

ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG



DSNT. Đặng Nguyễn Đoàn Trang




ĐỊNH NGHĨA

- Bệnh mãn tính
- Có yếu tố di truyền
- Do sự thiếu hụt insulin tương đối hay tuyệt đối

Đặc trưng :

Tăng đường huyết, các rối loạn về chuyển hóa đường, đạm, mỡ, khoáng chất

- 
- Dễ nhiễm trùng
 - Các biến chứng cấp và mãn tính

Số lượng

Thế giới

Tây TBD

1995

135 triệu

2007

246 triệu

~ 67 triệu

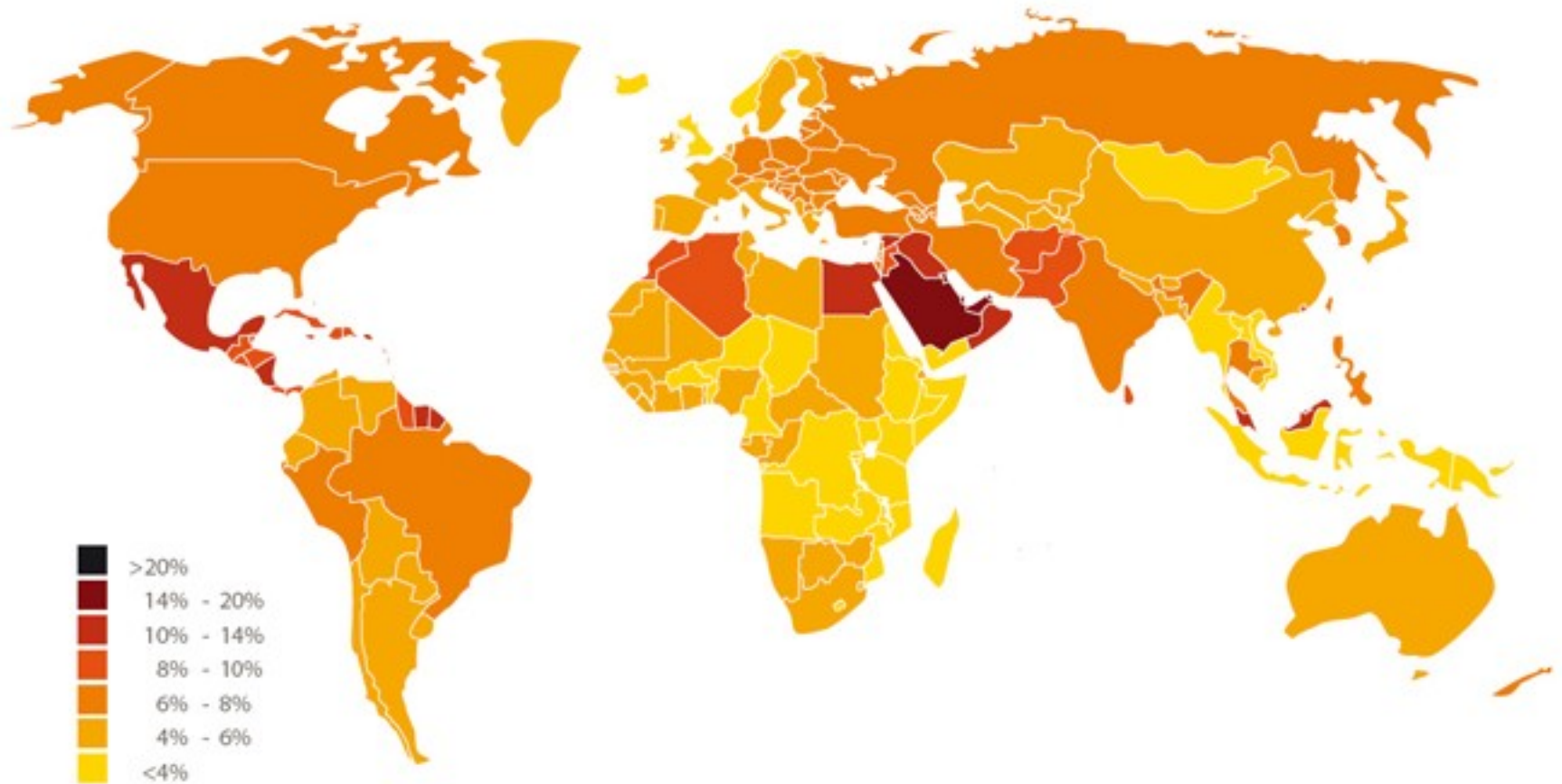
2025:

333 triệu

~ 76 triệu.

(Theo International Diabetes Federation (IDF))

Prevalence estimates of diabetes, 2007





CHẨN ĐOÁN

- Biểu hiện lâm sàng
- Cận lâm sàng

Xét nghiệm chẩn đoán (đường huyết)

Xét nghiệm đánh giá và theo dõi (HbA₁C, lipid huyết, đạm niệu,...)



Chẩn đoán dựa vào kết quả đo đường huyết

▪ Đường huyết bất kỳ

≥ 200mg/dl + các triệu chứng tăng đường huyết

▪ Đường huyết lúc đói

- < 100 mg/dl : bình thường

- ≥ 100mg/dl và < 126mg/dl (nhưng OGTT bình thường) : Rối loạn đường huyết đói

- ≥ 126mg/dl (7,0 mmol/l) : Đái tháo đường

▪ Nghiệm pháp dung nạp glucose (OGTT)

- < 140 mg/dl : dung nạp bình thường

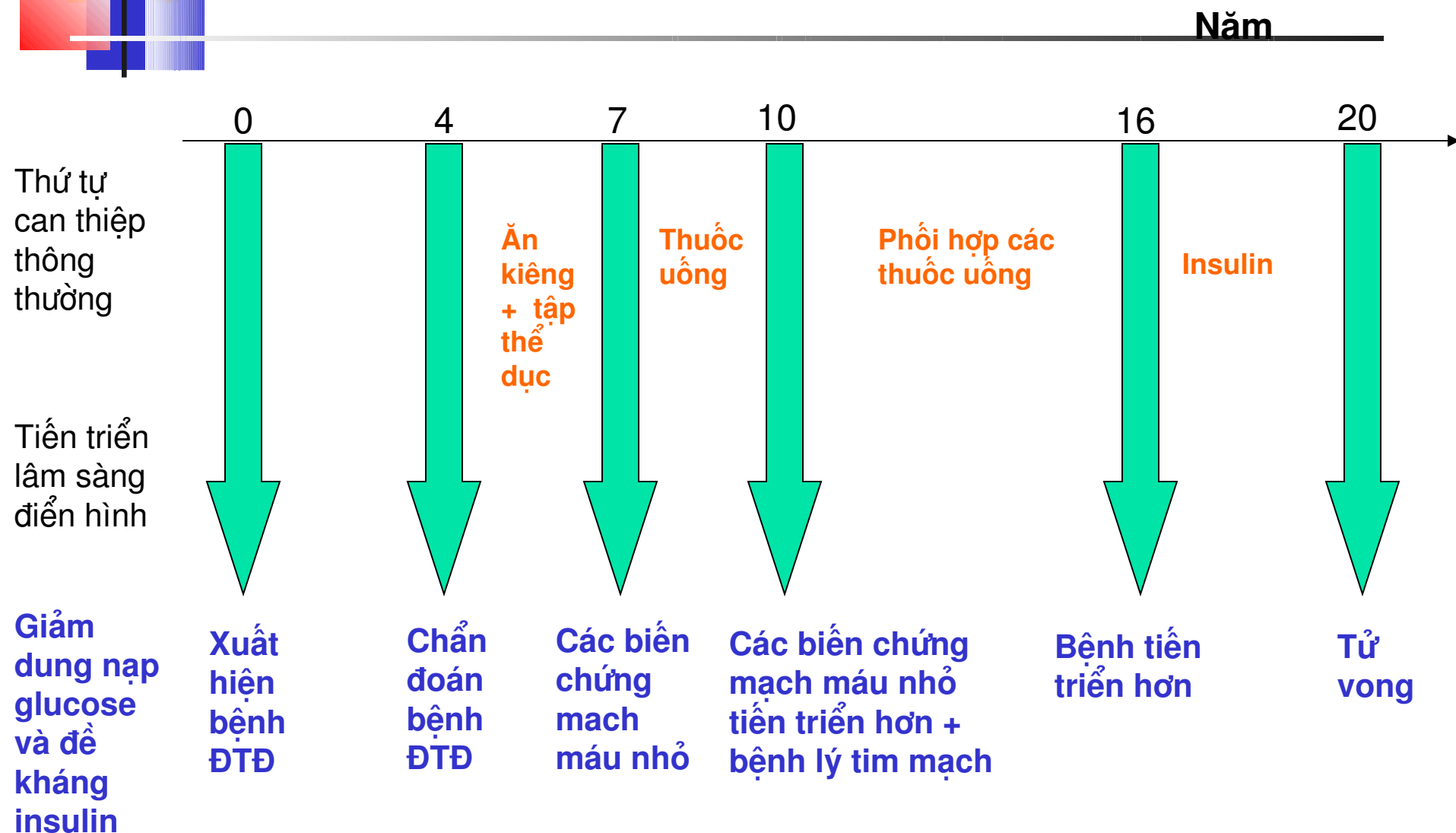
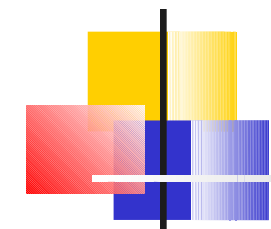
- ≥ 140mg/dl và < 200 mg/dl : Rối loạn dung nạp glucose

- ≥ 200 mg/dl : Đái tháo đường

Phân biệt ĐTĐ type 1 và type 2

	Type 1	Type 2
Tuổi khởi bệnh điển hình	<30	> 40
Kiểu xuất hiện bệnh	Ổt ngột	Tổ tổ
Liên hệ gen	Nhiễm sắc thể số 6	Thường không xác định
Tỷ lệ cường đái bệnh trên 2 anh chị em sinh đôi cùng trứng	# 50 %	# 90-100 %
Yếu tố làm xuất hiện bệnh	Bất thường miễn dịch	Mập phì, cao tuổi
Ca năng	Bình thường hoặc giảm (20%)	Mập (80%)
Insulin huyết tương	Khoảng 0, ít	Bình thường, cao, thấp
Nhiều rò bằng insulin	Ca, baét buac	Cò khi cao
Nhiễm toan ceton	Đã b	Ít cò khi năng
Tác dụng của thuốc viên rò niệu tháo nước	Khoảng 1/2 òng	Cò 1/2 òng
Tỷ lệ đái bệnh (M)	10 % bệnh nhân NT	90 % bệnh nhân NT

Diễn tiến lâm sàng điển hình của ĐTĐ type 2



Hemoglobin gắn kết Carbohydrate (Carbohydrate-linked haemoglobins)



HbA_{1a1} = fructose 1,6 diphosphate

HbA_{1a2} = glucose 6 phosphate

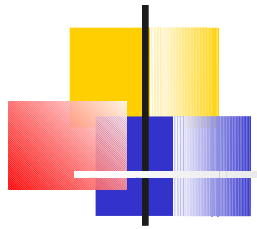
HbA_{1b} = unknown carbohydrate

HbA_{1c} = glucose to NH₂ terminus
valine of beta-chain
haemoglobin

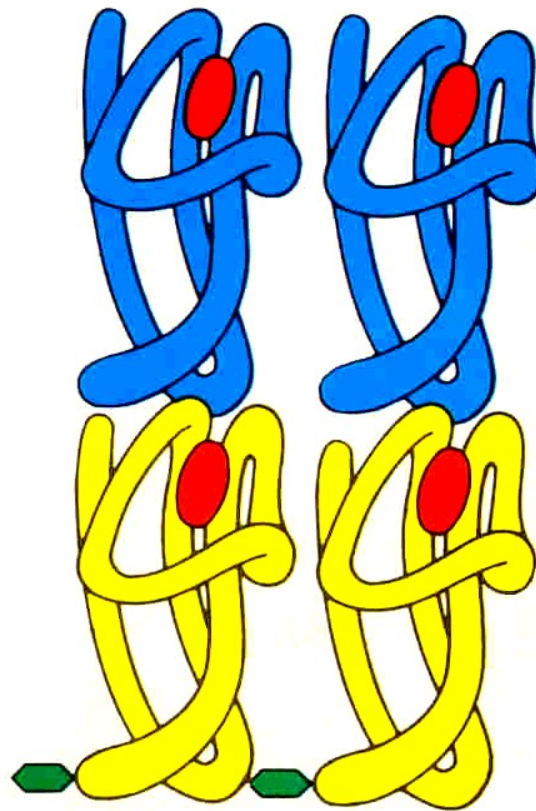
20-40%

60-80%

Hemoglobin



HbA1c



α -chains

β -chains

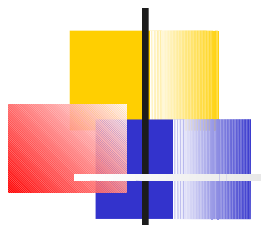
Glucose

Khái niệm

Glycated hemoglobin phản ánh ĐH trung bình trong vòng 8 -12 tuần trước đó.

1979 Koenig et al, N Engl J Med

-Correlation of glucose regulation and HbA_{1c} in diabetes mellitus



- Glycated hemoglobin phản ảnh ĐH trung bình trong vòng 2-3 tháng trước đó, tuy nhiên nghiêng về phía các giá trị ĐH gần nhất.

50% giá trị HbA1c: 30 ngày trước

25% 60

25% 90

- Do sự phá hủy và thay thế tự nhiên HC của cơ thể (không mất đủ 120 ngày để thay thế hoàn toàn 1 loạt HC)



Glucose + HbA₁ C:

(1) **Chậm**

(2) **Không hồi phục**

(3) **Không qua trung gian enzym**

(4) **Liên tục trong suốt đời sống HC**

(5) **Tương ứng với Glucose máu**

→ **Ứng dụng trong lâm sàng**
‘Sugar memory’

→ **Kết quả HbA₁ tùy thuộc:**

- **Tuổi của HC**

- **Lượng Glucose trong máu (trước, sau ăn)**

Tương quan HbA1c và glucose

HbA1c(%)	Approximate Mean Plasma Glucose		Interpretation
	mg/dL	mmol/L	
4	65	3.5	Non diabetic range
5	100	5.5	
6	135	7.5	ADA Target
7	170	9.5	
8	205	11.5	Actions suggested
9	240	13.5	

Mean plasma glucose (MPG) = $35.6 \times (\text{HbA1c}\%) - 77.3$
(mg/dL)

Mean blood glucose (MBG) = $31.7 \times (\text{HbA1c}\%) - 66.1$
(mg/dL)

HbA1c liên quan đến Đường huyết sau ăn



HbA1c < 7,3%: # 70% ĐH sau ăn

7,3% < HbA1c < 8,5%: # 50% ĐH sau ăn

8,5% ≤ HbA1c ≤ 10,2%: # 60% ĐH đói

HbA1c > 10,2%: # 70% ĐH đói

Khi HbA_{1c} < 8.5%, mức ĐH góp phần chủ yếu là ĐH sau ăn

Khi HbA_{1c} > 8.5% mức ĐH ảnh hưởng chính là ĐH đói

Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả HbA_{1c}



✓ Liên quan đến Hemoglobin:

Thay đổi di truyền (Vd. HbS, HbC), Hb bị biến đổi (Vd. Hb bị carbamyl hóa ở BN suy thận, Hb bị acetyl hóa ở BN uống nhiều aspirin): có thể ảnh hưởng đến độ chính xác HbA_{1c}

✓ Đời sống HC ngắn:

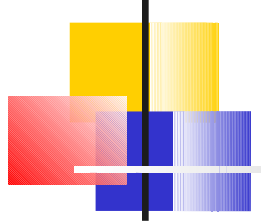
Bất cứ tình huống nào làm đời sống HC ngắn lại hay làm giảm tuổi thọ trung bình của HC (Vd: mất máu cấp, thiếu máu tán huyết) sẽ làm kết quả HbA_{1c} thấp giả

✓ Các yếu tố khác:

Vitamins C, E được ghi nhận làm hạ thấp giả kết quả HbA_{1c}, có lẽ do ức chế sự glycat hóa Hb

Hướng dẫn thực hành lâm sàng về ĐTĐ

Mục tiêu kiểm soát ĐH



HbA_{1c}	Range
➤ Ideal <i>(non-diabetic levels)</i>	4.5 –6.4
➤ Optimal <i>(target goal for majority of patients)</i>	6.5 –7.0
➤ Suboptimal <i>(adequate for some patients)</i>	7.1- 8.0
➤ Unacceptable <i>(action needed in all patients)</i>	> 8.0



Các biến chứng của ĐTĐ

Biến chứng cấp :

- Hôn mê nhiễm ceton acid
- Hôn mê tăng áp lực thẩm thấu
- Hôn mê hạ đường huyết

Biến chứng mãn :

+ *Biến chứng mạch máu lớn:*

- Bệnh mạch vành
- Tai biến mạch máu não
- Bệnh mạch máu ngoại biên

+ *Biến chứng mạch máu nhỏ:*

- Bệnh võng mạc
- Bệnh thận
- Bệnh thần kinh



Các biến chứng của ĐTĐ



Bàn chân Charcot



Loét chân do ĐTĐ

NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ ĐTD

☞ Chế độ ăn – dinh dưỡng



☞ Tập luyện thể lực – vận động



☞ Thuốc





MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ ĐTD

- Ngăn ngừa triệu chứng tăng đường huyết
- Giữ cân nặng lý tưởng
- Ngừa và làm chậm biến chứng (bình ổn đường huyết)



MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ ĐTĐ

- Mục tiêu cụ thể

	<i>Lyù töông</i>	<i>Cháp nhaän</i>
Ñöông huyeát luïc ñoài	80-120 mg/dl	<140 mg/dl
Ñöông huyeát sau aên	80-160 mg/dl	<180 mg/dl
HbA ₁ C (BT : 3,5-5,5 %)	<7 %	7-8 %



MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ ĐTD

- Mục tiêu sau cùng

- Trẻ em phát triển bình thường
- Không biến chứng
- Sống bình thường



MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ ĐTĐ

- Mục tiêu thay đổi theo tình huống

Đường huyết trước ăn từ 80-120 mg/dl và HbA₁C < 7 % :

Tuổi trẻ

Biết nhận ra các triệu chứng hạ đường huyết

Không có các bệnh lý, nguy cơ kèm theo

Đường huyết trước ăn từ 100-120 mg/dl và HbA₁C < 8 % :

Tuổi già

Không nhận ra các triệu chứng hạ đường huyết

Có nhiều bệnh lý, nguy cơ kèm theo

MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ ĐTD

Nguồn	HbA1c	ÑH khi ñoù	ÑH 2g sau aên
Asian-Pacific type2 Diabetes Policy Group-2005	$\leq 6,5\%$	4,4-6,1mmol/l 80-110mg/dl	4,4-8,0mmol/L 80-145mg/dl
Global Guideline for Type 2 Diabetes (IDF) 2007	$< 6,5\%$	$< 6,0\text{mmol/L}$ $< 110 \text{ mg/dl}$	$< 8,0 \text{ mmol/L}$ $< 145 \text{ mg/dl}$
Diabetes Care Clinical Practice Recommendation- ADA 2007	$< 7\%$	5,0-7,2mmol/L 90-130 mg/dl	$< 10,0\text{mmol/L}$ $< 180\text{mg/dl}$



ĐIỀU TRỊ ĐTD

▪ Chế độ ăn

- Xác định số cân nặng lý tưởng (công thức Lorenz)

$$\text{Cân nặng lý tưởng (kg)} = T - 100 - (T - 150) / K$$

[với T chiều cao (cm); K=2,5 cho nữ và 4 cho nam]

- Tính số Calo cần thiết trong ngày

	Số Calo/kg cân nặng lý tưởng		
	Gày	Trung bình	Maßp
Lao nõäng nheĩ	35	30	25
Lao nõäng võøa	40	35	30
Lao nõäng naëng	45	40	35



ĐIỀU TRỊ ĐTĐ

▪ Chế độ ăn

- Phân phối bữa ăn và chọn loại thức ăn

1.200 – 1.600 Calo : chia 3 bữa

2.000 – 2.500 Calo : chia 4 bữa

≥ 3.000 Calo : chia 5-6 bữa

30-35% E được cung cấp dưới dạng lipide (dầu mỡ)

45-60% E được cung cấp dưới dạng glucide (đường phức và chất xơ)

15-20% E được cung cấp dưới dạng protide (thịt cá, đạm thực vật)

ĐIỀU TRỊ ĐTD



▪ Luyện tập thể lực

- Lựa chọn chương trình tập luyện phù hợp với thể lực, tuổi tác, bệnh lý đi kèm. Phải tập đều đặn.
- Cần điều chỉnh chế độ ăn uống và thuốc khi tập luyện

▪ Thuốc



TẦM SOÁT ĐTĐ



ADA khuyến cáo nên tầm soát ĐTĐ ở các bn ≥ 45 tuổi, BMI ≥ 25 kg/m²

Nên tiến hành kiểm tra mỗi 3 năm.



INSULIN





NGUỒN GỐC

- Insulin có nguồn gốc từ động vật được trích tinh từ tụy tạng bò hoặc heo. Hiện nay không còn dùng nhiều.
- Insulin bán tổng hợp: thay thành phần acid amin khác nhau ở bò hay heo bằng thành phần acid amin tương tự insulin người.
- Insulin sinh tổng hợp bằng công nghệ di truyền hoàn toàn giống insulin người (tái tổ hợp từ DNA của *E. Coli*).



NGUỒN GỐC

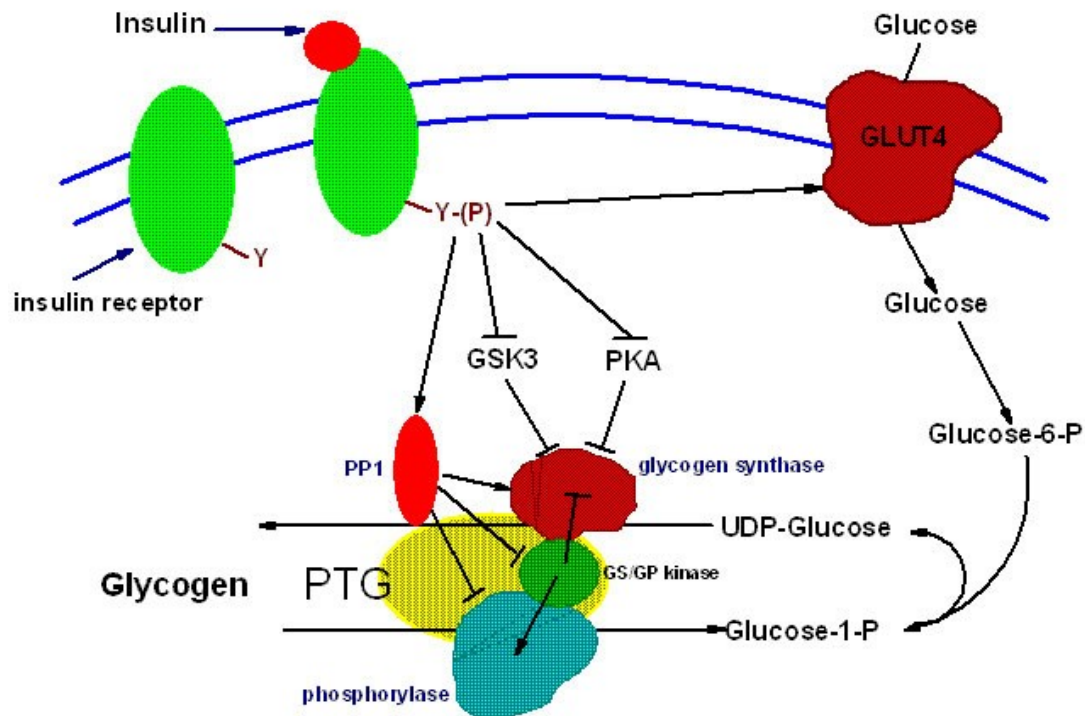
Insulin do tế bào β của đảo Langerhans tụy tiết ra dưới dạng proinsulin. Sau đó, proinsulin bị phân giải thành insulin và C-peptid.

Insulin là 1 polypeptid gồm 2 chuỗi :chuỗi A có 21 acid amin, chuỗi B có 30 acid amin, hai chuỗi này nối với nhau bằng cầu nối disulfur.

Insulin bị phân hủy chủ yếu bởi gan (50%), thận. Do đó, không thể dùng insulin bằng đường uống.

TÁC DỤNG SINH LÝ

Insulin-Mediated Regulation of Glycogen metabolism





TÁC DỤNG SINH LÝ

Gan :

Giảm phóng thích glucose

Giảm sinh thể ceton

Tăng tổng hợp triglycerides và

VLDL

Tăng bắt giữ kali.

Cơ :

Tăng bắt giữ và sử dụng glucose

Tăng tổng hợp protein

Giảm ly giải protein

Tăng bắt giữ kali



TÁC DỤNG SINH LÝ

Mô mỡ:

Tăng tổng hợp mỡ từ acid
béo

Giảm ly giải mỡ thành
acid béo

Tăng men lipoprotein
lipase

Tăng tổng hợp glycogen

Tăng ly giải glucose

Thận:

Tăng tái hấp thu Natri.

PHÂN LOẠI INSULIN

	Maøu saéc	Khôui ñaàu tauc ðuøng (giøø)	Ñænh (giøø)	Thøøi gian tauc ðuøng (giøø)
Tauc ðuøng nhanh - Insulin thøøng (regular, actrapide) - Insulin lispro - Insulin aspart	Trong Trong Trong	TM: 5 phuýt TDD: 30 phuýt < 15 phuýt 15-20 phuýt	1-3 0,5-1,5 1-3	6-8 4-6 3-5
Tauc ðuøng trung bình (NPH, Lent)	Ñuïc	2- 2 giøø 30	4- 12	24
Tauc ðuøng daøi (Ultralent, PZI)	Ñuïc	4 giøø	8- 24	28- 36
Hoãn hõip (pha 2 loaïi nhanh vaø trung bình, tyû leä coù theå 20/70, 30/70)	Ñuïc	30 phuýt- 1 giøø	7- 8	24ø

MỘT SỐ DẠNG INSULIN MỚI

+ *Insulin lispro* (Humalog) (1995):

Thuộc loại insulin người, cho tác dụng nhanh, tăng tốc độ hấp thu và chỉ cần tiêm vài phút trước ăn so với 30 phút nếu tiêm insulin thường.

+ *Insulin aspart* (2000)

Thuộc loại insulin cho tác dụng nhanh tương tự insulin lispro, khác insulin người do sự thay thế aspartic acid ở vị trí B28, cũng được sản xuất bằng kỹ thuật tái tổ hợp DNA.

+ *Insulin glargine* (Lantus) (1999):

Thuộc loại insulin người, có tác dụng chậm kéo dài 24 giờ, cho phép bệnh nhân chỉ cần tiêm 1 lần trong ngày, có đỉnh tác dụng nhẹ khoảng 12 đến 14 giờ sau tiêm.



MỘT SỐ DẠNG INSULIN MỚI

+ **Insulin dạng phun** (Inhaled insulin) (1999):

Được phun vào miệng như dạng khí dung và được hấp thu qua màng niêm mạc ở họng, phải sử dụng với liều cao. Còn đang được nghiên cứu.

+ **Insulin uống**: khả năng hạ đường huyết yếu nên phải dùng liều cao, bị tiêu hủy bởi men tiêu hóa nên phải có vỏ bọc.

+ **Insulin dạng tủa được**: ngấm vào máu được, nhưng liều phải mạnh gấp 10 lần bình thường do độ hấp thu ở trực tràng rất kém.



CHỈ ĐỊNH INSULIN

1) ĐTĐ type 1

2) ĐTĐ type 2:

- Sử dụng ngắn hạn: khi có các biến chứng cấp, nhiễm trùng, bệnh nặng; sử dụng những thuốc có khả năng làm tăng ĐH (như Corticoid); có thai, chuẩn bị mang thai.

- Sử dụng dài hạn: chống chỉ định thuốc hạ ĐH uống như suy thận mãn..., thiếu Insulin rõ, điều trị thất bại với thuốc viên hạ ĐH thứ phát, không dung nạp thuốc hạ ĐH uống, ĐH không kiểm soát được dù đã sử dụng liều tối đa và có phối hợp nhiều loại thuốc hạ ĐH uống.

- Đối với bệnh nhân thất bại với thuốc hạ ĐH uống, thường được sử dụng loại Insulin tác dụng kéo dài vào lúc trước ngủ nhằm ức chế sản xuất glucose từ gan vào ban đêm.

3) ĐTĐ thai kỳ



CHẾ PHẨM INSULIN VÀ CÁCH SỬ DỤNG

+ **Độ mạnh :**

- Thường dùng đơn vị quốc tế (UI), $1\text{UI} = 0,04082\text{ mg}$, $1\text{mg} = 28\text{ UI}$
- Hiện nay nồng độ insulin được biểu thị bằng số đơn vị quốc tế insulin cho mỗi ml chế phẩm (UI/ml) được ký hiệu U

Vd : U40 (40 UI insulin cho một ml)

+ **Độ tinh khiết :**

Qui ước : $\leq 30000\text{ ppm}$



CHẾ PHẨM INSULIN VÀ CÁCH SỬ DỤNG

+ **Bảo quản lọ insulin:**

- 2-8°C, trong tối

(25-30°C trong 4-6 tuần)

- Để thẳng đứng, không lắc mạnh lọ

+ **Cách sử dụng các loại insulin :**

- Loại tác dụng nhanh: tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da (TDD)

(Insulin Lispro : chỉ TDD).

- Loại tác dụng trung bình và dài : TDD



CHẾ PHẨM INSULIN VÀ CÁCH SỬ DỤNG

+ Dung dịch pha tiêm truyền tĩnh mạch insulin:

- Insulin được hoà tan ở pH toan (pH 3-5): tăng bền vững lý học (nhưng dễ khử amin) và không mất tác dụng sinh học (giảm 20% sau 500 ngày).
- Insulin hoà tan ở pH 7,4 ít bị mất tác dụng sinh học nhưng độ bền vững lý học lại kém
- Trong dung dịch pH kiềm insulin bị thoái hoá nên không thể pha chung
- Các dung dịch có thể pha insulin: NaCl 0,9%, Glucose 5%, Glucose 10%, Ringer lactate
- Các dd không thể pha chung với insulin : dd kiềm hoặc có acid amin, aminophyllin, barbituric, chlorothiazide, dobutamin, corticoid, nitrofurantoin, novobiocin, sulfamide...



CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TÁC DỤNG CỦA INSULIN

+ Yếu tố làm tăng tiêu thụ insulin:

Tác nhân tại chỗ:

Bụng: nơi hấp thu Insulin nhanh nhất, kể đến là cánh tay, đùi

Tiêm sâu dưới da

Xoa bóp hoặc chườm nóng chỗ tiêm

Vận động cơ nơi tiêm

Tác nhân toàn thể:

Nhiệt độ môi trường cao

Tác nhân liên quan đến insulin:

Loại Insulin có pH trung tính, loại giống insulin người

Đậm độ loãng

Tiêm lượng ít, liều thấp



CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TÁC DỤNG CỦA INSULIN

+ Yếu tố làm chậm tiêu thụ insulin:

Tác nhân tại chỗ:

Cánh tay, đùi

Tiêm nông dưới da

Có loạn dưỡng mỡ, xơ nơi tiêm

Tác nhân liên quan đến Insulin:

Loại Insulin có pH toan, loại insulin chiết xuất (bò, heo)

Đậm độ cao (U100)

Tiêm lượng nhiều, liều cao

+ Tình trạng cơ thể:

Thay đổi sự hấp thu và tiêu thụ insulin.



LƯU Ý KHI SỬ DỤNG INSULIN

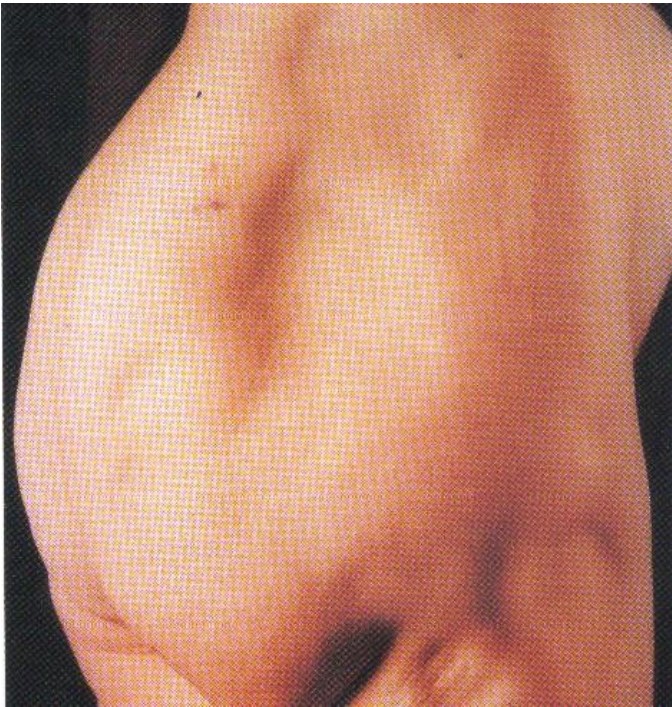
- Ống tiêm insulin phải thật phù hợp với loại insulin mà bệnh nhân đang dùng
- Vị trí tiêm insulin phải thay đổi. Các vị trí dùng để tiêm insulin thường là cánh tay, bụng và đùi.
- Liều khởi đầu là 0,25- 0,5 đơn vị/ kg cân nặng. Có thể thay đổi liều sau 5- 10 ngày, mỗi lần thay đổi không quá **5 đơn vị**.



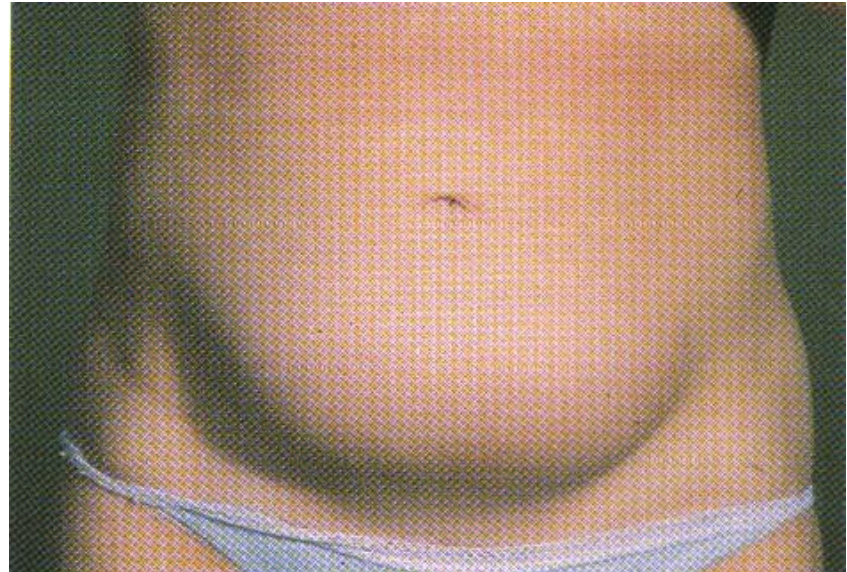
TÁC DỤNG PHỤ

- Hạ đường huyết
- Dị ứng (phản ứng viêm nơi tiêm, choáng phản vệ)
- Loạn dưỡng mỡ (phì đại mô mỡ, teo mô mỡ dưới da)
- Kháng insulin (khi sử dụng quá 200 đơn vị /ngày trong 2-3 ngày mà đường huyết vẫn không hạ)

TÁC DỤNG PHỤ



Lipoatrophy



Lipohypertrophy

CÁC HIỆN TƯỢNG CẦN THEO DÕI KHI SỬ DỤNG INSULIN

	NH mg/dl			Insulin tối do		
	10 giờ tối	3 giờ sáng	7 giờ sáng	10 giờ tối	3 giờ sáng	7 giờ sáng
1- Hiện tượng Somogyi	90	40	200	Cao	Hồi cao	Bình thường
2- Hiện tượng bình minh	110	110	150	Bình thường	Bình thường	Bình thường
3- Insulin tiêm vào biến mất + 2	110	190	220	Bình thường	Thấp	Thấp
1 + 2 + 3	110	40	380	Cao	Bình thường	Thấp



MỘT SỐ PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ VỚI INSULIN

1) Theo quy ước (conventional):

- Tiêm 1- 2 mũi mỗi ngày
- Sử dụng loại insulin tác dụng trung bình có thể phối hợp lượng nhỏ loại insulin tác dụng nhanh hoặc loại insulin trộn sẵn
- Liều : 0,25 – 0,50 đơn vị / kg / ngày

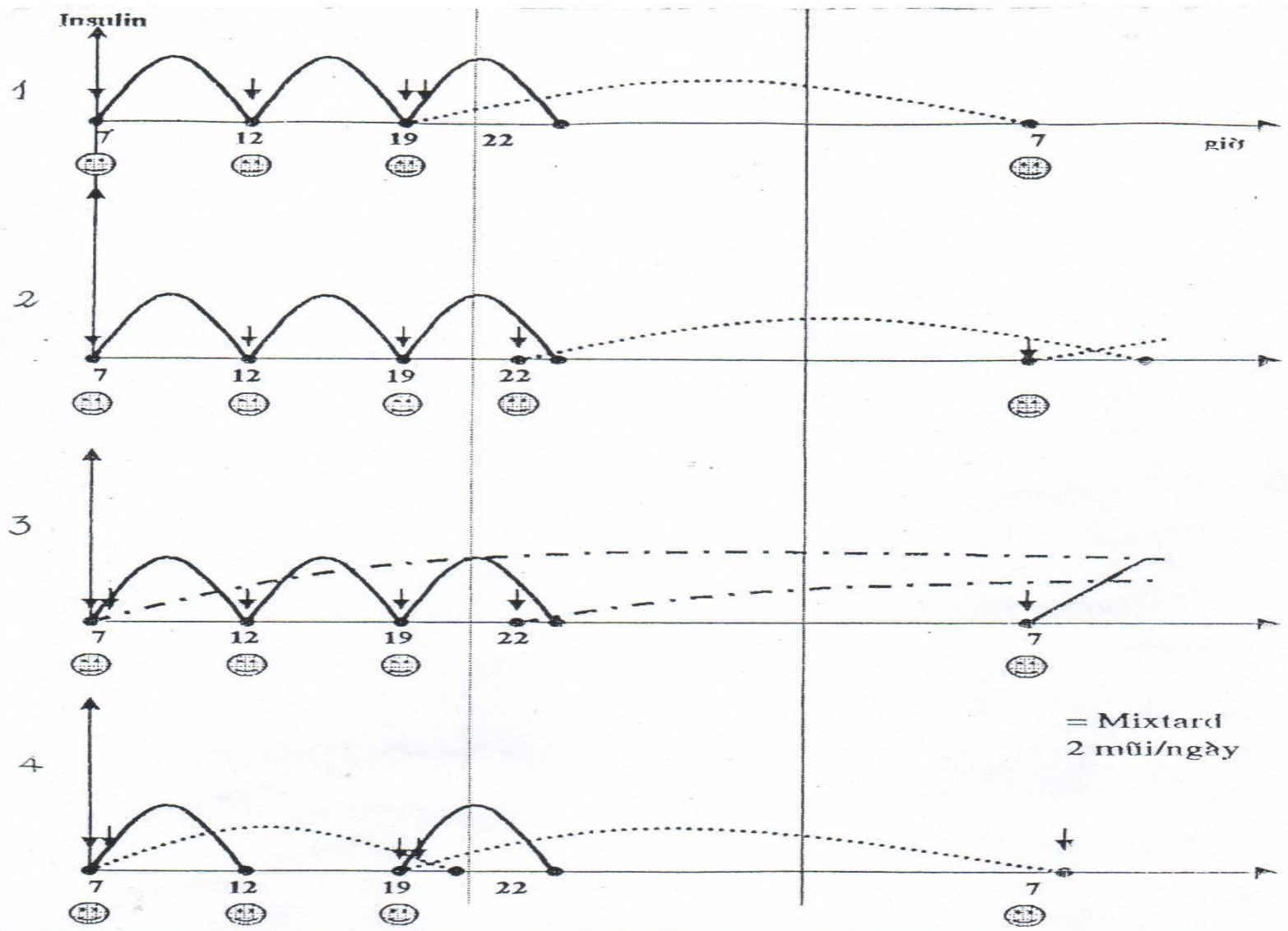
2) Tiêm nhiều mũi dưới da

(MSI= Multiple subcutaneous injection)

3) Truyền insulin dưới da liên tục

(CSII= Continuous subcutaneous insulin infusion)

4) Truyền insulin tĩnh mạch



= Mixtard
2 mũi/ngày

—	t/d nhanh	t/d trung bình	- - -	t/d chậm
↓	Mũi chích	⊙	Bữa ăn		



TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 18 tuổi, nặng 50 kg, đến khám bệnh vì các triệu chứng khát nước, tiểu đêm (6 lần/đêm), mệt mỏi, sút cân (6 kg), hay bồn chồn lo lắng xuất hiện khoảng 4 tuần nay.

Kết quả xét nghiệm:

- Đường huyết đói : 280 mg/dL
- HbA₁C : 14 %
- Cetone niệu : (-)

Gia đình không có người bị đái tháo đường.



TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

1. Chẩn đoán trong trường hợp này ?
2. Mục tiêu điều trị ?
3. Biện pháp điều trị ?
4. Các phác đồ điều trị có thể áp dụng trên bệnh nhân này ?
5. Liều insulin đề nghị ?
6. Bệnh nhân trên được cung cấp máy đo đường huyết cá nhân. Độ chính xác của máy này như thế nào ? Tần suất tự kiểm tra đường huyết bao nhiêu là phù hợp ? (Mấy lần/ngày,tuần...)



TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

7. Bác sĩ chỉ định cho bệnh nhân này dùng phối hợp 2 loại insulin regular và insulin NPH (dùng 1 Ống tiêm). Bệnh nhân phải phối hợp 2 loại này như thế nào ?

8. Bệnh nhân được chỉ định tiêm

- 14 đvị insulin NPH và 7 đvị insulin regular trước bữa ăn sáng,
- 6 đvị insulin NPH và 3 đvị insulin regular trước bữa ăn tối

Sau 2 tuần, bệnh nhân đến tái khám với kết quả :

Thời gian	Ñöông huyeát (mg/dL)
7h sáng	140-180
12 h trưa	120-140
5h chiều	90-130
11h ñêm	90-120
3h sáng	60-90

Hãy đánh giá mức đường huyết của bệnh nhân và đề nghị sự thay đổi trong điều trị (nếu cần thiết)

PERFORMANCE AND DESIGN

