

**Đề kháng insulin**  
trong đái tháo đường típ 2:  
yếu tố trường tồn và biến chứng tim mạch

**TS.BS. Huỳnh Tấn Đạt**

Bộ môn Nội Tiết - ĐHYD TP.HCM

**VN-GLUP-00081**

# Định nghĩa đề kháng insulin

**At a normal plasma insulin level, target tissues are unable to mount a normal coordinated glucose-lowering response involving suppression of endogenous glucose production, suppression of lipolysis, cellular uptake of available plasma glucose, and net glycogen synthesis. This insulin resistance necessitates increased insulin secretion to compensate, so fasting plasma insulin levels increase.**

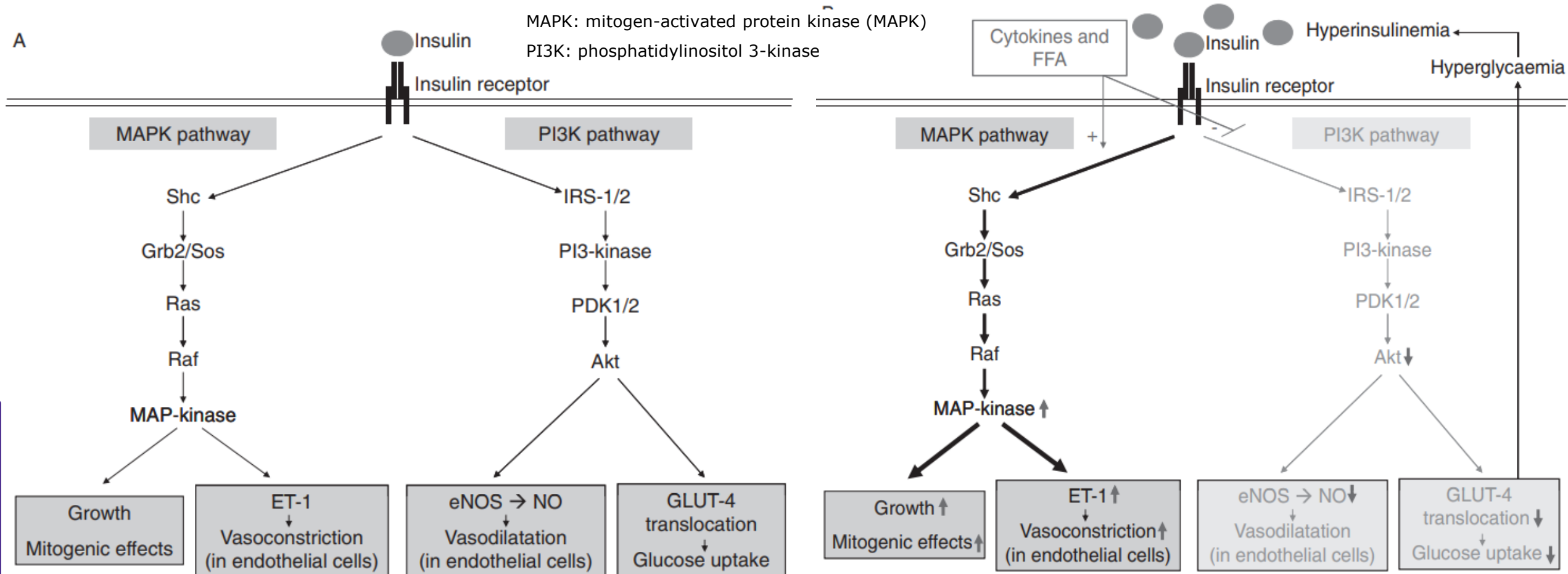


Figure 1. Insulin signalling in healthy individuals and patients with type 2 diabetes

# Hội chứng đề kháng insulin (Hội chứng X, HC chuyển hóa)

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

---

**Table 2** Potential causes of insulin resistance

---

**Genetic abnormalities** in insulin action cascade

Fetal malnutrition

**Visceral adiposity**

**Decreased physical activity**

Increase in counter-regulatory hormones

**Pharmacologic agents**

---

**Table 1** Components of the metabolic syndrome

---

**Insulin resistance**

**Hyperinsulinemia**

**Central obesity**

**Increased systolic and diastolic blood pressure**

**Dyslipidemia**

Increase in plasma triglycerides

Decrease in plasma HDL-cholesterol

An LDL particle pattern shifted to small dense particles (Type B pattern)

**Procoagulant state**

Increase plasma fibrinogen

Increase plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)

**Vascular abnormalities**

Increase in urinary albumin excretion

Endothelial dysfunction

**Hyperuricemia**

---

Hội chứng đề kháng insulin nặng dần theo tuổi, hội đủ các yếu tố làm tăng nguy cơ tim mạch

# Đề kháng insulin – Tăng insulin máu - hậu quả

## Primary insulin hypersecretion

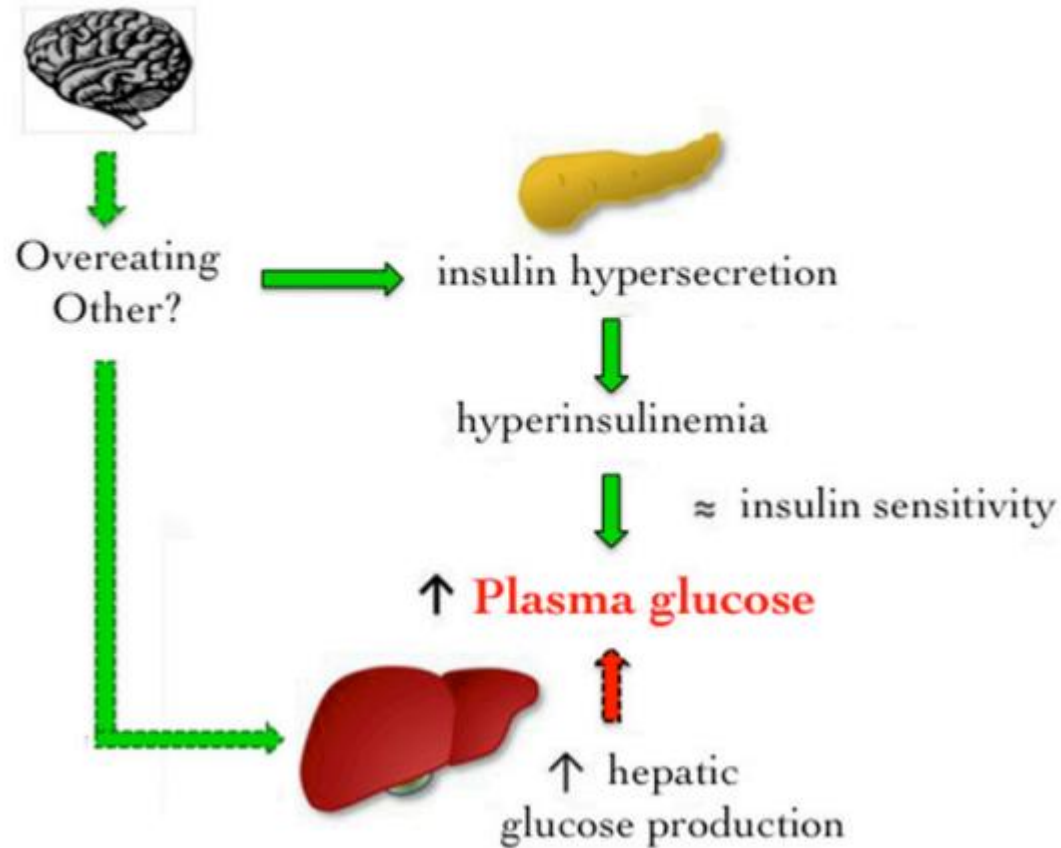
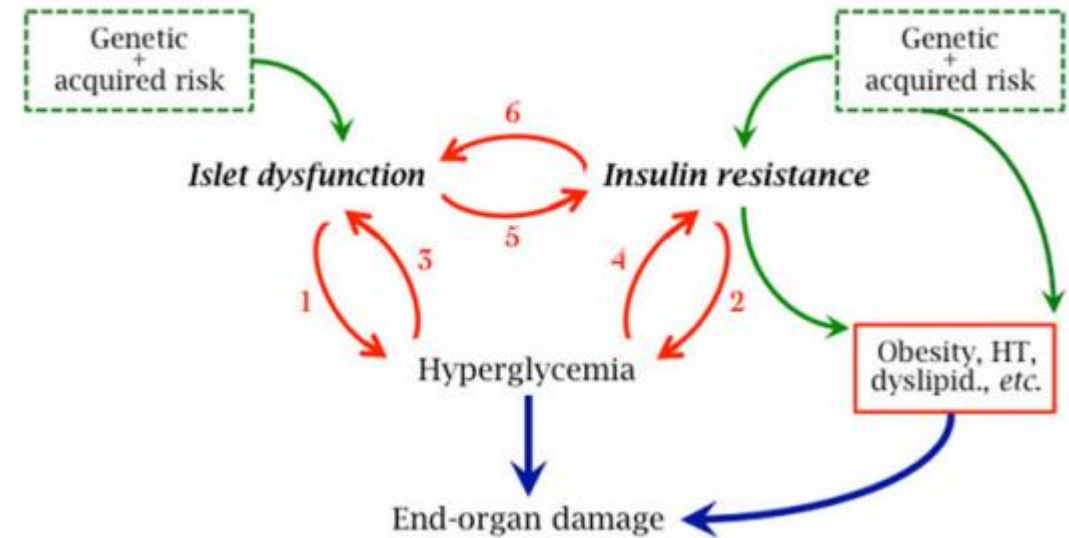


Figure 7—Insulin hypersecretion with normal insulin sensitivity is associated with increased rather than decreased plasma glucose concentrations due to increased endogenous (hepatic) glucose production.

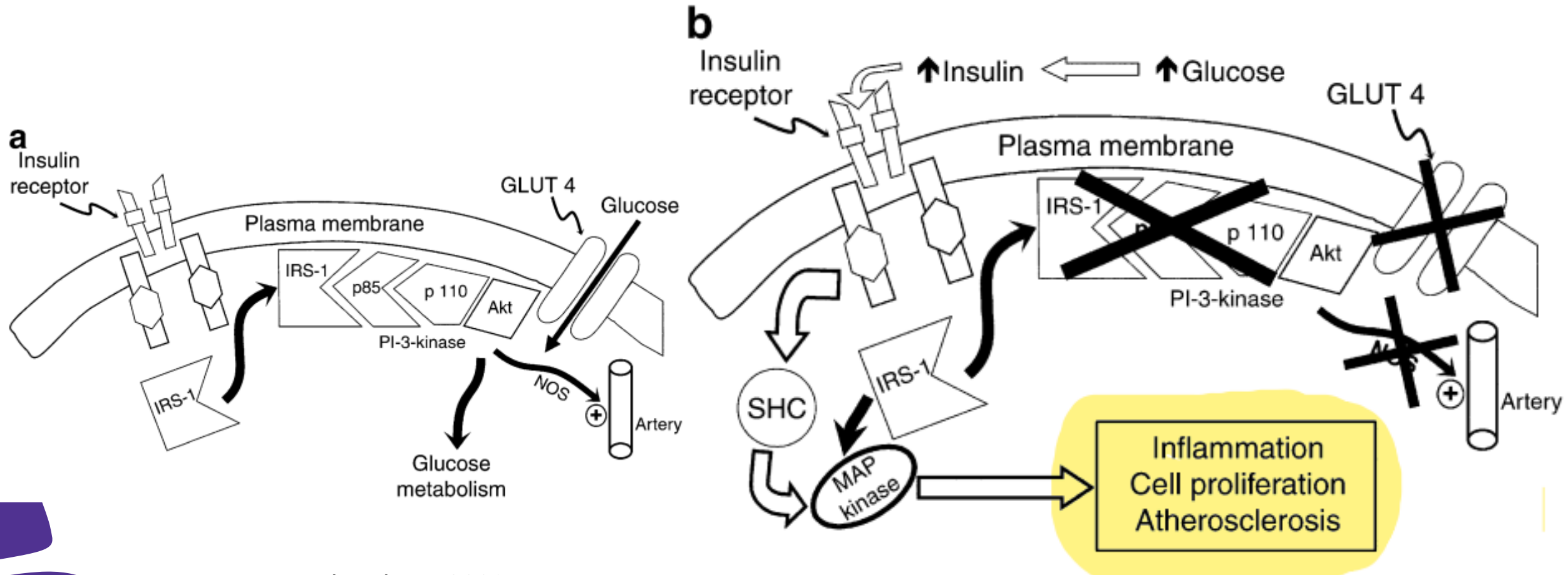


### Insulin and atherosclerosis

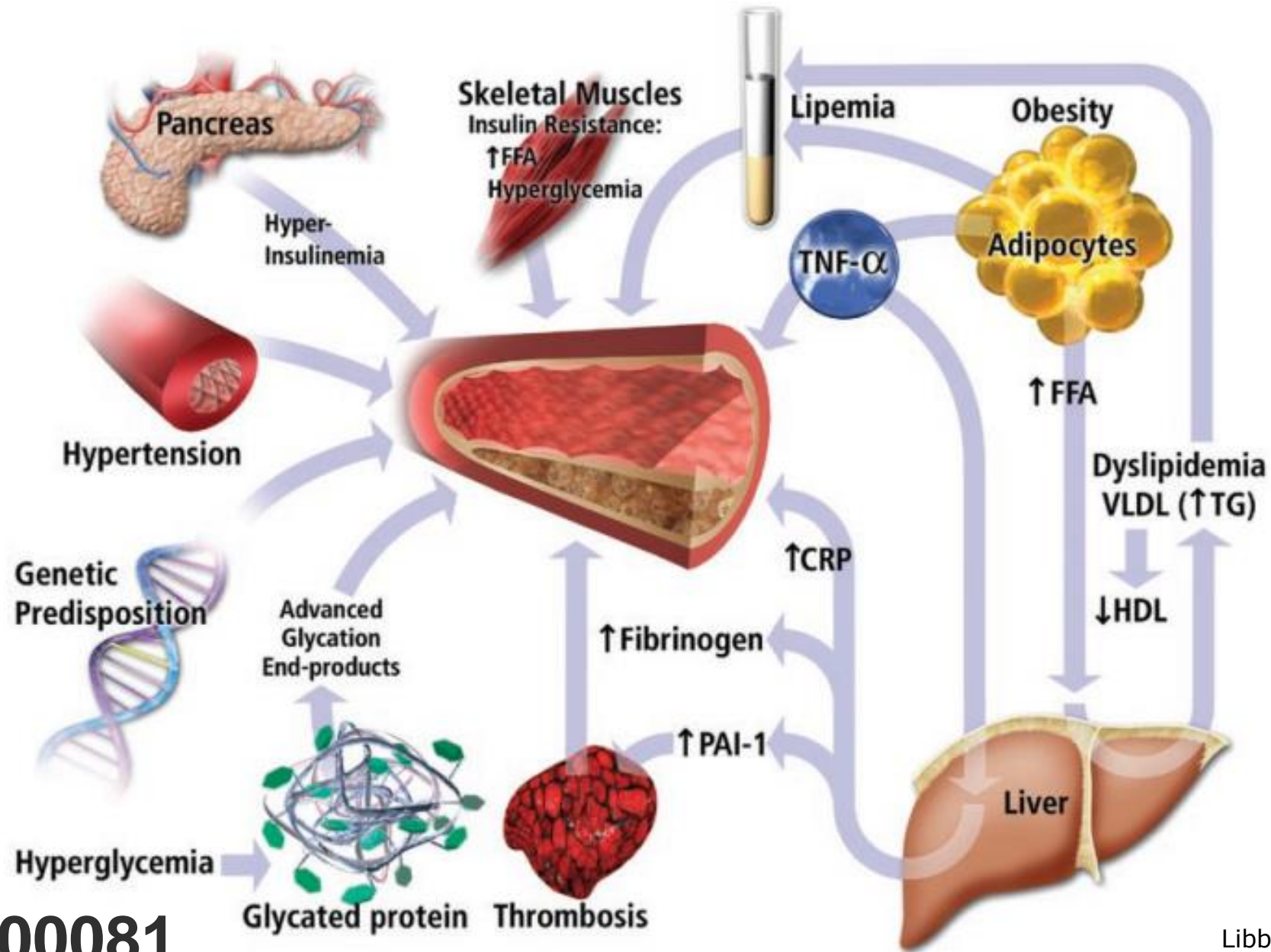
#### Insulin:

- enhances VLDL synthesis and may reduce HDL-cholesterol levels
- increases cholesterol transport into arteriolar smooth muscle cells
- is a growth factor that:
  - augments collagen synthesis
  - stimulates proliferation of arteriolar smooth muscle cells
- promotes atherogenesis in animal models (rabbit, chicken, dog)
- causes insulin resistance

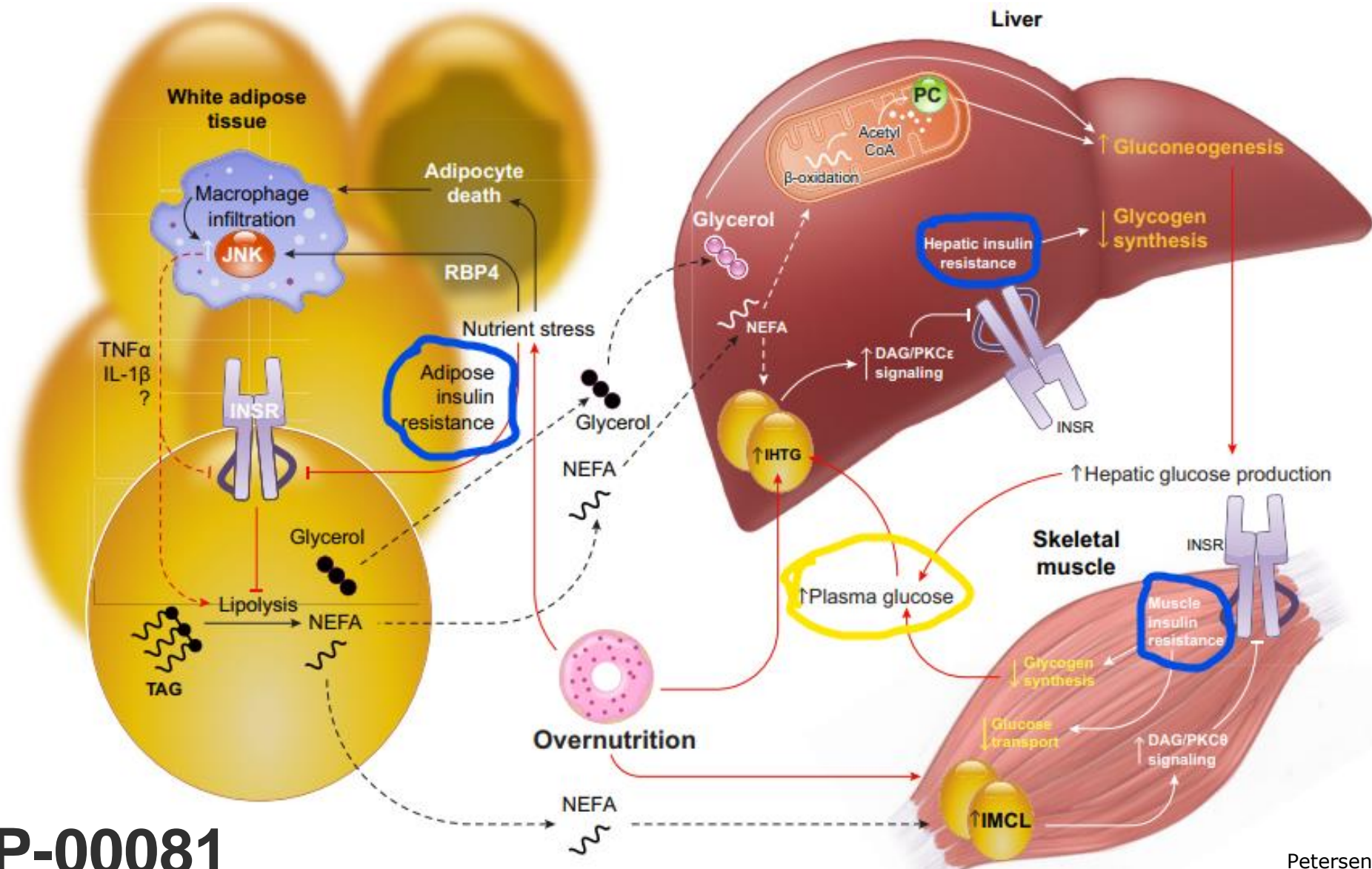
# Hậu quả của hội chứng đề kháng insulin – tăng insulin máu như thế nào?



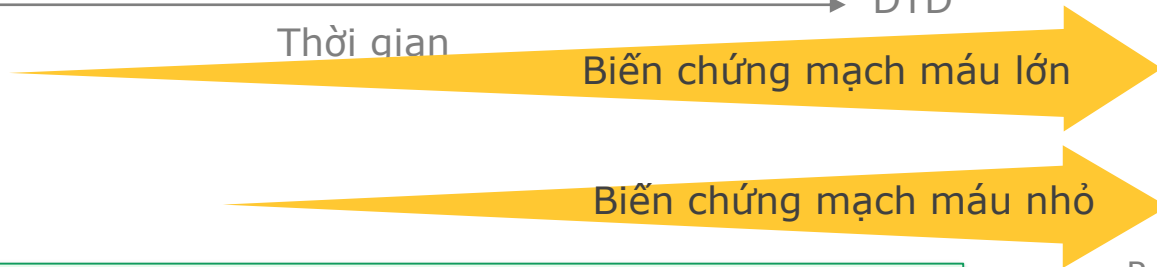
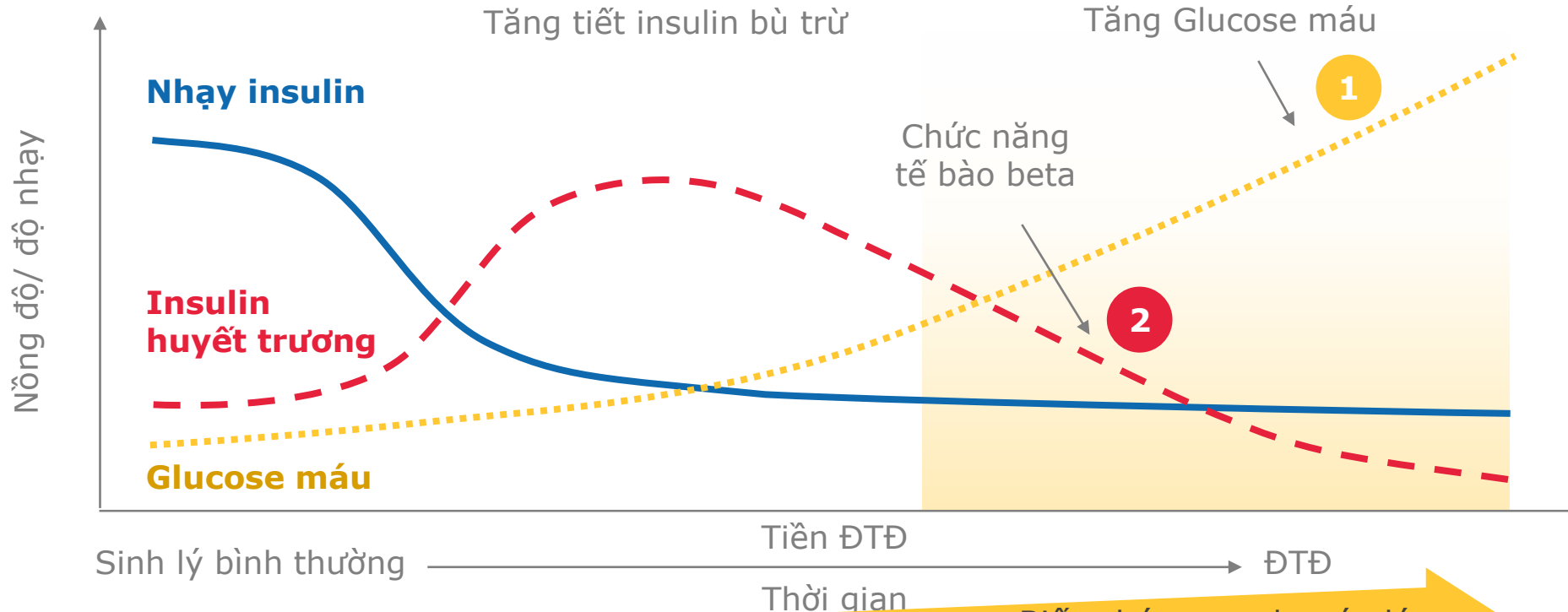
# HC chuyển hóa gồm nhiều cơ chế gây tác hại trên mạch máu



# 3 vị trí chính của đề kháng insulin làm tăng ĐH/ ĐTĐ



# Đề kháng insulin: cơ chế bệnh sinh nền tảng của ĐTĐ2



Kahn CR. Diabetes 1994  
Reaven GM. Diabetes 1998

- **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**



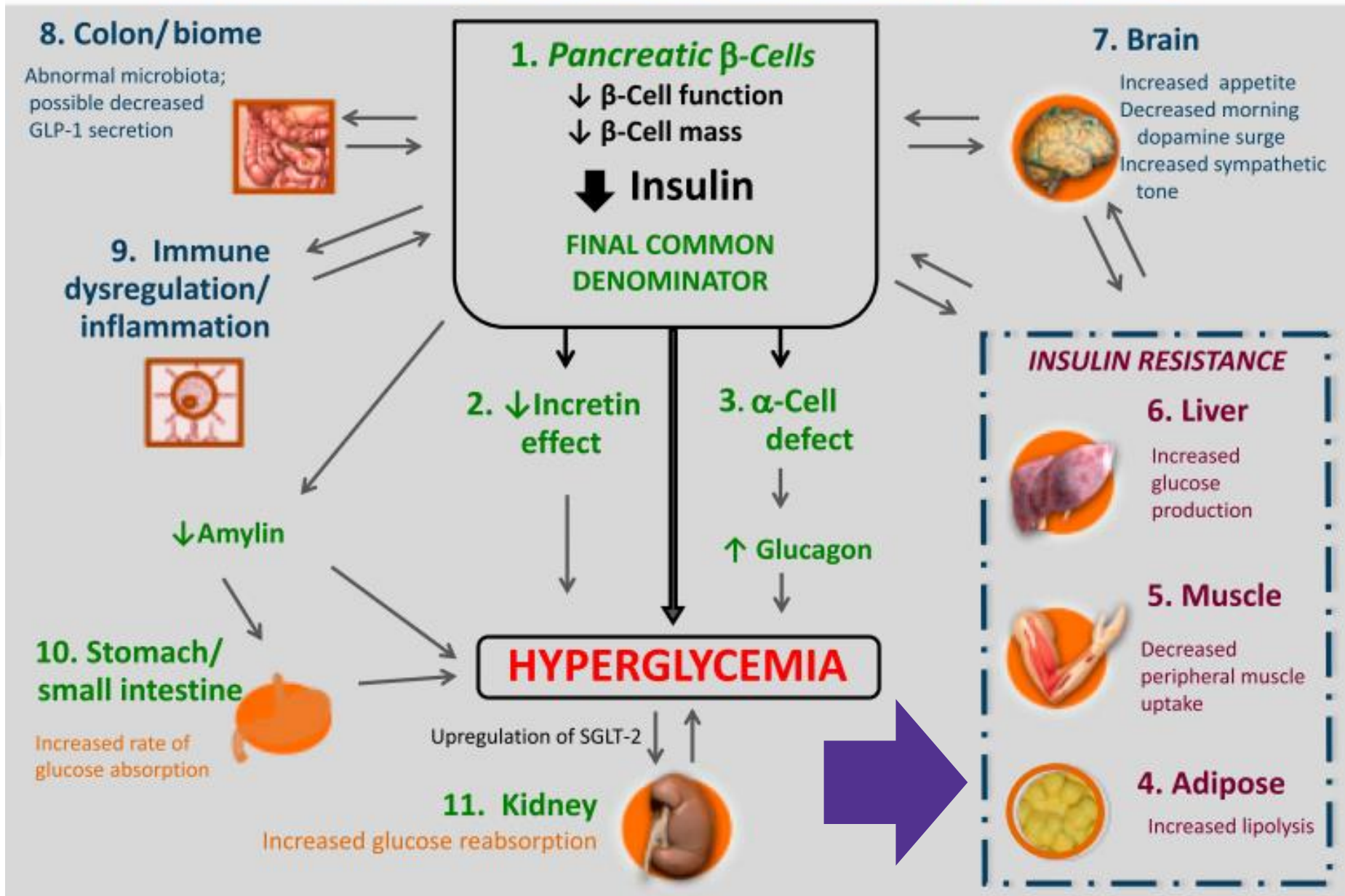
Suy giảm chức năng tế bào beta: trung tâm tăng ĐH/ĐTĐ

**Đề kháng insulin:** tăng trực tiếp ĐH và gây suy giảm tế bào beta → xuất hiện ĐTĐ típ 2

**A**

***β-Cell-Centric Construct: Egregious Eleven***

The β-Cell is the FINAL COMMON DENOMINATOR of β-Cell Damage

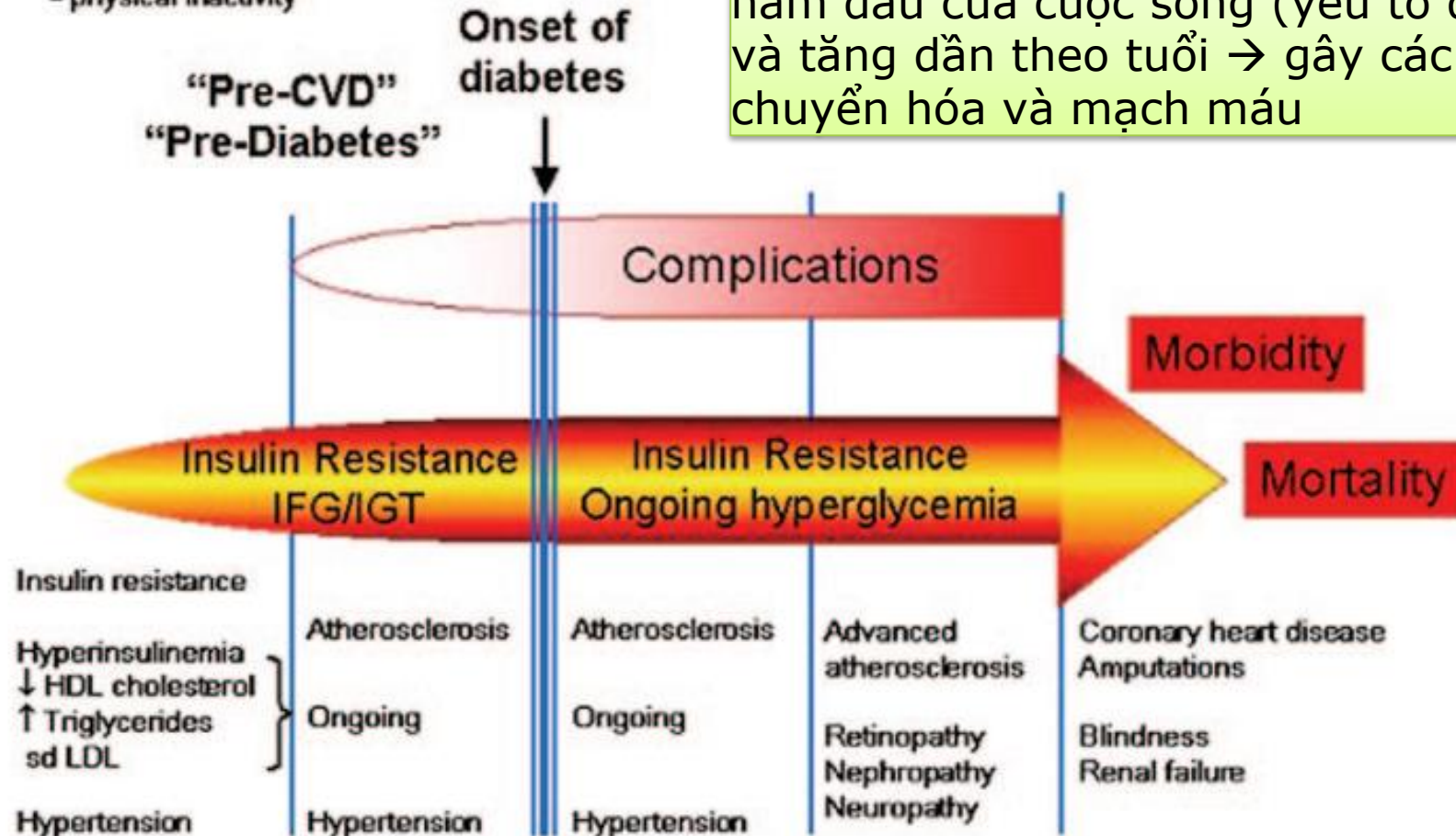


Schwartz et al. Diabetes Care 2016

# Hội chứng đề kháng insulin: hậu quả về chuyển hóa và biến cố tim mạch

- Genetic factors (susceptibility or resistance)
- Environmental factors
  - nutrition
  - obesity
  - physical inactivity

Đề kháng insulin có thể xuất hiện rất sớm từ những năm đầu của cuộc sống (yếu tố di truyền, môi trường) và tăng dần theo tuổi → gây các hậu quả xấu về chuyển hóa và mạch máu

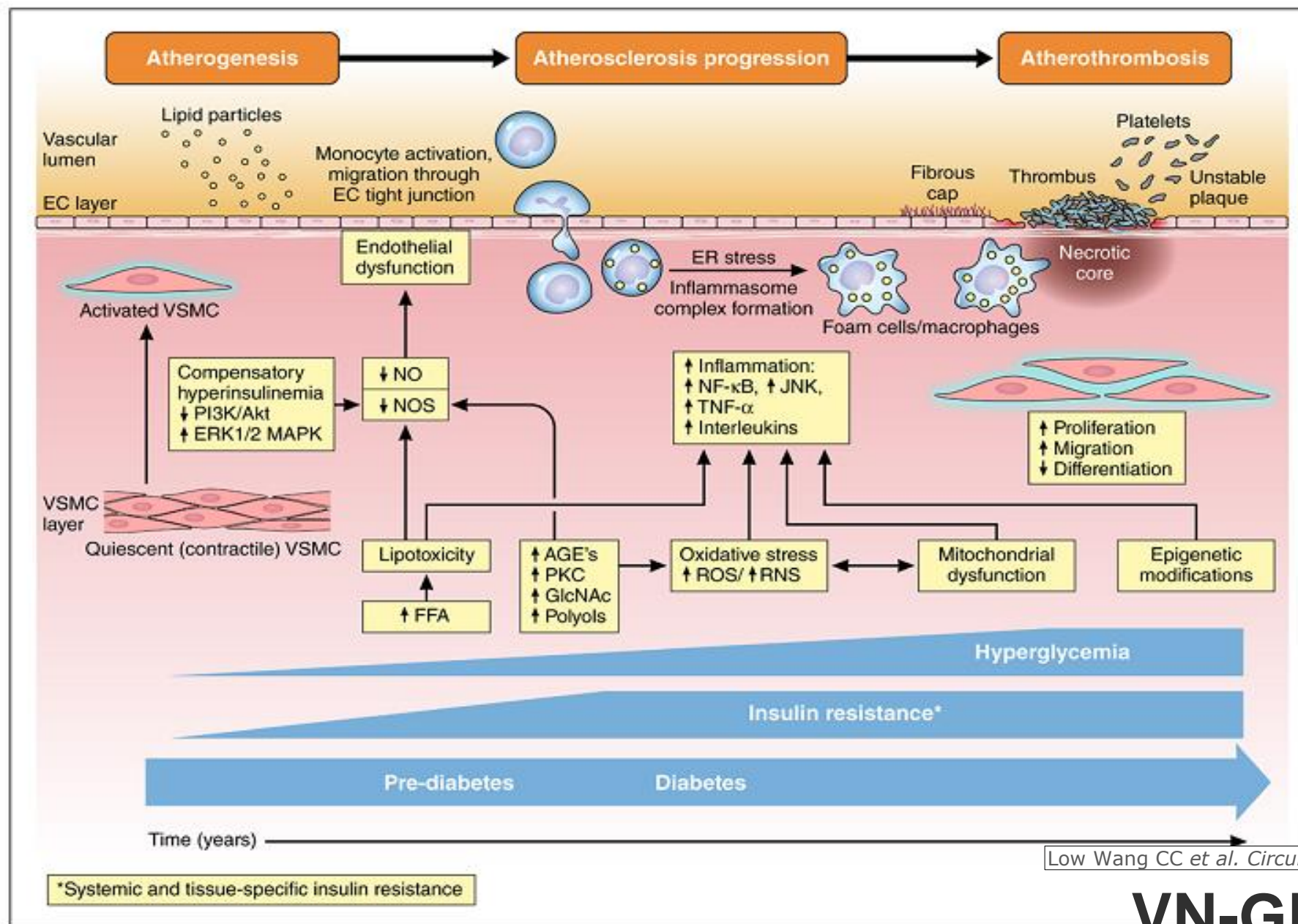


Nigro et al. Endocrine Reviews 2006

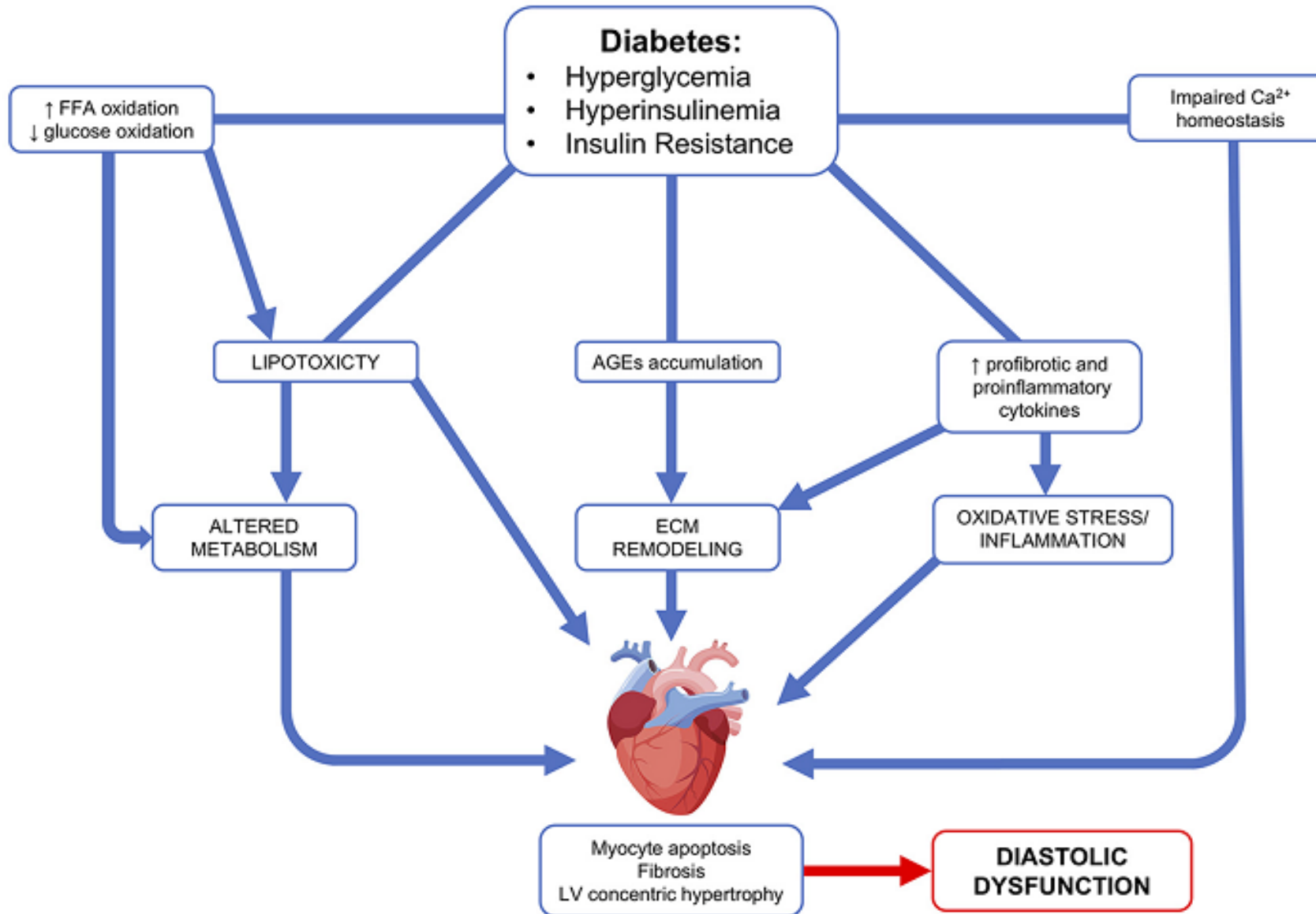
FIG. 1. Natural history of insulin resistance and type 2 diabetes.

VN-GLUP-00081

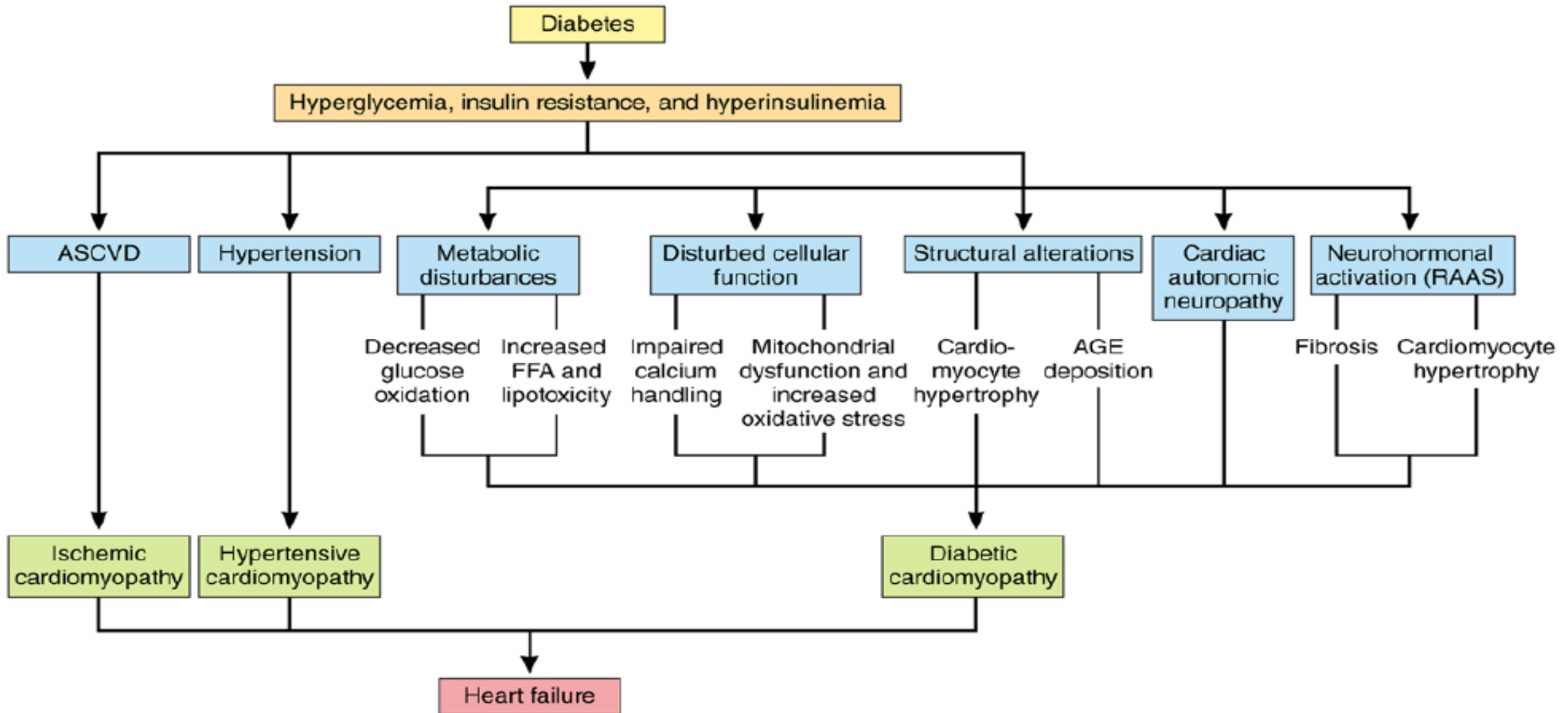
# XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH LIÊN QUAN CHẶT CHẼ HC ĐỀ KHÁNG INSULIN



# BỆNH CƠ TIM ĐTD: VAI TRÒ CỦA HC ĐỀ KHÁNG INSULIN

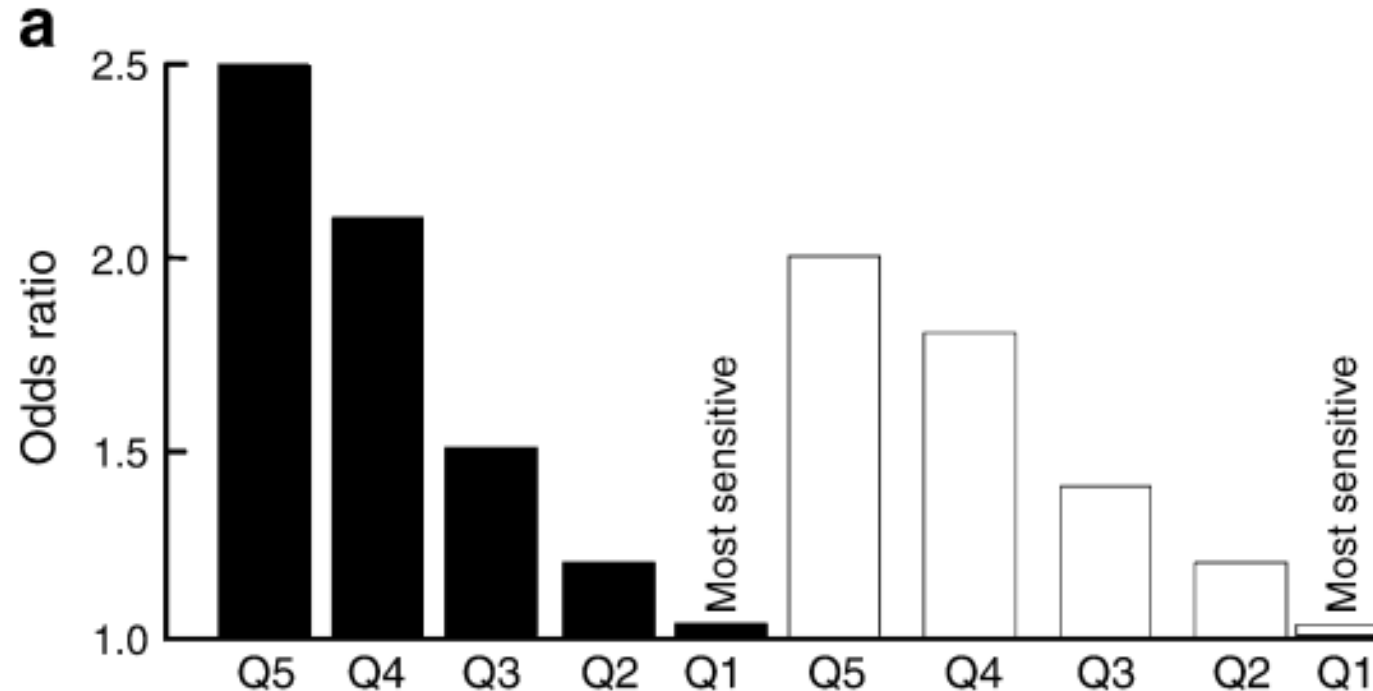


# SUY TIM ĐTD: VAI TRÒ CỦA HC ĐỀ KHÁNG INSULIN



# Tăng nguy cơ tim mạch theo mức độ đề kháng insulin

NC San Antonio Heart Study: đánh giá đề kháng insulin (bằng phương pháp HOMA-IR) liên quan đến tần suất bệnh tim mạch ở 2.569 người không bị ĐTĐ theo dõi trong 8 năm

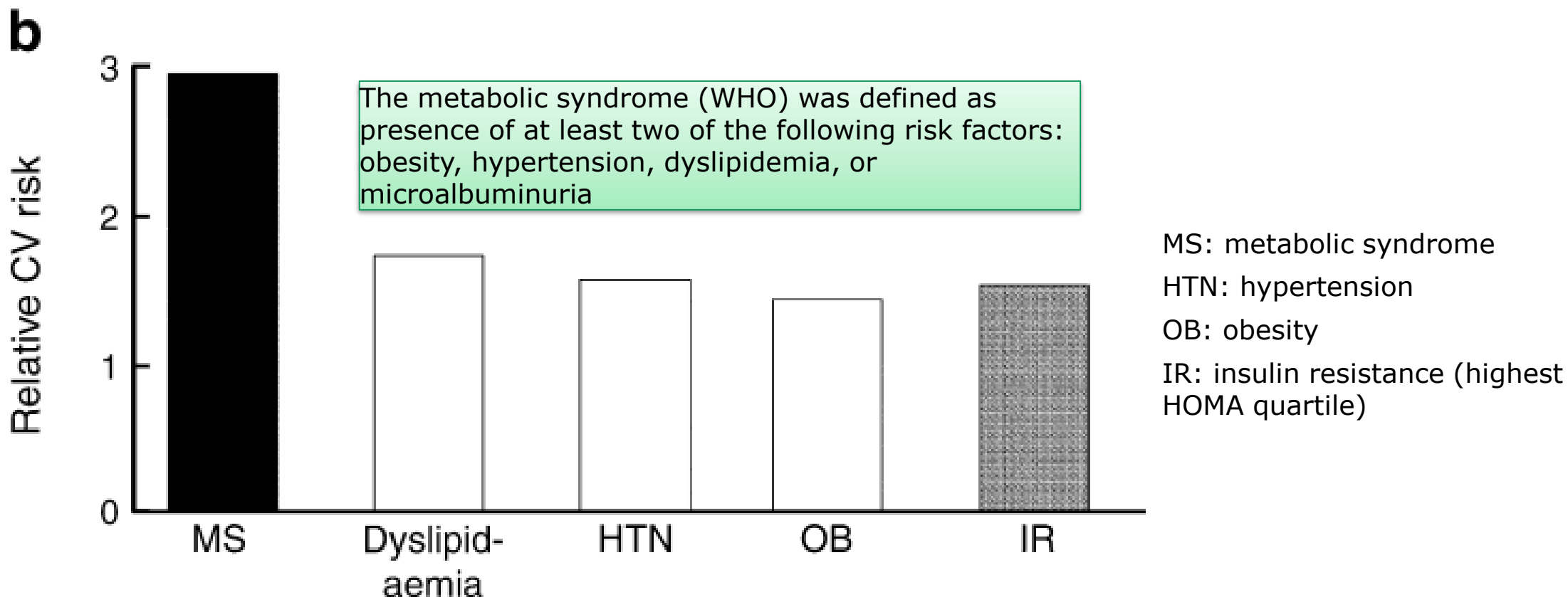


Nguy cơ bệnh tim mạch tăng dần theo mức độ đề kháng insulin: cao nhất (**gấp 2,5 lần**) ở nhóm có đề kháng insulin nặng nhất (**Q5**)

Sau khi điều chỉnh đa yếu tố nguy cơ tim mạch, nguy cơ tim mạch vẫn **gấp 2 lần** so với người nhạy cảm insulin (Q5 vs Q1)

# Tăng nguy cơ tim mạch theo các thành tố HC đề kháng insulin

NC Botnia Study (ở Phần Lan và Thụy Điển): 4483 người tuổi 35-70 (1697 BN ĐTĐ2, 798 bị RLĐH, 1988 bị đề kháng insulin nhưng ĐH bình thường), theo dõi trung vị 6,9 năm

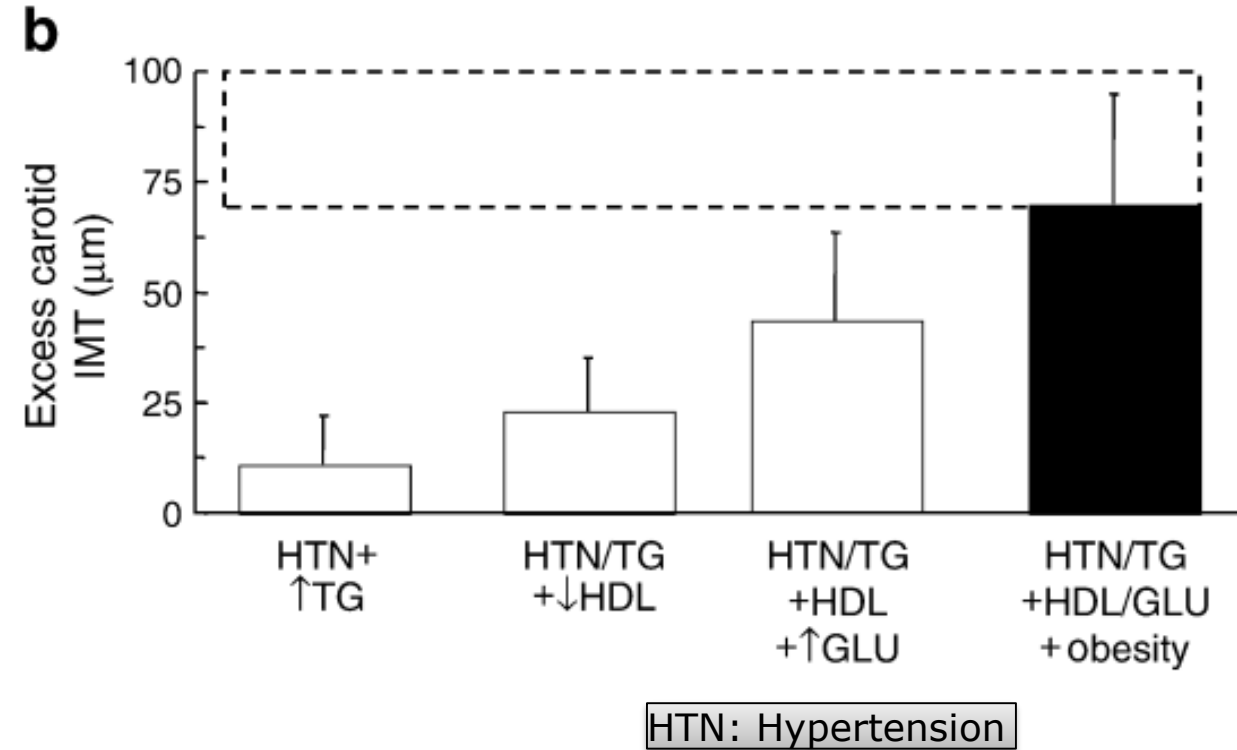
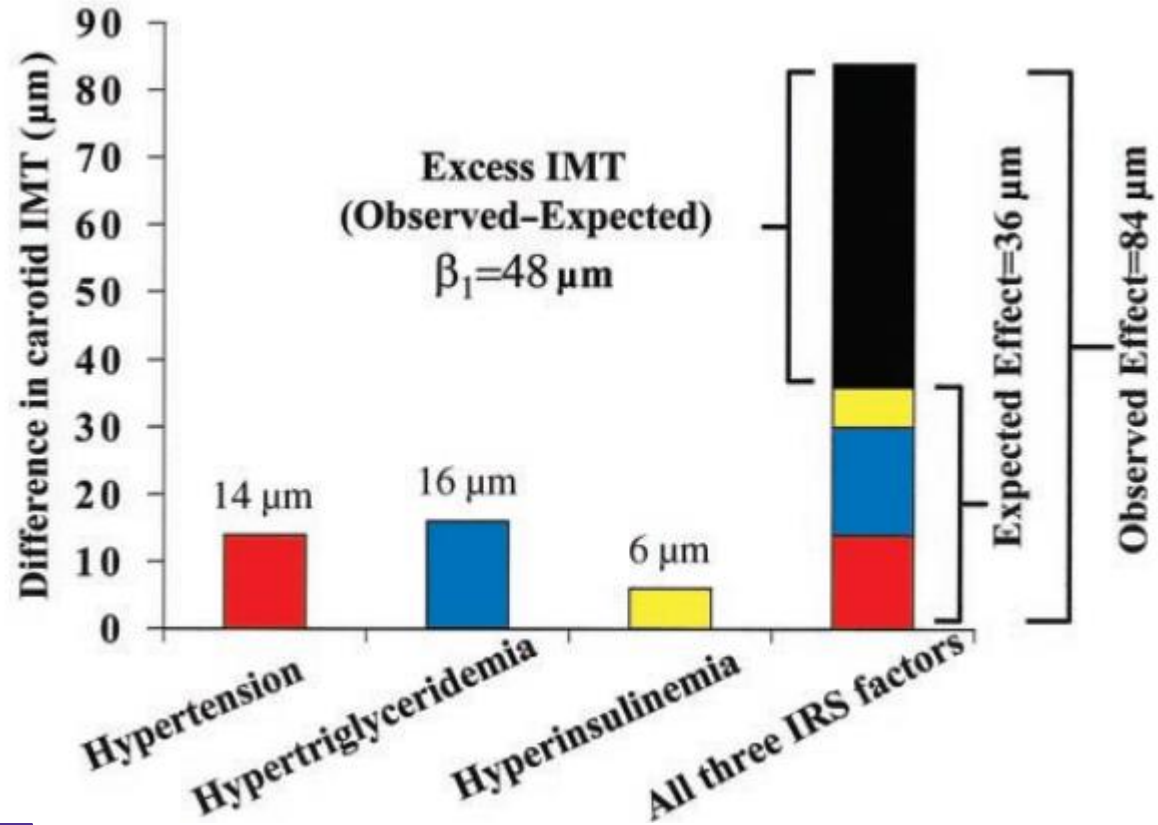


Mỗi thành phần của HC chuyển hóa cũng như đề kháng insulin (HOMA-IR) kèm theo **tăng 1,5 - 2 lần tần suất bệnh tim mạch** (đặc biệt **HC chuyển hóa tăng gấp 3 lần**)

# Risk Factor Groupings Related to Insulin Resistance and Their Synergistic Effects on Subclinical Atherosclerosis

This cross-sectional study used baseline data from the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC study) on 11,790 adults aged 45–64 years without diagnosed diabetes, treated dyslipidemia, or coronary heart disease. The objective of this study was to measure interactions among groupings of the features of the insulin resistance syndrome (IRS) on carotid intimal-medial thickness (IMT).

Golden et al. Diabetes 2001



**Độ dày thành mạch ĐM cảnh có góp phần của các thành tố trong HC đề kháng insulin, tăng theo theo phối hợp các thành tố. Chênh lệch của độ dày ĐM cảnh (~30%) có thể giải thích qua tương tác các thành tố trong HC đề kháng insulin**



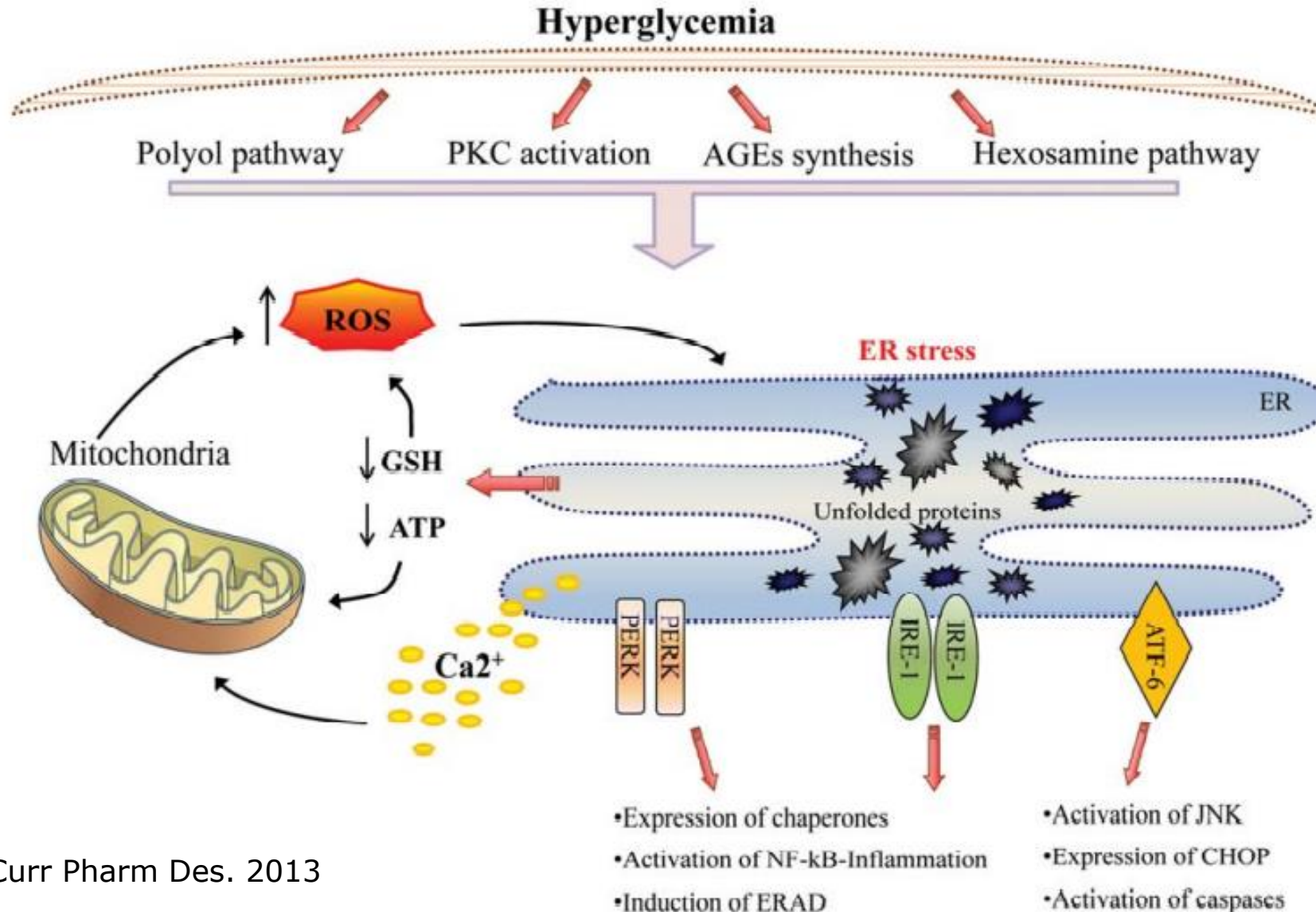
## Điều trị đề kháng insulin ở BN ĐTĐ2 mang lại lợi ích gì?

- Kiểm soát ĐH để đạt mục tiêu, bền vững hơn → giảm BC mạn ĐTĐ qua kiểm soát ĐH
- Giảm các biến cố tim mạch qua giảm đề kháng insulin
- Giảm các tác động xấu của HC đề kháng trên các cơ quan đích khác: gan, buồng trứng,....

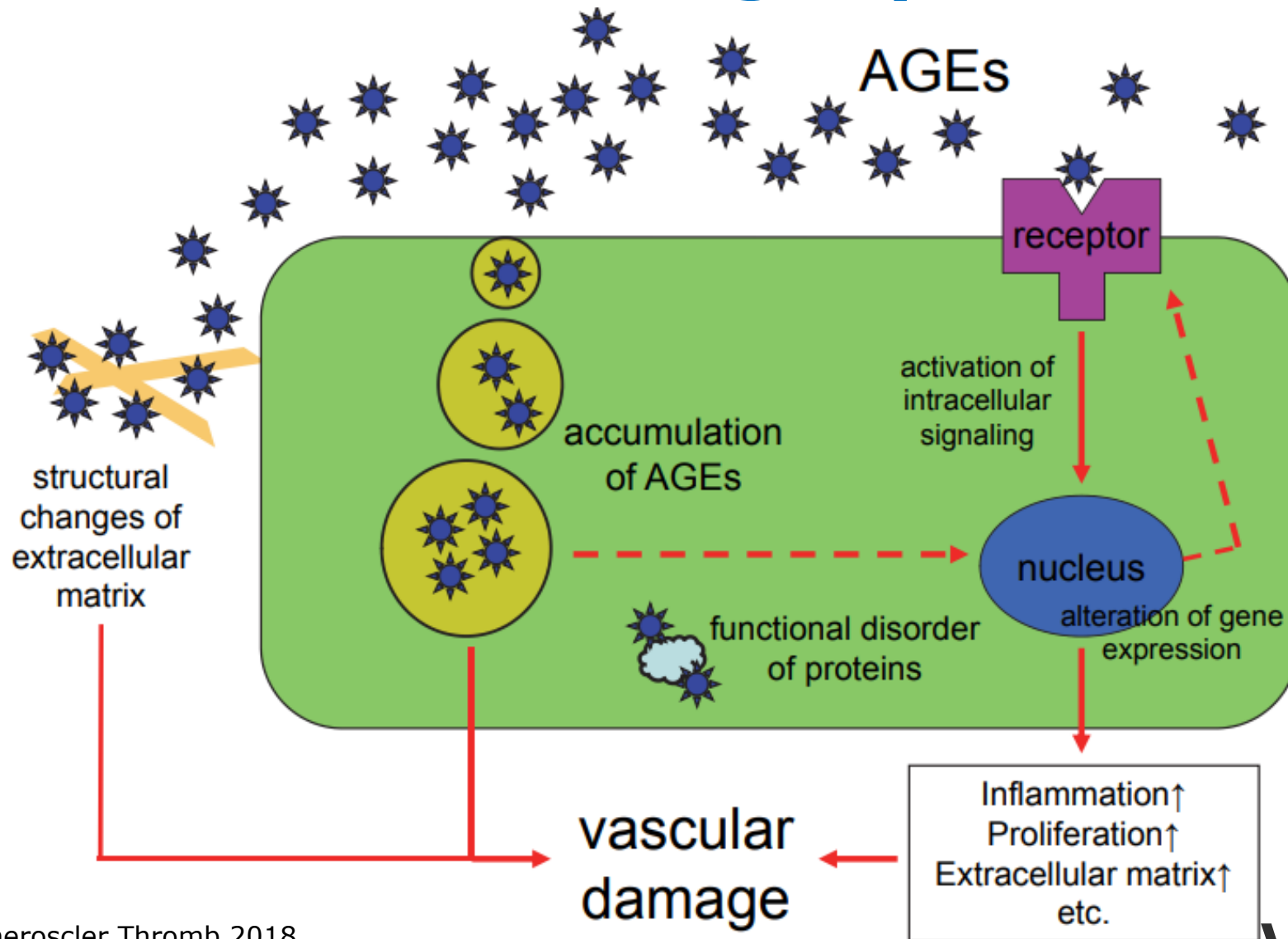
## Điều trị đề kháng insulin ở BN ĐTĐ2 như thế nào?

- **Điều trị không dùng thuốc:**
  - Chế độ ăn
  - Hoạt động thể lực
  - Giảm cân ở BN quá cân/ béo phì
- **Dùng thuốc:**
  - Gián tiếp qua giảm cân: SGLT2i, GLP-1 RA
  - **Trực tiếp:** Metformin, TZD (Pioglitazol)
- Hạn chế hoặc tránh dùng các thuốc tăng đề kháng insulin: Corticoid,...

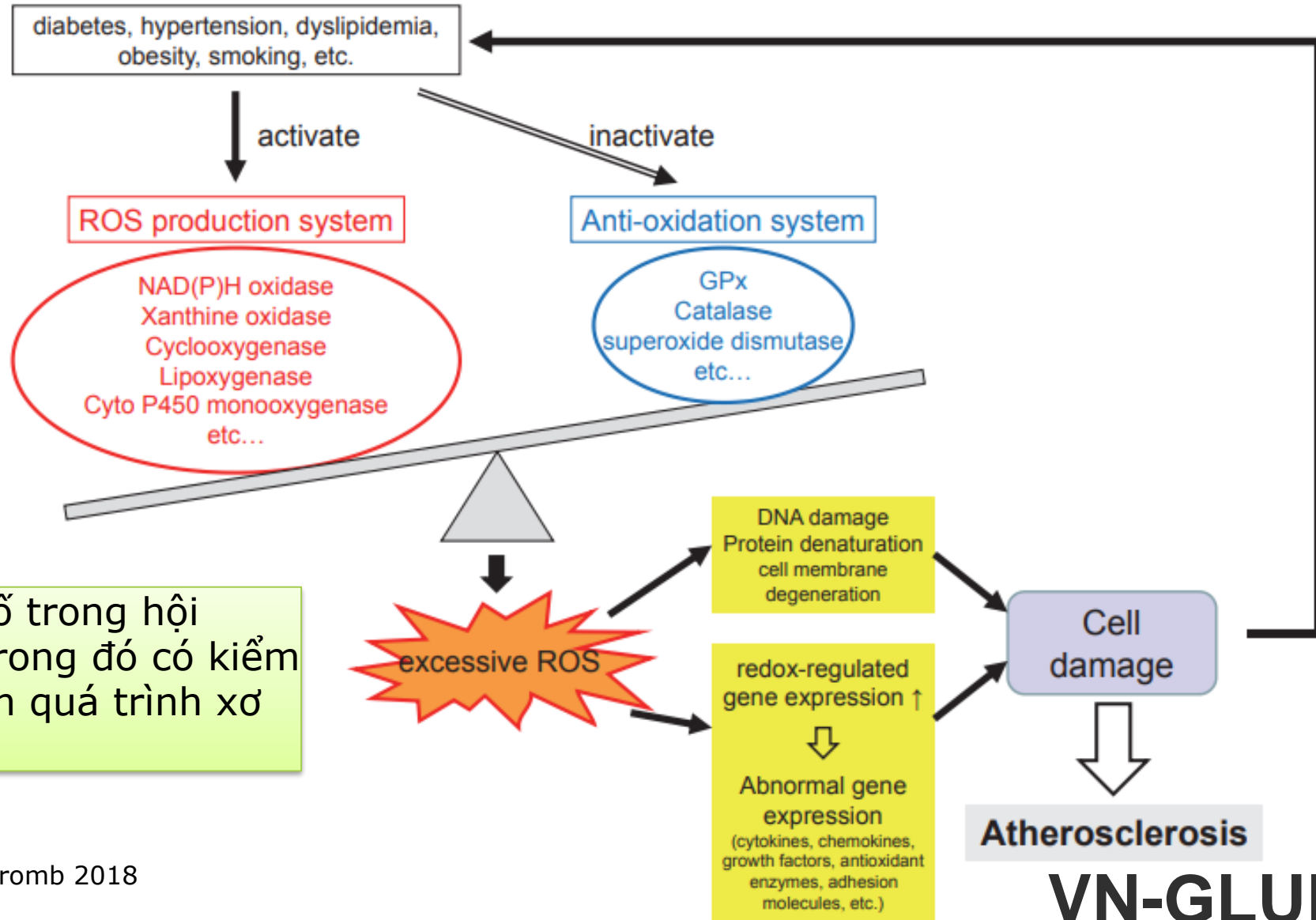
# Tăng ĐH/ĐTĐ → kích hoạt 4 con đường → tổn thương hệ thống võng nội mô mạch máu



# Các chất glycat hóa (AGEs) từ tăng ĐH → tổn thương mạch máu



# Hội chứng chuyển hóa hoạt hóa hệ thống tạo ROS → tổn thương tế bào → XVĐM



Kiểm soát các yếu tố trong hội chứng chuyển hóa trong đó có kiểm soát ĐH → làm chậm quá trình xơ vữa mạch máu

# Metformin trong giai đoạn đầu ĐTĐ, chưa biến chứng mạn

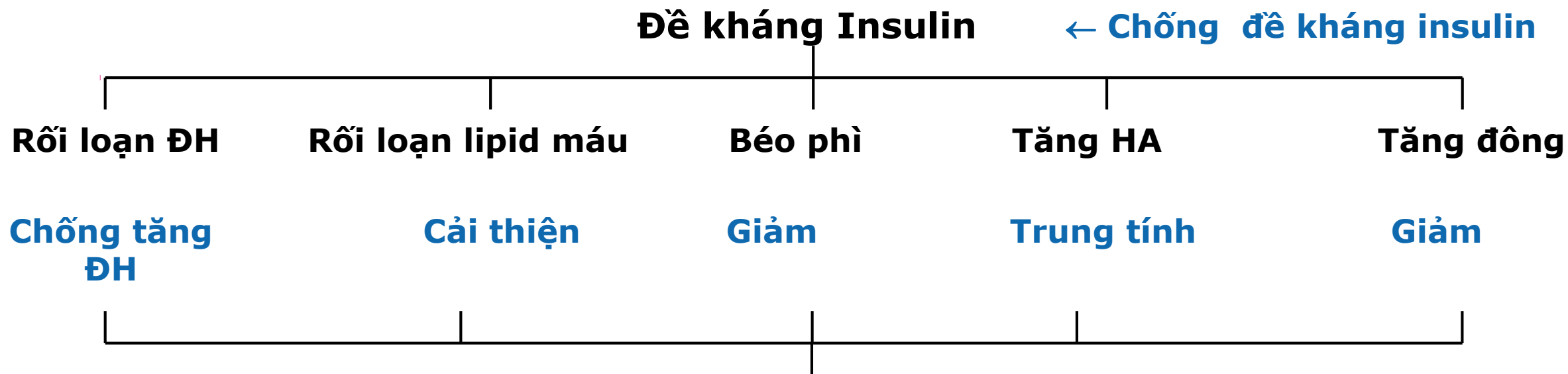
- **Metformin điều trị cơ chế nền tảng ĐTĐ - đề kháng insulin:**

- Kiểm soát ĐH ổn định, lâu dài
- Tác động trên con đường chuyển hóa AMPK lợi ích trên cơ quan đích và có lợi trên các yếu tố nguy cơ tim mạch
- Dùng lâu dài → góp phần làm giảm các biến cố tim mạch

- **Các NC cho thấy hiệu quả của Metformin trên các biến cố tim mạch ở BN ĐTĐ mới chẩn đoán hoặc chưa biến chứng:**

- UKPDS
- NC HOME

# Đề kháng Insulin, Hội chứng chuyển hóa và Metformin



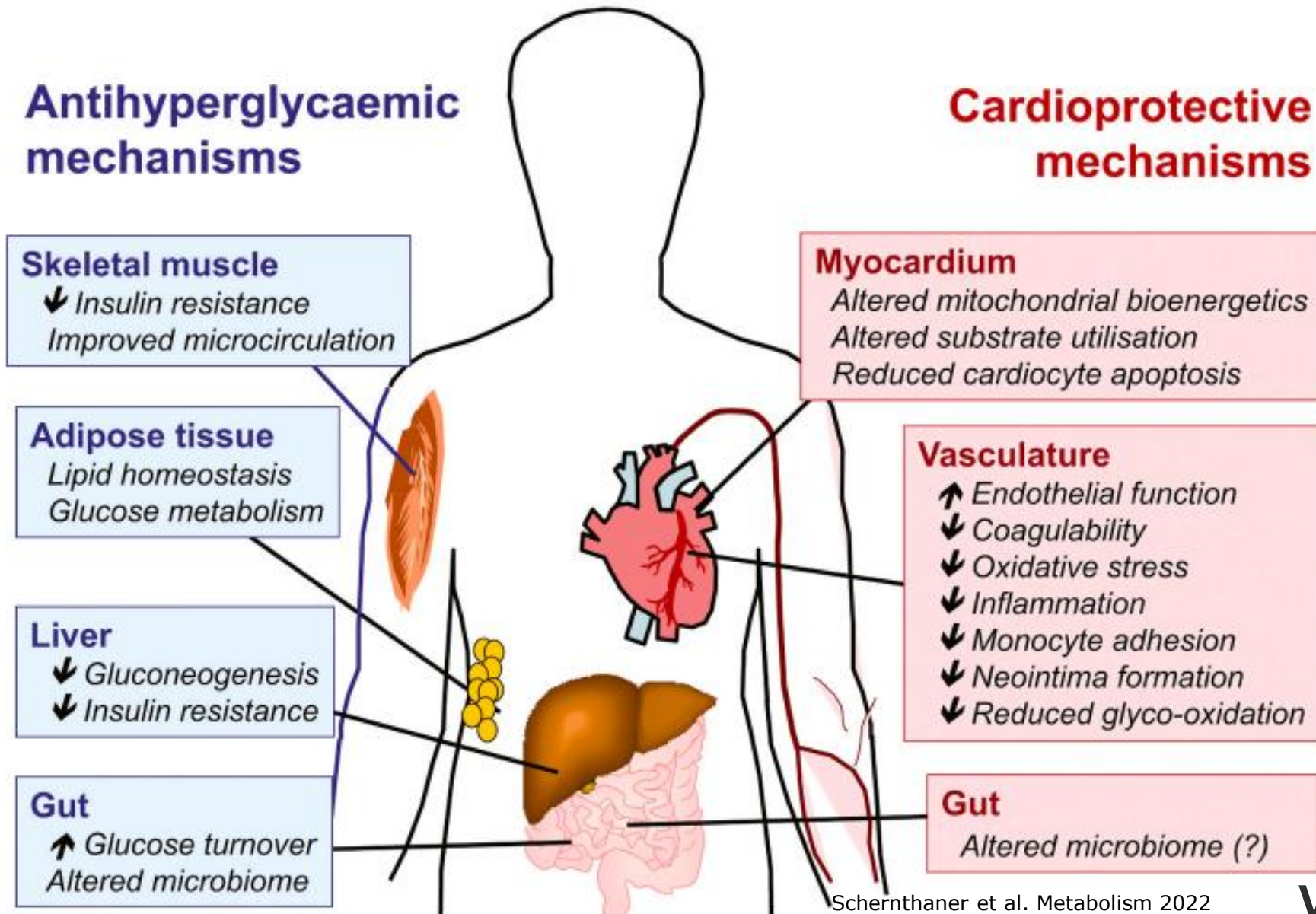
- Metformin ngoài lợi ích kiểm soát ĐH còn có lợi ích trên các yếu tố nguy cơ tim mạch

**NMCT, Đột quỵ  
Tử vong sớm**

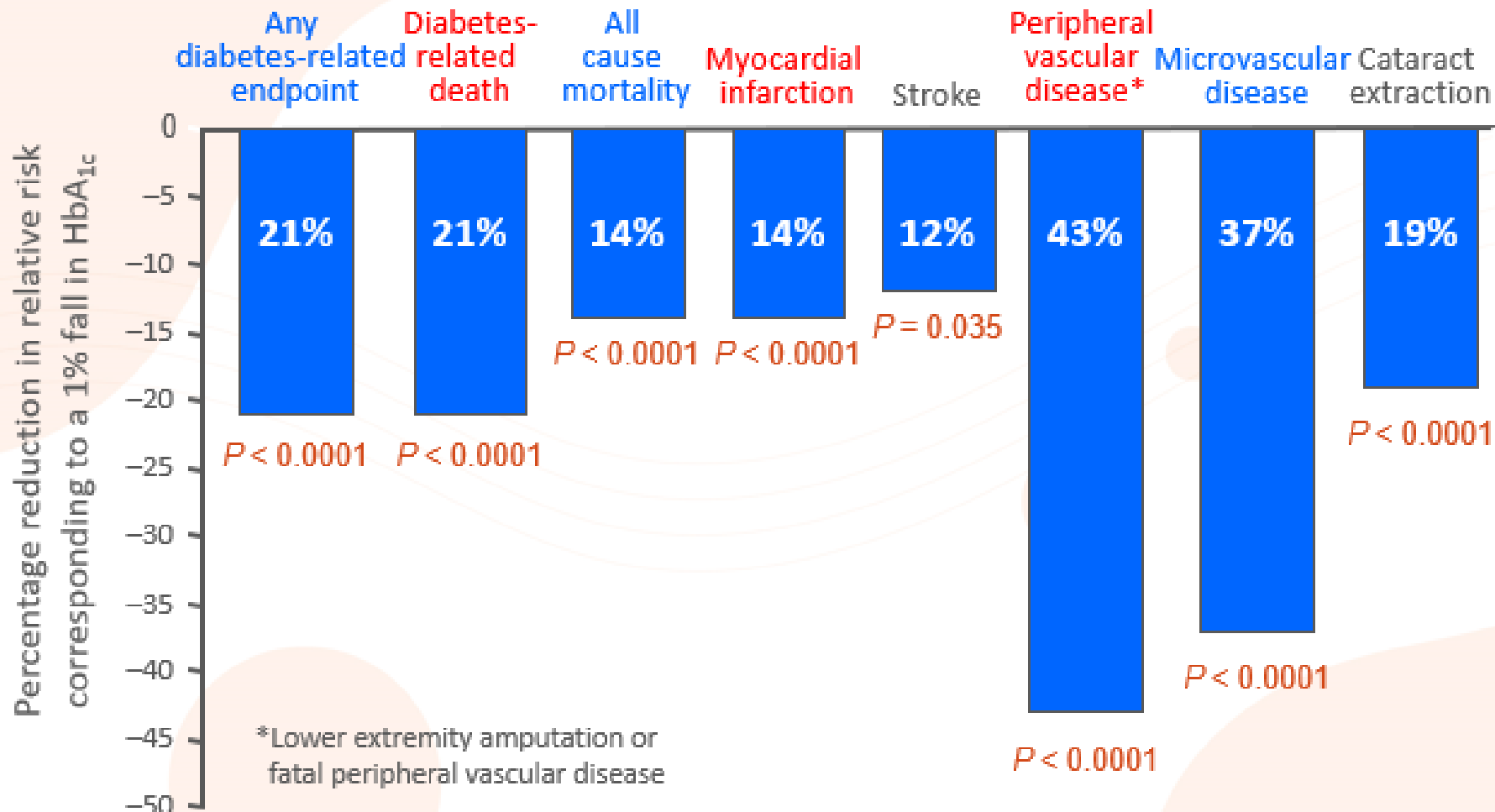
← Giảm  
Nguy cơ

**Tác dụng của metformin**

# Các cơ chế kiểm soát đường huyết và bảo vệ tim mạch của metformin



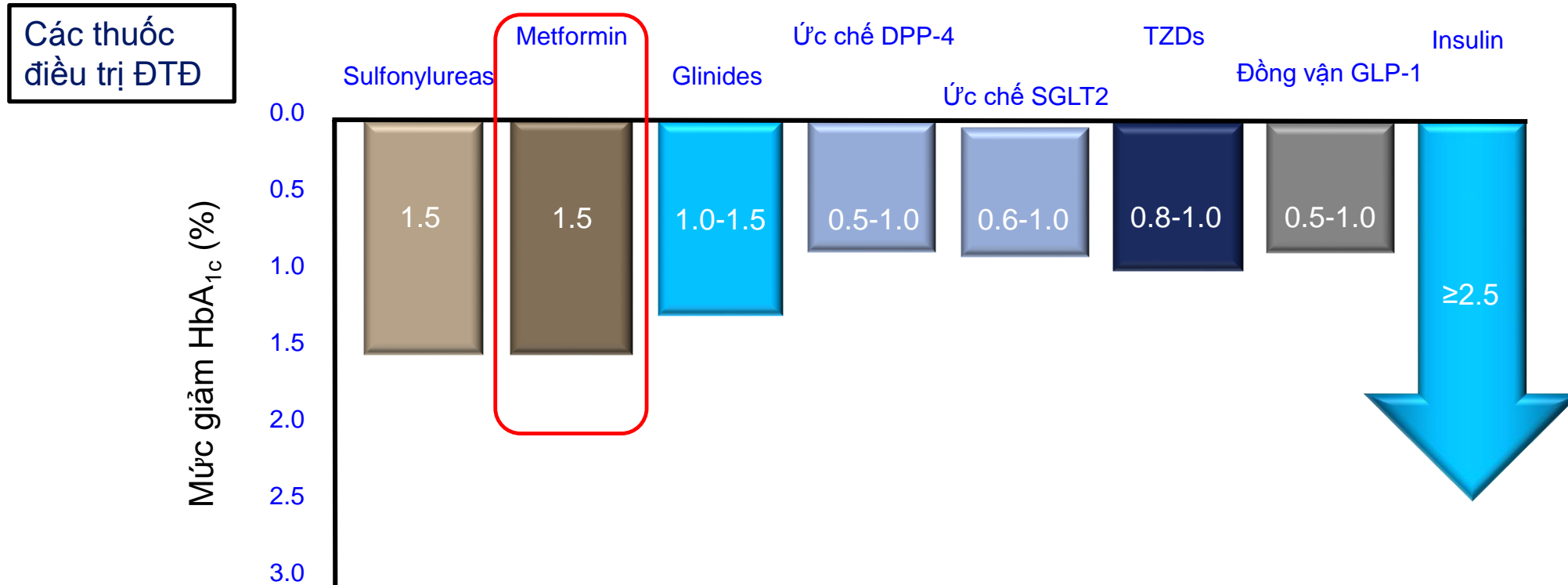
# UKPDS 35: lợi ích của giảm 1% HbA1c



Any reduction in HbA1c is likely to reduce the risk of complications, with the **lowest risk** being in those with HbA1c values in the normal range (**<6.0%**)

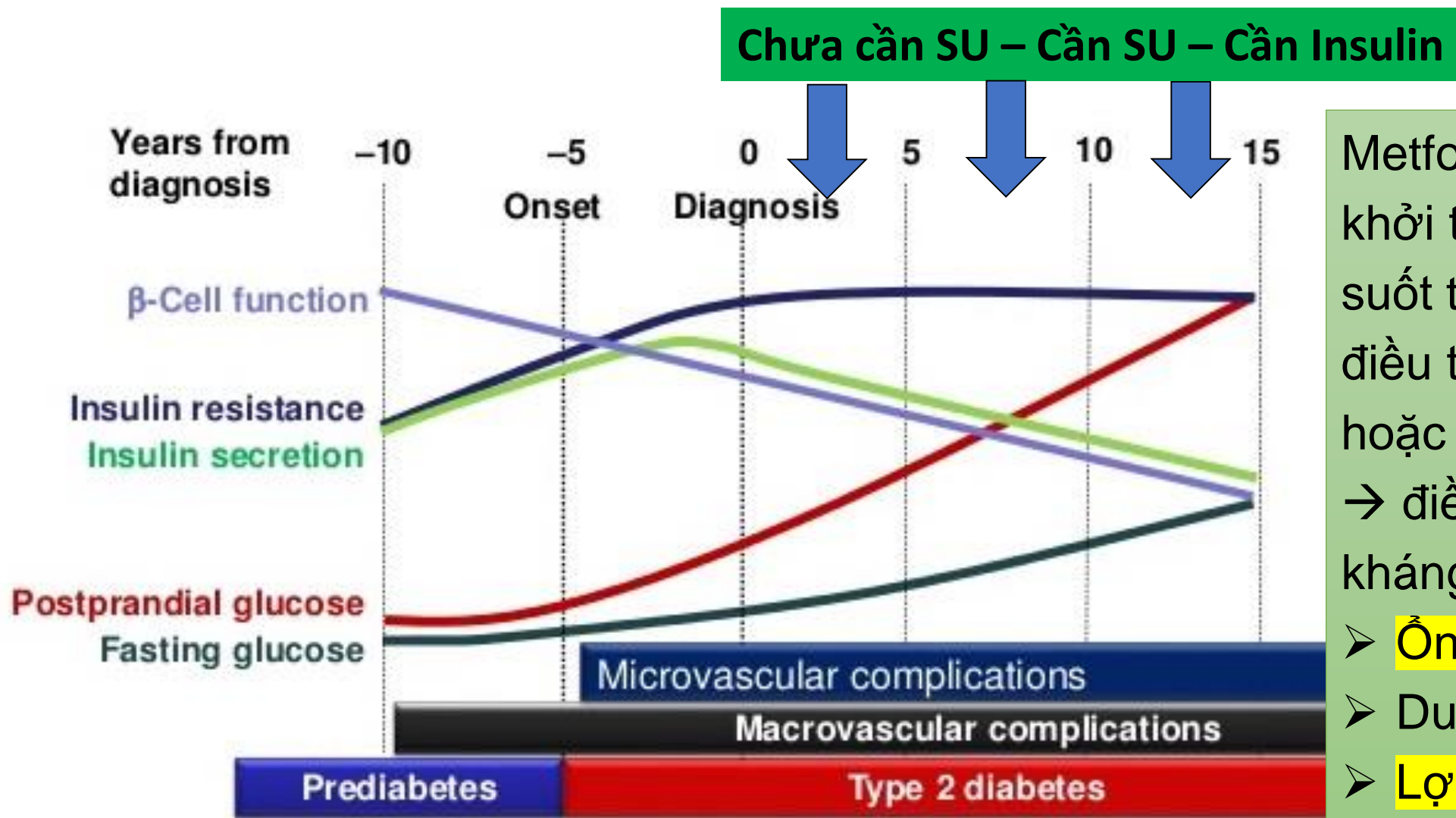


# METFORMIN: Hiệu quả cao giảm ĐH trong nhóm thuốc uống



- **Metformin giúp kiểm soát ĐH bền vững trong tất cả các giai đoạn ĐTD**
- SU giảm hiệu quả theo thời gian tùy mức độ suy giảm CN tế bào beta
- Insulin hiệu quả kém đối với: BN đề kháng insulin, không có Metformin và thuốc hạ ĐH khác

# Metformin cần được duy trì tất cả giai đoạn ĐTĐ2



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

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

# Metformin adherence and the risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study

**Design:** We designed the study by comparing **the incident rate of CVD events in patients with T2DM who received metformin continually and who ceased metformin during 2002–2014.**

**Methods:** Medical information was obtained from the National Health Insurance Research Database, and patients with T2DM receiving second-line antiglycemic agents were categorized into metformin-adherent and nonadherent groups according to prescription claims. The study outcomes were the incidence of CVD hospitalization, including stroke and myocardial infarction (MI).

**Results:** A total of **31,384 patients with T2DM constituted the metformin-adherent group** and were **1:1 matched to nonadherent patients**. The mean follow-up period was **5.24±2.78 years** for the adherent group and 5.04±2.65 years for the nonadherent group. **Metformin adherence** was associated with a **lower risk of hospitalization due to stroke** [adjusted hazard ratio (**aHR**)=**0.51**, 95% CI: 0.43–0.59, **p<0.001**], and **MI** (**aHR**=**0.47**, 95% CI: 0.43–0.53, **p<0.001**). Our subgroup analysis revealed that **the protective effect on stroke and MI hospitalization persisted in metformin adherent patients, both sexes, patients aged ≤65 or >65 years and patients with or without concurrent insulin treatment.**

**Conclusions:** **This study revealed that metformin adherence in patients with T2DM who required a first-line treatment may reduce the risk of subsequent CVD.** Despite the availability of numerous novel antiglycemic agents, **metformin adherence by patients who require a combination of antiglycemic agents provides an additional benefit of CVD protection.**

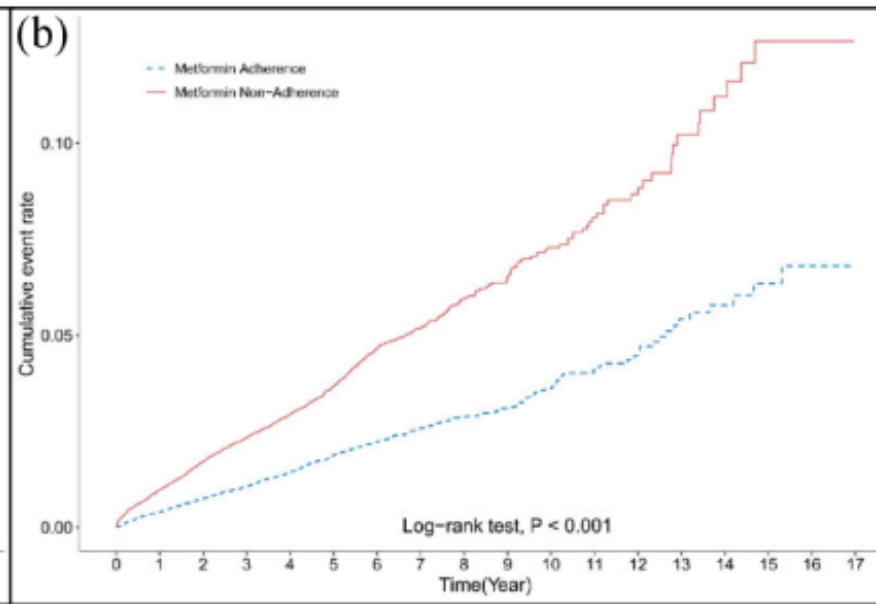
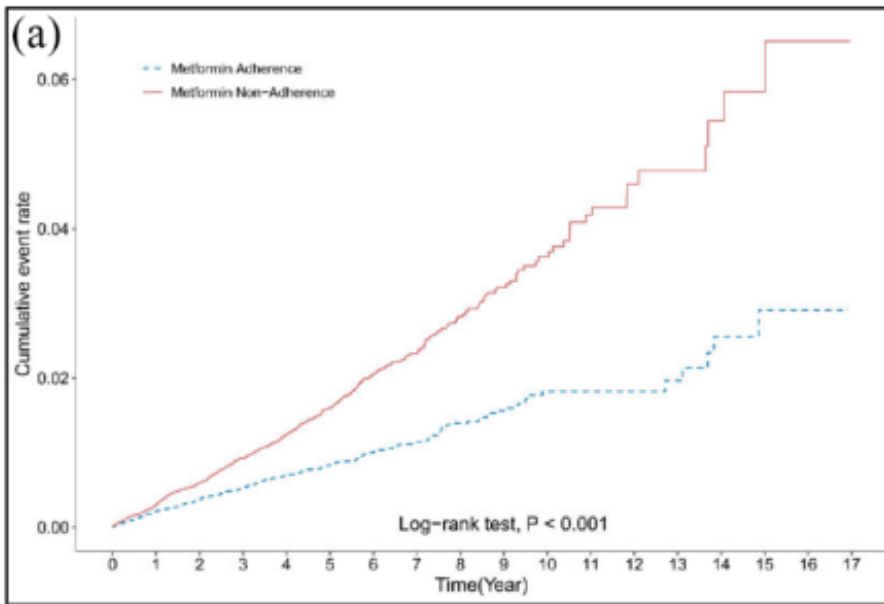


Figure 1. Kaplan–Meier failure curves of the cumulative risk of (a) **stroke hospitalization** and (b) **myocardial infarction hospitalization** for metformin-adherent and nonadherent patients with type II diabetes mellitus

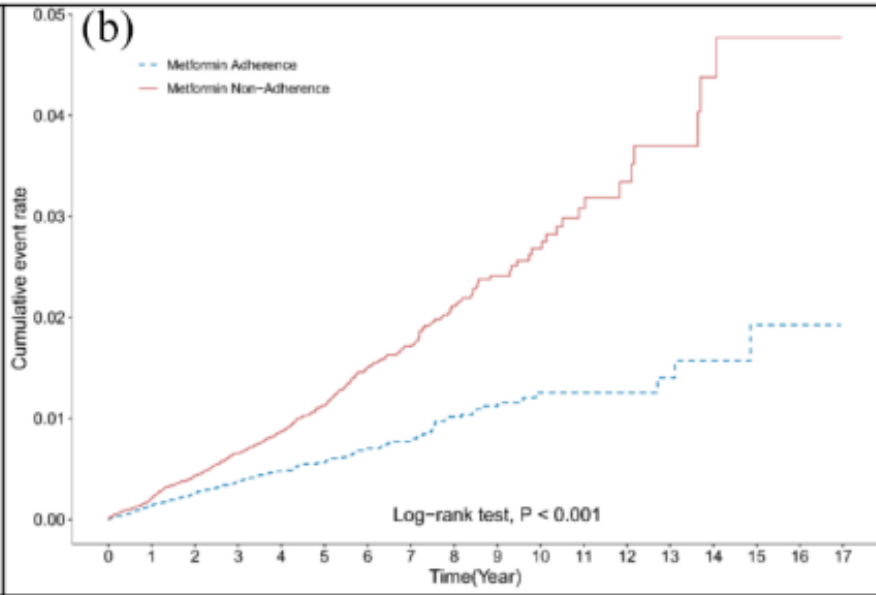
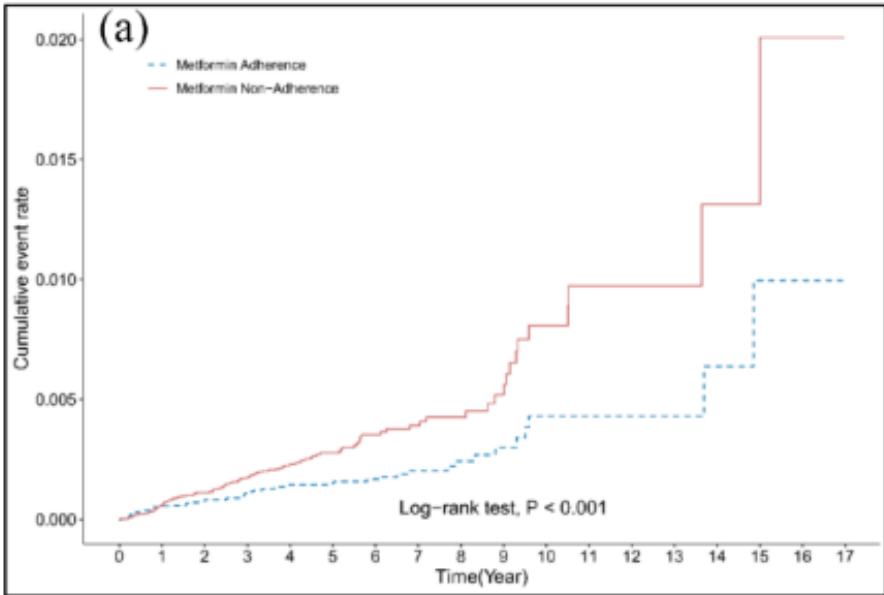
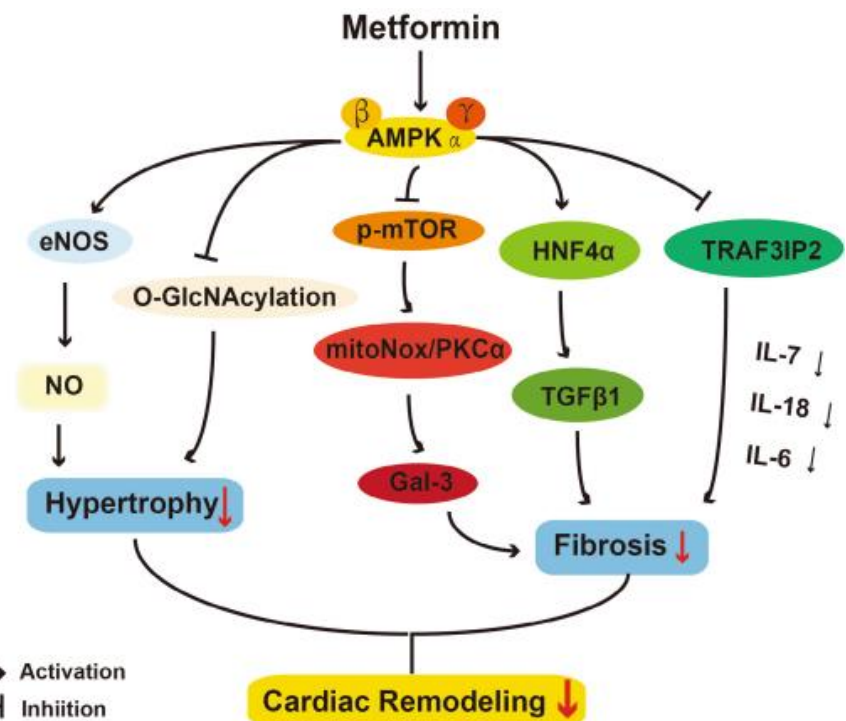
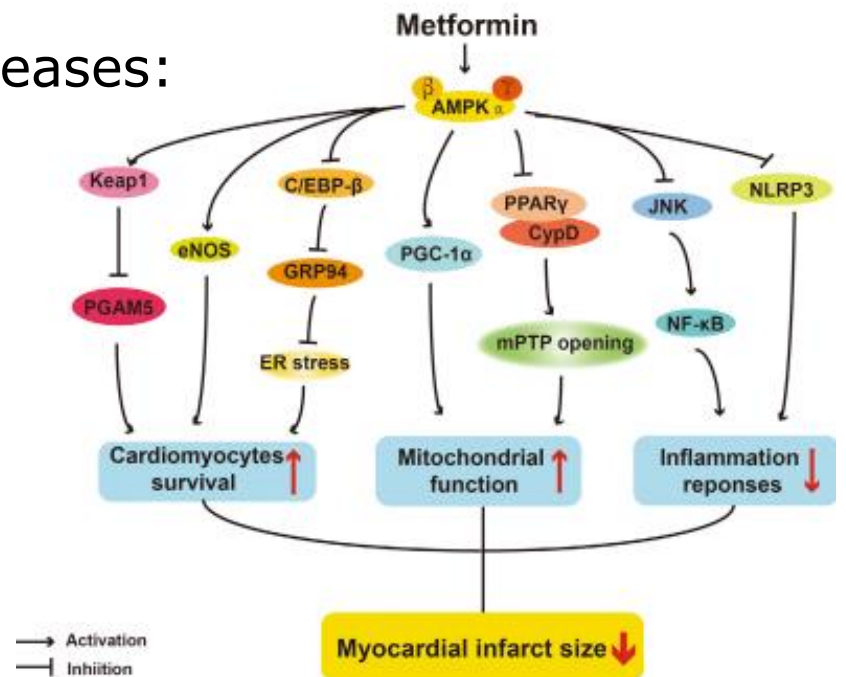
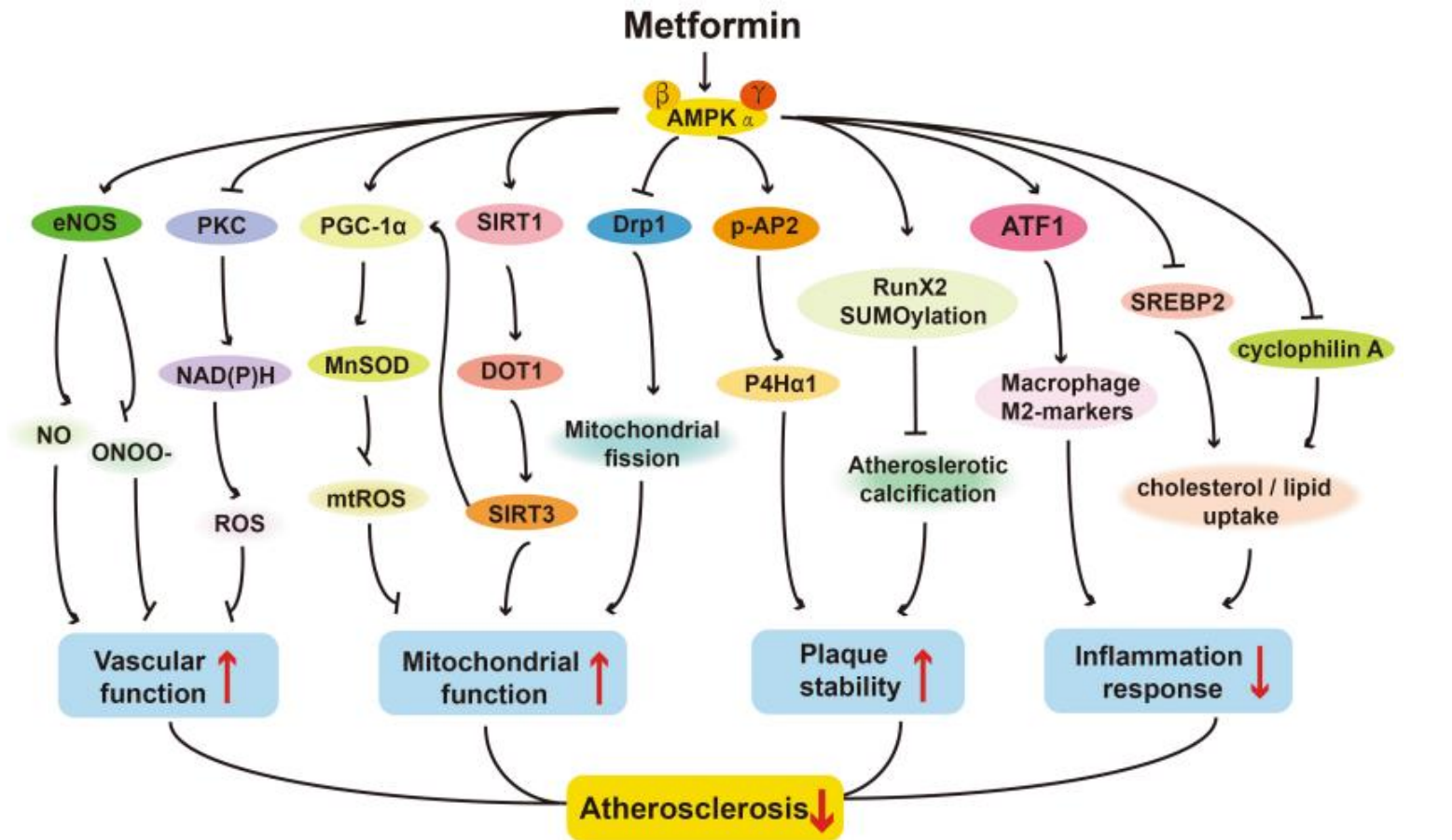


Figure 2. Kaplan–Meier failure curves of the cumulative risk of (a) **hemorrhagic stroke hospitalization** and (b) **ischemic stroke hospitalization** for metformin-adherent and nonadherent patients with type II diabetes mellitus

Yu et al. Ther Adv Chronic Dis 2023

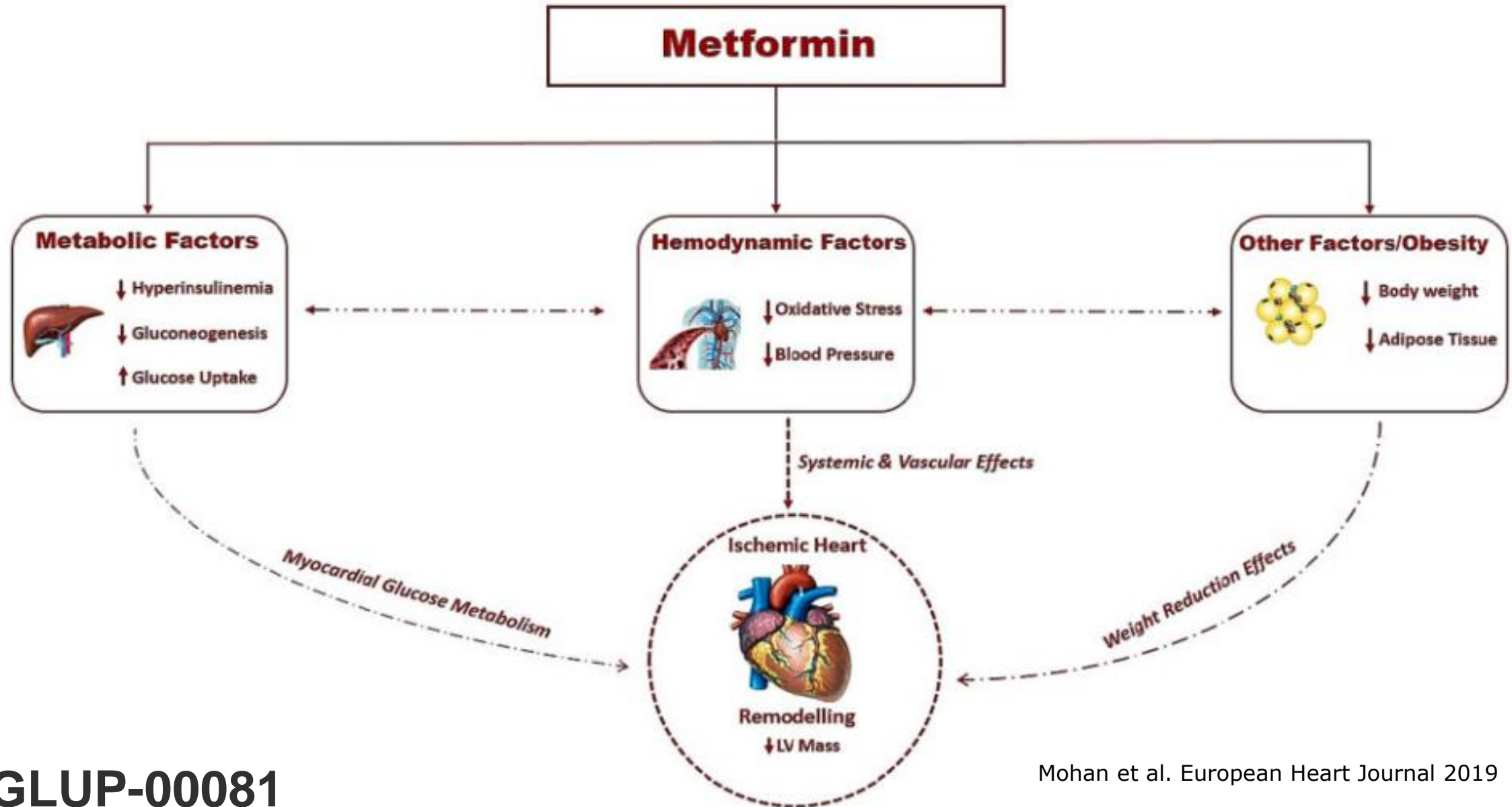
To minimize the confounding of underlying diseases, we excluded patients who had a history of stroke hospitalization, dementia, Parkinson’s disease, polyneuropathy, retinal disease, or vascular events such as MI and peripheral arterial occlusion disease before the index date. Patients who died within 1 year of follow-up were also excluded.

# Protective effects of metformin in various cardiovascular diseases: Clinical evidence and AMPK-dependent mechanisms



eNOS, endothelial nitric oxide synthase; NO, nitric oxide; PKC, protein kinase C; PGC-1α, peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1α; MnSOD, manganese superoxide dismutase; mtROS, mitochondrial reactive oxygen species; SIRT1, sirtuin-1; DOT1, disruptor of telomeric silencing-1 like protein or Kmt4; SIRT3, sirtuin-3; Drp1, dynamin-related protein; p-AP2, phosphorylation of activator protein 2 alpha; P4Hα1, prolyl-4-hydroxylase alpha 1; Runx2, Runt-related transcription factor 2; SUMO, small ubiquitin-like modifier; ATF1, activating transcription factor 1; SREBP2, Sterol regulatory element-binding protein 2

# Metformin làm giảm khối lượng thất trái qua nhiều cơ chế



# 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**

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



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

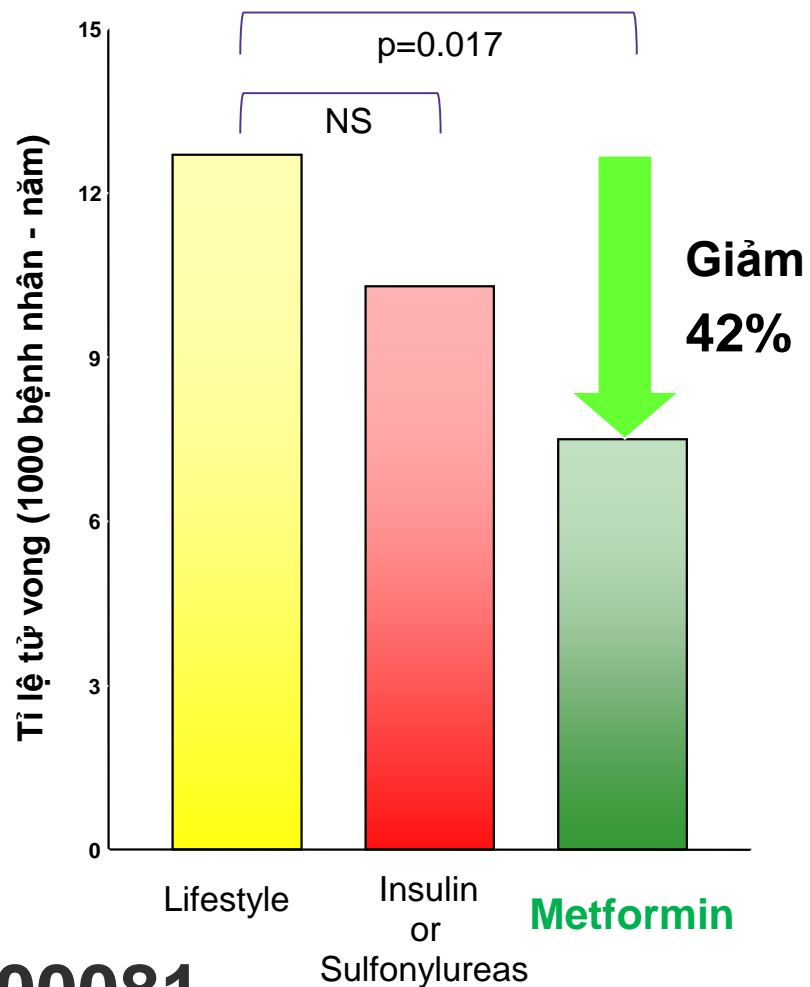
- 23 trung tâm nghiên cứu
- 5102 bệnh nhân
- Theo dõi:
  - ✓ Tối đa 30 năm
  - ✓ Trung vị 17,7 năm
- Đối tượng bệnh nhân: mới mắc ĐTĐ típ 2



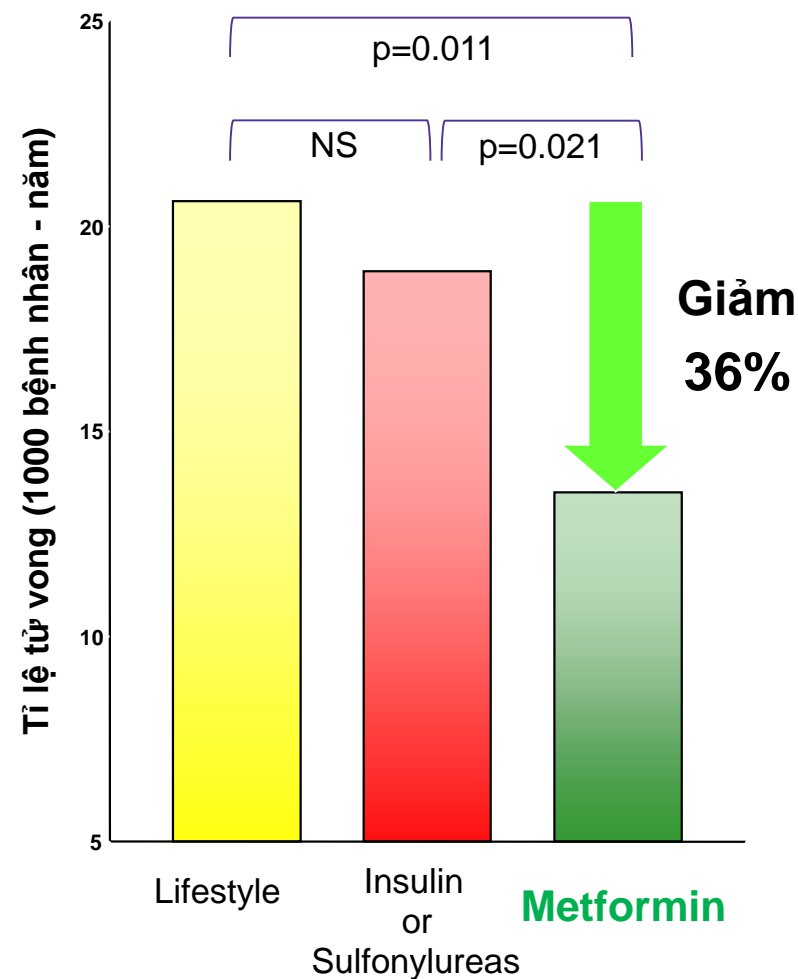
# Nghiên cứu UKPDS: METFORMIN trong nghiên cứu 20 năm

UKPDS 34. Lancet 1998; 352: 854-65

### Tử vong liên quan ĐTĐ

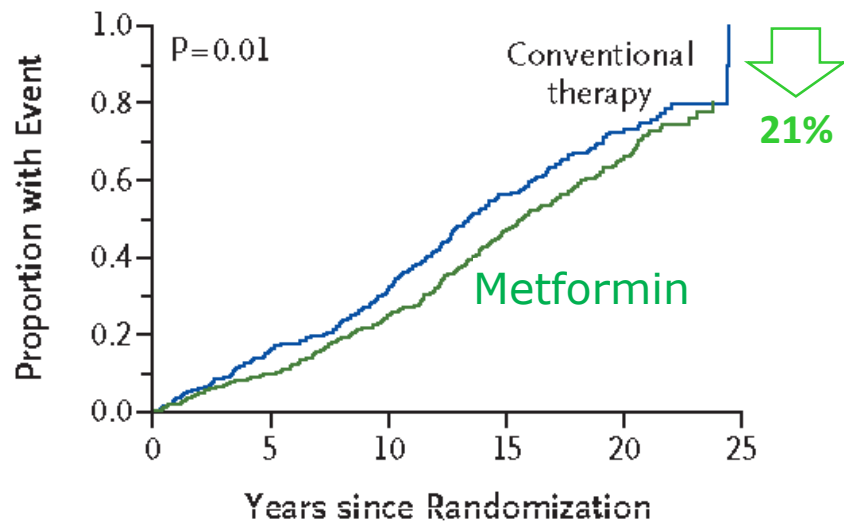


### Tử vong do mọi nguyên nhân



# NC UKPDS (UKPDS 80): METFORMIN theo dõi tiếp tục sau 10 năm (sau 30 năm)

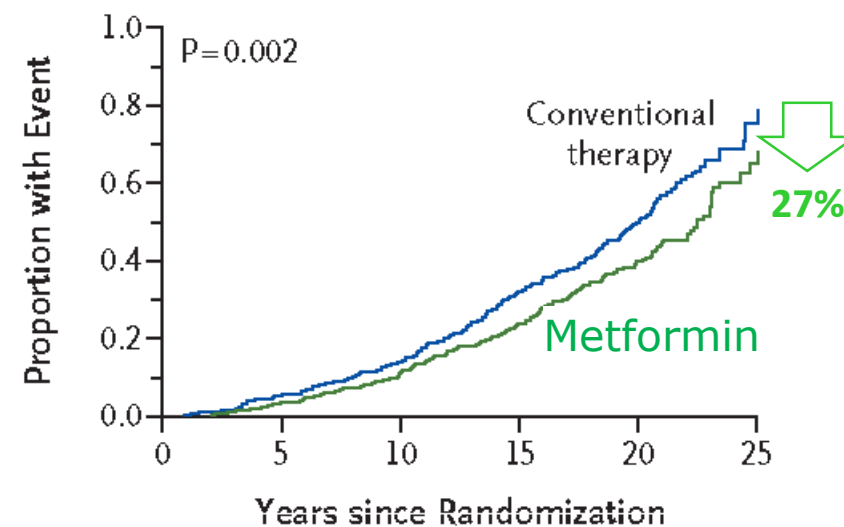
## Tử vong liên quan ĐTD



### No. at Risk

Conventional therapy	411	333	255	132	45	2
Metformin	342	300	236	144	62	7

## Tử vong do mọi NN

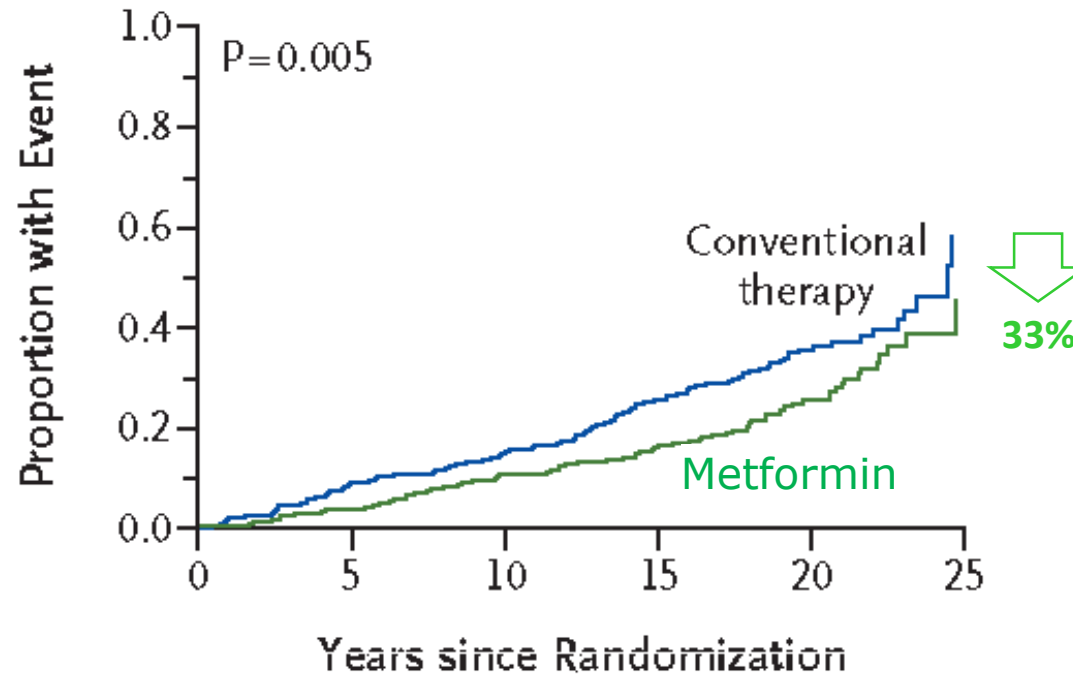


### No. at Risk

Conventional therapy	411	387	345	246	116	7
Metformin	342	328	296	239	124	11

# NC UKPDS (UKPDS 80): METFORMIN theo dõi tiếp tục sau 10 năm (sau 30 năm)

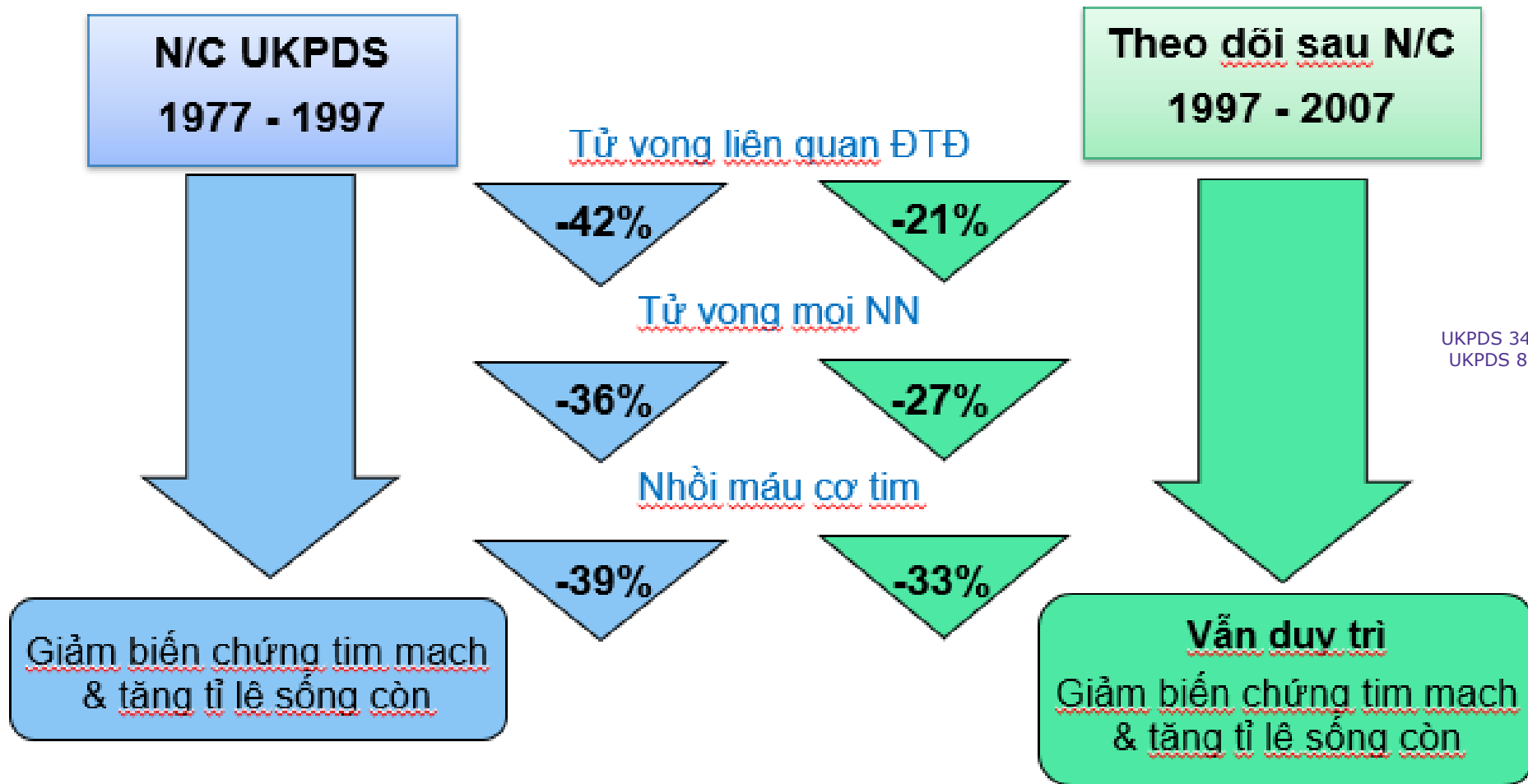
Nhồi máu cơ tim



No. at Risk

Conventional therapy	411	360	311	213	95	4
Metformin	342	317	274	214	106	16

# Nghiên cứu UKPDS: hiệu quả lâu dài của METFORMIN



**Duy trì giảm biến cố tim mạch lâu dài của Metformin có ý nghĩa** vs placebo dù HbA1c không khác biệt: hiệu quả của **ký ức chuyển hóa** từ KS ĐH tốt trước đó hay do **hiệu quả chống đề kháng insulin của Metformin?**

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

## HOME trial

- N/C ngẫu nhiên, mù đôi, 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)<sup>a</sup>

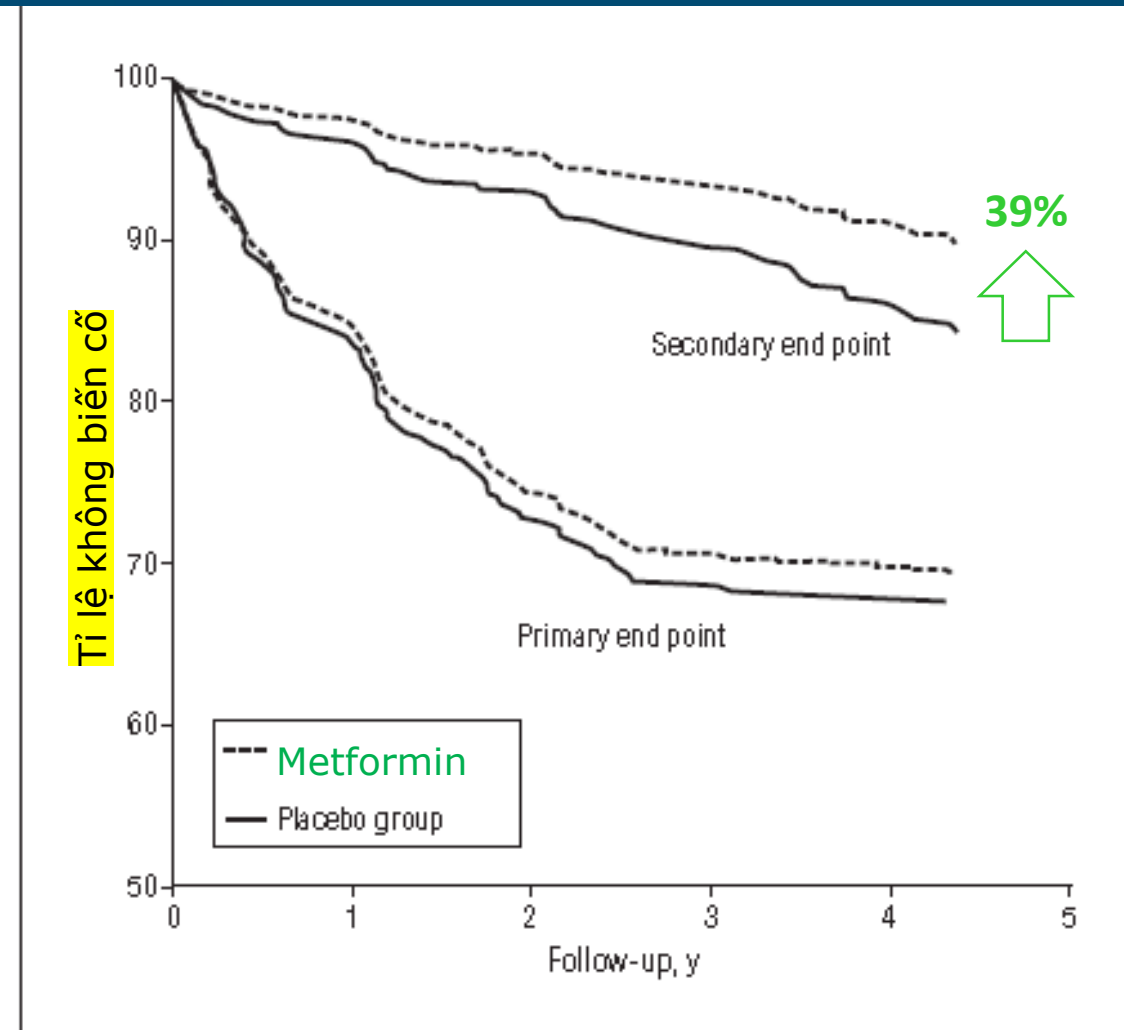
Characteristic	Placebo Group (n=194)	Metformin Hydrochloride Group (n=196)
Demography		
Men/women	97/97	81/115
Age, mean (SD), y	59 (11)	64 (10)
Currently smoking	59 (30)	38 (19)
Duration of type 2 diabetes mellitus, y	12 (8)	14 (9)
Duration of insulin treatment, y	6 (6)	7 (8)
Concomitant medication		
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 <sub>1c</sub> 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 **O**utcome of its **M**etabolic **E**ffects (**H**OME)

# 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 lợi ích chuyển hóa vs placebo (p<0,001):
  - Giảm 3,0 kg
  - Giảm HbA1c 0,4%
  - Giảm ~ 20 UI insulin



# Metformin trong giai đoạn ĐTĐ2 đã 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

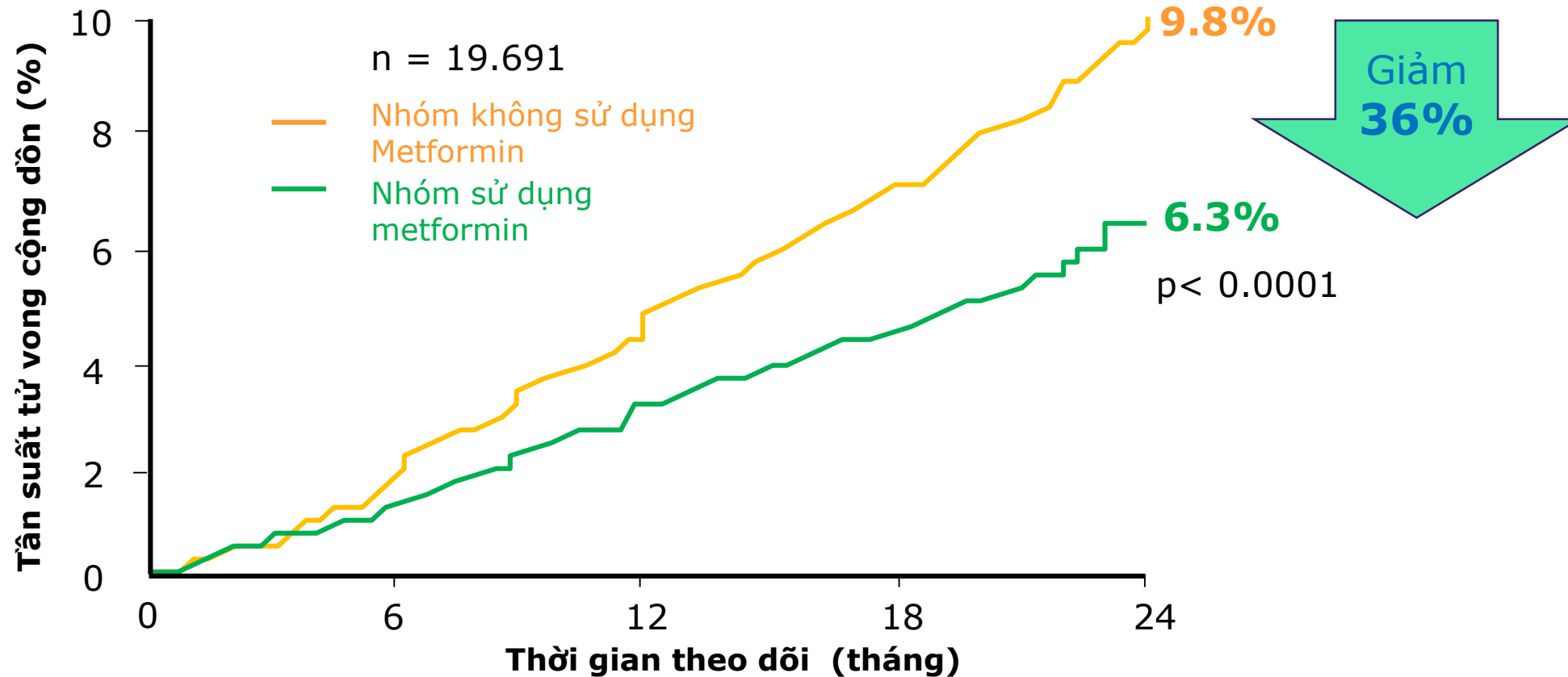
### • Metformin làm giảm các biến cố tim mạch:

○ Qua nhiều cơ chế tác động (đã trình bày)

○ Chứng minh qua các NC

❖ **Kết hợp các thuốc hạ ĐH khác** đã được chứng minh lợi ích tim mạch: GLP-1, SGLT2i → tăng khả năng giảm BC tim mạch

# 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 ĐTD2 khi phân tích dưới nhóm > 65 tuổi, suy tim, eGFR 30-60 ml/phút

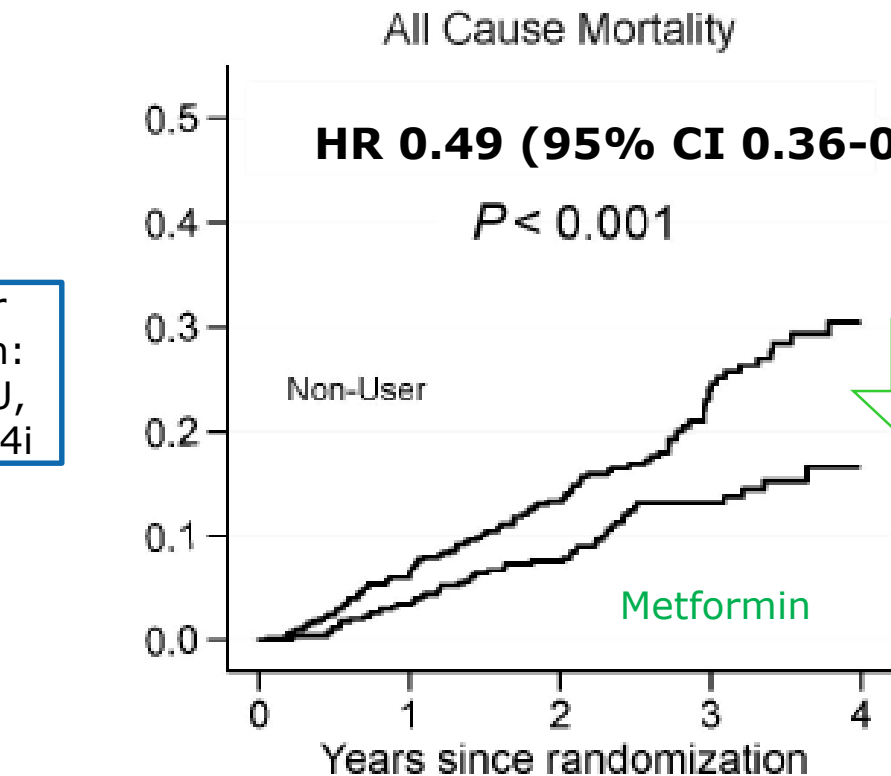
	Metformin Use		Adjusted HR (95% CI)	P Value	P Value for Interaction	Forest Plot
	Yes	No				
Overall Population	341/7397	929/12156	0.76 (0.65-0.89)	<.001		
Sex						
Male	243/4845	617/7954	0.82 (0.68-0.99)	.04	.07	
Female	98/2548	312/4195	0.66 (0.49-0.88)	.005		
Age, y						
40-65	78/2987	176/3859	0.63 (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 m²						
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		

Rousell et al. Arch Intern Med. 2010;170:1892-1899

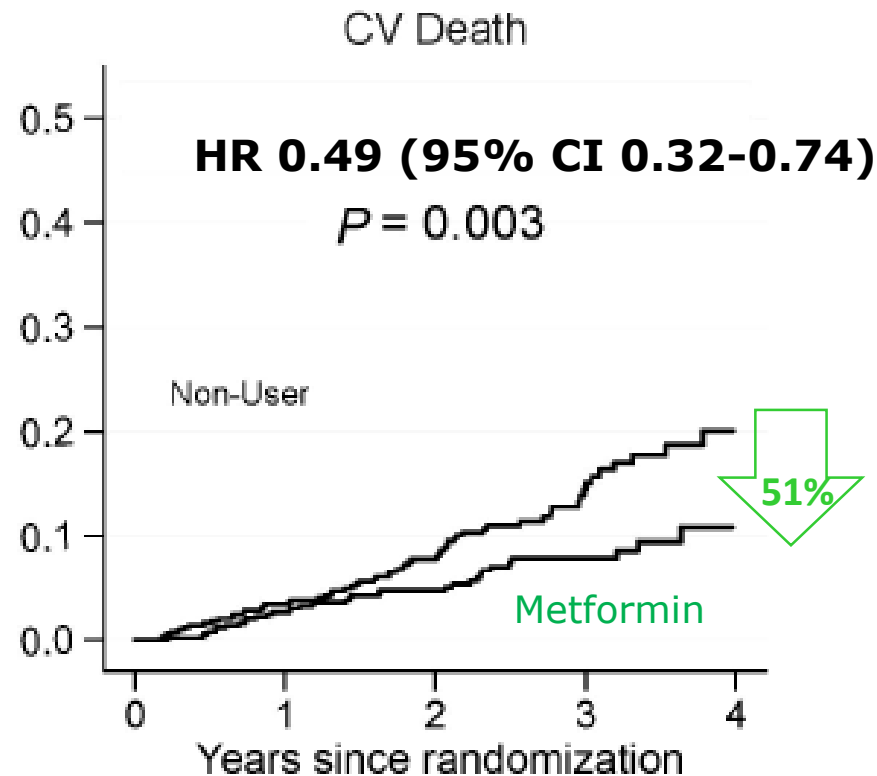
# METFORMIN: Cải thiện biến cố tim mạch ở BN ĐTĐ có bệnh thận mạn

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

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



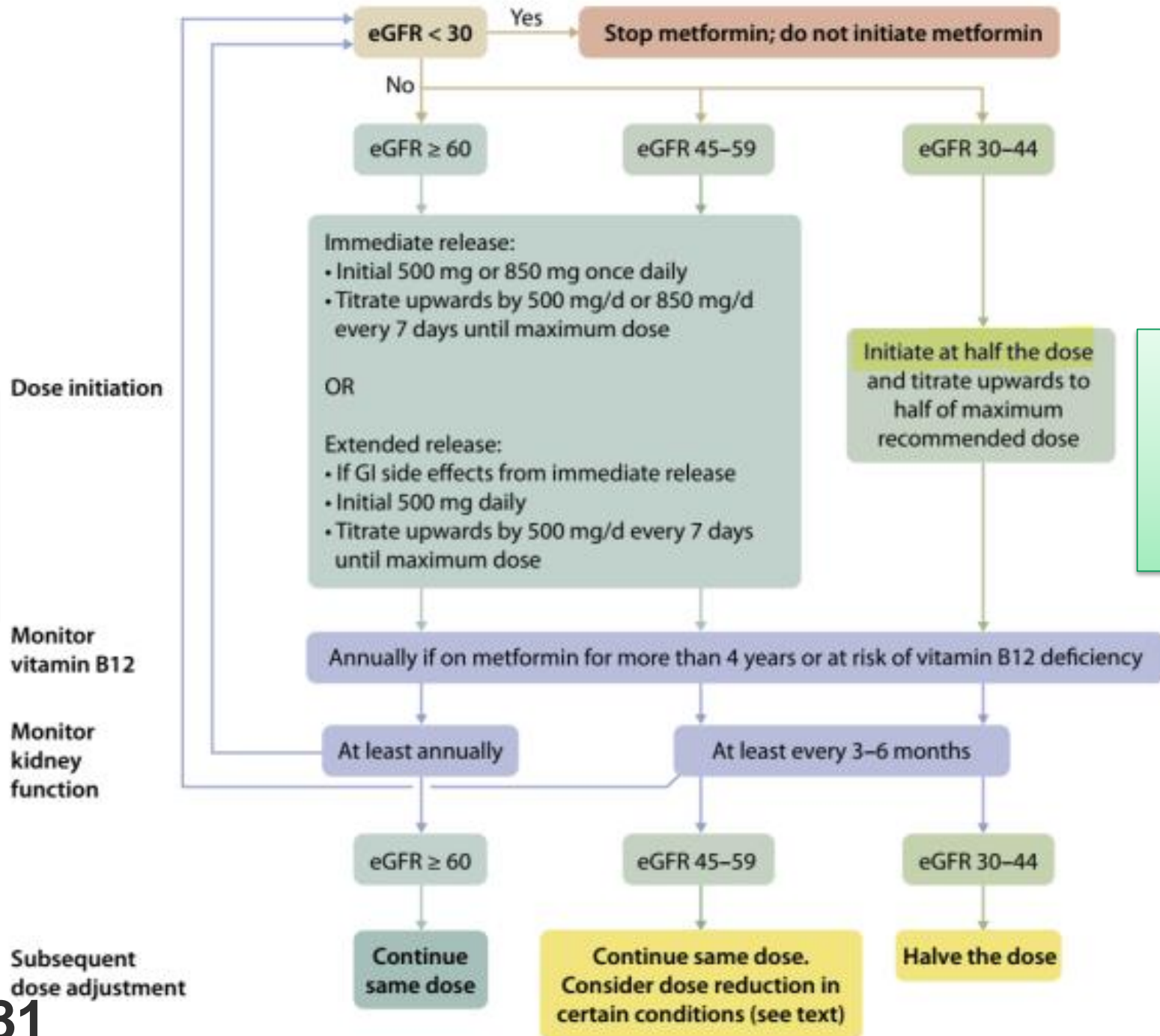
Numbers at risk		0	1	2	3	4
Non-User	508	467	341	144	37	
Metformin	508	480	345	159	34	



Numbers at risk		0	1	2	3	4
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**.

**SỬ DỤNG  
 METFORMIN  
 TRONG BỆNH  
 THẬN MẠN**



Dose initiation

Monitor vitamin B12

Monitor kidney function

Subsequent dose adjustment

Khởi đầu ½ liều Metformin ở bệnh nhân có **eGFR 30-44 ml/phút**

# SỬ DỤNG METFORMIN TRONG ĐIỀU TRỊ ĐTDĐ THEO ADA 2023

- Metformin is effective and safe, is inexpensive, and may reduce risk of cardiovascular events and death
- Compared with sulfonylureas, metformin as first-line therapy has beneficial effects on A1C, weight, and cardiovascular mortality
- **Metformin should be continued upon initiation of insulin therapy (unless contraindicated or not tolerated) for ongoing glycemic and metabolic benefits. A**
- The drug is cleared by renal filtration, and very high circulating levels (e.g., as a result of overdose or acute renal failure) have been associated with lactic acidosis. However, the occurrence of this complication is now known to be very rare, and metformin may be safely used in people with reduced estimated glomerular filtration rates (eGFR); the **FDA has revised the label for metformin to reflect its safety in people with eGFR  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>**

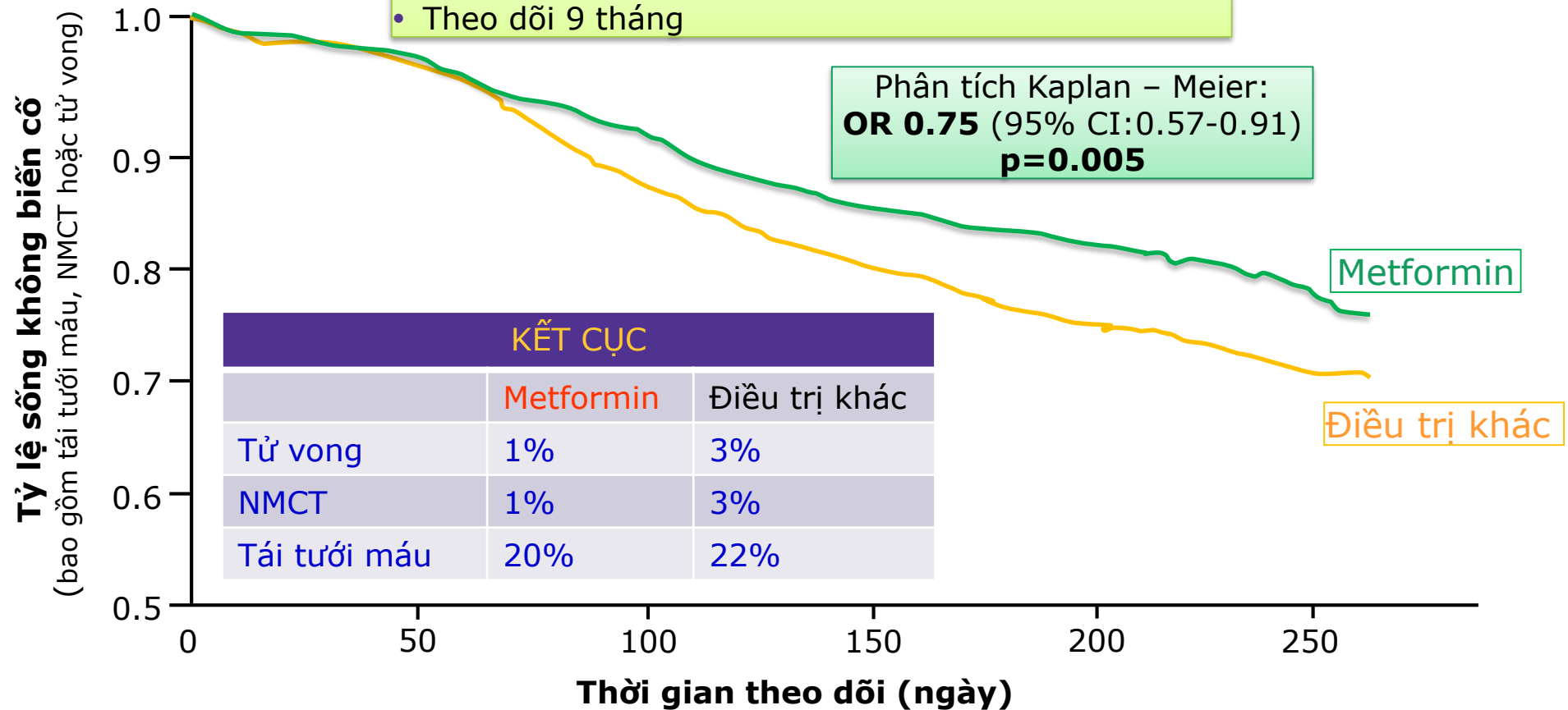
Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care 2023;46(Suppl. 1):S140–S157

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

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

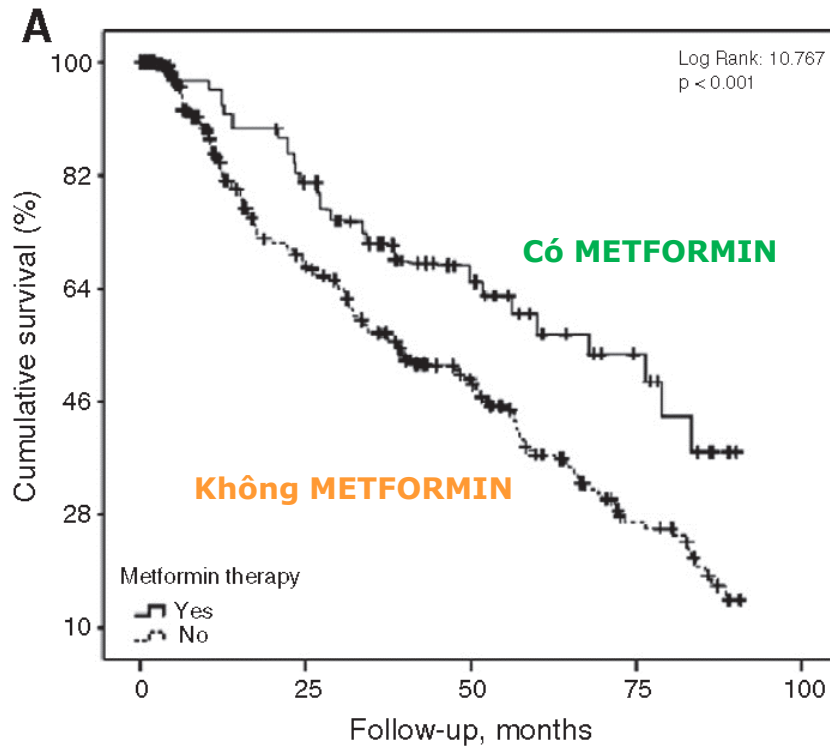
- Nhóm Metformin: n=887
- Nhóm điều trị khác (insulin và/hoặc SU): n=1.110
- Theo dõi 9 tháng

Phân tích Kaplan - Meier:  
**OR 0.75 (95% CI:0.57-0.91)**  
**p=0.005**

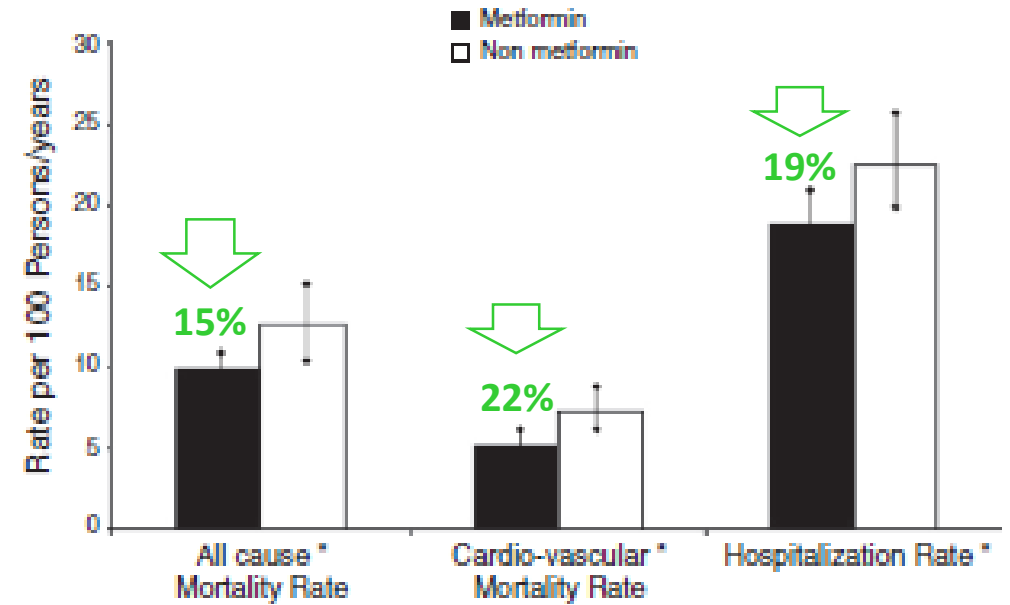


# METFORMIN: Giảm tử vong TM ở BN ĐTĐ2 mới chẩn đoán có suy tim

## 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



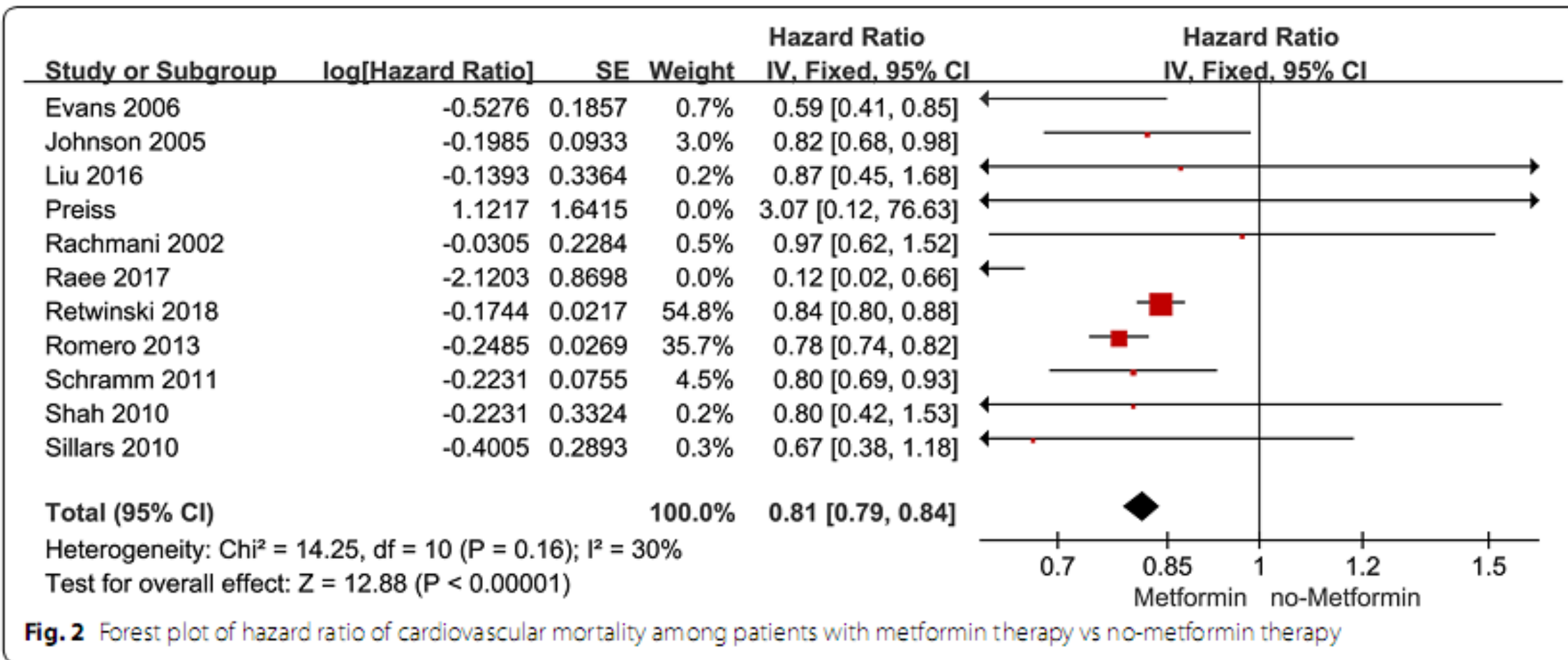
Rates are during follow-up among propensity-matched patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus.

\* 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%.

## 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**

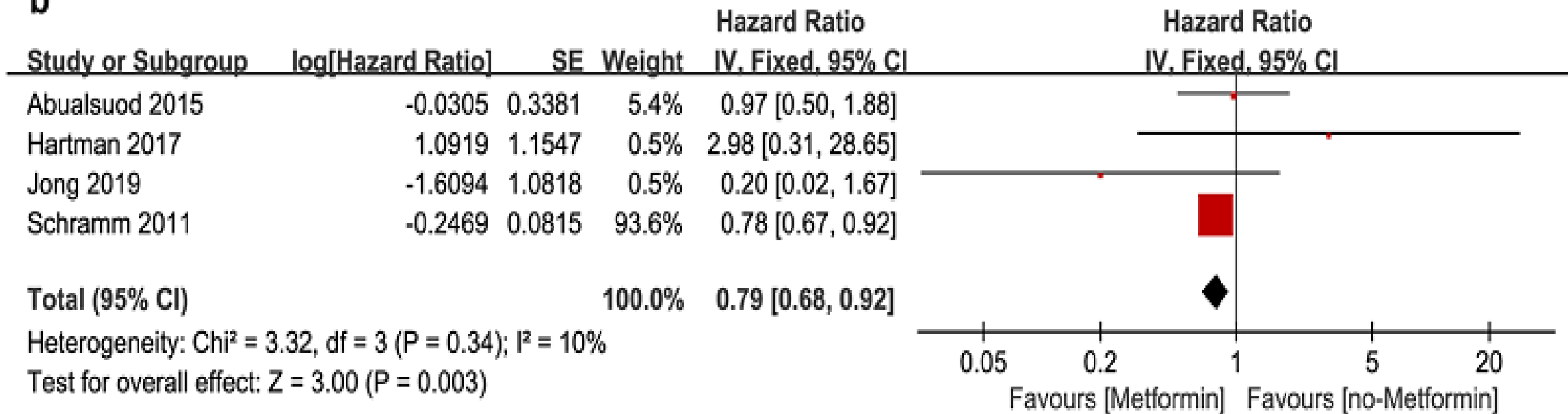


Figure 3b. Forest plot of hazard ratio of all-cause mortality among patients with MI at baseline, metformin therapy vs no-metformin therapy

**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**

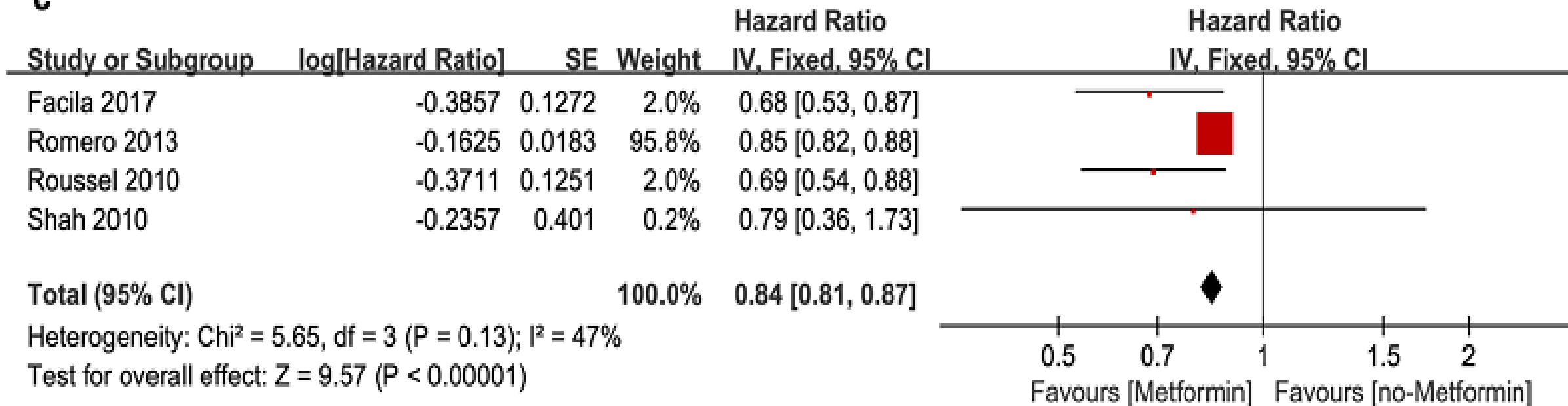
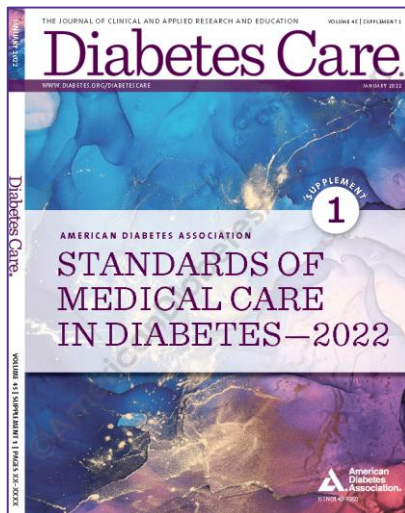


Figure 3c. Forest plot of hazard ratio of all-cause mortality among patients with HF at baseline, metformin therapy vs no-metformin therapy

**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: Lựa chọn điều trị bước 1 ĐTĐ típ 2 trong tất cả các khuyến cáo

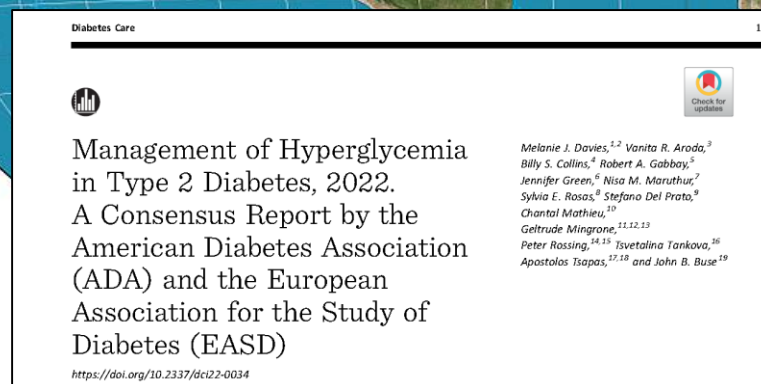
Hướng dẫn **ADA**  
(Hội ĐTĐ Hoa Kỳ)



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



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

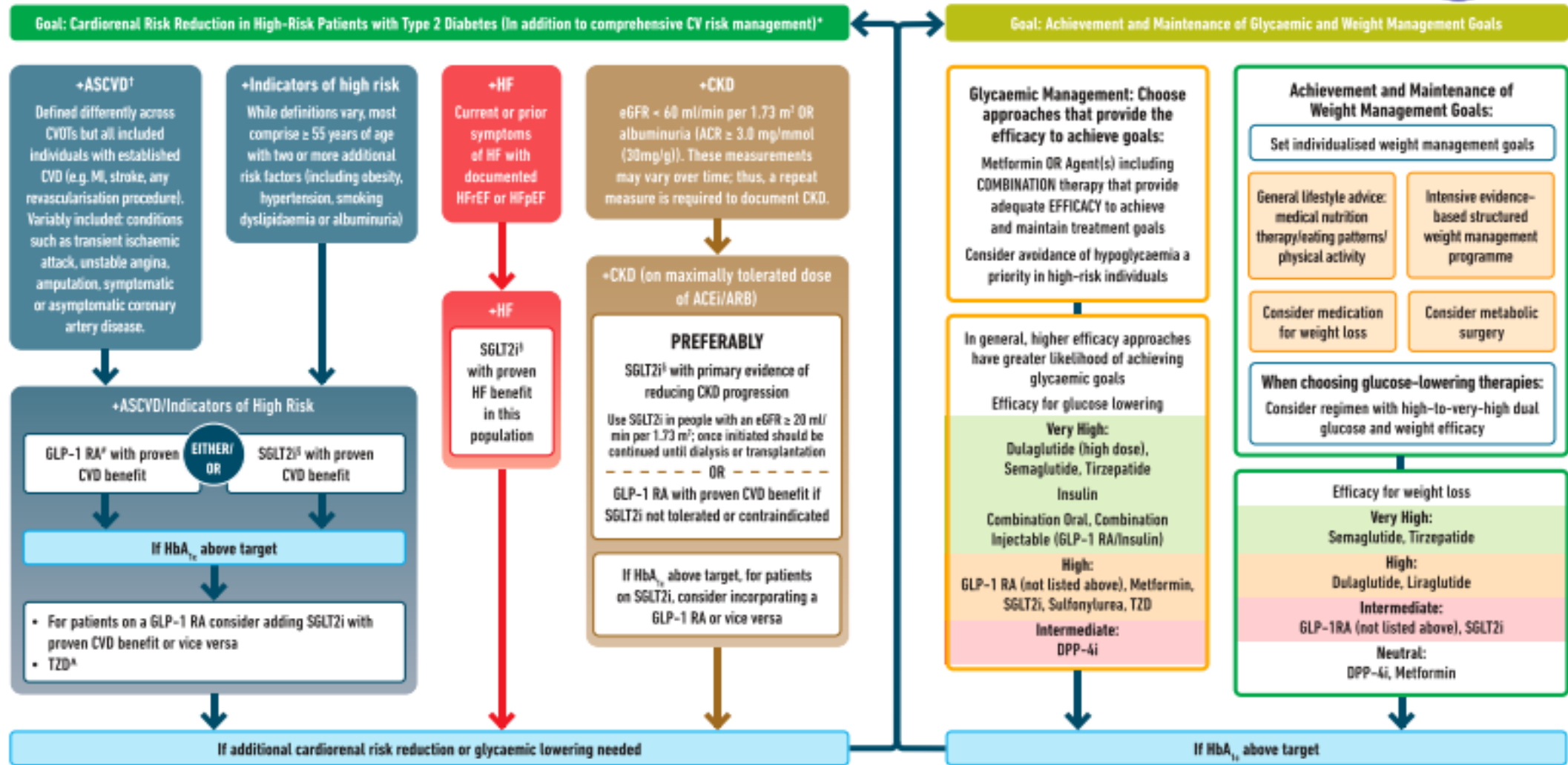


Hướng dẫn **Hội Nội Tiết & ĐTĐ VN**

# 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)



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

independent of background use of metformin; † A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; <sup>§</sup> Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; <sup>§</sup> For SGLT2i, CV renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HF and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; <sup>¶</sup> For GLP-1 RA, CV renal outcomes trials 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.

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 và được xếp vào hiệu quả CAO trong kiểm soát (cùng TZD)

### 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, Sulfonylurea, 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

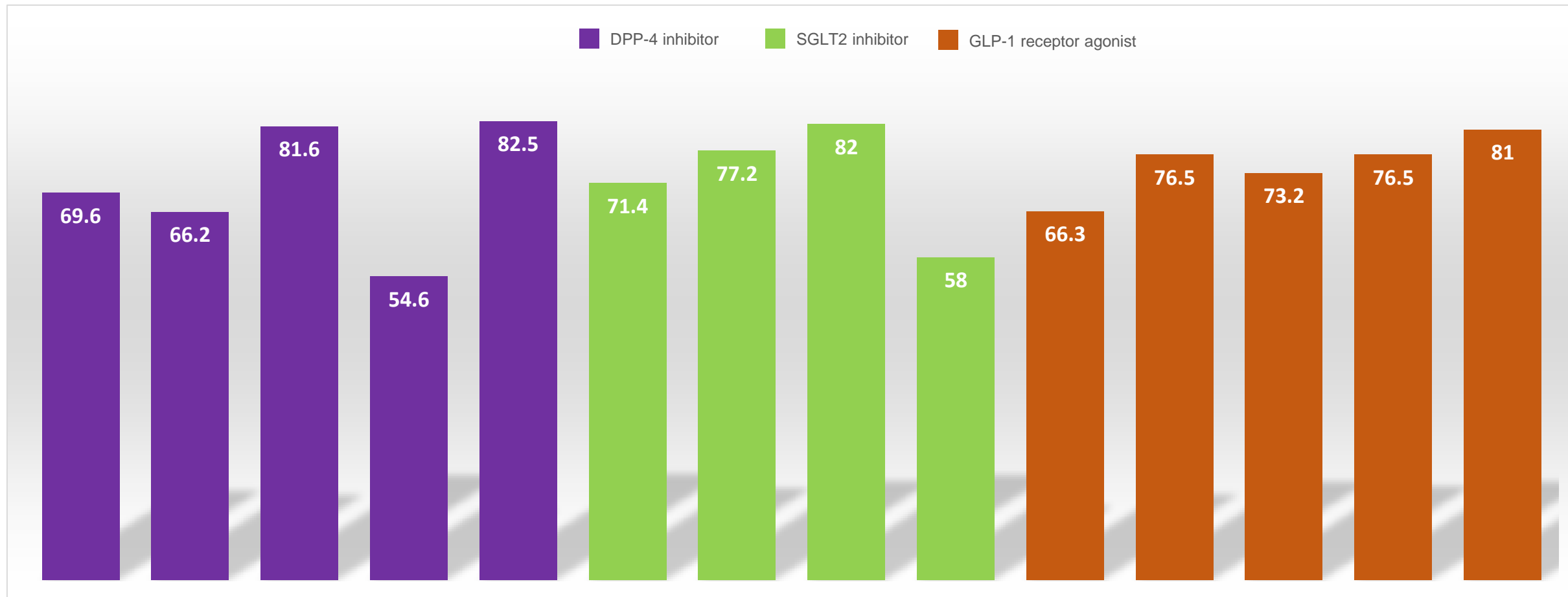
Consensus ADA-EASD 9/2022. Davies et al. Diabetes care 2022

renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, and HF hospitalization. GLP-1 RA also demonstrate efficacy in reducing composite MACE, CV death, and HF hospitalization.

VN-GLUP-00081

If HbA<sub>1c</sub> above target

# Tỉ lệ Metformin (%) được sử dụng trong các CVOTs



1. Scirica BM et al. N Engl J Med 2013;369:1317; 2. White WB et al. N Engl J Med 2013;369:1327; 3. Green JB et al. N Engl J Med 2015;373:232; 4. Rosenstock J et al. JAMA 2019;321:69; 5. Marx N et al. Diab Vasc Dis Res 2015;12:164; 6. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117; 7. Neal B et al. N Engl J Med 2017; 8. Wiviott SD et al. N Engl J Med 2019;380:347 ; 9. Perkovic V et al. N Engl J Med 2019; 10. Pfeffer MA et al. N Engl J Med 2015;373:2247; 11. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:311; 12. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834; 13. Holman RR et al. N Engl J Med 2017;377:1228; 14. Gerstein H et al. Diabetes Obesity Metab 2018;20:42

# Lợi ích tim mạch và lợi ích khác của Metformin so với các thuốc khác

	Progression of CKD	ASCVD	Heart failure	Glucose-lowering efficacy	Hypoglycemia risk	Weight effects	Cost
<b>Metformin</b>	Neutral	Potential benefit	Potential benefit	High	Low	Neutral	Low
<b>SGLT2 inhibitors</b>	Benefit <sup>a</sup>	Benefit <sup>c</sup>	Benefit	Intermediate	Low	Loss	High
<b>GLP-1 receptor agonists</b>	Benefit <sup>b</sup>	Benefit <sup>c</sup>	Potential benefit	High	Low	Loss	High
<b>DPP-4 inhibitors</b>	Neutral	Neutral	Potential risk <sup>c</sup> (saxagliptin)	Intermediate	Low	Neutral	High
<b>Insulin</b>	Neutral	Neutral	Neutral	Highest	High	Gain	High (analogues)
							Low (human)
<b>Sulfonylureas</b>	Neutral	Neutral	Neutral	High	High	Gain	Low
<b>Thiazolidinediones</b>	Neutral	Potential benefit (pioglitazone)	Increased risk	High	Low	Gain	Low
<b>α-Glucosidase inhibitors</b>	Neutral	Neutral	Neutral	Intermediate	Low	Neutral	Low

Neutral

Potential benefit or intermediate glucose-lowering efficacy

Benefit (organ protection, high efficacy, low hypoglycemia risk, weight loss, or low cost)

Potential risk or high cost to patient

Increased risk for adverse effects

# Metformin và nhiễm toan lactic (LA: Lactic acidosis)

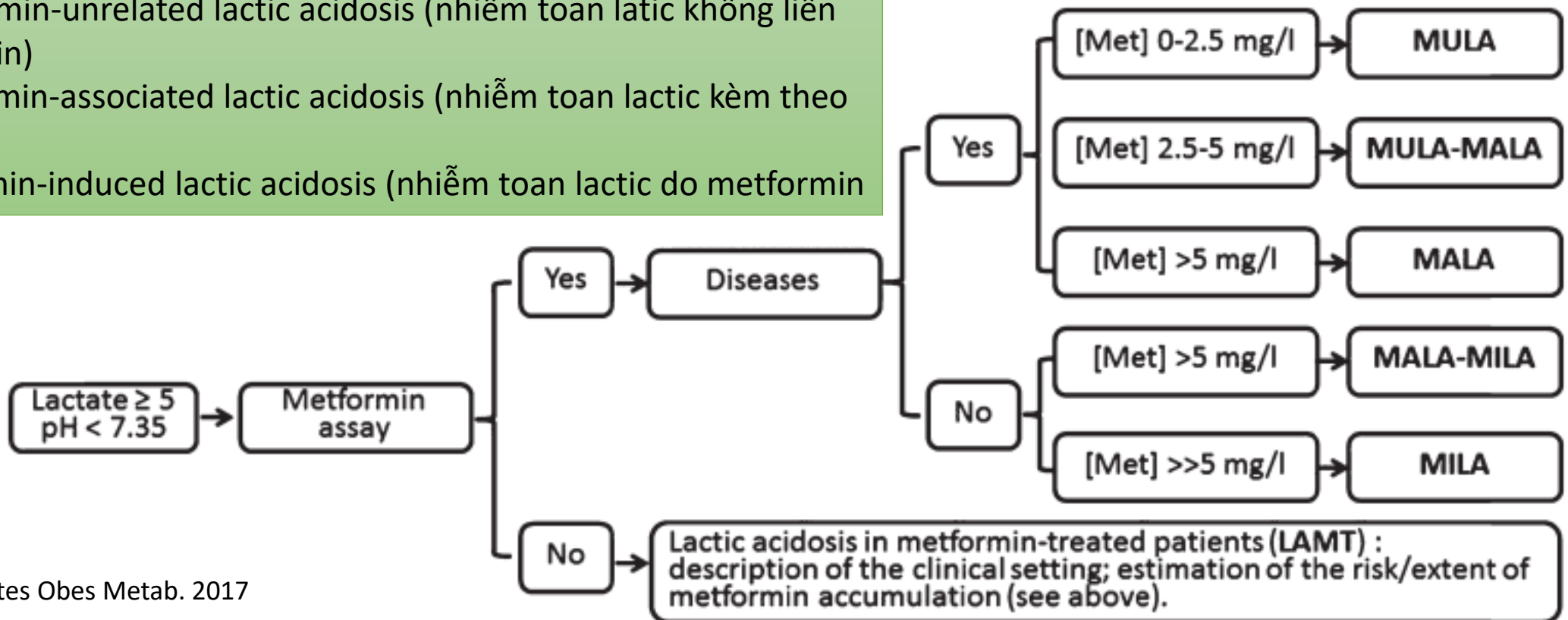
Để quy kết nhiễm toan lactic do metformin cần dựa vào nồng độ metformin trong máu hoặc đánh giá lâm sàng các bệnh phối hợp gây nhiễm toan lactic

**LAMT:** lactic acidosis in metformin therapy

**MULA:** metformin-unrelated lactic acidosis (nhiễm toan lactic không liên quan metformin)

**MALA:** metformin-associated lactic acidosis (nhiễm toan lactic kèm theo metformin)

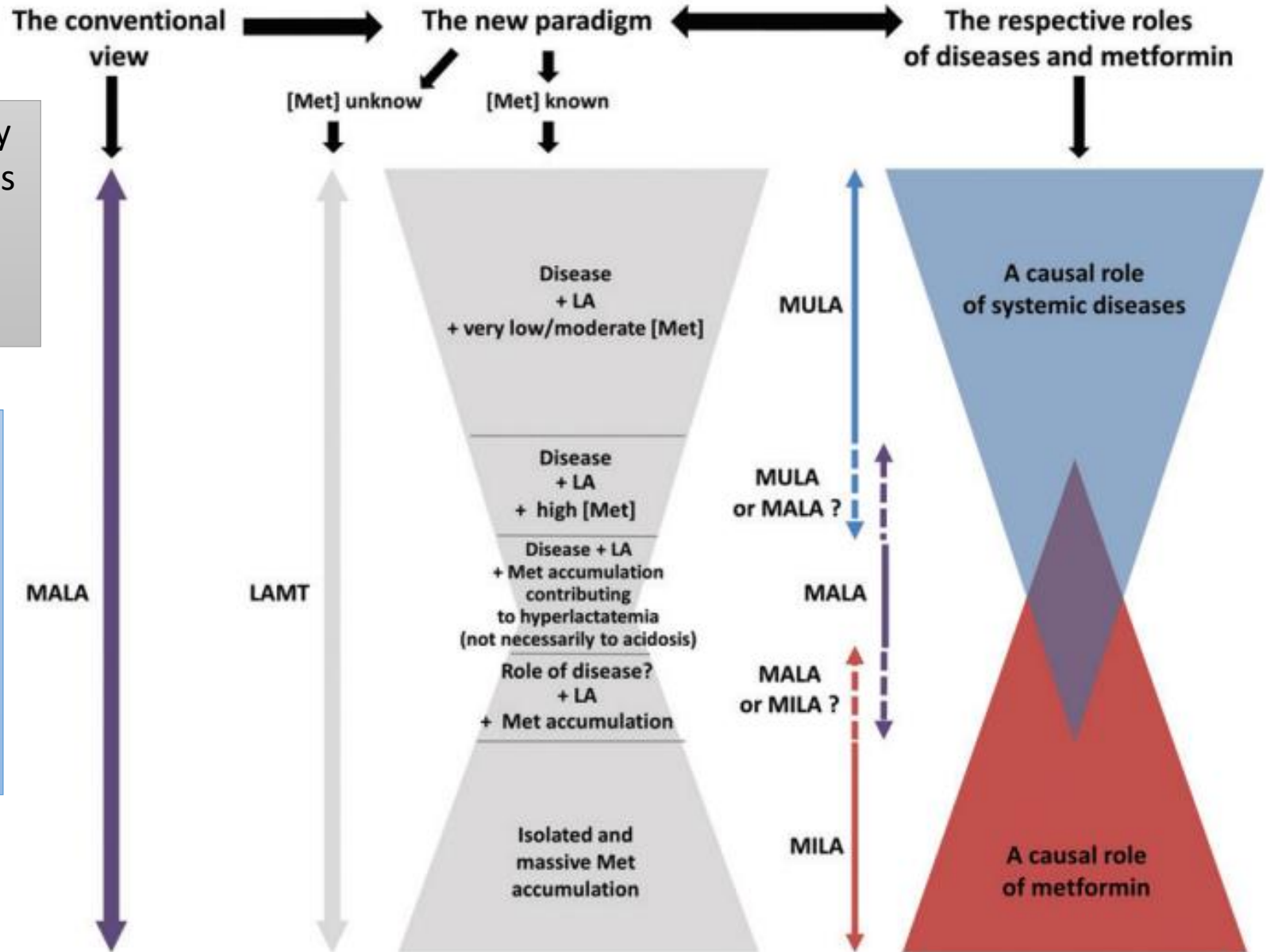
**MILA:** metformin-induced lactic acidosis (nhiễm toan lactic do metformin)



# Metformin và nhiễm toan lactic (LA: Lactic acidosis)

LAMT: lactic acidosis in metformin therapy  
 MULA: metformin-unrelated lactic acidosis  
 MALA: metformin-associated lactic acidosis  
 MILA: metformin-induced lactic acidosis

Trên thực hành LS: nhiễm toan lactic ở BN ĐTĐ dùng metformin thường chủ yếu do các nguyên nhân choáng (nhiễm trùng, tim, giảm thể tích...)



Lalau et al. Diabetes Obes Metab. 2017



# KẾT LUẬN

**HỘI CHỨNG ĐỀ KHÁNG INSULIN** xuất hiện rất sớm tăng dần trong quá trình sống → gây hậu quả xấu trên chuyển hóa – tim mạch và các cơ quan đích khác

Điều trị HC đề kháng insulin giúp cải thiện các kết cục LS, đặc biệt trên tim mạch

**Metformin** là thuốc cơ bản điều trị đề kháng insulin, cần duy trì suốt trong điều trị ĐTĐ2 giúp:

- **Ổn định ĐH lâu dài**
- **Lợi ích về tim mạch** cho BN ĐTĐ2 chưa hoặc đã có biến chứng tim mạch qua cơ chế kiểm soát ĐH, chống đề kháng insulin và chứng minh hiệu quả qua các NC