



**HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023
CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN & ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ NGƯỜI CAO TUỔI**
Đà Nẵng, ngày 14-15-16/04/2023

**Bảo tồn tế bào beta tụy ở người cao tuổi
ĐTĐ: Lợi ích của nhóm ức chế DPP4**

BS Võ Tuấn Khoa

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

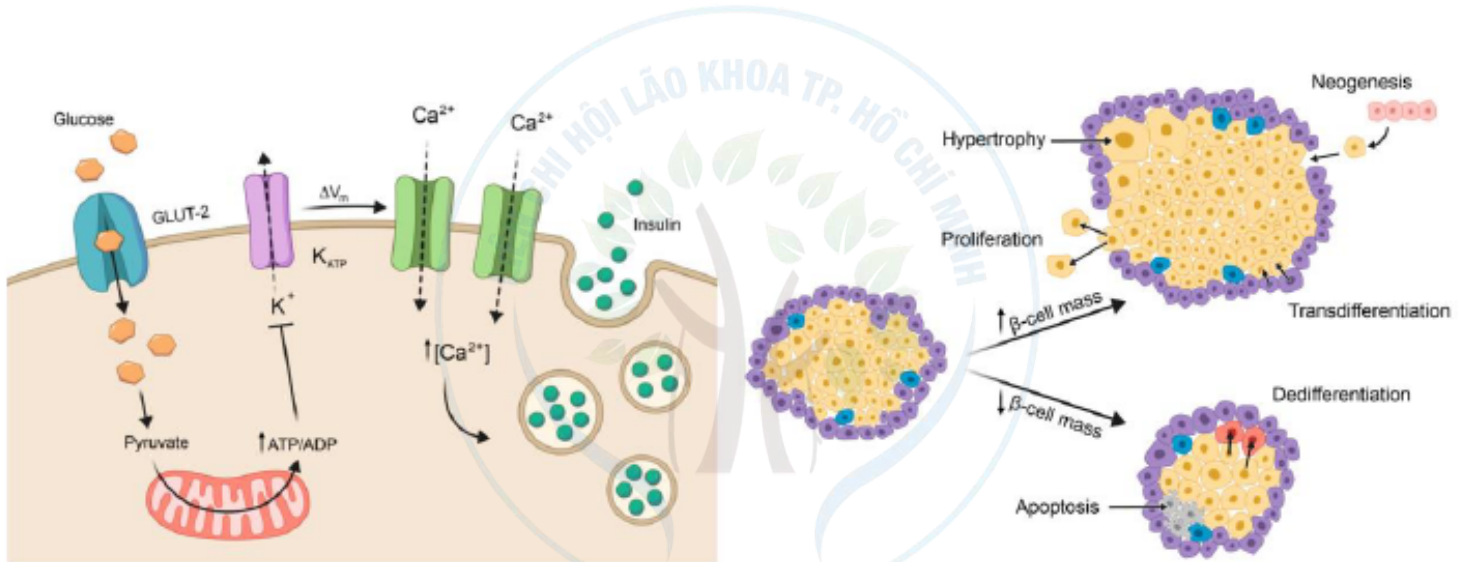
Nội dung

1. Khái niệm suy chức năng tế bào beta
2. Quan điểm điều trị ĐTĐ
3. Vai trò của ức chế DPP4 và bảo tồn tế bào beta

01

Suy chức năng tế bào beta

Sinh lý tế bào beta

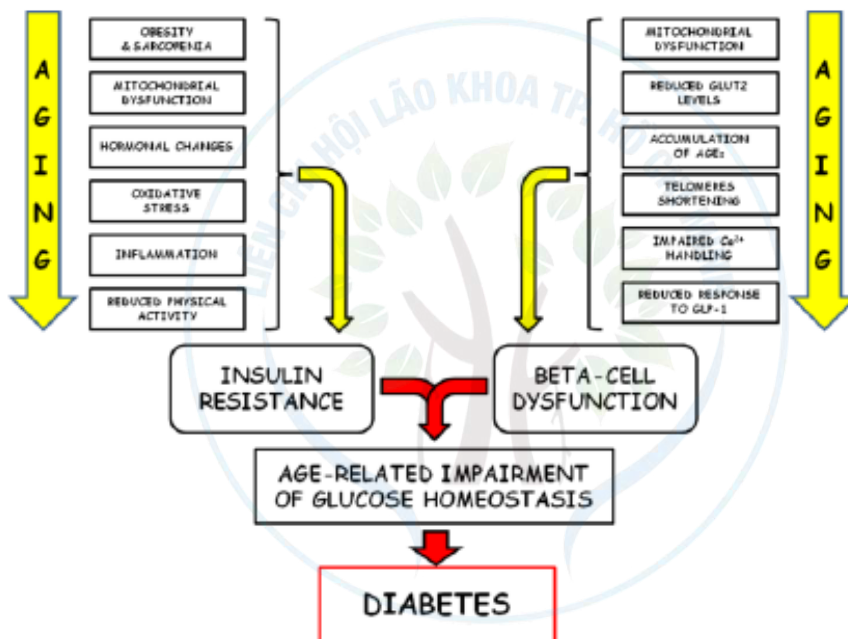


Glucose-induced signal transduction in pancreatic β -cell insulin secretion

Dynamic processes that regulate β -cell mass

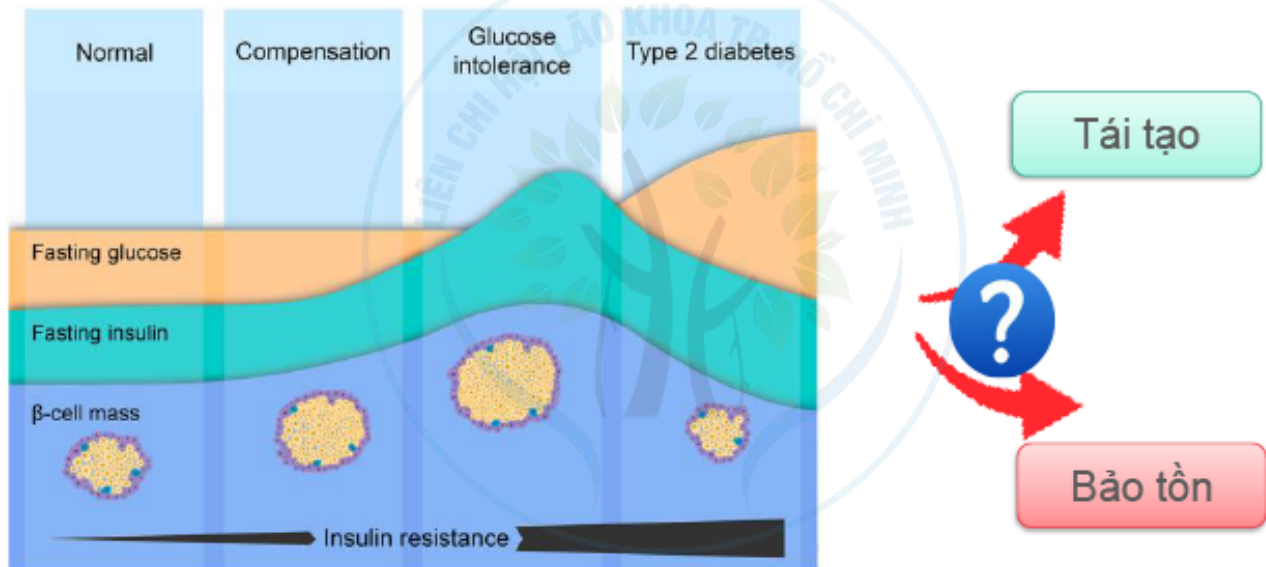
Ageing Res Rev. 2022;80:101674. doi:10.1016/j.arr.2022.101674

ĐTĐ típ 2: bệnh sinh liên quan tuổi tác



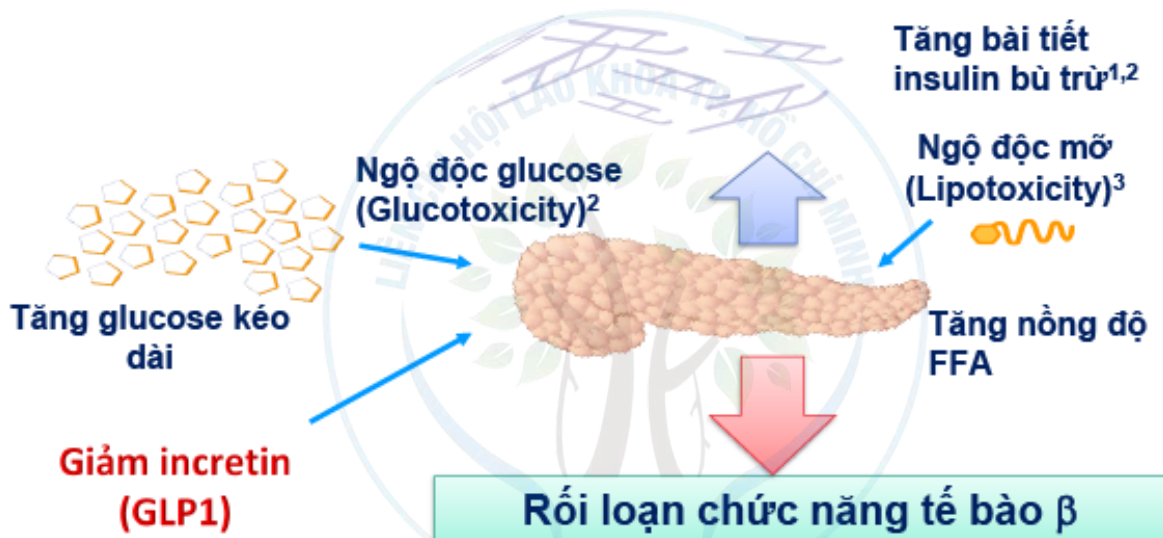
De Tata V. (2014). Age-related impairment of pancreatic Beta-cell function: pathophysiological and cellular mechanisms. *Frontiers in endocrinology*, 5, 138.

Suy tế bào beta và diễn tiến ĐTĐ típ 2



Ageing Res Rev. 2022;80:101674. doi:10.1016/j.arr.2022.101674

Cơ chế tổn thương tế bào beta



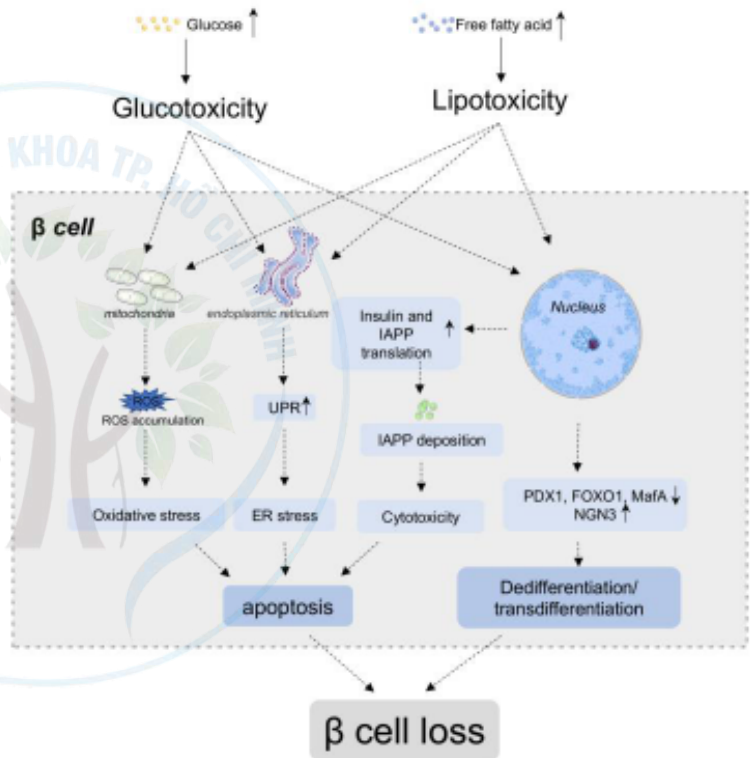
¹Boden G & Shulman GI. Eur J Clin Invest 2002; 32:14–23.

²Kaiser N, et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; 16:5–22.

³Finegood DT & Topp B. Diabetes Obes Metab 2001; 3 (Suppl. 1):S20–S27.

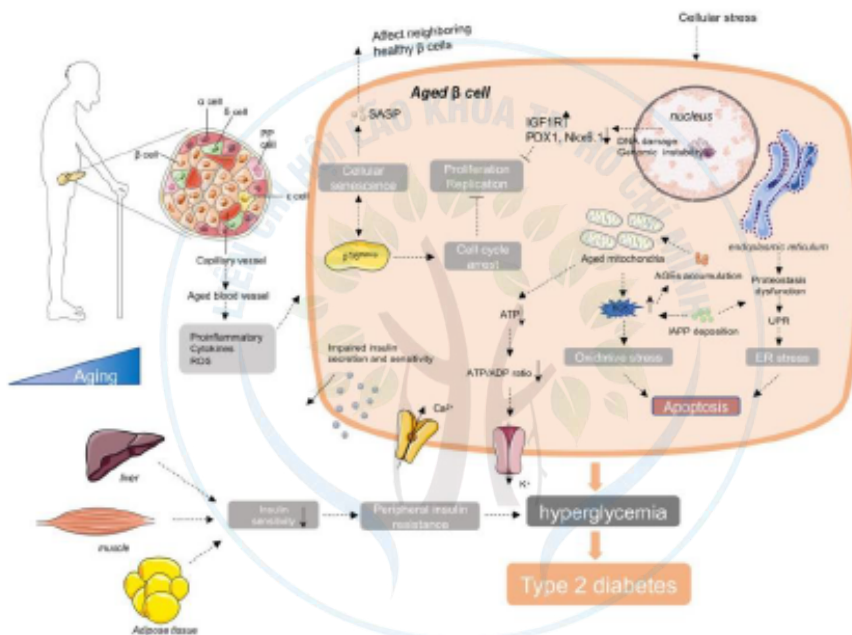
Cơ chế tổn thương tế bào beta

Beta cell loss in type 2 diabetes
 ROS: reactive oxygen species
 UPR: unfolded protein respond
 ER: endoplasmic reticulum
 IAPP: islets amyloid polypeptide



Aging vol. 13,5 (2021): 7691-7706.

Cơ chế lão hóa tế bào beta và xuất hiện ĐTĐ theo tuổi



Molecular mechanisms involving in age-related diabetes

Aging vol. 13,5 (2021): 7691-7706.

Phương pháp đánh giá tế bào beta

- Chức năng tế bào beta:
 - Glucose and nutrient sensing
 - Insulin secretion and production

} stimulation by different secretagogues and pro-insulin to insulin processing
- Các test đánh giá
 - Có giới hạn nhất định
 - Là ước đoán (estimation)
 - Diễn giải trong bối cảnh liên quan độ nhạy insulin và mức glucose

Diabetes Obesity and Metabolism. 2012;14:101-111

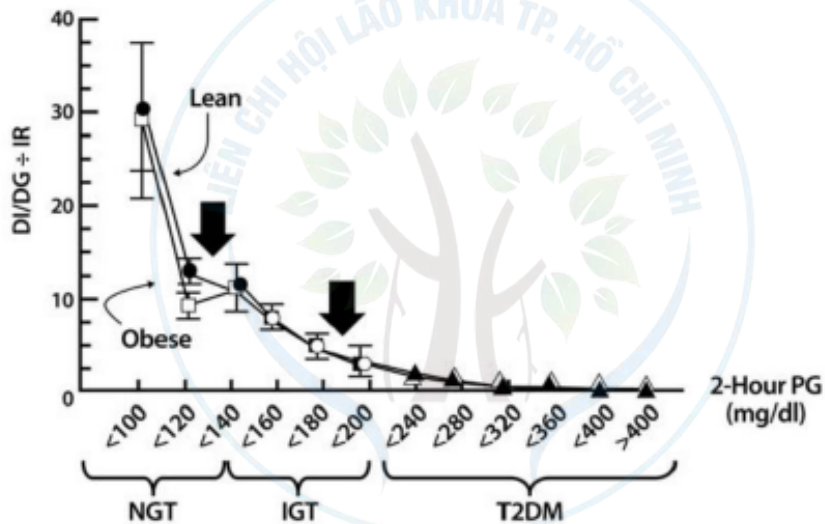
Phương pháp đánh giá tế bào beta

- Đánh giá mô hình HOMA (Homeostasis model assessment) là cách đơn giản ước tính chức năng tế bào β^2
$$\text{HOMA-}\beta = \frac{360 \times \text{Insulin}}{\text{Glucose} - 63} \% \quad \text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glucose} \times \text{Insulin}}{22.5}$$
- Dùng tỉ lệ (Proinsulin:insulin)¹
- Đo nồng độ C-peptide

¹Matthews DR, et al. Diabetologia 1985; 28:412–419.

²Bergman RN, et al. Eur J Clin Invest 2002; 32 (Suppl. 3):35–45.

Quá trình suy chức năng tế bào beta



Disposition index (insulin secretion/insulin resistance = DI/DI ÷ IR)

Current Diabetes Reviews, 2014, 10, 2-42

02

Triết lý điều trị đái tháo đường

Quan điểm bệnh sinh ĐTĐ típ 2: Có gì mới?

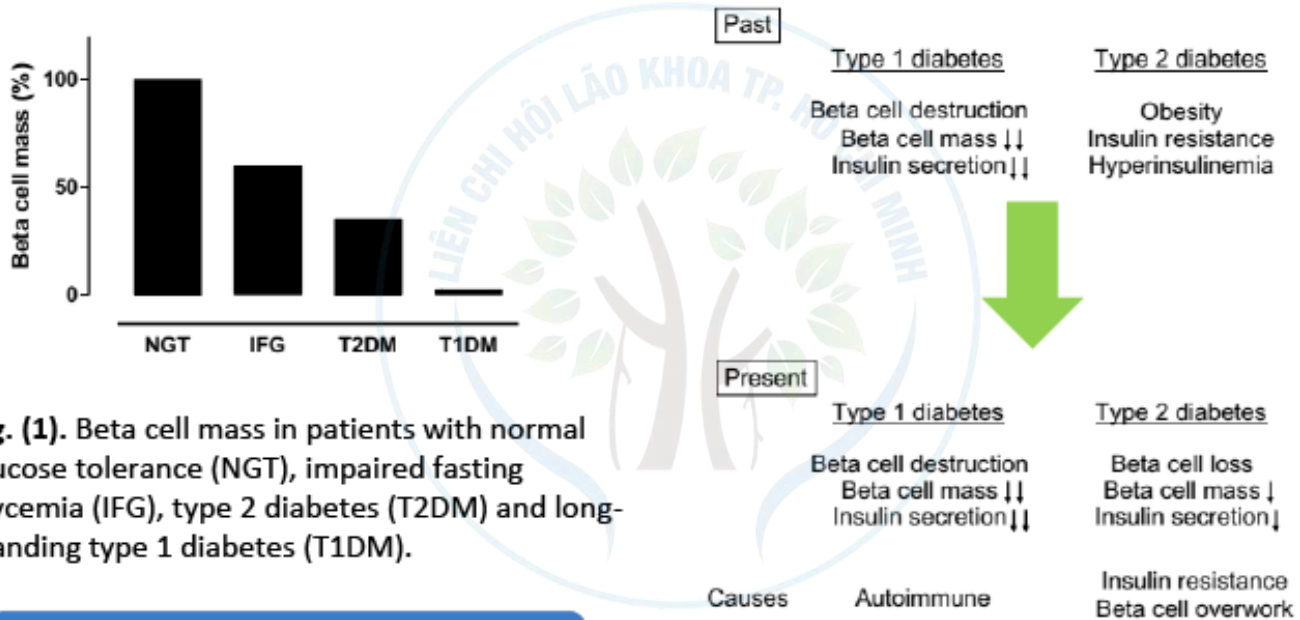


Fig. (1). Beta cell mass in patients with normal glucose tolerance (NGT), impaired fasting glycemia (IFG), type 2 diabetes (T2DM) and long-standing type 1 diabetes (T1DM).

Function beta cell mass

Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets, 2019, 19, 121-127

Quan điểm bệnh sinh ĐTĐ típ 2: Có gì mới?



Fig. (4). Proposed mechanisms of beta cell death before (A) and after (B) the development of type 2 diabetes (hyperglycemia). Increased beta cell workload induces beta cell loss through various mechanisms, and once hyperglycemia develops, gluco(lipo) toxicity causes further beta cell loss.

Beta cell workload (hypothesis)

Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets, 2019, 19, 121-127

Quan điểm bệnh sinh ĐTĐ típ 2: Có gì mới?

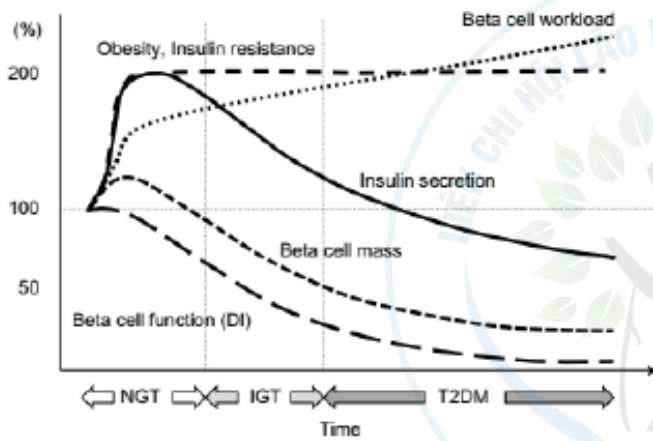
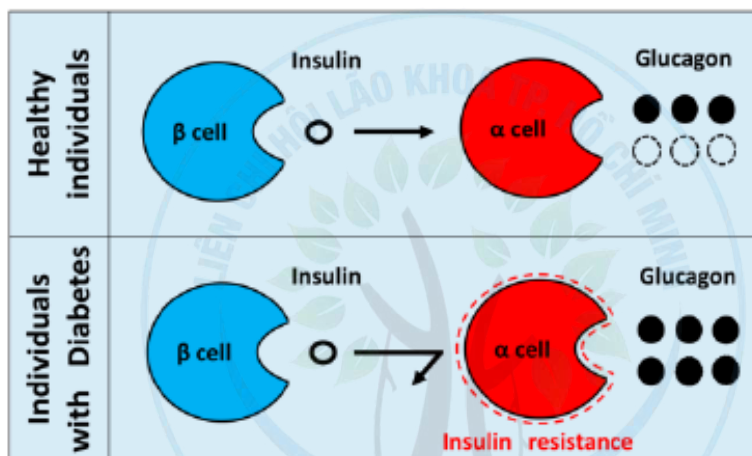


Fig. (5). Chronological change in functional beta cell mass in relation to beta cell workload during the development of type 2 diabetes (T2DM). NGT; normal glucose tolerance, IGT; impaired glucose tolerance, DI; disposition index

Before the onset of T2DM: excess workload; stress-induced beta cell death, decrease in beta cell mass → workload on residual beta cells

Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets, 2019, 19, 121-127

Quan điểm bệnh sinh ĐTĐ típ 2: Có gì mới?



Insulin resistance exists in diabetic pancreatic α cells, insulin can no longer suppress glucagon secretion from α cells, resulting in hypersecretion of glucagon (hypothesis)

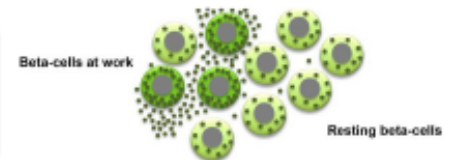
Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 3699

Triết lý điều trị ĐTĐ

- Therapies should aim to **decrease β -cell workload** or **induce β -cell rest**³
 - β -cell function reduced by 50–80% compared to nondiabetic patients¹
 - 40% deficit in β -cell volume in obese patients with T2DM compared to nondiabetic obese patients²
 - β -cell volume reduced by 41% in lean patients with T2DM compared to lean nondiabetic patients²
 - 63% deficit in β -cell volume in obese patients with T2DM compared to nondiabetic obese patients²

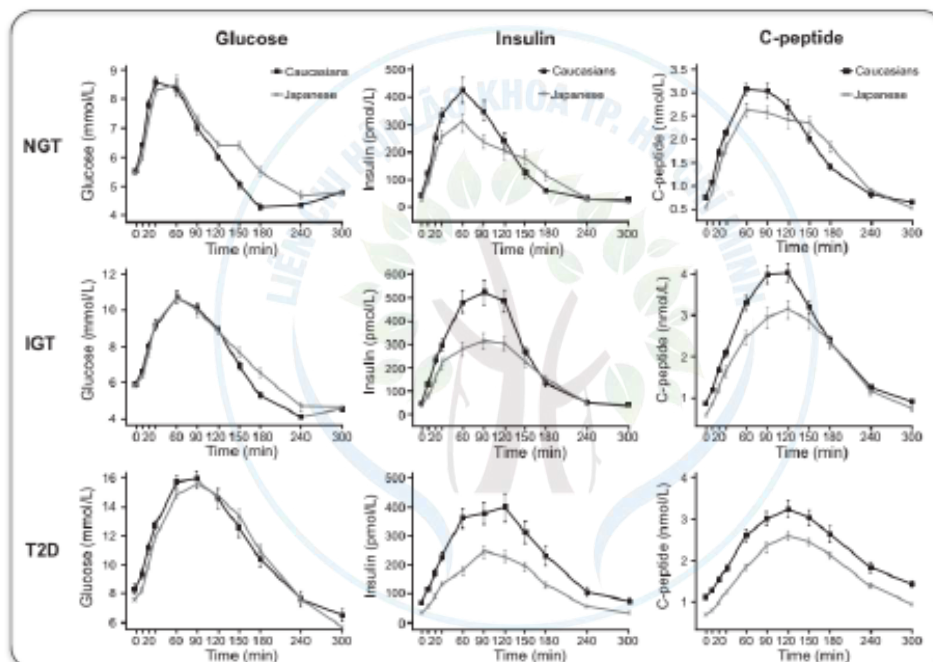
Phục hồi chức năng tế bào beta

- Cần tiên hành can thiệp sớm
- Can thiệp hướng đến bệnh sinh gây suy tế bào beta



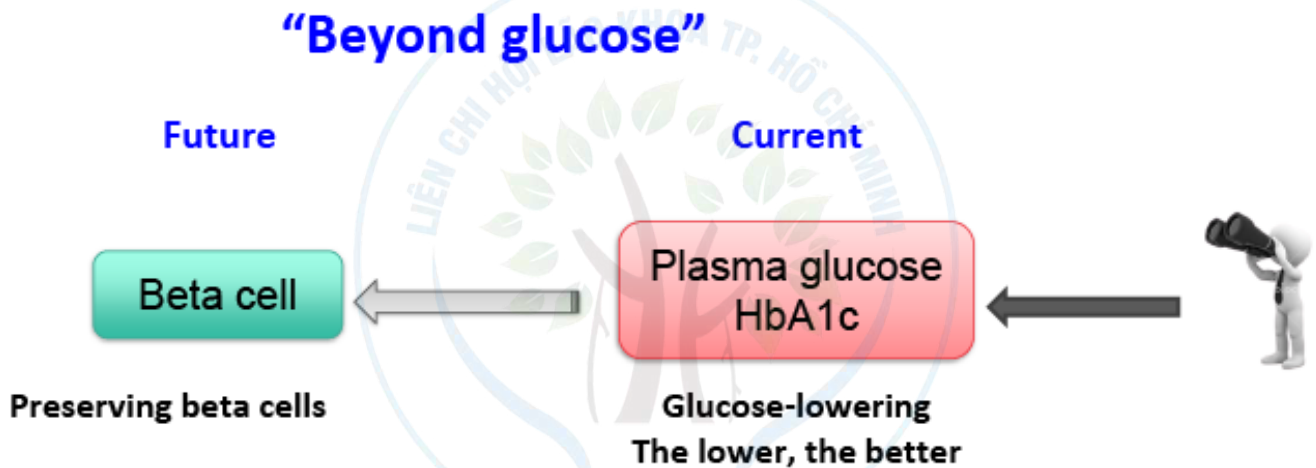
1. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:2354–2366; 2. Diabetes 2003;52:102–110; 3. J Clin Med 2014;3:923–943

IGT: suy tế bào beta ở người Châu Á > Châu Âu



Møller JB, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2014;99(11):4273–4280.

Điều trị ĐTĐ típ 2 Châu Á: Quan điểm mới

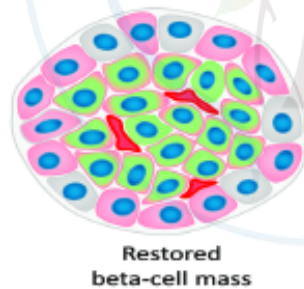
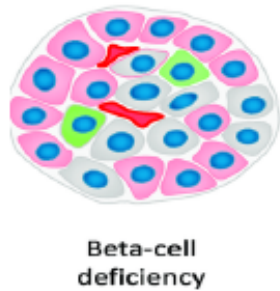


Expert Opinion on Pharmacotherapy 2020, 21:13, 1565-1578

03

Nhóm ức chế DPP4 và bảo tồn chức năng tế bào beta

Điều trị ĐTĐ và chức năng tế bào beta

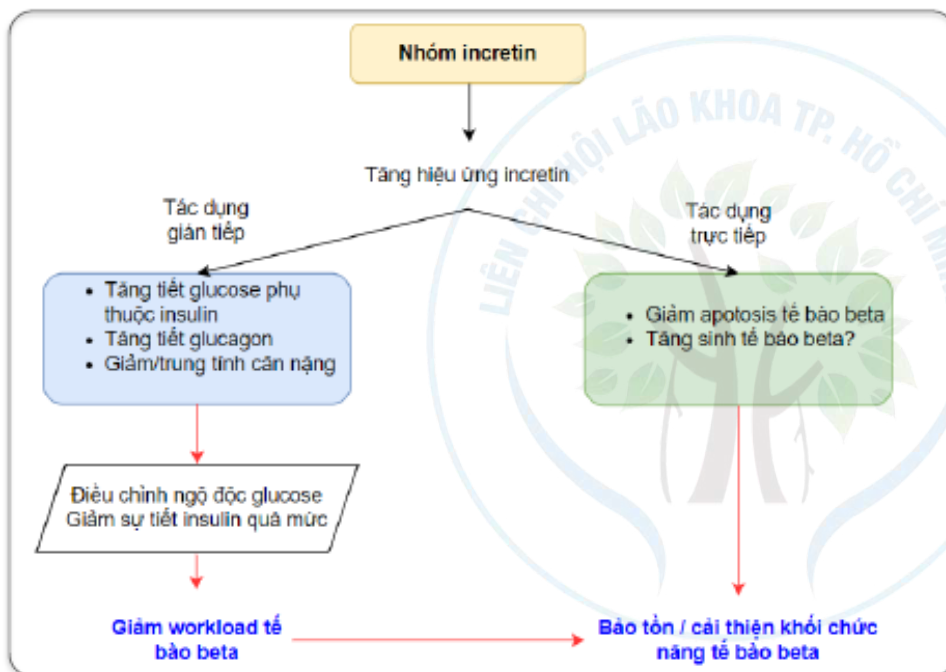


Các phương pháp điều trị ĐTĐ tác dụng có lợi trên tế bào beta:

- Thay đổi lối sống, tập luyện
- Phẫu thuật dạ dày
- Metformin
- Điều trị Insulin
- **GLP1RA**
- **Ức chế DPP4**

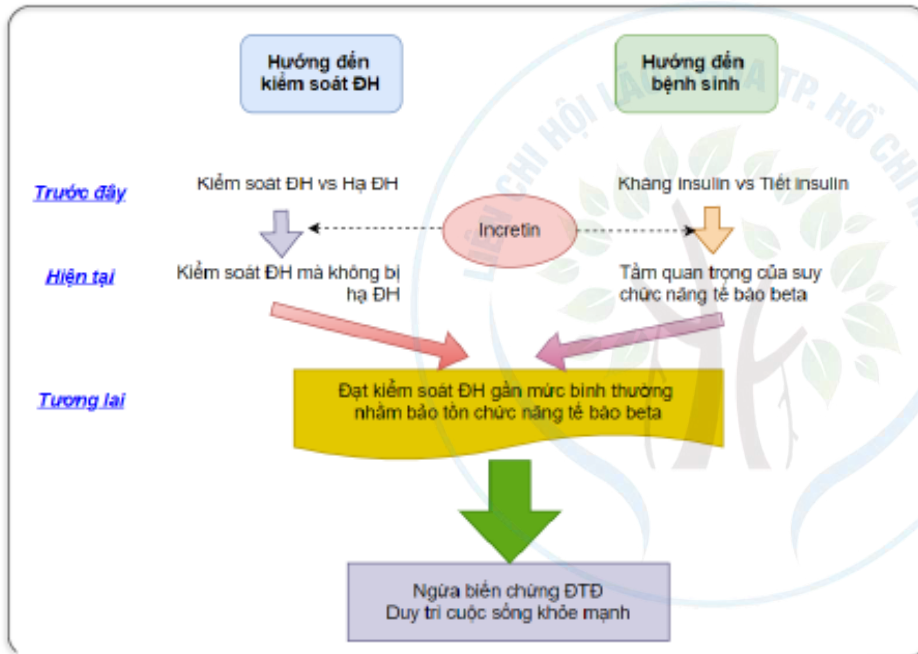
23

Điều trị ĐTĐ típ 2 Châu Á: Nhóm incretin



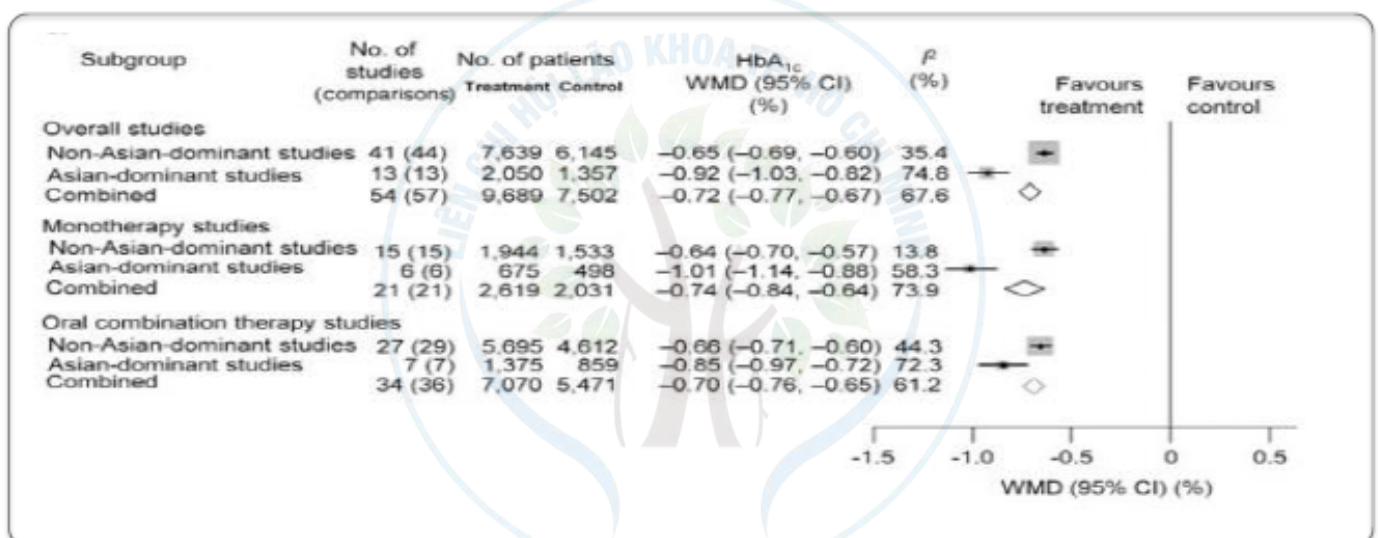
Expert Opinion on Pharmacotherapy 2020, 21:13, 1565-1578

Điều trị ĐTĐ típ 2 Châu Á: Nhóm incretin



Expert Opinion on Pharmacotherapy
2020, 21:13, 1565-1578

DPP-4i: hiệu quả ĐTĐ típ 2 Asian > non-Asian



Diabetologia. 2013, 56:696-708

DPP4i: cải thiện chức năng tiểu đảo tụy trong thử nghiệm tiền lâm sàng

Table 1. Clinical effect of DPP-4 inhibitors on pancreatic β -cell function.

DPP-4 inhibitor	Static		Dynamic				Sustainability		
	HOMA-B	PI/I ratio	IGI	AUC _{insulin/glucose}	Modelling	IVGTT	Hyperglycaemic Clamp	Effect after 1 year treatment	Effect after ≥ 4 week wash-out
Sitagliptin	↑	↑	↑/=	↑/=	↑/=	n/a	↑	↑	=
Vildagliptin	↑	↑/=	↑/=	↑/=	↑/=	↑	↑	↑	=
Saxagliptin	↑	n/a	↑/=	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Alogliptin	=	↑	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Linagliptin	↑	↑	n/a	=	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

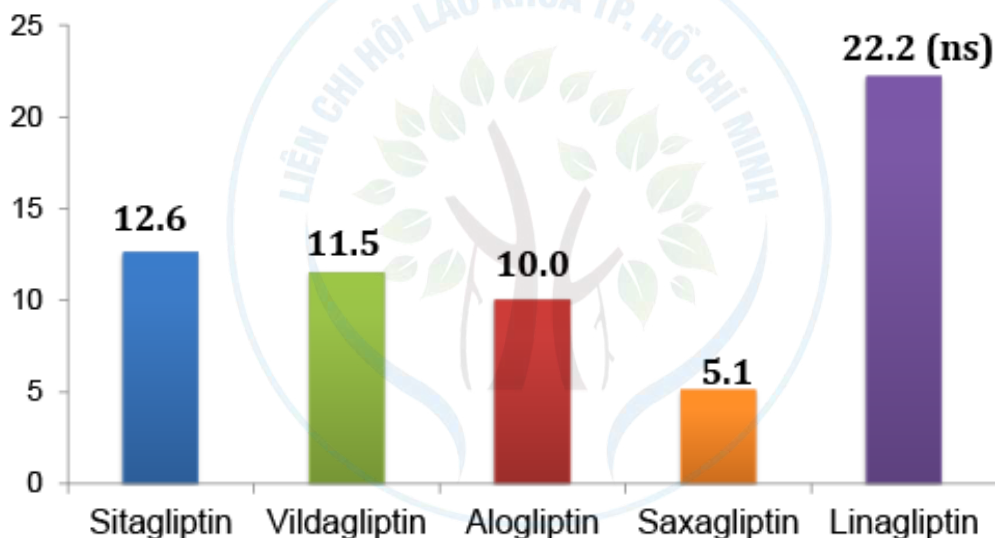
=, no effect of DPP-4 inhibitor treatment; ↑, beneficial effects of DPP-4 inhibitor treatment in all studies; ↑/=, beneficial effects of DPP-4 inhibitor treatment in some studies, but not all; AUC, area under the curve; HOMA-B, homeostatic model assessment β -cell function index; IGI, insulinogenic index; IVGTT, intravenous glucose-tolerance test; n/a, data not available; PI/I ratio, pro-insulin-to-insulin ratio

Dữ liệu cho thấy DPPi (trừ Alogliptin) cải thiện các thông số liên quan chức năng tế bào beta sau thời gian điều trị lên đến 2 năm

Diabetes Obesity and Metabolism. 2012;14:101-111

DPP4i: cải thiện chức năng tế bào beta sau 12-24 tuần đơn trị liệu

Δ HOMA-B (vs placebo)



Diabetes Obesity and Metabolism. 2012;14:101-111

DPP-4 inhibitor	Variable	Treatment to which DPP-4 inhibition was added				
		Drug-naive	Metformin	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	Insulin
Sitagliptin	No of subjects	741	701	441	353	641
	ΔHbA1c (%)	0.8	0.7	0.7	0.7	0.6
	(mmol/mol)	8	7	8	8	6
	Reference	66	71	78	84	89
Vildagliptin	No of subjects	354	544	516	463	449
	ΔHbA1c (%)	0.7	1.1	0.7	1.0	0.7
	(mmol/mol)	7	11	7	10	7
	Reference	67	72	79	85	90
Saxagliptin	No of subjects	401	743	768	565	455
	ΔHbA1c (%)	0.5	0.8	0.7	0.7	0.4
	(mmol/mol)	5	8	7	7	4
	Reference	68	73	80	86	91
Alogliptin	No of subjects	329	527	500	493	390
	ΔHbA1c (%)	0.5	0.5	0.5	0.8	0.6
	(mmol/mol)	5	5	5	8	6
	Reference	69	74	81	87	92
Linagliptin	No of subjects	503	701	1,058	272	1,261
	ΔHbA1c (%)	0.7	0.6	0.6	0.6	0.7
	(mmol/mol)	7	6	6	6	7
	Reference	70	75	82	88	93

Ahrén B (2019) DPP-4 Inhibition and the Path to Clinical Proof. *Front. Endocrinol.* 10:376.
doi: 10.3389/fendo.2019.00376

RESEARCH

Open Access



Evaluation of efficacy and safety of DPP-4 inhibitors for Chinese elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract

Background: The safety of hypoglycemic drugs should be paid more attention to in elderly patients with type 2 diabetes mellitus due to their concomitant diseases, physiological decline of liver and kidney function and cognitive decline. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods: From January 2010 to November 2018, 300 patients with type 2 diabetes mellitus who were over 60 years old were enrolled in the outpatient clinic of Geriatric Medical Center. Their medication records and follow-up medical records were used for retrospective analysis. The duration of treatment with DPP-4 inhibitors was more than 3 months. The changes of fasting blood glucose (GLU), glycosylated hemoglobin (HbA1C), body weight, body mass index (BMI) and liver and kidney function were compared before and after treatment.

Results: The average age of 300 patients (212 males and 88 females) was 73.7 ± 9.1 years old, BMI was 26.5 ± 2.8 kg/m² and the duration of diabetes was 10.7 ± 8.2 years. The results of retrospective analysis showed that HbA1C decreased by 0.27% after treatment (P < 0.001). In the group of DPP-4 inhibitors used for less than 12 months, there was no difference in liver transaminase (ALT and AST) between before and after treatment, whereas in the group of DPP-4 inhibitors used for more than 12 months, liver transaminase decreased statistically compared with after treatment (P < 0.001). The incidence of fatty liver in elderly diabetic patients decreased after using DPP-4 inhibitors. There was no significant change in serum creatinine level and creatinine clearance rate in elderly patients with type 2 diabetes mellitus after treatment of DPP-4 inhibitor. In addition, the body weight and BMI of the patients decreased significantly (P < 0.001). No hypoglycemic reaction and gastrointestinal discomfort were found in the medical records.

Conclusion: After DPP-4 inhibitors were used in elderly patients with type 2 diabetes mellitus, the elevated glycosylated hemoglobin could be controlled with improved safety of liver and kidney, and might have the effect of weight loss.

Keywords: Elderly patients, Type 2 diabetes mellitus, DPP-4 inhibitors, Glycosylated hemoglobin, Safety

Yu et al. *Diabetol Metab Syndr* (2020) 12:35

Kết luận

1. Suy tế bào beta dưới tình trạng đề kháng insulin có thể là cơ chế quan trọng trong ĐTĐ típ 2, nhất là người Châu Á
2. Bảo tồn chức năng tế bào beta có thể là quan điểm điều trị trong tương lai
3. Các nhóm thuốc mới ra đời (đặc biệt incretin) đã và đang tập trung vào workload tế bào beta để bảo tồn chức năng tế bào beta được xem là cuộc cách mạng