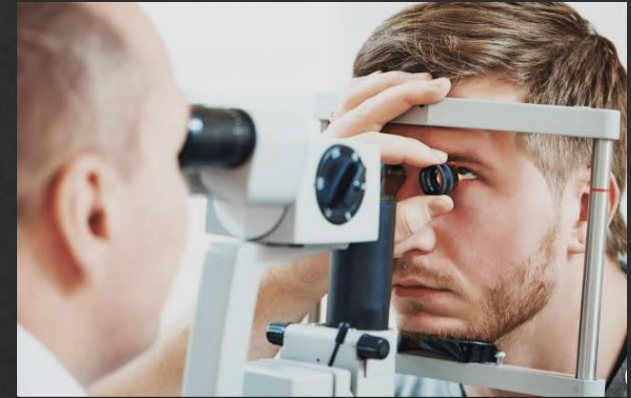




**KHOA MẮT**  
**BỆNH VIỆN ĐA KHOA**  
**TÂN PHÚ**



# **BỆNH LÝ VỔNG MẠC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

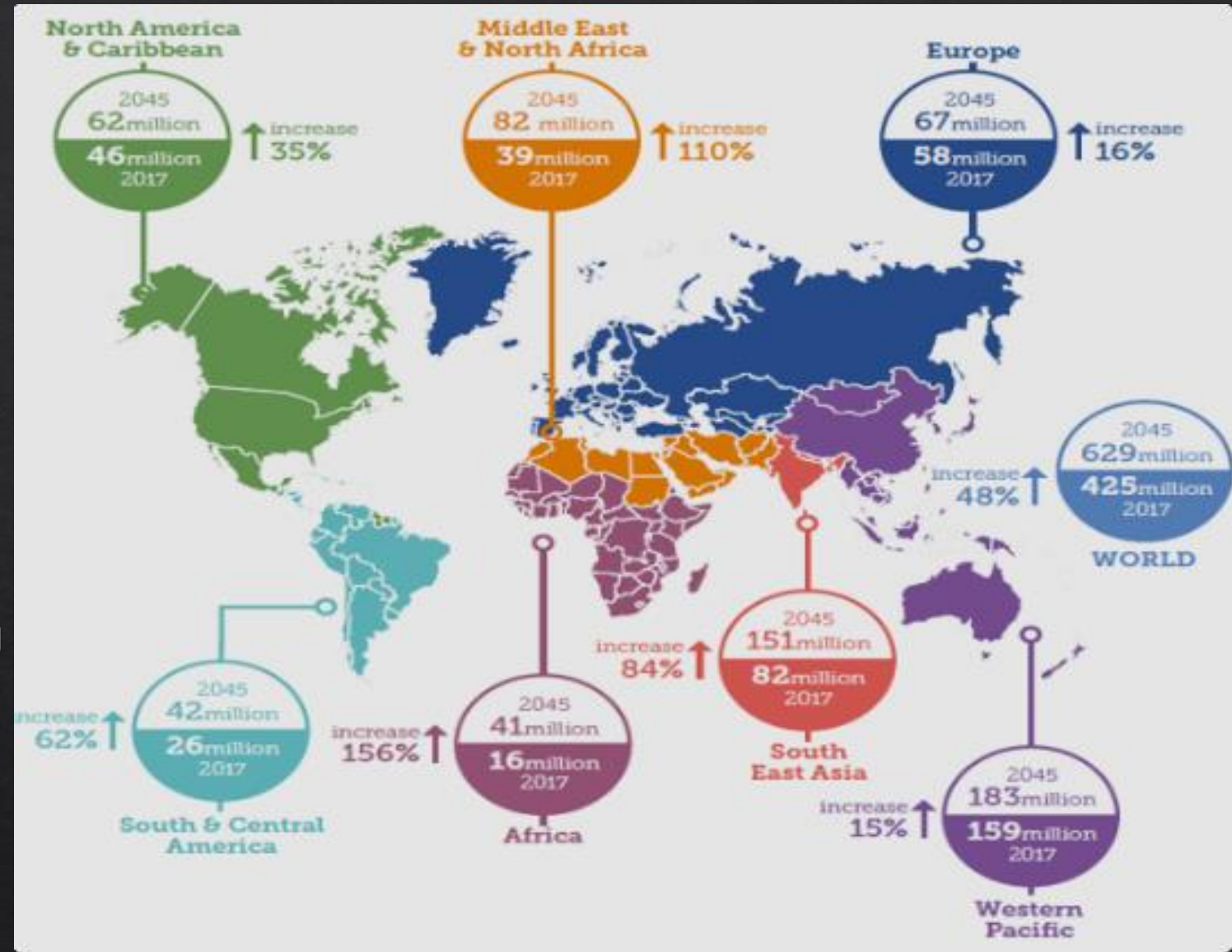
**CHẨN ĐOÁN SỚM VÀ PHỐI HỢP  
LIÊN CHUYÊN KHOA**

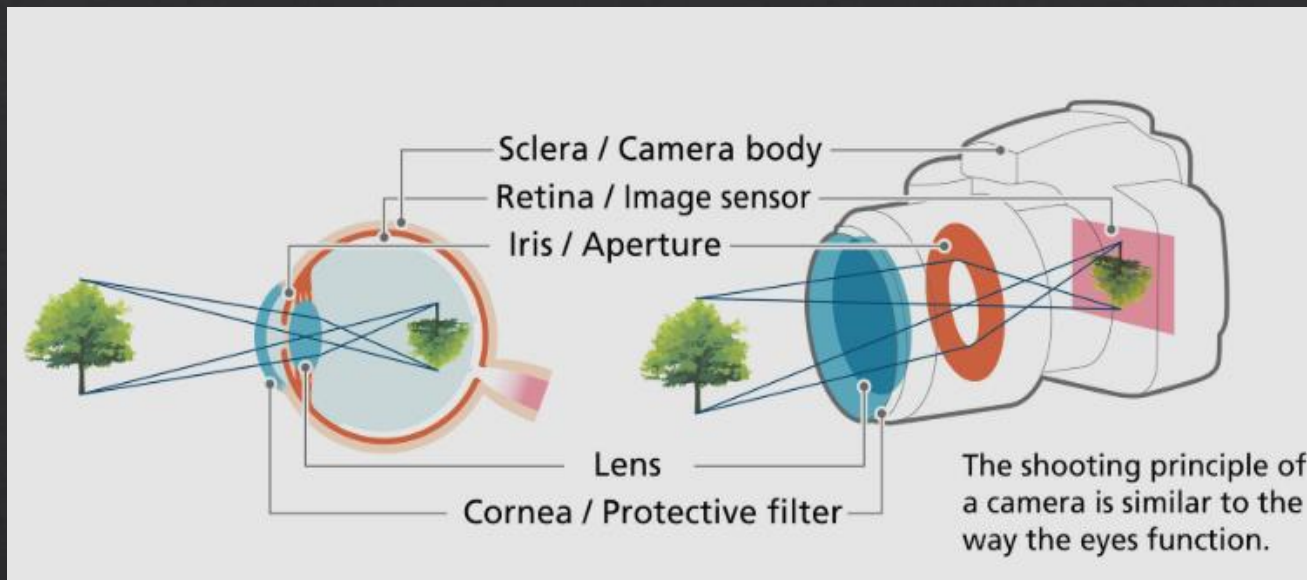


# DỊCH TỄ HỌC

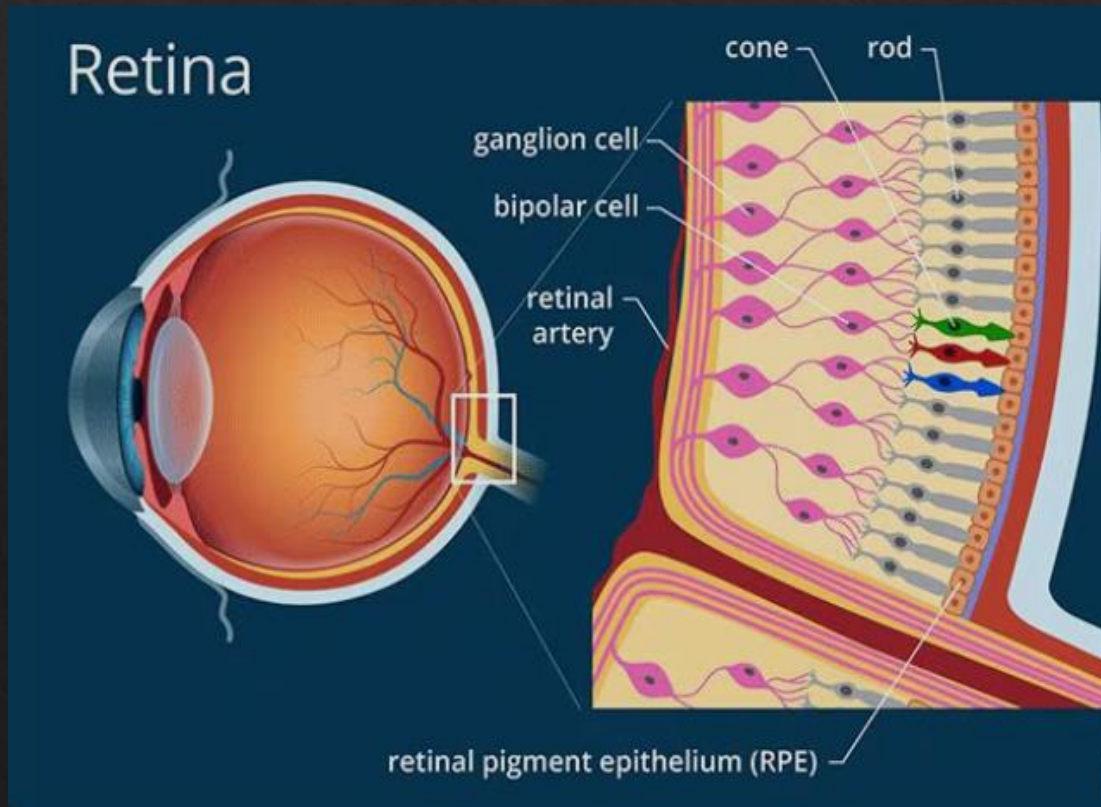
## Đái tháo đường

- ♦ Là một rối loạn chuyển hóa mạn tính
- ♦ Đặc trưng bởi tăng glucose kéo dài
- ♦ Biến chứng nghiêm trọng cơ quan đích
- ♦ Là một đại dịch thầm lặng tạo gánh nặng khổng lồ cho người bệnh và thế giới





EYE ROUNDS.ORG

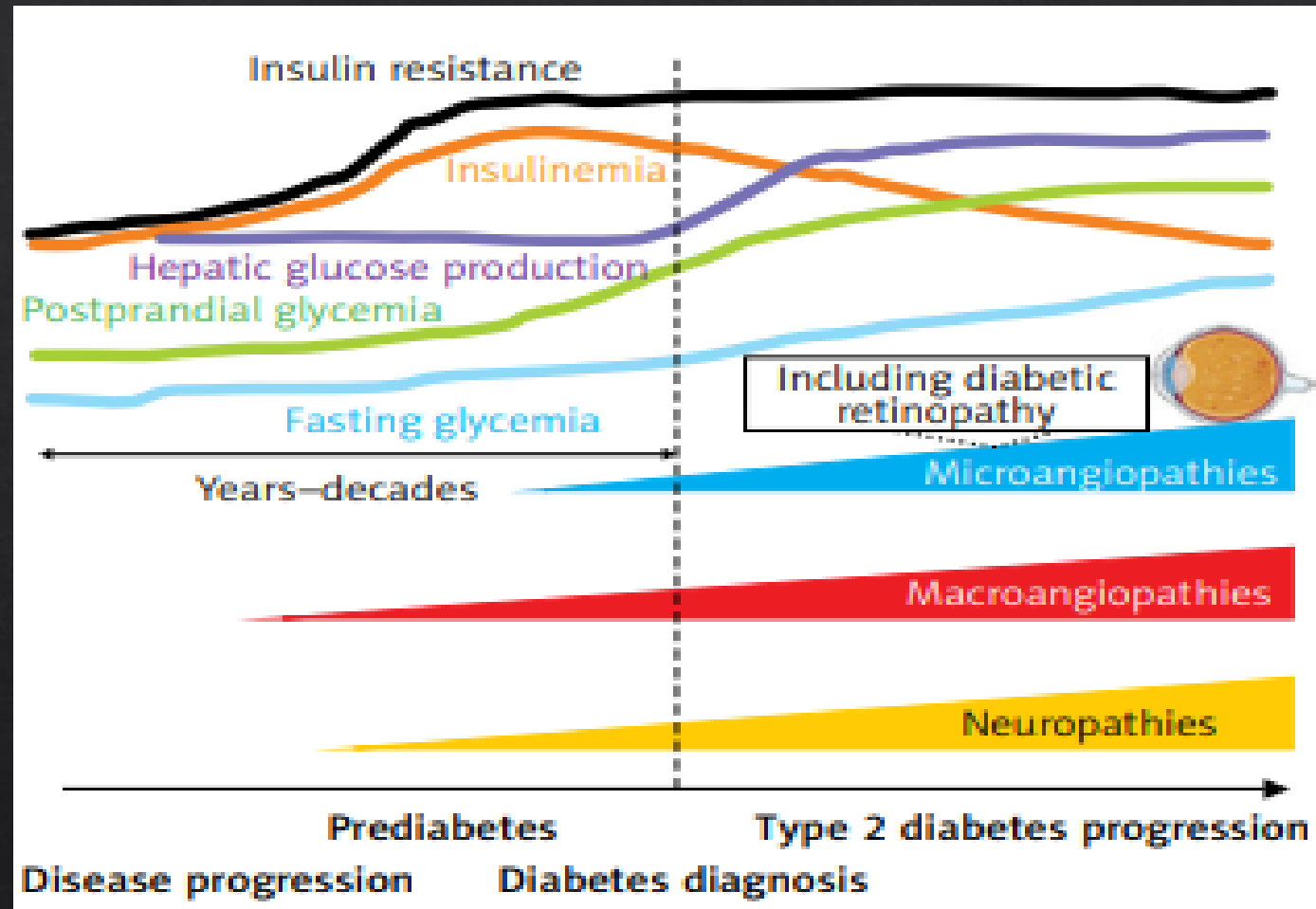


# DỊCH TỄ HỌC

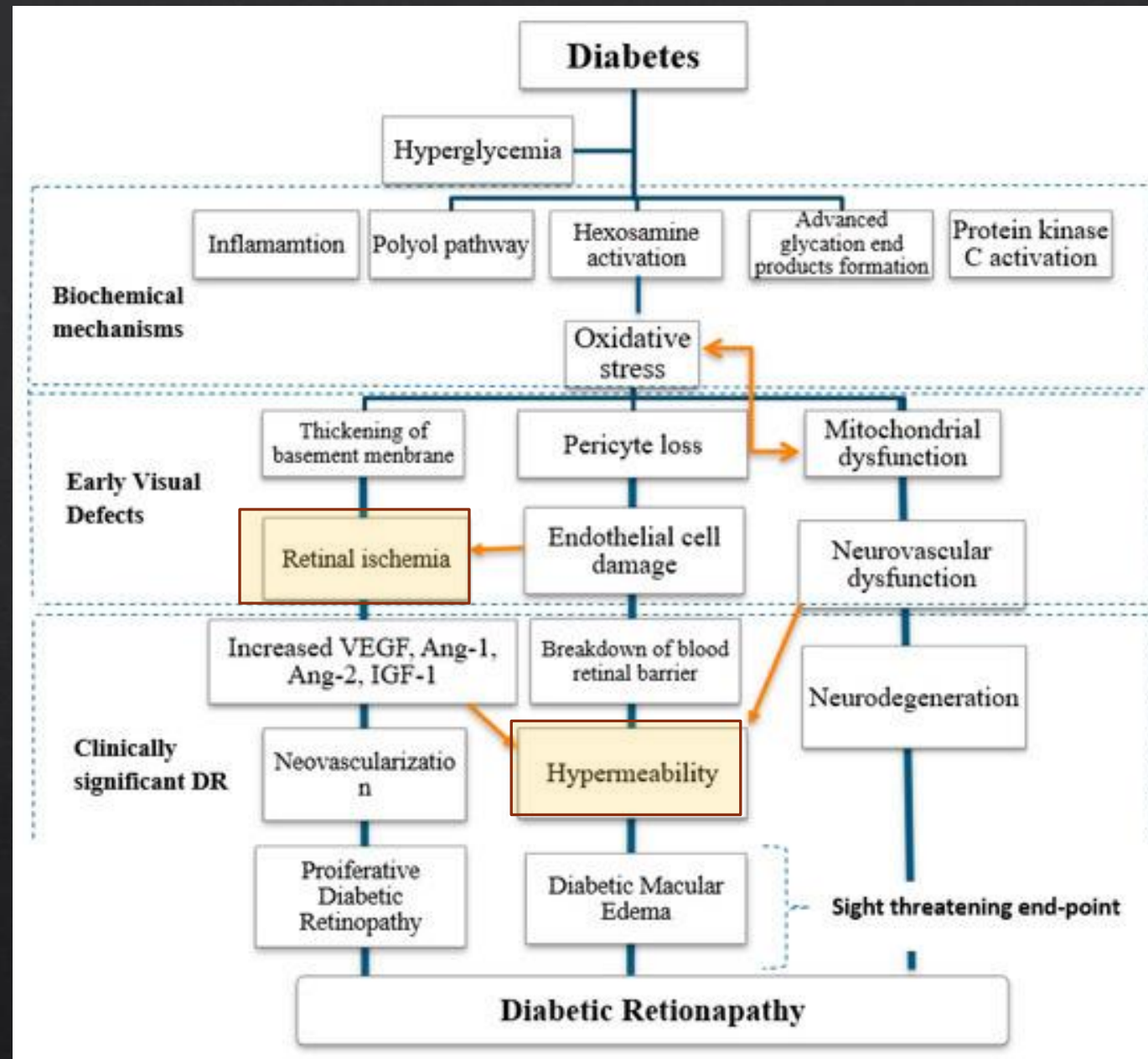
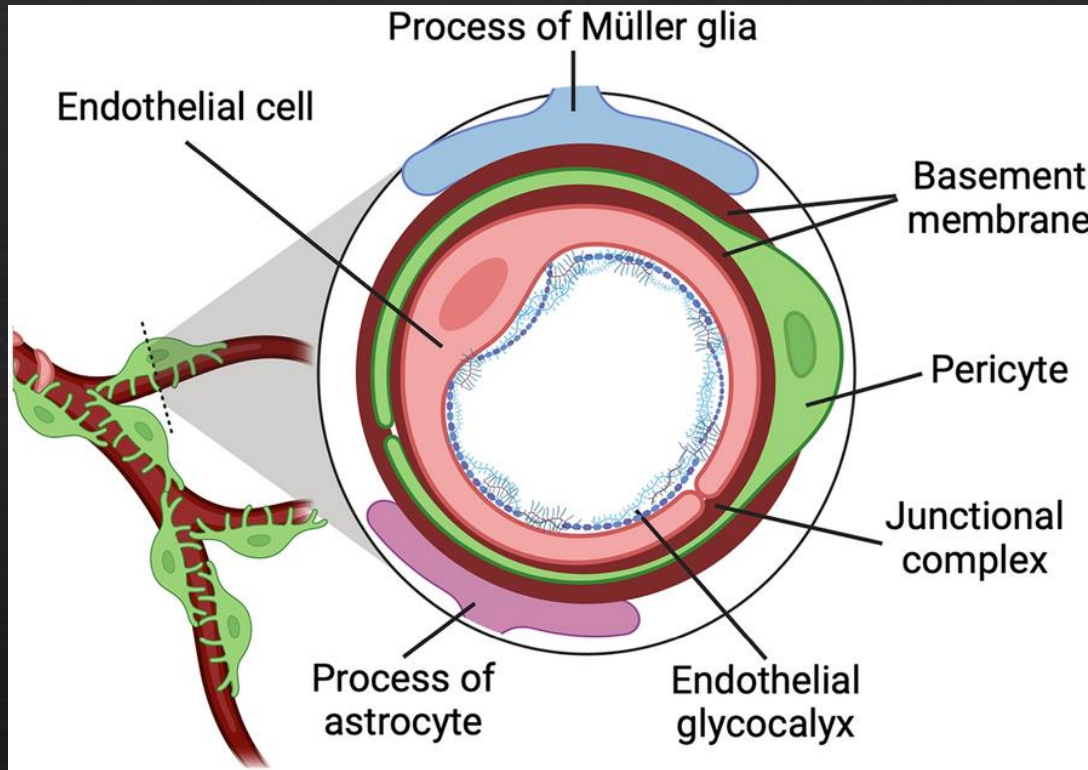
Early detection and timely intervention are the keys to avoiding blindness due to diabetic retinopathy.<sup>1</sup>

## Bệnh lý võng mạc đái tháo đường (VMĐTĐ)

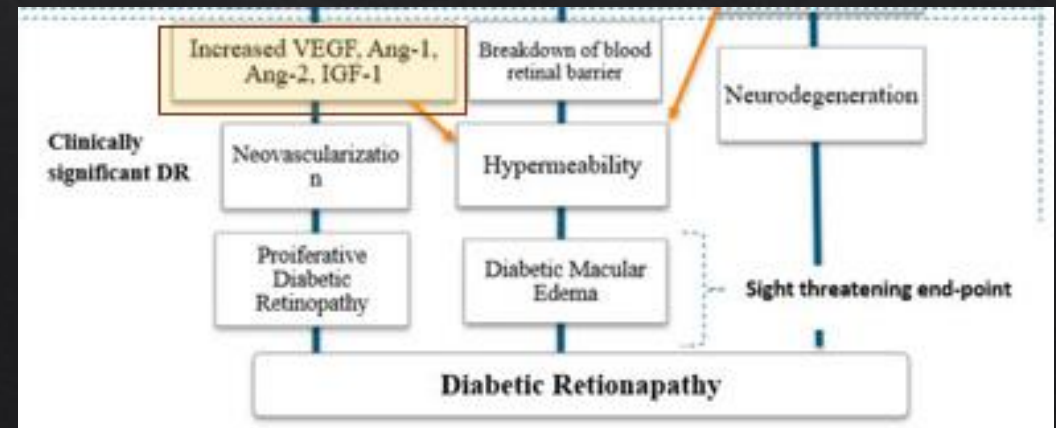
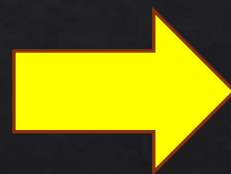
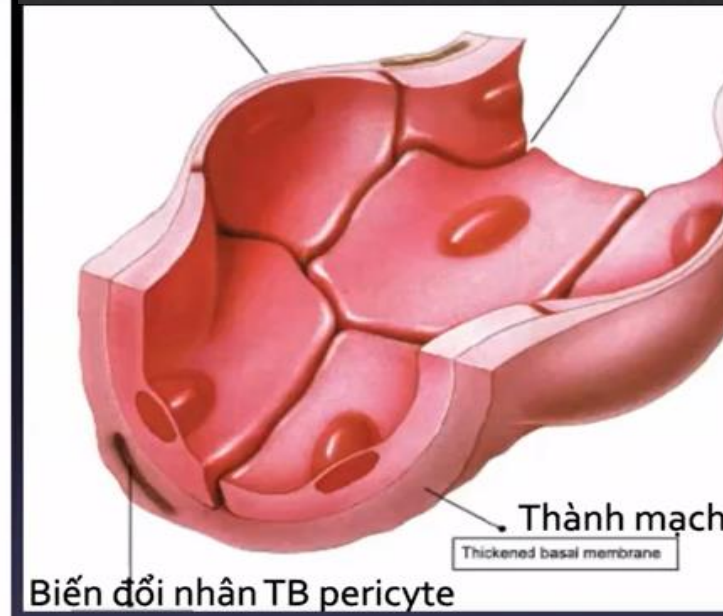
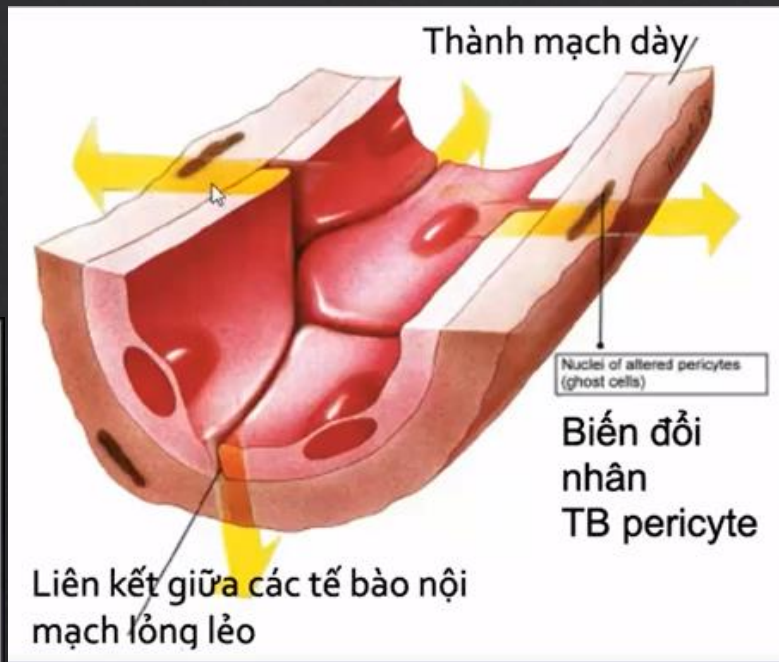
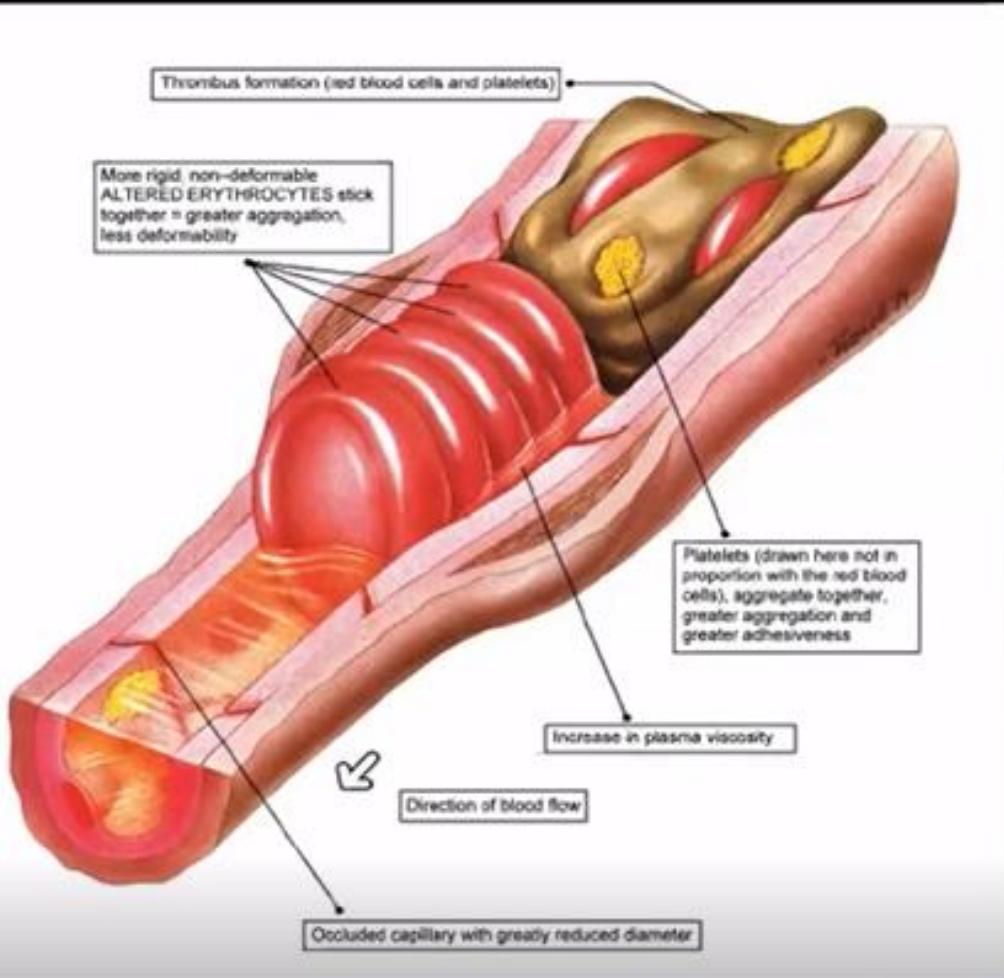
- ◆ Nguyên nhân hàng đầu mù lòa độ tuổi lao động.
- ◆ Khoảng 1/3 (20-35%) người bị ĐTĐ mắc VMĐTĐ
- ◆ Khoảng 1/10 người bị ĐTĐ sẽ mất thị lực
- ◆ 15% bn tiền đái tháo đường đã có VMĐTĐ
- ◆ Bệnh diễn ra âm thầm



# SINH LÝ BỆNH



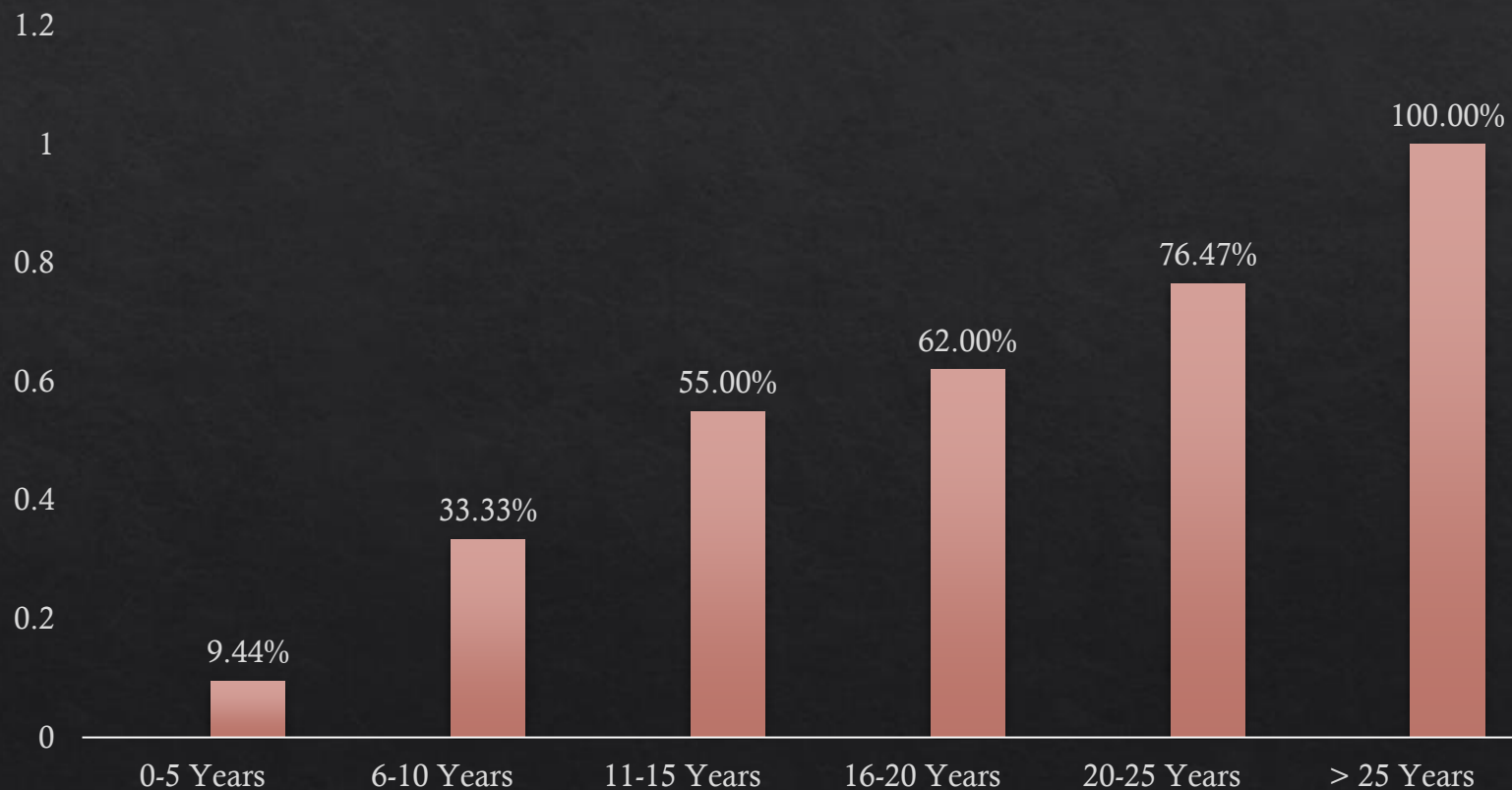
# TĂNG VEGF



# YẾU TỐ NGUY CƠ

- ◆ Thời gian mắc bệnh ĐTĐ
- ◆ Thai kỳ
- ◆ Kiểm soát đường huyết kém
- ◆ Tăng huyết áp
- ◆ Tăng lipid máu
- ◆ Bệnh thận
- ◆ Hút thuốc, sau phẫu thuật đục thủy tinh thể

Co-relating diabetic retinopathy with the duration of diabetes mellitus.



# YẾU TỐ NGUY CƠ

Thời điểm thăm khám soi đáy mắt phát hiện sớm VMĐTĐ (ADA 2020)

- ◆ ĐTĐ type 1: sau 5 năm (25%)
- ◆ ĐTĐ type 2: ngay tại thời điểm chẩn đoán
- ◆ Phụ nữ ĐTĐ có thai:
  - Trước khi mang thai
  - Mỗi tam cá nguyệt
  - Theo dõi đến 1 năm sau sinh



Ký bởi: Bộ Y tế  
Cơ quan: Bộ Y tế  
Ngày ký: 20-09-2022  
11:49:56 +07:00

**BỘ Y TẾ**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 2558 /QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 20 tháng 9 năm 2022

**QUYẾT ĐỊNH**

Về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và quản lý Bệnh võng mạc đái tháo đường”

**BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ**

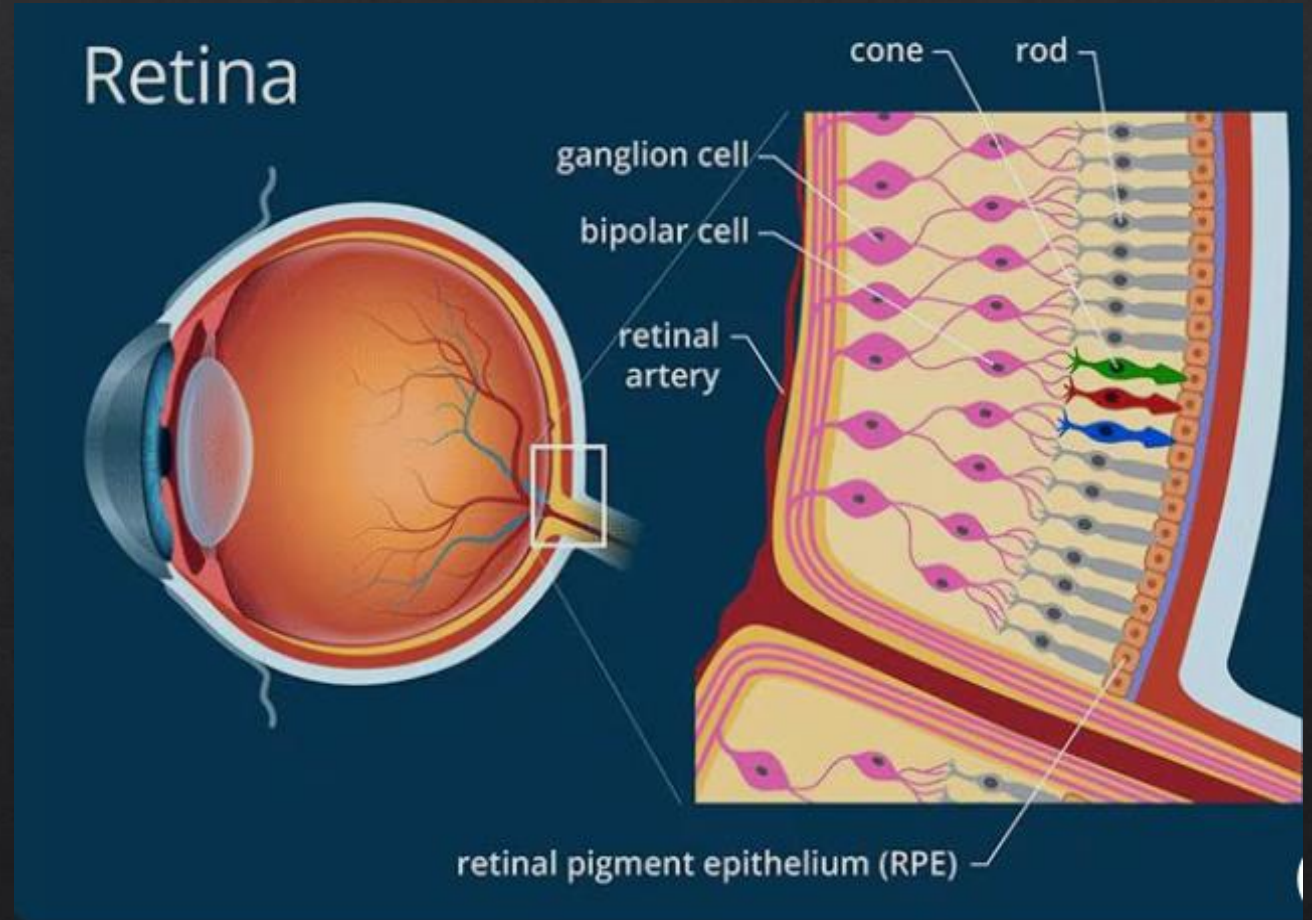
## **Pregnancy**

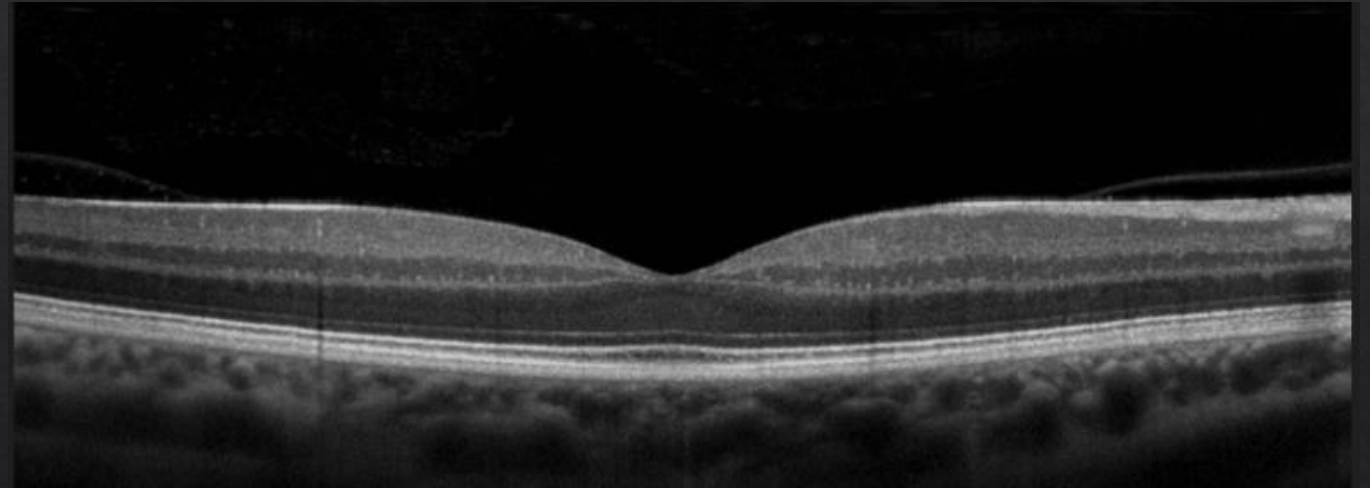
Individuals who develop **gestational diabetes mellitus** do not require eye examinations during pregnancy, since they do not appear to be at increased risk of developing diabetic retinopathy during pregnancy (37). However, individuals of childbearing potential with preexisting type 1 or type 2 diabetes who are planning pregnancy or who have become pregnant should be counseled on the baseline prevalence and risk of development and/or

progression of diabetic retinopathy.

# TRIỆU CHỨNG CƠ NẮNG

- ◆ Mờ
- ◆ Méo hình
- ◆ Ruồi bay (xuất huyết pha lê thể)
- ◆ **KHÔNG TRIỆU CHỨNG**

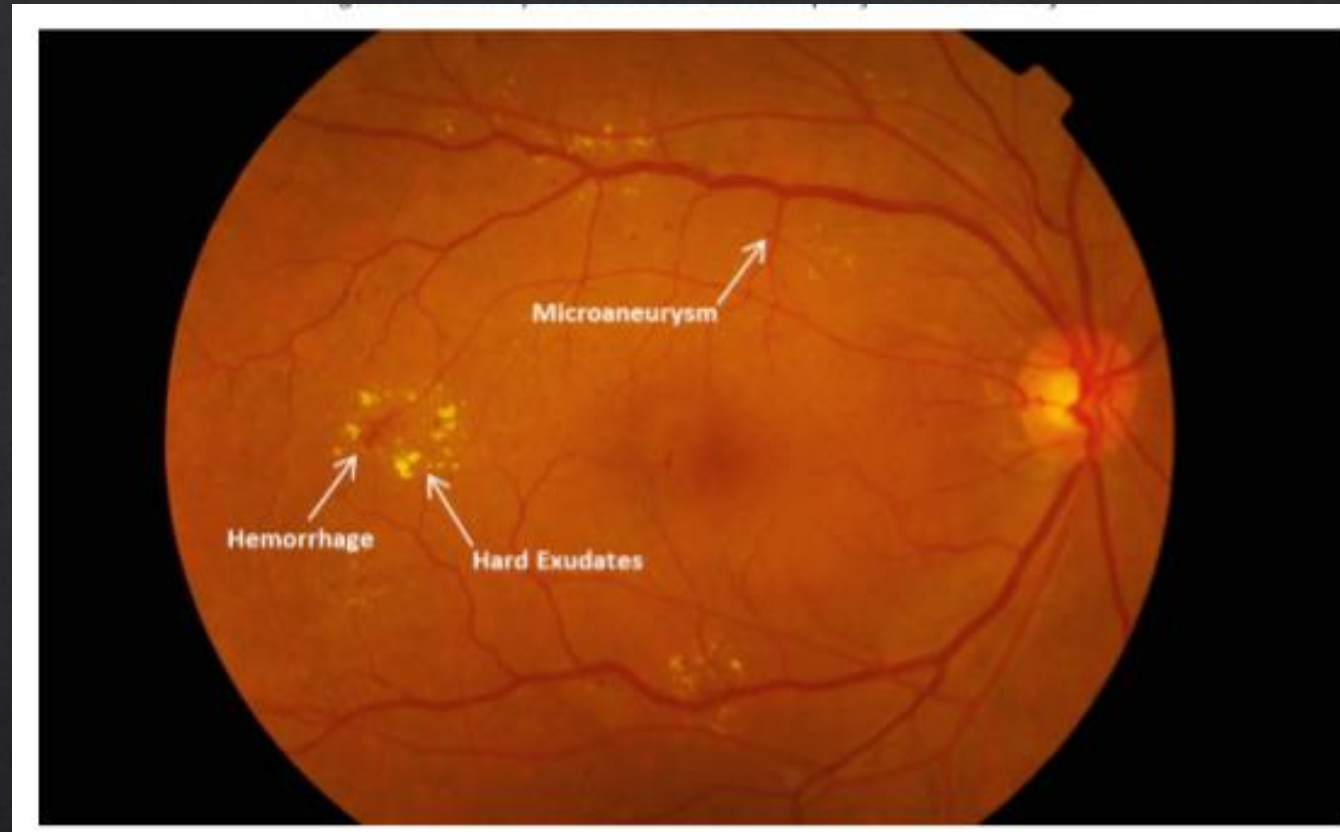




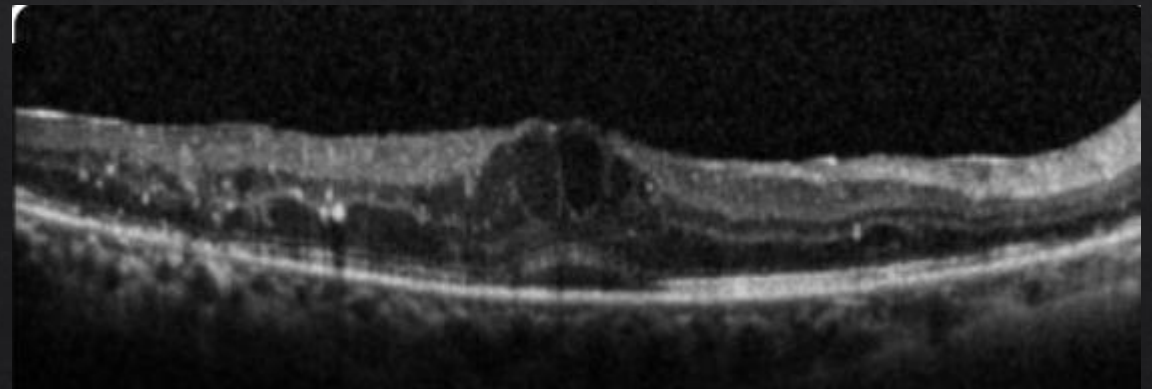
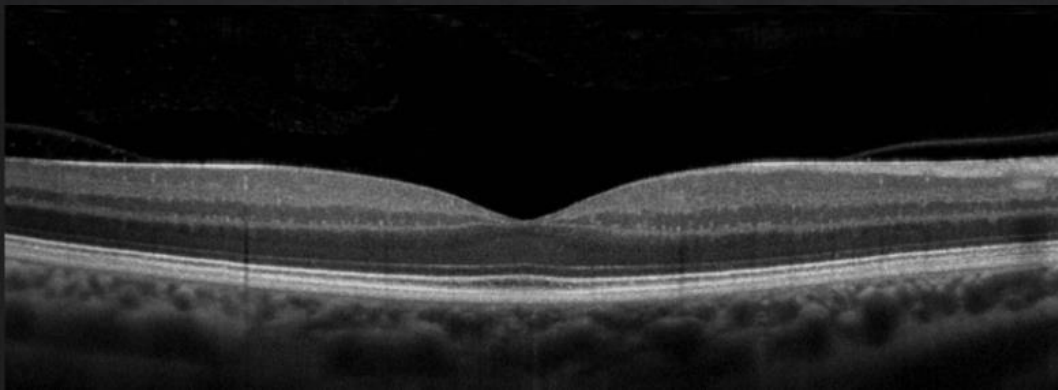
**VỔNG MẠC BÌNH THƯỜNG: KHÔNG VMĐTĐ**



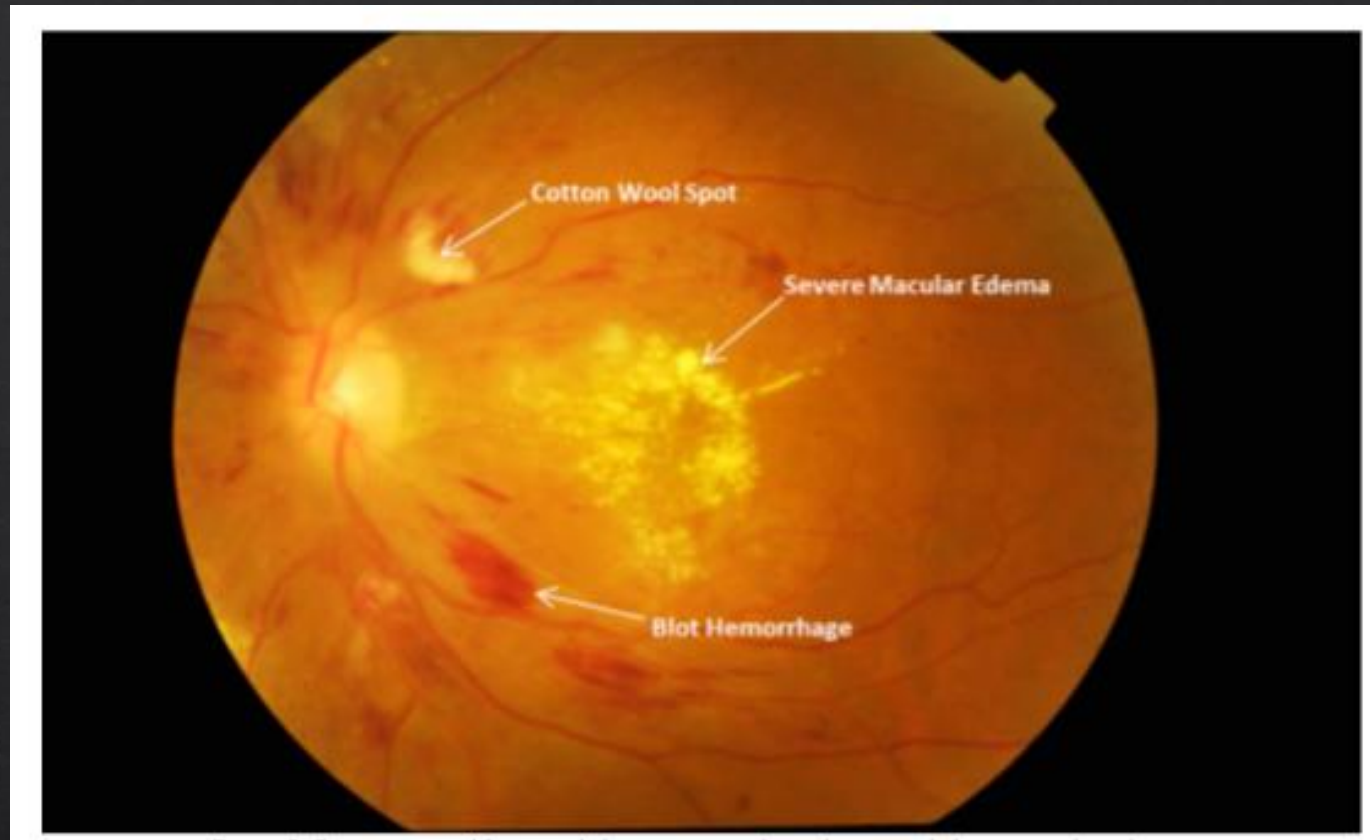
**VI PHÌNH MẠCH: VMĐTĐ KHÔNG TĂNG SINH GD NHẸ**



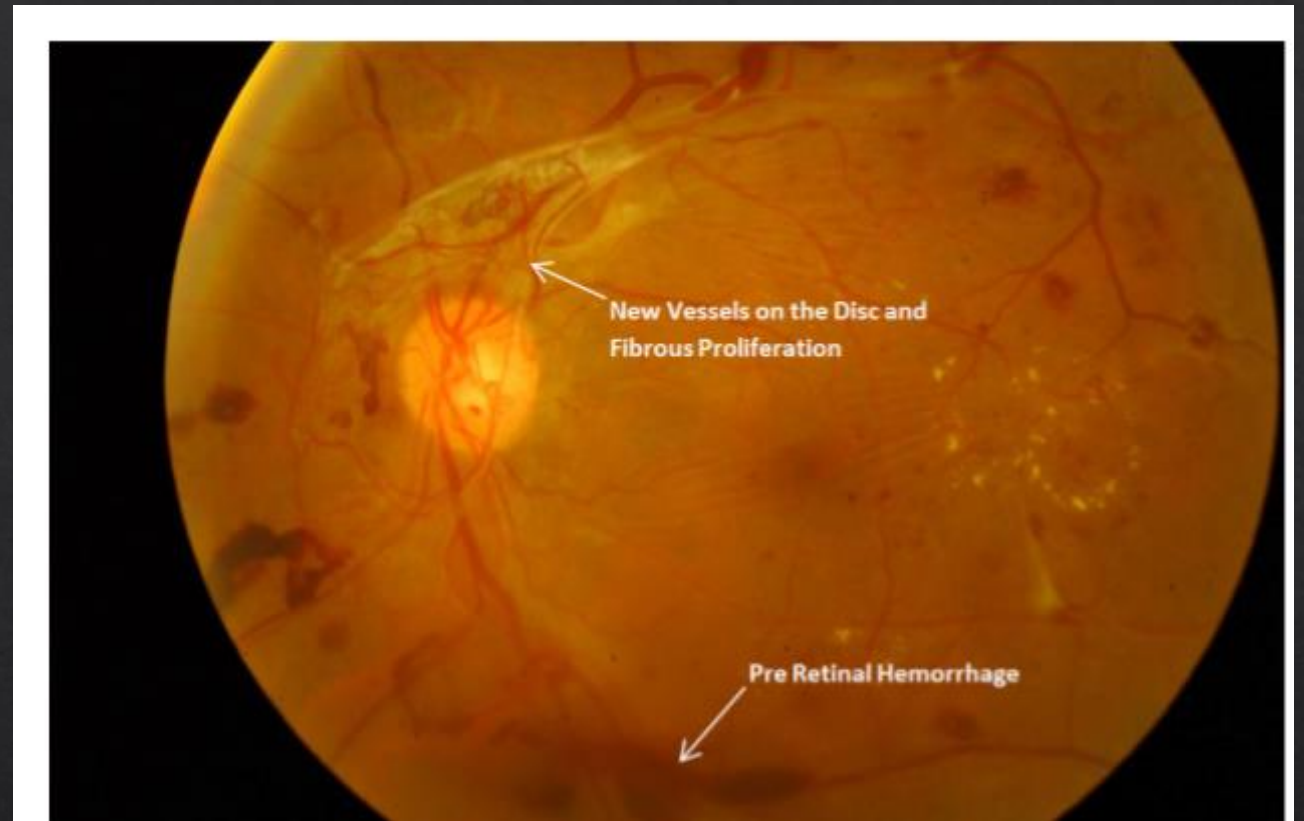
## VMĐTĐ KHÔNG TĂNG SINH GĐ TRUNG BÌNH



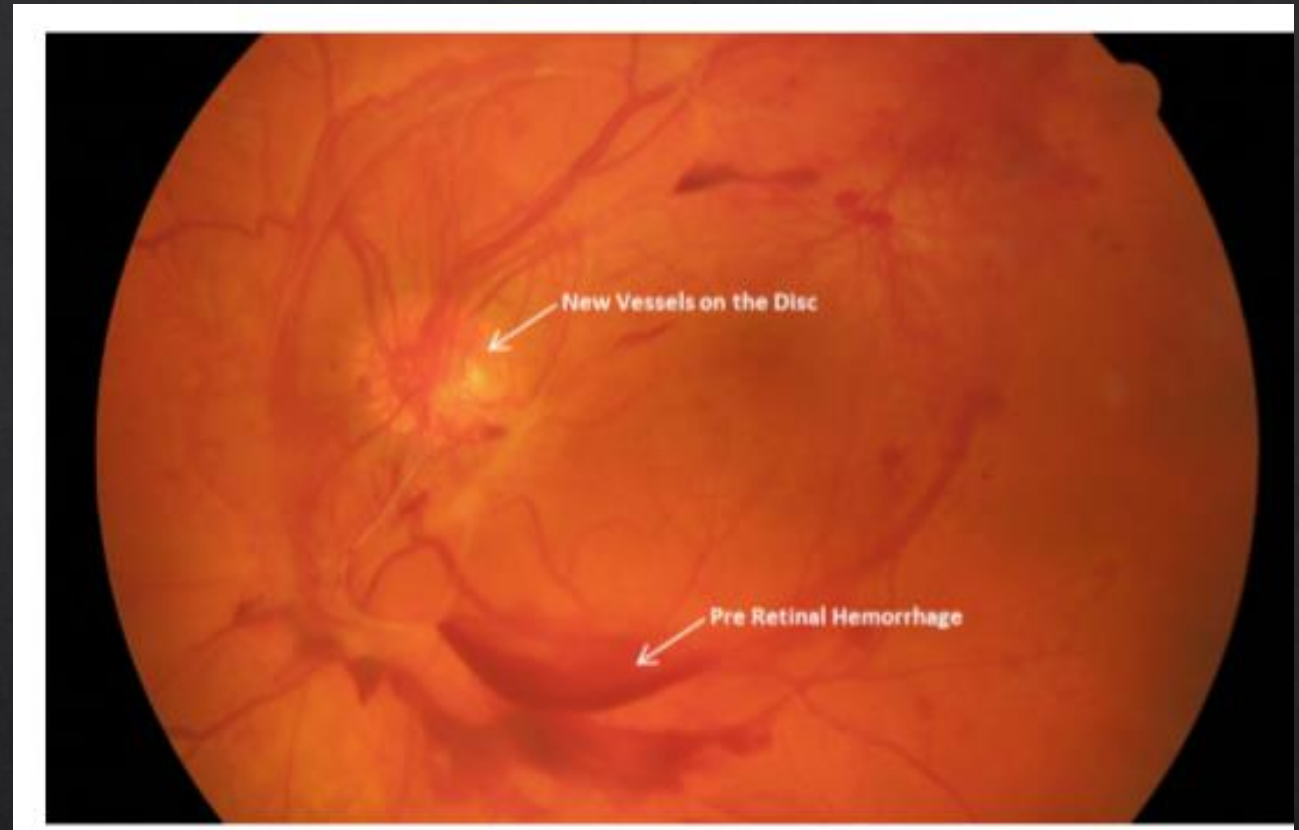
**PHÙ HOÀNG ĐIỂM VMĐTĐ KHÔNG TĂNG SINH GĐ TRUNG BÌNH**



## VMĐTĐ KHÔNG TĂNG SINH GĐ NẶNG



## VMĐTĐ TĂNG SINH



## VMĐTĐ TĂNG SINH

# PHÂN MỨC ĐỘ

PHÙ HOÀNG ĐIỂM?

VMĐTĐ TĂNG SINH GĐ NHẸ/ TB/ NẶNG

VM ĐĐT TĂNG SINH

Diabetic Retinopathy	Findings Observable on Dilated Ophthalmoscopy
No apparent DR	No abnormalities
Mild nonproliferative DR	Microaneurysms only
Moderate nonproliferative DR	Microaneurysms and other signs (e.g., dot and blot hemorrhages, hard exudates, cotton wool spots), but less than severe nonproliferative DR
Severe nonproliferative DR	Moderate nonproliferative DR with any of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraretinal hemorrhages (<math>\geq 20</math> in each quadrant);</li> <li>• Definite venous beading (in 2 quadrants);</li> <li>• Intraretinal microvascular abnormalities (in 1 quadrant);</li> <li>• and no signs of proliferative retinopathy</li> </ul>
Proliferative DR	Severe nonproliferative DR and 1 or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neovascularization</li> <li>• Vitreous/preretinal hemorrhage</li> </ul>

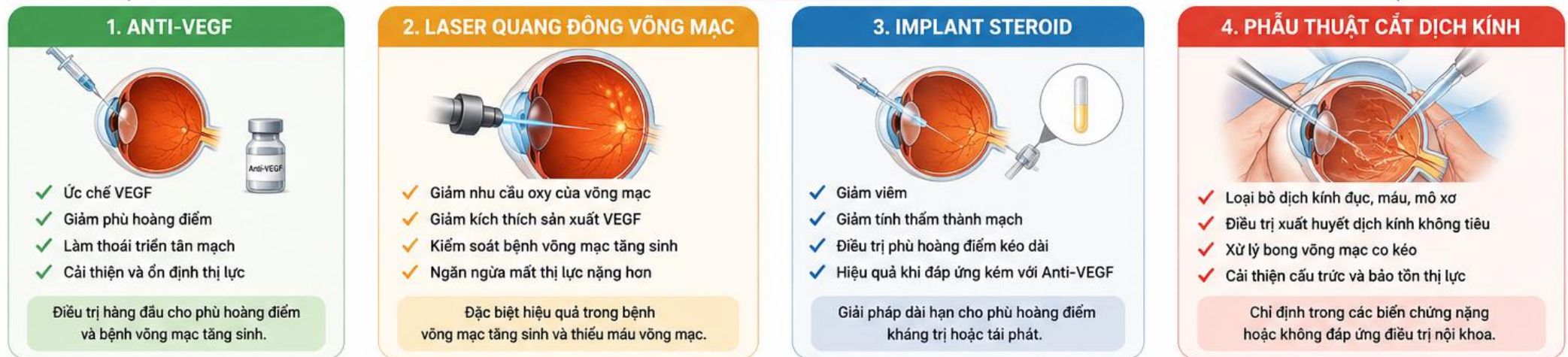
Diabetic Macular Edema	Findings Observable on Dilated Ophthalmoscopy <sup>#</sup>
No DME	No retinal thickening or hard exudates in the macula
Noncentral-involved DME	Retinal thickening in the macula that does not involve the central subfield zone that is 1mm in diameter
Central-involved DME	Retinal thickening in the macula that does involve the central subfield zone that is 1mm in diameter

Diabetic Retinopathy (DR)		
Classification	Re-examination Or next screening schedule	Referral to Ophthalmologist
No apparent DR, mild nonproliferative DR and no DME	Re-examination in 1-2 year	Referral not required
Mild nonproliferative DR	6-12 months	Referral not required
Moderate nonproliferative DR	3-6 months	Referral required
Severe nonproliferative DR	< 3-months	Referral required
PDR	< 1 month	Referral required
Diabetic Macular Edema (DME)		
Classification	Re-examination Or next screening schedule	Referral to Ophthalmologist
Noncentral-involved DME	3 months	Referral required
Central-involved DME	1 month	Referral required

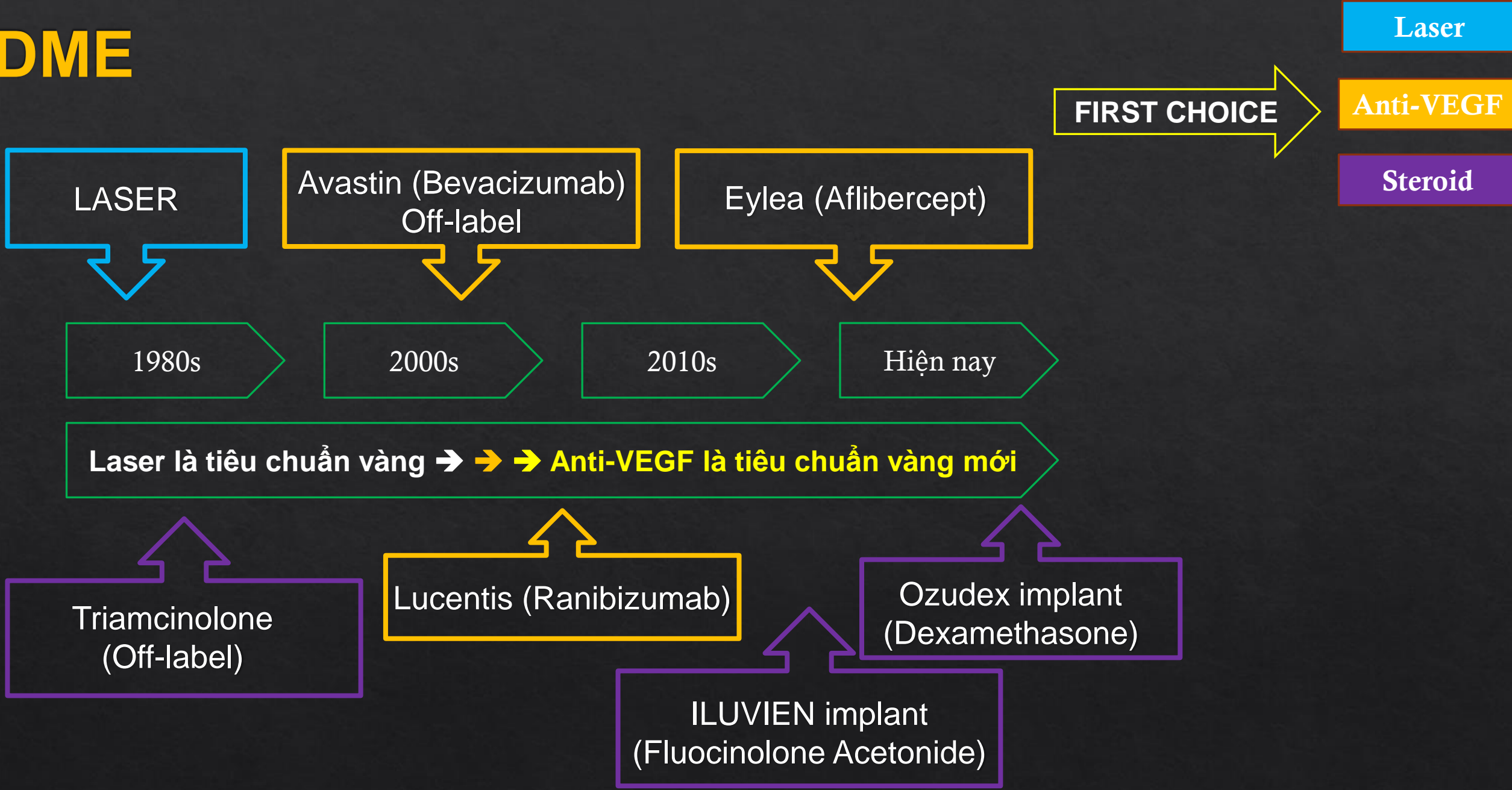
# ĐIỀU TRỊ



## ĐIỀU TRỊ



# DME



Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. Dtsch Arztebl Int. 2010 Feb;107(5):75-83.

# PRP

Giảm 50%

PDR và NPDR nặng



❖ Năm 1960, Bn thoái hóa vm cận thị, sẹo vm do viêm có biểu hiện vm do đđđ nhẹ.

❖ Năm 1971, thiếu bằng chứng về nguy cơ và hiệu quả của PRP dù đã được sử dụng.

➤ PRP có ngăn được võng mạc do đđđ tăng sinh?

## Tóm tắt kết luận



- PRP làm giảm trên 50% nguy cơ mất thị lực nặng ở bệnh nhân PDR.
- Cần laser sớm ở bệnh nhân có tân mạch gai (NVD), có xuất huyết kèm theo hoặc tân mạch ngoài gai (NVE) kèm xuất huyết.
- Hiệu quả phụ thuộc mức độ bệnh: cao nhất ở PDR có đặc điểm nguy cơ cao.
- Laser Argon tốt hơn Laser Xenon về độ an toàn và hiệu quả.
- DRS là nền tảng để PRP trở thành tiêu chuẩn điều trị PDR trong nhiều thập kỷ.



## DIABETIC RETINOPATHY STUDY (DRS) – 1981

1981

Nghiên cứu này là cơ sở để laser quang đông võng mạc (PRP) trở thành tiêu chuẩn điều trị cho bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh (PDR) trong nhiều thập kỷ.

### 1. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Xác định:

- Liệu laser quang đông võng mạc (PRP) có làm giảm nguy cơ mất thị lực nặng ở bệnh nhân PDR hay không.
- So sánh hiệu quả và độ an toàn của laser Argon với laser Xenon.



### 2. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

	Loại nghiên cứu	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm (Multicenter Prospective RCT) Mức chứng cứ rất cao
	Cỡ mẫu	1.758 bệnh nhân
	Tiêu chuẩn chọn bệnh	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thị lực <math>\geq 20/100</math></li> <li>• Có PDR ở một mắt hoặc NPDR nặng ở cả hai mắt</li> </ul>
	Nhóm điều trị	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Không điều trị</li> <li>• Laser quang đông võng mạc toàn bộ (PRP)</li> </ul>
	Theo dõi:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hơn 5 năm</li> <li>• Khám mỗi 4 tháng</li> </ul>

### 3. KẾT QUẢ QUAN TRỌNG NHẤT

#### PRP làm giảm trên 50% nguy cơ mất thị lực nặng

Đây là phát hiện thay đổi hoàn toàn thực hành nhãn khoa.

Ở bệnh nhân PDR:

Điều trị	Nguy cơ mất thị lực nặng
Không laser	Cao
PRP	Giảm > 50%



Ý nghĩa:

Chỉ cần điều trị laser đúng thời điểm, có thể phòng tránh một lượng lớn trường hợp mù lòa do PDR.

#### Những bệnh nhân cần laser sớm nhất

Nghiên cứu xác định nhóm "High Risk Characteristics" (HRC).

- Tân mạch gai thị (NVD)**  
Tân mạch mức độ vừa hoặc nặng trên gai thị hoặc trong phạm vi 1 đường kính gai thị.
- Tân mạch gai thị kèm xuất huyết**  
Dù tân mạch chưa nhiều nhưng đã có xuất huyết dịch kính hoặc xuất huyết trước võng mạc.
- Tân mạch ngoài gai (NVE) kèm xuất huyết**  
Nguy cơ mất thị lực rất cao.

Đây chính là những chỉ định PRP kinh điển vẫn còn được sử dụng ngày nay.

#### Hiệu quả khác nhau tùy mức độ bệnh

PDR có đặc điểm nguy cơ cao

- Không điều trị: 26%
- Điều trị PRP: 11%

=> Giảm nguy cơ tuyệt đối rất lớn.



PDR không có đặc điểm nguy cơ cao

- Không điều trị: 7%
- Điều trị: 3,9%

=> Vẫn có lợi nhưng ít hơn.



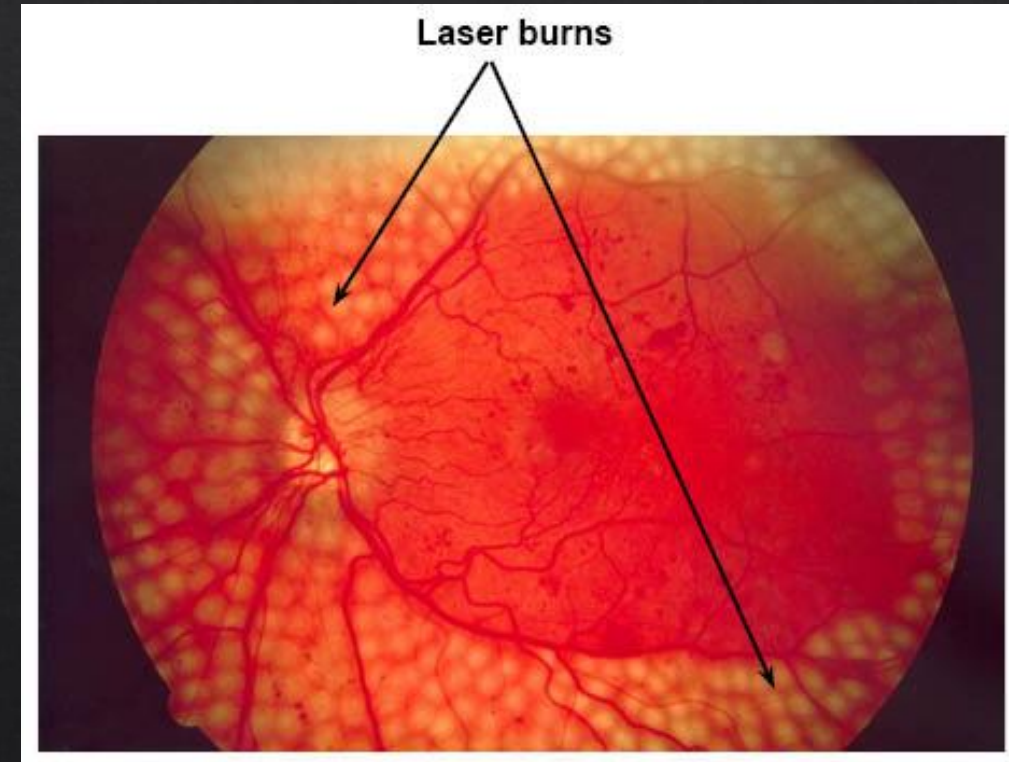
NPDR nặng

- Chênh lệch rất nhỏ
- Chưa thấy lợi ích rõ như PDR

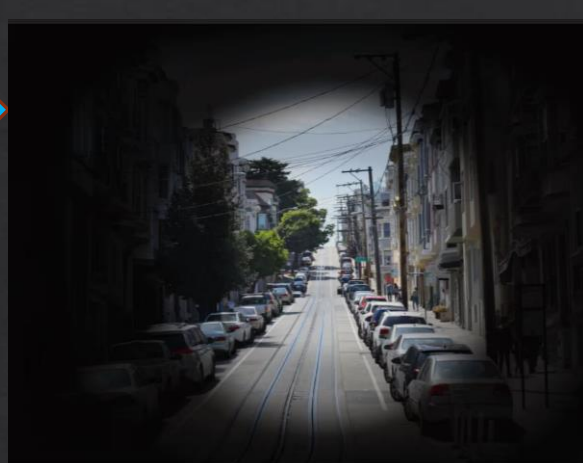


# LASER

- ◇ **Lớp VM ngoài**, BMST (gần mao mạch hắc mạc) → thụ rất nhiều Oxy
- ◇ Laser có bước sóng 532nm → hấp thụ cao bởi BMST, VM ngoài
- Cải thiện cung cấp oxy cho lớp **trong VM** bằng phá hủy.
- Giảm sản xuất VEGF và tân mạch thoái lui



# PRP



❖ Aspirin có làm tăng nguy cơ chảy máu khi sử dụng trên bệnh nhân ?

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ	ẢNH HƯỞNG CỦA PRP Lợi ích và Nguy cơ	HỆ THỐNG PHÂN ĐỘ ETDRS
<p><b>Quang đông tại ổ (Focal) sớm</b></p> <p>Làm giảm nguy cơ mất thị lực do phù hoàng điểm đái tháo đường</p>	<p><b>Lợi ích</b></p> <p>Giảm nguy cơ mất thị lực nặng ở PDR hoặc NPDR nặng</p>	<p><b>Quy tắc "4-2-1" cho NPDR nặng</b></p> <p>4 ít nhất 20 vi phình ở mỗi 1 vùng Ảnh tiêu chuẩn</p> <p>2 ít nhất 4 xuất huyết dạng chấm ở mỗi vùng Ảnh tiêu chuẩn</p> <p>1 ít nhất 1 bất thường vi mạch (IRM A) ở mỗi vùng Ảnh tiêu chuẩn</p>
<p><b>Quang đông toàn bộ võng mạc (PRP)</b></p> <p>Giảm nguy cơ mất thị lực nặng ở bệnh nhân PDR hoặc NPDR nặng</p>	<p><b>Nguy cơ</b></p> <p>Điều trị PRP có liên quan đến giảm thị trường và thị lực</p>	<p><b>Hệ thống "chữ cái ETDRS"</b></p> <p>ETDRS F P T O Z L P E D ...</p> <p>Hệ thống đo thị lực tiêu chuẩn được sử dụng rộng rãi trong nhiều nghiên cứu lâm sàng</p>
<p><b>Aspirin (650 mg/ngày)</b></p> <p>Không làm thay đổi diễn tiến của bệnh võng mạc đái tháo đường</p>	<p><b>Bình thường</b></p> <p>→</p> <p><b>Sau PRP</b></p>	

**TLDR – KẾT LUẬN**  
PRP có lợi cho bệnh nhân PDR hoặc NPDR nặng, nhưng các nguy cơ vượt trội lợi ích ở bệnh nhân NPDR nhẹ hoặc trung bình.



## EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY (ETDRS) – 1991



Nghiên cứu đa trung tâm nhằm đánh giá khả năng điều trị sớm bằng quang đông tại ổ (focal), quang đông quanh hoàng điểm (PRP) và aspirin trong việc phòng ngừa mất thị lực ở bệnh nhân tất cả các giai đoạn bệnh võng mạc đái tháo đường không tăng sinh và tăng sinh sớm.

### MỤC TIÊU

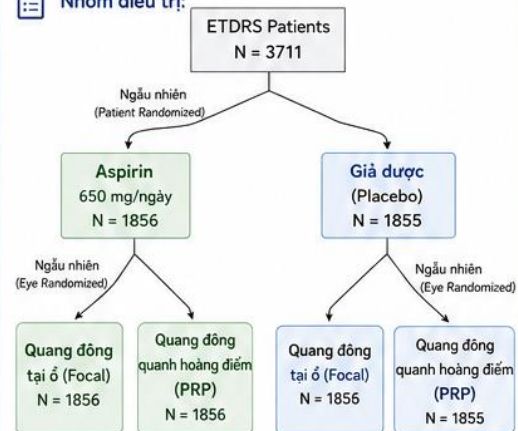
Đánh giá hiệu quả của quang đông tại ổ (focal), quang đông toàn bộ võng mạc (PRP) và aspirin trong việc phòng ngừa mất thị lực ở bệnh nhân tất cả các giai đoạn bệnh võng mạc đái tháo đường không tăng sinh và tăng sinh sớm.

### PHƯƠNG PHÁP (METHODS)

Thiết kế: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm (Multicenter RCT)

Cơ mẫu: 3711 bệnh nhân, 7422 mắt

Nhóm điều trị:



Tiêu chí đánh giá (Outcome Measures):

- Tài khám sau 6 tuần kể từ lần điều trị ban đầu, sau đó mỗi 4 tháng
- Các chỉ số: thị lực, thị trường, thị lực màu

### KẾT QUẢ (RESULTS)

- Point 1:** Quang đông tại ổ sớm làm giảm nguy cơ mất thị lực do phù hoàng điểm đái tháo đường (ETDRS Report Number 1, 9)
- Point 2:** PRP làm giảm nguy cơ mất thị lực nặng ở bệnh nhân có bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh hoặc không tăng sinh nặng. Tuy nhiên, điều trị PRP có liên quan đến giảm thị trường và thị lực (ETDRS Report Number 9)
- Point 3:** Aspirin không làm thay đổi diễn tiến của bệnh võng mạc đái tháo đường (ETDRS Report Number 8, 19, 20)

  - Hơn nữa, aspirin không liên quan đến các biến cố bất lợi trên mắt, bao gồm xuất huyết dịch kính hoặc xuất huyết trước võng mạc
- Point 4:** ETDRS thiết lập hệ thống phân độ NPDR đang được sử dụng cho đến ngày nay

  - Quy tắc "4-2-1" kinh điển cho NPDR nặng dựa trên các hình ảnh tiêu chuẩn trong ETDRS
  - Đồng thời thiết lập hệ thống "chữ cái ETDRS" dùng trong nhiều nghiên cứu để đo thị lực

# VEGF

# Anti-VEGF



1948

Michaelson phỏng đoán “Yếu tố X” gây tân mạch trong PDR/CRVO

1983

Senger tìm ra một Protein gây tăng tính thấm thành mạch ở da “Tumor vascular permeability factor” VPF

1989

Ferrara va Henzel tìm ra protein” VEGF gây tăng phân bào TB nội mô mạch máu “Vascular endothelium factor” VEGF

1992

Bằng chứng sinh học phân tử “Yếu tố X” = VEGF/ VPF

# VEGF

# Anti-VEGF

Tình trạng bệnh lý:<sup>2</sup>  
Tăng nồng độ VEGF và PlGF do thiếu oxy

VEGF-A

VEGFR-2

PlGF

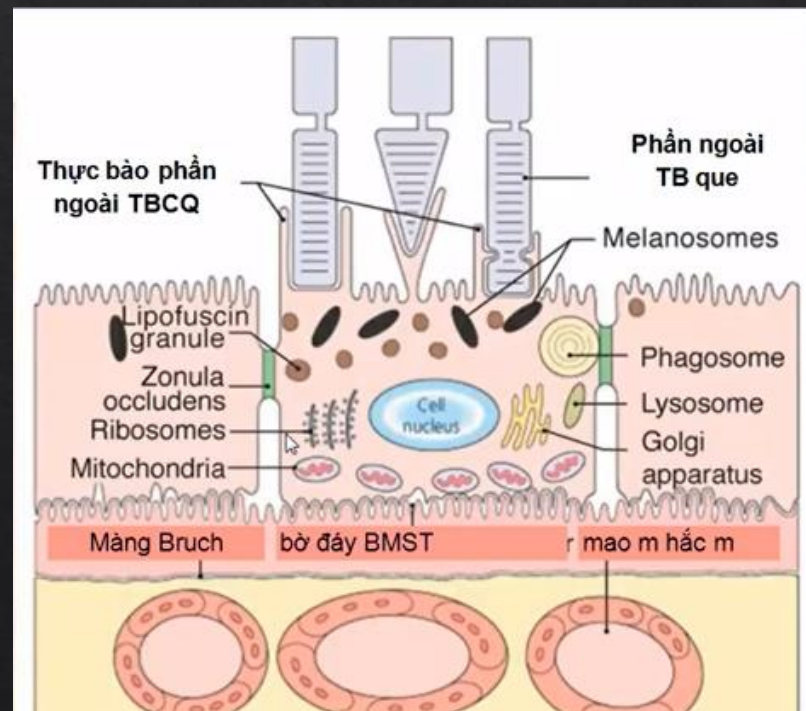
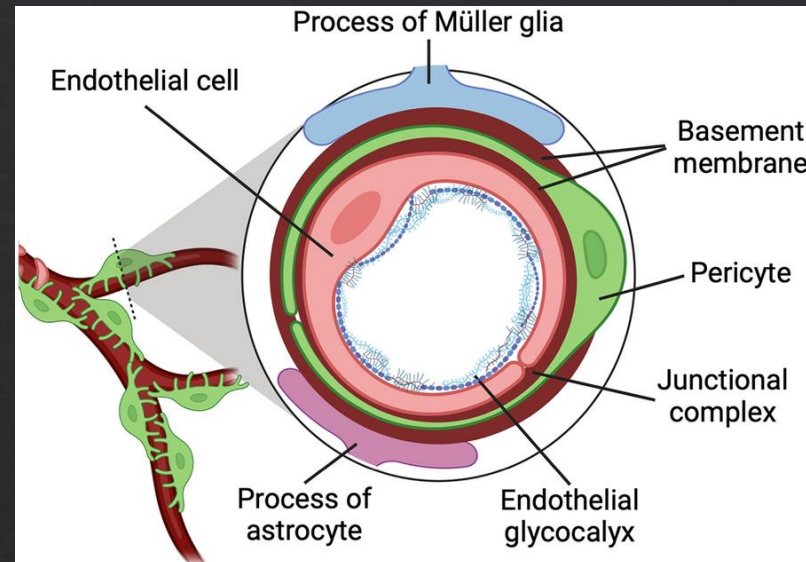
VEGFR-1

Excessive activation

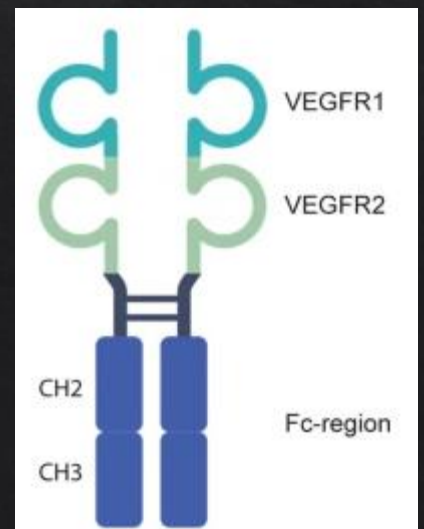
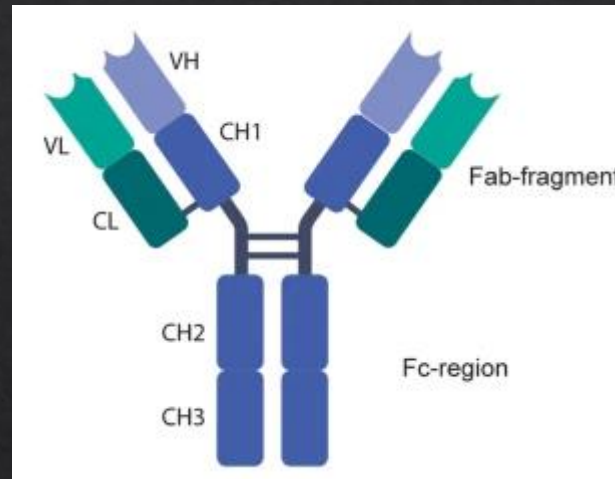
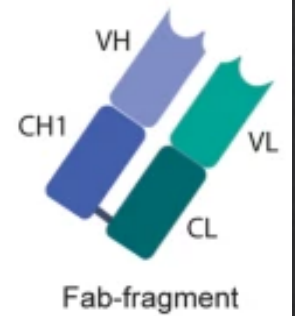
Viêm

Tân mạch

Phù & rò rỉ  
mạch máu võng mạc

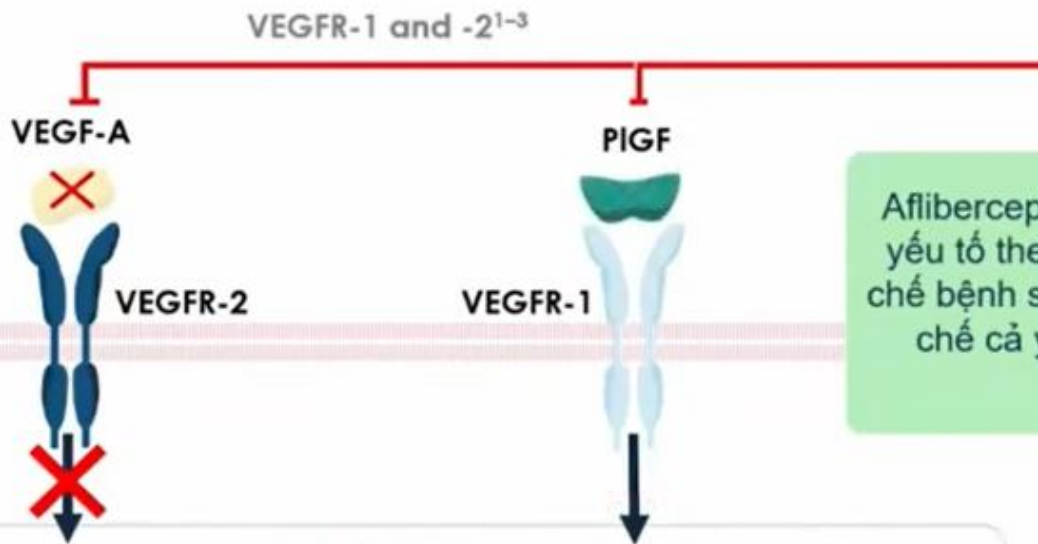


# Anti-VEGF



## Brolucizumab, faricimab, ranibizumab:

Ngay khi ức chế hoàn toàn VEGF-A, hiệu ứng qua trung gian PGF vẫn được hoạt hóa thông qua tín hiệu trên VEGFR-1<sup>2-4</sup>



Aflibercept ức chế VEGF, yếu tố then chốt trong cơ chế bệnh sinh đồng thời ức chế cả yếu tố PIGF<sup>1,2</sup>



# Lựa chọn Anti-VEGF

Nghiên cứu	Nhóm	Kết luận
Protocol I	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sham + laser</li><li>• Ranibizumab + laser</li><li>• Ranibizumab + deferred laser</li><li>• Corticosteroid + laser</li></ul>	Nhóm Ranibizumab > Sham (Độc lập với laser)
VISTA/VIVID	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tiêm nội nhãn Aflibercept 2m mỗi 4 tuần (2q4)</li><li>• Tiêm nội nhãn Aflibercept 2m mỗi 8 tuần (2q8)</li><li>• Laser quang đông hoàng điểm</li></ul>	Nhóm Aflibercept (2q4 và 2q8) > Laser
<b>Laser không có giá trị trong điều trị DME</b>		
Protocol T	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ranibizumab</li><li>• Bevacizumab</li><li>• Aflibercept</li></ul>	Giảm thị lực nhẹ: 3 nhóm như nhau Giảm thị lực nặng: Aflibercept

# Protocol T

Cỡ mẫu 660 bn DME (týp 1,2) được tiêm ngẫu nhiên Aflibercept, Bevacizumab và Ranibizumab một mắt. BCVA từ 20/32 đến 20/320.

## DRCR.net Protocol T Treatment Protocol

### Months 1-5

- Inject baseline and then every month unless:
  - BCVA 20/20 or better, and
  - OCT CST normal (<study enrollment criteria), and
  - No improvement or worsening\* in either BCVA or OCT CST from last 2 injections

### Months 6-24

- Withhold injection for stable DME (neither improvement or worsening\* in BCVA or OCT CST)
  - Resume injection for DME after withholding if worsening\* in BCVA or OCT CST
  - If injection deferred at 6 months or thereafter and OCT CST above normal, add focal/grid laser to treatable microaneurysms/thickening (not previously treated), as often as every 4 months

### Follow-up Frequency

- From baseline through 1 year: monthly
- From 1 year after initiating anti-VEGF treatment, onward: if injection deferred and no worsening\* of BCVA or OCT CST, can extend follow-up interval from every month to every 2 months and again, if not worsening, to every 4 months until injections resumed – then monthly until stability (no improvement or worsening\*) from last 2 injections

*\*Improvement or worsening defined as: BCVA change by  $\geq 1$  line (5 letters) or OCT CST change by  $\geq 10\%$  from last 2 injections*

# Protocol T

## ◆ Nhóm nào tối ưu?

### KẾT QUẢ SAU 2 NĂM

(Nhóm thị lực ban đầu kém 20/50 – 20/320)

Eylea vs Avastin	→	Eylea tốt hơn
Eylea vs Lucentis	→	Tương đương
Lucentis vs Avastin	→	Không khác biệt lớn

Aflibercept vẫn tốt hơn Bevacizumab sau 2 năm. Khác biệt giữa Aflibercept và Ranibizumab không còn có ý nghĩa thống kê rõ ràng.

### KẾT QUẢ GIẢI PHẪU (OCT)

Giảm độ dày võng mạc trung tâm (CST)



### ĐỘ AN TOÀN

- Không thấy khác biệt đáng kể về:
- Viêm nội nhãn
  - Tăng nhãn áp
  - Biến cố tim mạch lớn
  - Đột quỵ
- 3 thuốc có độ an toàn tương đương nhau.

### BÀI HỌC THỰC HÀNH TỪ PROTOCOL T

#### THỊ LỰC BAN ĐẦU CÒN TỐT (20/32 – 20/40)

Có thể bắt đầu bằng:

Aflibercept (Eylea) = Bevacizumab (Avastin) = Ranibizumab (Lucentis)

Hiệu quả gần tương đương

#### THỊ LỰC BAN ĐẦU KÉM (≤20/50)

Ưu tiên lựa chọn:

Ranibizumab (Lucentis) 2, Aflibercept (Eylea) 1, Bevacizumab (Avastin) 3

Do Eylea cho cải thiện thị lực nhanh và nhiều hơn

#### ĐIỂM NHỚ

Protocol T là nghiên cứu lớn đầu tiên chứng minh rõ:

“DME nhẹ → các thuốc gần như tương đương  
DME nặng → Aflibercept có lợi thế rõ ràng nhất”

Thị lực càng kém lúc đầu, lợi thế của Aflibercept càng lớn.

DRCR.net = Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

Nguồn: Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. N Engl J Med. 2015;372(13):1193-1203. DOI: 10.1056/NEJMoa1414264.

# PROTOCOL T (DRCR.net)

## NGHIÊN CỨU KINH ĐIỂN VỀ ĐIỀU TRỊ PHÙ HOÀNG ĐIỂM ĐÁI THÁO ĐƯỜNG (DME)

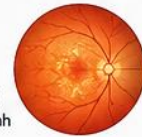


So sánh hiệu quả và độ an toàn của 3 thuốc kháng VEGF trong điều trị phù hoàng điểm đái tháo đường trung tâm (CI-DME)

- 660 MẮT** bệnh nhân DME đa trung tâm tại Hoa Kỳ
- NGẪU NHIÊN** 3 nhóm điều trị
- Theo dõi chính **1 NĂM** (Kết quả 2 năm được báo cáo bổ sung)
- MỤC TIÊU** So sánh hiệu quả và độ an toàn của 3 thuốc kháng VEGF

### TIÊU CHUẨN CHỌN BỆNH

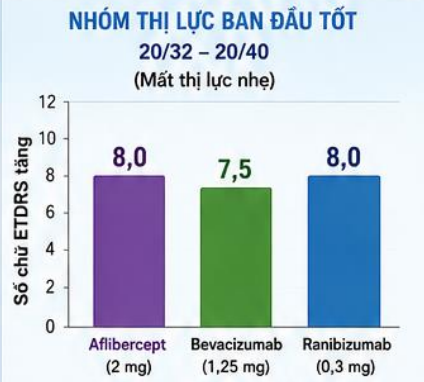
- ✓ Phù hoàng điểm đái tháo đường có ảnh hưởng thị lực (center-involved DME)
- Thị lực ban đầu:
  - 20/32 đến 20/40 (mất thị lực nhẹ)
  - 20/50 đến 20/320 (mất thị lực trung bình – nặng)



<b>AFLIBERCEPT (EYLEA®)</b> 2 mg	<b>BEVACIZUMAB (AVASTIN®)</b> 1,25 mg	<b>RANIBIZUMAB (LUCENTIS®)</b> 0,3 mg
-------------------------------------	--	--

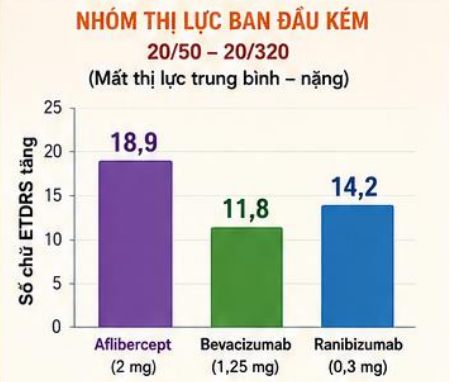
### KẾT QUẢ CHÍNH VỀ THỊ LỰC SAU 1 NĂM

Thay đổi số chữ ETDRS trung bình (tăng = cải thiện)



**KHÔNG CÓ KHÁC BIỆT CÓ Ý NGHĨA THỐNG KÊ**

Khi thị lực còn tốt, 3 thuốc cho kết quả tương tự nhau.



**AFLIBERCEPT VƯỢT TRỘI SO VỚI CẢ RANIBIZUMAB VÀ BEVACIZUMAB**

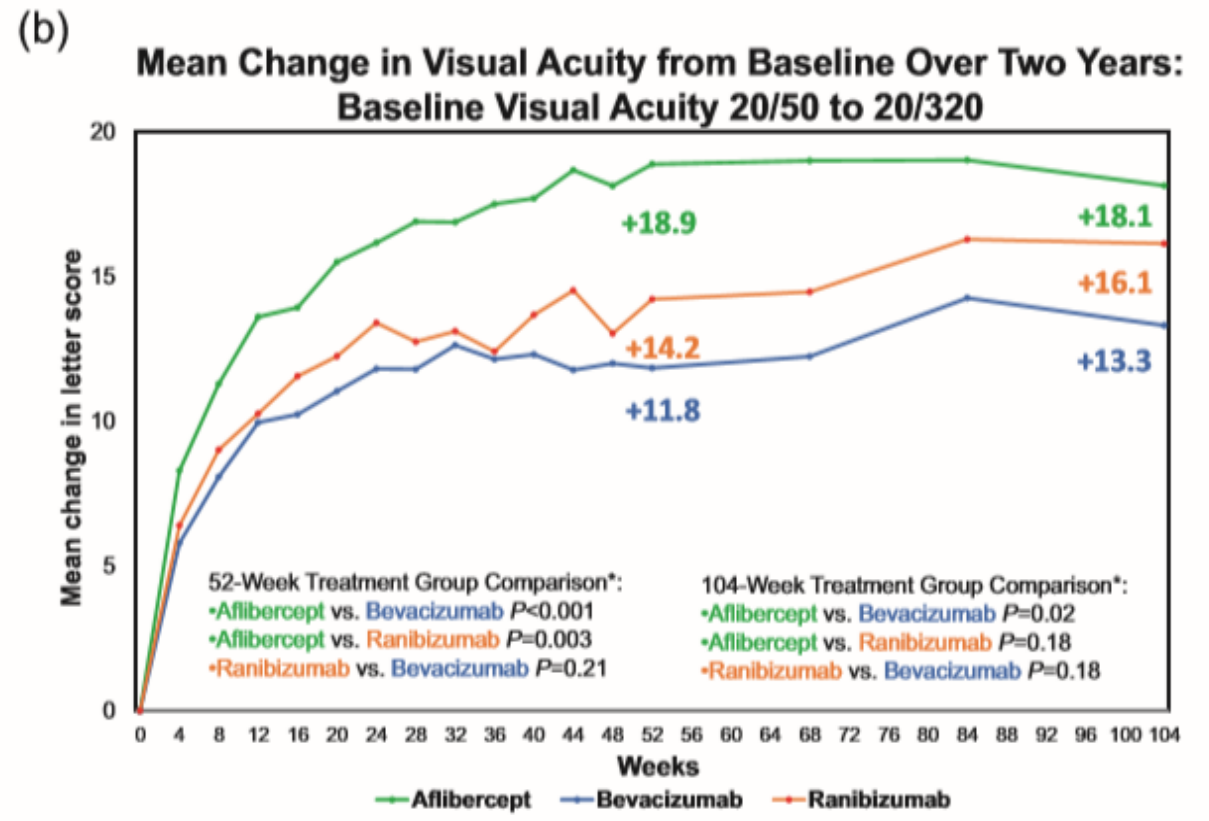
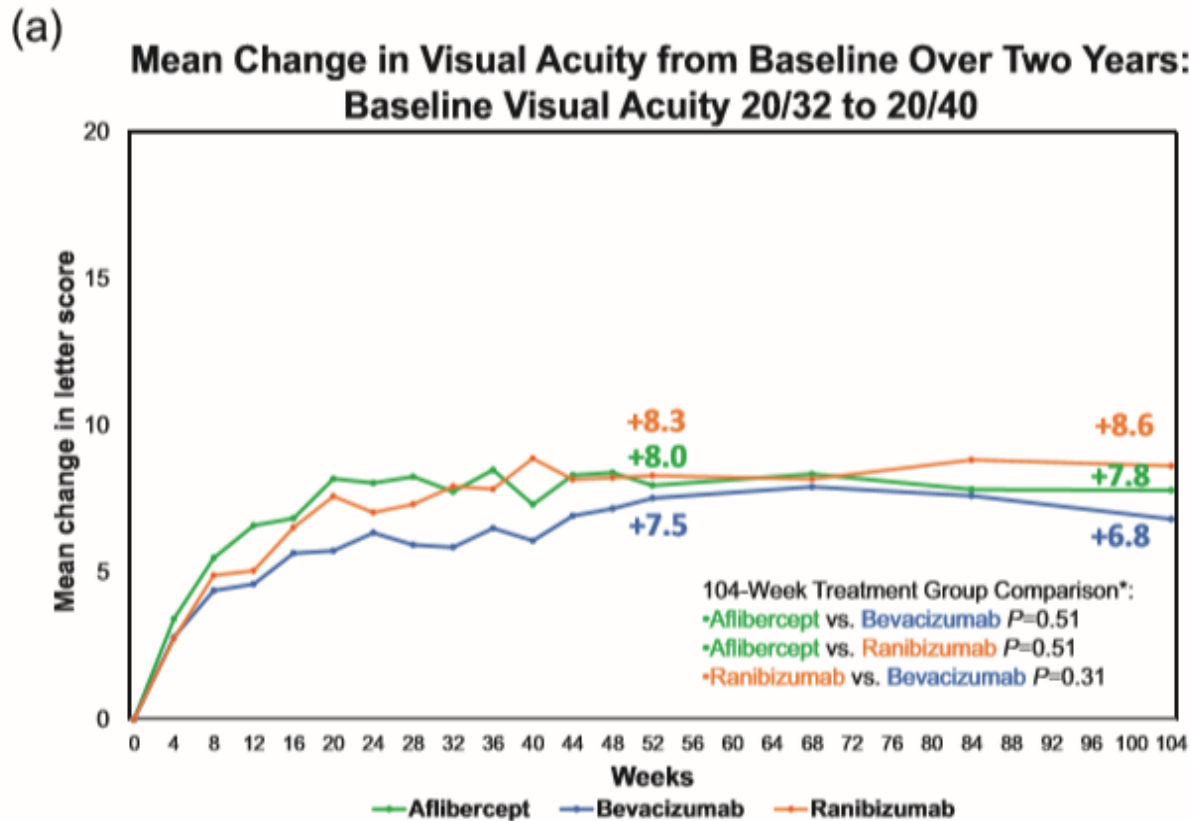
Khi thị lực ban đầu kém (≤20/50), Eylea cho cải thiện thị lực nhanh và nhiều hơn.

### PHÁC ĐỔ ĐIỀU TRỊ

- Tiêm hàng tháng trong 6 tháng đầu
- Sau đó điều trị theo đáp ứng (PRN)
- Laser được phép bổ sung khi phù dai dẳng

# Protocol T

Cải thiện thị lực có ý nghĩa lâm sàng với Aflibercept được duy trì đến năm thứ 2  
Aflibercept cải thiện thị lực hiệu quả hơn Ranibizumab, Bevacizumab/ DME



- AFLIBERCEPT có thật sự là điều trị tối ưu? Vì so với AVASTIN thì AFLIBERCEPT MẮC HƠN RẤT NHIỀU, vai trò tầm soát vm đđđ đề cao → vì nhóm thị lực tốt cả 3 thuốc đều không có sự khác biệt cải thiện thị lực

# Protocol I

Anti-VEGF có thực sự tốt hơn laser trong điều trị phù hoàng điểm đái tháo đường (DME) hay không?

- ◇ Anti VEGF → First choice (DME)
- ◇ Laser bổ sung khi phù kéo dài

### LASER NGAY HAY TRÌ HOẢN?

(Kết quả sau 3 – 5 năm)

**Nhóm Ranibizumab + Laser trì hoãn (≥24 tuần)**  
**KẾT QUẢ THỊ LỰC TỐT BẰNG HOẶC NHỈNH HƠN nhóm Laser ngay**

✓ **Không cần laser sớm cho tất cả bệnh nhân DME**

- Tiêm Anti-VEGF trước
- Chỉ laser khi phù kéo dài hoặc không đáp ứng

Chiến lược này được áp dụng rộng rãi trong thực hành hiện nay

### VAI TRÒ CỦA TRIAMCINOLONE (Nhóm 4)

**Nhìn chung:**

- ✗ Kém hơn Ranibizumab
- ✗ Nhiều biến chứng hơn

**Ở mắt đã đặt TTTNT (pseudophakic):**

- ✓ Triamcinolone cho kết quả thị lực gần tương đương Ranibizumab

↓

Steroid vẫn có chỗ đứng trong:

- DME mạn tính
- DME kháng Anti-VEGF
- Mắt đã mổ thủy tinh thể

### KẾT QUẢ DÀI HẠN ĐẾN 5 NĂM

Lợi ích thị lực của Ranibizumab được duy trì

Số mũi tiêm giảm dần theo thời gian

Bệnh võng mạc đái tháo đường được cải thiện mức độ nặng ở nhiều bệnh nhân

**Số mũi tiêm trung bình (Ranibizumab)**

Năm	Số mũi tiêm
Năm 1	8 – 9 mũi
Năm 3	~ 3 mũi/năm
Năm 5	~ 2 mũi/năm

**ĐỘ AN TOÀN**

Hồ sơ an toàn của Ranibizumab tốt, phù hợp cho sử dụng dài hạn.

Tỷ lệ biến cố toàn thân và tại mắt tương tự giữa các nhóm.

### BÀI HỌC KINH ĐIỂN TỪ PROTOCOL I

- 1 Anti-VEGF vượt laser**  
Ranibizumab tốt hơn laser đơn thuần
- 2 Không cần laser sớm**  
Deferred laser tốt bằng hoặc tốt hơn prompt laser
- 3 Steroid vẫn có chỗ đứng**  
Đặc biệt ở mắt giả thể thủy tinh hoặc DME kháng trị
- 4 Thay đổi thực hành điều trị DME**  
Trước: Laser là tiêu chuẩn vàng  
Sau: Anti-VEGF trở thành điều trị hàng đầu, laser chuyển thành hỗ trợ

**★ GHI NHỚ PROTOCOL I = "ANTI-VEGF ĐÁNH BẠI LASER, VÀ LASER CÓ THỂ TRÌ HOẢN."**

Nghiên cứu đã mở ra kỷ nguyên điều trị DME bằng Anti-VEGF trước khi đến các nghiên cứu Protocol T, VIVID và VISTA sau này.

Nguồn: Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for Diabetic Macular Edema. N Engl J Med. 2015;372(13):1193-1203. doi: 10.1056/NEJMoa1414264.

DRCR.net – Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

## PROTOCOL I (DRCR.net)

NGHIÊN CỨU KINH ĐIỂN VỀ ĐIỀU TRỊ PHÙ HOÀNG ĐIỂM ĐÁI THÁO ĐƯỜNG (DME)

Anti-VEGF CÓ THỰC SỰ TỐT HƠN LASER TRONG ĐIỀU TRỊ DME?  
Nghiên cứu đầu tiên chứng minh Ranibizumab vượt trội Laser và đặt nền móng cho kỷ nguyên điều trị DME bằng Anti-VEGF

**854 MẮT**  
bệnh nhân DME trung tâm (CI-DME)  
thị lực 20/32 – 20/320

**NGẪU NHIÊN**  
4 nhóm điều trị

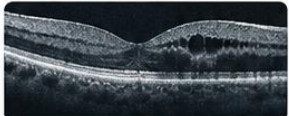
**THEO DÕI**  
tối thiểu 1 năm, một số bệnh nhân được theo dõi đến 5 năm

**MỤC TIÊU**  
So sánh hiệu quả và độ an toàn của Ranibizumab và Triamcinolone so với Laser đơn thuần





### TIÊU CHUẨN CHỌN BỆNH

✓ Phù hoàng điểm do đái tháo đường có ảnh hưởng thị lực (center-involved DME)

**Thị lực ban đầu:**  
• 20/32 đến 20/320

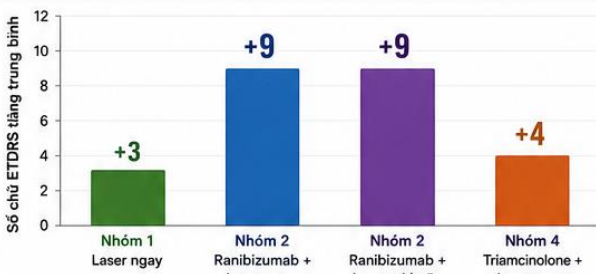


### 4 NHÓM ĐIỀU TRỊ

NHÓM 1 Laser ngay (Prompt laser)	NHÓM 2 Ranibizumab + Laser ngay	NHÓM 3 Ranibizumab + Laser trì hoãn (≥ 24 tuần)	NHÓM 4 Triamcinolone + Laser ngay
	 RANIBIZUMAB 0,5 mg tiêm hàng tháng	 RANIBIZUMAB 0,5 mg tiêm hàng tháng	 TRIAMCINOLONE 4 mg tiêm mỗi 4 tháng
Laser quang đồng lưới ngay từ đầu	Laser quang đồng lưới ngay từ đầu	Laser quang đồng lưới sau ≥ 24 tuần nếu phù còn tồn tại	Laser quang đồng lưới ngay từ đầu

### KẾT QUẢ CHÍNH VỀ THỊ LỰC SAU 1 NĂM

(Thay đổi số chữ ETDRS trung bình so với ban đầu)



Nhóm	Thị lực ban đầu	Thị lực sau 1 năm	Thay đổi (ETDRS)
Nhóm 1 Laser ngay	~ 30	~ 33	+3
Nhóm 2 Ranibizumab + Laser ngay	~ 30	~ 39	+9
Nhóm 3 Ranibizumab + Laser trì hoãn	~ 30	~ 39	+9
Nhóm 4 Triamcinolone + Laser ngay	~ 30	~ 34	+4

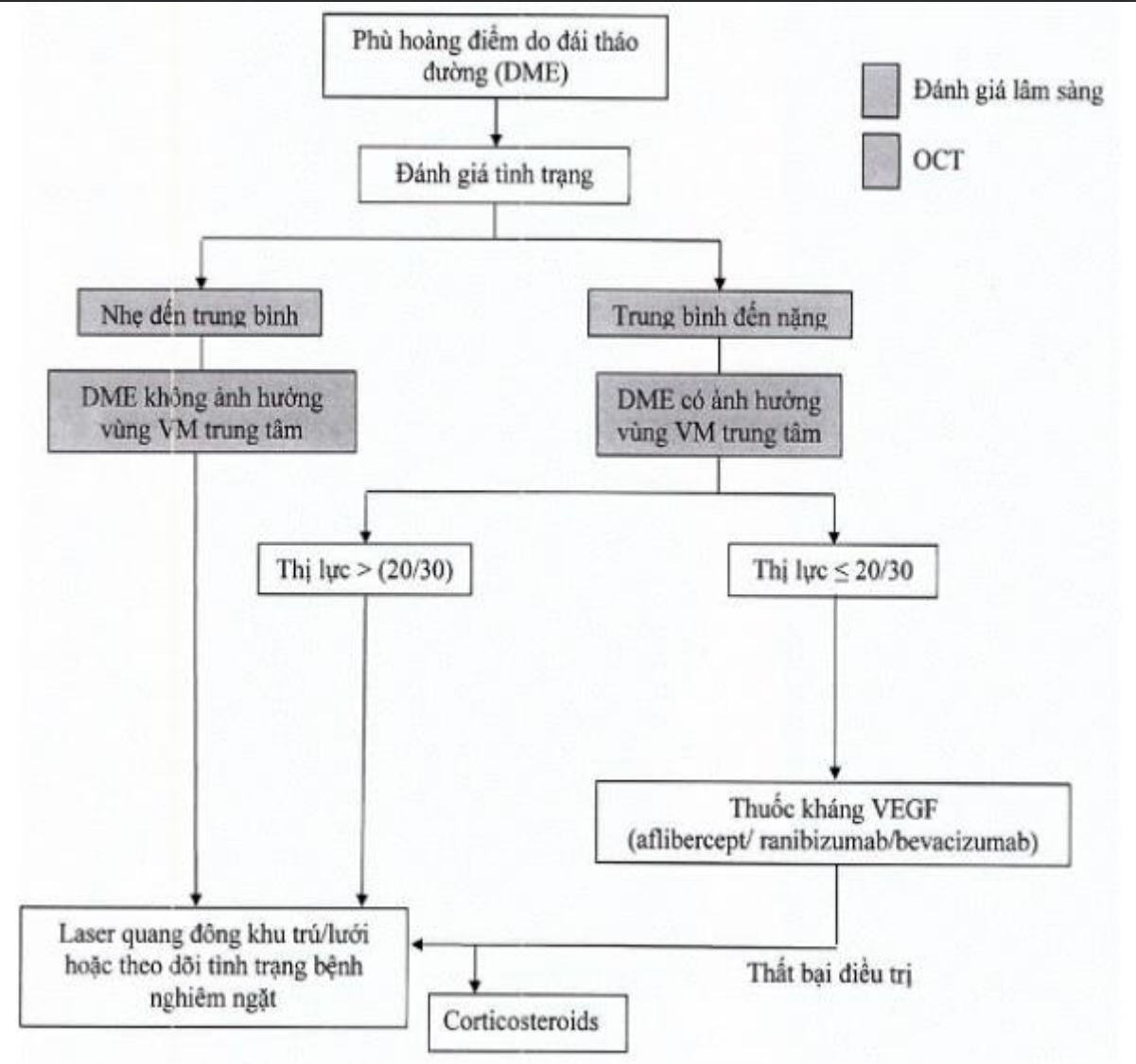
- ✓ Ranibizumab (Nhóm 2 & 3) **CẢI THIỆN THỊ LỰC VƯỢT TRỘI SO VỚI LASER ĐƠN THUẦN (Nhóm 1)**
- ✓ Triamcinolone (Nhóm 4) **KÉM HƠN RANIBIZUMAB và laser đơn thuần**

Đây là nghiên cứu đầu tiên chứng minh rõ ràng: **ANTI-VEGF HIỆU QUẢ HƠN LASER** trong điều trị phù hoàng điểm đái tháo đường

# DME



Số 4928/ QĐ-BYT ngày 22/10/2019



- ◇ **Anti-VEGF** nên là điều trị đầu tay cho bệnh nhân DME có ảnh hưởng đến Vỡ mạc trung tâm.
- ◇ Trong pha khởi trị (loading dose) → tiêm mỗi 4 tuần với tối thiểu 6 mũi liên tiếp
- ◇ Pha duy trì tiếp theo:
  - Mỗi 4 tuần với Bevacizumab
  - Mỗi 4 tuần với Ranibizumab
  - Mỗi 8 tuần với Aflibercept



12.9 Promptly refer individuals with any level of diabetic macular edema, moderate or worse nonproliferative diabetic retinopathy or any PDR to an ophthalmologist who is knowledgeable and experienced in the management of diabetic retinopathy.	A
12.10 Panretinal laser photocoagulation therapy is indicated to reduce the risk of vision loss in individuals with high-risk PDR and, in some cases, severe nonproliferative diabetic retinopathy.	A
12.11 Intravitreous injections of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) are a reasonable alternative to traditional panretinal laser photocoagulation for some individuals with PDR and also reduce the risk of vision loss in these individuals	A
12.12 Intravitreous injections of anti-VEGF are indicated as first-line treatment for most eyes with diabetic macular edema that involves the foveal center and impairs vision acuity	A
12.13 Macular focal/grid photocoagulation and intravitreal injections of corticosteroid are reasonable treatments in eyes with persistent diabetic macular edema despite previous anti-VEGF therapy or eyes that are not candidates for this first-line approach	A
12.14 The presence of retinopathy is not a contraindication to aspirin therapy for cardioprotection, as aspirin does not increase the risk of retinal hemorrhage	A

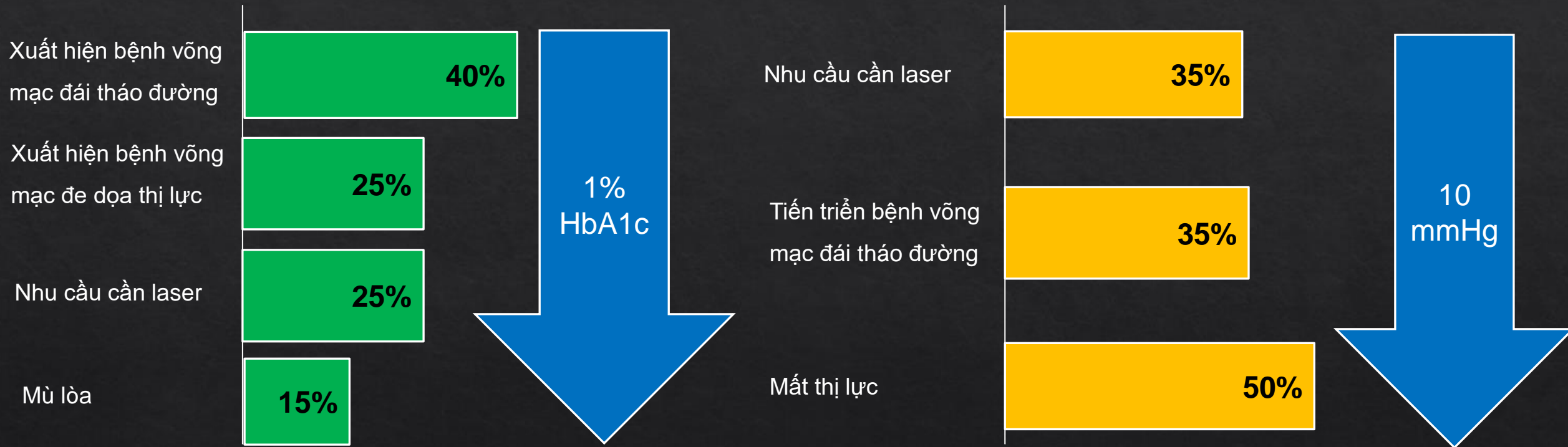
# DME

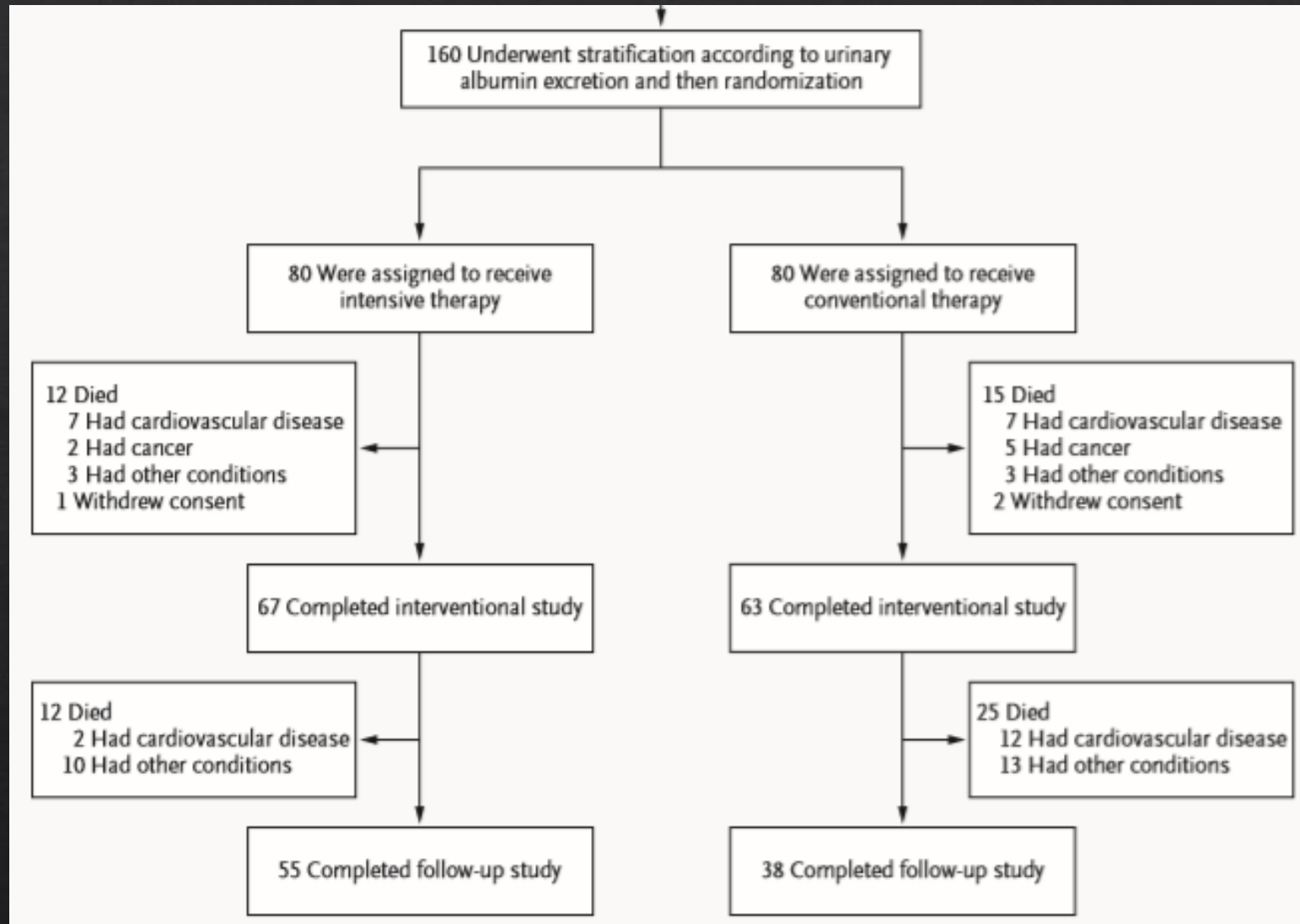


- Cần điều trị bệnh lý nền: Tăng huyết áp, Đái tháo đường,...
- Laser quang đông không còn được khuyến cáo trong điều trị DME.
- Anti VEGF trở thành điều trị đầu tay và Aflibercept nên thuốc được ưu tiên
- Lựa chọn Anti VEGF nên dựa vào thị lực ban đầu.
- Nên tiêm 5-6 mũi loading dose và 8-9 mũi trong năm đầu nhằm giảm gánh nặng cho năm 2.

1. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222
2. Cheung GC, Yoon YH, Chen LJ, Chen SJ, George TM, Lai TY, Park KH, Tahija SG, Uy HS, Wong TY. Diabetic macular oedema: evidence-based treatment recommendations for Asian countries. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Jan;46(1):75-86

# LỢI ÍCH KIỂM SOÁT HUYẾT ÁP VÀ ĐƯỜNG HUYẾT





# STENO 2 STUDY

## Hiệu quả của điều trị tích cực



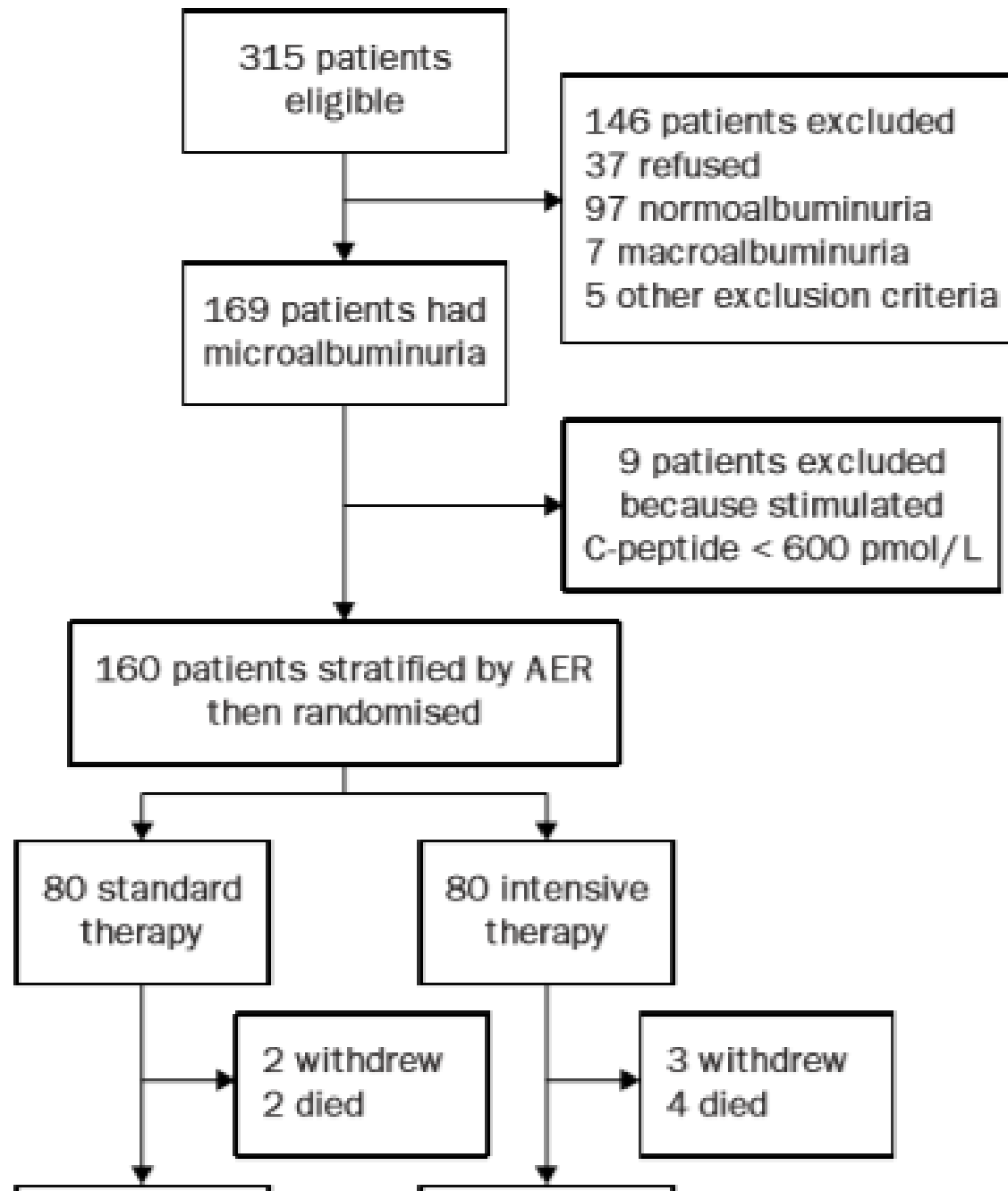
RCT

160 bệnh nhân đái tháo đường type 2 + microalbumin niệu

**Table 1. Treatment Goals for the Conventional-Therapy Group and the Intensive-Therapy Group.\***

Variable	Conventional Therapy		Intensive Therapy	
	1993–1999	2000–2001	1993–1999	2000–2001
Systolic blood pressure (mm Hg)	<160	<135	<140	<130
Diastolic blood pressure (mm Hg)	<95	<85	<85	<80
Glycosylated hemoglobin (%)	<7.5	<6.5	<6.5	<6.5
Fasting serum total cholesterol (mg/dl)	<250	<190	<190	<175
Fasting serum triglycerides (mg/dl)	<195	<180	<150	<150
Treatment with ACE inhibitor irrespective of blood pressure	No	Yes	Yes	Yes
Aspirin therapy				
For patients with known ischemia	Yes	Yes	Yes	Yes
For patients with peripheral vascular disease	No	No	Yes	Yes
For patients without coronary heart disease or peripheral vascular disease	No	No	No	Yes

Bệnh nhân có AER 30-300mg/ 24h  
• Tiêu chuẩn loại trừ,  
Trên 65 tuổi hoặc dưới 40 tuổi  
.....còn nhiều lắm



**Objective**

To elucidate the risk factors related to the incidence and progression of diabetic retinopathy in patients with Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus & to determine the impact of intensive glycemc control on diabetes-related complications

**Methods**

**Design:** Cross sectional study with additional randomized controlled trial

**Sample Size:** N=5357 patients with T2DM

- 3867 newly diagnosed patients were randomized

**Treatment Groups:**

- N=1138 to conventional control
- N=2729 to intensive control

**Outcome Measures:**

- HgbA1c
- DR progression

**Results**

**Point 1:** Risk factors for development and progression of diabetic retinopathy were noted

- There was a strong positive association between HbA1c and both development of new and progression of established retinopathy (8-fold relative progression reduction with A1C <6.2 vs. >7.5)
- Higher blood pressure was strongly associated with the onset and progression of retinopathy
- Interestingly, current smokers were less likely to develop or further the progression of established retinopathy (possibly secondary to lower blood pressure)

**Point 2:** Intensive glycemc control treatment group had significant impact on A1c and associated outcome measures

- Treatment group with mean A1c 7.0% versus 7.9% in the conventional group
- The intensive group had a 25% reduction in "microvascular endpoints" including the need for PRP
- Weight gain and hypoglycemic episodes were greater in the Intensive groups

**TLDR: Risk factors associated with the onset and/or progression of retinopathy in patients with Type II diabetes include hypertension and hyperglycemia; intensive treatment lowered the risk of progression**

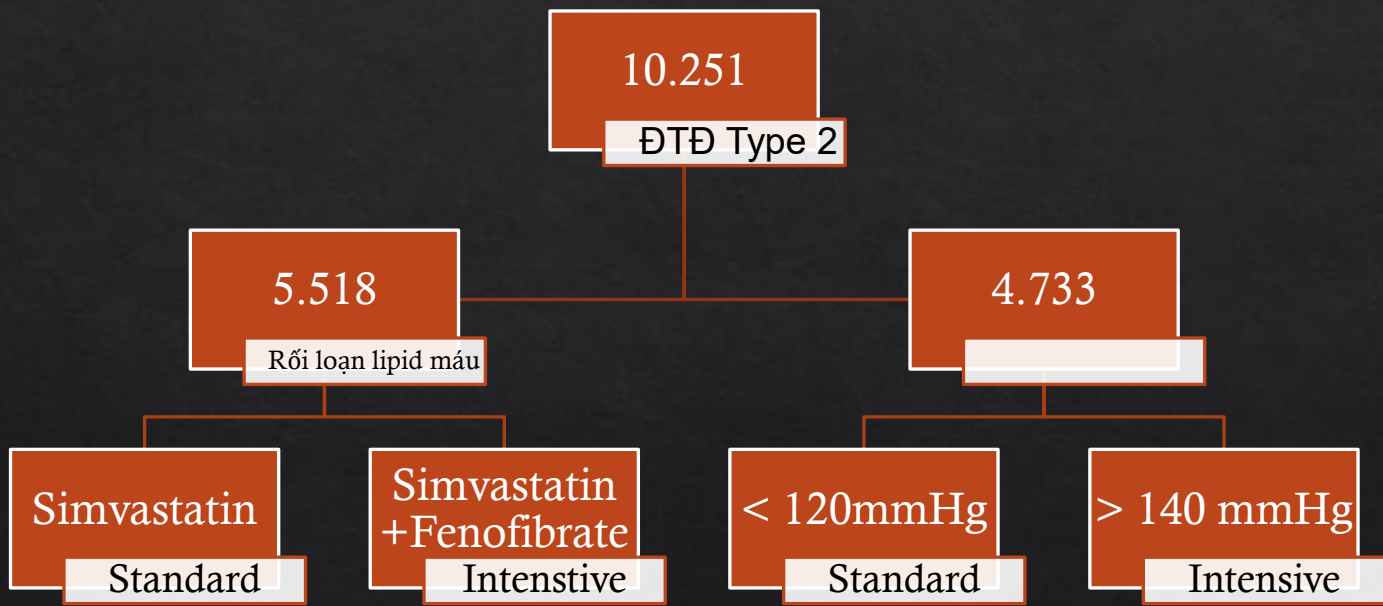
# ACCORD EYE STUDY

## Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes



**RCT**

10.251 bệnh nhân đái tháo đường type 2 + HbA1C ≥ 7.5%



- Between January 2001 and October 2005,
- 40-79 tuổi
- Xơ vữa động mạch, Tiểu đạm, Phì đại thất trái và có trên 2 nguy cơ tim mạch
- 5518 bệnh nhân rối loạn lipid máu
- LDL: 60-180 mg/dL
- HDL: <50 mg/dL
- (Triglyceride < 750mg/dL (chưa điều trị) or < 400mg/dL (đã điều trị))
- 4733
- Huyết áp tâm thu: 130-180mmHg (đã trị dưới 3 thuốc hạ áp)
- Protein niệu 24 giờ < 1 gam
- Nhóm nhỏ (subgroup) 2856 bệnh nhân tại thời điểm 4 năm.
- PDR đã được PRP or Cắt DK (-)

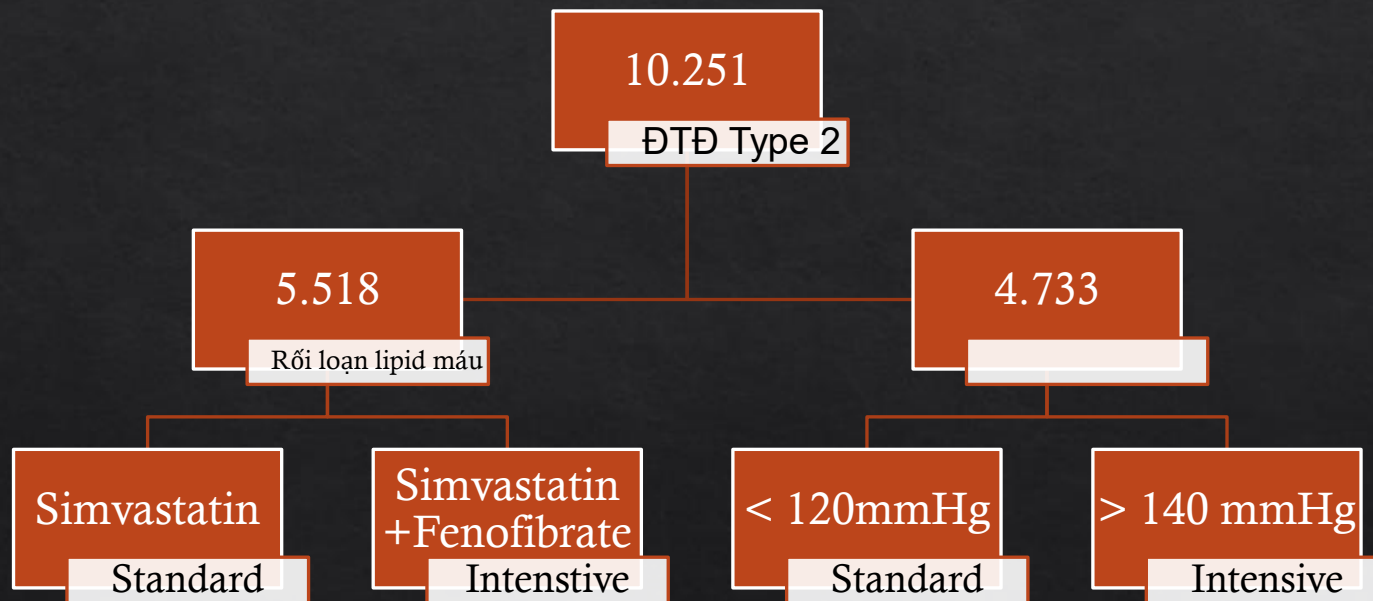
# ACCORDION STUDY

## Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On Study



RCT

10.251 bệnh nhân đái tháo đường type 2 + HbA1C  $\geq$  7.5%



- Between January 2001 and October 2005,
- 40-79 tuổi
- Xơ vữa động mạch, Tiểu đạm, Phì đại thất trái và có trên 2 nguy cơ tim mạch
- 5518 bệnh nhân rối loạn lipid máu
- LDL: 60-180 mg/dL
- HDL: <50 mg/dL
- (Triglyceride < 750mg/dL (chưa điều trị) or < 400mg/dL (đã điều trị))
- 4733
- Huyết áp tâm thu: 130-180mmHg (đã trị dưới 3 thuốc hạ áp)
- Protein niệu 24 giờ < 1 gam
- Nhóm nhỏ (subgroup) 2856 bệnh nhân tại thời điểm 4 năm.
- PDR đã được PRP or Cắt DK (-)

# ACCORD STUDY

## ACTION TO CONTROL CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES



**RCT**

10.251 bệnh nhân đái tháo đường type 2 + HbA1C  $\geq$  7.5%

- 10.251 Bệnh nhân ngẫu nhiên được điều trị tích cực (HbA1c < 6%) hoặc điều trị tiêu chuẩn (HbA1c = 7.0-7.9%).
- Trong đó 5.518 bệnh nhân rối loạn lipid đang điều trị simvastatin nhằm giảm LDL, được ngẫu nhiên điều trị tích cực với Fenofibrate 160mg/ ngày nhằm giảm Triglyceride và tăng HDL so với nhóm điều trị tiêu chuẩn (placebo).
- 4733 bệnh nhân còn lại ngẫu nhiên điều trị huyết áp tích cực với huyết áp tâm thu <120mmHg so với nhóm điều trị tiêu chuẩn < 140mmg.

**Outcome**

Số trường hợp đột quỵ/nhồi máu cơ tim không tử vong hoặc tử vong do tim mạch sau thời gian theo dõi.



- From January 2001 to October 2005, 10,251 participants were recruited in the main ACCORD trial. (Kết thúc sớm do
- From October 2003 to February 2006, 3,472 eligible participants were enrolled in the ACCORD Eye Study. Of these, 2,856 (85% of survivors) returned for the second eye examination and fundus photographs.
- Thời gian theo dõi được 3,5 năm

- January 2001 and October 2005,
- 40-79 tuổi
- Xơ vữa động mạch, Tiểu đái, Phì đại thất trái và có trên 2 nguy cơ tim mạch
- 5518 bệnh nhân rối loạn lipid máu
- LDL: 60-180 mg/dL
- HDL: <50 mg/dL
- (Triglyceride < 750mg/dL (chưa điều trị) or < 400mg/dL (đã điều trị)
- 4733
- Huyết áp tâm thu: 130-180mmHg (đã trị dưới 3 thuốc hạ áp)
- Protein niệu 24 giờ < 1 gam
- Nhóm nhỏ (subgroup) 2856 bệnh nhân tại thời điểm 4 năm.
- PDR đã được PRP or Cắt DK (-)

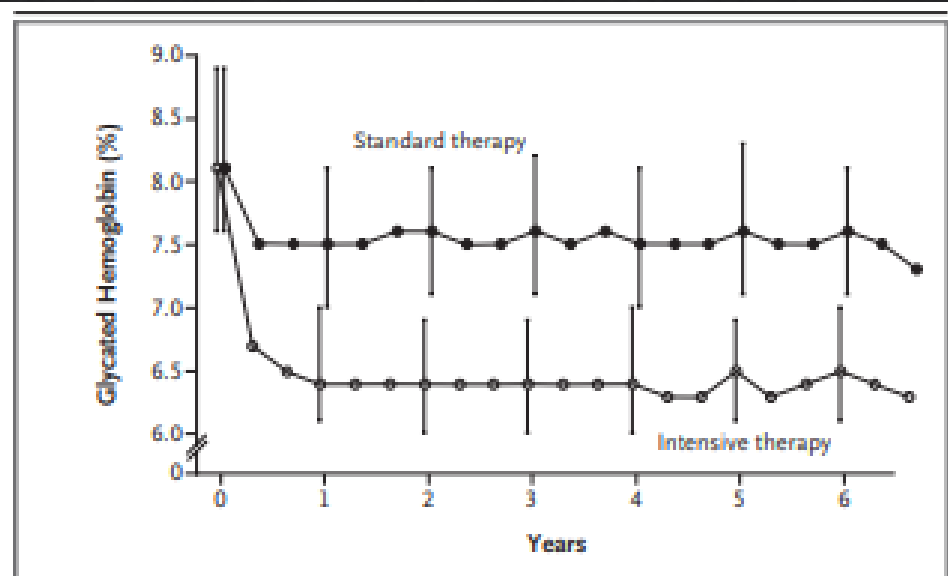
# INTENSIVE THERAPY

Increased mortality and did not significantly reduce major cardiovascular events

- Thời gian theo dõi được 3,5 năm
- Sau 1 năm,
  - HbA1c Intensive = 6.4% (6.1-7.0 %)
  - HbA1c Standard = 7.5% (7.0-8.1 %)
- Primary outcome
  - Intensive (6.9%) < Standard (7.2%). **P= 0.16**
- Death:
  - Intensive (5%) > Standard (4.0%). **P=0.04**
  - (HR: 1.2, 95% CL, 1.01-1.46)

**Table 4. Primary and Secondary Outcomes.<sup>a</sup>**

Outcome	Intensive Therapy (N=5128)		Standard Therapy (N=5123)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)	% per yr	no. of patients (%)	% per yr		
Primary outcome	352 (6.9)	2.11	371 (7.2)	2.29	0.90 (0.78–1.04)	0.16
Secondary outcome						
Death						
Any cause	257 (5.0)	1.41	203 (4.0)	1.14	1.22 (1.01–1.46)	0.04
Cardiovascular causes	135 (2.6)	0.79	94 (1.8)	0.56	1.35 (1.04–1.76)	0.02
Nonfatal myocardial infarction	186 (3.6)	1.11	235 (4.6)	1.45	0.76 (0.62–0.92)	0.004
Nonfatal stroke	67 (1.3)	0.39	61 (1.2)	0.37	1.06 (0.75–1.50)	0.74
Fatal or nonfatal congestive heart failure	152 (3.0)	0.90	124 (2.4)	0.75	1.18 (0.93–1.49)	0.17



**Figure 1. Median Glycated Hemoglobin Levels at Each Study Visit.**  
I bars denote interquartile ranges.

**Outcome** Số trường hợp bị đột quỵ/nhồi máu cơ tim không tử vong hoặc tử vong do tim mạch sau thời gian theo dõi.

# ACCORD EYE STUDY

## Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes



RCT

2856 bệnh nhân từ ACCORD STUDY  
Laser PRP (-) và Phẫu thuật (-)

- Từ October 2003 đến February 2006
- Chụp hình đáy mắt tại 2 thời điểm baseline và 4 năm.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Final Retinopathy Severity Scale for Persons.



University of Wisconsin-Madison  
Fundus Photograph Reading Center

Outcome

Tiến triển từ 3 bậc trở lên hoặc cần phẫu thuật hoặc laser RPR tại thời điểm 4 năm.

# INTENSIVE THERAPY

There were significant reductions in the primary outcome in the glycemia and dyslipidemia trials, but no significant effect in the blood pressure trial



Tại thời điểm 4 năm,

- Intensive (7.3%) < Standard (10.4%). P =0.003 (OR: 0.67, 95% CL, 0.51-0.87)
- Intensive (52 %) < Standard (10.2%). P = 0.006 (OR: 0.60, 95% CL, 0.42-0.87)

Treatment	Progression of Diabetic Retinopathy <i>no./total no. (%)</i>	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P Value
Glycemia therapy		0.67 (0.51–0.87)	0.003
Intensive	104/1429 (7.3)		
Standard	149/1427 (10.4)		
Dyslipidemia therapy†		0.60 (0.42–0.87)	0.006
With fenofibrate	52/806 (6.5)		
With placebo	80/787 (10.2)		
Antihypertensive therapy		1.23 (0.84–1.79)	0.29
Intensive	67/647 (10.4)		
Standard	54/616 (8.8)		

The beneficial effect was most prominent in people who had diabetic retinopathy at baseline.

**Outcome**

Tiến triển từ 3 bậc trở lên hoặc cần phẫu thuật hoặc laser RPR tại thời điểm 4 năm.

# ACCORDION STUDY

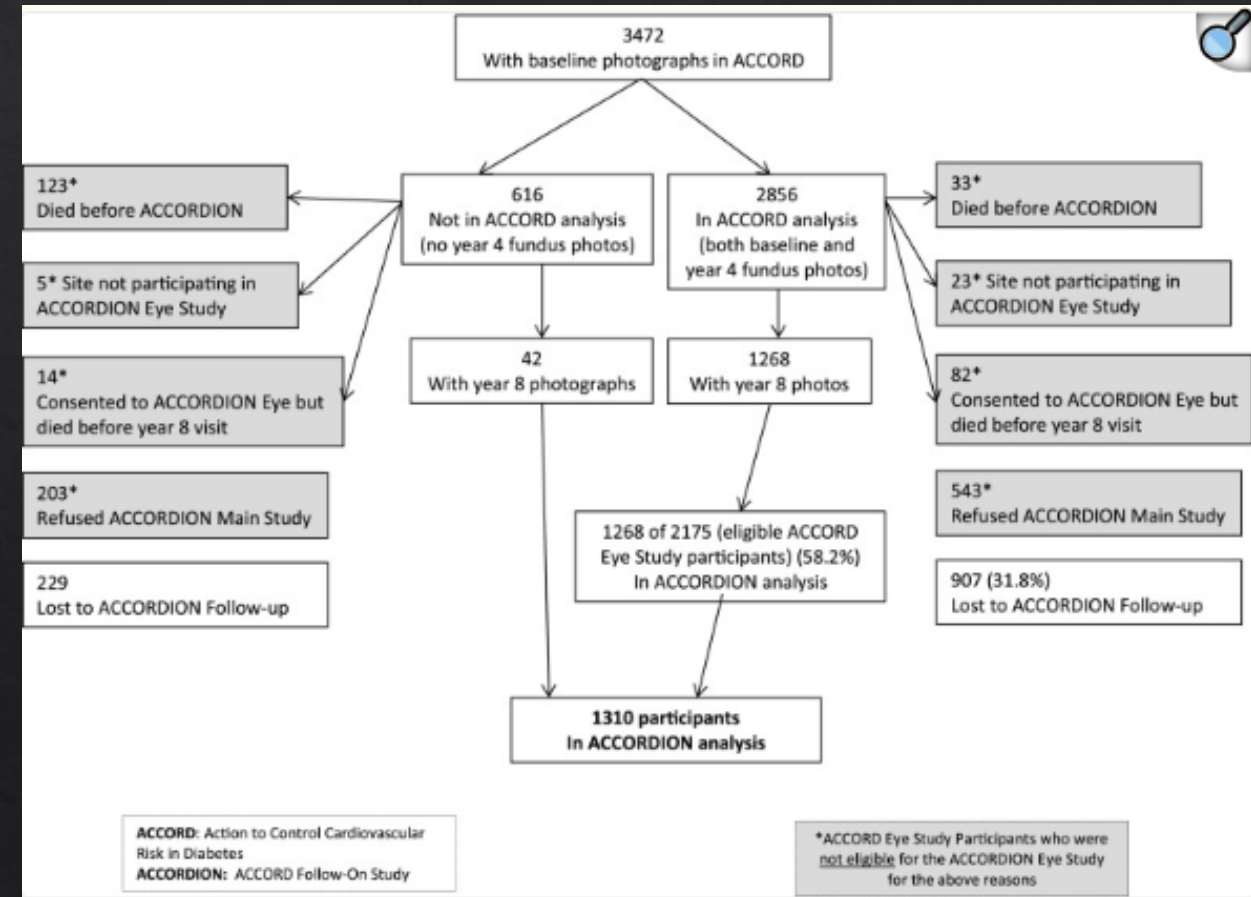
## Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes



RCT

3472 bệnh nhân từ nghiên cứu ACCORD EYE STUDY

- Có dữ liệu tại 3 thời điểm Baseline, 4 và 8 năm (February 2008).
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Final Retinopathy Severity Scale for Persons



**Outcome** Tiến triển từ 3 bậc trở lên tại thời điểm 8 năm

# LEGACY EFFECT

Legacy effect of intensive glycemia control on the progression of retinal disease in people with established type 2 diabetes.

This would suggest that the beneficial effect of fenofibrate on the progression of diabetic retinopathy during the trial may be clinically important and that these effects require continued treatment with fenofibrate to be maintained

	ACCORD <sup>b</sup>			ACCORDION <sup>d</sup>		
	n/N (%)	Adjusted OR (95% CI)	P value	n/N (%)	Adjusted OR (95% CI)	P value
Glycemia therapy		0.67 (0.51–0.87)	0.003		0.42 (0.28–0.63)	<0.0001
Intensive	104/1,429 (7.3)			38/658 (5.8)		
Standard	149/1,427 (10.4)			83/652 (12.7)		
Dyslipidemia therapy		0.60 (0.42–0.87)	0.006		1.13 (0.71–1.79)	0.60
Simvastatin/fenofibrate	52/806 (6.5)			47/399 (11.8)		
Simvastatin/placebo	80/787 (10.2)			37/363 (10.2)		
Antihypertensive therapy		1.23 (0.84–1.79)	0.29		1.21 (0.61–2.40)	0.59
Intensive	67/647 (10.4)			21/280 (7.5)		
Standard	54/616 (8.8)			16/268 (6.0)		

Tại thời điểm 8 năm

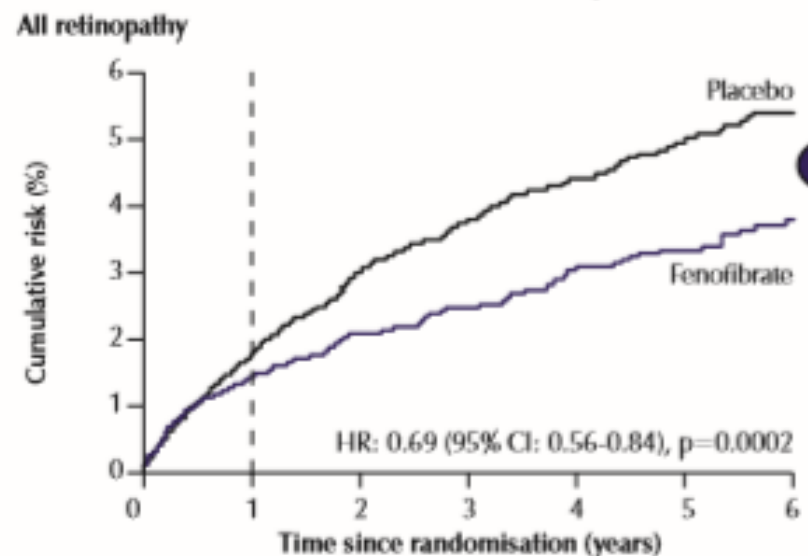
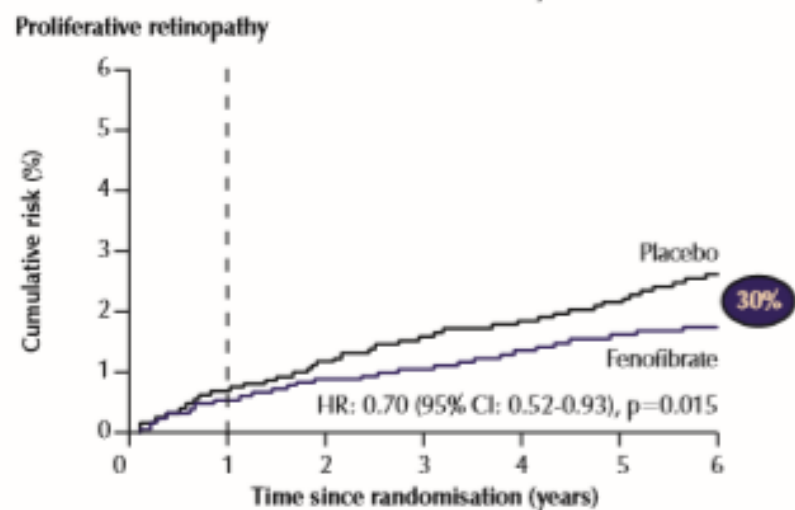
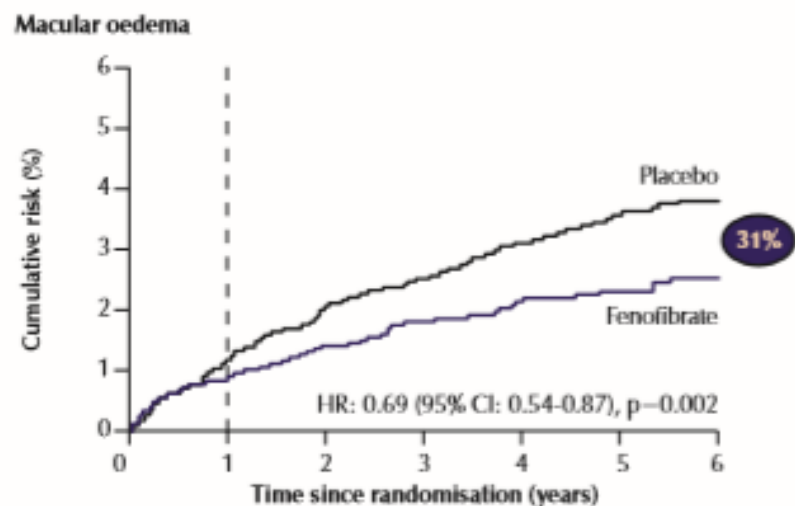
- Intensive (5.8%) < Standard (12.7%). P < 0.001 (OR: 0.42, 95% CL, 0.28-0.63)

# FIELD STUDY

## Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy

- ◇ 402 (4.1%) BN dc laser trong quá trình theo dõi
- ◇ Những bệnh nhân được điều trị bằng laser trong quá trình nghiên cứu có nhiều khả năng là nam giới, có thời gian mắc bệnh tiểu đường trung bình dài hơn 7 năm và nhiều khả năng bị đột quỵ hoặc bệnh mạch máu ngoại biên hơn những người không cần điều trị bằng laser.
- ◇ Hơn nữa, nồng độ glucose huyết tương lúc đói và mức HbA1c cao hơn ở những bệnh nhân cần điều trị bằng laser so với những bệnh nhân không cần điều trị, mặc dù liệu pháp điều trị bệnh tiểu đường của họ tích cực hơn.
- ◇ Những người tham gia được điều trị bằng laser có khả năng được kê đơn thuốc chống huyết khối (chủ yếu là aspirin), thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) và các liệu pháp hạ đường huyết không qua chế độ ăn uống (chủ yếu là metformin, sulfonylurea hoặc insulin) cao hơn đáng kể so với những người không cần điều trị bằng laser phản ánh thời gian mắc bệnh tiểu đường dài hơn, kiểm soát đường huyết kém hơn và do đó tỷ lệ biến chứng mạch máu cao hơn

	No laser treatment (n=9393)	Laser treatment (n=402)	p value
<b>General characteristics</b>			
Sex (male)	5864 (62.4%)	274 (68.2%)	0.020
Ethnic origin (white)	8728 (92.9%)	365 (90.8%)	0.106
Age at visit 1 (years)	62.3 (6.9)	61.5 (6.7)	0.032
Diabetes duration (years)	5.0 (2.0-9.0)	12.0 (8.0-16.0)	<0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.8 (26.8-33.5)	29.6 (27.0-33.4)	0.868
Waist-hip ratio	0.94(0.88-0.98)	0.95(0.91-1.00)	<0.0001
Systolic blood pressure (mm Hg)	140.3 (15.3)	144.9 (16.2)	<0.0001
Diastolic blood pressure (mm Hg)	82.0 (8.5)	83.0 (9.5)	0.024
Current smoker	892 (9.5%)	30 (7.5%)	0.171
Ex-smoker	4747 (50.5%)	197 (49.0%)	0.547
<b>Laboratory data</b>			
Total cholesterol (mmol/L)	5.04 (0.70)	5.04 (0.69)	0.862
LDL cholesterol (mmol/L)	3.07 (0.65)	3.07 (0.68)	0.847
HDL cholesterol (mmol/L)	1.10 (0.26)	1.10 (0.27)	0.689
Triglyceride (mmol/L)	1.74 (1.34-2.33)	1.71 (1.33-2.27)	0.642
Fasting glucose (mmol/L)	8.4 (7.0-10.2)	11.0 (8.9-13.0)	<0.0001
HbA <sub>1c</sub> (%)	6.8% (6.1-7.7)	8.3% (7.2-9.4)	<0.0001



**Table 2. Impact of fenofibrate on diabetic retinopathy in the main FIELD study**

Significant relative reduction in first laser treatment:

- By 31% for all retinopathy ( $p=0.0002$ )
- By 31% for macular oedema ( $p=0.002$ )
- By 30% for proliferative retinopathy ( $p=0.015$ ).

- Trong nghiên cứu phụ về nhãn khoa, điểm cuối chính của tiến triển 2 bước của mức độ bệnh võng mạc không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm nhìn chung (46 [9,6%] bệnh nhân dùng fenofibrate so với 57 [12,3%] bệnh nhân dùng giả dược;  $p = 0,19$ ) hoặc trong nhóm bệnh nhân không có bệnh võng mạc từ trước (43 [11,4%] so với 43 [11,7%];  $p = 0,87$ ). Ngược lại, ở những bệnh nhân có bệnh võng mạc từ trước, số bệnh nhân dùng fenofibrate có tiến triển 2 bước ít hơn đáng kể so với những bệnh nhân dùng giả dược (ba [3,1%] bệnh nhân so với 14 [14,6%];  $p = 0,004$ )
- Giáo sư Paul Mitchell cho biết: “Ở những bệnh nhân có bệnh võng mạc từ trước, fenofibrate làm giảm tương đối 79% tiến triển của bệnh, được định nghĩa là tiến triển hai bước trên hệ thống phân loại ETDRS (tiêu chí chính), ( $p = 0,004$ ).”

	Placebo group (n=500)	Fenofibrate group (n=512)	p value
<b>Intercurrent events</b>			
Laser treatment (one or more) for diabetic retinopathy	23 (4.6%)	5 (1.0%)	0.0004
Vitrectomy surgery	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0.73
Cataract or cataract surgery	28 (5.6%)	37 (7.2%)	0.29
<b>2-step progression of retinopathy (primary endpoint)</b>			
All patients	57 (12.3%)	46 (9.6%)	0.19
No pre-existing retinopathy	43 (11.7%)	43 (11.4%)	0.87*
Pre-existing retinopathy	14 (14.6%)	3 (3.1%)	0.004*
<b>Other outcomes diagnosed at scheduled eye visits (2 years, 5 years, study end)</b>			
1-step progression of retinopathy grade	106 (22.9%)	104 (21.8%)	0.69
Occurrence of new retinopathy	45 (12.3%)	46 (12.1%)	0.96
Occurrence of new hard exudates	14 (3.1%)	16 (3.5%)	0.78
Any progression of hard exudates	2 (14.3%)	2 (13.3%)	0.99
2-line worsening in visual acuity (Snellen chart)	90 (29.1%)	97 (30.7%)	0.67
Occurrence of any macular oedema	10 (2.2%)	4 (0.8%)	0.09
<b>Composite outcome of significant retinal pathology</b>			
Any of 2-step progression of retinopathy grade, macular oedema, or laser treatment (either eye)	75 (16.1%)	53 (11.1%)	0.022

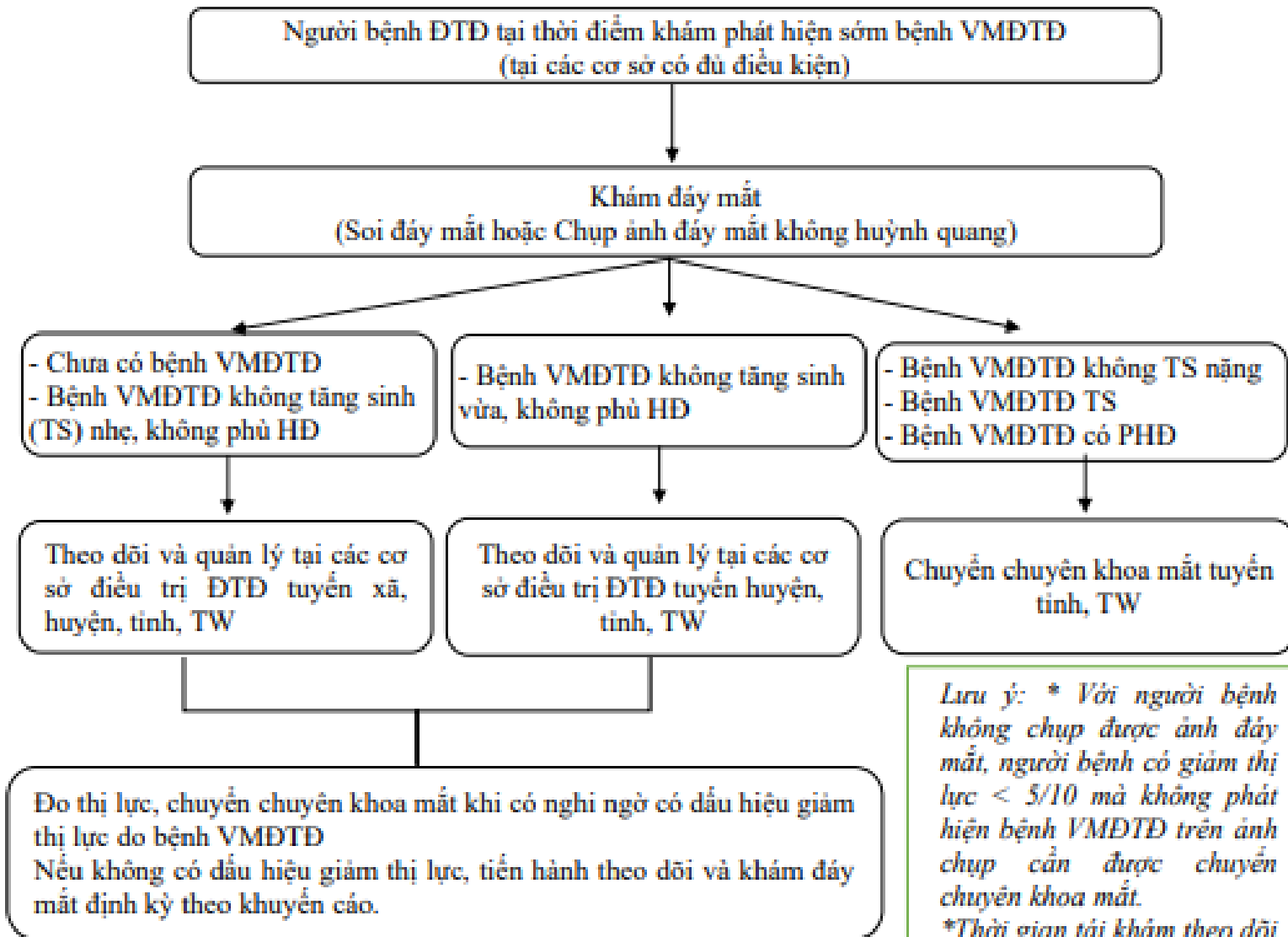
Data are n (%). \*p value for interaction between treatment effects in those with and without pre-existing retinopathy=0.019.

**Table 4: Main outcomes for the ophthalmology substudy**

# Kết nối liên chuyên khoa tối ưu quản lý VMĐTĐ



*Sơ đồ hướng dẫn khám phát hiện sớm và quản lý bệnh VMDTD*



*Lưu ý: \* Với người bệnh không chụp được ảnh đáy mắt, người bệnh có giảm thị lực < 5/10 mà không phát hiện bệnh VMDTD trên ảnh chụp cần được chuyển chuyên khoa mắt.  
\*Thời gian tái khám theo dõi tại tuyến cơ sở.*