

Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus

AUTHOR: Deborah J Wexler, MD, MSc
SECTION EDITOR: David M Nathan, MD
DEPUTY EDITOR: Katya Rubinow, MD
Contributor Disclosures

All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete.
Literature review current through: **Oct 2023**.
This topic last updated: **Sep 18, 2023**.

KHỞI TRỊ TĂNG ĐƯỜNG HUYẾT TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

GIỚI THIỆU

Việc điều trị các bệnh nhân mắc ĐTDĐ2 gồm trao đổi để bệnh nhân biết về căn bệnh, đánh giá các biến chứng vi mạch máu hiện có, cố gắng đạt được mức đường huyết gần bình thường nhất có thể, giảm thiểu tối đa các nguy cơ tim mạch sẽ xuất hiện sau này và cuối cùng là tránh sử dụng các thuốc mà có thể thúc đẩy rối loạn chuyển hóa của insulin hoặc lipid. Tất cả các mục tiêu vừa nêu cần được tinh chỉnh dựa trên từng yếu tố cá thể bệnh nhân như độ tuổi, thời gian sống còn, và các bệnh đồng mắc. Mặc dù các nghiên cứu về việc phẫu thuật dạ dày, liệu pháp insulin cường hóa, và can thiệp vào hành vi để nhằm đạt được việc giảm cân đã được ghi nhận là có thể chữa khỏi bệnh tiểu đường mà có thể kéo dài đến vài năm, nhưng phần lớn bệnh nhân sẽ cần điều trị liên tục để duy trì mức đường huyết mục tiêu. Điều trị sẽ nhắm đến việc tăng lượng insulin nội tại của cơ thể (bằng tiêm insulin ngoại sinh hay sử dụng các thuốc kích thích tiết insulin), cải thiện độ nhạy của insulin ở mô ngoại vi, trì hoãn việc hấp thu carbohydrate của đường tiêu hóa, tăng bài tiết glucose qua nước tiểu hoặc có thể kết hợp các biện pháp này lại cùng nhau. Với các bệnh nhân quá cân, béo phì hoặc có rối loạn phân bố mỡ, điều trị để nhắm đến được việc đạt cân nặng mục tiêu nên được đề ra kèm với việc điều trị đường huyết.

MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ

Đường huyết

Các bệnh nhân mới được chẩn đoán đái tháo đường nên tham dự các lớp trang bị kiến thức về tự chăm sóc và theo dõi bản thân.

Mức HbA1C mục tiêu nên được tinh chỉnh trên từng cá thể bệnh nhân, sao cho cân bằng giữa việc giảm nguy cơ biến chứng tim mạch trong tương lai đồng thời cũng phải giảm nguy cơ hạ đường huyết hoặc các tác dụng phụ khi điều trị. Lý tưởng nhất là **HbA1c \leq 7% (53.0 mmol/mol)** trên hầu hết các bệnh nhân, và mức HbA1c này có thể đặt cao hơn khi bệnh nhân là người cao tuổi và trên các bệnh nhân có nhiều bệnh đồng mắc hoặc những bệnh nhân mà có thời gian sống còn ngắn mà nếu điều trị quá cực đoan cũng sẽ không mang lại lợi ích gì lớn nữa.

Mỗi bước hạ 1% trong HbA1c sẽ làm cải thiện outcome tim mạch nhưng không cho thấy ngưỡng cắt. Tuy nhiên, với ngưỡng dưới 7%, nguy cơ tuyệt đối của các biến cố tim mạch giảm rõ rệt. Nhiều nghiên cứu thực nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã chứng minh liệu pháp điều trị hạ đường huyết tích cực là có hiệu quả trong cải thiện biến chứng mạch máu lớn nhưng, một số nghiên cứu lại không thấy lợi ích của chiến lược điều trị này, một vài nghiên cứu còn chứng minh nó gây hại.

Kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim mạch

Bên cạnh việc kiểm soát đường huyết, việc giảm mạnh các yếu tố nguy cơ tim mạch (bằng việc bỏ thuốc lá, kiểm soát huyết áp, giảm mỡ máu với statin, tập thể dục, giảm cân và sử dụng aspirin trên các bệnh nhân có bệnh lý tim mạch xơ vữa đã được chẩn đoán) nên là ưu tiên hàng đầu trên các bệnh nhân có ĐTDĐ2.

THAM VẤN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Liệu pháp điều trị dinh dưỡng y khoa

Là một chiến lược xây dựng một chế độ dinh dưỡng trên từng bệnh nhân đái tháo đường dựa trên nền tảng bệnh họ đang mắc, lối sống và các yếu tố cá nhân khác. Mục tiêu cuối cùng của phương pháp điều trị này trên tất cả các bệnh nhân là nhắm đến việc giảm cân.

Kiểm soát cân nặng

Đây là mục tiêu chính bên cạnh mục tiêu đường huyết. Bệnh nhân nên được tham vấn để giảm cân và duy trì cân nặng mục tiêu. Việc giảm cân sẽ có tác dụng cải thiện đường huyết bằng cơ chế làm giảm bớt tình trạng đề kháng insulin và tình trạng suy chức năng tế bào beta tụy, hai cơ chế rối loạn chính trên bệnh nhân ĐTĐ2. Với các bệnh nhân mà không thể đạt được mục tiêu giảm cân, thì mục tiêu giữ cho được mức cân nặng hiện tại là mục tiêu thay thế.

Có nhiều cách để giảm cân: thay đổi lối sống, sử dụng thuốc, phẫu thuật dạ dày. Chúng tôi nhấn mạnh, đầu tiên là phải áp dụng thay đổi lối sống, các cách khác chỉ nên dùng khi việc thay đổi lối sống không đạt được mục tiêu giảm cân.

Tiết chế ăn uống

Bị đái tháo đường thường sẽ là một động lực mạnh mẽ cho việc thay đổi lại lối sống. Việc cải thiện đường huyết đã được chứng minh là có liên quan đến việc giảm cân nặng và cả hạn chế lượng calo nạp vào cơ thể. Hạn chế tuyệt đối các trái cây tự nhiên có vị ngọt hoặc các thực phẩm có đường.

Trong nghiên cứu DIRECT, với các bệnh nhân mắc đái tháo đường (thời gian mắc < 6 năm) và không phải điều trị bằng insulin lúc mới vào nghiên cứu. Chiến lược hạn chế calo tối đa với sự giám sát chặt chẽ của nhân viên y tế đã mang lại kết quả giảm ít nhất 15kg trong 24% bệnh nhân, và giảm/loại bỏ (remission) ĐTĐ ở 46% bệnh nhân so với 4% bệnh nhân ở nhóm chứng.

Điều trị bằng thuốc

Điều trị thuốc với mục tiêu giảm cân trên bệnh nhân đái tháo đường cũng cho thấy hiệu quả.

Metformin thường được khởi đầu điều trị đái tháo đường, nó cũng mang lại hiệu quả giảm cân nhẹ. Khi mục tiêu giảm cân được xem xét lúc ban đầu điều trị thì chúng tôi sẽ chọn các thuốc mà vừa giảm đường mà cũng có thể giảm cân. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor và dual GLP-1 và glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) agonist là các thuốc cho hiệu quả kép như vậy. Chúng có thể kết hợp với Metformin trong điều trị.

Tập luyện thể thao

Việc tập luyện thể thao đều đặn được chứng minh mang lại lợi ích cho bệnh nhân đái tháo đường và thú vị là nó độc lập với giảm cân. Tập luyện sẽ giúp tăng đáp ứng insulin cơ thể.

KHỞI TRỊ THUỐC BAN ĐẦU

Khi nào thì bắt đầu điều trị

Việc bắt đầu điều trị ĐTĐ sớm vào thời điểm khi A1C không tăng đáng kể, có liên quan đến cải thiện việc kiểm soát đường huyết theo thời gian và giảm các biến chứng lâu dài. Điều trị bằng thuốc nên được bắt đầu cùng với việc tư vấn thay đổi lối sống, tập trung vào chế độ ăn uống nhằm giúp giảm tình trạng tăng đường huyết. Giảm cân và duy trì giảm cân là nền tảng cho tất cả các biện pháp điều trị ĐTĐ2.

- Đối với hầu hết bệnh nhân có A1C bằng hoặc cao hơn mức mục tiêu (tức là > 7,5 đến 8%), nên bắt đầu điều trị bằng thuốc tại thời điểm chẩn đoán ĐTĐ2 (có điều chỉnh lối sống kèm theo). Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân có những yếu tố góp phần rõ ràng gây ra việc tăng đường huyết và các yếu tố này có thể điều chỉnh được cũng như những người có động lực thay đổi (ví dụ, cam kết không tiêu thụ đồ uống có đường), thì nên để họ điều chỉnh lối sống khoảng 3 tháng trước khi quyết định dùng thuốc.
- Đối với những bệnh nhân có động lực thay đổi lối sống cao và A1C gần mục tiêu (tức là <7,5%), thì thử điều chỉnh lối sống trong vòng 3 đến 6 tháng trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc là hợp lý.

Chọn lựa điều trị ban đầu

Khi lựa chọn liệu pháp điều trị ban đầu, chúng tôi xem xét tình trạng hiện tại của từng cá thể bệnh nhân (ví dụ: có hoặc không có triệu chứng tăng đường huyết, bệnh đồng mắc, mức A1C cơ bản), mục tiêu điều trị, hiệu quả hạ đường huyết của từng loại thuốc và đặc điểm tác dụng phụ cũng như khả năng dung nạp của chúng, và cuối cùng không thể bỏ qua đó là chi phí [47]. Chúng tôi thích bắt đầu dùng một thuốc duy nhất (điển hình là metformin) và sau đó bổ sung thêm các thuốc hạ đường huyết khác nếu cần, hơn là kết hợp thuốc ngay từ đầu.

Bệnh nhân không có triệu chứng, không tình trạng dị hóa

Phần lớn bệnh nhân mắc ĐTĐ2 mới được chẩn đoán sẽ không có triệu chứng, không có triệu chứng dị hóa (ví dụ, không có đa niệu, khát nhiều hoặc giảm cân không chủ ý). Việc tăng đường huyết có thể được ghi nhận thông qua khám xét nghiệm thường quy hoặc được phát hiện bằng các test sàng lọc.

Metformin

Trong trường hợp không có chống chỉ định cụ thể, chúng tôi đề xuất sử dụng metformin là thuốc điều trị ban đầu cho bệnh nhân ĐTĐ2 mới được chẩn đoán và không có triệu chứng. Chúng tôi bắt đầu với 500mg mỗi ngày một lần vào bữa tối và nếu dung nạp được, tăng liều thêm 500mg vào bữa sáng. Có thể tăng liều từ từ (một viên mỗi một đến hai tuần) tùy theo khả năng dung nạp để đạt tổng liều 2000mg mỗi ngày.

Metformin là thuốc ban đầu được ưu tiên vì hiệu quả trên đường huyết, thúc đẩy giảm cân ở mức độ vừa phải, tỷ lệ tác dụng phụ gây hạ đường huyết rất thấp, khả năng dung nạp tốt và chi phí hợp lý [47]. Metformin không có tác dụng phụ trên tim mạch mà ngược lại nó còn làm giảm các biến cố tim mạch.

Metformin rẻ hơn nhiều và có nhiều hiểu biết về nó trong phương diện thực hành lâm sàng hơn so với các thuốc như GLP-1 và SGLT-2.

Mặc dù một số hướng dẫn và các chuyên gia tán thành việc đơn trị ban đầu bằng các thuốc này hoặc kết hợp với metformin. Chúng tôi ưu tiên khởi trị dùng một thuốc duy nhất (điển hình là metformin) và sau đó thêm tuần tự các thuốc khác bổ sung nếu cần, hơn là bắt đầu bằng liệu pháp phối hợp thuốc. Trong các thử nghiệm lâm sàng chứng minh tác dụng bảo vệ của GLP-1 và SGLT2, những thuốc này đã được thêm vào liệu pháp metformin nên ở hầu hết những người tham gia. Hơn nữa, lợi ích trên tim và thận của GLP-1 và SGLT2 chưa được chứng minh ở những bệnh nhân chưa từng dùng thuốc mà không mắc các bệnh tim mạch (hoặc có nguy cơ tim mạch thấp) hoặc không tăng albumin niệu nghiêm trọng. Mặc dù mỗi loại thuốc trị tiểu đường đều có các tác dụng phụ nhất định, nhưng metformin ít gây tăng cân hơn và ít cơn hạ đường huyết hơn so với sulfonylurea và ít gây phù nề, suy tim (HF) và tăng cân hơn so với thiazolidinediones.

Mặc dù hầu như tất cả các khuyến cáo về khởi trị thuốc ban đầu (bên ngoài Trung Quốc, đất nước mà thuốc ức chế alpha-glucosidase được khuyến cáo là đơn trị liệu thay thế đầu tiên [53]) đều tán thành việc sử dụng metformin, trên thực tế, có rất ít dữ liệu có liên quan về hiệu quả so sánh trực tiếp.

Chống chỉ định của Metformin

Đối với những bệnh nhân không dung nạp metformin qua đường tiêu hóa, khả năng dung nạp kém, nên dặn dò bệnh nhân dùng thuốc cùng với thức ăn hoặc chuyển sang dạng bào chế phóng thích kéo dài có thể cải thiện khả năng dung nạp.

Đối với những bệnh nhân vẫn không thể dung nạp metformin hoặc có chống chỉ định với nó, chúng tôi chọn một loại thuốc hạ đường huyết khác thay thế dựa trên các bệnh đồng mắc mà bệnh nhân đang có và đặc biệt là bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch (ASCVD) hoặc bệnh thận mạn tính do albumin niệu.

Bệnh lý tim mạch - thận đã được chẩn đoán

Bệnh nhân có bệnh lý về tim mạch và/hoặc thận đi kèm (nhìn chung là sẽ gặp một số ít

bệnh nhân ĐTĐ-2 mới khởi phát) nên được điều trị bằng các thuốc có bằng chứng về lợi ích cho tim hoặc thận. Khi so sánh với giả dược, GLP-1 như liraglutide, semaglutide và dulaglutide đã chứng minh kết quả bảo vệ tim mạch và thận do xơ vữa động mạch gây ra. Thuốc ức chế SGLT2 như empagliflozin, canagliflozin và dapagliflozin cũng đã được chứng minh là có lợi, đặc biệt giảm nguy cơ nhập viện do HF, nguy cơ tiến triển bệnh thận và tử vong. Phần lớn bệnh nhân trong các thử nghiệm về tim mạch và thận đã mắc bệnh tim mạch hoặc bệnh thận do tiểu đường (DKD) với lượng albumin niệu tăng nghiêm trọng (> 300 mg/gm creatinine). Bệnh nhân có nguy cơ bệnh tim mạch cao nhưng không có biến cố tim mạch gì xảy ra trước đó có thể được hưởng lợi từ việc dùng thuốc, nhưng dữ liệu nghiên cứu hỗ trợ cho kết luận này còn ít. Tương tự, những bệnh nhân không tăng albumin niệu nặng cũng có một số lợi ích, nhưng lợi ích tuyệt đối sẽ lớn hơn và rõ ràng hơn trên những bệnh nhân tăng albumin niệu mức độ nặng.

Để quyết định chọn thuốc cho bệnh nhân, chúng tôi cân nhắc toàn thể bức tranh lâm sàng, tập trung vào xem xét các tác dụng có lợi và bất lợi trong bối cảnh mức đường huyết bệnh nhân đang có cũng như các bệnh đi kèm và sở thích của bệnh nhân. Thí dụ:

- **Bệnh nhân có sẵn ASCVD** – Đối với những bệnh nhân bị ASCVD chiếm ưu thế, đặc biệt là trong bối cảnh HbA1C tăng cao hoặc bệnh nhân này cần phải giảm cân là yếu tố điều trị chính, chúng tôi thường sử dụng liraglutide, semaglutide tiêm dưới da hoặc dulaglutide. Thuốc ức chế SGLT2 đã được chứng minh có lợi cho tim mạch (empagliflozin hoặc canagliflozin) cũng là lựa chọn thay thế tốt, đặc biệt khi có suy tim. Do chi phí của các nhóm thuốc này là khá cao, phạm vi bao phủ của danh mục thuốc thường quyết định việc lựa chọn loại thuốc đầu tiên trong nhóm.
- **Bệnh nhân có HF và/hoặc DKD** – Đối với những bệnh nhân bị HF hoặc DKD

(albumin niệu [bài tiết albumin trong nước tiểu >200 mg/ngày] và mức lọc cầu thận ước tính [eGFR] <60 nhưng ≥ 20 mL/phút/1,73 m²) chiếm ưu thế, chúng tôi sẽ sử dụng thuốc ức chế SGLT2 liều thấp (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin). Trong bối cảnh eGFR giảm, lý do chính để sử dụng thuốc ức chế SGLT2 là để giảm sự tiến triển của bệnh DKD. Nếu để điều trị đái tháo đường, thuốc ức chế SGLT2 sẽ không được khuyến cáo khởi đầu nếu eGFR <30 đến 45 mL/phút/1,73 m², vì theo như nghiên cứu tác dụng của chúng giảm dần khi eGFR càng giảm, với một số khác biệt ở mỗi loại thuốc tùy thuộc vào nhà sản xuất. Tuy nhiên, lợi ích về thận và tim đã được chứng minh ở những bệnh nhân có eGFR dưới ngưỡng này.

SGLT2 thường có hiệu quả thấp trong việc giảm HbA1C và thậm chí hiệu quả giảm đường huyết còn thấp hơn khi eGFR <45 mL/phút/1,73 m². Một thuốc thay thế (hoặc bổ sung) có thể cần thiết để đạt được mục tiêu đường huyết. Nhóm thuốc GLP-1 là lựa chọn thay thế ở bệnh nhân DKD vì tác dụng giảm đường huyết của chúng không liên quan gì đến eGFR. Ngoài ra, GLP-1 đã được chứng minh là làm chậm tốc độ suy giảm eGFR và ngăn ngừa tình trạng albumin niệu trở nên trầm trọng hơn.

Lưu ý, nên tránh sử dụng thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân thường xuyên bị nhiễm trùng đường tiết niệu do vi khuẩn hoặc nhiễm nấm men sinh dục, mật độ xương thấp và những bệnh nhân có nguy cơ té ngã và gãy xương cao, loét bàn chân và có các yếu tố nguy cơ dẫn đến nhiễm toan đái tháo đường (ví dụ như suy chức năng tụy, dùng thuốc nhiều hoặc lạm dụng rượu) do sẽ làm tăng nguy cơ khi sử dụng. Nên tạm ngưng sử dụng thuốc ức chế SGLT2 từ 3 đến 4 ngày trước khi thực hiện các thủ thuật bao gồm chuẩn bị nội soi đại tràng và uống ít lại để ngăn ngừa nhiễm toan đái tháo đường.

Trong bối cảnh bệnh nhân đã mắc bệnh thận mạn giai đoạn 4 chưa cần lọc máu (ví dụ eGFR <30 mL/phút/1,73 m²), chúng tôi ưu tiên sử dụng sulfonylurea liều thấp tác dụng ngắn (ví dụ glipizide), Repaglinide, linagliptin hoặc sử dụng thận trọng GLP-1 hoặc insulin. Repaglinide tác động lên thụ thể của sulfonylurea để tăng tiết insulin nhưng tác dụng ngắn hơn nhiều so với sulfonylurea và được chuyển hóa chủ yếu ở gan, với ít hơn 10% bài tiết qua thận. Dữ liệu hạn chế cho thấy thuốc ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) có hiệu quả và tương đối an toàn ở bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính. Đặc biệt, linagliptin là thuốc ức chế DPP-4 duy nhất không cần điều chỉnh liều trong trường hợp suy thận. Thuốc GLP-1 cũng có thể được sử dụng an toàn trong bệnh thận mãn tính giai đoạn 4, nhưng cần hướng dẫn bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng mất nước do buồn nôn hoặc cảm giác no để giảm nguy cơ tổn thương thận cấp tính. Insulin cũng có thể được sử dụng với tỷ lệ lớn hơn trong tổng liều hàng ngày được dùng trong ngày do nguy cơ hạ đường huyết, đặc biệt là qua đêm, ở bệnh nhân mãn tính và bệnh thận giai đoạn cuối (ESKD)

Không có bệnh nền tim mạch hoặc thận

Đối với những bệnh nhân không mắc bệnh tim mạch hoặc bệnh thận và không thể dùng metformin, có nhiều lựa chọn điều trị ban đầu khác. Chúng tôi khuyến cáo nên chọn một loại thuốc thay thế dựa trên hiệu quả, bệnh lý đi kèm của bệnh nhân, cũng như sở thích và chi phí. Thí dụ:

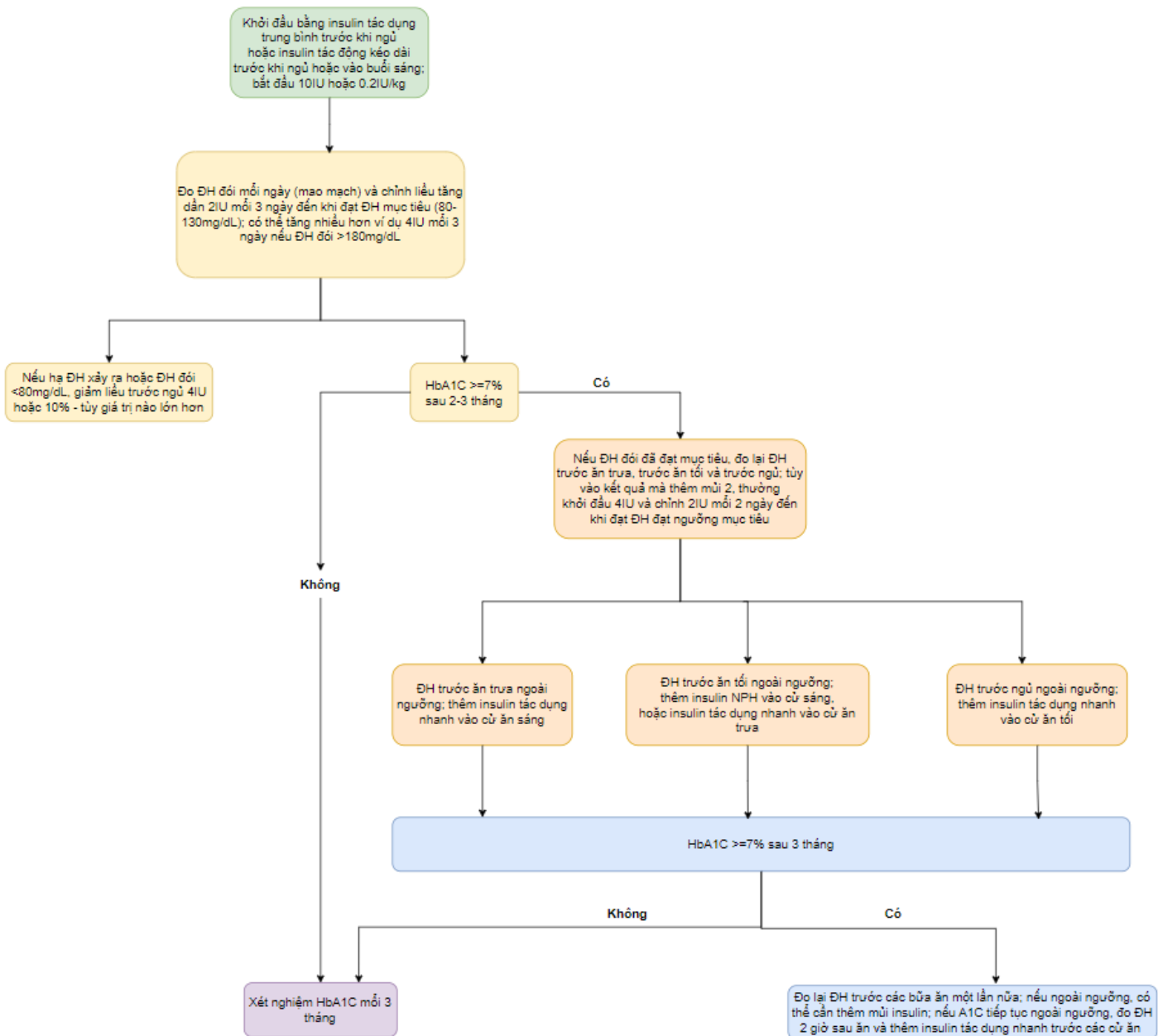
- **A1C >9% (>74.9 mmol/mol):** Đối với những bệnh nhân có mức A1C tương đối xa mục tiêu (ví dụ: 9 đến 10% [$>74,9$ đến $85,8$ mmol/mol]), chúng tôi đề nghị dùng insulin hoặc GLP-1 là thuốc khởi trị ban đầu. Mặc dù trước đây insulin chỉ được sử dụng cho bệnh ĐTĐ-2 khi việc kiểm soát đường huyết không đạt được mặc

dù đã dùng thuốc uống và can thiệp lối sống, nhưng ngày càng có nhiều dữ liệu ủng hộ việc sử dụng insulin sớm hơn và tích cực hơn ở bệnh nhân ĐTĐ-2.

Thông qua việc bình thường hóa đường huyết bằng liệu pháp insulin tích cực, cả sự tiết insulin nội sinh và độ nhạy insulin đều sẽ được cải thiện; điều này cũng dẫn đến việc kiểm soát đường huyết tốt hơn, sau đó có thể được duy trì bằng chế độ ăn kiêng, tập thể dục và thuốc hạ đường huyết đường uống trong nhiều tháng sau đó. Tuy nhiên cần lưu ý rằng, insulin có thể gây tăng cân và hạ đường huyết.

Nếu ĐTĐ-1 đã được loại trừ, GLP-1 là lựa chọn thay thế hợp lý cho insulin. Số lần tiêm và lợi ích trên bệnh tim mạch là những khác biệt chính giữa các thuốc GLP-1 hiện có. Chi phí và bảo hiểm có thể hạn chế khả năng tiếp cận và tuân thủ loại thuốc này.

Lưu đồ khởi trị insulin ban đầu trên bệnh nhân ĐTĐ-2



- **A1C ≤9%** - Đối với những bệnh nhân có mức HbA1C ≤9%, các lựa chọn (ngoài insulin hoặc chất chủ vận thụ thể GLP-1) bao gồm sulfonyleurea, thuốc ức chế SGLT2, thuốc ức chế DPP-4, Repaglinide hoặc pioglitazone.
 - **Cần kiểm soát cân nặng** - Nếu ưu tiên kiểm soát cân nặng thì GLP-1 hoặc thuốc ức chế SGLT2 có thể được ưu tiên hơn.
 - **Chi phí thuốc** - Nếu chi phí là mối quan tâm chính, thì sulfonyleurea tác dụng ngắn hoặc trung bình, như glipizide hoặc

glimiperide, vẫn là một lựa chọn thay thế hợp lý. Việc lựa chọn sulfonyleurea nên cân bằng hiệu quả hạ đường huyết, tính sẵn có phổ biến và chi phí thấp với nguy cơ hạ đường huyết và tăng cân. Pioglitazone, một loại thuốc gốc và một loại thuốc uống có chi phí tương đối thấp khác, cũng có thể được xem xét ở những bệnh nhân có chống chỉ định cụ thể với metformin và sulfonyleurea. Tuy nhiên, nguy cơ tăng cân, suy tim, gãy xương và tăng nguy cơ ung

thư bàng quang làm tăng mối lo ngại rằng rủi ro tổng thể và chi phí của pioglitazone có thể bằng hoặc vượt quá lợi ích của nó. Đối với những bệnh nhân có chỉ định bắt đầu dùng sulfonyleurea, chúng tôi khuyến cáo nên bắt đầu can thiệp lối sống trước, tại thời điểm chẩn đoán, vì tình trạng tăng cân thường đi kèm với việc dùng sulfonyleurea có lẽ sẽ ít hơn nếu thực hiện các nỗ lực về lối sống. Tuy nhiên, nếu can thiệp lối sống không làm giảm đáng kể các triệu chứng tăng đường huyết hoặc giá trị glucose sau một hoặc hai tuần thì nên bổ sung thêm sulfonyleurea. Tác dụng phụ của thuốc có thể được giảm thiểu bằng cách hướng dẫn bệnh nhân tự theo dõi và chăm sóc, tập trung vào thay đổi trong chế độ ăn uống, và tránh các hoạt động làm tăng nguy cơ hạ đường huyết.

- **Nguy cơ hạ đường huyết** - Nếu việc tránh hạ đường huyết là ưu tiên hàng đầu (tức là do công việc của bệnh nhân có yếu tố nguy hiểm), thì GLP-1, thuốc ức chế SGLT2, thuốc ức chế DPP-4 hoặc pioglitazone là những lựa chọn ưu tiên vì chúng ít có nguy cơ gây hạ đường huyết.

Bệnh nhân có triệu chứng hoặc tăng đường huyết mức độ nặng

Tần suất bệnh tiểu đường có triệu chứng hoặc bệnh nặng đã giảm đi do những nỗ lực cải thiện việc chẩn đoán ĐTD sớm hơn thông qua sàng lọc. Insulin, thay vì thuốc hạ đường huyết đường uống, thường được chỉ định để điều trị ban đầu tình trạng tăng đường huyết có triệu chứng hoặc nặng (đường huyết lúc đói >250 mg/dL [13,9 mmol/L], đường huyết ngẫu nhiên luôn >300 mg/dL [16,7 mmol/L], A1C >10 [85,8 mmol/mol]), tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của rối loạn chuyển hóa cơ bản. Nếu

bệnh nhân đã uống một lượng đáng kể đồ uống có đường, việc giảm lượng carbohydrate nạp vào và bù nước sẽ giúp giảm lượng glucose trong vòng vài ngày.

- **Có kèm Keto niệu và/hoặc có triệu chứng sụt cân** - Đối với những bệnh nhân có triệu chứng (ví dụ tụt cân) hoặc tăng đường huyết nặng kèm keton niệu, insulin được chỉ định để điều trị ban đầu. Insulin cũng nên được bắt đầu sử dụng bất cứ khi nào nghi ngờ có khả năng mắc bệnh tiểu đường tuýp 1 chưa được chẩn đoán, nên nghi ngờ ở những người gầy hoặc có các triệu chứng dị hóa rõ rệt, đặc biệt khi có tiền sử cá nhân hoặc gia đình mắc bệnh tự miễn khác và/hoặc không có tiền sử gia đình mắc bệnh tiểu đường loại 2.
- **Không kèm Keto niệu và không có sụt cân** - Đối với những bệnh nhân bị tăng đường huyết nặng (glucose huyết tương lúc đói >250 mg/dL [13,9 mmol/L], glucose ngẫu nhiên luôn >300 mg/dL [16,7 mmol/L], A1C >9% [74,9 mmol/mol]) nhưng không có keton niệu hoặc không tụt cân, ở những người không có khả năng mắc bệnh tiểu đường tuýp 1, có thể sử dụng insulin hoặc thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 (có hoặc không có metformin, tùy thuộc vào chống chỉ định hoặc không dung nạp). Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân không thích tiêm, điều trị ban đầu bằng sulfonyleurea liều cao là một lựa chọn thay thế. Sulfonyleurea liều cao có hiệu quả trong việc giảm nhanh triệu chứng ở bệnh nhân tăng đường huyết nặng. Đơn trị liệu bằng metformin không hữu ích trong việc cải thiện các triệu chứng trong trường hợp này vì nó cần sử dụng liều ban đầu thấp và tăng dần trong vài tuần. Tuy nhiên, metformin có thể được bắt đầu dùng cùng lúc với sulfonyleurea, tăng liều từ từ. Khi chế độ ăn đã được điều chỉnh phù hợp và tăng liều metformin, có thể giảm liều sulfonyleurea

và xa hơn có thể tiến tới ngừng sử dụng.

- **Liều lượng**

- Liệu pháp insulin ban đầu trên ĐTĐ-2 nhằm mục đích ức chế quá trình tạo glucose ở gan bằng cách tăng insulin cơ bản để đạt được mức đường huyết lúc đói vào buổi sáng. Bệnh nhân mắc ĐTĐ-2 cần liều insulin tương đối cao so với liều cần thiết cho ĐTĐ-1.
- Thuốc đồng vận GLP-1 được bắt đầu ở liều thấp nhất ở mỗi chế phẩm và tăng dần sau vài ngày đến vài tuần nếu dung nạp.
- Liều sulfonylurea để điều trị tăng đường huyết nặng hoặc có triệu chứng cao hơn liều điều trị ban đầu đối so với tăng đường huyết nhẹ đến trung bình. Chúng tôi thường sử dụng glimepiride 4 hoặc 8 mg một lần mỗi ngày. Một lựa chọn thay thế là glipizide phóng thích tức thời 10 mg hai lần mỗi ngày (hoặc, nếu có, gliclazide phóng thích tức thời 80 mg mỗi ngày). Chúng tôi hẹn khám lại bệnh nhân vài ngày một lần sau khi bắt đầu điều trị để điều chỉnh liều (tăng liều nếu tăng đường huyết không cải thiện hoặc giảm liều nếu biến chứng hạ đường huyết xảy ra).

Hiệu quả trên đường huyết

Việc sử dụng metformin là thuốc điều trị ban đầu được hỗ trợ bởi các phân tích tổng hợp các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu quan sát đánh giá tác động của thuốc dạng uống hoặc tiêm dưới dạng đơn trị tác động lên các kết quả trung gian (A1C, trọng lượng cơ thể, lipid máu) và cũng như các tác dụng phụ. Trong một phân tích tổng hợp gồm 134 thử nghiệm đánh giá đơn trị ở bệnh nhân chưa từng dùng thuốc, tất cả các phương pháp điều trị đều sẽ làm giảm A1C so với giả

được (mức giảm A1C dao động từ -0,6 đến -1,48 %). Hầu hết các loại thuốc dùng đơn trị đều có hiệu quả tương tự nhau trong việc giảm giá trị A1C (khoảng 1%). Trong phân tích này và các phân tích tổng hợp khác, metformin làm giảm mức A1C nhiều hơn so với đơn trị bằng thuốc ức chế DPP-4.

Có vài nghiên cứu thử nghiệm kiểu đối đầu so sánh trực tiếp, hiệu quả của các loại thuốc uống hiện có. Trong một thử nghiệm như vậy, Thử nghiệm ADOPT, 4360 bệnh nhân được chẩn đoán mới mắc ĐTĐ-2 thời gian gần được chỉ định ngẫu nhiên vào đơn trị liệu bằng thiazolidinedione rosiglitazone, metformin hoặc glyburide. Tại cuộc đánh giá kéo dài 4 năm, 40% đối tượng trong nhóm rosiglitazone có giá trị A1C dưới 7%, so với 36% ở nhóm metformin và 26% ở nhóm glyburide. Glyburide giúp cải thiện đường huyết nhanh hơn trong sáu tháng đầu nhưng gây tăng cân nhẹ và tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn, còn metformin gây ra nhiều tác dụng phụ trên đường tiêu hóa hơn. Rosiglitazone gây tăng cân nhiều hơn, phù ngoại biên và tăng LDL. Tỷ lệ gãy xương cũng tăng bất ngờ ở phụ nữ dùng rosiglitazone. Nghiên cứu bị hạn chế bởi tỷ lệ rút lui cao của những người tham gia nghiên cứu. Mặc dù rosiglitazone có thời gian tác dụng cao hơn khi dùng đơn trị liệu so với glyburide, nhưng lợi ích của nó so với metformin là khá nhỏ và có ý nghĩa lâm sàng không chắc chắn.

THEO DÕI

Chúng tôi xét nghiệm A1C ít nhất hai lần mỗi năm ở những bệnh nhân đạt được mục tiêu về đường huyết và thường xuyên hơn (hàng quý) ở những bệnh nhân đã thay đổi chiến lược điều trị hoặc những người không đạt được mục tiêu điều trị. Theo dõi đường huyết là không cần thiết đối với hầu hết bệnh nhân mắc ĐTĐ-2 đang áp dụng chế độ ăn kiêng hoặc thuốc uống ổn định và những người không bị hạ đường huyết. Theo dõi đường huyết có thể hữu ích cho một số bệnh nhân mắc ĐTĐ - 2, họ sẽ sử dụng kết quả xét nghiệm này để điều chỉnh chế độ ăn uống, tập luyện hoặc chỉnh liều insulin một cách thường xuyên hơn.

