

**MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH-CHUYỂN HÓA
VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC EMPAGLIFLOZIN
PHỐI HỢP METFORMIN Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2 CÓ
THỪA CÂN, BÉO PHÌ**

Trần Thúy Bình^{1*}, Đoàn Thị Kim Châu²

1. Trung tâm Y tế thành phố Long Xuyên

2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: bstranthuybinh@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đái tháo đường týp 2 là bệnh đa yếu tố cả trong nguy cơ, cơ chế bệnh sinh, biến chứng và điều trị, gây ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống cũng như gánh nặng kinh tế cho xã hội. **Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát một số yếu tố nguy cơ tim mạch–chuyển hóa và đánh giá kết quả điều trị của thuốc Empagliflozin phối hợp với Metformin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có thừa cân, béo phì. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu theo dõi trên 40 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có thừa cân, béo phì, phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0. **Kết quả:** Yếu tố nguy cơ: tăng huyết áp chiếm 50%; nồng độ glucose huyết tương lúc đói chưa đạt chiếm 67,5%; béo bụng chiếm 90%; béo phì độ I 57,5% và độ II 5%; ≥60 tuổi chiếm 20%; có hút thuốc lá 20% và không tập thể dục chiếm 32,5%; mức huyết áp, glucose, HbA1c sau 3 tháng điều trị đều thay đổi có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. **Kết luận:** Thuốc Empagliflozin phối hợp với Metformin điều trị ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có thừa cân, béo phì giúp kiểm soát tốt về nồng độ glucose huyết tương lúc đói, HbA1c và huyết áp.

Từ khóa: Yếu tố nguy cơ tim mạch-chuyển hóa, đái tháo đường týp 2, thừa cân, béo phì.

ABSTRACT

**SOME RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR-METABOLISM
AND EVALUATION OF TREATMENT RESULTS WITH
EMPAGLIFLOZIN COMBINED METFORMIN IN TYPE 2 DIABETES
WITH OVERWEIGHT AND OBESITY**

Tran Thuy Binh^{1*}, Doan Thi Kim Chau²,

1. Medical Center of Long Xuyen city

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Type 2 diabetes is a multifactorial disease both in risk, pathogenesis, complications, and treatment, greatly affecting the quality of life as well as the economic burden on the society. **Objectives:** To survey of some cardiovascular - metabolic risk factors and to evaluate of treatment results with Empagliflozin combined Metformin in type 2 diabetes with overweight and obesity. **Materials and methods:** The study followed up on 40 patients with type 2 diabetes who were overweight and obese. The data is analyzed by SPSS 18.0. **Results:** Risk factors: Blood pressure increased 50%; fasting plasma glucose concentration didn't reach 67.5%; belly fat was 90%; obesity level I was 57.5% and obesity level II was 5%; ≥ 60 years old was 20%; Smoking was 20% and not exercising was 32.5%. After 3 months of treatment, blood pressure, glucose, HbA1-c changed with statistical significance, $p < 0.05$. **Conclusion:** Empagliflozin in combination with Metformin in type 2 diabetes patients with overweight and obesity helps to control fasting plasma glucose concentration, HbA1-c and blood pressure.

Keywords: Cardiovascular-metabolic risk factors, type 2 diabetes mellitus, overweight, obesity.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, đái tháo đường týp 2 là bệnh đa yếu tố cả trong nguy cơ, cơ chế bệnh sinh, biến chứng và điều trị. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới 2016, đái tháo đường là một trong mười nguyên nhân tử vong phổ biến trên toàn cầu. Theo thống kê của Liên đoàn đái tháo đường quốc tế (International Diabetes Federation: IDF), năm 2017 trên thế giới có 425 triệu người mắc bệnh đái tháo đường. Cứ 11 người có 1 người mắc đái tháo đường và 50% chưa được chẩn đoán. Hơn nữa, hơn 2/3 người bệnh đái tháo đường còn trong độ tuổi lao động [5]. Điều đó, đái tháo đường gây ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống cũng như gánh nặng kinh tế cho xã hội. Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc đái tháo đường trong cộng đồng tăng từ 2,7% (2002) lên 3,8% (2010) và lên đến 5,8% vào năm 2012, trong đó khu vực Đồng bằng sông Cửu Long có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất 7,2% [1].

Sự phát triển đái tháo đường týp 2 ở người trẻ tuổi, với chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index: BMI) thấp, mỡ tạng cao và sự rối loạn chức năng tế bào beta tụy nặng hơn so với người da trắng [5]. Theo số liệu từ chương trình Jade năm 2014, có đến gần 15% bệnh nhân đái tháo đường tại Việt Nam đi kèm với béo phì và tỷ lệ béo bụng lên đến hơn 60% [10]. Nghiên cứu của Volk và cộng sự cũng đã chỉ ra, khi chỉ số khối cơ thể (BMI) càng cao thì nhạy cảm insulin càng giảm [7]. Trong nghiên cứu của The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) nhận thấy, đa phần các thuốc sử dụng trong điều trị đái tháo đường như sulfonylureas, insulin, thiazolidine lại có tác dụng phụ làm bệnh nhân tăng cân trong quá trình điều trị [4]. Vì vậy, béo phì gây nhiều khó khăn trong điều trị đái tháo đường týp 2.

Gần đây ở Việt Nam, đã có một vài nghiên cứu về tình hình đái tháo đường týp 2

kèm thừa cân, béo phì. Vì vậy, nhằm cung cấp thêm số liệu cập nhật về tình hình và tỷ lệ đạt HbA1c mục tiêu cũng như các yếu tố nguy cơ tim mạch – chuyển hóa, từ đó có kế hoạch để giúp bệnh nhân đạt được mục tiêu kiểm soát đường huyết, cân nặng. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Khảo sát một số yếu tố nguy cơ tim mạch – chuyển hóa và đánh giá kết quả điều trị của thuốc empagliflozin phối hợp với metformin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có thừa cân, béo phì.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân đái tháo đường type 2, tuổi từ 18 đến 75, có thừa cân, béo phì đến khám và đã điều trị metformin ≥ 3 tháng tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Bệnh nhân đã điều trị đơn trị liệu với liều metformin ≥ 1700 mg, có $7\% \leq \text{HbA1c} < 10\%$.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân đang mắc các bệnh lý ác tính, cấp tính, có biến chứng cấp của tăng đường huyết, bệnh thận mạn có độ lọc cầu thận eGFR (MDRD) < 45 ml/P/1,73m² da, suy tim mạn giai đoạn III, IV; đái tháo đường type 1, đái tháo đường thai kỳ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu theo dõi.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

Chọn toàn bộ 40 bệnh nhân thỏa tiêu chí chọn mẫu.

Nội dung nghiên cứu

- Yếu tố nguy cơ tim mạch – chuyển hóa: tuổi, hút thuốc lá, luyện tập thể dục, béo bụng, béo phì, tăng huyết áp, nồng độ glucose huyết tương lúc đói.

- Đánh giá kết quả điều trị của empagliflozin phối hợp với metformin sau 3 tháng theo dõi:

+ Huyết áp mục tiêu: đạt khi $< 140/90$ mmHg.

+ Nồng độ glucose lúc đói: đạt khi $\leq 7,2$ mmol/L.

+ HbA1c: đạt khi $< 7,0\%$.

+ Rối loạn lipid máu: đạt khi bệnh nhân không rối loạn cả 4 chỉ số cholesterol, triglyceride, HDL-c và LDL-c.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập và xử lý trên phần mềm SPSS 18.0 để phân tích, sử dụng phép thống kê mô tả tần số, tỷ lệ các biến số về các yếu tố nguy cơ tim mạch, dùng phép kiểm McNemar so sánh kết quả điều trị sau 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số yếu tố nguy cơ tim mạch – chuyển hóa

Bảng 1. Yếu tố nguy cơ tim mạch – chuyển hóa về tuổi, hút thuốc lá, luyện tập thể dục

Các yếu tố		Tần số (n)	Tỷ lệ %
Tuổi	≥ 60	8	20,0
	< 60	32	80,0
	Tổng	40	100,0

Các yếu tố		Tần số (n)	Tỷ lệ %
Hút thuốc lá	Có	8	20,0
	Không	32	80,0
	Tổng	40	100,0
Luyện tập thể dục	Không	13	32,5
	Có	27	67,5
	Tổng	40	100,0

Nhận xét: Bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên chiếm tỷ lệ 20%; có hút thuốc lá 20% và không tập thể dục chiếm 32,5%.

Bảng 2. Yếu tố nguy cơ tim mạch – chuyển hóa về béo bụng, béo phì

Các yếu tố		Tần số (n)	Tỷ lệ %
Béo bụng	Có	36	90,0
	Không	4	10,0
	Tổng	40	100,0
Béo phì	Thừa cân	15	37,5
	Béo phì độ I	23	57,5
	Béo phì độ II	2	5,0
	Tổng	40	100,0

Nhận xét: Bệnh nhân béo bụng chiếm 90%; béo phì độ I là 57,5% và độ II 5%.

Bảng 3. Yếu tố nguy cơ tim mạch – chuyển hóa về tăng huyết áp, nồng độ glucose huyết tương lúc đói

Các yếu tố		Tần số (n)	Tỷ lệ %
Tăng huyết áp	Có	20	50,0
	Không	20	50,0
	Tổng	40	100,0
Nồng độ glucose huyết tương lúc đói	Chưa đạt	27	67,5
	Đạt	13	32,5
	Tổng	40	100,0

Nhận xét: Bệnh nhân tăng huyết áp chiếm 50% và bệnh nhân có nồng độ glucose huyết tương lúc đói chưa đạt là 67,5%.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị của Empagliflozin phối hợp với Metformin

Bảng 4. Mức huyết áp trước và sau điều trị

Kết quả mức huyết áp trước và sau điều trị	Trước điều trị	Sau 1 tháng điều trị	Sau 2 tháng điều trị	Sau 3 tháng điều trị
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Đạt	20 (50,0)	31 (77,5)	34 (85,0)	37 (92,5)
Không đạt	20 (50,0)	9 (22,5)	6 (15,0)	3 (7,5)
Tổng	40 (100)	40 (100)	40 (100)	40 (100)
p (McNemar)	-	0,001	<0,001	<0,001

Nhận xét: Huyết áp mục tiêu sau 3 tháng điều trị thay đổi có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, $p < 0,001$.

Bảng 5. Nồng độ glucose huyết tương lúc đói trước và sau điều trị

Kết quả nồng độ glucose huyết tương lúc đói	Trước điều trị	Sau 1 tháng điều trị	Sau 2 tháng điều trị	Sau 3 tháng điều trị
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Đạt	13 (32,5)	24 (60,0)	25 (62,5)	29 (72,5)
Không đạt	27 (67,5)	16 (40,0)	15 (37,5)	11 (27,5)
Tổng	40 (100)	40 (100)	40 (100)	40 (100)
p (McNemar)	-	0,013	0,004	<0,001

Nhận xét: Nồng độ glucose huyết tương lúc đói trước điều trị đạt là 32,5% và sau 3 tháng là 72,5%; sự thay đổi có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

Bảng 6. Nồng độ HbA1c trước và sau điều trị

Kết quả nồng độ HbA1c	Trước điều trị	Sau 3 tháng điều trị
	n (%)	n (%)
Đạt	0 (0)	21 (52,5)
Không đạt	40 (100,0)	19 (47,5)
Tổng	40 (100)	40 (100)
p (McNemar)	-	<0,001

Nhận xét: Nồng độ HbA1c đạt trước và sau điều trị lần lượt là 0% và 52,5%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

Bảng 7. Rối loạn lipid máu trước và sau điều trị

Rối loạn lipid	Trước điều trị		Sau 3 tháng điều trị	
	n	%	n	%
Không	5	12,5	10	25,0
Có	35	87,5	30	75,0
Tổng	40	100,0	40	100,0
p (McNemar)	-		0,180	

Nhận xét: Bệnh nhân không rối loạn lipid trước điều trị là 12,5%; sau điều trị là 25%; sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p = 0,180$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số yếu tố nguy cơ tim mạch – chuyển hóa

Tuổi: Trong nghiên cứu, bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên chiếm 20%, theo thời gian cùng với sự gia tăng của tuổi thọ và tuổi bệnh, tình trạng suy giảm chức năng, cùng nhiều bệnh lý khác như tăng huyết áp, bệnh mạch vành và đột quỵ ngày càng tăng cao ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường lớn tuổi. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Wenying Yang và cộng sự, bệnh nhân ≥ 65 tuổi chiếm 13% [8].

Hút thuốc lá: Tỷ lệ bệnh nhân có hút thuốc lá là 20,0%, nhiều y văn đã ghi nhận thuốc lá và đái tháo đường là hai trong số những tác nhân dẫn đến bệnh lý về tim mạch. Trên những người bệnh đái tháo đường, những người hút thuốc lá có nguy cơ cao bệnh tim mạch, biến chứng viêm mạch [2].

Luyện tập thể dục: Trong số 40 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 32,5% bệnh nhân không luyện tập thể dục, đây là yếu tố cần được can thiệp và thay đổi bởi việc

duy trì tập thể dục đều đặn giúp bệnh nhân đái tháo đường cải thiện nhạy cảm insulin và giảm đáng kể các biến chứng tim mạch.

Thừa cân, béo phì: Được biểu hiện qua đánh giá chỉ số khối cơ thể (BMI) là một yếu tố nguy cơ của tăng huyết áp, góp phần làm biến cố tim mạch nặng hơn, qua nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân thừa cân là 37,5%, béo phì độ I là 57,5% và béo phì độ II là 5,0%. Ngày nay, ngoài chỉ số khối cơ thể, vòng eo, tỷ số eo mông biểu hiện cho béo phì trung tâm được quan tâm trong bệnh lý tim mạch, trong nghiên cứu có 90% bệnh nhân đái tháo đường có béo bụng. Nghiên cứu của Thomas A. Wadden và cộng sự tại Hoa Kỳ cho thấy việc giảm từ 5-10% cân nặng trong 1 năm, giúp bệnh nhân đạt được sự thay đổi về yếu tố nguy cơ tim mạch có ý nghĩa lâm sàng như HbA1c, huyết áp, mỡ máu [6]; nghiên cứu của Williamson và cộng sự cũng cho thấy chỉ cần giảm từ 0,5 đến 4,1 kg có thể giảm tử vong cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 [9].

Tăng huyết áp: Trong số 40 bệnh nhân đái tháo đường có 20 bệnh nhân có tăng huyết áp chiếm 50%, nhiều y văn ghi nhận tăng huyết áp là yếu tố làm tăng mức độ nặng của đái tháo đường, bệnh nhân đái tháo đường có tăng huyết áp làm cho tiên lượng bệnh xấu đi rõ rệt, làm tỷ lệ bệnh lý mạch vành và đột quỵ tăng gấp 2-3 lần. Hai bệnh này làm tăng nguy cơ mắc các bệnh mạch máu lớn và nhỏ.

Đái tháo đường: Qua khảo sát cho thấy nồng độ glucose huyết tương lúc đói, có 27 bệnh nhân chưa được kiểm soát tốt chiếm 67,5% và 0% bệnh nhân chưa đạt HbA1c mục tiêu. Nghiên cứu UKPDS cho thấy, giảm 1% HbA1c sẽ góp phần làm giảm 25% nguy cơ biến chứng mạch máu nhỏ và mỗi 1% HbA1c giảm góp phần làm giảm 14% thiếu máu cục bộ cơ tim và tử vong do mọi nguyên nhân trên bệnh nhân đái tháo đường [4].

4.2. Đánh giá kết quả điều trị của Empagliflozin phối hợp với Metformin

Trị số huyết áp trước và sau điều trị: Sau 3 tháng điều trị chúng tôi tiến hành đánh giá hiệu quả điều trị nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân đạt được huyết áp mục tiêu (92,5%) cao hơn so với trước điều trị (50,0%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

Nồng độ glucose huyết tương lúc đói trước và sau điều trị: Kết quả đánh giá nồng độ glucose huyết tương lúc đói của bệnh nhân sau 3 tháng điều trị có sự cải thiện rõ rệt, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ glucose huyết tương lúc đói đạt tăng từ 32,5% trước điều trị lên 72,5% sau 3 tháng điều trị, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Hans-Ulrich Haring và cộng sự, tác giả này cũng ghi nhận giá trị trung bình glucose giảm có ý nghĩa sau 24 tuần điều trị [3].

Nồng độ HbA1c trước và sau điều trị: qua nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ HbA1c đạt tăng đáng kể sau điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ HbA1c đạt trước điều trị là 0%, sau 3 tháng điều trị nồng độ HbA1c đạt tăng lên 52,5%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Hans-Ulrich Haring và cộng sự, nghiên cứu ghi nhận sau tuần thứ 24 điều trị bằng empagliflozin nồng độ HbA1c của bệnh nhân đã giảm đáng kể (giảm 0,70%) so với giả được [3].

Rối loạn lipid máu trước và sau điều trị: kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tình trạng rối loạn lipid máu của bệnh nhân đã được cải thiện sau điều trị, tỷ lệ bệnh nhân không rối loạn lipid trước điều trị là 12,5%; sau điều trị tỷ lệ này là 25%; sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p = 0,180$.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên chiếm tỷ lệ 20%; có hút thuốc lá 20% và không tập thể dục chiếm 32,5%; béo bụng chiếm 90%; béo phì độ I là 57,5% và độ II 5%; tăng huyết áp chiếm 50% và nồng độ glucose huyết tương lúc đói chưa đạt chiếm 67,5%. Huyết áp mục tiêu sau 3 tháng điều trị thay đổi có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, $p < 0,001$. Nồng độ glucose huyết tương lúc đói trước điều trị đạt tốt là 32,5% và sau 3 tháng là 72,5%; sự thay đổi có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Nồng độ HbA1c đạt trước và sau điều trị lần lượt là 0% và 52,5%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Bệnh nhân không rối loạn lipid trước điều trị là 12,5%; sau điều trị là 25%; sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p = 0,180$. Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy thuốc empagliflozin phối hợp với metformin điều trị ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có thừa cân, béo phì giúp kiểm soát tốt về nồng độ glucose huyết tương lúc đói, HbA1c và huyết áp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bệnh viện Nội tiết Trung ương (2013), *Báo cáo Hội nghị tổng kết hoạt động năm 2012 và phương hướng hoạt động năm 2013 của dự án phòng chống đái tháo đường quốc gia và hoạt động phòng chống các rối loạn thiếu iod*, Hà Nội.
2. Nguyễn Hải Thủy (2018), *Cập nhật về thay đổi lối sống trong điều trị bệnh đái tháo đường*, Kỷ yếu Hội nghị Nội tiết – Đái tháo đường - RLCH miền Trung và Tây Nguyên mở rộng lần thứ XI, tr. 19-29.
3. Hans-Ulrich Haring, Ludwig MERKER, Elke Seewaldt-Becker, and et al (2014), Empagliflozin as Add-On to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Diabetes Care* 2014, 37, pp. 1650-1659.
4. Hertz C. Gerstein (1998), Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes, (UKPDS 34), *Lancet* 1998; 352, pp. 854-65.
5. Ogurtsova K., et al. (2017), IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040, *Diabetes Res Clin Pract*, (128), pp. 40-50.
6. Thomas A. Wadden, et al. (2006), A Description of the Lifestyle Intervention and the Evidence Supporting It, *Obesity (Silver Spring)*, 14(5), pp. 737–752.
7. Volk A., et al (1999), Insulin action and secretion in healthy, glucose tolerant first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. Influence of body weight, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 107 (2), pp. 140–7.
8. Wenying Yang, et al (2015), Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: A randomized controlled trial, *Journal of Diabetes*, 2(12) pp. 1-13.
9. Williamson DF., et al (2000), *Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes*, *Diabetes Care*, 23, pp. 1499-1504.
10. Yeung RO., et al (2014), JADE Programme, *Lancet Diabetes Endocrinol*; 2, pp. 935–43.

(Ngày nhận bài: 29/7/2020 - Ngày duyệt đăng: 02/10/2020)