

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG MEDIATOR Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP2

NGUYỄN KIM LƯƠNG

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) ngày càng phát triển nhanh chóng, ảnh hưởng đến sức khỏe và gây tổn kém cho bệnh nhân và xã hội. Bệnh ĐTĐ tăng đường huyết thường đi kèm với rối loạn chuyển hoá lipid. Điều trị hạ glucose máu đồng thời phải khống chế được các chỉ số lipid thì mới cải thiện được sức khỏe cho người bệnh. Để cùng một lúc điều trị được cả ĐTĐ và rối loạn chuyển hoá lipid là mơ ước của các thầy thuốc lâm sàng.

Hiện nay, hãng dược phẩm Servier đã đưa ra sản phẩm Mediator đáp ứng được vấn đề đó. Đã có nhiều nghiên cứu về điều trị ĐTĐ, nhưng chưa có nghiên cứu nào đề cập đến hiệu quả điều trị của Mediator ở bệnh nhân ĐTĐ typ2.

Chúng tôi tiến hành đề tài này với mục đích: Đánh giá hiệu quả điều trị hạ glucose máu và lipid máu bằng Mediator ở bệnh nhân ĐTĐ typ2.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

Gồm 78 bệnh nhân ĐTĐ typ2 có rối loạn ít nhất 1 trong các thành phần lipid máu điều trị tại khoa Nội tiết – Hô hấp từ tháng 9/2007 – 6/2008.

Chẩn đoán theo tiêu chuẩn ĐTĐ của ADA (American Diabetes Association) năm 1997 và WHO 1999.

*Đối tượng nghiên cứu có 1 trong 3 tiêu chuẩn:

Glucose máu lúc đói ≥ 7 mmol/l

Glucose máu sau 2 giờ làm nghiệm pháp tăng glucose máu $\geq 11,1$ mmol/l

Glucose máu bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l.

*Có rối loạn một trong các thành phần lipid:

Thông số	Giới hạn bệnh lý
Cholesterol TP (Chole.TP) mmol/l	$\geq 5,2$ mmol/l
Triglycerid (mmol/l)	$\geq 2,3$ mmol/l
HDL- C (mmol/l)	$\leq 0,9$ mmol/l
LDL- C (mmol/l)	$\geq 3,4$ mmol/l
Choles.TP/HDL-C	≥ 5

*Loại khỏi nghiên cứu những đối tượng có suy giảm chức năng gan, thận, các bệnh nội tiết khác kèm theo.

*Đối tượng nghiên cứu được theo dõi điều trị nội trú 20 ngày tại khoa nội tiết, bệnh viện đa khoa trung ương Thái Nguyên, điều trị ĐTĐ theo kinh điển và đưa ngẫu nhiên vào 2 nhóm: nhóm uống Mediator (nhóm nghiên cứu) và nhóm không uống Mediator (nhóm chứng).

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Nghiên cứu can thiệp, theo dõi trước sau có đối chứng

- Chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Lâm sàng: tuổi, chỉ số khối cơ thể, các biến chứng.

+ Cận lâm sàng: glucose, cholesterol, triglycerid, HDL-C, LDL-C.

Sử lý số liệu bằng chương trình EPINFO 6.04

KẾT QUẢ

Bảng 1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi

Nhóm Độ tuổi	Nghiên cứu		Chứng		P
	n	%	n	%	
40-49	3	7,7	6	15,4	$> 0,05$
50-59	13	33,3	20	51,3	$> 0,05$
60-69	16	41,0	6	15,3	$> 0,05$
≥ 70	7	17,9	7	17,9	$> 0,05$
Tổng số	39	100	39	100	$> 0,05$

Nhận xét: nhóm tuổi thường gặp 50-59 chiếm 33,3% và 51,3% ở nhóm nghiên cứu.

Bảng 2: Tỷ lệ biến chứng thường gặp

BIẾN CHỨNG	n	Tỷ lệ %
Tim mạch	21	53,8
Mắt	17	43,6
Răng- lợi	29	74,4
Biến chứng khác	13	33,3

Nhận xét: Biến chứng răng lợi gặp nhiều nhất 74,4%, tiếp theo là biến chứng tim mạch 53,8%.

Bảng 3. Hàm lượng trung bình của các thành phần lipid máu ở 2 giới

Giới Thành phần	Nam		Nữ		P
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
Choles.TP	12	$6,28 \pm 0,85$	27	$6,66 \pm 1,29$	$> 0,05$
Triglycerid	12	$4,39 \pm 1,95$	27	$4,22 \pm 2,39$	$> 0,05$
HDL-C	12	$1,26 \pm 0,22$	27	$1,30 \pm 0,30$	$> 0,05$
LDL-C	12	$3,58 \pm 0,93$	27	$3,64 \pm 1,24$	$> 0,05$
Choles.TP/HDL-C	12	$5,05 \pm 0,7$	27	$5,37 \pm 1,96$	$> 0,05$

Nhận xét: Hàm lượng trung bình của các thành phần lipid máu ở nam và nữ không có sự khác biệt. Các số trung bình của các thành phần không HDL đều ở giới hạn bệnh lý.

Bảng 4: Hàm lượng trung bình các thành phần lipid máu ở 2 nhóm

Nhóm T. phần	Nghiên cứu n = 39	Nhóm chứng n = 39	p
Choles.TP ($\bar{X} \pm SD$) mmol/l	$6,55 \pm 1,18$	$6,20 \pm 1,35$	$> 0,05$
Triglycerid ($\bar{X} \pm SD$) mmol/l	$4,27 \pm 2,23$	$3,87 \pm 2,18$	$> 0,05$
HLD - C ($\bar{X} \pm SD$) mmol/l	$1,29 \pm 0,27$	$1,32 \pm 0,37$	$> 0,05$
LDL- C ($\bar{X} \pm SD$) mmol/l	$3,62 \pm 1,15$	$3,49 \pm 1,25$	$> 0,05$
Choles.TP/HDL ($\bar{X} \pm SD$)	$5,27 \pm 1,64$	$4,96 \pm 1,96$	$> 0,05$

Nhận xét: Các thành phần lipid máu không HDL đều tăng ở giới hạn bệnh lý, giữa 2 nhóm không có sự khác biệt.

Bảng 5: Các thông số lipid ở giới hạn bệnh lý của 2 nhóm

Thành phần	Nhóm	Nghiên cứu (n = 39)		Chứng (n = 39)		P
		n	%	n	%	
Choles.TP ($\geq 5,2$ mmol/l)		38	97,4	31	79,5	> 0,05
Triglycerid ($\geq 2,3$ mmol/l)		33	84,6	29	74,4	> 0,05
HDL-C ($\leq 0,9$ mmol/l)		14	20,5	6	15,4	> 0,05
LDL-C ($\geq 3,5$ mmol/l)		21	53,8	22	56,4	> 0,05
Choles.TP/HDL-C (> 5)		18	46,2	16	41,0	> 0,05

Nhận xét: Choles.TP và Triglycerid ở giới hạn bệnh lý có ở hầu hết các bệnh nhân ở cả 2 nhóm. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Bảng 6: Sự kiểm soát glucose của 2 nhóm

Glucose	Nhóm	Nghiên cứu n = 39	chứng n = 39	P
Trước điều trị (mmol/l)		13,37 \pm 4,51	13,78 \pm 4,64	> 0,05
Sau điều trị (mmol/l)		7,73 \pm 1,95	8,09 \pm 2,25	> 0,05

Nhận xét: Sau điều trị 20 ngày sự kiểm soát glucose máu của cả 2 nhóm đã giảm rõ rệt, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Bảng 7: Sự kiểm soát lipid máu trước và sau điều trị của 2 nhóm

Thành phần	Nhóm	Nghiên cứu (n = 39)			Chứng (n = 39)		
		Trước đ. trị	Sau đ. trị	P	Trước đ. trị	Sau đ. trị	P
Choles.TP (mmol/l)		6,55 \pm 1,18	5,34 \pm 1,04	> 0,05	6,20 \pm 1,35	5,98 \pm 1,10	> 0,05
Triglycerid (mmol/l)		4,25 \pm 2,23	2,33 \pm 1,20	< 0,05	3,87 \pm 2,17	3,75 \pm 2,08	> 0,05
HDL-C (mmol/l)		1,29 \pm 0,27	1,33 \pm 0,52	< 0,05	1,32 \pm 0,37	1,25 \pm 0,35	> 0,05
LDL-C (mmol/l)		3,62 \pm 1,15	2,94 \pm 1,02	> 0,05	3,49 \pm 1,25	3,36 \pm 1,03	> 0,05
Choles.TP/HDL-C		5,27 \pm 1,64	4,34 \pm 1,05	> 0,05	4,96 \pm 1,47	5,02 \pm 1,30	> 0,05

Nhận xét: Sau 20 ngày điều trị hàm lượng các thành phần lipid không HDL ở cả 2 nhóm đều giảm, HDL-C tăng, nhưng chỉ có nhóm nghiên cứu có HDL-C tăng và triglycerid giảm có ý nghĩa thống kê.

Bảng 8: So sánh hàm lượng trung bình các thành phần lipid máu sau điều trị ở 2 nhóm

Thành phần	Nhóm	Nghiên cứu (n=39)	Chứng (n=39)	P
		Sau điều trị ($\bar{X} \pm SD$)	Sau điều trị ($\bar{X} \pm SD$)	
Choles.TP (mmol/l)		5,34 \pm 1,04	5,98 \pm 1,10	> 0,05
Triglycerid (mmol/l)		2,33 \pm 1,20	3,75 \pm 2,08	< 0,05
HDL-C (mmol/l)		1,33 \pm 0,52	1,25 \pm 0,35	< 0,05
LDL-C (mmol/l)		2,94 \pm 1,02	3,36 \pm 1,03	> 0,05
Choles.TP/HDL-C		4,34 \pm 1,05	5,02 \pm 1,30	> 0,05

Nhận xét: Sau điều trị hàm lượng triglycerid giảm và HDL-C tăng ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng với P < 0,05.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm RLCHLP máu ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2

Kết quả một số nghiên cứu trên thế giới như: Nghiên cứu của Stinson JC và cộng sự đã chứng minh rằng tăng insulin máu sau ăn và tăng glucose sẽ làm tăng tổng hợp cholesterol TP lên tới 51,4%, nếu chỉ tăng insulin máu hoặc tăng glucose máu đơn thuần sẽ không có hiện tượng này. Với bệnh nhân ĐTĐ typ 2 đã có tăng insulin cần kiểm soát tốt đường huyết để hạn chế tổng hợp cholesterol, theo mustaffa BE 29% bệnh nhân ĐTĐ typ 2 ở Malaysia có tăng cholesterol > 6,5mmol/l. ở Việt Nam các công trình nghiên cứu của Trần Đức Thọ và cộng sự từ năm (1996-1999) cho thấy 100% bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có rối loạn lipid, trong đó tăng hàm lượng triglycerit > 2,3mmol/l gặp 81,82%, hàm lượng HDL-C < 0,90mmol/l gặp 91,98%, tỷ lệ cholesterol TP/HDL-C > 5 gặp 94,59%. Lê Huy Liệu và cộng sự nghiên cứu trên 891 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 thấy hàm lượng cholesterol TP > 5,2mmol/l chiếm 56% số bệnh nhân.

Qua các nghiên cứu trên có chung nhận xét: có thể gặp 70- 100% bệnh nhân ĐTĐ typ2 có bất thường một hoặc nhiều thành phần lipid, đặc điểm nổi bật của bất thường lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ typ2 là tăng cholesterol toàn phần, tăng hàm lượng triglycerid, giảm hàm lượng HDL - C, tăng tỷ số cholesterol toàn phần trên HDL - C.

Đái tháo đường typ2 là một bệnh mạn tính phức tạp gây nhiều tác hại trực tiếp đến sức khỏe, tính mạng người bệnh nguyên nhân dẫn đến sự nguy hại của bệnh này không chỉ là do bất thường về insulin và glucose máu mà còn do phức hợp các rối loạn chuyển hoá khác tham gia vào quá trình tiến triển của bệnh, nhất là rối loạn chuyển hoá lipid máu. Rối loạn chuyển hoá lipid là bệnh lý thường gặp và là nguyên nhân chính gây các biến chứng tim mạch ở người lớn, đặc biệt là mạch vành ở bệnh nhân ĐTĐ typ2.

Bất thường về lipid máu ở người ĐTĐ typ2 có thể độc lập hoặc thứ phát do kiểm soát không tốt glucose máu, bất thường này là yếu tố nguy cơ của các biến chứng. Kiểm soát lipid máu là một phần trong kiểm soát toàn bộ tình trạng chuyển hoá trên bệnh nhân ĐTĐ typ2.

Qua nghiên cứu 78 người ĐTĐ typ 2 có RLCH lipid chúng tôi thấy sự rối loạn thành phần lipid máu: cholesterol 88,8%, triglycerid 79,5%, HDL-C 37,2%, LDL-C 51,1% tương tự như các tác giả Trần Đức Thọ, Lê Thị Thu Hà (1999) cholesterol tăng 60,5%, triglycerid tăng 67,8%, HDL-C giảm 44,7%. Qua nghiên cứu của các tác giả trên cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có RLCH lipid chiếm tỷ lệ cao.

Rối loạn chuyển hoá lipoprotein là yếu tố quan trọng hàng đầu thúc đẩy quá trình xơ động mạch ở bệnh nhân ĐTĐ typ2, những thập kỷ gần đây trên

thế giới đã có nhiều nghiên cứu về lipoprotein ở người ĐTĐ, nghiên cứu của Lehto S, Roenemaa T, Haffner SM, Trên 1059 bệnh nhân ĐTĐ trong 7 năm thấy rằng những nhóm bệnh nhân có hàm lượng HDL – C 1mmol/l, triglycerid > 2,3mmol/l, glucose > 13,5 mmol/l có tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh mạch vành tăng 2 lần so với các nhóm khác, nếu đồng thời tăng glucose > 13,5mmol/l, giảm HDL – C, giảm tỷ lệ HDL – C / cholesterol toàn phần hoặc tăng triglycerid thì nguy cơ nói trên tăng gấp 3 lần, bệnh nhân ĐTĐ có tỷ lệ vữa xơ động mạch tăng 2 – 4 lần so với người không ĐTĐ, sự không bình thường này của lipoprotein đặc trưng bằng tăng VLDL – C, giảm HDL –C, giảm Apo A1 và giảm HDL –C/ Apo A1 thành phần của những hạt lipoprotein không bình thường như tăng VLDL giàu triglycerid, tăng tỷ lệ triglycerid – Apo B, tăng VLDL cholesterol este và Apo E bằng phương pháp sắc ký miễn dịch huyết tương của bệnh nhân ĐTĐ typ2.

Hàm lượng HDL –C giảm đồng nghĩa với tăng nguy cơ bệnh lý mạch máu ngoại vi ở bệnh nhân ĐTĐ typ2 nhiều nghiên cứu chứng minh rằng HDL –C thấp là yếu tố nguy cơ độc lập với bệnh lý mạch vành ngay cả khi LDL – C thấp. Nghiên cứu UKPDS đã chứng minh nếu cứ tăng 0,1 mmol/l thì giảm được 15% nguy cơ biến chứng tim mạch, HDL – C bình thường hoặc tăng được xem là yếu tố bảo vệ chống vữa xơ động mạch, chống bệnh tim mạch, ngược lại giảm HDL – C làm tăng nguy cơ bệnh lý mạch máu ngoại vi, các nghiên cứu trên thế giới cũng như ở Việt Nam đều ghi nhận rằng hàm lượng HDL – C thường giảm ở bệnh nhân ĐTĐ typ2, cũng giảm khi kiểm soát glucose máu không tốt, vì vậy kiểm soát tốt glucose máu ở bệnh nhân ĐTĐ typ2 là một mục tiêu quan trọng trong điều trị nhằm khống chế và ngăn ngừa biến chứng của bệnh này.

2. Hiệu quả điều trị RLCHLP bằng Mediator.

Với phương pháp chọn đối tượng nghiên cứu và 2 nhóm tương đương nhau cả về lâm sàng, cận lâm sàng trong đó có các thành phần lipid và điều chỉnh glucose máu tương đương nhau thì sau điều trị sự khác nhau về hàm lượng các thành phần lipid máu cho chúng ta thấy hiệu quả của mediator.

So sánh trước và sau điều trị ở cả 2 nhóm cho thấy mediator có tác dụng làm giảm lipid máu, hàm lượng các thành phần lipid trung bình giảm nhưng chỉ có triglycerid giảm, tăng HDL-C có ý nghĩa thống kê.

Khi so sánh kết quả sau điều trị RLCHLP giữa 2 nhóm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nhóm dùng mediator có hàm lượng triglycerid giảm hơn và hàm lượng HDL-C tăng hơn so với nhóm chứng. Giảm HDL – C và tăng triglycerid là hai đặc điểm thường gặp của rối loạn chuyển hoá lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ typ2, những bệnh nhân ĐTĐ typ2 được uống mediator có tác dụng kép vừa làm giảm được glucose

máu, vừa làm hạn chế được rối loạn chuyển hoá này. Phải chăng, metdiator đã hạn chế được quá trình kháng insulin ở bệnh nhân ĐTĐ, mà bản thân quá trình kháng insulin là yếu tố làm tăng RLCHLP. Bởi thế với bệnh nhân ĐTĐ typ2 có RLCHLP thì tác dụng điều trị của metdiator sẽ hạn chế được việc dùng quá nhiều loại thuốc, cải thiện và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 78 bệnh nhân ĐTĐ typ2 có rối loạn chuyển hoá lipid máu, trong đó 39 bệnh nhân điều trị bằng metformin, 39 bệnh nhân chỉ đơn thuần dùng thuốc hạ glucose máu theo phác đồ kinh điển tại Khoa nội tiết - Bệnh viện Đa khoa TW Thái Nguyên chúng tôi rút ra kết luận sau:

1. Mediator có tác dụng điều trị rối loạn chuyển hoá lipid ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Sau điều trị, nhóm đối tượng nghiên cứu được sử dụng Mediator hàm lượng triglycerid giảm từ 4,25mmol/l xuống 2,33mmol/l, hàm lượng HDL – C tăng từ 1,29 lên 1,33 mmol/l, với P < 0,05. Nhóm chứng, trước và sau điều trị không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về hàm lượng các thành phần lipid.

2. Các thành phần lipid máu như triglycerid giảm và HDL-C tăng sau điều trị so với nhóm chứng lần lượt: là 2,33 mmol/l so với 3,75 mmol/l và 1,33mmol/l so với 1,25mmol/l, có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tạ Văn Bình, Nguyễn Huy Cường (2005), *Phòng và điều trị bệnh đái tháo đường*, Nhà xuất bản Y học, tr 7-8, 23-24, 35-36.

2. Nguyễn Thị Bích Đào (2000), *Nghiên cứu hiệu quả truyền insulin tĩnh mạch liều thấp trong điều trị đái tháo đường có glucose máu tăng quá cao*, luận án tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y.

3. Lê Thị Thu Hà, Trần Đức Thọ (1999), *Nghiên cứu cường insulin, rối loạn chuyển hoá lipid và HbA1C ở người đái tháo đường typ 2*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

4. Nguyễn Thy Khuê (1997), *Đái tháo đường, Nội tiết học đại cương*, Nhà xuất bản thành phố Hồ Chí Minh, tr.476-545.

5. Nguyễn Kim Lương, Thái Hồng Quang (2000), "Rối loạn chuyển hoá lipid ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2", *Y học thực hành*, số2/2000 tr23-23.

6. Hoàng Thị Mến (2003), *Nghiên cứu thực trạng và một số yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh đái tháo đường tại khoa Khám bệnh -Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên*, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y khoa Thái Nguyên.

7. A. Garber et al (2006), *Metformin - glibenclamide versus Metformin plus rosiglitazone in patients with typ2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy*, Pharis mohideen@bms.com.

8. Case report (2008), *Metformin treatment in a patient with metabolic syndrome*, Cardiology review.