Liệu pháp điều trị phối hợp

- ĐTĐ típ 2 là bệnh tiến triển, điều trị phối hợp sau vài năm đơn trị liệu là cần thiết.
- Có dữ liệu hỗ trợ điều trị phối hợp lúc ban đầu để đạt được mục tiêu đường huyết nhanh hơn. Trong thử nghiệm VERIFY, bệnh nhân dùng phối hợp metformin vildagliptin có sự giảm kiểm soát đường huyết chậm hơn so với metformin đơn trị và vildagliptin được thêm vào sau metformin.
- Những kết quả này chưa được khái quát cho các thuốc uống khác ngoài vildagliptin, nhưng chúng đã gợi ý rằng điều trị tích cực sớm hơn có một số lợi ích và nên được xem xét thông qua quy trình ra quyết định chung với bệnh nhân, khi thích hợp.
- Hiệu quả tuyệt đối của hầu hết các loại thuốc uống hiếm khi vượt quá 1%, nên xem xét liệu pháp phối hợp ban đầu ở những BN có HbA1C >1,5% - 2.0% so với mục tiêu.

KẾT LUẬN

- Kiểm soát bệnh đái tháo đường type 2 nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống và ngăn ngừa các biến chứng mãn tính và tử vong sớm ở bệnh nhân.
- Điều trị từng bước, trì trệ trên lâm sàng kết hợp với chẩn đoán muộn, sẽ bỏ lỡ cơ hội kiểm soát sớm tiến triển của bệnh, ảnh hưởng xấu đến tiên lượng của bệnh nhân.
- Dữ liệu ban đầu cho thấy tầm quan trọng của việc chẩn đoán sớm, điều trị tích cực, kịp thời bệnh đái tháo đường type 2 trong việc cải thiện chức năng của tế bào β , hướng dẫn tối ưu hóa điều trị bệnh đái tháo đường type 2.
- Đồng thuận giữa ADA và EASD đề xuất các nhân viên y tế nên thảo luận với bệnh nhân để đưa ra các quyết định chung về việc sử dụng liệu pháp phối hợp sớm khi mới được chẩn đoán bệnh đái tháo đường type 2