

## Tổng quan

DOI: 10.59715/pntjimp.3.3.2

# Kiểm soát đường huyết cho người đái tháo đường típ 2 mang thai

Lê Tuyết Hoa

Bộ môn Nội Tổng quát, Khoa Y, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

## Tóm tắt

Mang thai ở các bà mẹ có bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 đang ngày càng gia tăng. Đái tháo đường làm tăng các biến cố bất lợi cho thai kỳ như tăng nguy cơ béo phì, tăng huyết áp và ĐTĐ về sau trong cuộc đời của trẻ. Điều trị ĐTĐ rất cần thiết giảm sự cố bất lợi cho cả mẹ và bé, bao gồm kiểm soát đường huyết và huyết áp chặt chẽ, duy trì chế độ ăn phù hợp, quản lý cân nặng. Bài viết chú trọng trình bày những thuốc hạ đường huyết có thể dùng an toàn cho thai phụ mắc ĐTĐ típ 2 cùng các chứng cứ. Từ trước đến nay insulin luôn là thuốc hàng thứ nhất được chỉ định để kiểm soát đường huyết trong lúc mang thai nhưng 10 năm nay, số lượng thai phụ dùng các thuốc hạ đường huyết khác ngày càng tăng đòi hỏi nhiều chứng cứ hơn về tính an toàn ngắn hạn và lâu dài của các thuốc hạ đường huyết uống và insulin analog mới.

**Từ khóa:** Mang thai, đái tháo đường típ 2, thuốc hạ đường huyết.

## Abstract

### Glucose control for pregnant women with preexisting diabetes

The number of pregnancies in women with type 2 diabetes is increasing. They remain at increased risk for adverse pregnancy complications. A multidisciplinary approach is needed with strict glycemic control, dietary follow-up, weight management, and hypertension management. The article focuses on antidiabetic medication safely indicated for preexisting - diabetes pregnant women. Traditionally, human insulin has been the first-line drug in the treatment of diabetes during pregnancy, however, in the recent decade, the increasing number of women using different classes of antidiabetic medication in pregnancy highlights the need for better evidence on the short - term and long-term safety of oral hypoglycemic agents and newer insulin analogs for pregnancy.

**Keywords:** Pregnancy, diabetes, antidiabetic medication.

**Ngày nhận bài:**

13/4/2024

**Ngày phân biên:**

09/5/2024

**Ngày đăng bài:**

20/7/2024

**Tác giả liên hệ:**

Lê Tuyết Hoa

**Email:** letuyethoa@

gmail.com

**ĐT:** 0913156131

## I. MỞ ĐẦU

Đái tháo đường típ 2 ngày càng gia tăng trên thế giới, trong đó phụ nữ độ tuổi sinh sản bị đái tháo đường (ĐTĐ) ngày càng nhiều chủ yếu do tình trạng béo phì gia tăng [1]. Trong số các thai phụ, người bệnh ĐTĐ mang thai chiếm 1-2% [2] trong đó ĐTĐ típ 2 chiếm đến 40%. Nguy cơ biến chứng sản khoa tăng cho cả mẹ lẫn con không chỉ bởi mức tăng glucose máu mà còn những biến chứng mạn tính và những bệnh đi kèm của ĐTĐ. Dù bà mẹ có mới mắc ĐTĐ típ 2, có HbA1c thấp hơn so với người ĐTĐ típ 1 thì nguy cơ biến chứng cũng không khác giữa hai típ do người

ĐTĐ típ 2 thường béo phì, tăng huyết áp (HA) hay hội chứng chuyển hóa và có thể đã có biến chứng mạch máu nhỏ ở các mức độ khác nhau.

Các kết cục bất lợi cho thai kỳ gồm cho cả mẹ lẫn con. Ở mẹ nguy cơ như sẩy thai, tiền sản giật, tăng huyết áp thai kỳ, chấn thương lúc sanh và phải mổ bắt con gia tăng [3]; tỉ lệ sanh sớm cao hơn người không ĐTĐ gấp 4 lần. Nguy cơ dị tật bẩm sinh hoặc sẩy thai tự phát càng tăng khi đường huyết tăng cao trước lúc mang thai và trong giai đoạn thai nhi hình thành cơ quan (5-8 tuần sau kỳ kinh cuối), phần nhiều là bệnh tim bẩm sinh còn lại là dị tật ở hệ thần

kinh trung ương hoặc hệ niệu dục [4]. Sau giai đoạn hình thành cơ quan, đường huyết cao làm tăng nguy cơ trẻ sanh ra to ký, bị kẹt vai khi sanh, suy hô hấp sơ sinh cần nhập sức đặc biệt và những bất thường chuyển hóa như hạ đường huyết, tăng bilirubin. Nhiều năm sau, khi vào tuổi niên thiếu trẻ có thể bị béo phì hoặc khi trưởng thành trẻ bị ĐTĐ [5].

Mang thai làm đề kháng insulin trở nên nặng nề hơn trước có thai cùng với chức năng tế bào beta suy giảm nên glucose máu tăng cao trong suốt thai kỳ. Vào giai đoạn 2 và 3 của thai kỳ, người ĐTĐ típ 2 có thêm tân tạo glucose và ly giải mỡ nên glucose máu sau ăn tăng vọt. Mục tiêu điều trị cho thai phụ ĐTĐ típ 2 là ổn định đường huyết để giảm kết cục bất lợi cho thai kỳ. Giải pháp chính yếu là chế độ ăn hợp lý, hạn chế tăng cân trong thai kỳ, kiểm soát đường huyết và huyết áp. Cần tạo thuận lợi để thai phụ nhận được tư vấn thích hợp [6]. Bài viết đề cập đến những giải pháp liên quan đến kiểm soát đường huyết cho người ĐTĐ típ 2 mang thai.

### 1. Quản lý trước khi mang thai

Nên tư vấn cho người bệnh ĐTĐ típ 2 ngay từ khi có dự tính có thai ít nhất mỗi tháng trong 3 tháng đầu và sau đó mỗi 3 tháng. Nội dung tư vấn chú trọng dinh dưỡng, giáo dục và sàng lọc các bệnh đi kèm lẫn biến chứng. Thực tế tại Hoa Kỳ chỉ có 32% người bệnh típ 2 tuân thủ các chương trình tư vấn tiền thai sản.

Trước khi dự tính có thai cũng phải giữ đường huyết chặt chẽ để giảm thiểu nguy cơ dị tật bào thai. Xác suất dị tật bẩm sinh có liên quan tuyến tính với mức HbA1c cao trong giai đoạn sớm của thai kỳ [7]. Nếu quản lý tiền thai tốt, A1c ở 3 tháng đầu giảm được 1,2%, giảm tỉ lệ sinh sớm 15%, giảm được 48% bé sinh ra nhỏ hơn tuổi thai và giảm nguy cơ trẻ sơ sinh nhập ICU đến 25% [8]. HbA1c < 6.5% trước khi mang thai là mục tiêu khuyến cáo của Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA), vì vậy BN ĐTĐ típ 2 chưa nên có thai nếu HbA1c chưa đạt < 7%.

### 2. Kiểm soát đường huyết trong thai kỳ

Mục tiêu đường huyết khi mang thai phải chặt chẽ hơn lúc không có thai. Giữ đường huyết ổn suốt thai kỳ giúp thai nhi không phát triển to. Theo ADA 2024, đường huyết đói < 95 mg/dL và hoặc đường huyết 1h sau ăn < 140 mg/dL, hoặc đường huyết 2g sau ăn < 120 mg/

dL (mức khuyến cáo B) [9]. Đây là mức đường huyết trong thai kỳ được ADA, ACOG (Trường Môn sản phụ khoa Hoa Kỳ) và AACE (Hội Nội Tiết Lâm sàng Hoa Kỳ) đồng thuận, nhưng một số nhà thực hành lâm sàng (như The California Diabetes and Pregnancy Program) còn chọn mức mục tiêu chặt chẽ hơn.

### Chỉ dẫn theo dõi đường huyết

So với trước lúc mang thai, khi mang thai hồng cầu có chu kỳ đời sống ngắn hơn. Vì hồng cầu già tích giữ nhiều hemoglobin được glycosylate hóa nên nhiều hồng cầu non HbA1c sẽ giảm sinh lý, dẫn đến A1c thấp hơn dự đoán. Vì vậy ADA không khuyến cáo dùng HbA1c để theo dõi đường huyết cho thai phụ. Nếu theo dõi thì mục tiêu HbA1c được thiết lập cho thai phụ có ĐTĐ phải thấp hơn, nghĩa là HbA1c < 6% và không bị hạ đường huyết (khuyến cáo B). Mục tiêu này có thể thư thả hơn, tức < 7% cho người có nguy cơ hạ đường (khuyến cáo B) ([9]).

Vì A1c không tin cậy hoàn toàn nên có vài phương pháp khác được dùng để đánh giá mức độ kiểm soát đường huyết. Fructosamin, là protein huyết thanh được glycate hóa, ước tính mức glucose máu trung bình trong 2 tuần qua. Trong thực hành lâm sàng chỉ dùng fructosamin thay cho HbA1c khi có bất thường về hồng cầu hoặc trên những cá thể đang có mức glucose máu dao động nhanh và rộng. John và cộng sự tìm thấy sự tương quan vừa giữa fructosamin và HbA1c ( $r = 0,479$ ,  $p < 0,033$ ) ở người bệnh ĐTĐ [10]. Nhưng mối tương quan giữa fructosamin và kết cục lâm sàng thai kỳ chưa được đánh giá đầy đủ [11].

Ở thai phụ ĐTĐ, theo dõi đường huyết đói và sau ăn là chính dựa theo mục tiêu điều trị được khuyến cáo. ADA còn đề nghị theo dõi glucose liên tục (CGM), giá trị đo được là glucose ở dịch mô kẽ dưới da mỗi 1- 5 phút trong 6-14 ngày trước đó. Theo dõi đường huyết liên tục cho phép phát hiện những dao động của đường huyết mà tự theo dõi glucose mao mạch tại nhà không thể phát hiện, từ đó thuận lợi để đạt A1c mục tiêu cho thai phụ. Nồng độ glucose máu trung bình trong 6 ngày qua có liên quan chặt chẽ với HbA1c [12] Nhưng theo ADA 2024, CGM có thể dùng thêm nhưng không dùng thay thế cho đường huyết đói và sau ăn được (khuyến cáo E). Hiện chưa đủ dữ liệu ủng hộ sử dụng CGM cho tất cả thai phụ ĐTĐ típ 2 [9].

### ***Insulin***

Những BN ĐTD khi mang thai hầu hết cần kết hợp liệu pháp dinh dưỡng với insulin mới đạt được mục tiêu đường huyết. Khi chích insulin điều quan trọng là thai phụ phải ăn lượng carbohydrate tương ứng với liều insulin để tránh tăng hoặc hạ đường huyết.

Vì không qua được nhau thai nên insulin rất được ưa chuộng trong thai kỳ, là thuốc hàng thứ nhất được chỉ định để kiểm soát đường huyết ở thai phụ ĐTD hai típ và ĐTD thai kỳ. Bà mẹ luôn được khuyến chuyển sang insulin nếu đang uống các thuốc viên khác. Khoảng tuần thai thứ 16 tình trạng đề kháng insulin bắt đầu tăng liên tục theo tuổi thai nên liều insulin thường phải tăng theo, tăng tuyến tính 5% mỗi tuần, cho đến tuần 36 [9]. Một nghiên cứu trên người ĐTD típ 1 nhận thấy đường huyết sau ăn tăng khá cao nên liều insulin lúc ăn (insulin bolus) luôn cao hơn liều insulin nền (insulin basal) và càng cao hơn thêm khi thai càng lớn [13], [14]. Đặc điểm này xảy ra tương tự ở các thai phụ ĐTD típ 2 vì mang thai càng làm tăng đề kháng insulin vốn sẵn là cơ chế bệnh sinh của ĐTD típ 2 (bên cạnh giảm tiết insulin) nên đường sau ăn cũng cao, nên liều insulin lúc ăn luôn chiếm tỉ lệ cao hơn insulin nền trong tổng liều insulin.

Với lịch sử lâu dài, insulin đã minh chứng an toàn cho thai kỳ. Insulin human (insulin regular và NPH) an toàn cho thai phụ mức phân loại B (category B). Insulin analog vào thị trường hơn 2 thập kỷ, kinh nghiệm sử dụng thấy khá an toàn cho thai phụ lại ít gây hạ đường huyết. Insulin analog tác dụng nhanh được chuộng hơn vì đặc tính linh hoạt, trong khi insulin tác dụng dài ưu điểm là ít hạ đường huyết về đêm hơn các insulin human. Insulin aspart qua nhau thai rất ít và không gây quái thai [6], [15], [16]. Một phân tích gộp từ năm 2015 cho thấy ngoài aspart thì lispro, detemir hay glargin đều an toàn, không làm tăng biến cố cho mẹ và thai nhi. Riêng glargin dù thiếu những nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trên thai phụ nhưng quan sát trên thực tế insulin này vẫn an toàn [17], [18]. Insulin lispro có xu hướng làm thai to hơn [19]. Insulin glulisin thiếu những nghiên cứu lớn trên thai phụ và giai đoạn cho con bú. Insulin dạng bột tương đương với insulin lispro ở liều 1 đối 1 nên cũng dùng được cho thai phụ.

Ở Châu Âu, fiasp - một insulin aspart tác dụng cực nhanh- được chấp thuận dùng cho thai phụ. Sắp tới chúng ta sẽ sớm có kết quả của nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng so sánh Fiasp với novorapid trong điều trị bà mẹ bị ĐTD típ 2 (CopenFast Trial). Nghiên cứu Expect Trial một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng lớn đa trung tâm so sánh degludec với detemir trên bà bầu ĐTD típ 1 có dùng insulin aspart cho thấy degludec không tệ hơn detemir trên các kết cục kiểm soát đường và thai kỳ [20]. Degludec vì vậy được chấp thuận sử dụng ở Mỹ, Canada và Châu Âu. Kết quả này cho phép degludec có thể dùng để kiểm soát đường huyết hiệu quả cho thai phụ ĐTD típ 2.

Các thầy thuốc cần lưu ý, ở giai đoạn mới mang thai, insulin analog tác dụng nhanh chích ít nhất 15 phút trước ăn, giai đoạn 3 tháng cuối nên chích 30-45 phút trước ăn vì đề kháng insulin tăng hơn và insulin chậm hấp thu hơn [21]. Sau sanh, tính nhạy cảm với insulin gia tăng nhanh chóng ngay sau khi xổ nhau. Vì vậy liều insulin ngay lập tức giảm 34% hơn so với trước khi sanh [9]. Sau 1-2 tuần, mức độ nhạy cảm với insulin sẽ trở lại như trước sanh [9]. Những thai phụ dùng insulin cần được điều chỉnh giảm liều ngay sau sanh và lưu ý bà mẹ phòng ngừa hạ đường huyết khi cho con bú, nên ăn uống với thời biểu thích hợp.

### ***Các thuốc hạ đường huyết khác insulin***

Thường các thuốc viên dù rất hấp dẫn cho điều trị ĐTD ở thai phụ nhưng nhóm các thuốc TZD, DPP4-I, SGLT2-I và cả chế phẩm chích GLP1-RA đều được khuyến ngưng trước khi muốn có thai và chuyển sang insulin [9], [22]. Lý do là vẫn cần thêm nhiều bằng chứng về tính an toàn của các thuốc này đối với thai kỳ. Cho đến thời điểm hiện tại, glyburide (là thuốc sulfonyleurea (SU) duy nhất dùng được cho thai phụ) và metformin tương đối an toàn cho thai kỳ vì không gây quái thai nhưng không có dữ liệu an toàn lâu dài. Glibenclamide (glyburide) được đề cập trong những Hướng Dẫn điều trị ĐTD thai kỳ tại Hoa Kỳ, tỏ ra an toàn trong 3 tháng đầu thai kỳ [9]. Trong một nghiên cứu phân tích gộp, thai phụ ĐTD típ 2 dùng SU làm tăng nguy cơ sanh con to và hạ đường huyết sơ sinh so với người dùng insulin [23]. Qua kinh nghiệm thực tế, người ĐTD típ 2 khi mang thai

thường phải chích thêm insulin hoặc tăng thêm liều (nếu đang sử dụng insulin). Báo cáo cho thấy metformin hay/và glyburide chỉ có thể kiểm soát được đường huyết ở 25-28% thai phụ có ĐTĐ típ 2 [24]; việc kiểm soát đường huyết thách thức hơn nhiều nên đa số phải cần insulin.

Metformin qua được nhau thai, là thuốc dạng uống được dùng nhiều nhất dù chưa được FDA phê duyệt. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists, Hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ) vẫn ưa thích insulin hơn, nhưng nhiều tác giả cho rằng metformin an toàn tương tự insulin đối với kết cục cho mẹ và thai nhi, thậm chí ưu việt hơn glyburide [25]. Hội Y Khoa Bà mẹ và Thai Nhi (The Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM) cũng ủng hộ quan điểm này và có thể xem metformin như thuốc hàng đầu hạ đường huyết cho bệnh nhân thai phụ. Nghiên cứu MiTy ngẫu nhiên có đối chứng và đa trung tâm, cho thấy thêm metformin vào insulin đạt nhiều lợi ích hơn như ít bị cơn hạ đường huyết, liều insulin nhỏ hơn, ít mổ bắt con hơn, tỉ lệ thai to ký và những biến cố sơ sinh thấp hơn [26]. Những nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng và các phân tích hệ thống ghi nhận so với chỉ dùng insulin, các bà mẹ ở nhóm dùng metformin ít tăng ký hơn trẻ sinh ra ít hạ đường huyết và cân nặng lúc sinh thấp hơn [27], [28]. Hiệp Hội theo dõi phản ứng thuốc Châu Âu (European Medicine Agency) đã chấp thuận cho dùng metformin khi có thai dù vẫn quan ngại những bất lợi về chuyển hóa lâu dài như trẻ sẽ có BMI cao khi bước vào tuổi thiếu niên [29] và chưa rõ những thay đổi trên trình diện gen (epigenetic) do metformin ở trên người (chỉ mới ghi nhận trên chuột thực nghiệm).

Những trẻ tiếp xúc với metformin có thể nhỏ ký hơn vì metformin qua được nhau hoặc vì những lý do khác như đường huyết mẹ tốt hơn nên mẹ ít tăng cân. Không khuyến cáo dùng metformin cho thai phụ có bệnh thận mạn hay tăng HA vì hai đối tượng này thường sanh con nhỏ ký [30], [31] (và vẫn tuân thủ chống chỉ định metformin trong điều trị ĐTĐ típ 2 trên người không mang thai). Nghiên cứu MiTy không ghi nhận sự khác biệt chỉ số nhân trắc ở trẻ có tiếp xúc và trẻ không tiếp xúc metformin sau sanh 24 tháng [32]. Trong năm nay chúng ta sẽ có kết quả theo dõi những trẻ có tiếp xúc

metformin có bị béo phì hay ĐTĐ típ 2 sau sanh 5-10 năm. Một nghiên cứu trên 14.042 trẻ đánh giá sự phát triển thần kinh trung ương của 7641 trẻ tiếp xúc metformin và nhóm còn lại 6401 trẻ không tiếp xúc, được theo dõi đến 14 tuổi. Không ghi nhận sự chậm phát triển thần kinh ở giai đoạn ấu thơ RR 1.09 (0.54 - 2.17) và khi trẻ được 3-5 tuổi RR 0.90 (0.56 - 1.45) [33]. Những chỉ số vận động, chỉ số nhận thức không khác nhau giữa hai nhóm trẻ. Những nghiên cứu trong phân tích gộp này có chất lượng cao và thiên lệch (bias) thấp. Như vậy tiếp xúc trong bào thai với metformin không ảnh hưởng đến phát triển thần kinh của trẻ, ủng hộ thêm cho chỉ định thuốc này trong thai kỳ.

Khi đánh giá nguy cơ của thuốc trên thai kỳ, từ năm 2015 FDA không còn dùng hệ thống chữ để phân loại. Tất cả thuốc được phê duyệt sau 30/06/2015 chỉ cần báo cáo dữ liệu trên người và động vật, bác sĩ phải xem xét nguy cơ dựa vào tình trạng người bệnh [9]. Giới y khoa còn quan ngại rằng do hiện nay nhiều người bệnh ĐTĐ típ 2 đã sử dụng nhiều nhóm thuốc hạ đường huyết khác ngoài insulin trước mang thai và vẫn vô tình tiếp tục trong những tuần đầu mới có thai. Nghiên cứu mới công bố trên JAMA đã tìm câu trả lời cho vấn đề này, kết quả ghi nhận dị tật bẩm sinh quan trọng xảy ra ở tất cả các thuốc nhưng khá thấp. Có 3,7% bị dị tật bẩm sinh quan trọng ở tất cả thai phụ, riêng trên thai phụ ĐTĐ típ 2 tỉ lệ này là 5,3%. Xét riêng từng nhóm thuốc mẹ dùng trước mang thai 90 ngày cho đến trọn 3 tháng đầu của thai kỳ, dị tật thai ghi nhận ở mẹ có uống sulfonylurea là 9,7%, uống DPP4i là 6,1%, uống SGLT2i 7%, tiêm GLP1-RA là 8,3% và chích insulin là 7,8%. So với insulin, sau khi hiệu chỉnh các yếu tố liên quan nguy cơ tương đối bị dị tật bẩm sinh là RR 1,18 (0,94 - 1,48), 0,83 (0,64 - 1,06), 0,98 (0,65 - 1,46) và 0,95 (0,72 - 1,26) đối với các nhóm thuốc SUs, DPP4-i, SGLT2-i, GLP1-RA, tương ứng; nghĩa là thai phụ dùng các nhóm thuốc hạ đường hàng thứ hai ngoài insulin không tăng dị tật bẩm sinh quan trọng hơn so với insulin vốn an toàn cho thai phụ mắc ĐTĐ [34].

#### ***Hiểu thêm về giải pháp kiểm soát đường huyết không dùng thuốc***

Kiểm soát cân nặng trước và trong lúc mang thai rất cần thiết vì béo phì ở bà mẹ trước mang

thai làm khó ổn định đường huyết và tăng nguy cơ kết cục bất lợi cho thai như mổ lấy thai, nhập ICU, trẻ sơ sinh to ký, sanh sớm, hay tăng nguy cơ bệnh tim bẩm sinh và dị tật thần kinh trung ương [35]. Giảm 10% BMI trước có thai đi kèm với giảm 10% nguy cơ tiền sản giật, chỉ định sinh sớm, thai lưu hay thai to. Thai phụ béo phì chỉ nên tăng cân  $\leq 5$ kg trọn thai kỳ giảm được kết cục xấu so với người tăng  $> 5$ kg, giảm tử vong chu sinh và sanh non [36].

Khuyến cáo bà mẹ ăn một chế độ dinh dưỡng cân bằng đủ chất (chế độ ăn đại lượng -macronutrients). Lưu ý đến số lượng và loại carbohydrate, có vai trò đặc biệt quan trọng vì những carbohydrate đơn làm tăng đường huyết sau ăn. Khuyến khích ăn carbohydrate phức. Tránh ăn quá ít carbohydrate như trong chế độ ăn sinh keton (ketogenic diet) vì điều này có thể dẫn đến giảm chỉ số IQ của trẻ về sau [6], [9]. Carbohydrate ăn vào chỉ chiếm 35 - 45% tổng calories và tổng kalori duy trì 1600 - 1800 kcal mỗi ngày. Khuyến cáo thai phụ ăn 150 g carbohydrate chính yếu (cơm, bánh mì, mì, sữa, trái cây) và 25g carbohydrate khác (rau cải, hạt), tuy nhiên khuyến cáo này không có nhiều chứng cứ. Phụ nữ béo phì kèm ĐTĐ cần giảm lượng calories ăn vào khoảng 1/3 lượng ăn trước khi có thai, tức chỉ 35% - 45% tổng kalori [9]. Về chất béo chỉ ăn thức có hàm lượng dầu mỡ thấp (đậu, hạt, cá), tăng chất xơ nhằm giảm triglyceride để thai nhi không quá cân và giảm nguy cơ tiền sản giật. Chưa có nghiên cứu nào khảo sát về điều trị lipid cho thai phụ có ĐTĐ típ 2.

Lợi ích của tập luyện thể lực trên thai phụ chưa rõ ràng do còn thiếu chứng cứ qua các RCT. Những nghiên cứu trên ĐTĐ thai kỳ cho thấy hoạt động thể lực cường độ thấp-trung bình cải thiện đường huyết và an toàn cho thai [9]. Khuyến cáo thai phụ ĐTĐ nên vận động cường độ thấp-trung bình, 20 - 50 phút mỗi ngày trong hầu hết các ngày trong tuần, tương tự khuyến cáo cho người không mang thai.

## II. KẾT LUẬN

Thai phụ ĐTĐ típ 2 luôn tăng nguy cơ bất lợi cho thai kỳ liên quan trực tiếp đến mức tăng đường huyết và béo phì. Tuy metformin và glyburide tỏ ra an toàn cho thai nhưng không thể kiểm soát được đường huyết trên tất cả bệnh

nhân và tính an toàn lâu dài chưa có bằng chứng vì vậy insulin vẫn có vai trò ưu thế trong kiểm soát đường huyết ở thai phụ có đái tháo đường. Tiếp xúc với các thuốc viên hạ đường huyết khác như sulfonylurea, metformin, ức chế DPP4, ức chế SGLT2 hoặc thuốc tiêm GLP-1 RA dù không tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh hơn so với nhóm mẹ chích insulin vẫn cần khẳng định thêm nữa tính an toàn trong tương lai. Tương tự, dù những insulin analog mới rất linh động trong sử dụng và kiểm soát đường huyết sau ăn tốt ít gây hạ đường huyết về đêm, nhưng cần có thêm nhiều nghiên cứu đánh giá tác động của chúng về tính an toàn lâu dài cho thai nhi.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018, 138:271-281
2. Practice Bulletin NoACOG.201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* (2018) 132(6):e228-e248
3. Norgaard SK, Vestgaard MJ, Jorgensen IL. Diastolic blood pressure is a potential modifiable risk factor for preeclampsia in women with pre-diabetes. *Diabetes Res Clin Pr* (2018), 138:229-237
4. Arendt LH, Pedersen LH, Pedersen L. Glycemic control in pregnancies complicated by pre-existing diabetes mellitus and congenital malformations: A Danish population-based study. *Clinical Epidemiology* (2021), 13:615-626
5. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* (2000); 49:2208-2211
6. Ringholm L, Damm P, Mathiesen JM. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management. *Nat Rev Endocrinol* (2019), 15(7):406-416
7. Egam, Murphy HR, Dunne FP The management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. *Qjm* (2015), 108(12):923-927
8. Wahabi HA, Fayed A, Esmaeil S. Systemic review and meta-analysis of the

- effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improvement maternal and perinatal outcome. *Plos One* (2020), 15(8):e0237571
9. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes. *Diabetes Care* (2024) Vol 47 Suppl 1:S282-S294
  10. John J, Sakarde A, Chfle J. An assessment of the utility of serum fructosamin in diagnosis and monitoring diabetes mellitus. *Cureus* (2023), 15(1) e33549.doi:10.7759/cureus.33549
  11. Nathan DM, Kuenen J, Borg R. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* (2008), 31:1473-1478
  12. Nielsen JK, Gravholt CH, Djurhuus CB. Continuous subcutaneous glucose monitoring shows a close correlation between mean glucose and time spent in hyperglycemia and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* (2007), 1:857-863
  13. Mathiesen JM, Secher AL, Ringholm L. Changes in basal rates and bolus calculator settings in insulin pumps during pregnancy in women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2014), 27:724-728
  14. Best Practice Guide: using diabetes technology in pregnancy, 2020 Truy cập [http://abcd.care/sites/abcd.care/files/site\\_uploads/Resources/DTN/BP-Pregnancy-DTN-V2.0.pdf](http://abcd.care/sites/abcd.care/files/site_uploads/Resources/DTN/BP-Pregnancy-DTN-V2.0.pdf)
  15. Feghali MN, Umans JG, Catalano PM. Drugs to control diabetes during pregnancy. *Clin Perinatol* (2019), 46(2):257-272
  16. Colatrella A, Visalli N, Abbruzzese S. Comparison of insulin lispro protamin suspension with NPH insulin in pregnant women with type 2 and gestational diabetes mellitus: Maternal and perinatal outcomes. *Int J Endocrinol* (2013) doi:10.1155/2013/151975
  17. Mathieu C, Gillard B, Benhalima K. Insulin analogue in type 1 diabetes mellitus: Getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol* (2017), 13(7):385-399
  18. Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. *Diabetic Med* (2008), 25(8):993-996
  19. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* (2015), 292(4):749-756
  20. Mathiesen ER, Alibegovic AC, Corcoy R. Insulin degludec versus insulin detemir, both in combination with insulin aspart, in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes (EXPECT): an open-label, multinational, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2023), 11(2):86-95
  21. Murphy HR, Elleri D, Allen JM. Pathophysiology of postprandial hyperglycemia in women with type 1 diabetes during pregnancy). *Diabetology* (2012), 55(2):282-293
  22. Mrudl VL, Price SAL, Hughes R. ADIPS 2020 guideline for pre-existing diabetes and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* (2020), 60(6):e18-e52
  23. Oliveira MMD, Andrade KFDO, Lima GHS. Metformin versus glyburide in treatment and control of gestational diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Einstein* (2022), 20. doi:10.31744/einstein\_journal/2022RW6155
  24. Malek R, Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of glyburide for treatment of gestational diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* (2016), 12:691-699
  25. Bishop KC Harris BS, Boyd BK. Pharmacology treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* (2019), 74(5):289-293
  26. Feig DS, Donovan LE, Zinibman B. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicenter, international, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2020), 8(10):834-844
  27. He K, Guo Q, Ge J. The efficacy and safety of metformin alone or as an add-on therapy to insulin in pregnancy with GDM or T2DM: A systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* (2022), 47(2):168-177
  28. Nachum X, Zafran N, Salim R. Glyburide versus metformin and their combination

- for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetes Care* (2017), 40:332-337
29. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Plos Med* (2019), 16(8):e02848
30. Barbour LA, Feig DS. Metformin for gestational diabetes mellitus: progeny, perspective, and a personalized approach. *Diabetes Care* (2019), 42:396-399
31. Barbour LA, Scifres C, Valent AM. A cautionary response to SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* (2018), 219:367.e1-367.e7
32. Feig DS, Sanchez JJ, Murphy KF. MiTy Kid Colaboration Group. Outcomes in children of women with type 2 diabetes exposed to metformin versus placebo during pregnancy: a 24-month follow-up of the MiTy randomized-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2023), 11(3):191-202
33. Gordon HG, Atkinson JA, Tong S. Metformin in pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* (2024), 7:S0002-9378(24)00430-7 doi:10.1016/j.jajog.2024.02.316
34. Cesta CE, Rotem R, Bateman BT. Safety of GLP-1 receptor agonist and other second-line antidiabetics in early pregnancy. *JAMA Intern Med* (2024), 184(2):144-152
35. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology* (2005), 16(1):87-92
36. Asbjornsdottir B, Rasmussen SS, Kelstrup L. Impact of restricted maternal weight gain on fetal growth and perinatal morbidity in obese women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2013), 36(5):1102-1106