



**Западно-Казахстанский Государственный Университет
им. М.Оспанова**

**Безопасность и эффективность применение
метформина у беременных женщин с
сахарным диабетом 2 типа**

Выполнила: Изимова Сания

Проверила: Кошмаганбетова Г.К.

Актуальность

- Частота диабета типа 2 растет во всем мире с поразительной скоростью . Этот рост сопровождался снижением возраста начала диабета, особенно у женщин , с последующей эскалацией частоты диабета типа 2 во время беременности
- У потомства женщин с диабетом типа 2 по-прежнему наблюдается повышенная частота перинатальной заболеваемости и смертности. Младенцы матерей с сахарным диабетом 2 типа имеют высокий уровень рождения большой для гестационного возраста (LGA) (28-56%) и macrosomic (> 4 или 4,5 кг) (8-9.3%) . Плохой гликемический контроль у матерей с диабетом приводит к увеличению риска тяжелого респираторного дистресс-синдрома, низких показателей по шкале Апгар, неонатальной гипогликемии и приема новорожденных (NICU)

- Женщины с диабетом 2 -го типа имеют высокие показатели материнской заболеваемости в том числе гестационной гипертензии, преэклампсии (17-19%) и кесарева сечения (36-53%) . Они часто страдают ожирением и имеют выраженную резистентность к инсулину, которая ухудшается во время беременности, часто приводит к очень высоким требованиям к инсулину. Принимать такие большие дозы инсулина неудобно, дорого и сложно. Кинетика абсорбции может быть изменена, когда очень большие дозы доставляются на один участок, что приводит к неспособности уменьшить постпрандиальную гипергликемию, но с последующей гипогликемией после абсорбции инсулина. При приеме больших доз пациенты жалуются на боль в месте инъекции, что приводит к проблемам соблюдения и плохому контролю гликемии. Очень высокие дозы инсулина также могут вызывать чрезмерное увеличение веса у женщин с ожирением. Поэтому безопасная и эффективная пероральная терапия была бы более приемлемой. Метформин, как препарат первой линии для Т2Д, находится в списке кандидатов.

Цель

- Изучить эффективность и безопасность метформина у беременных женщин с сахарным диабетом 2 типа

Задачи

- Произвести литературный обзор .
- Определить форма дизайна и выборки.
- Путем рандомизации распределить пациентов на 2 группы.

Дизайн

- РКИ. Двойное слепое

- Выборка

- Простая случайная

Исследование проводилась на 1, 2, 3 поликлинике в г. Актобе

Все беременные женщины с СД 2 типа, состоящие на учете были пронумерованы от 1 до 100, затем при помощи генератора случайных чисел в компьютере были отобраны 80 беременных женщин

И создали 2 группы 1:1

1 группа: получала метформин

2 группа: получала инсулин

Критерий включения


- Беременные женщины с сахарным диабетом 2 типа
- легкой и средней тяжести

Критерий исключения


- Беременные женщины с сахарным диабетом I типа
- Угроза беременности
- Непереносимость метформина
- Почечная и печеночная недостаточность

Этические аспекты

- Одобрено КЭ
- Информированное согласие с полным раскрытием всей необходимой информацией(На понятном языке)
- Имеют право отказаться на любой стадии исследования
- Полезность для пациента и общества



Приводит ли к снижению уровня глюкозы применение метформина по сравнению с инсулином у беременных женщин с сахарным диабетом 2 типа?

- 
- **P-** беременные женщины с сахарным диабетом 2 типа
 - **I-** метформин
 - **C-** инсулин
 - **O-** уровень глюкозы

- **Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multi-center randomized controlled trial.**

- [Feig DS](#)^{1,2,3}, [Murphy K](#)^{4,5}, [Asztalos E](#)^{6,7}, [Tomlinson G](#)^{8,9}, [Sanchez J](#)^{7,10}, [Zinman B](#)^{4,5,11}, [Ohlsson A](#)^{4,12}, [Ryan EA](#)¹³, [Fantus IG](#)^{4,5,11}, [Armson AB](#)¹⁴, [Lipscombe LL](#)^{11,15}, [Barrett JF](#)^{6,7,10}, [MiTy Collaborative Group](#).

- [Collaborators \(76\)](#)

- [Author information](#)

- **Abstract**

- **BACKGROUND:**

- The incidence of type 2 diabetes in pregnancy is rising and rates of serious adverse maternal and fetal outcomes remain high. Metformin is a biguanide that is used as first-line treatment for non-pregnant patients with type 2 diabetes. We hypothesize that metformin use in pregnancy, as an adjunct to insulin, will decrease adverse outcomes by reducing maternal hyperglycemia, maternal insulin doses, maternal weight gain and gestational hypertension/pre-eclampsia. In addition, since metformin crosses the placenta, metformin treatment of the fetus may have a direct beneficial effect on neonatal outcomes. Our aim is to compare the effectiveness of the addition of metformin to insulin, to standard care (insulin plus placebo) in women with type 2 diabetes in pregnancy.

- **METHODS:**

- The MiTy trial is a multi-centre randomized trial currently enrolling pregnant women with type 2 diabetes, who are on insulin, between the ages of 18-45, with a gestational age of 6 weeks 0 days to 22 weeks 6 days. In this randomized, double-masked, parallel placebo-controlled trial, after giving informed consent, women are randomized to receive either metformin 1,000 mg twice daily or placebo twice daily. A web-based block randomization system is used to assign women to metformin or placebo in a 1:1 ratio, stratified for site and body mass index. The primary outcome is a composite neonatal outcome of pregnancy loss, preterm birth, birth injury, moderate/severe respiratory distress, neonatal hypoglycemia, or neonatal intensive care unit admission longer than 24 h. Secondary outcomes are large for gestational age, cord blood gas pH < 7.0, congenital anomalies, hyperbilirubinemia, sepsis, hyperinsulinemia, shoulder dystocia, fetal fat mass, as well as maternal outcomes: maternal weight gain, maternal insulin doses, maternal glycemic control, maternal hypoglycemia, gestational hypertension, preeclampsia, cesarean section, number of hospitalizations during pregnancy, and duration of hospital stays. The trial aims to enroll 500 participants.

- **DISCUSSION:**

- The results of this trial will inform endocrinologists, obstetricians, family doctors, and other healthcare professionals caring for women with type 2 diabetes in pregnancy, as to the benefits of adding metformin to insulin in this high risk population.

- **TRIAL REGISTRATION:**

- ClinicalTrials.gov Identifier: no. [NCT01353391](#) . Registered February 6, 2009.

- **KEYWORDS:**


- Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus Type 2; Metformin; Pregnancy; Pregnancy in diabetics; Pregnancy outcome; Randomized controlled trial

- PMID: 27435163 PMCID: [PMC4952061](#) DOI: [10.1186/s12884-016-0954-4](#)

- [Indexed for MEDLINE] [Free PMC Article](#)

Исследовательский вопрос по статье

- Эффективно ли применение метформина с инсулином для снижения риска материнских и неонатальных исходов по сравнению с инсулином у беременных женщин с сахарным диабетом 2 типа ?

- 
- Р-беременные женщины с сахарным диабетом 2 типа
 - I-инсулин-метформин
 - С-инсулин-плацебо
 - O -материнский исход
 - O- неонатальный исход

Цель

- сравнить эффективность и безопасность применение метформина с инсулином у женщин с сахарным диабетом 2 типа во время беременности

Дизайн

- Это многоцентровое, рандомизированное, двойное маскирование, плацебо-контролируемое исследование .

Выборка

- Женщинам, которые отвечают критериям отбора и которые видят в акушерских или эндокринных клиниках, обращаются к участию в судебном процессе и предоставляются информационные брошюры, описывающие исследование. Те, кто заинтересован, попросят подписать форму согласия. Женщинам говорят, что участие является добровольным и что они могут в любое время отказаться, не влияя на их клиническую помощь. На начальном этапе история болезни получена вместе с другими исходными демографическими данными и сопутствующими препаратами, включая режим и дозу инсулина. Измеряются и регистрируются вес, высота и кровяное давление, а образцы крови оцениваются локально для контроля гликемии и почечных параметров (соотношение креатинина в сыворотке и альбумине к креатинину).

- Рандомизация происходит между 6⁺⁰ и 22⁺⁶ недель беременности. Участников назначают через веб-сайт Центра исследований материнства, детства и новорожденных в больнице женского колледжа, чтобы получать метформин или плацебо в соотношении 1: 1, в произвольно выбранных размерах блока. Пробная рандомизация стратифицирует индекс массы тела и тела (<30 или ≥ 30 кг / м²), рассчитанный во время рандомизации.

Критерии включения

- Беременные женщины с живым, одиночным плодом, с диабетом 2 типа в возрасте от 18 до 45 лет, в настоящее время на инсулине, с гестационным возрастом 6^{+0} - 22^{+6} недель имеют право участвовать. Женщины имеют право на участие в диагнозе диабета 2-го типа до 20-недельного срока беременности (как определено двумя из следующих: уровень глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль / л (126 мг / дл) или гликированные значения гемоглобина $\geq 0,065$ (48 ммоль / моль), проводимого в лаборатории с использованием метода, который стандартизован для анализа диабета и контроля осложнений или двухчасовой $\geq 11,1$ ммоль / л (200 мг / дл) при 75 г теста на толерантность к оральному глюкозе).
- Все женщины нуждаются в датировании ультразвука для подтверждения гестационного возраста, жизнеспособности и исключения кратных. Гестационный возраст основан на последнем менструальном периоде, при условии, что существует несоответствие ≤ 5 дней с датами ультразвука в первом триместре и ≤ 10 -дневное несоответствие с датами ультразвука во втором триместре. Если даты последнего менструального цикла находятся за пределами этих пределов, даты ультразвука используются в качестве наилучшей оценки гестационного возраста. Женщины, которые находятся на оральных гипогликемических средствах (включая метформин), снимают и начинают с инсулина перед рандомизацией.

Критерии исключения

- Женщины исключены, если :
 - у них был диагноз диабета 2 типа после 20-недельной беременности, диабет 1-го типа,
 - имели известную непереносимость метформина,
 - имели текущие значительные проблемы с желудочно-кишечным трактом, такие как сильная рвота, требующая внутривенных жидкостей или госпитализации, активный колит Крона
 - наличие острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз, историю диабетического кетоацидоза или историю лактоацидоза.
 - Исключены женщины с чрезмерным потреблением алкоголя, острыми или хроническими, с застойной сердечной недостаточностью или с историей застойной сердечной недостаточности, а также
 - Были противопоказания к применению метформина. К ним относятся почечная недостаточность (определяемая как креатинин сыворотки более 130 мкмоль / л или клиренс креатинина <60 мл / мин, умеренная или тяжелая дисфункция печени (определяемая как ферменты печени (аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза), превышающая в 3 раза верхний предел нормального), шок или сепсис и предыдущая гиперчувствительность к метформину.
 - Женщины, у которых есть плод с известной потенциально летальной аномалией, исключены.
 - Женщины с известными беременностями более высокого порядка (близнецы, триплеты и т. Д.)
 - И лица с предварительным участием в этом исследовании исключены.

Этические аспекты

- Исследование было одобрено Советом по обзору этики больницы Синайской больницы (протокол № NSP 104011) и всеми участвующими сайтам на их местных советах по вопросам этики.
- Письменное информированное согласие было получено от всех участников до участия.