

# Efeitos da metformina em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1

## Effects of metformin in patients with Type 1 Diabetes Mellitus

DOI:10.34119/bjhrv6n6-479

Recebimento dos originais: 10/11/2023

Aceitação para publicação: 11/12/2023

### **Bruna Barbosa de Miranda**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SEPN 707, 907, Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: brunabarbosa@sempreceub.com

### **Maria Fernanda Charbel Janiques Rebouças**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SEPN 707, 907, Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: mariafernandacharbel@sempreceub.com

### **Cecília Carúcio Solymossy**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SEPN 707, 907, Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: cecilia.solymossy@sempreceub.com

### **Gustavo Ferreira Gorges**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SEPN 707, 907, Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: gustavo.gorges@sempreceub.com

### **Renata Aparecida Elias Dantas**

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SEPN 707, 907, Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: renata.dantas@ceub.edu.br

## **RESUMO**

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença metabólica caracterizada pela ausência da secreção de insulina pelo pâncreas, normalmente tratada utilizando insulina injetável. Nessa revisão, objetiva-se analisar os resultados obtidos em pesquisas sobre os efeitos do uso de metformina, medicamento muito utilizado no tratamento da diabetes tipo 2, em pacientes com DM1. Essa revisão sistemática objetiva conhecer os efeitos deste fármaco em grupos de pessoas com diabetes tipo 1. Foram encontrados diversos efeitos positivos, como redução da glicemia, da prevalência de síndrome metabólica e da resistência à insulina, além de uma intervenção cardioprotetora. Não foi possível determinar qual o efeito da metformina no perfil lipídico e nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) entre os usuários, demonstrando a necessidade de mais estudos sobre o tema.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus Tipo 1, resistência à insulina, metformina.

## ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (T1D) is a metabolic disease marked by the absence of insulin secretion from the pancreas, usually treated with injectable insulin. In this review, the goal was to analyze the results from researches on the effects of metformin usage, vastly utilized in the treatment of type 2 diabetes, in patients with T1D. This systematic review aims to understand the effects of this medication in groups of people with type 1 diabetes. Many positive outcomes were found, such as the reduction of blood glucose levels, prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance, as well as a cardioprotective intervention. It was not possible to determine the effects of metformin on the lipidic profile and glycated hemoglobin (HbA1c) among users, therefore demonstrating the necessity of further studies on this subject.

**Keywords:** Diabetes Mellitus Type 1, insulin resistance, metformin.

## 1 INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus pode ser classificada em diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2. Essas condições apresentam um alto grau de heterogeneidade seja em manifestações clínicas, comorbidades e tratamentos, por isso seu entendimento pode ser útil para aprimorar as condições do paciente. A diabetes tipo 1 foi definida como GAD-positivo com nível de peptídeo C de menor que 0.4 nmol/L sendo comumente associada com maior risco cardiovascular, também ocorre em indivíduos geneticamente susceptíveis e pode ser desencadeado por um ou mais fatores ambientais. Essa condição é caracterizada tradicionalmente como deficiência severa de insulina e dano autoimune a células beta pancreáticas. (FERREIRA *et al*, 2022; ZHANG *et al*, 2023)

Cerca de 60% das células do pâncreas são do tipo beta, as quais são responsáveis pela secreção de insulina. A insulina é um hormônio responsável por possibilitar a captação de glicose pelas células-alvo e pela redução da glicemia sanguínea, visto que possui a função de armazenar o excesso carboidratos ingeridos sob a forma de glicogênio, logo, ela estimula a glicogênese. Além disso, a insulina apresenta um papel fundamental no metabolismo dos lipídeos, pois estimula a conversão do excesso de carboidratos (os quais não podem ser armazenados sob a forma de glicogênio) em gorduras para serem armazenadas no tecido adiposo. Sua secreção ocorre em resposta ao aumento de glicose no sangue e é diretamente proporcional à quantidade de carboidratos ingeridos na refeição. (HALL; HALL, 2021)

No entanto, na patologia do diabetes mellitus tipo 1, não ocorre a secreção de insulina devido a uma destruição das células beta, em possível consequência de infecções virais, doenças autoimunes e tendências hereditárias. O diabetes tipo 1 causa uma série de problemas

fisiológicos, tais como: o aumento da glicose sanguínea, que causa glicosúria, desidratação e lesão tecidual; o aumento do uso de lipídeos como fonte de energia causando acidose metabólica e o diabetes também causa a depleção das proteínas do organismo. (HALL; HALL, 2021)

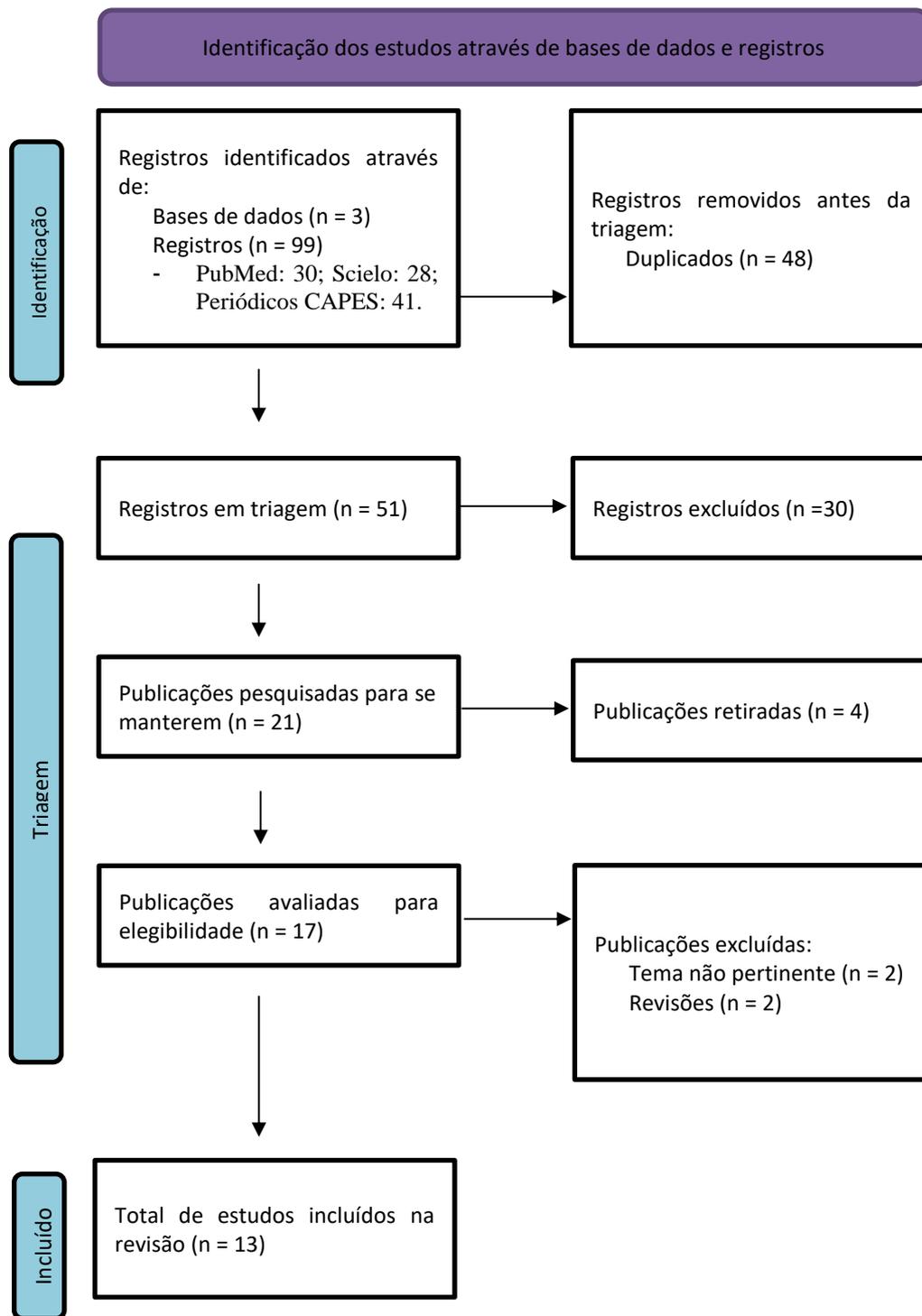
O diabetes tipo 1 ocorre geralmente na infância e na adolescência (por volta dos 14 anos nos Estados Unidos) e por isso é chamado também de diabetes melito infanto-juvenil. No entanto, pode se manifestar em qualquer idade, incluindo a idade adulta. Ela também pode se desenvolver subitamente. Outrossim, o diabetes tipo 1 representa entre 5 e 10% dos casos de diabetes. (MAO; ZHONG, 2022)

O tratamento usual da diabetes tipo 1 é a administração de insulina, no entanto, nesta revisão será analisado o uso de metformina geralmente associada à insulino-terapia para o tratamento do diabetes tipo 1. A metformina é um anti-hiperglicêmico oral comumente utilizado no tratamento do diabetes tipo 2. Ela age aumentando a captação de glicose ao aumentar a sensibilidade hepática à insulina. Dessa forma, a metformina potencializa a ação da insulina, melhora o controle glicêmico e reduz a incidência de síndrome metabólica em pessoas com pré-diabetes. (BEYSEL *et al*, 2018)

## 2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura integrativa, a partir de buscas nas plataformas PubMed, Scielo e Periódicos CAPES, utilizando combinações dos descritores DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings) “Diabetes Mellitus, Type 1”, “Insulin Resistance” e “Metformin” e o operador booleano “AND”. Aplicou-se o filtro “publicado nos últimos 5 anos” em todas as bases de dados, encontrando 30 artigos na PubMed, 28 na Scielo e 41 na Periódicos CAPES, totalizando 99 artigos. Os resultados das buscas foram exportados em formato “ris” para a plataforma de revisões Rayyan, na qual foram excluídos 48 artigos duplicados e os 51 trabalhos restantes foram lidos pelos integrantes, que posteriormente votaram em quais artigos cada um acreditava que deveriam ser incluídos, utilizando o mascaramento de votos fornecido pela plataforma para evitar vieses. Foram excluídos todos aqueles que eram revisões, não eram possíveis de serem acessados, foram retratados pela revista de publicação ou cujo tema não era pertinente à presente pesquisa, resultando nos 13 artigos selecionados para a revisão, distribuídos conforme fluxograma abaixo (Figura 1). Além disso, foi utilizado também o livro “Tratado de Fisiologia Médica” de Arthur Clifton Guyton e John E. Hall (14ª edição).

Figura 1: Fluxograma PRISMA 2020



Fonte: elaborado pelos autores.

Fluxograma traduzido por: Verónica Abreu\*, Sónia Gonçalves-Lopes\*, José Luís Sousa\* e Verónica Oliveira / \*ESS Jean Piaget – Vila Nova de Gaia – Portugal de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

### 3 RESULTADOS

Para a confecção do quadro 1 de resultados, foi realizada uma revisão com 11 artigos que abordaram os temas: resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 1 e metformina e descreveu-se os principais achados de cada um. Nesse sentido, foi levado em consideração a acurácia, veracidade e conclusões para sua construção.

Quadro 1: Principais achados.

Autor	Principais achados
BEYSEL S, <i>et al</i> (2018)	Ao grupo que foi dado metformina associado a insulino terapia apresentou pressão sistólica e diastólica significativamente menor, a dose de insulina requisitada diminuiu 0.003 IU/kg/d, a prevalência e os riscos de doença associada a síndrome metabólica diminuí, a glicemia de jejum e pós-prandial reduziram, eventos hipoglicêmicos não diferiu entre grupos. Porém, houve um desconforto gastrointestinal observado no grupo.
BJORNSTAD P, <i>et al</i> (2018)	Adolescentes que fizeram o uso de metformina obtiveram melhoras na taxa de glicose infundida em comparação com os que usaram o placebo ( $12.2 \pm 3.2$ [ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ]/ $\mu\text{IU}/\mu\text{L}$ versus $-2.4 \pm 3.6$ [ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ]/ $\mu\text{IU}/\mu\text{L}$ ). O achado principal foi de que a metformina melhora diretamente a sensibilidade à insulina, mas também foi mostrado que ela reduz massa, IMC e melhora a saúde vascular da carótida e da aorta
CREE-GREEN M, <i>et al</i> (2019)	Depois de 6 meses do tratamento com metformina, os níveis de IMC e adiposidade foram reduzidos, além disso, foi relatado uma melhora na sensibilidade à insulina. A glicemia e a concentração de insulina após o tratamento com metformina foram similares aos valores obtidos antes do tratamento. Também apresentou melhoras na sensibilidade à insulina periférica e muscular, apesar de não ter sido possível demonstrar se houve melhora na sensibilidade à insulina nos adipócitos.
ELBARBARY N.S, <i>et al</i> (2022)	Após 24 semanas, a terapia com metformina para os grupos de intervenção resultou em uma diminuição significativa de HbA1c, PCR, UACR, colesterol total e CIMT. O melhoramento no controle glicêmico pode ser explicado pelo fato de que a metformina provoca a diminuição da absorção da glicose intestinal, melhoramento da glicose periférica, menores níveis de glicemia de jejum e aumento da sensibilidade à insulina A metformina foi bem tolerada com efeitos adversos mínimos foram relatados
GOURGARI E, <i>et al</i> (2021)	Não houve diferença significativa entre a HbA1c, lipídios plasmáticos, percentual corporal de gordura e IMC entre os dois grupos quando comparados os valores iniciais e após os 6 meses do estudo. A metformina demonstrou aumentar as proteínas PRGP2 e A2MG do HDL, o que poderia influenciar o funcionamento do HDL e a saúde cardiovascular de pacientes com diabetes tipo 1.
LEE A.S., TWIGG S.M., FLACK J.R. (2021)	Após exame da prevalência da síndrome metabólica em adultos com diabetes tipo 1 e da prevalência do uso de metformina também na diabetes tipo 1, foi achado que o uso de metformina era maior naqueles com síndrome metabólica > além disso, foi mencionado que a metformina reduz o avanço de aterosclerose na diabetes tipo 1.
SHEIKHY A, <i>et al</i> (2022)	

	O grupo recebedor de metformina apresentou níveis menores de HbA1c e a dosagem de insulina foi menor após nove meses. Triglicerídeos séricos, colesterol e creatinina e a variabilidade da dose diária de insulina também foram significativamente menores. No entanto, a metformina não afetou LDL, HDL, enzimas hepáticas e BUN.
SNAITH J.R, <i>et al</i> (2021)	O estudo foi feito para avaliar se as melhorias dos parâmetros metabólicos se associavam a mudanças periféricas ou na insulina hepática. A metformina melhorou a sensibilidade à insulina periférica e de todo o corpo em uma coorte de adolescentes com diabetes tipo 1 e com sobrepeso tratados com metformina por 3 meses, mas a sensibilidade hepática à insulina permaneceu inalterada. Algumas evidências relatam que a metformina reduz os níveis de glicose por mediação de enterócitos e microrganismos da microbiota intestinal. A metformina também possui potencial de aumentar a proteção cardiovascular.
TOMMERDAHL K.L, <i>et al</i> (2021)	A metformina aumentou a TFG <sub>e</sub> pela creatinina sérica em 13,9 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (IC 95% 4,7-23,1 mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) vs. placebo (p<0,01) e permaneceu significativo após ajuste multivariável para valores basais de TFG <sub>e</sub> , IMC, pressão arterial sistólica e sensibilidade à insulina em 12,14 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (IC 95% 1,42-22,87 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (p=0,03).
YANG D, <i>et al</i> (2020)	Não houveram diferenças significativas em HbA1c entre os grupos tratados com metformina e insulino terapia ou apenas insulina em comparação com os dados iniciais. As mudanças na pressão arterial e no perfil lipídico do sangue foram similares entre os grupos. Não houveram diferenças no IMC, dose diária de insulina, e sensibilidade à insulina.
ZAWADA A (2018)	Depois de 6 meses, o grupo da metformina possuiu melhora no controle glicêmico, parâmetros lipídicos e pressão sanguínea quando comparado com o grupo que não fez uso de metformina. No grupo da metformina efeitos adversos (diarréia, flatulência, gosto metálico na boca) ocorreu em 9 pacientes.

Fonte: elaborado pelos autores.

O quadro demonstra os diversos resultados em ensaios clínicos realizados com grupos que utilizam da metformina para tratamento da diabetes tipo 1, em comparação a grupos que não faziam uso. Com isso, é possível relacionar diabetes tipo 1 e metformina analisando dados como sensibilidade à insulina, IMC, colesterol, lipídios, adiposidade, além de apresentar alguns possíveis efeitos adversos.

#### 4 DISCUSSÃO

Majoritariamente, a metformina apresentou efeitos positivos em pacientes com diabetes tipo 1. No entanto, alguns dos artigos analisados relataram ineficácia do medicamento para melhoria da saúde dos pacientes com diabetes tipo 1. Há pesquisas que relataram efeitos adversos decorrentes do uso da metformina, apesar de terem encontrado melhorias nos parâmetros analisados por elas.

Nos artigos estudados, os efeitos positivos encontrados associados ao uso da metformina de maior relevância incluem a diminuição das concentrações de glicose, a redução da

prevalência de síndrome metabólica e uma menor quantidade de doses de insulina requisitadas quando em comparação ao tratamento exclusivamente de insulino terapia e, conseqüentemente, a diminuição da glicemia pós-prandial e da glicemia de jejum. Nesse sentido, pacientes com diabetes mellitus tipo 1 tratados com insulino terapia com adição de metformina demonstraram, no geral, uma melhora no controle metabólico da diabetes e, de mesma forma, houve a diminuição da resistência à insulina, com melhora na sensibilidade à insulina periférica e muscular, e a taxa de glicose infundida. Essa melhora na sensibilidade é importante pois a resistência à insulina aumenta o risco de complicações de diabetes, enquanto sua redução demonstrou diminuir o risco de neuropatia periférica. (MAO; ZHONG, 2022; CREE-GREEN *et al*, 2019; BEYSEL *et al*, 2018; AGNESZKA *et al*, 2018; BJORNSTAD *et al*, 2018)

É válido ressaltar que a insuficiência cardíaca apresenta maior prevalência em indivíduos diabéticos, mesmo na ausência de outros fatores de risco, com isso um dos efeitos positivos que a metformina apresentou é a possibilidade de ser uma interventora cardioprotetora no futuro para os pacientes, demonstrando melhora na pressão sanguínea, como a presença de uma maior pressão sistólica e diastólica em grupos que foram exclusivos de insulino terapia. Dessarte, houve uma melhora nos pacientes que fizeram o uso da metformina na variabilidade da frequência cardíaca, sugerindo, assim, que a metformina pode ter benefícios cardiovasculares para os usuários. (PEREIRA *et al*, 2022; YANG *et al*, 2020; BJORNSTAD *et al*, 2018; BEYSEL *et al*, 2018)

Em contraponto, não houve consenso entre os estudos analisados a respeito do efeito da metformina sobre os níveis lipídicos. Em certos artigos, observa-se a diminuição dos parâmetros lipídicos, IMC e adiposidade, em específico o aumento das proteínas PRGP2 e A2MG do HDL e redução do colesterol total, sendo associada ao aumento da atividade fibrinogênica, além de reduzir a progressão de aterosclerose. (GOURGARI *et al*, 2021; LEE; TWIGG; FLACK, 2020; CREE-GREEN *et al*, 2019; ZAWADA *et al*, 2018). Apesar disso, em um dos ensaios clínicos randomizados, em que os pacientes foram divididos em igual proporção para receber 1000 mg de metformina por dia em adição à insulina por 24 semanas, foi registrado que não houve diferenças entre o IMC inicial e final tanto nos casos como nos controles. (YANG D, *et al.*, 2020)

Ademais, é importante mencionar que houve divergências no efeito da metformina na hemoglobina glicada (HbA1c). Dos estudos apresentados, os de Elbarbary; Ismail; Ghallab (2022) e Sheiky *et al* (2022) relataram efeitos de redução significativos da HbA1c, enquanto em outros dois, Yang *et al* (2020) e Gourgari *et al* (2020), não foi percebida uma diferença significativa nesse índice quando comparado antes e depois do tratamento com metformina ou

com o grupo placebo. No estudo de Yang (2020), foi percebida uma diferença média dos níveis de hemoglobina glicada de apenas 0,25% no grupo que recebeu metformina e 0,03% no grupo sem o medicamento, o que não foi considerado como uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Enquanto o de Gourgari *et al*, foi observado uma redução de apenas 0,3% da HbA1c em comparação com uma diminuição de 0,1% no grupo que não fez uso do medicamento, também mostrando que a metformina não apresentou grandes impactos na hemoglobina glicada. (GOURGARI *et al*, 2021; YANG *et al*, 2020; ELBARBARY; ISMAIL; GHALLAB, 2022; SHEIKY *et al.*, 2022)

Alguns dos artigos estudados, como o de Zawada (2018) e Beysel (2018) demonstraram que a metformina, apesar de apresentar efeitos positivos e ser considerada segura para os pacientes, ocasionou efeitos adversos em alguns participantes da pesquisa. No estudo de Zawada (2018), dos 77 pacientes que utilizaram a metformina, 9 relataram alguns efeitos como diarreia, flatulência e gosto metálico na boca. Enquanto na pesquisa feita por Beysel (2018) alguns participantes relataram desconforto gastrointestinal após o início do uso da metformina.

## 5 CONCLUSÃO

É evidente a necessidade de encontrar um tratamento eficaz para a diabetes tipo 1, visto que ela pode apresentar consequências graves para o paciente, como o aumento da glicose sanguínea e, conseqüentemente, acarretando em glicosúria, lesões teciduais e desidratação. Nessa perspectiva, o uso da metformina, normalmente associada à insulino terapia, provou ser seguro, e seus efeitos foram variáveis, sendo, no geral, positivos; como redução da dose necessária de insulina, da glicemia, da prevalência de síndrome metabólica e da resistência à insulina, e promovendo um efeito cardioprotetor, visto que a DM1 é frequentemente associada a risco cardiovascular.

Todavia, estudos utilizados para essa revisão também demonstraram que a metformina pode apresentar efeitos ineficazes e, até mesmo, adversos, desde a incerteza de seus benefícios nos níveis lipídicos, na mudança do IMC do paciente e na diminuição da hemoglobina glicada. Também foram vistas complicações como a presença de desconfortos gastrointestinais, gosto metálico na boca, diarreia e flatulências, sendo queixas de alguns pacientes que fizeram o uso da metformina como tratamento.

Por fim, apesar do uso de metformina no tratamento da diabetes tipo 1 ser eficaz, foram encontradas evidências, na presente revisão, que demonstram a necessidade de mais pesquisas sobre o assunto, já que houveram divergências entre os estudos a respeito de certos aspectos analisados.

## REFERÊNCIAS

BEYSEL S. et al. The Effects of Metformin in Type 1 Diabetes Mellitus. **BMC Endocrine Disorders**, v. 18, n. 1, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5771191>. Acesso em: 13 set. 2023.

BJORNSTAD P. et al. Metformin Improves Insulin Sensitivity and Vascular Health in Youth with Type 1 Diabetes Mellitus: Randomized Controlled Trial. **Circulation**, v. 138, n. 25, p. 2895–2907, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6428045/>. Acesso em: 13 set. 2023.

CREE-GREEN M. et al. Metformin Improves Peripheral Insulin Sensitivity in Youth with Type 1 Diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 104, n. 8, p. 3265–3278, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6584133/>. Acesso em: 13 set. 2023.

ELBARBARY N.S.; ISMAIL E.A.R.; GHALLAB M.A.. Effect of Metformin as an Add-on Therapy on Neuregulin-4 Levels and Vascular-Related Complications in Adolescents with Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 186, n. 109857, p. 109857, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822722006696?via%3Dihub>. Acesso em: 13 set. 2023.

FERREIRA C.M.S.N. et al. Diabetes mellitus tipo 1: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 5, p. 37158-37167, 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/47992/pdf>. Acesso em: 16 nov. 2023.

GOURGARI E. et al. Effect of Metformin on the High-density Lipoprotein Proteome in Youth with Type 1 Diabetes. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism**, v. 4, n. 3, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8279605/>. Acesso em: 13 set. 2023.

HALL M. E.; HALL J.E. **Guyton & Hall - Tratado de fisiologia médica**. 14. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021, 1082 p.

LEE A.S.; TWIGG S.M.; FLACK J.R. Metabolic Syndrome in Type 1 Diabetes and Its Association with Diabetes Complications. **Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association**, v. 38, n. 2, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738821/#:~:text=Conclusions%3A%20In%20this%20large%20Australian,young%20to%20middle%20Daged%20adults>. Acesso em: 13 set. 2023.

MAO Y.; ZHONG W. Changes of Insulin Resistance Status and Development of Complications in Type 1 Diabetes Mellitus: Analysis of DCCT/EDIC Study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 184, n. 109211, p. 109211, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35066056/>. Acesso em: 13 set. 2023.

PEREIRA I.W.S. et al. Cardiomiopatia diabética e insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes mellitus: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 5, p. 39210-39221, 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/48333/pdf>. Acesso em: 16 nov. 2023.

SHEIKHY A. et al. Benefits of Metformin Add-on Insulin Therapy (MAIT) for HbA1c and Lipid Profile in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: Preliminary Report from a Double-Blinded, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 35, n. 4, p. 505–510, 2022. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2021-0704/html>. Acesso em: 13 set. 2023.

SNAITH J.R. et al. Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Managed with Metformin (INTIMET): Study Protocol of a Double-blind Placebo-controlled, Randomised Trial. **Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association**, v. 38, n. 9, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14564>. Acesso em: 13 set. 2023.

TOMMERDAHL K.L. et al. Results from the Effects of METformin on Cardiovascular Function in Adolescents with Type 1 Diabetes (EMERALD) Study: A Brief Report of Kidney and Inflammatory Outcomes. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 23, n. 3, p. 844–849, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33236509/>. Acesso em: 13 set. 2023.

YANG D. et al. Effects of Metformin Added to Insulin in Adolescents with Type 1 Diabetes: An Exploratory Crossover Randomized Trial. **Journal of Diabetes Research**, v. 2020, p. 1–10, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7785393/>. Acesso em: 13 set. 2023.

ZAWADA A. et al. Metformin added to intensive insulin therapy improves metabolic control in patients with type 1 diabetes and excess body fat. **Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej**, 2018. Disponível em: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/4241/>. Acesso em: 13 set. 2023.

ZHANG J. et al. Diabetes duration and types of diabetes treatment in data-driven clusters of patients with diabetes. **Frontiers in endocrinology**, v. 13, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9705576/>. Acesso em: 13 set. 2023.