

ĐƠN GIẢN HÓA ĐIỀU TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 LỚN TUỔI

**ThS.BS Nguyễn Trần Trọng Tri
Khoa Nội tiết – BV Chợ Rẫy**

TUYÊN BỐ

- Đây là buổi trao đổi khoa học thuần túy, chia sẻ các thông tin cập nhật.
- Việc sử dụng thuốc, các bác sĩ nên tham khảo thông tin kê toa thuốc tại Việt Nam

Tại sao cần một phác đồ đơn giản cho bệnh nhân đái tháo đường típ 2 lớn tuổi?

IDF 2019:
01 TRONG 5 BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG >65 TUỔI

1 in 11 adults (20-79 years) have diabetes
463 million people

1 in 2 adults with diabetes are undiagnosed
232 million people

Over 3 in 4 people with diabetes live in low- and middle-income countries

10% of global health expenditure is spent on diabetes
USD 768 billion

1 in 13 adults (20-79 years) have impaired glucose tolerance
374 million people

1 in 5 people with diabetes are 65 years old
136 million people

1,110,100 children and adolescents below 20 years have type 1 diabetes.

1 in 6 live births (20 million) are affected by hyperglycaemia in pregnancy
86% of which is due to gestational diabetes

Số bệnh nhân đái tháo đường (20-79 tuổi) toàn cầu và theo khu vực IDF

North America & Caribbean
2005 63 million
2015 56 million
2030 48 million
33% increase

South & Central America
2005 49 million
2015 40 million
2030 32 million
55% increase

Africa
2005 47 million
2015 29 million
2030 19 million
143% increase

Middle East & North Africa
2005 108 million
2015 76 million
2030 55 million
96% increase

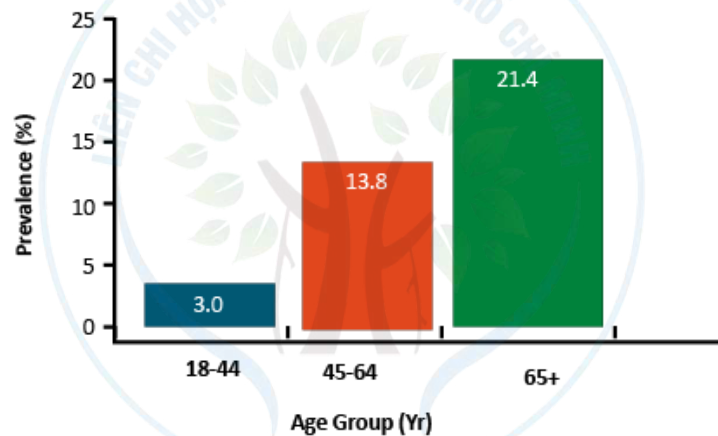
Europe
2005 68 million
2015 66 million
2030 59 million
15% increase

South-East Asia
2005 153 million
2015 116 million
2030 88 million
74% increase

Western Pacific
2005 212 million
2015 197 million
2030 163 million
31% increase

Tỷ lệ Đái Tháo Đường được chẩn đoán tại Hoa Kỳ: Cao Nhất Ở Nhóm Tuổi ≥ 65

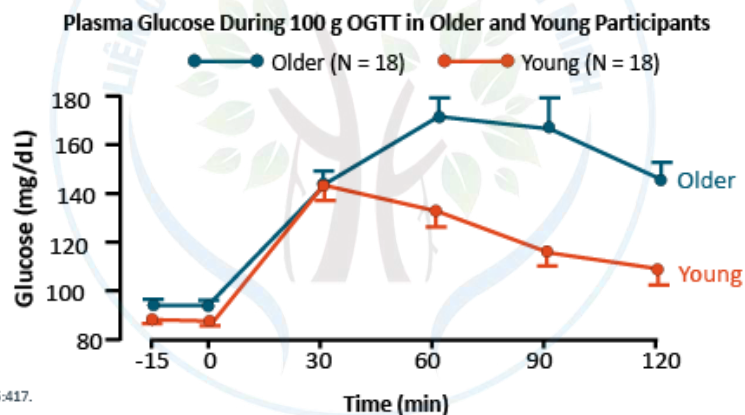
Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults, January - June 2005



cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf

Dung Nạp Glucose Giảm Ở Người lớn tuổi vs Người Trẻ

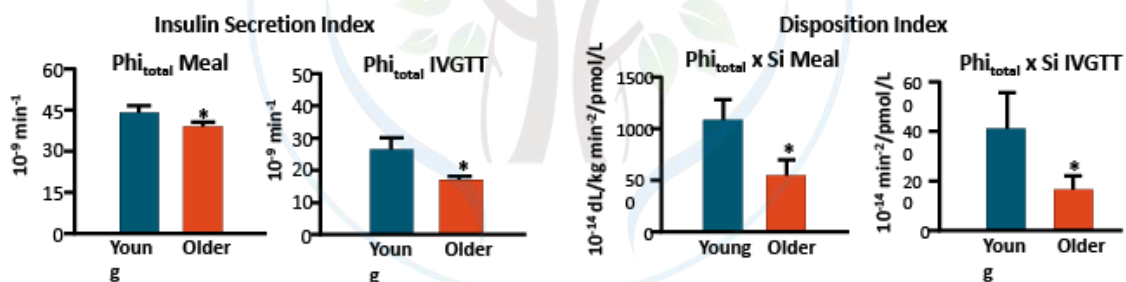
- 18 young (aged 18-36 yr) and 18 older (aged 57-82 yr) male volunteers each completed a food diary for 3 or 7 consecutive days followed by an OGTT to assess effect of dietary carbohydrates on decline in glucose tolerance with age



Chen. J Am Geriatr Soc. 1987;35:417.

Chỉ Số Tiết Và Phân Bố Insulin (Secretion Index and Disposition Index) Thấp hơn ở Người già vs Người Trẻ

- Prospective trial to examine cause of decreased glucose tolerance with age; fasting glucose and glycemic response assessed after a meal and IV glucose in older (n = 67) and young participants (n = 21)
 - Calculated insulin secretion index included: $\Phi_{total-Meal}$, a global sensitivity-to-glucose index of postprandial insulin secretion, and $\Phi_{total-IVGTT}$, a global sensitivity-to-glucose index of insulin secretion in response to an IV glucose injection

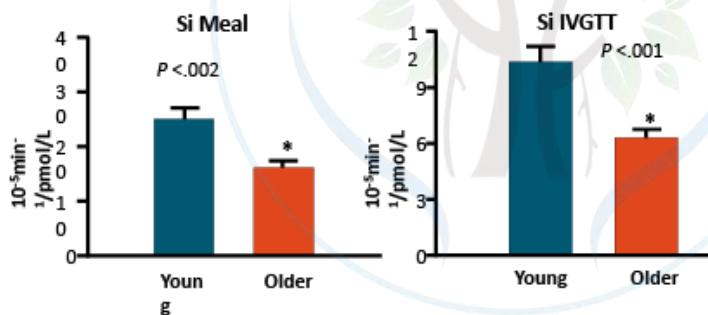


- Participant mean age, yr: young, 23.7 ± 0.8 ; older, 70.1 ± 0.7

Slide credit: clinicaltrials.com

Người Già Đề Kháng Insulin Nhiều Hơn Người Trẻ

- Prospective trial evaluating effect of low androgen concentrations (reflecting hormonal changes that occur with age) on carbohydrate tolerance in 67 healthy older subjects (mean age: 70.1 ± 0.7 yr) and compared with 21 healthy young participants (mean age: 23.7 ± 0.8 yr)
- BL insulin action/sensitivity (Si) measured using both meal and IV glucose minimal models



- Results: **Si** lower in older patients vs younger patients after meal ingestion (16.2 ± 1.1 vs $24.8 \pm 2.1 \text{ dL kg}^{-1} \text{ min}^{-1} \text{ per pmol/L}$, respectively; $P < .002$); **glucose injection** 6.3 ± 0.5 vs $10.4 \pm 0.8 \text{ } 10^{-5} \text{ min}^{-1} \text{ per pmol/L}$, respectively; $P < .001$

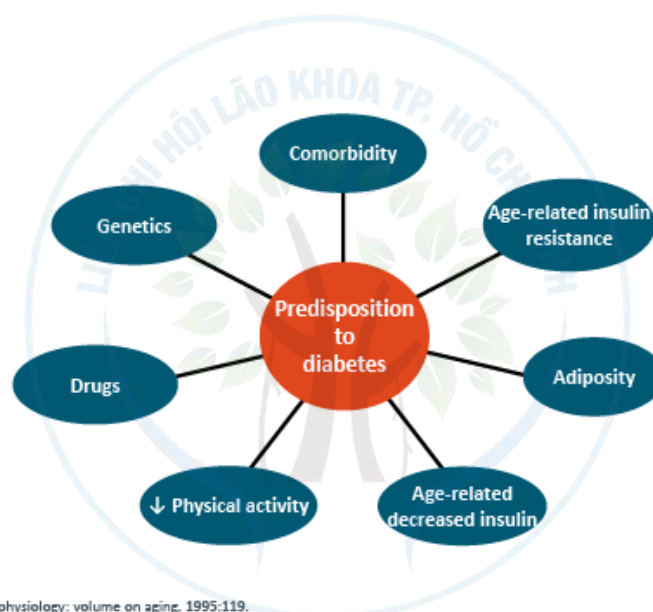
Basu. Diabetes. 2003;52:1738.

Chức Năng tế bào β : Giảm theo tuổi

- Nghiên cứu cho thấy chức năng tế bào β :
 - Giảm theo tuổi dù có hay không đái tháo đường^{1,2}
 - Đặc trưng bởi:
 - Bất thường trong nhịp tiết Insulin³
 - Giảm đáp ứng của tế bào β với glucose^{4,5}
 - Tăng tỷ lệ proinsulin- so với -insulin³
 - Giảm sản xuất và giảm tiết insulin⁶

1. Utzschneider. Diabetes. 2004;53:2867. 2. Szoke. Diabetes Care. 2008;31:539. 3. Buchanan. Clin Ther. 2003;25:832.
4. Buse. Williams textbook of endocrinology. 2008:1329-1389. 5. Ward. J Clin Invest. 1984;74:13186.
6. Marchetti. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:5535.

Các Yếu Tố Nguy Cơ Để Người Lớn Tuổi Mắc ĐTD



Adapted from Halter. Handbook of physiology: volume on aging. 1995:119.

NGƯỜI CAO TUỔI CÓ NHIỀU BỆNH ĐỒNG MẮC



Anesthesiology 12 2014, Vol.121, 1336-1341

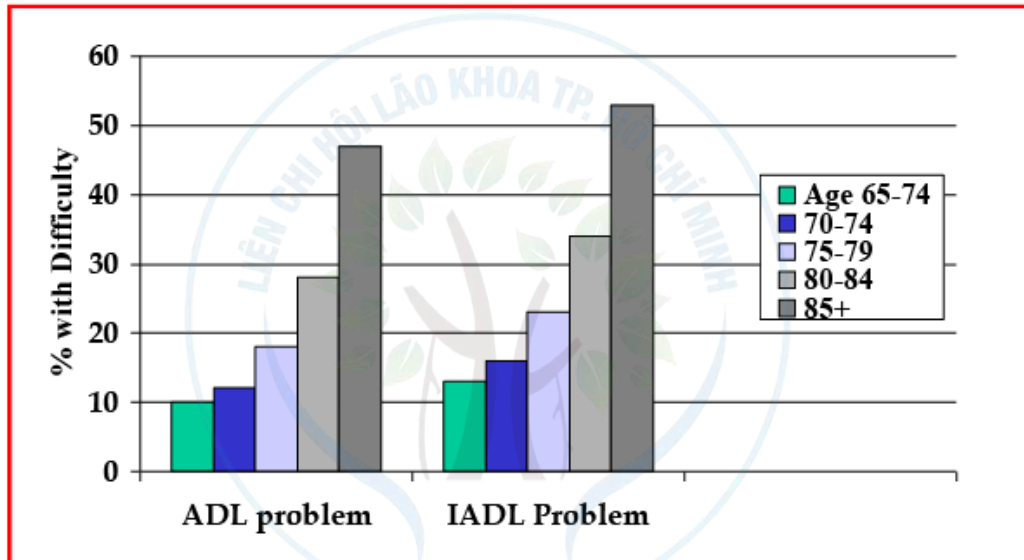
Đái tháo đường ở người LỚN TUỔI

Bệnh nhân ĐTĐ LỚN TUỔI có nguy cơ cao hơn:

- Tử vong do ung thư và bệnh lý tim mạch
- Suy giảm chức năng
- Hội chứng lão khoa: trầm cảm, suy giảm nhận thức
- Té ngã và gãy xương



SUY GIẢM HOẠT ĐỘNG CHỨC NĂNG Ở NGƯỜI LỚN TUỔI



ADL (Activities of Daily Living): sinh hoạt hàng ngày bao gồm tắm rửa, di chuyển, tự làm vệ sinh, tự phục vụ ăn uống, thay quần áo,...

IADL (Instrumental Activities of Daily Living): tự nghe điện thoại, tự sử dụng phương tiện di chuyển, tự nấu ăn, tự dùng thuốc, tự đi mua sắm, tự tính toán tiền bạc,...

13

BỆNH NHÂN ĐTD LỚN TUỔI DỄ BỊ HẠ ĐƯỜNG HUYẾT



- Ăn uống thất thường
- Nguy cơ HĐH nặng ↑↑ tuổi
- Phản ứng với HĐH kém
- ↓ đáp ứng hormon đối kháng
- Hấp thu ruột chậm
- ↓ chức năng thận

NGUY CƠ HẠ GLUCOSE HUYẾT ĐẶC BIỆT GIA TĂNG Ở LỬA TUỔI ≥ 75

Subgroup	Annual incidence (%(N))		Intensive to standard hazard ratio	Interaction P value
	Intensive glycaemia control	Standard glycaemia control		
Overall	2.80 (5117)	0.90 (5092)		0.9005
Age (years)				
<65	2.38 (3391)	0.80 (3361)		
65-69	3.04 (937)	1.00 (940)		
70-74	4.25 (514)	1.39 (535)		
≥ 75	5.27 (275)	1.39 (256)		

Miller ME BMJ 2010; 340:b5444

Doi:10.1136/bmj.b5444

Hạ ĐH nặng liên quan với tăng nguy cơ tử vong và các biến cố tim mạch

Biến cố	O.R.	95% CI		Giá trị p	
Mạch máu lớn	2.88	2.01, 4.12		<.00	
Mạch máu nhỏ	1.81	1.19, 2.74		1	<.00
Tử vong do tim mạch	2.68	1.72, 4.19		1	<.00
Tử vong do mọi nguyên nhân	2.69	1.97, 3.67		1	<.00

(O.R.) (95% C.I.)

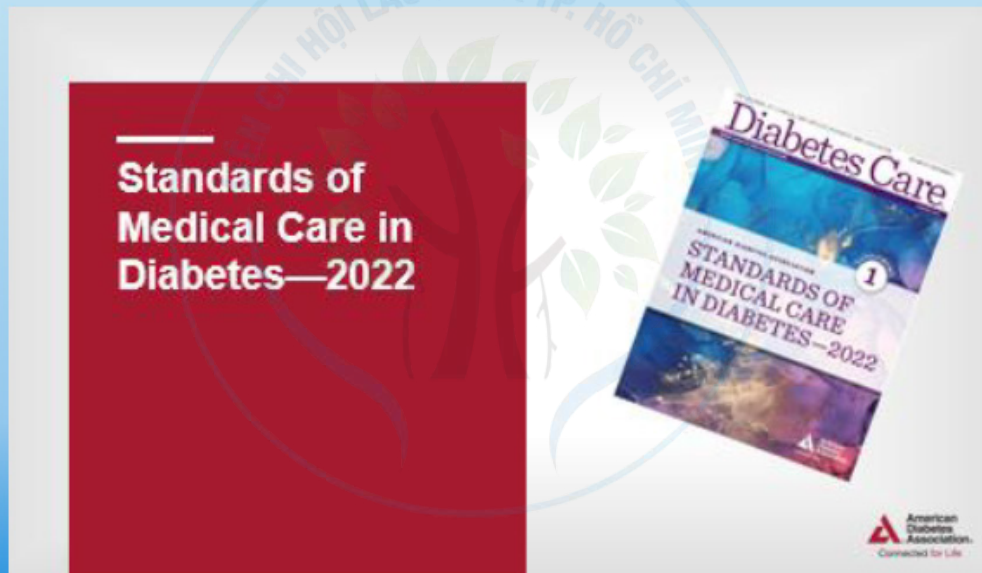
CV = cardiovascular; C.I. = confidence interval

The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572.

Adapted from: Zoungas S, et al. *N Engl J Med*. 2010; 363:1410-1418.

Duckworth W, et al. VADT Investigators. *N Engl J Med* 2009; 360:129-139.

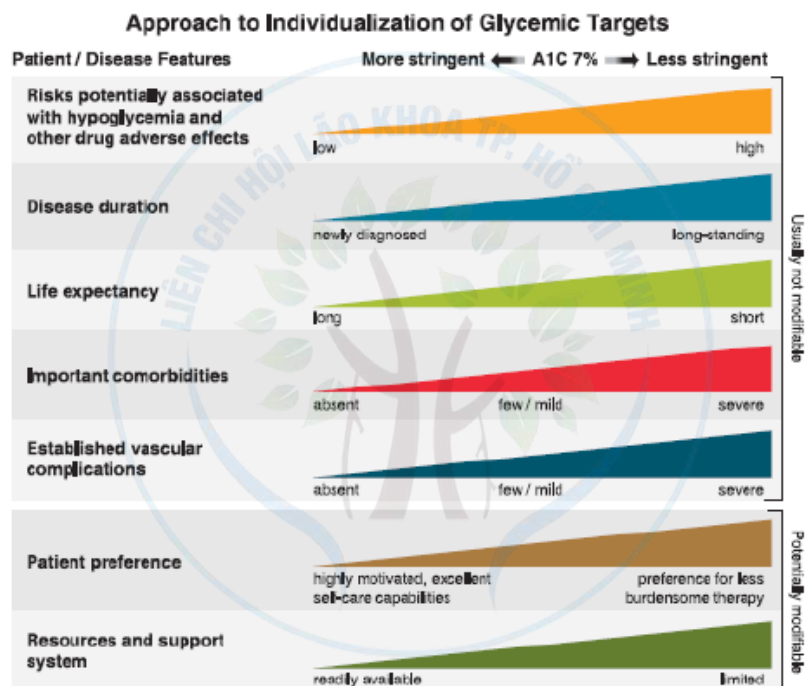
ADA 2022: Đơn giản hóa phác đồ insulin cho BN lớn tuổi



17

Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1)

ADA 2022 tiếp cận dựa trên BN ¹



ADA : NGUYÊN TẮC CHUNG ĐIỀU TRỊ BN ĐĐT TÍP 2 CAO TUỔI

- Xem xét đánh giá các mặt: **y tế, tâm lý, chức năng** (khả năng tự quản lý bệnh), **xã hội** nhằm xác định mục tiêu và phương pháp điều trị thích hợp. **C**
- Sàng lọc các hội chứng lão khoa** trên các BN lớn tuổi, đánh giá sự hạn chế trong các hoạt động cơ bản, hàng ngày vì chúng có thể ảnh hưởng tới việc tự quản lý bệnh ĐĐT và chất lượng cuộc sống. **C**
- Sàng lọc phát hiện sớm suy giảm nhận thức nhẹ hoặc mất trí nhớ** và trầm cảm cho BN ≥ 65 tuổi ngay tại lần khám đầu tiên và lặp lại hàng năm nếu được. **B**
- Cần tránh HĐH ở người lớn tuổi**, cần đánh giá và quản lý nguy cơ HĐH bằng cách điều chỉnh các mục tiêu đường huyết và các thuốc sử dụng. **B**

19

American Diabetes Association. Diabetes Care. 2022

Clinical Frailty Scale

 <p>1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.</p>	 <p>7 Severely Frail – Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).</p>
 <p>2 Well – People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally, e.g. seasonally.</p>	 <p>8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.</p>
 <p>3 Managing Well – People whose medical problems are well controlled, but are not regularly active beyond routine walking.</p>	 <p>9 Terminally Ill – Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months, who are not otherwise evidently frail.</p>
 <p>4 Vulnerable – While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities. A common complaint is being “slowed up”, and/or being tired during the day.</p>	
 <p>5 Mildly Frail – These people often have more evident slowing, and need help in high order IADLs (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.</p>	<p>Scoring frailty in people with dementia</p> <p>The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common symptoms in mild dementia include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.</p> <p>In moderate dementia, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.</p> <p>In severe dementia, they cannot do personal care without help.</p>
 <p>6 Moderately Frail – People need help with all outside activities and with keeping house. Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.</p>	

Moorhouse P, Rockwood K.
J R Coll Physicians Edinb 2012;42:333-340.

Khuyến Cáo ADA: Mục Tiêu Đường Huyết Ở Người Lớn Tuổi

Patient Characteristics	Rationale	Reasonable A1C Goal	Fasting/Preprandial Glucose	Bedtime Glucose
Healthy (few coexisting chronic illnesses, intact cognitive function and functional status)	Longer life expectancy	<7.0% to 7.5%	80-130 mg/dL	80-180 mg/dL
Complex/intermediate (multiple coexisting chronic illnesses or 2+ instrumental ADL impairments or mild to moderate cognitive impairment)	Intermediate life expectancy, high treatment burden, hypoglycemia vulnerability, fall risk	<8.0%	90-150 mg/dL	100-180 mg/dL
Very complex/poor health (LTC or end-stage chronic illness or moderate to severe cognitive impairment or 2+ ADL impairments)	Limited life expectancy	Avoid reliance on A1C; avoid hypoglycemia and symptomatic hyperglycemia	100-180 mg/dL	110-200 mg/dL

American Diabetes Association. Diabetes Care. 2022;45:5195.

ADA : NGUYÊN TẮC DỪNG THUỐC CHO BN ĐTDĐ TÍP 2 LỚN TUỔI

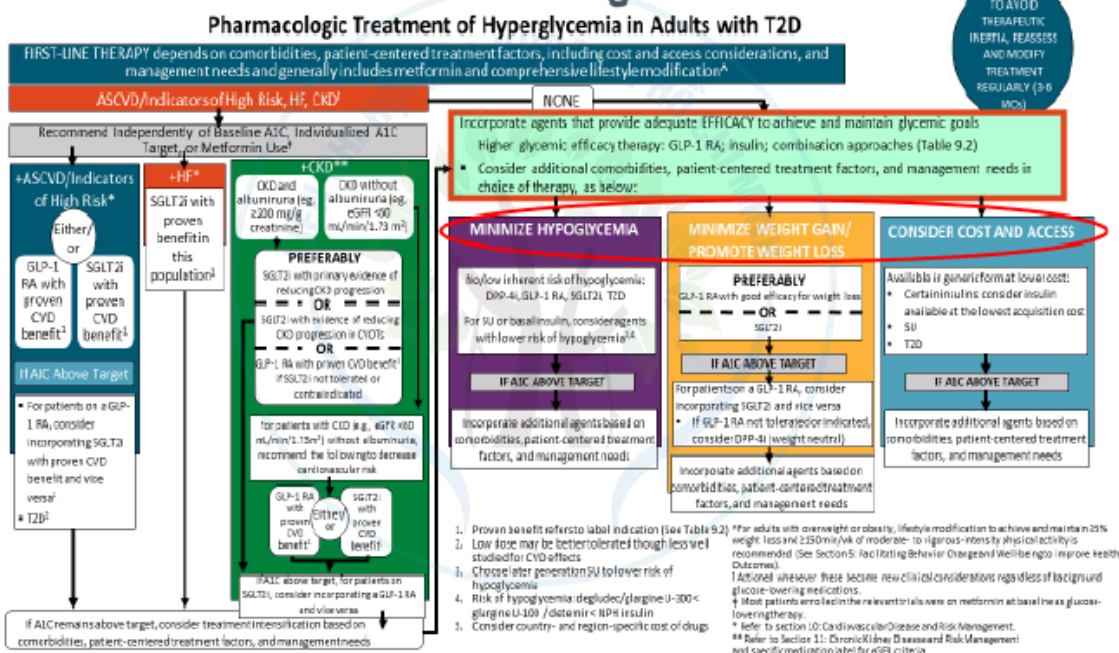
- Ở người cao tuổi có nguy cơ cao hạ ĐH, cần cân nhắc dùng thuốc ít nguy cơ hạ ĐH. **B**
- Tránh điều trị quá mức (overtreatment) ở người cao tuổi. **B**
- Giảm liều hay đơn giản hóa chế độ điều trị giúp giảm nguy cơ hạ ĐH ở người cao tuổi. **B**

Mục Tiêu Đường Huyết Ở Người Lớn Tuổi: Tránh Overtreatment

- Very complex/poor health¹
 - **Who:** LTC, end-stage chronic illness, moderate to severe cognitive impairment, or 2+ ADL dependencies
 - **Why:** limited life expectancy vs time to benefit
 - **Goals:** avoid hypoglycemia and symptomatic hyperglycemia
 - No A1C goal
 - Premeal glucose: 100-180 mg/dL (5.6-10 mmol/L)
 - Bedtime glucose: 110-200 mg/dL (6.1-12.2 mmol/L)
- Simplify, simplify, simplify
- Decrease pill burden
- Choose medications with low risk of hypoglycemia, low glucose monitoring burden, and low pill burden²

1. ADA. Diabetes Care. 2022;45:S195. 2. Makam. Circulation. 2017;135:180.

ADA Guidelines for Pharmacologic Treatment



American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45:S125 Accessed January 12, 2022.

Các Yếu Tố Cần Xem Xét Khi Chọn Lựa Thuốc ĐTĐ

- Mức HbA1C/thông số đường huyết
- Thời gian mắc Đái Tháo Đường
- Cân Nặng và Phân bố mỡ (BMI, béo bụng)
- Tuổi Bệnh Nhân
- Các bệnh đồng mắc
- Nguy cơ hạ đường huyết
- Khả năng chi trả điều trị
- Thuận lợi/Phức tạp của phác đồ và mong muốn của bệnh nhân

Thuốc Nguy Cơ Hạ Đường Huyết Thấp

Oral

Metformin

SGLT2 inhibitors

DPP-4 inhibitors

Pioglitazone

Injection

GLP-1 RA

Basal insulin

Thuốc nguy cơ hạ đường huyết cao: sulfonylureas; meal-time insulin

ADA 2022: THUỐC ĐIỀU TRỊ CHO BỆNH NHÂN ĐTDĐ TÍP 2 LỚN TUỔI



▪ Metformin:

- Lựa chọn đầu tay khi eGFR \geq 30 mL/phút/ 1.73 m² nếu không có chống chỉ định.

- Có thể gây tác dụng phụ trên dạ dày ruột và giảm vị giác, là một vấn đề trên người lớn tuổi. Có thể giảm liều/ hạn chế metformin khi bệnh nhân có tác dụng phụ trên dạ dày ruột.

▪ TZD:

- Thận trọng khi bệnh nhân có nguy cơ suy tim sung huyết, loãng xương, té ngã hoặc gãy xương, và/ hoặc phù nề hoàng đĩnh.

▪ SU và các thuốc kích thích tiết insulin khác:

- Liên quan HĐH và nên thận trọng, nếu cần sử dụng, SU có thời gian tác động ngắn hơn như glimepirid và glipizid được ưa thích, tránh dùng glyburid trên bệnh nhân lớn tuổi.

ADA 2022: THUỐC ĐIỀU TRỊ CHO BỆNH NHÂN ĐTDĐ TÍP 2 LỚN TUỔI



▪ Liệu pháp incretin:

✓ DPP4i: ít tác dụng phụ và nguy cơ hạ đường huyết

✓ GLP-1a:

- Lợi ích trên tim mạch ở bệnh nhân có bệnh tim mạch xơ vữa xác định và các lợi ích trên nhiều nhóm dân số khác.

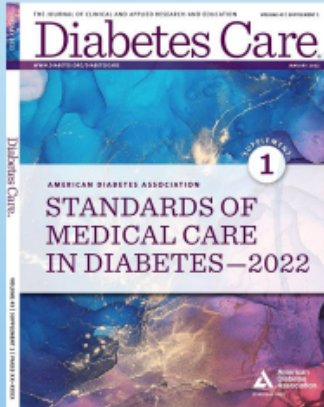
- Dạng tiêm (ngoại trừ semaglutide), có tác dụng phụ trên dạ dày ruột và không được ưa thích trên bệnh nhân lớn tuổi giảm cân không rõ nguyên nhân.

▪ SGLT-2i:

- Lợi ích trên tim mạch ở bệnh nhân có bệnh tim mạch xơ vữa xác định, lợi ích trên suy tim và làm chậm tiến triển bệnh thận mạn.

- Tác dụng phụ như giảm thể tích có thể phổ biến ở bệnh nhân lớn tuổi

DPP4i là lựa chọn phổ biến khi thêm vào điều trị ĐTD với nhiều ưu điểm



Ức chế DPP-4

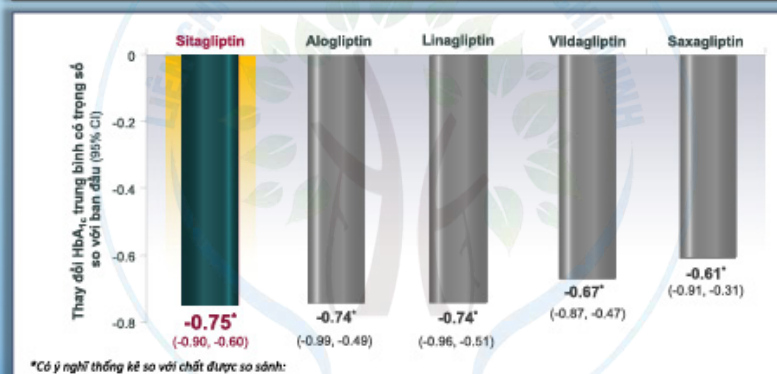
- ✓ Ít hoặc không gây hạ đường huyết
- ✓ Trung tính với cân nặng
- ✓ An toàn (bao gồm an toàn tim mạch)
- ✓ Không phụ thuộc vào bữa ăn & dễ chỉnh liều
- ✓ Dễ dàng tuân thủ

*Nguy cơ tiềm ẩn liên quan nhập viện do suy tim với saxagliptin và sitagliptin[†]
DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor
Adapted from: ADA. Diabetes Care 2019;42:51; Cahn A et al. Expert Opin Emerg Drugs 2016;21:409; Farr AM et al. Adv Ther 2014;31:1287

29

HIỆU QUẢ GIẢM ĐƯỜNG HUYẾT CỦA CÁC DPP4i

Phân tích tổng hợp 83 nghiên cứu RCT so sánh hiệu quả của các thuốc ức chế DPP4



Đơn trị so với giả dược, DPP-4i + metformin versus metformin, dpp-4i + SU versus SU, dpp-4i + metformin + SU versus metformin + SU, dpp-4i + pioglitazone versus pioglitazone, dpp-4i + insulin versus insulin, pioglitazone versus pioglitazone, dpp-4i + insulin versus insulin.

Craddy P, et al. Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison. Diabetes Ther 2014;5: 1-41.

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

CVOTs CỦA CÁC THUỐC ỨC CHẾ DPP4



Sitagliptin TECOS
Đạt tiêu chí chính ATTM,
Không làm tăng tỉ lệ nhập viện vì suy tim

Saxagliptin SAVOR-TIMI
Đạt tiêu chí chính ATTM,
tăng **27% tỉ lệ nhập viện vì suy tim**



Vildagliptin
KHÔNG CÓ THỬ NGHIỆM AN TOÀN
TRÊN TIM MẠCH

Linagliptin CARMELINA
ATTM, ko tăng suy tim

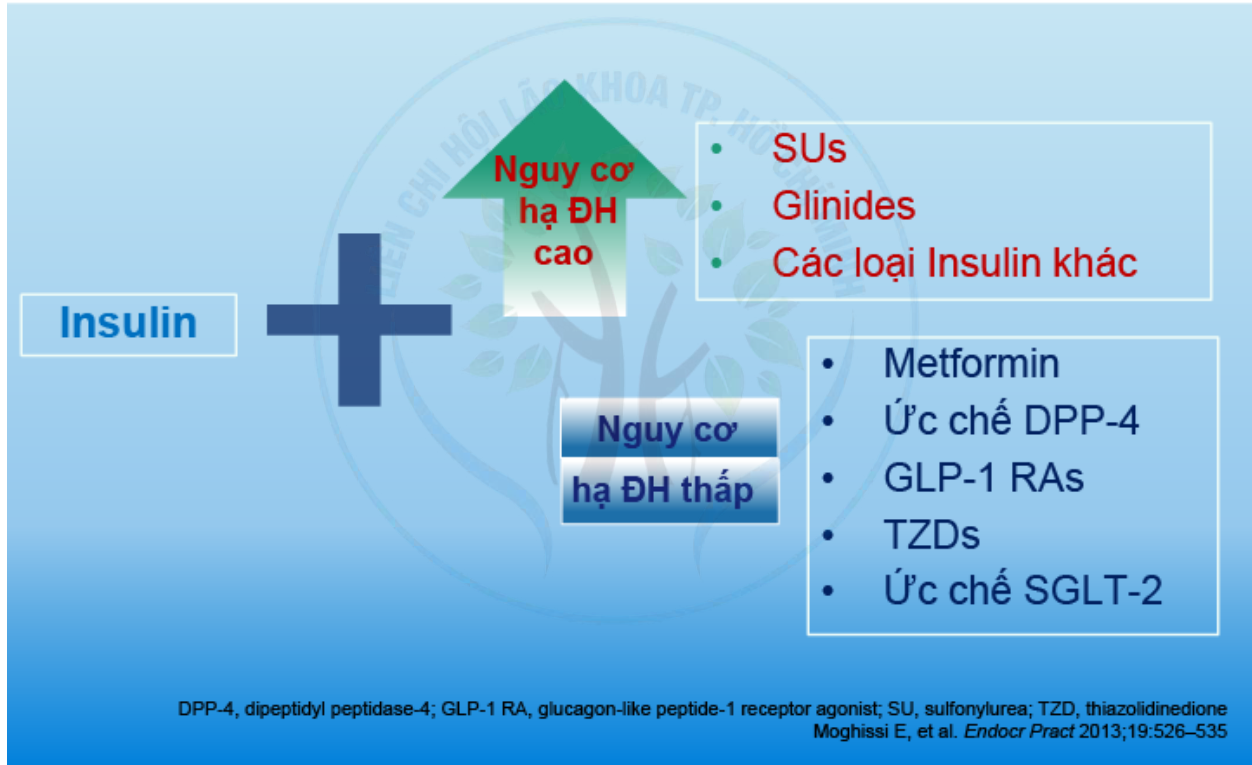
White W et al. *N Engl J Med.* 2013;369:1327–1335. 2. Scirica BM et al. *N Engl J Med.* 2013;369:1317–1326. 3. Green JB et al. *Am Heart J.* 2013;166:983–989.e7. 4. CARMELINA: Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk. [ClinicalTrials.gov web site. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703298](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703298). Accessed September 12, 2014.

Lựa chọn các loại insulin có nguy cơ hạ đường huyết thấp

Frequency of hypoglycemic events	Type of insulin	Formulation		
		Prandial and mixtures	Basal +	Basal only
Most frequent (3.5–6.0 events/year)	Human insulin	✓		
	Analog insulins	✓		
	Mixture (70/30)	✓	✓	
	Basal plus 2–3 prandial		✓	
More frequent (2–4.5 events/year)	Basal plus 1 prandial		✓	
	Neutral protamine Hagedorn		✓	✓
	Analog basal			✓
Less frequent (1.5–3.5 events/year)	Newer basal analogs			✓

Moghissi E, et al. *Endocr Pract* 2013;19:526–535

Và ưu tiên phối hợp với các thuốc có nguy cơ hạ đường huyết thấp

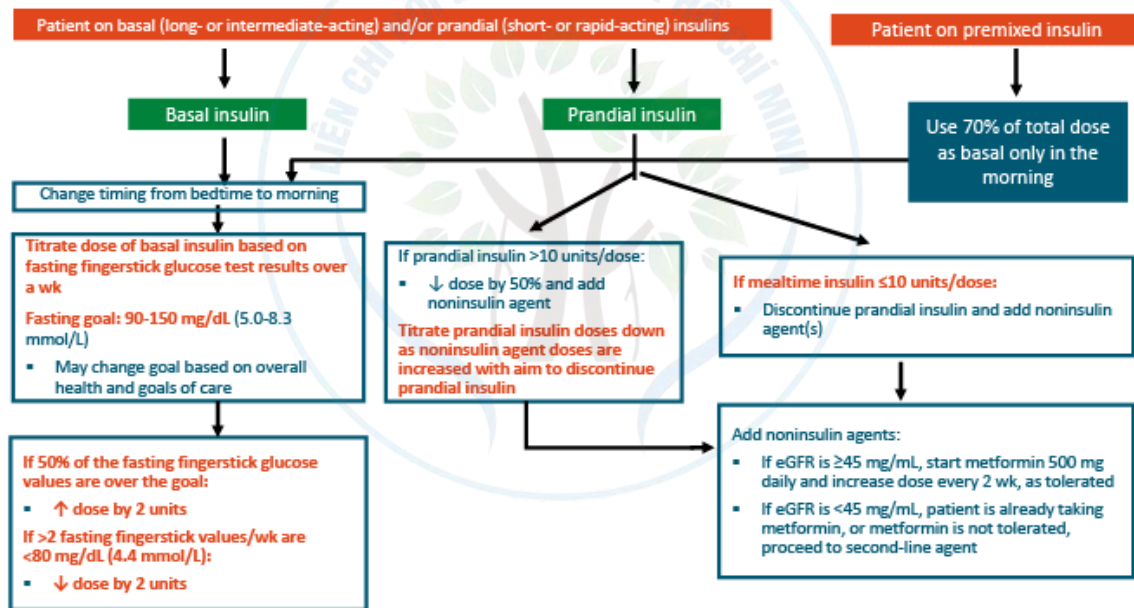


ADA 2022: Điều trị Insulin cho người cao tuổi

- Điều chỉnh liều tùy từng BN, tránh để hạ ĐH
- Chỉnh liều 1 tuần/ lần
- Phác đồ 1 mũi insulin nền có ít tác dụng phụ và có vẻ phù hợp hơn cho người cao tuổi
- Phác đồ nhiều mũi insulin có thể quá phức tạp cho BN cao tuổi, có nhiều biến chứng, chức năng bị hạn chế

ADA: Đơn Giản Hóa Phác Đồ Insulin

Simplification of Complex Insulin Therapy



American Diabetes Association. Diabetes Care. 2022;45: S195. Accessed January 12, 2022.

Điều Trị Đái Tháo Đường Trên Người Lớn Tuổi

- Đơn giản, Đơn giản, và đơn giản
- Hiểu nhu cầu Bệnh Nhân
 - Mục tiêu đường huyết
 - Biết đặc điểm của BN để chọn lựa thuốc thích hợp
- Nắm điều kiện nhận thức/chăm sóc của BN
 - Thực hiện và tuân thủ phác đồ
 - Người chăm sóc, trợ giúp
 - Khả năng chi trả
- Hiểu về thuốc
 - Nguy cơ hạ đường huyết
 - Tác dụng phụ
 - Điều chỉnh liều

Kết luận

- Điều trị ĐTD típ 2 ở bệnh nhân lớn tuổi cần xem xét đánh giá toàn diện: y tế, xã hội, tâm lý, chức năng nhằm xác định mục tiêu và phương pháp điều trị thích hợp.
- Lựa chọn thuốc cần cân nhắc **hạn chế tối đa tình trạng hạ đường huyết.**
- Cân nhắc đơn giản hóa và giảm liều là xu hướng mới trong việc điều trị ĐTD ở người lớn tuổi theo ADA 2022. Xem xét điều chỉnh mục tiêu đường huyết và phác đồ khi tình trạng sức khỏe và điều kiện chăm sóc của bệnh nhân thay đổi.
- Điều trị quá mức (overtreatment) và các phác đồ phức tạp nên được tránh.