



CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ ĐTDĐ TÝP 2: CÁI NHÌN TOÀN DIỆN VỀ BIGUANIDE

TS.BS. Huỳnh Tấn Đạt

Giảng viên Bộ môn Nội Tiết – ĐHYD TP.HCM

VN_MA_111

- **Disclaimer**

- The information included in this symposium is solely for educational purposes and is not intended to promote the use of any products.
- The content of this presentation has been developed by the speakers.
- Merck Healthcare Vietnam has had no influence and is not responsible for the content of the presentation.
-

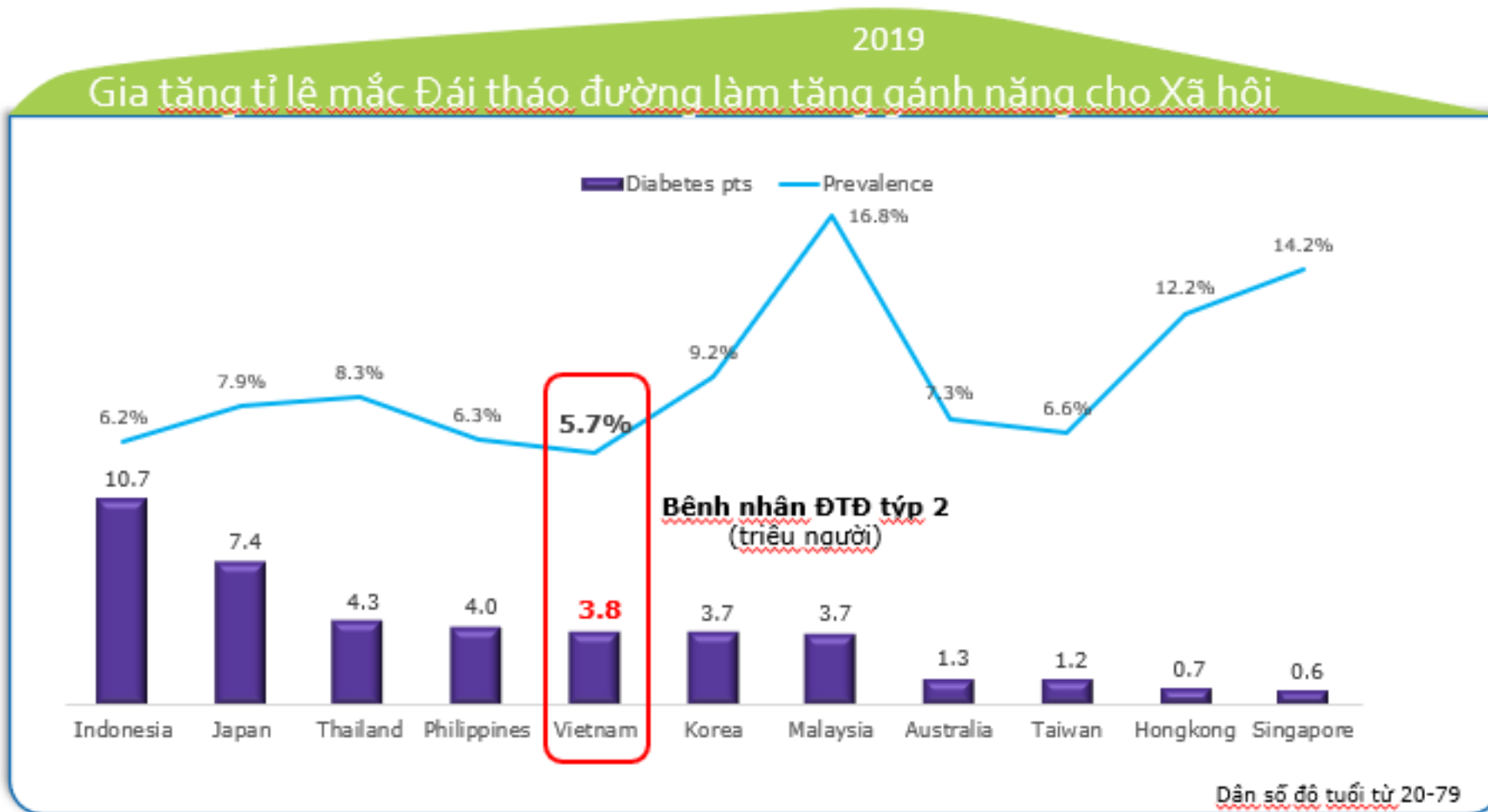
- **Miễn trừ trách nhiệm**

- Thông tin trong chương trình hội thảo chuyên đề này chỉ dành cho mục đích giáo dục và không nhằm mục đích thúc đẩy việc sử dụng bất kỳ sản phẩm nào.
- Nội dung của bài thuyết trình này đã được phát triển bởi các diễn giả.
- Merck Healthcare Việt Nam không có ảnh hưởng và không chịu trách nhiệm về nội dung bài thuyết trình.

NỘI DUNG

1. Vai trò của Metformin trong kiểm soát ĐH
2. Các lợi ích tim mạch của Metformin
3. Lợi ích ngoài tim mạch của Metformin
4. Công nghệ bào chế giúp tăng tuân thủ điều trị

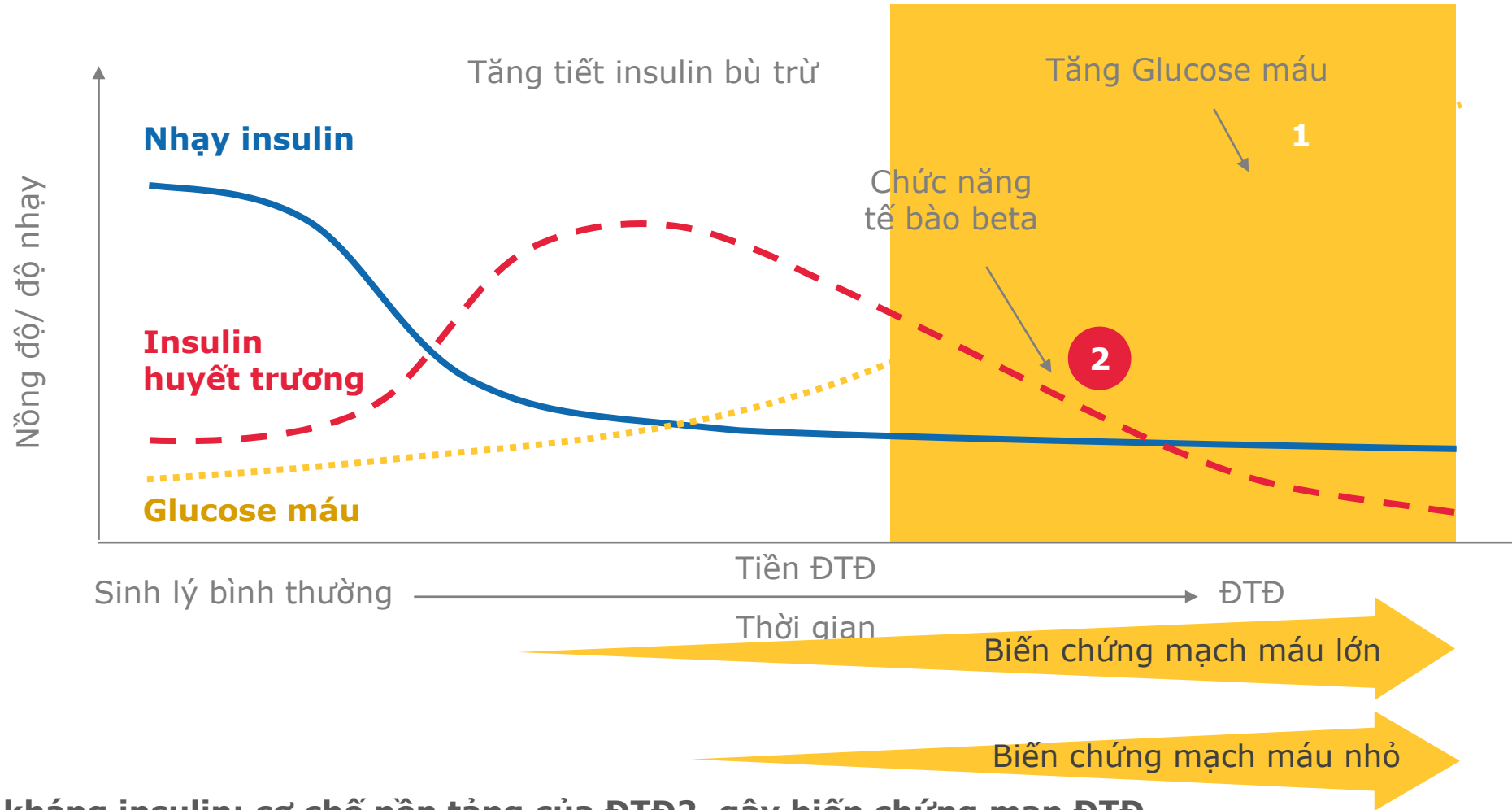
Việt Nam năm 2019: 3,8 triệu BN mắc ĐTĐ; trong đó >50% BN chưa được chẩn đoán



Tỉ lệ ĐTĐ tít 2 gia tăng chủ yếu liên quan đến tăng đề kháng insulin:

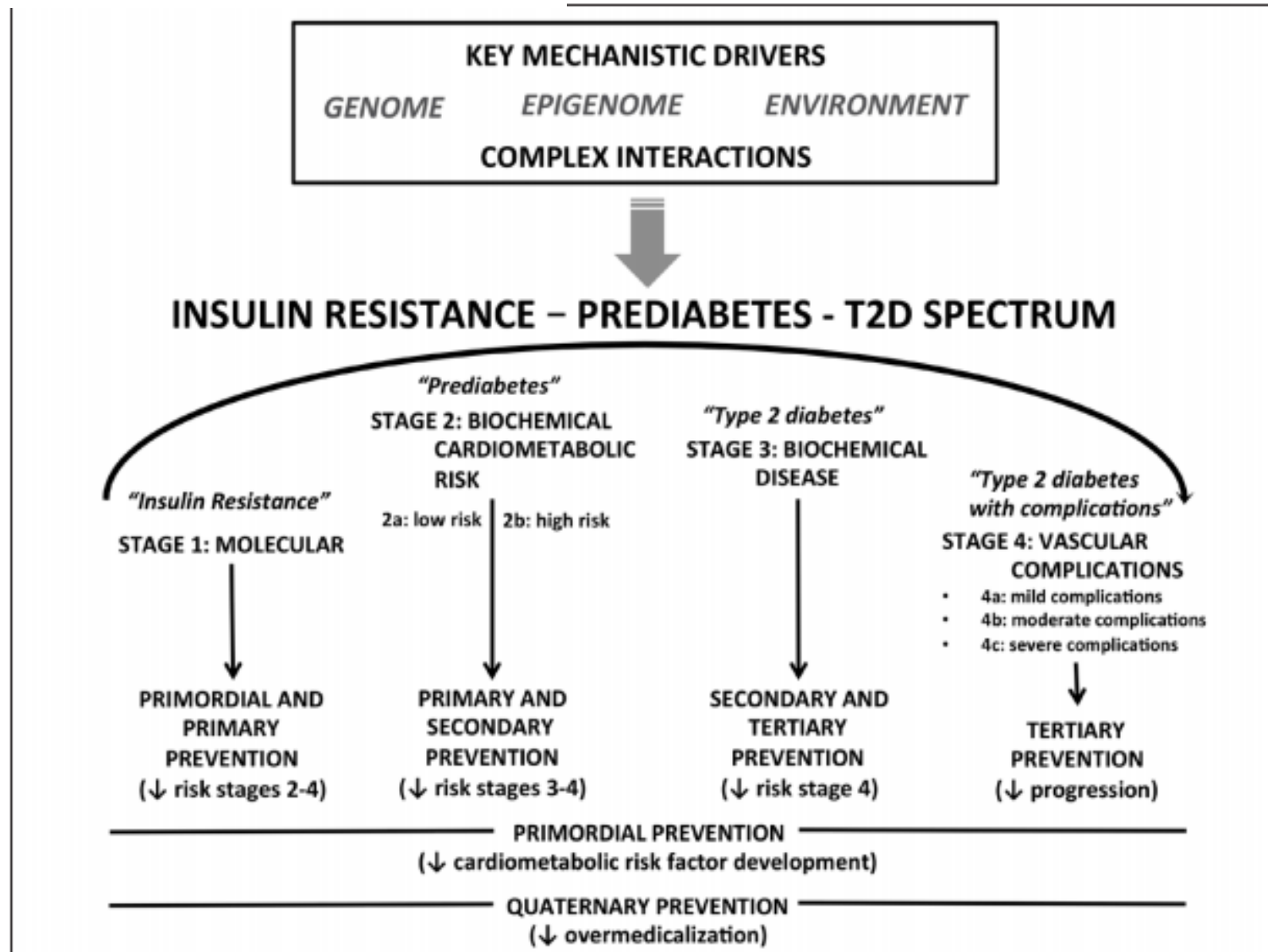
- Thay đổi lối sống: ăn nhiều đường nhanh, ít vận động
- Tăng tỉ lệ béo phì

Cơ chế bệnh sinh nền tảng và diễn tiến của ĐTĐ típ 2

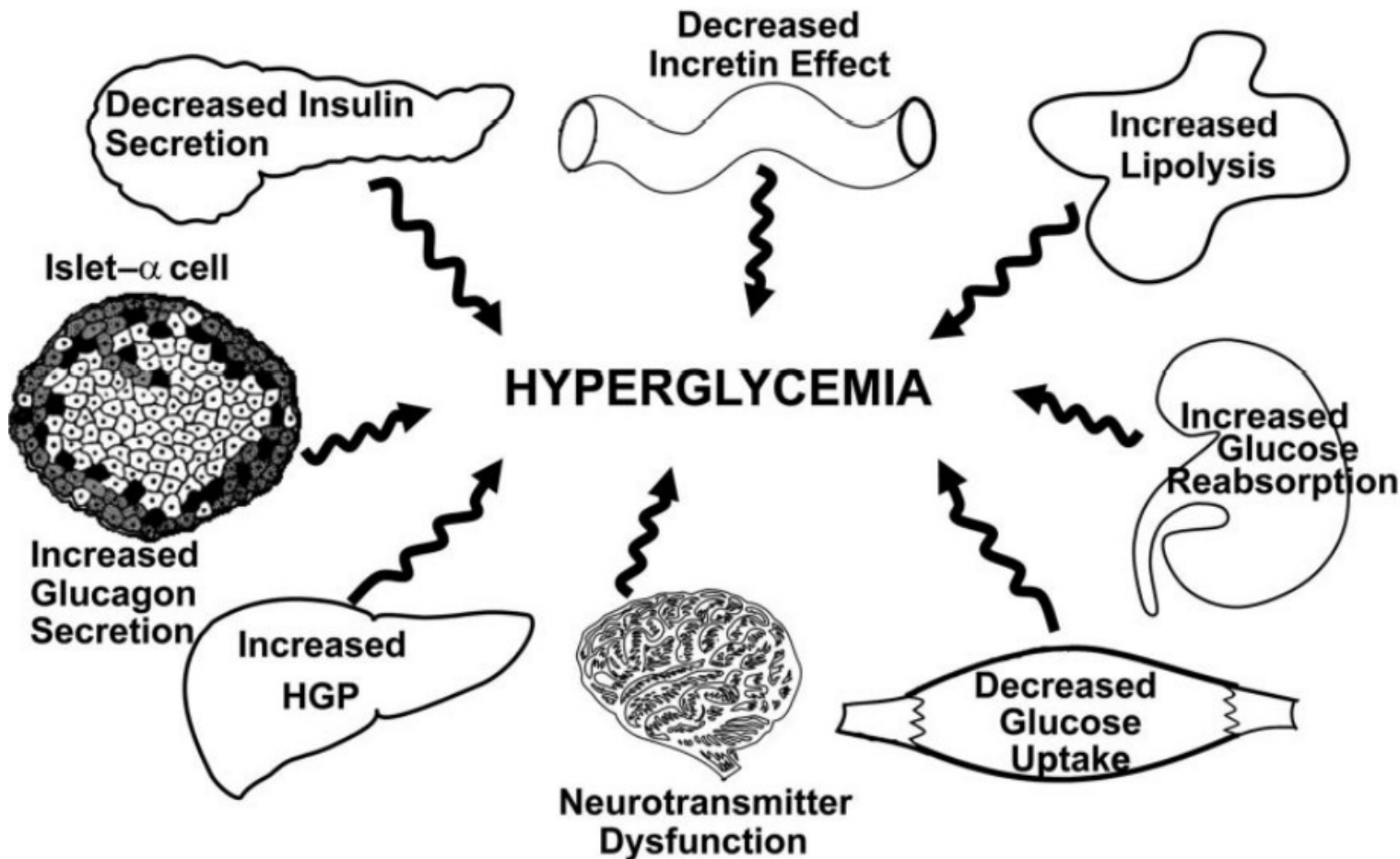


- **Đề kháng insulin: cơ chế nền tảng của ĐTĐ2, gây biến chứng mạn ĐTĐ**
- **Suy giảm CN tế bào beta tụy: cơ chế chính làm tăng đường huyết**

Kahn CR. Diabetes 1994
Reaven GM. Diabetes 1998



8 cơ chế gây tăng ĐH ở BN ĐTĐ2



Các cơ chế chính gây tăng ĐH:

1. **Đề kháng insulin (gan, cơ, mô mỡ)**
2. **Giảm tiết insulin**
3. Giảm hiệu ứng incretin
4. Tăng tiết glucagon
5. Tăng tái hấp thu glucose ở thận
6. Rối loạn dẫn truyền TK

Table 1

Pathogenesis of type 2 diabetes: implications for therapy

- 1) Effective treatment of type 2 diabetes **requires multiple drugs** used in combination to correct multiple pathophysiological defects.
- 2) Treatment should be based on known pathogenic abnormalities and **not simply on reduction of A1C.**
- 3) Therapy must be **started early** in the natural history of type 2 diabetes to prevent progressive β -cell failure.

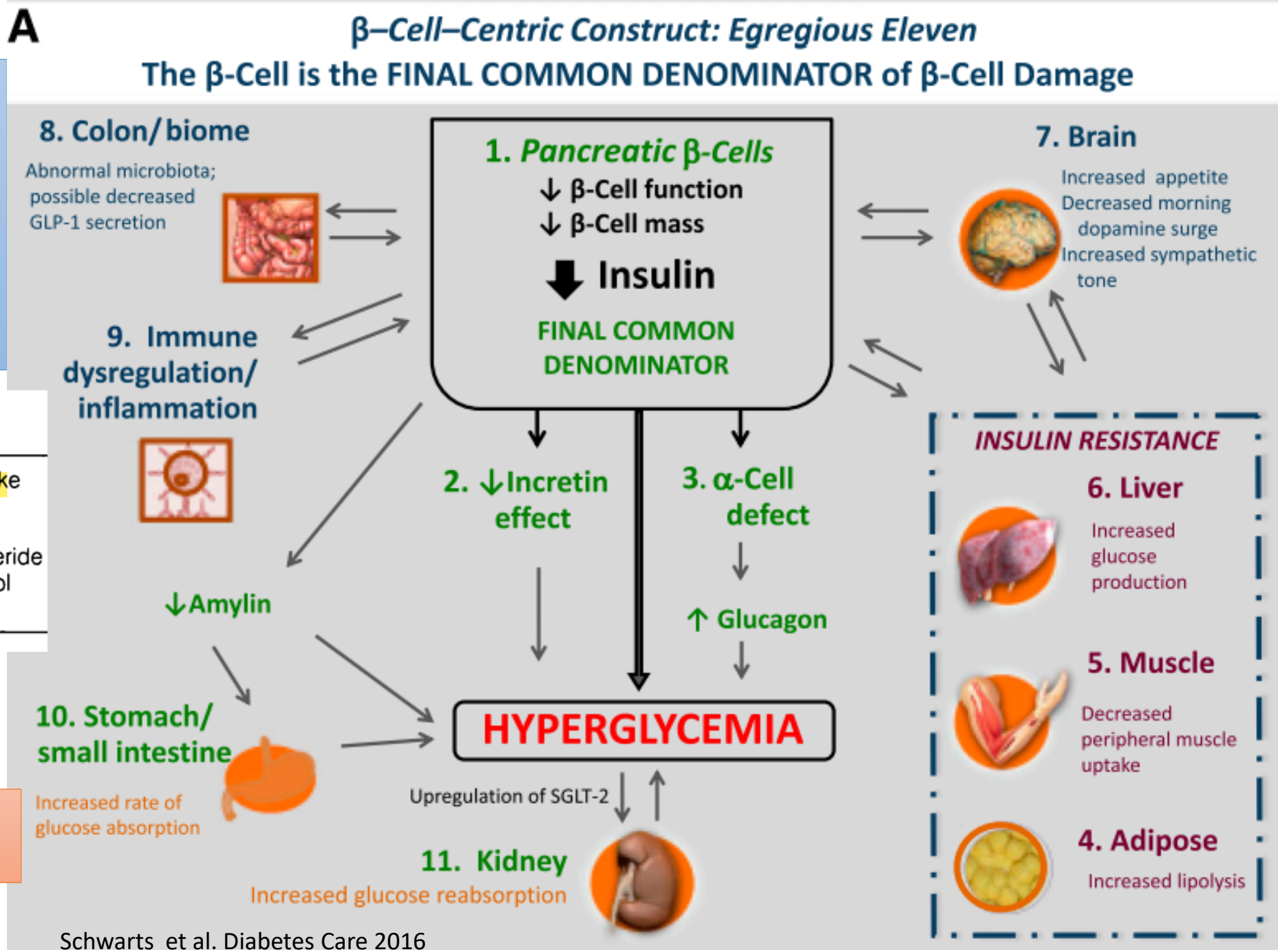
Tế bào beta là trung tâm tăng ĐH
 Đề kháng insulin là nền tảng

TABLE 1
 Syndrome X

Resistance to insulin-stimulated glucose uptake
Glucose intolerance
Hyperinsulinemia
Increased very-low-density lipoprotein triglyceride
Decreased high-density lipoprotein cholesterol
Hypertension

All of these factors have been shown to increase the risk of CAD

Đề kháng insulin và tăng insulin là nền tảng gây BTMXV ở ĐTĐ2



Schwartz et al. Diabetes Care 2016

Reaven GM. Diabetes 1998

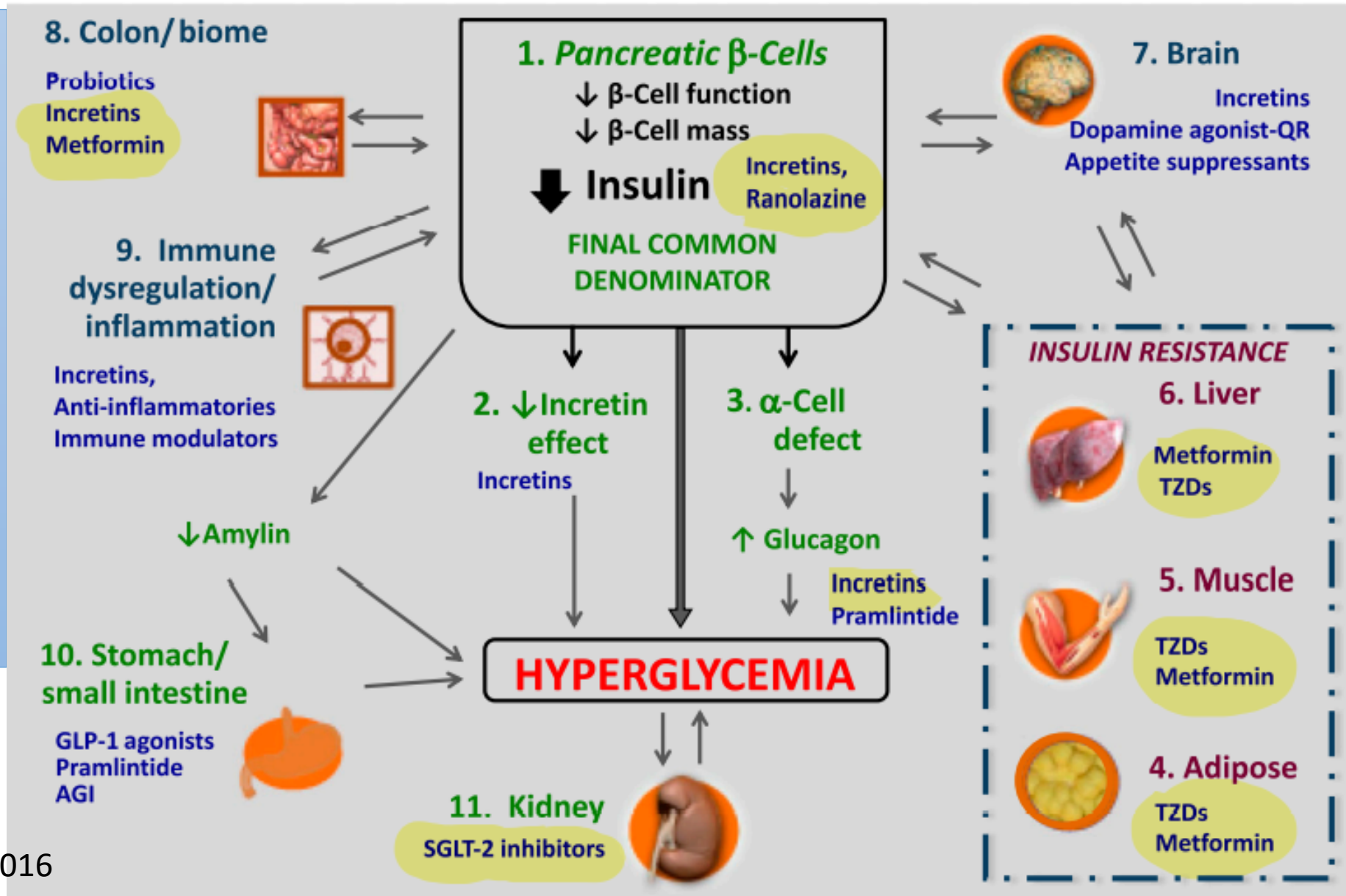
Điều trị ĐTĐ2 theo cơ chế bệnh sinh:

phối hợp nhiều cơ chế lấy tế bào beta làm trung tâm, để kháng insulin làm nền tảng

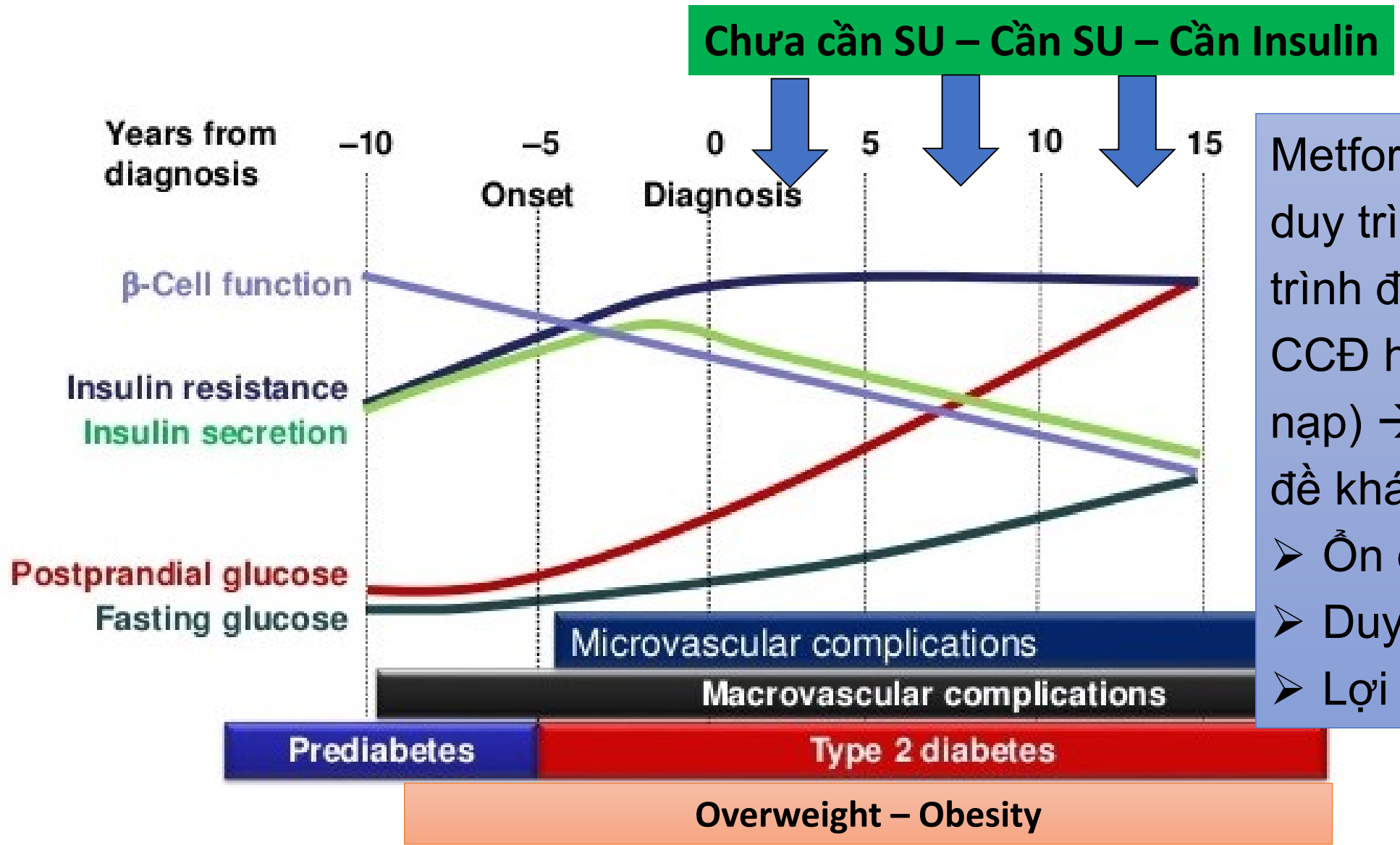
B

β-Cell-Centric Construct: Egregious Eleven

Targeted Treatments for Mediating Pathways of Hyperglycemia



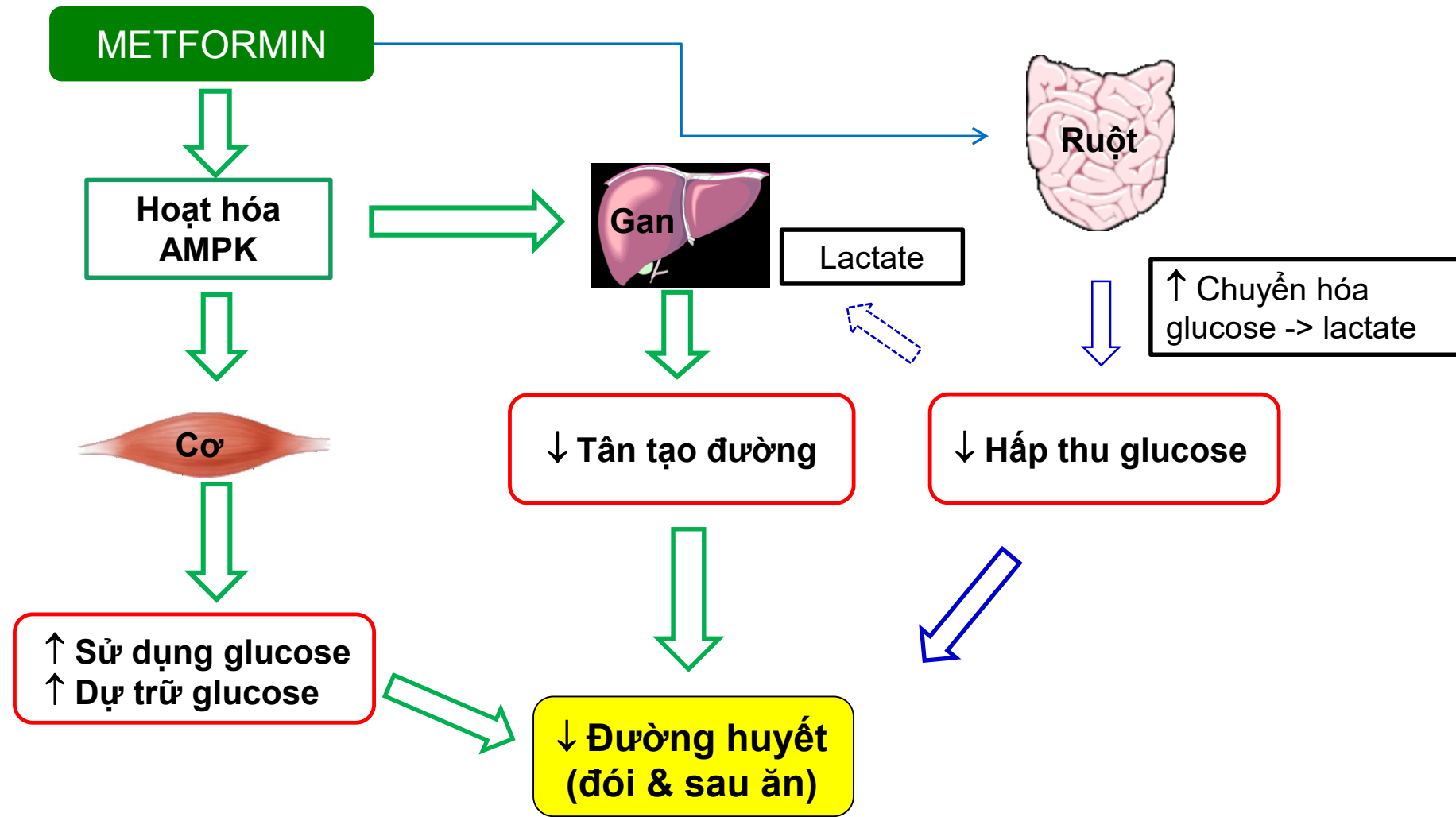
Metformin cần được duy trì tất cả giai đoạn ĐTĐ2



Metformin cần được duy trì suốt trong quá trình điều trị (trừ khi CCD hoặc không dung nạp) → điều trị cơ chế đề kháng insulin:

- Ổn định ĐH
- Duy trì cân nặng
- Lợi ích tim mạch

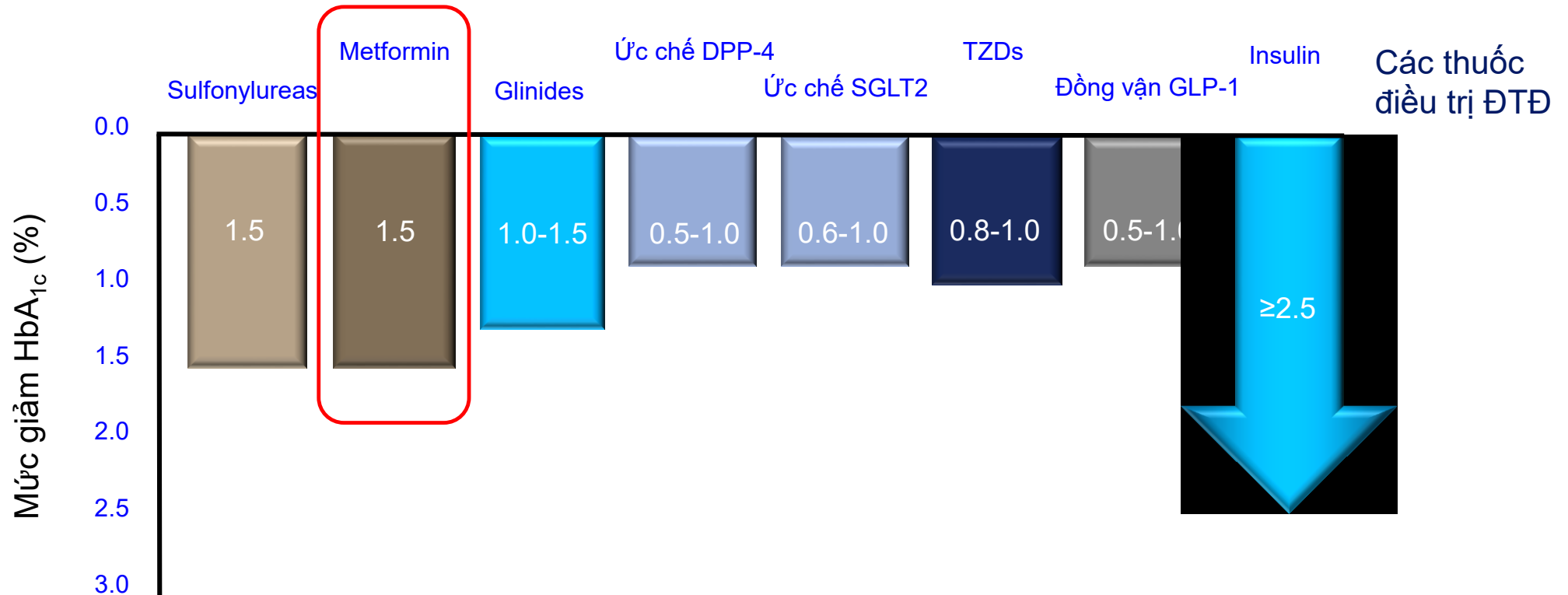
METFORMIN: Giảm tân tạo đường và giảm đề kháng insulin



AMPK, AMP-activated protein kinase; DPP4, dipeptidyl peptidase; GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP1, glucagon-like peptide 1.

Scheen AJ. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9:363–377.

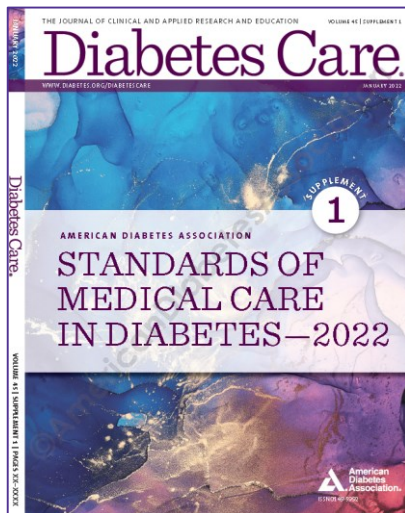
METFORMIN: Hiệu quả giảm đường huyết cao trong nhóm thuốc uống



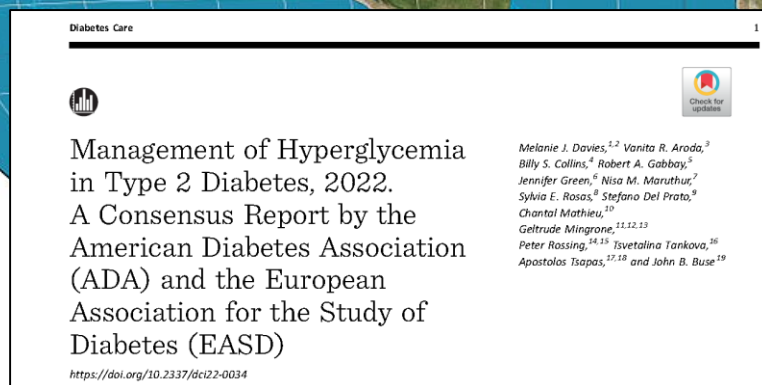
- Kiểm soát ĐH đạt mục tiêu: quan trọng trong ngăn ngừa hoặc giảm biến chứng mạn ĐĐ

METFORMIN: Lựa chọn điều trị bước 1 ĐTD týp 2 trong tất cả các khuyến cáo

Hướng dẫn **ADA**
(Hội ĐTD Hoa Kỳ)



Đồng thuận **ADA/EASD**
(Hội N/C ĐTD châu Âu)



Hướng dẫn **IDF**
(Liên đoàn ĐTD Thế giới)



Hướng dẫn **Hội Nội Tiết & ĐTD VN**

PHARMACOLOGIC TREATMENT OF HYPERGLYCEMIA IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES



FIRST-LINE THERAPY depends on comorbidities, patient-centered treatment factors, including cost and access considerations, and management needs and generally includes metformin and comprehensive lifestyle modification[^]

ASCVD/INDICATORS OF HIGH RISK, HF, CKD†

RECOMMEND INDEPENDENTLY OF BASELINE A1C, INDIVIDUALIZED A1C TARGET, OR METFORMIN USE‡

+ASCVD/INDICATORS OF HIGH RISK*

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹ **ETHER/ OR** SGLT2i with proven CVD benefit¹

+HF*

SGLT2i with proven benefit in this population¹

+CKD**

CKD and albuminuria (e.g., ≥200 mg/g creatinine) **OR** CKD without albuminuria (e.g., eGFR <60 mL/min/1.73 m²)

PREFERABLY

SGLT2i with primary evidence of reducing CKD progression

NONE

Incorporate agents that provide adequate **EFFICACY** to achieve and maintain glycemic goals

Higher glycemic efficacy therapy: GLP-1 RA; insulin; combination approaches (Table 9.2)

- Consider additional comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs in choice of therapy, as below:

MINIMIZE HYPOGLYCEMIA

MINIMIZE WEIGHT GAIN/PROMOTE WEIGHT LOSS

CONSIDER COST AND ACCESS

Metformin là điều trị nền tảng

IF A1C ABOVE TARGET

- For patients on a GLP-1 RA, consider incorporating SGLT2i with proven CVD benefit and vice versa¹
- TZD²

IF A1C ABOVE TARGET

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹ if SGLT2i not tolerated or contraindicated

For patients with CKD (e.g., eGFR <60 mL/min/1.73 m²) without albuminuria, recommend the following to decrease cardiovascular risk

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹ **ETHER/ OR** SGLT2i with proven CVD benefit¹

IF A1C above target, for patients on SGLT2i, consider incorporating a GLP-1 RA and vice versa

IF A1C remains above target, consider treatment intensification based on comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs

IF A1C ABOVE TARGET

Incorporate additional agents based on comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs

IF A1C ABOVE TARGET

For patients on a GLP-1 RA, consider incorporating SGLT2i and vice versa

- If GLP-1 RA not tolerated or indicated, consider DPP-4i (weight neutral)

Incorporate additional agents based on comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs

Available in generic form at lower cost:

- Certain insulins: consider insulin available at the lowest acquisition cost
- SU
- TZD

IF A1C ABOVE TARGET

Incorporate additional agents based on comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs

ADA 2022

1. Proven benefit refers to label indication (see Table 9.2)
2. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
3. Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia
4. Risk of hypoglycemia: degludec / glargine U-300 < glargine U-100 / detemir < NPH insulin
5. Consider country- and region-specific cost of drugs

[^]For adults with overweight or obesity, lifestyle modification to achieve and maintain ≥5% weight loss and ≥150 min/week of moderate- to vigorous-intensity physical activity is recommended (See Section 5: Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes).

†Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

‡Most patients enrolled in the relevant trials were on metformin at baseline as glucose-lowering therapy.

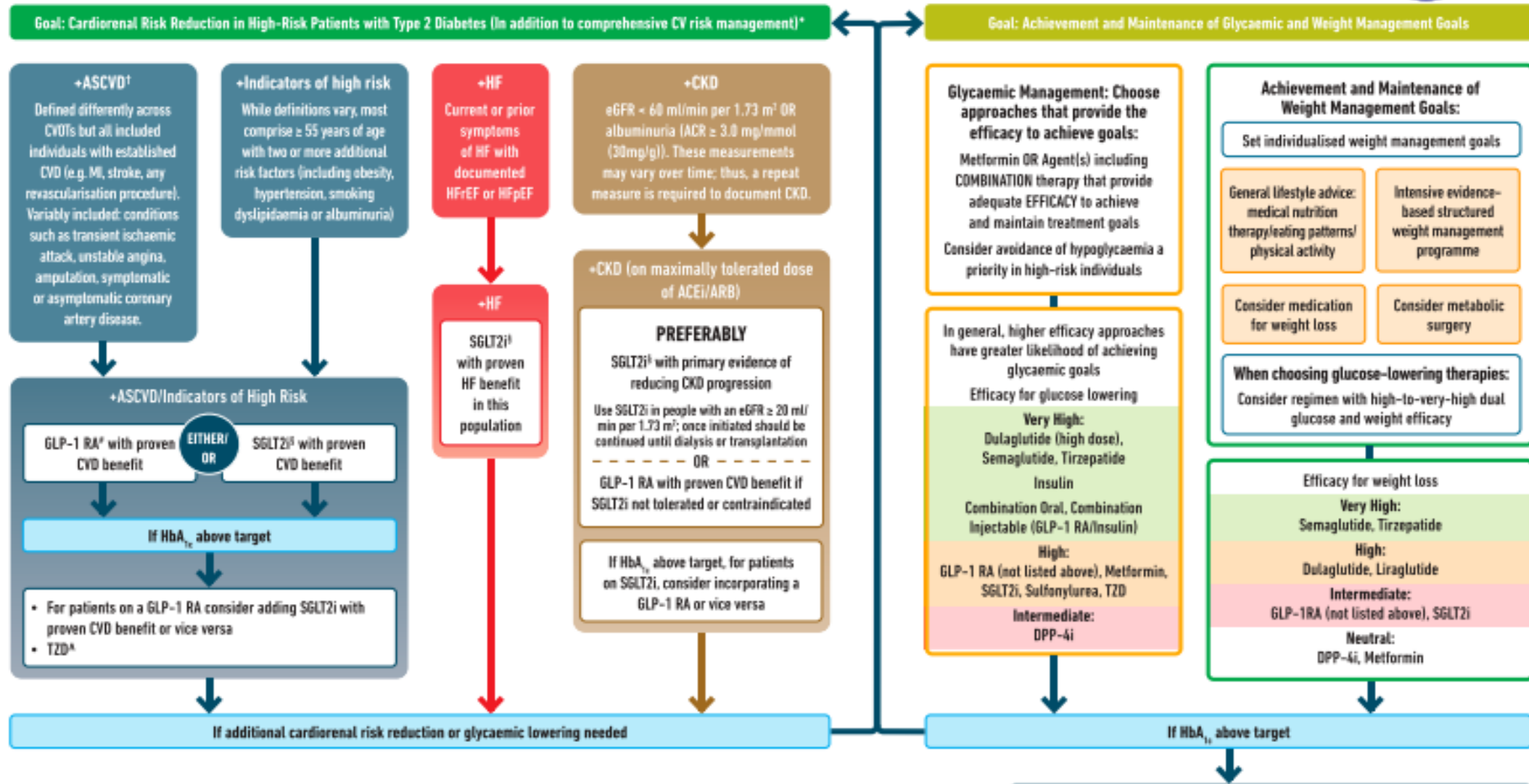
¹Refer to Section 10: Cardiovascular Disease and Risk Management.

²Refer to Section 11: Chronic Kidney Disease and Risk Management and specific medication label for eGFR criteria.

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)



* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin; † A strong absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat may be better tolerated and similarly effective; ‡ For SGLT2i, CV outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; § For GLP-1 RA, CVDs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

Consensus ADA-EASD 9/2022. Davies et al. Diabetes care 2022

Identify barriers to goals:

- Consider DSMES referral to support self-efficacy in achievement of goals
- Consider technology (e.g. diagnostic CGM) to identify therapeutic gaps and tailor therapy
- Identify and address SDOH that impact on achievement of goals

USE OF GLUCOSE

Goal: Achievement and Maintenance of Glycaemic and Weight Management Goals

Kiểm soát ĐH đạt mục tiêu và duy trì hiệu quả kiểm soát ĐH:
Metformin vẫn là điều trị nền tảng

Glycaemic Management: Choose approaches that provide the efficacy to achieve goals:

Metformin OR Agent(s) including COMBINATION therapy that provide adequate EFFICACY to achieve and maintain treatment goals

Consider avoidance of hypoglycaemia a priority in high-risk individuals

In general, higher efficacy approaches have greater likelihood of achieving glycaemic goals

Efficacy for glucose lowering

Very High:

Dulaglutide (high dose),
Semaglutide, Tirzepatide

Insulin

Combination Oral, Combination
Injectable (GLP-1 RA/Insulin)

High:

GLP-1 RA (not listed above), Metformin,
SGLT2i, Sulfonyleurea, TZD

Intermediate:

DPP-4i

Achievement and Maintenance of Weight Management Goals:

Set individualised weight management goals

General lifestyle advice:
medical nutrition
therapy/eating patterns/
physical activity

Intensive evidence-
based structured
weight management
programme

Consider medication
for weight loss

Consider metabolic
surgery

When choosing glucose-lowering therapies:

Consider regimen with high-to-very-high dual
glucose and weight efficacy

Efficacy for weight loss

Very High:

Semaglutide, Tirzepatide

High:

Dulaglutide, Liraglutide

Intermediate:

GLP-1RA (not listed above), SGLT2i

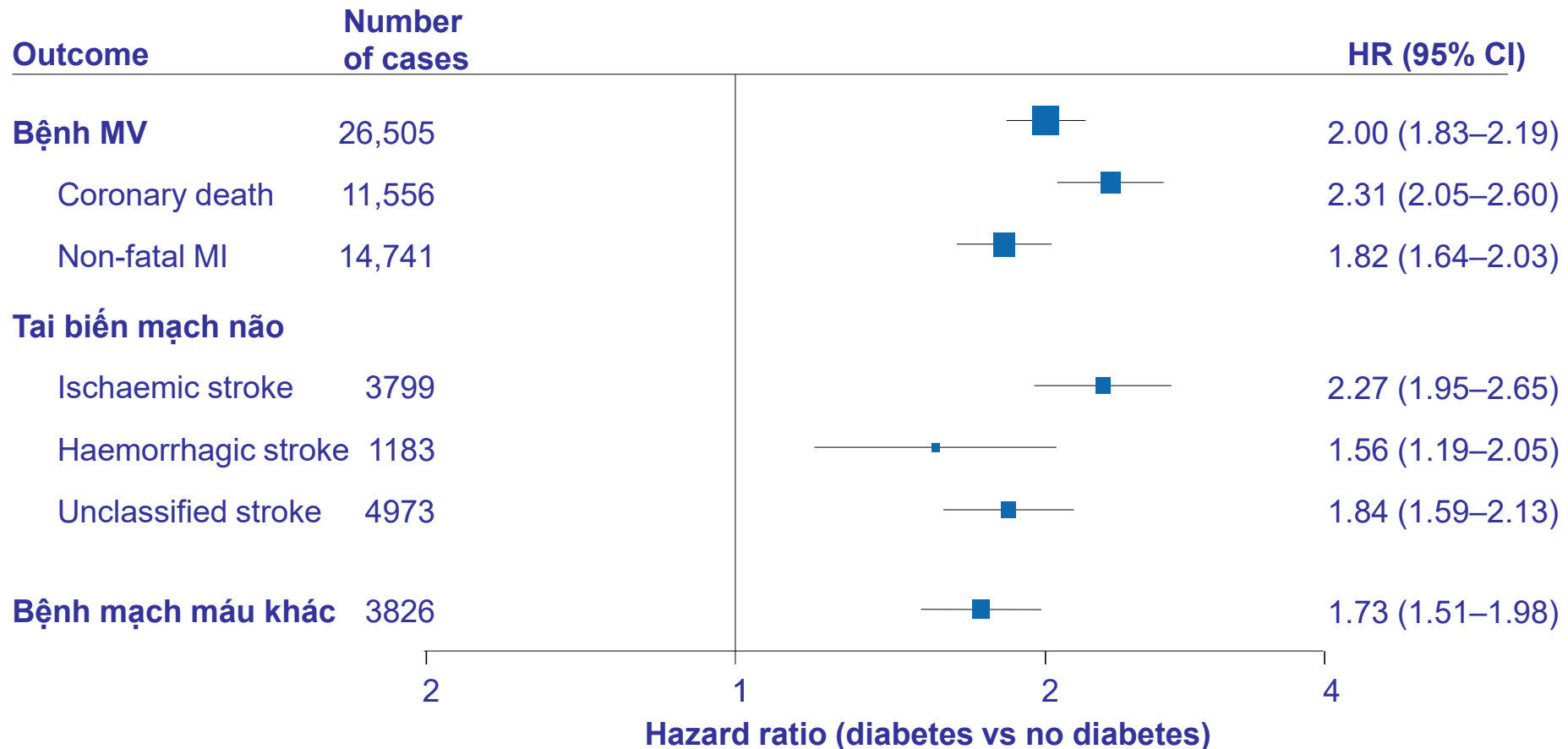
Neutral:

DPP-4i, Metformin

Metformin trong giai đoạn đầu ĐTĐ, chưa biến chứng mạn

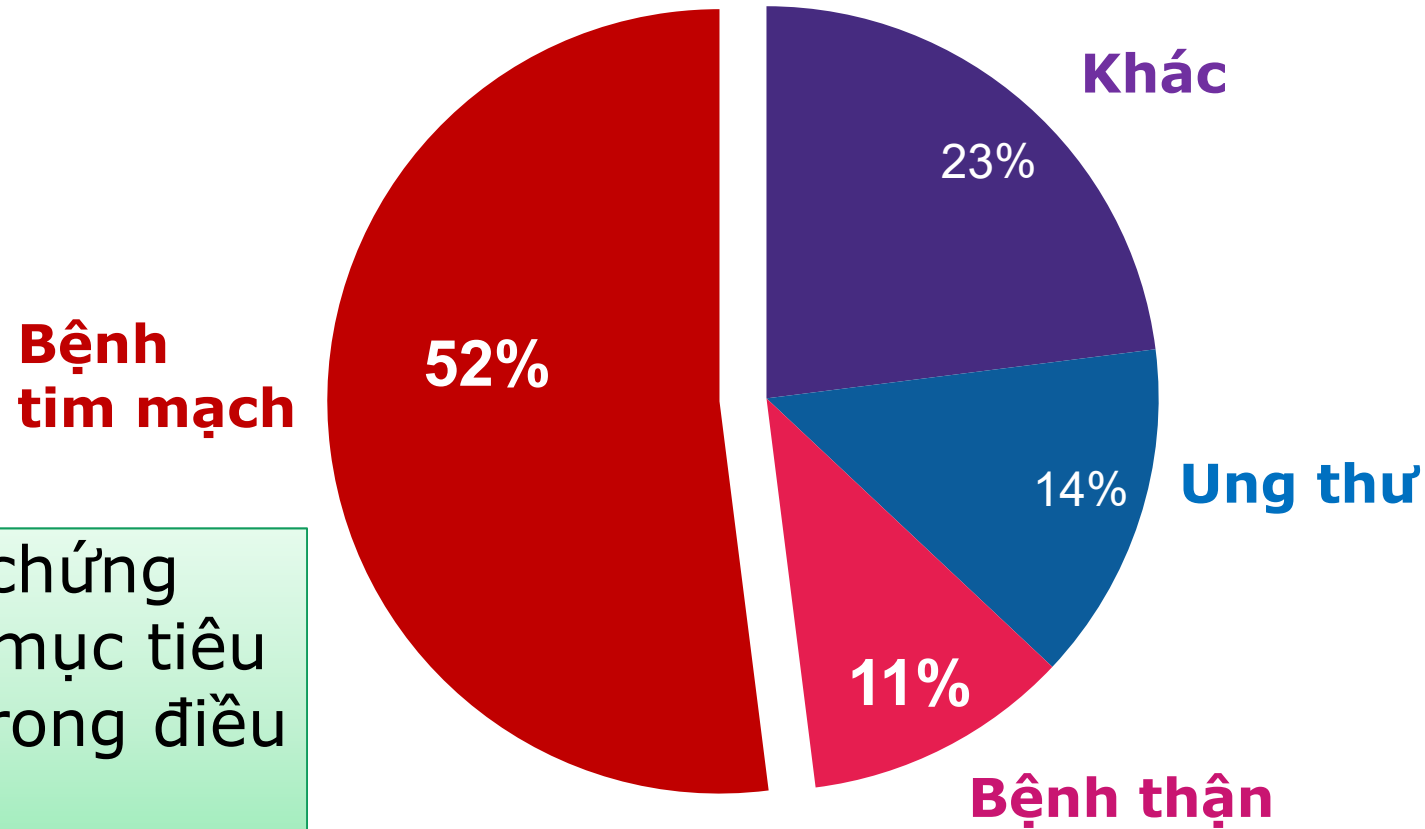
- **Metformin điều trị cơ chế nền tảng ĐTĐ - đề kháng insulin:**
 - Kiểm soát ĐH ổn định, lâu dài
 - Góp phần làm giảm các biến cố tim mạch
- **Các NC cho thấy hiệu quả của Met trên các biến cố tim mạch:**
 - UKPDS
 - NC HOME
- **Kiểm soát tích cực các yếu tố nguy cơ tim mạch khác: THA, RLLM, thuốc lá...**

Đái tháo đường làm tăng gấp đôi biến cố tim mạch



Tử vong tim mạch: nguyên nhân hàng đầu của ĐTĐ típ 2

Nguyên nhân tử vong ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2²



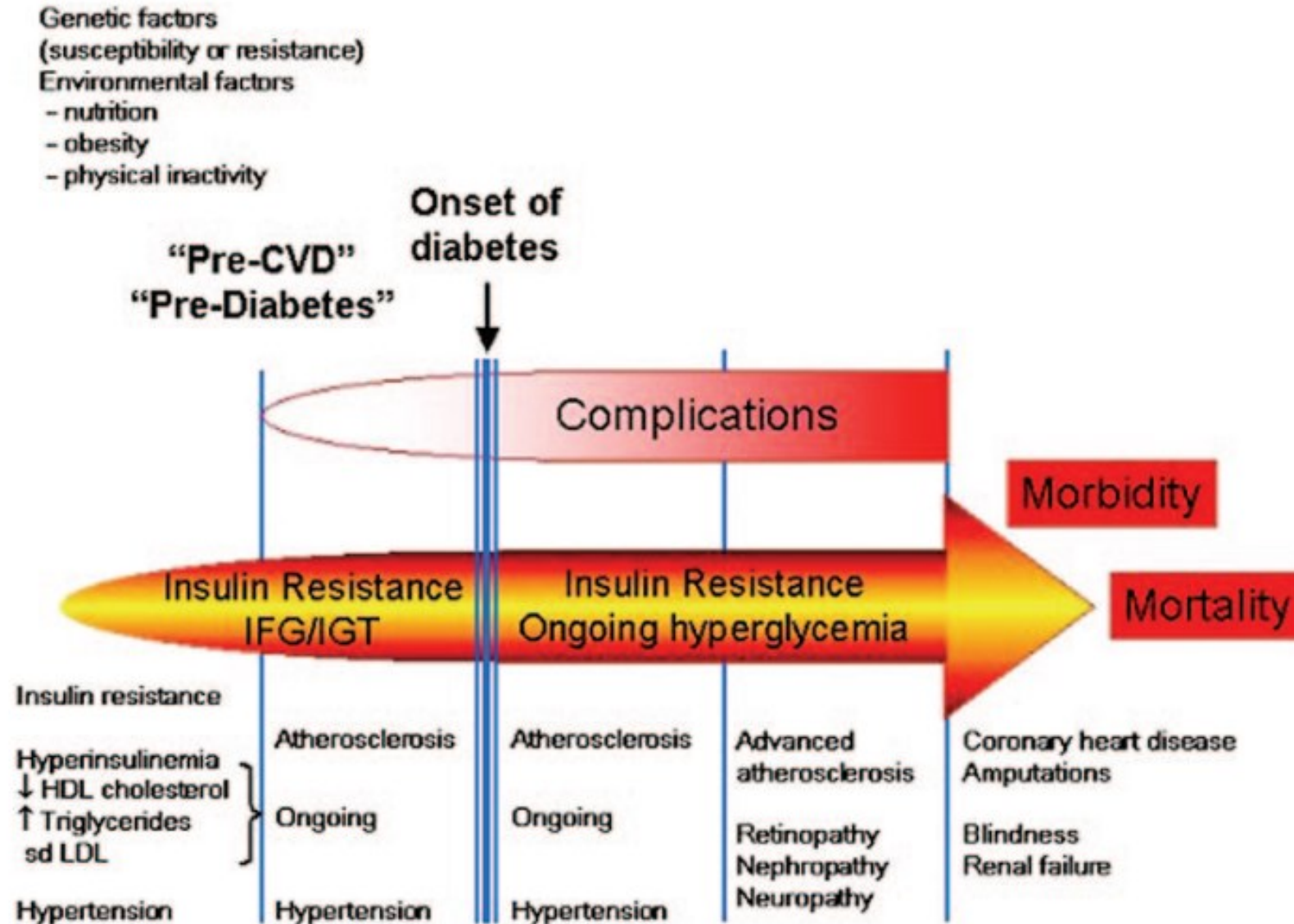
- Giảm biến chứng tim mạch: mục tiêu hàng đầu trong điều trị ĐTĐ

Mean follow-up was 9.4 years for men and 9.8 years for women; N=709

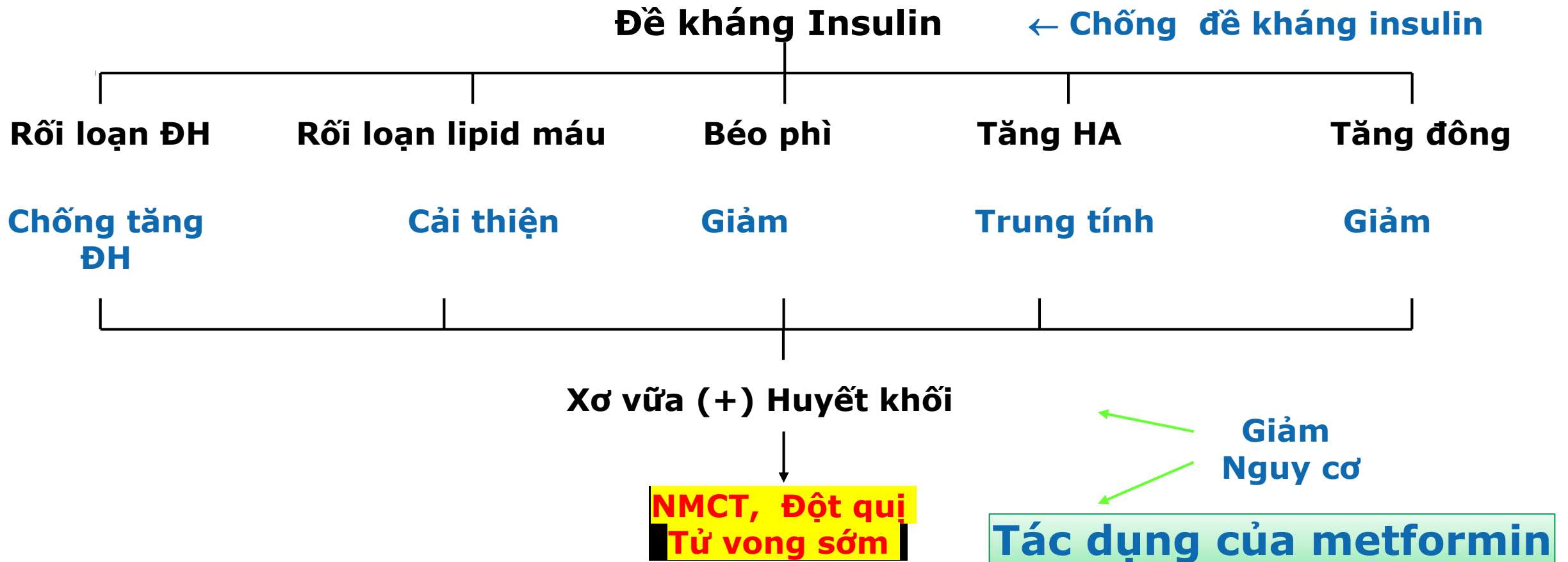
1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th edn. 2015. www.idf.org/diabetesatlas (accessed June 2017);

2. Morrish NJ et al. Diabetologia 2001;44(Suppl. 2):S14

Tăng nguy cơ bệnh tim mạch xơ vữa từ giai đoạn tiền ĐTĐ



Đề kháng Insulin, Hội chứng chuyển hóa và Metformin



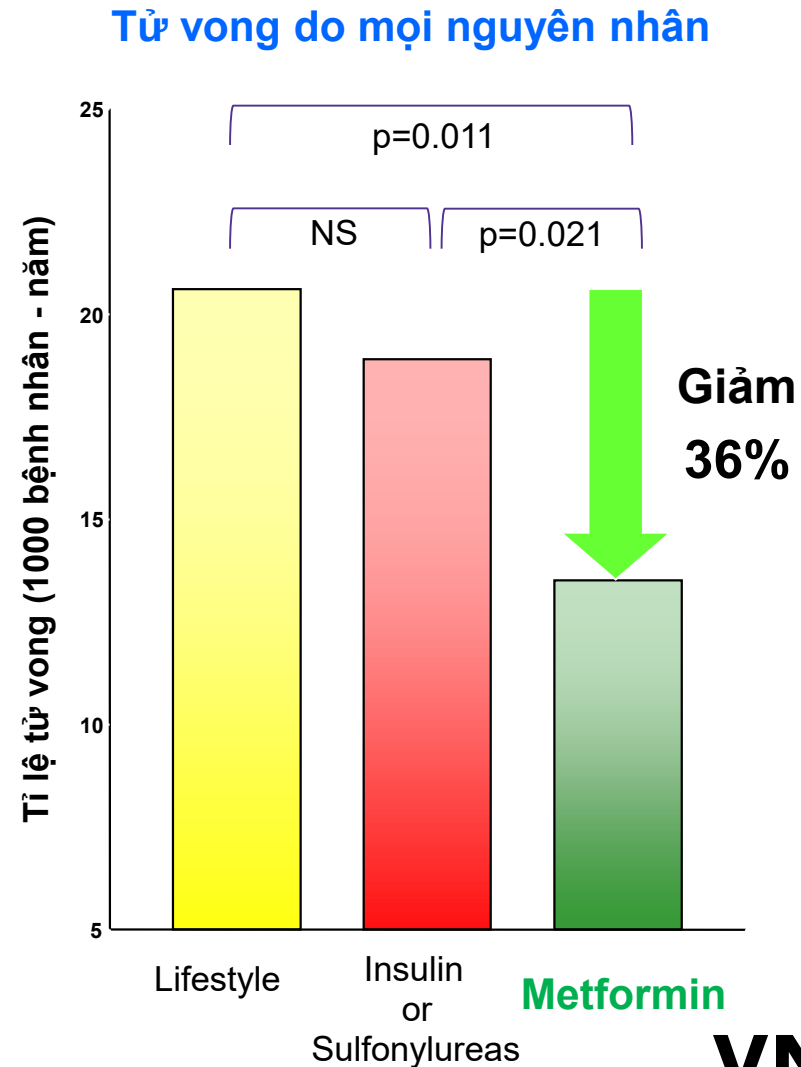
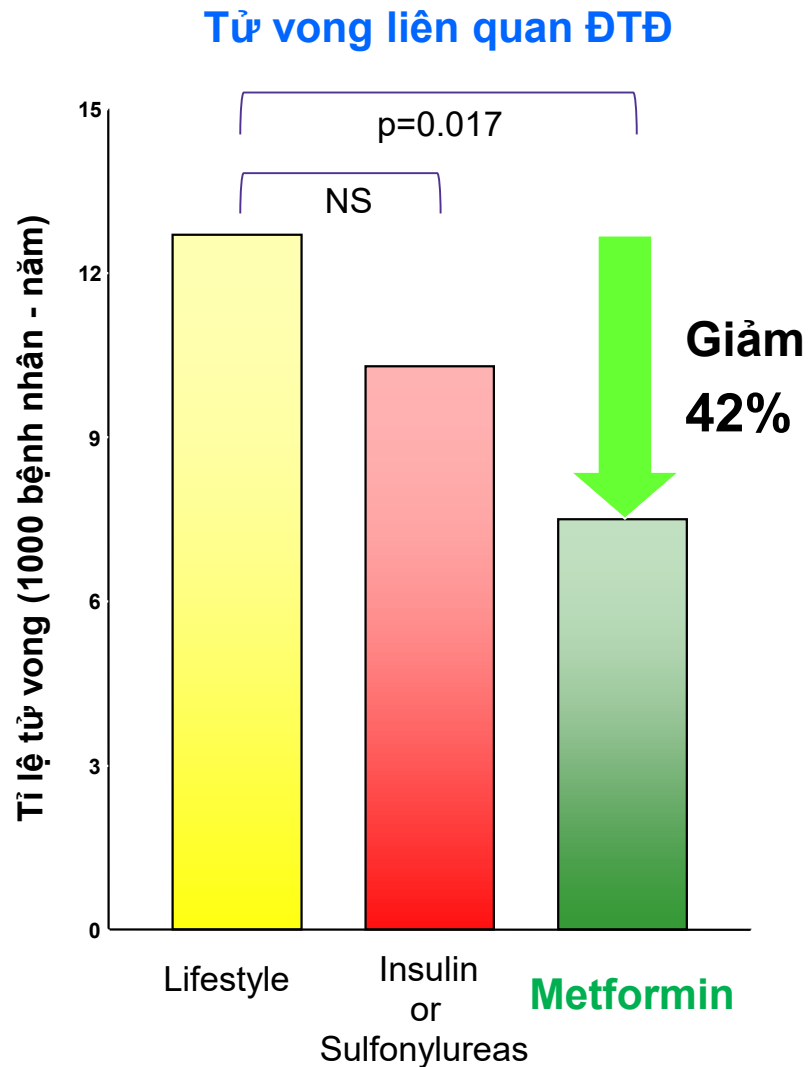
Nghiên cứu UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study):



Nghiên cứu tiền cứu về ĐTĐ tại Anh Quốc (1977–1997)

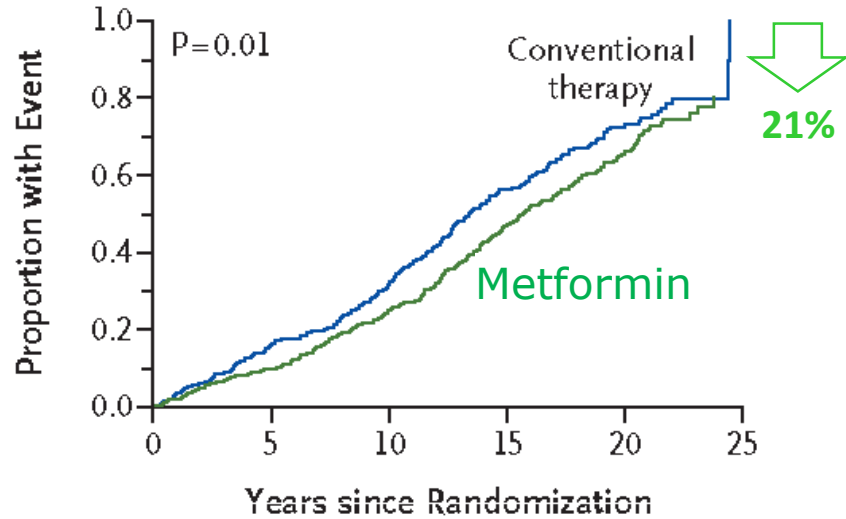
- 23 trung tâm nghiên cứu
- 5102 bệnh nhân
- Theo dõi:
 - ✓ Tối đa 30 năm
 - ✓ Trung vị 17,7 năm
- Đối tượng bệnh nhân: mới mắc ĐTĐ típ 2

Nghiên cứu UKPDS: METFORMIN trong nghiên cứu 20 năm



NC UKPDS (UKPDS 80): METFORMIN theo dõi sau 10 năm

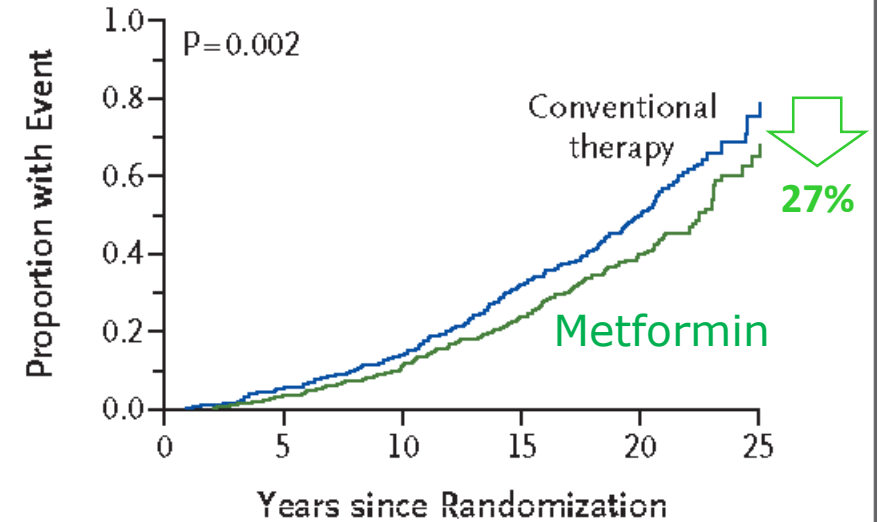
Tử vong liên quan ĐTĐ



No. at Risk

	0	5	10	15	20	25
Conventional therapy	411	333	255	132	45	2
Metformin	342	300	236	144	62	7

Tử vong do mọi NN

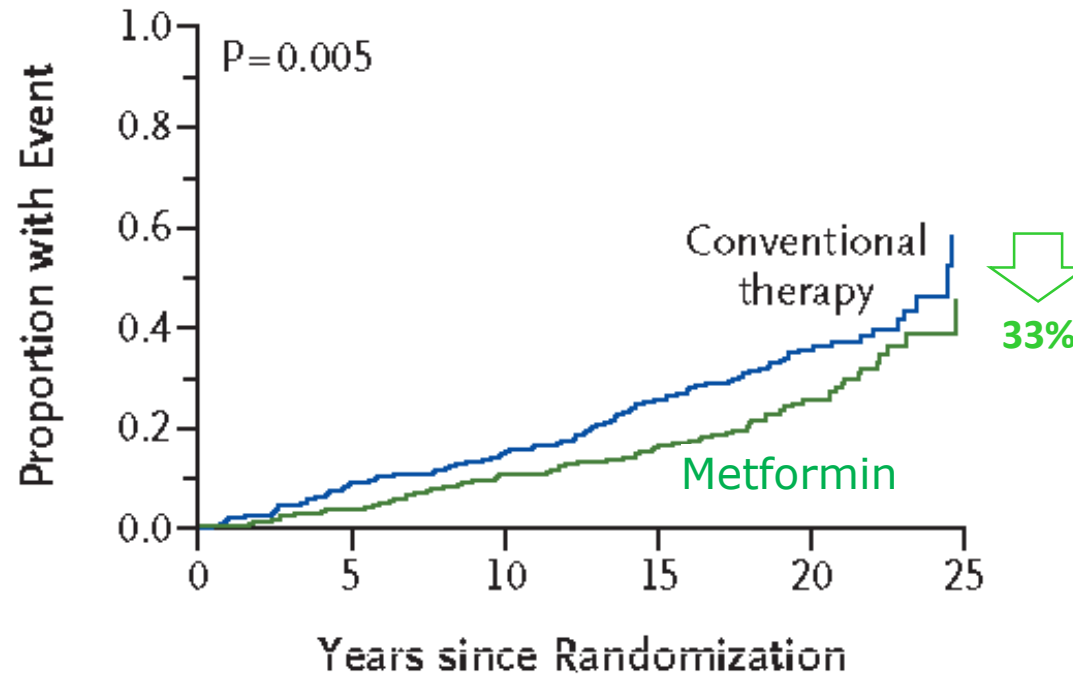


No. at Risk

	0	5	10	15	20	25
Conventional therapy	411	387	345	246	116	7
Metformin	342	328	296	239	124	11

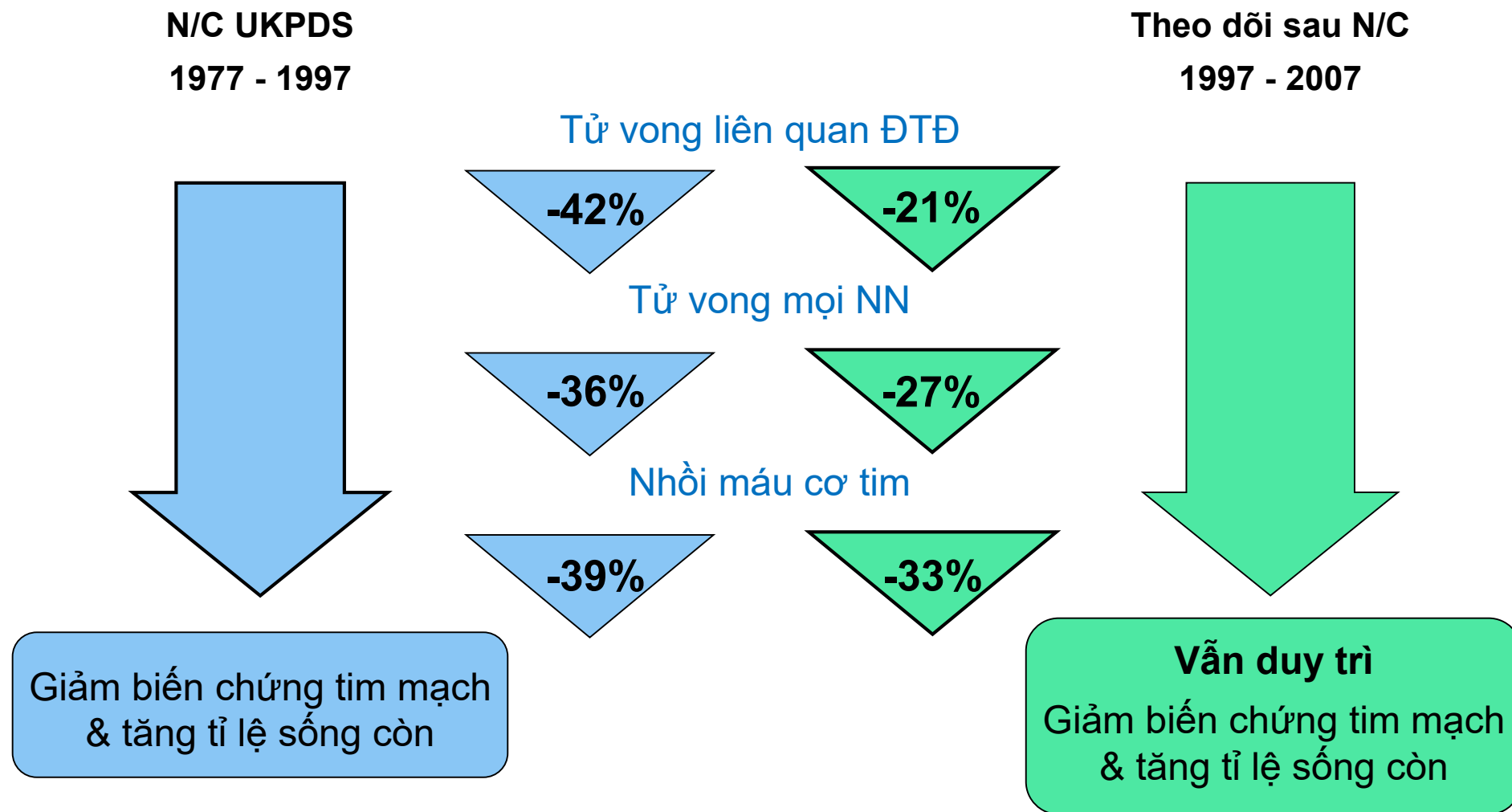
NC UKPDS (UKPDS 80): METFORMIN theo dõi sau 10 năm

Nhồi máu cơ tim



No. at Risk	0	5	10	15	20	25
Conventional therapy	411	360	311	213	95	4
Metformin	342	317	274	214	106	16

Nghiên cứu UKPDS: METFORMIN với hiệu quả kế thừa to lớn



Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects (**HOME**)

HOME trial

- N/C ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược
- 390 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 điều trị với **insulin**
- Thêm vào phác đồ: **Metformin** 850mg 1-3 lần/ngày hoặc placebo
- Thời gian theo dõi trung bình: **4.3 năm**
- **Tiêu chí chính:**
Tử vong và Biến cố MM lớn + MM nhỏ
- **Tiêu chí phụ:**
Tử vong và Biến cố MM lớn, MM nhỏ riêng lẻ

Table 2. Baseline Characteristics of the Patients (Intention-to-Treat Sample)^a

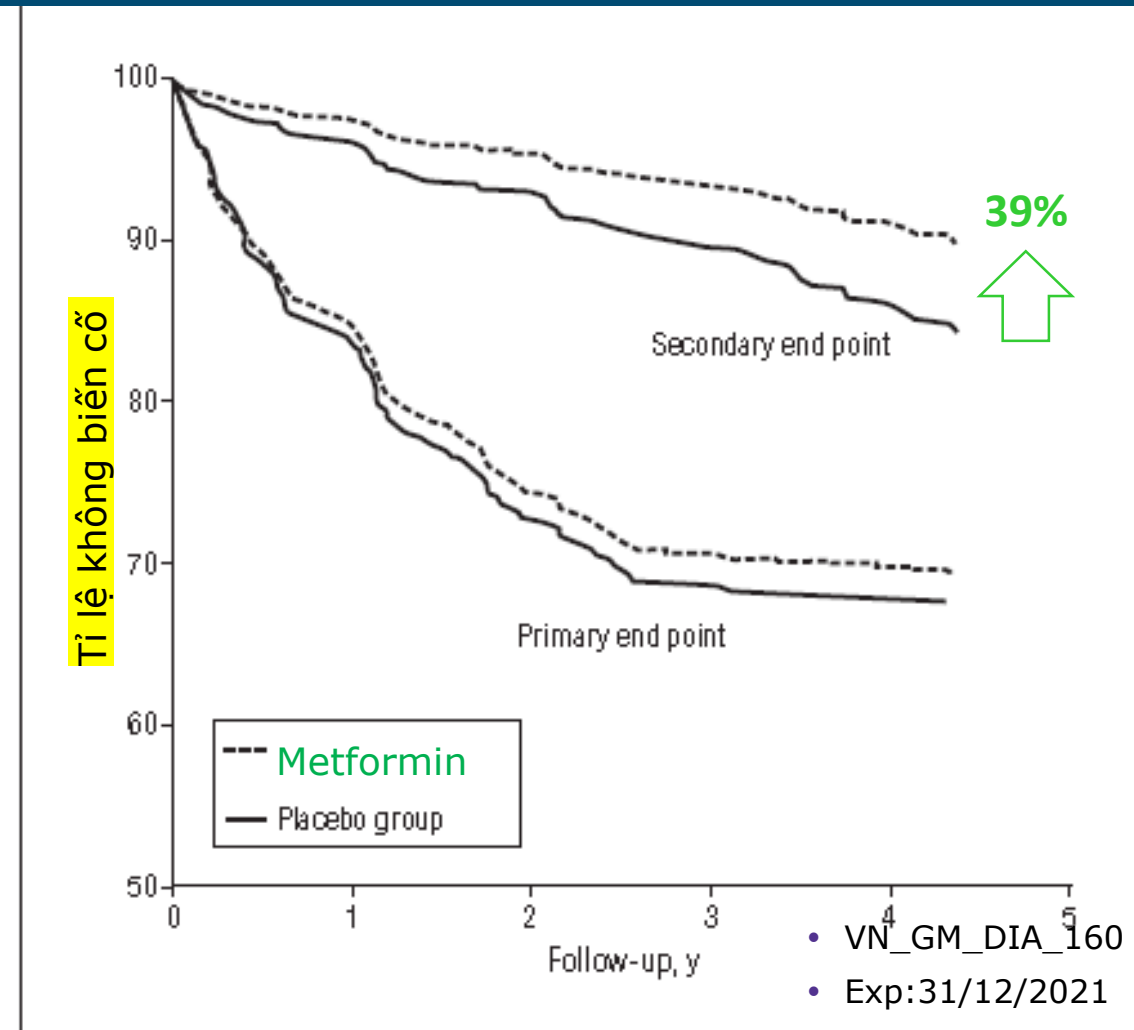
Characteristic	Placebo Group (n=194)	Metformin Hydrochloride Group (n=196)
Demography		
Men/women	97/97	81/115
Age, mean (SD), y	59 (11)	64 (10)
Currently smoking	59 (30)	38 (19)
Duration of type 2 diabetes mellitus, y	12 (8)	14 (9)
Duration of insulin treatment, y	6 (6)	7 (8)
Concomitant medication		
Lipid-lowering drugs, No. (%)	31 (16)	32 (16)
BP-lowering drugs, No. (%)	75 (39)	93 (47)
Metabolic variables		
Weight, kg	87 (15)	85 (16)
BMI	30 (5)	30 (5)
Waist-to-hip ratio		
Men	1.03 (0.1)	1.02 (0.1)
Women	0.93 (0.1)	0.92 (0.1)
Plasma HbA _{1c} level, %	7.9 (1.2)	7.9 (1.2)
Prior macrovascular and microvascular disease		
Cardiovascular history	0.92 (1.3)	1.17 (1.4)
Diabetic polyneuropathy score	7.51 (5.4)	8.36 (6.3)

Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects (**HOME**)

HOME trial

Kết luận:

- Metformin có lợi trên biến cố MM lớn (tiêu chí phụ) với HR= 0.61 (95% CI, 0.40-0.94; p=0.02)
- Nhóm metformin vs placebo (p<0,001):
 - Giảm 3,0 kg
 - Giảm HbA1c 0,4%
 - Giảm ~ 20 UI insulin



Metformin trong giai đoạn ĐTĐ2 có biến chứng tim mạch

❖ Sử dụng metformin trong giai đoạn này:

• Điều trị cơ chế đề kháng insulin:

→ Giúp kiểm soát ĐH ổn định hơn

→ Lợi ích từ giảm đề kháng insulin

➔ Cả 2 góp phần làm giảm các biến cố tim mạch

• Metformin làm giảm các biến cố tim mạch:

○ Qua nhiều cơ chế tác động

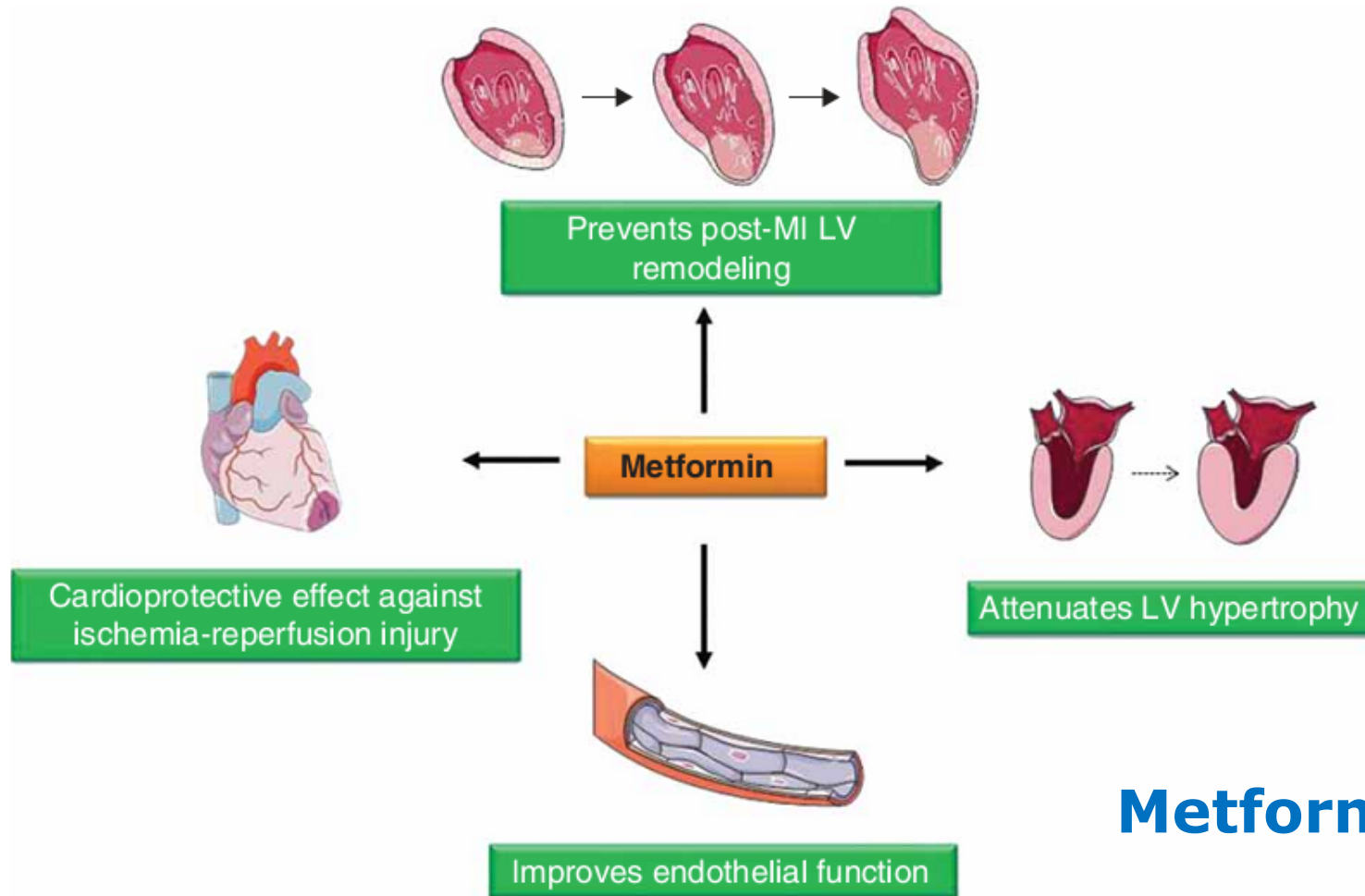
○ Chứng minh qua các NC

❖ **Có thể kết hợp các thuốc hạ ĐH khác** chứng minh lợi ích tim mạch: GLP-1, SGLT2i → tăng khả năng giảm BC tim mạch.

EXPERT OPINION

Novel therapeutic targets of metformin: metabolic syndrome and cardiovascular disease

Ladeiras-Lopes et al. Expert Opin Ther Targets. 2015;19:869-77



Metformin lợi ích tim mạch

Metformin và suy tim – Các cơ chế hợp lí

1/. **Hoạt hóa AMPK** → tăng sản xuất nitric oxide (NO):

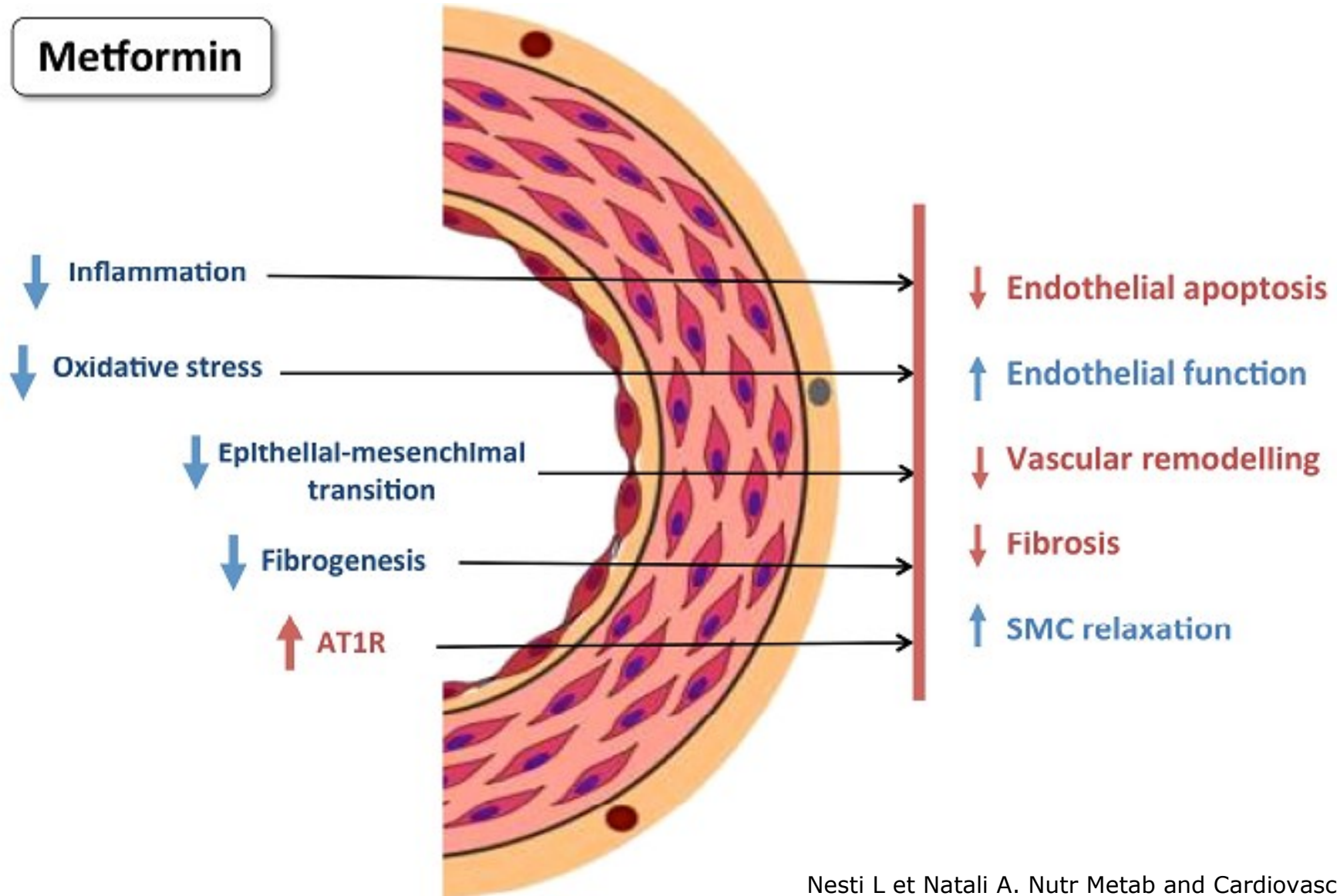
- Cải thiện chức năng nội mô và bảo tồn phân suất tống máu của thất trái
- Giảm chết theo chương trình.

2/. **Tăng số lượng chất vận chuyển GLUT 1 và GLUT 4:**

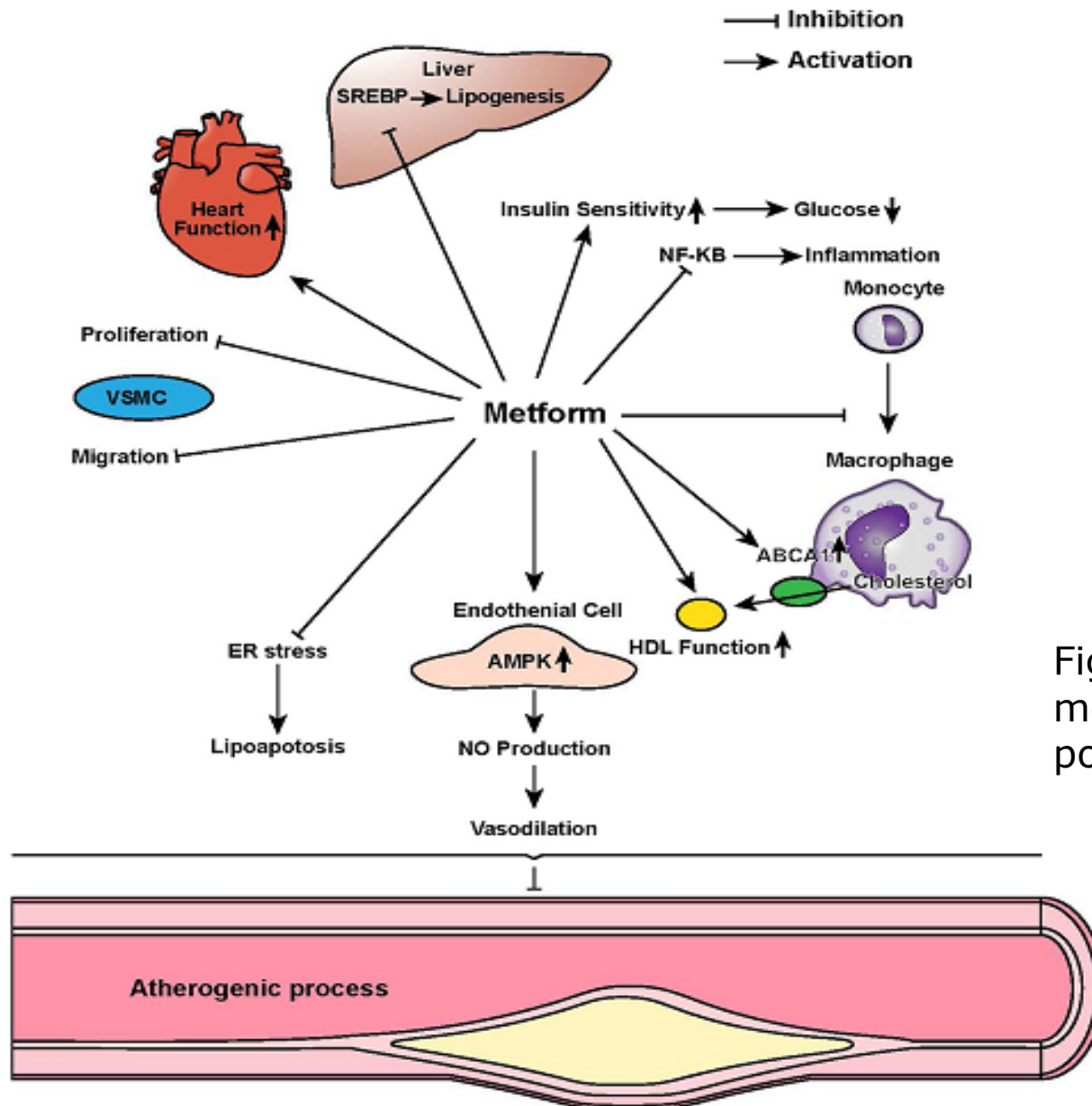
- Tăng sử dụng glucose.
- Phục hồi oxy hóa glucose → cải thiện cung cấp năng lượng cơ tim và ức chế quá trình oxi hóa AB tự do.

3/. **Giảm xơ hóa tim.**

METFORMIN TRÊN MẠCH MÁU



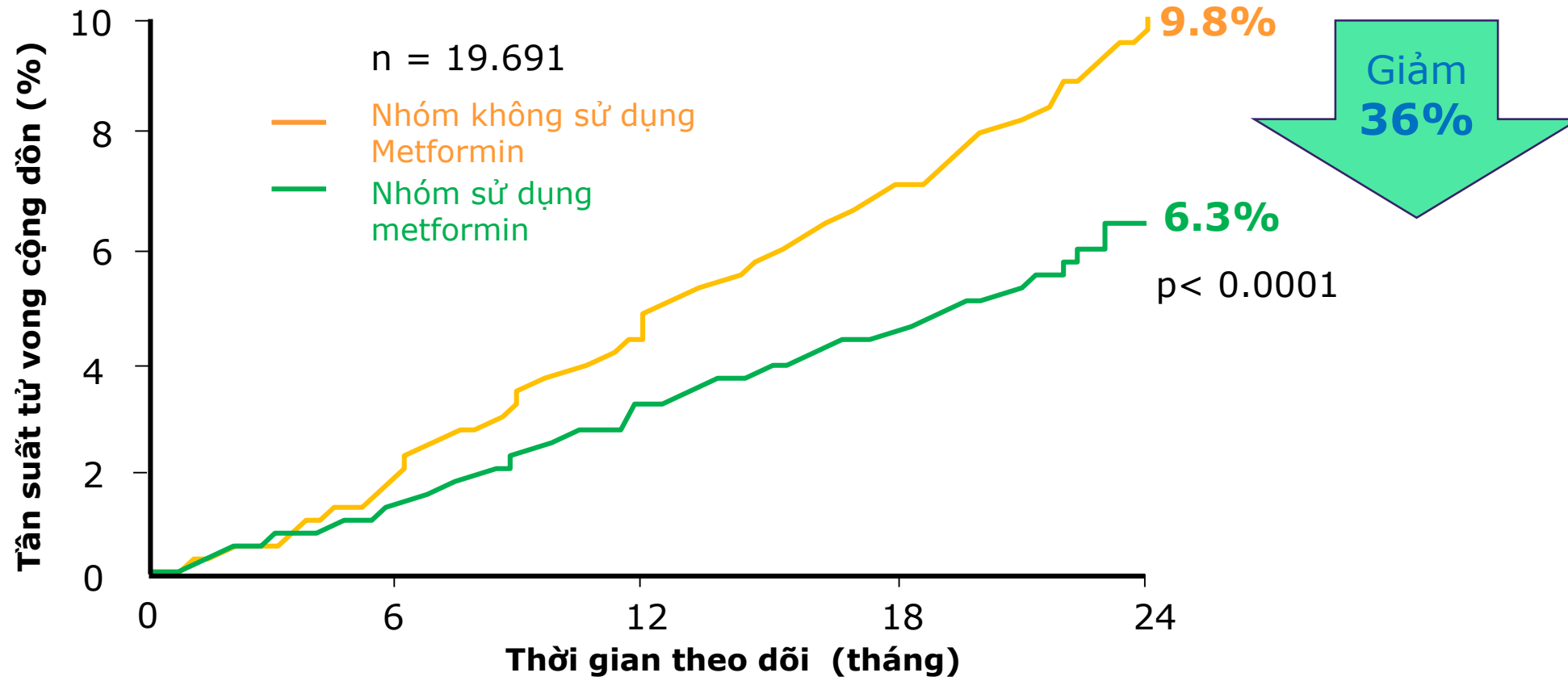
Lợi ích metformin trên tim mạch – các cơ chế có thể có



SREBP: sterol regulatory element-binding proteins,
ABCA1: ATP-binding cassette transporter A1,
AMPK: AMP-activated protein kinase,
NO: nitric oxide,
ER: endoplasmic reticulum,
HDL: high-density lipoprotein

Fig. 1 Beneficial pleiotropic effects of metformin on cardiovascular and the potential mechanisms.

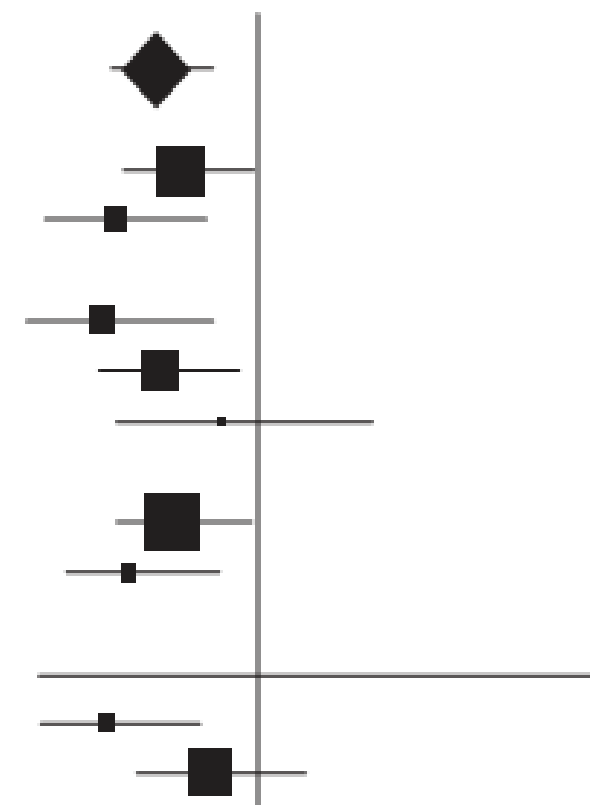
METFORMIN: Giảm tử vong ở BN ĐTĐ2 có bệnh lý tim mạch*



(*) Bệnh ĐMV, bệnh mạch máu não hoặc bệnh động mạch ngoại biên

METFORMIN: Giảm tử vong ở BN ĐTĐ2 khi phân tích dưới nhóm: > 65 tuổi, suy tim, eGFR 30-60 ml/phút

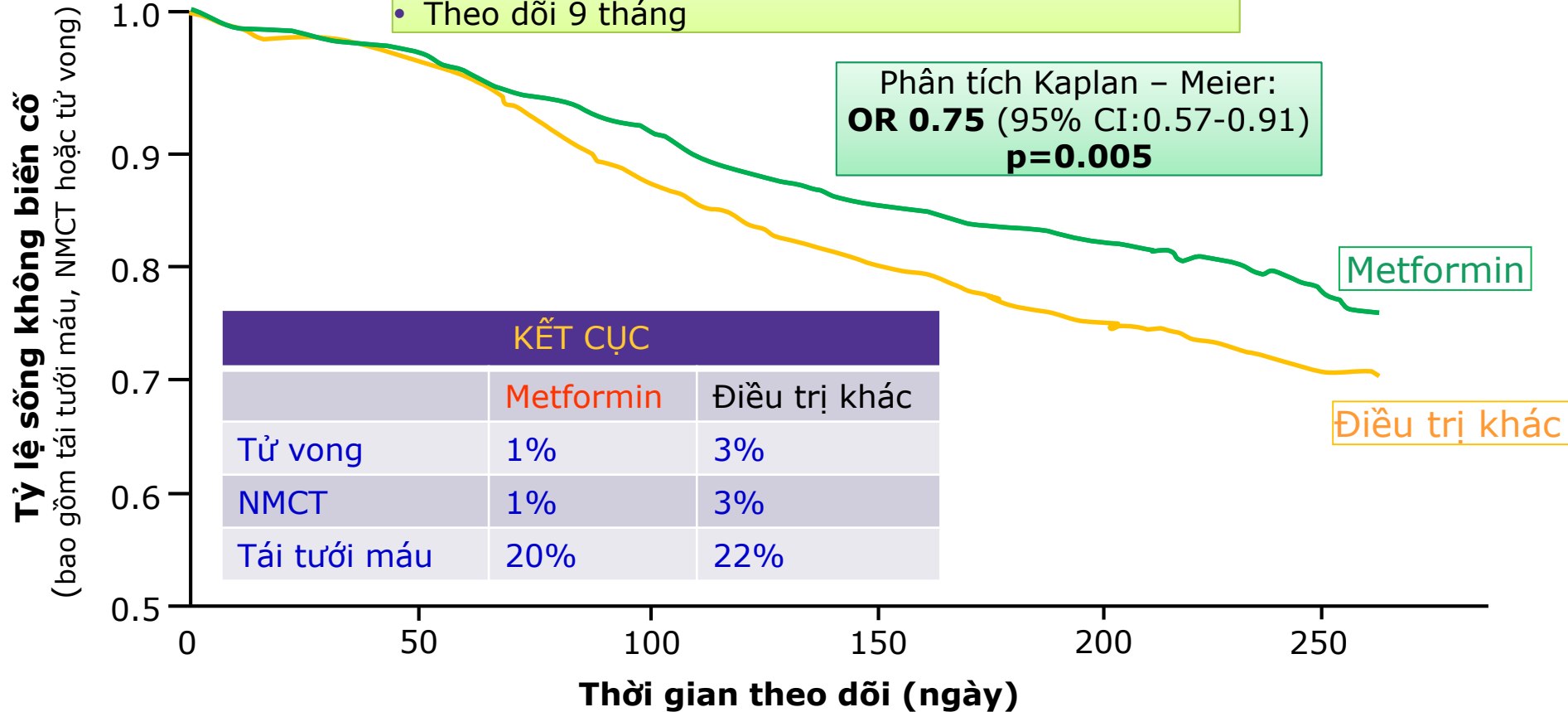
	Metformin Use		Adjusted HR (95% CI)	P Value	P Value for Interaction
	Yes	No			
Overall Population	341/7397	929/12156	0.76 (0.65-0.89)	<.001	
Sex					
Male	243/4845	617/7954	0.82 (0.68-0.99)	.04	.07
Female	98/2548	312/4195	0.66 (0.49-0.88)	.005	
Age, y					
40-65	78/2987	176/3859	0.63 (0.45-0.89)	.008	.07
>65-80	191/3791	532/6768	0.77 (0.62-0.95)	.02	
>80	71/598	220/1492	0.92 (0.66-1.28)	.61	
CHF					
No	221/6002	488/9120	0.80 (0.66-0.98)	.03	.39
Yes	116/1220	419/2790	0.69 (0.54-0.90)	.006	
eGFR, mL/min/1.73 m ²					
0-<30	14/118	90/455	1.06 (0.47-2.38)	.89	.13
30-<60	86/1572	336/3388	0.64 (0.48-0.86)	.003	
≤60	188/4442	379/6326	0.89 (0.71-1.11)	.30	



METFORMIN: Cải thiện sống còn ở BN ĐTD can thiệp mạch vành

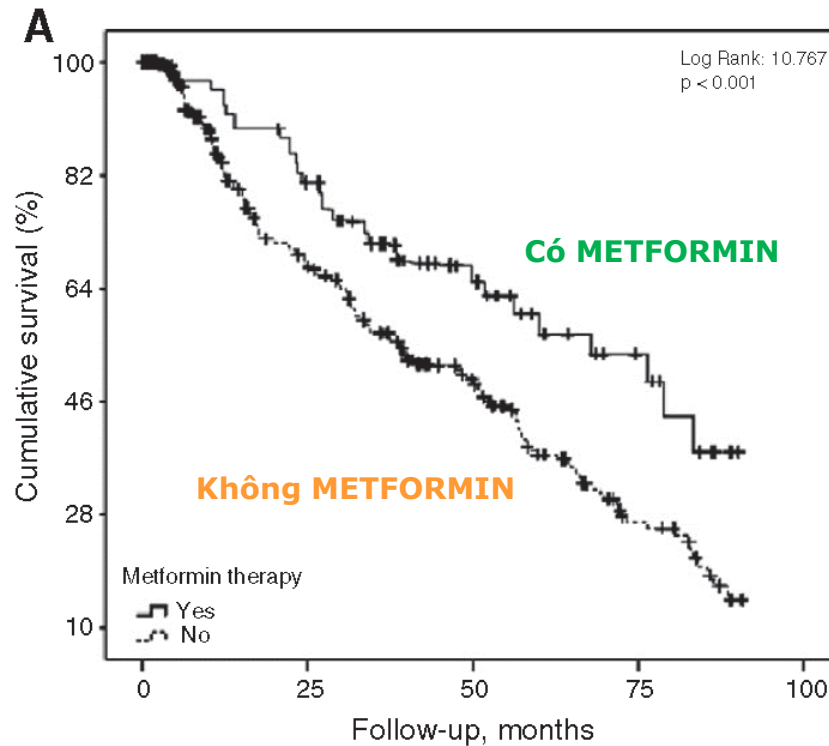
PRESTO (Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes) Trial: retrospective analysis

- Nhóm Metformin: n=887
- Nhóm điều trị khác (insulin và/hoặc SU): n=1.110
- Theo dõi 9 tháng

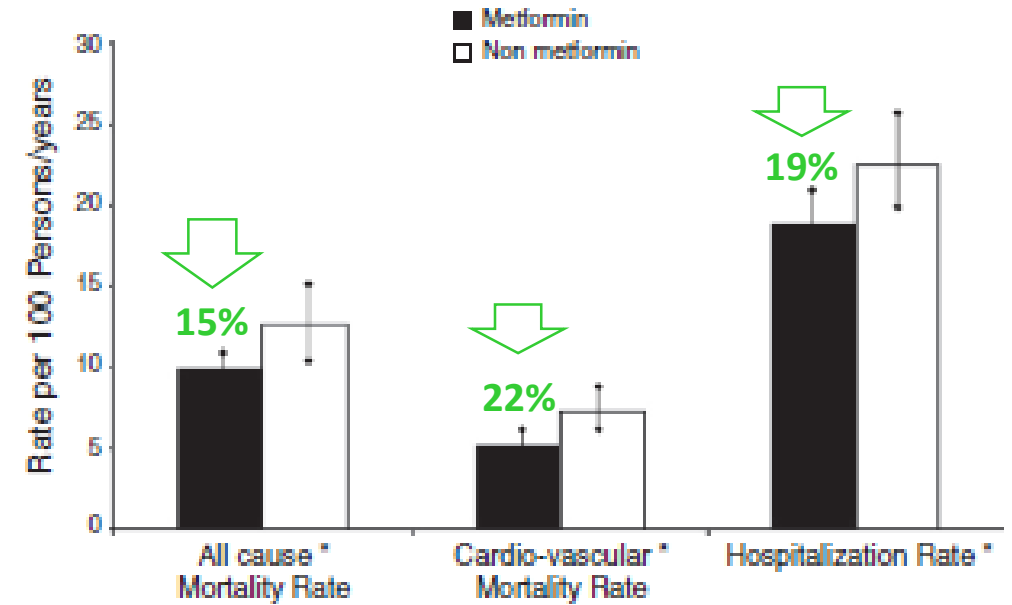


METFORMIN: Giảm tử vong TM ở BN ĐTĐ2 mới chẩn đoán có suy tim

Nghiên cứu PROSPECTIVE (9 năm)



No. at risk	0	25	50	75	100
Metformin therapy, yes	592	474	391	326	213
Metformin therapy, no	592	390	266	161	77



Rates are during follow-up among propensity-matched patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus.

* P < 0.001 for all cause mortality and for cardiovascular mortality of therapy with Metformin vs Non therapy with metformin.

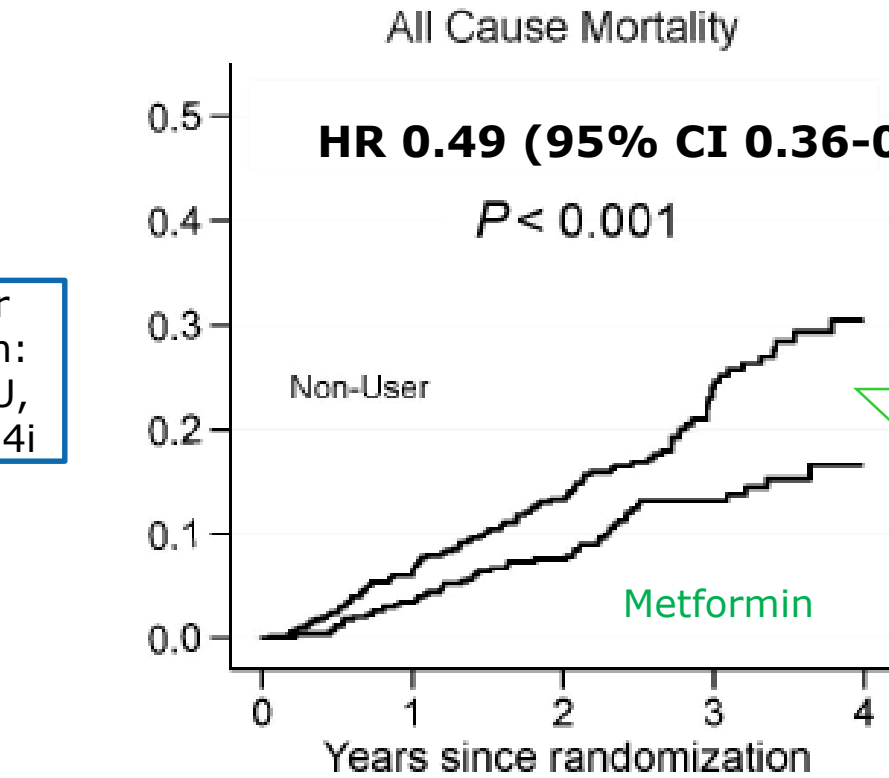
Fig 2. Age- and sex-adjusted rates of mortality and hospitalization among patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus, by therapy with metformin.

Conclusion: Metformin therapy is associated with a reduced mortality of heart failure patients with new-onset diabetes mellitus, mainly due to a decreased cardiovascular mortality, and with a lower hospitalization rate. Nevertheless, CMet was not associated with an improved prognosis of HF patients with a mean HbA1c = <7.0%.

METFORMIN: Cải thiện biến cố tim mạch ở BN ĐTD có bệnh thận mạn

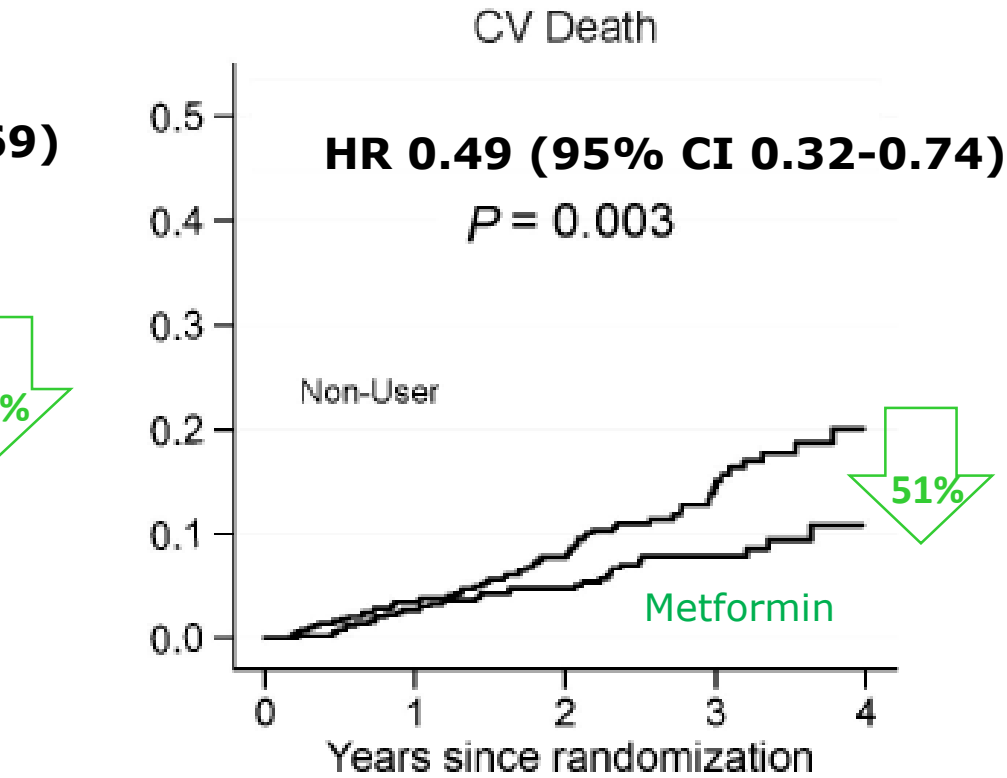
Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp (darbepoeitin-alfa) Therapy (TREAT Trial)

Non-user metformin: insulin, SU, TZD, DPP-4i



Numbers at risk

Non-User	508	467	341	144	37
Metformin	508	480	345	159	34



Numbers at risk

Non-User	508	467	341	144	37
Metformin	508	480	345	159	34

Conclusions: Metformin may be safer for use in CKD than previously considered and may lower the risk of death and cardiovascular events in individuals with stage 3 CKD.

Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis

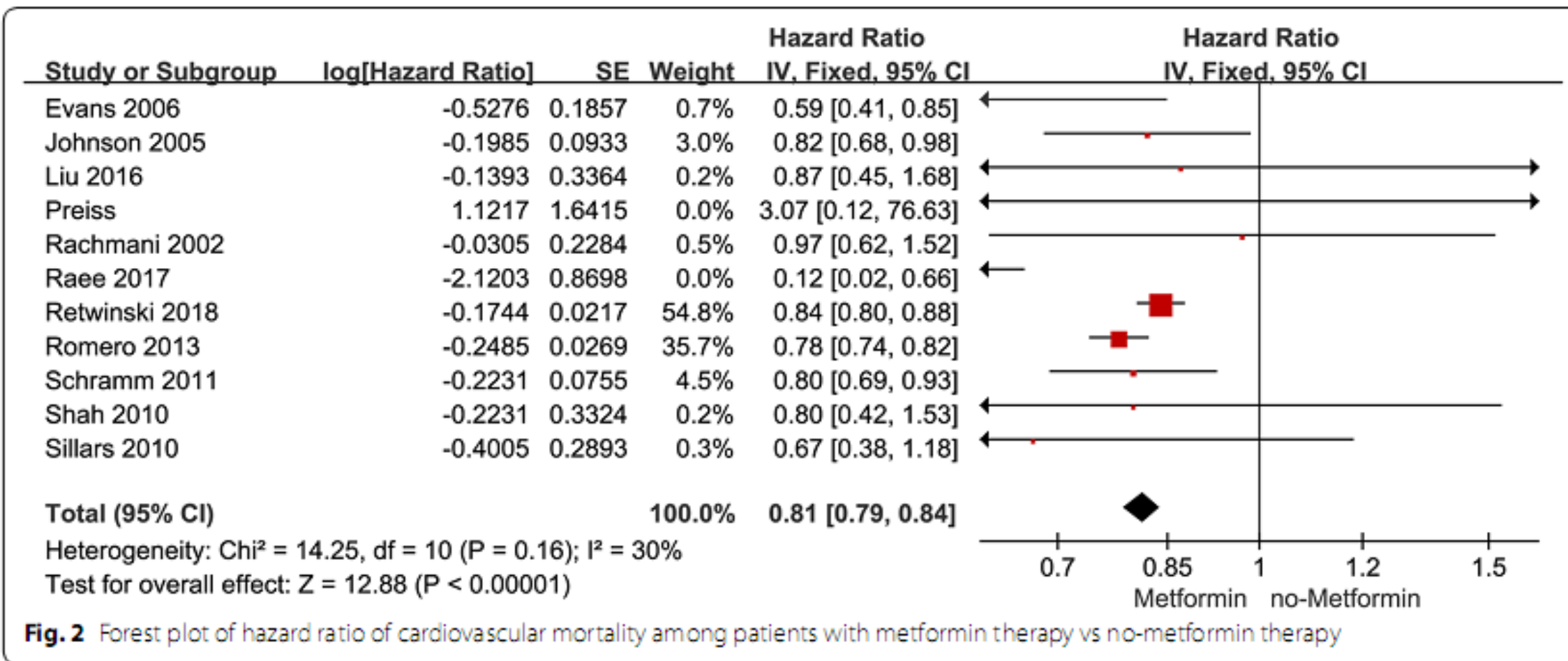


Fig. 2 Forest plot of hazard ratio of cardiovascular mortality among patients with metformin therapy vs no-metformin therapy

Metformin làm giảm 19% ($p < 0,0001$) tử vong tim mạch so với nhóm không dùng metformin

Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis

b

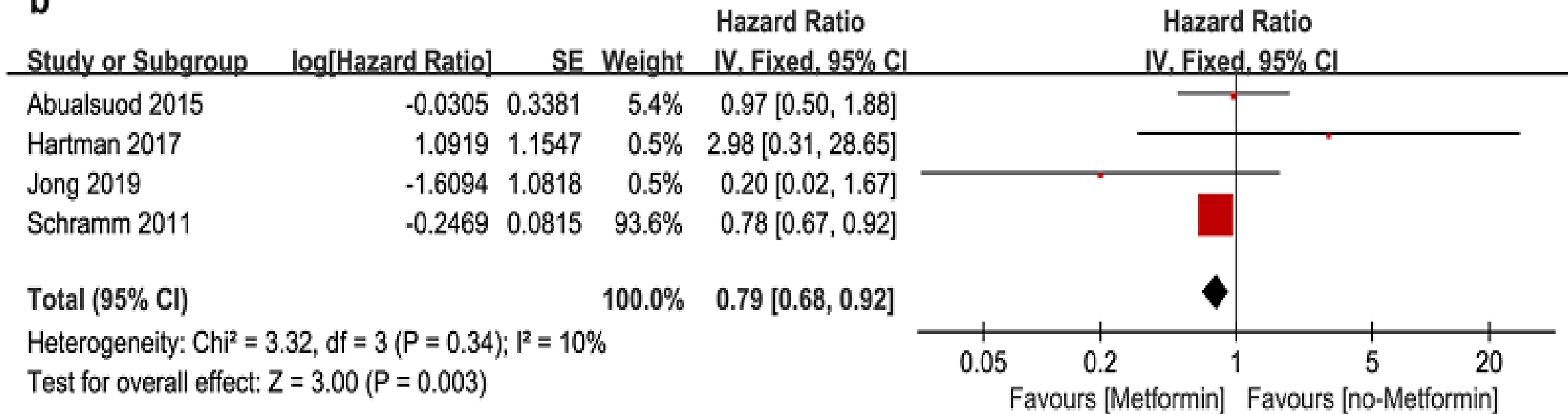


Figure 3b. Forest plot of hazard ratio of all-cause mortality among patients with MI at baseline, metformin therapy vs no-metformin therapy

Metformin làm giảm 21% ($p=0,003$) tử vong mọi nguyên nhân ở **BN có tiền sử NMCT** so với nhóm không dùng metformin

Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis

C

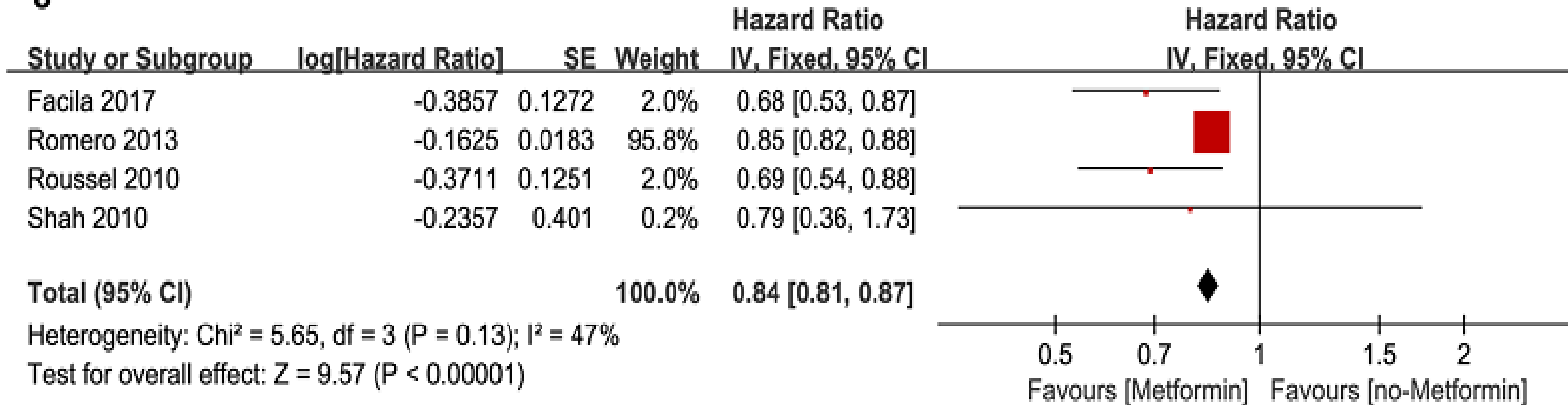


Figure 3c. Forest plot of hazard ratio of all-cause mortality among patients with HF at baseline, metformin therapy vs no-metformin therapy

Nhóm metformin làm giảm 16% ($p < 0,0001$) nguy cơ tử vong mọi nguyên nhân ở **nhóm BN bị suy tim** so với nhóm không dùng Metformin

METFORMIN: Lợi ích ngoài tim mạch trong điều trị ĐTĐ

- Không gây hạ ĐH: với đơn trị liệu hoặc phối với các thuốc khác không phải SU/ Insulin
- Không tăng cận
- Có lợi ích trên ĐTĐ có gan nhiễm mỡ, HC buồng trứng đa nang
- Giảm nguy cơ ung thư



Các thuốc không gây hạ ĐH và gây hạ ĐH



	MET	GLP1-RA	SGLT2i	DPP4i	AGi	TZD (moderate dose)	SU GLN	COLSVL	BCR-QR	INSULIN	PRAML
HYPO	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate/ Severe Mild	Neutral	Neutral	Moderate to Severe	Neutral
WEIGHT	Slight Loss	Loss	Loss	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Neutral	Neutral	Gain	Loss
RENAL / GU	Contra- indicated if eGFR <30 mL/min/ 1.73 m ²	Exenatide Not Indicated CrCl <30 Potential Benefit of LA GLP1-RA	Not Indicated for eGFR <45 mL/ min/1.73 m ² See #1 Genital Mycotic Infections Potential CKD Benefit; See #1	Dose Adjustment Necessary (Except Linagliptin) Effective in Reducing Albuminuria	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral
GI Sx	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Mild	Moderate	Neutral	Moderate
CHF CARDIAC	Neutral	Neutral	Prevent HF Hospitalization Manage HFrEF; See #2	See #4	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	CHF Risk	Neutral
ASCVD		Potential Benefit of LA GLP1-RA	See #3			May Reduce Stroke Risk	Possible ASCVD Risk	Lowers LDL-C	Safe	Neutral	
BONE	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
KETOACIDOSIS	Neutral	Neutral	DKA Can Occur in Various Stress Settings	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

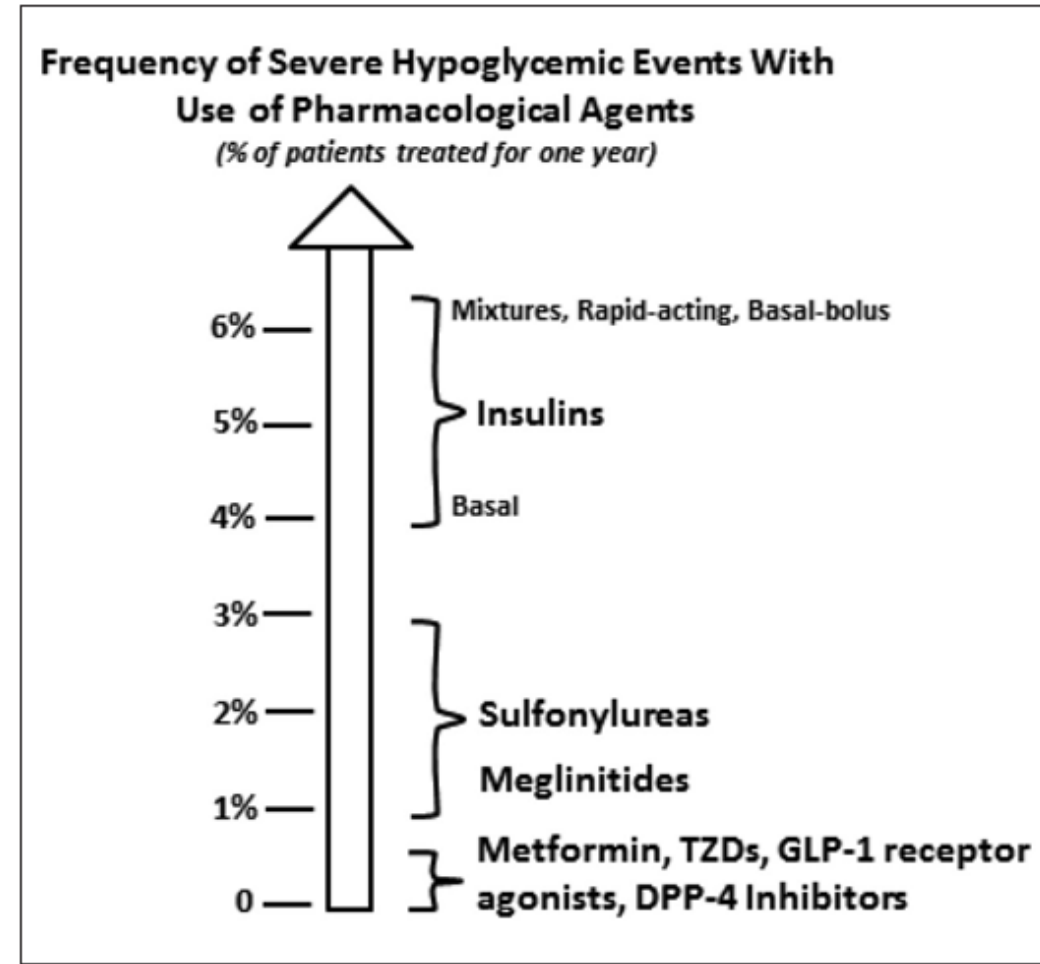
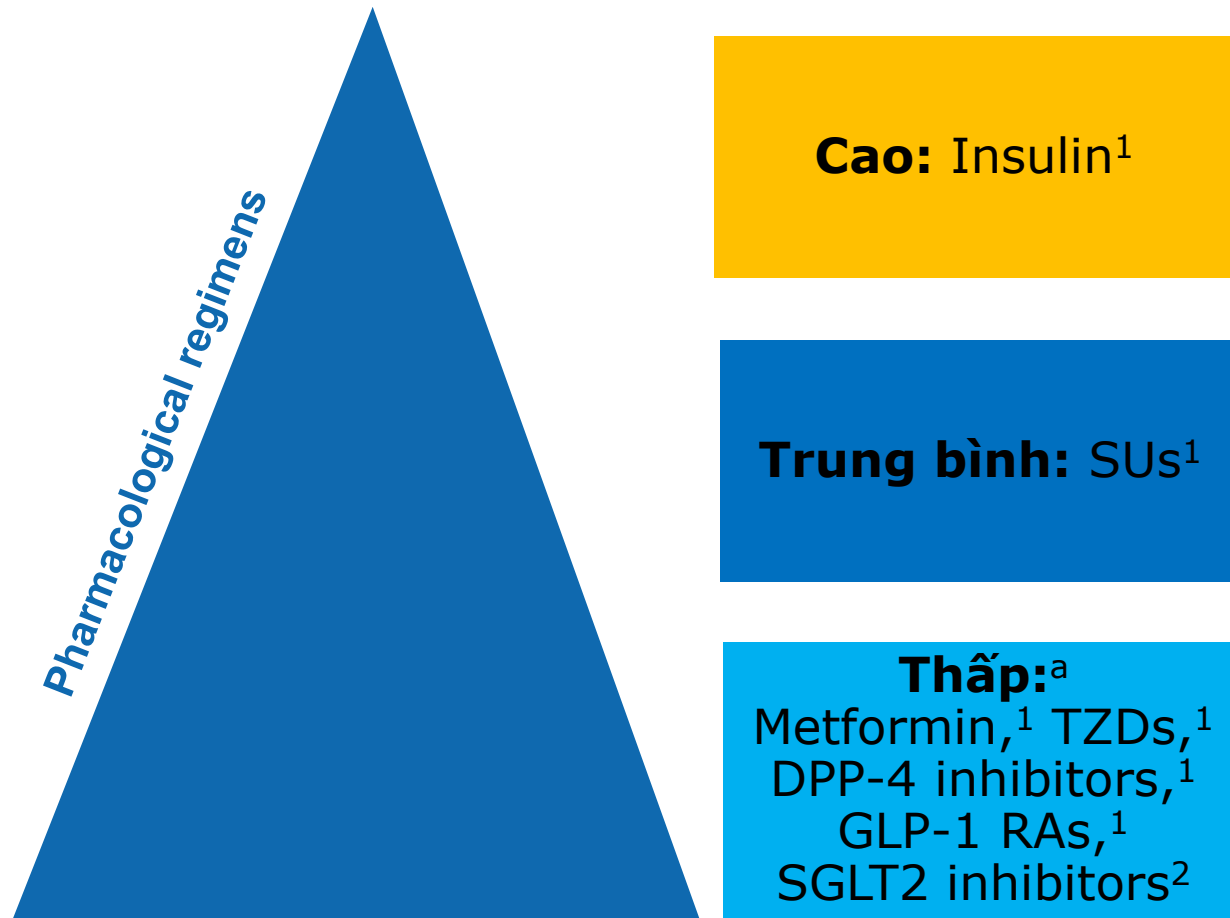
- Few adverse events or possible benefits
- Use with caution
- Likelihood of adverse effects

1. Canagliflozin indicated for eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m² in patients with CKD 3 + albuminuria.
2. Dapagliflozin—potential primary prevention in patients with HF—demonstrated efficacy in HFrEF.
3. Empagliflozin—FDA approved to reduce MACE events.
4. Possible increased hospitalizations for heart failure with alogliptin and saxagliptin.

AACE 2020

COPYRIGHT © 2020 AACE | MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPRESS WRITTEN PERMISSION FROM AACE. WWW.AACE.COM/PUBLICATIONS/JOURNAL-REPRINTS-COPYRIGHTS-PERMISSIONS DOI 10.4158/CS-2019-0472

Nguy cơ gây hạ ĐH của các thuốc ĐTĐ



^aRisk of hypoglycemia is increased when used in combination with SU

DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2, sodium glucose co-transporter 2; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione

1. Moghissi E, et al. *Endocr Pract* 2013;19:526-535; 2. Whalen K, et al. *Clin Ther* 2015 (Epub ahead of print)

Hậu quả của hạ ĐH về sinh lí bệnh

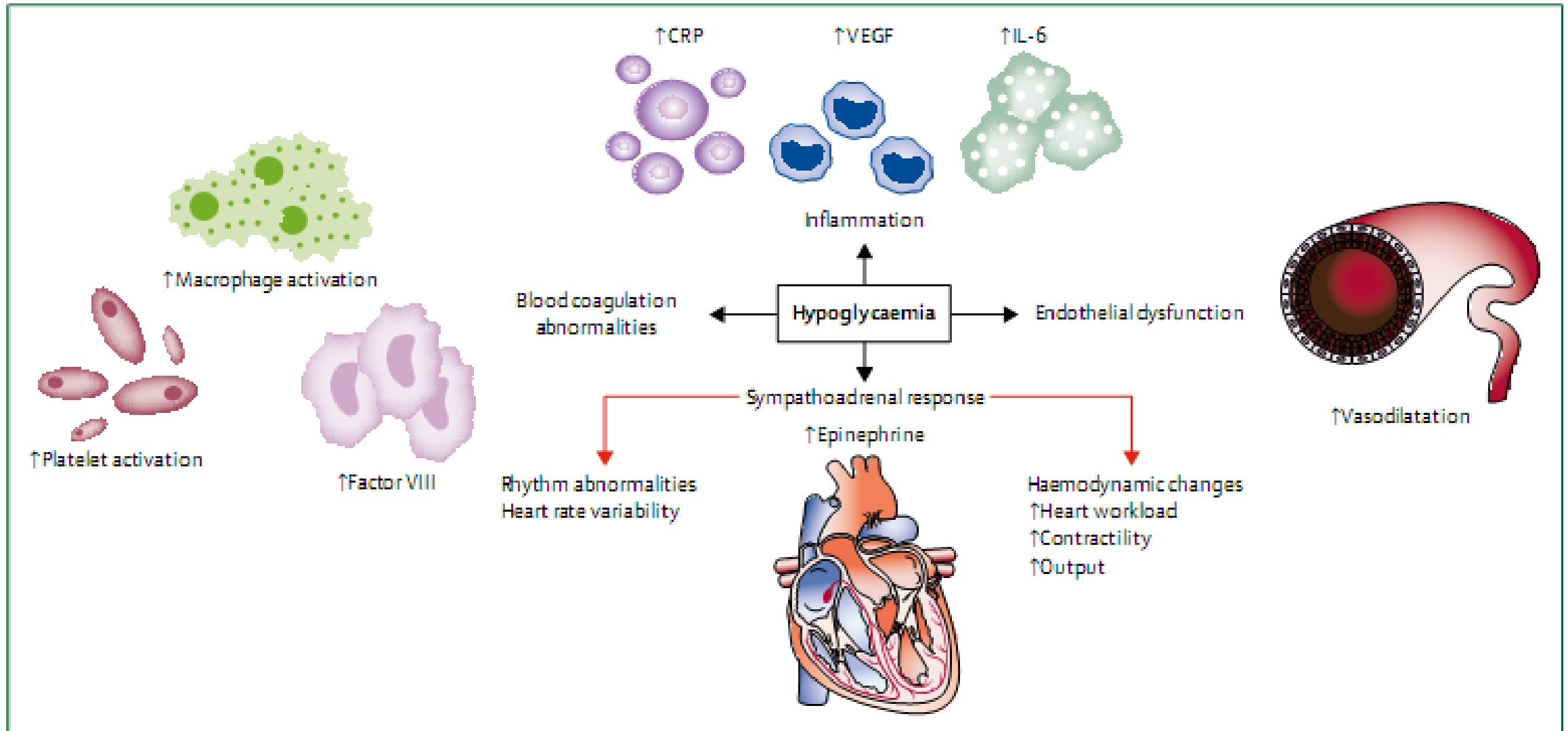


Figure 2: Pathophysiological cardiovascular consequences of hypoglycaemia

Hạ ĐH nặng là yếu tố dự báo chính tử vong TM

Predictor	HR	p-value
Hạ đường huyết nặng	4.0	0.01
HbA _{1c}	1.2	0.02
HDL	0.7	0.02
Tuổi	2.1	<0.01
Tiền sử bệnh tim mạch	3.1	<0.01

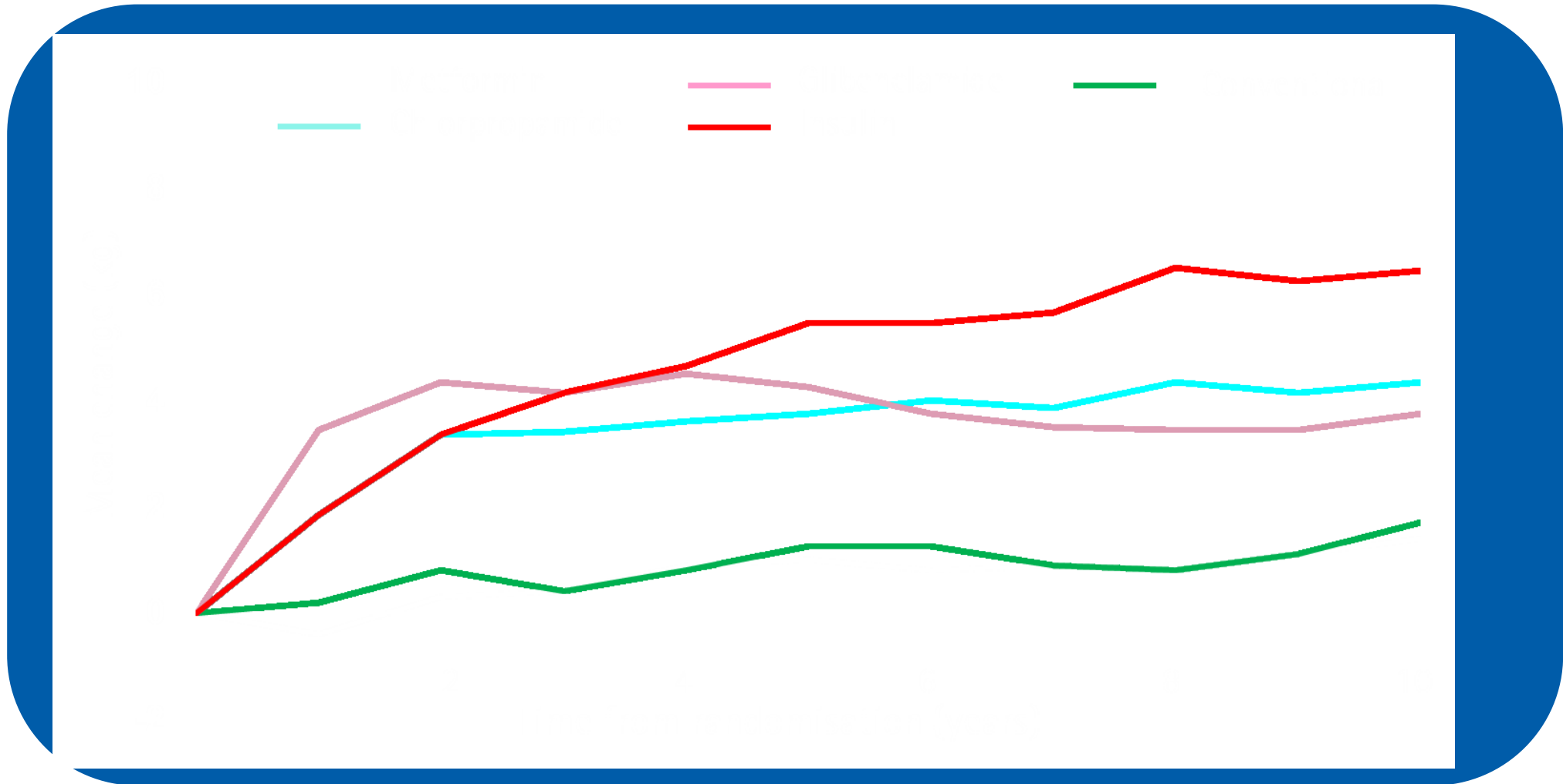
VADT: N Engl J Med 2009;360:129-39.

Hạ ĐH nặng và kết cục lâm sàng hoặc tử vong

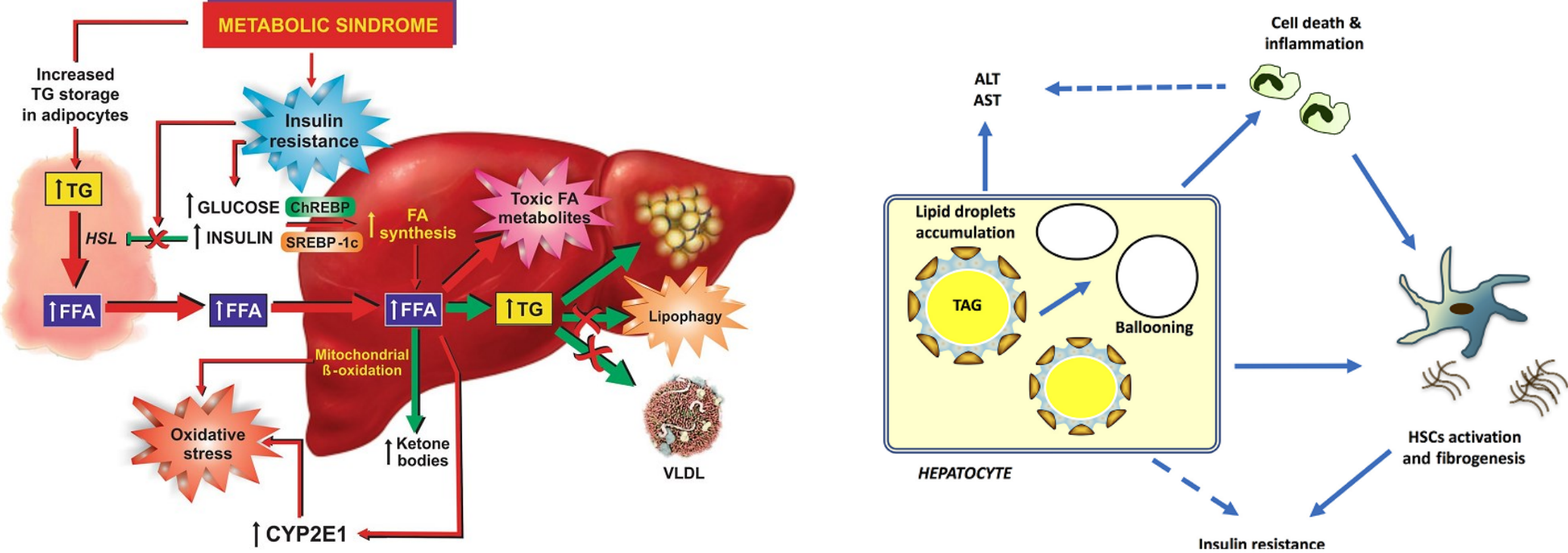
	Severe hypoglycaemia (n=231)	No severe hypoglycaemia (n=10 909)	Hazard ratio (95% CI)
Major macrovascular events	33 (11.5%)	1114 (10.2%)	3.53 (2.41-5.17)
Major microvascular events	24 (10.4%)	1107 (10.1%)	2.19 (1.40-3.45)
Death from any cause	45 (19.5%)	986 (9.0%)	3.27 (2.29-4.65)
Cardiovascular disease	22 (9.5%)	520 (4.8%)	3.79 (2.36-6.08)
Non-cardiovascular disease	23 (10.0%)	466 (4.3%)	2.80 (1.64-4.79)

The International Hypoglycaemia Study Group. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:385-396.

METFORMIN: Không gây tăng cân trong quá trình điều trị

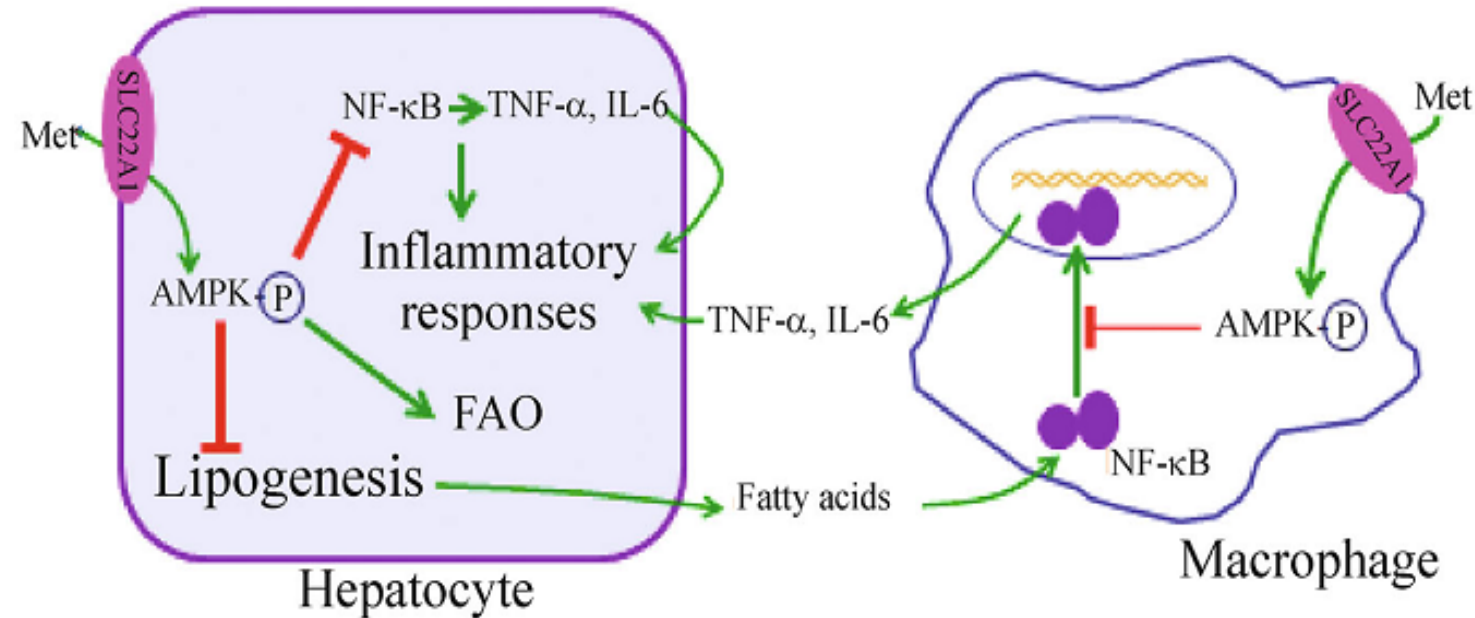
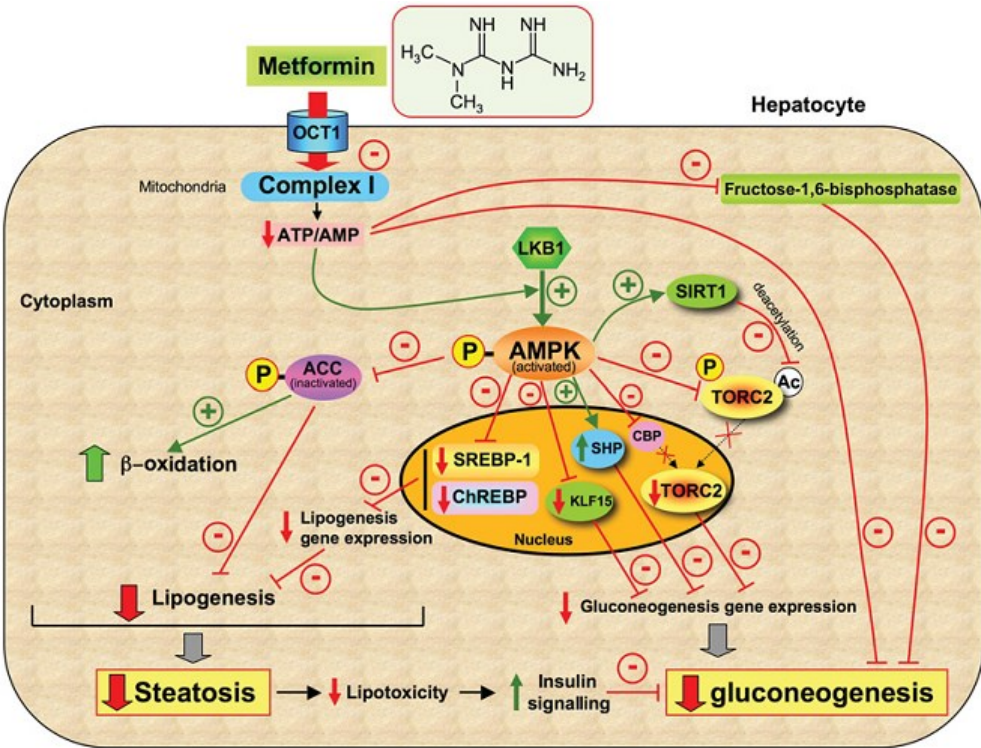


Liên quan giữa đề kháng insulin – gan nhiễm mỡ (NAFLD)



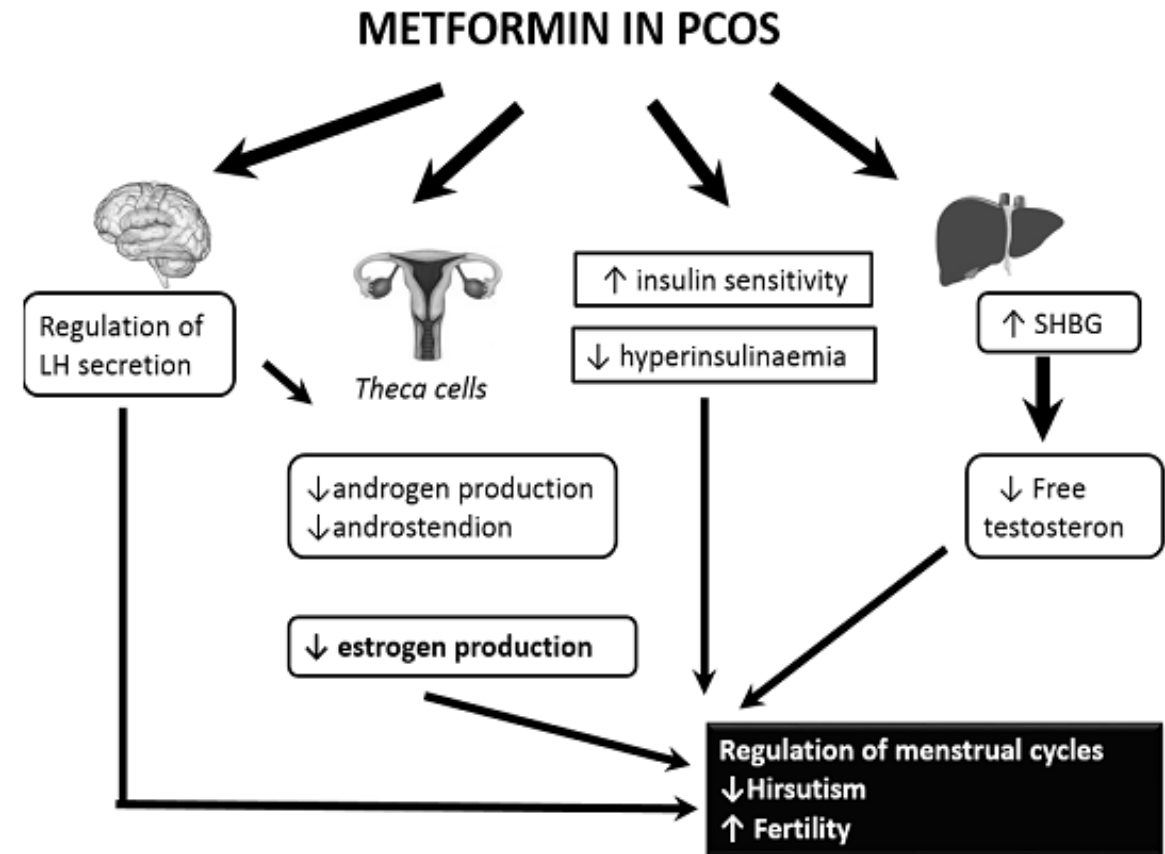
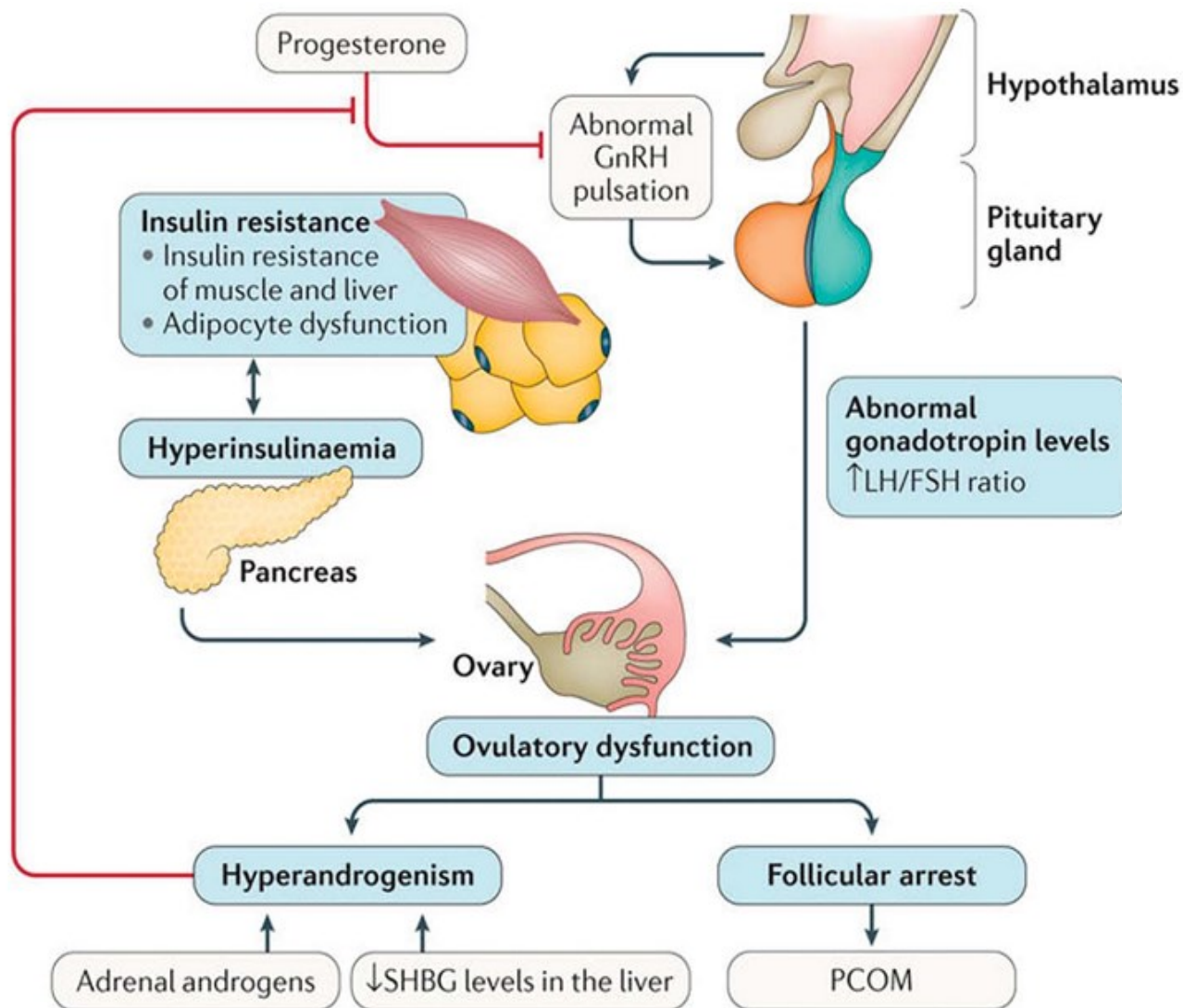
Bessone et al. Cellular and Molecular Life Sciences 2019, 76:99–128. Dongiovanni et al. J Intern Med. 2018,4:356-370

Cơ chế metformin trên NAFLD



- Đa số NC: Metformin cải thiện các chỉ số sinh hóa (AST, ALT) và chuyển hóa của NAFLD nhưng không thay đổi mô học của gan.
- NAFLD liên quan chặt chẽ với đề kháng insulin, Metformin cải thiện đề kháng insulin
 → **Metformin mang lại lợi ích cho BN ĐTĐ có NAFLD**

Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) và Metformin

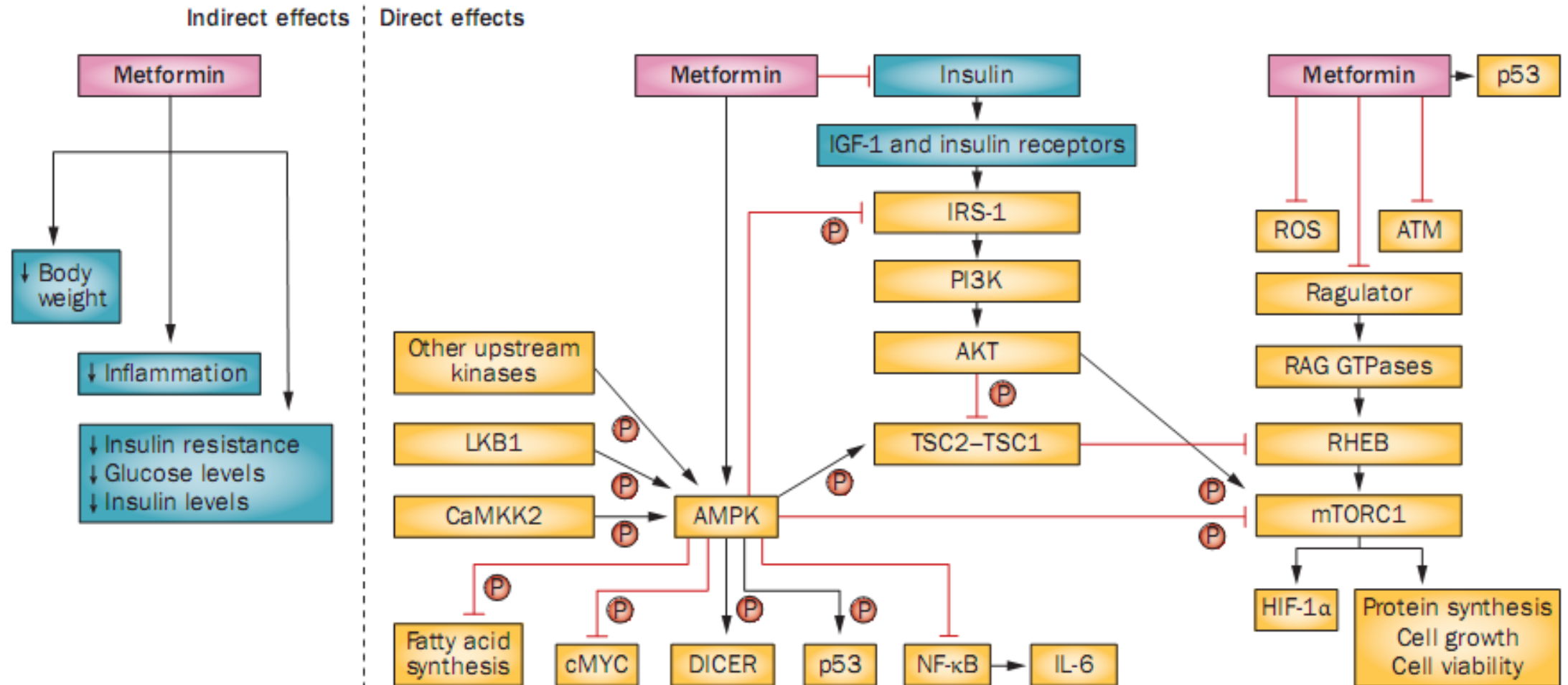


Kết hợp giữa ĐTĐ típ 2 – béo phì và ung thư ?



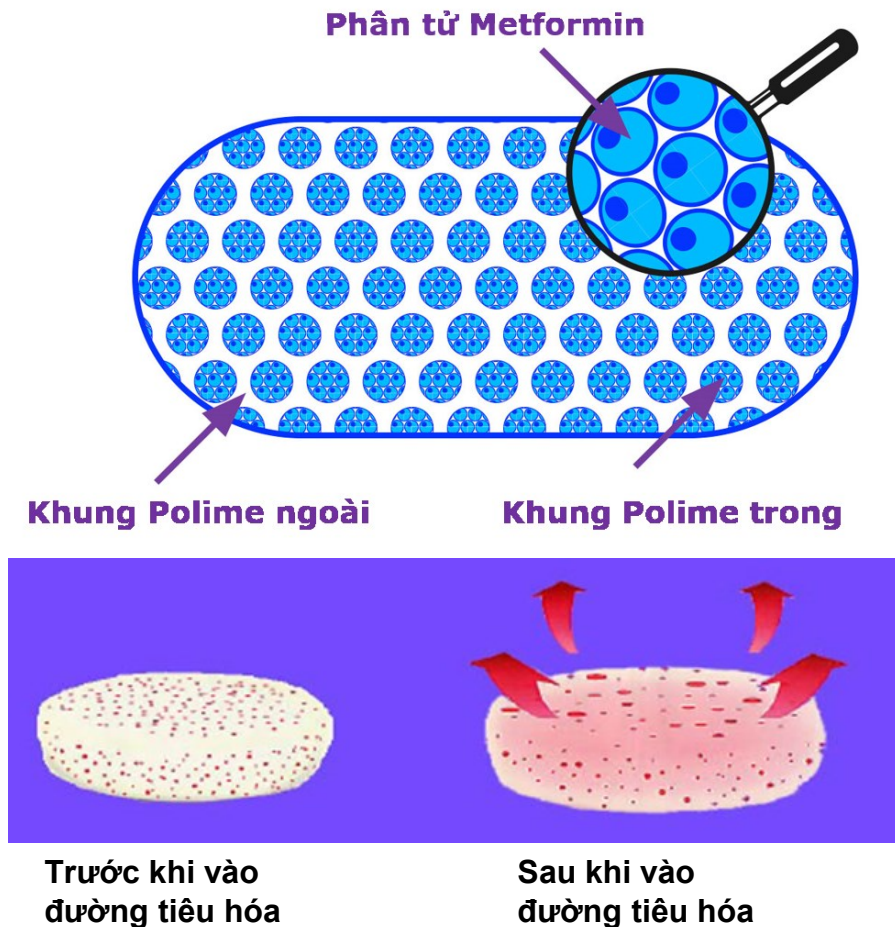
Các con đường sinh học
- con đường AMPK
- con đường mTOR

Metformin tác động trên ung thư

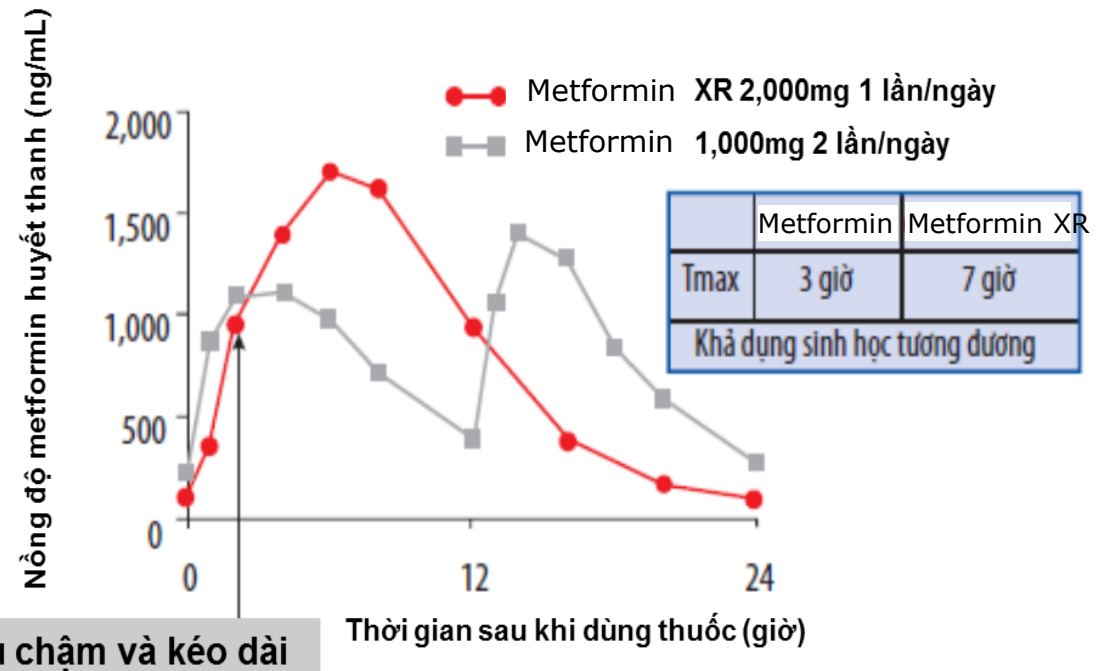


Công nghệ bào chế Gelshield: phóng thích thuốc kéo dài (XR)

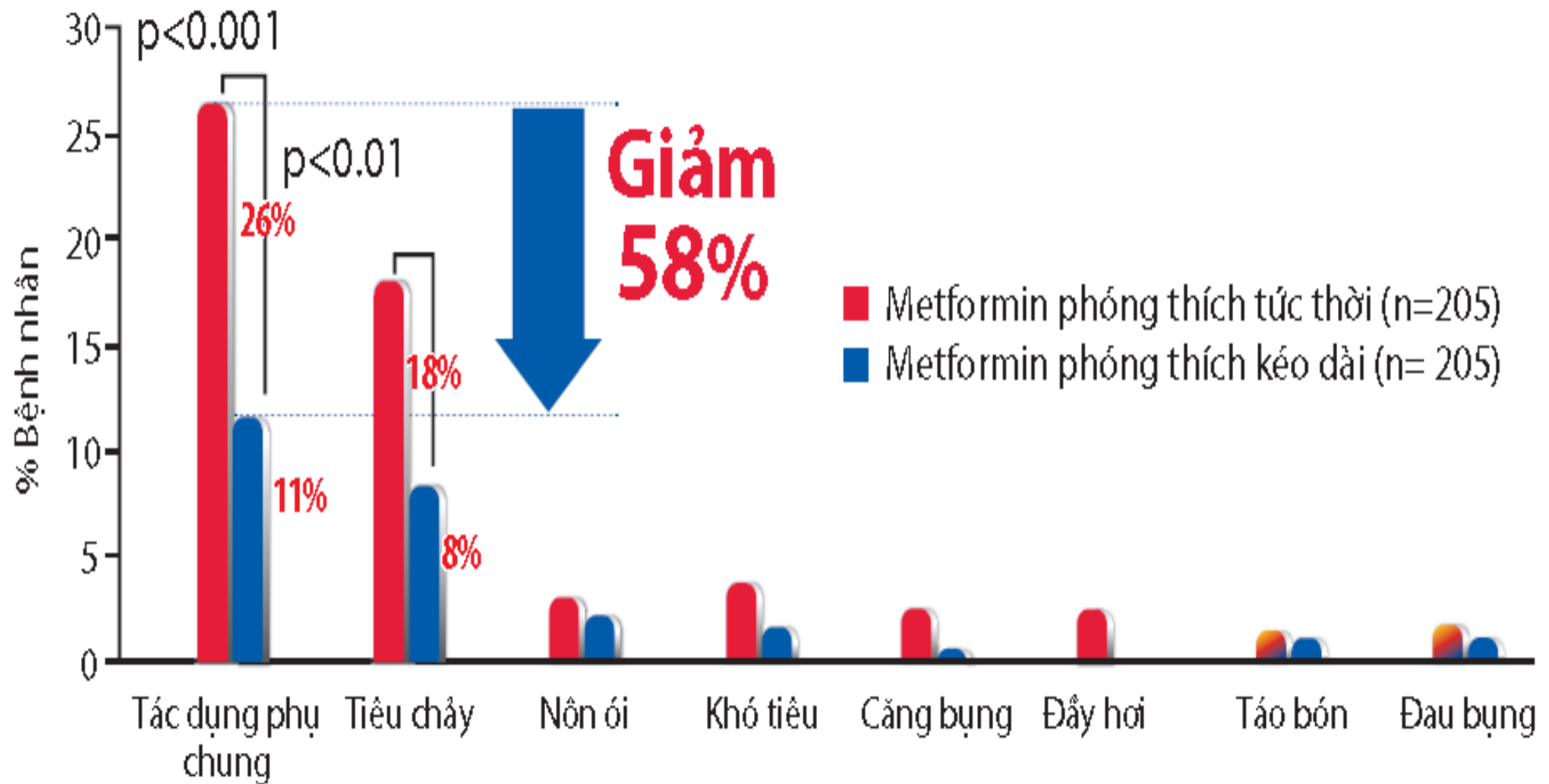
Hệ thống khuếch tán Gelshield®



Kiểm soát sự phóng thích ổn định kéo dài của metformin



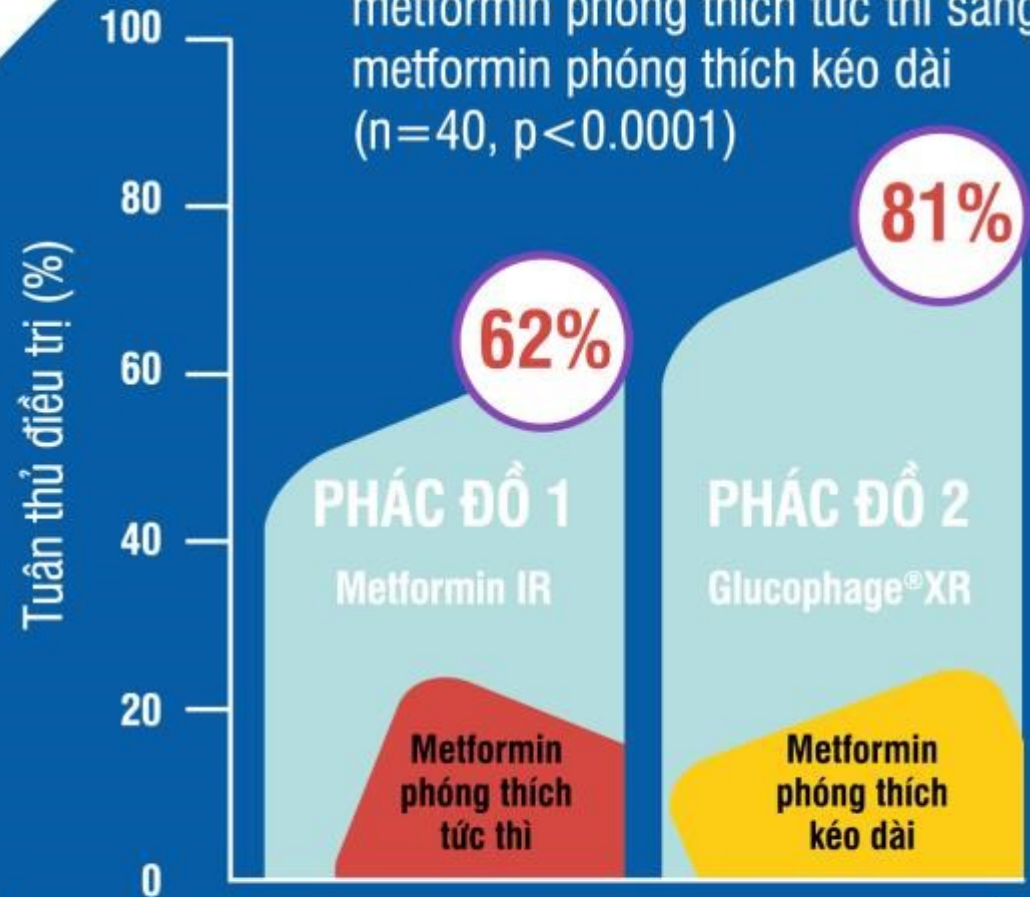
Dạng bào chế XR cải thiện tác dụng phụ đường tiêu hóa



Dạng bào chế XR tăng tuân thủ điều trị



Donnelly LA. Diabetes, Obesity and Metabolism 2009;11:338–342



KẾT LUẬN

- Metformin điều trị cơ chế nền tảng ĐTĐ2 (đề kháng insulin), giúp ổn định ĐH, được khuyến cáo bước đầu trong tất cả các khuyến cáo
- METFORMIN có lợi ích về tim mạch cho bệnh nhân ĐTĐ típ 2 chưa có hoặc đã có biến chứng tim mạch
- Metformin có lợi ích khác trong điều trị ĐTĐ: không hạ ĐH, không tăng cân, lợi ích trên gan nhiễm mỡ, PCOS, giảm nguy cơ ung thư...
- Dạng XR giúp giảm tác dụng phụ tiêu hóa, tăng tuân thủ