

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ SIMVASTATIN Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP2 CÓ KHÁNG INSULIN

NGUYỄN KIM LƯƠNG - Bệnh viện ĐKTƯ Thái Nguyên

TÓM TẮT

Mục đích nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả điều trị của simvastatin ở bệnh nhân đái tháo đường typ2 có kháng insulin.

Đối tượng và phương pháp: 185 đối tượng nghiên cứu gồm: Nhóm đái tháo đường gồm 145 bệnh nhân, nhóm chứng gồm 40 người không đái tháo đường. Đánh giá tình trạng kháng insulin bằng chỉ số HOMA-IR ($HOMA-IR = I_0(\mu u/ml) \times G_0(mmol/l) / 22,5$) Sau khi xác định được 107 người đái tháo đường có kháng insulin, đưa ngẫu nhiên vào 2 nhóm: nhóm được dùng Sulfonylurea đơn thuần và nhóm dùng sulfonylurea kết hợp với simvastatin. Đánh giá hiệu quả của simvastatin thông qua các chỉ số glucose, HbA1c, lipid trước và sau 2 tháng điều trị.

Kết quả: Nhóm dùng simvastatin có các thành phần lipid máu trung bình và tỷ lệ trong giới hạn bệnh

lý của các chỉ số: cholesterol, triglyceride, LDL-C thấp hơn, HDL-C cao hơn, hiệu quả của kiểm soát glucose máu mức độ tốt hơn nhóm không dùng simvastatin: glucose, HbA1c, insulin, chỉ số kháng insulin giảm, tăng tỷ lệ kiểm soát glucose máu tốt và giảm tỷ lệ kiểm soát glucose máu kém, với $p < 0,05$.

Kết luận: điều trị kết hợp simvastatin cho bệnh nhân đái tháo đường typ2 có kháng insulin sẽ làm tăng hiệu quả kiểm soát lipid và glucose máu.

Từ khoá: Đái tháo đường typ2, kháng insulin, chỉ số HOMA – IR, simvastatin.

SUMMARY

Objective: To evaluate the efficacy of the complex therapy by sulfonylurea and simvastatin in typ2 diabetic patients with insulin resistance (IR).

Patients and methods: 185 subjects, including: 145 typ2 diabetic patients in disease group and 40

healthy persons in control group. Assessment the IR situation by HOMA-IR index ($HOMA-IR = I_0(\mu\text{U}) \times G_0(\text{mmol/l})/22,5$). There were 107 diabetic patients having IR state. They were taken randomized into 2 groups: one group have been treated by sulfonylurea alon (non simvastatin group), other group have been complex treated by sulfonylurea and simvastatin (simvastatin group). Assessing the effectiveness of treating after 2 months though parameters: glucose, HbA1c, cholesterol, triglycerid, HDL-C, LDL-C.

Results: Simvastatin group have levels of cholesterol, triglycerid, LDL-C lower and level of HDL-C higher than non simvastatin group. The glucose control better in simvastatin group: glucose, HbA1c, insulin, IR index more decrease than non simvastatin group. Increasing percentage of good control of glucose and reduce the rate of poor control in simvastatin group.

Conclusion: The combination of treating sulfonylurea and simvastatin will increase the effective control of lipid and glucose in typ2 diabetic patients with having IR state.

Keywords: Typ2 diabetes, insulin resistance, HOMA-IR index, simvastatin.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường typ 2 có quá trình diễn biến phức tạp sự thiếu hụt insulin và đề kháng insulin đã gây ra nhiều khó khăn cho việc theo dõi, điều trị. Kháng insulin có mối liên quan với những yếu tố nguy cơ như: béo phì, rối loạn lipid máu tăng huyết áp đã tạo ra một vòng xoắn bệnh lý làm cho sự tiến triển của bệnh đái tháo đường typ 2 ngày càng phức tạp. Điều trị đái tháo đường typ 2, ngoài việc điều trị thuốc giảm đường máu cần phải điều trị phối hợp các yếu tố nguy cơ đi kèm trong đó đặc biệt là giảm triglycerid, giảm LDL – C, tăng HDL –C thì mới mang lại hiệu quả cao, đáp ứng nhu cầu chăm sóc sức khoẻ cho người bệnh.

Simvastatin là một thuốc điều trị rối loạn lipid máu, thuốc được chỉ định để làm giảm tổng hợp LDL, giảm cholesterol, giảm triglycerid từ đó giảm nguy cơ biến chứng bệnh tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Mục tiêu nghiên cứu

Đánh giá hiệu quả điều trị rối loạn chuyển hoá lipid bằng simvastatin ở bệnh nhân đái tháo đường typ2 có kháng insulin.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

* Nhóm bệnh: bệnh nhân đái tháo đường typ 2 lần đầu hoặc đang được theo dõi định kỳ điều trị bằng thuốc uống hạ đường máu, theo tiêu chuẩn chẩn đoán và phân typ ĐTĐ của ADA (American Diabetes Association) năm 1997 và được WHO công nhận năm 1998.

* Nhóm chứng

Gồm 40 người khoẻ mạnh không bị mắc bệnh ĐTĐ, tuổi > 40 tình nguyện tham gia nghiên cứu.

Đánh giá tình trạng kháng insulin bằng chỉ số:

$HOMA-IR = I_0(\mu\text{U/ml}) \times G_0(\text{mmol/l})/22,5$. Theo khuyến cáo của tổ chức Thế Giới kháng insulin được xác định khi chỉ số HOMA-IR lớn hơn tứ phân vị cao nhất trong nhóm chứng.

* Chọn bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có kháng insulin ngẫu nhiên vào 2 nhóm:

Nhóm 1: Điều trị Sulfonylurea (nhóm không simvastatin).

Nhóm 2: Điều trị Sulfonylurea kết hợp Simvastatin (nhóm simvastatin).

Tất cả bệnh nhân này không dùng thuốc điều trị giảm lipid máu trước đó một tháng.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian tiến hành nghiên cứu: từ 3/2010 đến 10/2010.

- Địa điểm: Khoa khám bệnh bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên.

Xử lý theo phương pháp thống số y sinh học bằng phần mềm SPSS 13.0

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 185 đối tượng: Nhóm đái tháo đường gồm 145 bệnh nhân, nhóm chứng gồm 40 người. chúng tôi thu được kết quả sau:

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới, chiều cao, cân nặng giữa hai nhóm.

Đặc điểm	Nhóm chứng	Nhóm Bệnh	p	
Tuổi	58,8±8,1	59,2±6,4	> 0,05	
Chiều cao	1,66±0,06	1,65±0,05	> 0,05	
Cân nặng	62,5±5,3	61,8±6,5	> 0,05	
Giới	Nam	17 (42,5,0%)	62 (41,7%)	> 0,05
	Nữ	23 (57,5%)	83 (57,3%)	
Tổng	40 (100)	145 (100)		

Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tuổi, chiều cao, cân nặng và giới tính.

Tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Chỉ số HOMA-IR được tính theo công thức của Matthews năm 1985. Theo WHO gọi là có kháng insulin nếu chỉ số HOMA-IR lớn hơn tứ phân vị cao nhất của nhóm chứng (HOMA-IR nhóm chứng được sắp xếp theo thứ tự từ thấp đến cao tương ứng với giá trị thứ $(0,75 \times n + 1)$). Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi tứ phân vị cao nhất của nhóm chứng là 1,48. Như vậy chúng tôi lấy chỉ số HOMA-IR từ mức $\geq 1,48$ được gọi là có kháng insulin kết quả như sau:

Bảng 2. Tỷ lệ kháng insulin, chỉ HOMA-IR trung bình ở hai nhóm.

Nhóm	Nhóm chứng (n=40)		Nhóm bệnh (n=145)		P
	n	%	n	%	
HOMA-IR $\geq 1,48$	10	25	107	73,8	<0,05
HOMA-IR $\leq 1,48$	30	75	38	26,2	
HOMA-IR ($\bar{X} \pm SD$)	1,32±1,60		2,72±1,71		

Nhận xét: có 73,8% bệnh nhân ĐTĐ trong nhóm nghiên cứu có tình trạng kháng insulin.

Bảng 3. Nồng độ glucose, insulin ở nhóm ĐTĐ có kháng insulin và ĐTĐ không kháng insulin

Thông số	ĐTĐ không kháng insulin (n=38)	ĐTĐ có kháng insulin (n=107)	P
Glucose (mmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	5,07±1,47	6,45±1,69	<0,05
Insulin ($\mu\text{U/ml}$) ($\bar{X} \pm SD$)	5,38±1,57	12,67±2,95	<0,05

Nhận xét: Nồng độ glucose, insulin máu ở nhóm ĐTĐ có kháng insulin cao hơn hẳn so với nhóm ĐTĐ

không kháng insulin. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Một số thay đổi ở bệnh nhân ĐTĐ typ2 có kháng insulin sau điều trị bằng simvastatin.

107 bệnh nhân ĐTĐ typ2 có kháng insulin chúng tôi chọn ngẫu nhiên vào 2 nhóm điều trị, một nhóm dùng simvastatin 54 người, một nhóm không dùng simvastatin 53 người kết quả thu được như sau:

Bảng 4. So sánh tuổi đời, thời gian phát hiện bệnh(TGPHB), chỉ số BMI, vòng bụng/ vòng mông, HA, glucose máu, HbA1c giữa hai nhóm.

Chỉ số nghiên cứu	Simvastatin (n=54)	Không simvastatin (n=53)	P	
Tuổi (năm)	59,4±0,9	58,1±1,0	>0,05	
BMI (kg/m ²)	24,3±1,4	23,9±1,4	>0,05	
VB/VM	0,89±0,1	0,88±0,1	>0,05	
HATT (mmHg)	139,44±10,80	138,49±9,14	>0,05	
HATT _r (mmHg)	88,37±1,52	89,45±1,54	>0,05	
Glucose (mmol)	6,57±2,07	6,43±1,17	>0,05	
HbA1c	7,23±1,12	7,15±1,12	>0,05	
TGPHB	<1 năm	2 (3,7%)	1 (1,8%)	>0,05
	1-5 năm	47 (87%)	48 (90,5%)	
	>5 năm	4 (7,4%)	5 (9,4%)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tuổi đời, thời gian phát hiện bệnh, chỉ số BMI, VB/VM, HA trung bình, glucose, insulin máu giữa hai nhóm.

Bảng 5. Nồng độ glucose, tỷ lệ HbA1c trung bình trước và sau điều trị

Chỉ số	Simvastatin (n = 54)			Không simvastatin (n = 53)			P (a,b)
	Trước ĐT	Sau ĐT(a)	P	Trước ĐT	Sau ĐT(b)	P	
Glucose (mmol/L)	6,57±2,07	5,85±1,15	<0,05	6,43±1,17	6,07±1,28	>0,05	<0,05
HbA _{1c} (%)	7,23±1,12	6,70±0,13	<0,05	7,15±1,12	7,02±0,95	>0,05	<0,05

Nhận xét: Nhóm dùng simvastatin có nồng độ glucose máu, HbA1c sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. Nồng độ glucose máu, HbA1c sau điều trị ở nhóm dùng simvastatin thấp hơn so với nhóm không dùng simvastatin, với $p < 0,05$.

Bảng 6. Chỉ số lipid máu trung bình trước và sau điều trị

Chỉ số	Simvastatin (n=54)			Không Simvastatin (n=53)			P (ab)
	Trước ĐT	Sau ĐT (a)	P	Trước ĐT	Sau ĐT (b)	P	
Triglycerid	3,50±0,26	2,20±0,17	<0,05	2,65±0,20	2,82±0,27	>0,05	<0,05
Cholesterol	5,02±0,15	4,52±0,16	<0,05	4,81±0,14	5,07±0,13	>0,05	<0,05
HDL-C	1,22±0,12	1,29±0,05	<0,05	1,09±0,03	1,13±0,03	>0,05	<0,05
LDL-C	3,13±0,01	2,46±0,10	<0,05	2,99±0,12	3,02±0,12	>0,05	<0,05

Nhận xét: Nhóm dùng simvastatin: chỉ số lipid máu trung bình (triglycerid, cholesterol, LDL-C) sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. Nhóm dùng simvastatin nồng độ lipid máu giảm so với nhóm không dùng simvastatin, với $p < 0,05$.

Bảng 7. Tỷ lệ rối loạn lipid máu trước và sau điều trị

Chỉ số Lipid bệnh lý (mmol/l)	Simvastatin(n=54)			Không Simvastatin (n=53)			P (ab)
	Trước ĐT	Sau ĐT (a)	P	Trước ĐT	Sau ĐT (b)	P	
Triglycerid (≥2,3)	n	30	13	<0,05	28	25	>0,05
	%	55,5	24,0		52,8	47,1	
Cholesterol (≥5,2)	n	28	11	<0,05	17	19	>0,05
	%	51,8	20,3		32,0	35,8	
HDL-C (≤0,9)	n	15	11	>0,05	14	11	>0,05
	%	27,7	20,3		26,4	20,7	
LDL-C (≥3,1)	n	22	7	<0,05	16	15	>0,05
	%	40,7	12,9		30,1	28,3	

Nhận xét: Tỷ lệ rối loạn các thành phần lipid máu (triglyceride, cholesterol, LDL-C) ở nhóm có dùng simvastatin giảm rõ rệt so với nhóm không dùng simvastatin. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 8. Nồng độ insulin máu, chỉ số kháng insulin trước và sau điều trị

Chỉ số	Simvastatin (n=54)			Không Simvastatin(n=53)			P (a,b)
	Trước ĐT	SauĐT (a)	P	Trước ĐT	Sau ĐT(b)	P	
Insulin	12,48±6,77	5,22±3,82	<0,05	12,83±4,90	11,36±7,88	>0,05	<0,05
HOMA-IR	3,58±1,36	1,45±1,25	<0,05	3,26±1,52	3,07±1,99	>0,05	<0,05
HOMA-IR (≥1,48)	n	54	36	<0,05	53	42	<0,05
	%	100	66,6		100	79,2	

Nhận xét: Nhóm dùng simvastatin: insulin và chỉ số kháng insulin theo HOMA-IR sau điều trị giảm so với trước điều trị với $p < 0,05$. Số người kháng insulin sau điều trị là 36 người (66,6%) so với trước điều trị 54 người(100%), với $p < 0,05$.

Bảng 9. Nồng độ glucose máu, tỷ lệ HbA1c trước và sau điều trị

Chỉ số	Simvastatin (n = 54)			Không simvastatin (n = 53)			P (a,b)
	Trước ĐT	Sau ĐT(a)	p	Trước ĐT	Sau ĐT(b)	p	
Glucose	Tốt	25 (46,3)	36 (66,6)	<0,05	26 (49,0)	30 (56,6)	>0,05
	Trung bình	11 (29,4)	10 (18,6)	>0,05	11 (20,7)	11 (20,7)	>0,05
	Kém	18 (33,3)	8 (14,8)	<0,05	16 (30,1)	14 (22,6)	>0,05
HbA _{1c}	Tốt	12 (22,2)	25 (46,3)	<0,05	22 (41,5)	16 (30,1)	>0,05
	Trung bình	18 (33,4)	15 (27,8)	>0,05	11 (20,7)	24 (45,2)	<0,05
	Kém	24 (44,4)	14 (25,9)	<0,05	20 (37,7)	13 (24,5)	<0,05

Nhận xét: Nhóm được điều trị kết hợp simvastatin có tỷ lệ kiểm soát tốt sau điều trị cao hơn cao hơn so với trước điều trị cả về glucose và HbA1c và tỷ lệ glucose và HbA1c mức độ kiểm soát kém sau điều trị nhỏ hơn so với trước điều trị, với $p < 0,05$.

Nhóm không dùng simvastatin: không thấy sự khác biệt về tỷ lệ kiểm soát tốt và kém trước và sau điều trị, với $p > 0,05$.

Bảng 10. Nồng độ creatinin, SGOT, SGPT, tiểu cầu trung bình trước và sau điều trị

Chỉ số	Simvastatin (n=54)			Không Simvastatin (n=53)		
	Trước ĐT	Sau ĐT	P	Trước ĐT	Sau ĐT	P
Creatinin	75,59± 10,56	72,84± 16,69	>0,05	75,59± 10,44	72,84± 12,26	>0,05
SGOT	27,75± 8,12	27,44± 8,04	>0,05	27,46± 7,04	28,62± 10,15	>0,05
SGPT	30,87± 11,63	30,31± 11,54	>0,05	32,29± 11,90	33,95± 12,60	>0,05
Tiểu cầu	325,30± 29,08	321,43± 30,19	>0,05	317,36± 24,85	316,07± 23,75	>0,05

Nhận xét: Không có sự khác biệt về nồng độ trung bình creatinin, SGOT, SGPT, tiểu cầu trước và sau điều trị giữa hai nhóm, với $p > 0,05$.

BÀN LUẬN

1. Tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường.

Kháng insulin hiện nay được coi là một cơ chế bệnh sinh quan trọng của tình trạng rối loạn dung nạp glucose và đái tháo đường, kháng insulin cũng liên quan chặt chẽ với các yếu tố nguy cơ khác như béo phì, tăng HA, ĐTĐ. Nhiều công trình nghiên cứu đều cho rằng kháng insulin là yếu tố nguy cơ của bệnh ĐTĐ và kháng insulin thường có trước ĐTĐ 5- 10 năm. Phát hiện sớm tình trạng kháng insulin và cải thiện độ nhạy của insulin có thể làm chậm cũng như làm giảm nguy cơ ĐTĐ typ 2 và các biến chứng.

Để đánh giá kháng insulin có rất nhiều phương pháp và chỉ số đánh giá kháng insulin. Phương pháp được coi là chính xác nhất hay "tiêu chuẩn vàng" đó là phương pháp "kẹp" glucose. Nhưng phương pháp này rất phức tạp phải lấy máu nhiều lần (30 lần/3 giờ). Rất khó thực hiện nên ít được áp dụng trong nghiên cứu thực hành lâm sàng. Hiện nay phương pháp đánh giá nội sinh (HOMA- Homeostasis Model Assessment) là phương pháp được phổ biến rộng rãi nhất được Matthews đề xuất năm 1985 và WHO đã công nhận năm 1995. Đây là phương pháp đơn giản, dễ thực hiện và khá chính xác khi so sánh với phương pháp "kẹp" glucose. Nhiều công trình nghiên cứu cho rằng: tăng nồng độ insulin lúc đói, tăng chỉ số HOMA-IR đồng thời giảm pha tiết sớm của insulin là yếu tố dự báo cho sự phát triển của bệnh nhân ĐTĐ. Nghiên cứu của Heinz Drexel cho thấy chỉ số HOMA-IR tăng cao rõ rệt ở nhóm bệnh ĐTĐ typ 2 là $5,62 \pm 3,79$ và cao hơn nhiều so nhóm chứng $1,74 \pm 1,12$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm chứng là những người khỏe mạnh không mắc bệnh ĐTĐ, chúng tôi xác định giá trị cắt của HOMA-IR (tứ phân vị nhóm chứng) là 1,48. Chỉ số kháng insulin HOMA-IR nhóm bệnh $2,72 \pm 1,17$, cao hơn nhóm chứng $1,32 \pm 1,60$ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR ở nhóm bệnh ĐTĐ là 107 người chiếm 73,8%. Tỷ lệ kháng insulin trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Đức Hoan, tỷ lệ kháng insulin theo HOMA-IR là 46,8%. Sự khác biệt này do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân ĐTĐ còn đối tượng nghiên cứu của Nguyễn Đức Hoan là những bệnh nhân có rối loạn dung nạp glucose.

2. Một số thay đổi sau điều trị bằng Simvastatin ở bệnh nhân đái tháo đường typ2 có kháng insulin.

ĐTĐ typ 2 gây nhiều tác hại trực tiếp đến sức khỏe, tính mạng người bệnh. Nguyên nhân dẫn đến sự nguy hại này không chỉ là do tăng mức glucose máu mà còn do phức hợp các rối loạn chuyển hoá khác tham gia vào quá trình tiến triển của bệnh, đặc biệt là rối loạn chuyển hoá lipid.

Simvastatin là một thuốc giảm lipid máu thuốc có tác dụng hoạt hoá men HGM – CoA – reductase làm giảm tổng hợp cholesterol trong tế bào gan và tăng hoạt hoá thụ thể LDL do đó làm giảm LDL – C tới 60% và giảm Triglycerid tới 37%. Simvastatin có tác dụng tăng thu nhận LDL làm giảm LDL huyết tương và giảm cholesterol. Đã có nhiều công trình nghiên cứu chứng minh được các simvastatin có thể làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành có tăng lipid máu, giảm tỷ lệ phải can thiệp ở bệnh nhân sau can thiệp động mạch vành hoặc mổ cầu nối chủ vành.

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 107 bệnh ĐTĐ typ2 có kháng insulin được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm dùng simvastatin 54 bệnh nhân, nhóm không dùng simvastatin 53 bệnh nhân. Trước điều trị giữa hai nhóm không có sự khác biệt về các chỉ số nghiên cứu: tuổi đời, thời gian phát hiện bệnh, chỉ số BMI, VB/VM, HA, glucose, HbA1c, tỷ lệ rối loạn lipid chung tương đối cao chiếm (79,3%). Kết quả điều trị ở nhóm dùng simvastatin cho thấy: Cholesterol tăng trước điều trị 51,8% bệnh nhân, sau điều trị còn 20,3% bệnh nhân. Triglycerid tăng trước điều trị 55,5%, sau điều trị còn 24,0%. LDL-C tăng trước điều trị 40,7%, sau điều trị còn 12,9%. HDL-C giảm trước điều trị 27,7%, sau điều trị còn 12,7% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ các thành phần lipid trung bình so sánh trước và sau điều trị ở nhóm dùng simvastatin cũng được cải thiện rõ rệt. Ở nhóm không dùng simvastatin không có sự thay đổi về tỷ lệ rối loạn lipid máu trước và sau điều trị với $p > 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như một số nghiên cứu khác như: Nghiên cứu của 4S (Scandinavian Simvastatin survival study) trên 4444 bệnh nhân dùng simvastatin so với placebo theo dõi 5,4 năm thấy thuốc làm giảm triglycerid 25%, LDL-C 39%, cholesterol 10%, tăng HDL-C 8%. Nghiên cứu Mass (Mullicenter Anti- Atheroma Study) điều trị simvastatin 10mg/ngày làm giảm triglycerid 23%. LDL-C 31%, tăng HDL-C 9%.

Lợi ích điều trị rối loạn lipid máu của simvastatin: giảm số lượng phân tử LDL-C oxy hoá, giảm lipid trong mảng vữa xơ, giảm khả năng nứt loét mảng vữa xơ, hạn chế sự tăng và làm thoái triển mảng vữa xơ, phục hồi chức năng nội bào, ức chế kết tập tiểu cầu, giảm nguy cơ đông máu. Nghiên cứu bảo vệ tim HPS (Heart Protection Study) trên 20.000 bệnh nhân cho thấy: simvastatin 40mg làm giảm nguy cơ bệnh tim mạch trên 1/3 bệnh nhân ĐTĐ có bệnh tim mạch, làm giảm nguy cơ cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ trên bệnh nhân ĐTĐ. Simvastatin kiểm soát cải thiện mức nguy cơ chung 21% trên bệnh nhân ĐTĐ độc lập với kiểm soát glucose máu. Simvastatin làm giảm nguy

cơ bệnh tim mạch có hay không có tăng cholesterol. Vì vậy bên cạnh việc kiểm soát tốt glucose máu ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 điều trị rối loạn lipid máu, giảm kháng insulin là một mục tiêu quan trọng nhằm khống chế, ngăn ngừa biến chứng của bệnh này.

Sau 2 tháng điều trị chúng tôi nhận thấy: nhóm không dùng simvastatin nồng độ glucose máu, HbA1c không thay đổi so trước điều trị. Nhóm dùng simvastatin glucose máu là $5,85 \pm 1,15$ giảm hơn so trước điều trị là $6,57 \pm 2,07$, HbA1c là $6,70 \pm 0,13$ giảm rõ rệt so với trước điều trị là $7,23 \pm 1,12$ với $p < 0,05$. So sánh hai nhóm sau điều trị chúng tôi nhận thấy nồng độ glucose máu, HbA1c ở nhóm có dùng simvastatin giảm hơn so với nhóm không dùng simvastatin. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhóm dùng simvastatin có sự khác biệt rõ rệt trước và sau điều trị về nồng độ insulin máu trước điều trị là $12,48 \pm 6,77$ sau điều trị còn $5,22 \pm 3,82$ và chỉ số kháng insulin (HOMA-IR) trước điều trị là $3,58 \pm 1,36$ sau điều trị còn $1,45 \pm 1,25$, với $p < 0,05$. Nhóm không dùng simvastatin, không thấy sự khác biệt về nồng độ insulin và chỉ số kháng insulin trước và sau điều trị.

Như vậy việc phối hợp simvastatin trong điều trị ĐTĐ typ 2 có thể làm giảm nồng độ glucose máu, HbA1c tốt hơn so với nhóm không dùng simvastatin. Một điều đáng lưu ý là tỷ lệ HbA1c được coi là có liên quan tới nồng độ glucose máu từ thời điểm 3 tháng trước đó. Do điều kiện nghiên cứu chúng tôi chỉ theo dõi có hai tháng và điều bắt buộc HbA1c trong nghiên cứu của chúng tôi giảm rõ rệt sau hai tháng điều trị. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy HbA1c là chỉ số đánh giá nồng độ glucose máu trước đó ba tháng. Tuy nhiên theo Rohlfiny Curt L và cộng sự, mối quan hệ giữa nồng độ glucose máu và tỷ lệ HbA1c rất phức tạp. Nồng độ glucose máu ở thời điểm 2 tháng trước thời điểm xác định HbA1c đóng góp chủ yếu vào mức HbA1c hơn hẳn so với glucose máu ở thời điểm xa hơn ba tháng trước đó. Điều đó giải thích tại sao tỷ lệ HbA1c có thể tăng, giảm nhanh phù hợp với mức thay đổi glucose máu. Như vậy sự thay đổi HbA1c ở nhóm dùng simvastatin trong nghiên cứu của chúng tôi có thể là do nồng độ glucose máu giảm mạnh trong hai tháng điều trị. Việc giảm tỷ lệ HbA1c rất có ý nghĩa lâm sàng. Phân tích dịch tễ học của nghiên cứu UKPDS cho thấy giảm HbA1c 1% kèm theo giảm nguy cơ hàng loạt các biến chứng ĐTĐ bao gồm tử vong liên quan đến ĐTĐ (21%), nhồi máu cơ tim (14%), bệnh vi mạch (37%), bệnh mạch máu ngoại biên (43%). Sự kết hợp giữa HbA1c và nguy cơ các biến chứng là liên tục. Do đó mỗi khi giảm 1% HbA1c hy vọng có thể cải thiện được các kết quả lâm sàng.

Kháng insulin là sự bất thường chuyển hoá có tính chất quyết định ở bệnh nhân ĐTĐ typ2 và được xem như giai đoạn sớm trong quá trình tiến triển của bệnh, giai đoạn này thường kết hợp với nhiều rối loạn khác như tăng insulin máu, tăng glucose máu, rối loạn lipid máu, tăng HA, tăng vữa xơ động mạch, làm tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch. Sự bài tiết insulin phụ thuộc nồng độ glucose máu, sự tạo thành các dạng oxy hoạt động và rối loạn chuyển hoá lipid có mối liên quan hết sức chặt chẽ với nhau, các con đường

chuyển hoá được hoạt hoá trong quá trình bài tiết insulin có sự kích thích của glucose (tăng đường phân, tăng tỷ số ATP/ADP, tăng nồng độ Ca^{++} nội bào). Sự tăng acid béo tự do dẫn đến tăng triglyceride gây rối loạn chức năng và chết tế bào beta chết theo chương trình. Rất nhiều công trình nghiên cứu thực nghiệm cũng như trên lâm sàng của các tác giả nước ngoài trong thời gian gần đây đã cho thấy tác dụng rất rõ ràng của rối loạn chuyển hoá lipid lên sự kháng insulin và bảo tồn chức năng của tế bào beta. Như vậy việc điều trị simvastatin trong nghiên cứu của chúng tôi có tác dụng làm giảm rối loạn chuyển hoá lipid trong đó đặc biệt là giảm LDL-C, giảm TG giảm tình trạng stress oxy hoá cải thiện độ nhạy của insulin làm giảm mức insulin giảm để kháng insulin, từ đó làm tăng mức độ kiểm soát glucose máu.

KẾT LUẬN

Qua điều trị 107 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có kháng insulin chia ra hai nhóm: một nhóm dùng sulfonylurea đơn thuần, một nhóm dùng sulfonylurea phối hợp simvastatin. Sau 2 tháng theo dõi, chúng tôi nhận thấy một số hiệu quả:

- Nhóm dùng simvastatin có các thành phần lipid máu trung bình và tỷ lệ trong giới hạn bệnh lý của các chỉ số: cholesterol, triglyceride, LDL-C thấp hơn, HDL-C cao hơn so với nhóm không dùng simvastatin, với $p < 0,05$.

- Nhóm dùng simvastatin hiệu quả của kiểm soát glucose máu mức độ tốt hơn nhóm không dùng simvastatin: glucose, HbA1c, insulin, chỉ số kháng insulin giảm. Mức độ kiểm soát glucose máu tốt từ 46,3 lên 66,6%, HbA1c mức độ tốt từ 22,2% lên 46,3%. Cải thiện rõ rệt glucose máu ở mức độ kém từ 33,3 xuống còn 14,8%. HbA1c mức độ kém từ 44,4 xuống còn 25,9%, với $p < 0,05$.

- Simvastatin dùng ở liều nhỏ (10mg/ ngày) độ an toàn cao: không có sự thay đổi về nồng độ trung bình creatinin, SGOT, SGPT, tiểu cầu trước và sau điều trị, không có bệnh nhân nào phải dừng thuốc trong quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thái Hồng Quang (2001), *Đái tháo đường*, Nhà xuất bản y học, Tr.120 – 180, Tr.21-24; Tr.75-86.
2. Đỗ Trung Quân (2007), *Đái Tháo Đường và điều trị*, Nhà xuất bản y học Hà Nội, tr.12.
3. Nguyễn Hải Thủy (2006), “Đặc điểm kháng insulin trong bệnh đái tháo đường”, *y học thực hành*, (610), tr.17-27.
4. Hội tim mạch y học Việt Nam, Khuyến cáo về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa giai đoạn 2006-2010 (2006), *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn Lipid máu*, nhà xuất bản y học Thành phố Hồ Chí Minh, Tr.3565
5. Halaine E, Resnick, Kristina, Jones (2003), “Insulin Resistance, the metabolic Syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians”, *Diabetes care*,(26), pp. 861-867.
6. Juan F. Ascano, Rosavio I. lorente (2005), “Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects With normal glucose metabolism”, *Diabetes care*, (26),pp. 3320-3325.