

TỔNG QUAN VỀ NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Thái Hồng Quang¹, Nguyễn Thy Khuê¹, Trần Hữu Dàng¹

TÓM TẮT

Một thế kỷ qua, nhất là sau phát minh insulin của Banting và Best (1921), tiếp theo đó, có rất nhiều các loại thuốc điều trị bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) khác ra đời. Bên cạnh đó, việc nghiên cứu mọi khía cạnh về bệnh ĐTĐ đã không ngừng phát triển, mang lại kết quả to lớn trong điều trị, săn sóc người bệnh.

Từ những hiểu biết đầu tiên về bệnh ĐTĐ, cho rằng bệnh ĐTĐ là do tăng glucose trong máu, do thiếu hormone insulin được tiết ra từ tuyến tụy, đến ghi nhận vai trò kháng insulin – suy chức năng tiết insulin của tuyến tụy, đến xác định bệnh ĐTĐ là bệnh “đa yếu tố”. Muốn điều trị hiệu quả bệnh ĐTĐ týp 2 cần phải phối hợp nhiều loại thuốc để điều chỉnh các yếu tố tham gia trong cơ chế sinh bệnh ĐTĐ týp 2. Mục tiêu điều trị không chỉ đơn thuần giảm HbA1c mà phải điều trị sớm ngay từ đầu.

Từ chỗ bệnh ĐTĐ týp 2 là bệnh của các nước phát triển, bệnh của người giàu, tới nay, bệnh ĐTĐ týp 2 là bệnh đang phát triển mạnh ở các nước đang phát triển, bệnh của người nghèo, có học vấn thấp.

Phân loại bệnh ĐTĐ trước đây: bệnh ĐTĐ gầy, béo; bệnh ĐTĐ phụ thuộc insulin, ĐTĐ không phụ thuộc insulin, và hiện nay là ĐTĐ týp 1, ĐTĐ týp 2. Tuy nhiên, ngày càng khó phân định rõ ràng giữa ĐTĐ týp 1 và týp 2, vì ĐTĐ týp 2 có thể gặp ở tuổi trẻ, vị thành niên.

Một tình trạng trước đây được gọi là “ĐTĐ dưới lâm sàng, ĐTĐ sinh hóa”, nay được định danh là tình trạng “Tiền ĐTĐ”, có tiêu chuẩn chẩn đoán rõ ràng, là những đối tượng cần được can thiệp bằng thay đổi lối sống, luyện tập thể lực, hoặc bằng thuốc để dự phòng, hoặc làm chậm tiến triển thành ĐTĐ thực sự (dự phòng cấp 1).

Các công trình nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng được trình bày trong bài tổng quan này cho thấy: kiểm soát chặt glucose máu ở ĐTĐ týp 2 mới chẩn đoán có tác dụng giảm các nguy cơ bệnh vi mạch ĐTĐ, bệnh mạch máu lớn có hiệu quả nhưng chậm. Ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 mạn tính, kiểm soát glucose máu chặt chẽ làm giảm diễn tiến của bệnh vi mạch ĐTĐ, nhưng lợi thế trên bệnh mạch máu lớn không thấy rõ, thậm chí các biến chứng tim mạch vẫn tiến triển ngay cả khi nồng độ glucose đã trở về bình thường.

Phát minh ra insulin là một sự kiện vĩ đại, khoảng 100 năm trước đây. Từ insulin tự động vật, đến insulin người nhờ kỹ thuật tái tổ hợp DNA, gần đây đã có rất nhiều loại insulin như insulin analog- tác dụng rất nhanh, insulin nền- giải phóng từ từ không có đỉnh. Về tổng thể có insulin nhanh hoặc rất nhanh tiêm trước khi ăn, và insulin nền để kiểm soát insulin giữa các bữa ăn và khi đói, insulin hỗn hợp hay trộn sẵn bao gồm cả hai loại insulin dùng trước ăn và insulin nền. Phương tiện đưa thuốc vào từ bơm tiêm thông thường sang bút tiêm insulin, đã nâng cao hiệu quả điều trị. Mặc dù các nhà sản xuất đã rất cố gắng sản xuất insulin để hít, uống nhưng vẫn chưa thành công.

Các thuốc uống cho bệnh ĐTĐ rất đa dạng, có hiệu quả, đáp ứng được cơ chế sinh bệnh ĐTĐ. Metformin và gliclazide là những thuốc nằm trong những thuốc thiết yếu, thuốc đã tồn tại trong lâm sàng gần 60 năm nay, kết quả điều trị vẫn rất ổn định. Các loại thuốc mới như nhóm incretin, và nhóm ức chế SGLT2, đây là những tác nhân mới, thêm những “vũ khí” cho các bác sỹ lựa chọn. Tuy nhiên thời gian sử dụng còn ngắn, cần phải được theo dõi nhiều hơn nữa cả tác dụng có lợi và tác dụng không mong muốn.

Các phương pháp mới, đặc biệt là ghép tụy, ghép tế bào đảo tụy, tế bào gốc, gene đang mở ra nhiều triển vọng điều trị bệnh ĐTĐ.

Từ khóa: Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ), nghiên cứu lâm sàng.

1.Hội Nội tiết & ĐTĐ Việt Nam

- Ngày nhận bài (Received): 5/1/2018;
- Ngày đăng bài (Accepted): 26/3/2018
- Người phản hồi (Corresponding author): Thái Hồng Quang
- Email: thaihongquang@gmail.com; ĐT: 0913 288 240

ABSTRACT

OVERVIEWER OF CLINICAL RESEARCH ON DIABETES

Thai Hong Quang¹, Nguyen Thy Khue¹, Tran Huu Dang¹

During the past century, especially after the discovery of insulin by Best and Banting in 1921, a variety of diabetic medications has been brought to the market, studies on various aspects of diabetes have been continuously developed, making huge impact on diabetes management and care.

Knowledge about the pathophysiology of diabetes demonstrates that the disease continues to evolve in an ever-changing process, moving from hyperglycemia due to lack of insulin secretion from the pancreatic beta cell, to insulin resistance, and currently, diabetes is considered as a multifactorial metabolic disorder.

To effectively manage diabetes, the combined therapy dealing with different causal factors is mandatory. Treating diabetes should not be focus on HbA1c alone, multifactorial approach is indicated and required, as soon as possible.

Previously, diabetes was thought to be a disease of wealthy people. At the present time, its prevalence rises rapidly in developing countries, especially in low income and less educated population.

The classification of diabetes has also changed: the previous insulin dependent or young onset diabetes is now classified as Type 1 diabetes, the noninsulin dependent or adult onset diabetes is now categorized as Type 2 diabetes. However, in clinical practice, it is sometimes very difficult to differentiate the type of diabetes at first diagnosis, type 1 diabetes may occurs in adults and the elderly, while Type 2 diabetes may be detected in the adolescents and young adults.

A condition previously classified as subclinical or chemical diabetes is now called "Pre-diabetes". The criteria of Pre-diabetes have been well defined: people diagnosing with pre-diabetes should be treated with lifestyle modification, ie. healthy eating and exercise to delay the progression to overt diabetes (= primary prevention).

The landmark studies identified in this review have proven that, in Type 1 and newly diagnosed Type 2 diabetes, intensive blood glucose control improves microvascular complications while the benefits on macrovascular complications occurs much later. In chronic type 2 diabetes, intensive blood glucose control is effective for microvascular complications (especially renal), but the benefits on cardiovascular outcomes are not cleared [cardiovascular events could occur even at normal blood sugar level].

The discovery of insulin is one of the most important step forward in the last century. The production of insulin has been greatly improved. In the ancient time, we have insulin extract from pig or cow pancreas, which was impure and might cause allergic reaction. Currently, we have very pure insulin such as human insulin from DNA recombinant technique, and recently insulin analog. Based on the time of onset and duration of action, we also have rapid insulin (also called prandial insulin) to control blood glucose after eating and intermediate or long acting insulin (basal insulin) to stabilize blood glucose between meals and when fasting. Mixture of rapid onset and intermediate or long acting insulin has also been produced to address the needs (premixed insulin).

The modern devices for insulin injection have demonstrated huge impacts in the management of diabetes. The syringe and needles, very painful in the ancient times, have been changed to pen with very fine needle and almost painless for the patients. Many industries have tried to make inhaled insulin or insulin by mouth, but so far, there is no remarkable success.

We now have a variety of diabetic medications, very effective, targeting different aspects in the pathophysiology of diabetes. Based on reliable evidence, Metformin and Gliclazide have been included in the WHO essential list of diabetic medications. The incretins group and SGLT 2 inhibitors are relatively new on the markets, and time is needed to assess their unwanted effects.

Pancreas transplantation, islet transplantation, stem cell therapy and gene therapy represent new options in progress, with the ultimate hope to cure diabetes.

Key words: diabetes, clinical research

I. SƠ LƯỢC VỀ LỊCH SỬ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Mặc dù bệnh ĐTĐ đã được ghi nhận từ cổ xưa. Cơ chế bệnh sinh của bệnh chỉ được biết qua thực nghiệm vào khoảng năm 1900. Năm 1889, Joseph von Mering và Oskar Minkowski đã xác định vai trò của tuyến tụy trong bệnh ĐTĐ, các tác giả này đã phát hiện những con chó bị lấy mất tuyến tụy sẽ phát sinh tất cả các dấu hiệu và triệu chứng bệnh ĐTĐ và chết sau thời gian ngắn. Năm 1910, Sir Edward Albert Sharpei - Schafer đã có nhận xét rằng, những người bị ĐTĐ thiếu một chất, chất này được tụy tạng tiết trong cuộc sống bình thường. Tác giả đặt tên cho chất đó là insulin, xuất phát từ tiếng Latin “insula” nghĩa là đảo (island), ý nói rằng insulin được tiết ra từ các tiểu đảo Langerhans của tuyến tụy.

Vai trò nội tiết của tuyến tụy trong chuyển hóa và sự cần thiết ổn định của insulin vẫn chưa được sáng tỏ. Cho tới năm 1921, khi Sir Frederick Grant Banting và Charles Herbert Best lặp lại công trình của Von Mering và Minkowski, nghiên cứu sâu hơn, các tác giả này đã chứng minh họ có thể phục hồi lại sức khỏe cho những con chó bị ĐTĐ bằng cách tiêm cho chúng chất chiết xuất từ đảo Langerhan tuyến tụy lấy ra từ những con chó khỏe mạnh. Banting, Best và cộng sự (đặc biệt nhà hóa học Collip) đã tiến hành tinh chế hormon insulin từ tụy bò tại Trường đại học Toroto, Canada và đã áp dụng điều trị có hiệu quả bằng cách tiêm insulin. Bệnh nhân đầu tiên đã được điều trị vào năm 1922. Với thành tựu này, Banting và giám đốc phòng nghiên cứu MacLeod đã được nhận giải thưởng Nobel về y học vào năm 1923. Từ đó phương pháp điều trị bệnh ĐTĐ bằng insulin đã nhanh chóng phổ biến khắp thế giới.

Năm 1936, Sir Harold Percival (Harry) Himsworth lần đầu tiên đưa ra phân loại giữa ĐTĐ týp 1 và týp 2 như hiện nay chúng ta đang sử dụng và đã có nhiều sửa đổi.

Năm 1936, H. C. Hagedorn sản xuất ra insulin tác dụng trong thời gian dài rất thuận lợi.

Năm 1942, M. Janbon nhấn mạnh tác dụng hạ đường huyết của một trong các sulfonamide chữa bệnh thương hàn. Lần đầu tiên phát minh ra

sulfonylureas, một nhóm thuốc uống chữa bệnh ĐTĐ tồn tại cho tới ngày nay.

Năm 1943, Dunn, Sheehan, và MacLetchie phát minh phương pháp gây đái tháo đường thực nghiệm bằng alloxan.

Năm 1944, A. Loubatieres xác định cách tác động của một số thuốc uống hạ đường huyết.

Năm 1955, F. Sanger phát minh ra cấu trúc phân tử của insulin.

Năm 1957, G. Unger giới thiệu phenethyl biguanid vào trong công thức điều trị bệnh ĐTĐ.

Năm 1957, S. A Berson và R. Yallow định lượng nồng độ insulin huyết tương bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ (radioimmunological methods). Với phát minh này, năm 1977 hai ông đã được nhận giải thưởng Nobel về y học.

Năm 1964, H. Zahn (Đức), Katsoyannis (Hoa Kỳ), và Niu Ching-i (Trung Quốc 1965) đã độc lập phát minh và thành công tổng hợp insulin.

Năm 1967, D. F. Steiner và P. Oyer biệt lập được proinsulin.

Năm 1969, Mrs. D.G. Hodgkin phát minh cấu trúc 3 chiều của insulin lợn.

Năm 1980, Công ty kỹ thuật sinh học Genetech đã phát triển insulin người (human insulin). Insulin được biệt lập từ vi khuẩn đã được biến đổi về di truyền (genetically-altered bacteria) - vi khuẩn chứa gen người để tổng hợp insulin người, các vi khuẩn này sản xuất một số lượng lớn insulin, các nhà khoa học sau đó đã tinh chế insulin và phân phát để sử dụng cho bệnh nhân ĐTĐ. Cho tới bây giờ, rất nhiều loại insulin mới ra đời thuận lợi cho việc “bắt chước” về hoạt động sinh lý bình thường của insulin.

Năm 1988, Gerald Reaven tập hợp nhóm các rối loạn đi cùng thành một hội chứng, tác giả gọi là “Hội chứng chuyển hóa” (metabolic syndrome).

Năm 2005 thuốc đầu tiên thuộc nhóm Glucagon-like-peptide-1 receptor agonist- Exenatide (Byetta/ Bydureon) được FDA cấp phép bán trên thị trường, năm 2010 là Liraglutide (Victoza), năm 2016 là Lixisenatide (Lyxumia...).

Năm 2006, Sitagliptin, thuốc đầu tiên thuộc nhóm “Inhibitors of dipeptidyl peptidase – 4 (DPP-

4 inhibitors) được FDA cấp phép, 2007 Vildagliptin được EMA cấp phép bán trên thị trường châu Âu, Saxagliptin FDA 2009, Linagliptin FDA 2011...

Năm 2012, thuốc đầu tiên thuộc nhóm SGLT-2 inhibitors- Datagliflozin được EMA cấp phép và năm 2014 được FDA cấp phép. Năm 2013 được cả FDA và EMA cấp phép cho Canagliflozin. Cũng trong năm này Empagliflozin được FDA, EMA và Nhật cấp phép lưu hành.

Năm 1993, DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group) nghiên cứu tác dụng của điều trị tích cực đối với sự phát triển và tiến triển các biến chứng mạn tính ở bệnh nhân ĐTĐ týp 1, mở đầu một loạt công trình lớn nghiên cứu về các biến chứng liên quan đến bệnh ĐTĐ, đặc biệt biến chứng tim mạch, nghiên cứu các phương pháp điều trị tích cực để kéo dài và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh ĐTĐ, sẽ được trình bày sau đây như: UKPDS, STENO-2, ADVANCE, ACCORD, VADT, PROACTIVE, RECORD, SAVOIR-TIMI, EXAMINE, TECOS, EMPA-REG, LEADER và nhiều công trình khác [9].

II. DỊCH TỄ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Bệnh đái tháo đường là bệnh rối loạn chuyển hóa không đồng nhất, có đặc điểm tăng glucose huyết do khiếm khuyết về tiết insulin, về tác động của insulin, hoặc cả hai. Tăng glucose mạn tính trong thời gian dài gây nên những rối loạn chuyển hóa carbohydrate, protide, lipide, gây tổn thương ở nhiều cơ quan khác nhau, đặc biệt ở tim và mạch máu, thận, mắt, thần kinh.

Theo Liên đoàn Đái tháo đường quốc tế (IDF), năm 2015 toàn thế giới có 415 triệu người (trong độ tuổi 20-79) bị bệnh đái tháo đường (ĐTĐ), tương đương cứ 11 người có 1 người bị ĐTĐ, đến năm 2040 con số này sẽ là 642 triệu, tương đương cứ 10 người có 1 người bị ĐTĐ. Bên cạnh đó, cùng với việc tăng sử dụng thực phẩm không thích hợp, ít hoặc không hoạt động thể lực ở trẻ em, bệnh ĐTĐ týp 2 đang có xu hướng tăng ở cả trẻ em, trở thành vấn đề sức khỏe cộng đồng nghiêm trọng. Bệnh ĐTĐ gây nên nhiều biến chứng nguy hiểm, là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tim mạch, mù

lòa, suy thận, và cắt cụt chi. Nhưng điều khả quan là, có tới 70% trường hợp ĐTĐ týp 2 có thể dự phòng hoặc làm chậm xuất hiện bệnh bằng tuân thủ lối sống lành mạnh, dinh dưỡng hợp lý và tăng cường luyện tập thể lực. Theo IDF (2015): 10 nước và vùng lãnh thổ có tỷ lệ bệnh ĐTĐ cao nhất là: Trung Quốc 109,6 triệu người, Ấn Độ 69,2 triệu, Hoa Kỳ 29,3 triệu, Brazil 14,3 triệu, Liên bang Nga 12,1 triệu, Mexico 11,5 triệu, Indonesia 10 triệu, Ả Rập 7,8 triệu, Nhật Bản 7,2 triệu, Bangladesh 7,1 triệu.

10 nước có chi tiêu nhiều nhất cho bệnh ĐTĐ là: Hoa Kỳ 320 tỷ USD, Trung Quốc 51 tỷ USD, Đức 35 tỷ USD, Nhật 29 tỷ USD, Brazil 22 tỷ USD, Pháp 19 tỷ USD, Canada 17 tỷ USD, Liên bang Nga 14 tỷ USD, Anh 13 tỷ, và Ý 12 tỷ USD [2].

Ở Việt Nam, năm 1990 của thế kỷ trước, tỷ lệ bệnh ĐTĐ chỉ là 1,1% (ở thành phố Hà Nội) [3], 2,25% (ở thành phố Hồ Chí Minh), 0,96% (thành phố Huế) [1], thì nghiên cứu năm 2012 của Bệnh viện Nội tiết Trung ương cho thấy: tỷ lệ hiện mắc đái tháo đường trên toàn quốc ở người trưởng thành là 5,42%, tỷ lệ đái tháo đường chưa được chẩn đoán trong cộng đồng là 63,6%. Tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose toàn quốc 7,3%, rối loạn glucose máu lúc đói toàn quốc 1,9% (năm 2003) [2]. Theo kết quả điều tra STEPwise về các yếu tố nguy cơ của bệnh không lây nhiễm do Bộ Y tế thực hiện năm 2015, ở nhóm tuổi từ 18-69, cho thấy tỷ lệ ĐTĐ toàn quốc là 4,1%, tiền ĐTĐ là 3,6%, trong đó tỷ lệ ĐTĐ được chẩn đoán là 31,1%, tỷ lệ ĐTĐ chưa được chẩn đoán trong cộng đồng là 69,9%. Trong số những người được chẩn đoán, tỷ lệ ĐTĐ được quản lý tại cơ sở y tế: 28,9, tỷ lệ ĐTĐ chưa được quản lý: 71,1%.

III. NHỮNG KẾT QUẢ TẠO BƯỚC NGOẶT TRONG NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Nhiều nghiên cứu quan sát đã ghi nhận mối tương quan giữa nồng độ glucose máu với các biến chứng do bệnh ĐTĐ týp 2, nhưng người ta chưa biết rõ kiểm soát glucose máu có thật quan trọng hay không, đã có nhiều cuộc tranh luận về sự cần thiết

Bệnh viện Trung ương Huế

kiểm soát glucose máu tích cực hay lỏng lẻo?, có 3 thử nghiệm đề cập tới vấn đề này, là những nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên đánh giá lợi ích giảm glucose máu trên tỷ lệ mắc hàng năm (incidence) của các biến chứng do ĐTD :

Nghiên cứu đầu tiên là UGDP (University Group Diabetes Program): công bố năm 1970, đã chứng minh không có lợi ích của việc kiểm soát glucose máu ở BN ĐTD typ 2 mới mắc. Trong nghiên cứu này chỉ có 200 BN trong mỗi nhóm điều trị, HbA1c chưa được sử dụng, dùng xét nghiệm glucose lúc đói để đánh giá khác biệt giữa điều trị tích cực và truyền thống. Thuốc sử dụng là tolbutamide (nhóm SU), và phenformin (nhóm biguanide), là hai thuốc hạ đường huyết. Kết luận chính rút ra từ UGDP là: hai thuốc này (tolbutamide và phenformin) có tác dụng giảm glucose máu, nhưng là nguyên nhân tăng tử vong do tim mạch, nghi ngờ giảm glucose ở BN ĐTD typ 2 bằng các thuốc uống có thể có hại thực sự! Hiện nay chúng ta đã rõ, tolbutamide thuốc nhóm sulphonylurea có tác dụng hạ glucose máu, nhưng hay gây nên cơn hạ đường huyết, vì không chọn lọc trên tim nên làm mất khả năng tiền thích nghi của tim, gây nên nhiều biến chứng trên tim. Phenformin thuốc đã không được lưu hành trong lâm sàng vì rất nhiều tác dụng phụ. Nghi ngờ của các tác giả và kết quả của nghiên cứu không cần bàn cãi [17].

Nghiên cứu thử nghiệm thứ hai của Ohkubo Y, Kishikawa H et al (1995) được tiến hành tại Nhật Bản ở BN ĐTD typ 2, là nghiên cứu nhỏ chỉ 110 BN, gây đã cho thấy: Tiêm nhiều mũi insulin kiểm soát glucose tốt hơn ($HbA1c=7,1\%$) so với điều trị truyền thống ($HbA1c=9,4\%$), giảm các biến chứng vi mạch do ĐTD, giảm các nguy cơ trong nghiên cứu này cũng có kết quả tương tự như trong nghiên cứu DCCT, điều đó ủng hộ cho ý kiến cho rằng: kiểm soát glucose máu là hết sức quan trọng cho ĐTD typ-1 và cả typ 2 [10].

Nghiên cứu thứ ba trên BN ĐTD typ 2 là nghiên cứu thí điểm có tác dụng dẫn đường (pilot study) (Abraira.C, Colwell.J et al 1997) nghiên cứu ngẫu nhiên trên 153 BN ĐTD typ 2, nam giới, chia hai nhóm điều trị truyền thống và điều trị tích cực, mặc

dù HbA1C có khác biệt 2% giữa 2 nhóm, nhưng không có khác biệt có ý nghĩa giữa các biến cố tim mạch (khi điều chỉnh theo các đặc điểm ban đầu), thời gian theo dõi trong 27 tháng.

Như vậy các nghiên cứu trên cũng đã đưa ra một nhận xét, kiểm soát glucose máu, kể cả kiểm soát tích cực có lợi hay không trên các biến cố tim mạch, vẫn chưa rõ. Trong thời gian này, song hành một công trình lớn nghiên cứu trên đối tượng bị bệnh ĐTD typ-1, nghiên cứu DCCT.

Nghiên cứu DCCT [9]

DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) là nghiên cứu lâm sàng từ năm 1983 đến 1993, gồm 1.441 người tình nguyện, tuổi từ 13 đến 39, bị ĐTD typ-1, công trình được tiến hành ở 29 trung tâm y học ở Hoa Kỳ và Canada, BN bị ĐTD ít nhất 1 năm, nhưng không quá 15 năm, không có hoặc chỉ có triệu chứng sớm bệnh mắt do ĐTD. Nghiên cứu so sánh kiểm soát glucose máu truyền thống với kiểm soát chặt đối với các biến chứng bệnh ĐTD. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Giảm nguy cơ bệnh mắt 76%, bệnh thận 50% và bệnh thần kinh 60% (là các biến chứng vi mạch).

Sau khi kết thúc DCCT vào năm 1993, trên 90% BN đã tham gia trong nghiên cứu DCCT được tiếp tục đưa vào nghiên cứu trong công trình EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) để xác định tỷ lệ mắc hàng năm (incidence) và các yếu tố dự báo (predictors) các biến cố bệnh tim mạch như: Cơn tấn công tim, đột quỵ, hoặc cần phải phẫu thuật tim, và các biến chứng liên quan đến mắt, thận, thần kinh. Nghiên cứu EDIC cũng xác định tác dụng của kiểm soát glucose tích cực và thay đổi lối sống. Kết quả cho thấy, kiểm soát glucose máu tích cực giảm bất kỳ nguy cơ nào tới 42%. Giảm 57% các nguy cơ bệnh tim mạch, cơn tấn công tim không tử vong, đột quỵ, hoặc tử vong do tim mạch. BN trong nhóm điều trị tích cực theo dõi trung bình 6,5 năm trong DCCT, 10 năm sau kết thúc DCCT, khi cả hai nhóm được điều trị, chăm sóc như nhau, lợi ích đối với tim khi được điều trị sớm rõ hơn. Hơn nữa, EDIC đã chứng minh lợi ích của kiểm soát chặt glucose máu đối với các biến chứng về mắt, thận, thần kinh được duy trì

loạn lipid máu và microalbumin niệu, đồng thời đề phòng thứ cấp bệnh tim mạch bằng aspirin

Tuổi trung bình BN nghiên cứu là 55,1, thời gian theo dõi trung bình 7,8 năm. Kết quả cho thấy: Giảm HbA1c, HA tâm thu và tâm trương, nồng độ cholesterol và triglyceride khi đói, nồng độ bài xuất albumin niệu đều cao hơn có ý nghĩa ở nhóm điều trị tích cực so với nhóm điều trị truyền thống. Nhóm điều trị tích cực giảm nguy cơ bệnh tim mạch với HR 0,47 (95% CI 0,24-0,73), Bệnh thận HR 0,39 (95% CI 0,17-0,87), bệnh vớng mạc HR 0,42 (95% CI 0,21-0,86), bệnh thần kinh tự động (autonomic neuropathy) HR 0,37 95% CI 0,18- 0,79).

Nghiên cứu còn được kéo dài thêm 5,5 năm và 8,1 năm, tổng cộng 21 năm cho kết quả hết sức có giá trị về giảm các biến cố tim mạch và microalbumin niệu. Bài học rút ra từ STENO-2 là: Điều trị tích cực HA, rối loạn lipid máu, tăng glucose huyết, cùng với thay đổi lối sống, gliclazide và metformin ± insulin làm giảm có ý nghĩa các biến cố tim mạch, như kiểm soát glucose máu tích cực làm 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 glucose máu bằng phối hợp nhiều thuốc.

Sau nghiên cứu STENO-2, năm 2009, Ralph A.DeFronzo đã đăng tải trên tạp chí Diabetes bài "From triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabets mellitus" nêu 8 yếu tố tham gia vào cơ chế sinh bệnh ĐTĐ (giảm tiết insulin, tăng tiết glucagon, tăng sản xuất glucose tại gan, giảm hiệu ứng incretin, tăng phân giải lipid (lipolysis), giảm hấp thụ glucose tại cơ, tăng tái hấp thụ glucose tại thận, và rối loạn chức năng dẫn truyền thần kinh (neurotransmitter) và đưa ra 3 khuyến cáo; i/ Muốn điều trị hiệu quả bệnh ĐTĐ típ 2 cần phải phối hợp nhiều loại thuốc để điều chỉnh nhiều yếu tố tham gia trong cơ chế sinh bệnh ĐTĐ típ 2. ii/ Mục tiêu điều trị không chỉ đơn thuần giảm HbA1c. iii/ Phải điều trị sớm, càng sớm càng tốt. Mở ra giai đoạn điều trị toàn diện, sớm, tích cực đối với bệnh ĐTĐ típ 2 để ngăn chặn,

hạn chế biến chứng do bệnh này gây nên.

Sau UKPDS là một loạt các công trình lớn, với số lượng BN nhiều, BN lớn tuổi, đã bị ĐTĐ lâu năm, có nhiều biến chứng tim mạch, thời gian theo dõi lâu, các chỉ tiêu theo dõi, đánh giá phong phú, đó là các công trình ADVANCE, ADVANCE-ON và ACCORD STUDY.

ADVANCE là nghiên cứu lớn sau UKPDS, đối tượng là bệnh nhân ĐTĐ típ 2 bị bệnh đã lâu (được chẩn đoán bệnh ĐTĐ khoảng 8 năm), có nhiều biến chứng do ĐTĐ gây nên để giải quyết 2 câu hỏi sau đây:

i/ Liệu hạ HA thấp, thậm chí rất thấp ở một số BN bị ĐTĐ, những người có kiểm soát HA hoàn toàn tốt có làm cho các biến chứng ít hơn không?, đây là mảng can thiệp HA trong NC ADVANCE. Kết quả cho thấy: Preterax làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ tử vong toàn bộ 14%, giảm nguy cơ tử vong tim mạch 18%, giảm 14% có ý nghĩa thống kê toàn bộ các biến cố mạch vành và 21% các biến cố về thận.

ii/ Liệu kiểm soát chặt glucose máu có làm giảm các biến chứng do ĐTĐ? Để kiểm soát glucose máu sử dụng sulphonylurea (gliclazide-diamicron) kết hợp với các thuốc hạ đường huyết khác nếu cần. Kết quả nghiên cứu cho thấy, kiểm soát glucose máu chặt hơn để phòng các biến chứng nghiêm trọng bệnh ĐTĐ, HbA1c $\leq 6,5\%$ là an toàn. Thực tế, kiểm soát chặt hơn sẽ giảm có ý nghĩa thống kê 10% tất cả các biến chứng nghiêm trọng bệnh ĐTĐ, giảm 21% bệnh thận, 30% phát triển macroalbumin niệu. Cuối cùng, kiểm soát glucose máu tích cực, liên tục chứng minh giảm nguy cơ tử vong tim mạch. ADVANCE đã khẳng định các lợi ích của kiểm soát kết hợp glucose máu và huyết áp.

Cũng như UKPDS, ADVANCE không tìm thấy giá trị giới hạn dưới của cả hai thông số (glucose và HbA1c) đối với lợi ích có được.

ADVANCE-ON trial để đánh giá duy trì HA thấp hơn khi điều trị phối hợp ACEi và thuốc lợi tiểu trên tỷ lệ tử vong và biến cố mạch máu lớn trong số BN trong ADVANCE, và tác dụng lâu dài kiểm soát glucose máu tích cực bằng gliclazide MR cũng như các loại thuốc phối hợp khác để đạt mục tiêu HbA1C $\leq 6,5\%$ so với điều trị truyền thống kiểm

soát ít chặt hơn. Kết quả cho thấy, khi HA duy trì dưới 140/80mmHg bằng preterax trong thời gian 4,3 năm giảm có ý nghĩa tỷ lệ tử vong, mặc dù có giảm chút ít 6 năm sau đó, cụ thể, giảm tử vong toàn bộ 9%, giảm tỷ lệ tử vong tim mạch 12%.

Đây là nghiên cứu đầu tiên chứng minh một cách rõ ràng mở rộng lợi ích sau thử nghiệm về điều trị hạ HA trên tử vong toàn phần và tử vong tim mạch ở BN ĐTĐ típ 2, cũng như khởi trị sớm preterax sau khi được chẩn đoán, khẳng định các lợi ích của kiểm soát kết hợp glucose máu và huyết áp. Nghiên cứu ADVANCE cũng đã chứng minh các lợi ích của phối hợp perindoprin/indapamide trong các giai đoạn của bệnh thận mạn tính với cải thiện kiểm soát glucose máu bằng Gliclazide MR mang lại lợi ích đối với bệnh thận do ĐTĐ.

ACCORD thiết kế để xác định nếu đích kiểm soát glucose HbA1c < 6% (kiểm soát rất chặt) có giảm được các biến cố tim mạch so với HbA1c từ 7-7,9% ở BN có độ tuổi trung bình và lớn tuổi bị ĐTĐ típ 2, đã có bệnh tim mạch, hoặc có các yếu tố tim mạch bổ sung đã được xác định. Những nghiên cứu trước đó đã cho thấy, mức độ HbA1c có liên quan với các biến cố tim mạch ở BN ĐTĐ típ 2. Một năm sau khi tiến hành nghiên cứu, HbA1c = 6,4% nhóm điều trị tích cực, và 7,5% nhóm điều trị truyền thống, sau 3,5 năm, nhóm điều trị tích cực đã tăng tỷ lệ tử vong và giảm không có ý nghĩa thống kê các biến cố tim mạch chính khi so sánh với nhóm điều trị truyền thống, do vậy nhóm điều trị tích cực đã phải ngừng sau 3,5 năm theo dõi. Đã ghi nhận tăng những cơn hạ đường huyết và tăng cân ở nhóm này. Tuy nhiên, đây cũng chỉ là một nhóm nhỏ trong triệu triệu người bị ĐTĐ, nên việc giảm tích cực glucose máu trên các bệnh nhân ĐTĐ lâu ngày đòi hỏi thầy thuốc cân nhắc khi chỉ định các loại thuốc.

Như vậy, các nghiên cứu trên đã chứng minh kiểm soát glucose máu tích cực ở BN ĐTĐ típ 2 làm giảm tiến triển bệnh vi mạch, nhưng tác dụng trên các biến chứng mạch máu lớn còn chưa rõ. Trong các nghiên cứu dịch tễ học, liên quan giữa kiểm soát glucose và bệnh tim mạch không ổn định, một số công trình khác tiến hành trong thời gian ngắn, cỡ mẫu nhỏ cũng ghi nhận có lợi hoặc bất lợi. Nghiên

cứu ADVANCE và ACCORD ghi nhận không giảm có ý nghĩa các biến cố tim mạch khi kiểm soát tích cực glucose máu, ACCORD còn phải ngừng sau 3,5 năm theo dõi nghiên cứu vì tăng tỷ lệ tử vong ở nhóm kiểm soát tích cực. Ra đời công trình nghiên cứu VADT mục đích là so sánh hiệu quả của việc kiểm soát glucose máu tích cực và truyền thống đối với các biến cố tim mạch.

Nghiên cứu VADT (Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial) [6].

Nghiên cứu ngẫu nhiên ở 1791 cựu chiến binh, độ tuổi trung bình 60,4 tuổi, kiểm soát glucose chưa tốt (suboptimal), các yếu tố nguy cơ tim mạch khác được điều trị thống nhất, thời gian trung bình phát hiện bệnh 11,5 năm, 40% BN đã có bệnh tim mạch. Các biến cố tim mạch chính: nhồi máu cơ tim, đột quỵ, tử vong do tim mạch, suy tim ứ huyết, phẫu thuật các bệnh mạch máu, bệnh mạch vành không phẫu thuật, cắt đoạn chi do hoại tử thiếu máu.

Kết quả cho thấy: Thời gian theo dõi trung bình 5,6 năm, HbA1c trung bình 8,4% nhóm điều trị truyền thống, 6,9% nhóm điều trị tích cực. Kết cục chính xảy ra ở 264 BN điều trị truyền thống, 235 BN nhóm điều trị tích cực (HR nhóm điều trị tích cực 0,88.95% CI 0,74-1,05, p=0,14). Không có sự khác biệt thống kê giữa 2 nhóm trong bất kỳ thành phần nào của kết cục chính hoặc tỷ lệ tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào (HR 1,07 .95% CI 0,81-1,42 p=0,62). Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về các biến chứng vi mạch. Tỷ lệ các biến cố không mong muốn chủ yếu là hạ glucose máu 17,6% nhóm điều trị truyền thống, 24,1% nhóm điều trị tích cực. Kết luận của công trình nghiên cứu này là: Kiểm soát glucose tích cực ở BN ĐTĐ típ 2 hay kiểm soát glucose máu kém không mang lại hiệu quả có ý nghĩa về tỷ lệ các biến cố tim mạch chính, tử vong hoặc các biến cố vi mạch, ngoại trừ có cải thiện tiến triển albumin niệu (p=0,01).

Như vậy, tất cả các công trình về bệnh ĐTĐ đã trình bày trên đây cho thấy: kiểm soát tích cực glucose máu là biện pháp quan trọng trong điều trị bệnh ĐTĐ, giảm nguy cơ các biến chứng mạch máu, đặc biệt biến chứng vi mạch, điều trị càng sớm

càng giảm được các biến chứng. Đối với bệnh mạch máu lớn, có bằng chứng về lợi ích kiểm soát tích cực về bệnh tim mạch, NMCT không tử vong, bệnh mạch vành. Nhưng nhận định không thống nhất về lợi ích kiểm soát glucose tích cực với đột quỵ, tử vong do mọi nguyên nhân tim mạch, hoặc tử vong do mọi nguyên nhân. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cũng cho thấy, mất rất sớm sự khác biệt về glucose máu, tiếp tục giảm nguy cơ không những đối với bệnh vi mạch, mà còn giảm các nguy cơ một cách rõ rệt NMCT và tử vong bất kỳ nguyên nhân nào quan sát thấy trong suốt 10 năm sau thử nghiệm.

Rosiglitazone và các nghiên cứu sau Rosiglitazone.

Rosiglitazone được FDA cấp phép năm 1999, EMA năm 2000, có tác dụng tăng tác động của insulin mà không kích thích tiết insulin, có tác dụng giảm glucose máu, insulin và triglyceride trong sinh vật thực nghiệm kháng insulin. Rosiglitazone cải thiện hấp thu glucose do tác dụng của insulin trong tổ chức ngoại vi kháng insulin, thông qua hoạt hóa protein GLUT-4. Trên lâm sàng, tình trạng kiểm soát glucose rất ổn định. Tuy nhiên, vào tháng 5/2007, Steve Nissen đã tiến hành phân tích tổng hợp 42 công trình trên lâm sàng điều trị bằng rosiglitazone, thời gian điều trị trung bình 6 tháng, tổng số 14.237 BN, hầu hết trong số BN này được so sánh Avandia với placebo, đã chứng minh rằng Avandia có liên quan đến tăng nguy cơ các biến cố thiếu máu cơ tim cục bộ như: cơn đau thắt ngực hoặc NMCT (tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim lên 1,43 lần (95%, CI 1,03 đến 1,98; $p = 0,03$); Nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch tăng 1,64 (95%, CI từ 0,98 đến 2,74, $p = 0,06$). Tuy nhiên, có ba nghiên cứu khác, thời gian trung bình 41 tháng, tổng số BN 14.067, so sánh Avandia với một số thuốc uống hạ đường huyết khác hoặc placebo đã không xác nhận hoặc đã loại trừ những nguy cơ này, trong tổng số liệu nghiên cứu, số liệu về nguy cơ thiếu máu cơ tim không được xác định.

Vì những kết luận chưa thống nhất đó, tháng 12 năm 2008 FDA đã đưa ra hướng dẫn với tiêu đề: **“Đái tháo đường – Đánh giá nguy cơ tim mạch ở các liệu pháp mới trong điều trị ĐTĐ týp 2”**,

phác thảo các tiêu chí chính để đánh giá an toàn tim mạch trước và sau cấp phép các thuốc ĐTĐ mới. Đặc biệt, hướng dẫn các nhà tài trợ phác thảo các tiêu chí chính để đánh giá an toàn tim mạch trước và sau cấp phép tất cả các thuốc ĐTĐ mới, như: nghiên cứu phải tiến hành từ pha 2-4, số lượng BN nghiên cứu phải hàng ngàn đến hàng chục ngàn, BN đã bị ĐTĐ từ lâu, lớn tuổi, có bệnh lý tim mạch, đã và đang được điều trị nhiều loại thuốc khác nhau. Thời gian tiến hành nghiên cứu phải vài năm. Dựa trên tỷ số nguy cơ (HR) là 1.8 trước cấp phép và 1.3 sau cấp phép. Một loạt thuốc được cấp phép, xuất hiện sau 2008 như nhóm DPP-4 inhibitor, GLP-1 receptor Agonist, SGLT-2 inhibitor... đều được tiến hành theo chỉ dẫn này, ví dụ:

. *Nghiên cứu Examination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs Standard of Care in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE)* nghiên cứu pha 3, đa trung tâm, tiến cứu, ngẫu nhiên, mù đôi, so sánh alogliptin với placebo để đánh giá kết cục tim mạch trên 5380 BN ĐTĐ týp 2 được xác định có biến cố hội chứng mạch vành cấp, HbA1c lúc vào NC là 8%, thời gian trung bình bị ĐTĐ týp 2 trước khi vào NC tương đương (7,1 năm nhóm alogliptin và 7,3 nhóm placebo).

. *Nghiên cứu Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI)* nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, pha 4, so sánh saxagliptin với placebo với 16.492 BN ĐTĐ týp 2, có tiền sử bệnh tim mạch, hoặc nhiều yếu tố nguy cơ bệnh mạch máu. HbA1c trung bình lúc vào nghiên cứu là 8%, thời gian bị bệnh ĐTĐ trung bình 10,3 năm cho cả hai nhóm.

. *Nghiên cứu The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS)*, nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, so sánh cặp đôi giữa sitagliptin với placebo ở 14.000 BN ĐTĐ týp 2, đồng thời có bệnh tim mạch.

Cả 3 nghiên cứu này đều cho thấy: An toàn tim mạch đối với 3 loại thuốc trong nhóm DPP-4 inhibitors (alogliptin, saxagliptin và sitagliptin) đều

không kém, nhưng cũng không hơn nhóm placebo về tiêu chí chính, tương tự đối với các tiêu chí phụ liên quan với các bệnh lý đã có trước cũng không hơn, không kém placebo, ngoại trừ suy tim phải nhập viện (nguy cơ nhập viện trong nghiên cứu EXAMINE: HR. 1,07, 95%. CI 0,79-1,46. Nghiên cứu TICOS: HR. 1,00 95%, CI 0,83-1,20, nghiên cứu SAVOR-TIMI 53: HR. 1,27. 95%. CI 1,07-1,51. Riêng nghiên cứu TECOS không tăng nguy cơ nhập viện do suy tim: HR. 1,00 ; 95% CI 0,83-1,20.

Công trình nghiên cứu gần đây EMPA-REG (2015) nghiên cứu tác dụng của Empagliflozin, một thuốc trong nhóm ức chế SGLT2 đối với kiểm soát glucose máu và biến cố tim mạch, Thời gian theo dõi trung bình 3,1 năm. Các kết cục thứ nhất gồm: Tử vong do tim mạch, NMCT không tử vong, hoặc đột quỵ không tử vong. Kết cục thứ hai gồm các kết cục thứ nhất cộng thêm nhập viện do đau thắt ngực không ổn định. So sánh giữa hai nhóm điều trị liều 10 hoặc 25mg empagliflozin, hoặc placebo. Kết quả cho thấy, khác biệt không có ý nghĩa giữa các nhóm về tỷ lệ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ, nhưng nhóm điều trị bằng Empagliflozin có tỷ lệ thấp hơn có ý nghĩa về tử vong do tim mạch (3,7% và 5,9% nhóm placebo), giảm nguy cơ tương đối 38%). Nhập viện do suy tim (2,7% và 4,1%, giảm nguy cơ tương đối 35%) và chết do mọi nguyên nhân (5,7% và 8,3%, giảm nguy cơ tương đối 32%). Khác biệt không có ý nghĩa giữa các kết cục chính trong thành phần trong kết cục thứ hai ($p=0,08$) [7].

Nghiên cứu LEADER - the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) trial (2016). Công trình được tiến hành trên 9340 BN, chọn ngẫu nhiên, theo dõi trung bình 3,8 năm. Kết quả cho thấy: kết cục thứ nhất gặp ở 13,0% nhóm điều trị liraglutide so với nhóm placebo (HR 0,87. 95%. CI 0,78-0,97, $p < 0,001$), Tử vong do tim mạch xảy ra ít hơn ở nhóm liraglutide 4,7% và nhóm placebo 6,0% (HR 0,78. 95%. CI 0,66-0,93, $p=0,007$). Tỷ lệ tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào cũng thấp hơn ở nhóm liraglutide 8,2% và 9,6% nhóm placebo (HR 0,85, 95%, CI. 0,74-0,97, $p=0,02$). Tỷ lệ NMCT không tử vong, đột quỵ không tử vong, và tỷ lệ

nhập viện do suy tim thấp hơn không có ý nghĩa ở nhóm liraglutide so với nhóm placebo. Tác dụng phụ thường gặp nhất để phải ngừng điều trị ở nhóm liraglutide là rối loạn tiêu hóa. Tỷ lệ viêm tụy thấp hơn không có ý nghĩa trong nhóm liraglutide so với nhóm placebo. Rõ ràng, ở BN ĐTĐ tít 2 tỷ lệ các biến cố tim mạch thấp hơn khi điều trị bằng liraglutide so với nhóm chứng.

Như vậy, EMPA-REG nghiên cứu về empagliflozin, là một SGLT-2 inhibitor, LEADER nghiên cứu về liraglutide (glucagon-like peptide 1 analogue), hai thuốc này làm giảm có ý nghĩa các thành phần trong kết cục thứ nhất (tử vong do tim mạch, đột quỵ không tử vong, và NMCT không tử vong) ở BN ĐTĐ tít 2, và nguy cơ tim mạch cao (ARR 1.6%). Nhập viện do suy tim và tất cả các nguyên nhân tử vong cũng giảm có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, thời gian phát huy tác dụng trong nghiên cứu EMPA-REG xảy ra nhanh hơn LEADER, vì vậy các tác giả NC cho rằng, tác dụng có lợi của empagliflozin có thể do những thay đổi về huyết động hơn là biến đổi về tiến triển bệnh vữa xơ. Dựa trên cơ sở hai nghiên cứu lớn này, Khuyến cáo của ADA 2017 khuyên xem xét bổ sung Empagliflozin hoặc liraglutide điều trị cho những BN ĐTĐ đã được xác định có bệnh tim mạch để giảm nguy cơ tử vong, tác dụng này không có ở các nghiên cứu thuộc nhóm DPP4-inhibitors.

Tóm lại:

- Từ những hiểu biết đầu tiên về bệnh ĐTĐ, cho rằng bệnh ĐTĐ là do tăng glucose trong máu, do thiếu hormone insulin được tiết ra từ tuyến tụy, đến xác định vai trò kháng insulin – suy chức năng tiết insulin của tuyến tụy, đến xác định bệnh ĐTĐ là bệnh “đa yếu tố”. Muốn điều trị hiệu quả bệnh ĐTĐ tít 2 cần phải phối hợp nhiều loại thuốc để điều chỉnh nhiều yếu tố tham gia trong cơ chế sinh bệnh ĐTĐ tít 2. Mục tiêu điều trị không chỉ đơn thuần giảm HbA1c. Phải điều trị sớm ngay từ đầu.

- Từ chỗ bệnh ĐTĐ tít 2 là bệnh của các nước phát triển, bệnh của người giàu, tới nay, bệnh ĐTĐ tít 2 là bệnh đang phát triển mạnh ở các nước đang phát triển, bệnh của người nghèo, có học vấn thấp.

- Phân loại bệnh ĐTĐ trước đây: Bệnh ĐTĐ gây, béo. Bệnh ĐTĐ phụ thuộc insulin, ĐTĐ không phụ thuộc insulin, và hiện nay là ĐTĐ týp-1, ĐTĐ týp 2. Tuy nhiên, ngày càng khó rạch ròi giữa ĐTĐ týp-1 và týp 2, vì ĐTĐ týp 2 có thể gặp ở tuổi trẻ, vị thành niên.

- Một tình trạng trước đây được gọi là “ĐTĐ dưới lâm sàng, ĐTĐ sinh hóa”, nay được định danh là tình trạng “Tiền ĐTĐ”, có tiêu chuẩn chẩn đoán rõ ràng, là những đối tượng cần được can thiệp bằng thay đổi lối sống, luyện tập thể lực, hoặc bằng thuốc để dự phòng, hoặc làm chậm tiến triển thành ĐTĐ thực sự (dự phòng cấp 1).

- Các công trình nghiên cứu và thực nghiệm lâm sàng đã trình bày trong bài tổng quan này cho thấy: kiểm soát chặt glucose máu có tác dụng giảm các nguy cơ bệnh tim mạch do bệnh ĐTĐ gây nên, kiểm soát tốt càng sớm thì các biến chứng tim mạch về sau càng giảm, và ngược lại, có vẻ như, cải thiện sớm, tốt chủ yếu là bệnh vi mạch, bệnh mạch máu lớn có hiệu quả nhưng chậm, thậm chí các biến chứng tim mạch vẫn tiến triển ngay cả khi nồng độ glucose đã trở về bình thường.

- Phát minh ra insulin là một phát minh vĩ đại 100 năm trước đây. Từ insulin tụy động vật, đến insulin người, insulin tái tổ hợp, và gần đây là insulin analogous, insulin tác dụng nhanh, rất nhanh, insulin nền giải phóng từ từ không có đỉnh, insulin hỗn hợp, trộn sẵn. Phương tiện đưa thuốc vào từ bơm tiêm thông thường sang bút tiêm insulin, đã nâng cao hiệu quả điều trị. Mặc dù các nhà sáng chế đã rất cố gắng sản xuất insulin để hít, uống nhưng vẫn chưa thành công.

- Các thuốc uống chưa bệnh ĐTĐ rất đa dạng, có hiệu quả, đáp ứng được cơ chế sinh bệnh ĐTĐ. Metformin và gliclazide là những thuốc nằm trong những thuốc thiết yếu, thuốc đã tồn tại trong lâm sàng gần 60 năm nay, kết quả điều trị vẫn rất ổn định. Các loại thuốc mới như nhóm incretin, và nhóm ức chế SGLT2, đây là những tác nhân mới, thêm những vũ khí cho các bác sỹ lựa chọn. Tuy nhiên thời gian sử dụng còn ngắn, cần phải được theo dõi nhiều hơn nữa cả tác dụng có lợi và tác dụng không mong muốn.

IV. DỰ PHÒNG BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Năm 1936, Sir Harold Percival (Harry) Himsworth lần đầu tiên đưa ra phân loại giữa ĐTĐ týp 1 và týp 2 như hiện nay chúng ta đang sử dụng và đã có nhiều sửa đổi.

Những năm thập niên 70 thế kỷ trước, tồn tại khái niệm “ĐTĐ sinh hóa, ĐTĐ tiền lâm sàng”, nghĩa là có tăng nồng độ glucose máu chưa đến mức độ chẩn đoán bệnh ĐTĐ và cũng chưa có triệu chứng trên lâm sàng.

Năm 2003, Hội đồng chuyên gia về chẩn đoán và phân loại bệnh ĐTĐ (Diabetes care 26:3160-3167, 2003) ghi nhận một nhóm trung gian của những đối tượng có rối loạn glucose lúc đói (IGF), hay rối loạn dung nạp glucose (IGT), nồng độ glucose không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ĐTĐ, nhưng cao hơn bình thường. Nhóm người này được xếp loại “Tiền đái tháo đường”, là một phần trong phân loại bệnh ĐTĐ hiện nay.

Những công trình nghiên cứu về dự phòng bệnh ĐTĐ ở giai đoạn này như: Da Qing Trung Quốc (1997), DPP (2002), TRIPOD (2002), DREAM (2008)...đều ghi nhận, can thiệp vào giai đoạn tiền ĐTĐ bằng thay đổi lối sống, luyện tập thể lực, hoặc bằng thuốc, có thể đề phòng, hoặc làm chậm xuất hiện bệnh ĐTĐ.

Hiện nay, hầu như tất cả các khuyến cáo về bệnh ĐTĐ của các quốc gia trên thế giới đều nhấn mạnh vai trò tư vấn cho người bệnh ngay từ ngày đầu tiên phát hiện bệnh ĐTĐ, và người bệnh tự quản lý bệnh của mình là một khâu quan trọng trong quá trình điều trị bệnh ĐTĐ.

Chúng ta đã làm được gì ?

- Chương trình phòng chống bệnh ĐTĐ quốc gia
- Tuyên truyền sâu rộng thường xuyên trên các phương tiện thông tin đại chúng về căn bệnh thế kỷ này

- Thành lập các Bệnh viện chuyên ngành Nội tiết-Chuyển hóa-ĐTĐ trung ương và ở một số tỉnh thành trong cả nước. Các khoa Nội tiết- Chuyển hóa-ĐTĐ các bệnh viện trung ương và các tỉnh.

- Bộ môn, hoặc các Tổ Bộ môn chuyên ngành Nội tiết tại các trường Đại học Y trong cả nước.

- Hội Nội tiết ĐTĐ Việt Nam, với tư cách là

Bệnh viện Trung ương Huế

Hội chuyên ngành đã đóng góp rất nhiều trong sự nghiệp phát triển chuyên ngành Nội tiết-Chuyển hóa-ĐTĐ ở Việt Nam, tham gia đào tạo các cán bộ chuyên sâu, Tiến sỹ về Nội tiết cùng với các trường Đại học, Hợp tác quốc tế về đào tạo và nghiên cứu khoa học. Hội Nội tiết ĐTĐ Việt Nam đang có một đội ngũ các cán bộ chuyên ngành có uy tín : 3 Giáo sư, 8 Phó giáo sư, rất nhiều Tiến sỹ, thạc sỹ.

Triển vọng, tương lai đối với bệnh ĐTĐ

- Bệnh ĐTĐ không ngừng gia tăng kể cả đái tháo đường týp-1, đặc biệt ĐTĐ týp 2, đã trở thành bệnh dịch không lây, gánh nặng và là thách thức nhân loại trong thế kỷ 21 này. Làm thế nào để mọi người dân hiểu biết nhiều hơn, sâu hơn về bệnh, tổ chức mạng lưới y tế từ thấp tới cơ quan quản lý cao nhất để đề phòng ngay từ khi còn ở giai đoạn tiền ĐTĐ, cũng như điều trị càng sớm càng tốt để hạn chế các biến chứng do bệnh ĐTĐ gây nên.

- Ngay từ ngày đầu, khi mới được chẩn đoán,

người bệnh phải được tư vấn, trao đổi giữa thầy thuốc và BN để nâng cao hiểu biết và BN tự quản lý bệnh của mình, qua đó nâng cao tuân trị, sẽ làm giảm kinh phí, và kết quả kiểm soát bệnh tốt hơn.

- Các nhà sáng chế đã và đang cố gắng cải tiến, phát minh các phương tiện đưa thuốc vào cơ thể thuận tiện nhất cho người bệnh như: bút tiêm, insulin dạng hít, xịt, dạng uống (insulin dạng uống, semaglutide dạng uống....).

- Sáng chế bộ phận thụ cảm glucose dài hạn giúp điều chỉnh liều insulin bằng hệ thống khép kín, tự động.

- Ghép tế bào đảo tụy và ghép tụy đang phát triển

- Điều trị tế bào gốc để thay thế tế bào beta giúp sản xuất insulin một cách sinh lý hơn.

- Nghiên cứu về genes để điều trị và phòng ngừa có hiệu quả

- Song song phát hiện điều trị bệnh ĐTĐ, thì phòng ngừa điều trị bệnh béo phì là biện pháp không thể thiếu./.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Hữu Dàng (1996), *Nghiên cứu bệnh đái tháo đường ở Huế trên đối tượng 15 tuổi trở lên, Phương pháp chẩn đoán hữu hiệu và dự phòng*, Luận án Phó Tiến sĩ, Hà Nội 1996.
2. Thái Hồng Quang (2012), *Thực hành lâm sàng bệnh ĐTĐ*, Nhà xuất bản Y học.
3. Phạm Sỹ Quốc, Lê Huy Liệu (1991), Tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường ở Hà Nội, *Tạp chí Nội khoa*, 4, tr. 19- 24.
4. Mai Thế Trạch, Đặng Thị Bảo Toàn, Diệp Thị Thanh Bình (1994), Dịch tễ học và điều tra cơ bản bệnh tiểu đường ở nội thành Thành phố Hồ Chí Minh, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 1, tr. 34- 41.
5. American Diabetes Association (1998), Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study, *Diabetes Care*, 21, pp. 2180- 84.
6. Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE et al (VADT Study Group) (2011), Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial, *Diabetes Care*, 34(1), pp.34-8.
7. Bernard Zinman, Christoph Wanner, John M. Lachin et (2015), Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med*, 373, pp. 2117-2128.
8. Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Pacold I, Lee HS (1997), Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial: Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes, *Arch Intern Med*, 157, pp. 181-188.
9. DCCT Research Group (1987), Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study, *Diabetes Care*, 10(1), pp. 1-19.
10. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al (1995), Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study, *Diabetes Res Clin Pract*, 28, pp.103-117.
11. Peter Gæde, Pernille Vedel, Nicolai Larsen

- et al (2003), Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes (Steno-2 study), *N Engl J Med*, 348, pp. 383-393.
12. Ralph A. DeFronzo (2009), From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, *Diabetes*, 58(4), pp. 773- 795.
 13. Ranjit Unnikrishnan, RM Anjana, V Mohan (2011), Importance of controlling diabetes early- The concept of metabolic memory, legacy effect and the case for early isulinsation, *Supplement to JAPI*, vol 59
 14. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist V (1993), The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus, *N Engl J Med*, 329, pp. 304–309.
 15. Steven P. Marso, Gilbert H. Daniels, Kirstine Brown-Frandsen, Peter Kristensen et al. (2016), Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med*, 375, pp. 311- 322.
 16. UK Prospective Diabetes Study Group (1998), Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33), *Lancet*, 352, pp. 837–853.
 17. University Group Diabetes Program (UGDP) (1970), A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes, *Diabetes*, 19 (Suppl. 2), pp. 747–830.
 18. William Duckworth, Carlos Abraira, Thomas Moritz, M.S. et al (2009), Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes, *N Engl J Med*, 360, pp. 129-139.