

Длительное лечение метформином пациентов с сахарным диабетом 2 типа и витамин В₁₂: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Панкратова Ю.В.

Метформин является наиболее часто назначаемым препаратом первой линии в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Есть сообщения о том, что применение метформина приводит к снижению концентрации витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, однако механизмы этого эффекта не выяснены. Уменьшение и концентрации фолиевой кислоты, и витамина В₁₂, в свою очередь, может приводить к увеличению концентрации гомоцистеина, который является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно для больных сахарным диабетом 2 типа.

Имеющиеся в литературе данные о недостаточности витамина В₁₂ при лечении метформином основаны на краткосрочных исследованиях, так как на сегодняшний день не описано ни одного долгосрочного плацебо-контролируемого исследования по влиянию метформина на концентрацию витамина В₁₂ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Кроме того, исследования по влиянию метформина на концентрацию гомоцистеина при лечении сахарного диабета 2 типа также малочисленны и недолгосрочны.

Целью работы голландских ученых под руководством deJager стало изучение влияния метформина на развитие дефицита витамина В₁₂ (менее 150 пмоль/л), снижения концентрации витамина В₁₂ (в диапазоне 150–220 пмоль/л) и влияние метформина на концентрации фолата и гомоцистеина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих терапию инсулином.

В исследование было включено 390 пациентов в возрасте 30–80 лет, страдающих сахарным диабетом 2 типа и получающих терапию инсулином. На получение метформина были рандомизированы 196 пациентов (850 мг 3 раза в день), 194 пациента получали плацебо. Средняя доза метформина составила 2050 мг в день.

Из исследования были исключены 46 пациентов (30 из группы метформина и 16 из группы плацебо) из-за развившихся неблагоприятных побочных явлений.

Все исследование состояло из 3 этапов. На первом этапе (12 недель до рандомизации) все пациенты получали только инсулин, и сопутствующее лечение было прекращено. На втором этапе (16 недель лечения) все пациенты были рандомизированы на получение либо метформина в дополнение к терапии инсулином, либо плацебо. Третий этап – долгосрочная фаза лечения пациентов (продолжавшаяся в течение 4,3 лет).

За период 52 месяцев лечения в группе плацебо концентрация витамина В₁₂ увеличилась по сравне-

нию с исходной на 0,2 пмоль/л (0%, 95% CI -3–4%), концентрация фолиевой кислоты увеличилась на 1,01 нмоль/л (8%, 95% CI 4–12%) и концентрация гомоцистеина увеличилась на 1,60 мкмоль/л (20%, 95% CI 16–25%).

В группе пациентов, получавших метформин, уровень витамина В₁₂ снизился на 89,8 пмоль/л (-19%, 95% CI -22–15%) по сравнению с исходным значением, в то время как концентрация фолиевой кислоты увеличилась на 0,21 нмоль/л (3%, 95% CI -1–6%), концентрация гомоцистеина увеличилась на 3,26 мкмоль/л (26%, 95% CI 21–31%).

По сравнению с плацебо, лечение метформином было связано со снижением концентрации витамина В₁₂ на 19% (95% CI -24–14%, $p<0,001$), 5%-м снижением фолиевой кислоты (95% CI -10–0,4%, $p=0,033$) и 5%-м увеличением концентрации гомоцистеина (95% CI -1–11%, $p=0,091$). Влияние метформина на концентрации витамина В₁₂, фолиевой кислоты и гомоцистеина было повторно проанализировано после поправки полученных результатов на возраст, предшествующее лечение метформином, длительность диабета, пол, дозы получаемого инсулина и курение. Ни одна из этих переменных существенно не изменяла полученные результаты в отношении концентрации витамина В₁₂ и гомоцистеина, но оказывала влияния на изменение концентрации фолиевой кислоты. После поправки полученных результатов на индекс массы тела и курение не было обнаружено существенного влияния метформина на концентрацию фолиевой кислоты (изменение концентрации по сравнению с плацебо 0,1%, $p=0,57$).

Пациенты с дефицитом витамина В₁₂ в конце исследования имели средний уровень гомоцистеина в конце исследования 23,7 мкмоль/л (95% CI 18,8–30,0 мкмоль/л), по сравнению с 18,1 мкмоль/л (95% CI 16,7–19,6 мкмоль/л, $p=0,003$) у пациентов с низким уровнем витамина В₁₂ и 14,9 мкмоль/л (95% CI 14,3–15,5 мкмоль/л) у пациентов с нормальным уровнем витамина В₁₂ (>220 мкмоль/л).

Результаты исследования привели к трем основным выводам. Во-первых, метформин может значимо снижать концентрацию витамина В₁₂. И данное исследование показало, что это снижение не является временным, а сохраняется и прогрессирует с течением времени.

Снижение концентрации фолиевой кислоты было обнаружено в группе метформина по сравнению с группой плацебо, однако это снижение не было статистически значимым при поправке полученных результатов на индекс массы тела и привычку курения среди пациентов.

В-третьих, снижение концентрации витамина В₁₂ связано с увеличением уровня гомоцистеина. Концентрация гомоцистеина была повышена у тех пациентов, уровень витамина В₁₂ которых был ниже 150 пмоль/л, т.е. ниже того уровня, который указывает на наличие клинического дефицита.

В ранее проводимых исследованиях сообщалось о снижении концентрации витамина В₁₂ при лечении метформином. В данном исследовании удалось установить, что снижение витамина В₁₂ является прогрессивным, и у некоторых пациентов снижается до уровня, требующего медикаментозной коррекции.

Предполагается, что метформин нарушает всасывание витамина В₁₂. Последствиями развивающейся мальабсорбции и снижения сывороточной концентрации витамина В₁₂ являются клинически значимые состояния, такие как макроцитарная анемия, нейропатия и психические изменения. Некоторые симптомы В₁₂ дефицита достаточно трудно диагностируемы и могут быть необратимыми. А лечение дефицита В₁₂ — это относительно простая, дешевая, безопасная и эффективная терапия.

Концентрация фолиевой кислоты в ходе исследования увеличивалась как в группе метформина,

так и в группе плацебо, возможно, в результате проведенной консультации диетолога по питанию.

Промежуточный анализ в конце краткосрочной фазы лечения показал значительно большее увеличение концентрации фолиевой кислоты в группе плацебо. Однако расхождения были нивелированы после корректировки полученных результатов на индекс массы тела и привычку курения среди пациентов.

В предыдущих исследованиях было показано отсутствие или незначительное влияние на концентрацию гомоцистеина. В то время как данное исследование показало, что концентрация гомоцистеина увеличивается с уменьшением уровней витамина В₁₂.

Исследователями проводилось измерение только общей концентрации витамина В₁₂, и не определялись уровни голотранскобаламина II и метилмалоновой кислоты, которые, возможно, были бы более точными показателями состояния насыщенности витамином В₁₂.

Авторы работы пришли к заключению, что полученные ими в исследовании данные делают достаточно вескими основания для рутинной оценки уровня витамина В₁₂ во время длительного лечения метформином.

Реферат по статье: De Jager J, Kooy A, Leher P, Wulffelé MG, van der Kolk J, Bets D, Verburg J, Donker AJ, Stehouwer CD. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ. 2010 May 20;340:c2181.