



METFORMIN TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

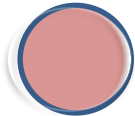
CÂU LẠC BỘ SINH VIÊN DƯỢC LÂM SÀNG



NỘI DUNG TRÌNH BÀY



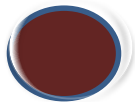
Đại cương về đái tháo đường



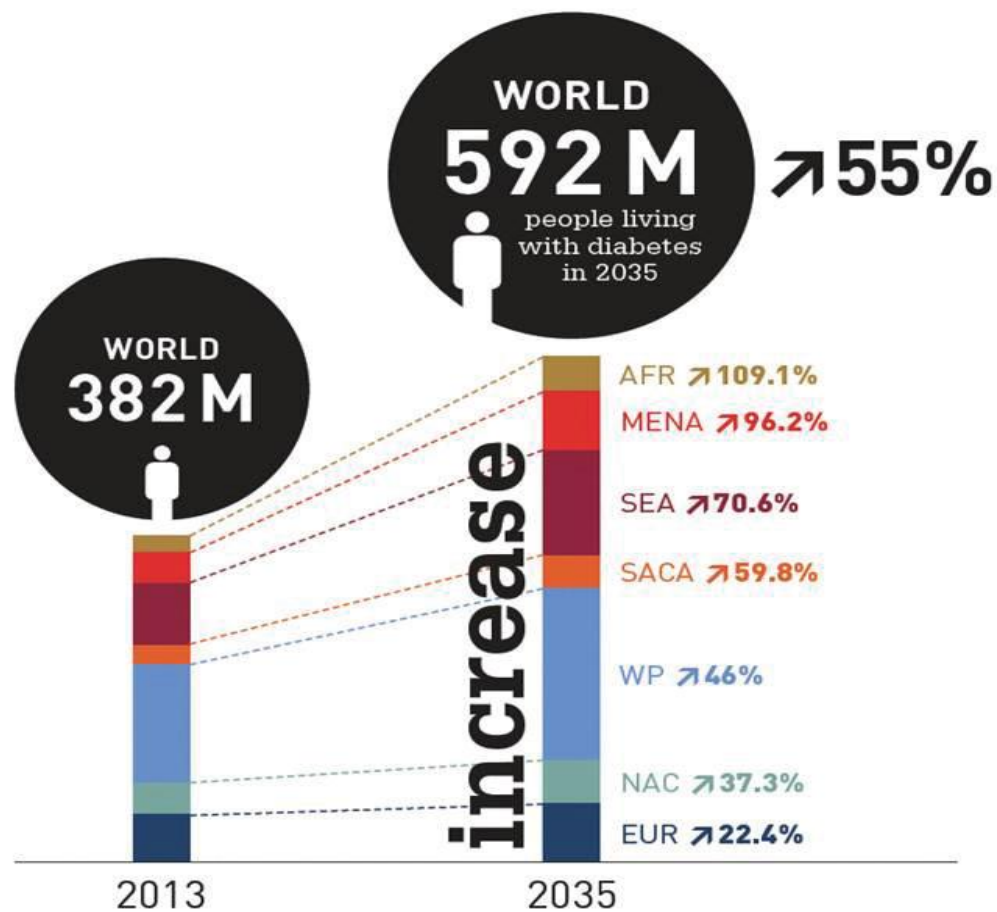
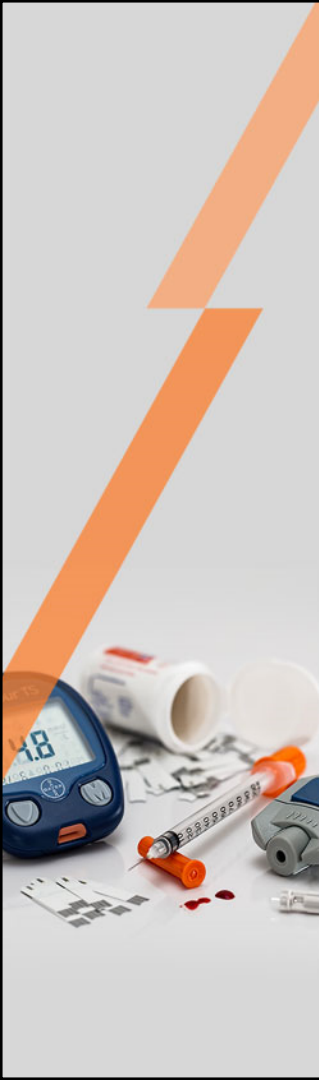
Metformin



Vai trò của metformin trong điều trị



Các nghiên cứu liên quan



23.6
MILLION

Number of **AMERICANS**
with diabetes:



Emergency-room costs
attributed
to diabetes
every year:

\$3.9
billion



**GOOD CONTROL OF BLOOD
GLUCOSE DECREASES EYE,
KIDNEY AND NERVE DISEASE BY**

25%

Number of
glucose-
testing strips
Americans
use every
year:

ABOUT

6

BILLION



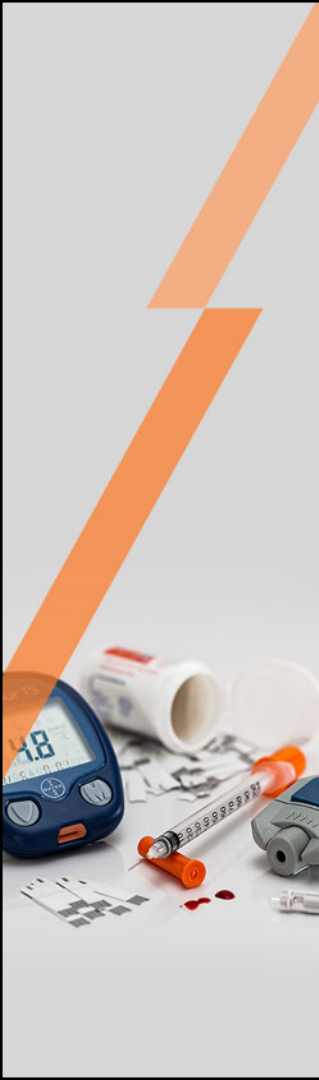
**LOWER-LIMB AMPUTATIONS OF
DIABETICS PER YEAR:**

71,000



Amount of blood Americans lose
every
year for
blood-
glucose
testing:

1,600
GALLONS



Viet Nam

Total population: 93 448 000

Income group: Lower middle

Mortality*

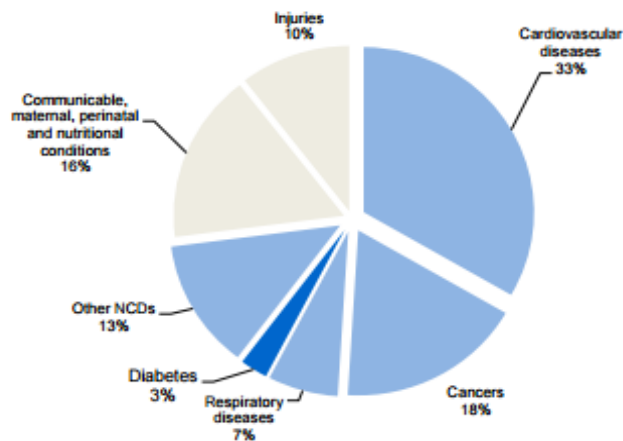
Number of diabetes deaths

	<i>males</i>	<i>females</i>
ages 30–69	2 530	2 060
ages 70+	2 860	6 010

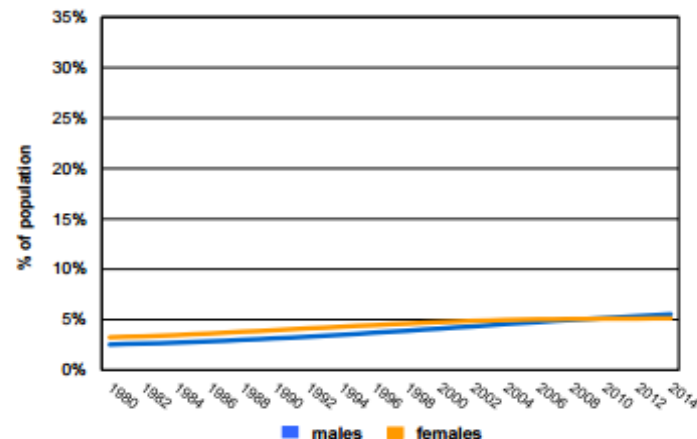
Number of deaths attributable to high blood glucose

	<i>males</i>	<i>females</i>
ages 30–69	4 660	2 880
ages 70+	6 230	14 400

Proportional mortality (% of total deaths, all ages)*



Trends in age-standardized prevalence of diabetes



Prevalence of diabetes and related risk factors

	<i>males</i>	<i>females</i>	<i>total</i>
Diabetes	4.7%	5.0%	4.9%
Overweight	17.2%	23.5%	20.4%
Obesity	2.3%	4.8%	3.5%
Physical inactivity	21.0%	26.0%	23.6%

CƠ CHẾ BỆNH SINH

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG (DIABETES MELLITUS)

PHÂN LOẠI

Type 1

Type 2

Đái tháo đường
trong thai kỳ

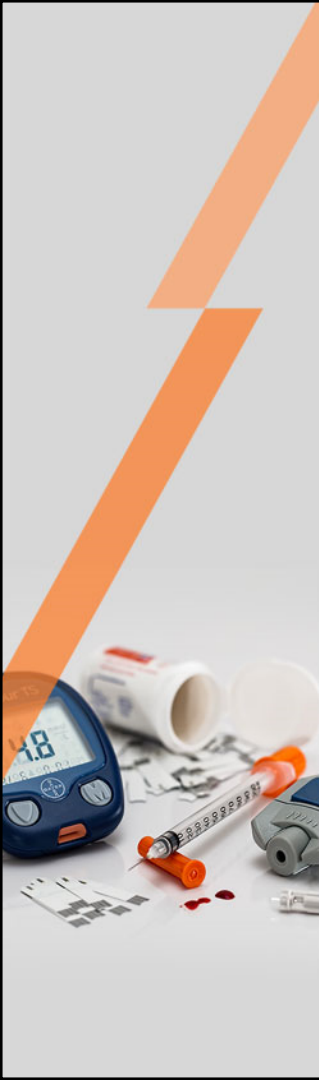
Đái tháo đường do
các nguyên nhân
khác

NGUYÊN NHÂN

Kháng thể tự miễn phá hủy tế bào β đảo
tụy dẫn tới thiếu insulin tuyệt đối

- Đề kháng insulin
- Khiếm khuyết trong tiết insulin

Chẩn đoán vào kỳ thứ 2, 3 của thai kỳ.



CHẨN ĐOÁN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Table 2.2—Criteria for the diagnosis of diabetes

FPG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*

OR

2-h PG ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*

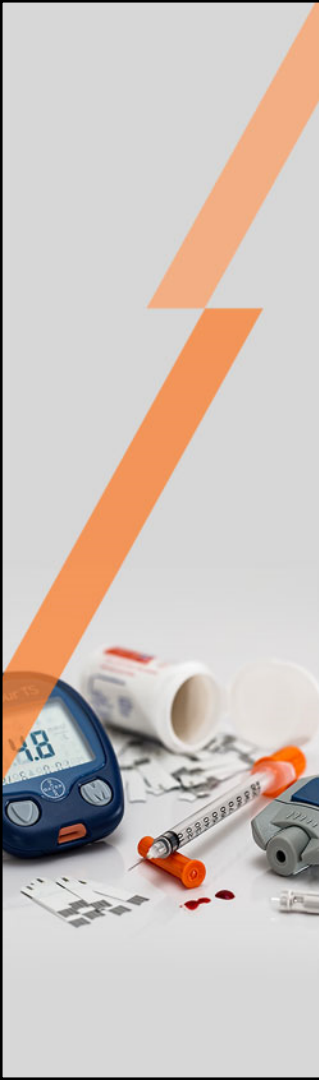
OR

A1C $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*

OR

In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

*In the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeat testing.



TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

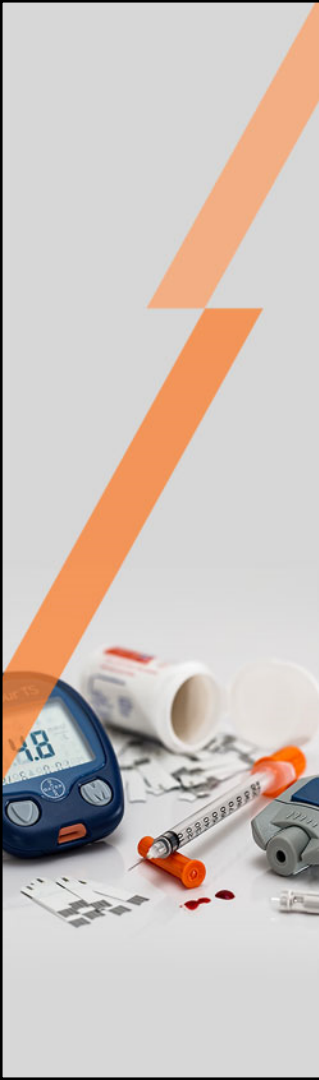
Table 1. Criteria for the Diagnosis of Prediabetes and Diabetes

Variable	Prediabetes	Diabetes
Hemoglobin A _{1c} level, %	5.7–6.4	≥6.5
Fasting plasma glucose level		
mmol/L	5.6–6.9	7.0
mg/dL	100–125	≥126
Oral glucose tolerance test results*		
mmol/L	7.8–11.0	11.1†
mg/dL	140–199	≥200†
Random plasma glucose level		
mmol/L	–	11.1
mg/dL	–	≥200‡

* 2-h plasma glucose level after a 75-g oral glucose tolerance test.

† In the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeated testing.

‡ Only diagnostic in a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis.



BIẾN CHỨNG

Macrovascular complications

Cerebrovascular disease

- stroke
- TIA

Coronary artery disease (CAD)

- heart failure
- myocardial infarction

Peripheral arterial disease (PAD)

- "diabetic foot"
- intermittent claudication

Microvascular complications

Diabetic retinopathy

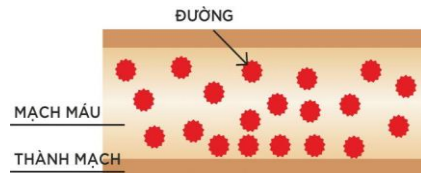
- blindness

Diabetic nephropathy

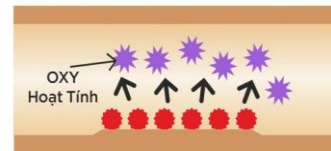
- proteinuria
- renal failure

Diabetic neuropathy

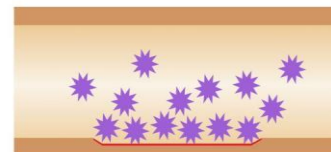
- peripheral nerve dysfunction (sensory and autonomic)
- neuropathic pain or numbness
- "diabetic foot"



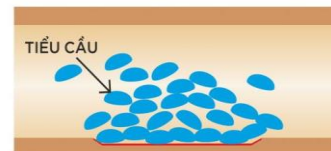
1 Nếu tình trạng đường huyết cao tiếp diễn, đường sẽ dính vào thành mạch máu



2 Xảy ra phản ứng hóa học giữa đường và protein trong mạch máu, sản sinh ra oxy hoạt tính



3 Do tác dụng oxy hóa mạnh của oxy hoạt tính, thành mạch máu bị tổn thương



4 Tiểu cầu tập trung lại để khôi phục vị trí mạch máu bị tổn thương. Chúng tạo thành cục máu đông, làm hẹp hay làm tắc lòng mạch máu

THUỐC DÙNG TRONG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

ADA Guideline 2017





Class	Compound(s)	(if applicable)	(min, max)†	daily dose*
Biguanides	• Metformin	500 mg (IR)	\$84 (\$5, \$94)	2,000 mg
		850 mg (IR)	\$108 (\$5, \$108)	2,550 mg
		1,000 mg (IR)	\$86 (\$4, \$87)	2,000 mg
		500 mg (ER)	\$90 (\$82, \$6,672)	2,000 mg
		750 mg (ER)	\$72 (\$65, \$92)	1,500 mg
		1,000 mg (ER)	\$1,028 (\$1,010, \$7,213)	2,000 mg
Sulfonylureas (2nd Gen)	• Glyburide	5 mg	\$94 (\$64, \$103)	20 mg
		6 mg (micronized)	\$50 (\$48, \$71)	12 mg (micronized)
	• Glipizide	10 mg (IR)	\$74 (\$67, \$97)	40 mg (IR)
		10 mg (XL)	\$97	20 mg (XL)
	• Glimepiride	4 mg	\$74 (\$71, \$198)	8 mg
Meglitinides (glinides)	• Repaglinide	2 mg	\$799 (\$163, \$878)	16 mg
	• Nateglinide	120 mg	\$156	360 mg
TZDs	• Pioglitazone	45 mg	\$349 (\$348, \$349)	45 mg
	• Rosiglitazone	4 mg	\$355	8 mg
α-Glucosidase inhibitors	• Acarbose	100 mg	\$104 (\$104, 105)	300 mg
	• Miglitol	100 mg	\$241	300 mg
DPP-4 inhibitors	• Sitagliptin	100 mg	\$436	100 mg
	• Saxagliptin	5 mg	\$436	5 mg
	• Linagliptin	5 mg	\$428	5 mg
	• Alogliptin	25 mg	\$436	25 mg
	• Colesevelam	625 mg tabs	\$679	3.75 g
		1.875 g suspension	\$1,357	3.75 g
Dopamine-2 agonists	• Bromocriptine	0.8 mg	\$719	4.8 mg
SGLT2 inhibitors	• Canagliflozin	300 mg	\$470	300 mg
	• Dapagliflozin	10 mg	\$470	10 mg
	• Empagliflozin	25 mg	\$470	25 mg
GLP-1 receptor agonists	• Exenatide	10 µg pen	\$729	20 µg
	• Exenatide (extended-release)	2 mg powder for suspension or pen	\$692	2 mg**
	• Liraglutide	18 mg/3 mL pen	\$831	1.8 mg
	• Albiglutide	50 mg pen	\$527	50 mg**
	• Dulaglutide	1.5/0.5 mL pen	\$690	1.5 mg**
	• Pramlintide	120 µg pen	\$2,124	120 µg/injection††

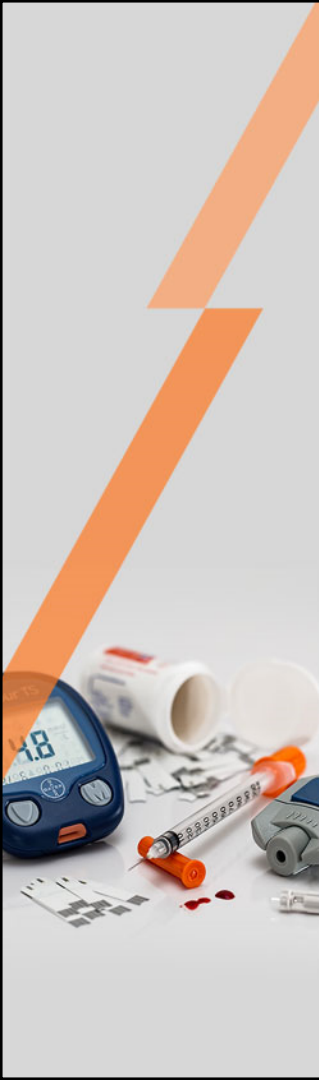
ER and XL, extended release; IR, immediate release; TZD, thiazolidinedione. †Calculated for 30 day supply (AWP unit price × number of doses required to provide maximum approved daily dose × 30 days); median AWP listed alone when only one product and/or price. *Utilized to calculate median AWP (min, max); generic prices used, if available commercially. **Administered once weekly. ††AWP calculated based on 120 µg three times daily.

Đôi nét về nhóm biguanide và metformin

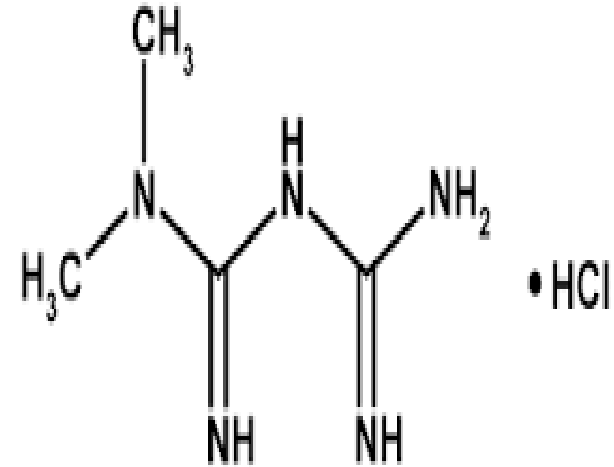
Các thuốc nhóm biguanide có nguồn gốc từ một cây thân thảo có tên khoa học là *Galega officinalis*. Được đưa vào sử dụng rộng rãi trong điều trị đái tháo đường type 2 từ những năm 50, thế kỷ 20.

Phenformin và Buformin đều đã bị rút khỏi thị trường do tác dụng gây nhiễm toan lactic

Metformin được sử dụng rộng rãi như một thuốc đầu tay trong điều trị đái tháo đường cho đến nay.



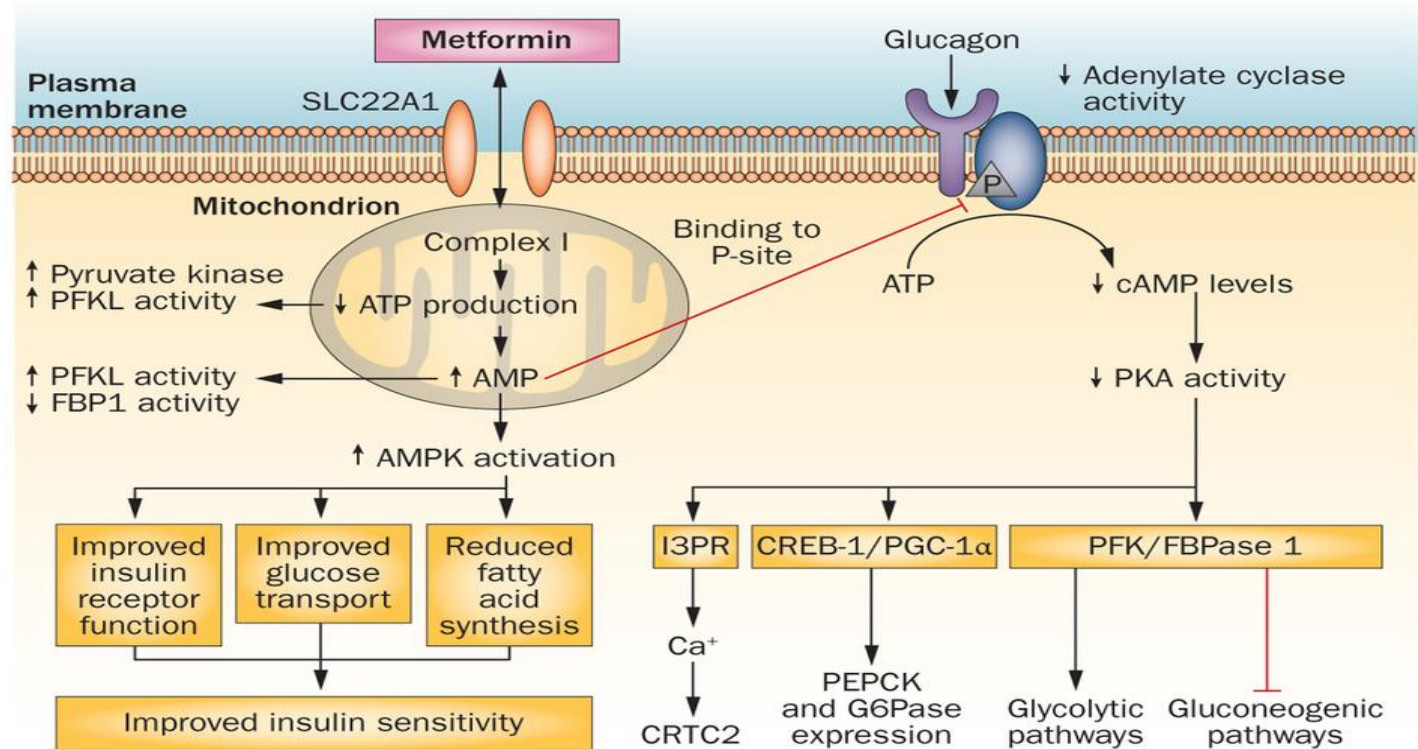
METFORMIN



Metformin Hydrochloride

CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Cơ chế phân tử



CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Mức độ tế bào

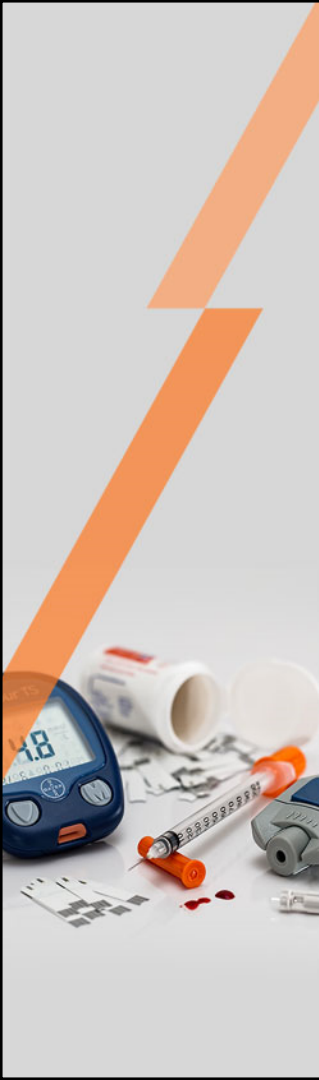
Giảm sản xuất glucose ở gan khi có insulin

Tăng sử dụng glucose ở mô ngoại biên (mô cơ, mỡ) nên giảm đề kháng insulin

Giảm hấp thụ glucose ở ruột non

Chống oxy - hóa trên tế bào nội mô

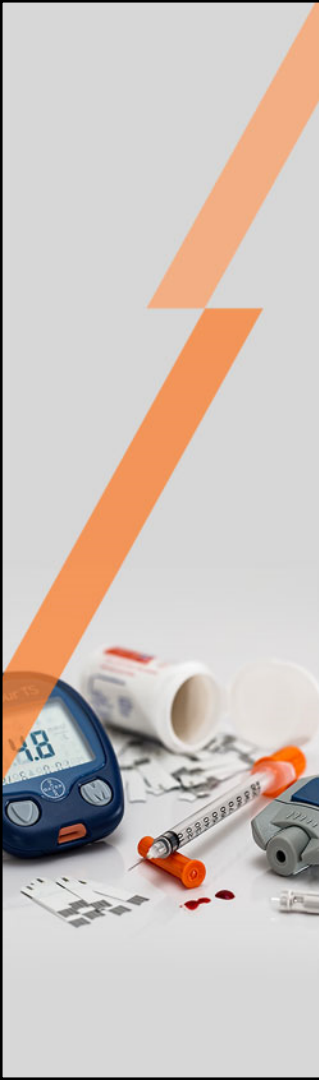
Cùng với thiazolidinedione, metformin được xếp vào nhóm làm tăng nhạy cảm với insulin



METFORMIN

Metformin được hấp thu chủ yếu ở ruột non, thuốc ổn định, không gắn với protein, không chuyển hóa qua gan và được bài tiết qua nước tiểu ở dạng không đổi.

Ưu điểm	Nhược điểm
Phạm vi sử dụng rộng	Tác dụng không mong muốn (buồn nôn, ỉa chảy, đau bụng)
Ít khi gây hạ glucose máu	Gây thiếu vitamin B12 (cyanocobalamin) (do giảm hấp thu)
Giảm nguy cơ gây biến chứng tim mạch (UKPDS)	Không sử dụng cho bệnh nhân có eGFR < 30ml/min/1.73m ²
Giảm HbA1c (giảm 1.5 – 2%)	Nhiễm toan lactic (hiếm gặp nhưng nghiêm trọng)
Giá thành thấp	



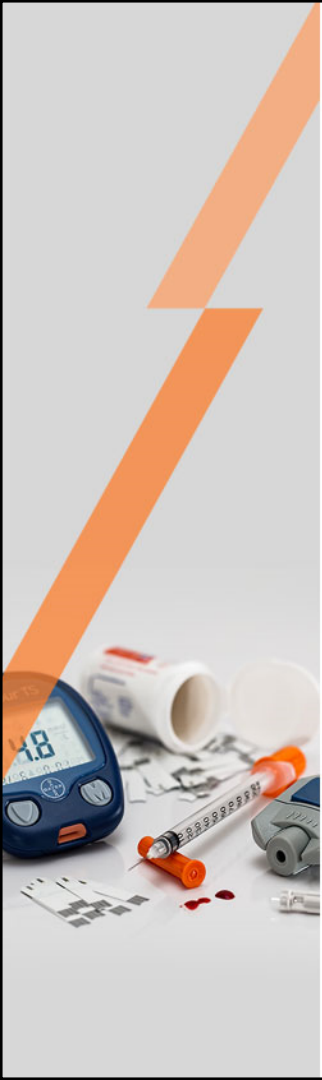
Liều dùng metformin

❖ Dạng giải phóng tức thời Immediate Release (IR)

- Khởi trị: 500mg 2 lần/ngày hoặc 850mg 1 lần/ngày
- Tăng liều: Tăng 500mg mỗi tuần hoặc 850 trong 2 tuần
- Liều duy trì: 2000mg/ngày
- Liều tối đa: 2550mg/ngày
- Lưu ý: Nên uống sau bữa ăn sáng và tối, không nghiền, không nhai.

❖ Dạng giải phóng kéo dài Extended Release (ER)

- Khởi trị: 500 – 1000mg 1 lần/ngày
- Tăng liều: Tăng 500mg mỗi tuần
- Liều duy trì: 2000mg/ngày
- Liều tối đa: 2500mg/ngày
- Lưu ý: Nếu sử dụng dạng giải phóng kéo dài nhưng không đạt được mức đường máu mong muốn, xem xét việc chia liều. Nếu cần liều cao hơn yêu cầu nên phối hợp với dạng giải phóng tức thời.



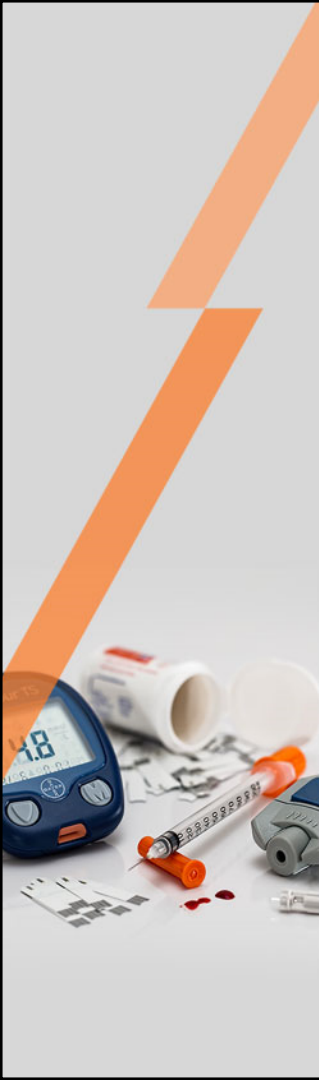
METFORMIN

Chống chỉ định

1. Rối loạn chức năng thận
2. Suy tim sung huyết cần điều trị thuốc
3. Quá mẫn với metformin
4. Toan chuyển hóa cấp tính hoặc mãn tính
5. Suy chức năng gan

Thận trọng

1. Nghiện rượu
2. Thực hiện các thủ thuật phẫu thuật



Nhiễm toan lactic liên quan đến metformin

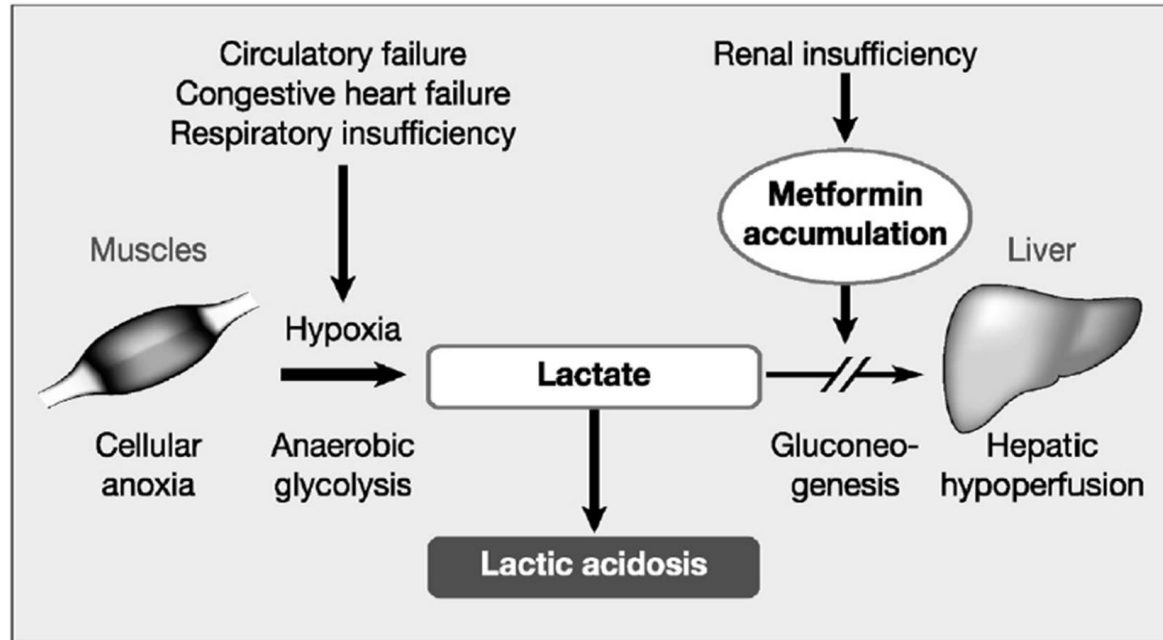


Fig. 1. Lactic acidosis and the special circumstances that might increase the risk associated with metformin therapy.

Nhiễm toan lactic liên quan đến metformin

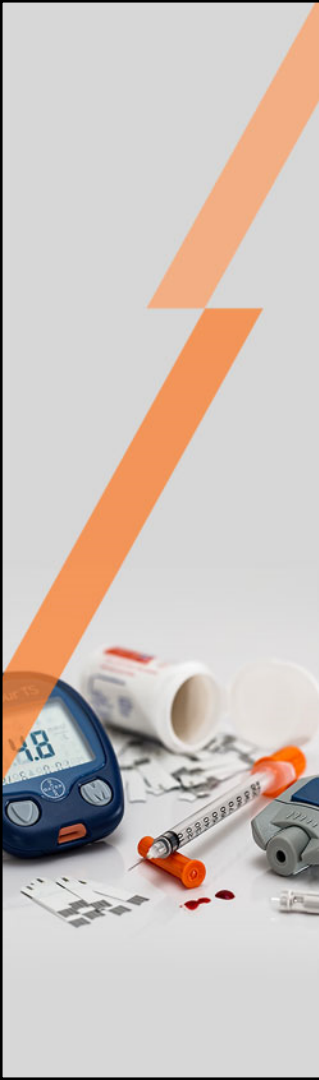
Là trạng thái nhiễm toan chuyển hóa do giải phóng H^+ từ acid lactic. Là một biến cố hiếm gặp nhưng tỷ lệ tử vong 50 % trong số các ca ghi nhận được.

Nguyên nhân: Do metformin ức chế quá trình tân tạo đường từ nhiều nguồn khác nhau trong đó có lactat.

Nhiễm toan lactic "liên quan đến metformin" được chia thành 3 trường hợp riêng biệt:

- Nhiễm toan lactic do các nguyên nhân khác, sự có mặt của metformin không được xác định: tiên lượng kém.
- Metformin là nguyên nhân chính gây nhiễm toan lactic: tiên lượng tốt hơn
- Tích lũy metformin làm nặng thêm các nguyên nhân khác (suy gan, suy thận, các bệnh lý thiếu O_2 , kiểm soát đường máu kém, nghiện rượu) gây nhiễm toan lactic

Biểu hiện: chuột rút, yếu cơ nặng, đau vùng bụng hoặc ngực

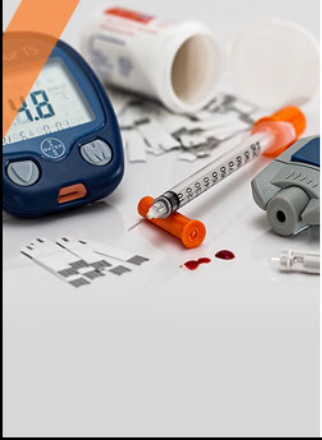


Tương tác thuốc – thuốc

Các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose, làm tăng đường huyết (clorpromazin, glucocorticoid, progesteron liều cao, thuốc tác động giống giao cảm)

Thuốc lợi tiểu quai (nguy cơ suy giảm chức năng thận và tích lũy metformin)
Do tỷ lệ liên kết với protein thấp, metformin ít có nguy cơ tương tác với các thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương (salicylat, sulfonamid, probenecid)

- + Thuốc gây ức chế thải trừ: Cimetidine, cephalixin, pyrimethamine
- + Thuốc ức chế cholinergic (atropin, biperiden...) gây tăng tác dụng dược lý

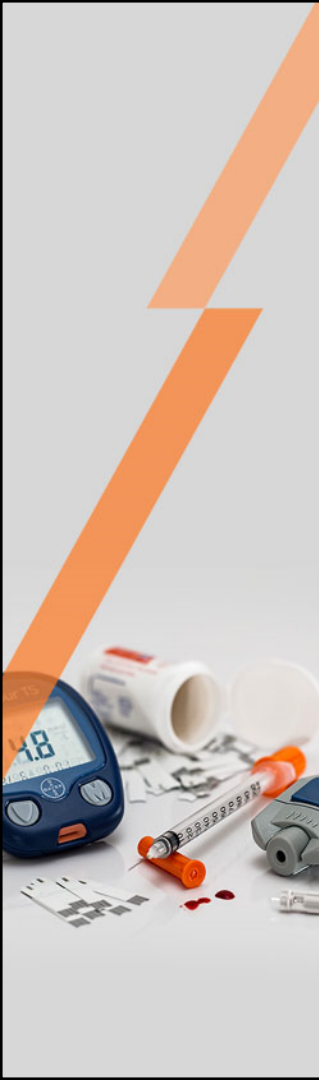


Metformin và tương tác với thuốc cản quang chứa iod

Ngưng Metformin trước khi tiêm Iod cản quang nếu:

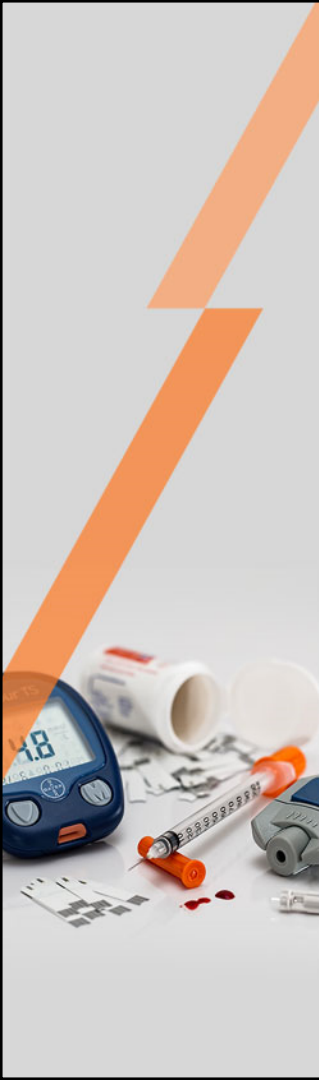
- ☐ eGFR trước tiêm từ **30 – 60** ml/ phút/ 1.73m^2 da
- ☐ Tiền sử bệnh gan – nghiện rượu – suy tim
- ☐ Sẽ tiêm Iod cản quang **động mạch**.

➡ **Đánh giá lại eGFR sau 48h, tiếp tục dùng thuốc nếu eGFR ổn định**



Metformin và bệnh suy tim

1. Metformin **không còn là chống chỉ định ở bệnh nhân suy tim**, chỉ ngưng sử dụng thuốc trong các đợt cấp của suy tim và nhồi máu cơ tim cấp
2. Có thể sử dụng Metformin ở bệnh nhân suy chức năng thất trái không nặng nếu cung lượng tim và chức năng thận bình thường.
3. **Tiên lượng chung tốt** hơn các thuốc ĐTD khác.



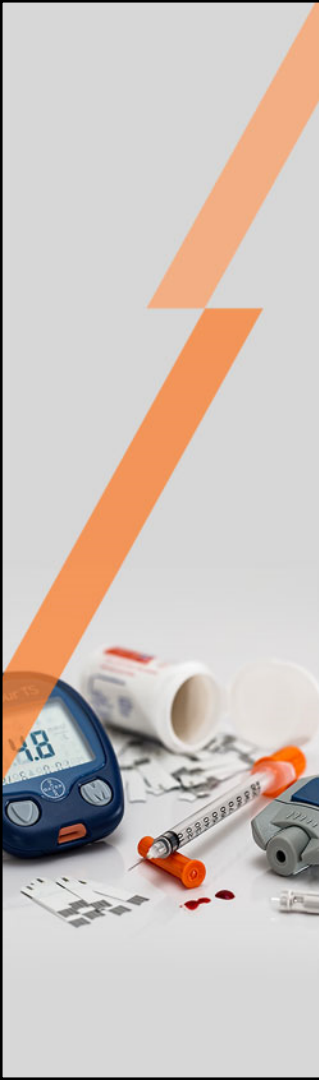
Metformin và bệnh thận

Trong hướng dẫn của FDA 2016 khuyến cáo nên sử dụng **độ lọc cầu thận ước tính (eGFR)** thay cho Creatinin huyết thanh để theo dõi trong quá trình sử dụng thuốc.

Không được sử dụng metformin ở những bệnh nhân có $eGFR \leq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$. eGFR phải được theo dõi trong suốt quá trình điều trị với metformin

Metformin không còn chỉ định đầu tay ở bệnh nhân có $eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$

Bệnh nhân có eGFR trong khoảng $30 - 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ khi sử dụng metformin nên cân nhắc giảm 50% liều dùng và theo dõi chức năng thận định kỳ 3 tháng



Metformin ở bệnh nhân mắc hội chứng buồng trứng đa nang

Nghiên cứu cho thấy metformin có thể hồi phục lại sự rụng trứng, giảm cân, giảm nồng độ androgen lưu hành, giảm sảy thai, giảm nguy cơ gây đái tháo đường thai kỳ



Metformin in PCOS

Go to: ☒

Metformin was the first insulin sensitising drug (ISD) to be used in PCOS to investigate the role of insulin resistance in the pathogenesis of the syndrome [Velazquez *et al.* 1994]. Velazquez and colleagues reported in an observational study a significant improvement in menstrual regularity and reduction in circulating androgen levels [Velazquez *et al.* 1994] as well as a significant reduction in body weight which confounded their findings. A few years later another ISD (troglitazone, which is no longer available) was used in a similar study and reported improvement in cycle regularity and serum androgen levels despite the lack of change in body weight [Dunaif *et al.* 1996].

Since then several studies have reported conflicting evidence regarding the role of metformin in PCOS. Several meta-analyses that incorporated all of the accessible evidence have also been published with conflicting results [Nieuwenhuis-Ruifrok *et al.* 2009; Costello *et al.* 2006; Lord *et al.* 2003].

In principle, ISD works in PCOS by reducing the circulating insulin levels. There is, however, some conflicting evidence as to whether metformin can directly affect ovarian steroidogenesis [Mansfield *et al.* 2003; Arlt *et al.* 2001]. Several effects have been reported as related to metformin in PCOS patients including restoring ovulation, reducing weight, reducing circulating androgen levels, reducing the risk of miscarriage and reducing the risk of gestational diabetes mellitus (GDM). Other studies have reported that the addition of metformin to the ovarian stimulation regime in *in vitro* fertilization (IVF) improves the pregnancy outcome. These effects will be addressed individually.

Vị trí của metformin trong điều trị

ADA guideline 2017

algorithm-ex... / ac_40_sl_final.pdf X Goodman & Gilman's ... endocrinology-spi-an... endocrinology-spi-an... 925.ruil.pdf

Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy

Metformin

Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

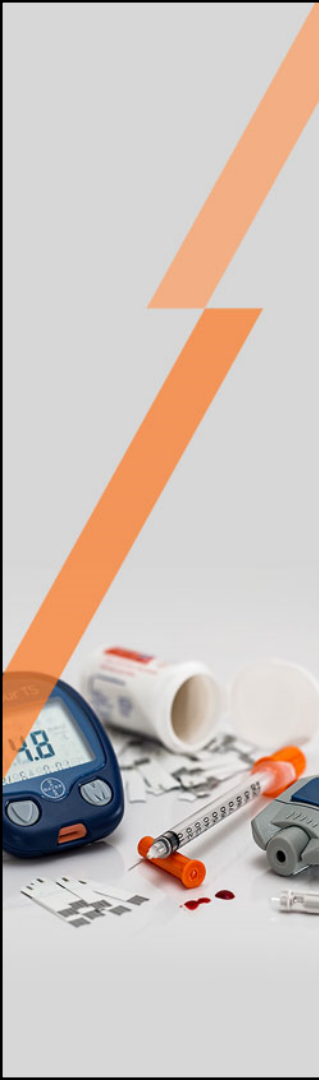
Dual Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):



Vị trí của metformin trong điều trị

Dual Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Triple Therapy

Metformin +

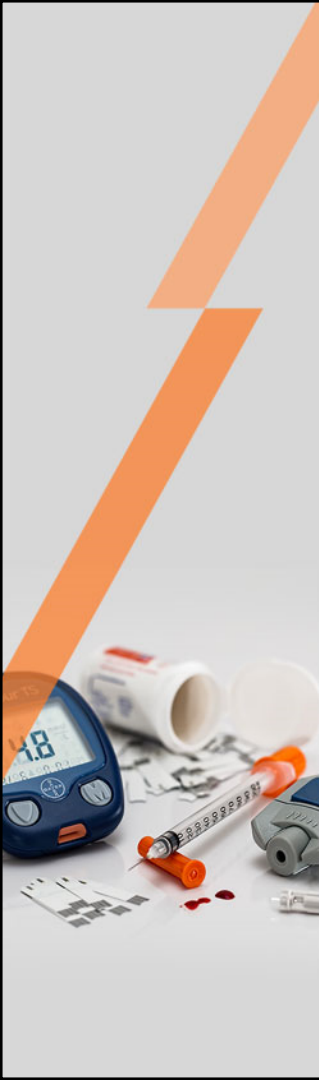
Lifestyle Management

Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin [§]	or GLP-1-RA	or Insulin [§]	or GLP-1-RA
or Insulin [§]	or Insulin [§]		or Insulin [§]		

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Combination Injectable Therapy

(See Figure 8.2)

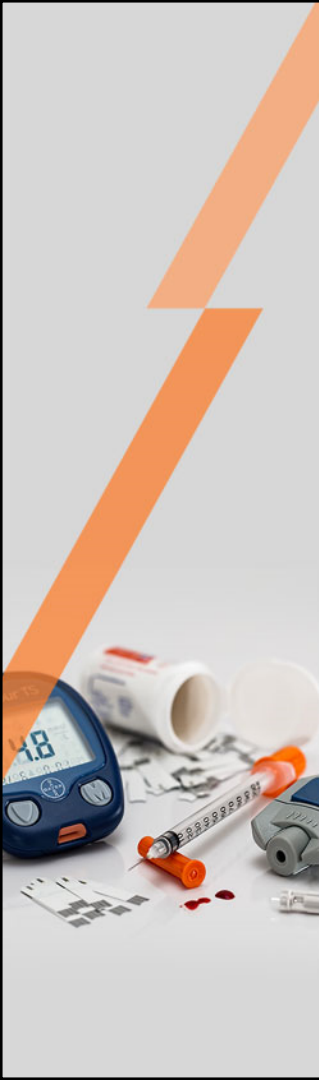


METFORMIN

Thuốc first-line trong điều trị đái tháo đường

1. Tác dụng trên hệ tim mạch

- Nghiên cứu của UKDPS (U.K. Prospective Diabetes Group) cho thấy can thiệp sớm bằng metformin ở bệnh nhân Đái tháo đường type 2 đã cho thấy tác dụng làm giảm các biến chứng tim mạch liên quan tới đái tháo đường 32%, giảm nhồi máu cơ tim 39%, tử vong liên quan đến đái tháo đường 42%, tử vong do các nguyên nhân khác 36%.
- Bệnh nhân đái tháo đường type 2 có tiền sử nhồi máu cơ tim điều trị bằng metformin làm giảm tỷ lệ tử vong cao hơn so với sulfonylureas.
- Bệnh nhân điều trị với metformin trong khoảng thời gian 2 – 3 năm có giảm độ dày nội trung mạc động mạch cảnh



METFORMIN

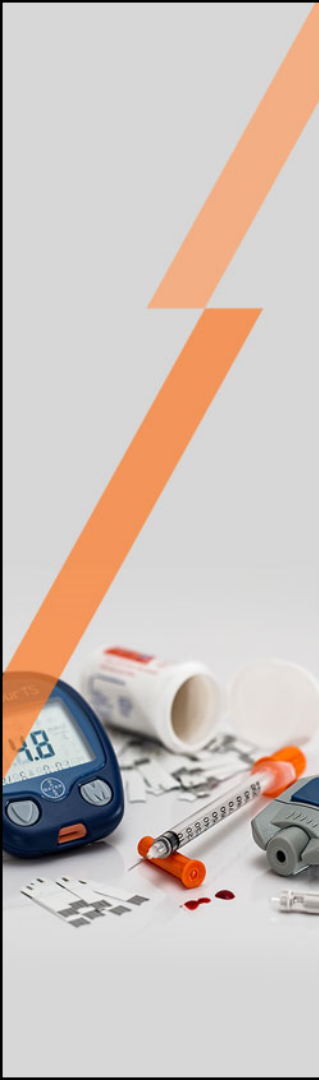
Thuốc first-line trong điều trị đái tháo đường

2. Về hiệu quả giảm cân

Metformin cho thấy hiệu quả làm giảm cân tốt hơn khi so với các thiazolidinediones, sulfonyureas hoặc thuốc ức chế DPP-4.

Điều trị phối hợp metformin với 1 thuốc ức chế SGLT-2 hoặc 1 thuốc ức chế DPP-4 cho thấy làm giảm cân tốt hơn metformin đơn trị liệu.

3. Ít nguy cơ gây hạ đường huyết, ít tác dụng phụ, độ an toàn cao, chi phí thấp.



METFORMIN

So sánh với các thuốc khác

	MET	GLP-1 RA	SGLT-2i	DPP-4i	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	Contraindicated if eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²	Exenatide Not Indicated CrCl < 30	Not Indicated for eGFR < 45 mL/min/1.73 m ²	Dose Adjustment Necessary (Except Linagliptin) Effective in Reducing Albuminuria	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral
		Possible Benefit of Liraglutide	Possible Benefit of Empagliflozin								
GI Sx	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Mild	Moderate	Neutral	Moderate
CHF	Neutral	Possible Benefit of Liraglutide	Possible Benefit of Empagliflozin	Possible Risk for Saxagliptin and Alogliptin	Neutral	Moderate	More CHF Risk	Neutral	Neutral	More CHF Risk	Neutral
CARDIAC*		Possible CV Benefit	Possible CV Benefit	Neutral		May Reduce Stroke Risk	?	Benefit	Safe	Neutral	
ASCVD											
BONE	Neutral	Neutral	Canagliflozin Warning	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
KETOACIDOSIS	Neutral	Neutral	DKA Occurring in TZD 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

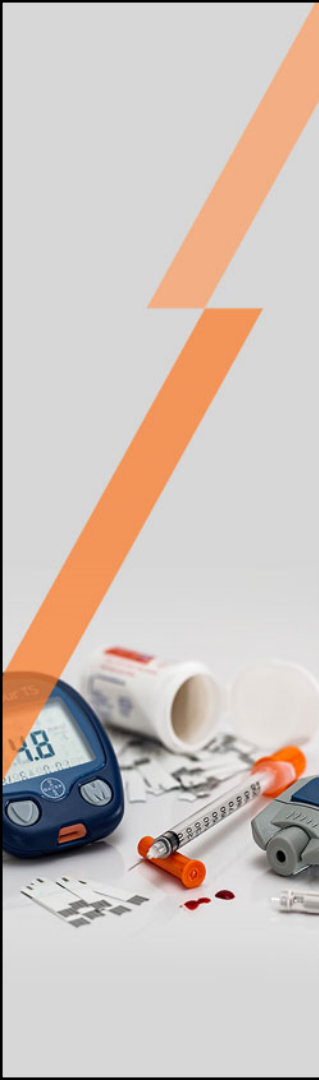
■ Uncertain effect

* FDA indication to prevent CVD death in diabetes plus prior CVD events

Metformin trong đái tháo đường thai kỳ

ADA GUIDELINE 2017

- Insulin là chỉ định đầu tay trong đái tháo đường thai kỳ tại Mỹ
- Metformin có liên quan đến khả năng **làm giảm tỷ lệ hạ đường máu ở trẻ sơ sinh và giảm tăng cân ở người mẹ**. Tuy nhiên metformin có thể gây **tăng nguy cơ sinh sớm**.
- Gần nửa số bệnh nhân được điều trị với metformin đầu tiên trong một thử nghiệm ngẫu nhiên phải cần thêm insulin để đạt được mức đường máu mong muốn.
- Nồng độ metformin trong máu dây rốn cao hơn so với của người mẹ. Metformin có thể **đi xuyên qua nhau thai**. Tuy nhiên chưa có báo cáo nào cho thấy tác dụng độc lên thai nhi, các nghiên cứu lâu dài vẫn chưa có.



Đái tháo đường type 2 ở trẻ em và thanh thiếu niên

ADA guideline 2017

Đái tháo đường type 2 ở trẻ em và thanh thiếu niên thường đi kèm với nặng cân hoặc béo phì. Diễn biến phức tạp hơn so với người lớn. Có sự sụt giảm nhanh chức năng của tế bào β tuyến tụy và đẩy nhanh diễn tiến của các biến chứng đái tháo đường.

Table 12.1—Blood glucose and A1C goals for children and adolescents with type 1 diabetes

Blood glucose goal range		A1C	Rationale
Before meals	Bedtime/overnight		
90–130 mg/dL (5.0–7.2 mmol/L)	90–150 mg/dL (5.0–8.3 mmol/L)	<7.5% (58 mmol/mol)	A lower goal (<7.0% [53 mmol/mol]) is reasonable if it can be achieved without excessive hypoglycemia

Key concepts in setting glycemic goals:

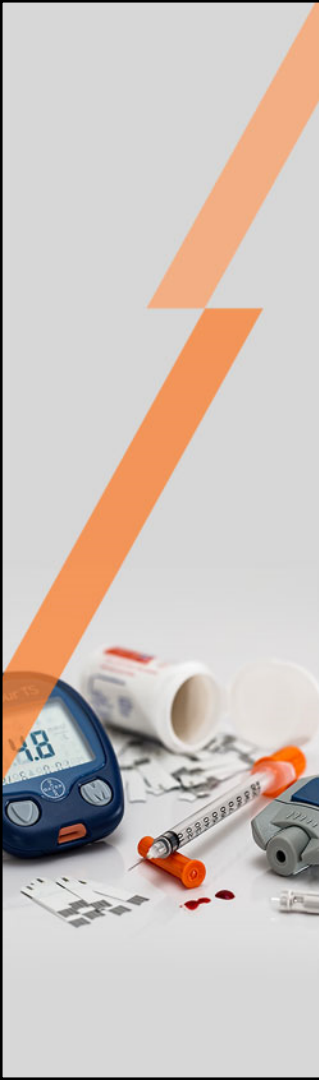
- Goals should be *individualized*, and lower goals may be reasonable based on a benefit-risk assessment.
- Blood glucose goals should be modified in children with frequent hypoglycemia or hypoglycemia unawareness.
- Postprandial blood glucose values should be measured when there is a discrepancy between preprandial blood glucose values and A1C levels and to assess preprandial insulin doses in those on basal-bolus or pump regimens.

Đái tháo đường type 2 ở trẻ em và thanh thiếu niên

ADA guideline 2017

Metformin được đề nghị là điều trị đầu tiên nên sử dụng. Nghiên cứu của The Treatment Options for type 2 diabetes in Adolescents and Youth (TO DAY) cho thấy liệu pháp đơn trị liệu metformin cho thấy **khả năng kiểm soát đường máu ổn định** ($A1C \leq 8\%$ trong 6 tháng)

Thử nghiệm của TODAY cho thấy liệu pháp phối hợp insulin và metformin không cho kết quả tốt hơn so với đơn trị liệu của metformin



METFORMIN

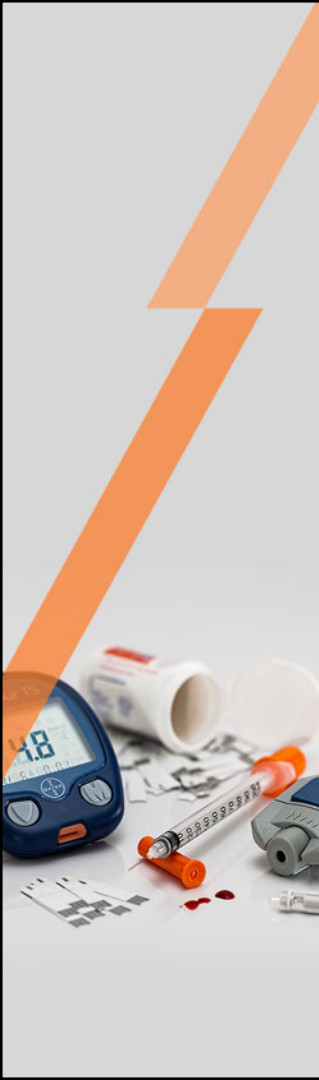
Cập nhật mới của metformin trong điều trị

Khuyến cáo của ACP (American College of Physicians)

- ACP khuyến cáo các **bác sĩ kê đơn metformin** cho những bệnh nhân đái tháo đường type 2 khi điều trị bằng thuốc là cần thiết để cải thiện kiểm soát đường huyết.

(Mức độ: Khuyến cáo mạnh, bằng chứng chất lượng: trung bình).

- ACP khuyến cáo các bác sĩ điều trị xem xét thêm một sulfonylurea, một thiazolidinedione, một thuốc ức chế SGLT-2, hoặc một thuốc ức chế DPP-4 kết hợp với metformin để cải thiện kiểm soát đường huyết nếu việc **thêm một thuốc thứ hai** là cần thiết.
- ACP khuyến cáo bác sĩ và bệnh nhân lựa chọn thuốc trong số các thuốc trên sau khi đã **thảo luận về các lợi ích, tác dụng phụ và chi phí điều trị**.

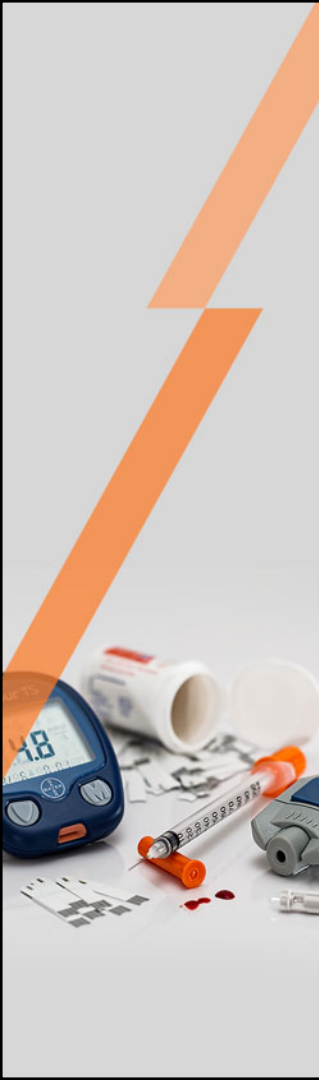


NGHIÊN CỨU MỚI

Nghiên cứu mới được trình bày tại Hội nghị khoa học thường niên ADA 2016 cho thấy metformin có tác động bảo vệ dài hạn chống lại các bệnh lý thoái hóa thần kinh gồm **Alzheimer và Parkinson**.

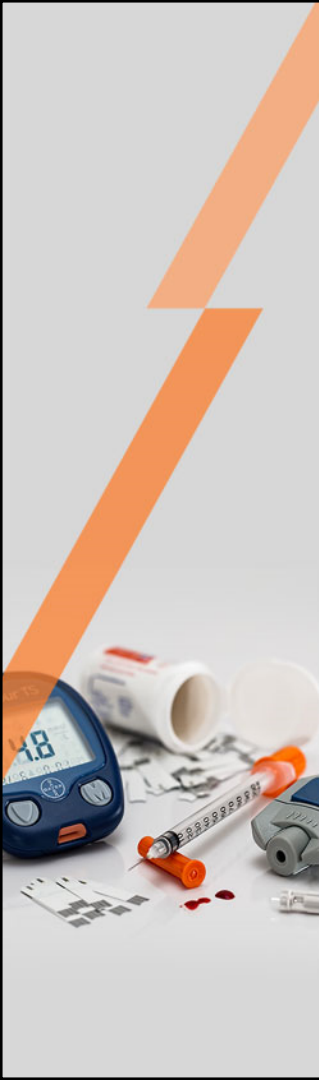
Nghiên cứu hồi cứu cắt dọc dựa trên bệnh án điện tử cho thấy metformin có thể có tác dụng **bảo vệ thần kinh** khi những bệnh nhân sử dụng thuốc này trên 2 năm cho thấy sự giảm đáng kể mắc các bệnh lý thần kinh.

https://thongtinthuoc.com/tin_tuc/Metformin-giam-nguy-co-mac-cac-benh-ly-thoai-hoa-than-kinh.html



Tổng kết

- Metformin vẫn là **chỉ định ưu tiên** trong các thuốc điều trị đái tháo đường type 2 bằng đường uống
- FDA khuyến cáo metformin có thể sử dụng cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 có **suy thận mức độ nhẹ và vừa** $eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$
- Điều trị bằng metformin có thể **gây thiếu vitamin B12** (cyanocobblamin)
- Metformin gây ra **hiểm toan lactic** tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng.



Thank
you