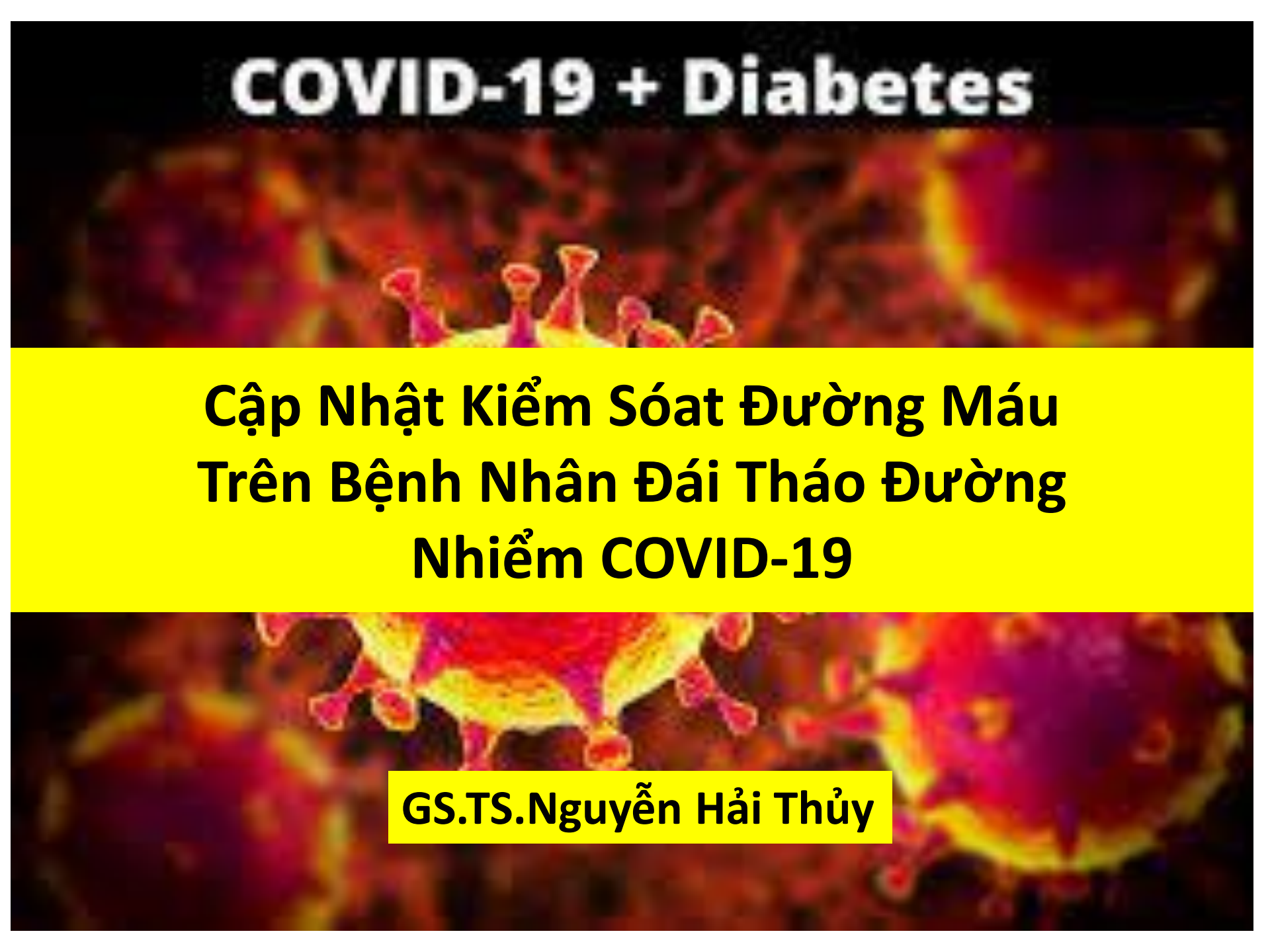


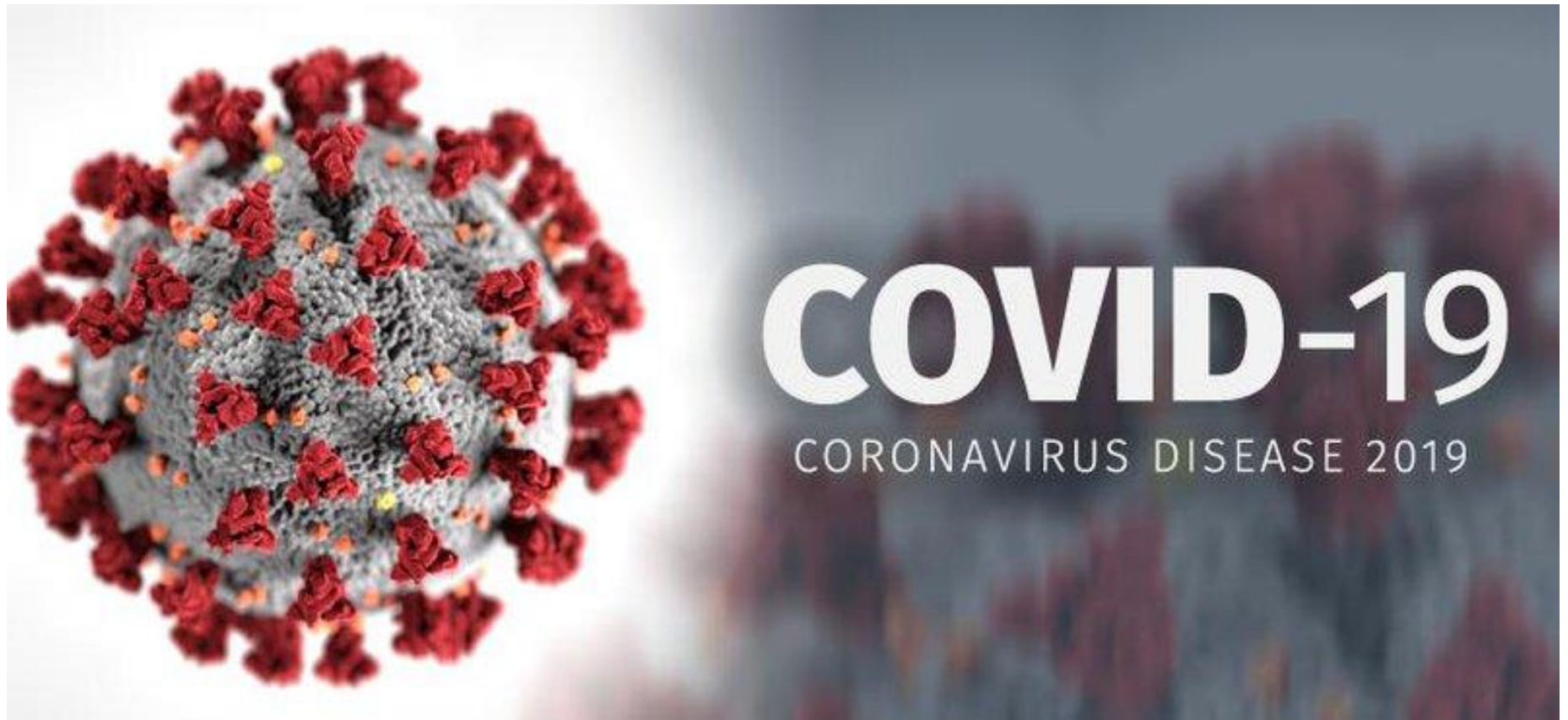
COVID-19 + Diabetes

A microscopic view of COVID-19 virus particles, showing their characteristic spherical shape and surface spikes. The image is a composite with a dark background and a central yellow and red area where the virus particles are visible.

**Cập Nhật Kiểm Sóat Đường Máu
Trên Bệnh Nhân Đái Tháo Đường
Nhiễm COVID-19**

GS.TS.Nguyễn Hải Thủy

1. Tầm quan trọng của kiểm soát đường huyết trên bệnh nhân nhiễm COVID-19



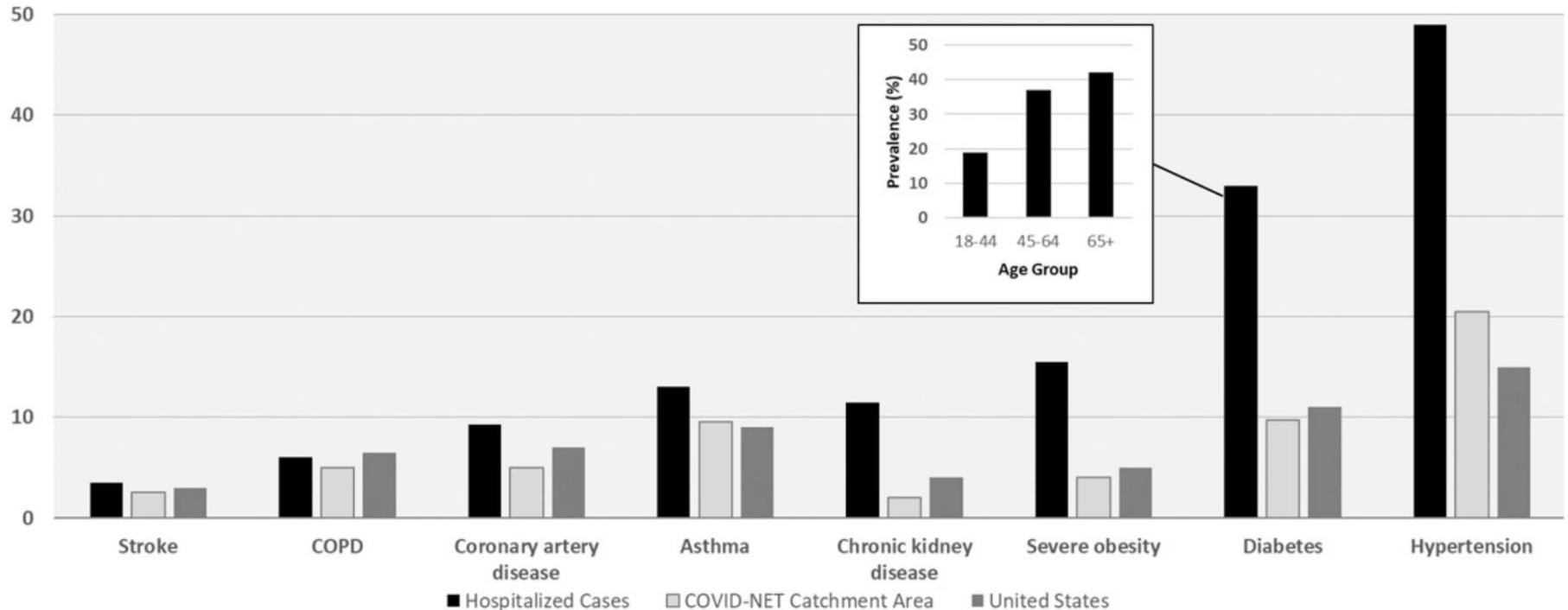
COVID-19 còn gọi là **bệnh Coronavirus 2019 (CO**rona**VI**rus Disease 2019) do chủng Mới virus Corona (**nCoV**) gây hội chứng **Suy hô hấp cấp nặng do Coronavirus loại 2 (S**evere **A**cute **R**espiratory **S**yndrome **Co**rona**V**irus-**2**) nên được gọi **SARS-CoV-2** để phân biệt với SARS-CoV năm 2003. Virus chủng mới này xuất hiện lần đầu tiên vào cuối năm 2019 tại Vũ Hán, Trung Quốc và đã nhanh chóng lây lan trở thành đại dịch trên toàn thế giới.

Table 1. Newly reported and cumulative COVID-19 cases and deaths, by WHO Region, as of 5 September 2021**

WHO Region	New cases in last 7 days (%)	Change in new cases in last 7 days *	Cumulative cases (%)	New deaths in last 7 days (%)	Change in new deaths in last 7 days *	Cumulative deaths (%)
Americas	1 763 048 (39%)	19%	84 995 058 (39%)	26 028 (38%)	17%	2 120 533 (47%)
Europe	1 146 065 (26%)	-4%	66 029 959 (30%)	14 883 (22%)	20%	1 282 565 (28%)
South-East Asia	543 013 (12%)	-9%	41 662 330 (19%)	11 116 (16%)	-21%	652 990 (14%)
Eastern Mediterranean	377 304 (8%)	-16%	14 879 624 (7%)	6 782 (10%)	-14%	271 279 (6%)
Western Pacific	531 922 (12%)	-4%	6 931 169 (3%)	6 282 (9%)	-8%	94 450 (2%)
Africa	110 594 (2%)	-25%	5 718 668 (3%)	2 826 (4%)	-26%	136 976 (3%)
Global	4 471 946 (100%)	1%	220 217 572 (100%)	67 917 (100%)	1%	4 558 806 (100%)

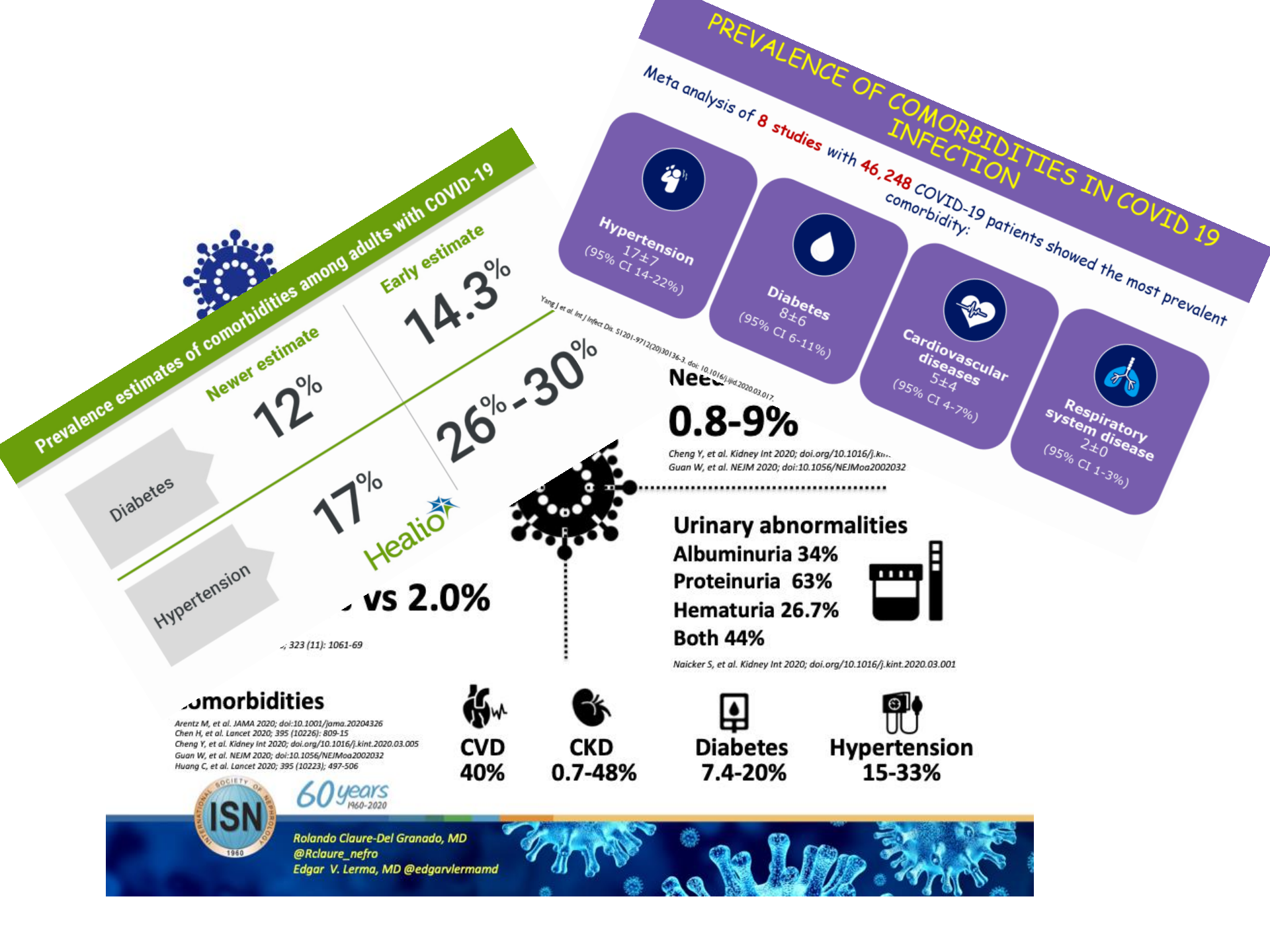
As of 5 September 2021, a total of 5,352,927,296 vaccine doses have been administered

Đái Tháo Đường là một trong những bệnh lý đi kèm chiếm tỷ lệ cao trong nhóm bệnh nhân COVID-19



Diabetes and COVID-19:
Population Impact 18 Months
Into the Pandemic

Edward W. Gregg,¹
Marisa K. Sophiea,¹ and
Misghina Weldegiorgis^{1,2}

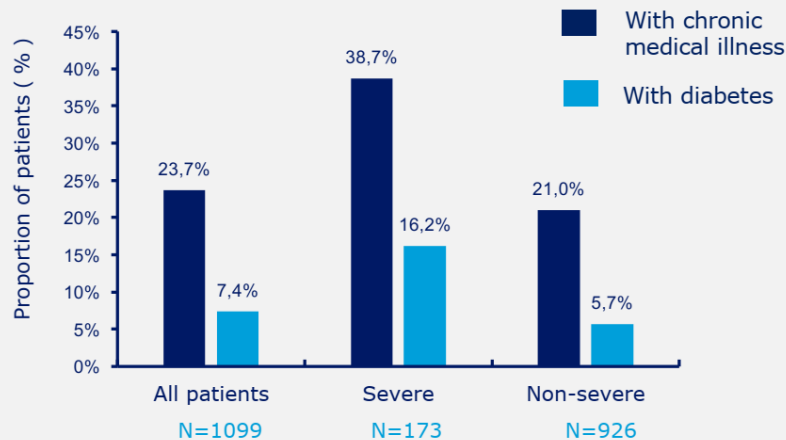


ĐTĐ cũng là bệnh lý kèm làm cho bệnh nhân nhiễm COVID-19 tiến triển nặng

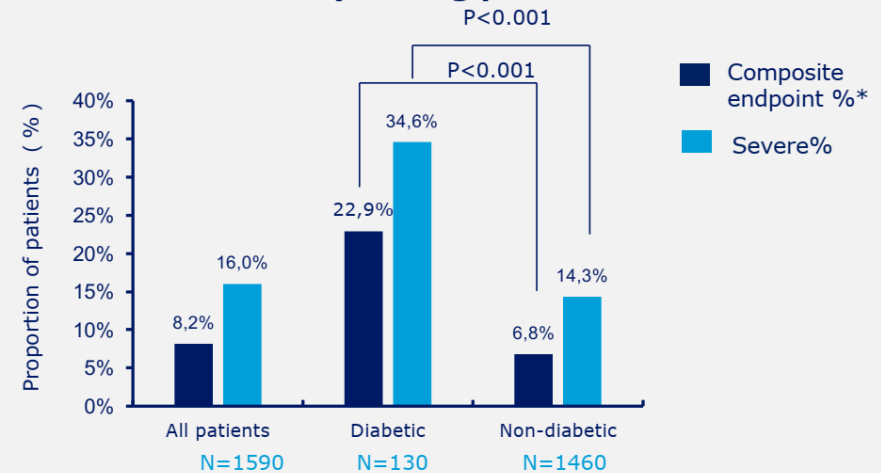
DIABETES PROMOTES SEVERE PROGRESSION IN COVID-19 PATIENTS

- The presence of coexisting diabetes was more common among COVID-19 patients with severe disease than among those with non-severe disease (16.2% vs. 5.7%).^{*1}
- Another nationwide analysis of comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID-19 in China also revealed that , (22.9% vs 6.8%)²

COVID-19 patients with comorbidities¹



The risk of reaching to the composite endpoints* and disease severity among patients with COVID-19²



*Composite endpoint: admission to an intensive care unit (ICU), the use of mechanical ventilation, or death.

*Data was extracted regarding 1099 patients with laboratory-confirmed Covid-19 from 552 hospitals in 30 provinces, autonomous regions, and municipalities in China through January 29th, 2020.

ĐTĐ cũng là bệnh lý kèm làm tăng nguy cơ tử vong bệnh nhân nhiễm COVID-19

DIABETES IS A RISK FACTOR FOR MORTALITY OF COVID-19

- A large national sample study showed that the mortality of patients with diabetes was significantly higher than that of non-diabetic patients (10% vs 2.5% $P<0.001^2$) (Figure 1)
- Chinese CDC declared that patients who reported no comorbid conditions had a case fatality rate (CFR**) of 0.9%, while patients with comorbid conditions had much higher rates--7.3% for diabetes.³ (Figure 2)

Figure 1 : The mortality of 1590 COVID-19 patients

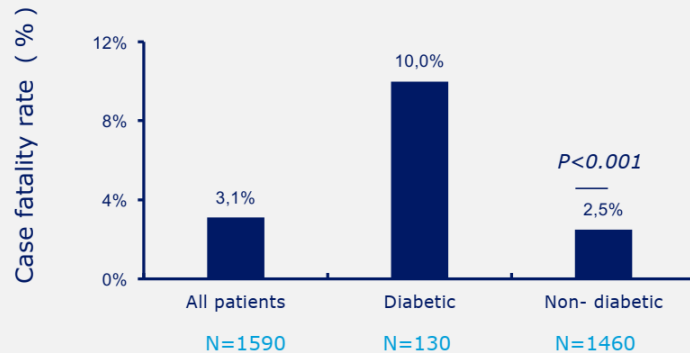
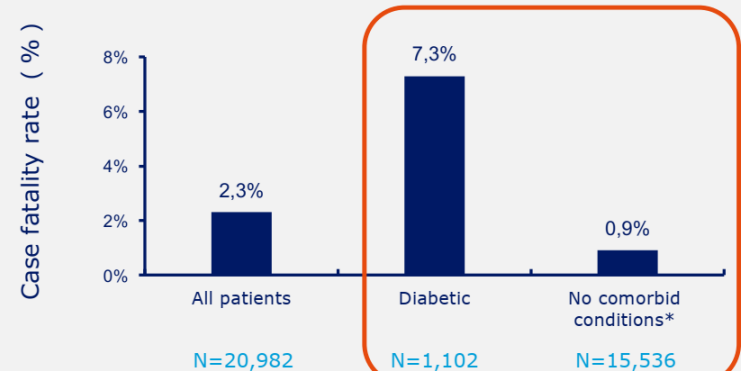


Figure 2 : The mortality of COVID-19 patients reported by China CDC



* The comorbid condition variable, only includes a total of 20,812 patients and 504 deaths and these values were used to calculate percentages in the confirmed cases and deaths columns.

**The Joint Mission acknowledges the known challenges and biases of reporting crude CFR early in an epidemic.

**ORs for death from COVID-19
among people with vs. without diabetes**

Type 1 diabetes

3.51

Type 2 diabetes

2.03

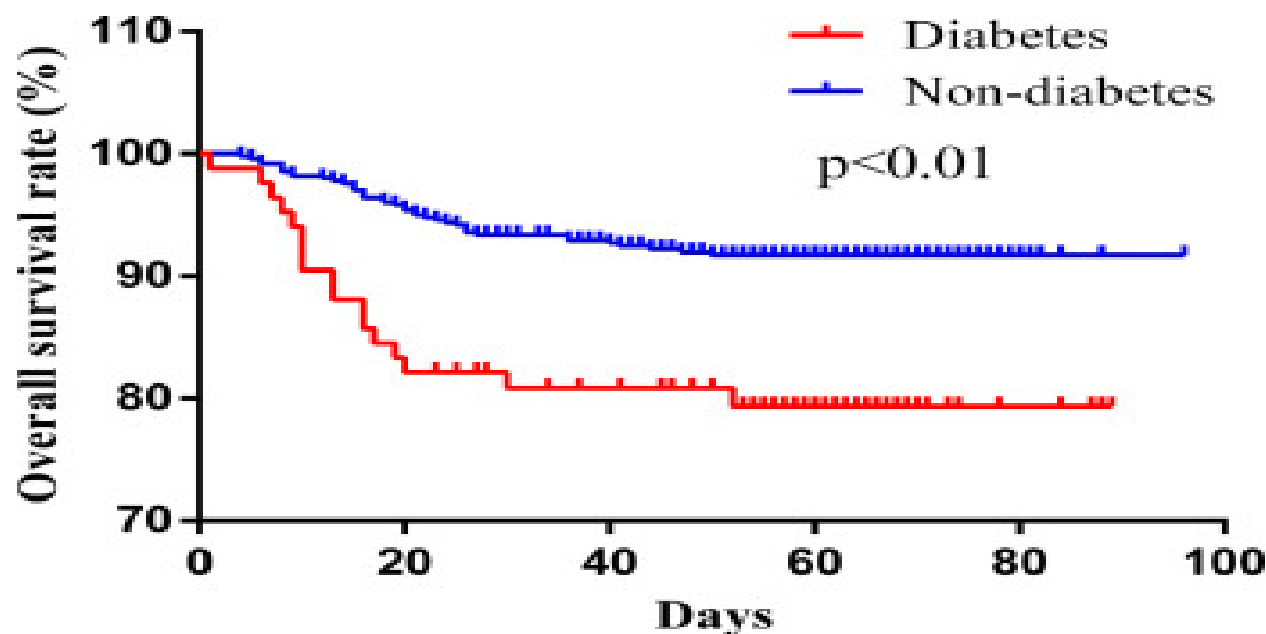
Type 1 diabetes,
age < 70 years

6.39

Type 2 diabetes,
age < 70 years

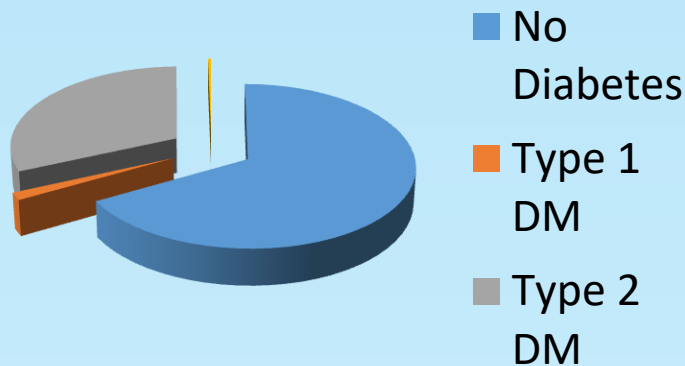
3.74

Healio



Type 1 and Type 2 Diabetes and COVID-19 related mortality in England: *a whole population study*

COVID-19 Deaths



People with Diabetes in England- 5.16%

No Diabetes

66.8%

Type 1 DM 1.5%

Type 2 DM
31.4%

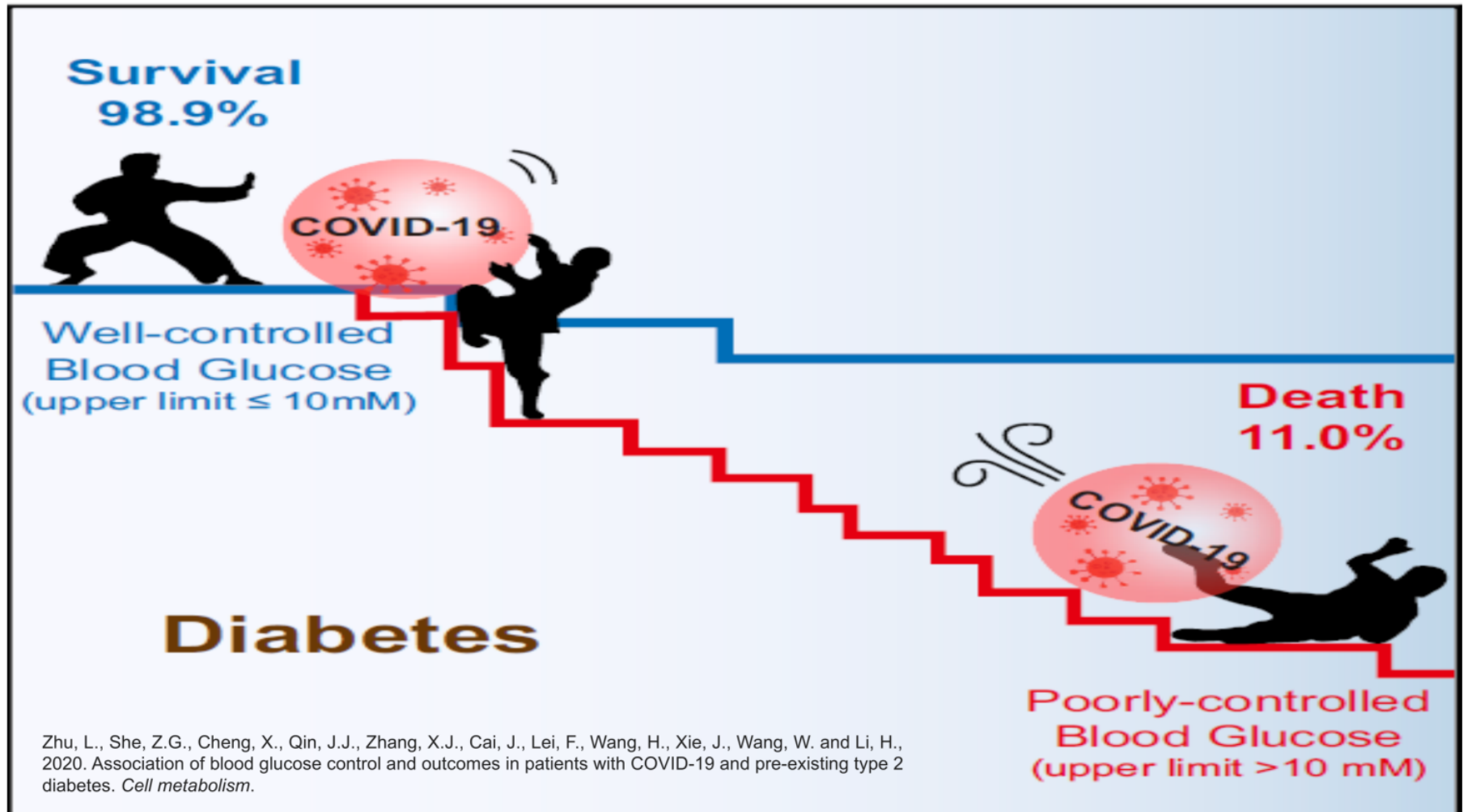
Other DM 0.3%

**One Third of COVID-19 Deaths in Hospital in
People with Diabetes- 33.2%**

Emma Barron , Chiraj Bakhai, Partha Kar, Andy Weaver, Dominique Bradley, Hassan Ismail, Peter Knighton, Naomi Holman, Kamlesh Khunti, Naveed Sattar, Nick Wareham, Bob Young, Jonathan Valabhji
NHS England Website accessed 20/5/2020



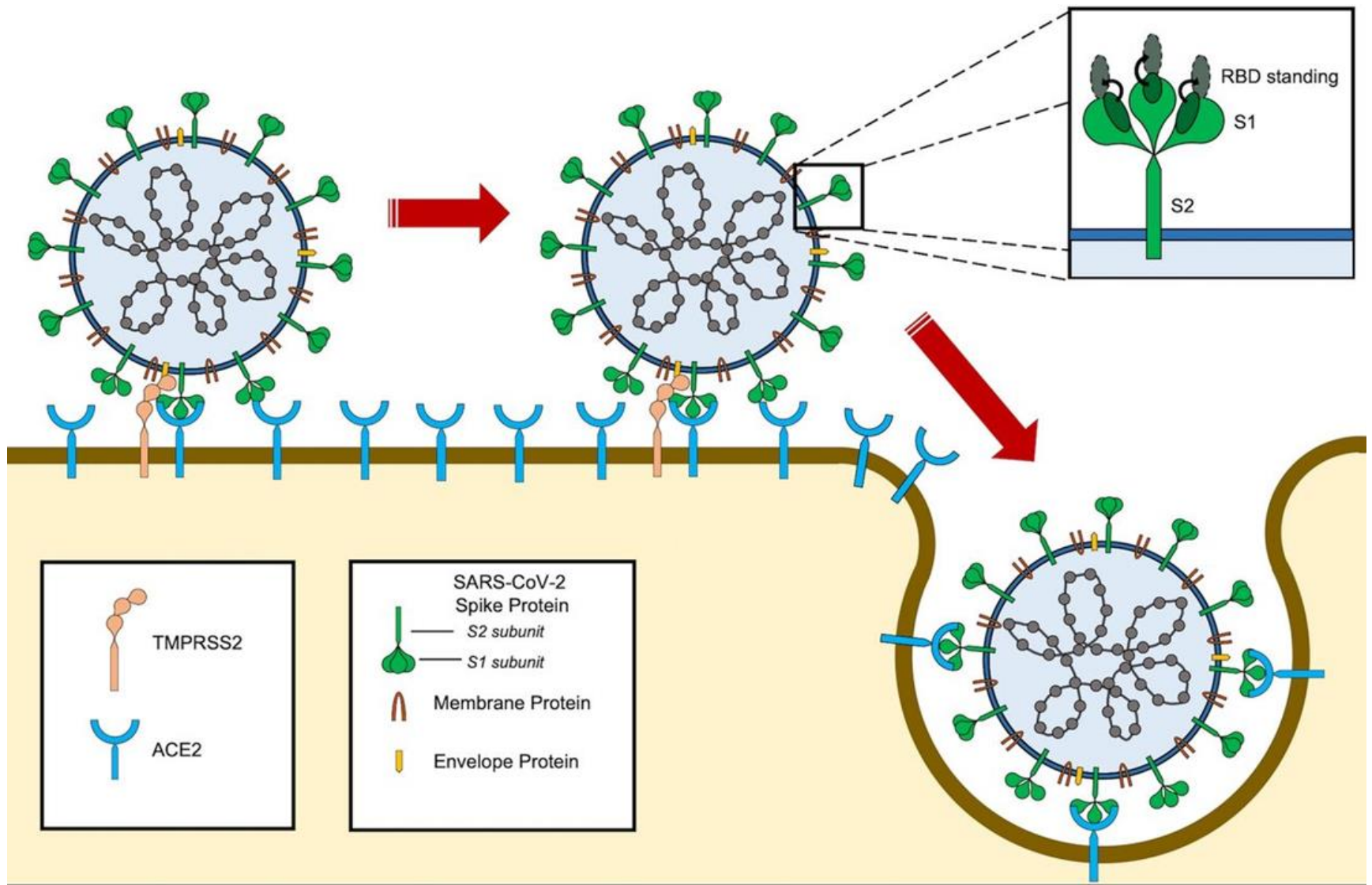
Kiểm soát tốt đường huyết góp phần giảm nguy cơ tử vong cho bệnh nhân ĐTĐ nhiễm COVID-19.



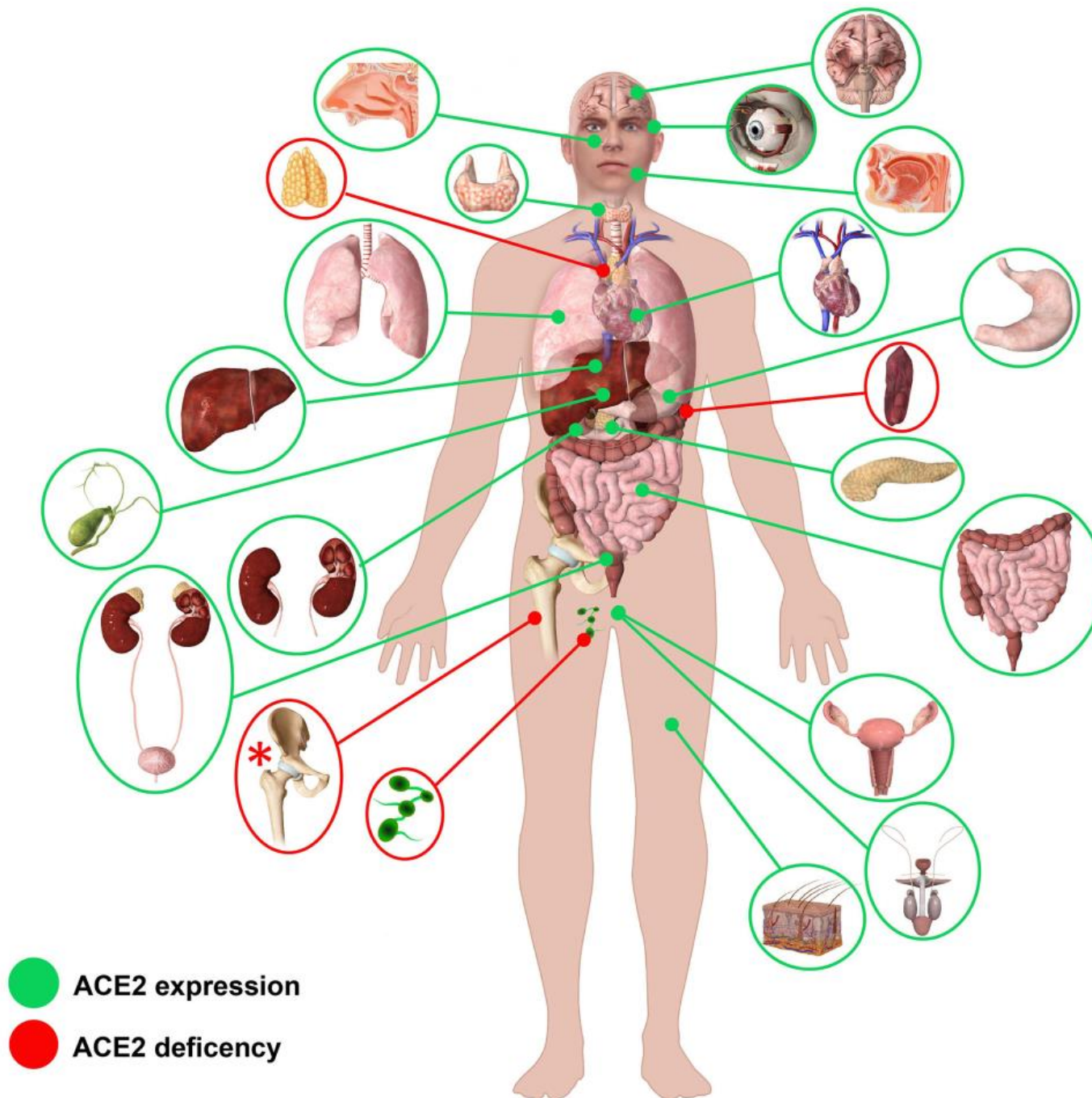
Tiên Lượng Bệnh còn liên quan đến kiểm soát đường máu trước vào viện, ngay khi vào viện và quá trình nằm viện

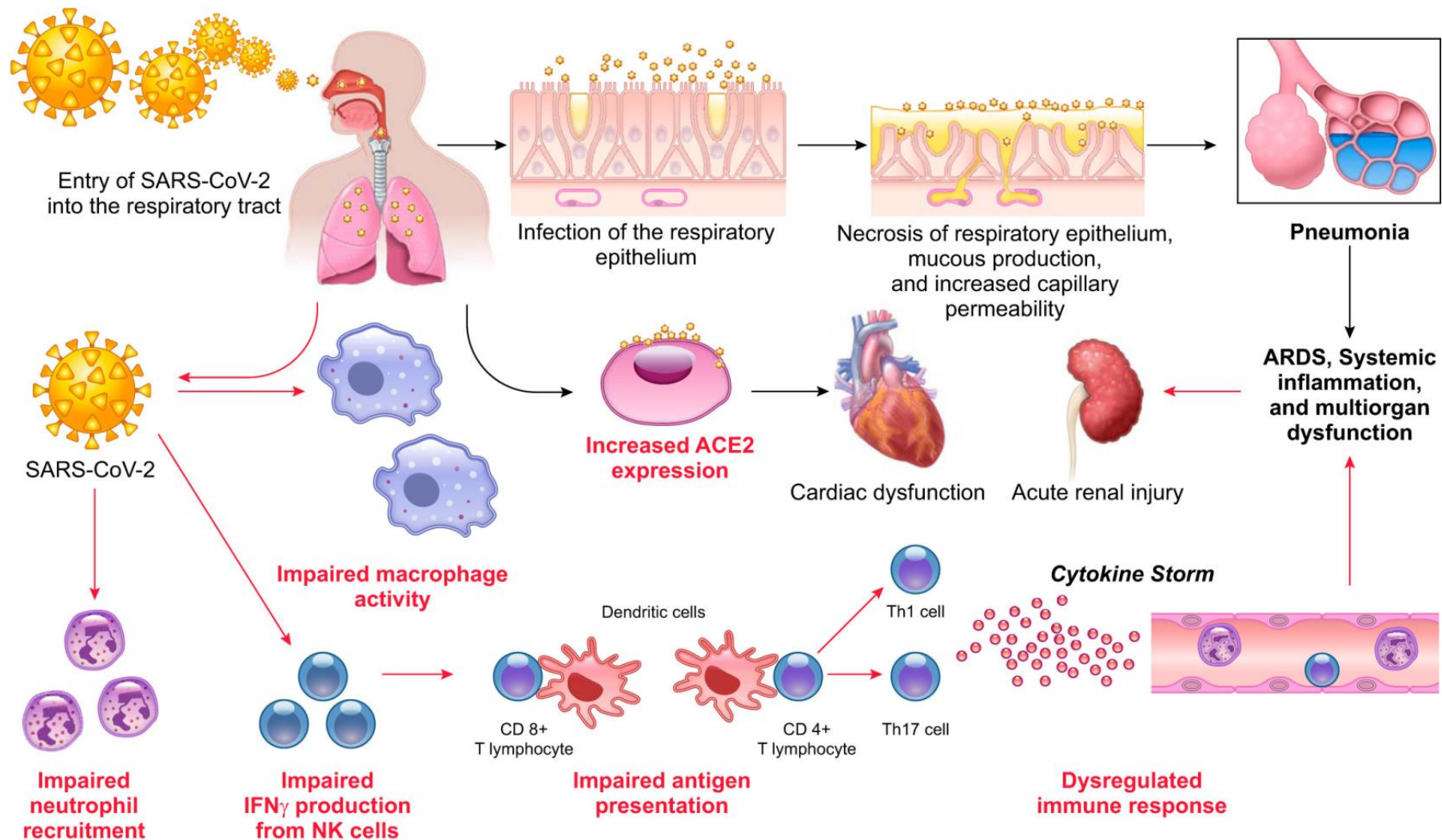
	Study population	Number of patients (n)	Parameter of glycemic control	Outcome	Risk HR/OR (95% CI)
a. Glycemic control before hospitalization					
Holman et al. (10)	United Kingdom, nationwide population-based cohort March 1 st – May 11 th 2020	T1D: 265,090 T2D: 2,889,210	HbA1c 59 – 74 mmol/mol (7.6 – 8.9%) HbA1c 75 – 85 mmol/mol (9.0 – 9.9%) HbA1c ≥ 86 mmol/mol (10.0%)	Mortality	T1D: HR 1.16 (0.81 – 1.67) [†] T2D: HR 1.22 (1.15 – 1.30) [†] T1D: HR 1.37 (0.90 – 2.07) [†] T2D: HR 1.36 (1.24 – 1.50) [†] T1D: HR 2.23 (1.50 – 3.30) [†] T2D: HR 1.61 (1.47 – 1.77) [†]
Williamson et al. (58)	United Kingdom, nationwide population-based cohort January 1 st – May 6 th 2020	17,278,392	HbA1c ≥ 58 mmol/mol (7.5%)	Mortality	HR 2.61 (2.46 – 2.77) [#] HR 1.95 (1.83 – 2.08) ^{\$}
Cariou et al. (60)	France, multi-center cohort March 10 th – March 31 st 2020	846	HbA1c 53 – 63 mmol/mol (7.0 – 7.9%) HbA1c 64 – 74 mmol/mol (8.0 – 8.9%) HbA1c ≥ 75 mmol/mol (9.0%)	Mortality	OR 1.55 (0.82 – 2.93) ^{&} OR 1.09 (0.52 – 2.28) ^{&} OR 0.84 (0.40 – 1.75) ^{&}
Gregory et al. (51, 52) ^Φ	USA, single-center cohort March 17 th – December 24 th 2020	T1D: 102	1 st HbA1c quartile 2 nd HbA1c quartile 3 rd HbA1c quartile 4 th HbA1c quartile	Hospitalization	OR 2.96 (1.11 – 7.86) [€] OR 2.96 (1.11 – 7.86) [€] OR 5.12 (2.12 – 12.35) [€] OR 9.76 (4.42 – 21.54) [€]
b. Glycemic control at the time of hospitalization					
Wang et al. (141)	China, multi-center retrospective January 24 th – February 10 th 2020	605	Fasting blood glucose level ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dL)	Mortality In-hospital complications	HR 2.30 (1.49 – 3.55) [~] OR 3.99 (2.71 – 5.88) ^{&}
Wu et al. (18)	China, multi-center retrospective December 26 th 2019 – March 15 th 2020	2,041	Hyperglycemia ≥ 6.1 mmol/l (110 mg/dL)	Critical disease and mortality overall Mortality in critical patients	HR 1.30 (1.03 – 1.63) [£] HR 1.84 (1.14 – 2.98) [£]
Copelli et al. (17)	Italy, single-center retrospective March 20 th – April 30 th 2020	271	Hyperglycemia ≥ 7.78 mmol/l (140 mg/dL)	Critical disease and mortality	HR 1.80 (1.03 – 3.15) [¥]
c. Glycemic control during in-hospital stay					
Bode et al. (20)	USA, multi-center retrospective March 1 st – April 6 th 2020	1,122	Diabetes and/or uncontrolled hyperglycemia (≥ 2 measurements > 10.0 mmol/l (180 mg/dL) within 24h)	Mortality	OR 6.12 (3.63 – 10.31) ^{&Φ}
Zhu et al. (19)	China, multi-center retrospective December 30 th 2019 – March 20 th 2020	Total: 7,337 T2D: 952	Normoglycemia (glycemic variability during hospital stay 3.9 – 10.0 mmol/l (70 – 180 mg/dL) versus hyperglycemia (> 10.0 mmol/l (180 mg/dL)	Mortality	HR 0.14 (0.03 – 0.60) ^Θ

2.Vì sao bệnh nhân Đái Tháo Đường có
Nguy Cơ Tiến Triển Nặng và
Tử Vong cao khi bị nhiễm COVID-19



SARS-CoV-2 entry into the cell. SARS-CoV-2 binds to ACE2 through the receptor-binding domain (RBD) of spike protein.

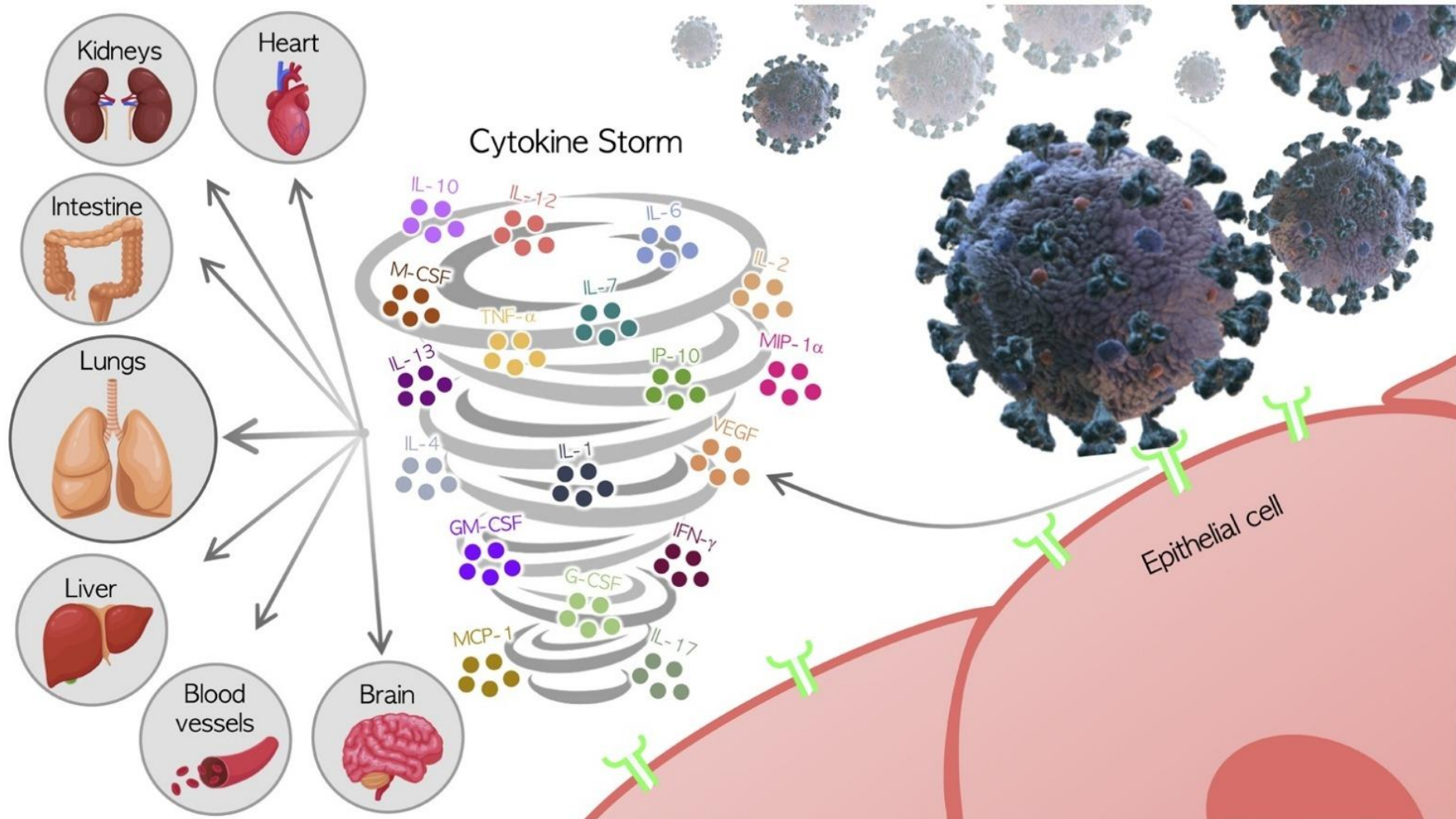


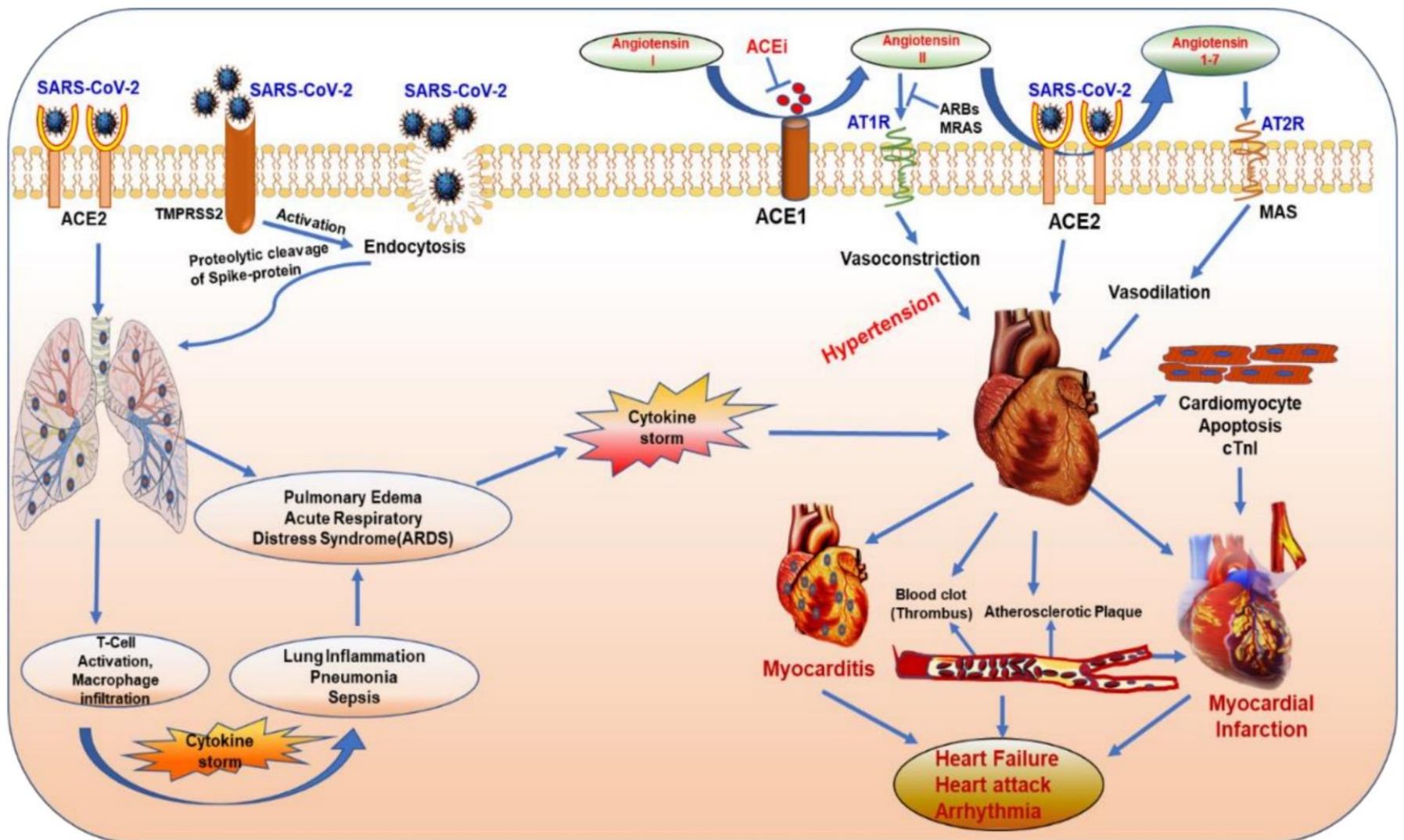


Bệnh nhân ĐTĐ :

Chức năng bạch cầu trung tính và đại thực bào bị suy giảm.
 Sự chậm trễ trong khởi đầu miễn dịch thích ứng và rối loạn điều hòa phản ứng cytokine dẫn đến cơn bão **cytokine**.

Bão Cytokine sau khi nhiễm COVID-19



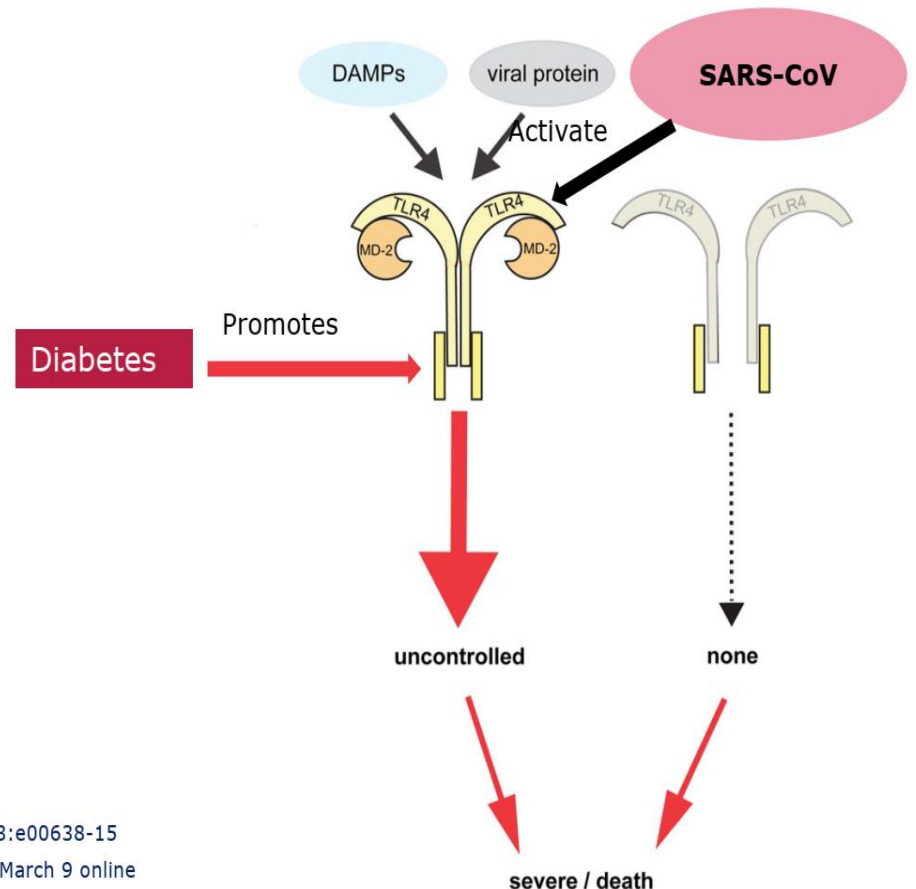


Pulmonary and cardiovascular complications associated with COVID-19 infection

DIABETES MAY ACCENTUATE COVID-19: POTENTIAL MECHANISM

- High levels of IL-6, TNF- α and other inflammatory cytokines in people with diabetes¹
- Coronavirus likely to activate TLR3 and TLR4, leading to IL-6-dominated cytokine storms^{2,3}
- IL-6 associated with death of COVID-19 patients⁴

Overactivation of TLR4 signaling in diabetes may lead to severe disease and death



1. Reza F, et al. Cytokine ,2019, 125 (2020) 154832

2. Travis B. , et al. mBio, 2017 8:e00818-17.

3. Allison L. T, et al. mBio, 2015 , 3:e00638-15

4. Zhou F , et al. The Lancet 2020 March 9 online

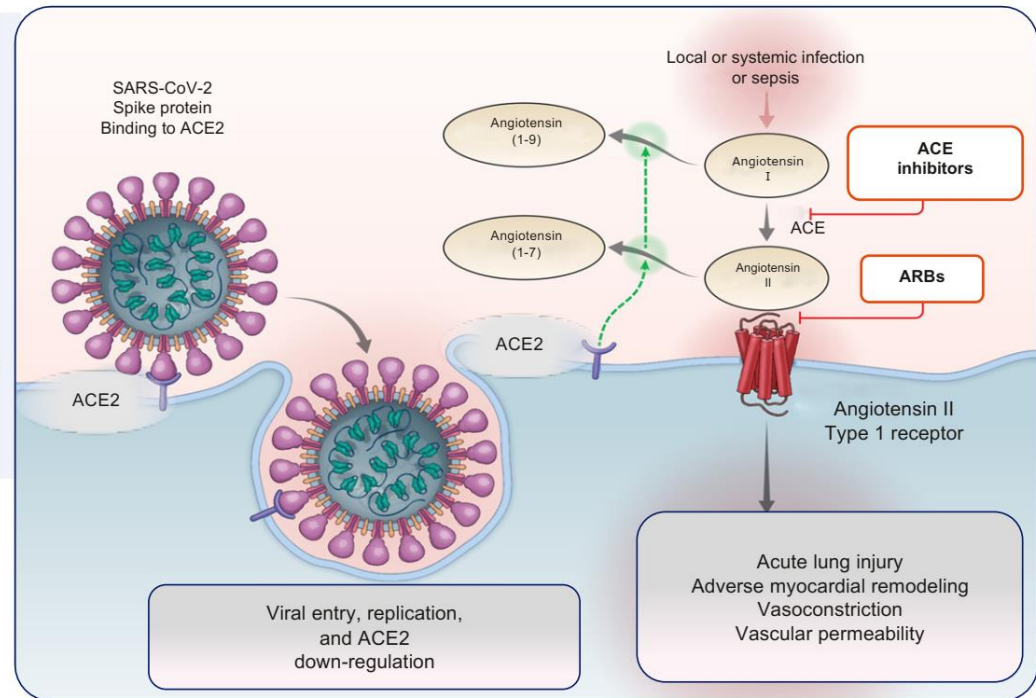
WHY THE ASSOCIATION?

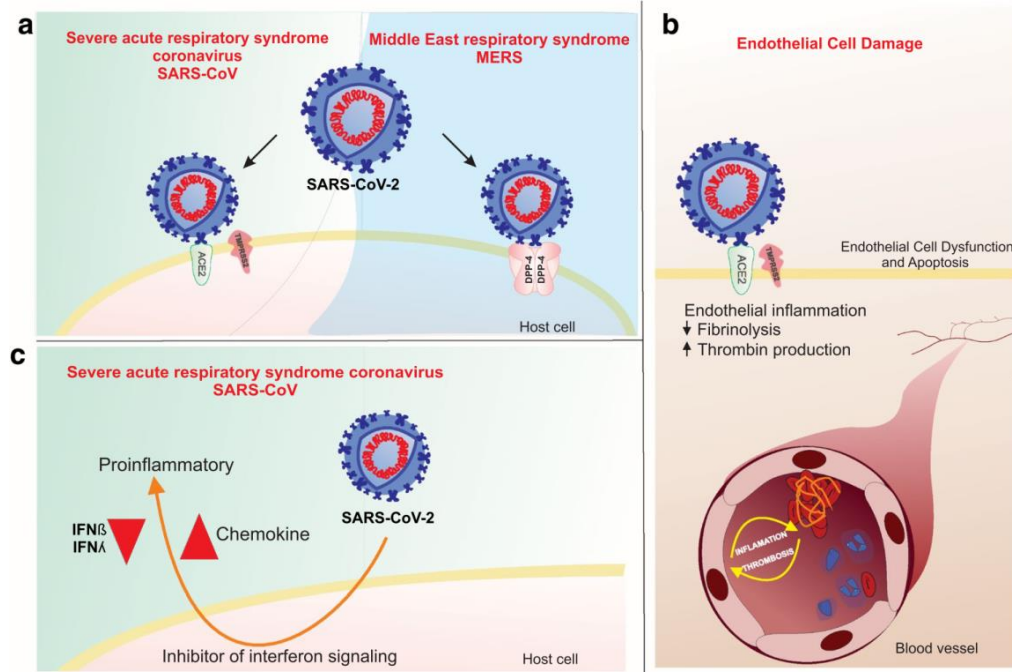
Interaction between SARS-CoV-2 and the Renin–Angiotensin–Aldosterone System

ACE2 links diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular disease to COVID-19

ACE, angiotensin-converting enzyme, ARB angiotensin-receptor blocker

Vaduganathan *et al.* *N Eng J Med*. DOI: 10.1056/NEJMs2005760





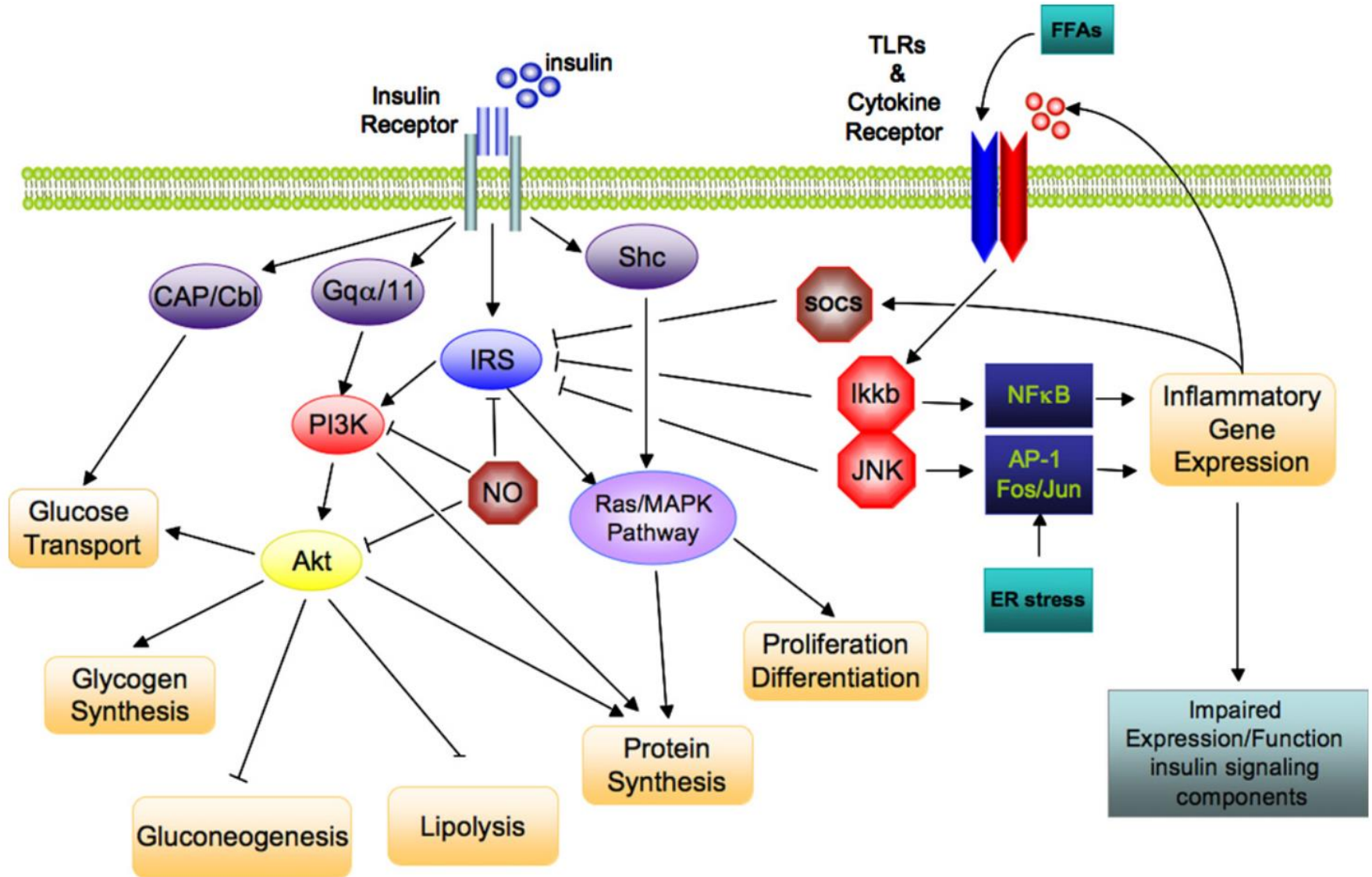
Pathophysiology.

• **a Viral entrance: ACE2 and DPP4.** The coronavirus entrance in cells is facilitated by its spike protein using ACE2.

• **b Endothelial cell damage and thromboinflammation.** ACE2-mediated entry of SARS-CoV-2 in endothelial cells induce inflammation and the generation of a prothrombotic milieu, and results in increased thrombin production associated with inhibition of fibrinolysis and activation of complement pathways, a cascade which will lead to microthrombi deposition. The cross-talk between platelets and neutrophils and the activation of macrophages has an important role in the proinflammatory effects, characterized by cytokine release, the formation of neutrophil extracellular traps (NETs), and microthrombus deposition.

• **c Dysregulation of the immune response.** Dysregulation of the immune response of COVID-19, in which there is an increase in cytokine release associated with an attenuation of interferon response

Cytokines gây kháng insulin trên bệnh nhân COVID-19

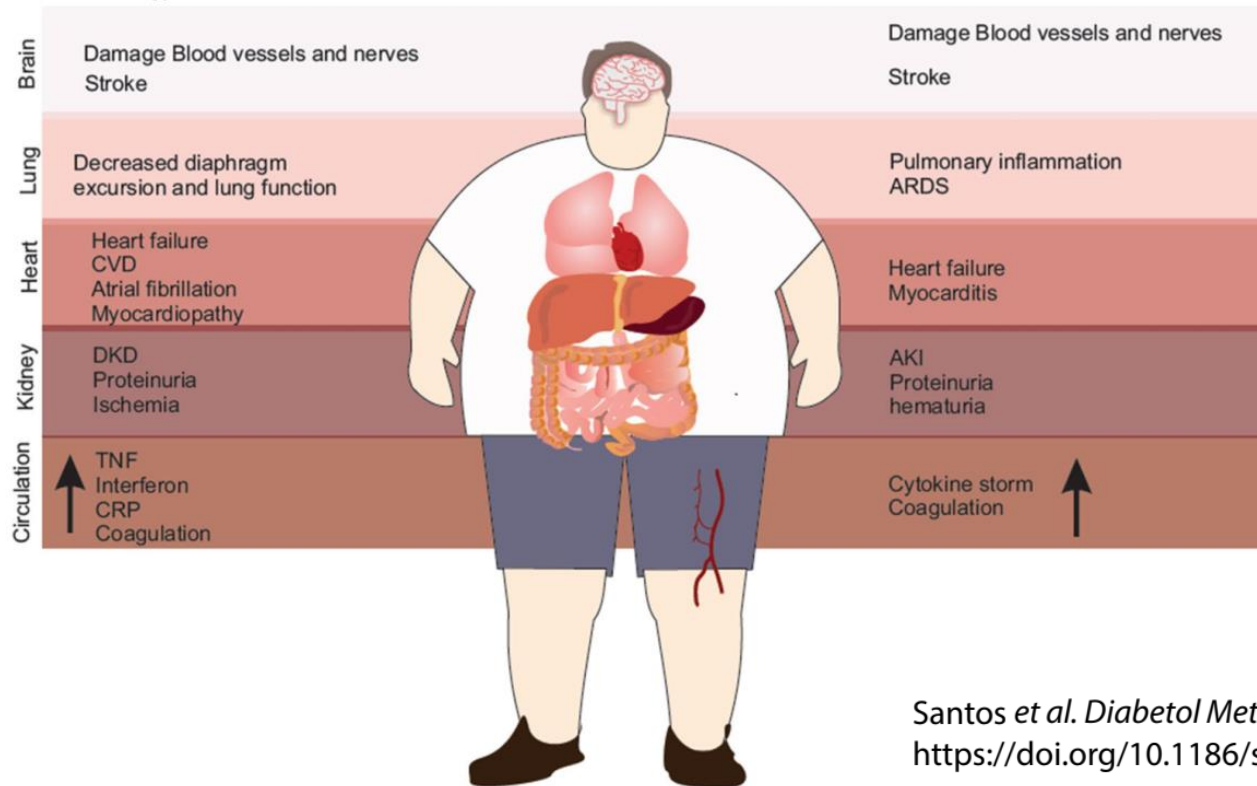


Diabetes/obesity

Insulin Resistance
Chronic inflammatory state
Endothelial dysfunction
Hyperglycemia
Hypertension

Covid19

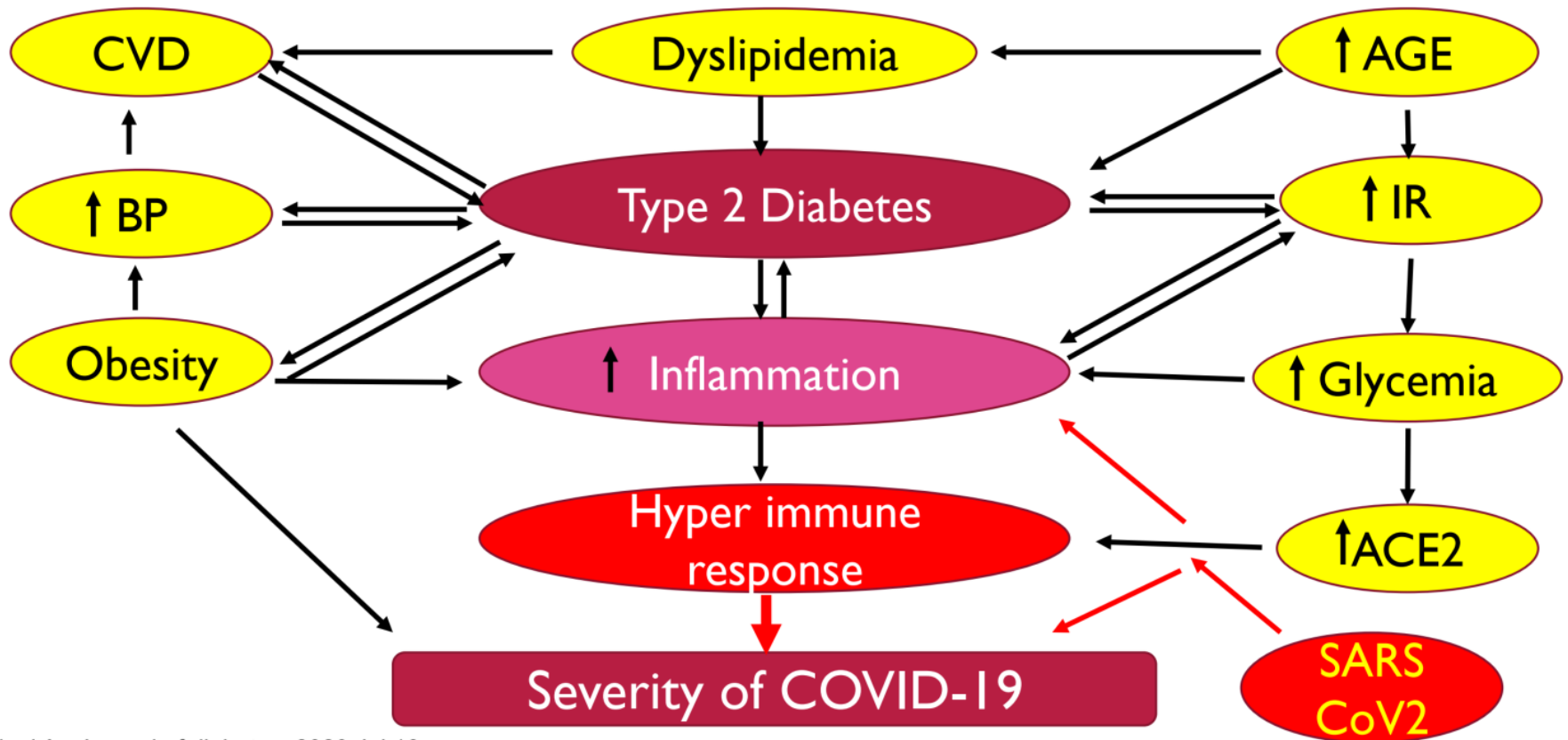
Insulin Resistance
Inflammatory state
Endothelial dysfunction



Santos *et al. Diabetol Metab Syndr* (2021) 13:23
<https://doi.org/10.1186/s13098-021-00639-2>

Clinical manifestations and complications of this insulin resistance syndrome and the parallel with obesity/diabetes. T2D and obesity, without infections, have an increase in the basal inflammatory response and a potential decrease in an interferon response. Thus, the synergy between COVID-19 and T2D/obesity may amplify the inflammatory response and downregulate even more the interferon response, contributing to more severe disease in these patients

Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes



Stress

Hormonal
counter-regulation response

↑ Catecholamines, glucagon,
cortisol, growth hormone

Pancreas

Adipose tissue

Reduced insulin
production

Increased
lipolysis

Free fatty acids
inhibit
insulin-stimulated
glucose uptake

Lactate
Amino acids

Free fatty acid
production

Gluconeogenesis
Glycogenolysis
Glucose output

Skeletal muscle

Hyperglycemia

Relative insulin resistance

Increased glucose
production

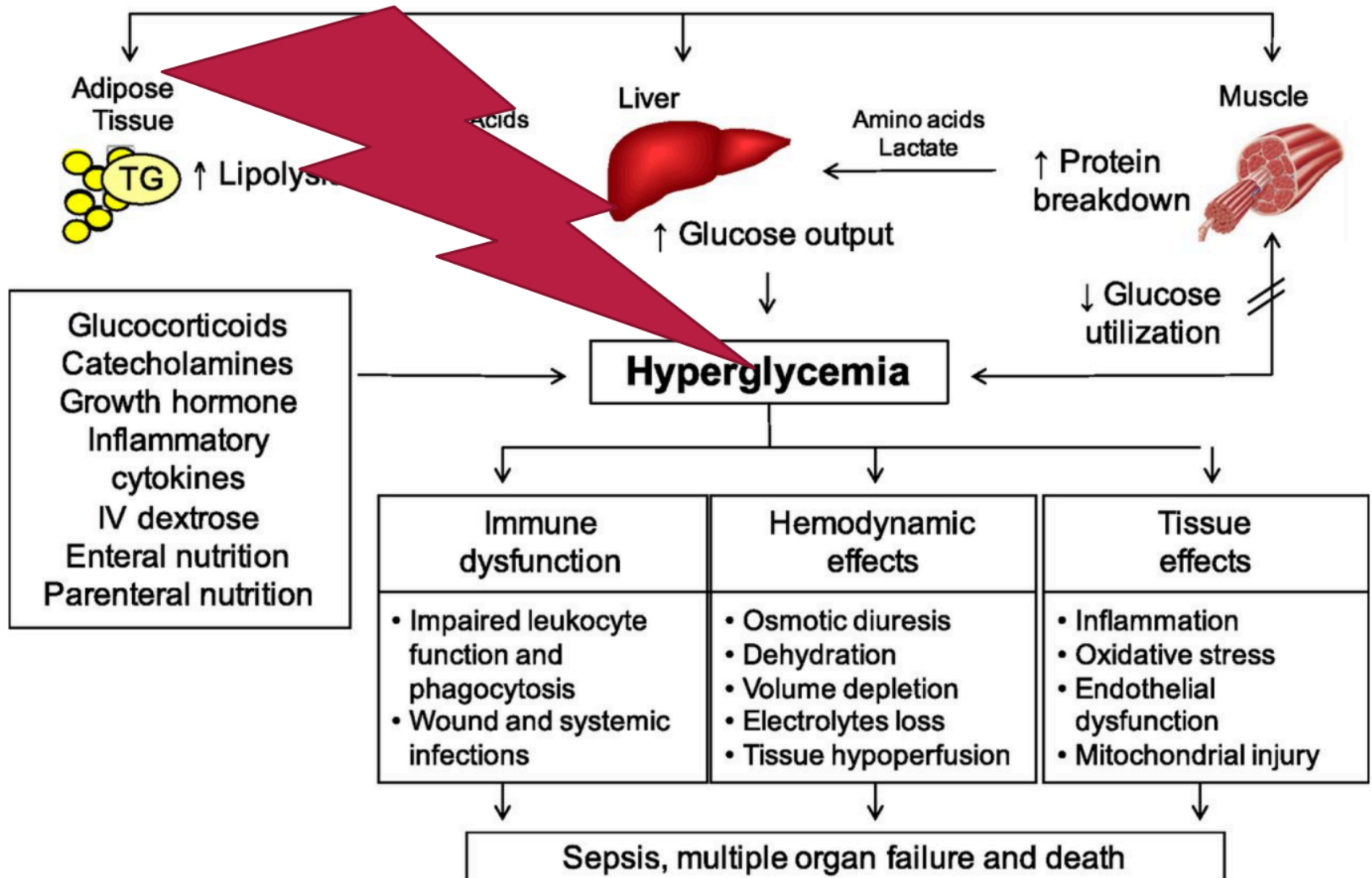
Mitochondrial
injury

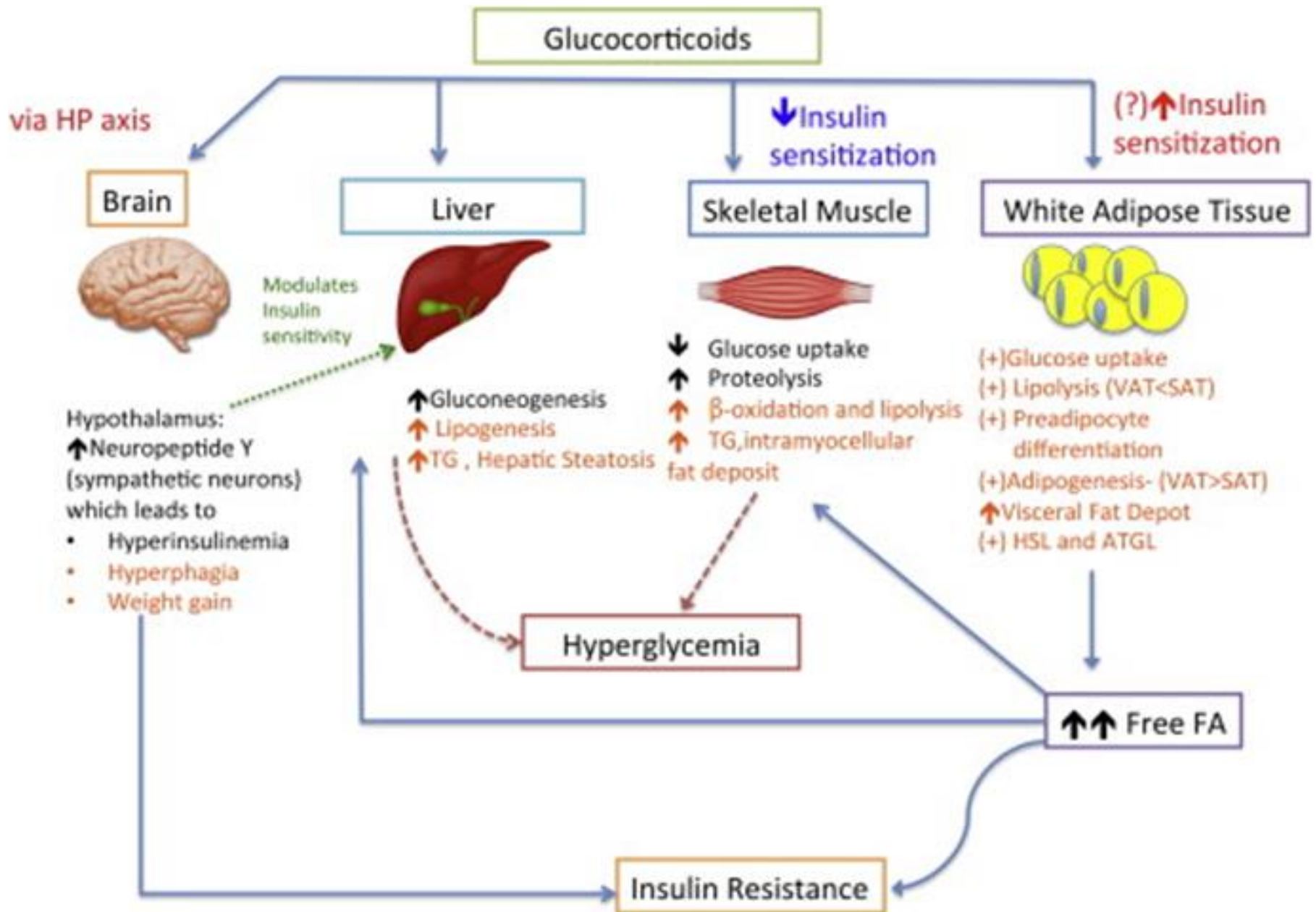
Endothelial
dysfunction

Immune
dysregulation

Superoxide
generation

Metabolic and Hormonal Changes Leading to Stress Hyperglycemia



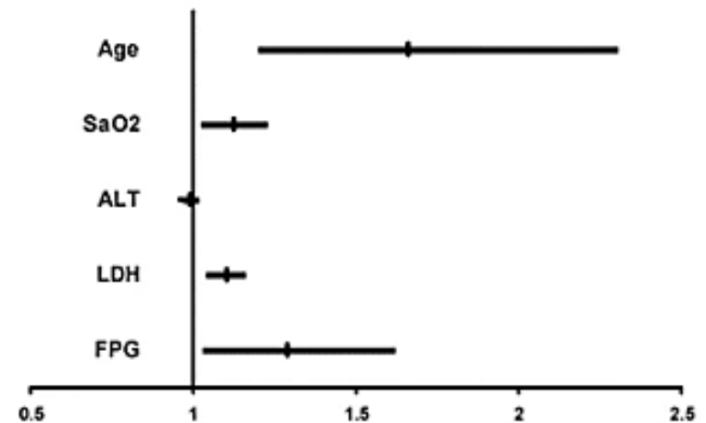


COVID-19 tác động trực tiếp gây tổn thương tụy

COVID-19 MAY ACCENTUATE DIABETES: POTENTIAL MECHANISM

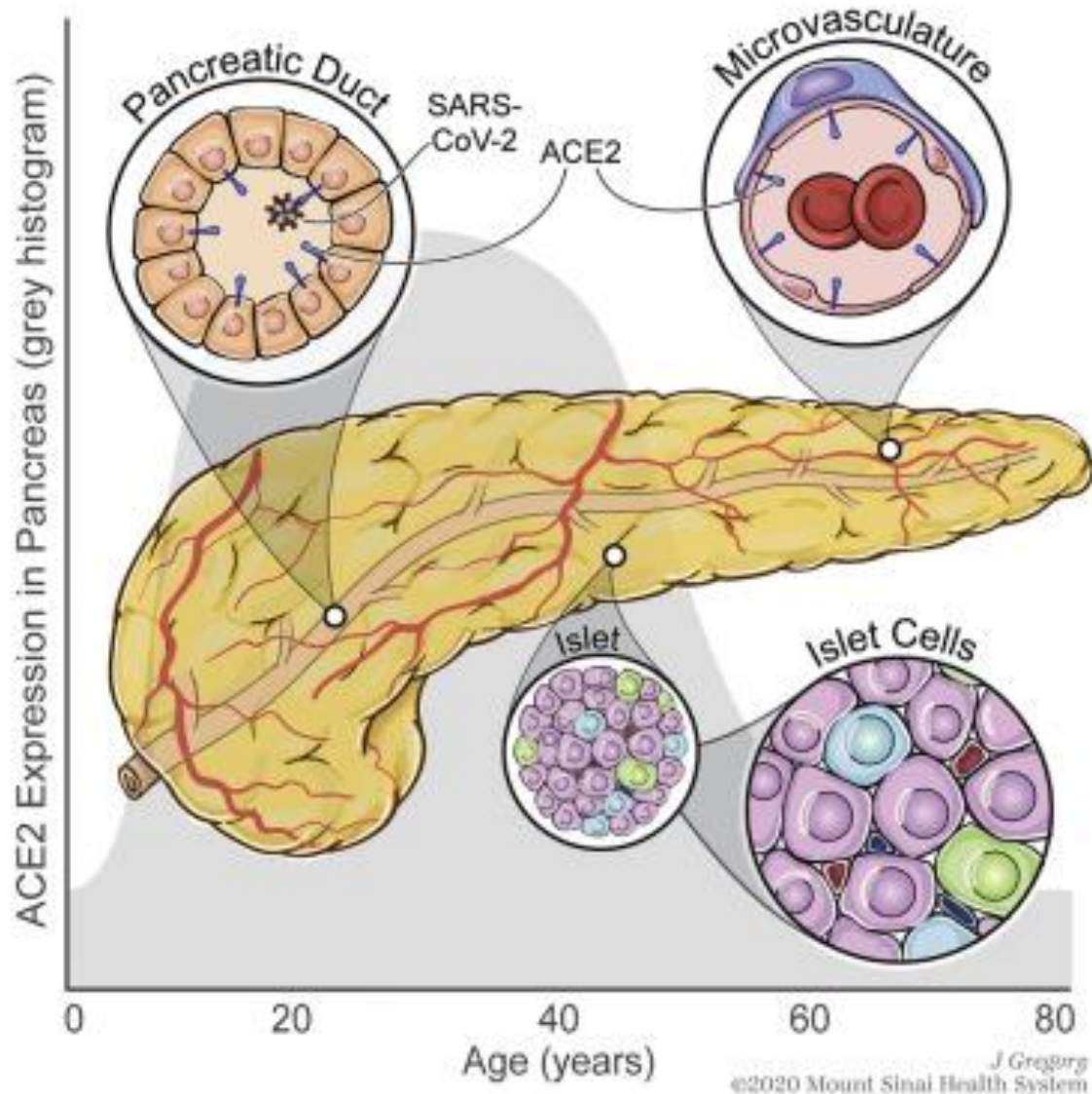
- ACE2 is the functional receptor of SARS-CoV (SARS epidemic)
 - ACE2 expression in the pancreatic tissue suggests SARS-CoV may damage pancreatic islets¹
- SARS-CoV-2 (COVID-19 pandemic) is able to efficiently use human ACE2 as a receptor for cellular entry²

SARS mortality was higher in patients with hyperglycemia¹

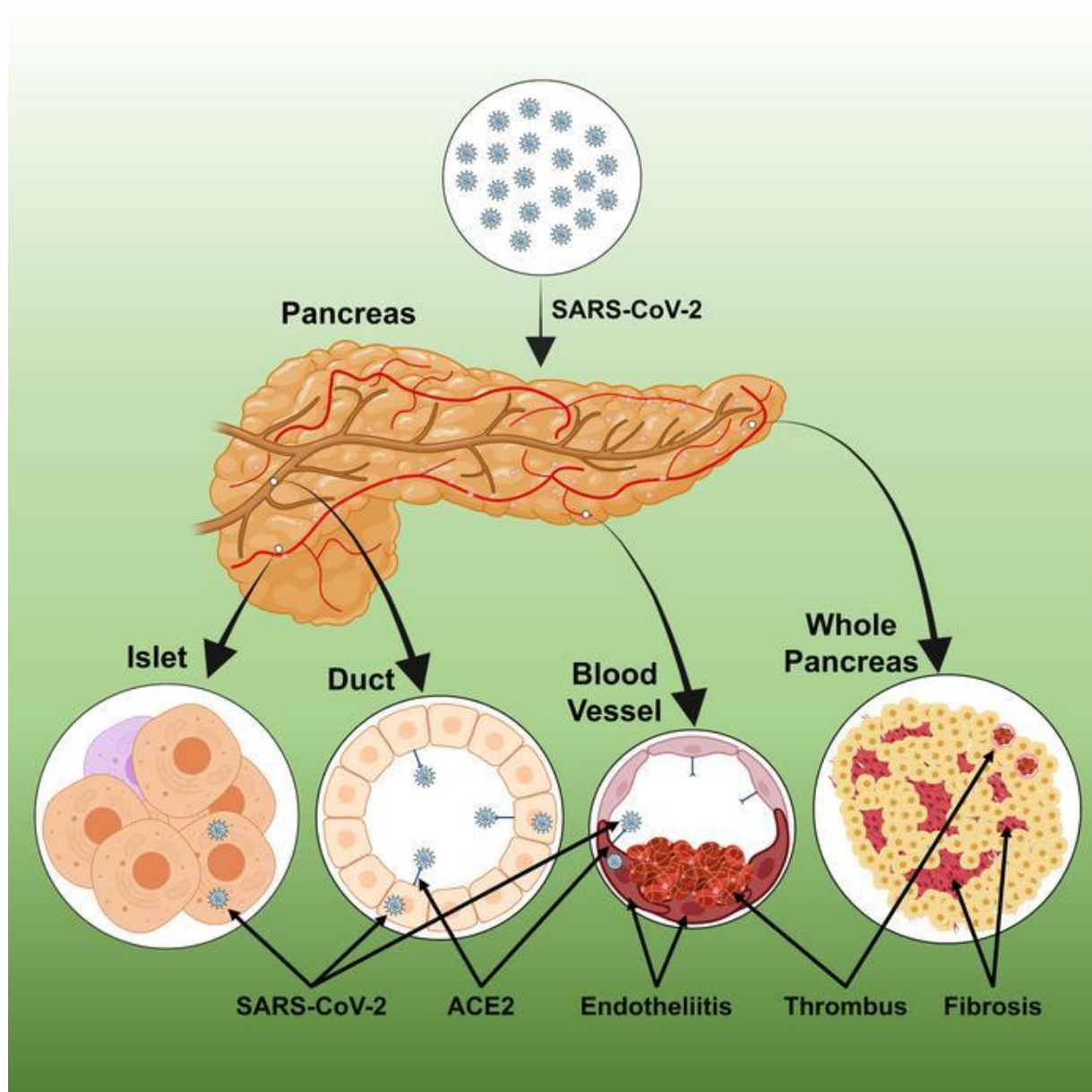


1. Yang J-K, et al Acta Diabetol. 2010;47(3):193-199

2. Wu F, et al. Nature. February 2020.

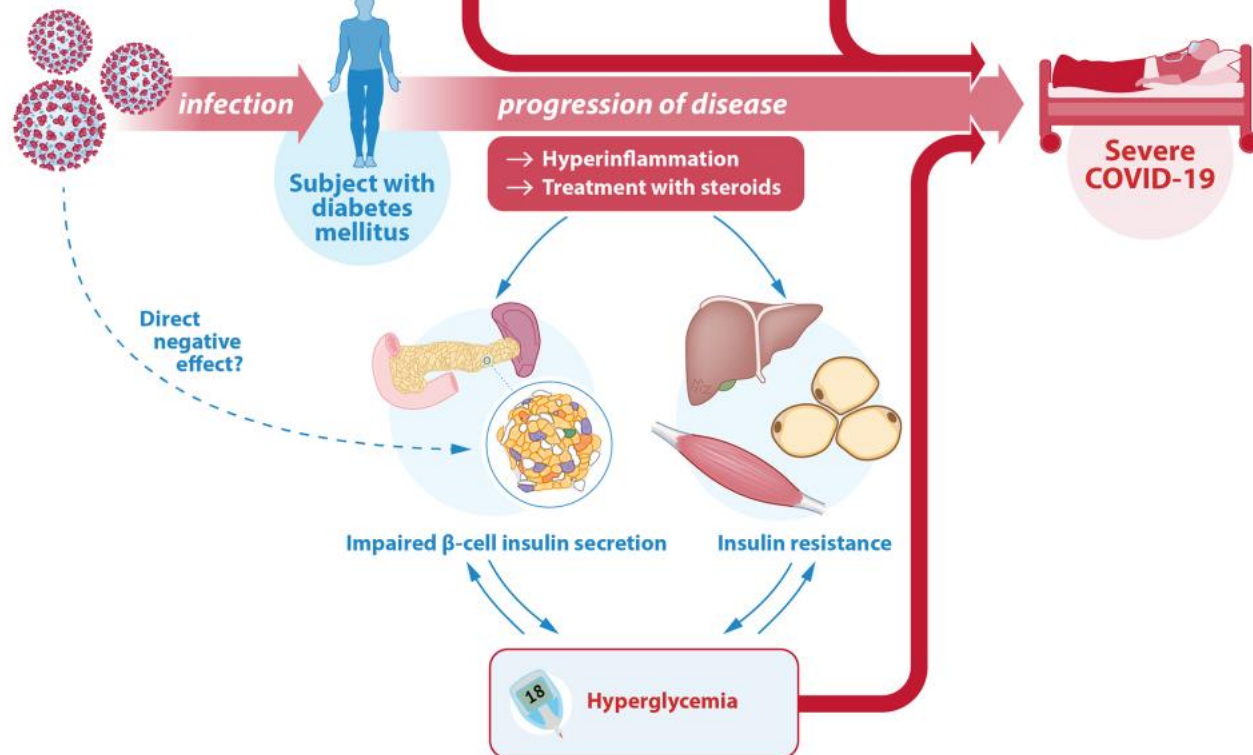


[IrinaKusmartseva¹¹⁵WentingWu²](#)Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. [Cell Metabolism. Volume 32, Issue 6](#), 1 December 2020, Pages 1041-1051.



Mirza Muhammad Fahd Qadir et al (2021) SARS-CoV-2 infection of the pancreas promotes thrombofibrosis and is associated with new-onset diabetes, JCI Insight 2021;6(16):e151551

SARS-CoV-2



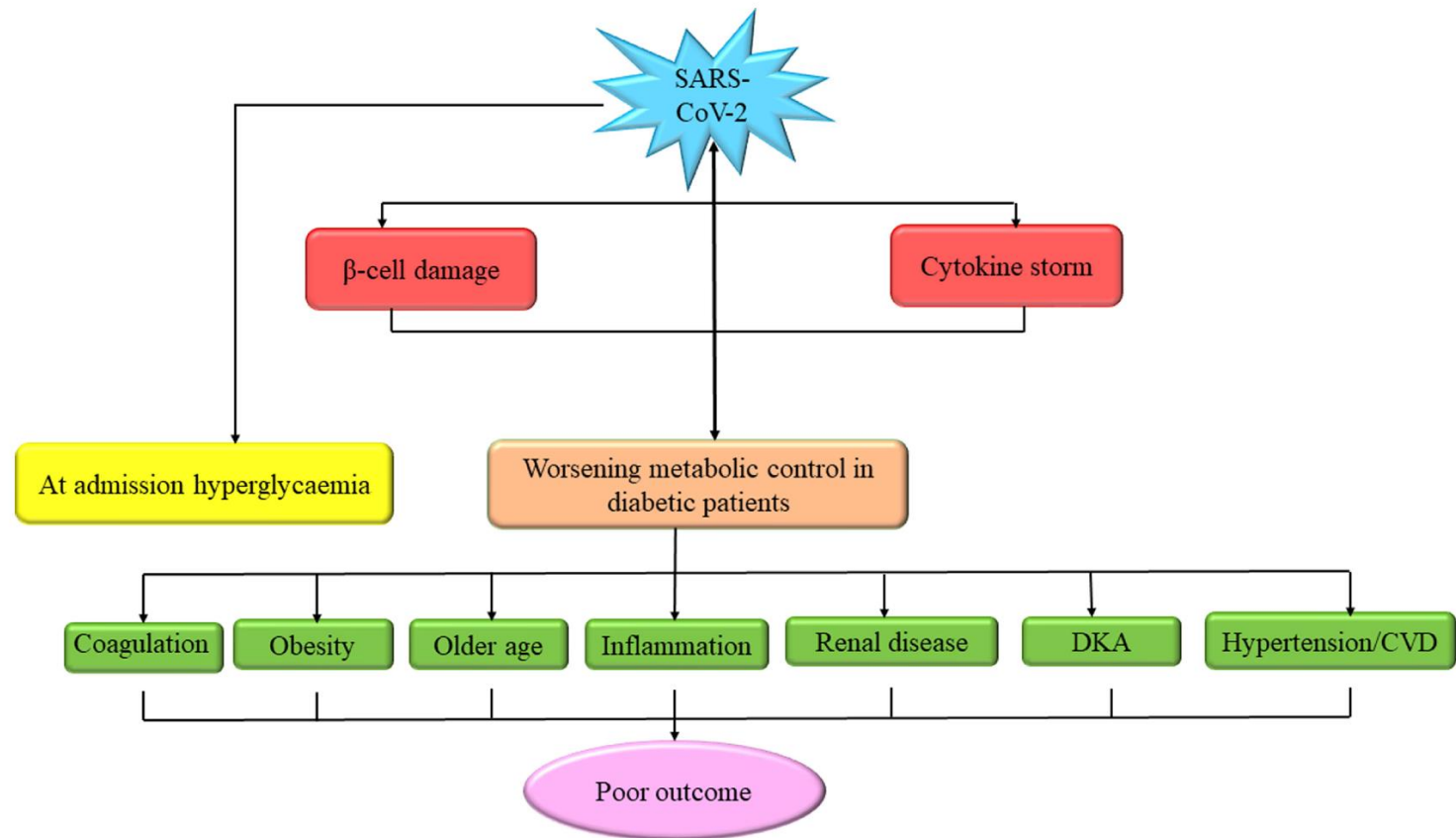


Figure 2 Reciprocal effects of COVID-19 and DM. Diabetic patients with COVID-19 infection face severe consequences due to various associated conditions that enhance the risk. Due to its tropism for β -cells, SARS-CoV-2 may sustain hyperglycemia at admission to hospital. β -cell damage, cytokine storm, and counterregulatory hormone response may cause critical metabolic disorders, such as DKA. Hyperglycemia at admission and critical metabolic disorders may exacerbate COVID-19 consequences.

3. Tầm quan trọng trong xác định giai đoạn lâm sàng COVID-19 trên bệnh nhân Đái Tháo Đường

Phân loại lâm sàng ([Wang 2020](#))

Mức độ	Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng
1.Nhẹ	Triệu chứng lâm sàng nhẹ và không có dấu hiệu viêm phổi trên hình ảnh.
2.Trung bình	Sốt và các triệu chứng hô hấp khác với biểu hiện viêm phổi trên hình ảnh.
3.Nặng	Bất kỳ triệu chứng nào sau đây: suy hô hấp, thiếu oxy máu ($SpO_2 \leq 93\%$), khí máu động mạch bất thường: $PaO_2 < 60\text{mmHg}$, $PaCO_2 > 50\text{mmHg}$.
4.Nguy kịch	Bất kỳ triệu chứng nào sau đây: suy hô hấp cần phải thở máy, sốc, kèm theo suy cơ quan cần theo dõi và điều trị tại ICU.

	Mild	Moderate	Severe	Critical
Adult	- Symptomatic - Meets case definition - No evidence of pneumonia or hypoxia	- Clinical signs of pneumonia (febrile, cough, dyspnoea, tachypnoea) - Saturations $\geq 90\%$ in air	Signs of pneumonia and any of: - respiratory rate > 30 breaths/min - severe respiratory distress - Saturations $< 90\%$ in air	- ARDS - Sepsis - Septic shock
Child		Clinical signs of non-severe pneumonia (cough or dyspnoea + tachypnoea with or without recessions)	Signs of pneumonia and any of: - Central cyanosis - Saturations $< 90\%$ in air - Severe respiratory distress (e.g. grunting, very severe recessions) - Any red flag: inability to take oral intake/breastfeed, lethargy, loss of consciousness, seizures - Tachypnoea (breaths/min): < 2 months: ≥ 60 2–11 months: ≥ 50 1–5 years: ≥ 40	

19) Pneumonia

Types	Findings
Mild	Mild clinical symptoms [fever $< 38^{\circ}\text{C}$ (quelled without treatment), with or without cough, no dyspnea, no gasping, no chronic disease] No imaging findings of pneumonia
Moderate	Fever, respiratory symptoms, imaging findings of pneumonia
Severe	Meet any of the followings: - Respiratory distress, RR ≥ 30 times/min - SpO₂ $< 93\%$ at rest - PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg * Patients showing a rapid progression ($> 50\%$) on CT imaging within 24–48 hours should be managed as severe (added in the trial sixth edition)
Critical	Meet any of the followings: - Respiratory failure, need mechanical assistance - Shock “Extra pulmonary” organ failure, intensive care unit is needed

Mild	Respiratory Rate $< 24/\text{min}$, SpO ₂ > 94 on room air
Moderate	Respiratory rate between 24–29, SpO ₂ between 91–94 on room air
Severe	Respiratory Rate ≥ 30 , SpO ₂ < 90

Data from Refs. ^{13,34–39}

Table 2: Criteria for Clinical Severity of Confirmed COVID-19 Pneumonia

Clinical Severity and Findings

Mild

Mild clinical symptoms (fever $<38^{\circ}\text{C}$ [100.4°F], quelled without treatment, with or without cough, no dyspnea, no gasping, no chronic disease)

No imaging findings of pneumonia

Moderate

Fever, respiratory symptoms

Imaging findings of pneumonia

Severe*

Patient has any of the following:

Respiratory distress, $\text{RR} \geq 30$ times a minute

$\text{SpO}_2 \geq 93\%$ at rest

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg

Critical

Patient has any of the following:

Respiratory failure, needs mechanical assistance

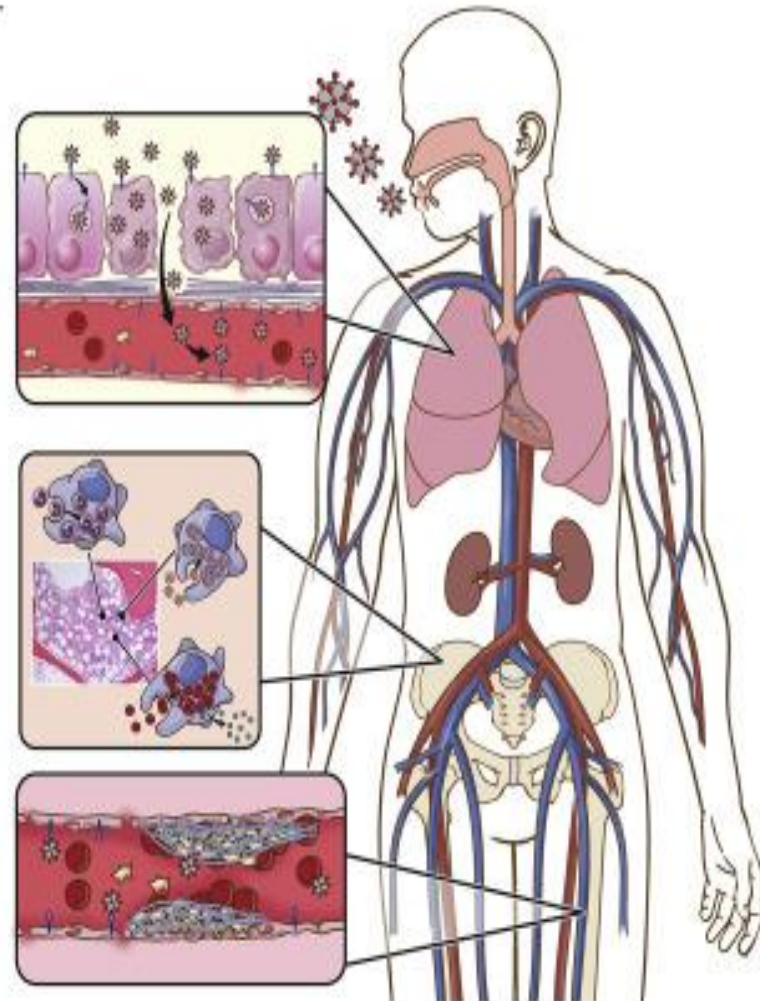
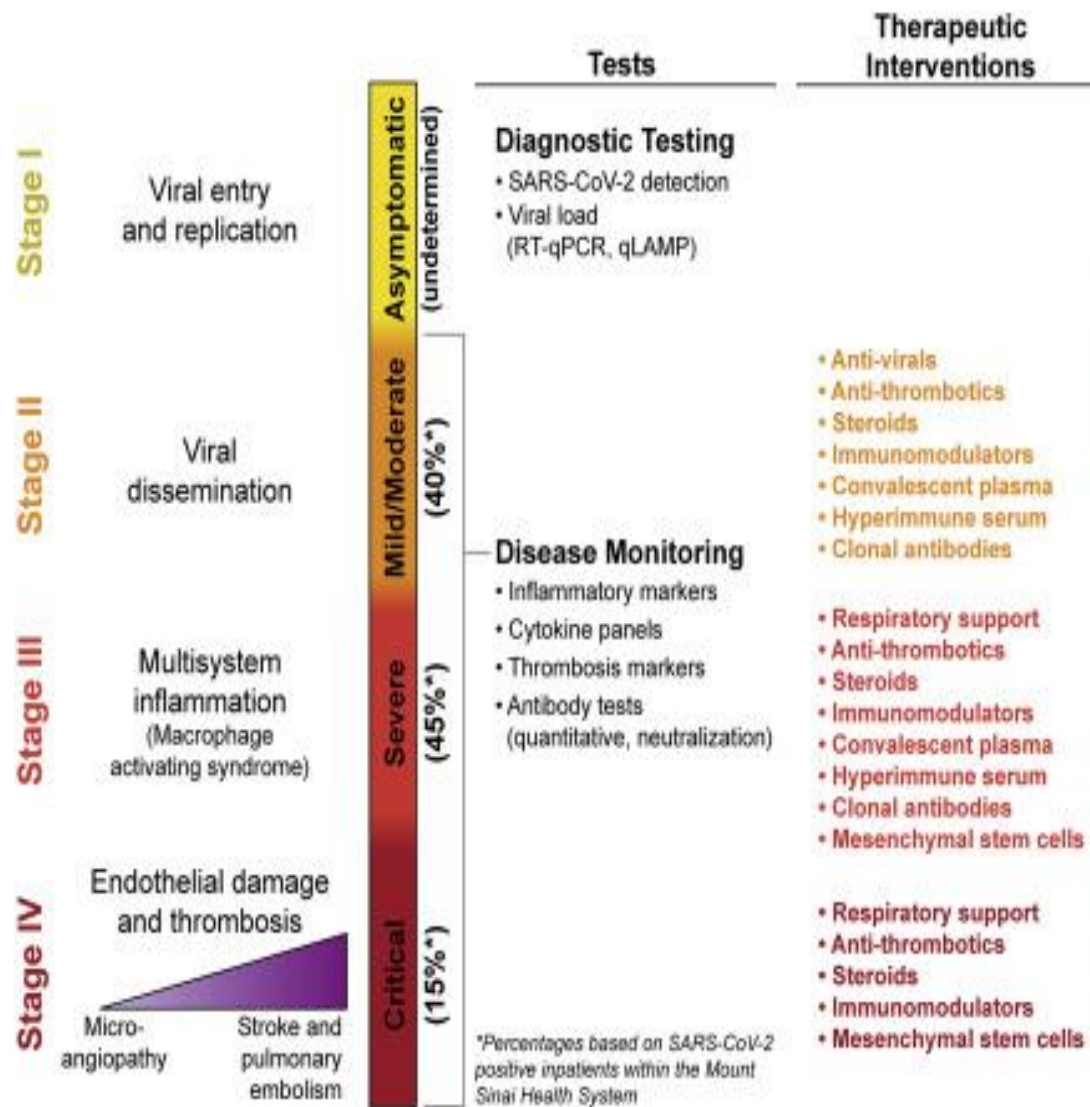
Shock

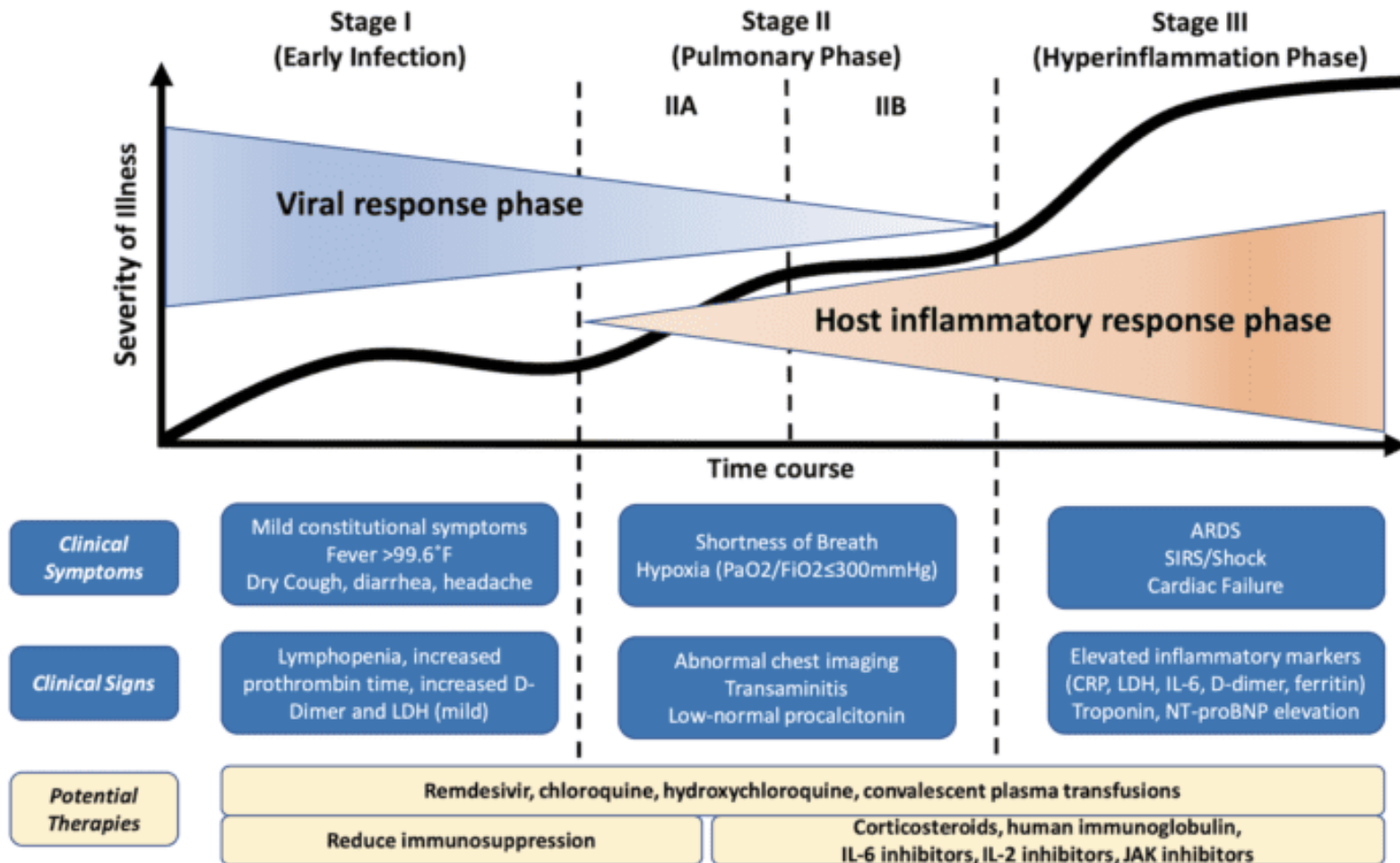
“Extrapulmonary” organ failure, intensive care unit is needed

Note.—Data are from references 13,34–39. COVID-19 = coronavirus disease 2019, FiO_2 = fraction of inspired oxygen, PaO_2 = partial pressure of oxygen, RR = respiratory rate, SpO_2 = oxygen saturation.

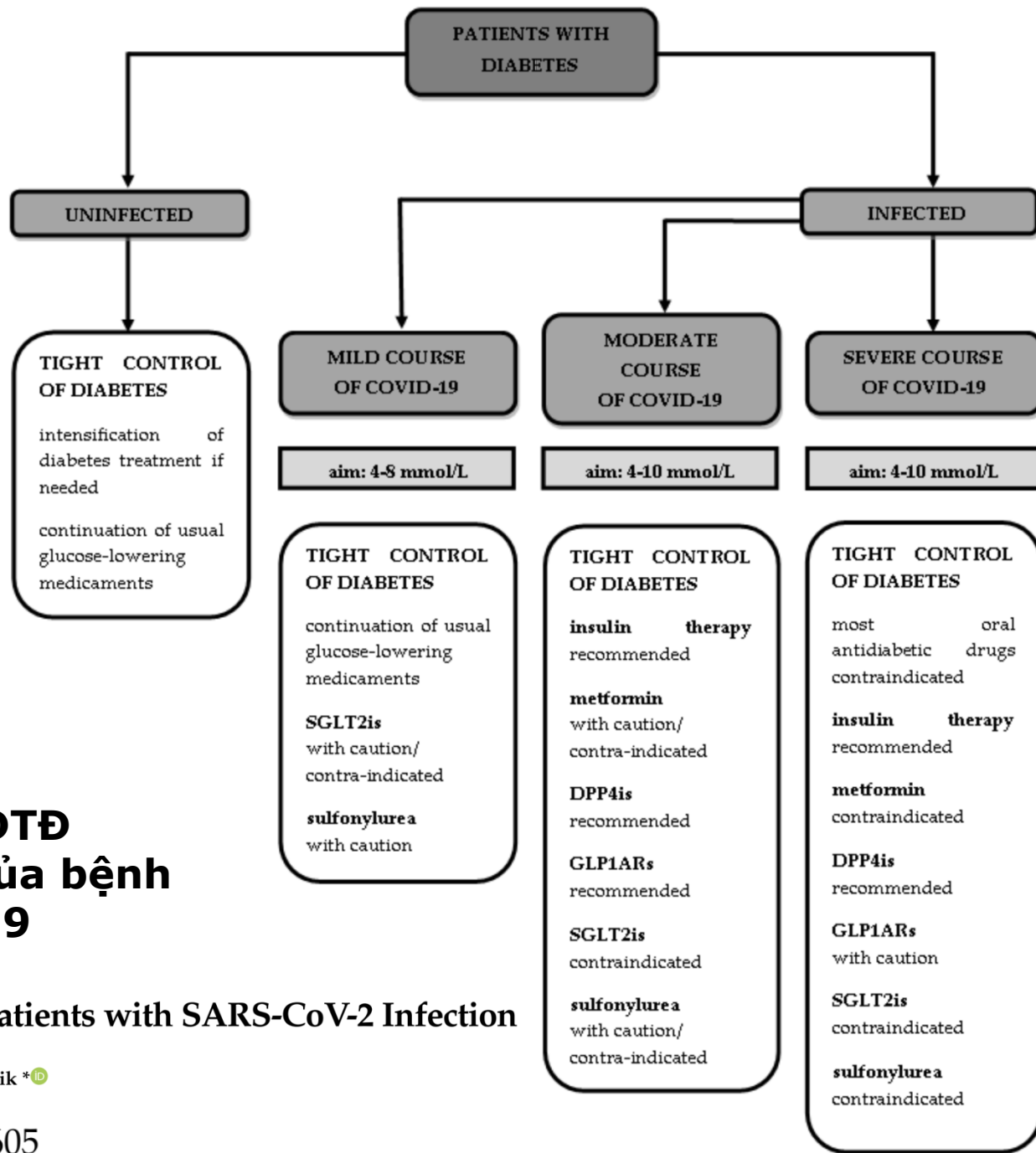
* Patients showing a rapid progression ($>50\%$) of lesions on CT scans within 24–48 hours should be managed as having severe disease (added in trial version 6).

Clinical Severity	Clinical Parameters	Corresponding Category according to state guidelines
Mild	No breathlessness or Hypoxia	A, B
Moderate	Adult: dyspnea and/ or hypoxia, fever, cough, $\text{SpO}_2 \leq 94\%$ (range 90–94%) on room air, Respiratory Rate ≥ 24 per minute. Child – dyspnea and or hypoxia, fever, cough, including $\text{SpO}_2 \leq 94\%$ (range 90–94%) on room air, Respiratory Rate ≥ 24 per minute. Fast breathing (in breaths/min): < 2 months: ≥ 60; 2–11 months: ≥ 50; 1–5 years: ≥ 40	C
Severe	Adult: Pneumonia plus one of ▶ respiratory rate ≥ 30 breaths/min ▶ severe respiratory distress ▶ $\text{SpO}_2 \leq 90\%$ on room air. Child: cough/dyspnoea, plus one of ▶ central cyanosis or $\text{SpO}_2 \leq 90\%$; ▶ severe respiratory distress (e.g. grunting, chest in-drawing); ▶ signs of pneumonia with danger signs: (inability to breastfeed or drink, lethargy, unconsciousness, or convulsions). ▶ Other signs of pneumonia like chest in drawing, fast breathing (in breaths/min): < 2 months ≥ 60; 2–11 months ≥ 50; 1–5 years ≥ 40.	C





Classification of COVID-19 Disease States and Potential Therapeutic Targets



Khuyến cáo điều trị ĐTĐ theo độ trầm trọng của bệnh nhân nhiễm COVID-19

Therapy of Type 2 Diabetes in Patients with SARS-CoV-2 Infection

Weronika Bielka, Agnieszka Przekaz and Andrzej Pawlik *

4. Khuyến cáo chọn thuốc hạ đường huyết ở bệnh nhân nhiễm COVID-19 theo giai đoạn lâm sàng

Khuyến cáo sử dụng thuốc hạ đường huyết theo độ trầm trọng nhiễm Covid-19 cho bệnh nhân ĐTĐ

Độ trầm trọng của nhiễm CoViD	Sống trong vùng dịch tễ CoViD	Nhiễm Covid nhẹ	Nằm viện Nhiễm Covid mức độ trung bình	Nằm viện Nhiễm Covid nặng
Khuyến cáo dùng	Insulin Ức chế DPP4 Metformin TZD Ức chế α Glucosidase Đồng vận GLP-1	Insulin Ức chế DPP4 Metformin Đồng vận GLP-1	Insulin Ức chế DPP4 Metformin Đồng vận GLP-1	Insulin Ức chế DPP4 *
Dùng thận trọng	SU Ức chế SGLT2	SU Ức chế SGLT2 TZD Ức chế α Glucosidase	SU Ức chế α Glucosidase	Metformin Đồng vận GLP-1 Ức chế α Glucosidase
Không khuyến cáo dùng			Ức chế SGLT2 TZD	SU Ức chế SGLT2 TZD

Recommended to used

Ambulatory	Metformin	iDPP4	iSGLT2	Pioglitazone	GLP1 analogues	Insulin
Hospitalized	Metformin	iDPP4		Pioglitazone	GLP1 analogues	Insulin
Hospitalized ICU		iDPP4				Insulin

Metformin ngừng khi có các triệu chứng tiêu hóa nghiêm trọng hoặc nguy cơ nhiễm toan lactic. Metformin có thể là một liệu pháp bổ trợ có lợi trong giai đoạn cấp và mãn tính và cả giai đoạn hồi phục của COVID - 19.

SU ở bệnh nhân COVID-19 ổn định , ăn bình thường cần cảnh giác hạ đường huyết, ở những bệnh nhân bị COVID - 19 trong các phòng chăm sóc đặc biệt.

Ức chế SGLT2 cần thận trọng khi mất nước và sử dụng liều insulin thích hợp để ngăn ngừa nhiễm toan ceton

Đồng vận thụ thể GLP-1 nên được đánh giá cẩn thận COVI 19 nặng, xem xét đến tác dụng chán ăn của chúng. Tuy nhiên, các tác dụng có lợi tiềm năng của chúng cũng nên được cân bằng, vì những loại thuốc này có tác dụng chống viêm và bảo vệ phổi và có thể là vũ khí có giá trị để chống lại COVID - 19.

Ức chế DPP-4 là một nhóm thuốc có nhiều ưu điểm, ngay cả trong trường hợp nghiêm trọng của COVID-19, vì chúng được dung nạp tốt, có thể được sử dụng độc lập với chức năng thận và có nguy cơ hạ đường huyết thấp. Về vấn đề này, nên xem xét khuyến nghị sử dụng rộng rãi hơn các chất ức chế DPP4 ở bệnh nhân nội trú đái tháo đường có COVID - 19 nghiêm trọng.

insulin dùng Bn ĐTĐ típ 2 có COVID-19 có tiên lượng xấu hơn, là do mức độ nghiêm trọng của bệnh ĐTĐ. Nên giảm liều insulin kết hợp với các thuốc chống

Metformin

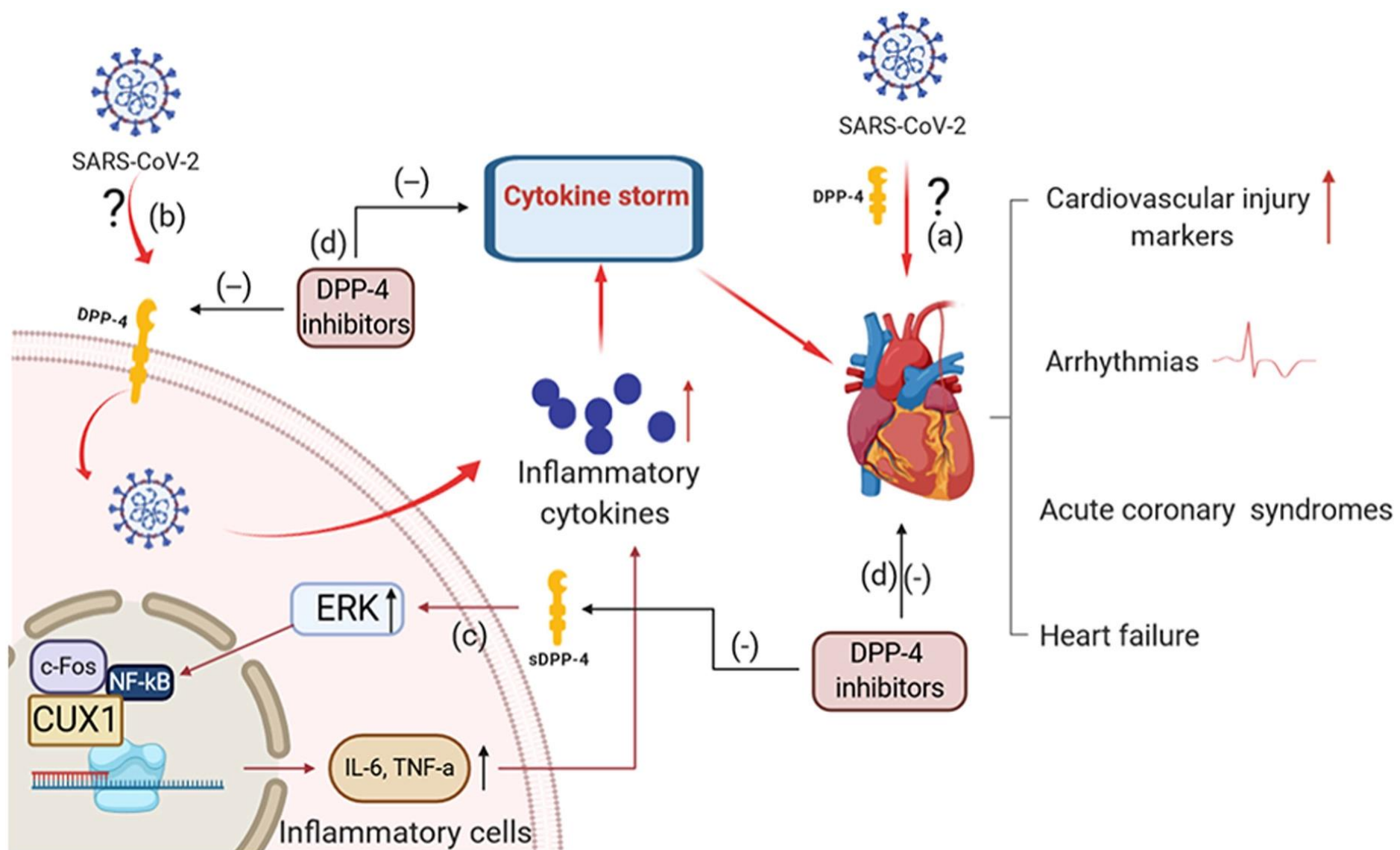
Table 1. Putative Beneficial and Harmful Effects, and Clinical Outcomes of Metformin Use in Glycemic Control Among COVID-19 Patients

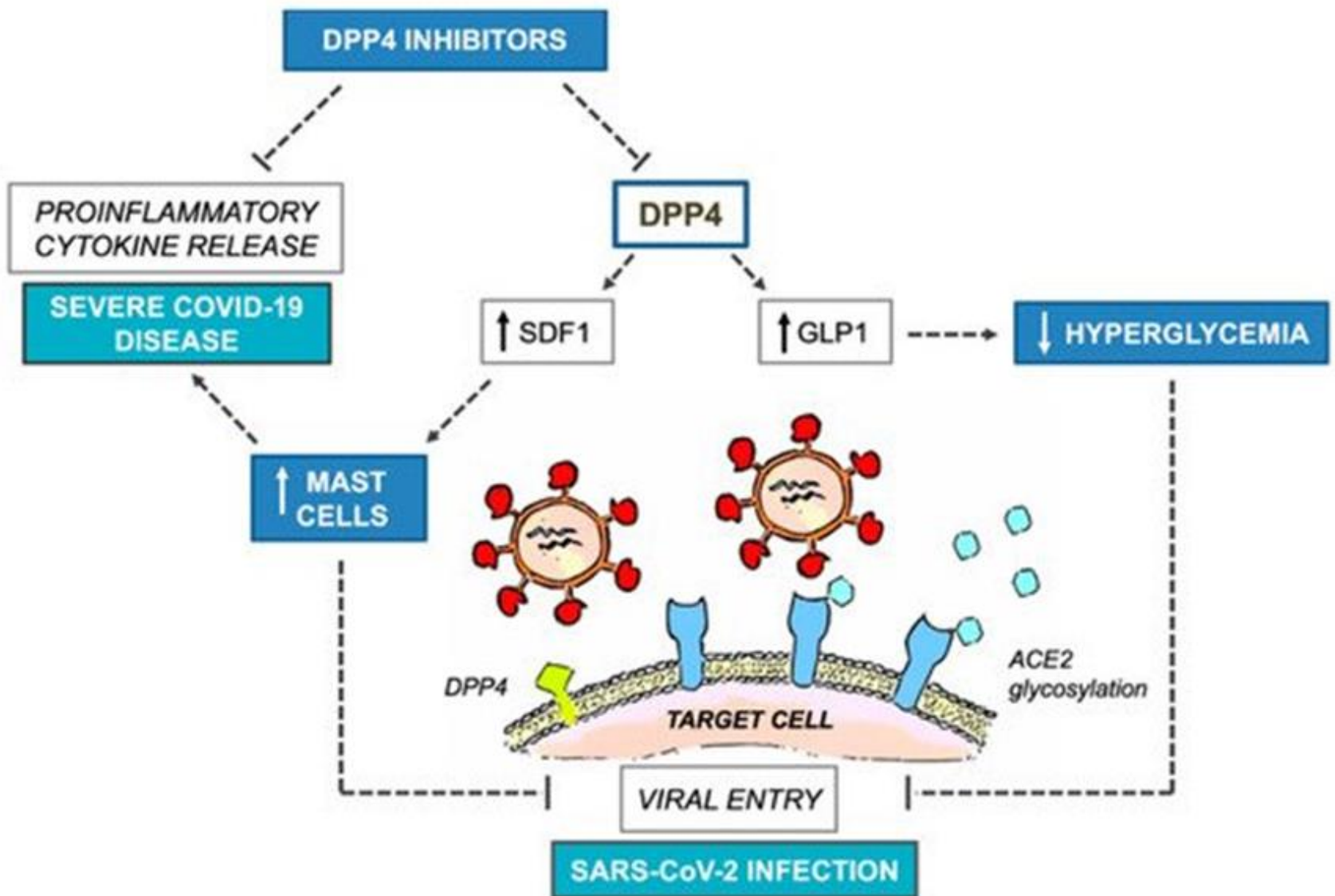
Putative beneficial effects	Putative harmful effects	Clinical outcomes
Metformin improves insulin resistance which is induced by increased inflammatory cytokines.	Development of lactic acidosis in hypoxic situation.	In a case-control study, the incidence of life-threatening complications was significantly higher in the metformin group than the non-metformin group (28.6% vs. 7.4%, $P = 0.004$) [9].
Reduced production of proinflammatory cytokines, and alleviation of lung injuries in animals. Direct inhibition of SARS-CoV-2 infection [7].		Metformin was significantly associated with a higher incidence of acidosis, especially in severe COVID-19 patients, however, not with 28-day mortality [10].
Suppression of IL-1 β -induced secretion of IL-6 in macrophages, vascular smooth muscle and endothelial cells [8].		A health record data analysis of 25,326 subjects showed that metformin was independently associated with a significant reduction in mortality among COVID-19 individuals with diabetes (OR, 0.33; 95% CI, 0.13 - 0.84; $P = 0.0210$) [11].
		Metformin was associated with reduced mortality in women by propensity matching (OR, 0.759; 95% CI, 0.601 - 0.960) [12].
		The in-hospital mortality was significantly lower in the metformin group (2.9%) than in the non-metformin group (12.3%) [13].
		The meta-analysis (5 studies, $n = 6,937$) elucidated that metformin was associated with reduction in mortality (RR, 0.54; 95% CI 0.32 - 0.90, $P = 0.02$) [14].

Ức chế DPP4 & Đồng Vận GLP1

Table 2. Putative Beneficial and Harmful Effects, and Clinical Outcomes of Incretin-Related Drugs Use in Glycemic Control Among COVID-19 Patients

Putative beneficial effects	Putative harmful effects	Clinical outcomes
DPP4 inhibitors are unlikely to develop hypoglycemia.	No applicable data	Sitagliptin use during hospitalization was associated with reduced mortality (HR, 0.44; 95% CI, 0.29 - 0.66; P = 0.0001), with clinical improvement (60% vs. 38%; P = 0.0001) and with more hospital discharges (120 vs. 89; P = 0.0008) as compared with the standard care [19].
DPP4 inhibitors increase secretion of insulin, anabolic hormone, which may be beneficial for the treatment of severe infection.		
The identified DPP4 networks are highly enriched in viral processes required for viral entry and infection, therefore, DPP4 was proposed as an important putative target for the treatment of COVID-19 [15].		
A meta-analysis reported a significant reduced CRP levels by DPP4 inhibitors as compared with placebo [2].		
Sitagliptin was reported to improve inflammatory status by affecting on NF-kappa-B signaling [16].		
The S1 domain of SARS-CoV-2 spike glycoprotein potentially interacts with DPP4 [17]. DPP4 inhibitors can be the therapeutic candidate for COVID-19 by blocking the entry of SARS-CoV-2 into human body [18].		
In type 2 diabetic patients, liraglutide (GLP-1 RA) significantly reduced serum CRP levels [2].		





Potential benefits and harms of DPP4 inhibitors on [COVID-19](#) outcomes

5.Mục tiêu kiểm soát đường máu cho bệnh nhân nhiễm COVID-19

CATEGORIZED GUIDANCE TO MANAGE DIABETES IN CRITICAL INFECTIONS



1. International Diabetes Federation, sick day rules Accessed 8 March 2020.

2. [Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban](#). 2020 Mar;51(2):146-150.

© 2020 Eli Lilly and Company.

General guidelines to manage Diabetes during COVID-19¹

- Take diabetes medication as usual. **Insulin treatment should never be stopped**
- Test blood glucose every four hours, and keep track of the results
- Drink extra (calorie-free) fluid*, and try to eat as normal
- Weigh yourself every day. Losing weight while eating normally is a sign of high blood glucose
- Check temperature every morning and evening. A fever may be a sign of infection

Individualized target based treatment strategies²

Patient Category	BG Targets		Management
	FPG	2h PG	
Mildly ill Patients	4.4-6.1 mmol/L 79.2-109.8 mg/dL	6.1-7.8 mmol/L 109.8-140.4 mg/dL	Maintain Strict Glycemic Control
Moderately ill	6.1-7.8 mmol/L 109.8-140.4 mg/dL	7.8-10.0 mmol/L 140.4-180 mg/dL	Subcutaneous Insulin Delivery system
Critically Ill patients	7.8-10.0 mmol/L 140.4-180 mg/dL	7.8-13.9 mmol/L 140.4-250.2 mg/dL	IV Insulin Infusion



Mục tiêu đường huyết Bệnh Nhân ĐTĐ và ĐTĐ thai kỳ (ADA 2021)

Đối tượng	Mục tiêu glucose máu (ADA 2021)	
Đái Tháo Đường	Glucose máu đói /trước ăn	80–130 mg/dL (4.4–7.2 mmol/L)
	Glucose máu cao nhất sau ăn	< 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
Đái Tháo Đường Thai Kỳ	Glucose máu đói	70–95 mg/dL (3.9–5.3mmol/L) và
	Glucose máu sau ăn 1 giờ :	110–140 mg/dL (6.1–7.8 mmol/L) hoặc
	Glucose máu sau ăn 2 giờ	100–120 mg/dL (5.6–6.7 mmol/L)

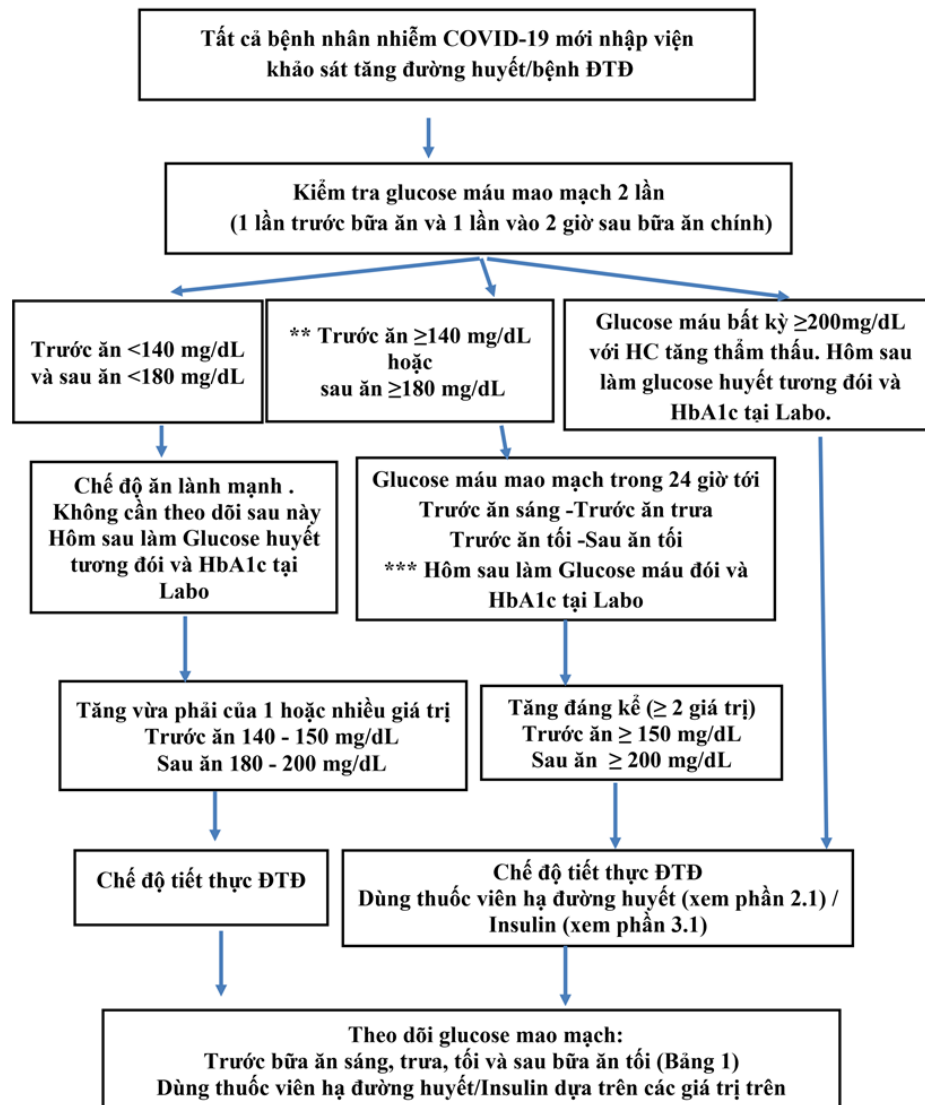
**Bảng 6. Bảng mục tiêu đường huyết ở người bệnh ĐTĐ cao tuổi
(ADA 2021 và Hội Lão Khoa Hoa Kỳ)**

Đặc điểm cá nhân/tình trạng sức khỏe	Cơ sở lý luận	HbA1c hợp lý	Glucose máu đói/ trước ăn	Glucose máu trước lúc đi ngủ
Khỏe mạnh (một số bệnh mạn tính, tình trạng nhận thức và các chức năng còn tốt)	Tuổi thọ lâu dài	< 7.5%	5.0-7.2 mmol/l	5.0-8.3 mmol/l
Phức tạp/ trung gian (nhiều bệnh mạn tính liên quan hoặc suy giảm khả năng sinh hoạt thường ngày do thao tác dụng cụ hoặc suy giảm nhận thức nhẹ đến trung bình)	Tuổi thọ trung bình, gánh nặng điều trị cao, dễ bị hạ đường huyết, nguy cơ té ngã	< 8%	5.0-8.3 mmol/l	5.6-10 mmol/l
Sức khỏe phức tạp/kém (chăm sóc kéo dài hoặc bệnh mạn tính GĐ cuối hoặc suy giảm nhận thức trung bình đến nặng hoặc suy giảm khả năng sinh hoạt hằng ngày)	Tuổi thọ ngắn, điều trị tích cực không có lợi	< 8.5%	5.6-10 mmol/l	6.1-11.1 mmol/l

6. Hướng dẫn kiểm soát đường máu cho bệnh nhân ĐTĐ nhiễm COVID-19

Government of India. Ministry of Health & Family Welfare
Clinical Guidance on Diagnosis and Management of Diabetes at COVID-19
Patient Management facility. 26th august, 2020

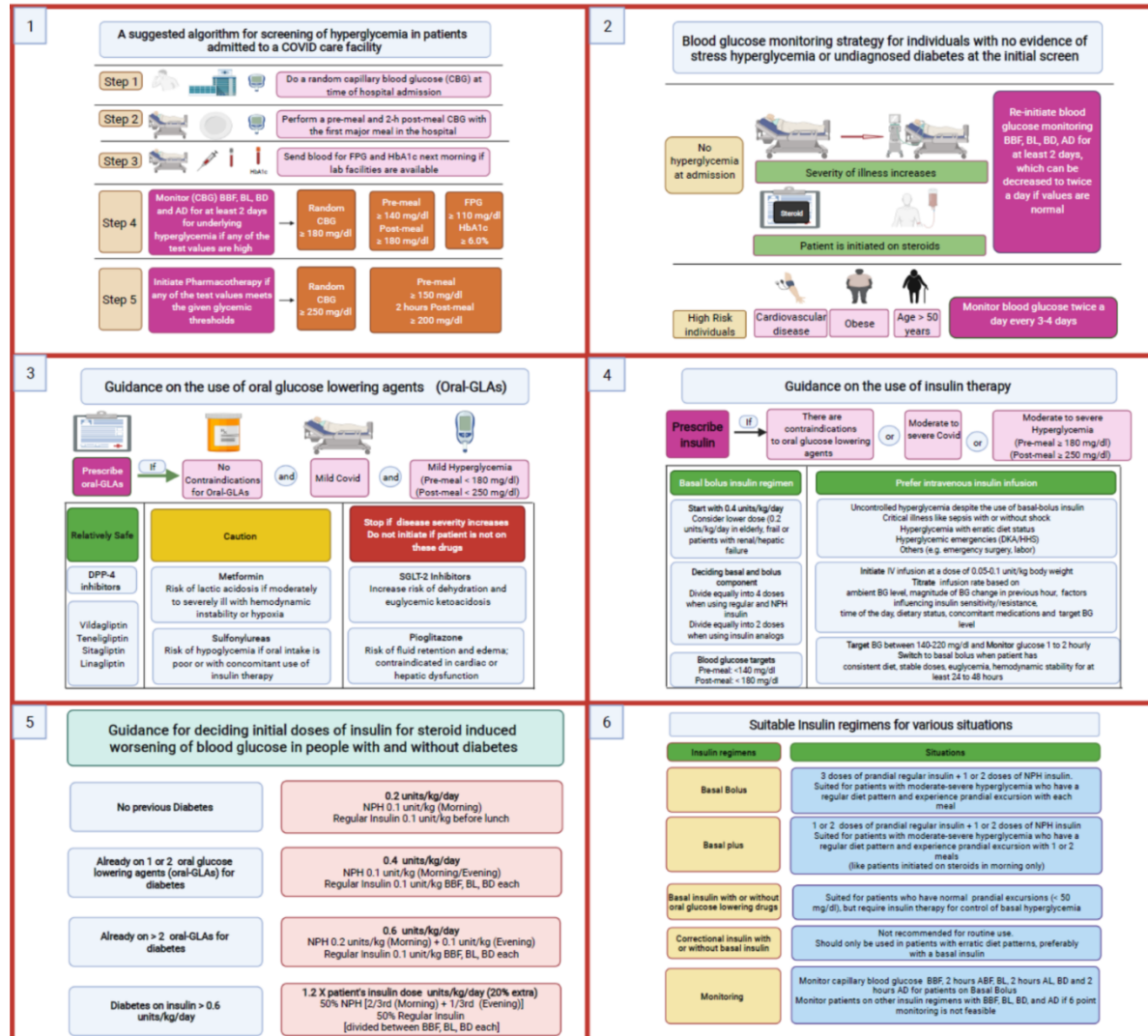
Sơ đồ 1. Sàng lọc ĐTĐ trên bệnh nhân nhiễm Covid-19 *



Government of India. Ministry of Health & Family Welfare

Clinical Guidance on Diagnosis and Management of Diabetes at COVID-19 Patient Management facility. 1st June, 2021

A guidance on diagnosis and management of hyperglycemia at COVID care facilities in India.



Bảng 1. Sàng lọc tăng glucose máu ở bệnh nhân COVID 19 nhập viện

Bước	Xét nghiệm	Kiểm tra đường máu		
1	Glucose máu mao mạch bất kỳ ngay khi vào viện			
2	Glucose máu trước ăn và sau ăn 2 giờ của bữa ăn chính đầu tiên tại bệnh viện			
3	Glucose máu đói và HbA1c ngày hôm sau tại phòng xét nghiệm			
4	Theo dõi G máu mao mạch TAS, TAT, TAC và SAC trong 2 ngày liên tiếp nếu cao bất kỳ	Glucose máu bất kỳ ≥ 180 mg/dl	Glucose trước ăn ≥ 140 mg/dl sau ăn ≥ 180 mg/dl	Glucose đói ≥ 110 mg/dl HbA1c $\geq 6,1\%$
5	Điều trị bằng thuốc nếu bất kỳ giá trị ở các ngưỡng sau	Glucose máu bất kỳ ≥ 250 mg/dl	Trướccăn ≥ 150 mg/dl Sau ăn ≥ 200 mg/dl	Glucose đói ≥ 126 mg/dl HbA1c $\geq 6,5\%$

TAS (trước ăn sáng), TAT(trước ăn trưa), TAC (trước ăn chiều) và SAC (sau ăn chiều)

Công thức chuyển đổi glucose

từ mg/dl sang mmol/l: $\text{mmol/l} = \text{mg/dl} : 18$

từ mmol/l sang mg/dl: $\text{mg/dl} = 18 \times \text{mmol/l}$

Bảng 2. Theo dõi glucose máu không có minh chứng tăng glucose máu do Stress hoặc ĐTD chưa được chẩn đoán khi sàng lọc ban đầu

Không tăng glucose máu khi vào viện	Bệnh ngày càng nặng dần			Theo dõi glucose máu lại TAS, TAT ,TAC và SAC ít nhất hai ngày rồi giảm 2 lần ngày nếu giá trị bình thường
	Bệnh được sử dụng Glucocorticoid			
Cá nhân có nguy cơ cao	Bệnh Tim Mạch	Thừa cân / Béo phì	≥ 50 tuổi	Theo dõi glucose máu ngày 2 lần mỗi 3-4 ngày

: TAS (trước ăn sáng), TAT(trước ăn trưa), TAC (trước ăn chiều) và SAC (sau ăn chiều)

Hướng dẫn sử dụng thuốc viên hạ đường huyết

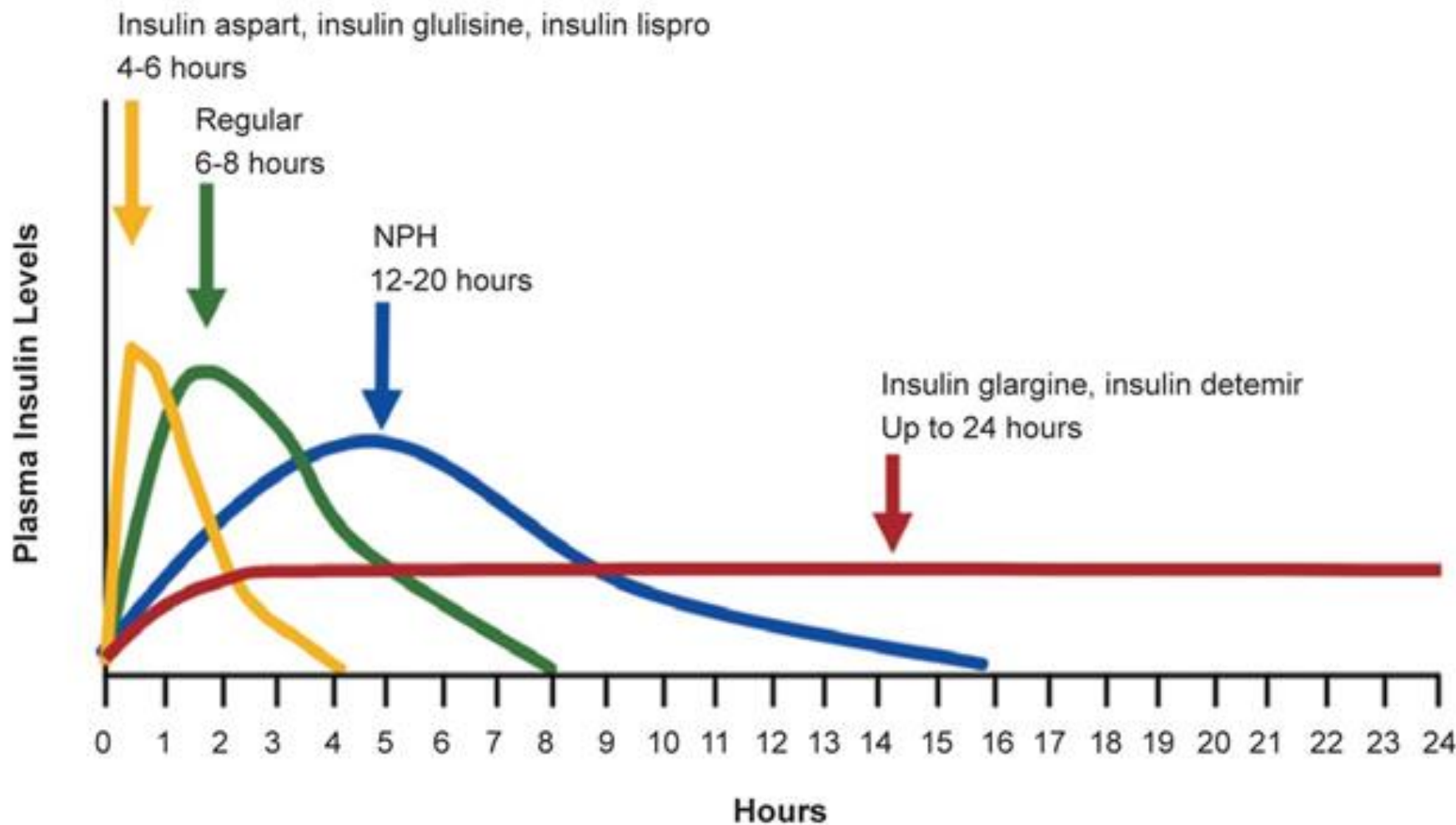
Chỉ định Gliptin	NẾU	Không chống chỉ định Gliptin	VÀ	Nhiễm COVID nhẹ	VÀ	G trước ăn < 180 mg/dl G sau ăn < 250 mg/dl
Tương đối an toàn	Thận trọng			Ngừng thuốc nếu bệnh nặng dần Không nên chỉ định ban đầu nếu trước đây Bn không dùng thuốc đó		
Ức chế DPP4 Vildagliptin Teneligliptin Sitagliptin Linagliptin	Metformin Nguy cơ toan acid lactic nếu bệnh trung bình và nhẹ kèm huyết động không ổn định và thiếu khí.			Ức chế SGLT2 Tăng nguy cơ mất nước và nhiễm toan không tăng glucose máu		
	SulfonylUrea Nguy cơ hạ đường huyết nếu ăn uống kém hoặc dùng chung với insulin			Pioglitazone Nguy cơ ứ nước và phù Chống chỉ định khi suy chức năng tim và thận		

Chỉ định liệu pháp insulin

NẾU chống chỉ định thuốc hạ đường huyết đường uống
HOẶC bệnh giai đoạn trung bình-nặng
HOẶC Tăng glucose máu trước ăn ≥ 180 mg/dl /
Tăng glucose máu sau ăn ≥ 250 mg/dl

Bảng 9. Các insulin thường dùng trên lâm sàng

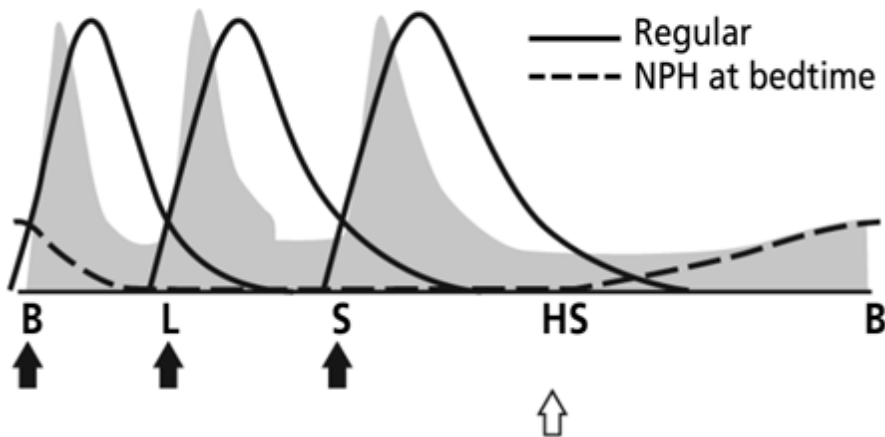
Loại Insulin	Bắt đầu tác dụng (giờ)	Đỉnh (giờ)	Kéo dài (giờ)	Biểu hiện bên ngoài
Insulin Regular (Human)	~ 1	2-4	5-8	Trong
Insulin Lispro (Analog)	15 phút	~ 1	3-5	Trong
Insulin Aspart(Analog)	15 phút	1-3	3-5	Trong
Insulin Glulisine (Analog)	15-30 phút	0.5-1	4	Trong
NPH (Human)	1-2	4-10	14+	Đục
Insulin Detemir(Analog)	3-4	6-8	20-24	Trong
Insulin Glargine(Analog)	1.5	Flat	24	Trong
Insulin Degludec (Analog)	1	9	42	Trong
Lispro Mix 50/50	15-30 phút	0.5-3	14-24	Đục
Lispro Mix 75/25	15-30 phút	0.5-2.5	14-24	Đục
Aspart Mix 70/30	10-20 phút	1-4	18-24	Đục



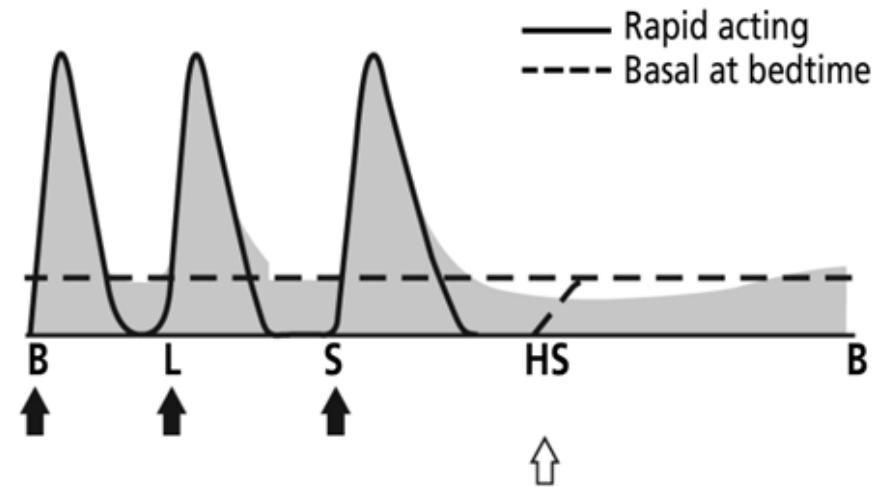
Thời gian tác dụng của một số insulin sử dụng trên lâm sàng

Sơ đồ liệu pháp insulin phóng - nền

Sơ đồ dành cho Insulin Human



Sơ đồ dành cho Insulin Analog



Liệu pháp insulin phóng-nền

Bắt đầu 0,4 UI insulin /Kg/ngày

Xét liều thấp hơn (0,2 UI/kg/ngày) ở người cao tuổi, suy yếu hoặc có suy thận/suy gan

Quyết định thành phần liệu pháp insulin phóng-nền

Nếu dùng Insulin human (Insulin thường và insulin NPH) chia đều 4 liều bằng nhau (insulin thường là 75% và NPH là 25%)

Nếu dùng Insulin analog : chia đều 2 liều

Analoge nhanh là 50% và Analoge nền là 50%

Mục tiêu glucose máu

Trước ăn < 140 mg/dl

Sau ăn < 180 mg/dl

Phân biệt cách gọi liệu pháp insulin phóng nền

Basal-bolus insulin

Dành cho ĐTĐ típ 1

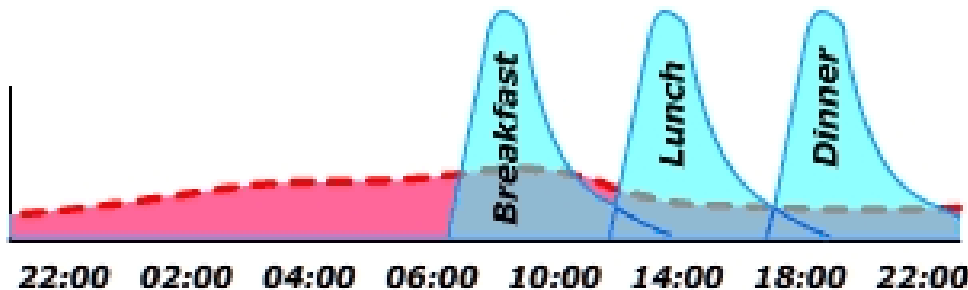
- Giống như Basal plus 3
- Trong đó **liều Basal insulin $\geq 50\%$ tổng liều insulin trong ngày**

Basal-plus insulin

Dành cho ĐTĐ típ 2

- Bao gồm
 - Basal plus 1
 - Basal plus 2
 - Basal plus 3
- Trong đó **liều basal insulin $< 50\%$ tổng liều insulin trong ngày**

Basal/Bolus



Nguyên tắc chọn liều insulin cho bữa ăn

1. Xác định tỷ Carb/Insulin (ICR)

Carb: Insulin Ratio

Case Study:

Breakfast	Lunch	Dinner
10:1	15:1	15:1

Lunch: Cheeseburger (35 g)
small salad (4 g)
vinaigrette dressing (3 g)
1 chocolate chip cookie (21 g)
diet soda (0 g)

Total carbs for lunch? _____ g.

How much insulin should she take before lunch? ____ units

If BG out of target range:

- If 2 hr PPG is too high – decrease ratio: less carb/unit insulin
 - Go from 15:1 ratio to 10:1 ratio
- If 2 hr PPG is too low – increase ratio: more carb/unit insulin
 - Go from 15:1 ratio to 20:1 ratio

- Ví dụ
- Bệnh nhân nặng dưới 150 lbs (67 Kg):
Lượng CHO grams chia **15** = số đơn vị insulin
$$\frac{60 \text{ grams}}{15} = 4 \text{ UI insulin}$$
- Bệnh nhân nặng trên 150 lbs (67 kg):
Lượng CHO grams chia **10** = số đơn vị insulin
$$\frac{60 \text{ grams}}{10} = 6 \text{ UI insulin}$$

Tính liều insulin hiệu chỉnh

Insulin Sensitivity Factor (IFS)

(1 UI insulin dự kiến giảm ...mg Glucose/dl)

Insulin Sensitivity Factor

“Rule of 1500 / 1700-1800”

- Calculate the Total Daily Dose of insulin (TDD)
- Divide TDD into 1500 for pregnancy, 1700-1800 for insulin sensitive
- Product is milligrams/deciliter (mg/dL lowered by 1 unit insulin)
- The lower the TDD, the greater the insulin sensitivity

Quy định quốc tế
1500 và 1800 Rules để tính ISF.
1500 Rule : Insulin regular
1800 Rule : insulin analogue

Ví dụ Bệnh nhân sử dụng insulin human :
Tổng liều insulin human : 50 UI/ngày
Chỉ số IFS sẽ là : $1500/50 = 30$
1 IU insulin human giảm 30 mg/dl

Correction Bolus Formula

$$\frac{\text{Current BG} - \text{ideal BG}}{\text{Glucose correction factor}}$$

Example:

- Current BG: 250 mg/dL
- Ideal BG: 100 mg/dL
- Glucose Correction Factor: 30 mg/dL

$$\frac{250 - 100}{30} = 5.0 \text{ U}$$

Liều insulin nhanh cho mỗi bữa ăn

Tổng liều Insulin của

Insulin : ISF dựa vào nồng độ Glucose máu trước ăn

Và

Insulin : ICR dựa vào lượng CHO tiêu thụ cho bữa ăn

Ngày	Trước ăn sáng	Sau ăn sáng	Trước ăn trưa	Sau ăn trưa	Trước ăn chiều	Sau ăn chiều	*3 giờ sáng	Ghi chú
22/8/2021	220 (8 R)	250	210 (6 R)	290	198 (8 R)	305 (14 N)	195	
23/8/2021	172 (8 R)	216	180 (8 R)	211	368* (10R)	392 (16 N)	165	*ăn phụ nhiều lúc 6g chiều
24/8/2021	145 (8 R)	180	132 (8 R)	60**	154 (10 R)	186 (10 N)	158	**không ăn trưa đủ
25/8/2021	162 (8 R)	150	150 (8 R)	182	138 (10 R)	174 (12 N)	102	
26/8/2021	114 (8 R)							

Truyền insulin đường tĩnh mạch

Không kiểm soát G huyết mặc dù dùng liệu pháp insulin phóng-nền

Bệnh nặng như nhiễm khuẩn huyết

Tăng đường huyết với chế độ ăn không kiểm soát

Tăng đường huyết cấp cứu (toan cetone, tăng thẩm thấu ĐTĐ)

Lý do khác (Phẫu thuật cấp cứu, sinh đẻ)

Ban đầu truyền insulin tĩnh mạch liều 0,05-0,1 UI/kg

Hiệu chỉnh tốc độ truyền insulin cần dựa vào giao động nồng độ glucose máu, thay đổi nồng độ glucose các giờ trước đó, yếu tố ảnh hưởng đến sự nhạy và kháng insulin, thời gian trong ngày, tình trạng dinh dưỡng, các thuốc dùng đồng thời và mục tiêu đường huyết

Mục tiêu glucose máu 140-220 mg/dl và theo dõi glucose máu 1- 2 giờ

Chuyển sang liệu pháp insulin phóng – nền chỉ khi nào ổn định về phương diện nuôi dưỡng ăn uống, liều insulin dùng, nồng độ glucose máu và tình trạng huyết động ít nhất 24-48 giờ

Nguyên tắc truyền Insulin tĩnh mạch

- **1. Chuẩn bị dịch truyền:**
- Hòa 50 UI insulin nhanh trong 50 ml Natri 0,9% (1.0 UI/ml). Phiếu ghi đầy đủ phải được dán trên ống tiêm 50 ml nhưng không được che khuất thang số.
- Nên làm mỗi trước khi bắt đầu truyền bằng cách xả 20 ml dung dịch đã chuẩn bị qua ống tiêm tĩnh mạch.
- **2. Khởi đầu truyền insulin:**
- liều insulin khởi đầu từ 0,05-0,1 UI/kg/giờ.

- **3. Điều chỉnh tốc độ truyền insulin:**
- **Tốc độ truyền (đơn vị UI insulin / giờ) = Glucose máu (mg/dl)/100**
- để tính tốc độ truyền ban đầu.
- Tuy nhiên, không nên hoàn toàn dựa vào đây để điều chỉnh mà còn dựa trên biến đổi nồng độ đường huyết, mức đường huyết mục tiêu và mức độ thay đổi nồng độ đường huyết trong các giờ trước đó.
- Các yếu tố khác cần được tính đến là thời gian và thành phần bữa ăn, độ nhạy insulin và đáp ứng đường huyết của ngày hôm trước.
- **4. Mục tiêu đường huyết:**
- 140-180 mg/dl cho hầu hết các bệnh nhân.
- 10-180 mg / dl trong một bối cảnh mà mục tiêu này có thể đạt được mà không gây hạ đường huyết đáng kể
- 200-220 mg/dl khi mục tiêu 140-180 mg/dl là không an toàn và liên quan đến tăng nguy cơ hạ đường huyết.
- **5. Tần suất theo dõi đường huyết:**
- mỗi 2 giờ và có thể kéo dài mỗi 4 giờ nếu nhu cầu insulin thấp, giá trị glucose máu ổn định và đạt trong mục tiêu.

Ba tình huống lâm sàng

- 1. Với tốc độ 3 UI insulin/ giờ, G máu từ 280 mg/dl (vào 2 giờ trước đó) giảm xuống hiện tại là 250 mg/dl (giảm 15 mg/dl /giờ). Kỳ vọng nồng độ này sẽ là 220 mg/dl (vẫn còn trên mục tiêu) sau 2 giờ với tốc độ 3 UI/ giờ như hiện tại.
- **Tăng tốc độ truyền .**
- 2. Với tốc độ 1,8 UI / giờ, G máu là 185 mg/dl (2 giờ trước đó) xuống mức hiện tại là glucose là 170 mg/dl (giảm 7,5 mg/dl / giờ) và dự kiến glucose máu là 155 mg/dl (đạt mục tiêu) sau 2 giờ với tốc độ truyền hiện tại.
- **Duy trì tốc độ truyền như cũ.**
- 3. Với tốc độ 1,2 UI/ giờ, Glucose máu từ 144 mg/dl (2 giờ trước đó) giảm xuống mức hiện tại glucose là 100 mg/dl (giảm 22 mg/ dl/ giờ) và dự kiến glucose máu là 56 mg/dl sau 2 giờ với tốc độ hiện tại.
- **Giảm tốc độ truyền (50% # 0,6 UI / giờ).**

Theo dõi đường huyết liên tục (CMG) (continuous glucose monitoring)



Thế hệ CGM đời mới có hệ thống báo động để cảnh báo khi mức độ đường huyết đang quá thấp hoặc quá cao.

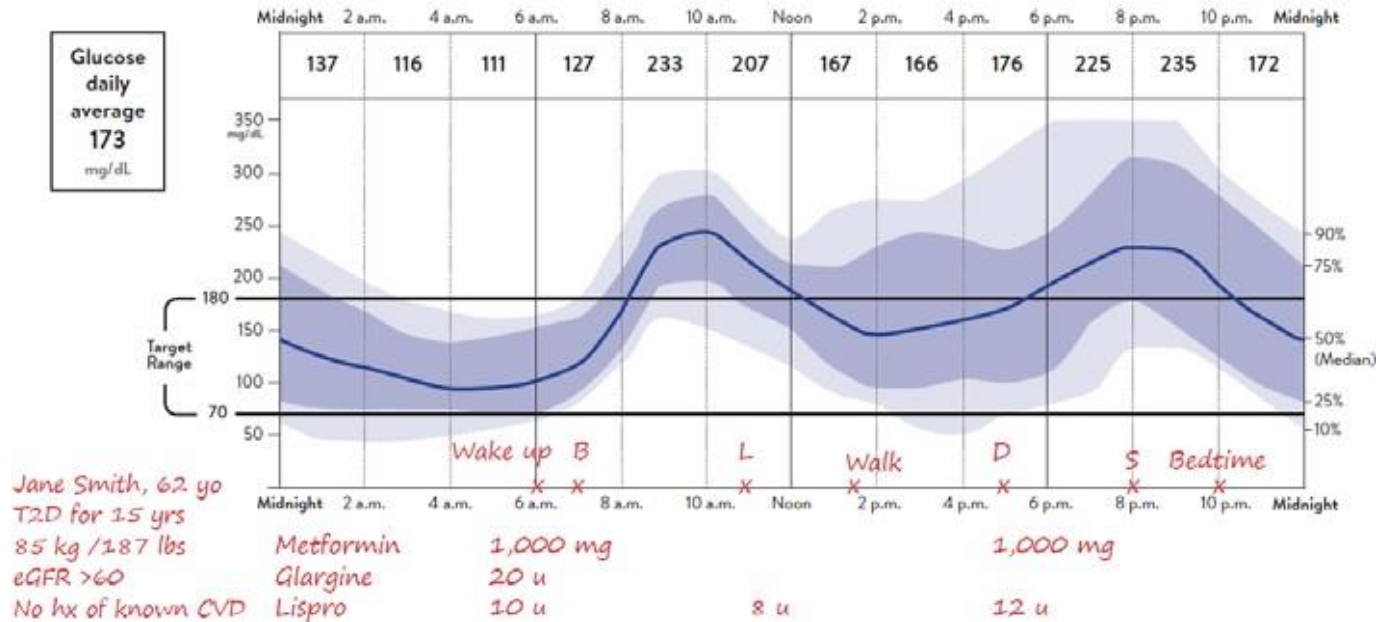
- Theo dõi đường huyết liên tục là dùng 1 thiết bị có đầu cảm biến được gắn trên người bệnh nhân giúp **theo dõi đường huyết liên tục trong ngày và nhiều ngày.**
- Việc theo dõi này giúp bác sĩ và bệnh nhân có đầy đủ thông tin về sự dao động đường huyết trong ngày giúp bác sĩ và bệnh nhân điều chỉnh liều thuốc cho phù hợp nhằm kiểm soát đường huyết tốt hơn.

Bước 1: Kiểm tra dữ liệu đầy đủ

Lý tưởng: ≥ 14 ngày
Ít nhất: 7 ngày

Ambulatory Glucose Profile (AGP)

27 February to 11 March (*13 days combined into a single 24-hour day from midnight to midnight)



Bước 2: Xem xét các yếu tố ảnh hưởng tới AGP

Thảo luận về thời gian tiêm thuốc, ăn uống với BN
Xem xét đánh dấu trên dữ liệu AGP

7. Hướng dẫn kiểm soát đường máu cho bệnh nhân ĐTĐ nhiễm COVID-19 trong một số trường hợp đặc biệt

Bảng 10. Liệu pháp insulin theo tình huống lâm sàng

Liệu pháp insulin	Tình huống lâm sàng
Insulin phóng (bolus) - nền	3 liều insulin thường cho bữa ăn kèm 1 hoặc 2 liều insulin NPH Dành cho bệnh nhân tăng đường huyết mức độ trung bình – nặng đã có chế độ ăn điều độ và tăng đường huyết sau các bữa ăn
Insulin phóng (plus) - nền	1 hoặc 2 liều insulin thường cho bữa ăn kèm 1 hoặc 2 liều insulin NPH Dành cho bệnh nhân tăng đường huyết mức độ trung bình – nặng đã có chế độ ăn điều độ và tăng đường huyết 1 hoặc 2 bữa ăn (Giống như bệnh nhân sử dụng glucocorticoid buổi sáng)
Insulin nền với có hay không thuốc viên hạ đường huyết	Cho bệnh nhân có đường máu sau ăn bình thường(< 50 mg/dl) nhưng đòi hỏi insulin để kiểm soát tăng đường máu nền (basal hyperglycemia)
Hiệu chỉnh insulin có hay không với insulin nền	Không đòi hỏi thường xuyên Chỉ sử dụng cho bệnh nhân với tiết thực không ổn định, ưu thế insulin nền
Theo dõi	Theo dõi glucose mao mạch TAS,SAS,TAT,SAT,TAC và SAC ở bệnh nhân đang dùng insulin phóng (bolus)-nền Theo dõi các bệnh nhân có liệu pháp insulin khác với glucose máu TAS,SAS,TAT,SAT,TAC và SAC nếu 6 thời điểm không thực hiện được.

Hướng dẫn kiểm soát đường máu khi bệnh nhân COVID-19 có chỉ định Glucocorticoid

Bảng 5 . So sánh hiệu quả kháng viêm, liều tương đương, thời gian bán hủy và tác dụng của các glucocorticoid

Tác dụng	Loại Glucocorticoid	Hiệu quả kháng viêm (Tỷ lệ*)	Liều tương đương (mg)	Thời gian bán hủy (phút)	Thời gian tác dụng (giờ)
Tác dụng ngắn	Hydrocortisone	1	20	80	8-12
	Cortisone	0.8	25	30	8-12
Tác dụng trung bình	Prednisone	3.5	5	60	12-36
	Prednisolone	4	5	200	12-36
	Methylprednisolone	4	4	180	12-36
	Triamcinolone	5	4	>200	12-36
Tác dụng kéo dài	Dexamethasone	30	0.75	100-300	36-54
	Betamethasone	25-35	0.6	100-300	36-54

Bảng 6. Hướng dẫn ban đầu sử dụng insulin cho tình trạng tăng đường huyết do Glucocorticoid ở bệnh nhân có hoặc không Đái Tháo Đường

Không ĐTĐ từ trước	0,2 UI/kg/ngày NPH 0,1 UI/kg(buổi sáng) Insulin thường 0,1 UI/kg/trước ăn trưa
Đã sử dụng 1 hoặc 2 thuốc hạ đường huyết cho bệnh ĐTĐ	0,4 UI/kg/ngày NPH 0,1 UI/kg (buổi sáng/chiều) Insulin thường 0,1 UI/kg/trước ăn sáng,trưa và chiều
Đã sử dụng > 2 thuốc hạ đường huyết cho bệnh ĐTĐ	0,6 UI/kg/ngày NPH 0,2 UI/kg (buổi sáng) và 0,1 UI/kg (buổi chiều) Insulin thường 0,1 UI/kg/trước ăn sáng,trưa và chiều
Đã sử dụng insulin liều > 0,6 UI/kg/ngày	1,2 x liều Insulin bệnh nhân/UI/kg/ngày (tăng 20%) 50% Insulin NPH (2/3 buổi sáng và 1/3 chiều) 50% Insulin thường chia 3 (trước ăn sáng, trưa và chiều)

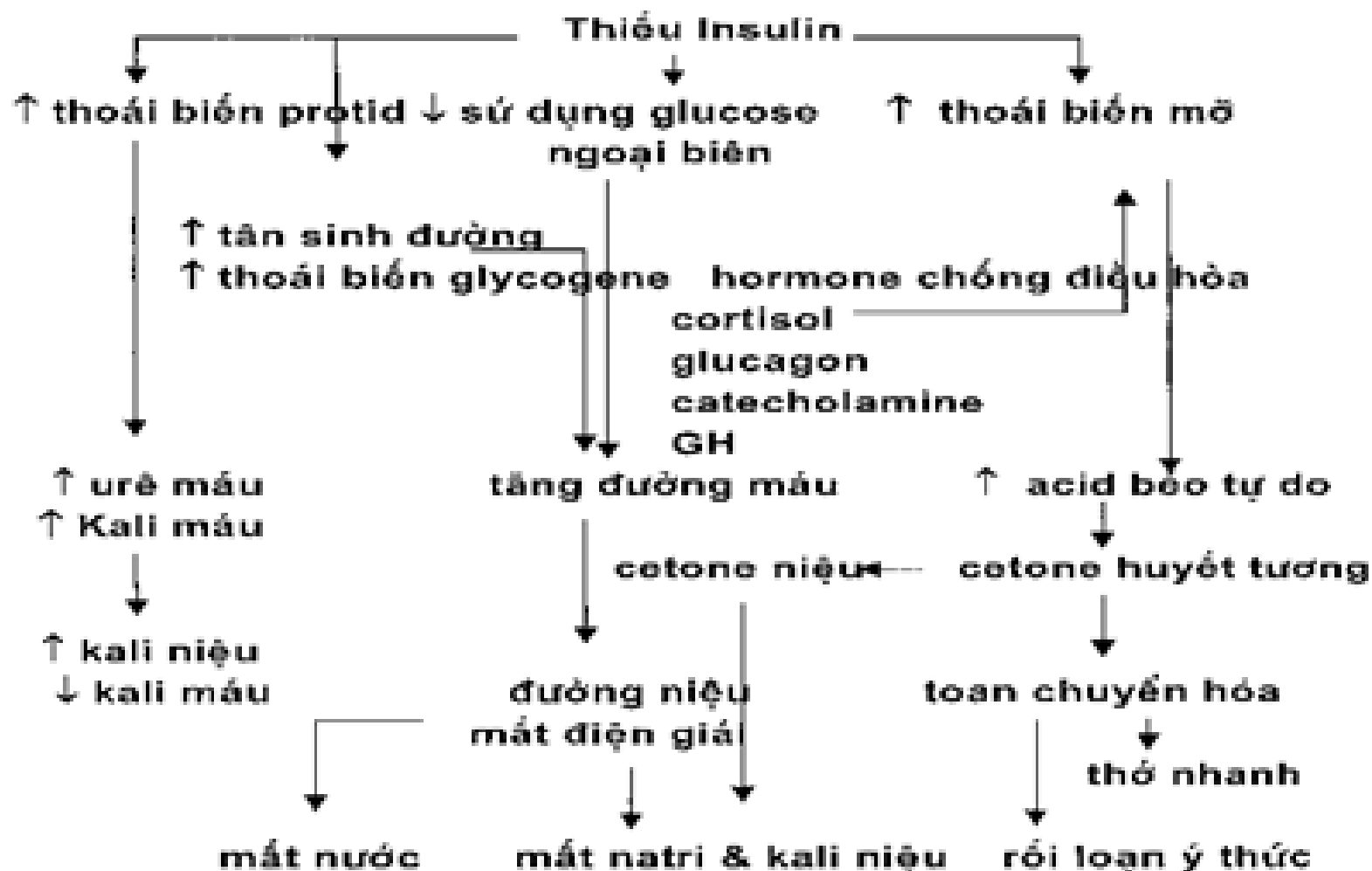
Bảng 7. Chỉnh liều insulin trong liệu pháp Glucocorticoid (GC) theo glucose máu		
Nồng độ Glucose máu	Chỉnh liều insulin	
	Giai đoạn giảm liều GC	Giai đoạn ổn định liều GC
G máu 100 – 180mg/dl	Giảm 10-20% tổng liều	Tiếp tục liều Insulin hiện tại
Go 100-140 mg/dl G máu > 180 mg/dl vào các thời điểm khác	Giảm 10-20% insulin nền. Nếu G trước ăn > 250: tăng 10% insulin theo bữa ăn.	+ Cách 1: Chuyển toàn bộ 100% liều insulin hiệu chỉnh trong vòng 24 giờ sang insulin phóng-nền + Cách 2: tăng 10-20% insulin theo bữa ăn.
Go > 180 mg/dl G máu tăng vào các thời điểm khác	Nếu Go > 180 mg/dl: Tăng 10% insulin nền Nếu G trước ăn > 250 mg/dl : tăng 10% insulin theo bữa ăn	+ Cách 1: Chuyển toàn bộ 100% liều insulin hiệu chỉnh trong vòng 24 giờ sang insulin phóng-nền. + Cách 2: tăng 10-20% tổng liều. Nếu G máu luôn > 300 mg/dl: truyền insulin TM
G trước các bữa ăn 70-100 mg/dl	Giảm 20-30% tổng liều. Liều insulin hiệu chỉnh ít chặt chẽ hơn	Giảm 10-20% tổng liều. Liều insulin hiệu chỉnh ít chặt chẽ hơn
Có bất kỳ đợt hạ G máu nào (< 70 mg/dl)	Giảm 30-40% tổng liều. Liều insulin hiệu chỉnh ít chặt chẽ hơn	Giảm 20% tổng liều. Liều insulin hiệu chỉnh ít chặt chẽ hơn

**Bảng 8. Bảng theo dõi glucose máu trên Bn ĐTĐ
đang sử dụng Steroid và Insulin**

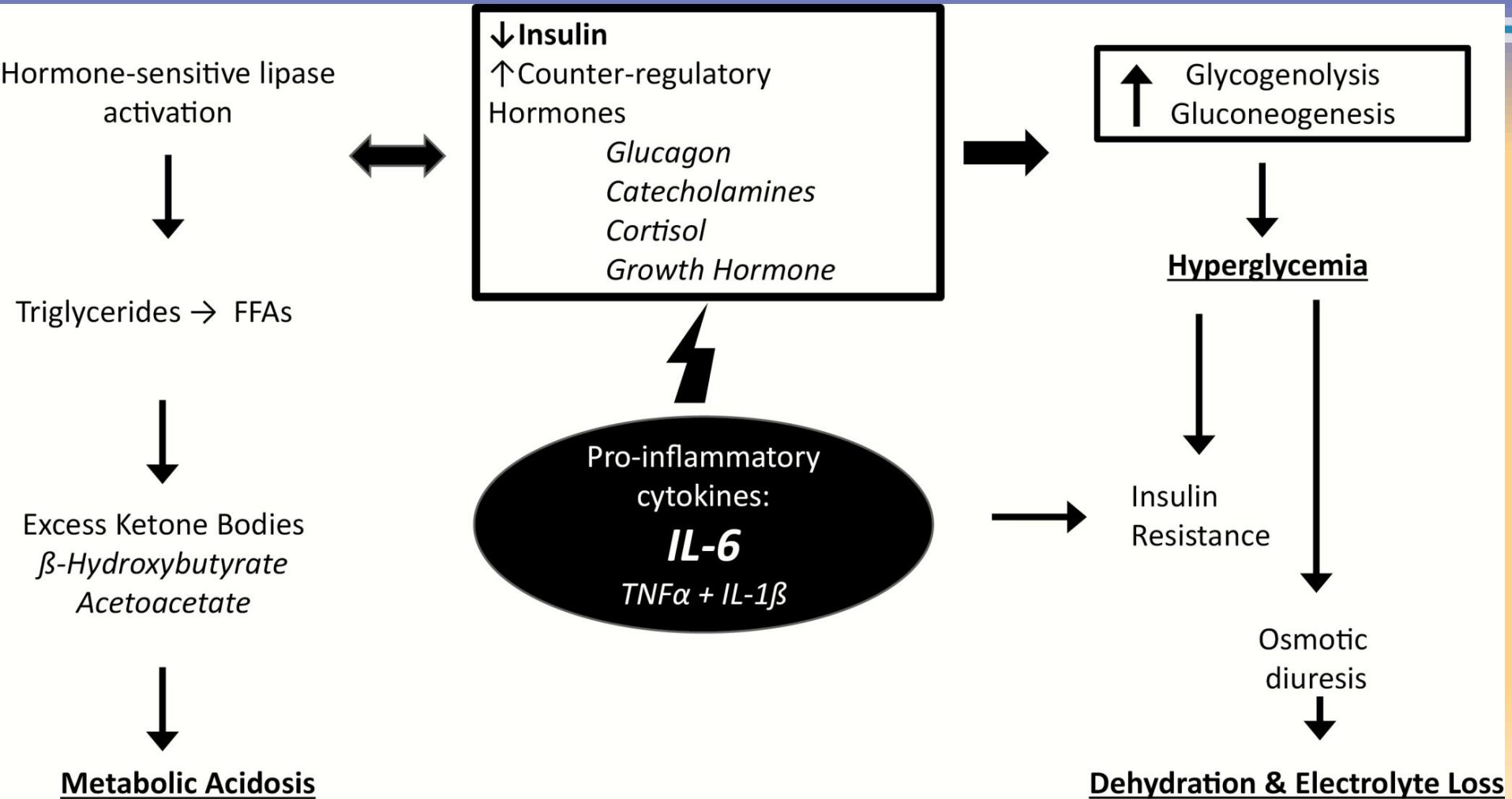
Ngày	Thông số	TAS	SAS	TAT	SAT	TAC	SAC	3 giờ sáng
	Glucose							
	Insulin							
	Steroid							
	Glucose							
	Insulin							
	Steroid							

Hướng dẫn điều trị Bệnh nhân COVID-19 nhiễm toan ceton ĐTĐ

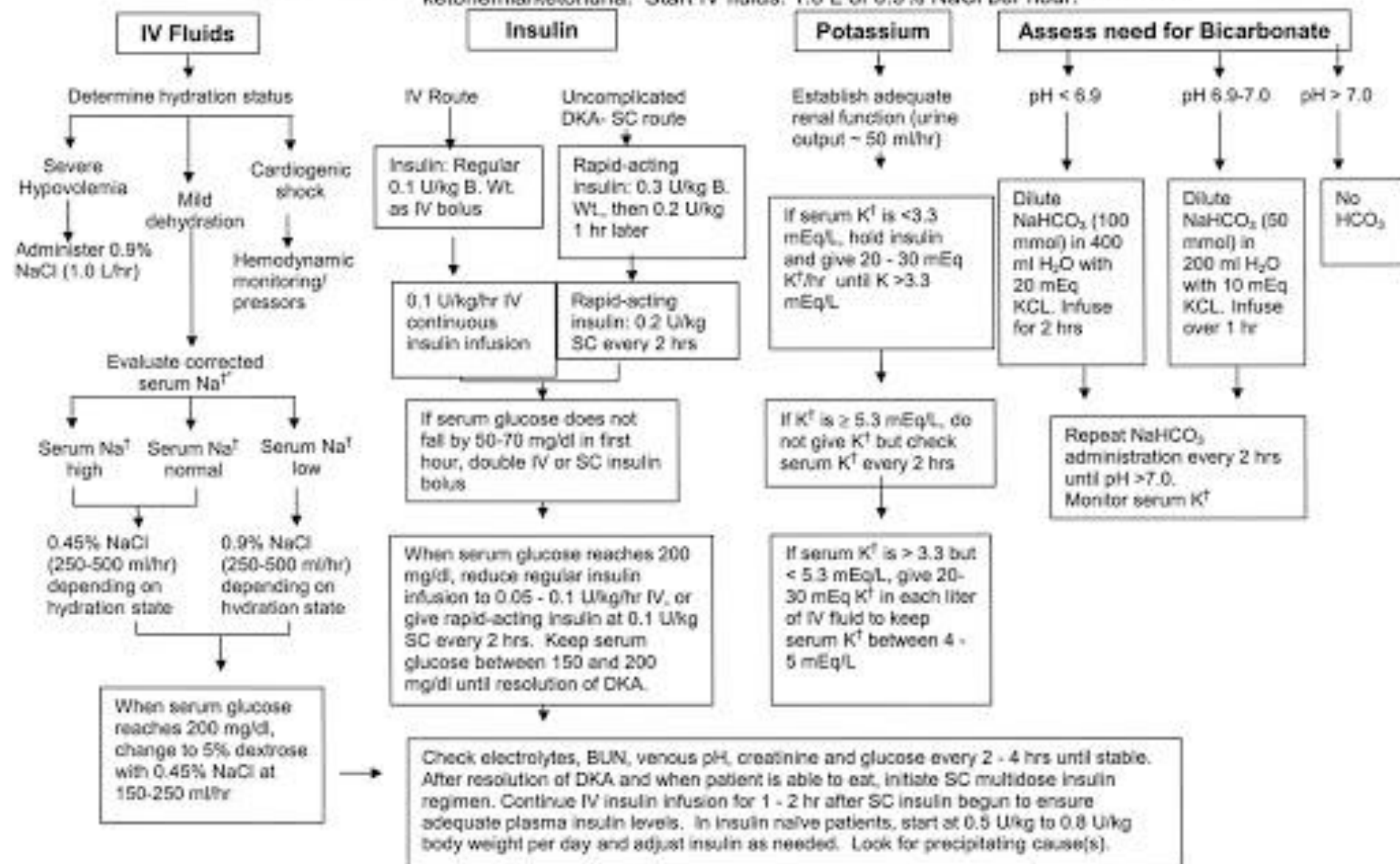
CƠ CHẾ BỆNH SINH NHIỄM TOAN CÉTONE



Pathophysiology of diabetic ketoacidosis in COVID-19

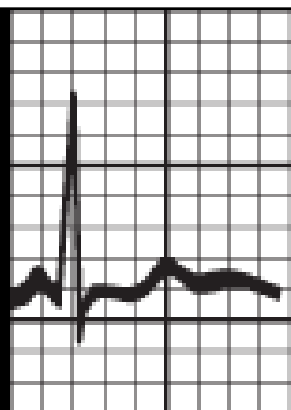


Complete initial evaluation. Check capillary glucose and serum/urine ketones to confirm hyperglycemia and ketonemia/ketonuria. Start IV fluids: 1.0 L of 0.9% NaCl per hour.[†]

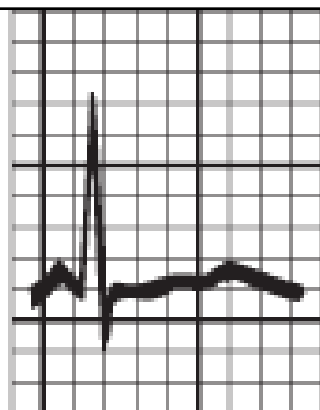


Phối hợp Insulin-Glucose trong điều trị nhiễm Toan Cetone

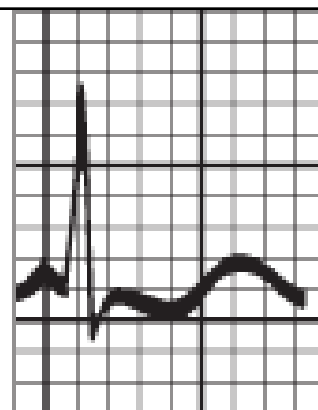
Glucose máu	Insulin	Glucose 5%
<70	0.5 units/giờ	150 cc/ giờ
70-100	1.0	125
101-150	2.0	100
151-200	3.0	100
201-250	4.0	75
251-300	6.0	50
301-350	8.0	0
351-400	10.0	0
401-450	12.0	0
451-500	15.0	0
>500	20.0	0



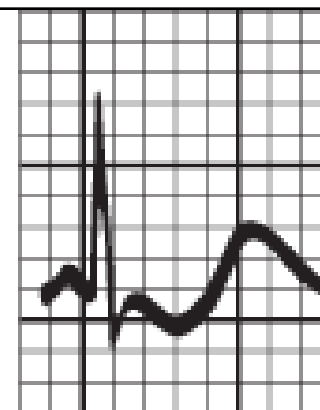
2.8



2.5

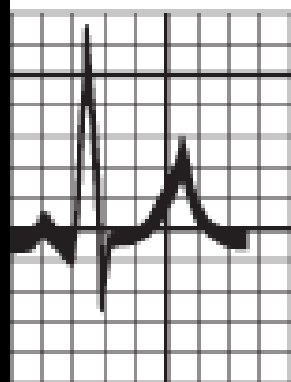


2.0

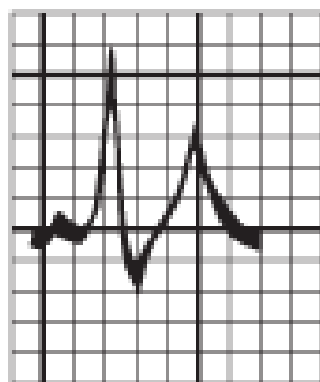


1.7

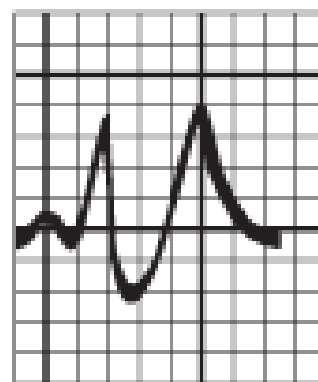
- Giảm K⁺



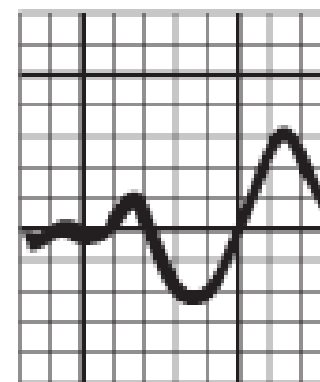
6.5



7.0



8.0



9.0

- Tăng K⁺

Thời gian xuất hiện phù não

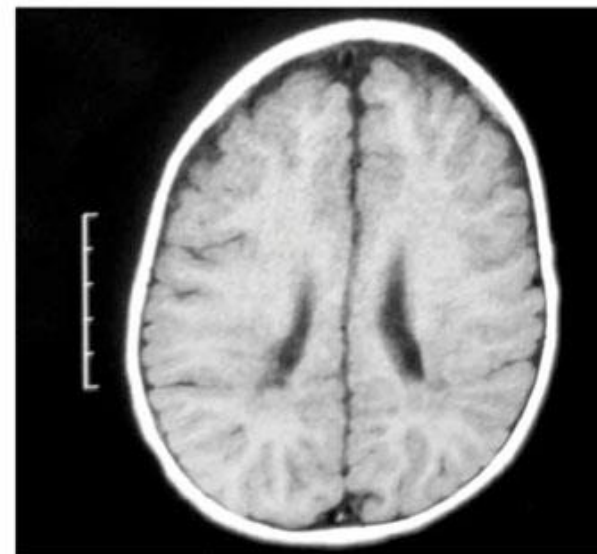
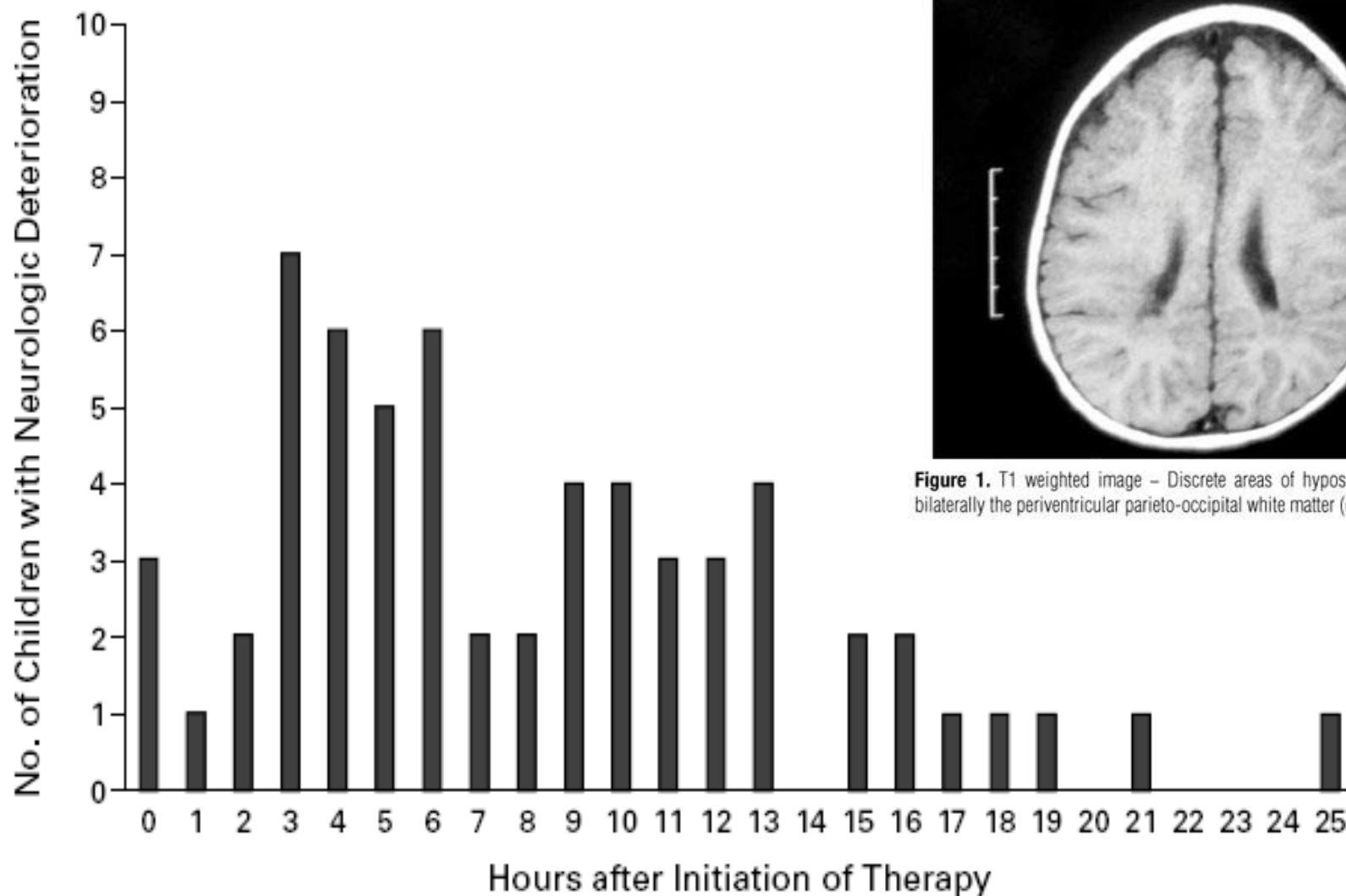
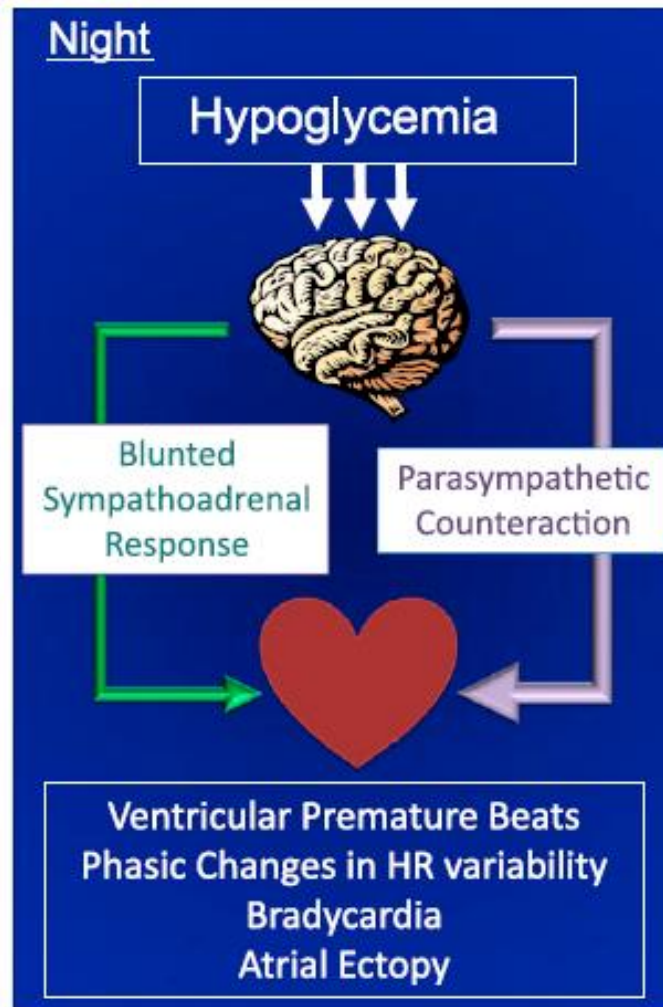
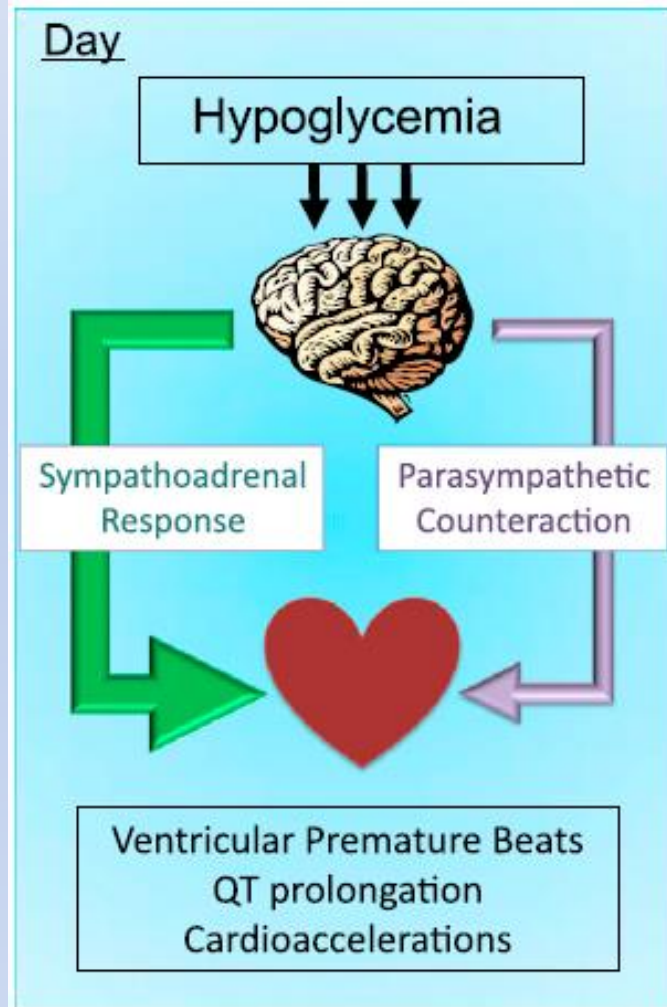


Figure 1. T1 weighted image – Discrete areas of hyposignal affecting bilaterally the periventricular parieto-occipital white matter (cavitations).



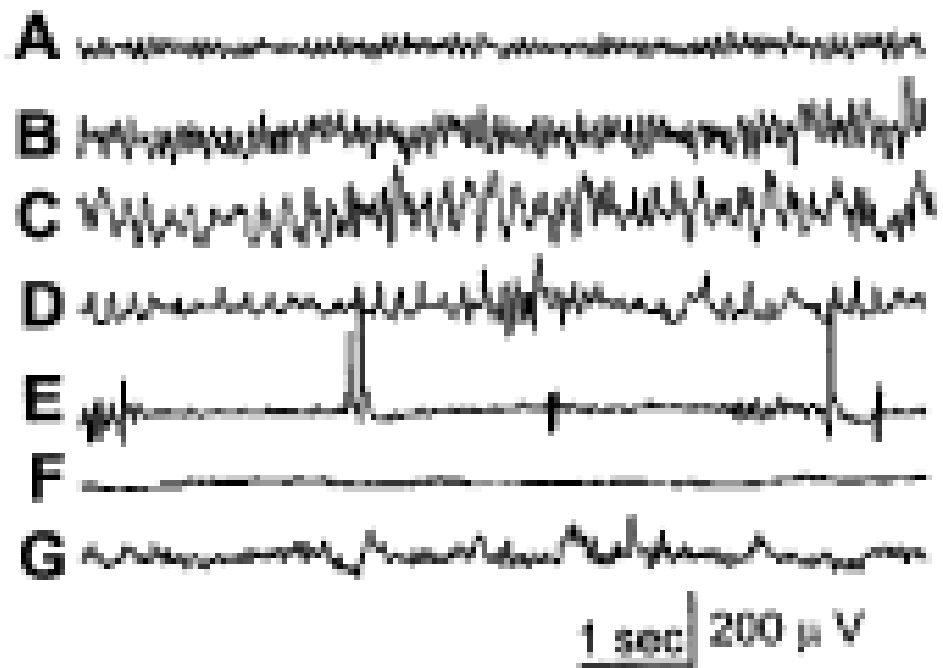
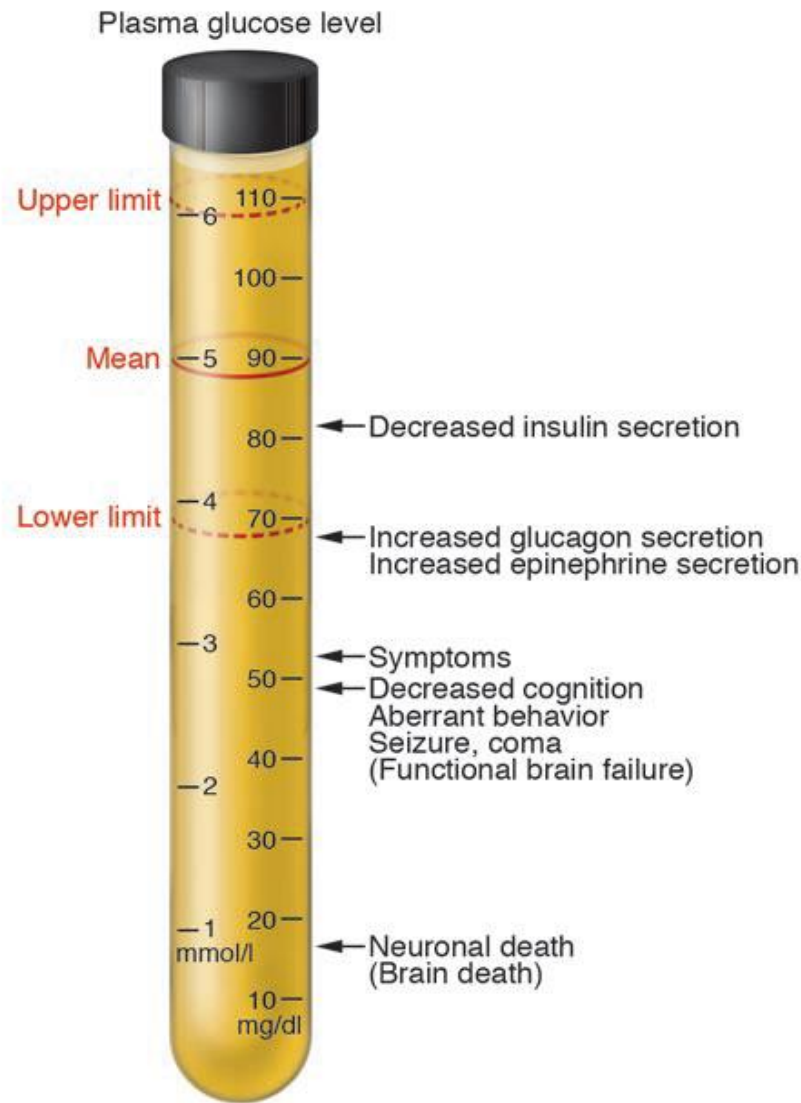
Even Silent Hypoglycemia Induces Cardiac Arrhythmias

Diabetes 2014;63:1457–1459 | DOI: 10.2337/db14-0108



Internatio
Diabetes
Federation

THE 'DEAD IN BED' SYNDROME

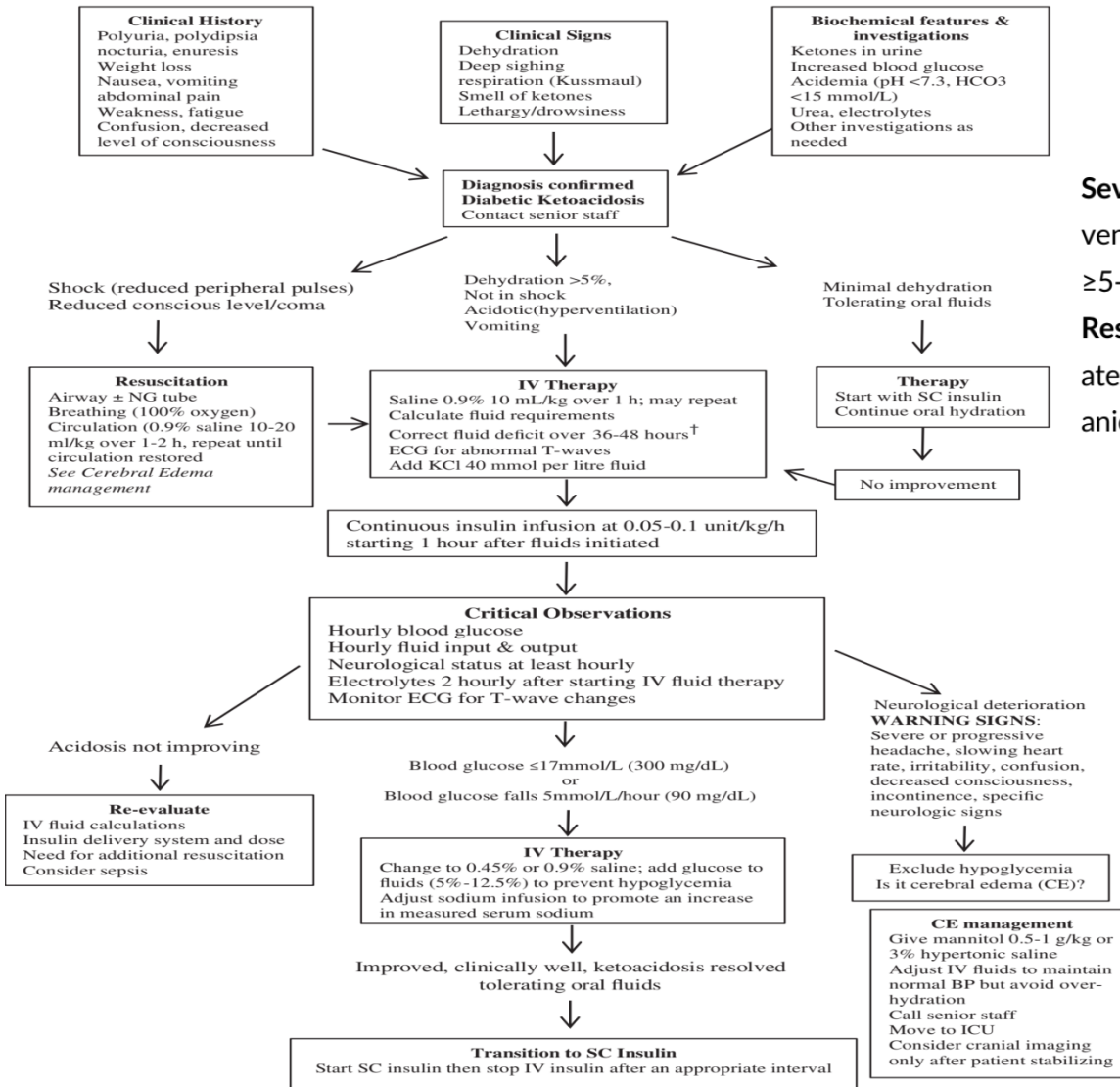


- Chết TB thần kinh do hạ đường huyết bao gồm sự phóng thích glutamate và kích hoạt các thụ thể glutamate TB thần kinh, tạo sản phẩm oxy phản ứng, phóng thích kẽm TB thần kinh, kích hoạt enzyme poly (ADP-ribose) polymerase và chuyển đổi tính thấm ti thể.
- Sự sản xuất superoxide do hạ đường huyết và chết TB thần kinh được gia tăng bởi hoạt hóa NADPH oxidase xảy ra trong quá trình tái cung cấp glucose

ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline: Diabetic ketoacidosis in the time of COVID-19 and resource-limited settings-role of subcutaneous insulin

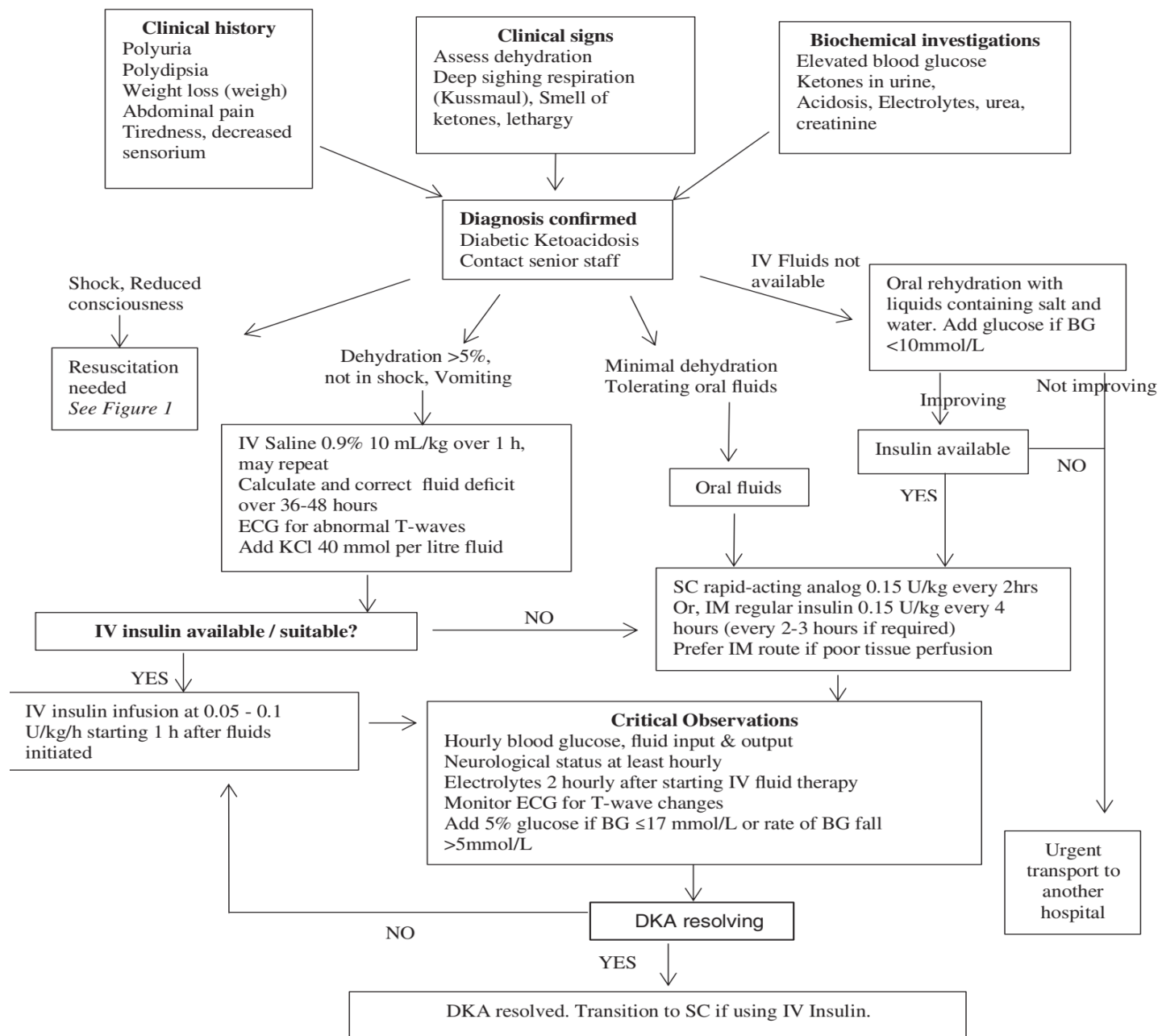
Leena Priyambada¹ | Joseph I. Wolfsdorf²  | Stuart J. Brink³ 

Pediatr Diabetes. 2020;21:1394–1402.



Severity of DKA: ISPAD defines mild to moderate DKA as a venous pH ≥ 7.1 to < 7.3 or serum bicarbonate ≥ 5 -15 mmol/L and severe DKA is defined as pH < 7.1 .¹

Resolution of DKA is defined as pH ≥ 7.30 , serum bicarbonate ≥ 15 mmol/L, BOHB < 1 mmol/L, and/or closure of the anion gap as per the ISPAD guideline.¹



**TÓM TẮT HƯỚNG DẪN LÂM SÀNG
VỀ KHỞI TRỊ VÀ ĐIỀU CHỈNH
GLUCOSE MÁU Ở BỆNH NHÂN
ĐÁI THÁO ĐƯỜNG NHIỄM COVID 19**

Hướng dẫn lâm sàng về khởi trị và điều chỉnh glucose máu ở bệnh nhân ĐTĐ mắc bệnh COVID-19

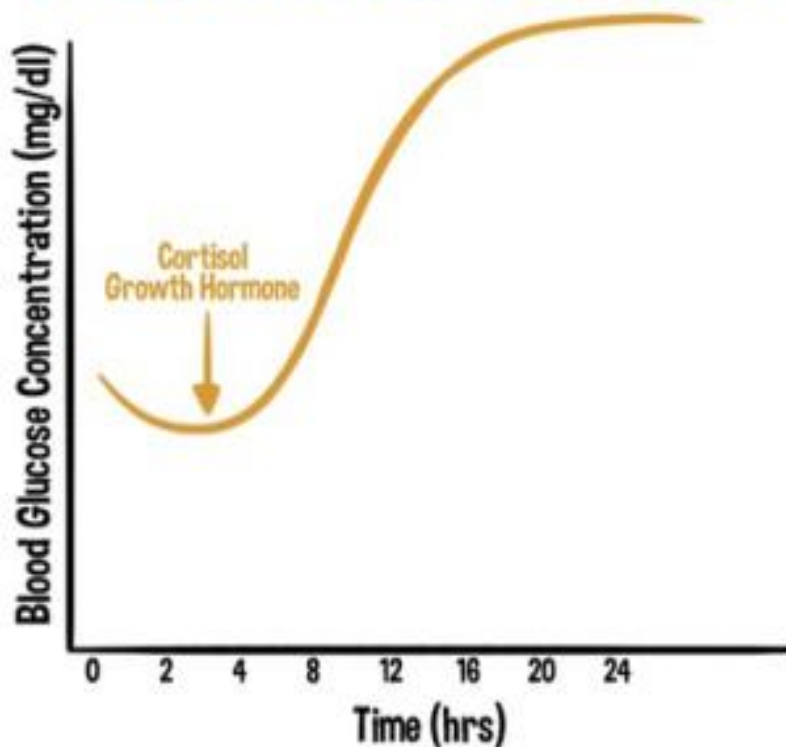
Tình huống	Nồng độ glucose	Xử trí *
1. Phát hiện tăng glucose máu khi nhập viện hoặc khởi đầu của liệu pháp steroids	Trước ăn <140 mg/dL và sau ăn <180 mg/dL	Chế độ ăn lành mạnh Không theo dõi
	Trước ăn ≥ 140 mg/dL và/ hoặc sau ăn ≥ 180 mg/dL	Chế độ ăn ĐTĐ Theo dõi glucose máu
	Trước ăn 150-180 mg/dl và / hoặc sau ăn 200-250mg/dl	Bắt đầu Metformin 500 mg/2 lần và Gliptin**
	Trước ăn ≥ 180 mg/dl và /hoặc sau ăn ≥ 250 mg/dl	Bắt đầu liệu pháp insulin phóng-nền
	Trước ăn ≥ 300 mg/dl và /hoặc sau ăn ≥ 400 mg/dl	Bắt đầu truyền insulin tĩnh mạch
	Toan cetone ĐTĐ	Bắt đầu insulin truyền tĩnh mạch (DKA protocol)

Tình huống	Nồng độ glucose	Xử trí *
2. Bệnh nhân dùng thuốc hạ đường huyết đường uống khi nhập viện / trong quá trình theo dõi	Trước ăn <140 mg/dL và sau ăn <180 mg/dL	Tiếp tục thuốc hạ đường huyết đường uống **
	Trước ăn $\geq$ 140 mg/dl và /hoặc sau ăn $\geq$ 180 mg/dl	Điều chỉnh thuốc hạ đường huyết đường uống
	Trước ăn $\geq$ 180 mg/dl và/hay sau ăn $\geq$ 250 mg/dl	Bắt đầu liệu pháp insulin phóng-nền
	Glucose máu đói $\geq$ 140mg/dl	Thêm insulin nền trước khi đi ngủ
	Trước ăn $\geq$ 300 mg/dl và /hoặc sau ăn $\geq$ 400 mg/dl	Bắt đầu truyền insulin tĩnh mạch
	Toan ceton ĐTĐ	Bắt đầu truyền insulin tĩnh mạch (Protocol toan cetone)

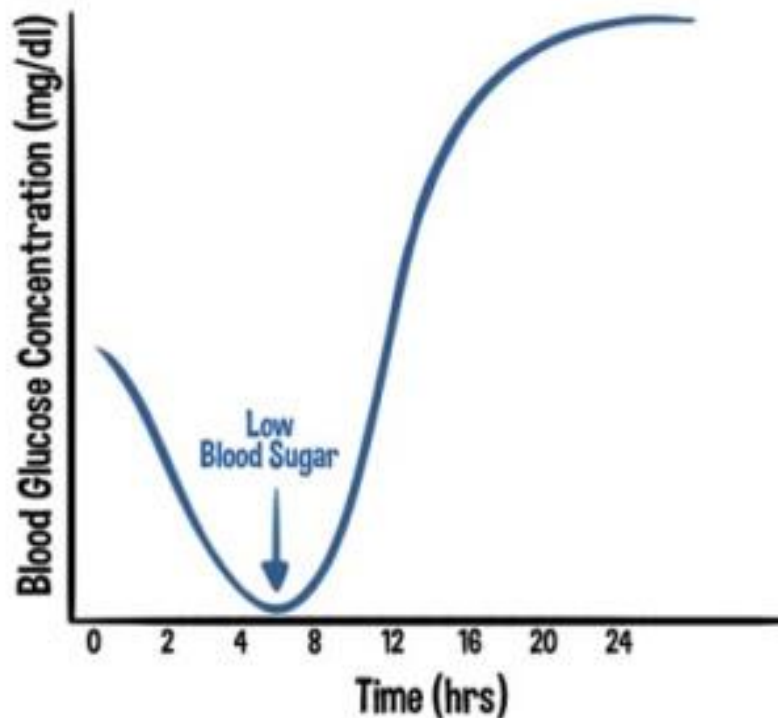
Tình huống	Nồng độ glucose	Xử trí *
3. Đang dùng liệu pháp insulin phóng-nền khi nhập viện/trong quá trình theo dõi •	Trước ăn <140 mg/dL và sau ăn <180 mg/dL	Tiếp tục liệu pháp insulin phóng-nền ***
	Trước ăn $\geq$ 140 mg/dl và /hoặc sau ăn $\geq$ 180 mg/dl	Chỉnh liều insulin tối ưu
	Trước ăn $\geq$ 300 mg/dl và /hoặc sau ăn $\geq$ 400 mg/dl	Bắt đầu truyền insulin tĩnh mạch
	Toan ceton ĐTĐ	Bắt đầu truyền insulin tĩnh mạch. (Bảng theo dõi toan ceton ĐTĐ)

Tình huống	Nồng độ glucose	Xử trí *
4. Bệnh nhân không ăn uống được	Nồng độ Glucose máu (mỗi 2 giờ) nếu ≥ 2 lần ≥ 180 mg/dl	Bắt đầu truyền insulin tĩnh mạch

DAWN PHENOMENON



SOMOGYI EFFECT



Chân thành cảm ơn sự theo dõi của
Quý Đồng Nghiệp



Email : nhthuy52@gmail.com
Website : Demacvn.com