

受試者相關資訊通知書及知情同意書

受試者相關資訊通知書

研究課題：抗糖尿病藥物、運動和健康飲食治療超重/肥胖膝骨關節炎的隨機對照試驗（添加試驗）

負責人：劉振民醫生

研究地點：香港瑪麗醫院及根德公爵夫人兒童醫院矯形及創傷外科部

受試者編號：_____

您被邀請參加一項醫學研究, 請仔細閱讀以下內容, 並與您的朋友, 親人及家庭醫生討論以決定是否加入。如果您有任何疑問或想要獲得更多資訊請向我們詢問。

這份知情同意書將詳細向您解釋為什麼我們要進行這項研究, 對於此次研究可能帶來的好處和副作用。這份文件還告知您作為一位參與者所擁有的權利和義務。

選擇“同意”意味這什麼？

“同意”意即選擇參與這項研究。本研究由患者自願參與, 您有權參與或不參與。如果您決定參與, 您必須取得這項研究資料用以參考。

您可以在任何時間退出這項研究並要求我們未來的研究不使用您的資料。此行為不會影響到您的治療。

我必須參加研究嗎？

您有權決定是否參加本研究。如果您決定參加本研究, 您將收到此信息表並且需要簽署同意書。在參加之後, 您仍然可以隨時退出並且無需給出任何理由。退出研究不會影響您享有的正常護理。

這項研究的目的是什麼？

肥胖與膝骨關節炎疼痛加劇有關, 並加速膝骨關節炎的進展, 而減重介入已被證明可以減少疼痛和全膝關節置換術的需要。在這項研究中, 我們將評估飲食調整和運動的組合, 以及二甲雙胍的使用, 二甲雙胍是一種常見、安全的糖尿病藥物, 已經使用了 70 年, 可以更好地控制體重, 從而減輕膝蓋疼痛。這有助於我

們了解合併治療是否可以減輕關節疼痛、減輕體重、改善症狀以及全膝關節置換術的要求。

為什麼選擇我作為受試者？

您的體重指數被視為超重/肥胖，並且您患有膝骨關節炎。

參加資格

需要符合以下條件：

- (1) 年齡大於 40 歲的男性和女性，體重超重或肥胖（根據香港衛生防護中心對超重和肥胖的定義，體重指數 $\geq 23\text{kg/m}^2$ ）
- (2) 膝關節疼痛超過 6 個月，視覺模擬評分（VAS） $> 40\text{mm}/100\text{mm}$
- (3) 符合美國風濕病學會膝關節骨關節炎標準
- (4) 骨關節炎被推薦考慮進行關節置換手術

如果醫生判斷您有以下健康狀況, 您不應參與這項研究：

- (1) 嚴重的 X 線膝關節骨關節炎（Kellgren-Lawrence 分級 4 級）或嚴重的膝關節疼痛（VAS $> 80\text{mm}/100\text{mm}$ ），無法忍受進一步保守治療
- (2) 炎症性關節炎，如類風濕性關節炎，晶體性關節炎等
- (3) 既往糖尿病患者使用降糖藥物或對二甲雙胍過敏
- (4) 最近同一膝關節進行過手術
- (5) 顯著骨質流失
- (6) 影響下肢功能的並發性神經肌肉疾病
- (7) 腎臟或肝臟損傷，不能使用二甲雙胍
- (8) 維生素 B12 缺乏

我需要做什麼？

所有參與者將接受由物理治療師指導的運動療法和由營養師指導的飲食調整。然後，他們將通過計算機生成的隨機順序分配到干預組或對照組（1:1 比例），並將封裝在不透明信封中。干預組的參與者將接受二甲雙胍，而對照組的參與者將接

受安慰劑。二甲雙胍/安慰劑片劑的劑量將逐漸增加，以減少潛在的副作用，在數周內逐漸增加。

例如：

首周：每天早餐後或與早餐服用一次 500 毫克劑量

第二周：每天早餐和晚餐後或與早餐和晚餐服用一次 500 毫克劑量

第三周：每天早餐、午餐和晚餐後或與早餐、午餐和晚餐服用一次 500 毫克劑量

藥物將持續 6 個月，隨後為期 6 個月的無藥物期進行結果評估。膝蓋的 X 光、**血糖檢查**和血液檢驗將在招募時、6 個月和 12 個月進行掃描和進行，而膝關節症狀、肌肉質量（通過生物電阻抗分析測量）、身體表現和體重的評估將在 0、1.5、3、6 和 12 個月進行。

此次研究會不會保留我的生物組織並用於將來其他的研究？

不會

參與這項研究會有什麼益處？

對照組和介入組都將透過運動和飲食接受比常規練習更積極的復健和體重控制干預，根據現有文獻，這有利於減輕膝蓋症狀並帶來更健康的生活方式。

如果隨機分配到對照組，則將接受上述飲食和運動療法。

如果隨機分配到介入組，您還將額外接受二甲雙胍治療。二甲雙胍是一種可以優化血糖控制同時減輕體重的藥物。有證據表明，它還可以降低已知心臟病的成年人發生重大心血管事件的風險，例如中風、心臟病或死亡。我們將免費為您提供二甲雙胍。但是，二甲雙胍/安慰劑標準片並不會在研究完結後繼續提供予受試者。

參與研究會有什麼風險？

二甲雙胍是一種糖尿病藥物，已使用 70 年，並已用於非糖尿病患者，其安全性已得到了充分研究。

二甲雙胍是一種用於治療第 2 型糖尿病和妊娠糖尿病的藥物。如果您罹患第 2 型糖尿病的風險較高，它還可用於幫助預防第 2 型糖尿病。它透過減少肝臟產生的葡萄糖量和增加肌肉細胞對胰島素的敏感性來幫助控制血糖水平，從而幫助身體更有效地利用葡萄糖。

2 型糖尿病是指身體無法產生足夠的胰島素，或所產生的胰島素無法正常運作的病症。這可能會導致高血糖（高血糖）。二甲雙胍透過改善身體處理胰島素的方式來降低血糖水平。

當僅靠飲食和運動不足以控制血糖水平時，通常會開立這種藥物來治療糖尿病。

二甲雙胍的風險和副作用：

胃腸道問題：噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛和食慾不振是最常見的副作用。

乳酸酸中毒：雖然罕見，但二甲雙胍可導致一種稱為乳酸酸中毒的嚴重疾病，這是血液中乳酸的積聚。症狀包括肌肉疼痛、呼吸困難、胃痛、頭暈和感覺寒冷。

維生素 B12 缺乏：長期服用二甲雙胍會干擾維生素 B12 的吸收，可能導致缺乏

低血糖：雖然單獨使用二甲雙胍通常不會導致低血糖，但與其他糖尿病藥物或胰島素合併使用時，風險會增加：

腎臟功能：患有嚴重腎臟疾病的人不應使用二甲雙胍，因為二甲雙胍會由腎臟排泄，腎功能不良會增加乳酸性酸中毒的風險。

哪些人不能服用二甲雙胍？

- 二甲雙胍不適合某些人。為確保您安全，如果您有以下情況，請在開始服藥前告訴您的醫師：

- 曾經對二甲雙胍或其他藥物有過敏反應
- 患有未控制的糖尿病
- 有肝臟或腎臟問題
- 有嚴重感染
- 正在接受心臟衰竭治療或最近心臟病發作
- 有嚴重的循環問題或呼吸困難
- 喝大量的酒

在進行手術和某些醫學檢查之前，您可能需要停止服用二甲雙胍。如果您需要：請告訴您的醫師：

- X 光或掃描等測試，涉及將含有碘的染料注射到您的血液中
- 手術中您將處於睡眠狀態（進行全身麻醉）

低血糖：

- 單獨服用二甲雙胍通常不會引起低血糖（稱為低血糖或「低血糖」）。但是，當您將二甲雙胍與其他糖尿病藥物（例如胰島素或格列齊特）一起服用時，可能會發生低血壓。

低血糖的早期預警訊號包括：

- 感覺飢餓
- 顫抖或搖晃
- 流汗
- 錯亂
- 難以集中注意力
- 睡眠時血糖也可能過低。如果發生這種情況，你醒來時會感到出汗、疲倦和困惑。

如果您有以下情況，可能會發生低血糖：

- 服用過多某些類型的糖尿病藥物
- 不按時吃飯或不吃飯
- 正在禁食
- 飲食不健康，營養攝取不足
- 改變你吃的東西
- 運動過多而沒有攝取足夠的碳水化合物
- 喝酒，尤其是不吃飯後
- 同時服用一些其他藥物或草藥
- 患有荷爾蒙失調，例如甲狀腺功能低下（甲狀腺功能減退症）
- 有腎臟或肝臟問題
- 為了預防低血糖，規律飲食很重要，包括早餐。盡量不要錯過或延遲用餐。
- 如果您打算比平常運動更多，請確保在運動前、運動期間或運動後吃麵包、義大利麵或穀物食品等碳水化合物。
- 隨身攜帶速效碳水化合物，如方糖、果汁或一些糖果，以防血糖值降低。人工甜味劑不會有幫助。
- 您可能還需要吃澱粉類碳水化合物，例如三明治或餅乾，以更長時間地維持血糖。

有長期副作用嗎？

- 長期服用二甲雙胍是安全的。它不會讓你體重增加，甚至可以幫助你減輕一些體重。

- 它還有助於將膽固醇保持在健康水平。

參考：

American Diabetes Association (ADA): The ADA provides guidelines and information on the use of metformin for the management of type 2 diabetes.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE): NICE guidelines offer recommendations for the treatment of type 2 diabetes, including the use of metformin.

FDA: The U.S. Food and Drug Administration provides detailed information on the approved uses, side effects, and risks associated with metformin.

Peer-Reviewed Medical Journals: Articles and studies published in journals: the Journal of the American Medical Association (JAMA) and The Lancet

這項研究會保留我的放射影像和臨床訊息並將其用於未來的研究嗎？

本研究將保留放射影像和臨床訊息，以便在類似性質的進一步研究中進行比較和參考。但僅使用放射影像和臨床訊息，不會使用或保留所有個人信息，從而實現數據的去識別化和個人資料機密性的保護。

如果這項研究有了新的進展將如何？

有時候在研究的過程中有新的關於研究原理的資訊出現，您的醫生會告知您這些資訊並與您討論，以幫助您決定您是否想繼續這項研究或退出。如您決定退出，您的醫生會為您安排以後的治療。

我不會被中途停止參加這項研究？

我們不希望有這情況發生，但請留意基於以下原因您的醫生有權中止您的參與：

1. 基於您的健康和福祉
2. 研究人員終止這項研究

我是否需要支付額外的費用？

參與這項研究不需要您付出額外費用。

我參與這項研究會有報酬嗎？

您參與研究並不會獲得報酬。

我參與這項研究受到保密嗎？

我們會收集您與此研究有關的個人資訊。您所有的私人資料以及與此研究相關的醫學資訊都將受嚴格保密。我們會將您的個人資料編號以後才輸入資料庫, 研究結果公佈時不會公開您的個人身份。

醫院的倫理委員會(IRB)亦會核對這些紀錄。另外,監管機構亦可能會檢查這些紀錄。這些機構的核對和審查都是為了保證這個研究正確無誤的進行。

根據香港特別行政區法例(尤其是第 486 章個人資料(私隱)條例), 您享有或可享有保障您個人資料的權利, 例如不披露, 刪除及/或以任何方式處理您在本研究中或為本研究收集, 保管, 保留, 管理, 控制, 使用(包括分析或比較), 或在香港內轉移或轉移至香港以外的有關資料。

在本同意書上簽署並駐上日期,即表示您同意並會放棄,免除,卸棄,調整及以任何方式廢棄全部或任何以上權利。如果您對有關妥善監察或監察您的個人資料保障有任何疑問,您應諮詢個人資料私隱專員或個人資料私隱專員公署(電話:28272827), 以確保您完全知悉及瞭解遵守規管私隱資料法例的重要性。

個人資訊和研究數據將在研究完成後保存五年。

如何獲知這項研究結果？

研究結果如公佈在醫學期刊上, 您可以向您的醫生獲取這些資訊。在有需要的情況下, 您有權根據地方法律查閱您的個人資料及研究結果。

誰負責監管這項研究？

倫理委員會(即香港大學及醫院管理局港島西醫院聯網研究倫理委員會)已審閱及批准本研究。

聯繫方式

若想獲知關於研究受試者權利的相關資訊, 請聯繫香港大學及醫院管理局港島西醫院聯網研究倫理委員會秘書, 電話:2255 4086.

若有關於不良事件報告的疑問, 請聯繫研究員(MsSue), 電話:22554413

參考：

1. Chen L, Zheng JJY, Li G, Yuan J, Ebert JR, Li H, et al. Pathogenesis and clinical management of obesity-related knee osteoarthritis: Impact of mechanical loading. *J Orthop Translat*. 2020;24:66-75.
2. O'Loughlin I, Newton-John TRO. 'Dis-comfort eating': An investigation into the use of food as a coping strategy for the management of chronic pain. *Appetite*. 2019;140:288-97.
3. Boyce L, Prasad A, Barrett M, Dawson-Bowling S, Millington S, Hanna SA, et al. The outcomes of total knee arthroplasty in morbidly obese patients: a systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019;139(4):553-60.
4. Collins JE, Donnell-Fink LA, Yang HY, Usiskin IM, Lape EC, Wright J, et al. Effect of Obesity on Pain and Functional Recovery Following Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(21):1812-8.
5. Petrocelli JJ, McKenzie AI, de Hart N, Reidy PT, Mahmassani ZS, Keeble AR, et al. Disuse-induced muscle fibrosis, cellular senescence, and senescence-associated secretory phenotype in older adults are alleviated during re-ambulation with metformin pre-treatment. *Aging Cell*. 2023;22(11):e13936.
6. Petrocelli JJ, Mahmassani ZS, Fix DK, Montgomery JA, Reidy PT, McKenzie AI, et al. Metformin and leucine increase satellite cells and collagen remodeling during disuse and recovery in aged muscle. *FASEB J*. 2021;35(9):e21862.
7. Xiao S, Li VL, Lyu X, Chen X, Wei W, Abbasi F, et al. Lac-Phe mediates the effects of metformin on food intake and body weight. *Nat Metab*. 2024;6(4):659-69.
8. Messier SP, Newman JJ, Scarlett MJ, Mihalko SL, Miller GD, Nicklas BJ, et al. Changes in Body Weight and Knee Pain in Adults With Knee Osteoarthritis Three-and-a-Half Years After Completing Diet and Exercise Interventions: Follow-Up Study for a Single-Blind, Single-Center, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(4):607-16.
9. Aiad AAE, El-Haggag SM, El-Barbary AM, El-Afify DR. Metformin as adjuvant therapy in obese knee osteoarthritis patients. *Inflammopharmacology*. 2024;32(4):2349-59.
10. Alimoradi N, Tahami M, Firouzabadi N, Haem E, Ramezani A. Metformin attenuates symptoms of osteoarthritis: role of genetic diversity of Bcl2 and CXCL16 in OA. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):35.
11. Lim YZ, Wang Y, Urquhart DM, Estee MM, Wluka AE, Heritier S, et al. Metformin for knee osteoarthritis with obesity: study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2023;13(12):e079489.
12. Ruan G, Yuan S, Lou A, Mo Y, Qu Y, Guo D, et al. Can metformin relieve tibiofemoral cartilage volume loss and knee symptoms in overweight knee osteoarthritis patients? Study protocol for a randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):486.

13. Apolzan JW, Venditti EM, Edelstein SL, Knowler WC, Dabelea D, Boyko EJ, et al. Long-Term Weight Loss With Metformin or Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(10):682-90.
14. Zhao T, Yang Q, Feuerbacher JF, Yu B, Brinkmann C, Cheng S, et al. Effects of exercise, metformin and their combination on glucose metabolism in individuals with abnormal glycaemic control: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2024;58(23):1452-60.
15. Ho KK, Lau LC, Chau WW, Poon Q, Chung KY, Wong RM. End-stage knee osteoarthritis with and without sarcopenia and the effect of knee arthroplasty - a prospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):2.
16. Clement ND, Afzall, Liu P, Phoon KM, Asopa V, Sochart DH, et al. The Oxford Knee Score is a reliable predictor of patients in a health state worse than death and awaiting total knee arthroplasty. *Arthroplasty*. 2022;4(1):33.
17. Scott CEH, MacDonald DJ, Howie CR. 'Worse than death' and waiting for a joint arthroplasty. *Bone Joint J*. 2019;101-B(8):941-50.
18. Liljensoe A, Laursen JO, Bliddal H, Soballe K, Mechlenburg I. Weight Loss Intervention Before Total Knee Replacement: A 12-Month Randomized Controlled Trial. *Scand J Surg*. 2021;110(1):3-12.
19. Lau LCM, Chan PK, Lui TWD, Choi SW, Au E, Leung T, et al. Preoperative weight loss interventions before total hip and knee arthroplasty: a systematic review of randomized controlled trials. *Arthroplasty*. 2024;6(1):30.
20. Messier SP, Resnik AE, Beavers DP, Mihalko SL, Miller GD, Nicklas BJ, et al. Intentional Weight Loss in Overweight and Obese Patients With Knee Osteoarthritis: Is More Better? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(11):1569-75.
21. Changulani M, Kalairajah Y, Peel T, Field RE. The relationship between obesity and the age at which hip and knee replacement is undertaken. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(3):360-3.
22. Coenen P, Straat C, Kuijer PP. Knee arthroplasty: a window of opportunity to improve physical activity in daily life, sports and work. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2020;6(1):e000822.
23. Losina E, Silva GS, Smith KC, Collins JE, Hunter DJ, Shrestha S, et al. Quality-Adjusted Life-Years Lost Due to Physical Inactivity in a US Population With Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(10):1349-57.
24. Wen CP, David Cheng TY, Tsai SP, Chan HT, Hsu HL, Hsu CC, et al. Are Asians at greater mortality risks for being overweight than Caucasians? Redefining obesity for Asians. *Public Health Nutr*. 2009;12(4):497-506.

知情同意書

研究課題：抗糖尿病藥物、運動和健康飲食治療超重/肥胖膝骨關節炎的隨機對照試驗（添加試驗） 受試者編號：

1. 研究醫生聲明

我確定,我已告知 _____ 受試者關於以上研究性質,風險, 結果及對受試者的醫療資料的管理方式, 並給受試者相關資訊同意書

日期 研究醫生姓名 簽名

2. 受試者聲明

我確定, _____ 醫生已經告知我這項研究的性質,風險, 結果及我的醫療資料的管理方式。我已收到一份受試者相關資訊通知書, 我同意以上內容, 同意參加此研究, 並認同以上資料的處理

日期 受試者姓名 簽名

3. 見證人聲明(如適用)

我證明此受試者相關資訊通知書及其他相關資訊已向受試者詳細解釋說明。受試者理解其內容並自行歸還知情同意書。

日期 見證人姓名 簽名