

ĐỒNG VẬN THỤ THỂ GLP1 THUỐC MỚI ĐIỀU TRỊ THỪA CÂN BÉO PHÌ

GS.TS. Trần Hữu Dàng

Chủ tịch Hội Nội Tiết và Đái Tháo Đường Việt Nam

NỘI DUNG

- Tổng quan về bệnh béo phì
- Nguyên nhân và yếu tố làm tăng nguy cơ béo phì
- Những hệ lụy của béo phì gây ra
- Hướng dẫn điều trị béo phì
- Vai trò của GLP1
- Tác động của Liraglutide và chương trình SCALE

Béo phì được xem là một bệnh và vấn đề sức khỏe

WOF

"WOF cho rằng béo phì là một bệnh lý mạn tính, tái phát và tiến triển và nhấn mạnh sự cần thiết phải hành động ngay lập tức để ngăn ngừa và kiểm soát đại dịch toàn cầu này"¹

World Obesity Federation – Liên Đoàn Béo Phì Quốc Tế

OC

"Béo phì đặt trưng bởi tình trạng dư thừa lượng mỡ trong cơ thể. Điều này có thể đe dọa sức khỏe của bạn. Hiện nay, nhiều tổ chức bao gồm Obesity Canada, xem béo phì là một bệnh lý mạn tính."⁴

Obesity Canada

AMA

"AMA nhận ra thừa cân và béo phì là tình trạng y tế mạn tính (bệnh lý không chính thức) và vấn đề sức khỏe cộng đồng khẩn cấp...và hành động hướng đến nhận thức can thiệp béo phì như là một dịch vụ y tế thiết yếu..."²

American Medical Association

EASO

"Một bệnh lý tiến triển, ảnh hưởng nghiêm trọng đến mỗi cá nhân và toàn xã hội, béo phì được công nhận rộng rãi là cửa ngõ của nhiều loại bệnh tật..."⁵

European Association for the Study of Obesity

RCP UK

"Điều quan trọng với nền y tế quốc gia là chúng ta phải xóa bỏ sự kì thị liên quan đến béo phì. Đây không phải do sự lựa chọn lối sống của người tham ăn mà là một bệnh lý gây ra bởi sự mất cân bằng sức khỏe, ảnh hưởng của di truyền và các yếu tố xã hội.."

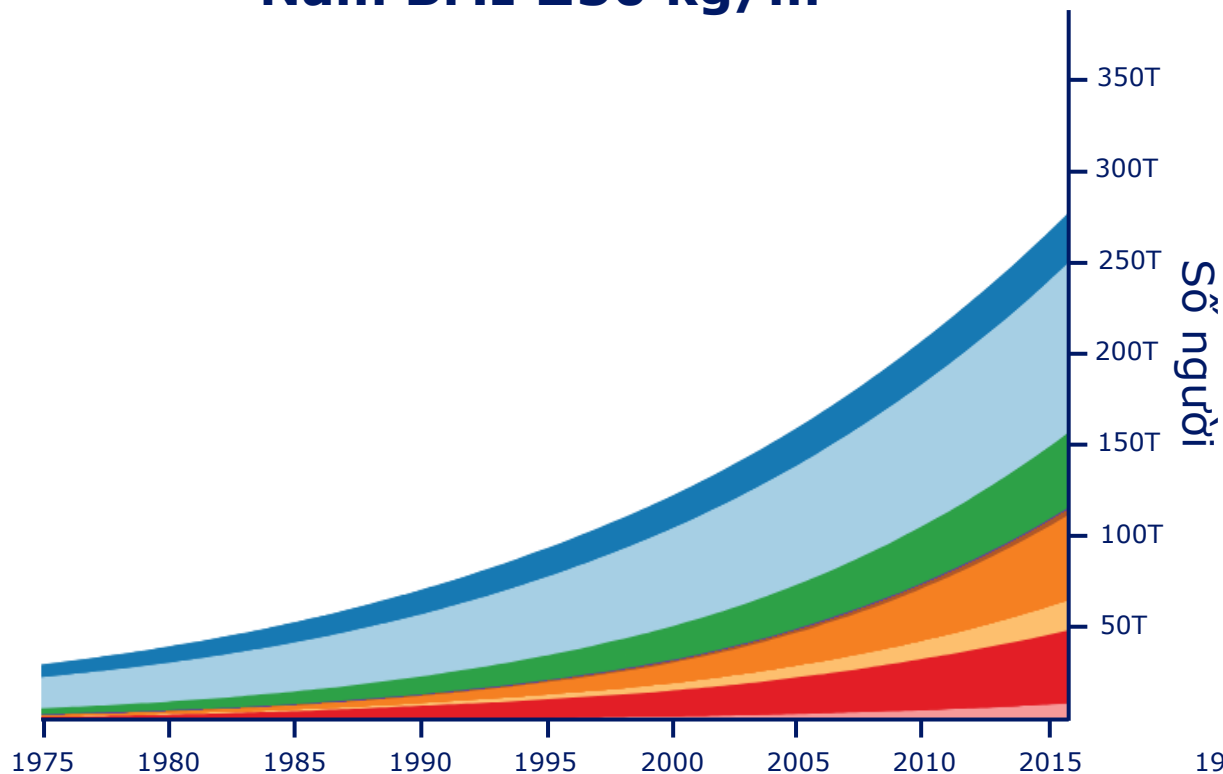
Royal College of Physicians UK

DỊCH TỄ

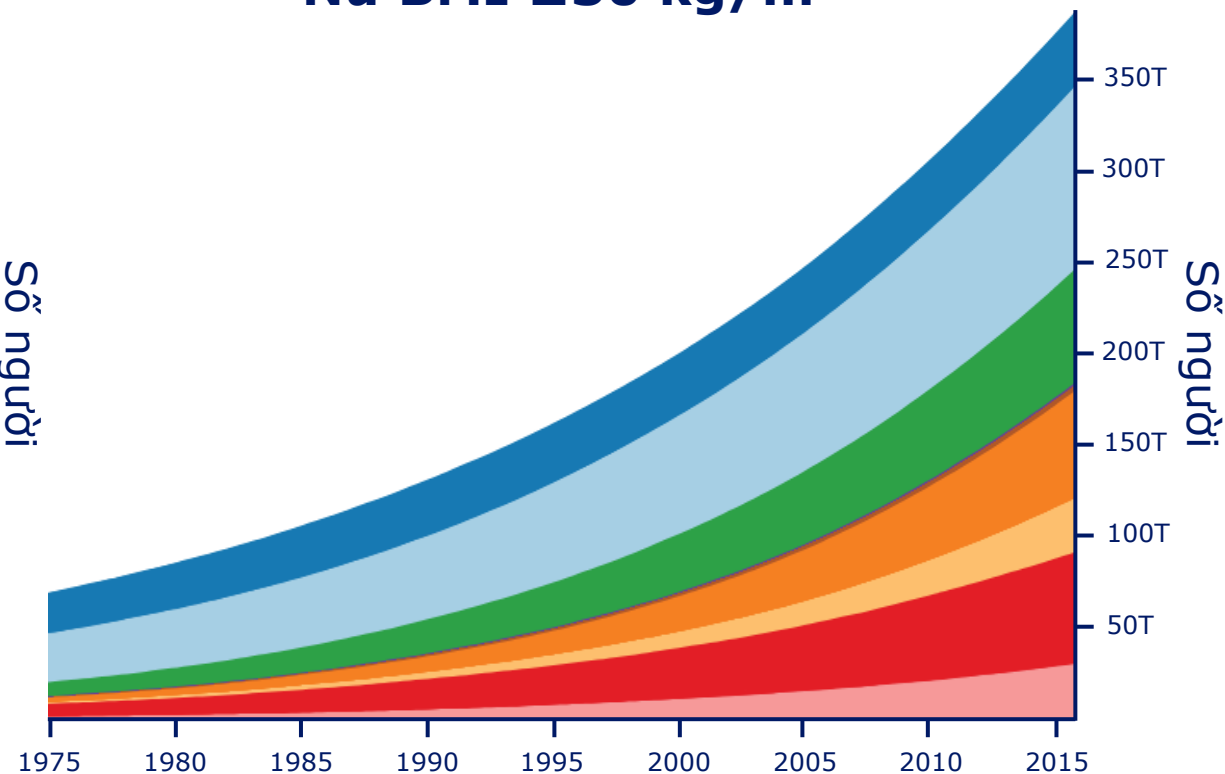
- 1.9 tỷ người thừa cân, 600 triệu người BP
- 13% người trưởng thành BP(11% nam & 15% nữ)
- 39% người trưởng thành (> 18 tuổi) thừa cân(38% nam & 40% nữ)
- BP trên thế giới tăng gấp đôi từ 1980 -2014.
- Lần đầu tiên Thế giới ghi nhận số người thừa cân bằng số người thiếu cân.

Tỉ lệ béo phì trên toàn thế giới đang gia tăng

Nam BMI ≥ 30 kg/m²



Nữ BMI ≥ 30 kg/m²



T: triệu

Định nghĩa và phân loại béo phì

- Béo phì là tình trạng tích tụ mỡ thừa hoặc bất thường, có thể ảnh hưởng xấu đến sức khỏe
- Chỉ số khối cơ thể - Body mass index (BMI) là thước đo mức độ thừa cân và béo phì trong dân số tiện lợi nhất hiện nay

$$BMI = \frac{\text{Cân nặng (kg)}}{\text{Chiều cao (m}^2\text{)}}$$

Phân độ	BMI (kg/m ²)	
	Thế giới ¹	châu Á ^{2,3,4}
Nhẹ cân	<18.5	
Bình thường	≥18.5 và <25	≥18 và <23
Tiền béo phì*	≥25 và <30	≥23 và <25
Béo phì	≥30	>25
Độ I	≥30 và <35	
Độ II	≥35 và <40	
Độ III	≥40	

*trước đây là thừa cân

BMI, body mass index - chỉ số khối cơ thể

1. WHO. [Factsheet](#) . Accessed on June 2019; 2. Misra, A., et al. *J Assoc Physicians India* 2009; 57:163–70; 3. Kubota, Y., et al., *J Epidemiol*, 2015. 25(8): 553-8; 4. Ota, T., et al., *Diabetes Care*, 2002. 25(7): 1252-3.

PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ BP

- Đo nhân trắc
 - BMI
 - Công thức Lorentz
 - Độ dày nếp gấp da: Compa Harpender hoặc Holtane.
 - Chỉ số phân bố mỡ các nếp gấp da: Jean Vague cánh tay đùi, nữ: 0,76-0,8; nam: 1,01-1,1. Cơ delta cơ mẫu chuyển, nữ 0,3; nam 0,7.
 - Đo chu vi: Cánh tay đùi: nữ: 0,52; nam: 0,58. VB $\geq$ 80cm ở nữ; $\geq$ 90cm ở nam. VB/VM $>$ 0,80 ở nữ; $\geq$ 0,95 ở nam.

PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ BP (tt)

- Siêu âm: Đo độ dày mô mỡ nông.
- Chụp cắt lớp tỷ trọng, MRI.
- Impédance metrie: % lượng mỡ cơ thể
- Đo hấp thụ tia X năng lượng kép (Dual energy X-ray absorptiometry):

Biết tỷ lệ mỡ, nạc chính xác, nhưng không biết độ dày mỡ dưới da như CT, MRI.

Percent Body Fat

- Overfatness corresponds to any body fat value 5% above the average value for age & sex.
- Borderline obesity in young man > 20 & in young woman >30%.

Standard	Men	Women
Acceptable	13-20	19-25
Overfat	21-25	26-30
Obese	>25	> 30

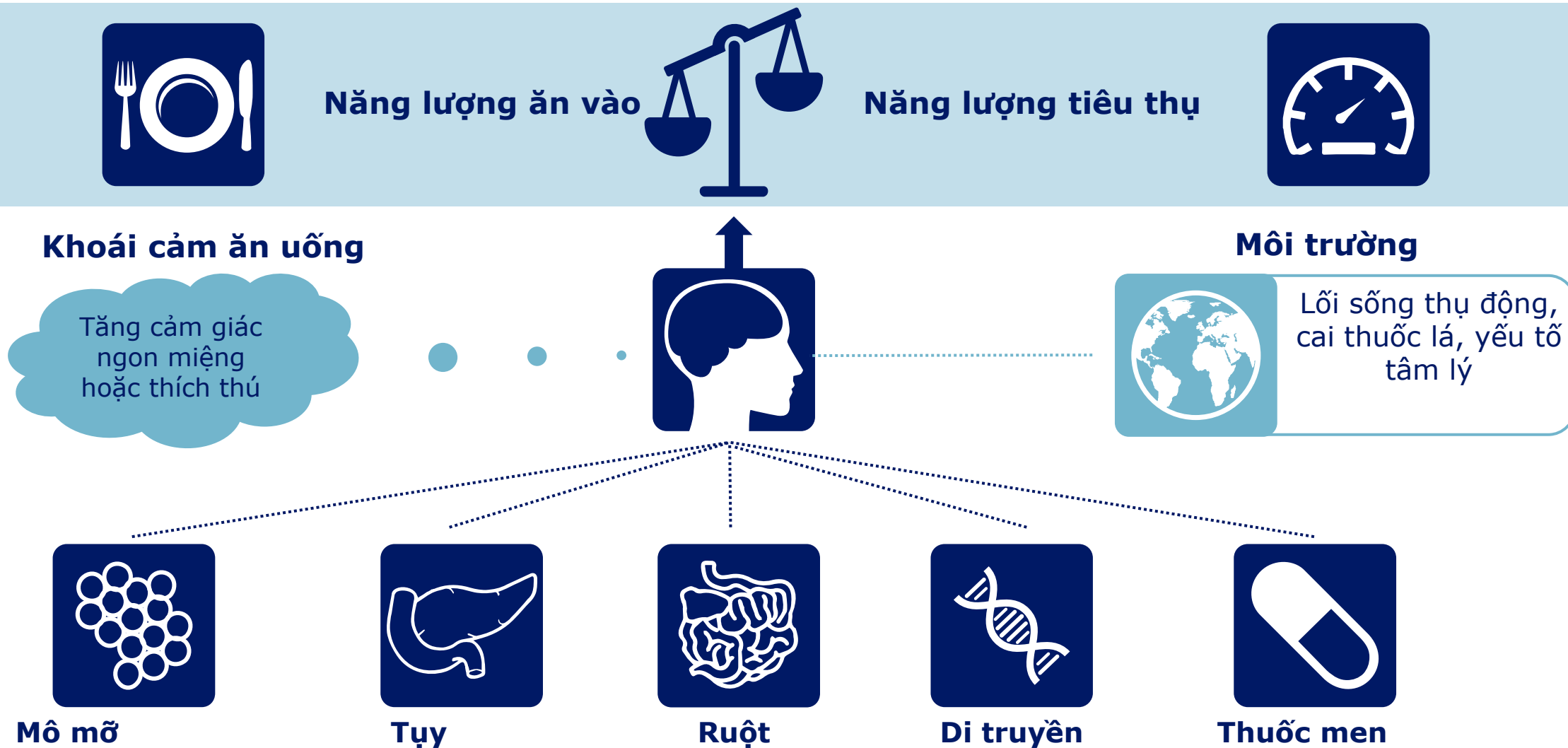


Nữ $\geq 80\text{ cm}$

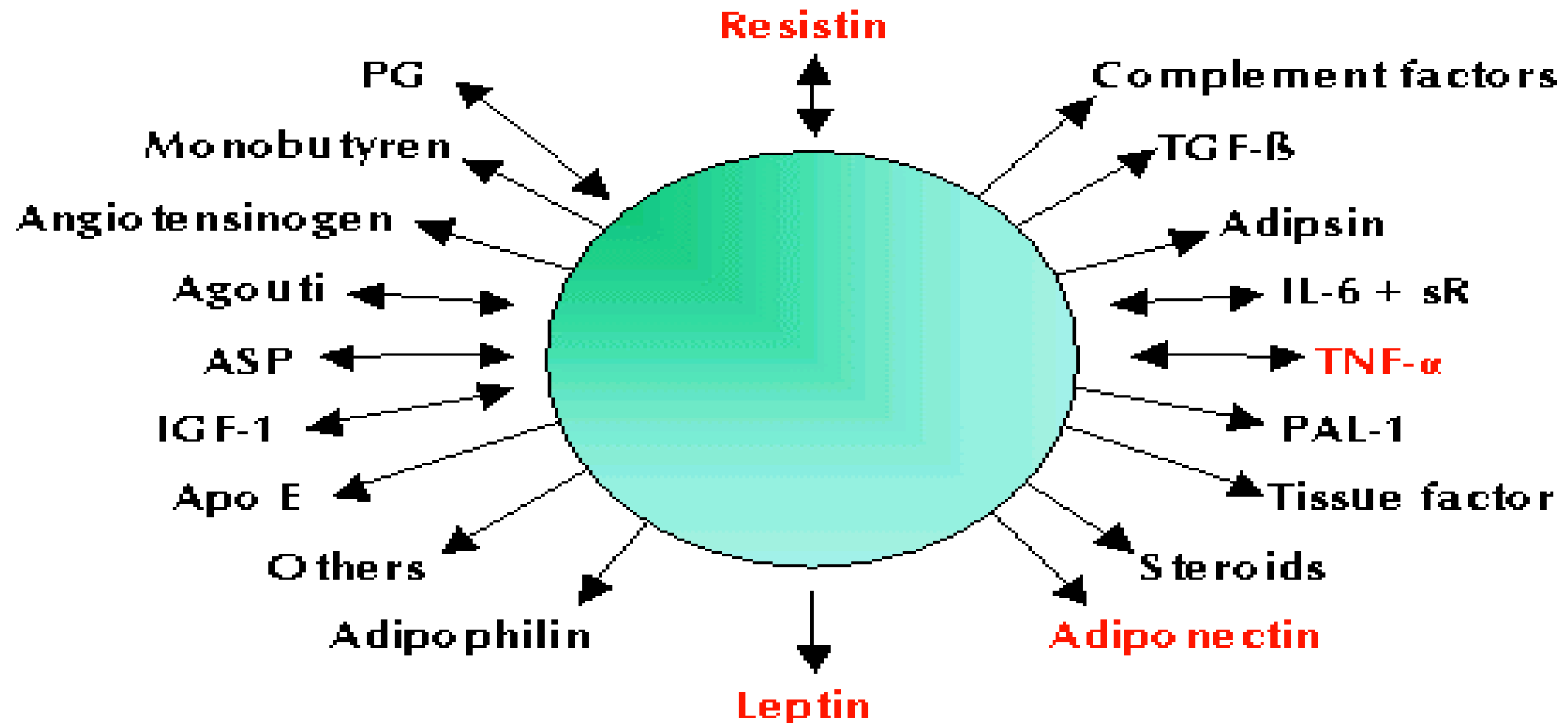
Nam $\geq 90\text{ cm}$

Tiêu chuẩn vòng bụng dành cho khu vực Nam Á

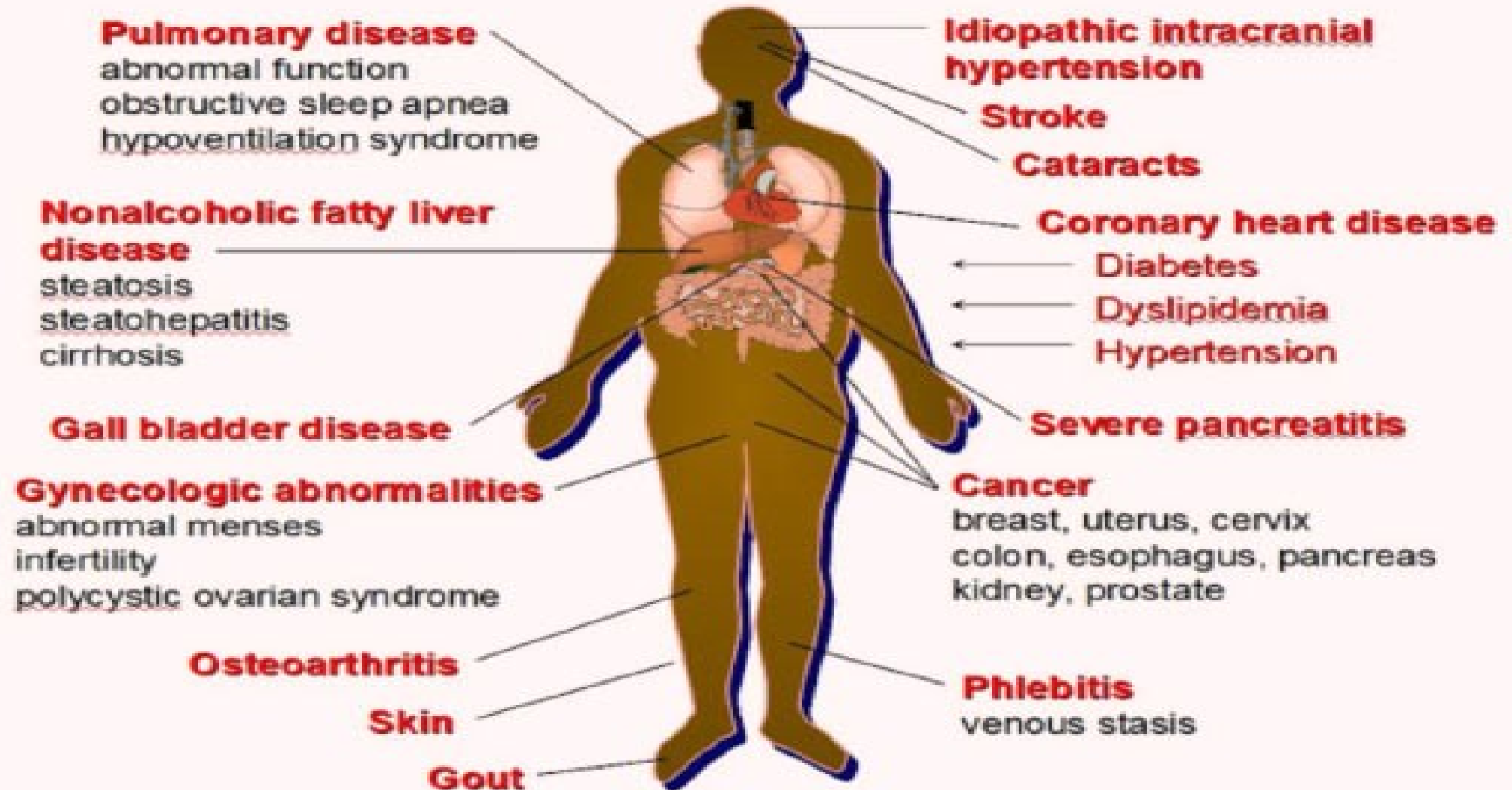
Béo phì là bệnh lý phức tạp và đa yếu tố



Adipose Tissue as an Endocrine Organ

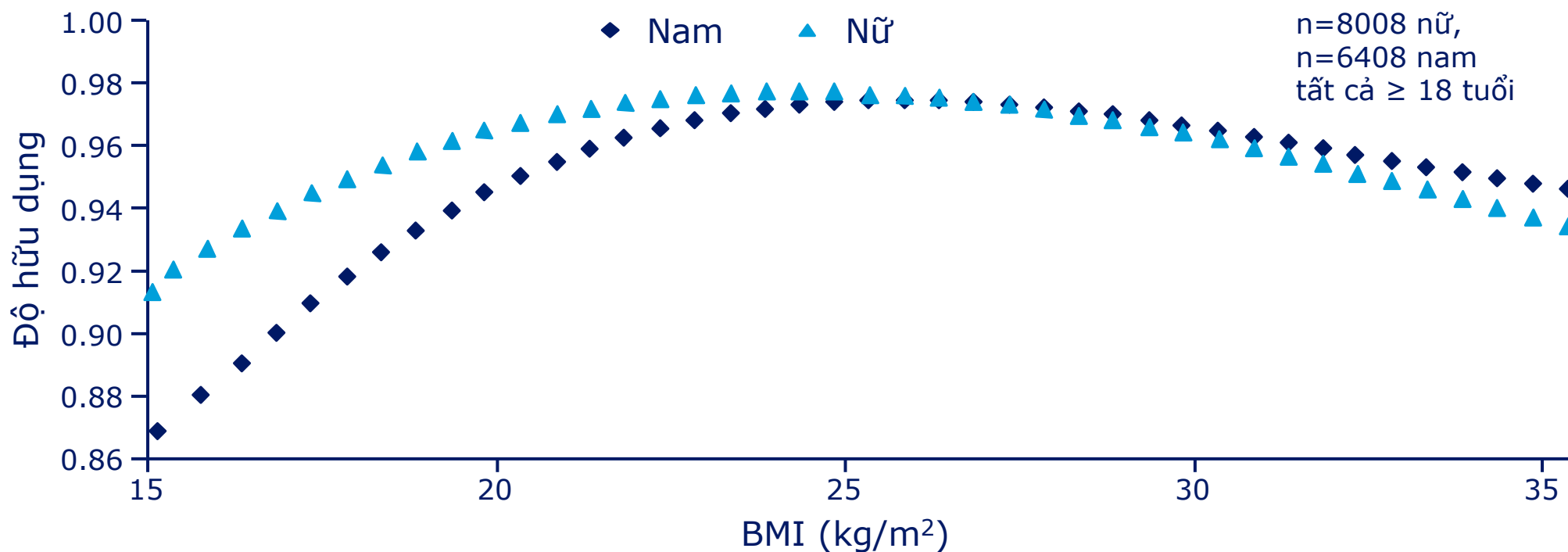


Medical Complications of Obesity



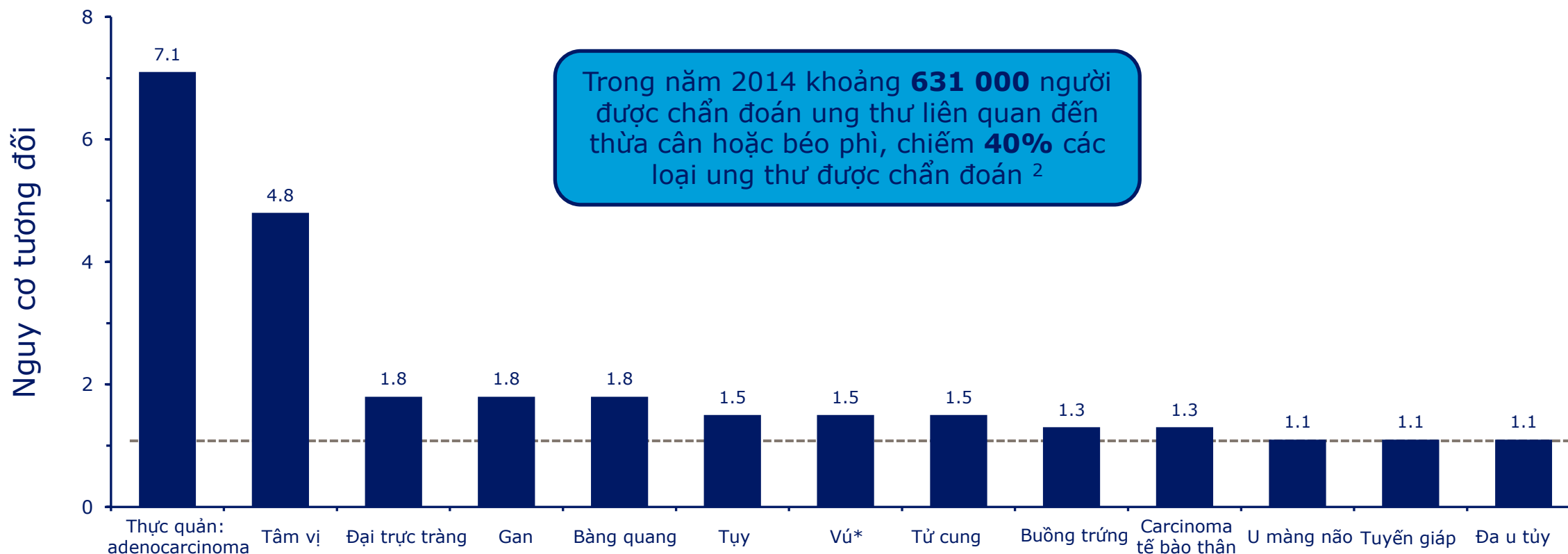
Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe bị giảm sút ở bệnh nhân thừa cân hay béo phì

- Mối liên hệ ước tính giữa BMI và điểm EQ-5D sau khi kiểm soát các yếu tố gây nhiễu



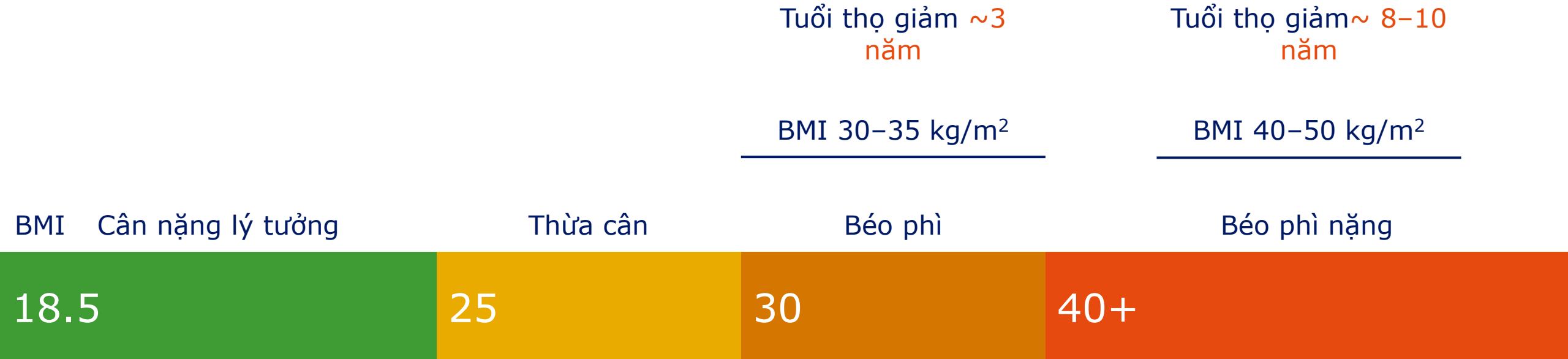
EQ-5D (EuroQol 5-dimensions) là một bảng câu hỏi chung để đánh giá chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe ở 5 khía cạnh: vận động, chăm sóc bản thân, hoạt động thường ngày, đau đớn và lo âu. BMI: chỉ số khối cơ thể

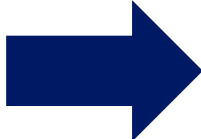
Tăng nguy cơ một số loại ung thư ở nhóm BMI cao nhất ¹



Nguy cơ tương đối mắc ung thư với BMI ≥ 40 kg/m² sv. BMI 18.5–24.9 kg/m². *Hậu mãn kinh.

Tuổi thọ giảm khi BMI tăng



Mỗi 5 kg/m² cao hơn BMI  Tăng ~40% tỉ lệ tử vong do nhồi máu cơ tim, đột quỵ và các bệnh lý mạch máu khác

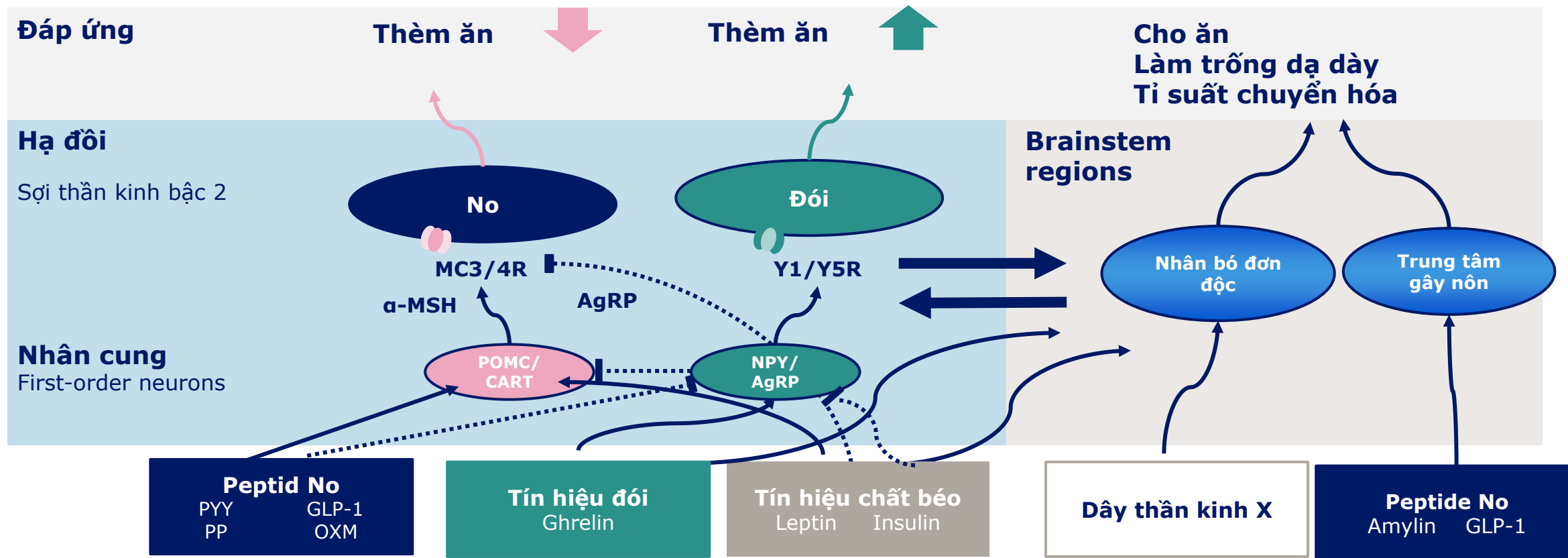
*Dựa trên 1 phân tích gộp của 57 nghiên cứu tiền cứu quốc tế, chủ yếu dựa trên các nước Châu Âu, Mỹ, Israel và Australia, bao gồm thông tin về BMI của 894 576 người lớn. BMI, body mass index - chỉ số khối cơ thể

Lợi ích khi giảm 10% trọng lượng ở người BP.

Tỷ lệ tử vong	Giảm tỷ lệ tử vong chung >20% Giảm tử vong liên quan ĐTĐ >30% Giảm tử vong liên quan BP >40%
HA	Giảm HA t. thu và t. trương 10mmHg
ĐTĐ	Glucose máu đói giảm 50%
Lipids	CT giảm 10% LDL-C giảm 15% TG giảm 30% HDL-C tăng 8%

Vùng hạ đồi điều hòa cảm giác thèm ăn

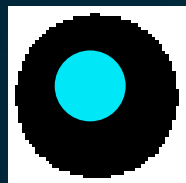
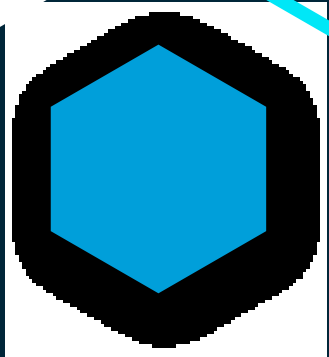
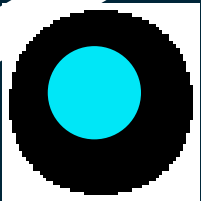
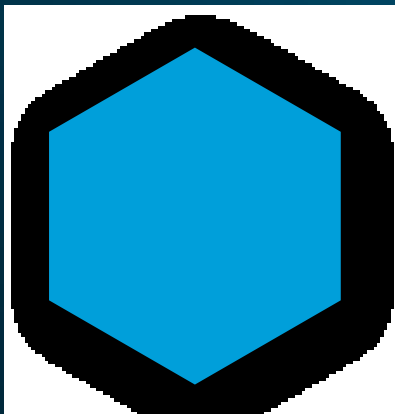
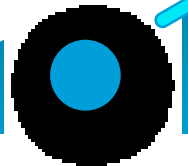
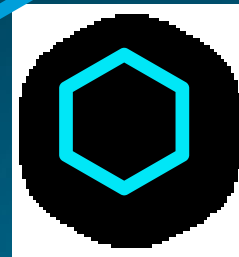
Các tín hiệu ngoại biên điều chỉnh cảm giác thèm ăn và tiêu hao năng lượng thông qua tế bào thần kinh ở hạ đồi



ĐIỀU TRỊ

- Lối sống
 - Thay đổi tiết thực
 - Hoạt động thể lực
 - Tránh tĩnh tại
- Dùng thuốc
- Phẫu thuật

Liraglutide tác động lên sự thèm ăn



Cơ chế điều hòa thèm ăn: nhu cầu năng lượng so với cảm xúc



Cơ chế cân bằng năng lượng

Hệ thống **sinh học** hoạt động để duy trì **cân nặng** cơ thể bởi:



Điều hòa thông qua các hormone peptide tạo ra cảm giác đói/no



Thay đổi trong việc tiêu hao năng lượng



Cơ chế cảm xúc

Phần thưởng của những **hành vi sống còn** (như tình dục, ăn uống) thông qua **khoái cảm**



Hoạt động ngay cả khi đã có tín hiệu no



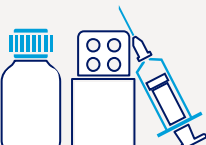
Có thể gây ra tiêu thụ thức ăn ngoài nhu cầu cân bằng năng lượng (cân bằng nội môi)



Mối liên hệ giữa khoái cảm đến thức ăn giàu năng lượng và béo phì

Phối hợp các phương pháp sẽ tăng hiệu quả

Hướng dẫn điều trị

		BMI 25–26.9 kg/m ²	BMI 27–29.9 kg/m ²	BMI 30–34.9 kg/m ²	BMI 35–39.9 kg/m ²	BMI ≥40 kg/m ²
Ăn kiêng, vận động, hành vi		+	+	+	+	+
Thuốc			Có bệnh đi kèm	+	+	+
Phẫu thuật					Có bệnh đi kèm	+

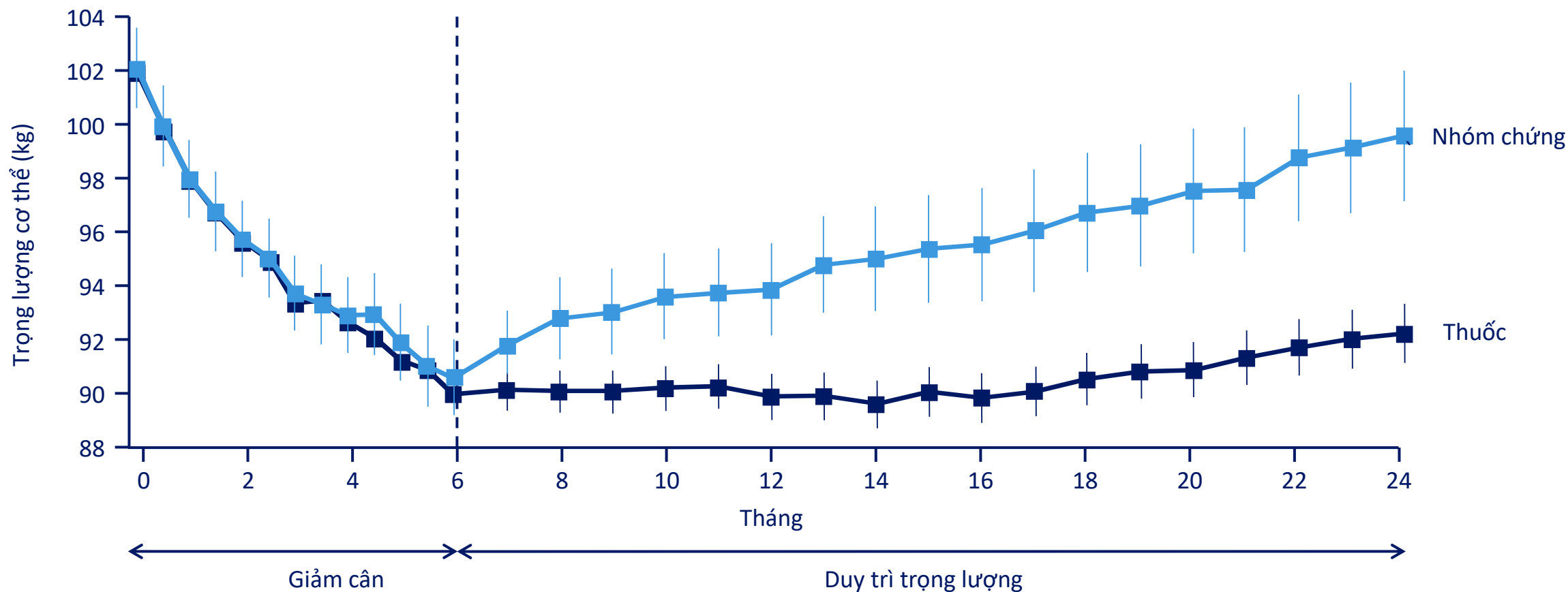


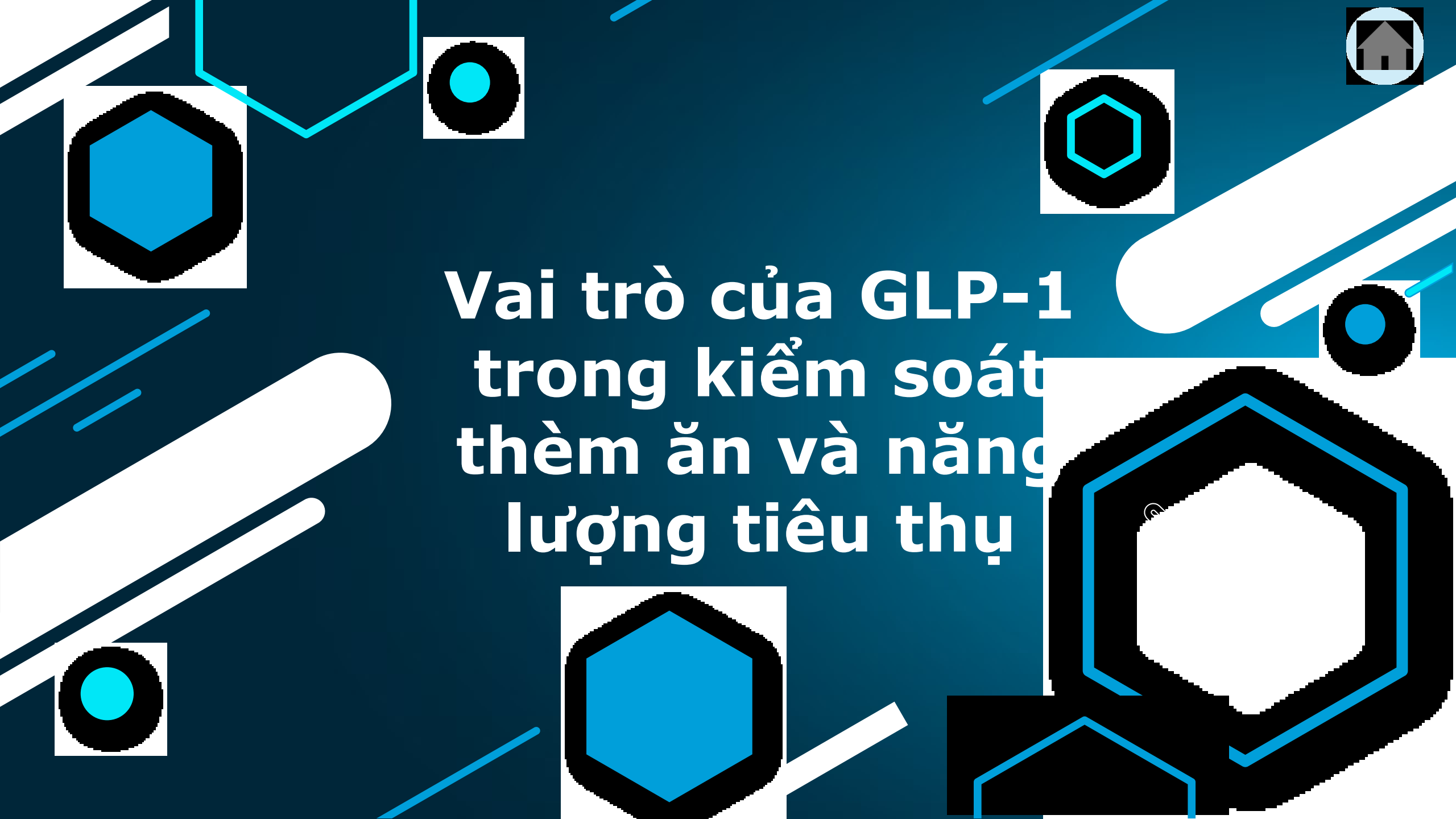
MICHAEL PETERSEN

Michael sống chung với bệnh béo
phì tại Đan Mạch

**Tại sao không phải
dễ dàng để giảm cân
và giữ cân nặng?**

Giải pháp dài hạn để kiểm soát bệnh béo phì là duy trì giảm cân.



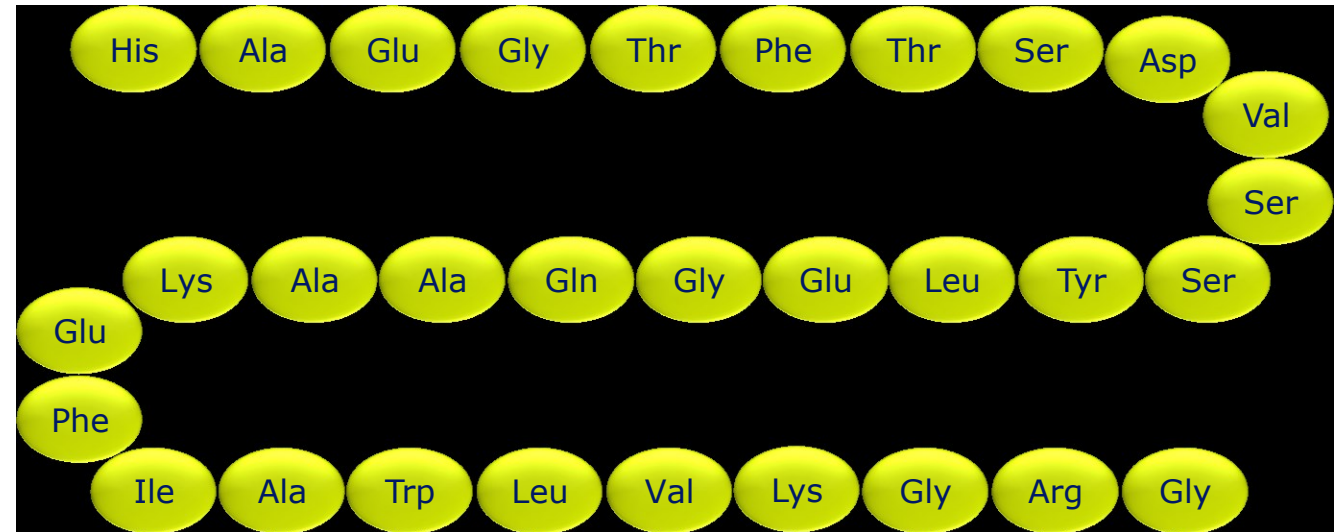
The background is a dark blue field with various white and light blue geometric elements. There are several hexagons: some are solid light blue, some are white with a black border, and some are white with a black border and a light blue outline. There are also circles, some solid light blue and some white with a black border and a light blue center. Diagonal white and light blue lines and shapes are scattered across the background. In the top right corner, there is a small icon of a house inside a circle.

Vai trò của GLP-1 trong kiểm soát thèm ăn và năng lượng tiêu thụ

GLP-1 là gì?

- GLP-1 là một peptide gồm 31 amino acids
- Thành viên của gia đình incretin
- Được tiết ra chủ yếu từ L-cells trong ruột, não (nhân bó đờn độc)

GLP-1 người nội sinh



Thoái giáng bởi enzyme DPP-4

$t_{1/2}$ = 1.5–2 phút

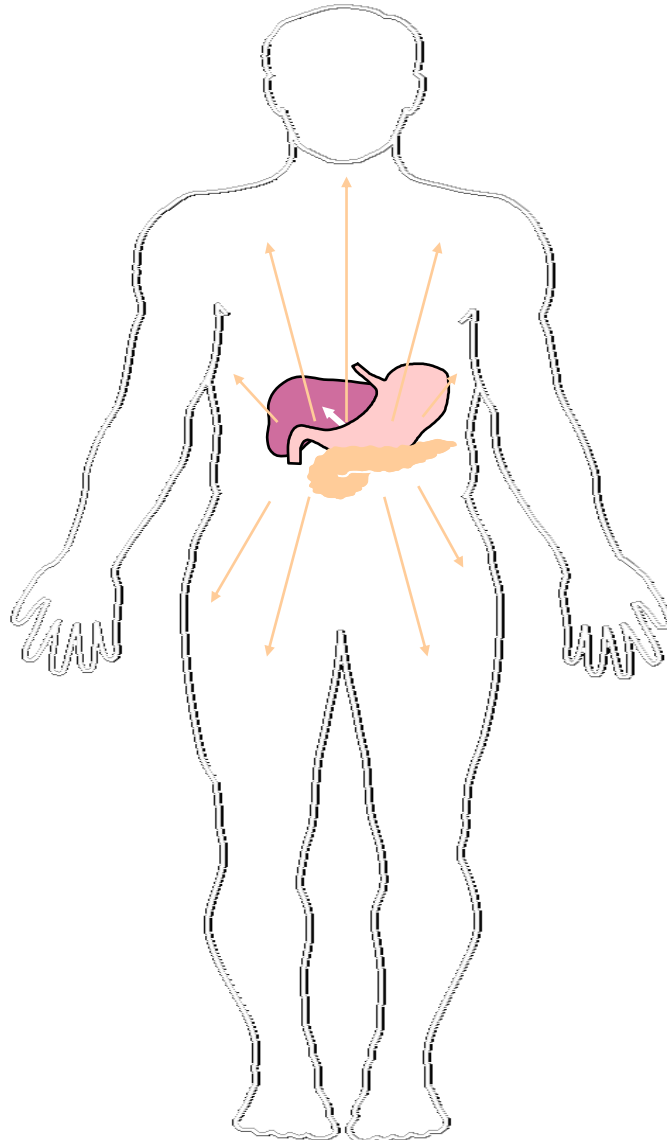
DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; $t_{1/2}$, thời gian bán hủy

Phương thức tác dụng của GLP-1 ở người

Lúc thức ăn được hấp thu...



GLP-1 được tiết ra
ở tb L của ruột



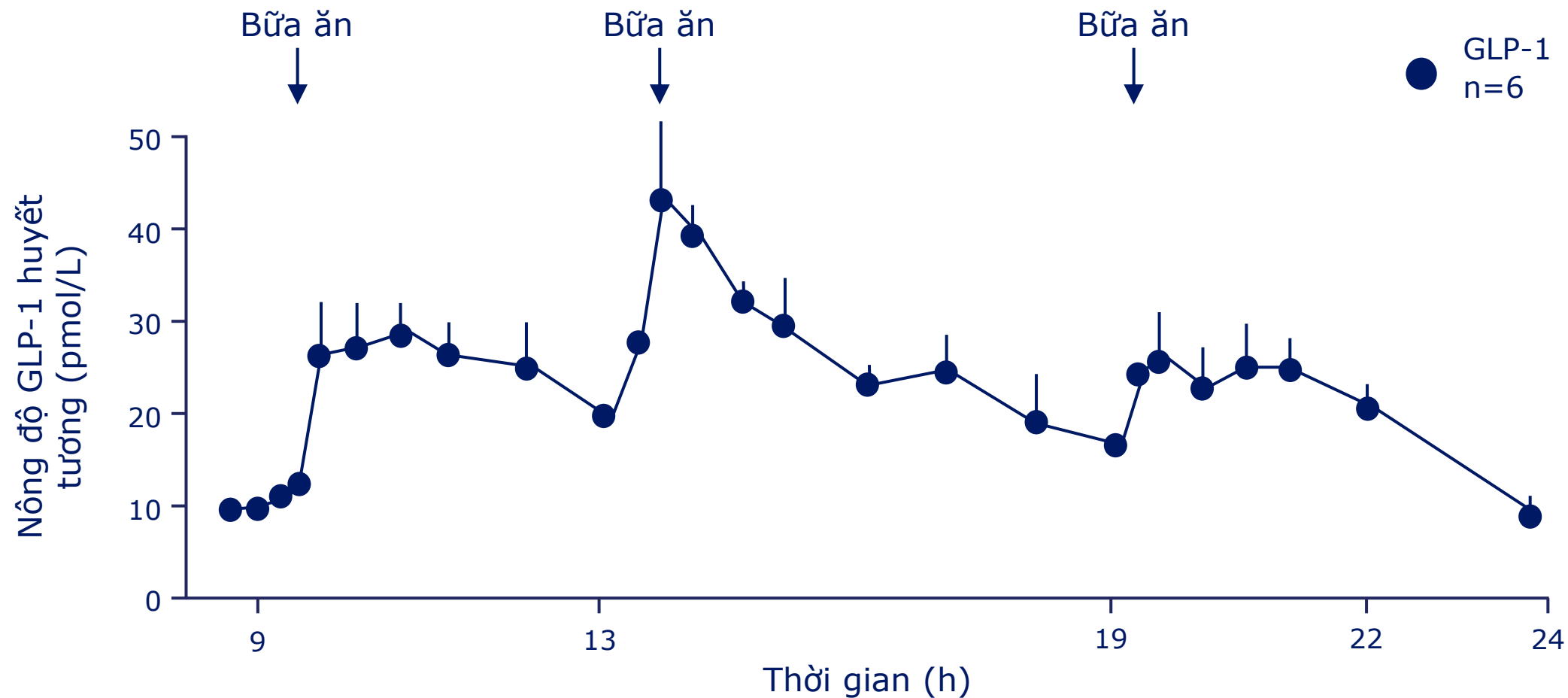
- K.t tiết insulin
- Ức chế tiết glucagon

- Làm chậm với dạ dày
- Ức chế sự ngon miệng

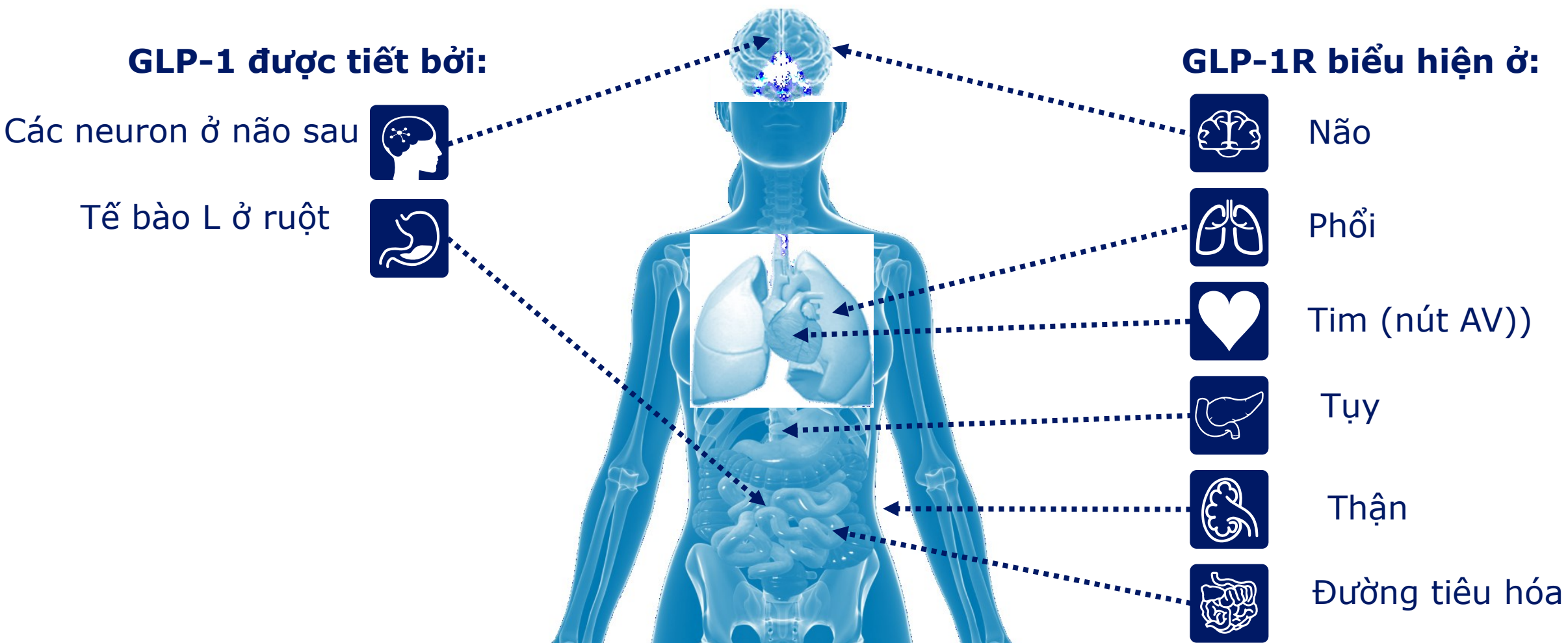
Tác dụng lâu dài được
chứng minh trên súc vật...

- Tăng khối lượng tb beta
và duy trì hoạt động tb beta

GLP-1 được phóng thích khi có thức ăn



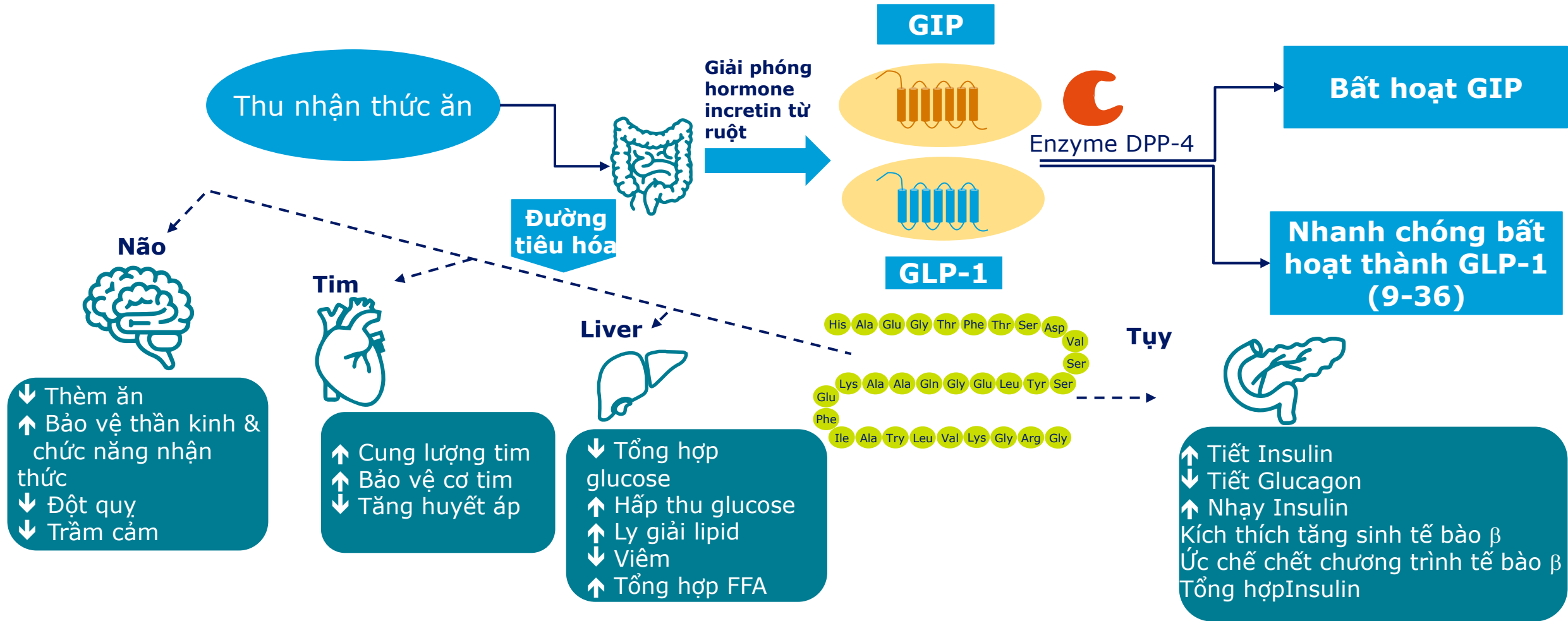
Sự tiết GLP-1 và biểu hiện thụ thể



AV, atrioventricular; GI, gastrointestinal; GLP-1R, glucagon-like peptide-1 receptor

Merchenthaler *et al.* *J Comp Neurol* 1999;403:261–80; Baggio, Drucker. *Gastroenterology* 2007;132:2131–57; Ban *et al.* *Circulation* 2008;117:2340–50; Vrang *et al.* *Prog Neurobiol* 2010;92:442–62; Pyke *et al.* *Endocrinology* 2014;155:1280–90

Tổng hợp, phóng thích, chuyển hóa và tác động của GLP-1



FFA, acid béo tự do; GLP-1, Glucagon like peptide-1; GIP, Gastrointestinal peptide; DPP-4, Dipeptidyl peptidase 4

Liraglutide là một analogue GLP-1 người dùng 1 lần/ngày



GLP-1 người nội sinh

$T_{1/2} = \sim 2$ phút

**C-16 acid béo
(palmitoyl)**



Liraglutide

97% amino acid tương đồng với GLP-1 người;
cải thiện PK: kết hợp albumin thông qua acyl
hóa; hình thành chuỗi heptamer

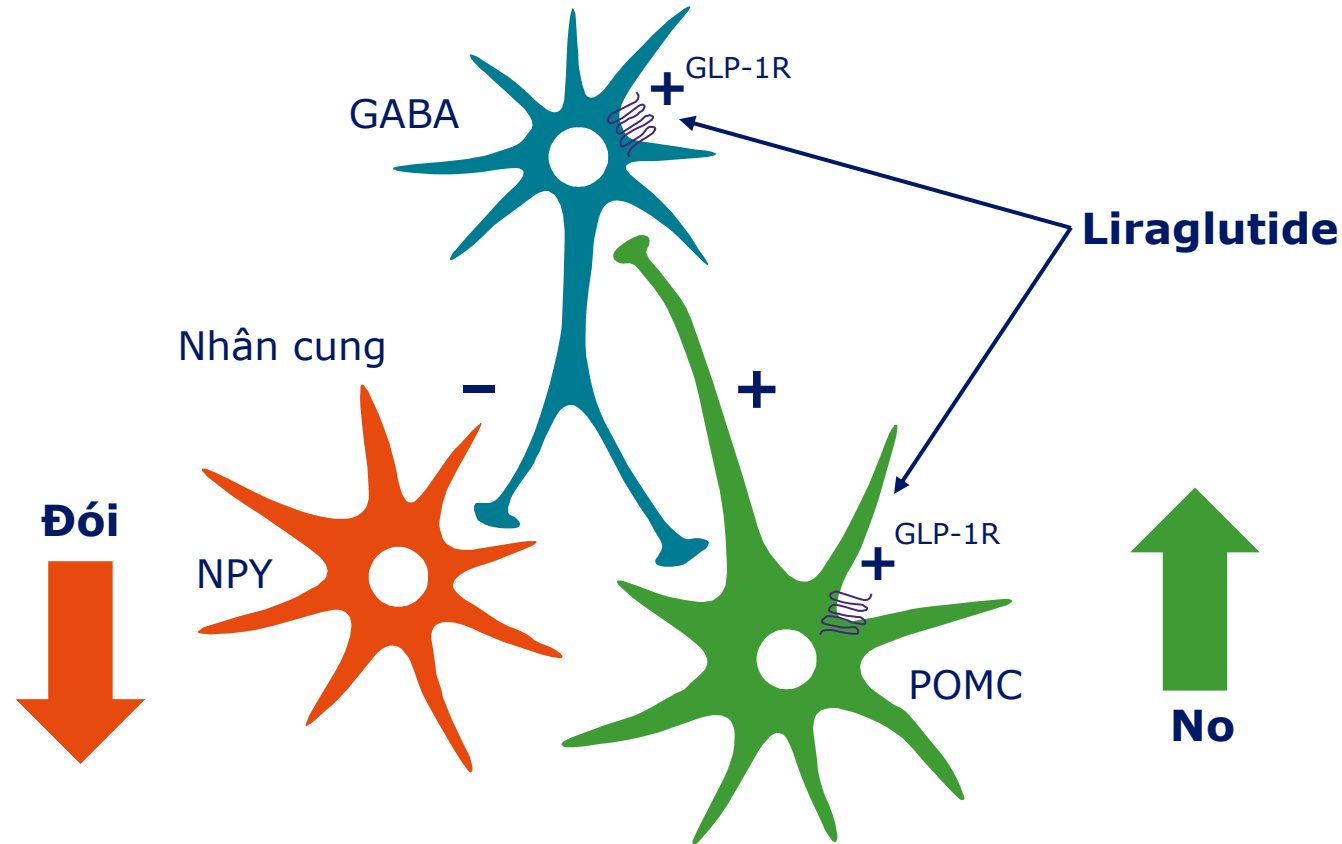


Hấp thu chậm từ dưới da
Kháng lại DPP-4
Thời gian bán hủy dài ở huyết tương
($T_{1/2} = 13$ giờ)

DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; PK, pharmacokinetics; $T_{1/2}$, thời gian bán hủy huyết tương

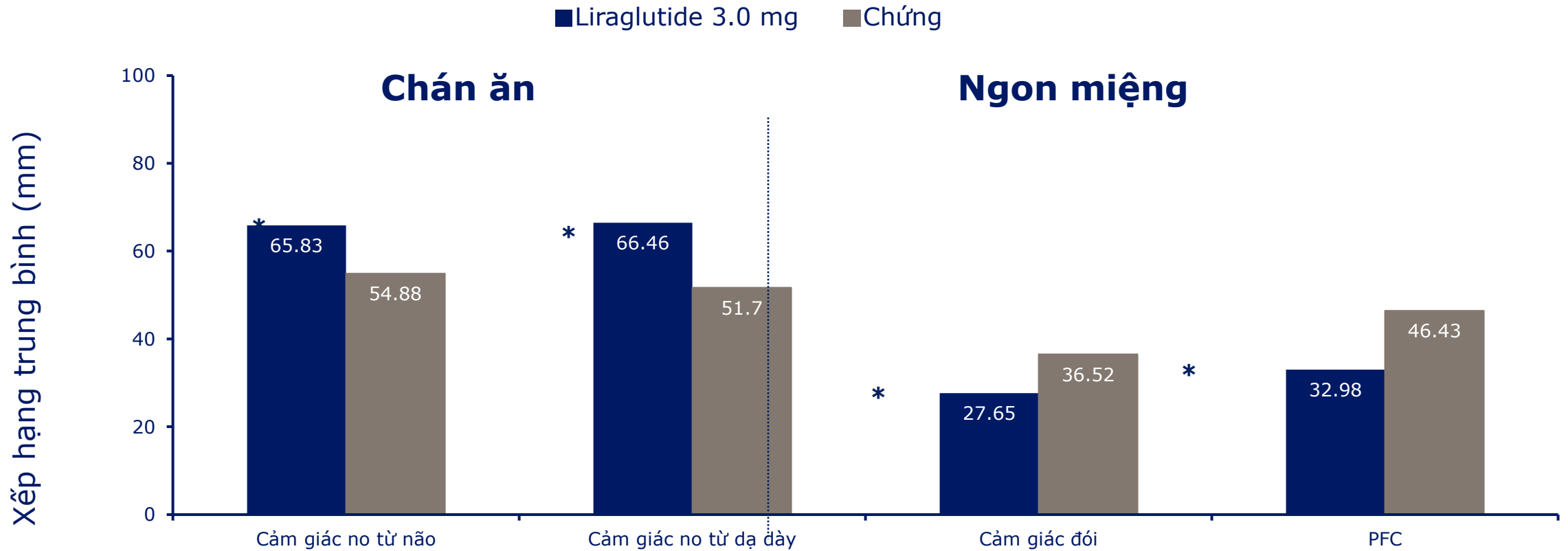
Liraglutide tăng cảm giác no và giảm cảm giác đói

Thông qua thần kinh ở nhân cung



GABA, gamma-aminobutyric acid; GLP-1R, glucagon-like peptide-1 receptor; NPY, neuropeptide Y; POMC, pro-opiomelanocortin

Liraglutide 3.0 mg tác động toàn diện lên sự thèm ăn



5 tuần điều trị từ 0,6 mg tăng dần mỗi tuần. Xếp hạng là $AUC_{15-300 \text{ phút}/285 \text{ phút}}$ được báo cáo như là trung bình FAS LS.

*Có ý nghĩa thống kê $p \leq 0,01$ sv chứng. Dữ liệu chung gồm trừ 100 điểm cho đói và PFC.

AUC, diện tích dưới đường cong (area-under-the-curve); FAS, phân tích toàn bộ (full analysis set); LS, bình phương nhỏ nhất (least squares); PFC, tiềm năng tiêu thụ thực phẩm (prospective food consumption)

Chương trình **SCALE**

Satiety and **C**linical **A**diposity –
Liraglutide **E**vidence
(Cảm giác no và tình trạng béo
phì lâm sàng – chứng cứ
Liraglutide)



Chương trình thử nghiệm SCALE

Chương trình
SCALE

1

Thử nghiệm giai
đoạn 2
(n=564)



4

Thử nghiệm giai
đoạn 3a
(n=5358)



2

Thử nghiệm giai
đoạn 3b
(n=678)

6600

Đối tượng tham gia

SCALE GD 3 tổng quan về chương trình phát triển lâm sàng

Giai đoạn 3a

SCALE Béo phì và Tiền ĐTĐ¹

Kiểm soát cân nặng và làm chậm khởi phát ĐTĐ

Liraglutide 3.0 mg n=2487

Giả dược n=1244

SCALE ĐTĐ²

Kiểm soát cân nặng ở bệnh nhân ĐTĐ2

Liraglutide 3.0 mg n=423

Liraglutide 1.8 mg n=211

Giả dược n=212

SCALE Duy trì³

Ngăn ngừa tăng cân lại

Liraglutide 3.0 mg n=212

Giả dược n=210

SCALE Ngưng thở lúc ngủ⁴

Tác động của liraglutide trên bệnh nhân béo phì và ngưng thở lúc ngủ trung bình – nặng

Liraglutide 3.0 mg n=180

Giả dược n=179

Giai đoạn 3b

SCALE-Insulin⁵

Lợi ích lâm sàng của Liraglutide + IBT trên bệnh nhân dùng insulin nền

Liraglutide 3.0 mg + IBT + insulin nền n=198

Giả dược + IBT + insulin nền n=198

SCALE-IBT⁶

Kiểm soát cân nặng với liraglutide 3.0 mg như là một liệu pháp kết hợp với IBT

Liraglutide 3.0 mg + IBT n=142

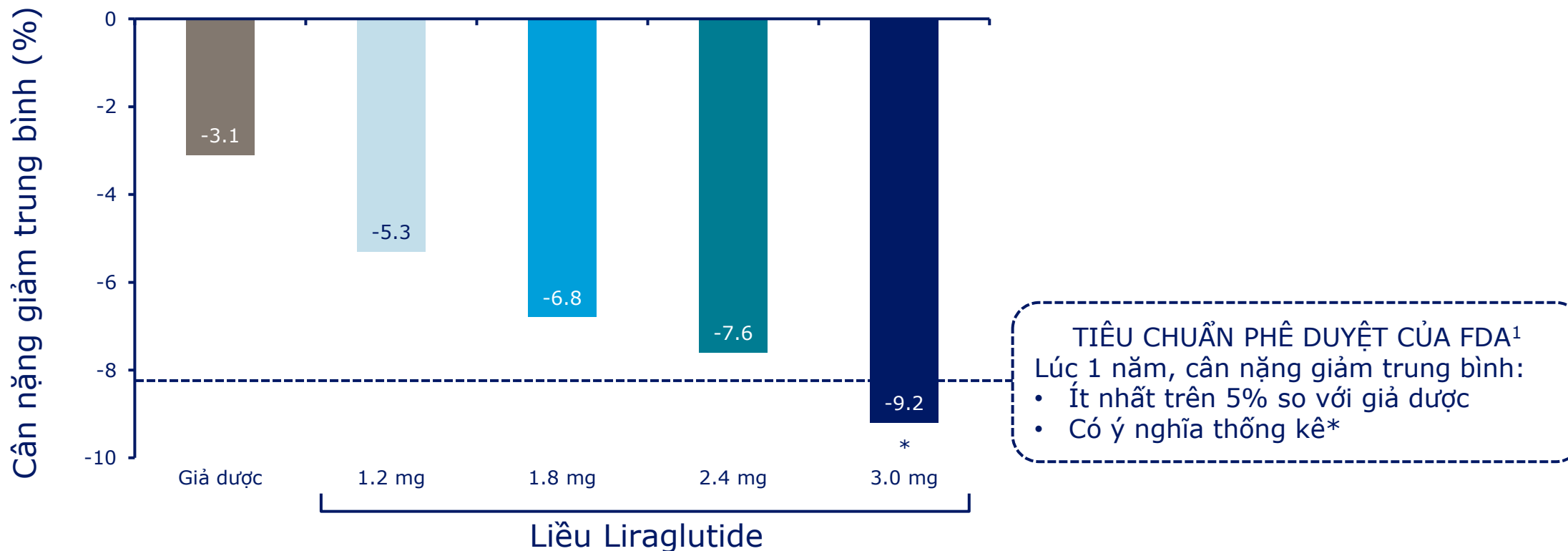
Giả dược + IBT n=140

1. Pi-Sunyer et al. *N Engl J Med* 2015;373:11–22; 2. Davies et al. *JAMA* 2015;314:687–99; 3. Wadden et al. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443–51;

4. Blackman et al. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40:1310–9; 5. Garvey et al. *Diabetes Care* 2020; 43(5): 1085–1093; 6. Wadden et al. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28(3): 529–536

Cân nặng giảm trung bình lúc 1 năm

Giai đoạn 2: nghiên cứu xác định liều lượng



Thay đổi trung bình ước lượng ở người đáp ứng với giảm cân (bằng hồi quy logistic) được hiển thị cho phân bố ngẫu nhiên ban đầu; dân số với giá trị quan sát cuối. FDA, United States Food and Drug Administration – Cục Quản Lý Thuốc và Thực Phẩm Hoa Kỳ. * $p < 0.05$ sv. giả dược

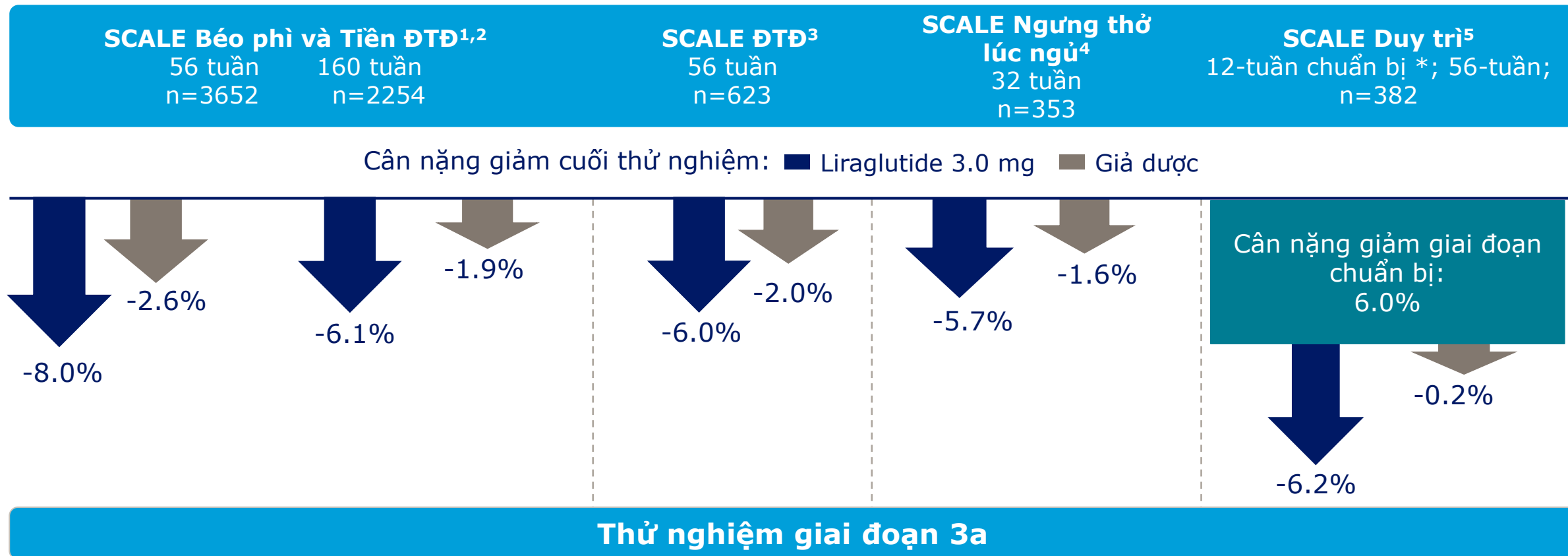
1. FDA Guidance for Industry Developing Products for Weight Management. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071612.pdf>

Novo Nordisk. FDA Briefing Document: Liraglutide 3.0 mg for Weight Management NDA 206321. Available at:

<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm413318.pdf>

Liraglutide 1.2–2.4 mg chưa được chấp thuận cho điều trị giảm cân

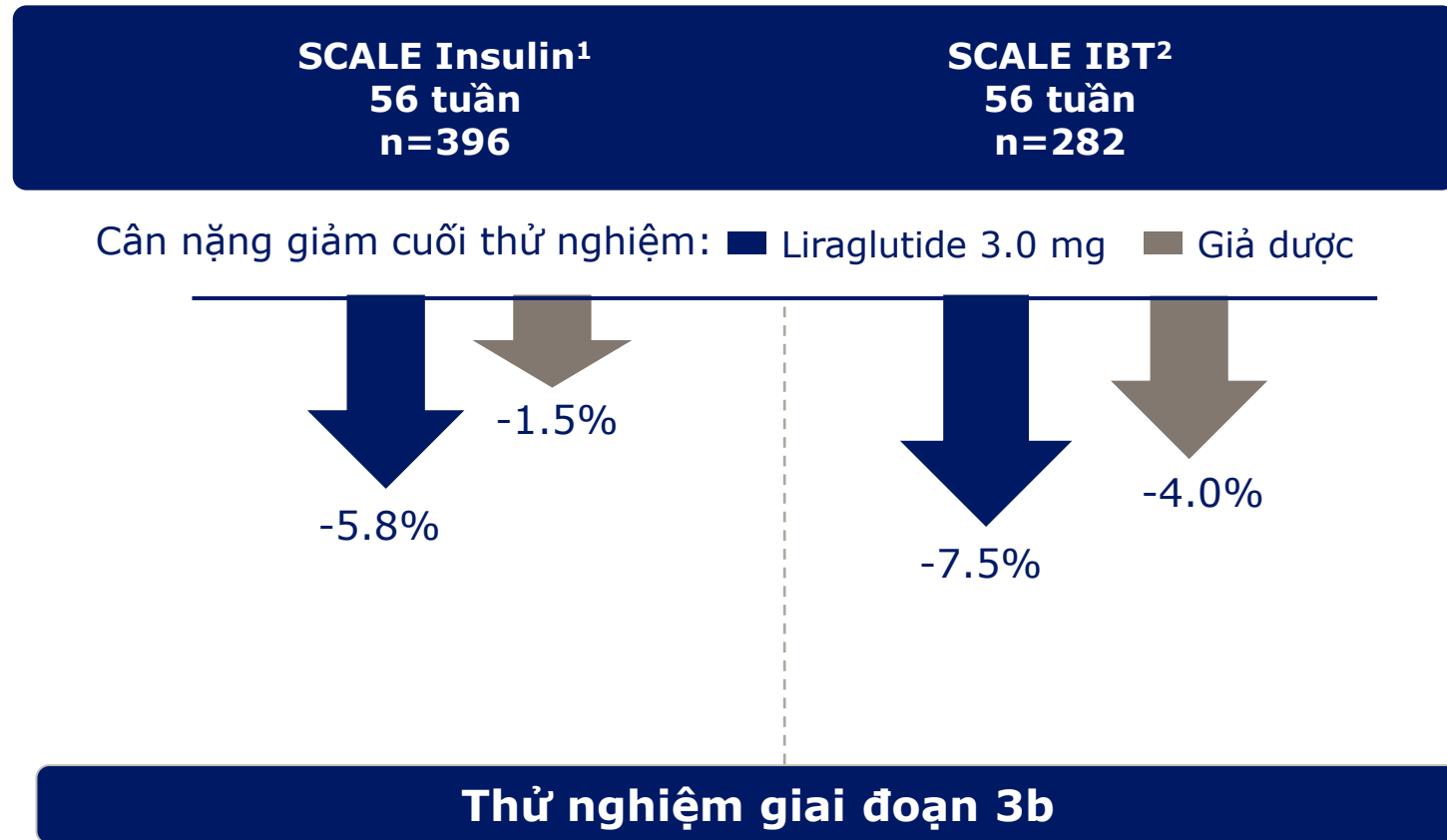
Cân nặng giảm qua các thử nghiệm giai đoạn 3a



Số liệu là trung bình quan sát; giá trị quan sát cuối ở cuối thử nghiệm; N, số người tham gia trong phân tích
*Chế độ ăn ít calorie (tổng năng lượng ăn vào 1200–1400 kcal/ngày)

1. Pi-Sunyer et al. *N Engl J Med* 2015;373:11–22; 2. le Roux CW et al. *Lancet*. 2017;389:1399–1409; 3. Davies et al. *JAMA* 2015;314:687–99; 4. Blackman et al. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:1310–19; 5. Wadden et al. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443–51

Cân nặng giảm qua các thử nghiệm giai đoạn 3b



Số liệu là trung bình quan sát; giá trị quan sát cuối ở cuối thử nghiệm; N, số người tham gia trong phân tích
*Chế độ ăn ít calorie (tổng năng lượng ăn vào 1200–1400 kcal/ngày)

Tóm tắt hiệu quả qua các thử nghiệm giai đoạn 3a

Kết cục hiệu quả then chốt với liraglutide 3.0 mg



SCALE Béo phì và
Tiền ĐTĐ^{1,2}

-8.0%

thay đổi cân nặng
sau 1 năm



SCALE
ĐTĐ³

-6.0%

thay đổi cân nặng
sau 56 tuần



SCALE
Duy trì⁴

81%

duy trì giảm $\geq 5\%$ cân
nặng sau 1 năm



SCALE
Ngưng thở lúc ngủ⁵

-12.2

biến cố p/h
sv. 6.1 với giả dược

80%

giảm nguy cơ tiến triển ĐTĐ2
trên 3 năm

-1.3%

thay đổi HbA_{1c}
từ trị số nền

6.2%

giảm cân thêm với
liraglutide 3.0 mg*

-5.7%

thay đổi cân nặng sau 32 tuần

*Theo sau can thiệp thay đổi lối sống làm giảm $\geq 5\%$ cân nặng trong khoảng thời gian 12 tuần chuẩn bị

1. Pi-Sunyer et al. *N Engl J Med* 2015;373:11–22; 2. le Roux et al. *Lancet* 2017;389:1399–409; 3. Davies et al. *JAMA* 2015;314:687–99;

4. Wadden et al. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443–51; 5. Blackman et al. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:1310–19

Tóm tắt hiệu quả qua các thử nghiệm giai đoạn 3b

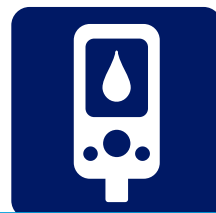
Kết cục hiệu quả then chốt với liraglutide 3.0 mg



SCALE Insulin¹

-5.8%

thay đổi cân nặng
sau 1 năm



SCALE IBT²

-7.4%

thay đổi cân nặng
sau 56 tuần

-1.1%

thay đổi HbA_{1c}
từ trị số nền

-0.2%

thay đổi HbA_{1c}
từ trị số nền

Thông tin an toàn của liraglutide 3.0 mg

Kết cục an toàn then chốt

Biến cố bất lợi dạ dày ruột

▶ Nhiều biến cố hơn sv giả dược; hầu hết mức độ nhẹ đến trung bình và thoáng qua

Biến cố tim mạch chính (BCTMC)

▶ Ít BCTMC hơn sv giả dược

Bệnh lý túi mật

▶ Bất cân bằng lượng quan sát được

Viêm tụy cấp

▶ Bất cân bằng lượng quan sát được theo nhãn với liraglutide 1.8 mg*

Ung thư

▶ Tỷ lệ tương đương với giả dược và không mất cân bằng về các bệnh lý ác tính nói chung; mất cân bằng về lượng trong ung thư vú*

Biến cố bất lợi tâm thần kinh

▶ Tỷ lệ tương đương với giả dược

*Không khác biệt quan sát được trong thử nghiệm LEADER

KẾT LUẬN

- Béo phì là bệnh lý mạn tính, phức tạp, đa yếu tố cần được điều trị
- Giảm cân và giữ được cân nặng hoàn toàn không dễ dàng
- Điều trị béo phì gồm thay đổi lối sống, thuốc và một tỉ lệ nhỏ phẫu thuật
- Hiện tại, các lựa chọn dùng thuốc để điều trị béo phì còn ít
- Vai trò của Liraglutide trong điều trị béo phì đã được chứng minh qua dữ liệu SCALE
- Gần đây đồng vận thụ thể GLP-1 liraglutide 3.0 mg đã có và được chấp thuận để điều trị béo phì