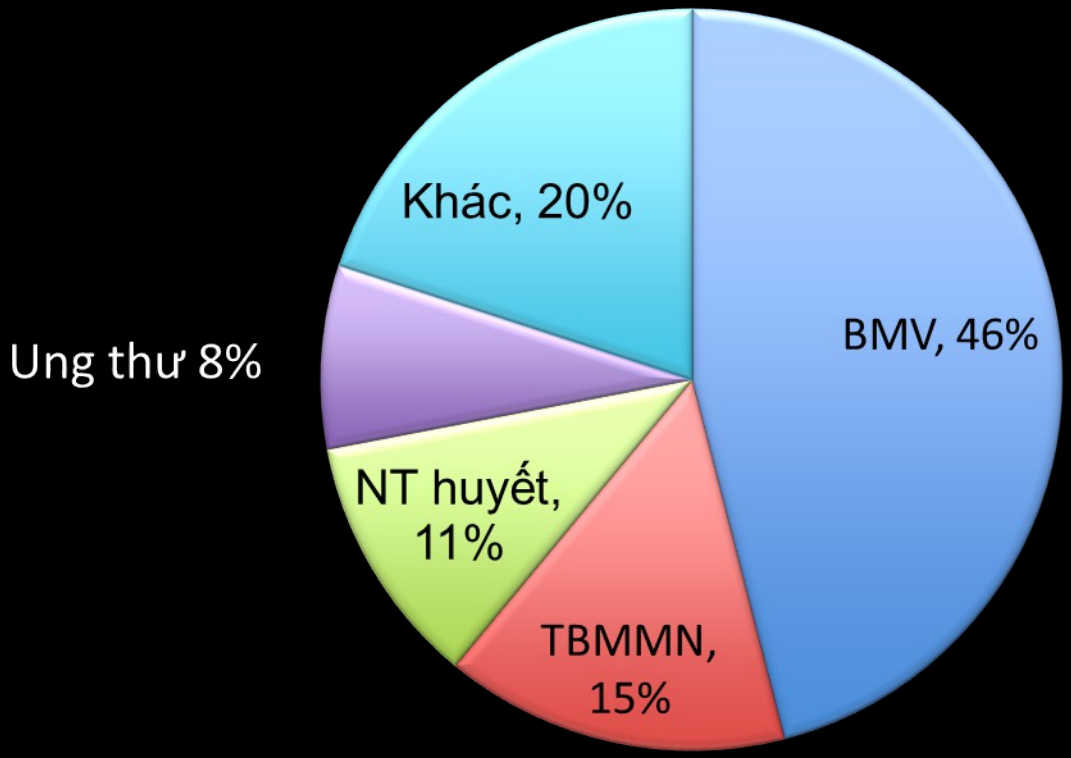
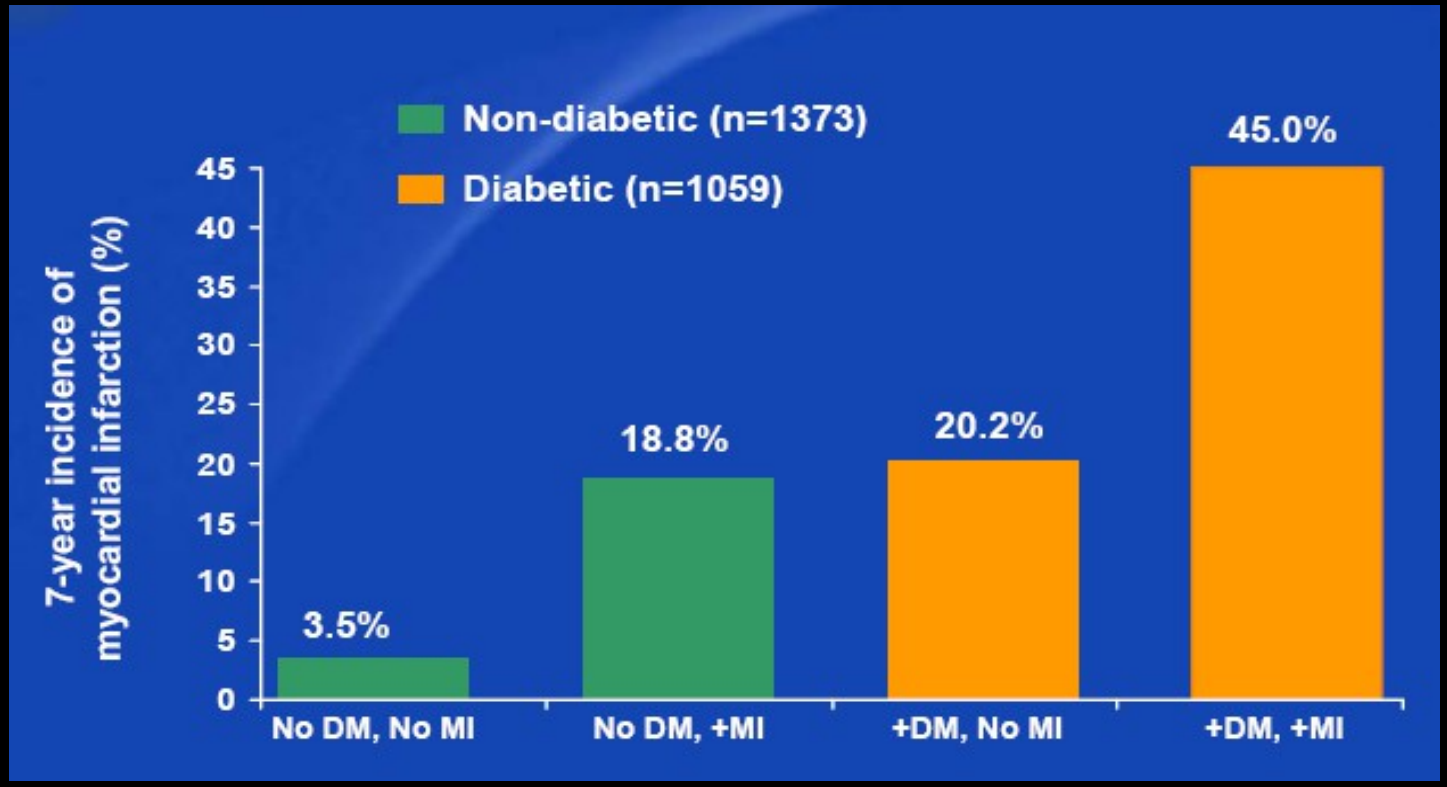
iSTEP-D
International Specialized Training Education Program - Diabetes

# Rối loạn chuyển hóa lipid & các nguy cơ tim mạch

# Nguyên nhân tử vong ở ngườ i đái tháo đườ ng



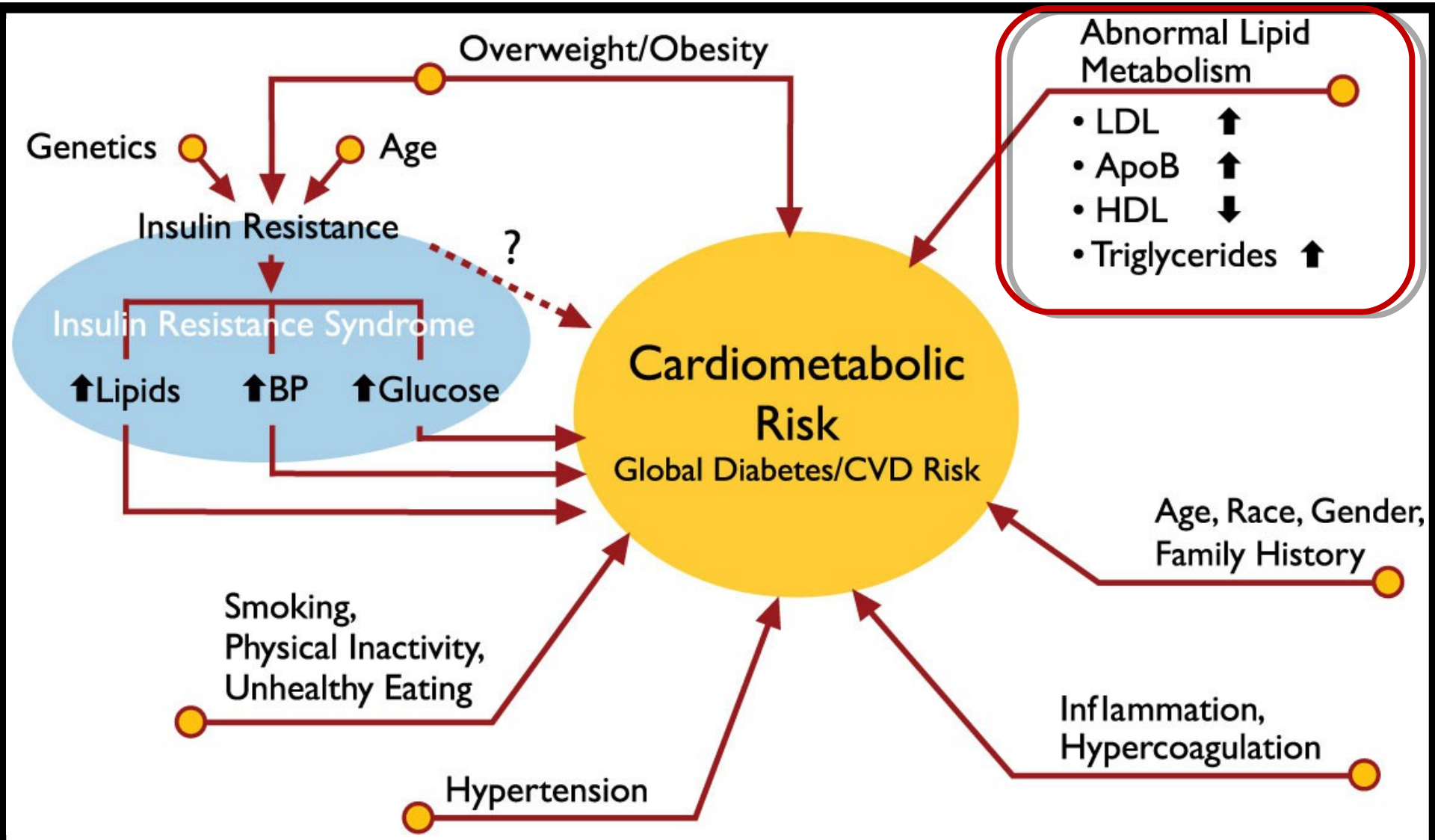
# ĐTĐ – Yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh tim mạch



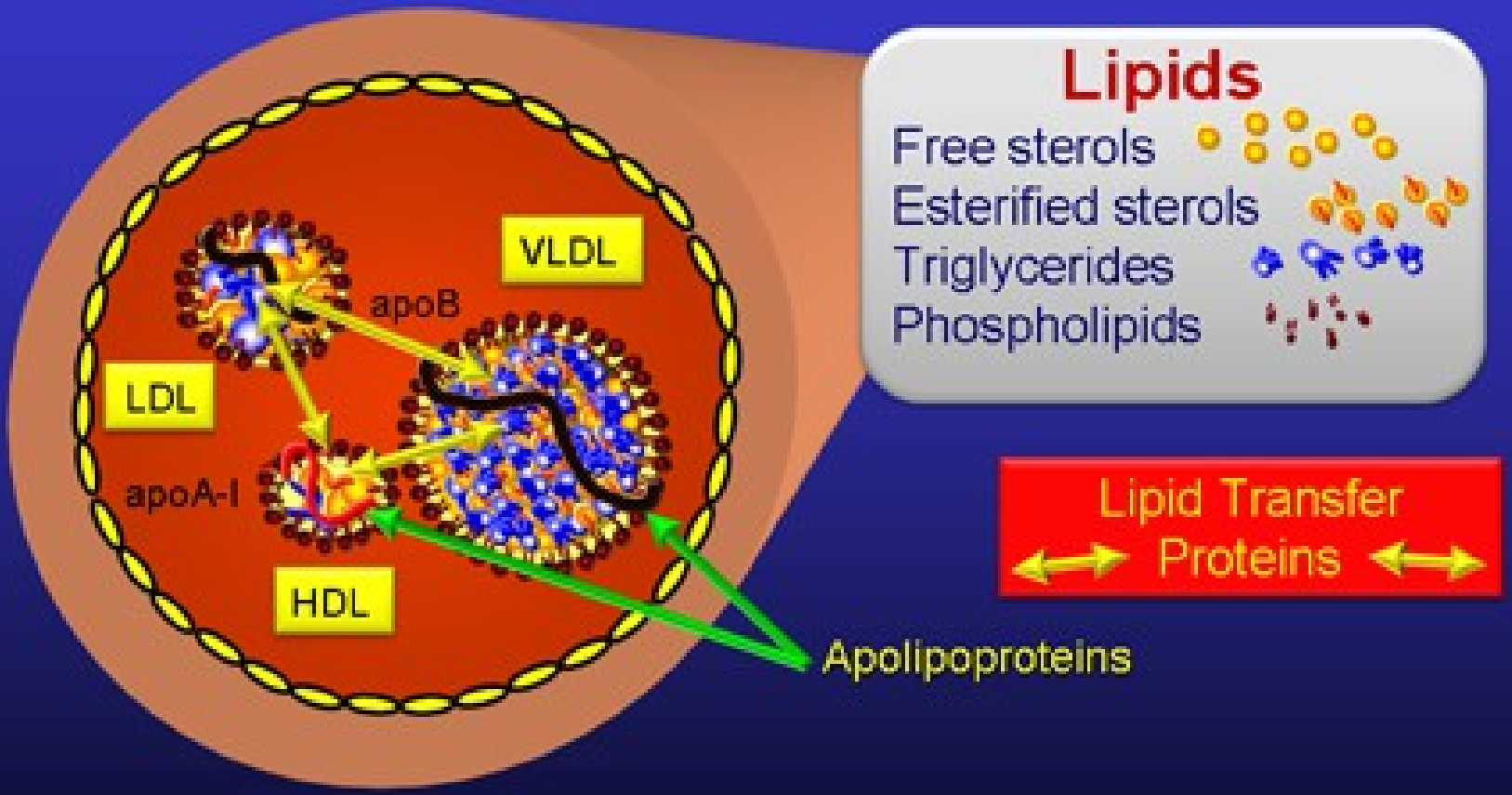

- Đái Tháo Đường= Bệnh mạch vành

*Haffner SM, et al NEJM 1998; 339:229-234*

# Risk Factors

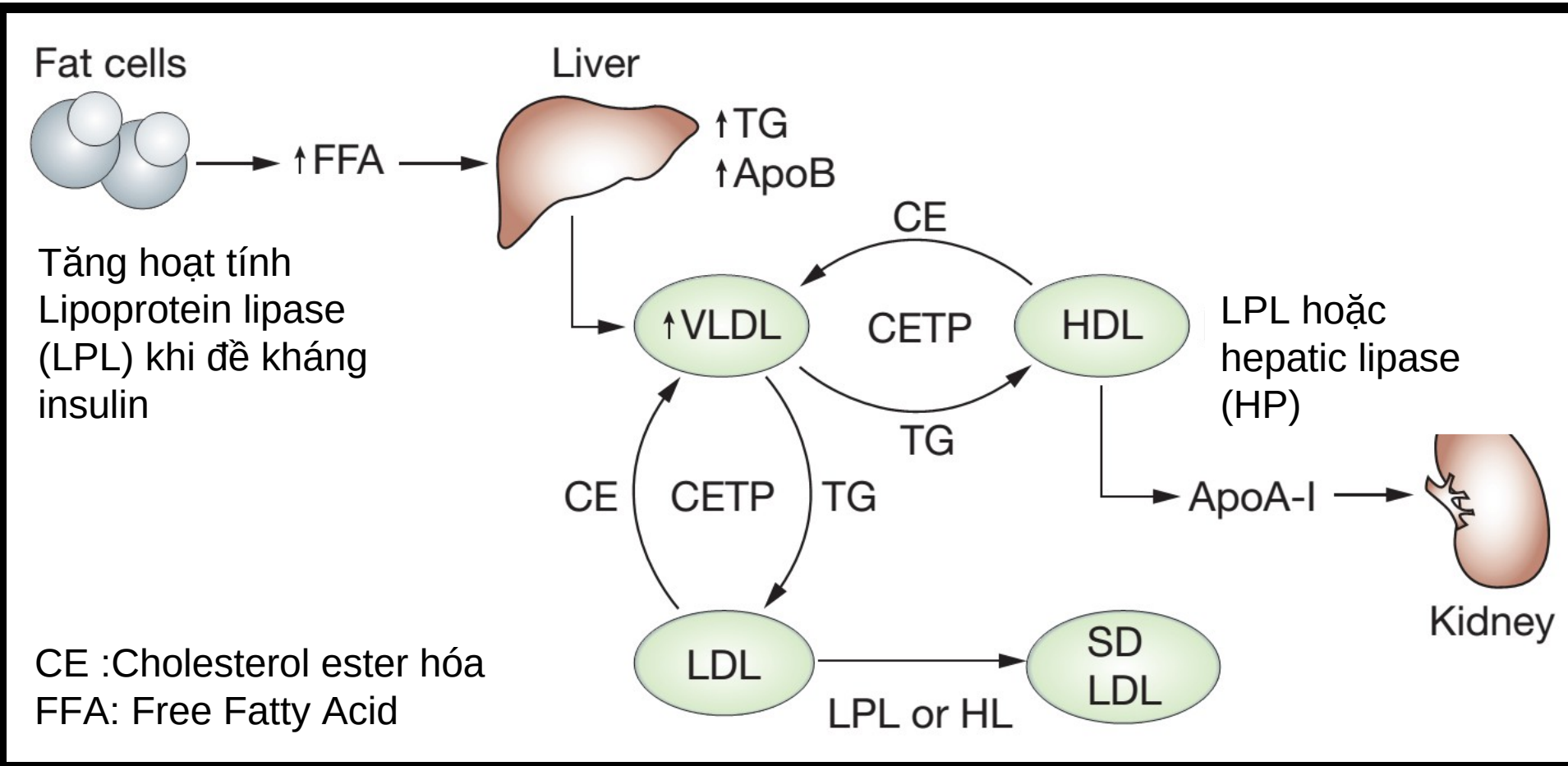


# Chuyên chở lipid bình thường




Chuyển động lipid được điều chỉnh nhờ lipoprotein

# Vai trò của đề kháng insulin trong rối loạn chuyển hóa lipid




TG: triglycerid
CEPT: Cholesterol Ester Transfer Protein
SD LDL: small dense Low Density Lipoprotein

# Chuyển hóa lipid bất thường

**Tăng**

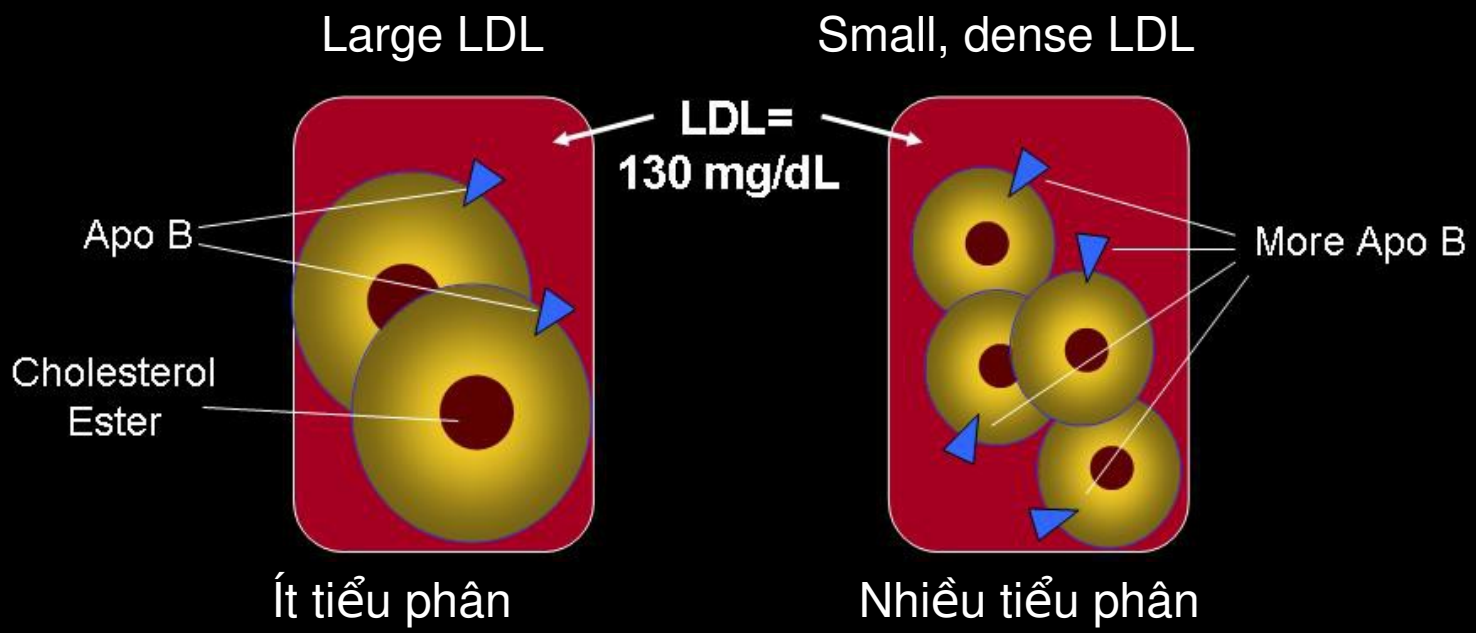
- Triglycerides
- Very-low-density lipoprotein (VLDL)
- Low density lipoproteins (LDL) và small dense LDL
- Apolipoprotein B

**Giảm**

- High density lipoprotein (HDL)
- Apolipoprotein A1

Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. *Diabetes Care* 2008;31:811-822.

# LDL-cholesterol:cùng nồng độ nhưng khác nhau về nguy cơ tim mạch

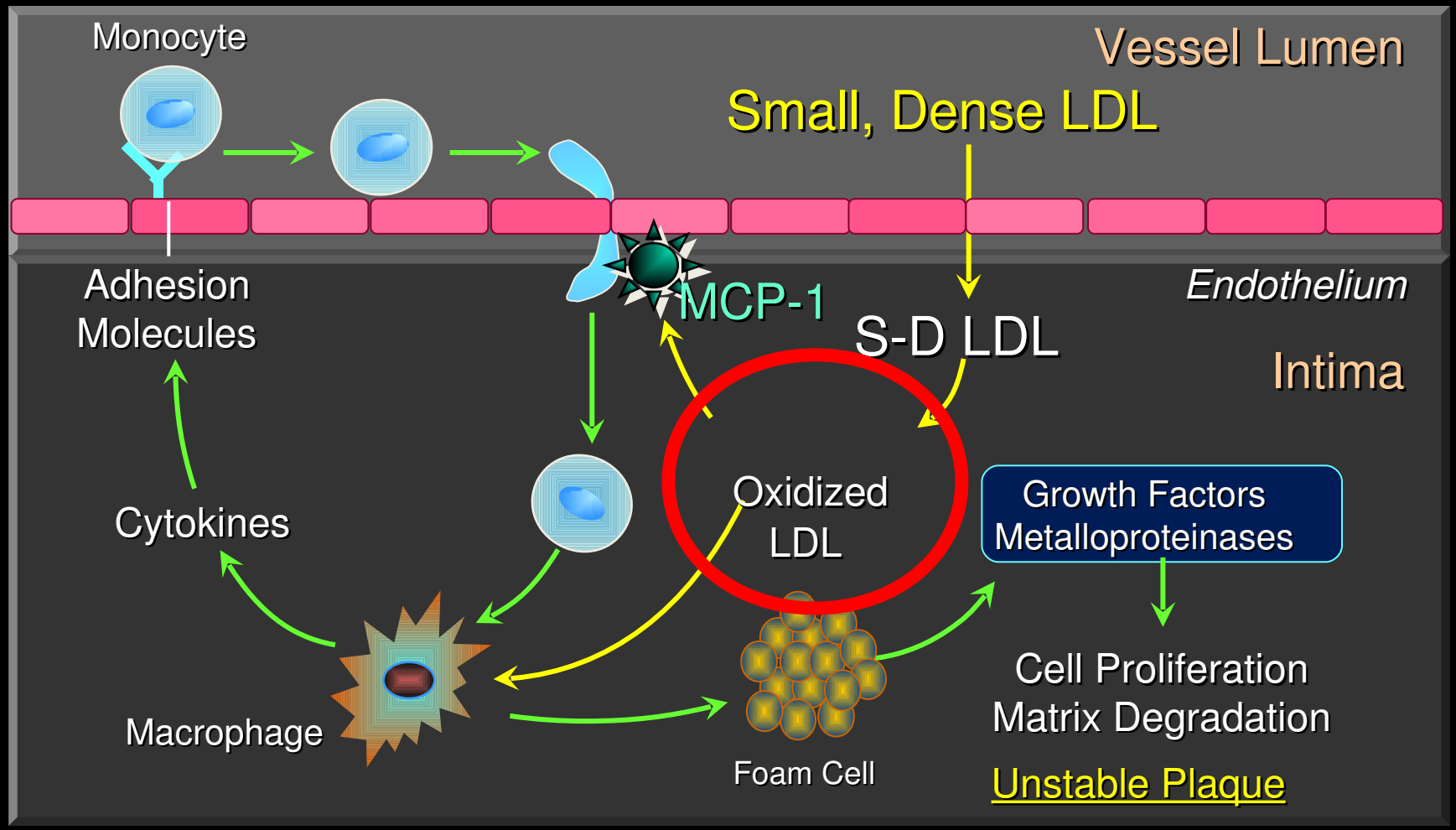



| Tương quan với: | | Tương quan với | |
|---|---|---|---|
| TC | 198 mg/dl | TC | 210 mg/dl |
| LDL-c | 130 mg/dl | LDL-c | 130 mg/dl |
| TG | 90 mg/dl | TG | 250 mg/dl |
| HDL-c | 50 mg/dl | HDL-c | 30 mg/dl |
| Non-HDL-c | 148 mg/dl | Non-HDL-c | 180 mg/dl |

*Otvos JD et al. Am J Cardiol. 2002;90:22i-29i*

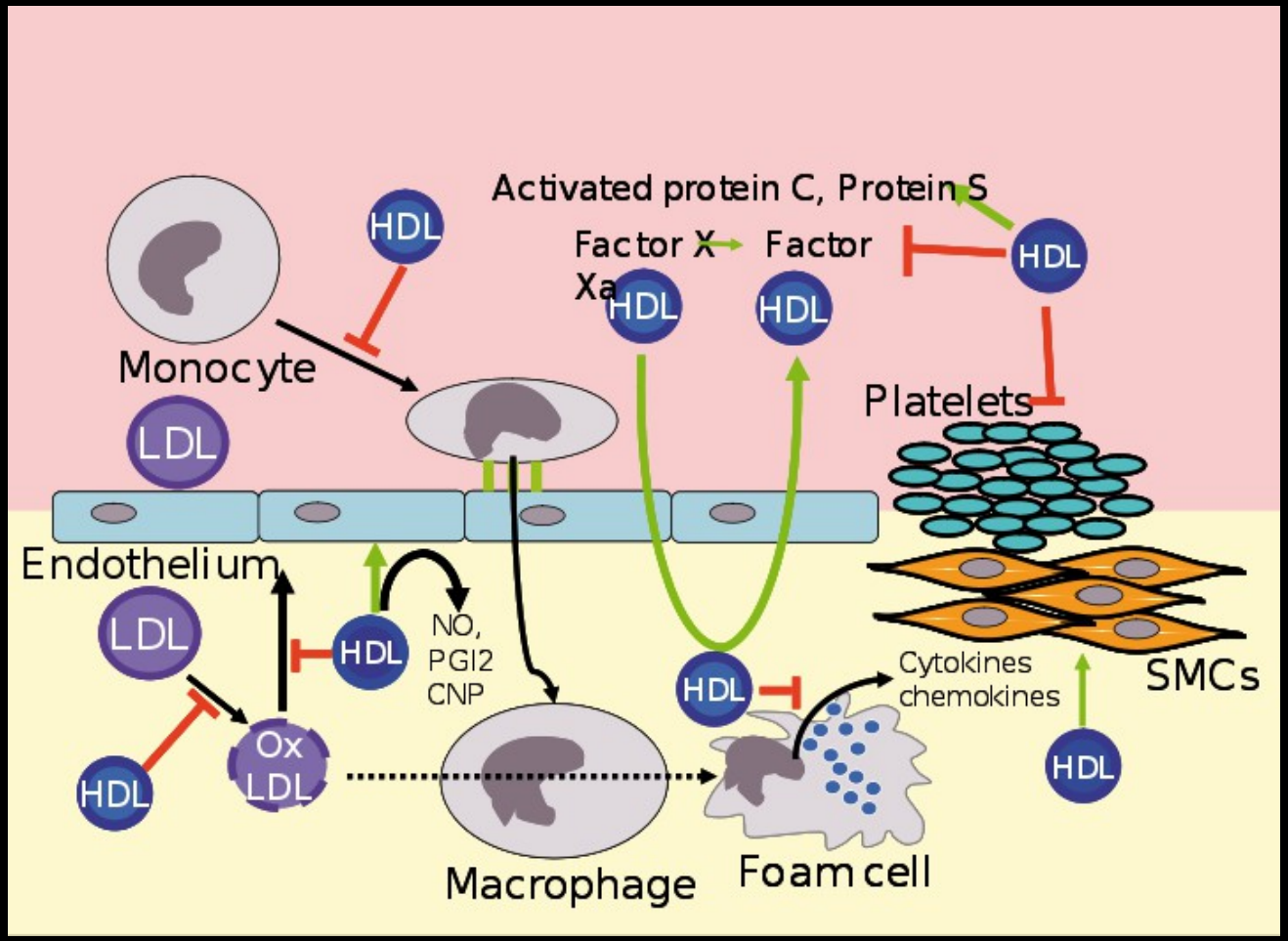
iSTEP-D
International Specialized Training Education Program - Diabetes

# LDL nhỏ, đậm đặc và Mảng Xơ Vữa không ổn định




*Ross R. N Engl J Med 1999;340:115-126.*

# HDL và quá trình chống xơ vữa



# Các yếu tố nguy cơ chính ảnh hưởng đến mục tiêu lipid

- Hút thuốc lá
- Tăng huyết áp (≥140/90 mmHg hoặc đang điều trị thuốc hạ áp)
- Giảm HDL-C (<40 mg/dL)
- Tiền sử gia đình có bệnh tim mạch ở tuổi trẻ
- Tuổi (nam ≥45 tuổi; nữ ≥55 tuổi)

# Phân loại các thuốc trong dược lý học về lipid

- **Statins**: tăng thanh lọc LDL-C khỏi máu bởi gan
- **Resins**: gắn với acid mật trong ruột và ngăn sự hấp thu, do đó tăng sự thanh lọc LDL từ máu bởi gan.
- Thuốc ức chế hấp thu cholesterol giúp giảm LDL-C bằng cách giảm lượng hấp thu cholesterol ở ruột.
  - Tăng hoạt tính của thụ thể LDL.

# Phân loại các thuốc trong dược lý học về lipid (tiếp theo)

- **Fibrates**: Hoạt hóa men phân hủy lipoprotein giàu triglyceride, tăng HDL và cũng làm tăng HDL.
- **Niacin**: Giảm khả năng sản xuất VLDL (very low density lipoprotein) từ gan.
  - Khi dùng liều cao, cũng làm tăng HDL.

# Ảnh hưởng của các thuốc lên lipoprotein

| Thuốc | LDL | HDL | TG |
|---|---|---|---|
| Statins (ức chế men HMG CoA Reductase) | ↓↓ | ↔↑ | ↔↓ |
| Fibrates (hoạt hóa PPAR- γ ) | ↓↔ | ↑ | ↓↓ |
| BAR (Bile Acid Sequestering Resins) –Resin gắn acid mật | ↓ | ↔ | ↑ |
| Niacin (Thường hoặc phóng thích chậm) | ↓ | ↑↑ | ↓↓ |

ADA. *Diabetes Care* 2003;26 (suppl 1):S 83-S 86

# Khuyến cáo: Quản lý rối loạn chuyển hóa lipid

- Ở người trưởng thành chưa dùng statins, tầm soát lipid profile là hợp lý (E):
  - Ở thời điểm chẩn đoán ĐTĐ
  - Khi bắt đầu đánh giá về nội khoa
  - Và mỗi 5 năm sau đó, tầm soát gần hơn khi có chỉ định
- Làm xét nghiệm lipid profile lúc bắt đầu dùng statin, và định kỳ sau đó. E

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: S60-S71

# Khuyến cáo:
# Thay đổi cách sống

- **Để cải thiện dung mạo lipid ở bệnh nhân ĐTĐ, khuyến cáo về thay đổi cách sống A, tập trung vào:**
  - **Giảm cân (nếu có chỉ định)**
  - **Giảm mỡ bão hòa, trans fat, cholesterol**
  - **Tăng n-3 fatty acids, chất xơ dạng lỏng, stanols/sterols từ cây cỏ**
  - **Tăng luyện tập thể lực**

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: S60-S71

# Khuyến cáo: Quản lý rối loạn chuyển hóa lipid

- **Tăng cường dinh dưỡng và luyện tập & Kiểm soát glucose huyết tích cực ở bệnh nhân(C):**
  - **Triglyceride >150 mg/dL (1.7 mmol/L), và/hoặc**
  - **HDL cholesterol <40 mg/dL (1.0 mmol/L) ở nam và <50 mg/dL (1.3 mmol/L) ở nữ**
- **Bệnh nhân có triglyceride lúc đói ≥500 mg/dL (5.7 mmol/L), tìm nguyên nhân tăng TG thứ phát và xem xét việc dùng thuốc để giảm nguy cơ viêm tụy cấp. C**

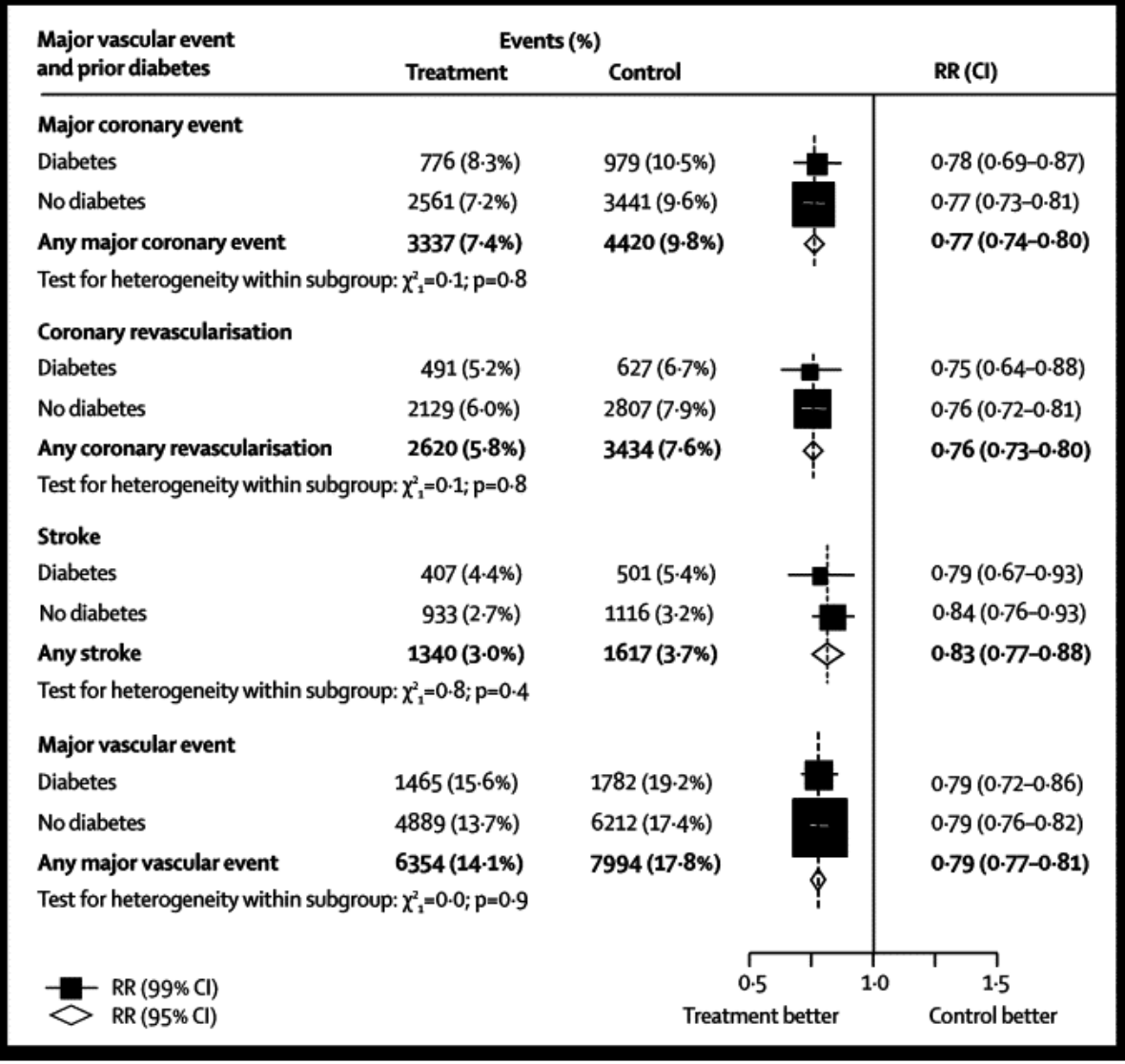
American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: S60-S71

# Các biến cố tim mạch chính khi có và không có ĐTĐ:

## Ảnh hưởng khi giảm 1mM/L LDL-cholesterol

**14 RCTs**
**18686 người ĐTĐ**
**71370 người không ĐTĐ**

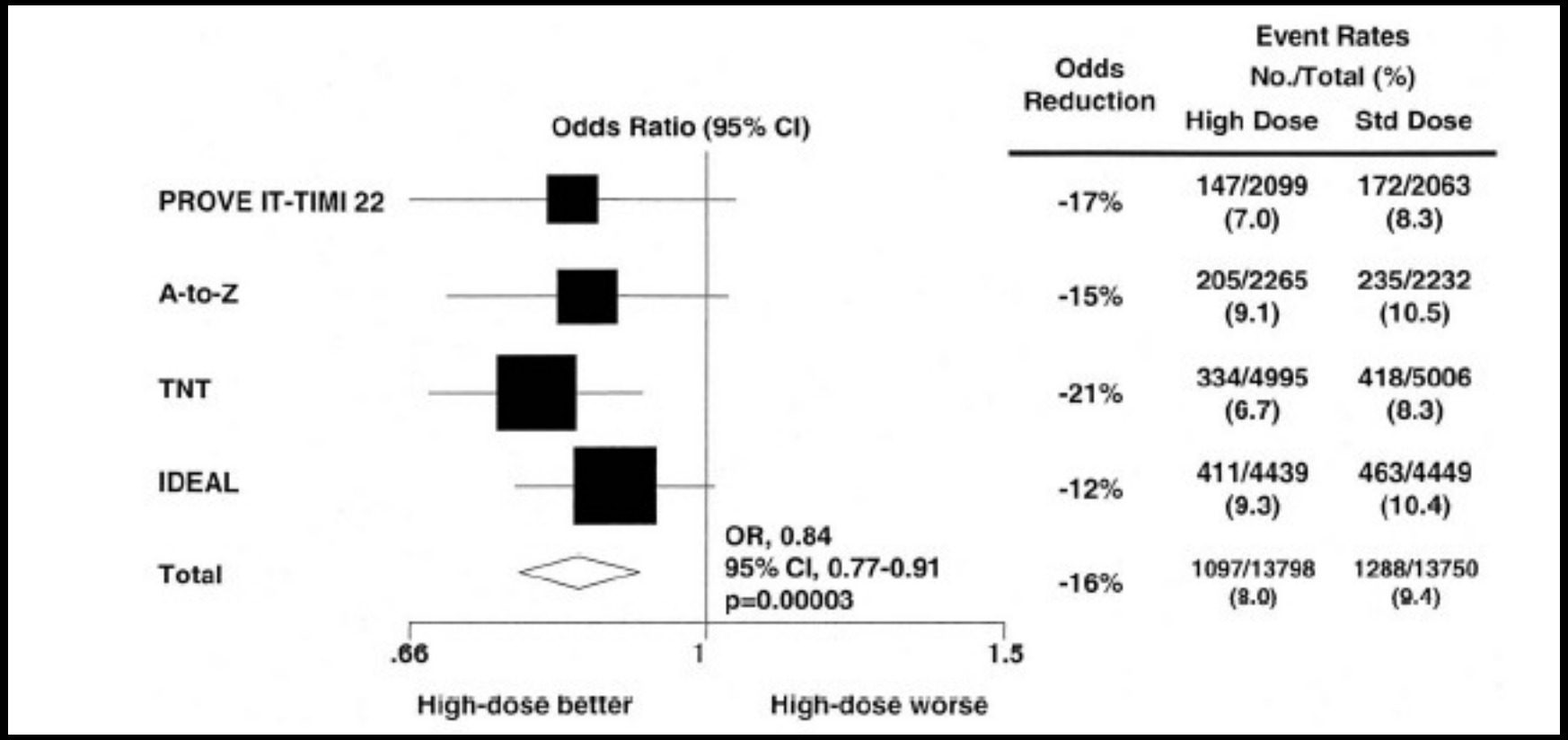
**Không có sự khác biệt dù có hay không có bệnh mạch máu, các YTNC khác Hoặc mức lipid nền**




CTT Collaborators
Lancet 2008.

Total mortality RR 0-88 (0.84-0.91)

# Meta-analysis các thử nghiệm điều trị tích cực bằng Statin :
# Tử vong do BMV hoặc Nhồi Máu Cơ Tim




| | Odds Reduction | Event Rates No./Total (%) High Dose | Std Dose |
|---|---|---|---|
| PROVE IT-TIMI 22 | -17% | 147/2099 (7.0) | 172/2063 (8.3) |
| A-to-Z | -15% | 205/2265 (9.1) | 235/2232 (10.5) |
| TNT | -21% | 334/4995 (6.7) | 418/5006 (8.3) |
| IDEAL | -12% | 411/4439 (9.3) | 463/4449 (10.4) |
| Total | -16% | 1097/13798 (8.0) | 1288/13750 (9.4) |

**ĐTĐ : Kết cục tương tự**

Cannon,CP et al JACC 2006; 48: 438-445

# Khuyến cáo dùng Statin liệu pháp ở người bị ĐTĐ

| Tuổi | Nguy cơ | Mức độ sử dụng Statin * |
|---|---|---|
| **<40 tuổi** | Không | KHông |
| | Nguy cơ bệnh tim mạch (TM) do XVĐM** | Trung bình, cao |
| | Bệnh tim mạch do XVĐM | Cao |
| **40–75** | Không | Trung bình |
| | Nguy cơ bệnh TM do xơ vữa động mạch | Cao |
| | HC mạch vành cấp & LDL >50 không dung nạp statin | Trung bình + ezetimibe |
| **>75 tuổi** | Không | Trung bình |
| | Nguy cơ bệnh TM do xơ vữa động mạch | Trung bình hoặc cao |
| | **Bệnh tim mạch do XVĐM** | Cao |
| | HC mạch vành cấp & LDL >50 không dung nạp liều cao statin | Trung bình + ezetimibe |

* Cùng với dinh dưỡng điều trị** Nguy cơ BTM do XVĐM gồm LDL cholesterol ≥100 mg/dL (2.6 mmol/L), THA hút thuốc lá, Thừa cân béo phì , và tiền sử gia đình có BTM do XVĐM

# Khuyến cáo: Quản lý rối loạn chuyển hóa lipid

- Trong thực hành lâm sàng, có thể cần chỉnh liều statin dựa trên đáp ứng của từng cá nhân với thuốc (td., tác dụng phụ, khả năng dung nạp, mức LDL cholesterol trong máu). E
- Ezetimibe + statin liều trung bình sẽ cộng hưởng thêm lợi thế về tim mạch so với dùng statin đơn thuần ở liều trung bình;

  Xem xét dùng Ezetimibe + statin liều trung bình cho bệnh nhân mới bị hội chứng mạch vành cấp với LDL $\geq$50mg/dL hoặc ở bệnh nhân không thể dung nạp liều cao statin. A

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: S60-S71

# Khuyến cáo: Quản lý rối loạn chuyển hóa lipid

- Điều trị phối hợp (statin/fibrate) không cải thiện kết cục của bệnh tim mạch do Xơ Vữa Động Mạch và thường không được khuyến cáo A.
- Xem xét dùng phối hợp statin và fenofibrate ở nam giới có triglycerid ≥204 mg/dL (2.3 mmol/L) và HDL ≤34 mg/dL (0.9 mmol/L) B.
- Phối hợp (statin/niacin) không chứng tỏ tăng thêm lợi thế về tim mạch so với statins đơn trị, có thể tăng nguy cơ đột quị & thường không được khuyến cáo. A
- Chống chỉ định dùng Statin khi có thai B

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: S60-S71

# Điều trị bằng Statin: liều cao và trung bình

| Liều cao | Liều trung bình |
|---|---|
| Giảm LDL -C ≥50% | Giảm LDL -C 30 - <50% |
| Atorvastatin 40-80 mg | Atorvastatin 10-20 mg |
| Rosuvastatin 20-40 mg | Rosuvastatin 5-10 mg |
| | Simvastatin 20-40 mg |
| | Pravastatin 40-80 mg |
| | Lovastatin 40 mg |
| | Fluvastatin XL 80 mg |
| | Pitavastatin 2-4 mg |

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: S1-112

# Ca lâm sàng và câu hỏi

Bệnh nhân nam, 55 tuổi bị đái tháo đường và tăng huyết áp đã 10 năm, đang điều trị bằng glyburide 5/500 mg 1viênX2/ngày uống ,Losartan 50mg viên tối, amlodipine 1 viên sáng.

Bệnh nhân ăn uống tự do, không luyện tập. Không thường xuyên khám bác sĩ, và tự ý dùng toa thuốc cũ . Bệnh nhân đi khám bệnh vì gần đây thấy tê 2 chân, nhất là khi ngồi hoặc đứng lâu.

- Bệnh nhân không hút thuốc và không uống rượu.
- Khám thực thể:
- Huyết áp 130/72 mmHg
- Mạch: 78 lần/phút
- Cao 162 cm, Cân nặng: 80 kg, BMI 30.53 kg/$m^2$

- Đáy mắt: túi phình mạch máu, xuất tiết dạng bông gòn
- Tim đập đều, không âm thổi
- Mạch chi dưới còn bắt được đối xứng 2 bên
- Khám thần kinh: giảm cảm nhận monofilament ở 2 bàn chân

- **Xét nghiệm khi đến khám:**
- Glucose huyết tương lúc đói = 178 mg/dL
- Hb A1C = 7.6%
- Bilan lipid lúc đói
  - Cholesterol toàn phần = 205 mg/dL
  - Triglycerides = 350 mg/dL
  - High-density lipoprotein cholesterol = 36 mg/dL
  - Low-density lipoprotein cholesterol = 124 mg/dL
  - Non–high-density lipoprotein cholesterol = 169 mg/dL
- Creatinin huyết thanh = 1.5 mg/dL
- Tỉ số  Albumin/creatinine nước tiểu = 68 mg/g (<30 mg/g)
- Alanine aminotransferase = 65 UI/L
- Aspartate aminotransferase = 75 UI/L

# Bệnh nhân này đã có biến chứng gì?

1. Biến chứng thần kinh
2. Biến chứng ở thận
3. Bệnh võng mạc đái tháo đường
4. Có biến chứng thần kinh và võng mạc
5. Biến chứng thần kinh, biến chứng thận, biến chứng ở đáy mắt

# Nguy cơ tim mạch tính theo risk score của Framingham là bao nhiêu?

1. Thấp (<10%)
2. Thấp vừa phải (5-10%)
3. Trung bình (10-20%)
4. Cao (>20%)

# Thuốc phù hợp nhất để điều trị rối loạn chuyển hóa lipid ở bệnh nhân này là

1. Statin
2. Fenofibrate
3. Phối hợp statin và fenofibrate
4. Niacin
5. Acid béo Omega 3

# Tác dụng phụ có thể gặp của statin

1. Đau cơ
2. Mẩn ngứa
3. Mất trí nhớ
4. Câu 1 và 2 đúng
5. Cả ba câu 1,2,3 đều đúng