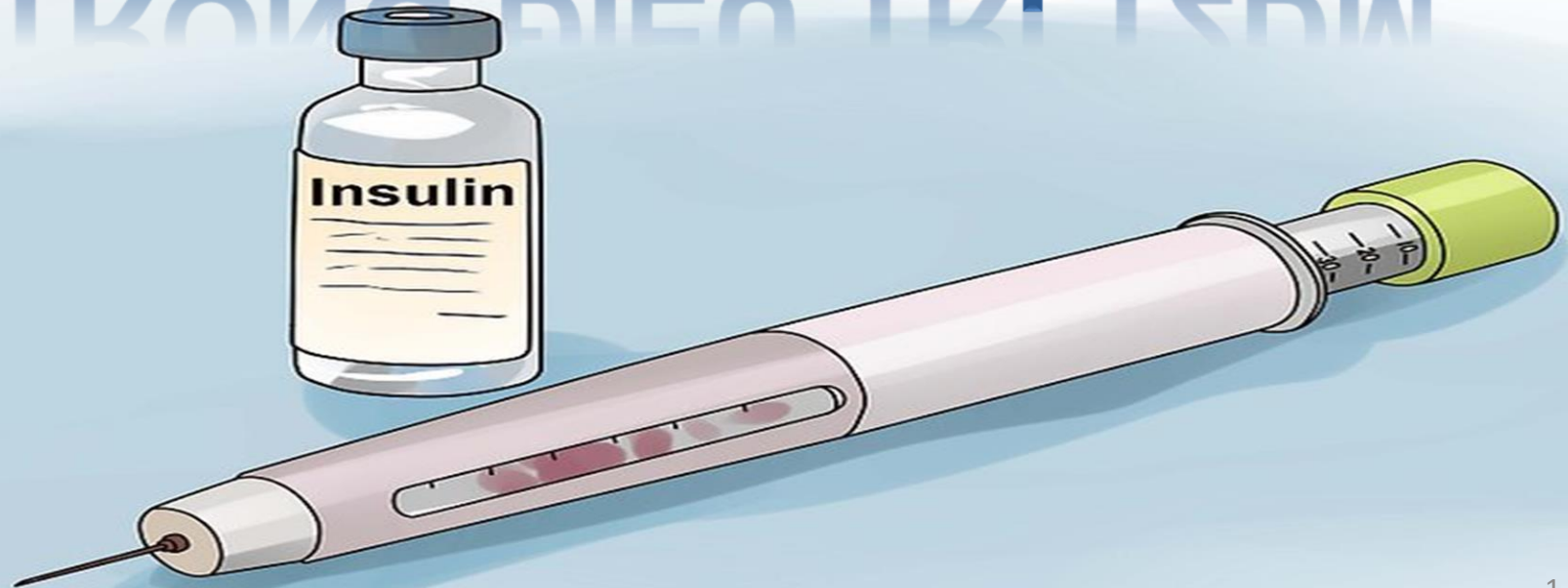


TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ
CLB SINH VIÊN DƯỢC LÂM SÀNG



LIỆU PHÁP INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM



NỘI DUNG CHÍNH

Đại cương insulin

1

Lịch sử insulin trong
điều trị đái tháo đường

2

Các loại insulin trên thị
trường

3

Insulin trong điều trị
T2DM

4

Kỹ thuật sử dụng bút
tiêm insulin

5

Hạ đường huyết –
Nhận biết và xử trí

6

Vượt qua rào cản

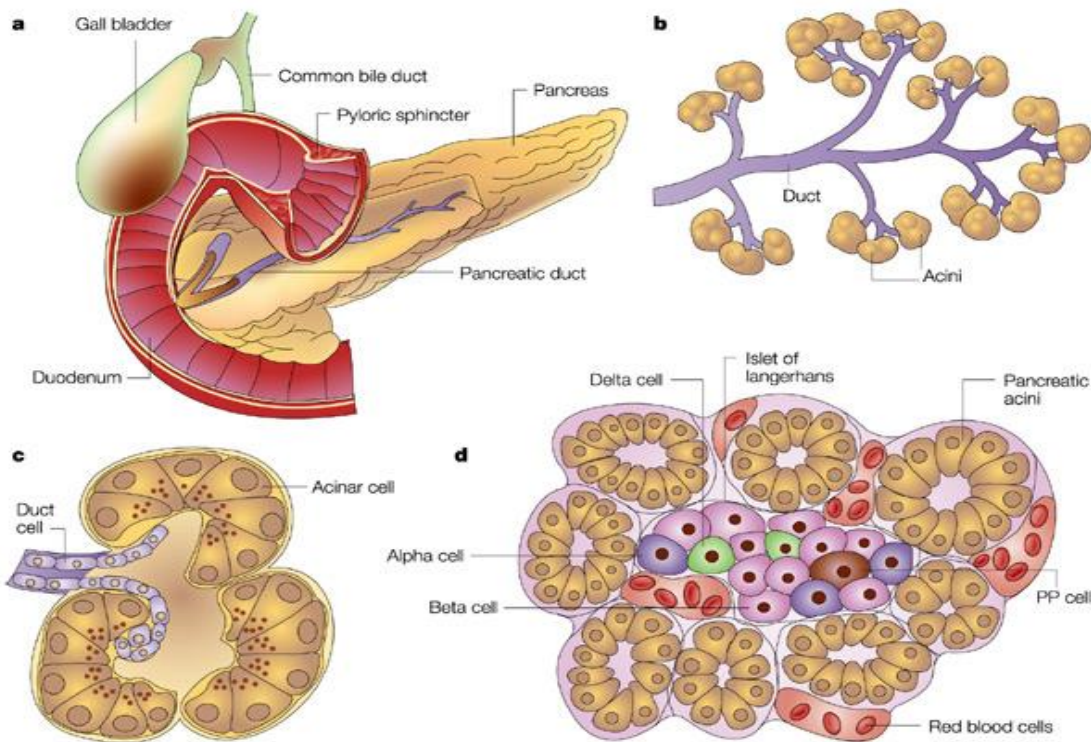
7

I. ĐẠI CƯƠNG INSULIN

1. VAI TRÒ CỦA TUYẾN TỤY

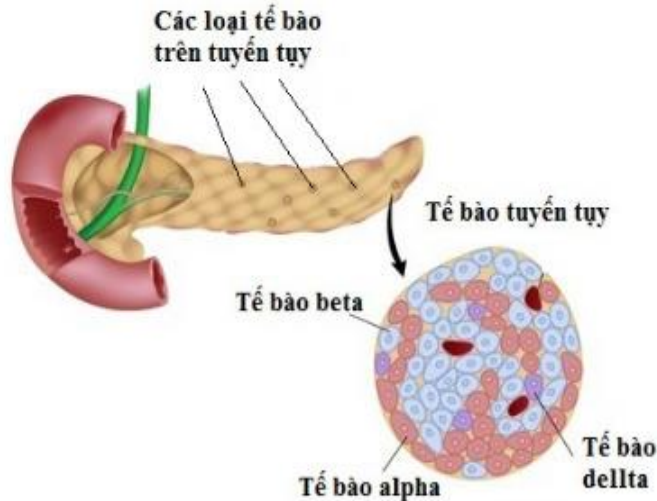
Tuyến tụy bao gồm:

- **Tuyến tụy ngoại tiết:** tiết ra các **enzyme tiêu hóa thức ăn**.
- **Tuyến tụy nội tiết:** là các **tiểu đảo Langerhans** nằm xen kẽ giữa các tuyến ngoại tiết, tập trung chủ yếu ở phần đuôi tụy.



I. ĐẠI CƯƠNG INSULIN

1. VAI TRÒ CỦA TUYẾN TỤY

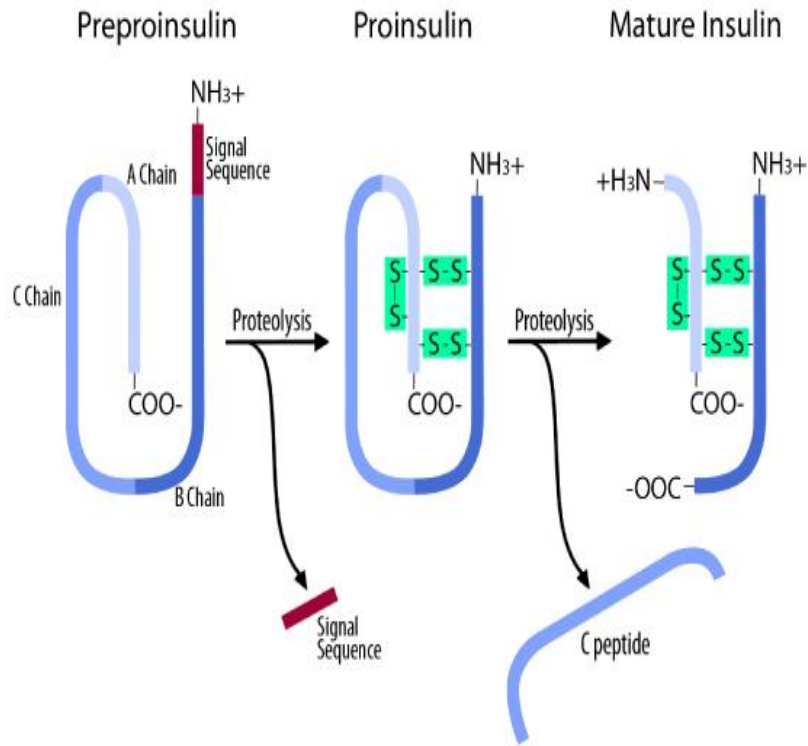


Đảo tụy Langerhans chứa 3 loại tế bào chính:

- Tế bào **beta** : insulin
- Tế bào **alpha** : glucagon
- Tế bào **delta** : serotonin và somatostatin điều hòa bài tiết insulin và glucagon

I. ĐẠI CƯƠNG INSULIN

2. SỰ TỔNG HỢP INSULIN

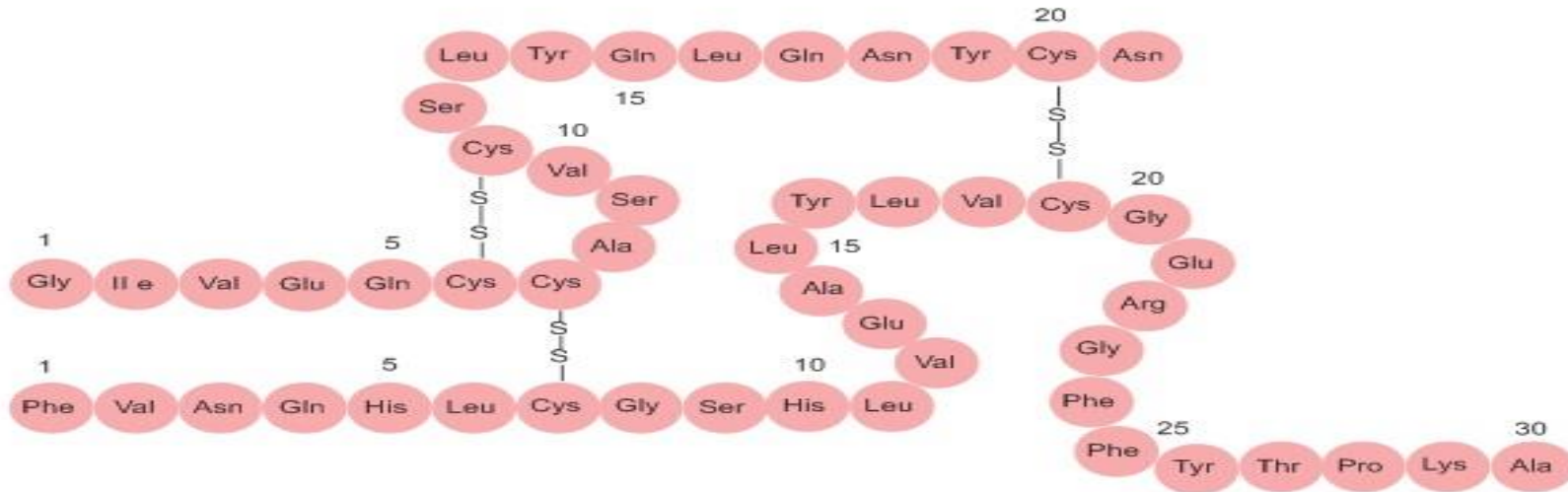


Ý nghĩa của việc định lượng peptide C

Giúp thăm dò chức năng tuyến tụy nội tiết: nếu nồng độ peptide C tăng cao thì có sự hoạt động của tuyến tụy, còn nếu nồng độ peptide C thấp thì đang dùng Insulin ngoại sinh.

I. ĐẠI CƯƠNG INSULIN

2. SỰ TỔNG HỢP INSULIN

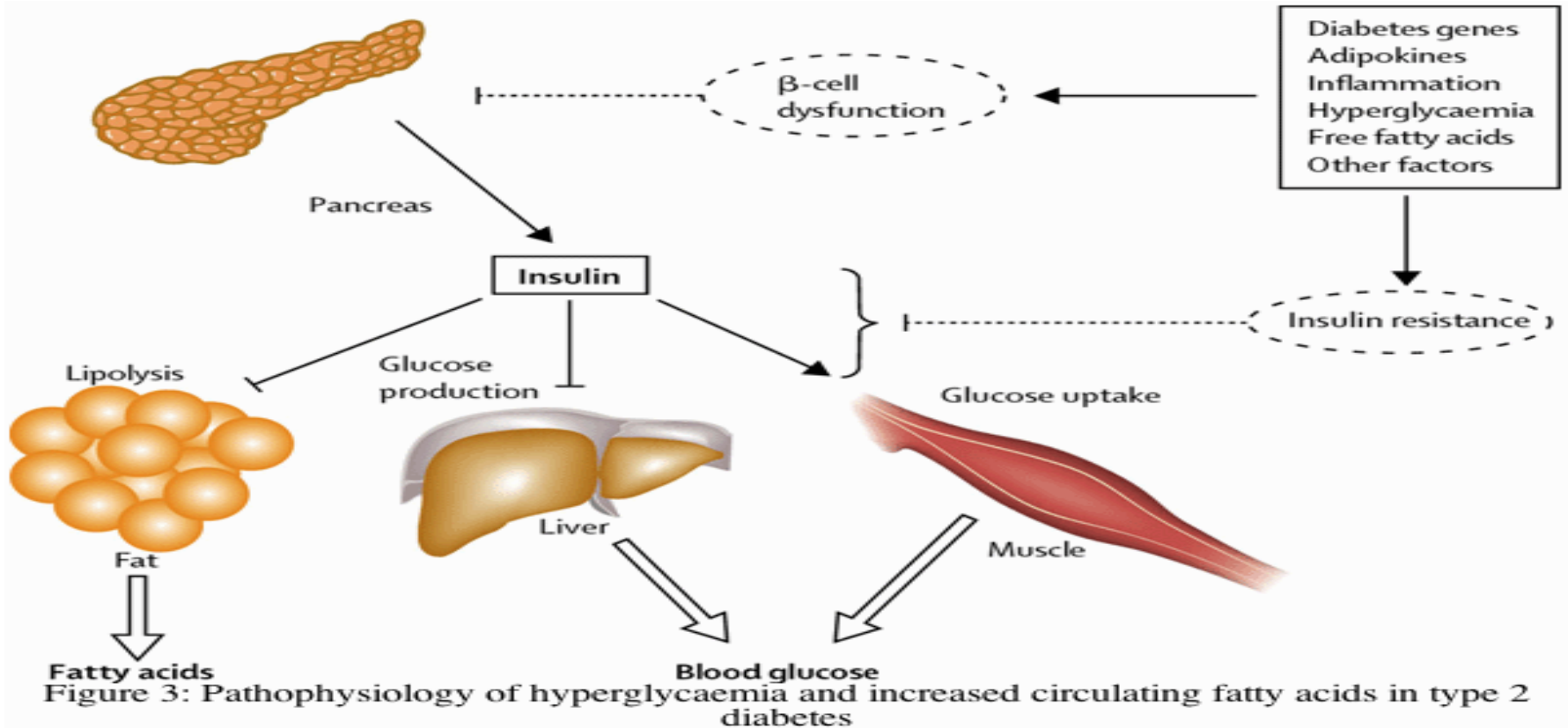


Hình. Cấu trúc bậc I của phân tử insulin

Insulin là 1 polypeptide có 51 acid amin gồm 2 chuỗi: A và B, chuỗi A có 21 acid amin, chuỗi B có 30 acid amin được nối với nhau bằng cầu nối Disulfide.

I. ĐẠI CƯƠNG INSULIN

3. VAI TRÒ CỦA INSULIN



I. ĐẠI CƯƠNG INSULIN

3. VAI TRÒ CỦA INSULIN

Insulin là hormon duy nhất trong cơ thể các tác dụng làm hạ đường máu.

Trên chuyển hóa glucid

Tăng thu nhập, sử dụng và dự trữ glucid ở hầu hết các tổ chức của cơ thể, đặc biệt là ở **cơ**, **gan** và **mô mỡ**, trừ tế bào não.

Trên chuyển hóa lipid

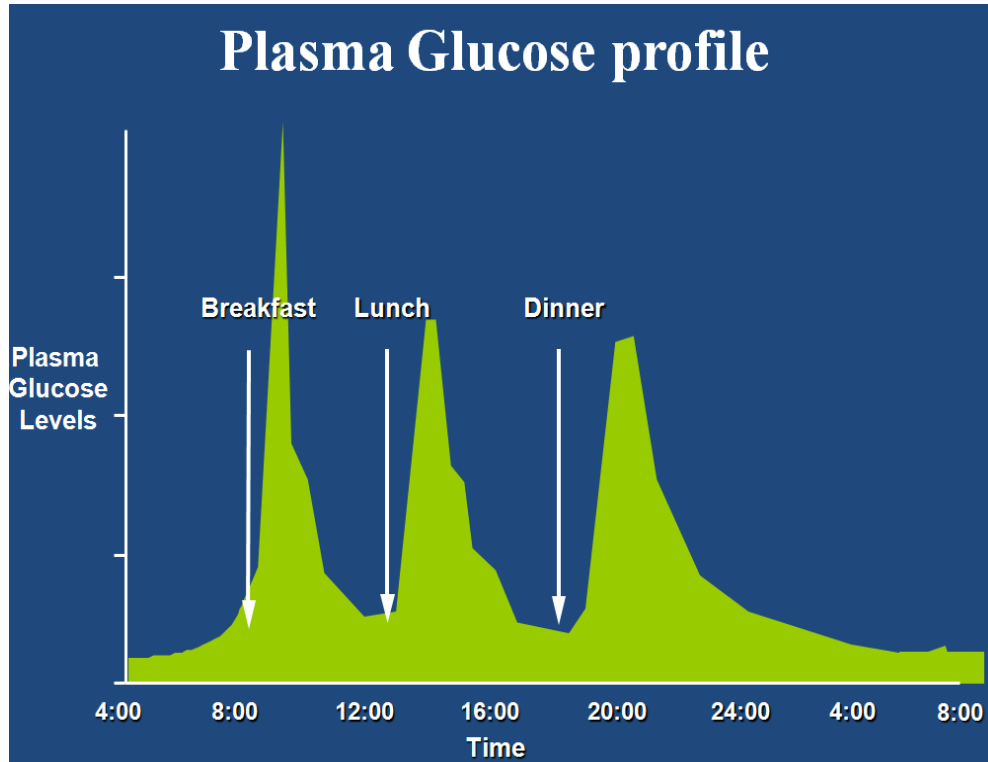
Glucose sẽ được sử dụng để cung cấp năng lượng, lượng glucose không được sử dụng hết sẽ **tổng hợp thành acid béo ở gan** và **được vận chuyển đến mô mỡ**.

Trên chuyển hóa protein

Tăng **tổng hợp và dự trữ protein** ở hầu hết các tế bào.

I. ĐẠI CƯƠNG INSULIN

4. SỰ BÀI TIẾT INSULIN



Glucose trong máu

Tăng sau khi ăn 10 phút

Đạt đỉnh sau 1 giờ

Trở lại mức bình thường
sau 2 – 3 giờ

I. ĐẠI CƯƠNG INSULIN

4. SỰ BÀI TIẾT INSULIN

Insulin nền

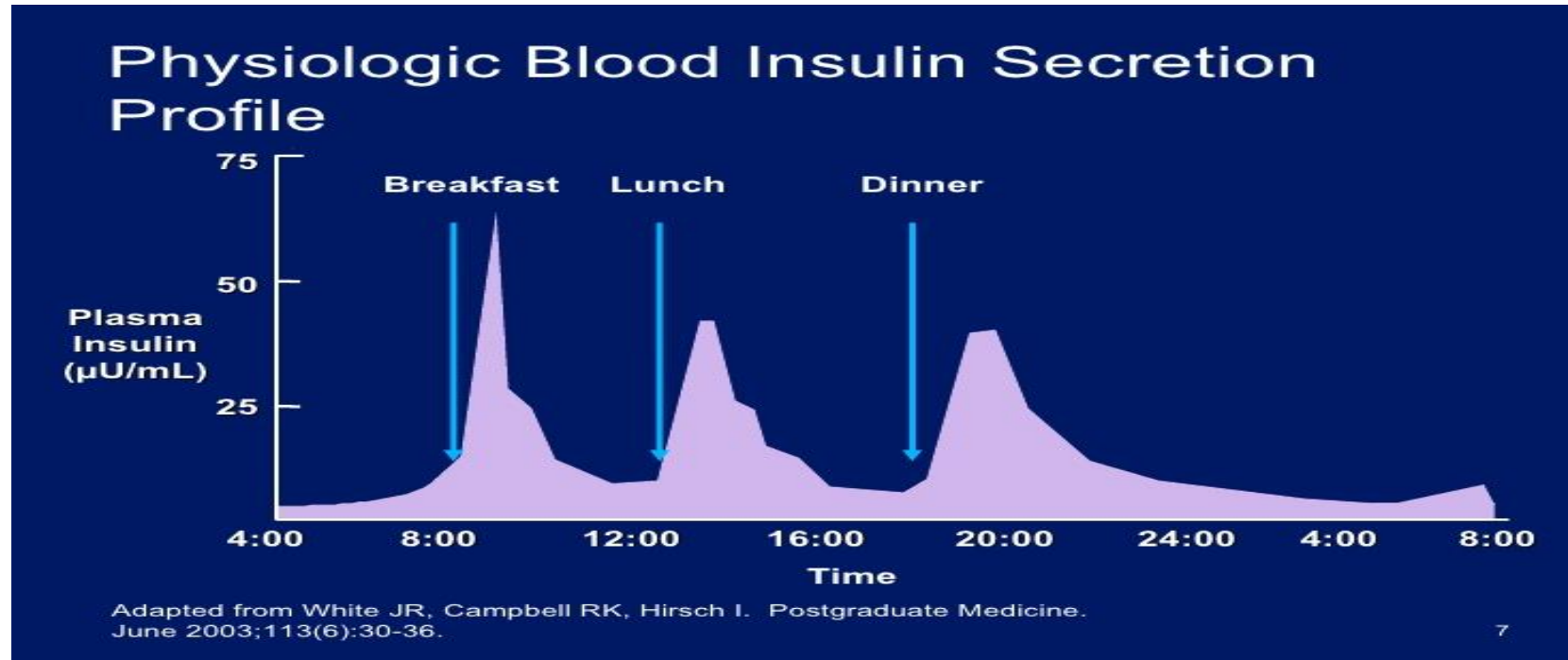
- Được bài tiết liên tục trong ngày với nồng độ tương đối ổn định và không có peak.
- Ức chế sự sản xuất glucose ở gan giữa các bữa ăn và trong khi ngủ → kiểm soát glucose máu đói (FPG).
- Chiếm **50%** tổng nhu cầu Insulin hằng ngày.

Insulin theo bữa ăn

- Được bài tiết để đáp ứng lại với sự tăng glucose máu theo bữa ăn.
- Ức chế sự tăng cao của glucose máu sau mỗi bữa ăn → kiểm soát glucose máu sau ăn (PPG).
- Chiếm **10-20%** tổng nhu cầu Insulin hằng ngày tại mỗi bữa ăn.

I. ĐẠI CƯƠNG INSULIN

4. SỰ BÀI TIẾT INSULIN



Mục tiêu điều trị của liệu pháp insulin là **bắt chước sự tiết insulin sinh lý.**

II. LỊCH SỬ INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG



II. LỊCH SỬ INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

- ❖ **1869:** Paul Langerhans đã phát hiện ra một nhóm tế bào đặc biệt ở tuyến tụy và sau này gọi là *đảo Langerhans*.
- ❖ **1921:** Bác sĩ Frederick Banting và nghiên cứu sinh Charles Best đã tiến hành *thử nghiệm trên tuyến tụy của chó*.
- ❖ **1922:** Banting và Best tiếp tục nghiên cứu và cải thiện kỹ thuật để *sản xuất insulin* và Eli Lilly trở thành nhà sản xuất insulin đầu tiên.
- ❖ **1936:** Hans Christan Hagedorn đã khám phá rằng *Insulin có thể kéo dài tác dụng khi gắn với protamine*.
- ❖ **1950:** *NPH, insulin tác dụng trung bình* đã được đưa ra thị trường bởi công ty Danish Novo Nordisk.
- ❖ **1963:** *Insulin người* đầu tiên được tổng hợp
- ❖ **1978:** Insulin đã trở thành protein người đầu tiên được *sản xuất bằng công nghệ sinh học* bởi công ty Genentech.
- ❖ **1982:** *Insulin tổng hợp* có tên là “Human insulin” có những đặc tính khác hơn với insulin có nguồn gốc từ động vật. Human insulin có ưu điểm là ít gây dị ứng hơn insulin động vật. Humilin được sản xuất bởi Eli Lilly được phổ biến rộng rãi sau năm 1980
- ❖ **1996:** Ra đời một loạt các *Insulin analogue*.

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

Theo thời gian tác dụng

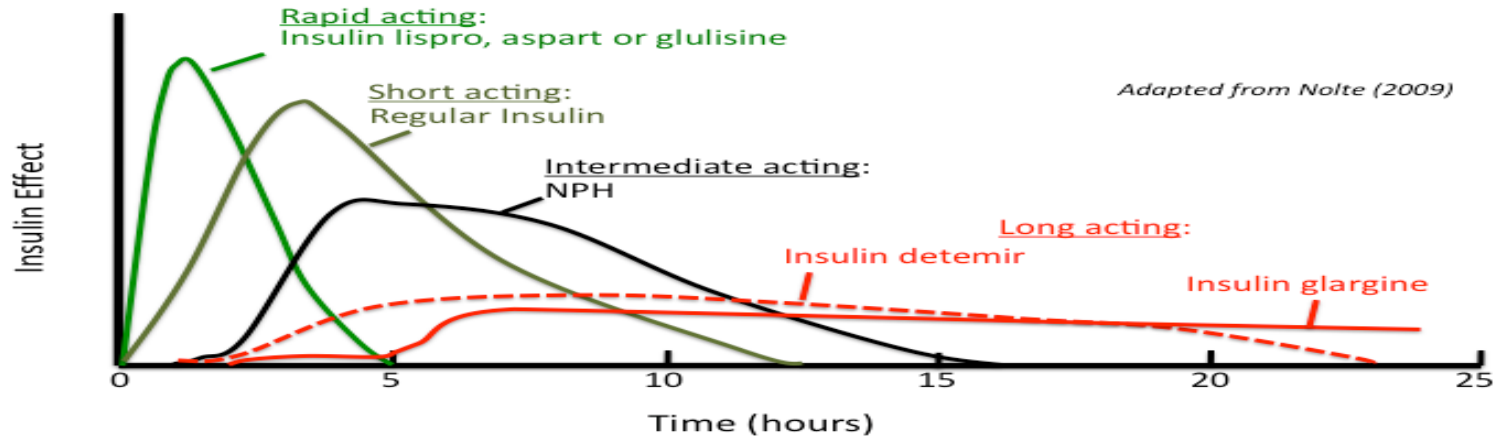
Insulin tác dụng nhanh (Rapid-acting): Lispro, Aspart, Glulisine

Insulin tác dụng ngắn (Short-acting): Regular

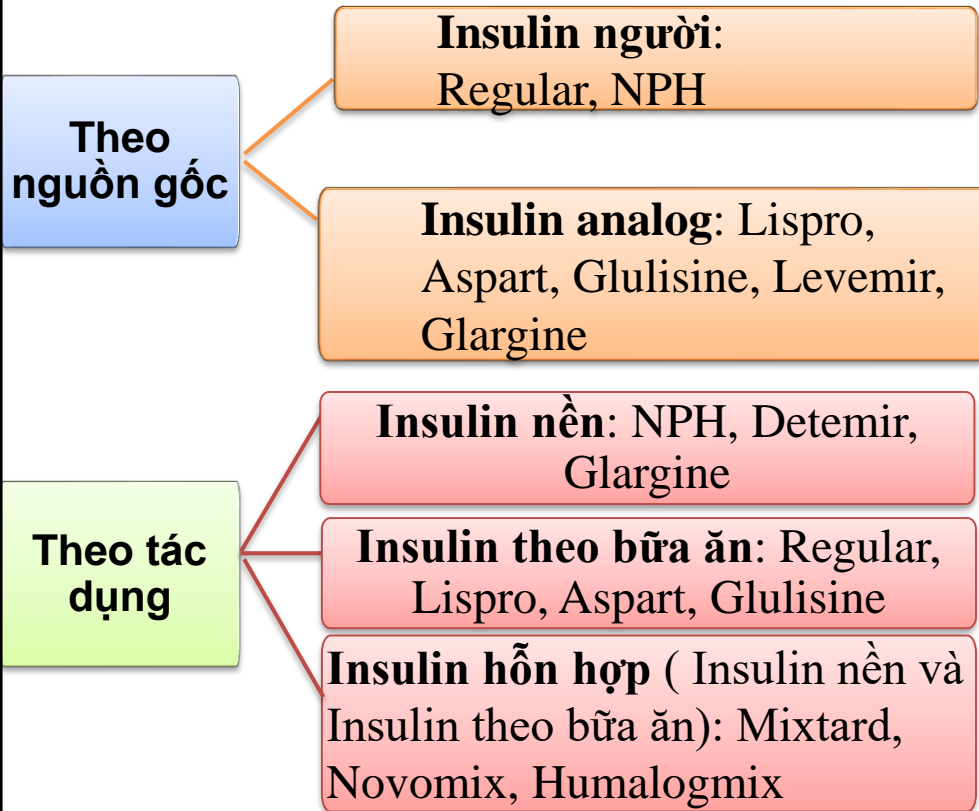
Insulin tác dụng trung bình (intermediate-acting): NPH

Insulin tác dụng dài (Long-acting): Detemir, Glargine

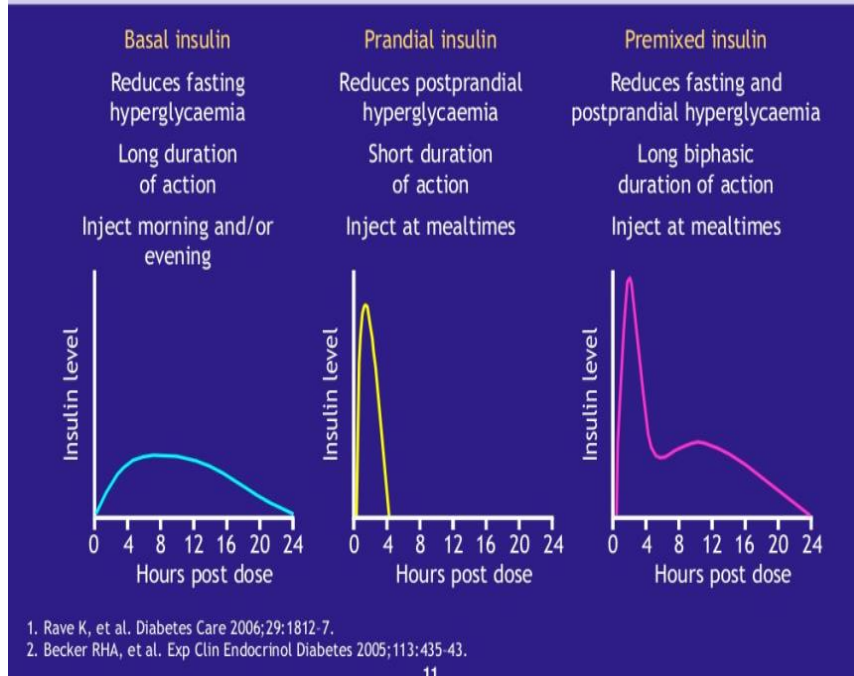
Insulin trộn sẵn (Pre-mixed): Mixtard, Novomix



III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

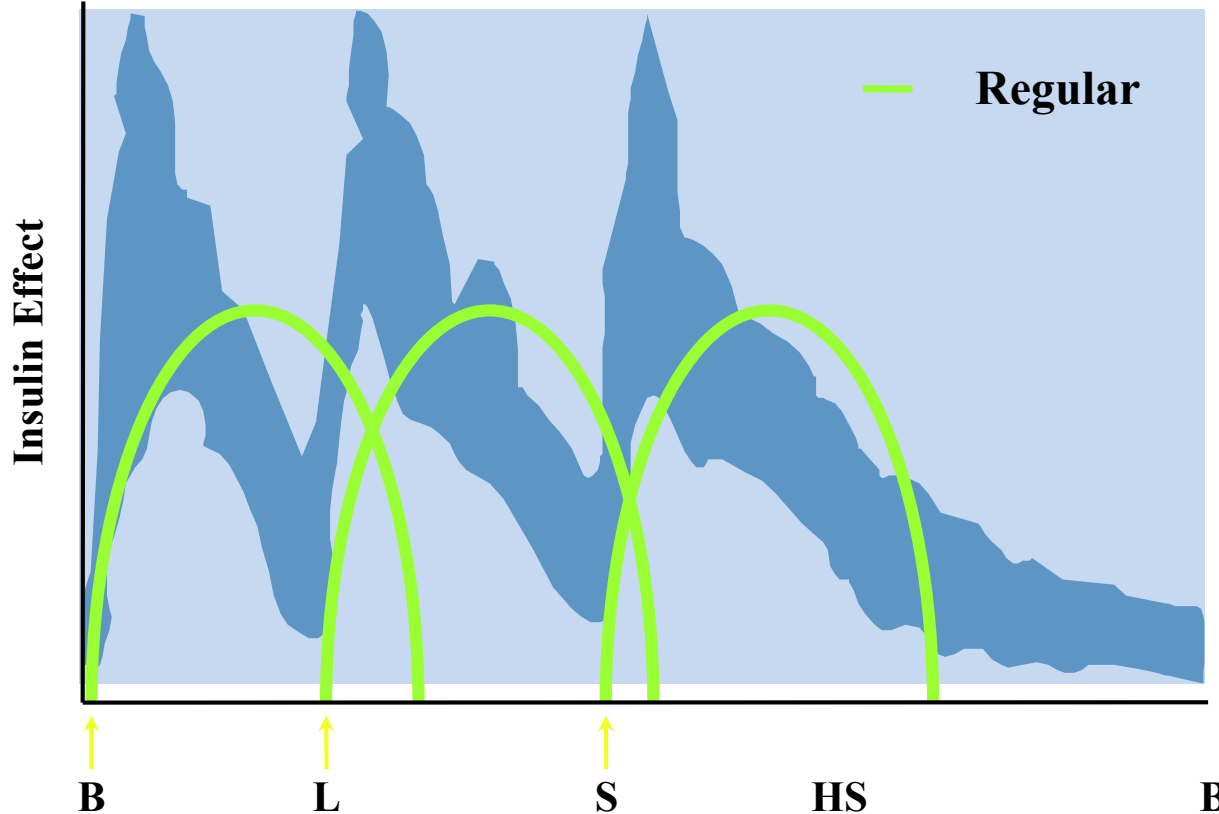


Basal, prandial and premixed insulin have different action profiles



III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

1. INSULIN TÁC DỤNG NGẮN (Short – acting Insulin)



Onset: 30- 60 min
Peak: 2-4 hr
Duration: 6-10 hr

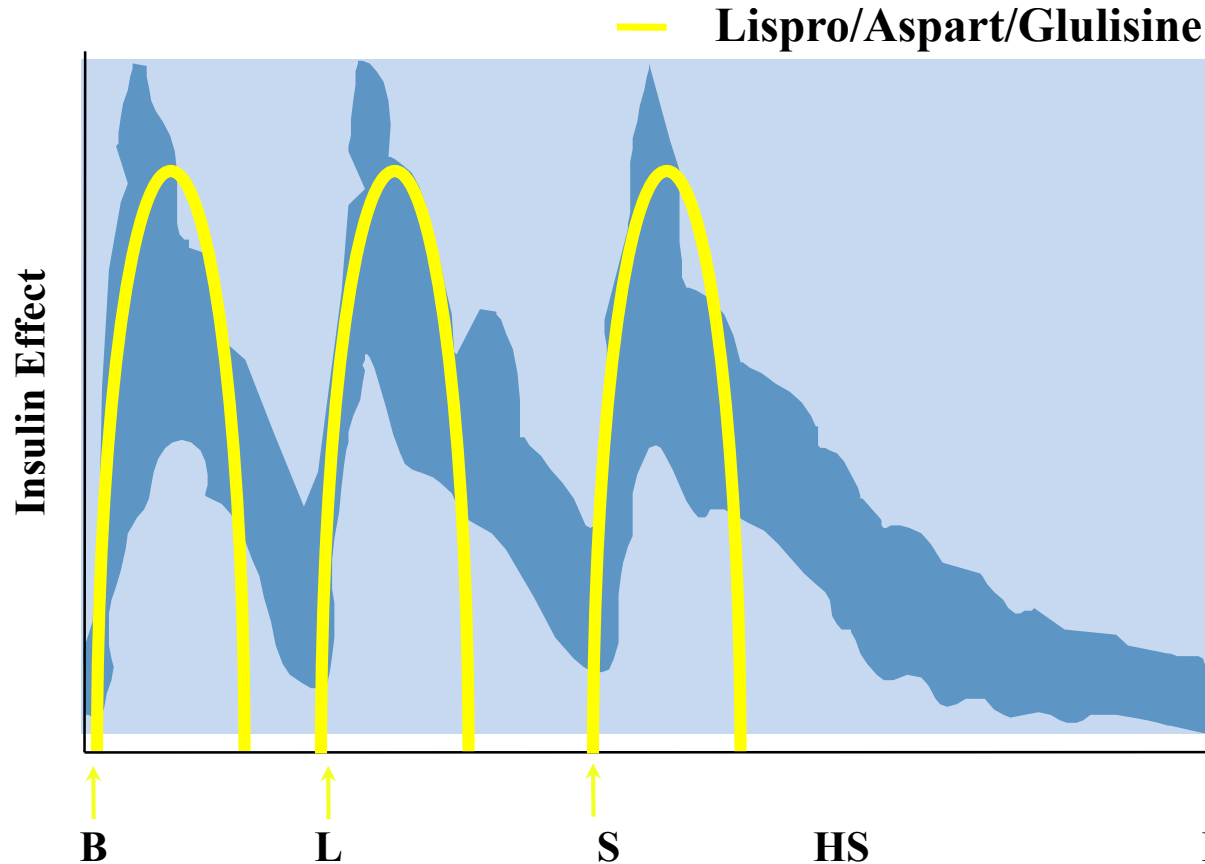
III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

1. INSULIN TÁC DỤNG NGẮN (Short – acting Insulin)

- Vai trò: được sử dụng để kiểm soát glucose máu sau ăn.
- Khởi đầu tác dụng sau khoảng 30 phút nên bệnh nhân cần phải tiêm 30 phút trước khi ăn.
- Đạt nồng độ đỉnh sau 2-4 giờ nên chưa phù hợp với nồng độ đỉnh của glucose máu sau ăn, bệnh nhân cần ăn thêm bữa phụ.
- Thời gian tác dụng là 6-10 giờ nên tác dụng của Insulin regular chưa chấm dứt trước bữa ăn tiếp theo, do đó có thể gây tích lũy liều và nguy cơ hạ đường huyết.

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

2. INSULIN TÁC DỤNG NHANH (Rapid – acting Insulin)



Onset: 5 -15 min

Peak: 60 – 90 min

Duration: 3 – 5 hr

Vai trò: Insulin tác dụng nhanh dùng để kiểm soát glucose máu sau ăn.

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

2. INSULIN TÁC DỤNG NHANH (Rapid – acting Insulin)

Ưu điểm

- Thuận tiện cho người sử dụng “ dose and eat ”
- Thời gian **bắt đầu tác dụng nhanh**.
- Đạt nồng độ đỉnh sau 0.5 – 1 giờ, **phù hợp với nồng độ đỉnh glucose máu** nên **nguy cơ hạ đường huyết sau ăn thấp**, không cần thêm bữa ăn phụ.
- Thời gian tác dụng 3-5h, nên tác dụng của Insulin kết thúc trước bữa ăn tiếp theo, **không gây tích lũy liều**.
- Là dạng insulin lý tưởng trong các trường hợp : **Thời gian ăn uống không cố định**, ăn thường xuyên, trẻ sơ sinh hay trẻ đang tập đi với lượng tiêu thụ calo không dự đoán được.

Nhược điểm

- Phải **tiêm nhiều lần**: Gây khó khăn cho người sử dụng.

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

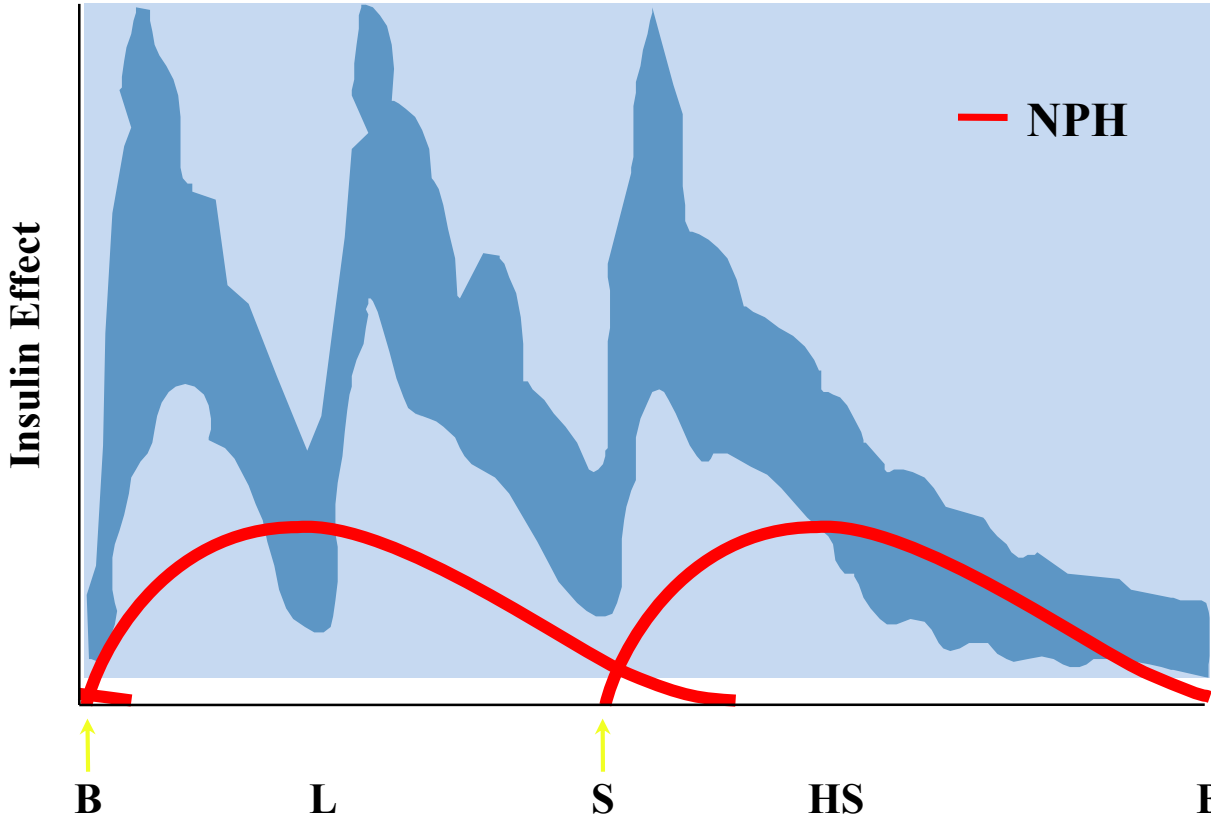
>>> So sánh Short-acting Insulin và Rapid-acting Insulin:

Rapid-acting Insulin

- ✓ Thuận tiện hơn cho bệnh nhân khi sử dụng.
- ✓ Phù hợp với sinh lý hơn.
- ✓ Ít nguy cơ hạ đường huyết sau ăn.
- ✓ Kiểm soát đường huyết tốt hơn.

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

3. INSULIN TÁC DỤNG TRUNG BÌNH (Intermediate – acting Insulin)



Onset: 2-4 hr
Peak: 4-10 hr
Duration: 10-16 hr

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

3. INSULIN TÁC DỤNG TRUNG BÌNH (Intermediate – acting Insulin)

Ưu điểm

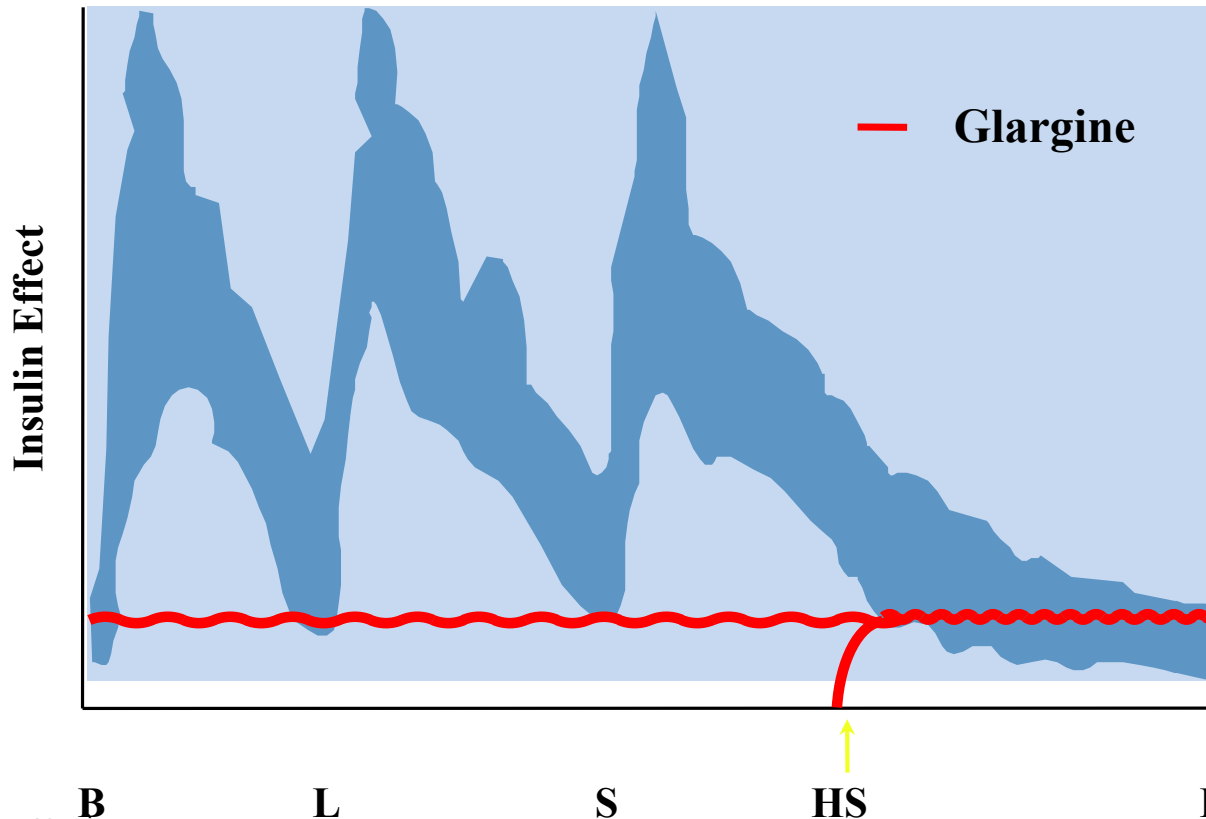
Giảm bớt số lượng mũi tiêm so với insulin tác dụng nhanh và insulin tác dụng ngắn.

Nhược điểm

- Quá trình giải phóng insulin không giống với sự tiết insulin sinh lý: Có thể gây hiện tượng hạ đường huyết về ban đêm.
- Không thể chỉ tiêm một lần cho cả ngày như insulin tác dụng kéo dài.

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

4. INSULIN TÁC DỤNG KÉO DÀI (Long – acting Insulin)



Onset: 2-4 hr

Peak: No peak

Duration: 20-24 hr

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

4. INSULIN TÁC DỤNG KÉO DÀI (Long – acting Insulin)

Insuline glargine (BD : Basaglar, Lantus)

Là insuline analogue thay thế cho insuline nền.

Sử dụng theo đường **tiêm dưới da 1 lần/ngày lúc đi ngủ** ở người lớn mắc ĐTĐ type 1 hay type 2 và ở trẻ em từ 6 tuổi trở lên mắc ĐTĐ type 1.

Khác với cấu trúc của insuline người ở 3 amino acids.
Sự thay đổi cấu trúc đã tạo ra sự bắt đầu **tác dụng muộn** và tác dụng **hằng định, không có đỉnh, kéo dài** ít nhất 24h

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

4. INSULIN TÁC DỤNG KÉO DÀI (Long – acting Insulin)

Insuline glargine (BD : Basaglar, Lantus)

>>> So sánh với NPH Insulin:

Insuline glargine

- ✓ Hấp thu **chậm** và **kéo dài** hơn
- ✓ Nồng độ theo thời gian **hằng định** tương đối trong ít nhất 24h
- ✓ **Không có peak** rõ ràng.
- ✓ Thể hiện hiệu quả trên lâm sàng ngang với NPH, làm **giảm HbA1c tương tự NPH** và góp phần làm **giảm glucose máu đói tốt hơn NPH**, insuline glargine làm **giảm có ý nghĩa nguy cơ hạ đường huyết về đêm** tốt hơn ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 so với insuline NPH. Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, insuline glargine **ít gây tăng cân hơn** NPH insuline.

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

4. INSULIN TÁC DỤNG KÉO DÀI (Long – acting Insulin)

Insuline glargine (BD : Basaglar, Lantus)

Ưu điểm

- Giảm số lần tiêm và nguy cơ hạ đường huyết, đặc biệt là ở người già.
- Có thể dùng phối hợp với các thuốc hạ glucose đường uống với vai trò là insuline nền mà không làm tăng cân.

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

4. INSULIN TÁC DỤNG KÉO DÀI (Long – acting Insulin)

Insuline detemir

Là **insulin analogue hòa tan tác dụng kéo dài**, được acyl hóa bằng 1 acid béo 14 carbon.

Gắn kết thuận nghịch với albumin, do đó tạo ra sự **hấp thu chậm và tác dụng chuyển hóa kéo dài (trên 24h) ít biến đổi**.

Tác dụng **có thể dự đoán được, kéo dài và hằng định**, với ít sự thay đổi trong kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân nội trú.

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

4. INSULIN TÁC DỤNG KÉO DÀI (Long – acting Insulin)

Insuline detemir

>>> So sánh với NPH Insulin:

Insuline detemir

- ✓ Có hiệu quả như NPH insulin trong việc duy trì sự kiểm soát đường huyết tổng thể và **giảm nguy cơ hạ đường huyết về đêm.**
- ✓ **Ít gây tăng cân hơn** so với các loại insulin nền khác.

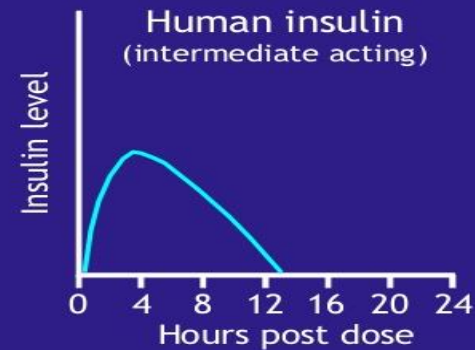
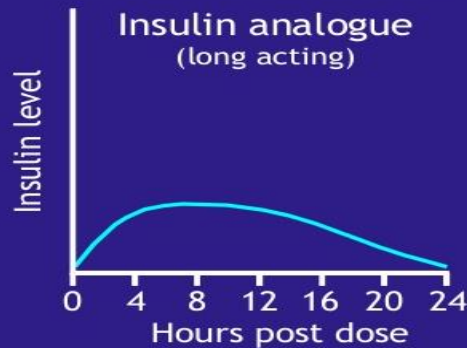
III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

>>> So sánh Basal insulin analog và Basal human insulin:

Basal insulin analogues offer advantages over basal human insulins

Compared with human basal insulins, basal insulin analogues:

- Have more physiological action profiles
- Exhibit less variability
- Reduce the risk of hypoglycaemia
- Are associated with less weight gain



Tibaldi J and Rakel R. *Int J Clin Pract* 2007;61:633-44.
Choe C, et al. *J Natl Med Assoc* 2007;99:357-67.

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

5. INSULIN TRỘN SẴN (Premixed Insulin)

Insulin trộn sẵn				
70% NPH 30% Regular (Insuman ®Comb, Mixtard®, Humulin® 30/70)	30-60 phút	Hai pha	10-16 giờ	Bút/Lọ
70% Insulin Aspart Protamin 30% Insulin Aspart (Novomix® 30)	10-20 phút	Hai pha	15-18 giờ	Bút
75% Insulin Lispro Protamin 25% Insulin Lispro (HumalogMix® 25)	5-15 phút	Hai pha	16-18 giờ	Bút

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

Loại Insulin		Hoạt chất	Biệt dược	Thời gian bắt đầu tác dụng	Thời gian đạt đỉnh	Thời gian tác dụng
Insulin theo bữa ăn	Insulin tác dụng ngắn	Regular	Actrapid Humulin R Novolin R	30 – 60 phút	2 -4 giờ	6 – 10 giờ
	Insulin tác dụng nhanh	Lispro	Humalog	5 – 15 phút	30 -90 phút	3 -5 giờ
		Aspart	Novolog			
		Glulisine	Apidra			
Insulin nền	Insulin tác dụng trung bình	NPH	Humulin N Novolin N Insulatard	2 -4 giờ	4 – 10 giờ	10–16 giờ
	Insulin tác dụng kéo dài	Glargine	Lantus	1- 2 giờ	Đỉnh thấp hoặc không đỉnh	20-24 giờ
		Detemir	Levemir	1 giờ		16-24 giờ
		Degludec	Tresiba	30 – 90 phút		40 giờ

III. CÁC LOẠI INSULIN TRÊN THỊ TRƯỜNG

Insulin trộn sẵn	Insulin tác dụng trung bình + Insulin tác dụng nhanh	70% NPH 30% Regular	Humulin 70/30 Novolin 70/30 Mixtard	30 – 60 phút	Hai pha	10 – 16 giờ
		70% aspart protamin 30% aspart	Novolog Mix 70/30	10 – 20 phút	Hai pha	15 – 18 giờ
		75% lispro protamin 25% lispro	Humalog Mix 75/25	5 – 15 phút	Hai pha	16 – 18 giờ

IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

Mục tiêu kiểm soát đường huyết theo khuyến cáo của ADA/ EASD 2017

Mục tiêu kiểm soát ĐTĐ ở bệnh nhân không mang thai

- **HbA1C < 7%**
- **Glucose mao mạch trước ăn: 4.4 – 7.2 mmol/l (80-130 mg/dl)**
- **Glucose mao mạch sau ăn: < 10 mmol/l (< 180 mg/dl)**

Mục tiêu này nên được cá nhân hóa trên từng bệnh nhân (cao hoặc thấp hơn), phụ thuộc vào thời gian mắc bệnh, tuổi/ kì vọng sống, bệnh kèm theo, bệnh lý tim mạch đã được biết hay mức độ nặng của biến chứng mạch máu nhỏ, sự hiểu biết về hạ đường huyết.

Glucose máu sau ăn được chọn là mục tiêu nếu HbA1C đích không đạt được mặc dù đã đạt được mục tiêu về glucose máu trước ăn. Glucose máu sau ăn nên được thực hiện sau khi bắt đầu ăn 1-2 h, nhìn chung đây là nồng độ Glucose máu đỉnh ở những bệnh nhân ĐTĐ.

Liệu pháp insulin cần được bổ sung khi chức năng tế bào beta suy giảm nặng

FBG đạt mục tiêu
HbA1c > HbA1c mục tiêu

FBG đạt mục tiêu
HbA1c > HbA1c mục tiêu

FBG > FBG mục tiêu
HbA1c > HbA1c mục tiêu

Basal – bolus (toàn phần)
Thêm insulin nhanh trước 3 bữa ăn

Basal –plus (bán phần)
Thêm insulin nhanh trước bữa ăn chính

Basal . Thêm insulin nền và chỉnh liều

Thay đổi lối sống + Metformin (± thuốc viên khác)

Suy giảm tế bào beta tuyến tụy

IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

1. Liệu pháp Insulin nền

Thời điểm: có thể bắt đầu ở bất kì thời điểm nào

ADA và EASD 2017

Xét nghiệm lúc mới chẩn đoán $A1C \geq 9\%$: cân nhắc phác đồ 2 thuốc: Insulin nền là một trong những lựa chọn thêm vào cùng với MET. Insulin nền được xem là liệu pháp mang đến hiệu quả giảm HbA1C tốt nhất.

Xét nghiệm lúc mới chẩn đoán $A1C \geq 10\%$, glucose máu 300 mg/dl hoặc có dấu hiệu tăng đường huyết (ăn nhiều, gầy nhiều, tiểu nhiều): cân nhắc phác đồ kết hợp đường tiêm.

Khởi đầu đơn trị trừ khi:

A1C \geq 9%

A1C \geq 10%, đường huyết \geq 300 mg/dL hoặc bệnh nhân có triệu chứng rõ ràng

Trị liệu đơn

Metformin

Quản lý lối sống

Hiệu lực	Cao
Nguy cơ hạ ĐH	Thấp
Cân nặng	Không ảnh hưởng/giảm
Hạ ĐH	TH/nhiễm toan lactic
Chi phí	Thấp

Nếu mục tiêu A1C chưa đạt sau khoảng 3 tháng đơn trị liệu thì chuyển sang phác đồ 2 thuốc (thứ tự bên dưới không ưu tiên bất kì thuốc điều trị cụ thể nào, lựa chọn tùy thuộc vào từng bệnh nhân và các yếu tố cụ thể về bệnh).

Trị liệu kép

Metformin +

Quản lý lối sống

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	Ức chế DPP-4	Ức chế SGLT2	Chủ vận thụ thể GLP-1	Insulin (nên)
Hiệu lực	Cao	Cao	Trung bình	Trung bình	Cao	Cao nhất
Nguy cơ hạ ĐH	Trung bình	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Cao
Cân nặng	Tăng	Tăng	Không ảnh hưởng	Giảm	Giảm	Tăng
Hạ ĐH	Hạ ĐH, nhiễm toan	Phù, suy tim, GX	Hiếm	SD-TN, mất nước, GX	TH	Hạ ĐH
Chi phí	Thấp	Thấp	Cao	Cao	Cao	Cao

Nếu mục tiêu A1C chưa đạt sau khoảng 3 tháng trị liệu kép thì chuyển sang phác đồ 3 thuốc (thứ tự bên dưới không ưu tiên bất kì thuốc điều trị cụ thể nào, lựa chọn tùy thuộc vào từng bệnh nhân và các yếu tố cụ thể về bệnh).

Trị liệu ba

Metformin +

Quản lý lối sống

	Sulfonylurea+	Thiazolidinedione+	Ức chế DPP-4+	Ức chế SGLT2+	Chủ vận thụ thể GLP-1+	Insulin (nên)+
	TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
hoặc	DPP-4-i	hoặc DPP-4-i	hoặc TZD	hoặc TZD	hoặc TZD	hoặc DPP-4-i
hoặc	SGLT2-i	hoặc SGLT2-i	hoặc SGLT2-i	hoặc DPP-4-i	hoặc SGLT2-i	hoặc SGLT2-i
hoặc	GLP-1-RA	hoặc GLP-1-RA	hoặc Insulin*	hoặc GLP-1-RA	hoặc Insulin*	hoặc GLP-1-RA
hoặc	Insulin*	hoặc Insulin*		hoặc Insulin*		

Nếu mục tiêu A1C chưa đạt sau khoảng 3 tháng trị liệu với 3 thuốc thì chuyển sang trị liệu phối hợp đường tiêm và bệnh nhân đang (1) điều trị phối hợp đường uống; chuyển qua insulin nền hoặc GLP-1-RA, (2) điều trị với GLP-1-RA; thêm insulin nền, (3) chỉnh liều tối ưu insulin nền; thêm GLP-1-RA hoặc insulin trước bữa ăn.

Metformin nên được duy trì, trong khi có thể ngưng các thuốc đường uống khác tùy thuộc vào từng bệnh nhân để tránh sự phức tạp không cần thiết hoặc các phác đồ tốn kém (khi thêm một loại thuốc điều trị đái tháo đường thứ 4 vào).

Trị liệu phối hợp đường tiêm

ĐH: Đường huyết GX: gây xuong
TH: Tiểu hoá SD-TN: Sinh dục - tiết niệu

Nguồn: ADA 2017
Biên tập: thongtinthuoc.com

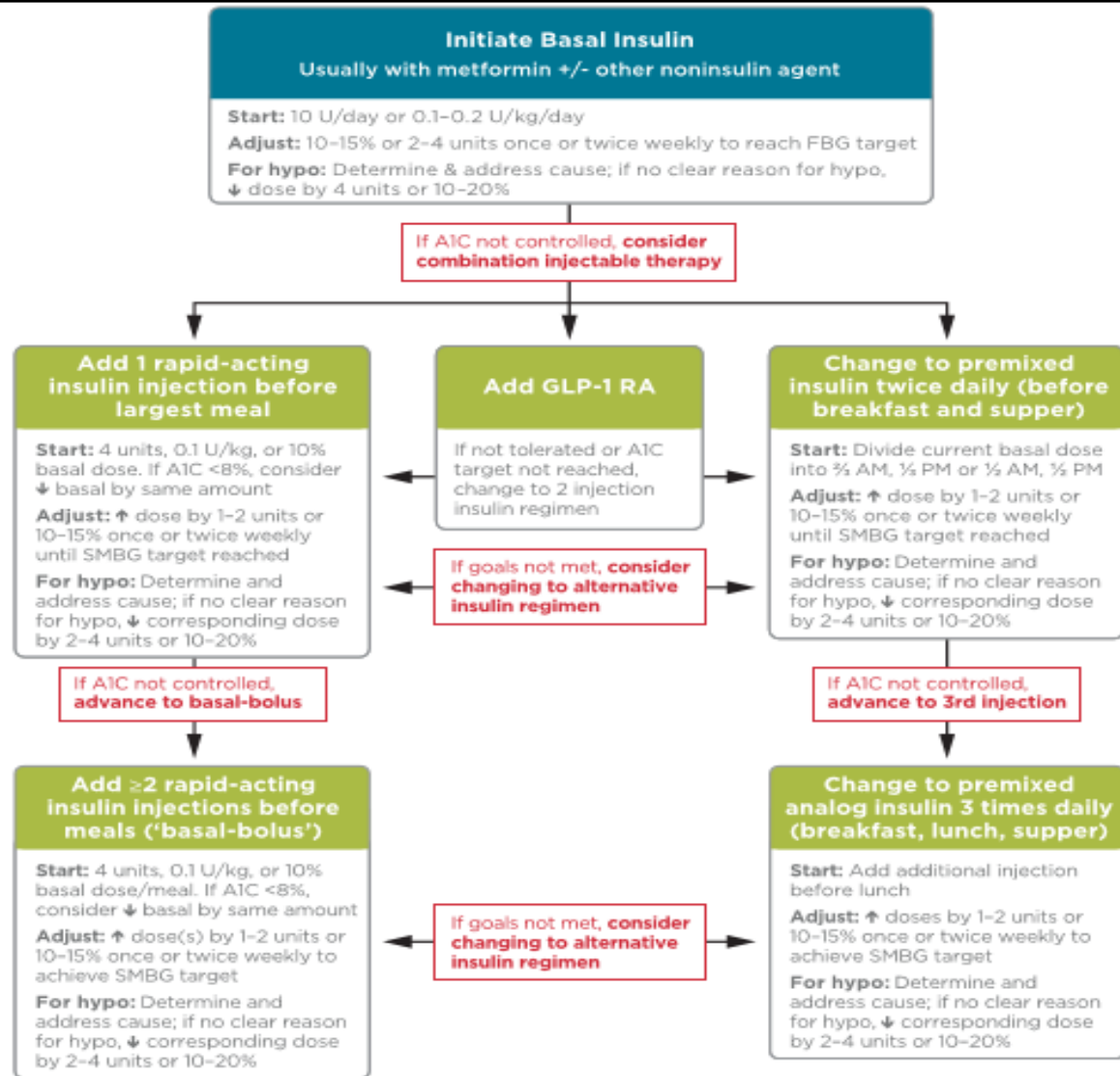


Figure 8.2—Combination injectable therapy for type 2 diabetes. FBG, fasting blood glucose; GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; hypo, hypoglycemia. Adapted with permission from Inzucchi et al. (21).

IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

1. Liệu pháp Insulin nền

Bắt đầu Insulin nền
Thường kết hợp với Metformin +/- các thuốc không phải Insulin

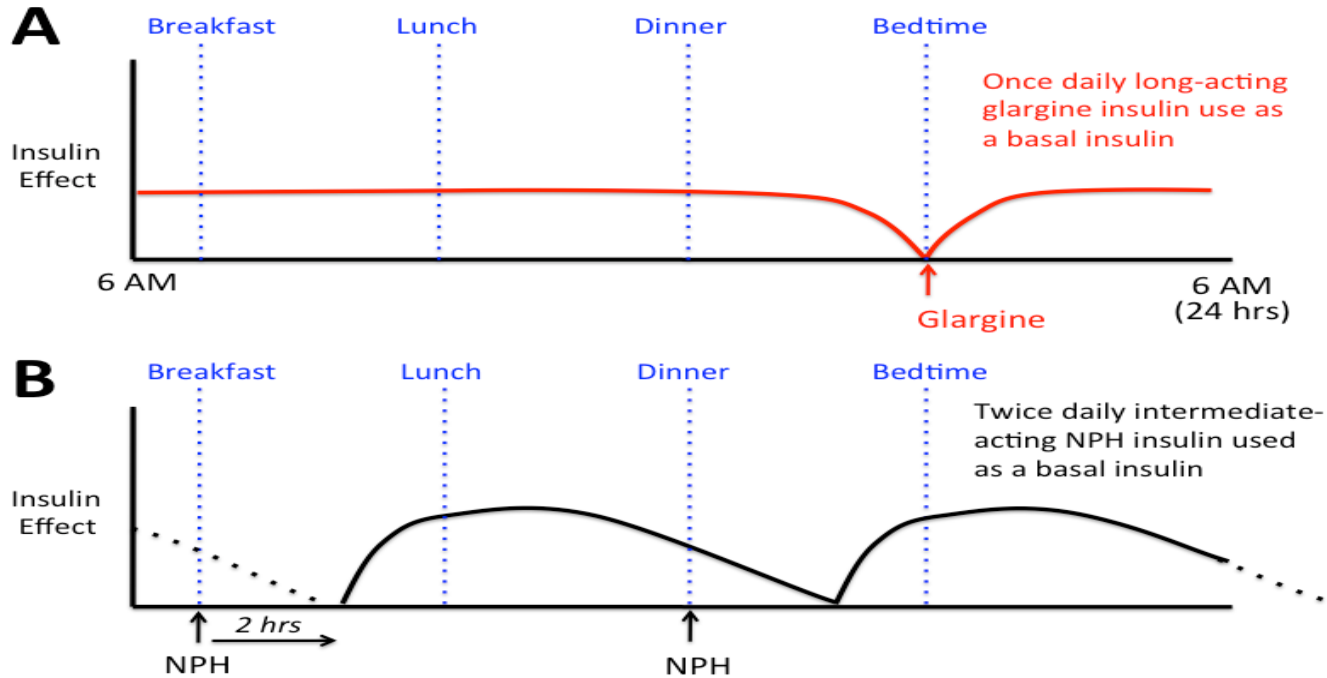
Khởi đầu: 10 IU/ngày hoặc 0.1-0.2 IU/kg/ngày.

Hiệu chỉnh liều: tăng 10 - 15% hoặc 2 - 4 đơn vị, hiệu chỉnh từ 1 - 2 lần/tuần để đạt mục tiêu FPG.

Nếu hạ glucose máu: Xác định và giải quyết nguyên nhân, nếu không có nguyên nhân rõ ràng thì giảm 4 IU hoặc 10-20% liều Insulin.

IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

1. Liệu pháp Insulin nền

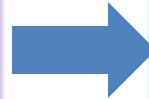


IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

1. Liệu pháp Insulin nền

Hạn chế:

- Không đủ để kiểm soát đường huyết sau ăn.
- Tăng đường huyết sau ăn đáng kể.
- Chỉ có thể kiểm soát một chỉ số FPG.



Cách khắc phục: tiêm thêm mũi insulin nhanh (rapid acting) hoặc insulin ngắn (short acting) ngay trước bữa ăn để kiểm soát đường huyết (liệu pháp Insulin tăng cường).

IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

2. Liệu pháp Insulin tăng cường

Thời điểm: Khi liệu pháp Insulin nền đã kiểm soát được đường huyết lúc đói FPG (hoặc liều insulin nền > 0.5 đơn vị/ kg/ngày) nhưng HbA1c vẫn chưa đạt mục tiêu, nghĩa là đường huyết sau ăn chưa được kiểm soát, cân nhắc sử dụng insulin tác dụng nhanh hoặc ngắn trước bữa ăn để kiểm soát đường huyết sau ăn PPG.

IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

2. Liệu pháp Insulin tăng cường

Nếu chưa kiểm soát được A1C,
cân nhắc liệu pháp tiêm phối hợp

Thêm 1 mũi insulin tác dụng nhanh vào trước bữa ăn lớn nhất trong ngày

Bắt đầu: 4 IU, 0.1 IU/kg hoặc 10% liều insulin nền. Nếu A1C <8% cân nhắc giảm liều insulin nền với lượng tương tự.

Hiệu chỉnh liều: tăng liều từ 1-2 IU hoặc 10 - 15% × 1-2 lần/tuần đến khi SMBG đạt mục tiêu.

Nếu hạ glucose máu: Xác định và giải quyết nguyên nhân, nếu không xác định rõ nguyên nhân, giảm liều tương ứng 2 - 4 IU hoặc 10 - 20% liều insulin.

Chuyển sang Insulin trộn sẵn 2 lần/ngày (trước bữa ăn sáng và tối)

Bắt đầu: Chia liều nền hiện tại thành 2/3 sáng, 1/3 tối hoặc ½ sáng, ½ tối.

Hiệu chỉnh liều: tăng liều từ 2-4 IU hoặc 10 - 15% × 1-2 lần/tuần đến khi SMBG đạt mục tiêu.

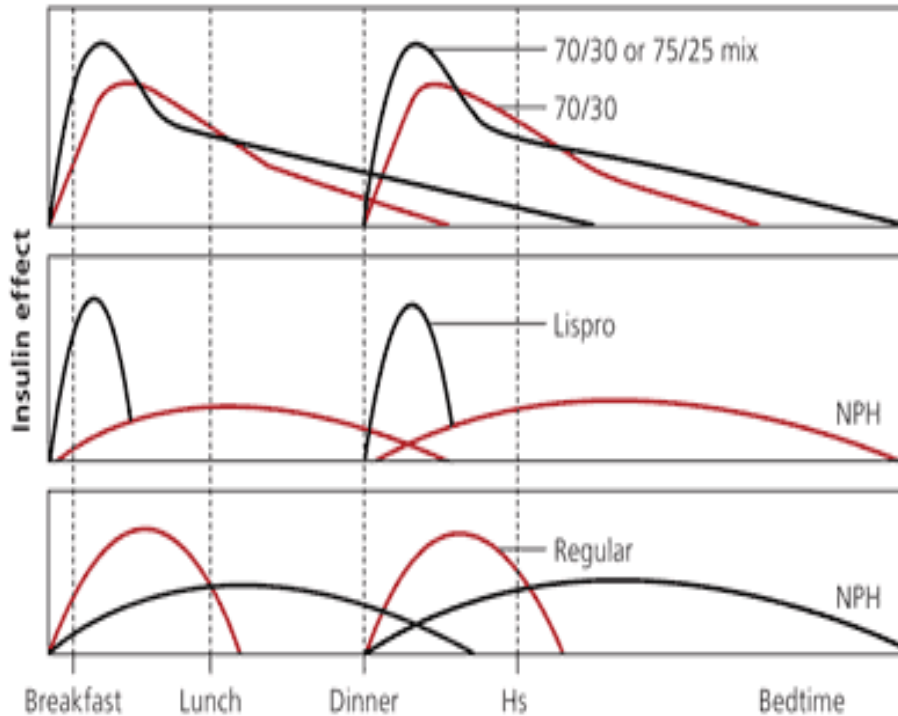
Nếu hạ glucose máu: Xác định và giải quyết nguyên nhân, nếu không xác định rõ nguyên nhân, giảm liều tương ứng 2 - 4 IU hoặc 10 - 20% liều insulin.

Nếu chưa đạt mục tiêu,
cân nhắc chuyển đổi
giữa các liệu pháp

IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

2. Liệu pháp Insulin tăng cường

2 mũi trộn sẵn: insulin tác dụng trung gian + insulin tác dụng ngắn/insulin tác dụng nhanh



- Phù hợp với những ai có **thói quen sinh hoạt hằng ngày đều đặn** với 3 bữa ăn chính tại thời điểm tương tự nhau mỗi ngày.
- Được khuyến cáo cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 có đường huyết sau ăn cao.

IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

2. Liệu pháp Insulin tăng cường

Ưu điểm

- ✓ Bệnh nhân chỉ cần 2 mũi/ngày
- ✓ Giá rẻ

Nhược điểm

- Có các nhược điểm của insulin Regular
- Có các nhược điểm của insulin NPH
- Bệnh nhân phải ăn liên tục để chống lại nguy cơ hạ đường huyết
- Khó chỉnh liều theo lượng carbohydrate của từng bữa ăn (bệnh nhân phụ thuộc insulin).

Liệu pháp 2 mũi Mixtard 30/ngày



IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

2. Liệu pháp Insulin tăng cường

Nếu chưa kiểm soát được A1C,
tiến hành liệu pháp basal - bolus

Thêm ≥ 2 mũi insulin tác dụng nhanh trước bữa ăn (basal – bolus)

Bắt đầu: 4 IU, 0.1 IU/kg hoặc 10% liều insulin nền. Nếu A1C <8% cân nhắc giảm liều insulin nền với lượng tương tự.

Hiệu chỉnh liều: tăng liều từ 1-2 IU hoặc $10 - 15\% \times 1-2$ lần/tuần đến khi SMBG đạt mục tiêu.

Nếu hạ glucose máu: Xác định và giải quyết nguyên nhân, nếu không xác định rõ nguyên nhân, giảm liều tương ứng 2 – 4 IU hoặc 10 - 20% liều insulin.

Nếu chưa kiểm soát được A1C,
thêm một mũi thứ 3

Chuyển sang sử dụng Insulin analog trộn sẵn 3 lần/ ngày (sáng, trưa, tối)

Bắt đầu: Thêm một mũi vào trước bữa ăn trưa.

Hiệu chỉnh liều: tăng liều từ 1-2 IU hoặc $10 - 15\% \times 1-2$ lần/tuần đến khi SMBG đạt mục tiêu.

Nếu hạ glucose máu: Xác định và giải quyết nguyên nhân, nếu không xác định rõ nguyên nhân, giảm liều tương ứng 2 – 4 IU hoặc 10 - 20% liều insulin.

Nếu chưa đạt mục tiêu, cân nhắc chuyển đổi giữa các liệu pháp

IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

2. Liệu pháp Insulin tăng cường

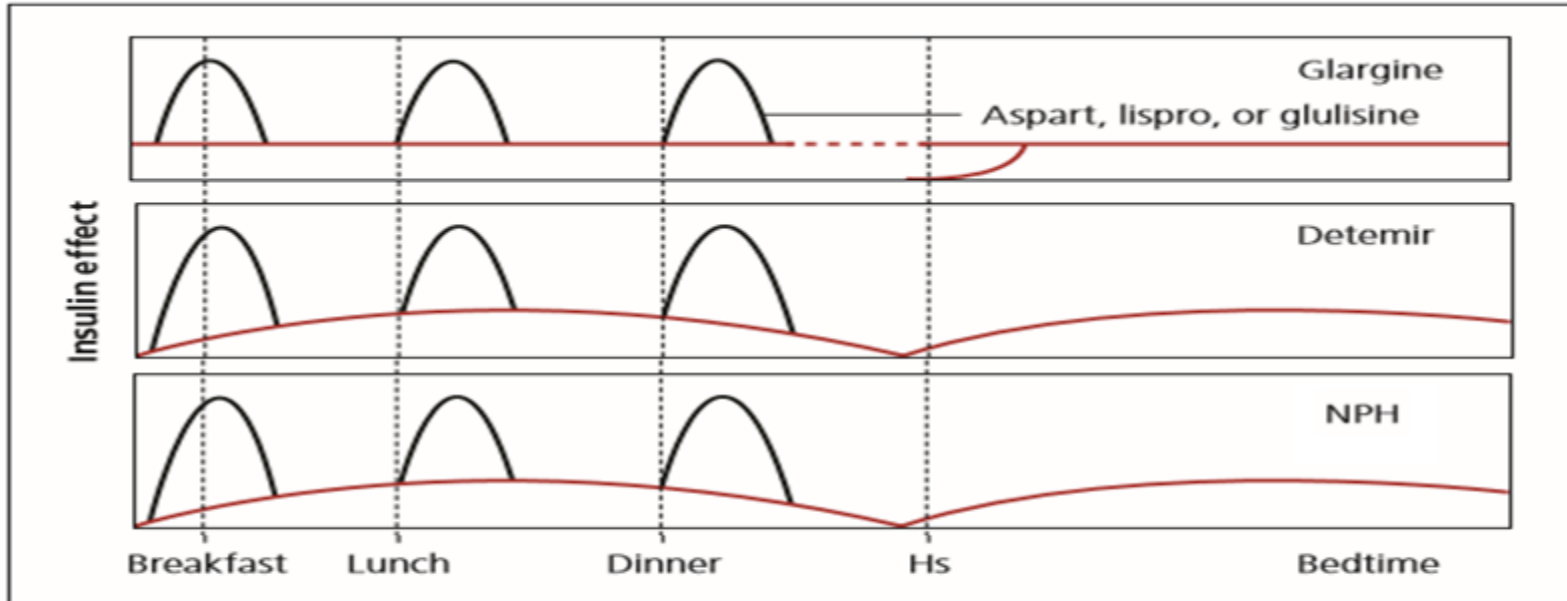


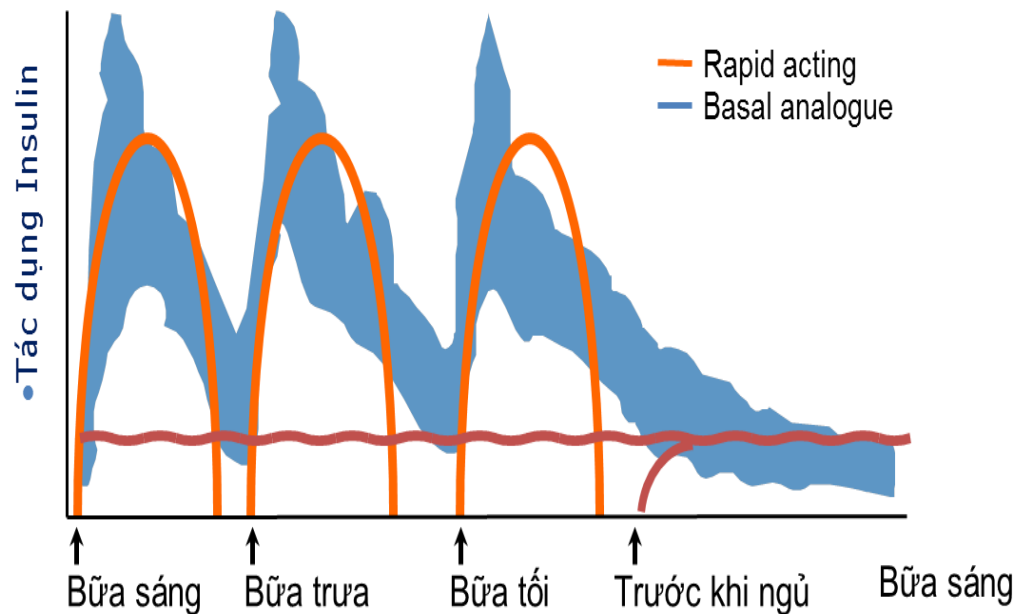
Figure 4. Replacement therapy with basal-bolus insulin. Pharmacokinetic profile of using once-daily glargine, twice-daily detemir, or twice-daily NPH along with a short-acting analogue insulin before each meal.

Adapted with permission from Diabetes Education Online. University of California, San Francisco. <http://www.deo.ucsf.edu>. Accessed December 10, 2010.

IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

VD: Phác đồ insulin 4 mũi/ngày:

1 mũi Insulin tác dụng kéo dài vào buổi tối + 3 mũi tiêm Insulin tác dụng nhanh trước bữa ăn 3 buổi sáng, trưa, tối.



IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

VD: Phác đồ insulin 4 mũi/ngày

Ưu điểm

- ✓ Là cách tiêm phù hợp với nhịp sinh lý bài tiết Insulin của cơ thể
- ✓ Giải quyết được cả 2 chỉ số: PPG và FBG

Nhược điểm

- Nhiều mũi tiêm hơn
- Thử ĐH nhiều hơn
- BN cần có động lực, được hỗ trợ giáo dục, nhận thức phải tốt, – tăng gánh nặng cho y tế

Đối tượng áp dụng

- PN mắc ĐTĐ có ý định mang thai
- PN mang thai
- BN có khả năng tuân thủ trị liệu tốt, sẵn sàng thử test glucose 4 lần/ngày và tiêm ít nhất 3 liều insulin/ngày.
- Hiểu được kĩ thuật và đọc được kết quả test glucose và hiệu chỉnh được liều insulin
- BN trẻ

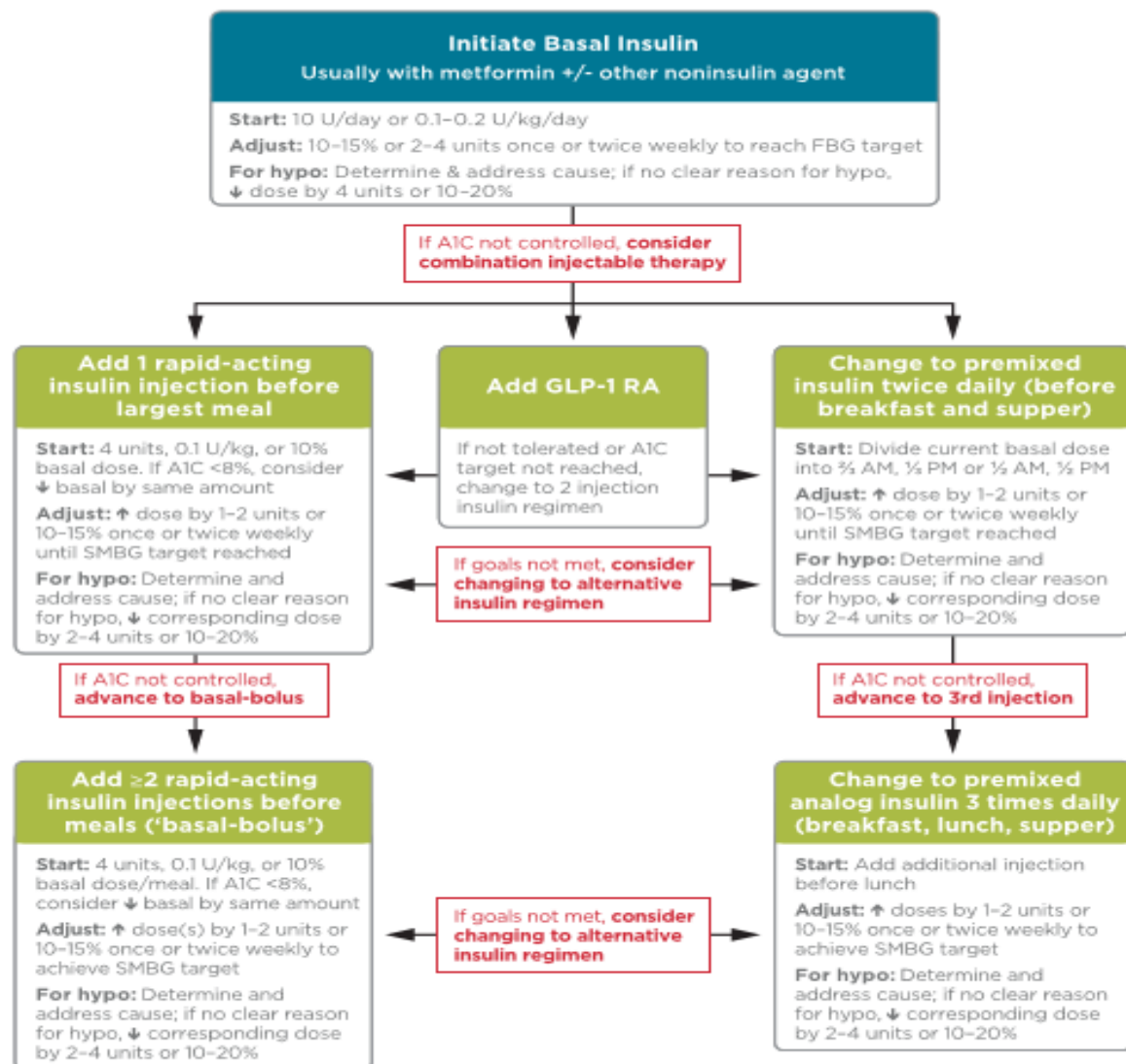


Figure 8.2—Combination injectable therapy for type 2 diabetes. FBG, fasting blood glucose; GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; hypo, hypoglycemia. Adapted with permission from Inzucchi et al. (21).

TỰ THEO DÕI ĐƯỜNG HUYẾT (SELF- MONITORING OF BLOOD GLUCOSR – SMBG)

Tự theo dõi đường huyết:

- Cho phép bệnh nhân **đánh giá được khả năng đáp ứng của bản thân** với thay đổi lối sống, chế độ ăn và liệu pháp điều trị, từ đó **xác định các mục tiêu đường huyết đã đạt được hay chưa.**
- Đóng vai trò quan trọng trong **việc tự điều chỉnh liều insulin và hạn chế tối đa nguy cơ hạ đường huyết.**
- Nên được thực hiện ít nhất 3-4 lần/ ngày đối với bệnh nhân sử dụng chế độ nhiều mũi tiêm.



TỰ THEO DÕI ĐƯỜNG HUYẾT (SELF- MONITORING OF BLOOD GLUCOSR – SMBG)

Table 7.2.3a SMBG in Basal / Basal bolus Regimen

	Breakfast		Lunch		Dinner		Bedtime
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre
Basal only	X						
Basal bolus (short-acting)	X		X		X		X
Basal bolus (rapid-acting)	X	X		X		X	

Note

- Pre-breakfast glucose readings reflect adequacy of pre-bed basal insulin
- Pre-lunch readings reflect adequacy of pre-breakfast short-acting insulin
- Pre-dinner readings reflect adequacy of pre-lunch short-acting insulin
- Pre-bed readings reflect adequacy of pre-dinner short-acting insulin
- Post-prandial glucose readings reflect the respective pre-meal rapid-acting insulin (Aspart/Lispro/Glulisine) and can also be used to fine-tune short-acting insulin

TỰ THEO DÕI ĐƯỜNG HUYẾT (SELF- MONITORING OF BLOOD GLUCOSR – SMBG)

Table 7.2.3b SMBG in Premixed Regimen

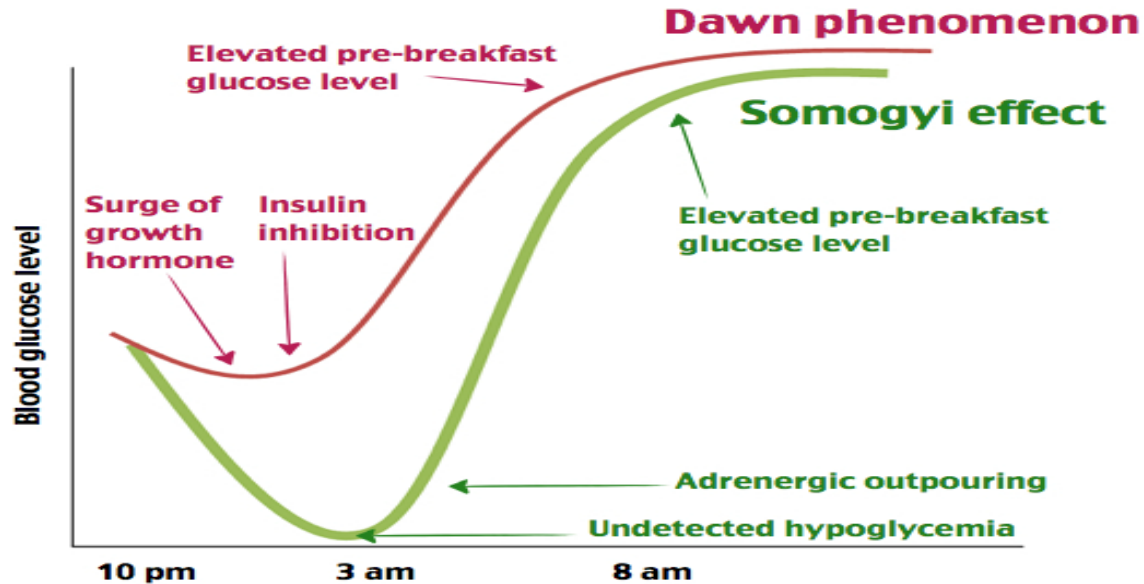
	Breakfast		Lunch		Dinner		Bedtime
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre
Pre-mixed Human BD	X		X		X		X
Pre-mixed Analogues BD	X	X			X	X	
Pre-mixed Analogues TDS	X	X	X	X	X	X	

Note

SMBG in Premixed regimen

- Pre-breakfast glucose readings reflect pre-dinner premixed insulin
- Pre-lunch and pre-dinner readings reflect pre-breakfast premixed insulin
- Pre-bed readings reflect pre-dinner premixed insulin
- Post-prandial testing may be recommended for fine-tuning of pre-mixed insulin

Hiện tượng bình minh và Hiệu ứng Somogyi ở bệnh nhân đái tháo đường



Tăng đường huyết vào buổi sáng sớm có thể là hậu quả của hiện tượng bình minh hoặc hiện tượng Somogyi hoặc do kiểm soát đường huyết kém.

Hiện tượng bình minh

Về mặt sinh lý:

Trong lúc ngủ và giữa các bữa ăn, gan sẽ tăng cường sản xuất glucose

Tăng đường huyết

Bệnh nhân ĐTĐ:

Sự giảm tiết Insulin nội sinh do chức năng tế bào beta suy giảm và/hoặc liều insulin ngoại sinh không đủ

Không đủ kiểm soát

Tăng đường huyết vào sáng sớm

Hiệu ứng Somogyi

Sử dụng quá liều insulin mũi ban đêm

Lượng đường trong máu giảm quá thấp ở sáng sớm

Kích thích tiết các hormon gây tăng đường huyết

Gia tăng đường huyết quá mức dẫn đến lượng đường trong máu cao hơn bình thường vào buổi sáng.

Nhận xét hiện tượng bình minh và hiệu ứng Somogyi

➤ Giống nhau: gia tăng đường huyết vào sáng sớm

➤ Khác nhau:

- Hiệu ứng Somogyi là kết quả của hạ đường huyết trước đó
- Hiện tượng bình minh không có hạ đường huyết trước đó

>>> Cần xác định nguyên nhân tăng đường huyết vào sáng sớm trước khi điều chỉnh liều insulin

Phân biệt hiện tượng bình minh và hiệu ứng Somogyi

	Hiện tượng bình minh	Hiệu ứng Somogyi
Nguyên nhân	Tăng hormon đối kháng insulin và giảm tiết Insulin nội sinh và/ hoặc tác dụng Insulin ngoại sinh đã hết dẫn đến tăng đường huyết vào buổi sáng sớm	Hạ đường huyết vào sáng sớm (khoảng 2-3h sáng) do sử dụng quá liều Insulin và tăng hormon đối kháng Insulin dẫn đến tăng đường huyết vào buổi sáng sớm
Chẩn đoán Kiểm tra lượng đường trong máu trước khi đi ngủ, khoảng 2-3h và vào sáng sớm	Lượng đường máu bình thường hoặc cao tại thời điểm 2-3h sáng	Lượng đường trong máu thấp tại thời điểm 2-3h sáng
Phòng và điều trị	- Tăng liều Insulin mũi ban đêm	- Giảm liều Insulin mũi ban đêm - Sử dụng Insulin analog tác dụng kéo dài thay cho Insulin NPH

IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

Liệu pháp Insulin + các thuốc điều trị ĐTĐ khác

ADA 2017

Khi bắt đầu phác đồ kết hợp đường tiêm, **Metformin nên được tiếp tục duy trì** trong khi các thuốc điều trị ĐTĐ đường uống khác có thể ngưng dùng tùy vào cá nhân để tránh sự phức tạp không cần thiết và tăng chi phí điều trị.

AAICA 2017

Bệnh nhân không kiểm soát tốt glucose máu với liệu pháp Insulin nền có thể có lợi ích **từ việc kết hợp thêm GLP1 RA, SGLT2-i, DPP4-i vào liệu pháp Insulin nền.**

- Tăng hiệu quả giảm glucose máu và hạn chế tác dụng tăng cân mà không làm tăng nguy cơ hạ đường huyết.
- Incretin làm kích thích bài tiết Insulin nội sinh đáp ứng với mỗi bữa ăn, giảm đường huyết sau ăn.
- Giảm liều Insulin nền.

IV. INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ T2DM

Liệu pháp Insulin + các thuốc điều trị ĐTDĐ khác

FDA

Tháng 11/ 2016, FAD đã chấp thuận 2 thuốc có sự kết hợp giữa Insulin nền và GLP1- RA (insulin glargine + lisixenatide) và (insulin degludec + liraglutide).



V. KỸ THUẬT SỬ DỤNG BÚT TIÊM INSULIN

1. Kỹ thuật sử dụng bút tiêm insulin

<https://www.youtube.com/watch?v=y6FMD97Xef4>

V. KỸ THUẬT SỬ DỤNG BÚT TIÊM INSULIN

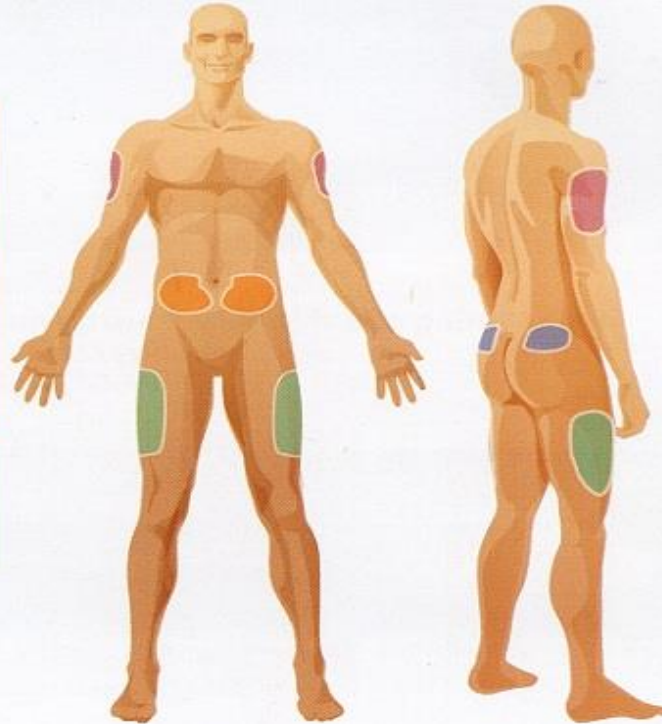
2. Vị trí tiêm insulin

Insulin nên được tiêm tại các vị trí: bụng, đùi, cánh tay trên

Insulin được hấp thu nhanh nhất khi được tiêm ở vùng bụng, tiếp theo là cánh tay trên và vùng đùi. Tiêm vào phần hông và mông hấp thu chậm hơn.

■ **Bụng:** diện tích rộng bằng bàn tay hai bên rốn, tránh tiêm vào phía ngoài quá kề cả ở người béo, mô dưới da mỏng đi nhiều ở phía bên ngoài.

■ **Đùi:** chỉ tiêm được vào mặt trước và ngoài đùi.



■ **Cánh tay:** tiêm vào cung phần tư (1/4) ngoài phía trên, vị trí mà lớp dưới da đủ dày để tránh tổn thương cơ.

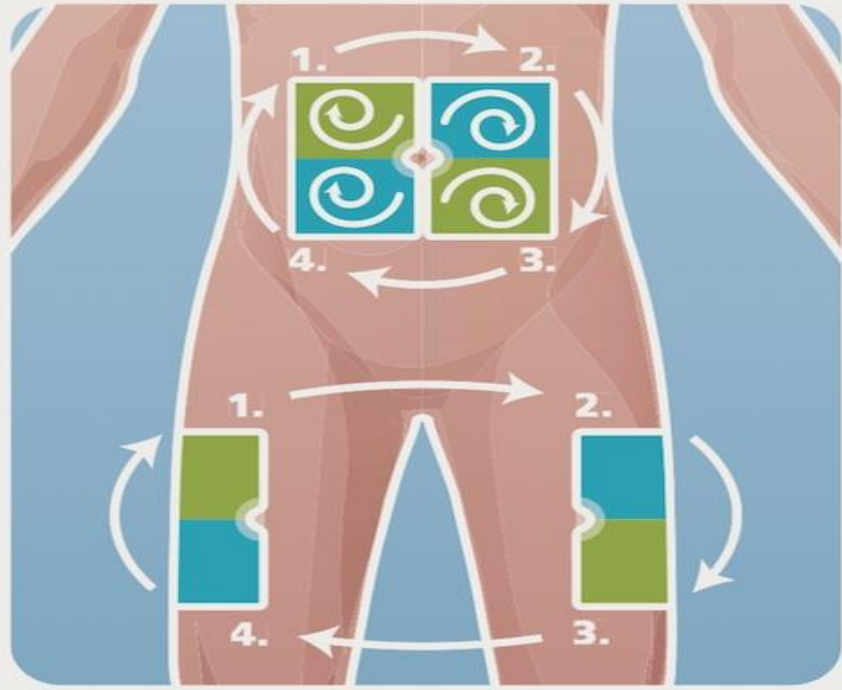
■ **Mông:** Tiêm vào 1/4 trên bên ngoài, tránh chạm vào dây thần kinh hông. Vùng này được khuyến cáo khi bệnh nhân được người khác tiêm cho (bố mẹ của trẻ, y tá) do có mô dưới da dày.

V. KỸ THUẬT SỬ DỤNG BÚT TIÊM INSULIN

2. Vị trí tiêm insulin

Luân phiên vị trí tiêm

rotate the site you use



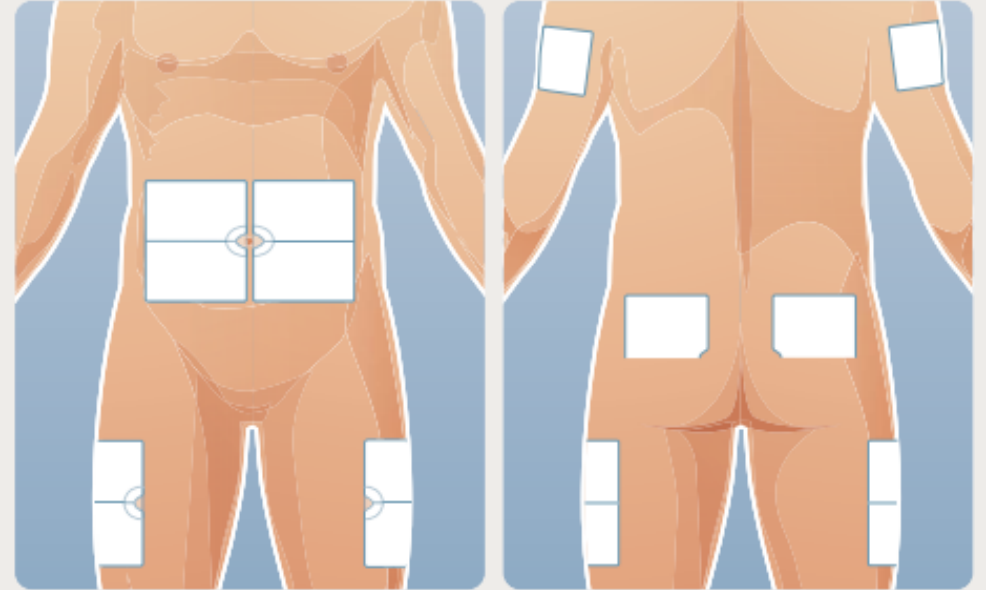
1. Chia vùng bụng thành 4 phần.
2. Chia mỗi phần thành các phần nhỏ hơn.
3. Thay đổi vị trí tiêm trong các phần nhỏ đó, mỗi sau cách mũi trước 2-3 cm.
4. Chuyển sang phần khác.

V. KỸ THUẬT SỬ DỤNG BÚT TIÊM INSULIN

2. Vị trí tiêm insulin

Luân phiên vị trí tiêm

My Site Rotation Plan



Notes...

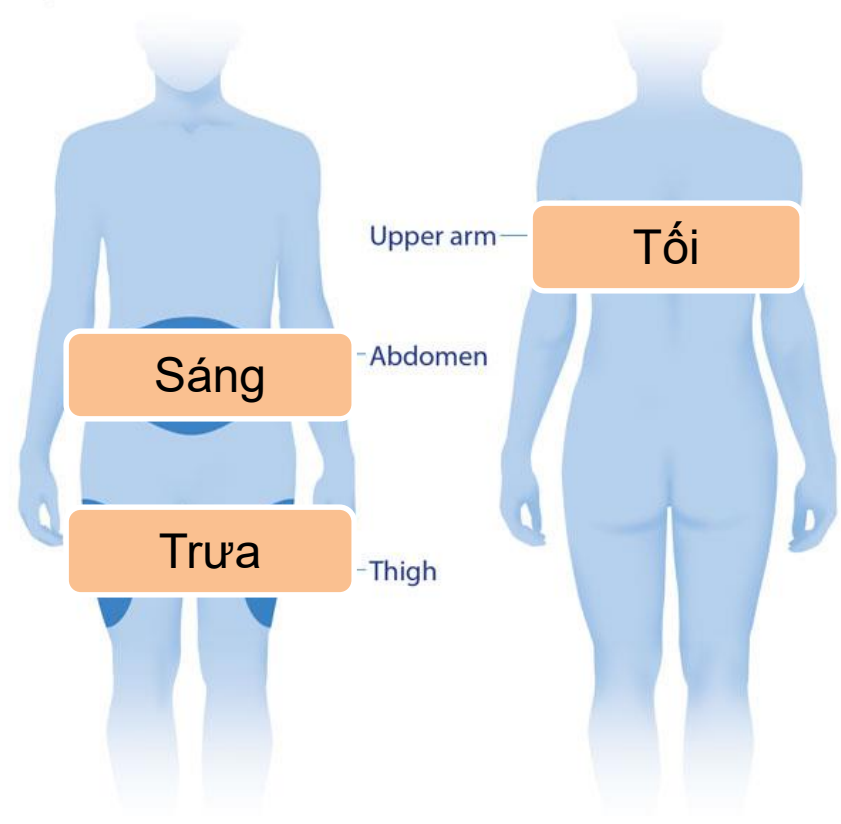
V. KỸ THUẬT SỬ DỤNG BÚT TIÊM INSULIN

2. Vị trí tiêm insulin

Tiêm insulin vào mô mỡ dưới da

Tiêm tại cùng một vùng tại cùng một thời điểm trong ngày

Injection sites



V. KỸ THUẬT SỬ DỤNG BÚT TIÊM INSULIN

3. Bảo quản insulin

- Các lọ insulin chưa mở cần được bảo quản trong ngăn dưới của tủ lạnh (2-8°C), không để ở ngăn đá do có thể làm thay đổi hoạt tính của insulin. Nên đặt nhiệt kế trong tủ lạnh để kiểm soát nhiệt độ.
- Các lọ insulin đã mở cần được bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh nhiệt độ cao và ánh sáng để đảm bảo insulin tiêm dưới da sẽ gần với nhiệt độ cơ thể, giúp giảm đau và điều hòa quá trình khuếch tán dưới da.
- Thời gian sử dụng một lọ insulin đã mở không nên vượt quá 28 - 42 ngày tùy loại.

VI. HẠ ĐƯỜNG HUYẾT – NHẬN BIẾT VÀ XỬ TRÍ

1. Định nghĩa hạ đường huyết

➤ Dựa vào lâm sàng:

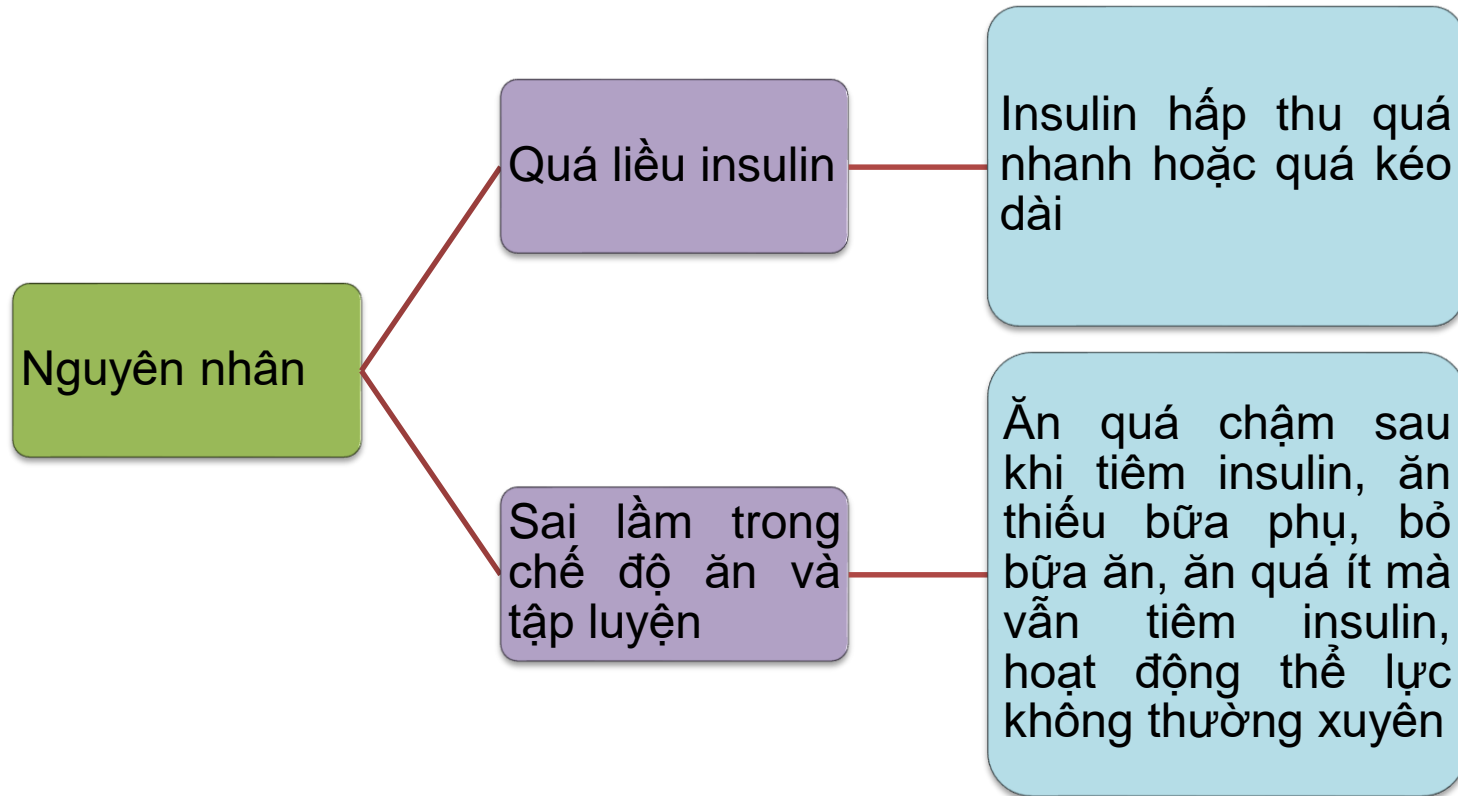
- Hạ đường huyết mức nhẹ: Bệnh nhân tự xử lí được
- Hạ đường huyết mức nặng: Bệnh nhân cần sự hỗ trợ

➤ Dựa vào sinh hóa máu:

- < 3.0 mmol/L (<54.1 mg/dL) (EMA)
- <= 3.9 mmol/L (≤70 mg/dL) (ADA)
- < 4.0 mmol/L (<72 mg/dL) đối với bệnh nhân điều trị với insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin (CDA)

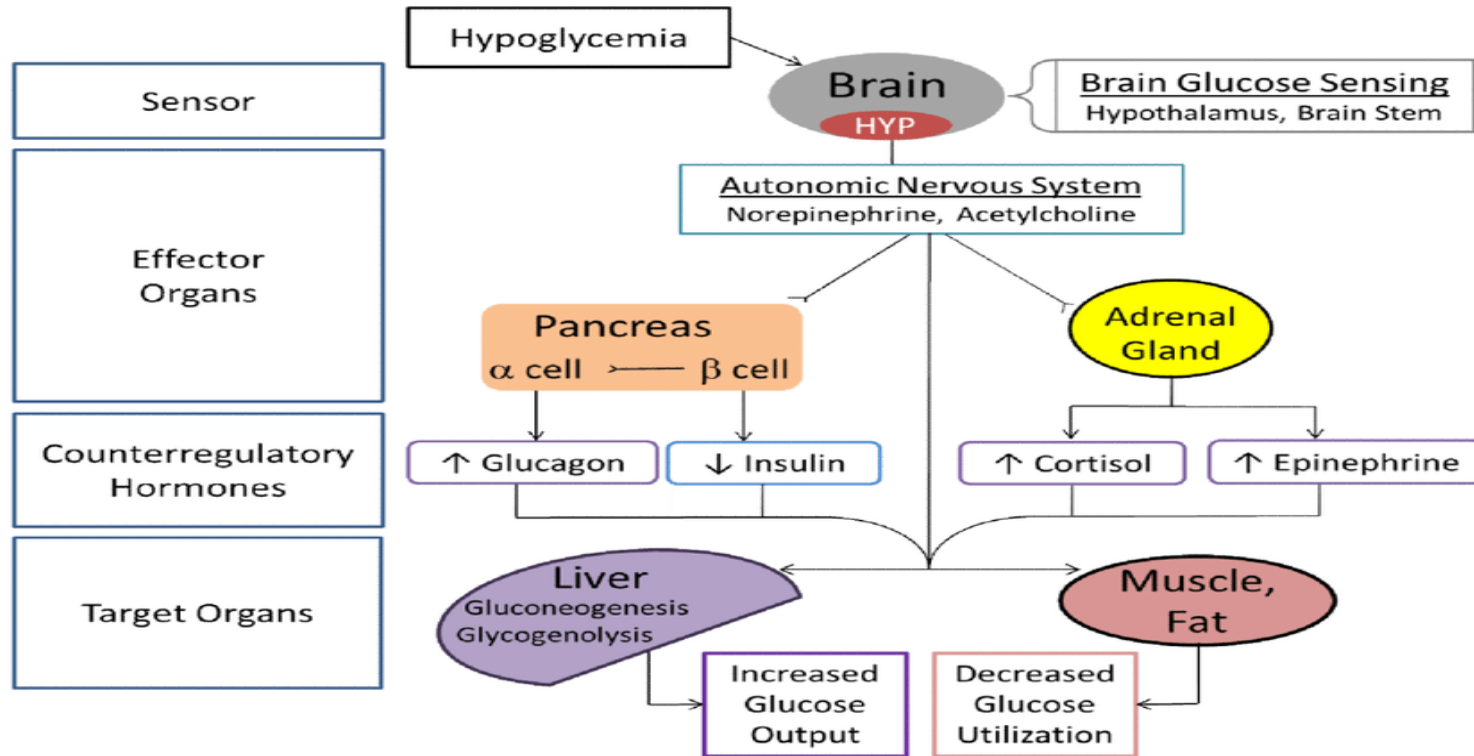
VI. HẠ ĐƯỜNG HUYẾT – NHẬN BIẾT VÀ XỬ TRÍ

2. Nguyên nhân hạ đường huyết ở bệnh nhân điều trị insulin



V. HẠ ĐƯỜNG HUYẾT – NHẬN BIẾT VÀ XỬ TRÍ

3. Triệu chứng hạ đường huyết



Đáp ứng của cơ thể khi hạ glucose máu

VI. HẠ ĐƯỜNG HUYẾT – NHẬN BIẾT VÀ XỬ TRÍ

3. Triệu chứng hạ đường huyết

Các dấu hiệu thần kinh thực vật		Các dấu hiệu tổn thương thần kinh do thiếu glucose não
Giao cảm	Đối giao cảm	
<ul style="list-style-type: none">- Nhịp tim nhanh- Đánh trống ngực- Run rẩy- Lo lắng	<ul style="list-style-type: none">- Vã mồ hôi- Đói- Dị cảm	<ul style="list-style-type: none">- Thay đổi hành vi- Lú lẫn- Mệt mỏi- Co giật- Mất ý thức- Tử vong nếu hạ đường huyết nặng kéo dài

VI. HẠ ĐƯỜNG HUYẾT – NHẬN BIẾT VÀ XỬ TRÍ

4. Chẩn đoán mức độ nặng

Hạ đường huyết	Biểu hiện	Mức đường huyết
Mức độ nhẹ	Bệnh nhân tỉnh, có biểu hiện cường giao cảm như run tay, cồn cào, hoa mắt, nhịp tim nhanh, trống ngực, vã mồ hôi.	3,3 – 3,6mmol/l
Mức độ trung bình	Cơn hạ đường huyết có biểu hiện thần kinh như nhìn mờ, giảm khả năng tập trung, lơ mơ, có thể rối loạn định hướng.	2,8 – 3,3mmol/l.
Mức độ nặng	Bệnh nhân có thể mất định hướng, cơn loạn thần, co giật, rối loạn ý thức, hôn mê	dưới 2,8mmol/l

VI. HẠ ĐƯỜNG HUYẾT – NHẬN BIẾT VÀ XỬ TRÍ

5. Xử lí hạ đường huyết

Ngừng ngay các thuốc nghi ngờ liên quan đến hạ đường huyết

Xét nghiệm đường máu

Nếu bệnh nhân còn tỉnh (mức độ nhẹ và trung bình)

- Cho uống ngay nước đường hoặc các thức uống chứa đường.
- Sau đó, cho bệnh nhân ăn ngay (bánh ngọt, sữa, ...).

Nếu bệnh nhân trong tình trạng hôn mê (mức độ nặng)

- Tiêm chậm tĩnh mạch 50ml dung dịch glucose ưu trương 20% hoặc 30%. Có thể tiêm lặp lại cho đến khi bệnh nhân tỉnh trở lại.
- Đặt đường truyền tĩnh mạch truyền dung dịch glucose 10% hoặc 5%, truyền duy trì đường máu luôn trên 5,5mmol/l (100mg/dl) tránh nguy cơ tái phát hạ đường huyết.
- Glucagon: 1mg tiêm dưới da (nếu có).

VII. VƯỢT QUA RÀO CẢN

Rào cản	Giải quyết
Tiêm Insulin đồng nghĩa với việc mình đã thất bại trong điều trị	<ul style="list-style-type: none">- Trấn an bệnh nhân rằng họ không làm gì sai- Trao đổi với bệnh nhân về tiến triển tự nhiên của T2DM sẽ cần đến Insulin.- Giải thích rằng việc bắt đầu insulin vào đúng thời điểm sẽ giúp kiểm soát đường huyết và giảm tiến triển bệnh.
Insulin gây nhiều biến chứng và tử vong	<ul style="list-style-type: none">- Giải thích cho bệnh nhân rằng: sử dụng Insulin là một cách hiệu quả để kiểm soát đường huyết, ngăn chặn sự tiến triển của bệnh và các biến chứng.
Tiêm Insulin đau	<ul style="list-style-type: none">- Chỉ cho bệnh nhân về các lợi ích của bút tiêm hiện nay: kim tiêm nhỏ và mỏng hơn trước đây.- Hướng dẫn bệnh nhân kỹ thuật tiêm và vị trí tiêm.- Đề bệnh nhân tiêm thử.
Sợ hạ đường huyết	<ul style="list-style-type: none">- Hướng dẫn bệnh nhân cách phòng tránh, nhận biết và xử lý hạ đường huyết.- Việc sử dụng Insulin analog tác dụng nhanh và tác dụng kéo dài có nguy cơ hạ đường huyết thấp.

VII. VƯỢT QUA RÀO CẢN

Rào cản	Giải quyết
Insulin không hiệu quả	<ul style="list-style-type: none">- Khẳng định rằng bệnh tiểu đường là bệnh liên quan đến insulin và insulin được sử dụng để bắt chước insulin người tự nhiên- Khi bệnh nhân thử điều trị bằng insulin, họ hiếm khi muốn thay đổi, bởi vì nó hiệu quả.
Insulin gây tăng cân	<ul style="list-style-type: none">- Tham khảo chuyên gia dinh dưỡng và thảo luận các biện pháp giảm cân.- Các can thiệp về lối sống với chế độ ăn uống và tập thể dục vẫn rất quan trọng
Thay đổi lối sống 1) Cản trở sự tự do 2) Lo lắng phải tiêm insulin ở những nơi công cộng	<p>Cung cấp thông tin và thảo luận về bút tiêm insulin:</p> <ul style="list-style-type: none">- Thiết bị tiêm hiện đại (bút tiêm insulin) khá tiện lợi, kín đáo và dễ sử dụng.- Insulin có thể phù hợp với cuộc sống hàng ngày- Lựa chọn loại Insulin và liệu pháp Insulin linh hoạt nhất với chế độ sinh hoạt của bệnh nhân.

“ Cảm ơn các bạn đã chú ý lắng nghe ”