BẮT ĐẦU ĐIỀU TRỊ GLUCOSE MÁU Ở BỆNH NHÂN NGƯỜI LỚN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 MỚI CHẨN ĐOÁN THEO KHUYẾN CÁO CẬP NHẬT CỦA ADA – 2019

Nguyễn Thu Hương

Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

DOI: 10.47122/vjde.2020.45.14

TÓM TẮT

Điều trị bệnh nhân đái tháo đường típ 2 (BN ĐTĐT2) bao gồm giáo dục, đánh giá biến chứng mạch máu nhỏ và mạch máu lớn, cố gắng đạt được glucose máu bình thường hoặc gần bình thường, giảm thiểu tối đa và duy trì trong thời gian dài các yếu tố nguy cơ (YTNC) tim mạch, tránh dùng các thuốc có thể gây trầm trọng những khiếm khuyết đã có của chuyển hóa insulin hoặc lipid. Tất cả các biện pháp điều trị cần được cá thể hóa dựa trên tuổi bệnh nhân, tuổi thọ dự tính và bệnh kết hợp. Mặc dù đã có những thành tựu đạt được dựa trên các nghiên cứu tích cực như thay đổi mức độ hấp thu dạ dày bằng cách can thiệp phẫu thuật cũng như sử dụng insulin tích cực giúp ĐTĐ được ổn định hơn song đa số BN tuổi trưởng thành vẫn cần được điều chỉnh thường xuyên dựa vào mục tiêu đạt được của glucose máu. Các biện pháp điều trị nhằm giảm nồng độ glucose dựa vào sự gia tăng hiệu lực của insulin (ví dụ thông qua việc sử dụng insulin hoặc các tác nhân kích thích tiết insulin), cải thiện tính nhạy cảm của insulin, kéo dài thời gian phóng thích và hấp thu glucose từ ống tiêu hóa, gia tăng bài xuất glucose qua đường niệu hoặc phối hợp các tác dụng trên để đạt được mục tiêu.

Biện pháp kiểm soát glucose ở BN ĐTĐT2 mới chẩn đoán sẽ được trình bày trong bài tổng quan sau. Hơn thế nữa bài viết còn đề cập đến biện pháp điều trị tăng glucose bền bỉ (khó kiểm soát) và một số nội dung khác như theo dõi và xác định các biến chứng mạch máu nhỏ và mạch máu lớn cũng được bàn luận riêng rẽ.

Từ khóa: Đái tháo đường, HbA1c, chỉ số khối cơ thể, điều trị bằng dinh dưỡng y học, bệnh tim mạch, kiểm soát glucose.

ABSTRACT

Initial management of blood glucose in adults with type 2 diabetes mellitus update by ADA – 2019

Nguyen Thu Huong

Thai Nguyen National Hospital

Treatment of patients with type 2 diabetes mellitus includes education, evaluation for micro- and macrovascular complications, attempts to achieve near normoglycemia, minimization of cardiovascular and other long-term risk factors, and avoidance of drugs that can exacerbate abnormalities of insulin or lipid metabolism. All of these treatments need to be tempered based on individual factors, such as age, life expectancy, and comorbidities. Although studies of bariatric surgery and aggressive insulin therapy have noted remissions of type 2 diabetes mellitus that may last several years, the large majority of patients require continuous treatment in order to maintain target glycemia. Treatments to achieve reductions in hyperglycemia focus on increasing insulin availability (either through direct insulin administration or through agents that promote insulin secretion), improving sensitivity to insulin, delaying the delivery and absorption of carbohydrate from the gastrointestinal tract, increasing urinary glucose excretion, or a combination of these approaches. Methods used to control blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes are reviewed here. Further management of persistent hyperglycemia and other therapeutic issues, such as the frequency of monitoring and evaluation for microvascular and macrovascular complications, are discussed separately.

Keywords: Diabetes mellitus, Glycated

hemoglobin, body mass index, medical nutrition therapy, cardiovascular disease, glycemic control.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thu Hương

Ngày nhận bài: 5/1/2021

Ngày phản biện khoa học: 11/1/2021

Ngày duyệt bài: 4/3/2021

Email: nthuong72@gmail.com

Điện thoại: 0982 590 054

1. MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ

1.1. Mức độ kiểm soát glucose

Kiểm soát tốt glucose máu sẽ có tác dụng giảm nguy cơ gây biến chứng mạch máu nhỏ ở BN ĐTĐT2 [1]. Nếu giảm được 1% HbA1c sẽ có tác dụng cải thiện kết cục của bệnh với thời gian lâu dài, không giới hạn. Tuy vậy nếu giảm HbA1c xuống dưới mức 7% thì nguy cơ tuyệt đối của biến chứng mạch máu nhỏ cũng như lợi ích chung của giảm HbA1c sau đó sẽ bị giảm bớt hoặc quay trở lại ban đầu. Nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã cho thấy lợi ích điều trị tích cực ở BN ĐTĐT2 thể hiện rõ hơn đối với kết cục biến chứng mạch máu lớn [2], [3]. Bên cạnh đó một số thử nghiệm khác lại không nhận thấy kết quả như vậy [4] thậm chí có một thử nghiệm nhận thấy tác dụng gây hại [5]. Mục tiêu kiểm soát HbA1c ở đa số bệnh nhân $\leq 7\%$ là hợp lý hơn cả. Tuy vậy mục tiêu kiểm soát HbA1c cần được cá thể hóa phù hợp với việc cải thiện biến chứng mạch máu nhỏ cùng với nguy cơ xuất hiện cơn hạ đường huyết và các tác dụng không mong muốn khác khi điều trị. Mục tiêu kiểm soát glucose nói chung có thể duy trì ở mức cao hơn đối với BN cao tuổi, mắc các bệnh mạn tính khác kết hợp hoặc thời gian dự kiến sống ngắn nhất là khi áp dụng biện pháp điều trị tích cực.

1.2. Điều trị yếu tố nguy cơ tim mạch

Đồng thời với việc kiểm soát glucose máu cần thiết phải tích cực làm giảm các YTNC tim mạch (bỏ thuốc lá, kiểm soát huyết áp, giảm rối loạn lipid máu, tiết chế ăn uống, luyện tập thể lực, giảm cân nặng dư thừa, sử dụng aspirin khi có chỉ định) cần được ưu tiên hàng đầu ở tất cả các BN. Tuy vậy mặc dù đã có những bằng chứng về lợi ích giảm tích cực đa yếu tố

sẽ có tác dụng làm giảm nguy cơ cả biến chứng mạch máu nhỏ và mạch máu lớn song chỉ có một số BN đạt được mức kiểm soát HbA1c, huyết áp và lipid máu [6], [7].

2. GIÁO DỤC BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Bệnh nhân ĐTĐ mới chẩn đoán cần được tham gia đầy đủ, toàn diện chương trình giáo dục tự điều trị bệnh bao gồm áp dụng chế độ ăn uống, hoạt động thể lực, kiểm soát tối ưu chuyển hóa và dự phòng biến chứng. Các thử nghiệm lâm sàng so sánh những BN tham gia giáo dục về ĐTĐ với nhóm tự theo dõi, chăm sóc thông thường nhận thấy HbA1c giảm có ý nghĩa ở những đối tượng được hướng dẫn giáo dục. Nếu chỉ giáo dục thông qua điện thoại cũng đã cho thấy tác dụng giảm HbA1c có ý nghĩa khoảng $-0,5\%$ [8], [9].

2.1. Điều trị bằng dinh dưỡng y học

Điều trị bằng dinh dưỡng y học (MNT) là quá trình mà trong đó kế hoạch ăn uống được áp dụng riêng cho từng người bệnh dựa trên các dữ liệu y học, lối sống và mang tính cá thể hóa. Đây là toàn bộ các thành phần của điều trị ĐTĐ và nội dung giáo dục tự điều trị. Đối với BN ĐTĐ thì những biểu hiện dư cân, béo phì cần thiết phải có chương trình, kế hoạch giảm cân nặng. Đối với những trường hợp không cần thiết phải giảm cân thì mục tiêu của MNT là duy trì cân nặng hiện có, cần thống nhất đưa carbohydrat vào cơ thể từ các bữa ăn và bữa tráng miệng với các chỉ số dinh dưỡng được cân bằng.

2.2. Giảm cân nặng dư thừa

Đối với BN ĐTĐT2 có dư cân, béo phì cần phải giảm năng lượng đưa vào cơ thể, tăng hoạt động thể lực, cần đa dạng hóa các biện pháp để giảm cân nặng. Nếu giảm cân nặng dư thừa cũng sẽ giúp cải thiện kiểm soát glucose liên quan đến việc điều chỉnh 2 biểu hiện bất thường chuyển hóa của bệnh ĐTĐT2 gồm kháng insulin và giảm tiết insulin [10]. Nếu cân nặng dư thừa không thể giảm được thì cân nặng hiện tại (đúng hơn là cân nặng tăng) lại trở thành 1 mục tiêu quan trọng. Sử dụng thuốc để giảm cân nặng hoặc thông qua can thiệp phẫu thuật có thể cho tác dụng nhưng không

được là biện pháp lựa chọn hàng đầu.

2.3. Tiết chế ăn uống

Giảm cân nặng dư thừa thông qua các biện pháp ăn uống có thể giúp cải thiện một số biểu hiện của bệnh bao gồm kiểm soát glucose và tăng huyết áp. Cải thiện kiểm soát glucose liên quan đến cả mức độ hạn chế calori và giảm cân. Sử dụng các đồ uống quá ngọt, chứa nhiều đường cần được hạn chế hoặc loại bỏ. Nếu giảm cân ở mức vừa phải đã có thể cải thiện chức năng gan khi gan nhiễm mỡ bởi vì gan nhiễm mỡ cũng liên quan đến kháng insulin ở BN ĐTĐT2. Cơ chế liên quan đến tác dụng tức thì của việc giảm calori đối với nồng độ glucose máu còn chưa được biết rõ song có thể liên quan đến sự cạn kiệt dự trữ glycogen tại gan, giảm giải phóng glucose từ gan – đây là nguồn cung cấp chủ yếu glucose máu lúc đói. Tuy vậy lợi ích này sẽ được duy trì bền bỉ chỉ khi có chế độ cân bằng calori và giảm cân vẫn được tiếp tục duy trì.

Mặc dù lợi ích của việc giảm cân nặng dư thừa đã rõ ràng song chỉ có một tỷ lệ nhỏ BN đạt được và duy trì lâu dài sau khi cân nặng đã giảm [10], [12], [13]. Một số nghiên cứu cũng đánh giá hiệu quả kéo dài của tiết chế ăn uống (đơn độc hoặc phối hợp với luyện tập thể lực ở BN ĐTĐT2 mới chẩn đoán. Trong nghiên cứu UKPDS khi tất cả BN với chế độ calori thấp, ít mỡ song carbohydrat cao [14]. Mặc dù kết quả ban đầu can thiệp ăn uống có đạt được song sau 3 năm chỉ có 3% trong số BN này với tiết chế đơn thuần đã đạt được và duy trì nồng độ glucose dưới 6mmol/l. Ngoài ra nồng độ glucose máu trung bình thực tế cao hơn khi tiết chế đơn độc so với tiết chế phối hợp với thuốc uống hạ đường huyết hoặc insulin. Có thể đáp ứng của glucose với tiết chế ăn uống sẽ tốt hơn được xác định ở phần lớn BN với glucose máu lúc đói ban đầu. Trong nghiên cứu UKPDS mức độ giảm cân để có glucose máu đạt bình thường lên đến 10kg (16% của thể trọng ban đầu) nếu glucose ban đầu ở mức 6-8 mmol/l và phải giảm 22 kg (35%) nếu glucose máu ban đầu ở mức 12-14 mmol/l.

2.4. Điều chỉnh cân nặng bằng thuốc hoặc phẫu thuật

Sử dụng thuốc để giảm cân nặng dư thừa

cũng cho hiệu quả song nhìn chung thường chấp nhận không ít tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc dùng và không được chỉ định là biện pháp hàng đầu để giảm cân. Phẫu thuật để giảm cân nặng dư thừa ở BN béo phì hoặc có ĐTĐT2 có tác dụng đáng kể, duy trì giảm cân lâu dài cùng với sự cải thiện kiểm soát glucose máu. Phẫu thuật giảm cân nặng chỉ được lựa chọn để điều trị cho BN kiểm soát kém khi các biện pháp khác thất bại.

2.5. Hoạt động thể lực

Bệnh nhân ĐTĐ cần khuyến khích giảm thời gian ít vận động và cần hoạt động thể lực mức độ trung bình từ 30 đến 60 phút trên ngày trong hầu hết các ngày trong tuần (ít nhất 150 phút hoạt động thể lực mức độ trung bình trong 1 tuần, trải ra trên ít nhất 3 ngày/tuần). Trong 2 ngày liên tiếp dứt khoát không để thiếu hoạt động thể lực. Thời gian hoạt động, mức độ hoạt động tùy thuộc vào từng đối tượng, mang tính cá thể hóa [11]. Nếu không có chống chỉ định (ví dụ bệnh võng mạc mức độ vừa đến nặng, bệnh động mạch vành mức độ nặng) thì cần khuyến khích áp dụng các hình thức luyện tập thể lực đối kháng ít nhất 2 lần/tuần. Hoạt động thể lực thường xuyên sẽ rất tốt cho ĐTĐT2, yếu tố độc lập giảm cân nặng ngoài ra còn cải thiện kiểm soát glucose máu dẫn đến tăng nhạy cảm insulin, làm chậm tiến triển từ tình trạng rối loạn dung nạp glucose chuyển sang ĐTĐT2 thực thụ [15], [16]. Những tác dụng có lợi trực tiếp nhờ hoạt động thể lực nhưng nếu đồng thời với giảm cân nặng sẽ cho hiệu quả phối hợp. Tuy vậy trong một nghiên cứu kết quả cho thấy chỉ có 50% BN duy trì được chế độ hoạt động thường xuyên.

2.6. Thay đổi lối sống tích cực

Bệnh nhân ĐTĐT2 khi áp dụng thay đổi lối sống tích cực tập trung vào việc giảm cân nặng, tăng mức độ hoạt động thể lực sẽ giúp giảm cân hiệu quả, cải thiện kiểm soát glucose và đôi khi còn giảm được sự cần thiết dùng thuốc để hạ glucose cũng như một số thuốc khác. Hiệu quả rõ nét nhất của thay đổi lối sống tích cực được thể hiện trong nghiên cứu Look AHEAD – Action for health in Diabetes, được thực hiện ở 5145 đối tượng ĐTĐT2 với BMI >25kg/m² được áp dụng thay đổi lối sống

tích cực với mục tiêu giảm 10% trọng lượng cơ thể hoặc giáo dục ĐTĐ chuẩn [18]. Thay đổi lối sống tích cực bao gồm hạn chế calori (tối đa 30% calori từ mỡ, tối thiểu 15% chất béo và phần còn lại là các carbohydrat, đồ ăn được chế biến dưới dạng lỏng, hoạt động thể lực ở mức trung bình – 175 phút/tuần) được bác sĩ dinh dưỡng hướng dẫn chế độ ăn hàng tuần theo nhóm hoặc từng cá nhân, được các bác sĩ tâm thần hướng dẫn về hành vi và luyện tập cùng các chuyên gia. Nếu mục tiêu giảm cân nặng không đạt được trong vòng 6 tháng đầu thì sẽ sử dụng thuốc để giảm cân (Orlistat) và/hoặc sẽ áp dụng các hành vi ở mức cao hơn lại từ đầu. Đánh giá kết quả ban đầu dựa vào các biểu hiện bao gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ não không tử vong và nằm viện với cơn đau thắt ngực. Thời gian theo dõi dự kiến 13,5 năm. Thử nghiệm phải dừng sớm hơn do không rõ lợi ích về tim mạch [17]. Sau thời gian trung bình theo dõi được 9,6 năm, kết cục ban đầu phối hợp xuất hiện tương đương nhau ở nhóm thay đổi lối sống tích cực và nhóm chứng (403 so với 418 BN; 1,83 và 1,92 biến cố /100BN/năm; HR = 0,95; 95%C (0,82-1,09)) [17]. Tuy vậy ở nhóm thay đổi lối sống tích cực lại đạt được một số kết quả có lợi khác:

- + Cân nặng ở nhóm can thiệp tích cực giảm nhiều hơn so với nhóm chứng, trung bình 8,6% so với 0,7%/năm của cân nặng ban đầu. Chu vi vòng bụng ở nhóm can thiệp cũng giảm nhiều hơn cùng với sự thỏa mái về thể chất.

- + Trong năm đầu tiên kết quả kiểm soát glucose cũng tốt hơn (HbA1c từ 7,3% xuống 6,6% so với nhóm chứng từ 7,3% xuống 7,2%). Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu HbA1c là 7,33% so với 7,44% song sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- + LDLc ở nhóm can thiệp giảm ít hơn so với nhóm chứng, trung bình 0,04 mmol/l.

- + Việc sử dụng thuốc để kiểm soát glucose, huyết áp và lipid ở nhóm can thiệp thấp hơn.

- + Nhóm can thiệp giảm albumin niệu.

- + Một số tác dụng không thuộc tim mạch ở nhóm can thiệp như giảm biểu hiện tiểu không tự chủ, ngưng thở khi ngủ và trầm cảm đồng thời cải thiện chất lượng cuộc sống, hoạt động

thể lực và tinh dục, tăng tính năng động.

2.7. Can thiệp tâm lý

Bệnh nhân ĐTĐT2 thường phải chịu đựng căng thẳng tâm lý được gọi dưới cái tên là tâm lý ĐTĐ do phải chịu trách nhiệm tự chăm sóc nhiều thứ để có được kiểm soát tối ưu glucose máu (thay đổi lối sống, sử dụng thuốc, tự theo dõi glucose máu) [19]. Úc chế về tâm lý có thể gây trở ngại cho quá trình tự chăm sóc. Điều trị về tâm lý sẽ làm giảm các chấn thương tâm lý và cải thiện kiểm soát glucose máu ở một số BN chứ không phải tất cả theo các kết quả nghiên cứu đã nêu. Kết quả nghiên cứu toàn tập 12 thử nghiệm nhận thấy can thiệp tâm lý hoặc chăm sóc thông thường đã làm giảm được 0,76% HbA1c ở nhóm can thiệp [20]. Mức độ chấn thương tâm lý cũng giảm có ý nghĩa song kiểm soát cân nặng lại không có sự khác biệt.

3. BẮT ĐẦU DỪNG THUỐC ĐIỀU TRỊ

3.1. Khi nào bắt đầu dùng thuốc điều trị

Cần bắt đầu điều trị BN ĐTĐ kể từ thời điểm khi HbA1c thực chất chưa tăng, liên quan đến việc cải thiện kiểm soát glucose trong mọi thời gian và giảm các biến chứng lâu dài. Điều trị bằng thuốc thường không bắt đầu ngay là chưa đủ do kết quả kiểm soát glucose ở mức kém. Sử dụng thuốc cần bắt đầu cùng với tư vấn thay đổi lối sống dựa trên tiết chế ăn uống và luyện tập thể lực đối với tằng glucose máu. Giảm cân và duy trì cân nặng thích hợp sẽ có hiệu quả điều trị và giảm nguy cơ tăng cân trở lại liên quan đến sử dụng sulfonylureas (SU) và insulin.

- + Đa số BN có HbA1c bằng hoặc lớn hơn mục tiêu kiểm soát ($\geq 7,5\%$ đến 8%) cần được bắt đầu sử dụng thuốc để điều trị kể từ khi bệnh được chẩn đoán (đương nhiên phải phối hợp thay đổi lối sống). Tuy vậy có một số BN với biểu hiện tăng glucose không đáng ngại và có thể tự thay đổi được hoặc những đối tượng có nghị lực đối với những thay đổi (ăn uống giảm ngọt) sau 3 tháng thử nghiệm thay đổi lối sống có thể vẫn được chấp nhận trước khi bắt đầu sử dụng thuốc.

- + Đối với những BN có HbA1c gần với mục tiêu kiểm soát ($<7,5\%$) vẫn có thể thử nghiệm thay đổi lối sống từ 3-6 tháng trước khi

bắt đầu sử dụng thuốc nếu không đạt được kết quả mong muốn.

3.2. Lựa chọn điều trị ban đầu

Những gợi ý về lựa chọn thuốc sử dụng ban đầu dựa trên bằng chứng của các thử nghiệm và kinh nghiệm lâm sàng để đạt được mục tiêu kiểm soát glucose và hạn chế tối đa các tác dụng không mong muốn. Ngoài ra việc lựa chọn thuốc còn dựa vào việc có hay không triệu chứng tăng glucose máu, bệnh kết hợp, HbA1c nền, mục tiêu cá thể hóa điều trị cũng cần được tính đến, hiệu quả giảm glucose của từng loại thuốc, tác dụng không mong muốn, khả năng dung nạp và giá thành của thuốc định dùng.

* Đái tháo đường không triệu chứng, không có dị hóa

Phần lớn BN ĐTĐT2 mới chẩn đoán không có triệu chứng nói cách khác không có dấu hiệu của dị hóa (ví dụ như tiểu nhiều, uống nhiều, sút cân). Tăng glucose máu chủ yếu phát hiện được khi làm xét nghiệm hoặc trong quá trình sàng lọc.

+ Metformin

Metformin gần như không có chống chỉ định đặc biệt nên được khuyến bắt đầu dùng ở những BN chẩn đoán lần đầu không triệu chứng. Thông thường sử dụng 500mg/ngày, 1 lần trong bữa ăn chiều, nếu dung nạp tốt có thể bổ sung thêm 500mg nữa trong bữa ăn sáng. Tăng liều dùng thật từ từ (mỗi tuần chỉ tăng 1 đến 2 viên) để có thể đạt tổng liều 2000mg/ngày.

Lựa chọn metformin khi bắt đầu điều trị là do tác dụng hạ glucose máu, không gây tăng cân và không gây cơn hạ đường huyết, nhìn chung dung nạp tốt, giá thành chấp nhận. Mặc dù đây là loại thuốc được khuyến cáo khi bắt đầu dùng (ngoại trừ Trung Quốc thường khuyến dùng ức chế enzym glucosidase) song việc chấp nhận có dùng metformin hay không trên thực tế liên quan đến so sánh hiệu quả với một số thuốc khác.

- Chống chỉ định hoặc không dung nạp với metformin.

Đối với những BN biểu hiện không dung nạp thuốc ống tiêu hóa như chậm tiêu thì chỉ cần uống thuốc trong khi ăn hoặc sử dụng loại

phóng thích chậm sẽ cải thiện được những bất dung nạp ở đường tiêu hóa.

- Đối với BN đã có bệnh tim mạch được xác định hoặc nguy cơ tim mạch cao thì không nên dùng metformin mà thường sử dụng chủ vận thụ cảm thể GLP-1 như liraglutide, semaglutide hoặc SGLT2 (empagliflozin, canagliforin) sẽ có lợi cho tim mạch hơn. Nếu BN có suy tim hoặc bệnh thận mạn (BTM) (khi ACR > 300mg/g và/hoặc mức lọc cầu thận – MLCT > 30ml/phút trên 1,73m² hoặc có bệnh nặng kết hợp) thì nên dùng thì ức chế SGLT2. Ức chế SGLT2 vẫn có tác dụng khi BN với bệnh tim mạch hoặc MLCT trong khoảng 30-90ml/phút/1,73m² và /hoặc ACR 300-5000 mg/g song tác dụng giảm glucose sẽ kém hơn nhất là khi bắt đầu dùng ở BN đã có bệnh thận nặng. Không khuyến cáo đối với BN có MLCT < 45ml/phút và bắt buộc phải dùng khi MLCT < 30ml/phút. Ở những BN có bệnh tim mạch hoặc BTM khi MLCT < 45 đặc biệt < 30ml/phút thì có thể lựa chọn các nhóm thuốc khác khi bắt đầu điều trị như SU, Repaglinide, ức chế DPP4 hoặc insulin (khi HbA1c cao) với liều thận trọng.

- Đối với những BN không rõ bệnh tim mạch

Những BN này có thể là bệnh tim mạch không triệu chứng lâm sàng cũng không nên dùng metformin mà cần có cách tiếp cận phù hợp như sau:

. Nếu HbA1c: 9-10% thì khuyến sử dụng insulin hoặc chủ vận thụ thể GLP-1. Nếu muốn giảm cân thì chủ vận thụ thể GLP-14 sẽ là lựa chọn được ưu tiên hơn so với insulin.

. Nếu HbA1c < 9% thì các thuốc có thể được lựa chọn bao gồm SU, SGLT2, ức chế DPP4, repaglinide hoặc TZD (có thể phối hợp với insulin hoặc GLP-1). Mỗi loại thuốc trên lại có tác dụng và nguy cơ khác nhau tương ứng. Nếu muốn giảm cân thì ưu tiên lựa chọn GLP-1, SGLT2, còn ức chế DPP4 với tác dụng trung gian đối với cân nặng cũng có thể được lựa chọn.

. Nếu để tránh xuất hiện cơn hạ đường huyết thì nên lựa chọn ức chế GLT-1, SGLT2, DPP4 hoặc TZD.

. Nếu có BTM rõ thì sử dụng SGLT2 khi

MLCT > 30ml/phút. Nếu MLCT < 30ml/phút mà chưa áp dụng thận nhân tạo chu kỳ thì có thể dùng SU tác dụng ngắn (như glipizide) hoặc repaglinide.

*** Đái tháo đường có triệu chứng (dị hóa) hoặc tăng glucose máu mức độ nặng**

Trường hợp này cần được lựa chọn insulin hơn là các thuốc uống hạ glucose nhất là khi glucose máu lúc đói > 13,9mmol/l, đặc biệt > 16,7 mmol/l, HbA1c > 10%.

+ Ceton niệu (+) và/hoặc biểu hiện sút cân.

Trường hợp này thì insulin vẫn là sự lựa chọn hàng đầu.

+ Ceton niệu và biểu hiện sút cân.

Ví dụ như glucose lúc đói > 13,9 mmol/l đặc biệt > 16,7mmol/l, HbA1c 9-10% song ceton niệu (-) hoặc cần chủ động giảm cân tương tự như ĐTĐT1 thì insulin và GLP-1 là sự lựa chọn (có hoặc không phối hợp với metformin). Nếu SU liều cao cũng có tác dụng hạ glucose máu ở mức tốt trong khi metformin dùng đơn trị liệu rất khó giảm glucose máu khi với nồng độ cao. Nếu sử dụng metformin kèm SU liều cao mà không đạt được mục tiêu kiểm soát thì nên sử dụng thêm liều insulin buổi tối hoặc ức chế GLP-1 mà vẫn có thể tiếp tục sử dụng SU song phải lưu ý xuất hiện cơn hạ đường huyết hoặc tăng cân. Trong trường hợp đó cần ngừng dùng SU phối hợp.

+ Liều lượng thuốc dùng

- GLP-1: bắt đầu với liều thấp, chỉ tăng liều sau vài ngày để BN dung nạp tốt.

- Liều SU để duy trì tăng glucose máu mức độ nặng cần dùng cao hơn so với khi tăng nhẹ hoặc vừa. Thông thường glimepiride dùng liều 4-8 mg/ngày uống 1 lần, glipizide 10ng x 2 lần/ngày hoặc gliclazide 80mg/ngày.

+ Theo dõi glucose

Với những BN kiểm soát tốt glucose chỉ cần theo dõi HbA1c 2 lần/năm, còn những trường hợp chưa đạt mục tiêu thì có thể xét nghiệm nhiều hơn. Đối với những BN có chế độ ăn uống, sử dụng thuốc ổn định, không có cơn hạ đường huyết thì không bắt buộc tự theo dõi nồng độ glucose máu thường xuyên. Theo dõi glucose máu thường xuyên chỉ nên áp dụng ở những BN có chế độ ăn và hoạt động thể lực không ổn định hoặc sử dụng insulin.

4. TÓM TẮT CÁC NỘI DUNG KHUYẾN CÁO

+ Các BN mới chẩn đoán cần phải tham gia các khóa giáo dục liên quan đến các nội dung chủ yếu của bệnh.

+ Mục tiêu kiểm soát glucose liên quan đến nhiều đặc điểm song tối ưu vẫn là HbA1c ≤7%.

+ Lựa chọn thuốc dùng ở BN chẩn đoán lần đầu khi điều trị là metformin nếu không có chống chỉ định (bằng chứng cấp độ **2B**). Bắt đầu dùng metformin kết hợp với thay đổi lối sống đồng thời (**2C**). Liều metformin tối đa 2000mg/ngày cần lưu ý sử dụng khi có bệnh tim mạch hoặc BTM.

+ Nếu có bệnh tim mạch hoặc nguy cơ cao bệnh tim mạch thì không dùng metformin mà dùng GLP-1, SGLT2 (**2B**).

+ Bệnh nhân không có bệnh tim mạch kèm HbA1c từ 9-10% thì sử dụng insulin hoặc GLP-1 (**2B**).

+ Nếu không có bệnh tim mạch và HbA1c < 9% có thể sử dụng SU, SGLT2, DPP4 hoặc pioglitazone (có thể phối hợp với insulin hoặc GLP-1).

+ Khi có BTM (ACR: 300-5000mg/ngày) thì nên dùng SGLT2 và khi MLCT > 30ml/phút.

+ SU có tác dụng hạ glucose ở mức cao song cần lưu ý sự xuất hiện cơn hạ đường huyết.

+ Với BN có triệu chứng (sút cân), tăng glucose máu nặng kèm ceton niệu thì insulin là chỉ định khi bắt đầu dùng thuốc (**2B**).

+ Nếu BN không chắc chắn là ĐTĐT1 hoặc ĐTĐT2 thì cũng cần bắt đầu bằng insulin.

+ Nếu BN kiểm soát đạt mục tiêu, có lối sống ổn định thì chỉ cần xét nghiệm HbA1c 2 lần/năm, các trường hợp còn lại có thể 3 tháng/lần.

+ Nếu HbA1c không đạt mức ≤7% hoặc cần thay đổi mức đạt HbA1c mục tiêu thì có thể phối hợp thêm thuốc khác ngay trong 2-3 tháng đầu sau khi bắt đầu bằng thay đổi lối sống kết hợp với metformin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with

- conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837.
2. **Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al.** 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577.
3. **Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al.** Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372:2197.
4. **ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al.** Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560.
5. **Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al.** Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545.
6. **Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al.** Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379:633.
7. **Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.** Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383.
8. **Saffari M, Ghanizadeh G, Koenig HG.** Health education via mobile text messaging for glycemic control in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2014; 8:275.
9. **Liang X, Wang Q, Yang X, et al.** Effect of mobile phone intervention for diabetes on glycaemic control: a meta-analysis. *Diabet Med* 2011; 28:455.
10. **Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM.** Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:917.
11. **American Diabetes Association.** 5. *Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019.* Diabetes Care 2019; 42:S46.
12. **Niskanen LK, Uusitupa MI, Sarlund H, et al.** Five-year follow-up study on plasma insulin levels in newly diagnosed NIDDM patients and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 1990; 13:41.
13. **Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al.** Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Med* 2004; 117:762.
14. **United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).** 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995; 310:83.
15. **Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al.** Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:1790.
16. **Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM.** Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007; 30:744.
17. **Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, et al.** Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:145.
18. **Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, et al.** Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30:1374.
19. **Surwit RS, van Tilburg MA, Zucker N, et al.** Stress management improves long-term glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:30.