

Kiểm soát đường huyết tích cực
có giúp làm giảm nguy cơ các
biến cố mạch máu lớn
và tử vong tim mạch?

BS LẠI THỊ PHƯƠNG QUỲNH
BM NỘI TIẾT- ĐHYD TP HCM



Theo IDF 2010

	2010	2030 (dự báo)
<u>Bệnh đái tháo đường</u>		
• Tỷ lệ	6.6 %	7.8 %
• Số người mắc bệnh (triệu người)	285	438
<u>IGT</u>		
• Tỷ lệ	7.9 %	8.4 %
• Số người mắc bệnh (triệu người)	344	472

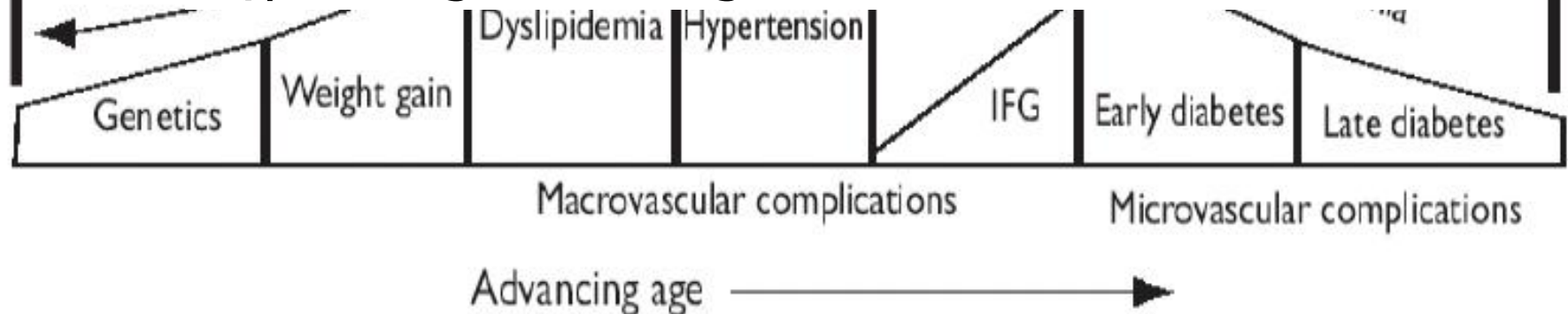
Vascular disease begins early ...

Insulin resistance precedes overt hyperglycemia or diabetes



Insulin resistance **2-fold increased**

- Kháng Insulin tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch
- Trên bệnh nhân đái tháo đường biến chứng tim mạch xảy ra từ rất sớm ở giai đoạn rối loạn dung nạp đường- đề kháng Insulin

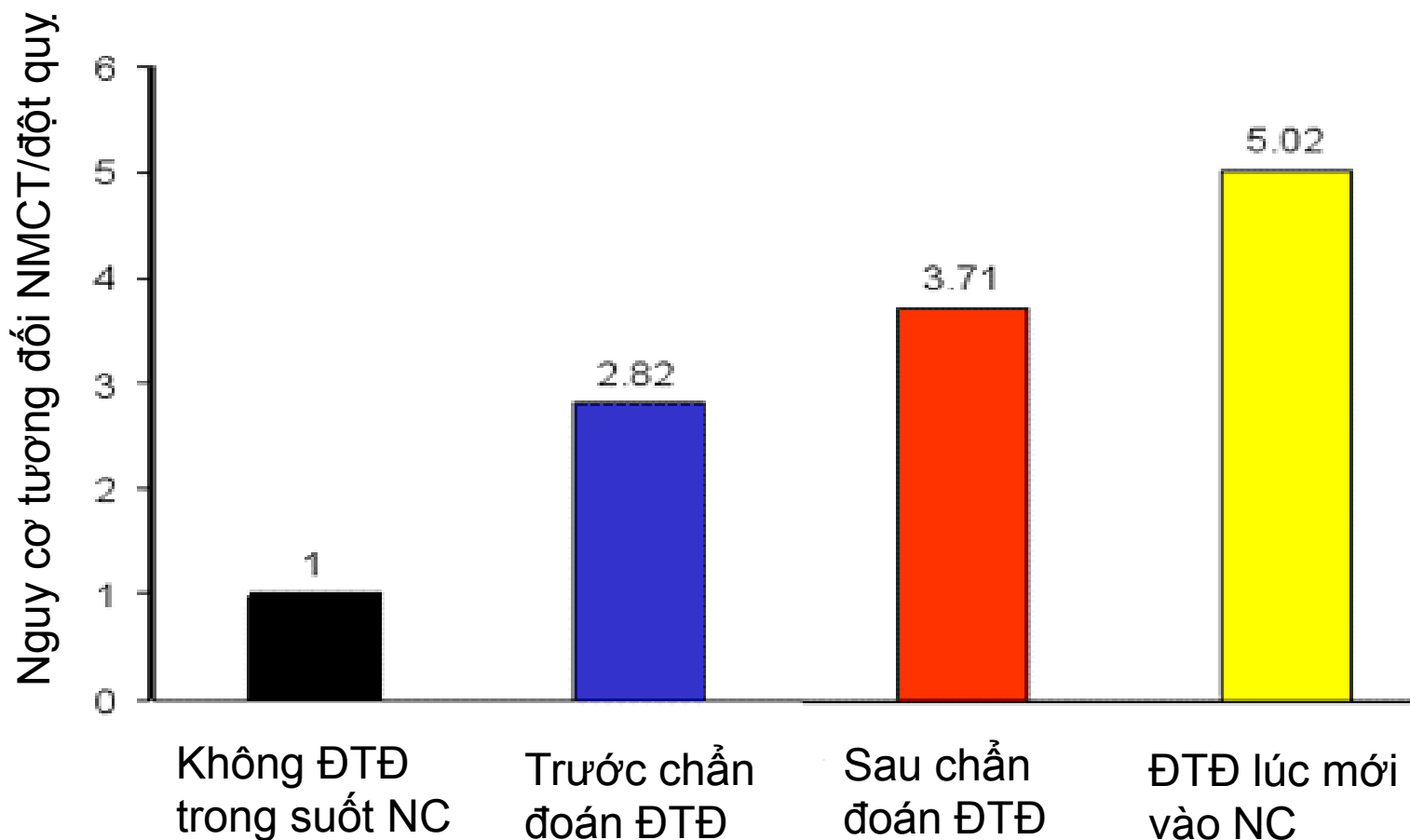


LaSalle JR. Hosp Physician 2005

Plante & Nadler, Seminars Cardiothoracic
Vascular Anes 2003; 7(3):295-310

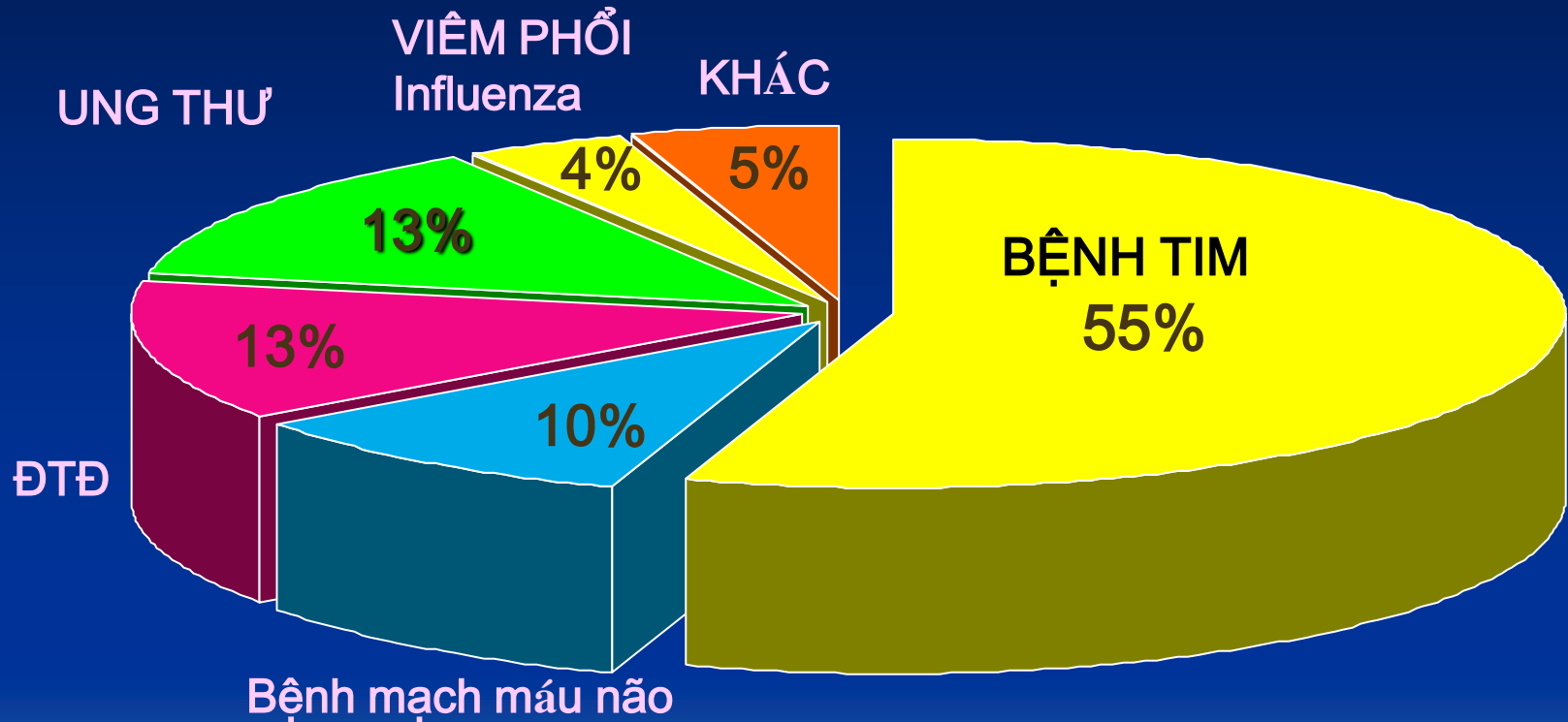
**Newly-diagnosed diabetics have
vascular disease at presentation**

Figure 1. Multivariate relative risks of MI or stroke according to diabetes status: the Nurses Health Study 1976–1996. From Hu et al.²



Nguy cơ NMCT hay đột quỵ gia tăng với bệnh đái tháo đường

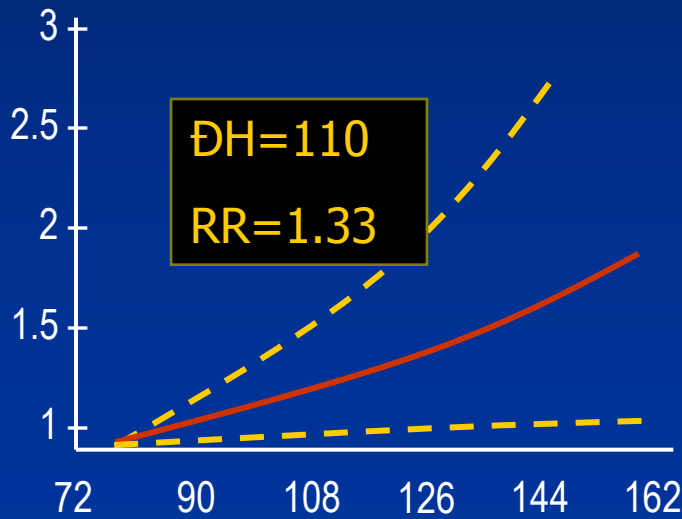
Nguyên nhân tử vong trên bn ĐTĐ



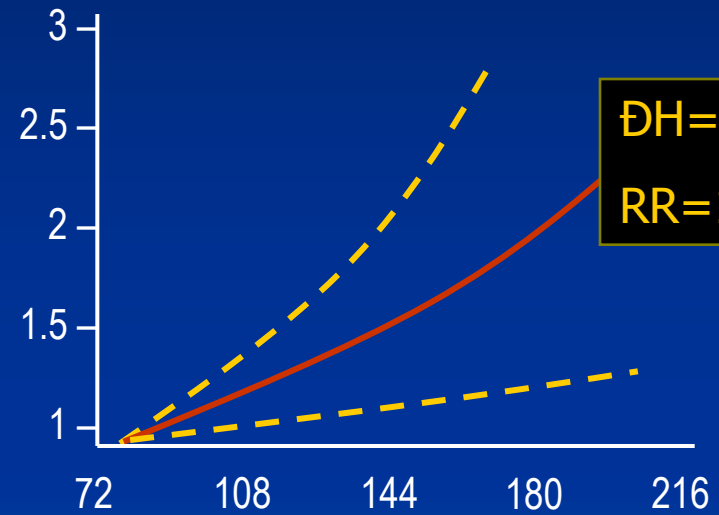
Tăng đường huyết là một yếu tố nguy cơ đối với bệnh tim mạch

Nguy cơ tương đối các biến cố Tim mạch

— Tác dụng trung bình của ĐH
- - - 95% ĐLC



ĐH đói (mg/dL)



ĐH 2 giờ sau ăn (mg/dL)

CVD = cardiovascular disease; CIs = confidence intervals.

Reprinted with permission from the American Diabetes Association. Coutinho M et al. *Diabetes Care*. 1999;22:233-240.

©1999 American Diabetes Association.

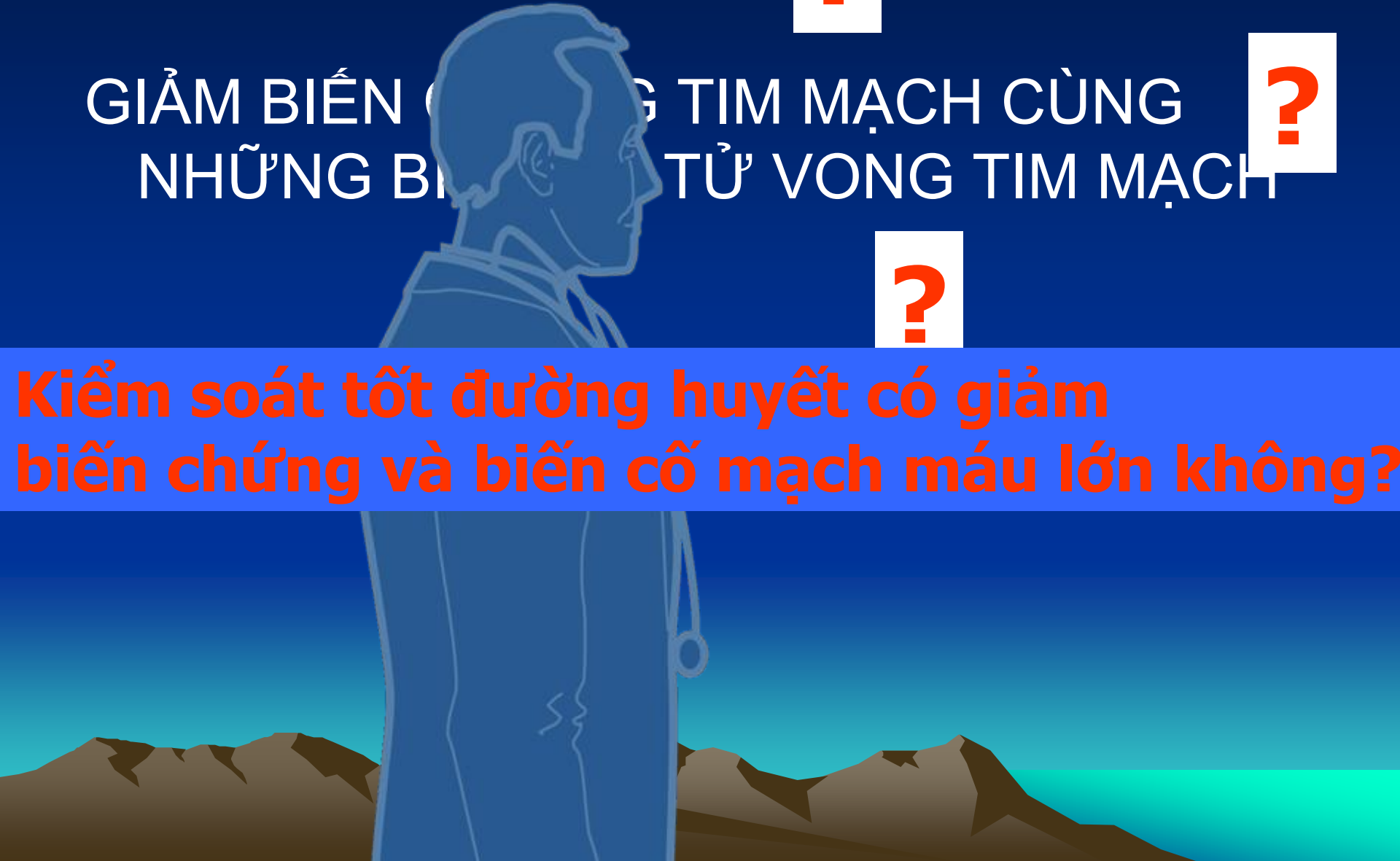
Mục tiêu điều trị đái tháo đường



GIẢM BIẾN CHỨNG TIM MẠCH CÙNG
NHỮNG BIẾN CHỨNG TỬ VONG TIM MẠCH



Kiểm soát tốt đường huyết có giảm biến chứng và biến cố mạch máu lớn không?



CÂU HỎI

Điều trị giảm đường huyết tích cực có giảm biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong tim mạch không ??

Nghiên cứu UKPDS

Nghiên cứu UKPDS theo dõi 10 năm

Nghiên cứu ADVANCE, ACCORD, VADT



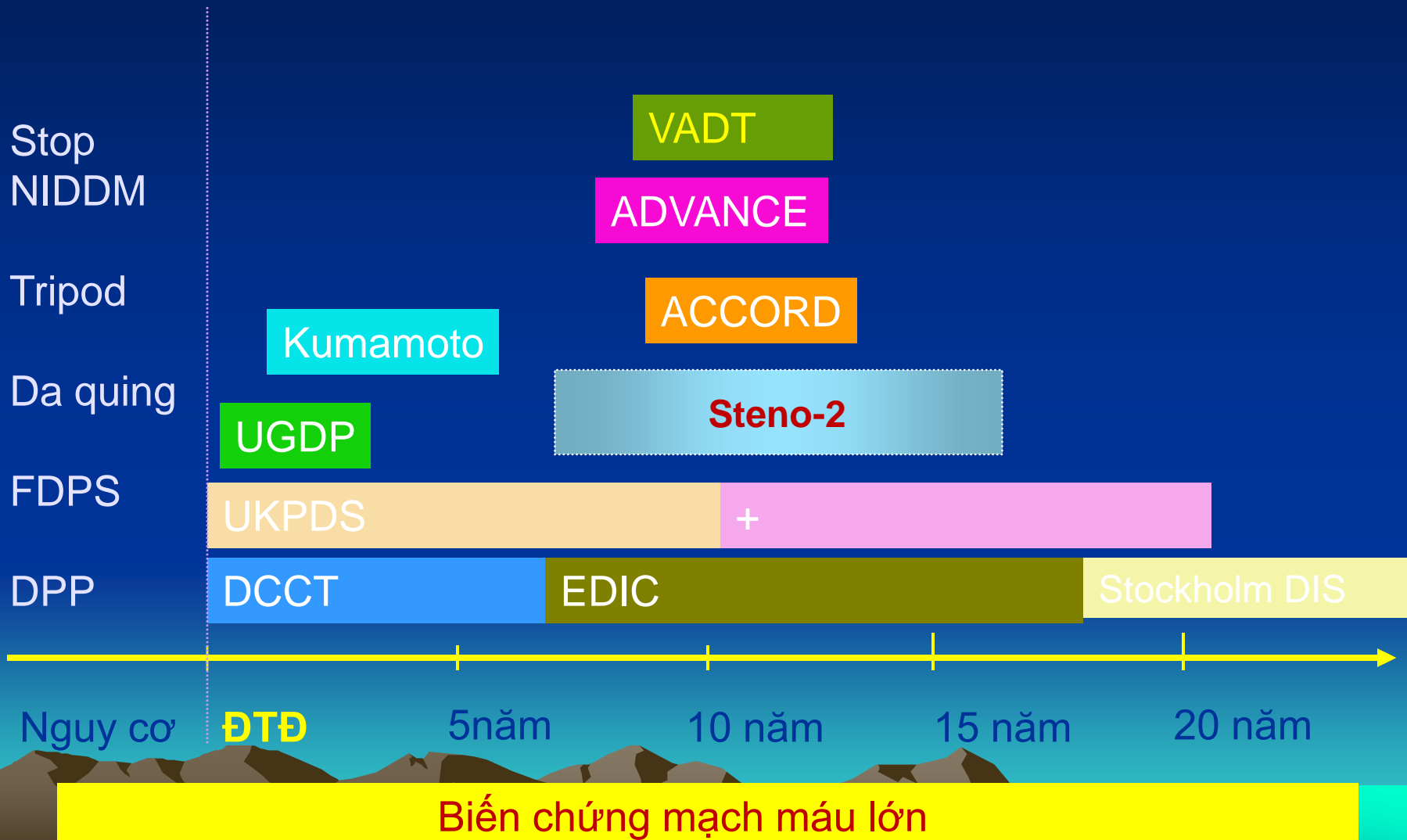
CÂU HỎI

Điều trị các yếu tố nguy cơ tim mạch khác ngoài ổn định đường huyết có ích lợi không ??

Nghiên cứu STENO -2



Các nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTĐ



CÂU HỎI

Điều trị giảm đường huyết tích cực có giảm biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong tim mạch không ??

Trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 mới chẩn đoán
Nghiên cứu UKPDS
Nghiên cứu UKPDS theo dõi 10 năm



UKPDS: kết quả lâm sàng



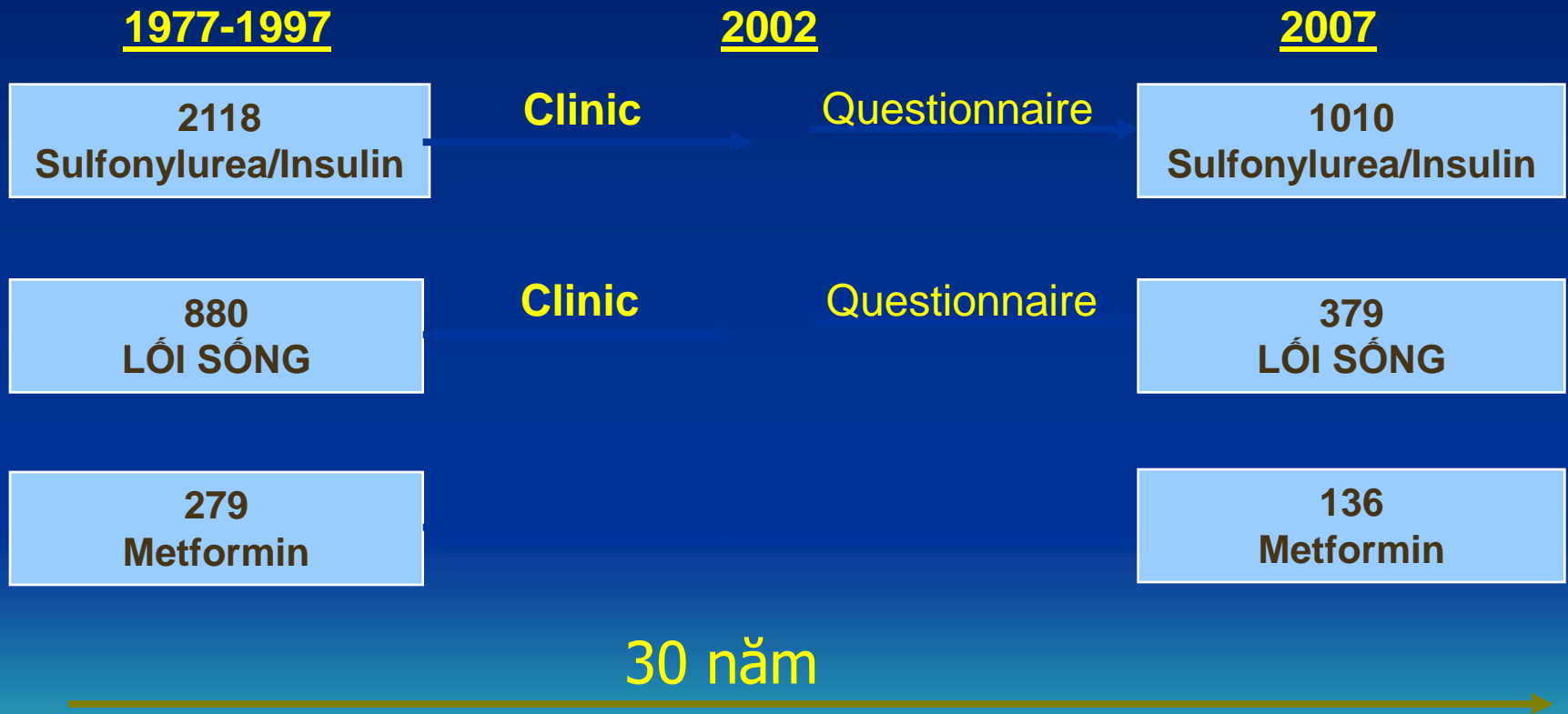
Điều trị tích cực
HbA_{1c} = 7.0%

So với

Điều trị quy ước
HbA_{1c} = 7.9%

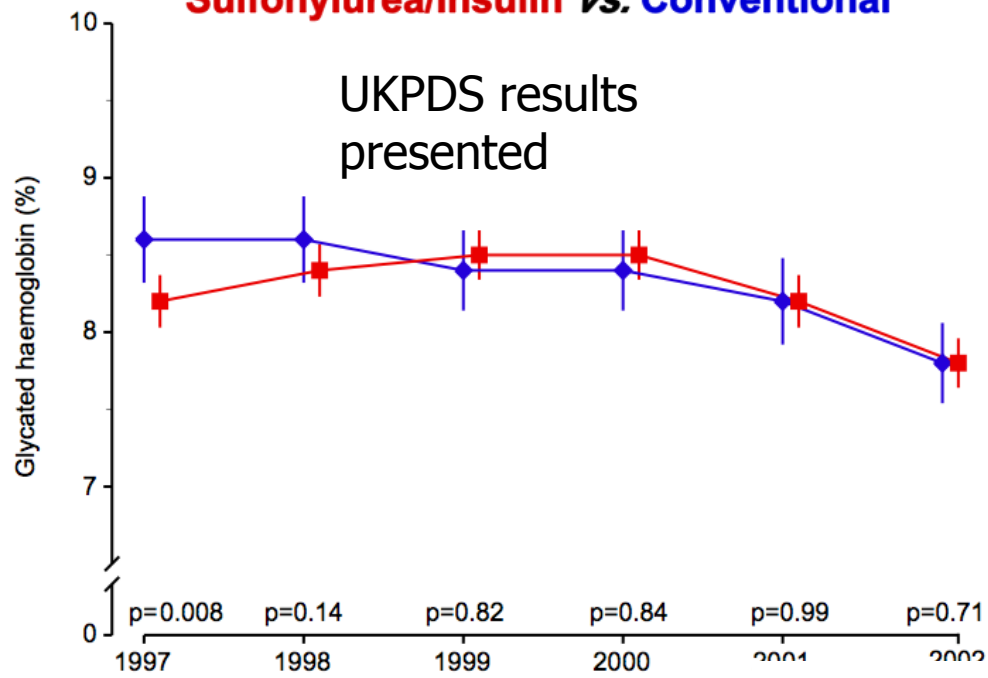
12%	↓	B/chứng liên quan ĐTĐ	P=0.029
16%	↓	NMCT	P=0.052
25%	↓	B/c mm nhỏ	P=0.0099
21%	↓	B/c đáy mắt	P=0.015
Tử vong do mọi nguyên nhân			NS

UKPDS 80: Theo Dõi 10 Năm Sau (10-year Post-trial Monitoring)



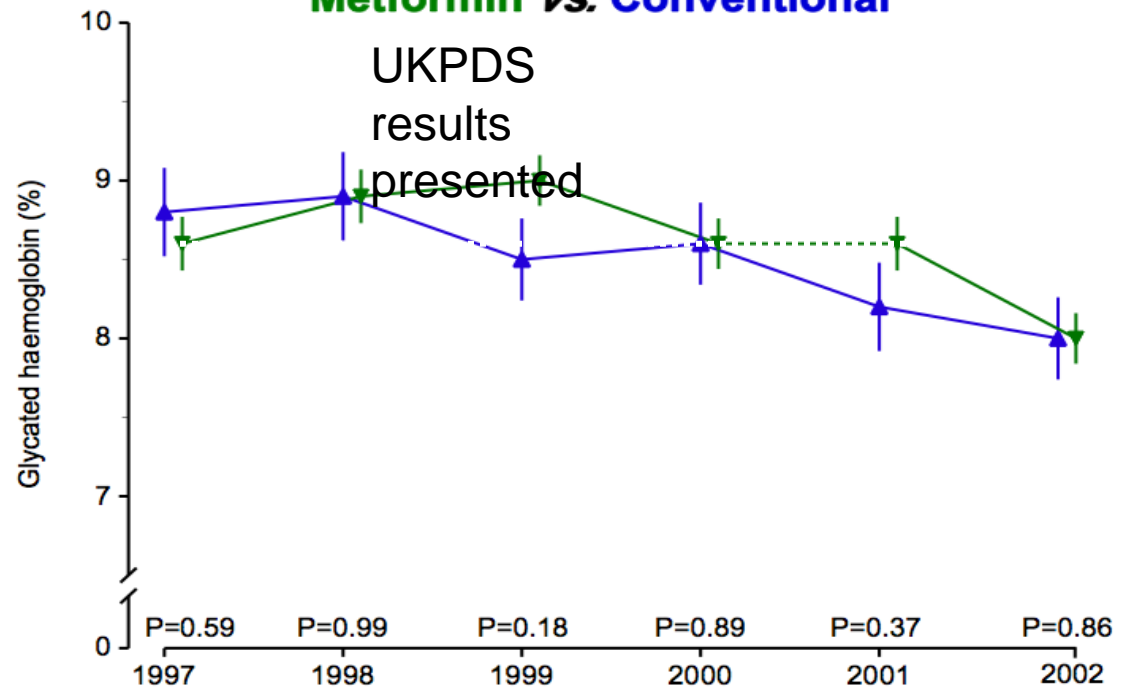
UKPDS 80: Thay Đổi HbA1c

Sulfonylurea/Insulin vs. Conventional



Sau 30 năm, HbA1c
2 nhóm tương tự nhau

Metformin vs. Conventional



UKPDS: 10-year Follow-up Legacy Effect of Earlier Glucose Control (thuốc khởi đầu là SU/insulin)

Sau thời gian theo dõi trung vị 8.5 năm

Tiêu chí đánh giá		1997	2007
Bất kì Biến cố liên hệ ĐTĐ	<i>RRR:</i>	12%	9%
	<i>P:</i>	0.029	0.040
Bệnh mạch máu nhỏ	<i>RRR:</i>	25%	24%
	<i>P:</i>	0.0099	0.001
Nhồi máu cơ tim	<i>RRR:</i>	16%	15%
	<i>P:</i>	0.052	0.014
Tử vong chung	<i>RRR:</i>	6%	13%
	<i>P:</i>	0.44	0.007

RRR = Relative Risk Reduction, P = Log Rank

Holman, R et al. *N Engl J Med.* 2008 Sep 10.

UKPDS: 10-yr Follow-up

Legacy Effect of Earlier Metformin Therapy

Sau thời gian theo dõi trung vị 8.8 năm

Tiêu chí đánh giá		1997	2007
Bất kì Biến cố liên hệ ĐTĐ	<i>RRR:</i>	32%	21%
	<i>P:</i>	0.0023	0.013
Bệnh mạch máu nhỏ	<i>RRR:</i>	29%	16%
	<i>P:</i>	0.19	0.31
Nhồi máu cơ tim	<i>RRR:</i>	39%	33%
	<i>P:</i>	0.010	0.005
Tử vong chung	<i>RRR:</i>	36%	27%
	<i>P:</i>	0.011	0.002

RRR = Relative Risk Reduction, P = Log Rank

CÂU HỎI

Điều trị giảm đường huyết tích cực có giảm biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong tim mạch không ??

Trên bệnh nhân ĐTĐ tít 2 lâu năm

Nghiên cứu ADVANCE, ACCORD, VADT



MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Kiểm soát ĐH tích cực ?	✓	✓	✓
Kiểm soát HA tích cực ?	✓	✓	
↓LDL-C + ↓TG + ↑HDL-C?	✓		

ACCORD Study Group.
Am J Cardiol. 2007;99(suppl):21i-33i.
ADVANCE Collaborative Group.
J Hypertens. 2001;19(suppl 4):S21-S26.

C

u	ACCORD	ADVANCE	VADT
nh nhân	10,251	11,140	1.791
Tuổi (năm)	62	66	60
c ĐTĐ (năm)	10	8	11.5
n (%)	35	32	40
HbA1c nền (%)	8.1	7.2	9.4
BMI	32	29	31
HbA1c % kết thúc (T/ cực sv thường qui)	< 6.4 % sv 7.5	6.3 sv 7.0	6.9 sv 8.5
Đt Insulin lúc vào NC	35 %	1.5 %	52 %

ACCORD Study Group. Buse JB et al. Am J Cardiol. 2007;99:21-33.

ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560-2572.

VADT: Duckworth W. ADA Scientific Sessions, Symposia. June 8, 2008.

Các thuốc Hạ đường huyết đã sử dụng

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Insulin	77%	40%	>80 %
Thiazolidinediones	92%	17%	82 to 65%
Sulfonylureas	87%	91%	55%
Metformin	95%	74%	68 to 60%

Đa số phối hợp thuốc để đạt mục tiêu đường huyết

Kết quả	ACCORD	ADVANCE	VADT
Tiêu chuẩn đánh giá chính	NMCT không TV, Đột quy không TV, chết do TM	BC vi mạch+MM lớn (NMCT không TV, đột quy không TV, chết do TM)	NMCT không TV, ĐQ không TV, chết do TM, nhập viện do suy tim, tái thông MM
HR biến cố tim mạch	0.9 (1.01-1.04)	0.94 (0.84–1.06)	0.88 (0.74-1.05)
HR tử vong (95% ĐLC)	1.22 (1.01–1.46)	0.93 (0.83–1.06)	1.07 (0.81–1.42)

Cả 3 NC: Khuyh hướng giảm biến cố tim mạch không YNTK

ACCORD tăng tử vong trong nhóm kiểm soát tích cực

KS chặt chẽ ĐH ở ĐTĐ lâu năm, nguy cơ tim mạch cao có thể không có lợi

ACCORD Study Group. Buse JB et al. *Am J Cardiol.* 2007;99:21-33.

ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572.

VADT: Duckworth W. ADA Scientific Sessions, Symposia. June 8, 2008.

Kết quả lâm sàng NC ADVANCE

Biến cố mm lớn hay mm nhỏ
(primary endpoint)

$p=0.01$

Biến cố mm lớn chính

Bất kỳ

NMCT ko TV

TBMMN ko TV

TV do tim mạch

$p=0.32$

Biến cố mm nhỏ chính

Bất kỳ

Bệnh lý thận

Bệnh lý mắt

$p=0.01$

ĐT Qui ước
Tốt hơn

-25 -20 -15 -10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35

ĐT tích cực
Tốt hơn

Giảm nguy cơ tương đối (% , KTC 95%)
(ĐT tích cực sv KS ĐH theo chuẩn địa phương)

ADVANCE, ACCORD và VADT

Kết quả: Kiểm soát ĐH tích cực giảm biến chứng mạch máu nhỏ có ý nghĩa thống kê.

- Kết quả không giống nhau trên BC tim mạch:

- ADVANCE và VADT:

không cho thấy có lợi ích trên biến cố mạch máu lớn

- ACCORD:

chấm dứt sớm vì có **kết cục bất lợi** trên tử vong toàn bộ

Ảnh hưởng của điều trị tích cực đường huyết lên biến chứng mạch máu lớn theo HbA1c

Nghiên cứu	HbA1c <7%	HbA1c 7-8 %
UKPDS		Có lợi, xuất hiện muộn
DCCT/EDIC		Có lợi, xuất hiện muộn
ADVANCE	Không giảm	-
ACCORD	Tăng tử vong	-
VADT	Không giảm	-

Reaven 2009



Ảnh hưởng của điều trị tích cực ĐH lên biến chứng mạch máu lớn theo thời gian mắc bệnh ĐTĐ

Nghiên cứu	ĐTĐ mới chẩn đoán	ĐTĐ đã lâu năm, có yếu tố nguy cơ tim mạch
UKPDS	Có lợi Xuất hiện muộn	
DCCT/EDIC	Có lợi Xuất hiện muộn	
ADVANCE		Không
ACCORD		Tăng Tử Vong
VADT		Không

Kiểm soát tích cực đường huyết ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 mới chẩn đoán

- UKPDS theo dõi tiếp 10 năm: nhóm kiểm soát đường huyết tốt ban đầu tiếp tục có hiệu quả giảm biến chứng mạch máu lớn và tử vong chung.

Giả thuyết về trí nhớ chuyển hóa

Đường huyết kiểm soát tốt sẽ tiếp tục có lợi về sau

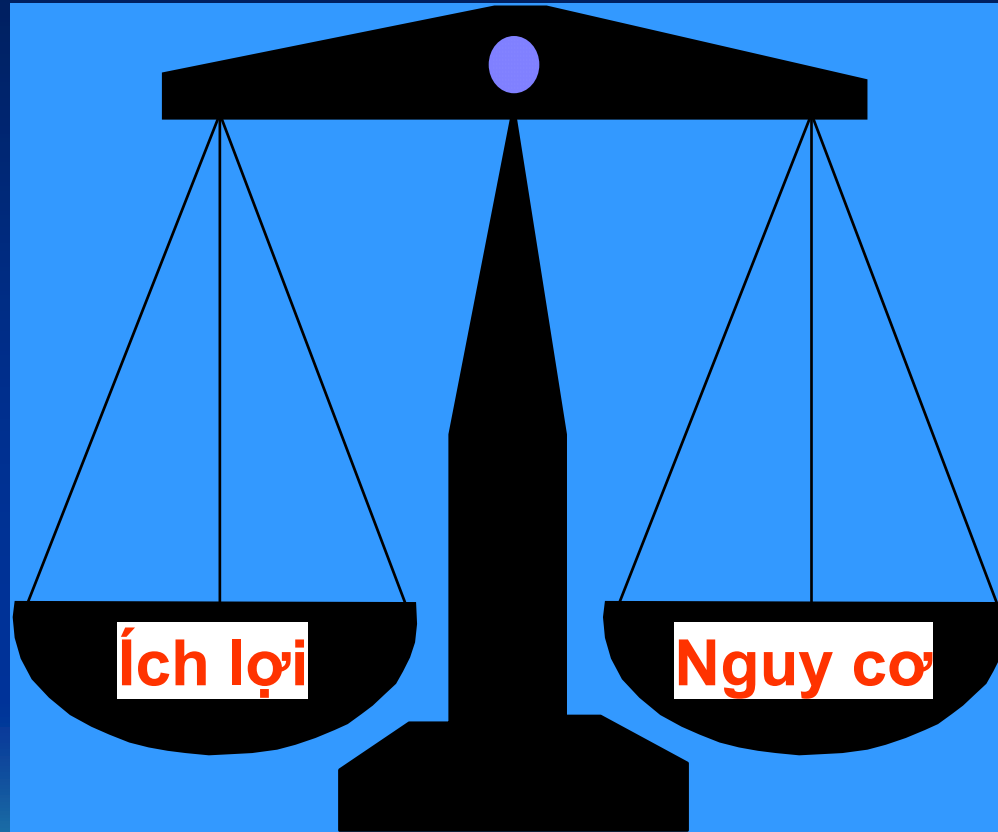
Rối loạn đường huyết kéo dài sẽ tổn thương cơ quan lâu dài



Trí nhớ chuyển hóa

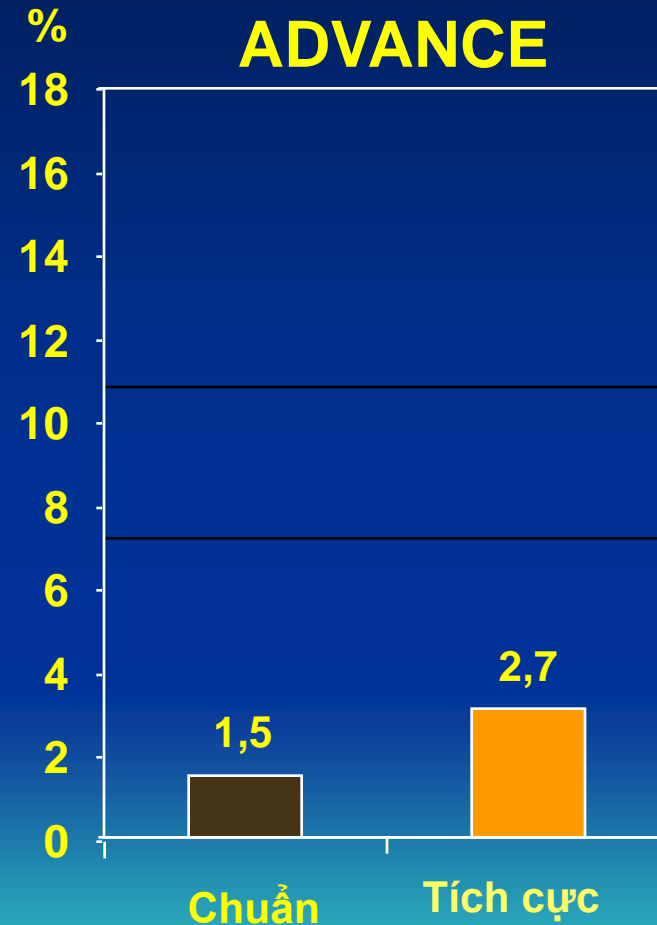
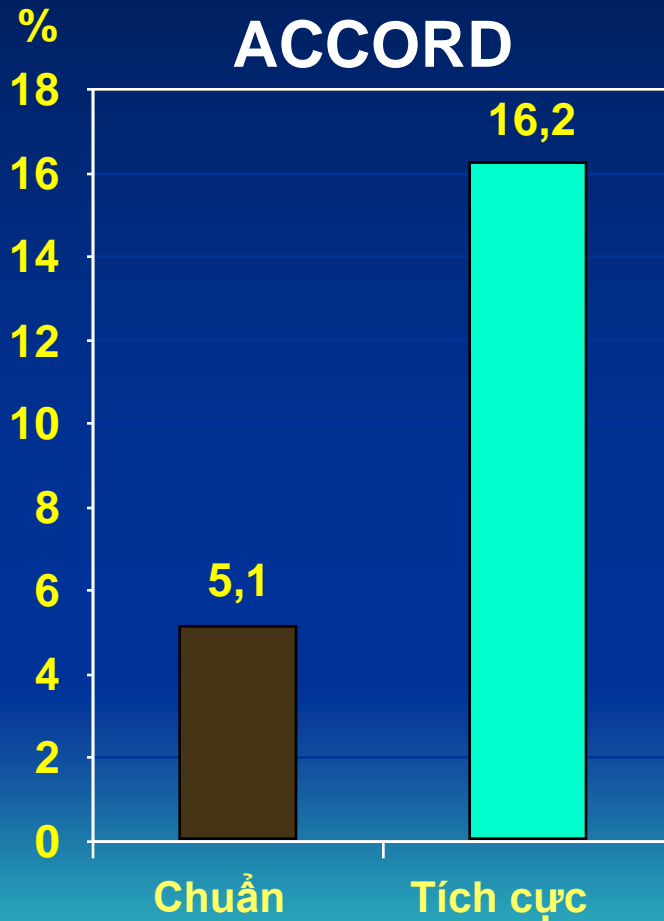
- Giả thuyết "Trí nhớ chuyển hóa" được đưa ra bởi Brownlee (Nature 2000), vì nhiều nhà nghiên cứu cho biết sự sản sinh quá mức các gốc tự do, đặc biệt là các anion O₂, tạo nên các mối liên quan thống nhất giữa tăng đường huyết & các biến chứng của ĐTĐ. Đồng thời cũng đã chứng minh được các chất chống oxy hóa ít nhất cũng góp phần đáng kể làm hạn chế các biến chứng của bệnh trên thực nghiệm & trên lâm sàng.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT TÍCH CỰC



GIẢ THUYẾT

- Có thể do biến cố hạ đường huyết quá nhiều làm tăng tử vong.



$p < 0.001$

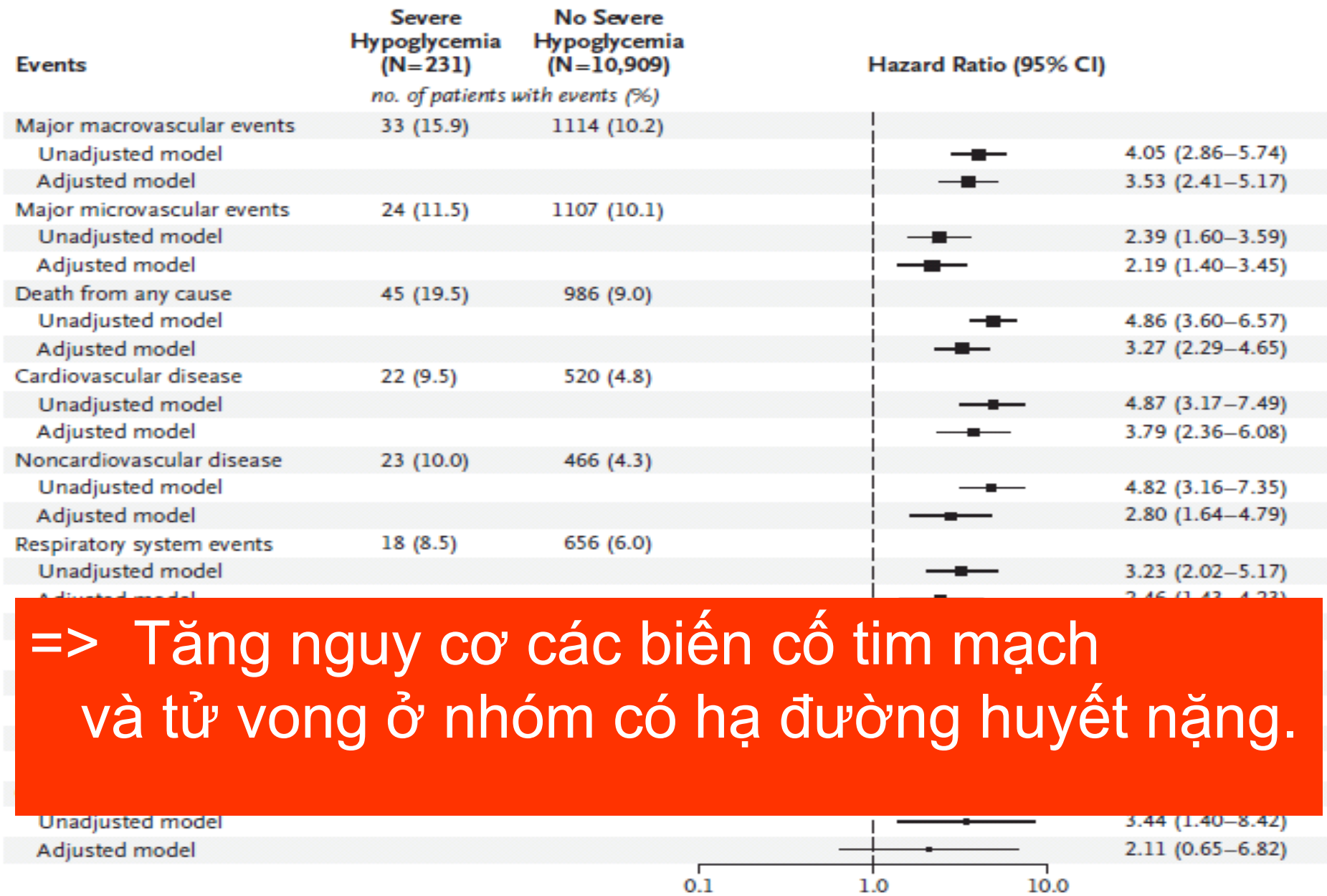
$p < 0.001$
(HR 1.86; < 0.001)

Nghiên cứu ADVANCE

Kiểm soát ĐH	HbA _{1c} (%)		
	Tích cực	Thường quy	
Khởi điểm	7.5	7.5	-0.67%* (p<0.001)
Kết thúc	6.5	7.3	

Tỷ lệ hạ đường huyết nặng hay cần nhập viện thấp

Nặng (%)	2.7	1.5	(p=0.04)
Cần nhập viện (%)	1.1	0.7	



=> Tăng nguy cơ các biến cố tim mạch và tử vong ở nhóm có hạ đường huyết nặng.

Figure 2. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death
Sophia et al, N Engl J Med 2010;363:1410-8.

Nghiên cứu ACCORD

B/c hạ đường huyết nặng	Nhóm điều trị tích cực n (%)		Nhóm điều trị quy ước n (%)		p
Cần trợ giúp	830	(16.2)	261	(5.1)	<0.001
Cần nhập viện	538	(10.5)	179	(3.5)	<0.001

Tỷ lệ hạ đường huyết nặng ở nhóm điều trị tích cực cao hơn nhóm điều trị thường quy.

Tỷ lệ hạ đường huyết cao ở cả hai nhóm điều trị.

ACCORD

hạ đường huyết và tử vong

	ĐH quy ước (n=175 có biến cố)	ĐH tích cực (n=528 có biến cố)	HR (95% CI)
Không hạ ĐH nặng	1.0% / year 180 chết	1.3% / year 220 chết	1.24

Hạ đường huyết nặng tăng nguy cơ tử vong cả nhóm tích cực (2.8 vs 1.3% / yr) và nhóm thường quy (4.9 vs 1.1% / yr) so với nhóm không hạ đường huyết nặng.



Nghiên cứu **GUIDE**

(GIucose control in type 2 dIabetes: Diamicron MR vs glimEpiride)

TNLS phân nhóm ngẫu nhiên, mù đôi,
kéo dài 27 tuần, trên 845 BN ĐTĐ t₂

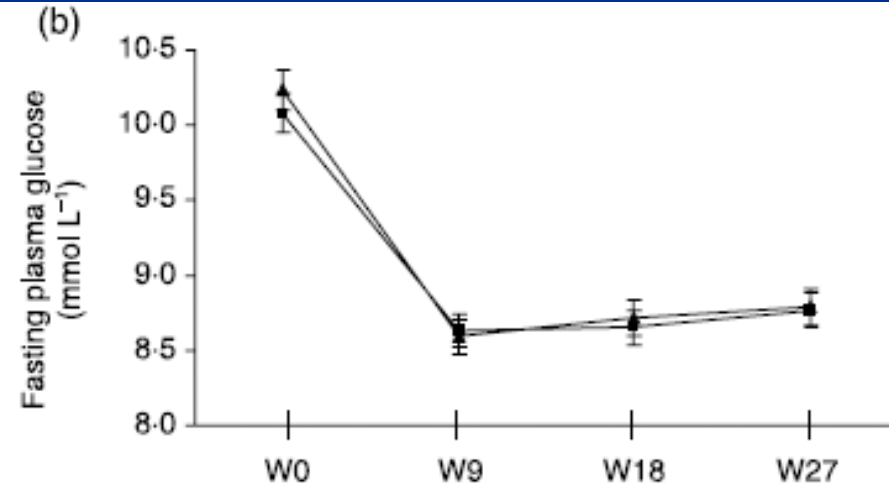
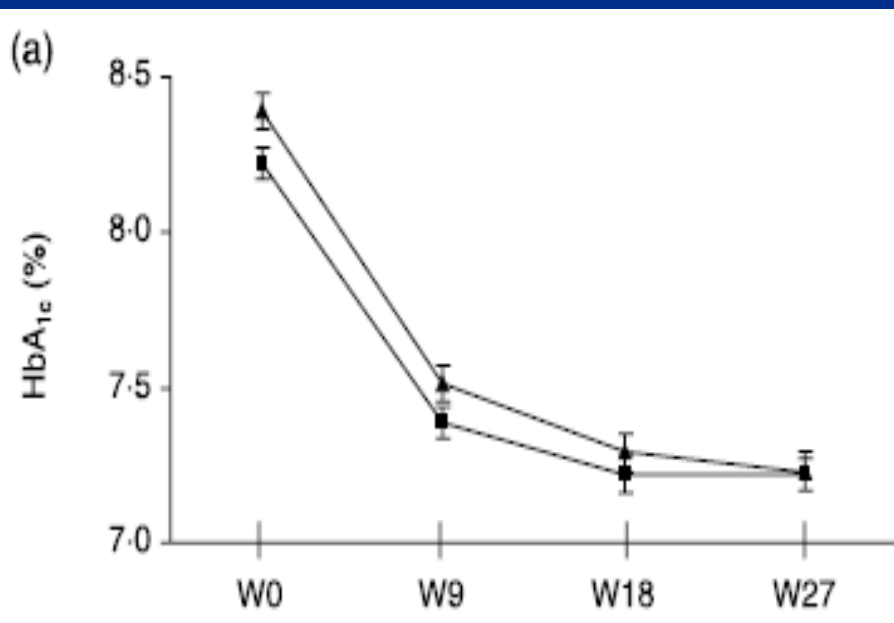
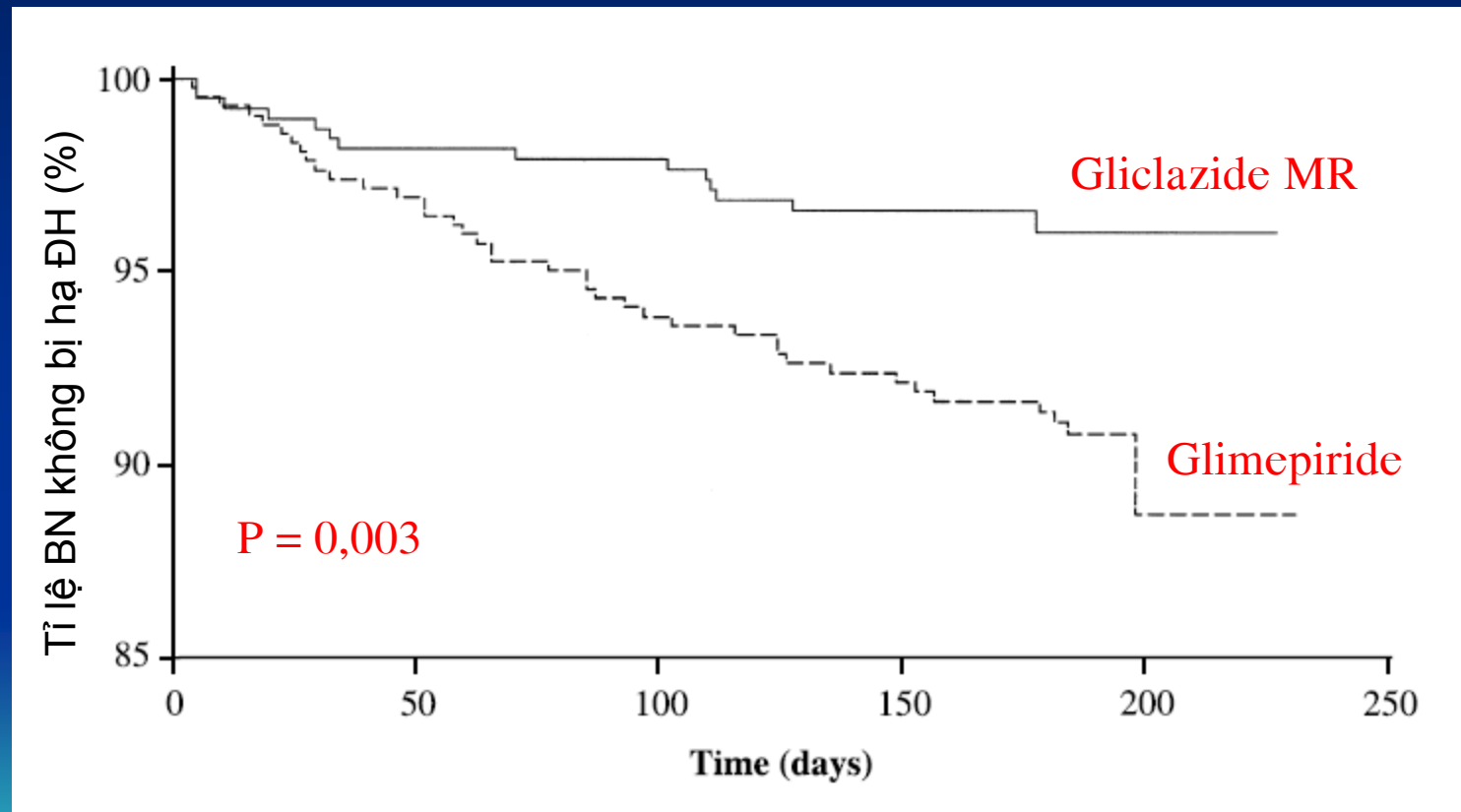


Figure 1 Changes in HbA_{1c} (a) and fasting plasma glucose (b). Data are means \pm SEM. \blacktriangle : gliclazide MR; \blacksquare : glimepiride. non-inferiority test, $P < 0.0001$.

Nghiên cứu **GUIDE**

(GIucose control in type 2 dIAbetes: Diamicron MR vs glimEpiride)



CÁC NGHIÊN CỨU PHÂN TÍCH GỘP VỀ KIỂM SOÁT ĐƯỜNG HUYẾT TÍCH CỰC VÀ BIẾN CHỨNG TIM MẠCH



Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials



Kausik K Ray, Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai*, Shanelle Wijesuriya*, Rupa Sivakumaran*, Sarah Nethcott*, David Preiss, Sebat Erqou, Naveed Sattar

Summary

Background Whether intensive control of glucose reduces macrovascular events and all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes mellitus is unclear. We undertook a meta-analysis of randomised controlled trials to determine whether intensive treatment is beneficial.

Lancet 2009; 373: 1765-72

See Editorial page 1735

NC1: Nhóm tác giả Anh (Lancet 5-2009)

Lancet 2009; 373:1765-72

5 nghiên cứu: UKPDS, PROactive, ADVANCE, ACCORD, VADT

Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes

Tanika N. Kelly, PhD; Lydia A. Bazzano, MD, PhD; Vivian A. Fonseca, MD; Tina K. Thethi, MD; Kristi Reynolds, PhD; and Jiang He, MD, PhD

Background: Results from clinical trials examining the effect of intensive glucose control on cardiovascular disease have been conflicting.

Purpose: To summarize clinical benefits and harms of intensive versus conventional glucose control for adults with type 2 diabetes.

Data Sources: Studies were retrieved by systematically searching the MEDLINE database (January 1950 to April 2009) with no language restrictions.

Study Selection: Two independent reviewers screened abstracts or

control, intensive glucose control reduced the risk for cardiovascular disease (relative risk [RR], 0.90 [95% CI, 0.83 to 0.98]; risk difference per 1000 patients per 5 years [RD], -15 [CI, -24 to -5]) but not cardiovascular death (RR, 0.97 [CI, 0.76 to 1.24]; RD, -3 [CI, -14 to 7]) or all-cause mortality (RR, 0.98 [CI, 0.84 to 1.15]; RD, -4 [CI, -17 to 10]). Intensive glucose control increased the risk for severe hypoglycemia (RR, 2.03 [CI, 1.46 to 2.81]; RD, 39 [CI, 7 to 71]). As was seen in the overall analyses, pooled findings from the early and more recent trials showed that intensive glucose control reduced the risk for cardiovascular disease and increased the risk for severe hypoglycemia.

NC2: Nhóm tác giả New Orleans – Mỹ (7-2009)

Ann Intern Med 2009;151:394-403

4 nghiên cứu: UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT

META-ANALYSIS

Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes

F. M. Turnbull • C. Abraira • R. J. Anderson • R. P. Byington • J. P. Chalmers •
W. C. Duckworth • G. W. Evans • H. C. Gerstein • R. R. Holman • T. E. Moritz •
B. C. Neal • T. Ninomiya • A. A. Patel • S. K. Paul • F. Travert • M. Woodward

Received: 18 June 2009 / Accepted: 19 June 2009 / Published online: 5 August 2009

© Springer-Verlag 2009

NC3: Nhóm tác giả Úc (tháng 8 -2009)

Diabetologia 2009;52:2288-98

4 nghiên cứu: UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT

Kết quả từ 3 NC meta-analysis kiểm soát ĐH tích cực

Tiêu chí	Ray. Lancet 2009 (NC 1)	Kelly. Ann Intern Med. 2009 (NC 2)	Turnbull. Diabetologia 2009 (NC3)
NMCT không tử vong	OR=0.83 (0.75-0.93)		HR=0.85 (0.76-0.94)
Bệnh MV	OR=0.85 (0.77-0.93)	RR=0.89 (0.81-0.96)	
Biến cố MM lớn		RR=0.9 (0.83- 0.98)	HR=0.91 (0.84-0.99)

giảm có ý nghĩa thống kê

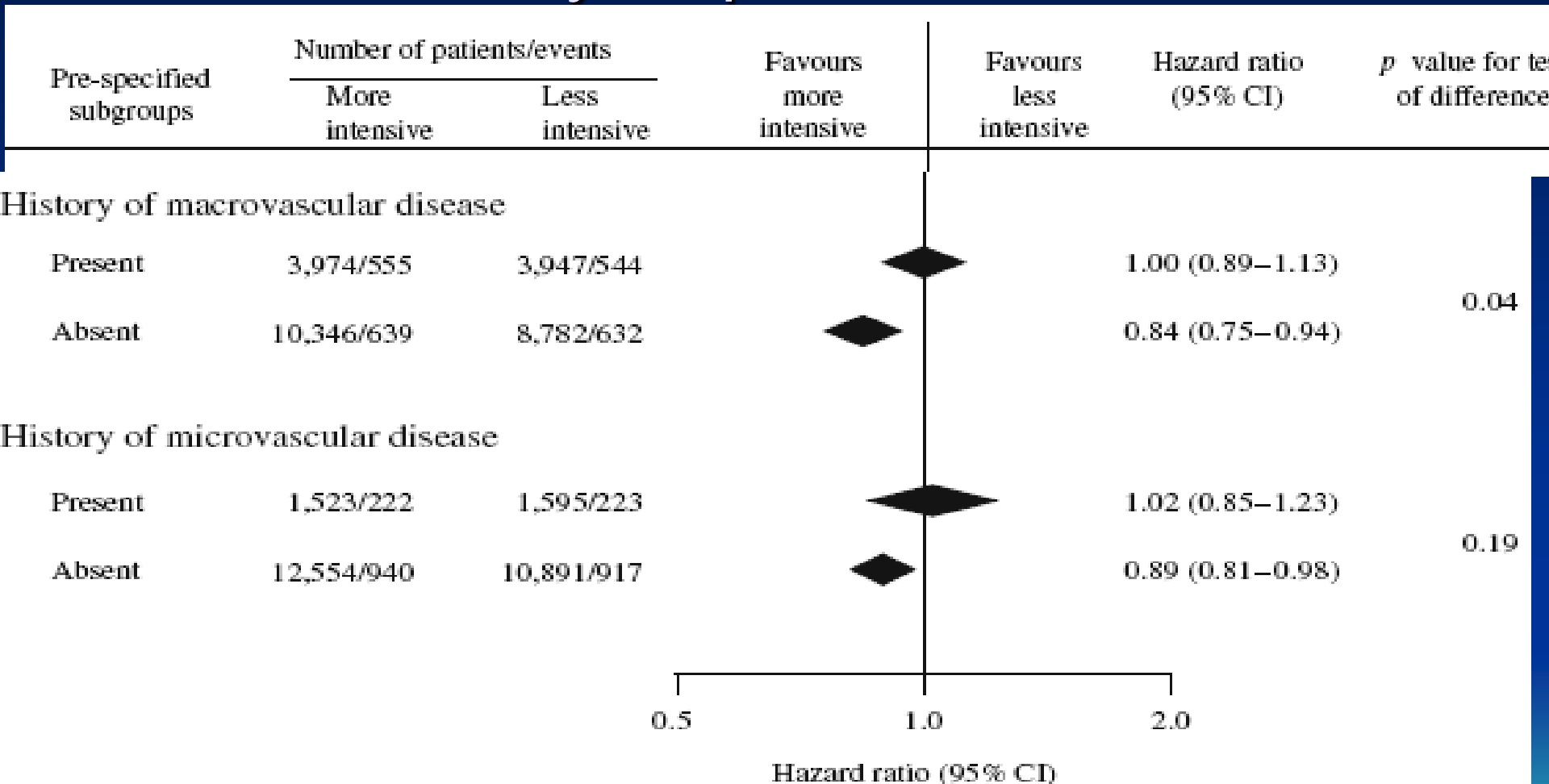
Kết quả từ 3 NC meta-analysis

Tiêu chí	Ray. Lancet 2009 NC1	Kelly. Ann Intern Med. 2009 (NC2)	Turnbull. Diabetologia 2009 (NC 3)
Đột quỵ	OR=0.93 (0.81-1.06)	RR=0.98 (0.86-1.11)	HR=0.96 (0.83-1.1)
Suy tim		RR=1.01 (0.89-1.14)	HR=1 (0.86-1.16)
Tử vong tim mạch		RR=0.97 (0.76-1.24)	HR=1.10 (0.84-1.42)
Tử vong mọi nguyên nhân	OR=1.02 (0.87-1.19)	RR=0.98 (0.84-1.15)	HR=1.04 (0.9-1.2)

Giảm không ý nghĩa thống kê

Kiểm soát ĐH và BC tim mạch meta-analysis: phân tích nhóm nhỏ

nc3



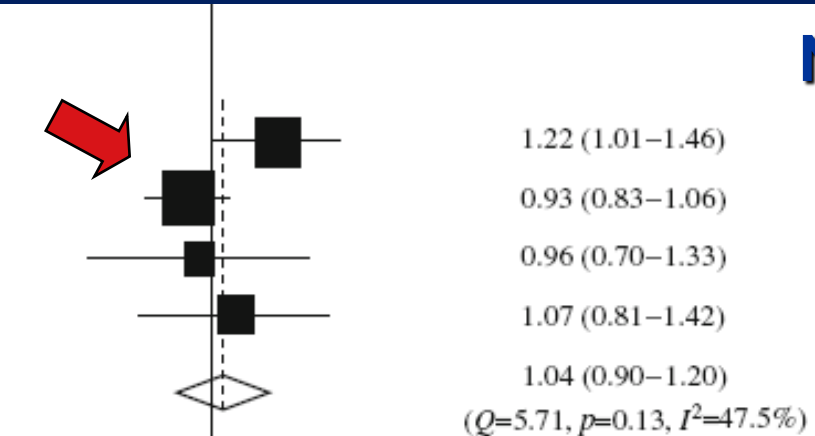
Giảm có ý nghĩa biến cố tim mạch nặng (chết do TM, NMCT và đột quỵ không tử vong trong nhóm BN chưa có BC MM lớn)

ADVANCE: khuynh hướng tích cực đối với tử vong chung và tử vong tim mạch

NC3

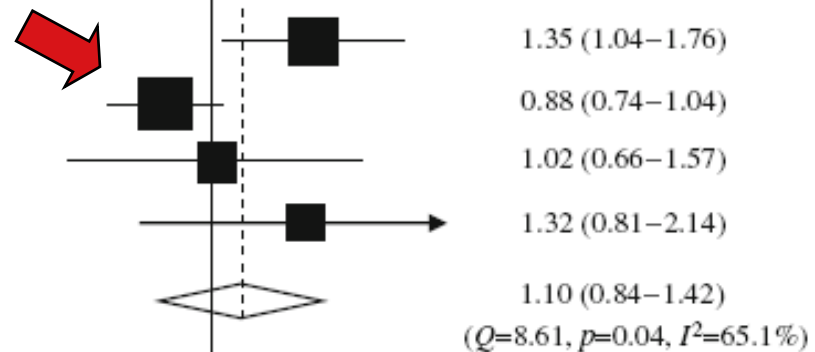
Tử vong mọi NN

ACCORD	257 (1.41)	203 (1.14)	-1.01
ADVANCE	498 (1.86)	533 (1.99)	-0.72
UKPDS	123 (0.13)	53 (0.25)	-0.66
VADT	102 (2.22)	95 (2.06)	-1.16
Overall	980	884	-0.88



Tử vong tim mạch

ACCORD	135 (0.79)	94 (0.56)	-1.01
ADVANCE	253 (0.95)	289 (1.08)	-0.72
UKPDS	71 (0.53)	29 (0.52)	-0.66
VADT	38 (0.83)	29 (0.63)	-1.16
Overall	497	441	-0.88



Kết luận từ 3 meta-analysis

- Có bằng chứng về lợi ích của kiểm soát đường huyết tích cực trên:
 - Bệnh tim mạch
 - Nhồi máu cơ tim không tử vong
 - Bệnh mạch vành
- Không có lợi ích của kiểm soát đường huyết tích cực trên:
 - Đột quỵ
 - Tử vong do nguyên nhân tim mạch
 - Tử vong chung do mọi nguyên nhân



NỘI DUNG

Điều trị các yếu tố nguy cơ tim mạch khác ngoài ổn định đường huyết có ích lợi không ??

Nghiên cứu STENO -2

Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 DM

(STENO 2) Peter Gaede et al. NEJM 2003; 348:383-393

STENO 2

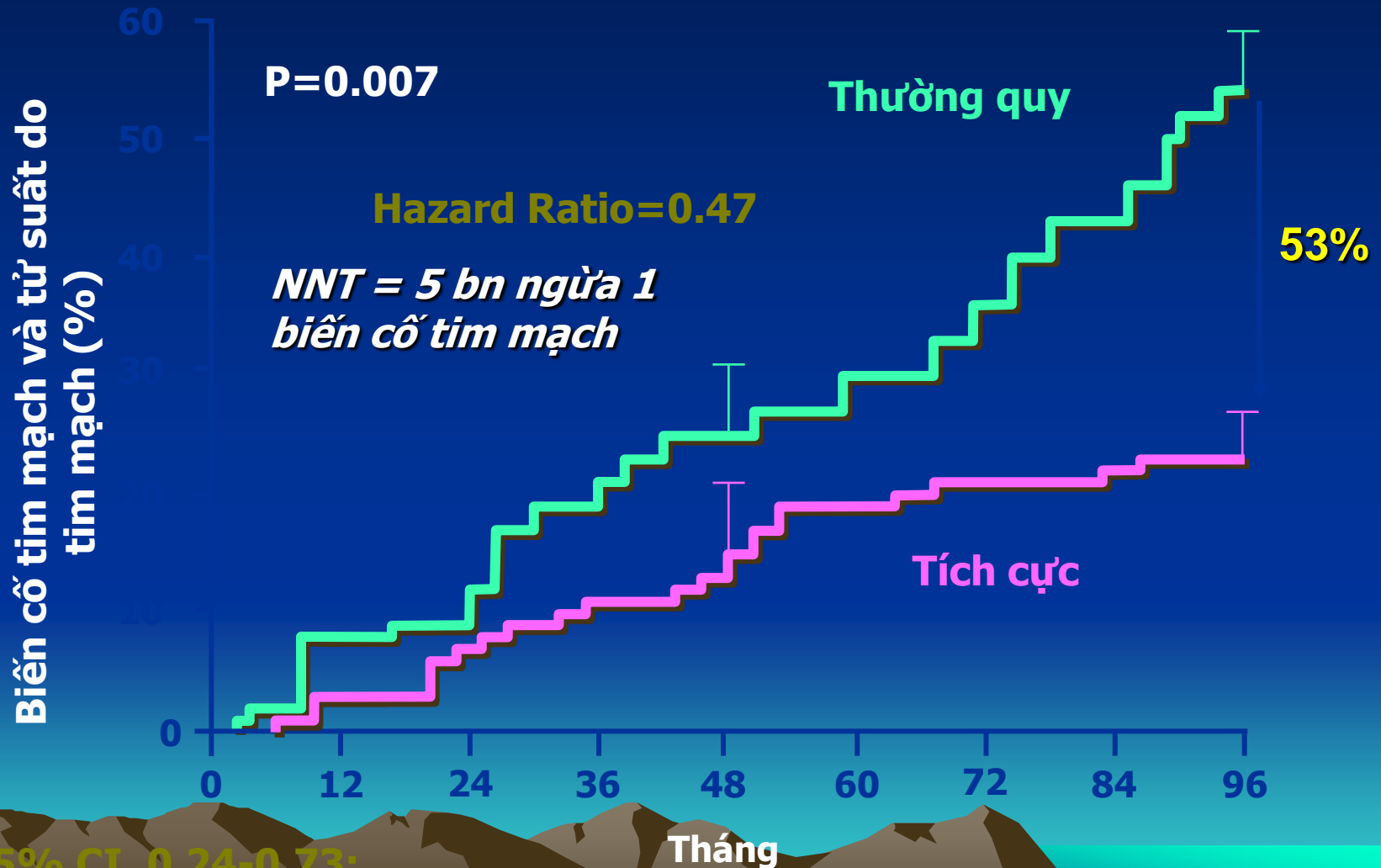
- Nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên, đánh giá các tác động trên bệnh tim mạch khi điều trị tích cực đa yếu tố cho bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có vi đạđ niệu.
- 160 bệnh nhân theo dõi trong 7,8 năm.
- Điều trị: chế độ ăn, tập luyện, U'CMC/U'CTT, bổ sung vitamin, 150mg ASA, kiểm soát chặt đường huyết, huyết áp & lipid máu.



Mục tiêu điều trị

Tiêu chí	Điều trị truyền thống		Điều trị tích cực	
	1993-1999	2000-2001	1993-1999	2000-2001
Huyết áp tâm thu (mmHg)	<160	<135	<145	<130
Huyết áp tâm trương (mmHg)	<95	<85	<85	<80
HbA1c (%)	<7.5	<6.5	<6.5	<6.5
Cholesterol toàn phần (mg/dl)	<250	<190	<190	<175
Triglycerides toàn phần	<195	<180	<150	<150
Điều trị với U'CMC bất kể mức huyết áp (mg/dl)	Không	Có	Có	Có
Điều trị với aspirin				
Cho BN có thiếu máu cơ tim cục bộ	Có	Có	Có	Có
Cho BN có bệnh MM ngoại biên	Không	Không	Có	Có
Cho BN không có BMV / Bệnh MM ngoại biên	Không	Không	Không	Có

STENO-2: Tỷ Suất & Biến Cố Tim Mạch



(95% CI, 0.24-0.73;
P=0.008)

Kết luận

- Kiểm soát đường huyết trên BN đái tháo đường týp 2 tích cực có thể giảm
 - Biến chứng mạch máu nhỏ
 - Bệnh mạch vành và nhồi máu cơ tim.
- Mục tiêu HbA1c 6.5 - 7% vẫn phù hợp đa số bệnh nhân. Mục tiêu HbA1c phù hợp nên tùy theo đặc điểm và bệnh lý của từng bệnh nhân.
- Có thể đạt được mục tiêu kiểm soát tốt đường huyết bằng phối hợp nhiều thuốc.



Kết luận

- Nhóm bệnh nhân ĐTĐ lâu (8-10 năm), có nguy cơ cao tim mạch, BN lớn tuổi (> 60) : chọn mục tiêu HbA1c quá thấp (6% - 6.5%) không làm giảm nguy cơ biến chứng hay tử vong tim mạch.

Chú ý các nguy cơ hạ đường huyết.

- Điều trị tốt đường huyết càng sớm ngay khi mới chẩn đoán càng tốt.
- Điều trị bệnh nhân ĐTĐ nên chú ý điều trị toàn diện tất cả các yếu tố nguy cơ tim mạch khác.



XIN CẢM ƠN SỰ CHÚ Ý
CỦA TOÀN THỂ ĐẠI BIỂU
HỘI NGHỊ

