

# Chiến lược điều trị tích cực sớm ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 – từ nghiên cứu VERIFY đến thực tiễn lâm sàng

ThS.BS Nguyễn Mạnh Hà

Phó khoa Nội chung – Bệnh viện Nội tiết trung ương

*Nội dung bài trình bày được hỗ trợ bởi Novartis  
Tài liệu tham khảo sẽ được cung cấp bởi báo cáo viên khi có yêu cầu*

VN2304079437



# NỘI DUNG

בה ז

Cơ sở lý luận của phối hợp thuốc sớm trên BN ĐTĐ típ 2

בו ז

Cập nhật những điểm mới từ NC VERIFY

בז ז

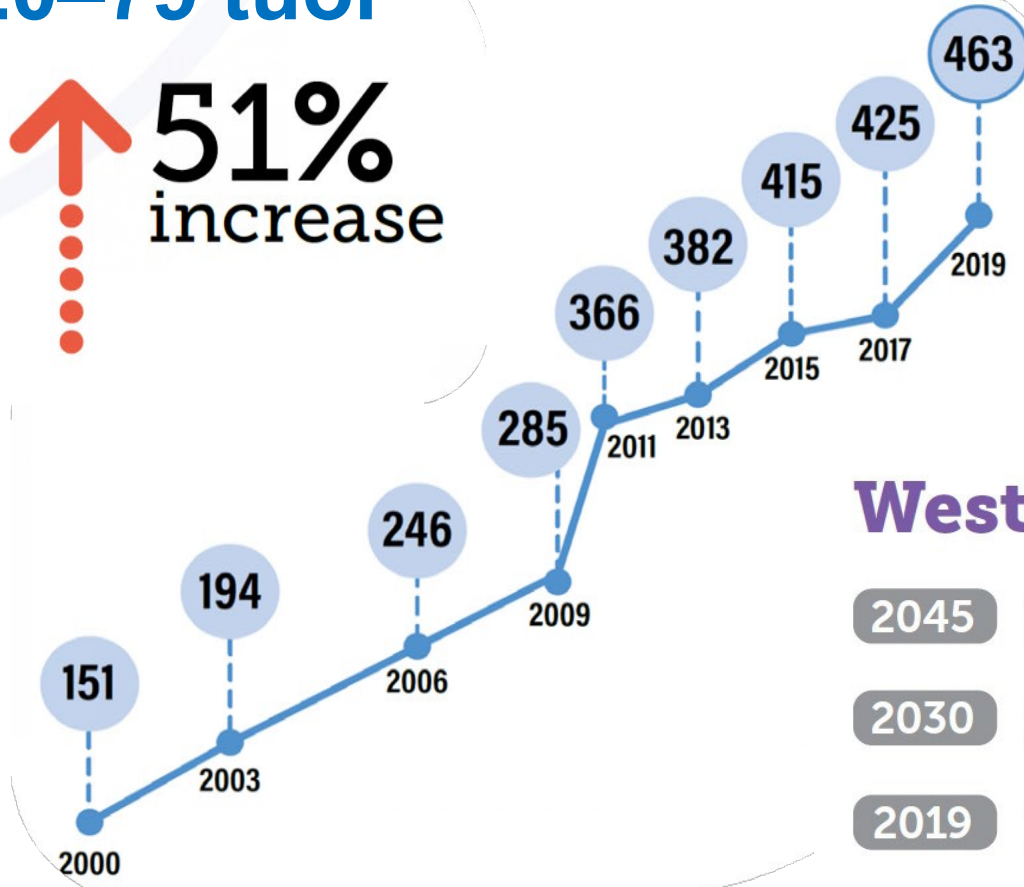
Ca lâm sàng trên BN ĐTĐ típ 2 mới được chẩn đoán

# Tần suất Đái tháo đường ngày càng tăng cao

## WORLD 20–79 tuổi

**2045** 700 million  
**2030** 578 million  
**2019** 463 million (9.3%)

**51% increase**



- Đe dọa nghiêm trọng đến sức khỏe toàn cầu.
- Một trong 10 nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn cầu.

ĐTĐ Type 2 thường gặp nhất, chiếm khoảng 90% ĐTĐ trên toàn thế giới

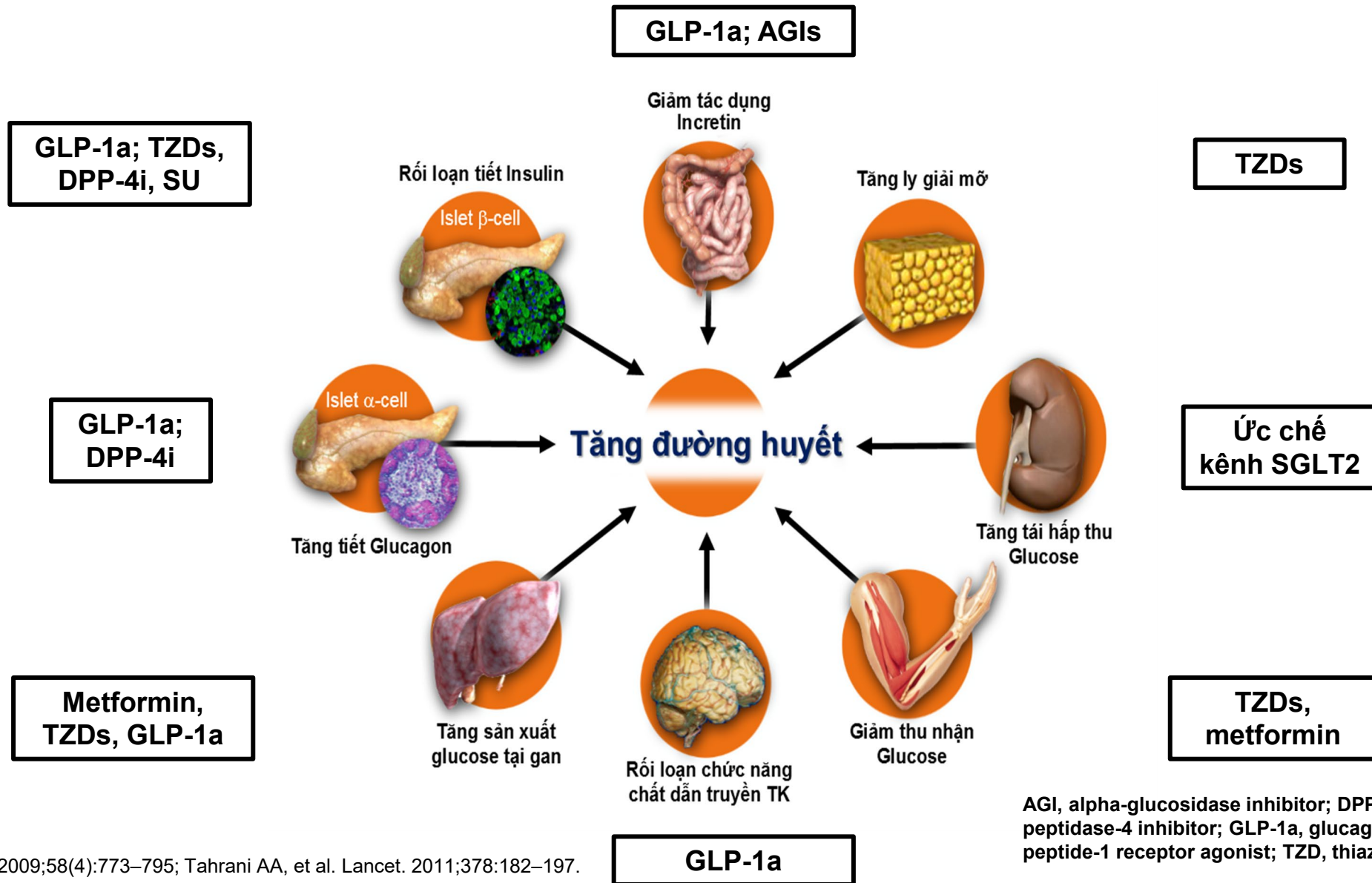
## Western Pacific + Vietnam

**2045** 212 million  
**2030** 197 million  
**2019** 163 million

**31% increase**

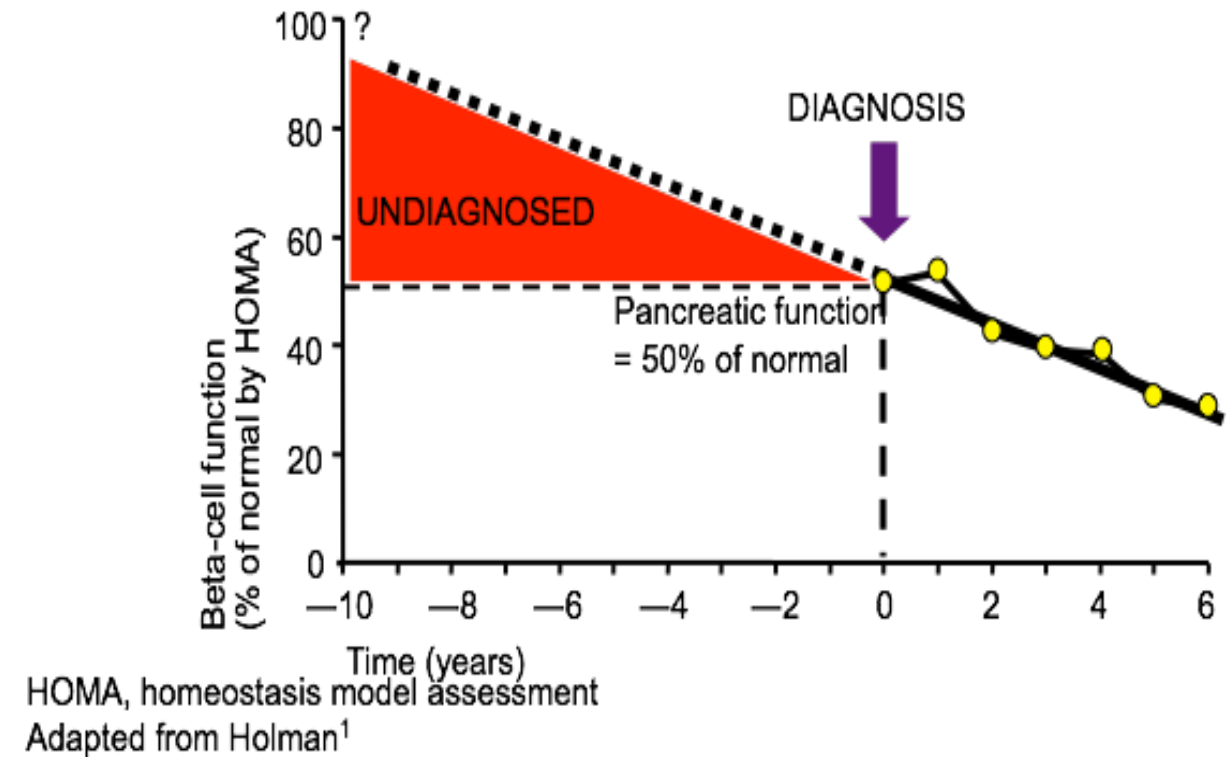
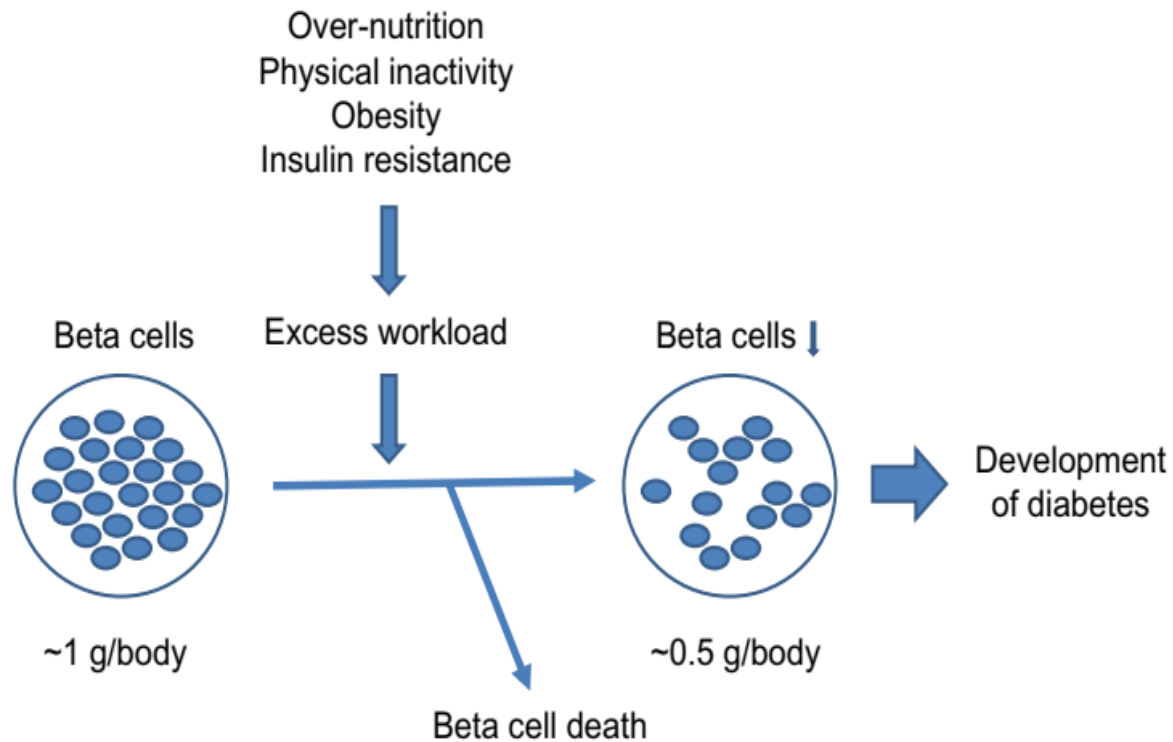


# Bộ 8 cơ chế bệnh sinh ĐTĐ típ 2 - Tiếp cận điều trị

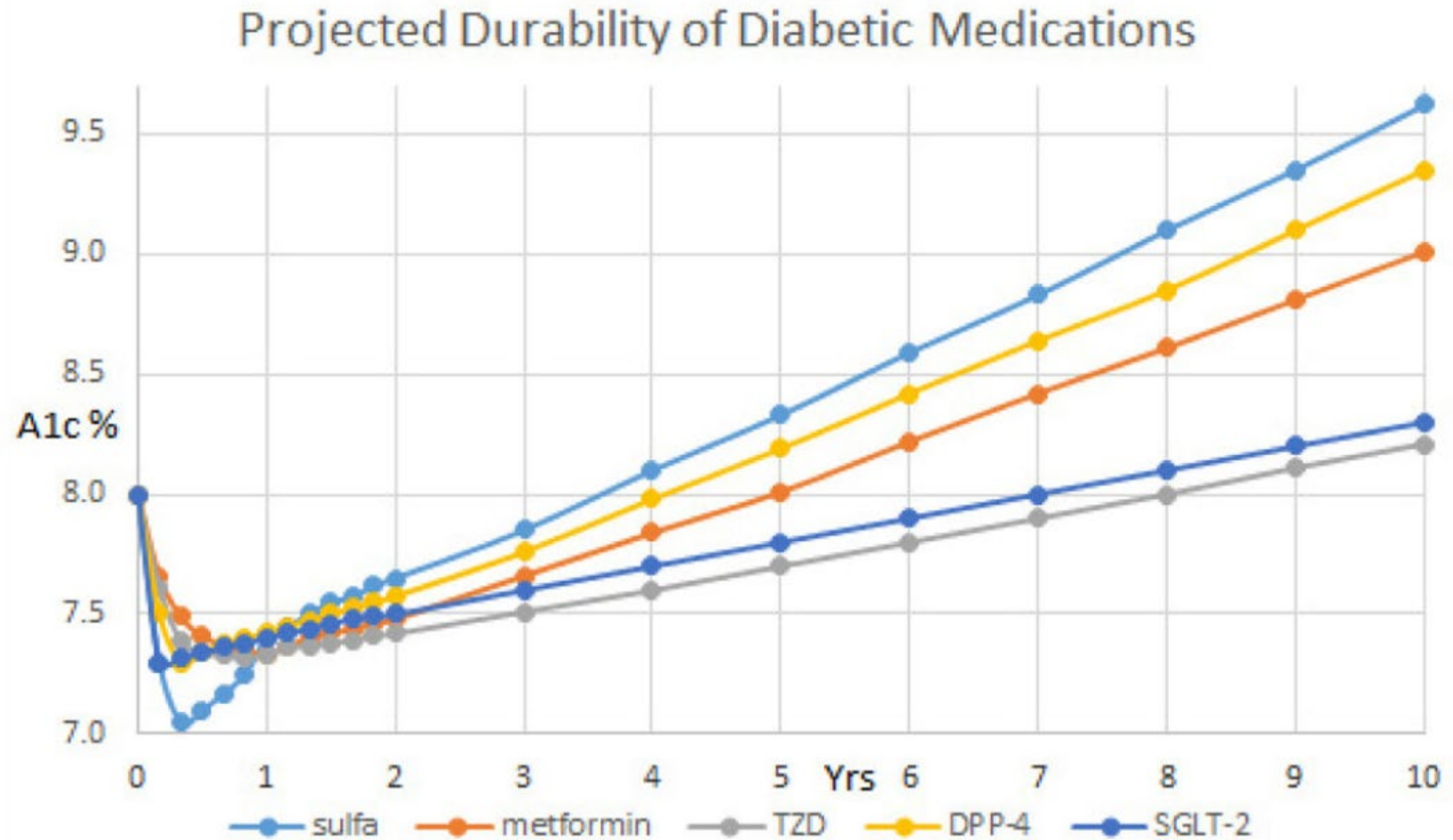


# Đái tháo đường típ 2: Bệnh suy tế bào Beta tiến triển

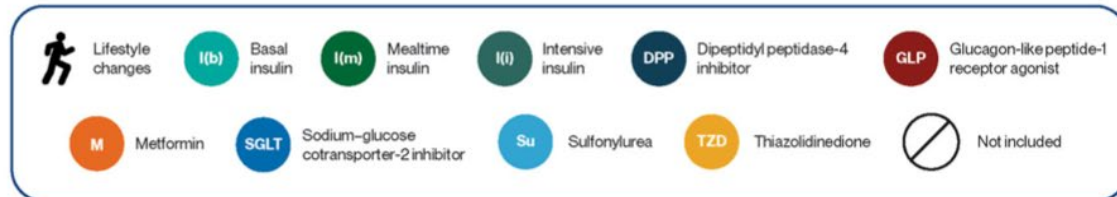
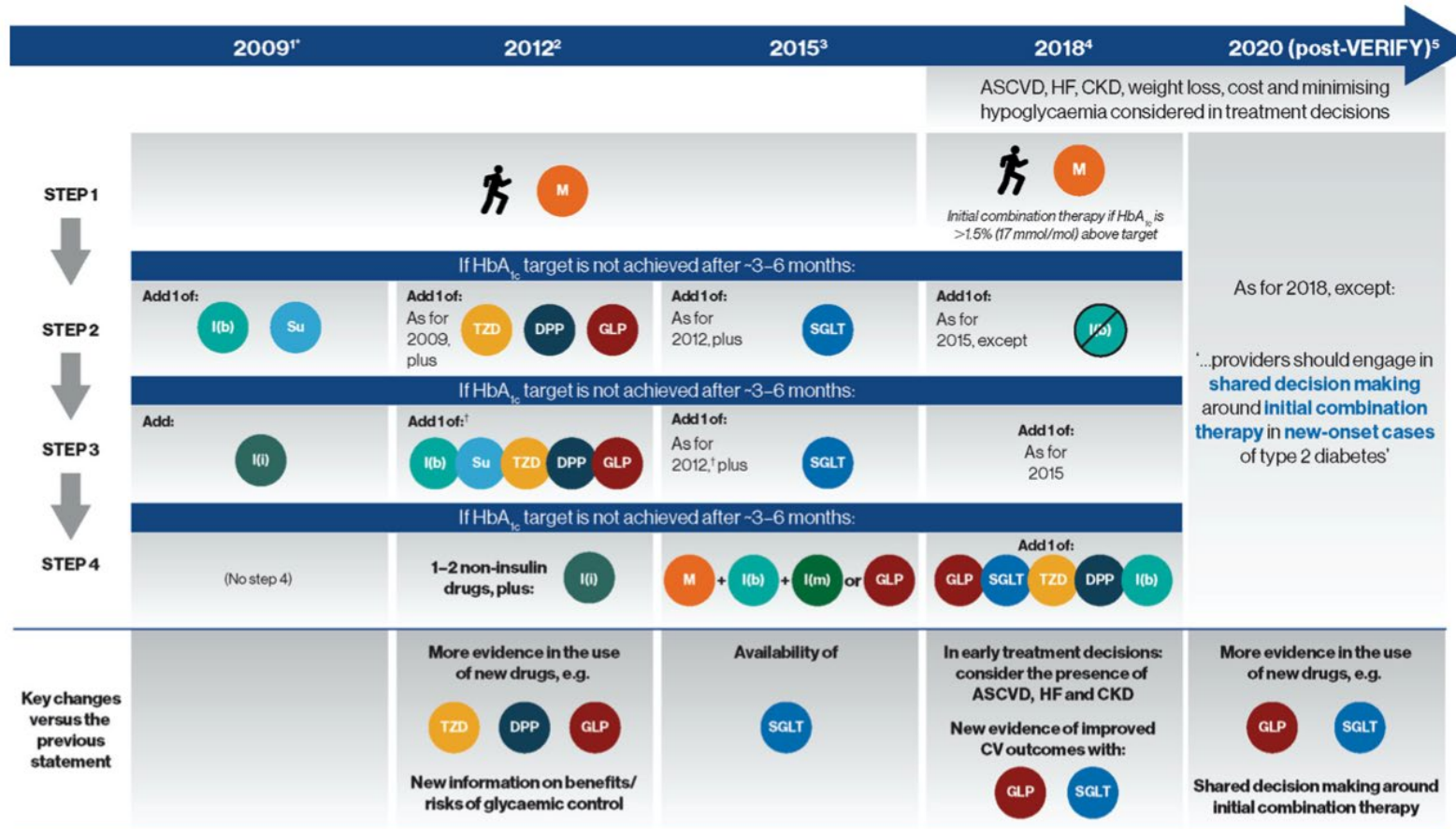
ADA 2022: Type 2 diabetes (due to a progressive loss of adequate b-cell insulin secretion frequently on the background of insulin resistance<sup>3</sup>)



# The durability of oral diabetic medications: Time to A1c baseline and a review of common oral medications used by the primary care provider



# Tiếp cận điều trị hiện tại theo từng bước



# Điều trị phối hợp sớm so sánh với điều trị tuần tự của thuốc hạ đường huyết

- **ADA/EASD Consensus report recommendation**

## Consensus recommendation

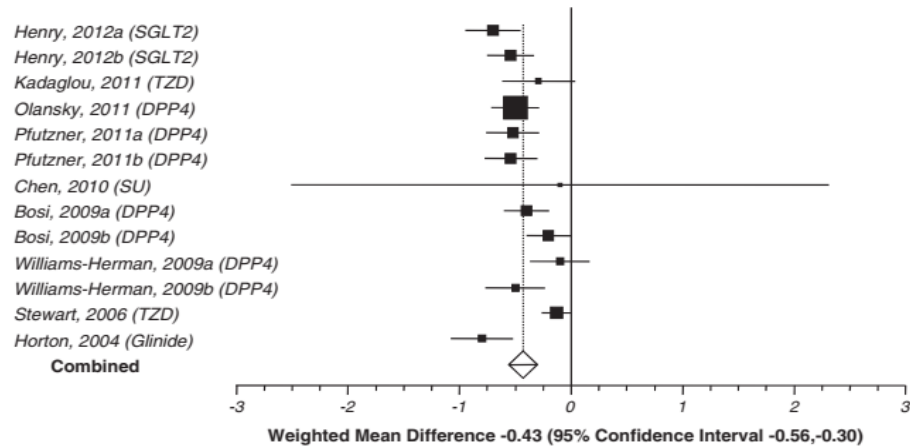
The stepwise addition of glucose-lowering medication is generally preferred to initial combination therapy.

- However, since the absolute effectiveness of most oral medications rarely exceeds an 11 mmol/mol (1%) reduction in HbA<sub>1c</sub>, initial combination therapy may be considered in patients presenting with HbA<sub>1c</sub> levels more than 17 mmol/mol (1.5%) above their target.

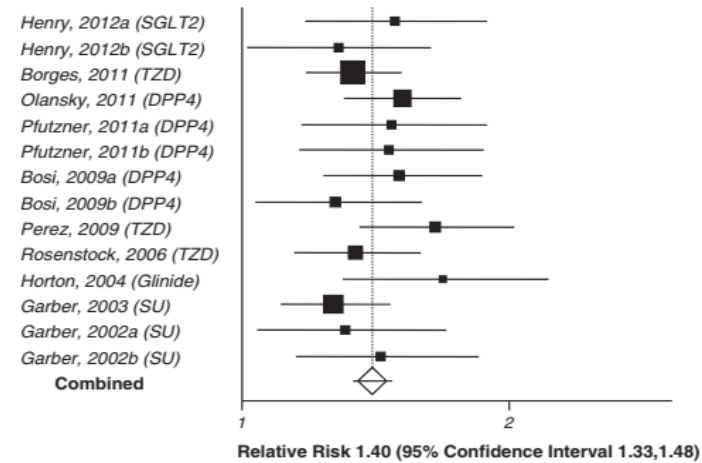


# Phối hợp thuốc sớm giúp kiểm soát đường huyết hiệu quả hơn so với metformin đơn trị

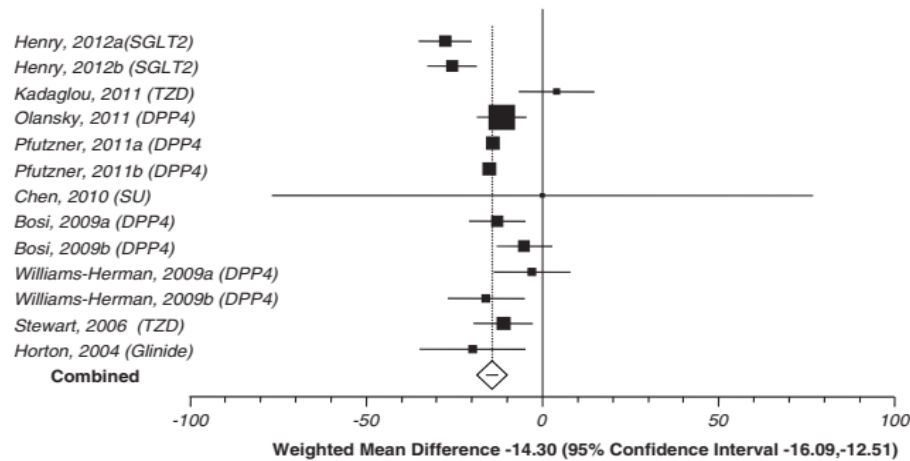
**A. Change from Baseline in A1c (%)**



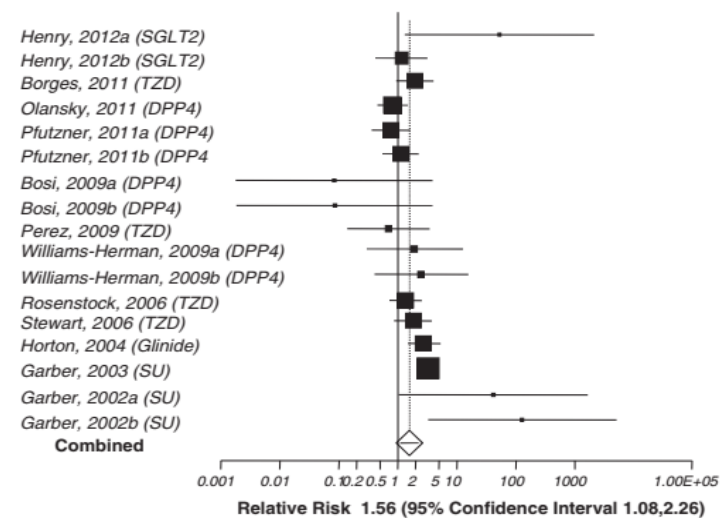
**B. Attainment of A1c Goal <7%**



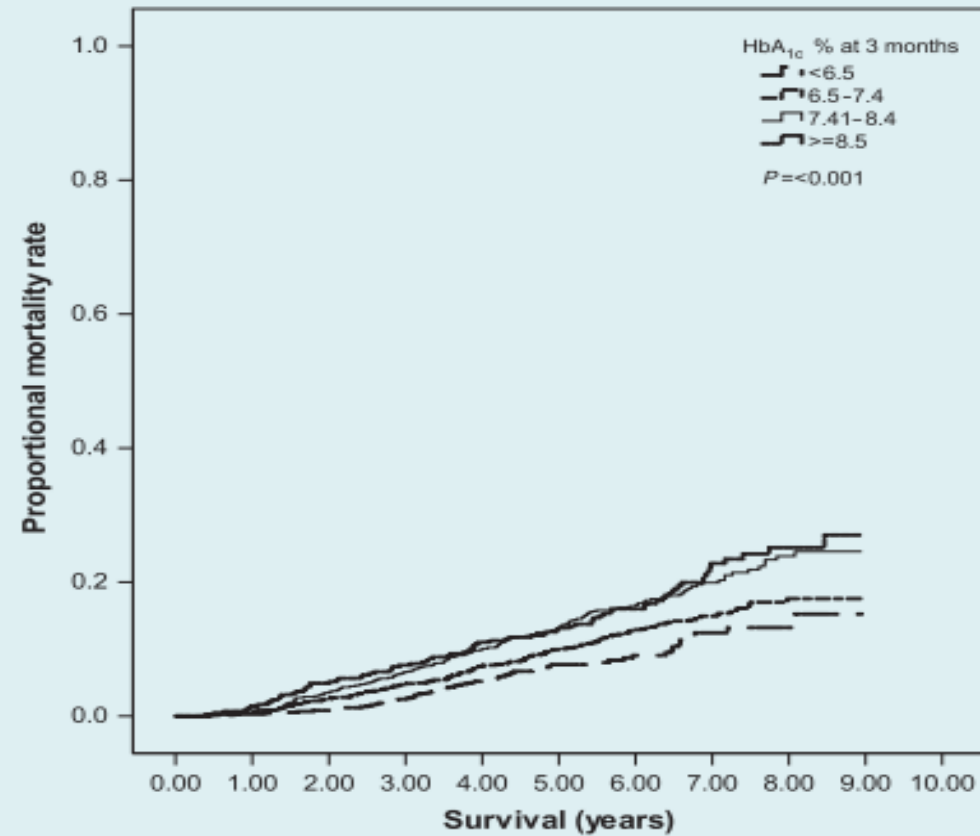
**C. Change from Baseline in Fasting Plasma Glucose (mg/dl)**



**D. Hypoglycaemia**



# HbA<sub>1c</sub> 3 months after diagnosis predicts premature mortality in patients with new onset type 2 diabetes



HbA <sub>1c</sub> (%)	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	6 years	7 years	8 years	9 years
< 6.5 (48 mmol/mol)	713	709	697	678	405	240	34	44	15
6.5-7.4 (48-57 mmol/mol)	1308	1282	1253	1231	931	654	431	150	31
7.41-8.4 (58-68 mmol/mol)	689	671	649	625	518	393	245	126	26
≥ 8.5 (69 mmol/mol)	402	388	377	363	304	221	133	68	34
Totals	3112	3050	2976	2897	2158	1508	843	388	106



# The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study)

Neda Laiteerapong,<sup>1</sup> Sandra A. Ham,<sup>2</sup> Yue Gao,<sup>1</sup> Howard H. Moffet,<sup>3</sup> Jennifer Y. Liu,<sup>3</sup> Elbert S. Huang,<sup>1</sup> and Andrew J. Karter<sup>3</sup>

Early period and mean glycemic control	Microvascular events			Macrovascular events			Death		
	n/total n	Adjusted HR (95% CI)	P value	n/total n	Adjusted HR (95% CI)	P value	n/total n	Adjusted HR (95% CI)	P value
0-1 year									
HbA <sub>1c</sub>									
<6.5% (<48 mmol/mol)	864/14,080	Reference		3,668/13,455	Reference		744/14,286	Reference	
6.5% to <7.0% (48 to <53 mmol/mol)	372/5,774	1.204 (1.063–1.365)	0.004	1,497/5,552	1.188 (1.116–1.264)	<0.0001	268/5,877	1.137 (0.985–1.313)	0.079
7.0% to <8.0% (53 to <64 mmol/mol)	385/4,656	1.391 (1.226–1.578)	<0.0001	1,244/4,501	1.287 (1.203–1.377)	<0.0001	224/4,730	1.290 (1.104–1.507)	0.001
8.0% to <9.0% (64 to <75 mmol/mol)	154/1,390	1.603 (1.340–1.917)	<0.0001	383/1,351	1.369 (1.227–1.527)	<0.0001	68/1,418	1.262 (0.978–1.628)	0.073
≥9.0% (≥75 mmol/mol)	232/1,259	2.213 (1.892–2.590)	<0.0001	382/1,220	1.485 (1.329–1.659)	<0.0001	66/1,290	1.320 (1.017–1.713)	0.037
Missing	647/7,047	1.354 (1.218–1.505)	<0.0001	1,899/6,867	1.112 (1.050–1.177)	0.0003	437/7,136	1.235 (1.094–1.394)	0.001

## CONCLUSIONS

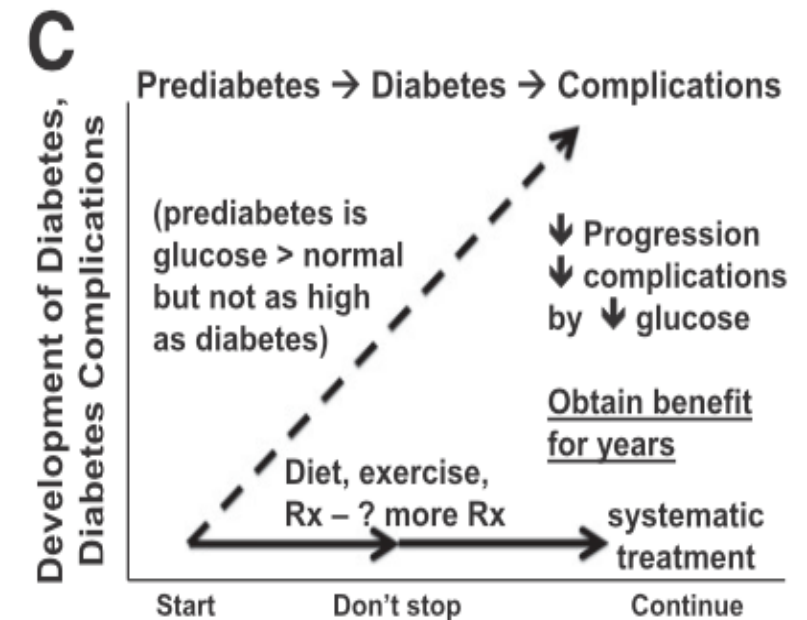
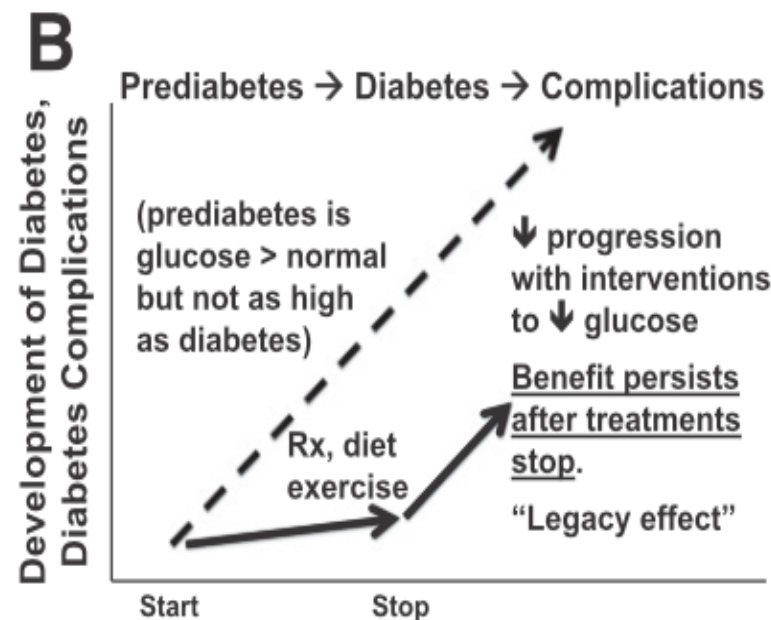
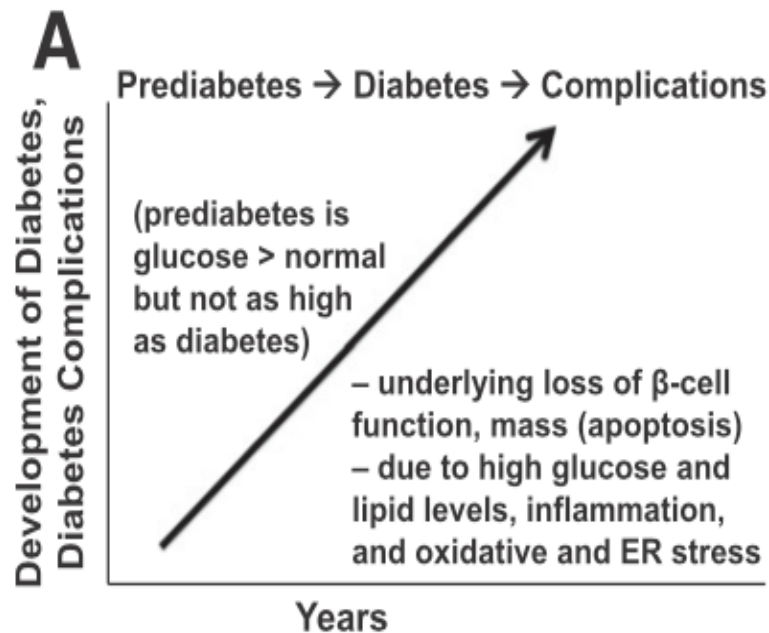
Among patients with newly diagnosed diabetes and 10 years of survival, HbA<sub>1c</sub> levels > 6.5% for the 1st year after diagnosis were associated with worse outcomes. Immediate, intensive treatment for newly diagnosed patients may be necessary to avoid irremediable long-term risk for diabetic complications and mortality.



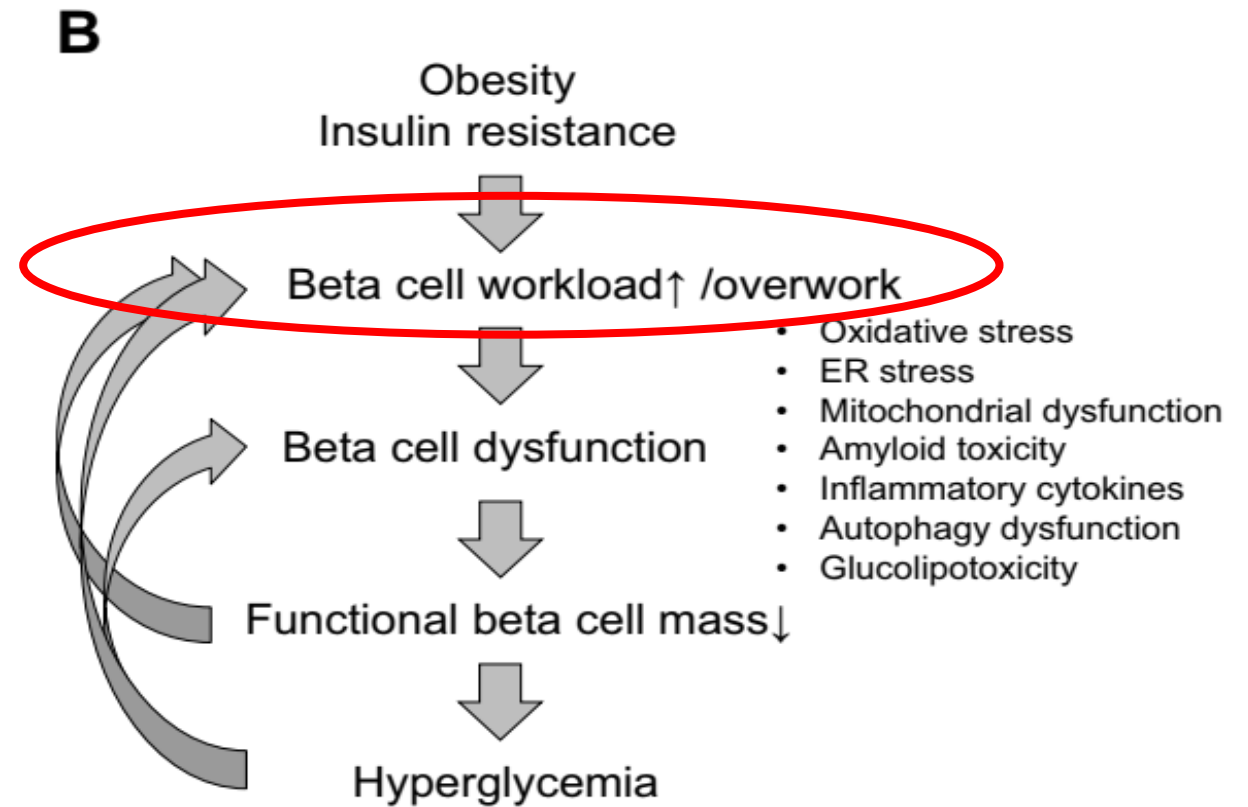
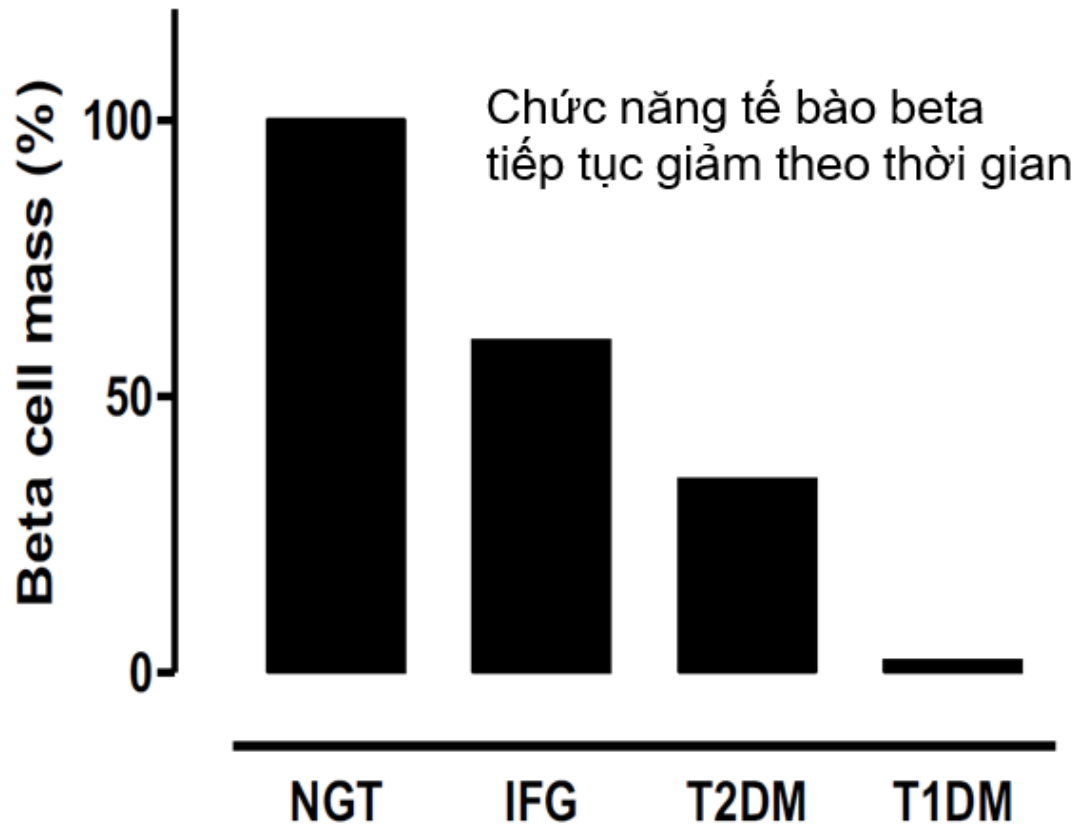
# We Can Change the Natural History of Type 2 Diabetes

Lawrence S. Phillips,<sup>1,2</sup> Robert E. Ratner,<sup>3</sup>  
John B. Buse,<sup>4</sup> and Steven E. Kahn<sup>5,6</sup>

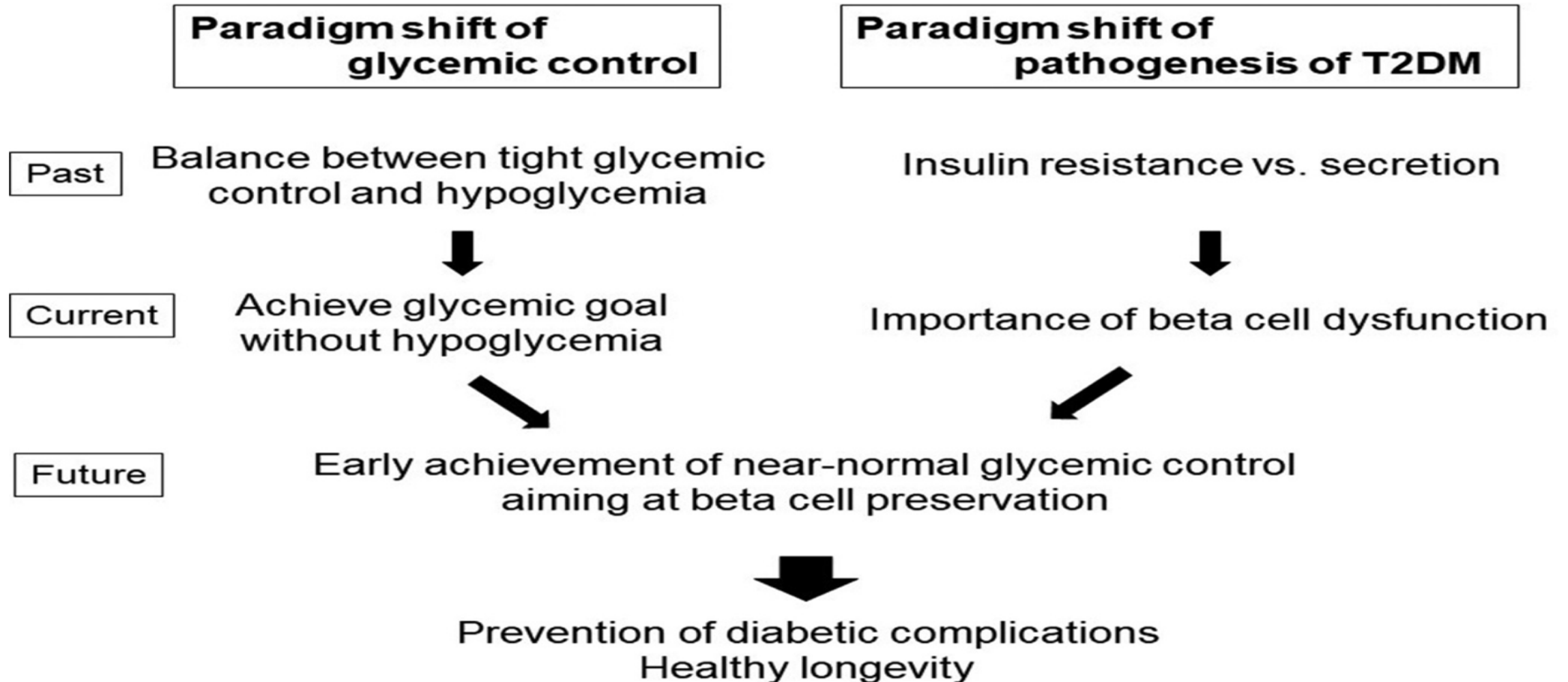
*Diabetes Care* 2014;37:2668–2676 | DOI: 10.2337/dc14-0817



# Tiếp cận điều trị theo quan điểm sinh bệnh học ĐTĐ típ 2



# Một quan điểm mới trong điều trị ĐTĐ tip 2 từ “glucose-centric” sang “beta cell-centric”



# Phối hợp metformin với DPP4i, SGLT2i, GLP-1A, cải thiện chức năng tế bào beta và giảm ĐH hiệu quả

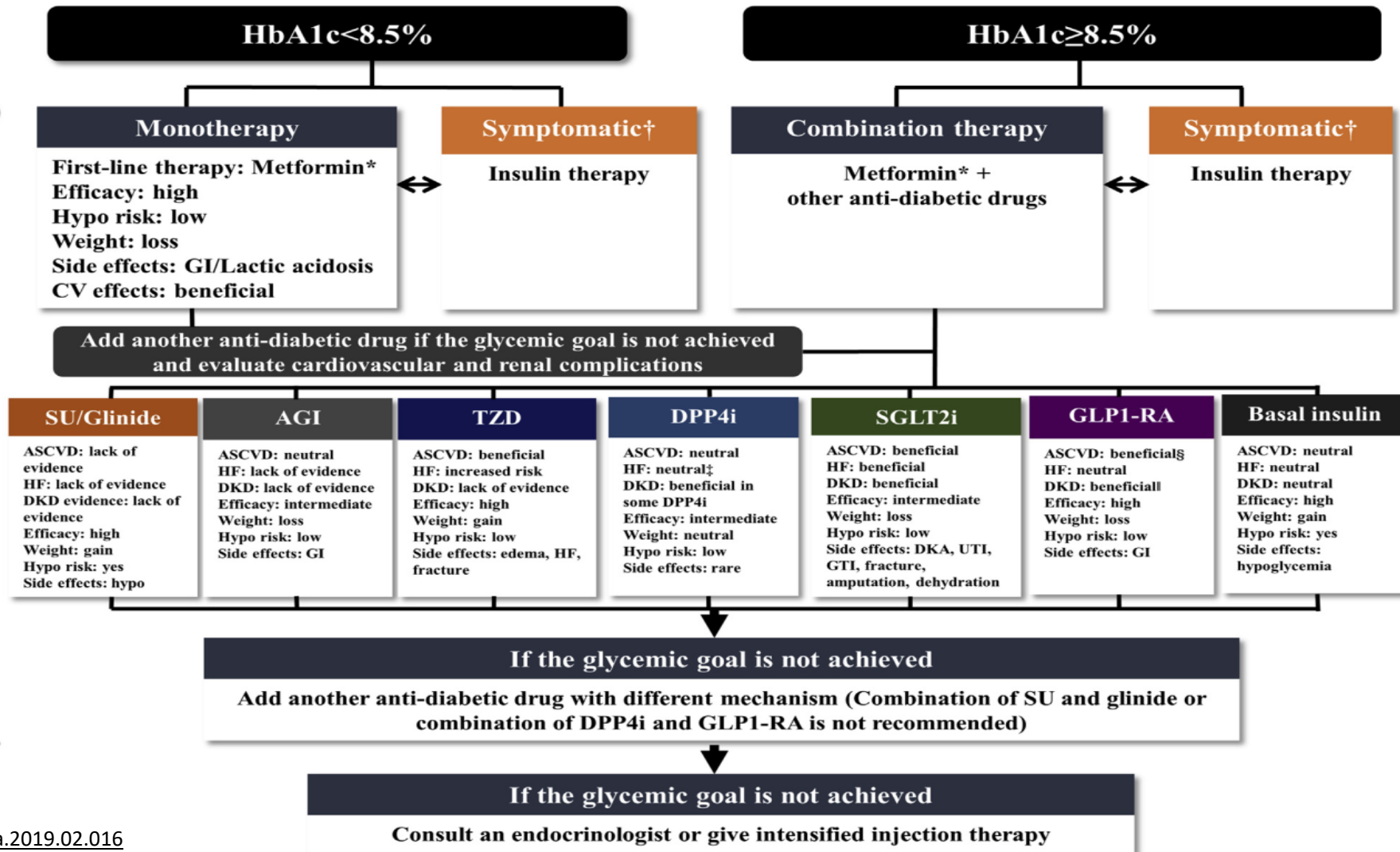
Combination class	HbA1c reduction efficacy (%) <sup>a</sup>		Weight loss <sup>a</sup>	β-cell protection <sup>b</sup>	CV protection <sup>b</sup>	Side effects
DPP4-i + AGi	vs. BL	-0.62 <sup>62</sup> to -0.76 <sup>63</sup>	Loss <sup>63</sup>	DPP4-i reduce β-cell apoptosis, promote β-cell proliferation and improve β-cell function <sup>53,59</sup> There is no evidence of AGi preserving β-cell function	DPP4-i has neutral effect on CV outcome, except there is possible risk of increased HF risk with alogliptin and saxagliptin. AGi has neutral effect on CV profile <sup>49,50</sup>	GI side effects in combination therapy <sup>62,64</sup>
	vs. AGi	-0.36 <sup>62</sup> to -0.62 <sup>63</sup>				
	vs. DPP4-i	-0.04 <sup>62</sup>				
SGLT2-i + DPP4-i	vs. BL	-1.08 to -1.24 <sup>65</sup>	Loss <sup>65</sup>	Combination of SGLT2-i and DPP4-i improves β-cell function <sup>66</sup>	DPP4-i has neutral effect on CV outcome, except there is possible risk of increased HF risk with alogliptin and saxagliptin. SGLT2-i reduced CV death, HF hospitalization and total mortality (secondary prevention) <sup>49,50</sup>	Mild adverse events in combination therapy, similar safety profile to individual drug <sup>67</sup>
	vs. SGLT2-i	-0.35 <sup>68</sup>				
	vs. DPP4-i	-0.62 <sup>68</sup>				
Metformin + TZD + DPP4-i	vs. BL	-2.70 <sup>69</sup> to -4.00 <sup>70</sup>	Loss <sup>69</sup> Gain <sup>70</sup>	Triple combination therapy with metformin, DPP4-i and TZD improves β-cell function <sup>70</sup>	Metformin has neutral effect on CV outcome <sup>51</sup> DPP4-i has neutral effect on CV outcome, except there is possible risk of increased HF risk with alogliptin and saxagliptin. TZD may reduce stroke risk, yet may increase risk of HF <sup>49,50</sup>	Hypoglycaemia (low) and peripheral oedema in combination therapy <sup>69,70</sup>
	vs. conventional stepwise	-0.55 <sup>69</sup> to -0.80 <sup>70</sup>				



# Executive summary of the DAROC clinical practice guidelines for diabetes care- 2018

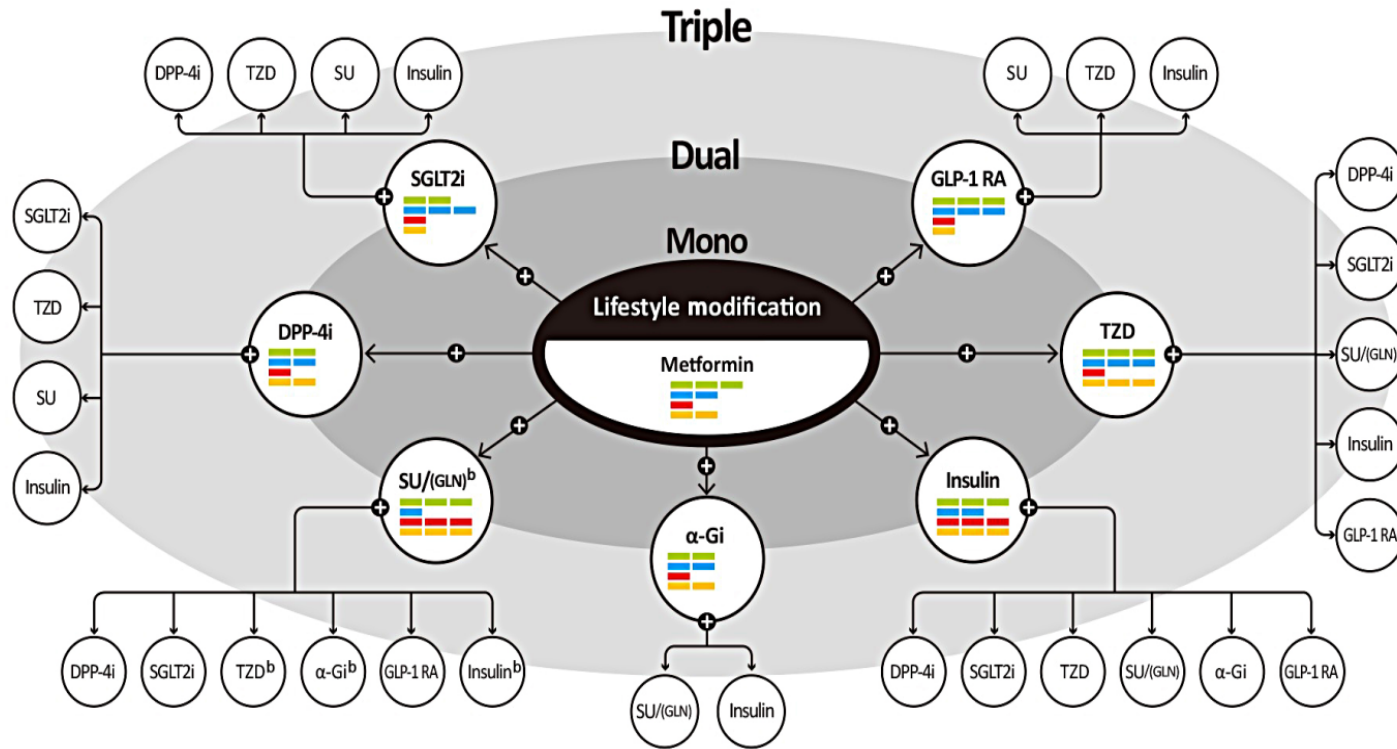
Diabetes Association of the Republic of China (Taiwan)\*, 1

Lifestyle modifications and share decision making





# 2019 Clinical Practice Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus in Korea



	Low (or decrease*)	Intermediate (or neutral*)	High (or increase*)
Efficacy	Green	Blue	Red
CV benefit	Green	Blue	Red
Hypoglycemia risk	Red	Blue	Green
Body weight <sup>3</sup>	Red	Blue	Green

If glycemic target is not achieved within 3 months, add drug:  
Mono → Dual → Triple therapy

As an initial therapy for newly diagnosed patients with an **HbA1c <7.5%**, metformin must first be considered as first-line oral therapy but other drugs can be considered based on patient status

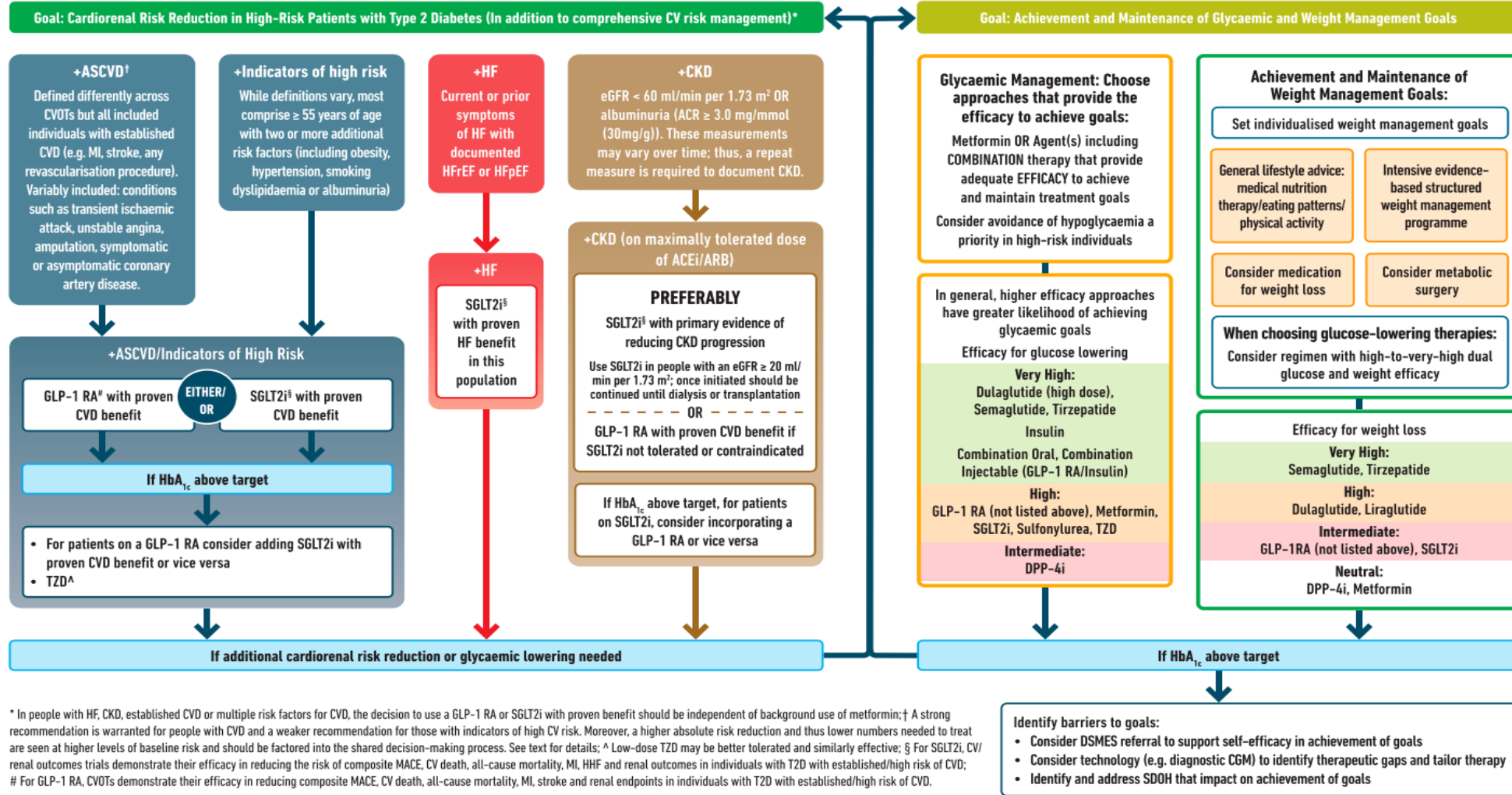
If the initial HbA1c level of a patient is  $\geq 7.5\%$  or the HbA1c target is not achieved within three months of initiating monotherapy, **dual combination therapy can be considered.**



# ADA/EASD 2023: đánh giá, thay đổi điều trị sau 3-6 tháng tránh trì trệ

## USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIOURS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



# Lý do phối hợp thuốc sớm trong điều trị cho bn ĐTĐ típ 2

- ĐTĐ típ 2 là bệnh lý tiến triển
- Lợi ích của liệu pháp phối hợp ngay từ đầu:
  1. Giảm HbA1c tốt hơn, giúp người bệnh đạt mục tiêu đường huyết dễ dàng hơn, bền vững hơn
  2. Giúp người bệnh có thời gian đường huyết được kiểm soát đạt mục tiêu kéo dài hơn, chức năng tế bào beta được bảo tồn tốt hơn
  3. Giảm sự trì trệ điều trị tích cực cho người bệnh



# NỘI DUNG

0 1. Cơ sở lý luận của phối hợp thuốc sớm trên BN ĐTĐ típ 2

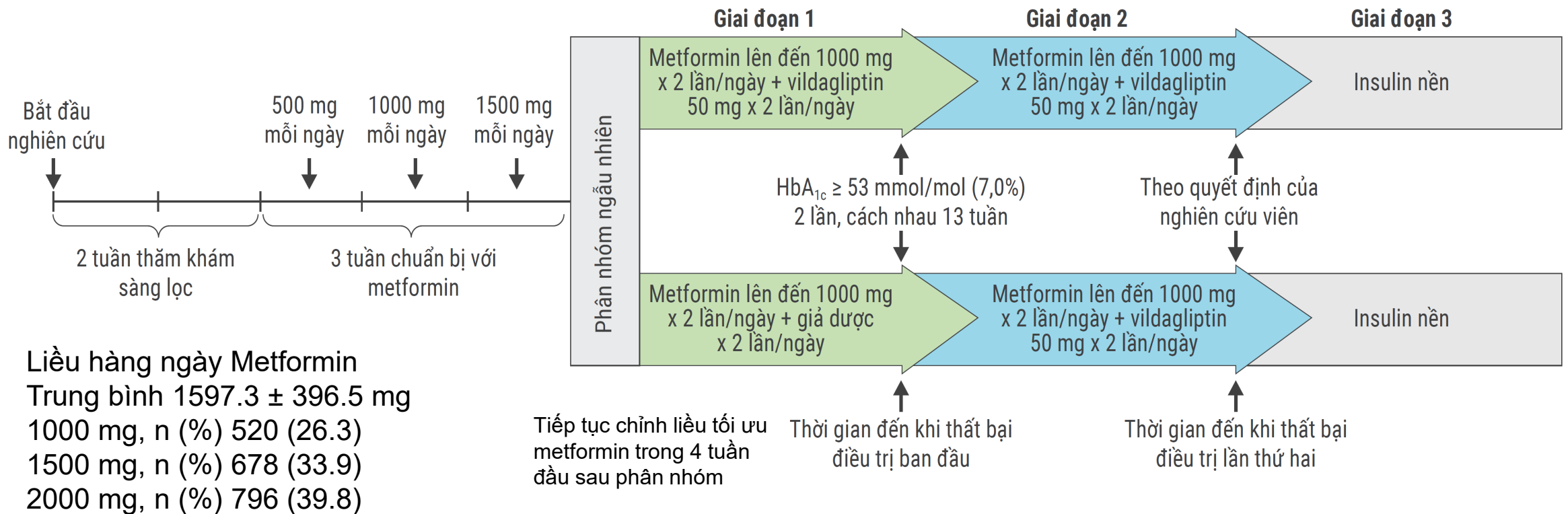
7 6 5 Cập nhật những điểm mới từ NC VERIFY

7 6 5 Ca lâm sàng trên BN ĐTĐ típ 2 mới được chẩn đoán

# Nghiên cứu VERIFY

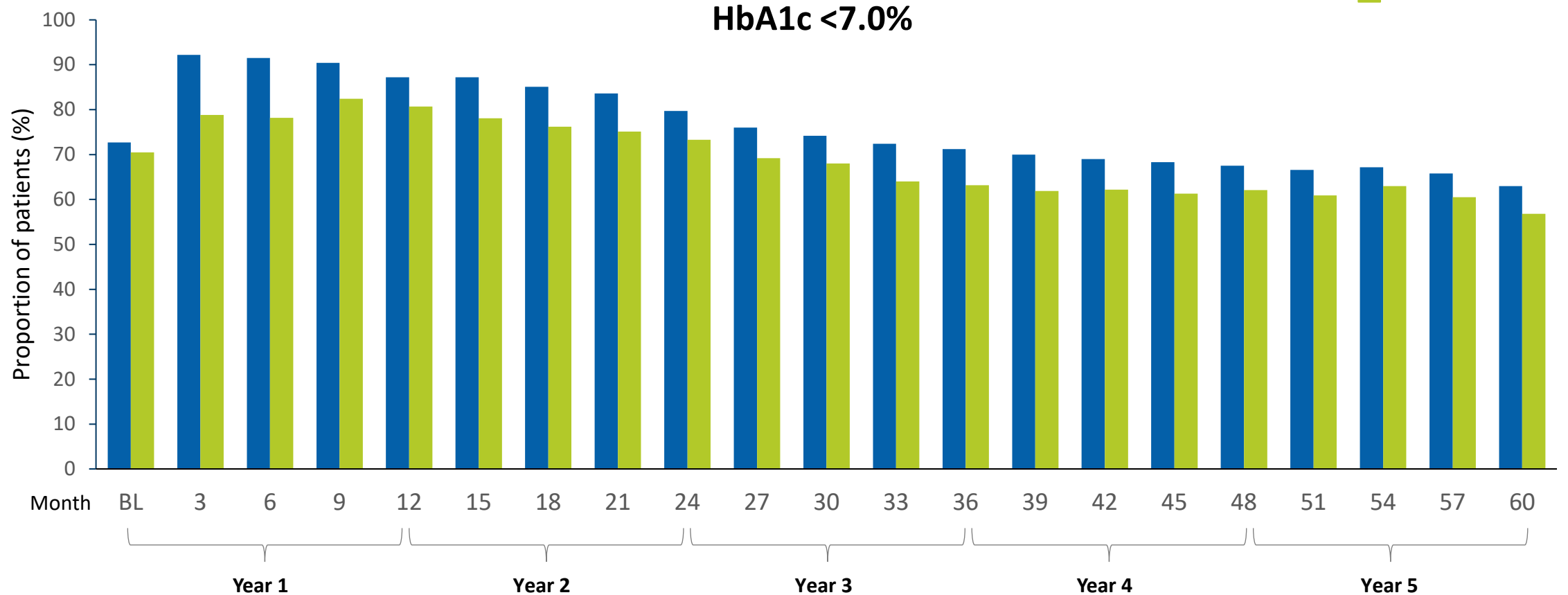
- **V**ildagliptin **E**fficacy in combination with metfo**R**m **I**n **F**or earl**Y** treatment of type 2 diabetes

Hiệu lực của vildagliptin phối hợp với metformin trong điều trị sớm bệnh đái tháo đường type 2



# NC VERIFY: TỶ LỆ KIỂM SOÁT A1c < 7% KHÁC BIỆT GIỮA 2 NHÓM ĐIỀU TRỊ

■ Early combination  
■ Initial monotherapy

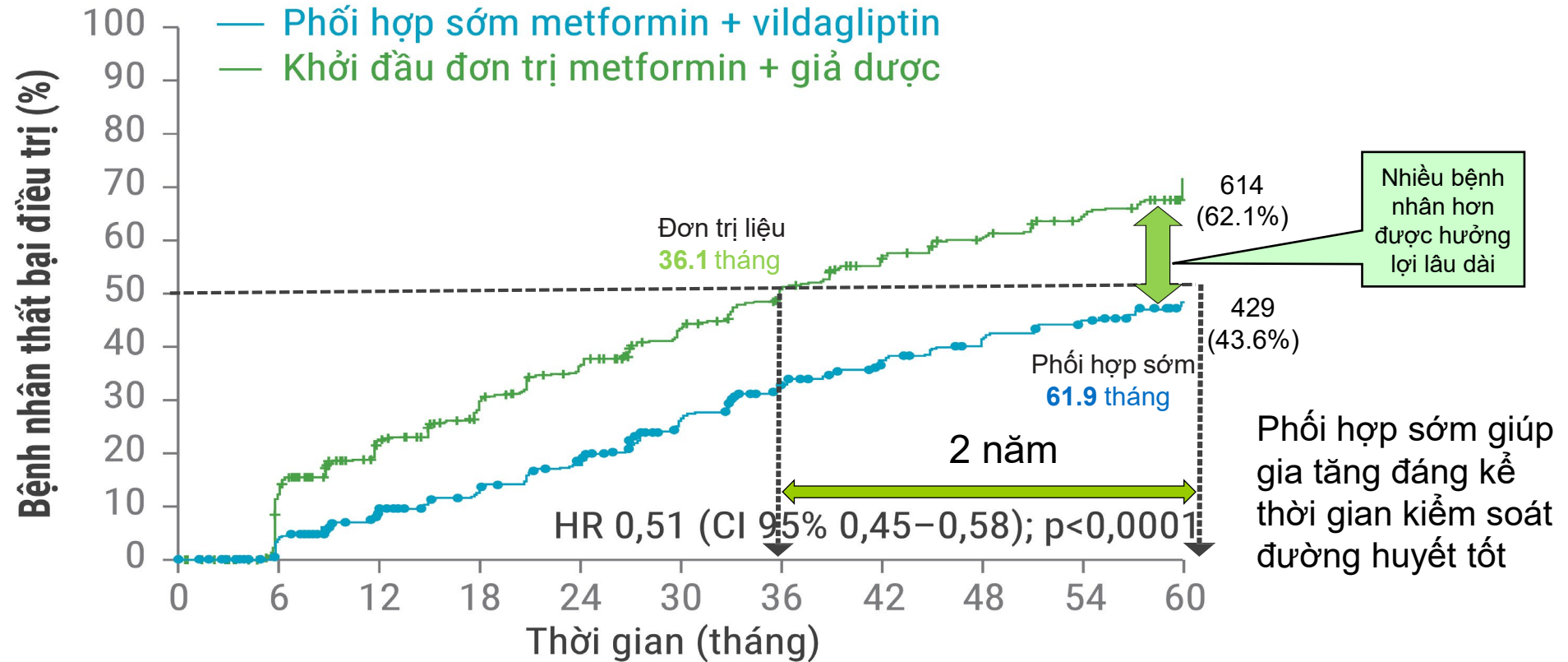


Consistently lower HbA1c observed over time with early combination therapy compared with the monotherapy throughout the study duration

# Phối hợp sớm Metformin và Vildagliptin làm giảm nguy cơ thất bại điều trị

## Thời gian thất bại khi điều trị ở giai đoạn 1

HbA1c  $\geq$  53 mmol/mol (7,0%) ở hai lần khám liên tiếp theo lịch trình, cách nhau 13 tuần



### Số nguy cơ

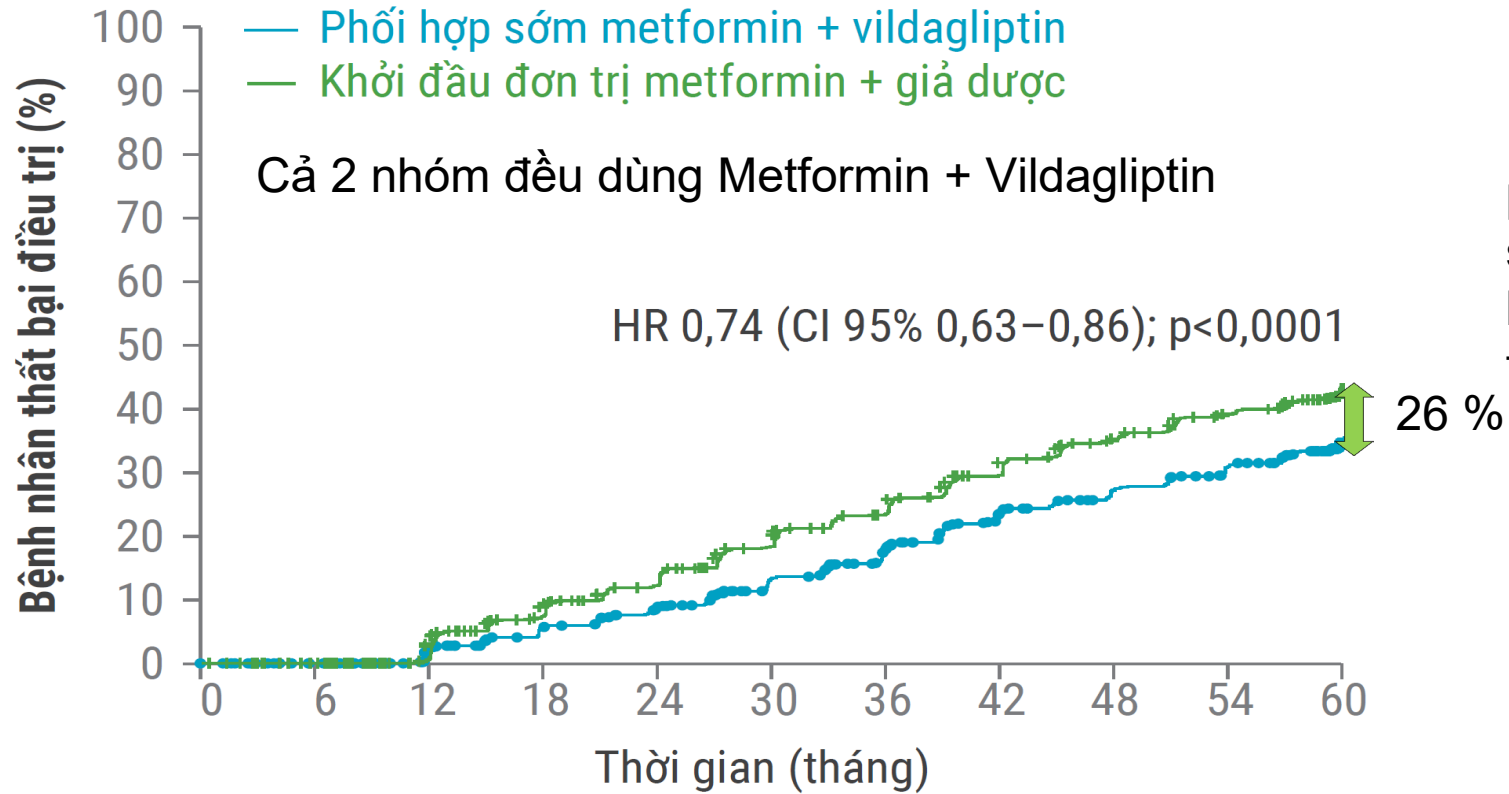
Metformin + vildagliptin	983	960	862	815	752	671	597	551	509	478	187
Metformin + giả dược	989	937	733	661	576	503	434	377	337	299	108



# Phối hợp sớm Metformin và Vildagliptin làm giảm nguy cơ thất bại điều trị

## Thời gian thất bại khi điều trị ở giai đoạn 2

HbA1c  $\geq$  53 mmol/mol (7,0%) ở hai lần khám liên tiếp theo lịch trình, cách nhau 13 tuần



phối hợp sớm sẽ làm giảm tỷ lệ thất bại khi tiếp tục điều trị

### Số nguy cơ

Metformin + vildagliptin	983	966	918	870	830	768	715	644	602	565	221
Metformin + giả dược	989	968	897	821	761	698	643	575	531	490	179

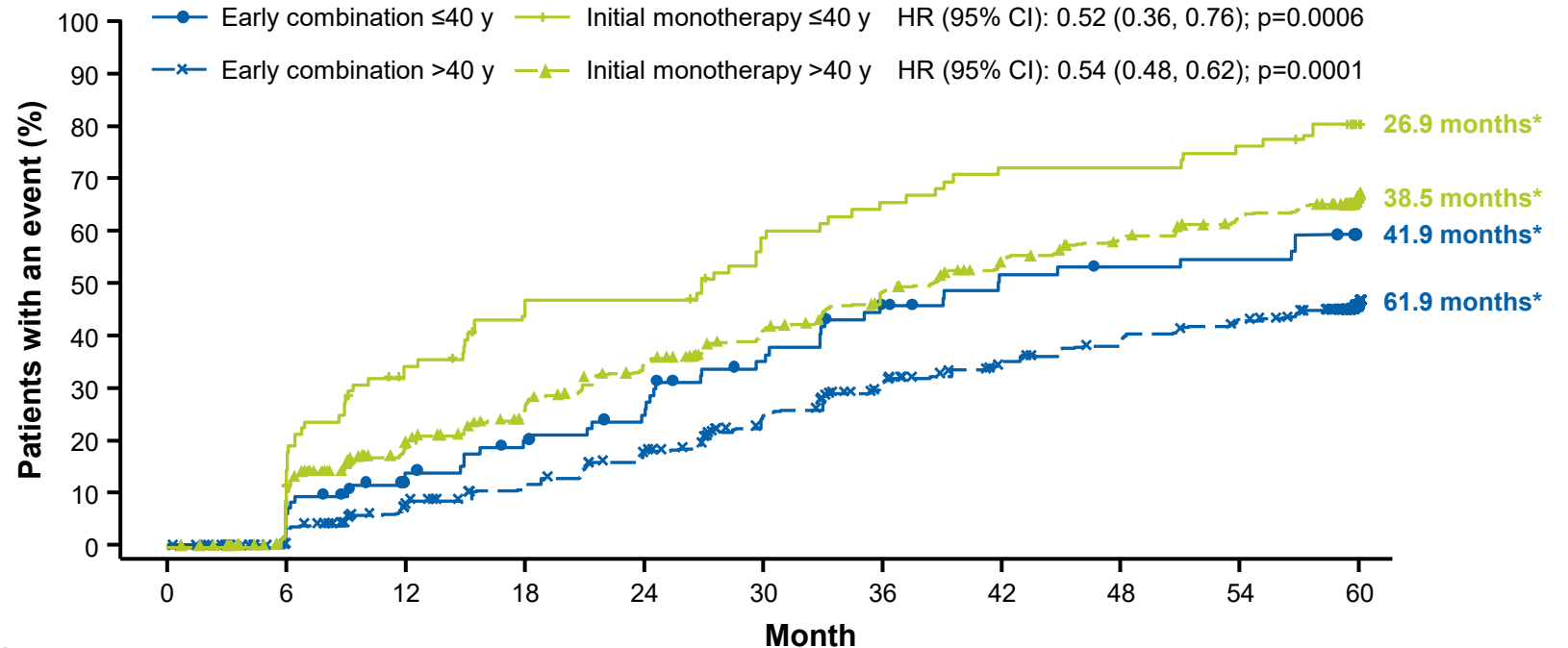




# Time to initial treatment failure was comparable in patients with young- and late-onset type 2 diabetes

**ADA/EASD 2023;**

**Age: Younger People With Diabetes**  
 Affected young people have a more rapid deterioration in blood glucose levels, an attenuated response to diabetes medication, and more rapid development of diabetes complications (269–273). <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>



**Patients at risk**

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Early combination ≤40	93	92	74	66	60	49	39	33	31	30	15
Initial monotherapy ≤40	90	85	54	44	42	31	26	21	21	18	9
Early combination >40	890	868	788	749	692	622	558	518	478	448	172
Initial monotherapy >40	899	852	679	617	534	472	408	356	316	281	99

YOD: 50.5% patients had initial treatment failure with early combination vs. 73.3% with initial monotherapy

LOD: 42.9% had initial failure with combination therapy versus 61.0% with monotherapy

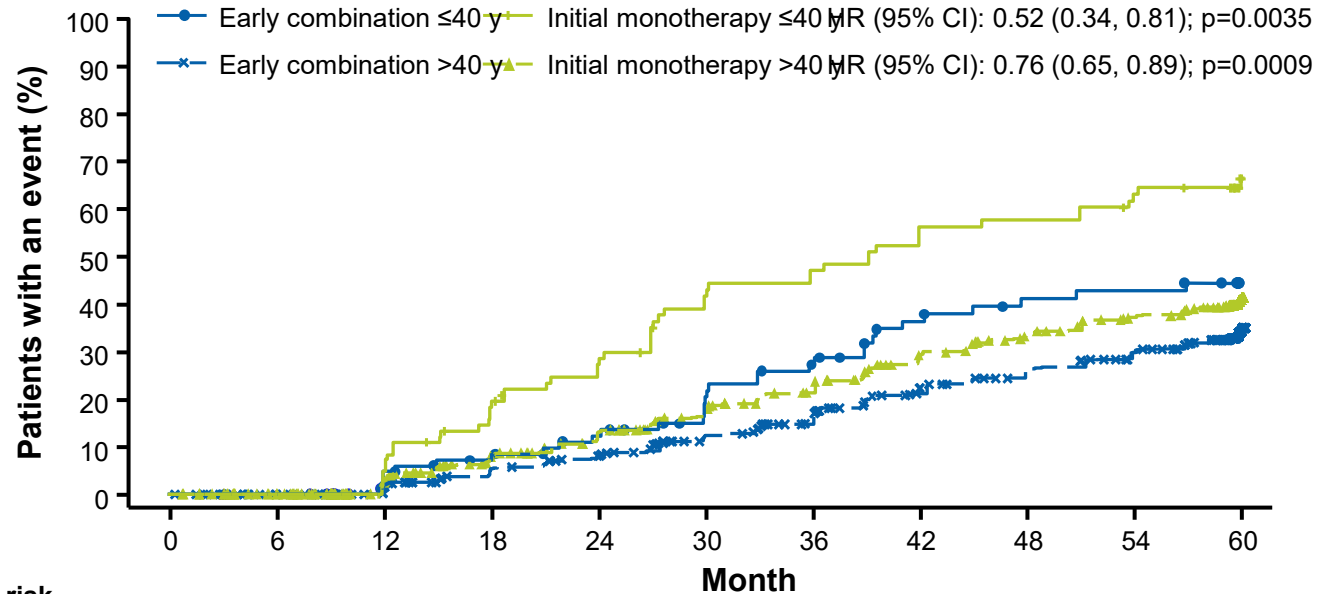
\*median time to treatment failure.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; LOD, late-onset diabetes; YOD, young-onset diabetes.

Chan J et al. Diabetes Obes Metab. 2021;23(1):245-51.



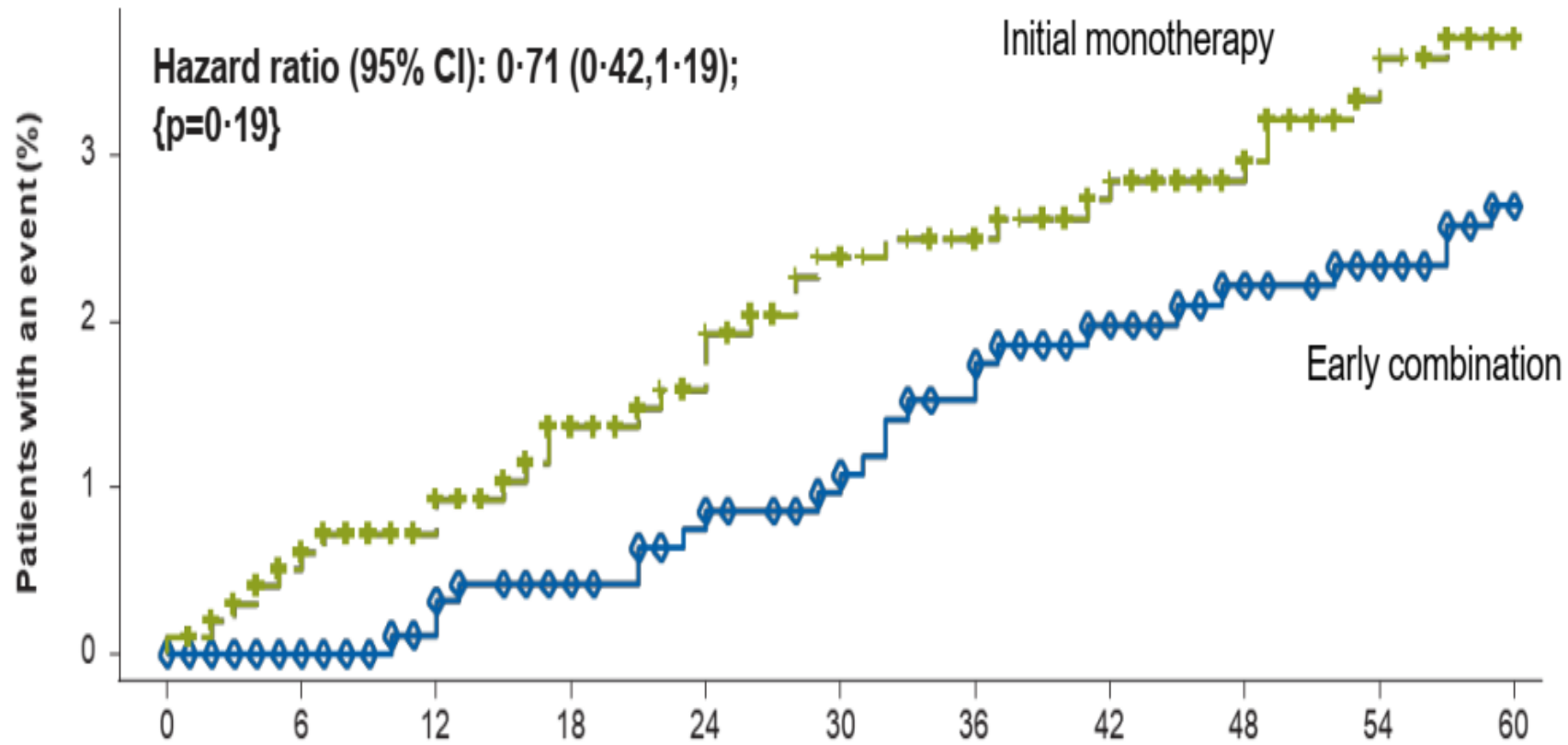
# Risk of second treatment failure with early combination was lower in patients with young- and late-onset type 2 diabetes



Patients at risk		Month											
		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	
Early combination ≤40	93	93	81	75	68	58	51	41	36	35	18		
Initial monotherapy ≤40	90	89	79	66	57	44	40	33	32	27	15		
Early combination >40	890	873	837	795	762	710	664	603	566	530	203		
Initial monotherapy >40	899	879	818	755	704	654	603	542	499	463	164		

The risk for time to second treatment failure was reduced by 48% in the YOD group vs. 24% in LOD group

# Time to first adjudicated macro-vascular event



# Dữ liệu an toàn

<b>Dữ liệu an toàn</b>	<b>Phối hợp sớm N=998, n (%)</b>	<b>Đơn trị liệu N=1001, n (%)</b>
Bệnh nhân có ít nhất 1 biến cố	833 (83.5)	833 (83.2)
Biến cố nặng	166 (16.6)	183 (18.3)
Biến cố liên quan đến thuốc	159 (15.9)	143 (14.3)
Tác phụ dụng nghiêm trọng	105 (10.5)	106 (10.6)
Tác dụng phụ dẫn đến ngưng thuốc	41 (4.1)	53 (5.3)
Tử vong	13 (1.3)	9 (0.9)
Biến cố hạ đường huyết	13 (1.3)	9 (0.9)



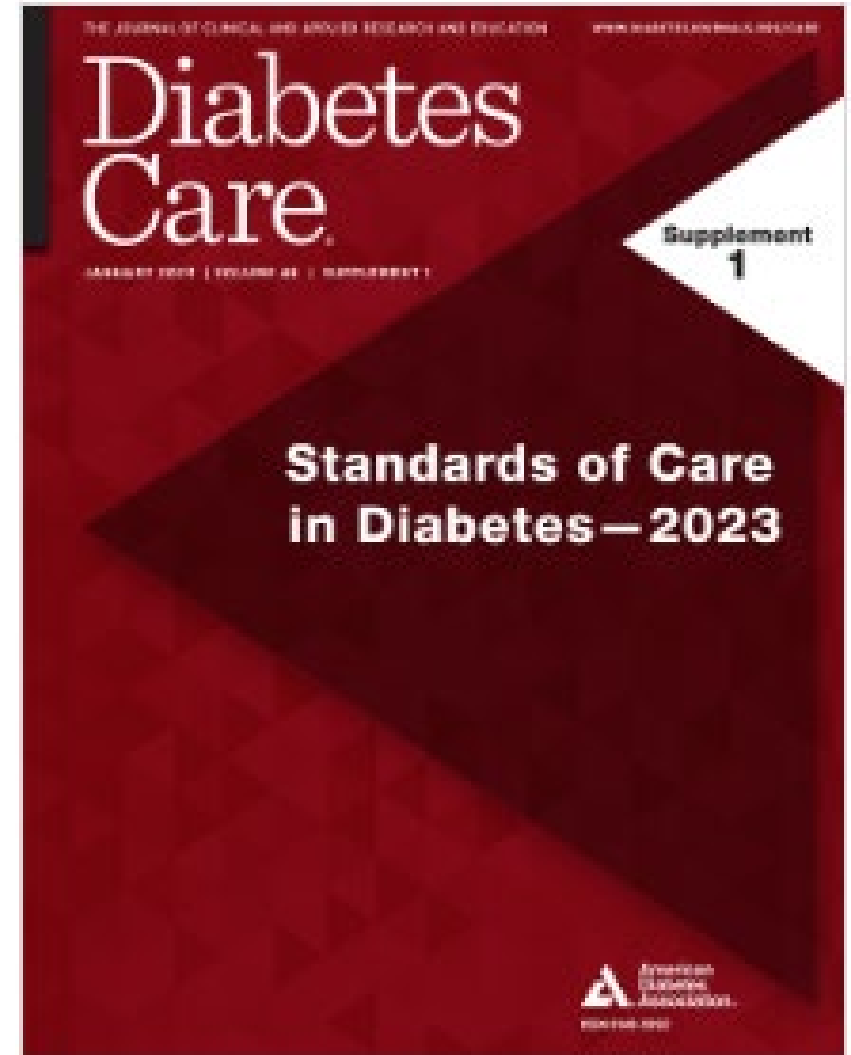
# Phối hợp sớm được ADA 2023 khuyến cáo với mức cao nhất (A)

**9.6 Early combination therapy** can be considered in some patients at treatment initiation to extend the time to treatment failure. **A**

*“The results (VERIFY) have not been generalized to oral agents other than vildagliptin”*



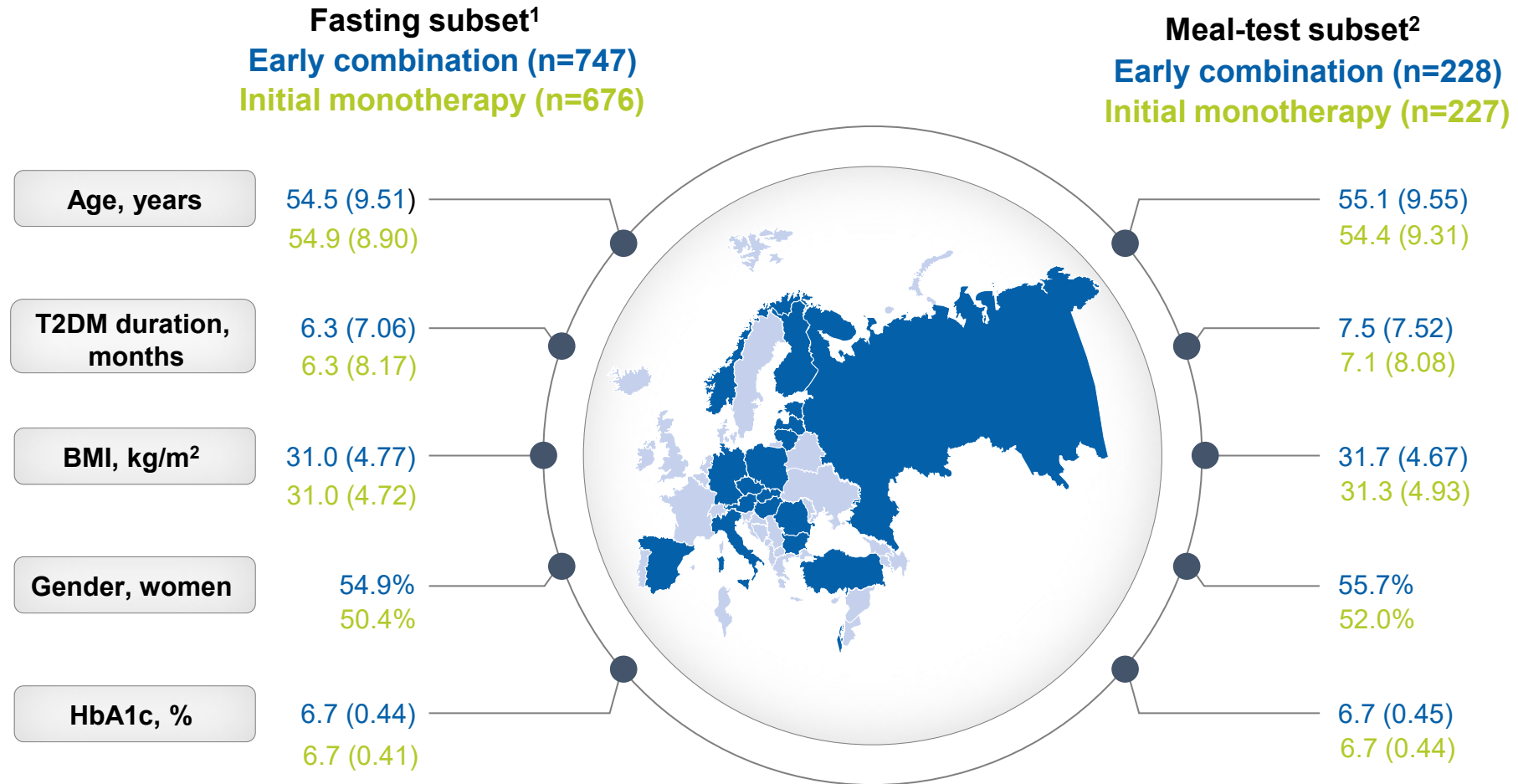
- **A**—Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials that are adequately powered
- **B**—Supportive evidence from well-conducted cohort studies
- **C**—Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies
- **E**—Expert consensus or clinical experience



**NC VERIFY và chức năng tế bào  $\beta$**

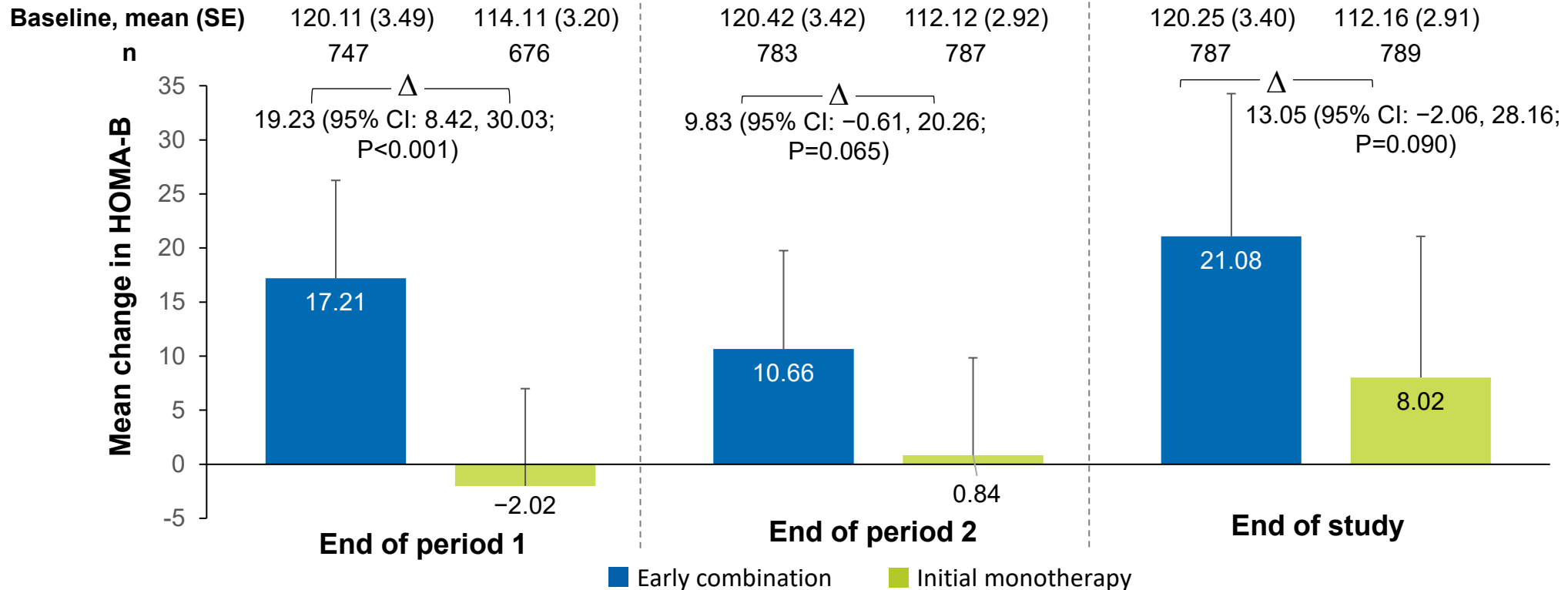
New

# NC VERIFY : đánh giá chức năng tb $\beta$ lúc đói và sau ăn



Overall, the patients in the fasting as well as in meal-subset presented similar baseline characteristics in the early combination and initial monotherapy group

# Phối hợp thuốc sớm cải thiện chức năng tb $\beta$ lúc đói

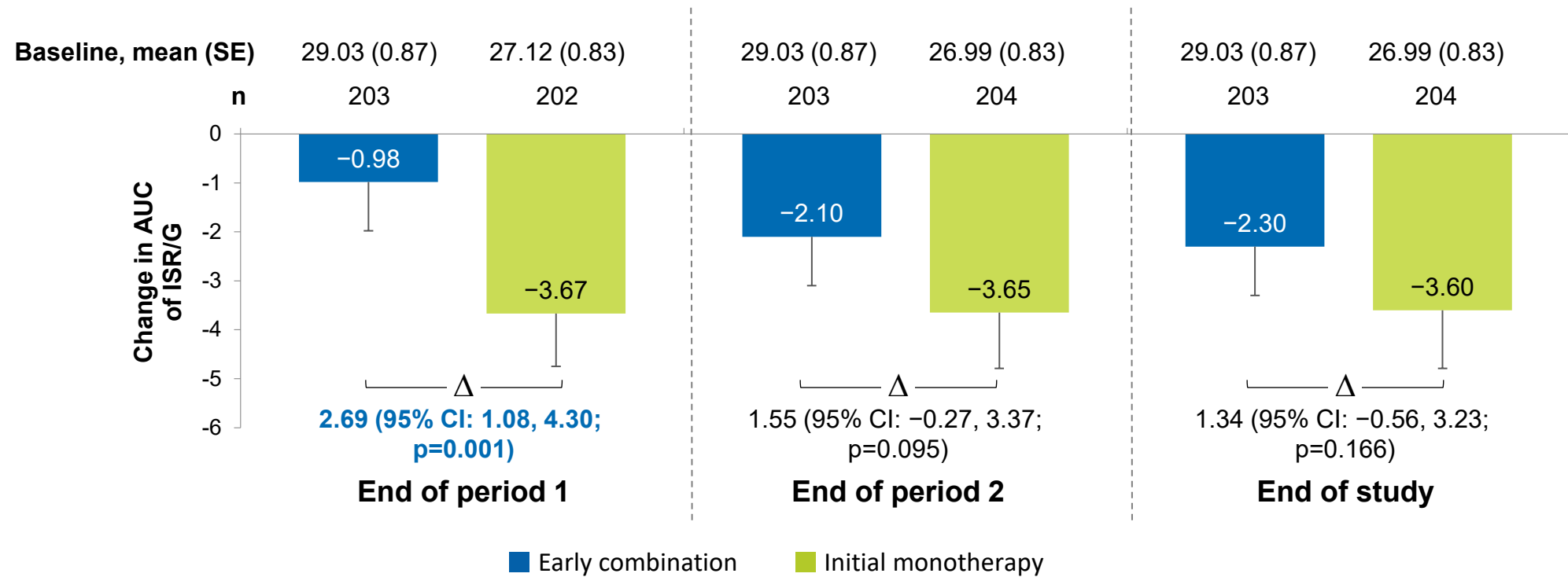


The mean (SD) change in HOMA-B from baseline to initial treatment failure was 17.21 (9.04) in the early combination group (baseline 120.1 [3.49]) and -2.02 (9.02) in the initial monotherapy group (baseline 114.1 [3.20]). The difference in adjusted mean change between the groups was 19.23 (95% CI: 8.42, 30.03; p<0.001)

The change in HOMA-B values were consistent with greater reductions in HbA1c in the early combination compared with initial monotherapy group



# Phối hợp thuốc sớm cải thiện chức năng tb $\beta$ sau ăn



At initial treatment failure, adjusted mean [SE] change in AUC of ISR/G was less with early combination (-0.98 [1.1]) vs. initial monotherapy (-3.67 [1.08]), showing a significant difference between treatment groups ( $\Delta$ : 2.69, 95% CI: 1.08, 4.30; p=0.001)

The reduction in ISR/G at the end of period 2 and at the end of study was also numerically less in the early combination group, although not statistically significant



# Đánh giá ảnh hưởng tác động lên lợi ích xã hội của nhóm điều trị tích cực sớm trên BN ĐTĐ tít 2 tại Mexico



\*The study is based on VERIFY trial

# Đo lường tác động về sức khỏe và kinh tế xã hội của liệu pháp điều trị phối hợp sớm ở Mexico



Bệnh ĐTĐ tạo ra gánh nặng ít nhất **USD 966 tỉ dollars** chi phí y tế – **9% tổng chi tiêu ở người trưởng thành**<sup>1</sup>

**Tổn thất kinh tế đáng kể** liên quan tới tiểu đường và các biến chứng đối với bệnh nhân, gia đình và hệ thống chăm sóc sức khỏe thông qua **chi phí trực tiếp (chi phí y tế trực tiếp và gián tiếp)** và **chi phí gián tiếp (tổn thất về năng suất)**



Các nghiên cứu ngắn hạn gần đây nhấn mạnh về tầm quan trọng của việc kiểm soát đường huyết sớm trong năm đầu tiên chẩn đoán, vì giúp cải thiện đường huyết lâu dài và giảm nguy cơ biến chứng<sup>2</sup>



**VERIFY** cung cấp bằng chứng thuyết phục nhất được tích lũy trong hơn **5 năm** để hướng dẫn tối ưu hóa điều trị **TD2M**, chứng minh tiềm năng của liệu pháp phối hợp sớm với vildagliptin-metformin so với metformin đơn độc<sup>3</sup>

**GMA, Global Health/Access and WifOR institute đã hợp tác để làm nổi bật những tác động lâu dài của điều trị phối hợp sớm đối với sức khỏe (i.e, các biến chứng) và tác động xã hội liên quan.**

T2DM, type 2 diabetes mellitus.

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021;

2. Laiteerapong N, et al. Diabetes Care. 2019;42:416–426; 3. Matthews DR, et al. Lancet. 2019;394(10208):1519–1529;

3. Tsotra F, et al. J. Comp Eff Res. 2022. DOI: <https://doi.org/10.2217/cer-2022-0110> (Epub ahead of print).

# Thiết kế nghiên cứu đánh giá kinh tế y tế



- **Dân số mục tiêu:** Bệnh nhân có TD2M ở Mexico, đã được chẩn đoán, hiện tại đang điều trị và độ tuổi từ 20-70 tuổi.
- **Mục tiêu:** So sánh thời gian dẫn tới thất bại điều trị lần 1 và lần 2 giữa điều trị bằng phối hợp sớm và cách tiếp cận điều trị từng bước.
- **Phân tích dữ liệu:** Mô hình Markov-Model, xác suất chuyển đổi được lấy từ phân tích tỉ lệ sống sót dựa trên data VERIFY.
- **Biến chứng liên quan:** Đột quỵ, MI, HF, thần kinh, thận. Xác suất sự kiện được lấy từ data VERIFY và tài liệu.
- **Suy giảm năng suất và hoạt động:** *Event-specific* tỉ lệ quay trở lại làm việc, vắng mặt, hiện diện và hạn chế hoạt động, từ nguồn tài liệu thứ cấp.
- **Tiền tệ:** Lương trung bình theo giờ theo PPP (USD 7.85) cho các hoạt động được trả lương và lương tối thiểu trung bình theo PPP cho các hoạt động không được trả lương (USD 1.24)
- **Khoảng thời gian:** 10 năm (chu kỳ 6 tháng)



# Điều trị phối hợp sớm trên TD2M được ước tính có tác động đáng kể đến xã hội Mexico



- Một đoàn hệ giả định gồm **505.798 BN** được điều trị bằng thuốc điều trị DTD phối hợp sớm, 55% là nữ và 45% là nam.
- Do bệnh tiến triển chậm, **13,208 biến cố có thể tránh được** bằng điều trị phối hợp sớm trong 10 năm.
- Việc tránh các biến cố được chuyển thành **12,737,851 số giờ được trả lương và không được trả lương bị mất.**
- **Bệnh nhân nữ** chiếm 7,458,639 giờ tránh bị mất, **73% do suy giảm hoạt động tương đương với hoạt động không được trả lương.**
- **Bệnh nhân nam** chiếm 5,279,211 giờ tránh bị mất, **67% do suy giảm hoạt động tương đương giờ được trả lương.**
- Tác động xã hội của việc điều trị phối hợp sớm về mặt **tránh tổn thất năng suất và hoạt động lên tới ~53 triệu độ trong 10 năm, 83% tác động là do tránh được tổn thất năng suất.**



# NỘI DUNG

7

Cơ sở lý luận của phối hợp thuốc sớm trên BN ĐTĐ típ 2

02.

Cập nhật những điểm mới từ NC VERIFY

03.

Ca lâm sàng trên BN ĐTĐ típ 2 mới được chẩn đoán

# Ca lâm sàng

- Bệnh nhân nam 50 tuổi, nghề nghiệp: hưu trí
- T/sử: gia đình, cá nhân : bình thường
- ĐTD típ 2: phát hiện lần đầu
- BMI: 22,6
- Chưa phát hiện biến chứng mạch máu nhỏ, lớn
- SAOB: Gan nhiễm mỡ độ 1

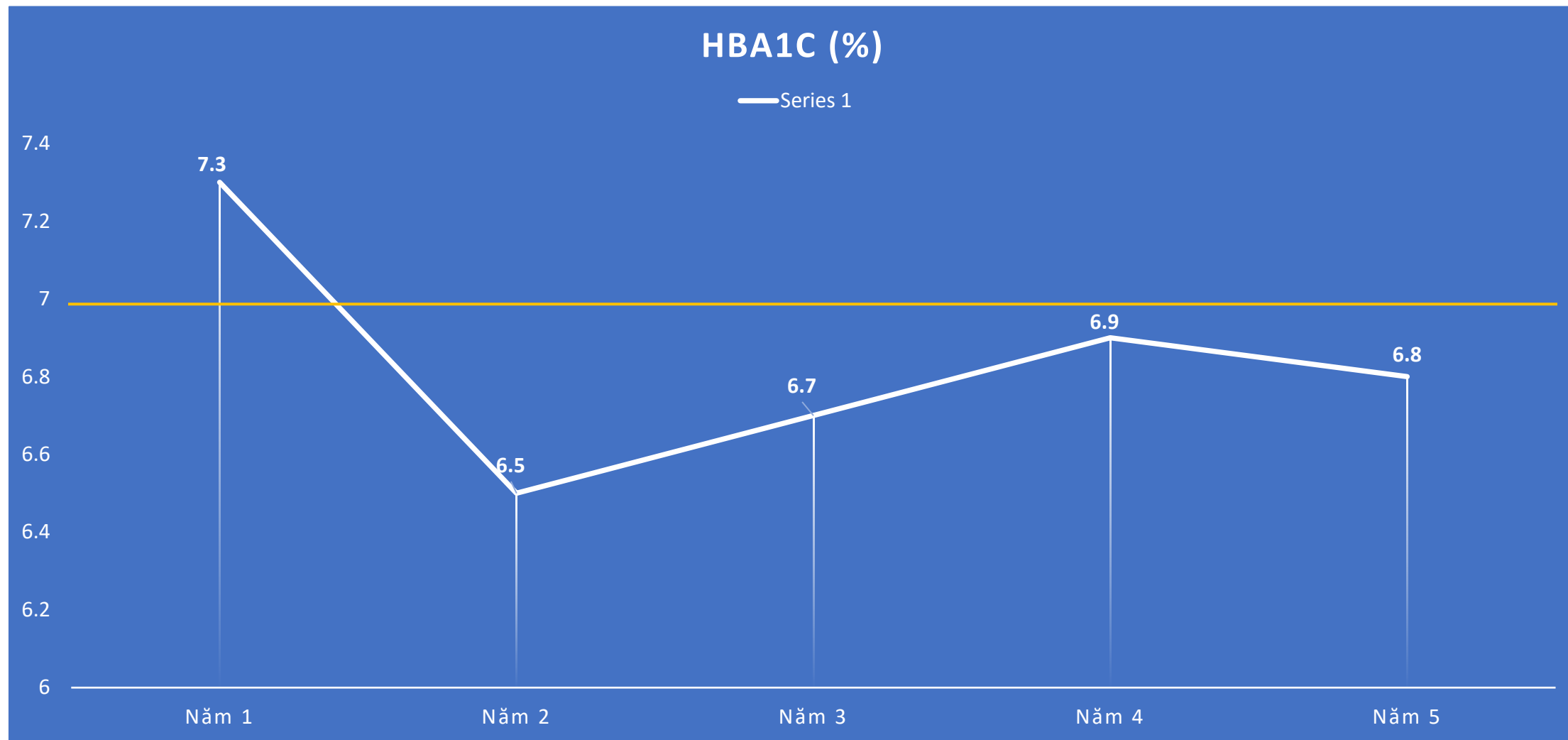
## Khởi trị ban đầu:

Vildagliptin & Metformin 50mg/850mg: 2v/ngày  
sáng - chiều sau ăn

- Glucose: 8.6 mmol/l
- HbA1c 7.8 %
- Creatinin 86 $\mu$ mol/l
- eGFR 83 ml/phút/1.73 m<sup>2</sup>da
- AST 62 U/L
- ALT 38 U/L
- GGT 92 U/L
- TG: 2.1 mmol/l;
- TC: 4.0 mmol/l;
- HDL-C: 0.8 mmol/l;
- LDL-C: 2.2 mmol/l),



# Ca lâm sàng



Bệnh nhân không có cơn hạ đường huyết trên lâm sàng, cân nặng không thay đổi duy trì





# Home message

- Phối hợp thuốc sớm với cơ chế hiệp đồng ở bn ĐTĐ típ 2 mới mắc trong điều trị nên được cân nhắc giúp kiểm soát ĐH đạt mục tiêu sớm, cải thiện chức năng tế bào, kéo dài thời gian thất bại trong điều trị giúp ngăn ngừa biến chứng ở người bệnh ĐTĐ típ 2





Xin trân trọng cảm ơn sự lắng nghe của  
quý thầy cô và đồng nghiệp!

