

Tiền đại tháo đường

PGS, TS Nguyễn Thy Khuê

Ca lâm sàng

Ông H, 55 tuổi, đi khám tổng quát vì vợ mới bị phát hiện ĐTĐ

Ông H là chủ tiệm tạp hóa, chưa bao giờ khám tổng quát, không có bệnh nghiêm trọng.

Thói quen: không hút thuốc, không uống rượu, không tập thể thao.

Gia đình: chưa ai phát hiện ĐTĐ, THA.

Kết quả khám:

HA: 159/90 mmHg, mạch 70/1'

BMI: 27 kg/m² (Cao 1,6m, Nặng 70Kg; Vòng eo 95 cm)

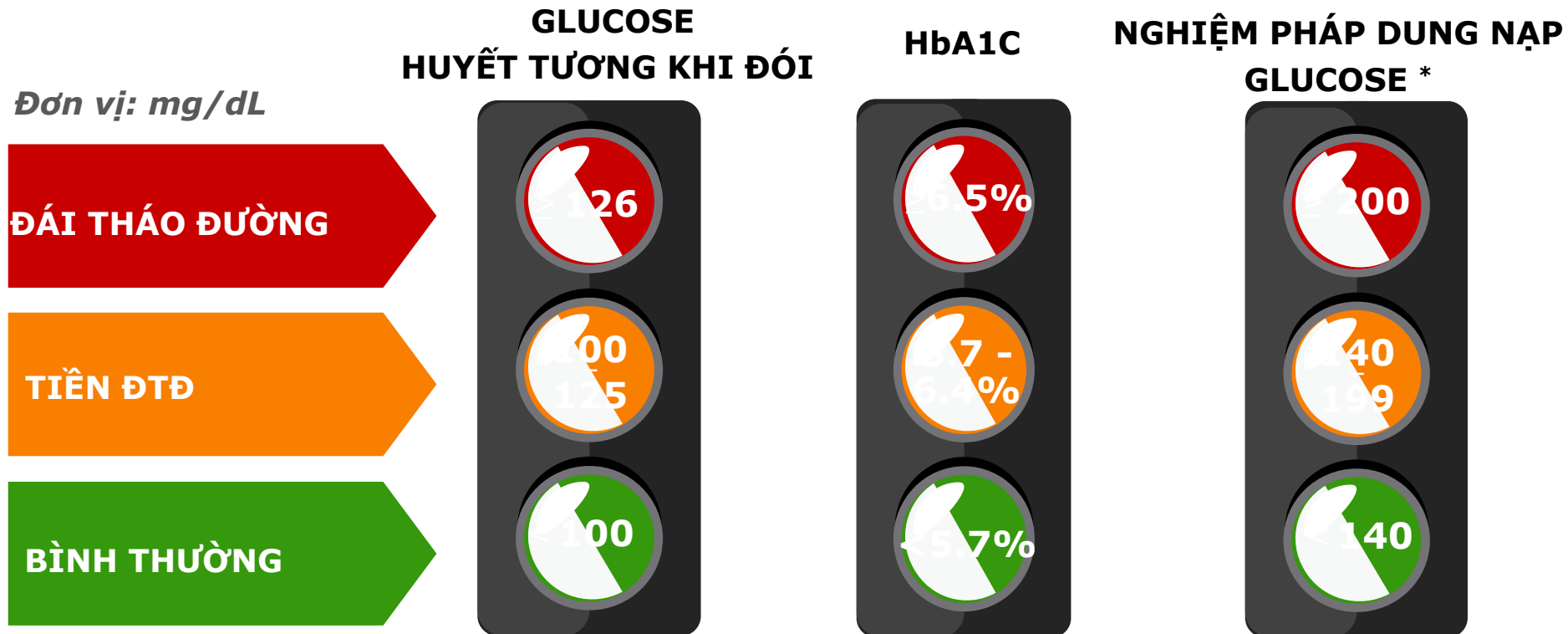
FBG: 6.6 mmol/L (120 mg/dL); HbA_{1c}: không làm

Lipid profile: total cholesterol: 6.4 mmol/L; LDL-C: 2.6mmol/L; HDL-C: 1.0 mmol/L; triglycerides: 6.9 mmol/L

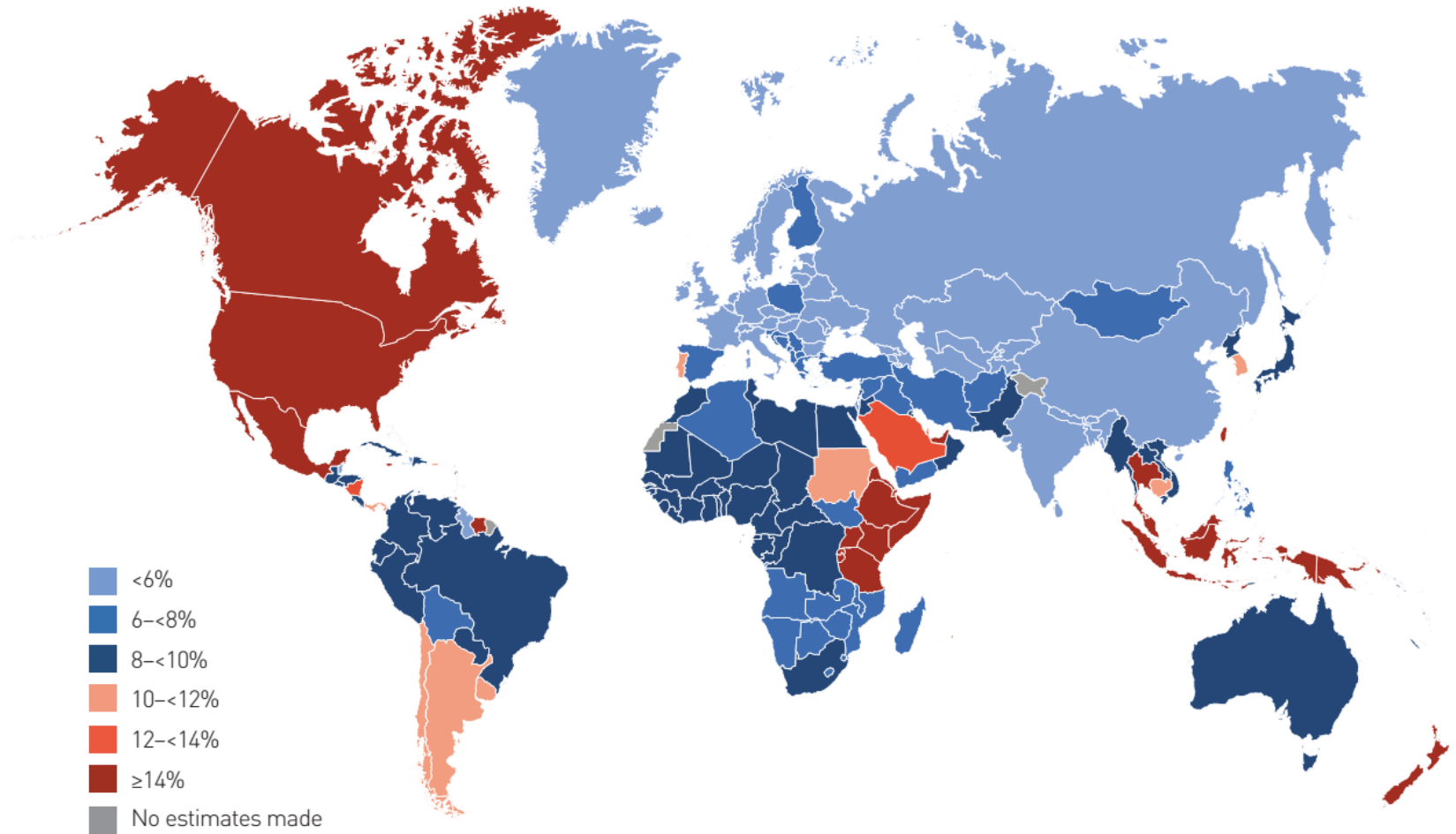
CTM: bình thường; PTNT: bình thường; micro-albuminuria: không làm

Định nghĩa Tiền Đái Tháo Đường

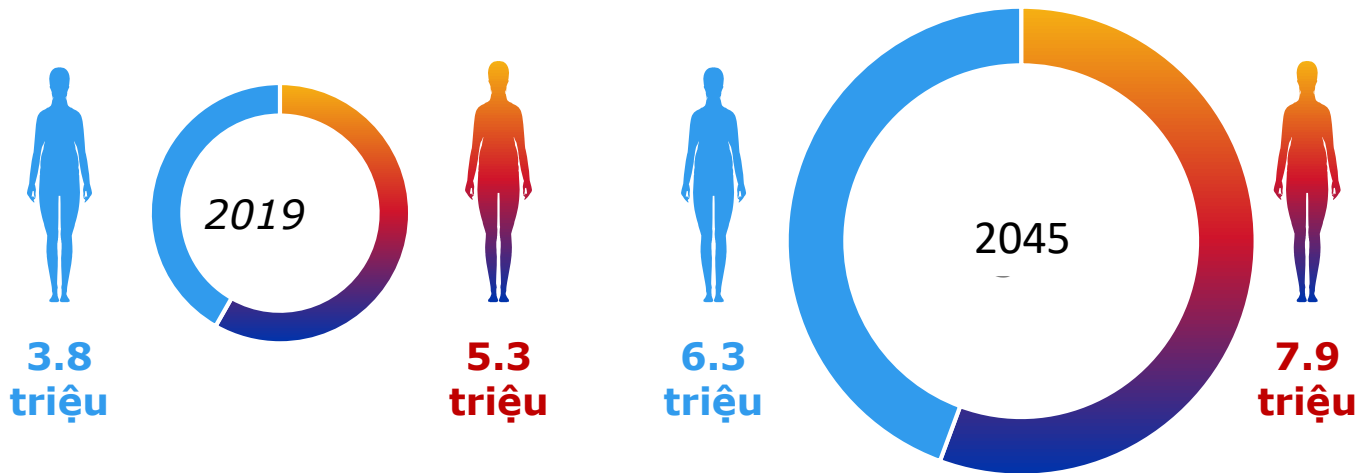
- ❖ Tiền ĐTĐ: trạng thái trung gian giữa glucose huyết bình thường và ĐTĐ típ 2
- ❖ Tiền ĐTĐ: bao gồm rối loạn đường huyết đói và/hoặc rối loạn dung nạp glucose
- ❖ Tiền ĐTĐ: gia tăng nguy cơ bị ĐTĐ típ 2 trong tương lai



2019 Tỷ lệ lưu hành trên RLDN glucose thể giới ở người trưởng thành , chính theo tuổi (20–79 years)



Ước lượng tỉ lệ Tiền đái tháo đường tại Việt Nam



Số lượng bệnh nhân tiền ĐTD sẽ tăng lên 47% đến 2045



Tiền ĐTD



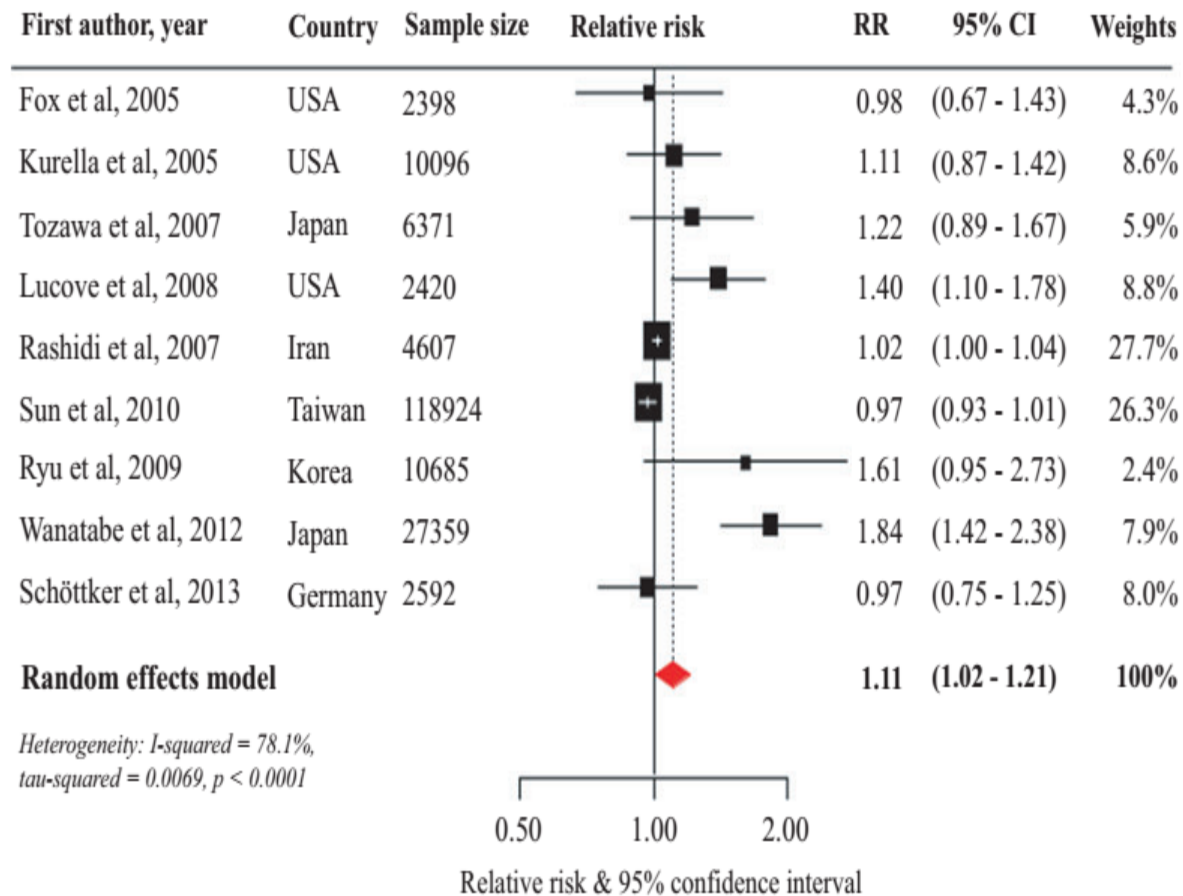
ĐTD

Vì sao Cần quan tâm đến tiền ĐTĐ ?

- Tiền ĐTĐ liên quan với tăng nguy cơ bệnh lý mạch máu lớn, mạch máu nhỏ, thậm chí tử vong
- Rối loạn glucose huyết trong Tiền ĐTĐ có thể thay đổi khi can thiệp bằng thay đổi lối sống hoặc dùng thuốc

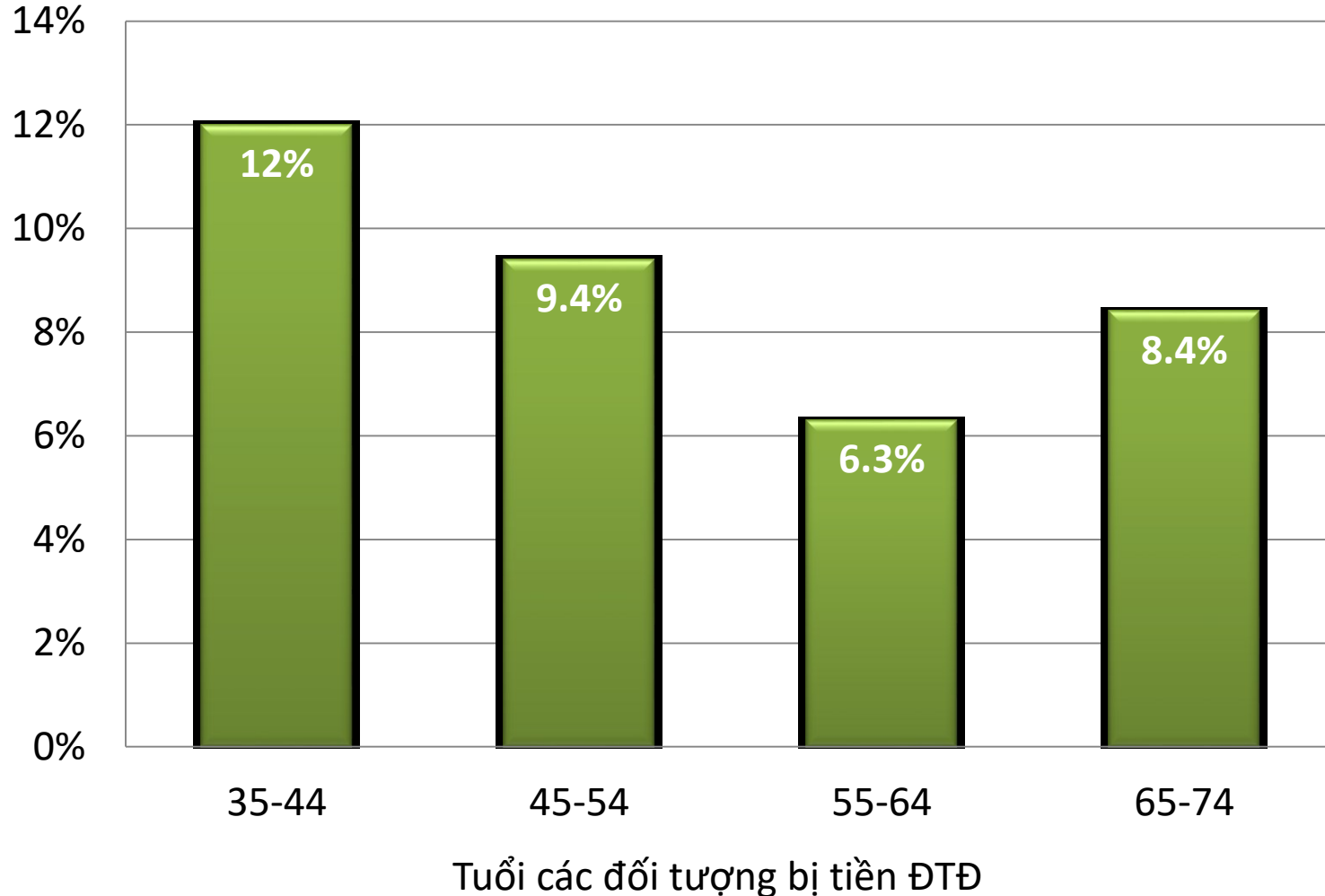
Tiền ĐTĐ và bệnh thận mạn: Meta-analysis

9 Cohorts gồm 185,452 đối tượng, chủ yếu thuộc người Châu Á và da trắng :
Theo dõi 835,146 người - năm



Tỉ lệ bệnh võng mạc ĐTĐ ở đối tượng tiền ĐTĐ

Tỉ lệ bệnh võng mạc ĐTĐ theo tuổi



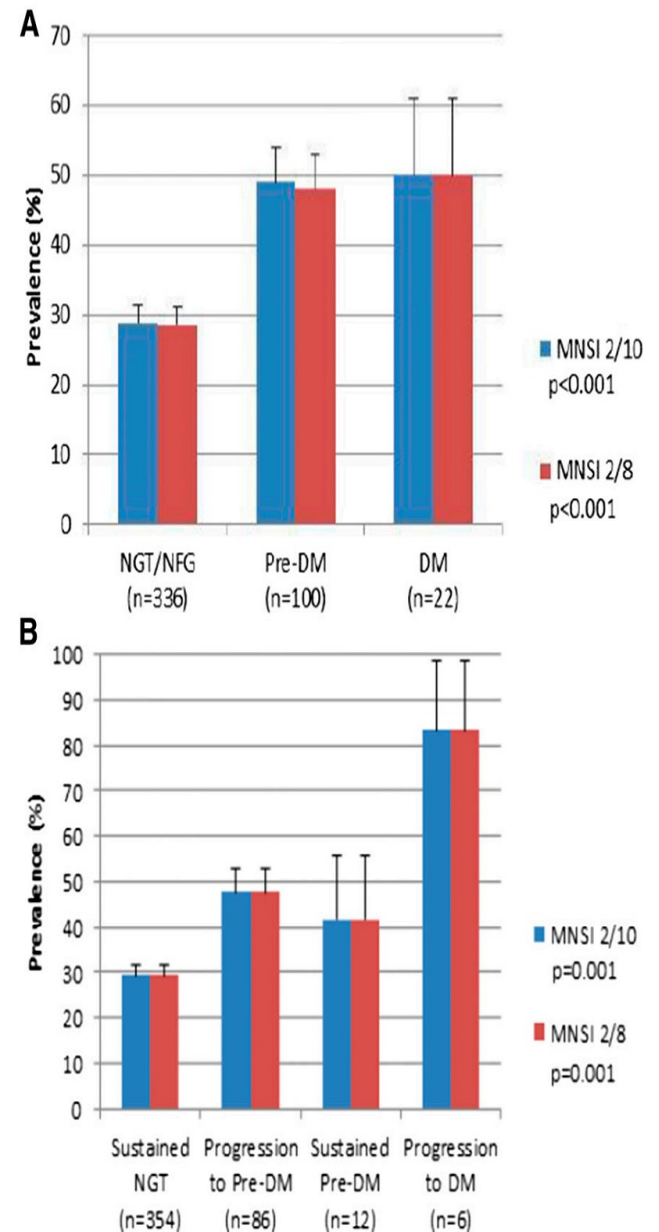
Tuổi các đối tượng bị tiền ĐTĐ

Bệnh thần kinh ngoại vi và rối loạn chức năng thần kinh ở người có nguy cơ cao bị ĐTĐ

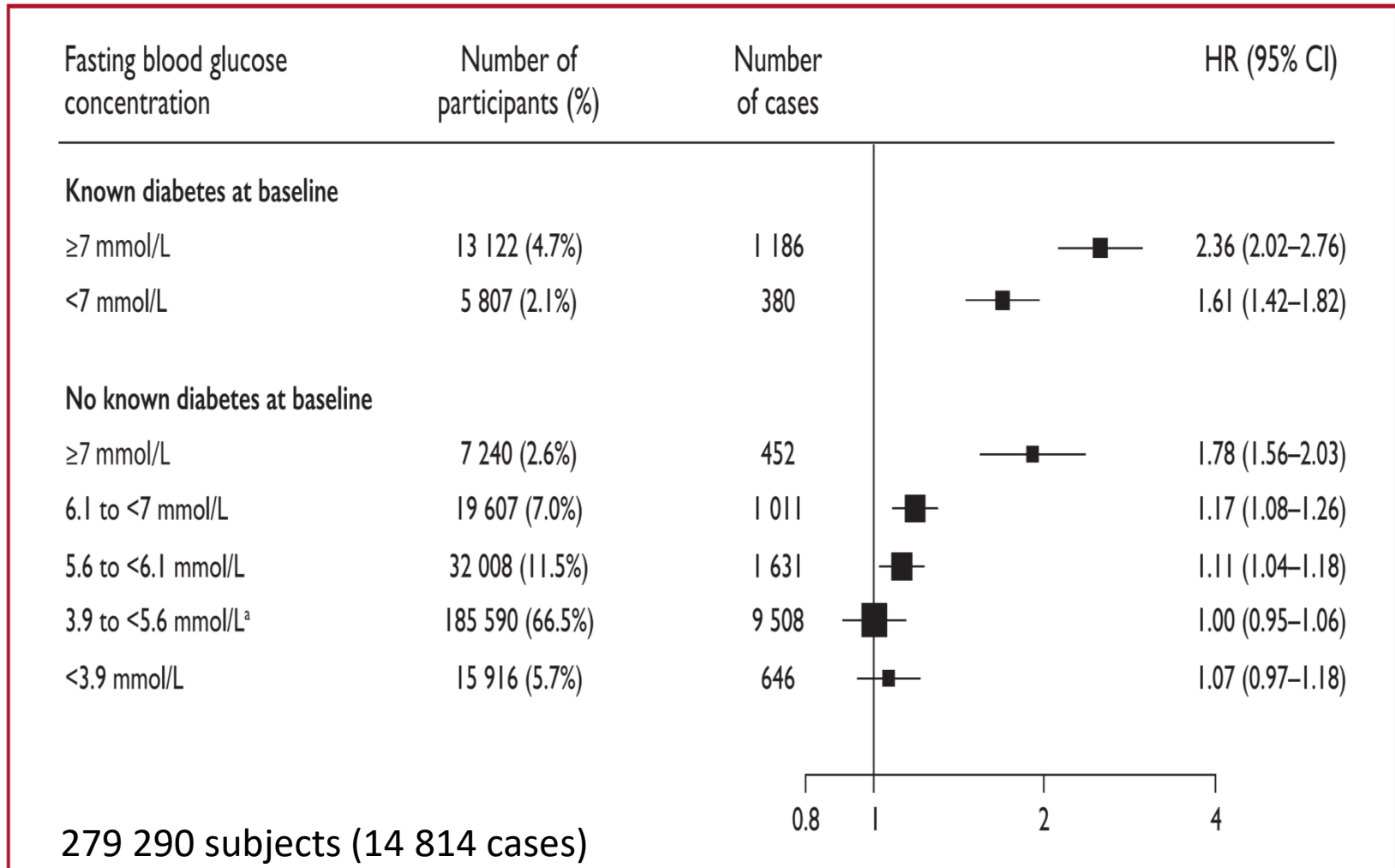
típ 2 : The PROMISE Cohort

Prevalence of peripheral neuropathy by glucose tolerance status comparing different definitions of MNSI at 3-year follow-up (A) and by progression of glucose intolerance between baseline and 3-year follow-up (B)
The p-value refers to the overall comparison across subgroups

MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument
NGT: Normal Glucose Tolerance
NFG: Normal Fasting Glucose
DM: Diabetes Mellitus



Hazard ratio (HR) bệnh mạch vành dựa trên mức glucose huyết lúc đói

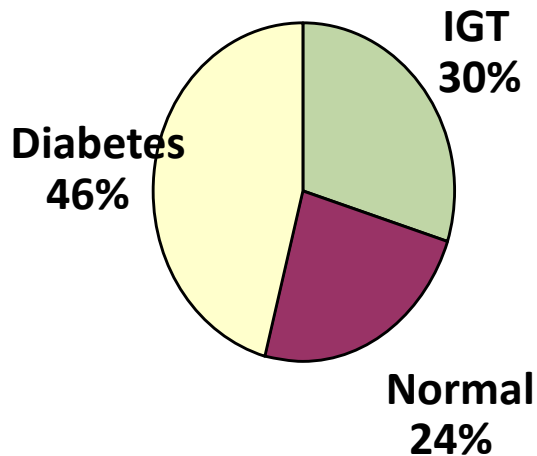


**TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG:
ĐIỀU TRỊ HAY KHÔNG ĐIỀU TRỊ!**

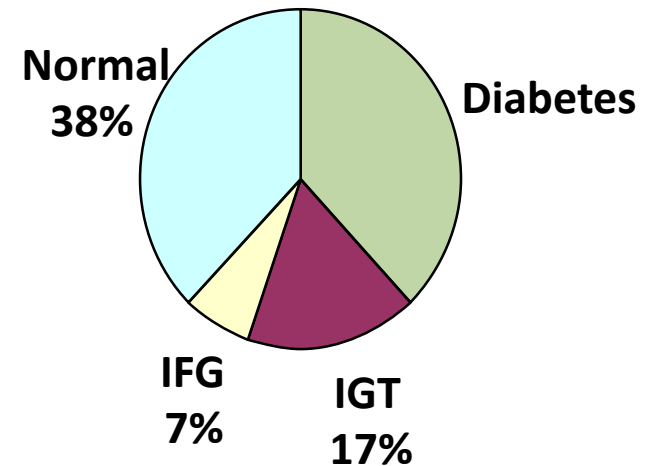
Diễn tiến tự nhiên của RL glucose huyết đói/ RLDN glucose

Diễn tiến tự nhiên của RLDNG (IGT)/RLGH đói (IFG) sau 11 năm theo dõi

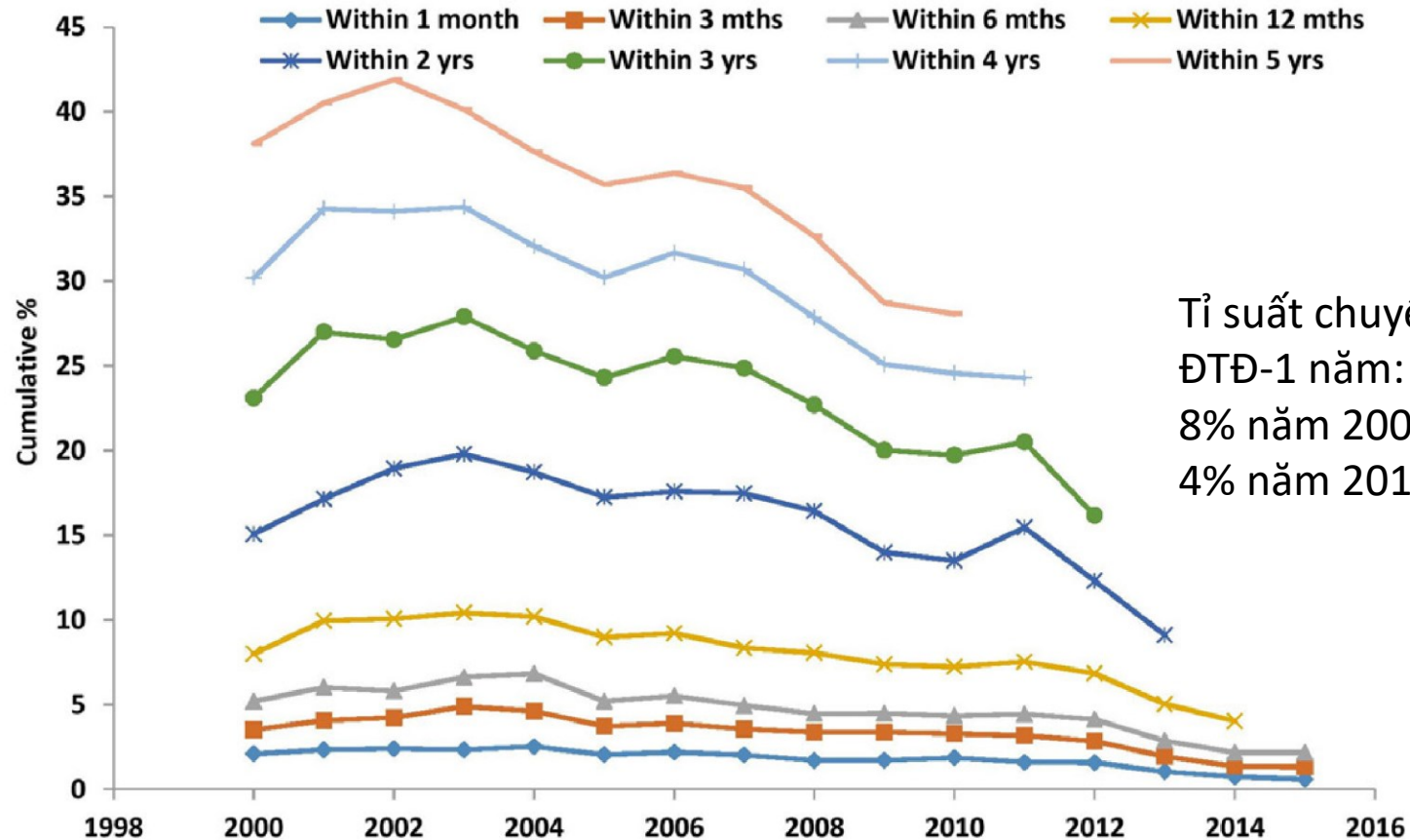
**Impaired Glucose Tolerance
11-year follow-up**



**Impaired Fasting Glucose
11-year follow-up**



Tỉ suất chuyển từ tiền ĐTĐ sang ĐTĐ tại Anh (2000-2015): nghiên cứu cohort dựa trên hồ sơ điện tử



Tỉ suất chuyển thành
ĐTĐ-1 năm:
8% năm 2000,
4% năm 2014

Các yếu tố nguy cơ chuyển sang ĐTĐ : nhóm tuổi 45-54, BMI>30kg/m², trầm cảm, hút thuốc lá, sống ở khu phố nghèo

Yếu tố di truyền
(nhạy cảm hoặc đề kháng)

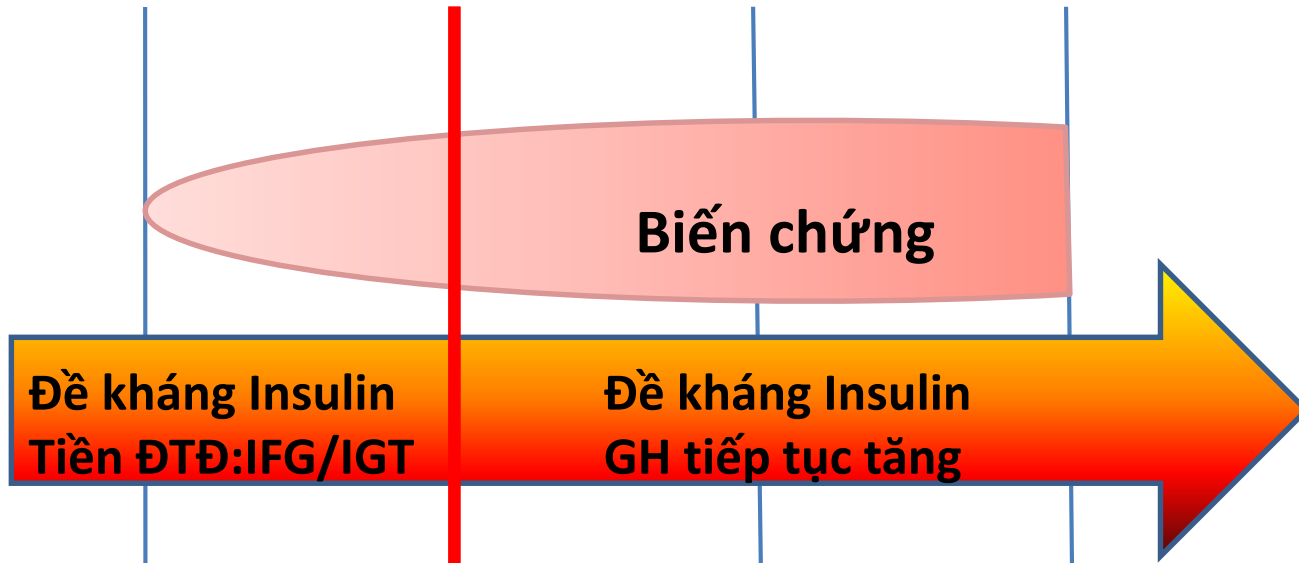
Yếu tố môi trường

- Dinh dưỡng
- Béo phì
- Ít vận động

Tiền ĐTĐ và yếu tố nguy cơ tim mạch

“Tiền Bệnh tim mạch”
“Tiền ĐTĐ”

**CHẨN ĐOÁN
ĐTĐ**



Đề kháng Insulin

Tăng Insulin huyết tương

↓ HDL

↑ Triglycerid, sd LDL

Tăng huyết áp

XVĐM

Tiếp tục diễn tiến

Tăng huyết áp

XVĐM

Tiếp tục diễn tiến

Tăng huyết áp

Xơ vữa động mạch
nặng

Bệnh võng mạc
Bệnh thận ĐTĐ
Bệnh thần kinh

Bệnh mạch vành
Cắt cụt chi

Mù
Bệnh thận mạn-Suy thận

Nghiên cứu về tiền ĐTĐ – Can thiệp bằng thay đổi lối sống

Can thiệp bằng lối sống có hiệu quả kéo dài , thậm chí đến 20 năm

Nghiên cứu	Đối tượng	N; thời gian NC (năm)	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	% giảm nguy cơ ĐTĐ
Da Qing ^{1,2}	IGT	577; 6	Standard Lifestyle advice	Diet; exercise; or both together	-34% đến -46%
Finnish DPS ^{3,4}	IGT	522; 3.2	Standard Lifestyle advice	Intensive, multifactorial intervention	-58%
Diabetes Prevention Program (DPP) ^{5,6}	IGT	3324; 3-10	Standard lifestyle advice	Intensive lifestyle intervention	-58% (3 năm) -34% (10 năm)

1. Diabetes Care 1997;20:537-544.
2. Lancet 2008;371:1783-1789.
3. N Engl J Med 2001;344:1343-1350.
4. Lancet 2006;368:1673-1679.
5. N Engl J Med 2002;346:393-403.
6. Lancet 2009;374:1677-1686.

Nghiên cứu về Tiền ĐTĐ – can thiệp bằng thuốc

Nghiên cứu	Đối tượng	N; thời gian NC (năm)	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	% giảm Nguy cơ ĐTĐ
Diabetes Prevention Program (DPP-US) ¹	IGT	3324; 3	Placebo plus standard lifestyle advice	Metformin (plus standard lifestyle advice)	31%
IDPP (India) ²	IGT	531; 2.5	Standard lifestyle advice	Metformin (plus standard lifestyle advice)	26%
				Metformin (plus intensive lifestyle advice)	28%
DREAM ³	IGT ± IFG	5269; 3	Placebo	Rosiglitazone	62%
STOP-NIDDM ^{4,5}	IGT	1429; 3.3	Placebo	Acarbose	25%
ACT NOW ⁶	IFG	~602; 3	Placebo	Pioglitazone	72%

1. Diabetes Care 2003;6:977–980. 3. Diabetologia 2006;49:289-97. 3.Diabetes Care 2011;34:1265-1269. 4. Lancet 2002;359:2072-2077 5. JAMA 2003;290:486-494. 6. N Engl J Med 2011;364:1104-1115.

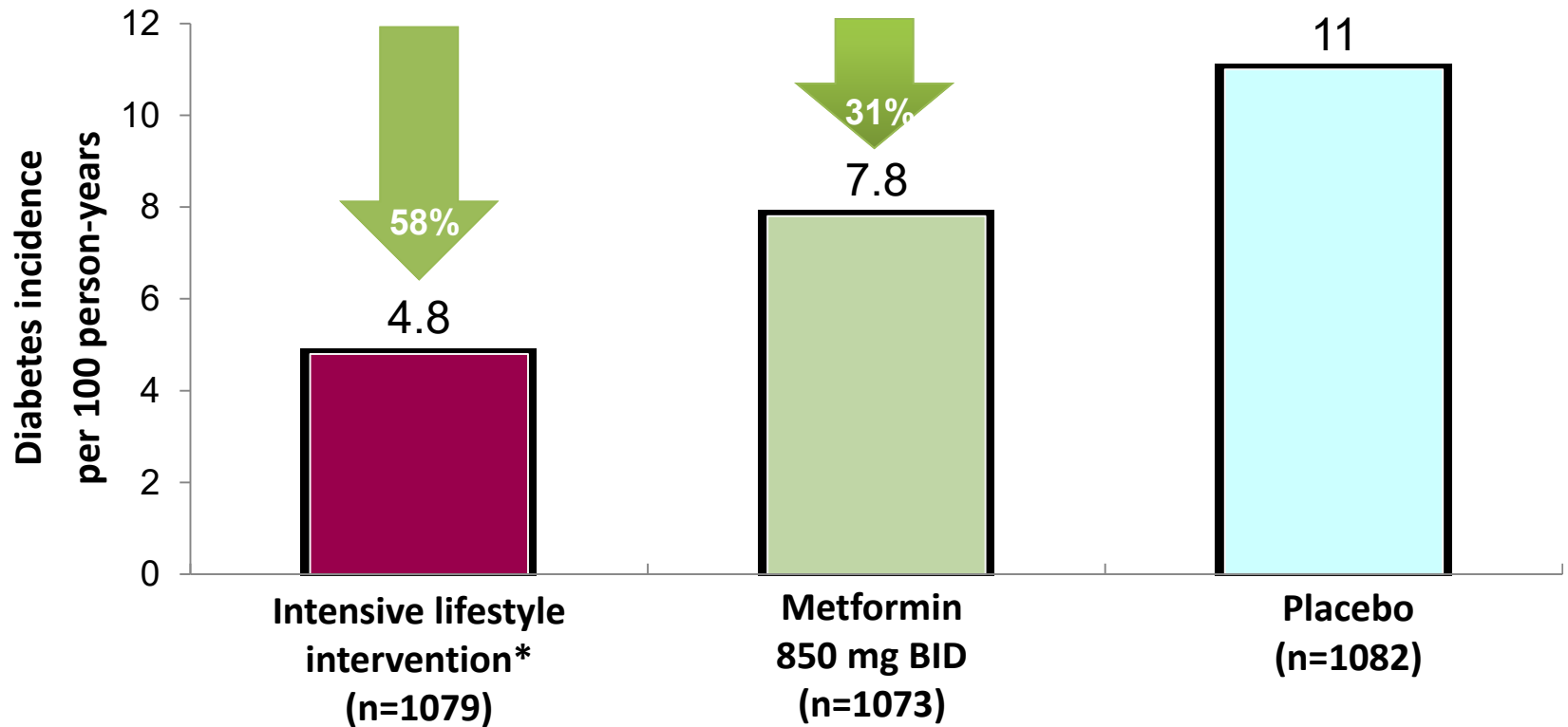
Nghiên cứu về Tiền ĐTĐ – can thiệp bằng thuốc

Nghiên cứu	Đối tượng	N; thời gian NC (năm)	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	% giảm Nguy cơ ĐTĐ
Diabetes Prevention Program (DPP-US) ¹	IGT	3324; 3	Placebo plus standard lifestyle advice	Metformin (plus standard lifestyle advice)	31%
DPPOS outcomes Study ² Observational follow-up to DPP-US	Epidemiological follow-up to DPP	2766; 5.7	Placebo plus intensive lifestyle	Metformin 1700mg/day plus intensive lifestyle Intensive lifestyle advice	-13% +5%

1. Diabetes Care 2003;6:977–980. 2. Lancet 2009;374:1677-1686.

Can thiệp bằng thay đổi lối sống tích cực có hiệu quả phòng ngừa diễn tiến từ RLDN glucose (IGT) đến ĐTĐ

Diabetes Prevention Program-US randomized controlled trial (N=3234)

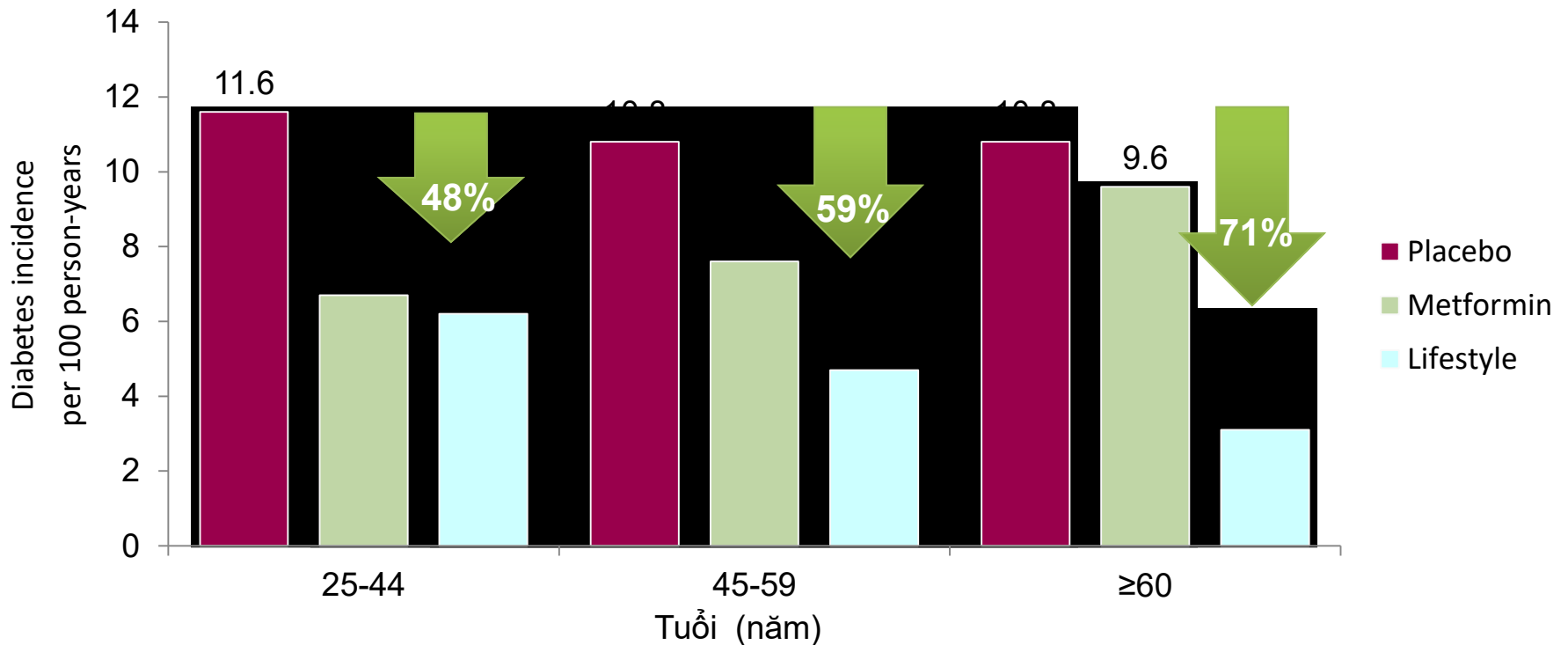


*Goal: 7% reduction in baseline body weight through low-calorie, low-fat diet and ≥ 150 min/week moderate intensity exercise

IGT, impaired glucose tolerance; T2D, type 2 diabetes. DPP Research Group. N Engl J Med 2002;346:393-403.

Can thiệp bằng lối sống có hiệu quả phòng ngừa ĐTDĐ ở nhóm người cao tuổi

Diabetes Prevention Program-US (N=3234)

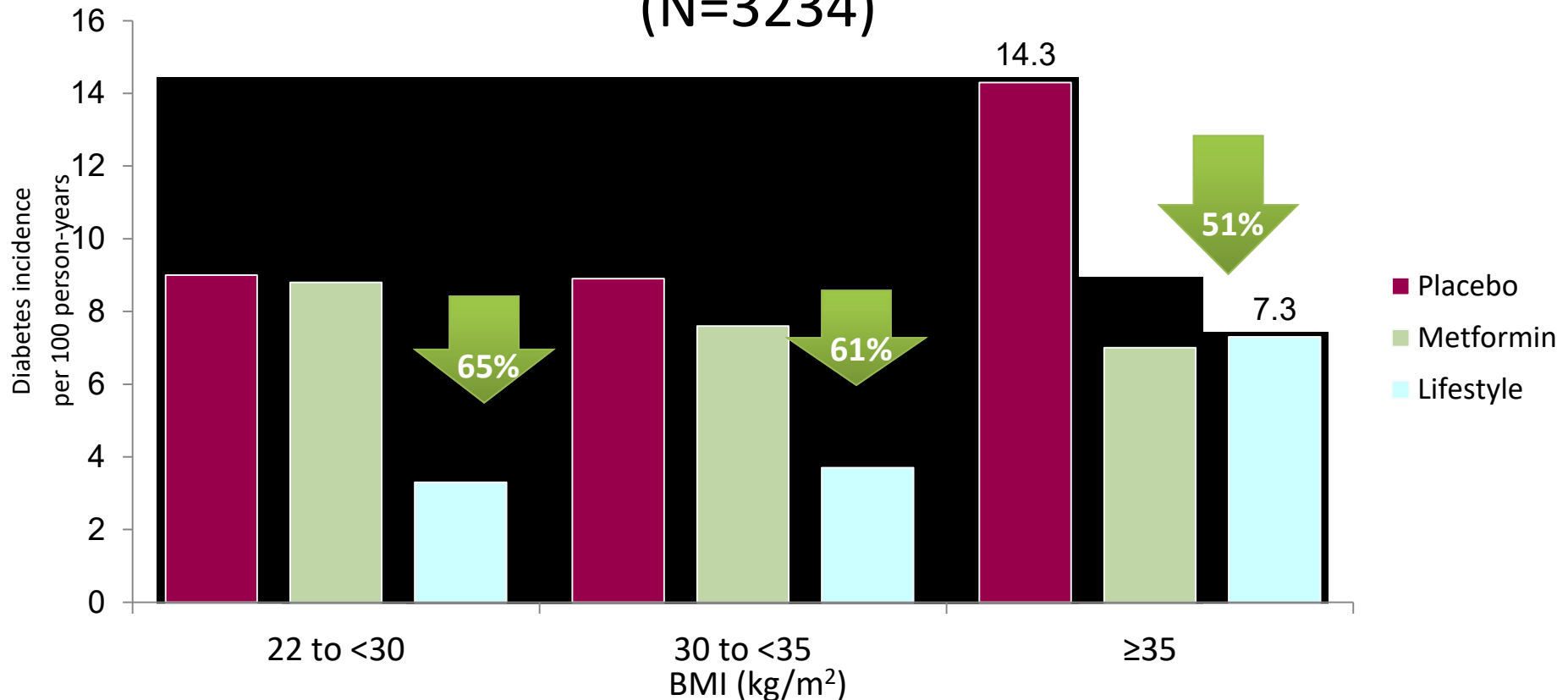


*Goal: 7% reduction in baseline body weight through low-calorie, low-fat diet and ≥150 min/week moderate intensity exercise

DPP Research Group. N Engl J Med 2002;346:393-403.

Hiệu quả của can thiệp bằng lối sống trong phòng ngừa ĐTĐ giảm khi cân nặng tăng

Diabetes Prevention Program-US (N=3234)



*Goal: 7% reduction in baseline body weight through low-calorie, low-fat diet and ≥150 min/week moderate intensity exercise

Metformin làm giảm nguy cơ tiến triển ĐTDĐ típ 2 ở bệnh nhân tiền ĐTDĐ ^{1,2}

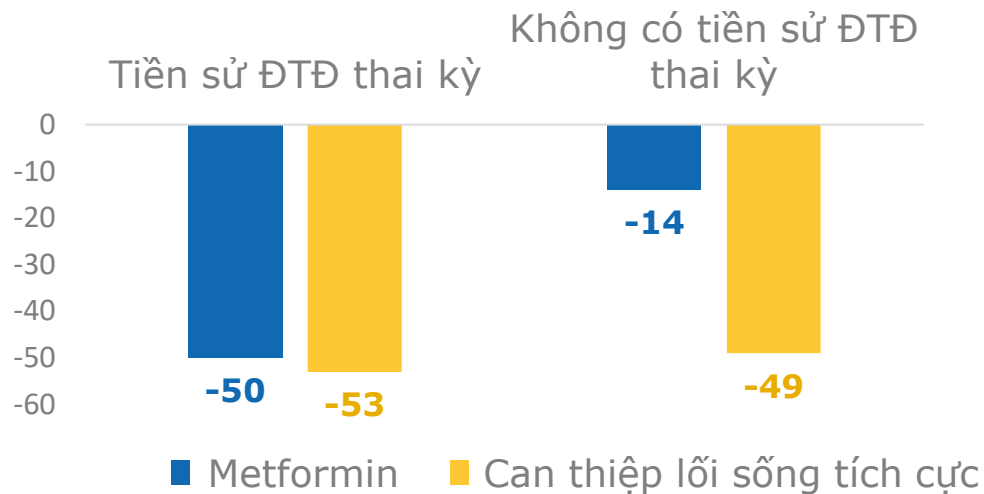
	Đối tượng	Giảm nguy cơ tương đối so với giả dược
Nghiên cứu DPP ¹	RLDNG/ RLGHĐ	Metformin giảm 31% sau 3 năm
Nghiên cứu DPPOS ²	RLDNG / RLGHĐ	Metformin giảm 18% sau 10 năm và 15 năm
Nghiên cứu IDPP ³	RLDNG	Metformin giảm 26% sau 3 năm
Nghiên cứu Robert E. et al ⁴	Phụ nữ RLDNG có/không tiền sử ĐTDĐ thai kỳ	Metformin giảm 50% sau 3 năm nhóm tiền sử ĐTDĐ thai kỳ

1. Knowler W, et al. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403. 2. Diabetes Prevention Program Research Group, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(11):866-875. 3. Ramachandran A, et al. Diabetologia. 2006 Feb;49(2):289-97. 4. Ratner RE, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(12):4774-4779.

Metformin giảm nguy cơ ĐTD ở bệnh nhân có tiền sử ĐTD thai kỳ



% giảm nguy cơ ĐTD so với giả dược



- Kết cục chính là thời gian tiến triển thành ĐTD
- N=2.190 (350 người có tiền sử ĐTD thai kỳ, 1416 người sinh con nhưng không có tiền sử ĐTD thai kỳ) phân ngẫu nhiên 3 nhóm: CTLSTC, metformin, giả dược
- Theo dõi trung bình 3 năm



Metformin hiệu quả trong việc giảm tiến triển thành ĐTD típ 2 ở người có tiền sử ĐTD thai kỳ



Vai trò metformin trong điều trị tiền ĐTĐ

- **Metformin có bằng chứng nền tảng mạnh nhất:**
 - ✓ Làm giảm tần suất ĐTĐ với bằng chứng mạnh ở những người có nguy cơ cao nhất¹:
 - Tuổi <60 tuổi,
 - BMI ≥ 35,
 - Phụ nữ có tiền sử ĐTĐ thai kỳ.
 - ✓ Lợi ích về hiệu quả- giá thành trong 12 phân tích kinh tế.
- **Được chứng minh như là thuốc điều trị phòng ĐTĐ an toàn lâu dài** ².
- **Có cơ chế làm chậm diễn tiến ĐTĐ**

benefit of each medication. Metformin has the strongest evidence base (50) and demonstrated long-term safety as pharmacologic therapy for diabetes prevention (48). For other drugs, cost, side effects, and durable efficacy require consideration.

1. Moin T et al. Review of metformin use for type 2 diabetes prevention. Am J Prev Med 2018;55:565–574
2. Diabetes Prevention Program Research Group. Diabetes Care 2012;35:731–737
3. American Diabetes Association. Diabetes Care.

Effects of Metformin therapy on Coronary Endothelial Dysfunction in patients with Prediabetes with Stable Angina and Non-obstructive Coronary Artery Stenosis: The CODYCE Multicenter Prospective Study

Table 2—Continued

	86 PSM NG patients	86 PSM pre-DM patients	86 PSM pre-DM metformin patients	<i>P</i>
CRP (mg/L)	1.76 ± 0.56	2.27 ± 0.58	1.81 ± 0.55	<0.05*†
IL1 (pg/dL)	202.4 ± 33.9	268.3 ± 61.6	211.3 ± 40.6	<0.05*†
IL6 (pg/dL)	132.7 ± 15.6	186.2 ± 34.7	134.4 ± 16.9	<0.05*†
TNFα (mg/dL)	2.11 ± 0.63	4.12 ± 0.63	2.16 ± 0.67	<0.05*†
Nitrotyrosine (mg/dL)	0.21 ± 0.04	0.31 ± 0.01	0.22 ± 0.15	<0.05*†
MACE	7 (8.1)	21 (24.4)	15 (17.4)	<0.05*†‡

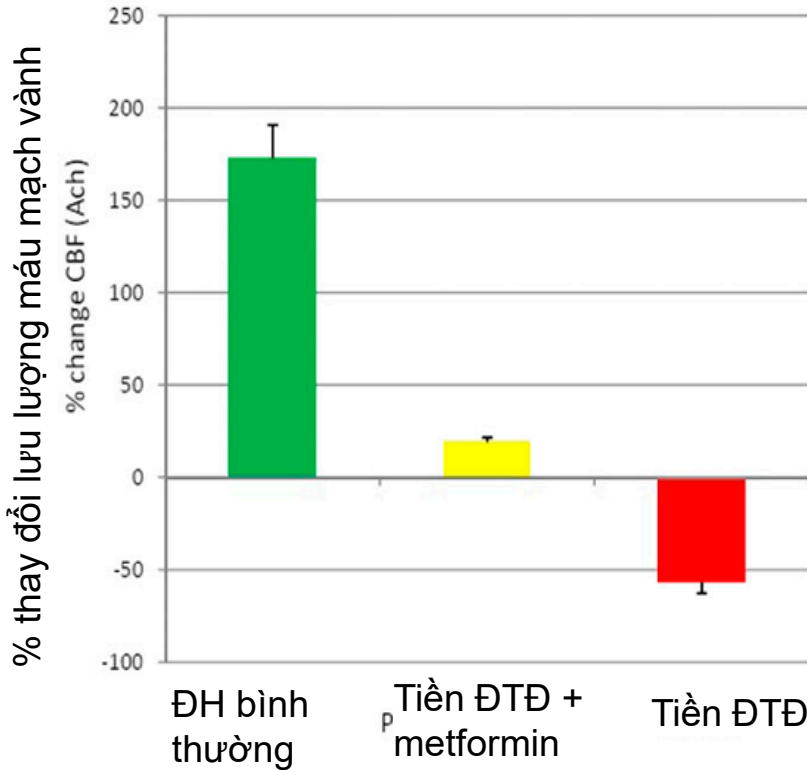
Data are means ± SD or *n*(%). **P* value <0.05, NG vs. pre-DM patients; †*P* value <0.05, pre-DM vs. pre-DM metformin patients; ‡*P* value <0.05, NG vs. pre-DM metformin patients. **MACE: cardiac death, myocardial infarction and heart failure**

Ở bệnh nhân tiền ĐTĐ, metformin giảm có ý nghĩa phản ứng viêm và stress oxy hóa → cải thiện chức năng nội mô động mạch vành → giảm biến cố tim mạch

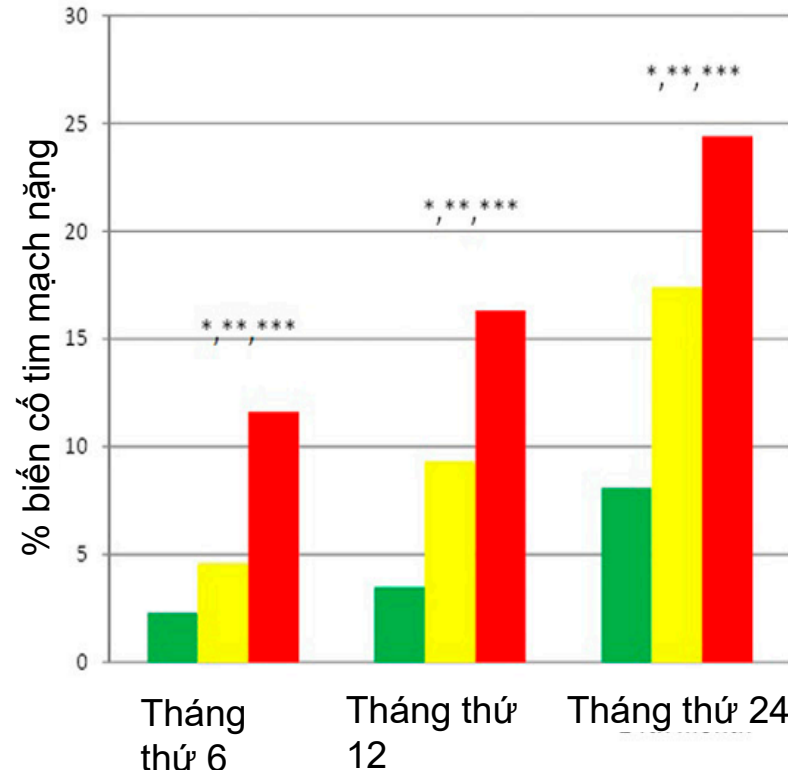
CONCLUSIONS: Metformin therapy may reduce the high risk of cardiovascular events in pre-DM patients by reducing coronary endothelial dysfunction

Metformin giảm nguy cơ biến cố tim mạch ở BN tiền ĐTĐ

Nghiên cứu CODYCE 2 năm (N=258)



% thay đổi trung bình lưu lượng máu mạch vành ở 3 nhóm



MACE tại tháng thứ 6, 12 và 24 theo dõi.

*p<0,05, ĐH bình thường so với nhóm tiền ĐTĐ

**p<0,05, nhóm tiền ĐTĐ so với nhóm tiền ĐTĐ sử dụng metformin

***p<0,05, ĐH bình thường so với nhóm tiền ĐTĐ sử dụng metformin

Hướng dẫn chẩn đoán & điều trị tiền ĐTD – BHYT VN 2020



Người nguy cơ tiền ĐTD

1. BMI ≥ 23 kg/m² kèm 1 trong các yếu tố:

- Người thân trực hệ mắc ĐTD
- Tiền sử bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch/ THA/ rối loạn lipid
- HC buồng trứng đa nang
- Ít hoạt động thể lực
- Béo phì nặng, dấu gai đen

2. Tiền sử ĐTD thai kỳ

3. Tuổi ≥ 45

XN tầm soát mỗi 1-3 năm

Mục tiêu điều trị

- HbA1c: $< 5,7\%$
- Giảm 3-7% cân nặng
- Eo: nữ < 80 cm, nam < 90 cm
- Vận động ≥ 30 phút/ngày, ≥ 5 ngày/tuần
- Kiểm soát nguy cơ tim mạch
- Bỏ hút thuốc lá

* Một trong các nguy cơ khác:

- ✓ HbA1c $> 6\%$,
- ✓ THA,
- ✓ HDL thấp ($< 0,9$ mmol/L), triglyceride cao ($> 2,52$ mmol/L)
- ✓ Tiền sử gia đình đái tháo đường

TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Glucose huyết tương đói	5,6 – 6,9 mmol/L
Nghiệm pháp dung nạp glucose	7,8 – 11,0 mmol/L
HbA1c	5,7 – 6,4%

XN tầm soát mỗi năm

BMI ≥ 35 kg/m²

CÓ

Phẫu thuật cắt dạ dày

Hội chẩn chuyên khoa

KHÔNG

- BMI ≥ 25 kg/m²
- Tuổi < 60
- Tiền sử ĐTD thai kỳ
- RLGHĐ + RLDNG
- YTNC khác *

KHÔNG

Thay đổi lối sống

Tiết thực, tập thể dục, giảm cân thừa

CÓ

METFORMIN

CÓ

Thất bại sau 3 tháng

KHÔNG

Duy trì lối sống khỏe mạnh

Liều: khởi điểm 500mg/ngày, tối đa 2000mg/ngày

Giảm liều hoặc dừng thuốc nếu:

- + BMI < 23 và HbA1c $< 5,7\%$
- + Tác dụng phụ nhiều

Tiền ĐTĐ: xử trí

- Can thiệp thay đổi lối sống
 - Luyện tập
 - Ăn uống lành mạnh: Mediterranean diet, tăng chất xơ, giảm trans fat
 - Ngưng hút thuốc
 - Không uống bia rượu hoặc uống điều độ
- Quyết định dựa trên ý kiến của bệnh nhân. Tiếp cận nhóm
- Thuốc
 - Cân nhắc dùng thuốc khi mức GH gần với mức chẩn đoán ĐTĐ hoặc rong một số tình huống đặc biệt
 - Kiểm soát các bệnh lý đi kèm: thừa cân, béo phì, tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa

Ca lâm sàng

Ông H có Hội chứng chuyển hóa (tăng huyết áp tăng triglycerid , RL glucose huyết đói)
bệnh nhân tăng nguy cơ tim mạch, thậm chí albumin niệu

Tiếp cận hợp lý:

Luyện tập (đi bộ ít nhất 30 phút/ngày hoặc tương đương)

Giảm muối trong khẩu phần, ăn ít nhất 30 gam chất xơ/ngày (chọn rau nhiều màu sắc đa dạng)

Thuốc chữa tăng huyết áp : ACE inhibitor hoặc ARB (nếu ho) được ưu tiên

Lipid : Triglycerides (TG) rất cao

Nguyên nhân tăng TG thường gặp là rượu, sống tĩnh tại, uống nhiều đường và fructose .

Bệnh nhân được khuyên chỉ ăn trái cây 2 suất/ngày, không uống nước ngọt, nước trái cây, không ăn đường tinh chế và thức ăn chiên nhiều dầu mỡ

.Ông H cũng được khuyên nên giảm cân

Ông H đồng ý dùng thuốc điều trị THA vì sợ bị đột quỵ , ông hứa sẽ thay đổi cách ăn uống và cố gắng đi bộ mỗi ngày.

Ông không đồng ý dùng thuốc phòng ngừa ĐTD vì chưa bị ĐTD

Chân thành cảm ơn quý đồng nghiệp