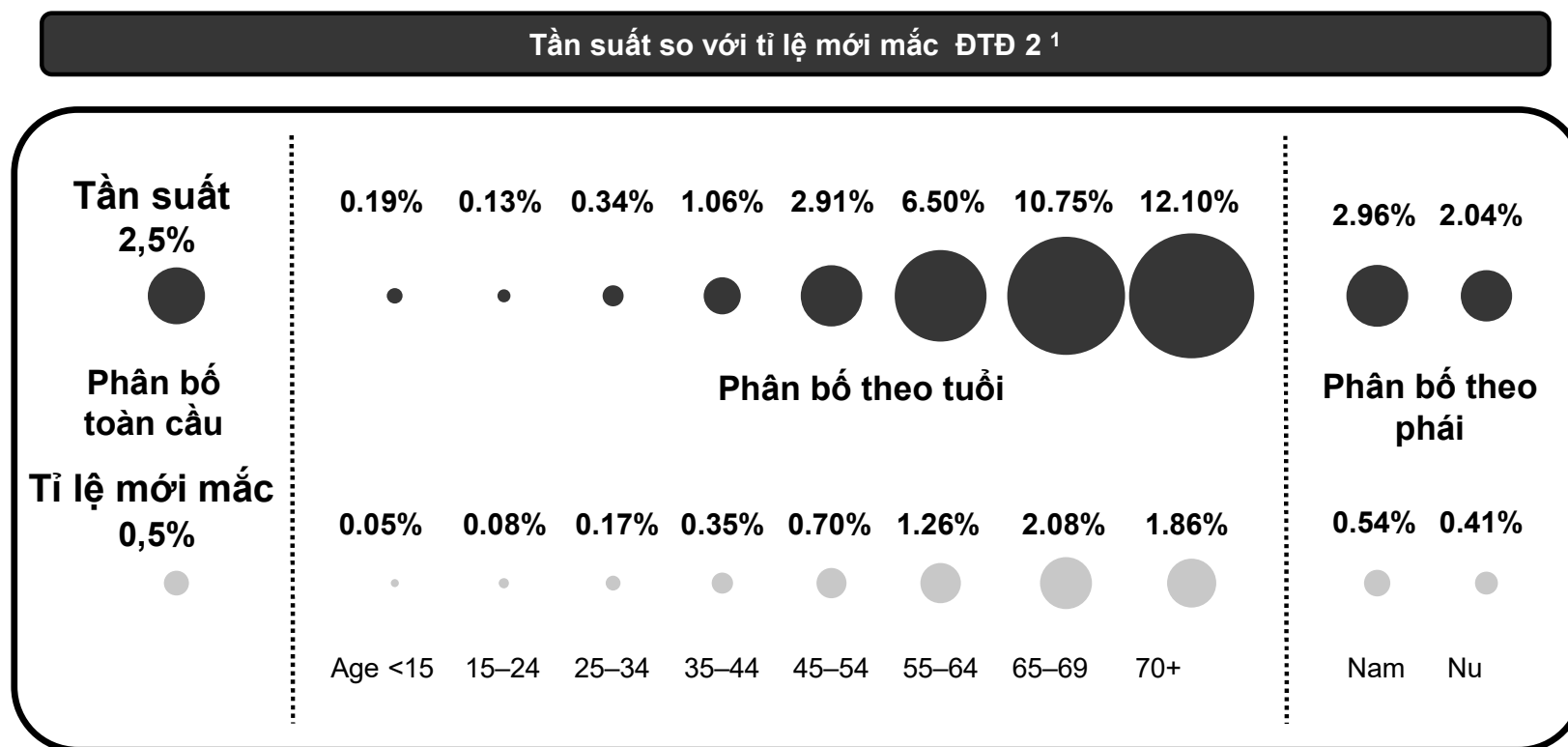


Đánh giá nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân Đái tháo đường tuýp 2 (ĐTĐ 2)

PGS. TS. Nguyễn Văn Trí
Chủ tịch Liên chi hội Lão khoa TPHCM

Tỉ lệ mới mắc ĐTD 2 tăng theo tuổi

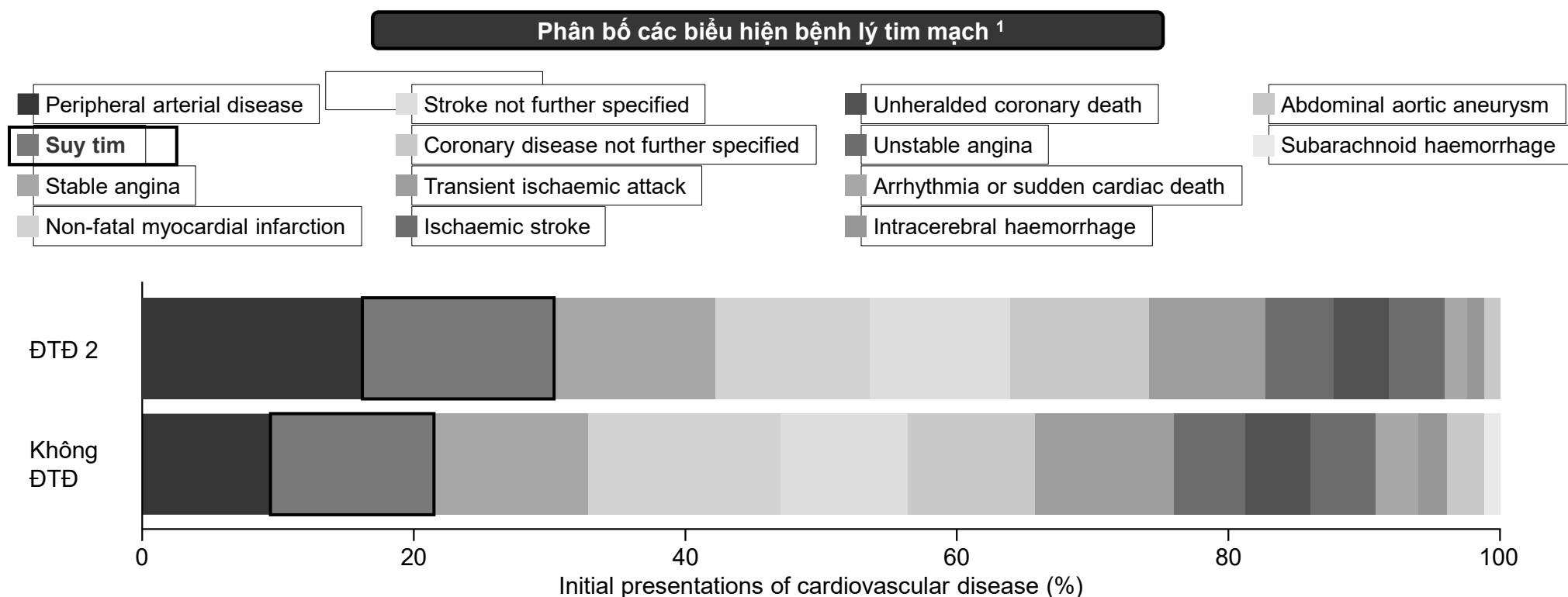


Tỉ lệ mới mắc ĐTD 2 tăng chung toàn cầu trong thập niên vừa qua; tuy nhiên, tỉ lệ giảm hoặc ổn định được báo cáo ở một số quần thể.

22

Suy tim & ĐTD 2

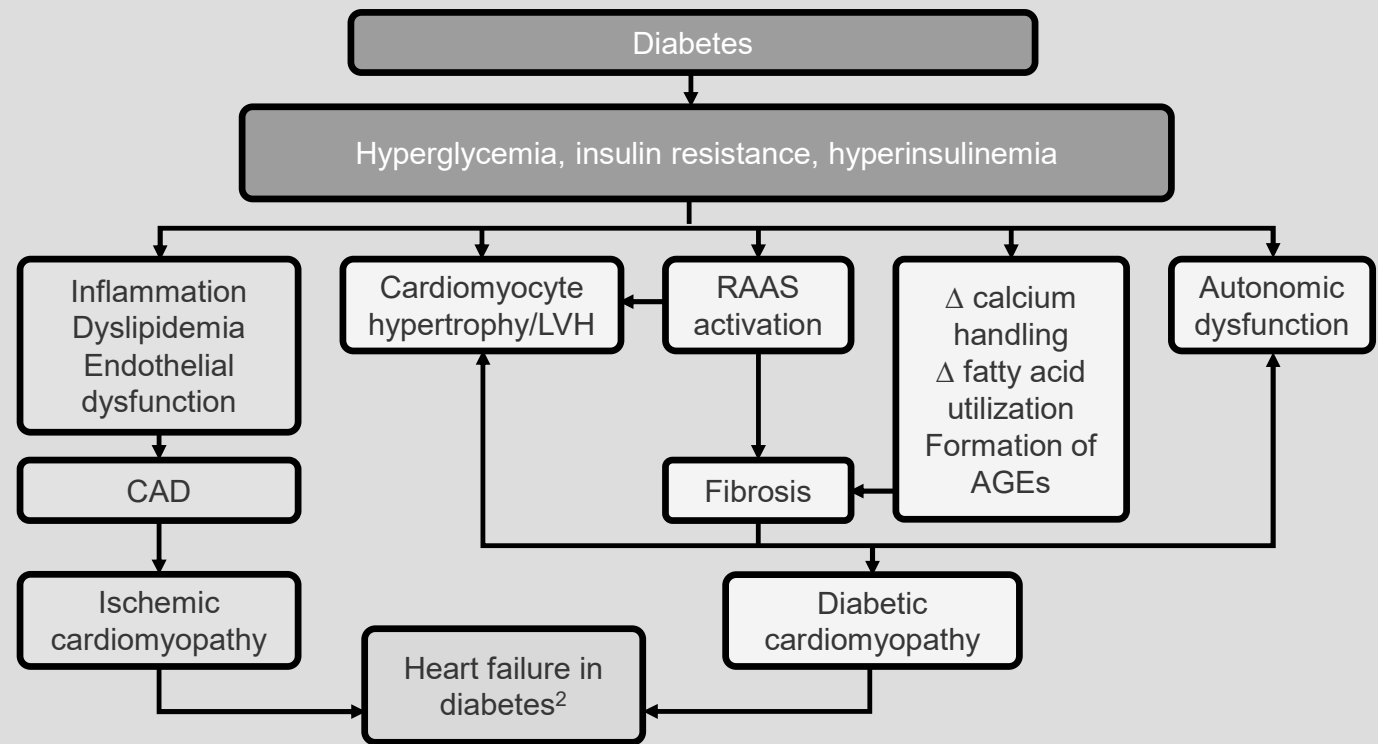
Nhiều rối loạn tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ 2



Suy tim là biến cố tim mạch thường gặp thứ hai ở bệnh nhân ĐTĐ 2.

Sinh lý bệnh suy tim ở bệnh nhân ĐTĐ 2

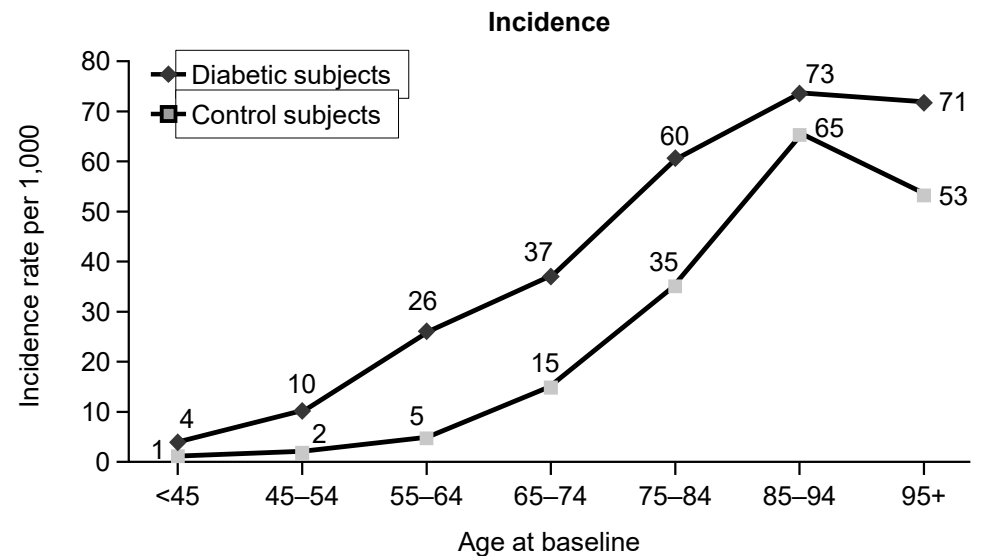
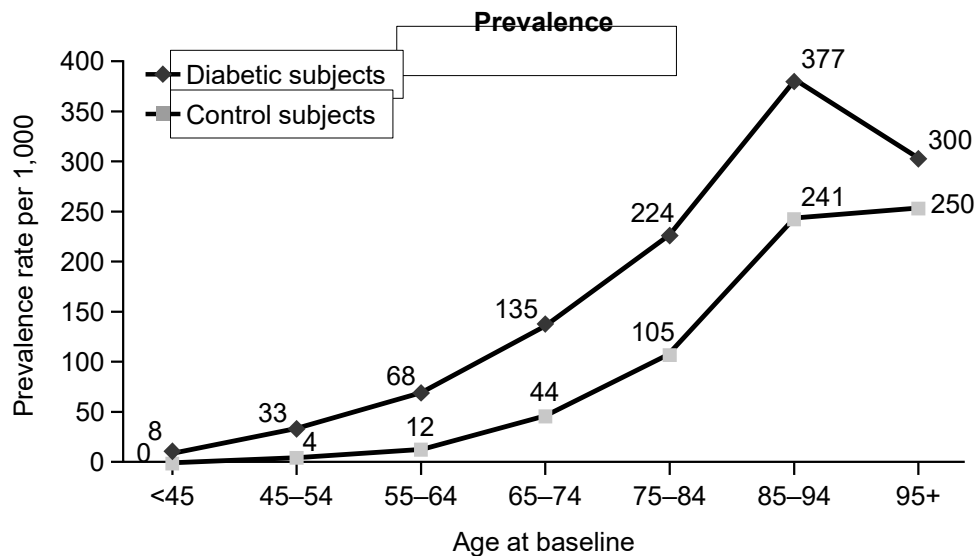
Suy tim là bệnh mạn tính, tiến triển trong đó cơ tim không thể bơm đủ máu đáp ứng nhu cầu máu và oxy cho cơ thể¹



ĐTĐ 2 có thể gây suy tim thông qua các cơ chế ở mức hệ thống, cơ tim & tế bào.

Nguy cơ suy tim ở bệnh nhân ĐTĐ 2

Nguy cơ suy tim theo tuổi ở bệnh nhân ĐTĐ 2



- Suy tim khoảng **2-8 lần nhiều hơn** ở bệnh nhân ĐTĐ 2 so với nhóm chứng có cùng tuổi & phái
- Tỉ lệ mới mắc suy tim ở bệnh nhân ĐTĐ 2 **gia tăng mạnh theo tuổi**

Các yếu tố nguy cơ lâm sàng liên quan đến gia tăng nguy cơ suy tim ở bệnh nhân ĐTĐ 2

Đặc hiệu cho ĐTĐ

- Thời gian ĐTĐ : >10 năm
- Kiểm soát đường huyết kém: HbA1c $\geq 7\%$
- Bệnh lý mạch máu nhỏ *

Tim mạch

- Tăng huyết áp
- Rung nhĩ

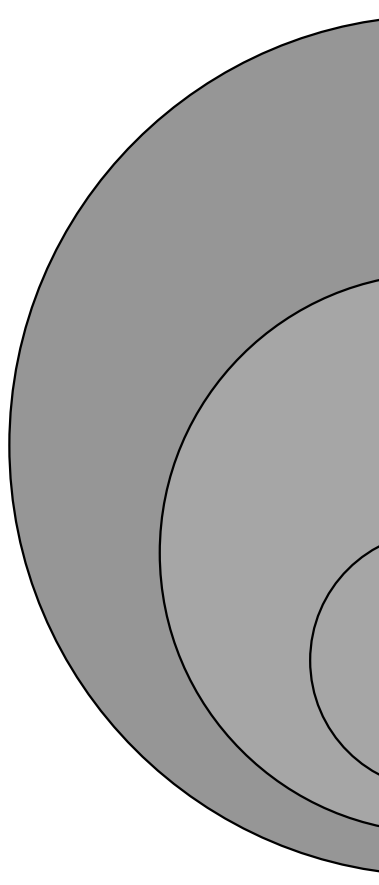
Không phải Tim mạch

- Tăng tuổi thọ
- Ngưng thở khi ngủ

Sử dụng những yếu tố nguy cơ lâm sàng này giúp xác định bệnh nhân có thể hưởng lợi từ điều trị bảo vệ tim nhằm giảm nguy cơ tim mạch trong tương lai

*E.g. neuropathy, retinopathy, or nephropathy
Verma et al. Curr Opin Cardiol. 2019 ;34:578-83.

Phân tầng nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân ĐTD 2

 Nhóm nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân ĐTD 2	Bệnh nhân ĐTD 2	• Có sẵn bệnh tim mạch • HOẶC suy cơ quan đích • HOẶC ≥ 3 yếu tố nguy cơ chính bệnh tim mạch • HOẶC thời gian bệnh > 20 năm	Nguy cơ rất cao
	Bệnh nhân ĐTD 2	• Có thời gian bệnh ≥ 10 năm • Không tổn thương cơ quan đích • Cộng thêm bất kỳ yếu tố nguy cơ nào khác	Nguy cơ cao
	Bệnh nhân trẻ ĐTD 2	• < 50 tuổi • Thời gian bệnh ≥ 10 năm • Không có yếu tố nguy cơ khác	Nguy cơ vừa phải

Thử thách trong tiên đoán nguy cơ Suy tim ở bệnh nhân ĐTD 2



Phòng ngừa suy tim ở bệnh nhân ĐTD 2 đại diện cho chiến lược quan trọng về sức khỏe cộng đồng¹

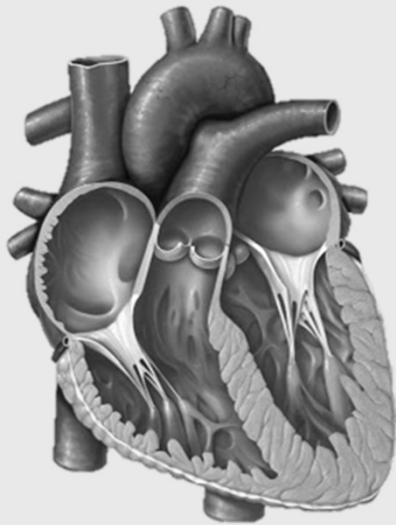
Suy tim là bệnh không đồng nhất & do nhiều nguyên nhân, tiên đoán nguy cơ khởi phát Suy tim là một thử thách²

Có nhu cầu lâm sàng thêm nữa cá thể hóa nguy cơ ngoài sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ lâm sàng đã được chấp nhận³

3

Xét nghiệm NT-proBNP

NT-proBNP dấu ấn sinh học SUY TIM



NT-proBNP đặc hiệu của tim: yếu tố chính kích thích tổng hợp & bài tiết là sự căng thành cơ tim.^{1,2}

Tăng nồng độ NT-proBNP giúp hướng đến suy tim & có tương quan đến độ nặng triệu chứng.³

Tầm quan trọng của NT-proBNP trong Suy tim đã được biết rõ & Xét nghiệm này được khuyến cáo bởi các Hướng dẫn quốc tế.^{4,5}

XN NT-proBNP thường kết hợp trong nghiên cứu lâm sàng do khả năng tiên đoán tỉ lệ biến cố & gia tăng độ mạnh cho nghiên cứu, nó cũng được xem là như tiêu chí đánh giá bổ sung.^{6,7}

NT-proBNP có thể dùng để chẩn đoán Suy tim, đánh giá độ nặng và theo dõi tiến triển bệnh theo thời gian.³⁻⁷

BNP, B-type natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

1. Hall. Eur J Heart Failure. 2004;6:257-60. 2. Weber & Hamm. Heart. 2006;92:843-9. 3. Januzzi et al. Eur Heart J. 2006;27:330-7; 4. Ponikowski et al. Eur Heart J. 2016;37:2129-200; 5. Yancy et al. JACC. 2017;70:776-97; 6. Panagopoulou et al. Curr Top Med Chem. 2013;13:82-94; 7. McKie et al. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2437-9.

Tầm quan trọng của XN NT-proBNP ở bệnh nhân Đái tháo đường type 2 (ĐTĐ 2)

NT-proBNP ở bệnh nhân ĐTĐ 2

- NT-proBNP tăng ở bệnh nhân ĐTĐ 2 có suy tim chưa biểu hiện lâm sàng.¹
- NT-proBNP có thể sử dụng như công cụ tầm soát để xác định bệnh nhân ĐTĐ 2 có thể hưởng lợi khi phân tầng nguy cơ bệnh tim mạch.¹



Mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP & điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2

- Thuốc ức chế SGLT2 giảm nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân ĐTĐ 2, do đó giảm nguy cơ suy tim ở những bệnh nhân này.²
- Đo nồng độ NT-proBNP có thể nâng cao việc phân tầng nguy cơ bệnh tim mạch & tạo thuận lợi cho việc sử dụng thuốc ức chế SGLT2 ở cả bệnh nhân ASCVD và non-ASCVD có ĐTĐ 2.³



NT-proBNP screening is gaining importance in patients with T2D.¹

NT-proBNP

- NT-proBNP là peptide không có hoạt tính sinh học được tạo ra từ proBNP trong quá trình sản xuất BNP có hoạt tính.¹
- NT-proBNP có thể dùng để chẩn đoán suy tim, đánh giá độ nặng của bệnh & theo dõi tiến triển bệnh theo thời gian.²⁻⁴
- Tầm soát NT-proBNP ngày càng quan trọng ở bệnh nhân có ĐTĐ 2
 - NT-proBNP tăng ở bệnh nhân ĐTĐ 2 không có biểu hiện suy tim & có thể như là công cụ tầm soát xác định bệnh nhân ĐTĐ 2 nào có thể hưởng lợi từ việc phân tầng nguy cơ bệnh tim mạch.⁵

CVD, cardiovascular disease; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

1. Weber & Hamm. Heart. 2006;92:843-9. 2. Januzzi et al. Eur Heart J. 2006;27:330-7. 3. Ponikowski et al. Eur Heart J. 2016;37:2129-200; 4. Yancy et al. JACC. 2017;70:776-97; 5. Magnusson et al. Diabetes Care 2004;27:1929-35 .

4

**NT-proBNP trong đánh giá nguy cơ
tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ 2**

NT-proBNP tốt hơn HbA1c trong tiên đoán kết cục tim mạch trong ĐTĐ 2

- Nghiên cứu quan sát tiến cứu ở 544 bệnh nhân ĐTĐ*
- Đo NT-proBNP & HbA_{1c} ban đầu & sau 1 năm với thời gian theo dõi trung bình là 40 tháng
- Tiêu chí đánh giá: Tử vong do mọi nguyên nhân & nhập viện do mọi nguyên nhân, do tim & biến cố tim mạch

- NT-proBNP là yếu tố tiên đoán ban đầu trong mô hình Cox bao gồm HbA_{1c}, tuổi, phái, thời gian mắc ĐTĐ.
- NT-proBNP là **yếu tố tiên đoán tốt nhất trong theo dõi** thời gian còn lại.
- Thay đổi nồng độ NT-proBNP liên quan đến kết cục nguy cơ tim mạch gia tăng.

Regression coefficients for NT-proBNP and HbA_{1c} within the Cox regression model†

Endpoints	NT-proBNP			HbA _{1c}		
	HR	CI	p	HR	CI	p
Baseline values						
All-cause mortality	1.0010	1.0005–1.0014	<0.001	1.0028	0.7415–1.3562	n.s.
Cardiac hospitalization	1.0007	1.0003–1.0011	<0.001	1.2517	1.0131–1.3609	0.038
CV-hospitalization	1.0006	1.0003–1.0009	<0.001	1.1393	0.9538–1.3609	n.s.
All-cause hospitalization	1.0004	1.0001–1.0007	0.003	1.2028	1.0573–1.3684	0.005
Absolute change						
All-cause mortality	0.9994	0.9987–1.0002	n.s.	0.8818	0.6089–1.2770	n.s.
Cardiac hospitalization	0.9983	0.9977–0.9990	<0.001	1.2872	0.9992–1.6583	n.s.
CV-hospitalization	0.9987	0.9981–0.9994	0.003	1.1069	0.8872–1.3809	n.s.
All-cause hospitalization	0.9991	0.9986–0.9996	<0.001	1.0852	0.9514–1.2378	n.s.

Thay đổi nồng độ NT-proBNP có giá trị tiên đoán cao cho kết cục tim mạch ở thời điểm ban đầu & 2 năm, trong khi HbA_{1c} không có giá trị này.

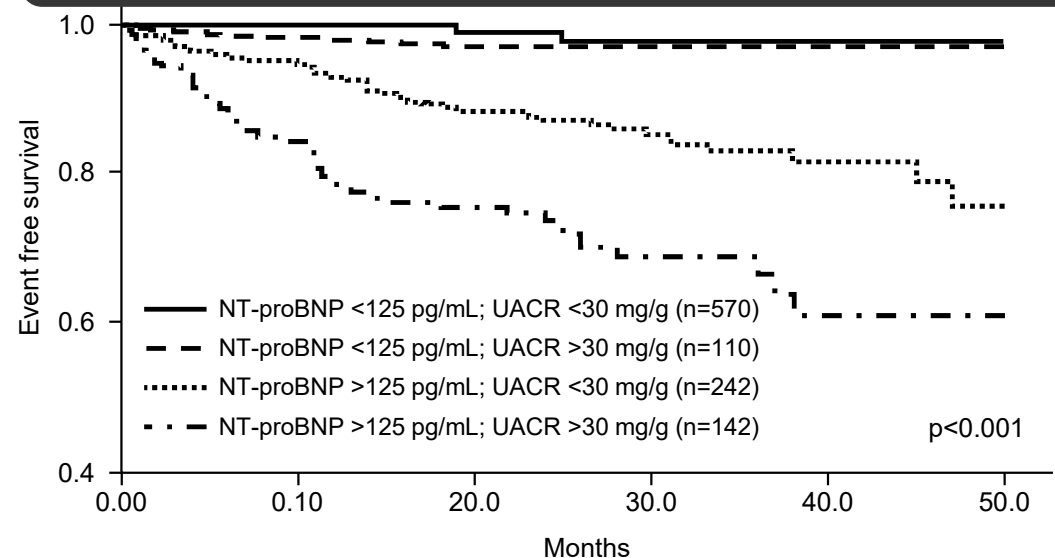
*The vast majority of patients had T2D, <5% had type I diabetes; †model consisted of NT-proBNP, HbA_{1c}, age, gender and duration of diabetes. CI, confidence interval, CV, cardiovascular; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; HR, hazard ratio; ns, not significant; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Neuhold et al. Eur J Clin Invest. 2011;41:1292-98.

XN NT-proBNP tốt hơn albumin niệu trong tiên đoán biến cố tim mạch ở ĐTĐ 2

- Nghiên cứu quan sát ở 1071 bệnh nhân ĐTĐ
- Đo NT-proBNP & albumin niệu tại thời điểm ban đầu
- Tiêu chí chính: nhập viện hoặc tử vong không định trước do biến cố tim
- Theo dõi trung bình: 33,1 tháng

- NT-proBNP* là yếu tố tiên đoán tốt hơn albumin niệu ($p=0.047$) hoặc tuổi ($p=0.007$).[†]
- NT-proBNP cung cấp C-index tốt nhất trong mô hình Cox.
- Albumin niệu (UACR >30 mg/g) cung cấp thông tin tối thiểu thêm vào mô hình dùng giá trị NT-proBNP.

Biểu đồ Kaplan-Meier cho nguy cơ biến cố tim mạch ở nồng độ khác nhau của NT-proBNP và có hoặc không có albumin niệu



So với albumin niệu, NT-proBNP cung cấp giá trị tiên đoán tốt hơn khi lượng giá nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ.

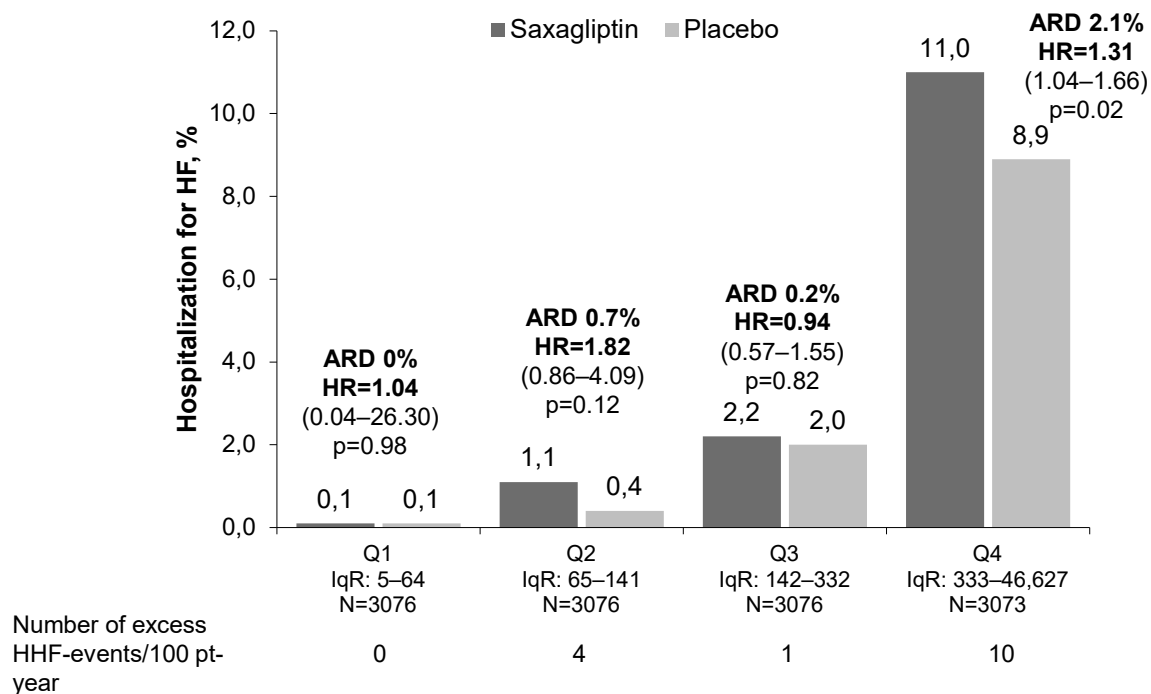
*Calculated as natural logarithm of NT-proBNP. † Including age, gender, duration of diabetes, HbA_{1c}, albuminuria, and NT-proBNP. ‡ Defined as UACR > 30 mg/g. HbA_{1c}, glycated haemoglobin; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; UACR, urinary albumin/creatinine ratio. Clodi et al. Eur J Prev Cardiol. 2012;19:944-51.

Tại thời điểm ban đầu, NT-proBNP cho thấy giá trị tiên đoán mạnh đ/v nhập viện do suy tim ở bệnh nhân ĐTĐ 2

- Nghiên cứu ngẫu nhiên pha 4 ở 16.492 bệnh nhân ĐTĐ & tiền căn hoặc nguy cơ biến cố tim mạch
- Đo NT-proBNP ở 12.301
- Tiêu chí gộp chính: tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ do nhồi máu
- Theo dõi trung bình: 2,1 năm

- NT-proBNP tại thời điểm ban đầu liên quan chặt chẽ nhất đ/v nguy cơ nhập viện do suy tim (HR: 5.47; 95% CI: 4.21– 7.10; $p < 0.001$) trong mô hình đa biến số.
- Sự quá mức nguy cơ tuyệt đối Suy tim ở nhóm dùng saxagliptin thì cao nhất ở nhóm có nồng độ NT-proBNP cao nhất so với các nhóm khác.

Nguy cơ nhập viện do suy tim khi dùng saxagliptin hoặc placebo theo nồng độ NT-proBNP



NT-proBNP là yếu tố tiên đoán mạnh đ/v nhập viện do suy tim.

ARD, absolute risk difference; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HF, heart failure; HHF, hospitalization for heart failure; HR, hazard ratio; IqR, interquartile range; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; pt, patient; Q, quartile; T2D, type 2 diabetes. Scirica et al. Circulation. 2014;130:1579-88.

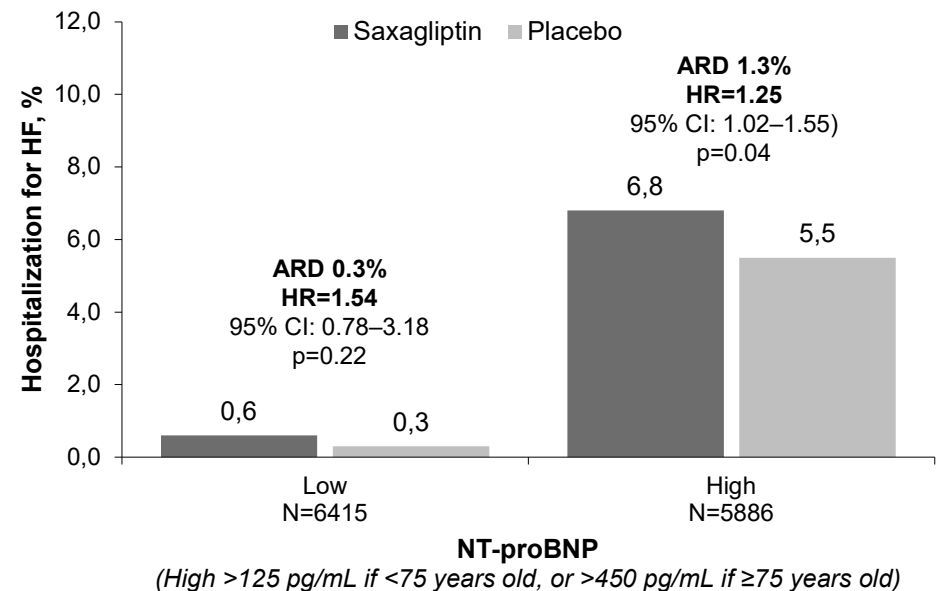
Ngưỡng NT-proBNP 125 pg/mL cho thấy khả năng phân biệt rõ

- Nghiên cứu ngẫu nhiên Pha 4 ở 16.492 bệnh nhân ĐTĐ 2 & tiền căn hoặc nguy cơ biến cố tim mạch
- Đo NT-proBNP ở 12.301 bệnh nhân

- Giá trị NT-proBNP >125 pg/mL (cho bệnh nhân < tuổi) có liên quan đến sự gia tăng đáng kể nguy cơ nhập viện do Suy tim ở 12.301 bệnh nhân ĐTĐ 2.¹

- Trong 1 nghiên cứu khác, giá trị NT-proBNP <25 pg/mL có **giá trị tiên đoán âm 97,6% & độ nhạy 0,795%** trong tiên đoán tiêu chính gộp nhập viện hoặc tử vong do Suy tim ở 631 bệnh nhân ĐTĐ có hoặc không có tiền căn tim mạch.²

Nguy cơ nhập viện do suy tim theo ngưỡng đã thiết lập ¹



Ngưỡng NT-proBNP 125 pg/mL cho thấy khả năng phân biệt rõ ở bệnh nhân có hoặc không có bệnh tim mạch.^{1,2}

ARD, absolute risk difference; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; HF, heart failure; HR, hazard ratio; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, T2D, type 2 diabetes.

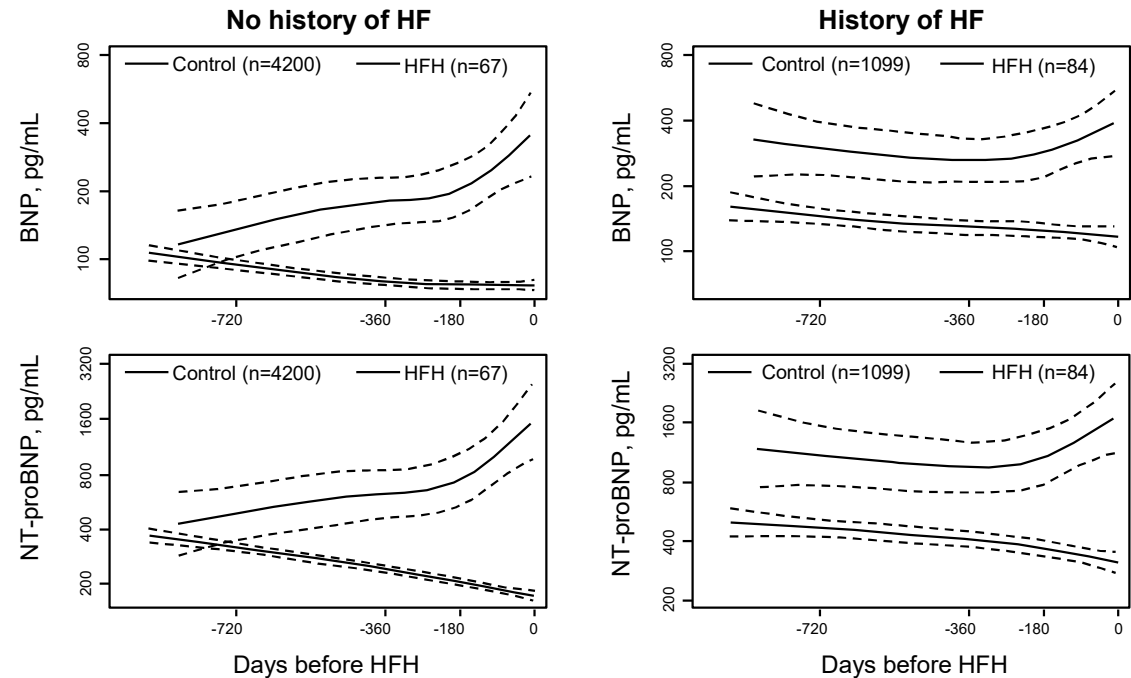
1. Scirica et al. Circulation. 2014; (Supp)130:1579-88; 2. Huelsmann et al. Eur Heart J. 2008;6629:2259-64.

Nồng độ NT-proBNP tăng rõ rệt trước khi nhập viện do suy tim ở bệnh nhân ĐTĐ 2

- Nghiên cứu ngẫu nhiên pha 3 với 5450 bệnh nhân ĐTĐ 2 vừa có biến cố mạch vành, có và không có tiền căn suy tim
- Đo NPs tại thời điểm ban đầu & 24 tuần
- Theo dõi trung bình: 24 months

- Nồng độ peptides lợi niệu (BNP & NT-proBNP) cao hơn đáng kể khi đo gần thời điểm biến cố hơn ở các bệnh nhân nhập viện do suy tim (BNP, $p < 0.001$; NT-proBNP, $p < 0.001$).
- Tại thời điểm nhập viện do suy tim, bệnh nhân có và không có tiền căn suy tim đạt nồng độ peptides lợi niệu không khác biệt.

Nồng độ NP trong 6 tháng trước khi nhập viện



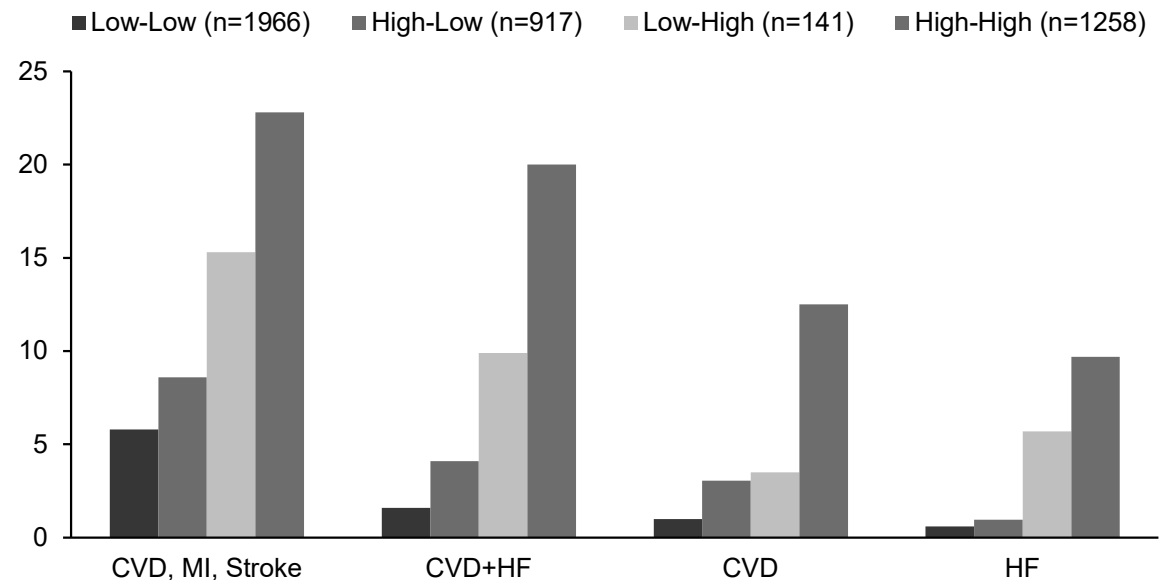
NT-proBNP có thể giúp xác định bệnh nhân cơ ĐTĐ 2 có nguy cơ nhập viện do suy tim 6 tháng trước biến cố tim, bất kể có tiền căn suy tim hay không

XN chuỗi (nhiều lần) theo dõi nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân ĐTĐ 2 giúp xác định nguy cơ tim mạch bao gồm suy tim

- Nghiên cứu ngẫu nhiên pha 3 với 5224 bệnh nhân ĐTĐ & bệnh lý vành
- Đo NT-proBNP tại thời điểm ban đầu & 6 tháng
- Tiêu chí chính: tử vong / nhập viện do suy tim
- Theo dõi trung bình: 597 ngày

- Nồng độ NT-proBNP ban đầu & 6 tháng liên quan rõ rệt với kết cục tim mạch.
- Bệnh nhân có gia tăng tuyệt đối NT-proBNP >400 pg/mL có nguy cơ tử vong hoặc suy tim cao hơn rõ rệt.
- Bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP cao (≥ 400 pg/mL) & những người có nồng độ NT-proBNP thấp (<400 pg/mL) cho thấy phân biệt rõ nguy cơ Suy tim.

Tỉ lệ kết cục Tim mạch tại 24 tháng phân tầng bằng sự thay đổi NT-proBNP (cao/thấp) từ thời điểm ban đầu đến thời điểm 6 tháng



*Rates determined at the 6 month starting point

CAD, coronary artery disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; HF, heart failure; MI, myocardial infarction; NT-proBNP, N-terminal pro-B type natriuretic peptide; T2D, type 2 diabetes. Jarolim et al. Diab Care. 2018;41:1510-15.

Kết luận

- NT-proBNP có thể giúp như là một dấu ấn sinh học đa mục tiêu trong tiếp cận mới có sự hợp nhất suy tim vào đánh giá nguy cơ bệnh tim mạch và phòng ngừa tiên phát suy tim.¹
- NT-proBNP đã được chứng minh là dấu ấn tốt hơn để đánh giá nguy cơ tim mạch (đặc biệt là nguy cơ suy tim) so với các dấu ấn đã biết trước đây như HbA1c & albumin niệu.^{2,3}
- Nguy cơ nhập viện do suy tim gia tăng trong sự tăng dần nồng độ NT-proBNP;
- Ngưỡng NT-proBNP 125 pg/mL.^{4,5}

CVD, cardiovascular disease; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; HF, heart failure.

1. Natriuretic Peptides Studies Collaboration. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4:840-9; 2. Neuhold et al. Eur J Clin Invest. 2011;41:1292-98; 3. Clodi et al. Eur J Prev Cardiol. 2012;19:944-51; 4. Scirica et al. Circulation. 2014;130:1579-88; 5. Huelsmann et al. Eur Heart J. 2008;6629:2259-64.