

ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МАРАТА ОСПАНОВА

« Эффективность метформина у детей с
сахарным диабетом 1 типа»

Подготовила: Кушакеева С.А.

Проверила: Кошмаганбетова Г.К.

Введение

- В отличие от сахарного диабета 2-го типа, характеризуется абсолютной (а не относительной) недостаточностью инсулина, вызванной деструкцией бета-клеток поджелудочной железы. Диабет 1-го типа может развиваться в любом возрасте, но наиболее часто заболевают лица молодого возраста (дети, подростки, взрослые люди моложе 30 лет), может быть врождённым.

Актуальность

- Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее актуальных медико - социальных проблем современного общества. Это связано с прогрессирующим увеличением числа больных, угрозой ранней инвалидизации и снижением общей продолжительности жизни в связи с развитием тяжелых сосудистых осложнений. В то же время особенностью СД 1 типа у детей и подростков является обратимость диабетических осложнений, что объясняется большей пластичностью всех функциональных систем детского организма

Цель исследования

- Определить эффективность от применения метформина у детей от 10 до 17 лет при сахарном диабете 1 типа с избыточной массой тела или ожирением 1,2,3 степени.

Дизайн исследования

- Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование
- Тип выборки: типовая выборка
- В исследовании приняли участие дети от 10- 17 лет ($n=8$) находящиеся на лечении в АМЦ (детский стационар) в отделении эндокринологии с диагнозом сахарный диабет 1 типа, избыточная масса тела или ожирение 1,2,3 степени. Группа вмешательства ($n=4$) получала метформин (≤ 2000 мг / сут). Контрольная группа ($n=4$) получала плацебо.

Этические аспекты

- Данное исследование одобрено этическим комитетом.
- Информированное согласие родителей и ребенка с полным раскрытием всей необходимой информации(побочных эффектах метформина: нарушение вкуса, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита, металлический привкус во рту, метеоризм).
- Право пациента отказаться от исследования на любом этапе.
- Полезность для пациента и общества

Критерии включения:

- Дети находящиеся в отделении эндокринологии с диагнозом СД 1 типа, с избыточной массой тела или ожирением 1,2,3 степени.(избыток массы тела не ниже 10 % от нормы)
- Возраст от 10-17 лет
- Информированное согласие родителей

Критерии исключения:

Дети с СД 1 типа без избыточной массы тела или ожирением 1,2,3 степени.

Возраст менее 10 лет

гиперчувствительность к метформину и другим бигуанидам

- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома
- хроническая почечная недостаточность
- нарушения функции печени
- состояния, способствующие развитию лактоацидоза, в.т.ч. хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, нарушение дыхания, острое нарушение мозгового кровообращения.
- лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе)

Исследовательский вопрос

- Эффективен ли метформин(I) для снижения показателей глюкозы и нормализации ИМТ(O) у детей в возрасте от 6-17 лет страдающих СД 1 типа, избыточной массой тела или ожирением 1,2,3 степени (P)

PICO

- P- дети от 10-17 лет с СД 1 типа, избыточной массой тела или ожирением 1,2,3 степени
- I- применение терапии метформином
- C- применение плацебо
- O- улучшение гликемических показателей, улучшение показателей ИМТ

- [JAMA](#). 2015 Dec 1;314(21):2241-50. doi: 10.1001/jama.2015.16174.

Abstract

- **IMPORTANCE:**

- Previous studies assessing the effect of metformin on glycemic control in adolescents with type 1 diabetes have produced inconclusive results.

- **OBJECTIVE:**

- To assess the efficacy and safety of metformin as an adjunct to insulin in treating overweight adolescents with type 1 diabetes.

- **DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:**

- Multicenter (26 pediatric endocrinology clinics), double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial involving 140 adolescents aged 12.1 to 19.6 years (mean [SD] 15.3 [1.7] years) with mean type 1 diabetes duration 7.0 (3.3) years, mean body mass index (BMI) 94th (4) percentile, mean total daily insulin 1.1 (0.2) U/kg, and mean HbA1c 8.8% (0.7%).

- **INTERVENTIONS:**

- Randomization to receive metformin (n = 71) (≤ 2000 mg/d) or placebo (n = 69).

- **MAIN OUTCOMES AND MEASURES:**

- Primary outcome was change in HbA1c from baseline to 26 weeks adjusted for baseline HbA1c. Secondary outcomes included change in blinded continuous glucose monitor indices, total daily insulin, BMI, waist circumference, body composition, blood pressure, and lipids.

- **RESULTS:**

- Between October 2013 and February 2014, 140 participants were enrolled. Baseline HbA1c was 8.8% in each group. At 13-week follow-up, reduction in HbA1c was greater with metformin (-0.2%) than placebo (0.1%; mean difference, -0.3% [95% CI, -0.6% to 0.0%]; P = .02). However, this differential effect was not sustained at 26-week follow up when mean change in HbA1c from baseline was 0.2% in each group (mean difference, 0% [95% CI, -0.3% to 0.3%]; P = .92). At 26-week follow-up, total daily insulin per kg of body weight was reduced by at least 25% from baseline among 23% (16) of participants in the metformin group vs 1% (1) of participants in the placebo group (mean difference, 21% [95% CI, 11% to 32%]; P = .003), and 24% (17) of participants in the metformin group and 7% (5) of participants in the placebo group had a reduction in BMI z score of 10% or greater from baseline to 26 weeks (mean difference, 17% [95% CI, 5% to 29%]; P = .01). Gastrointestinal adverse events were reported by more participants in the metformin group than in the placebo group (mean difference, 36% [95% CI, 19% to 51%]; P < .001).

□ **CONCLUSIONS AND RELEVANCE:**

- Among overweight adolescents with type 1 diabetes, the addition of metformin to insulin did not improve glycemic control after 6 months. Of multiple secondary end points, findings favored metformin only for insulin dose and measures of adiposity; conversely, use of metformin resulted in an increased risk for gastrointestinal adverse events. These results do not support prescribing metformin to overweight adolescents with type 1 diabetes to improve glycemic control.

□ [JAMA](#). 2015 год 1 декабря 314 (21): 2241-50. doi: 10.1001 / jama.2015.16174.

□ **ЗНАЧЕНИЕ:**

□ Предыдущие исследования, оценивающие влияние метформина на гликемический контроль у подростков с диабетом 1 типа, дали неубедительные результаты.

□ **ЗАДАЧА:**

□ Оценить эффективность и безопасность метформина в качестве дополнения к инсулину при лечении подростков с избыточным весом при сахарном диабете 1 типа.

□ **ДИЗАЙН, УСТАНОВКА И УЧАСТНИКИ:**

□ Многоцентровое (26 педиатрических клиник эндокринологии), двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование с участием 140 подростков в возрасте от 12,1 до 19,6 лет (среднее значение [SD] 15,3 [1,7] лет) со средней продолжительностью диабета 1-го типа 7,0 (3,3) года, среднее индекс массы тела (ИМТ) 94-й (4) перцентиль, средний общий суточный инсулин 1,1 (0,2) U / кг и средний HbA1c 8,8% (0,7%).

□ **ВМЕШАТЕЛЬСТВО:**

□ Рандомизация приема метформина (n = 71) (≤ 2000 мг / сут) или плацебо (n = 69).

□ **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И МЕРЫ:**

□ Первичным результатом было изменение HbA1c от исходного уровня до 26 недель с поправкой на исходный уровень HbA1c. Вторичные результаты включали изменение показателей слепых непрерывных показателей глюкозы, общий суточный инсулин, ИМТ, окружность талии, состав тела, кровяное давление и липиды.

□ **РЕЗУЛЬТАТЫ:**

□ В период с октября 2013 года по февраль 2014 года было зарегистрировано 140 участников. Базовый уровень HbA1c составлял 8,8% в каждой группе. При 13-недельном наблюдении уменьшение HbA1c было выше при использовании метформина (-0,2%), чем у плацебо (0,1%, средняя разница, -0,3% [95% ДИ, -0,6% до 0,0%], P = 0,02) , Однако этот дифференциальный эффект не был устойчивым при 26-недельном наблюдении, когда среднее изменение HbA1c от исходного уровня составляло 0,2% в каждой группе (средняя разница, 0% [95% ДИ, -0,3% до 0,3%], P = 0,92) . При 26-недельном наблюдении общий суточный инсулин на кг массы тела был снижен по меньшей мере на 25% от исходного уровня среди 23% (16) участников группы метформина против 1% (1) участников группы плацебо (средняя разница, 21% [95% ДИ, от 11% до 32%], P = 0,003), и 24% (17) участников группы метформина и 7% (5) участников группы плацебо имели снижение показателя BMI z на 10% или больше от исходного уровня до 26 недель (средняя разница - 17% [95% CI, от 5% до 29%], P = 0,01). Желудочно-кишечные побочные эффекты отмечались у большего числа участников группы метформина, чем в группе плацебо (средняя разница - 36% [95% ДИ, 19% - 51%], P <0,001).

□ **ВЫВОДЫ И СООТВЕТСТВИЕ:**

□ Среди пациентов с избыточным весом с диабетом 1 типа добавление метформина к инсулину не улучшало

Дизайн исследования

- Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование
- Тип выборки: типовая выборка
- В исследовании приняли участие дети ($n=140$) от 12,1 - 19,6 лет (среднее значение 15,3 лет) со средней продолжительностью диабета 1-го типа 7,0 лет, среднее индекс массы тела (ИМТ) 94-й (4) перцентиль, средний HbA1c 8,8% (0,7%). Прием метформина ($n = 71$) (≤ 2000 мг / сут) и плацебо ($n = 69$).

- Критерии включения:
- Клинический диагноз предполагаемого аутоиммунного диабета типа 1 (T1D),
- Возраст: от 12 до <20 лет.
- Продолжительность диабета типа 1: ≥ 1 лет.
- Текущий режим инсулина включает либо использование инсулиновой помпы, либо несколько ежедневных инъекций инсулина (по меньшей мере 3 выстрела в день) в течение последних трех месяцев без планирования переключения режима введения инсулина в течение следующих 6 месяцев (например, инъекционный пользователь переключение на насос, переключение насоса на инъекции).
- ИМТ: ≥ 85 -й перцентиль, скорректированный на возраст и пол.
- Общая суточная доза инсулина: $\geq 0,8$ ед. На кг в день.
- Информированное согласие родителей

Критерии исключения:

Использование неинсулиновых препаратов для контроля уровня глюкозы в крови в течение предшествующих 6 месяцев или планирования в течение следующих 6 месяцев (кроме исследуемого препарата).

Использование препаратов для снижения веса в течение предыдущих 6 месяцев или планируется использовать в течение следующих 6 месяцев.

Использование лекарств, таких как стимуляторы, психотропные средства и пероральные / ингаляционные глюкокортикоиды, которые могут влиять на увеличение веса или гликемический контроль или планировать использовать в течение следующих 6 месяцев.

Любое условие, которое по мнению следователя будет отрицательно сказаться на завершении протокола.

Клиническая диагностика целиакии.

История ≥ 1 случаев диабетического кетоацидоза за последние 3 месяца.

История ≥ 1 тяжелых гипогликемических событий (когнитивные нарушения, которые нуждались в помощи для лечения) за последние 3 месяца.

История анемии или дефицита витамина B12 за последние 2 года.

Цель исследования

- Целью предлагаемого исследования является оценка эффективности и безопасности использования метформина в дополнение к стандартной терапии инсулином у детей с избыточным весом и ожирением в возрасте 12,1 - 19,6 лет с диабетом типа 1 в течение по меньшей мере 1 года.

Исследовательский вопрос

Эффективность метформина(I), добавленного к инсулину, на гликемический контроль(O) среди подростков в возрасте 12,1- 19,6 лет с избыточным весом / ожирением с диабетом 1 типа(P)

PICO

- P- подростков в возрасте 12,1- 19,6 лет с избыточным весом / ожирением с диабетом 1 типа(P)
- I- применение метформина
- C- применение плацебо
- O- улучшение гликемических показателей/ улучшение показателей ИМТ
- T-5 месяцев

Выводы

- Среди пациентов с избыточным весом с диабетом 1 типа добавление метформина к инсулину не улучшало гликемический контроль через 6 месяцев.
- Наоборот, использование метформина приводило к повышенному риску желудочно-кишечных побочных эффектов. Эти результаты не поддерживают назначение метформина для подростков с избыточным весом с диабетом типа 1 для улучшения гликемического контроля

Литература

- **Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, LaPorte RE, Беккер DJ.** Изменение распространенности детей с избыточным весом и подростков в начале лечения инсулиновым диабетом. Уход за диабетом. 2003 окт., 26 (10): 2871-5.
- **Kaminski BM, Klingensmith GJ, Beck RW, Tamborlane WV, Lee J, Hassan K, Schatz D, Kollman C, Redondo MJ;** Детский диабетический консорциум. Индекс массы тела во время диагностики диабета аутоиммунного типа 1 у детей. **J Pediatr.** 2013 апр, 162 (4): 736-740.e1. doi: 10.1016 / j.jpeds.2012.09.017. Epub 2012 Oct 23.
- Лю ЛЛ, Лоуренс Дж. М., Дэвис С, Лизе А.Д., Петтитт Д.Д., Пихокер С, Дабелеа Д, Хамман Р., Вайтцфельдер Б, Кан Г.С.; Поиск диабета в молодежной исследовательской группе. Распространенность избыточного веса и ожирения у молодежи с диабетом в США: исследование диабета в молодежном исследовании. Педиатрический диабет. 2010 фев, 11 (1): 4-11. doi: 10.1111 / j.1399-5448.2009.00519.x. Epub 2009 15 мая.
- **Valerio G, Iafusco D, Zucchini S, Maffei S;** Исследовательская группа по диабету итальянского общества детской эндокринологии и диабетологии (ISPED). Абдоминальное ожирение и сердечно-сосудистые факторы риска у подростков с диабетом 1 типа. **Diabet Res Clin** практике. 2012 июл; 97 (1): 99-104. Epub 2012 13 февраля.
- **Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD.** Влияние избыточного веса при интенсивной терапии диабета 1 типа на уровни липидов и артериальное давление: результаты ДККТ. Контроль над сахарным диабетом и осложнения. **JAMA.** 1998 8 июля 280 (2): 140-6. Исправление в: **JAMA** 1998 4 ноября 280 (17): 1484.
- **Rodriguez BL, Dabelea D, Liese AD, Fujimoto W, Waitzfelder B, Liu L, Bell R, Talton J, Snively BM, Kershner A, Urbina E, Daniels S, Imperatore G;** Исследовательская группа ПОИСК. Распространенность и корреляция повышенного кровяного давления у молодежи с сахарным и контроль над взрослым диабетом типа 1 и сопоставимой общей популяцией. Уход за диабетом. 2005 год февраль, 28 (2): 301-6.



- Спасибо за внимание