

Долгосрочная эффективность метформина и первичная профилактика осложнений сахарного диабета 2 типа: результаты 42-летнего наблюдения UKPDS

Ушанова Ф.О.¹, Измайлова Т.Я.², Богачева Т.Л.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва

Метформин, являющийся одним из основных препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), недавно получил новое подтверждение своей эффективности. Результаты 24-летнего наблюдения за пациентами, завершившими участие в 20-летнем исследовании UKPDS, продемонстрировали значительное преимущество раннего назначения этого лекарственного средства в предотвращении осложнений диабета. В наблюдение были включены 1489 пациентов со средним возрастом 70,9 лет. По истечении 42 лет наблюдения после рандомизации в UKPDS в группе метформина сохранялось численное преимущество в профилактике исходов СД2 по сравнению с группой препаратов сульfonyлмочевины / инсулина: любого исхода, связанного с СД (18 против 10%), смерти, связанной с СД (25 против 16%), смерти от любых причин (20 против 10%), инфаркта миокарда (31 против 17%). Эти результаты статистически значимо отличались от группы диетотерапии ($p < 0,05$). Таким образом, у метформина обнаружено первичное профилактическое действие на исходы СД2, которое сохраняется на протяжении практически всей жизни пациента с этим заболеванием.

Ключевые слова: метформин, UKPDS, сахарный диабет 2 типа, кардиоваскулярные заболевания, инфаркт миокарда, смерть, профилактика.

Для цитирования: Ушанова Ф.О., Измайлова Т.Я., Богачева Т.Л. Долгосрочная эффективность метформина и первичная профилактика осложнений сахарного диабета 2 типа: результаты 42-летнего наблюдения UKPDS. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(4): 28–34. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-16



Long-term efficacy of metformin and primary prevention of complications of type 2 diabetes mellitus: Results from 42-year UKPDS follow-up

Ushanova F.O.¹, Izmailova T.Ya.², Bogacheva T.L.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Metformin, long considered a mainstay of treatment for type 2 diabetes mellitus (T2DM), has recently received new evidence of its effectiveness. Results from a 24-year follow-up of patients who completed the 20-year UKPDS study have demonstrated a significant benefit of early metformin administration in preventing diabetes complications. The extension study included 1489 patients with a mean age of 70.9 years. After 42 years of follow-up after randomization in the UKPDS, the metformin group retained a numerical advantage in preventing T2DM outcomes compared with the sulfonylurea/insulin group: any outcome related to DM (18% vs. 10%), death related to DM (25% vs. 16%), death from any cause (20% vs. 10%), myocardial infarction (31% vs. 17%). These results were significantly different from the diet therapy group ($p < 0.05$). Thus, metformin was found to have a primary preventive effect on the outcomes of T2DM, which persists throughout almost the entire life of the patient with this disease.

Key words: metformin, UKPDS, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, myocardial infarction, death, prevention.

For citation: Ushanova F.O., Izmailova T.Ya., Bogacheva T.L. Long-term efficacy of metformin and primary prevention of complications of type 2 diabetes mellitus: Results from 42-year UKPDS follow-up. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(4): 28–34. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-16

ВВЕДЕНИЕ

Метформин, вошедший в клиническую практику еще в конце 1950-х гг., продолжает оставаться препаратом первой линии лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) и сегодня [1]. Это обусловлено тем, что он тща-

тельно исследован, характеризуется выраженным сахароснижающим действием, оптимальным профилем безопасности и доступностью [2]. Эти характеристики делают его более эффективным по сравнению с многими новыми гипогликемическими препаратами.

Как известно, с 2008 г. акцент в лечении СД2 сместился с профилактики микрососудистых осложнений на кардиоваскулярную превенцию. Смена парадигмы произошла из-за рекомендаций Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [3]. Дальнейшие исследования показали, что метформин наряду с прочим обладает кардиопротективным действием, в частности, снижает риск развития инфаркта миокарда (ИМ) [4].

Таким образом, метформин за почти 70 лет применения при СД2 остается актуальным, эффективным, безопасным и одним из наиболее исследованных лекарственных средств, которое отвечает на все вызовы современности. Опубликованные в июле 2024 г. в журнале *The Lancet* результаты 24-летнего наблюдения за пациентами, завершившими участие в исследовании UKPDS, вновь подтвердили важность раннего назначения метформина и его продолжительный профилактический эффект.

Что нам уже известно о UKPDS и последующих наблюдениях за его участниками

Прежде всего следует кратко рассмотреть ключевые аспекты исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study – Британское проспективное исследование сахарного диабета) и данные ранее опубликованных наблюдений, выполненных уже после его завершения.

Исследование UKPDS было задумано в конце 1960-х гг. как очередной шаг на пути поиска эффективных методов контроля СД2. Предшествовавшее ему исследование под названием Университетская групповая диабетическая программа (University Group Diabetes Program – UGDP) было досрочно прекращено из-за зафиксированного повышения смертности при использовании толбутамида и фенформина [5].

UKPDS представляло собой рандомизированное контролируемое мультицентровое клиническое исследование, в котором приняли участие пациенты с впервые диагностированным СД2 без сердечно-сосудистых заболеваний. Оно проводилось в Соединенном Королевстве на протяжении 20 лет – с 1977 по 1997 г. [5]. Среди участников исследования 1138 человек были рандомизированы

в группу традиционной терапии, включавшей только диетотерапию, остальные пациенты были разделены на группы интенсивного контроля углеводного обмена. В первой из них 2729 пациентов применяли препараты сульфонилмочевины (ПСМ) или инсулин, во второй 342 человека с индексом массы тела $>27 \text{ кг}/\text{м}^2$ получали оригинальный препарат метформина Глюкофаж («Мерк КГА», Германия) [6]. Результаты исследования продемонстрировали значительные преимущества интенсивного контроля уровня глюкозы в крови (табл. 1).

После завершения исследования UKPDS пациенты вернулись в свои медицинские учреждения, где продолжили наблюдаваться у местных врачей [4]. Исследователи больше не вмешивались в контроль показателей углеводного обмена и артериального давления (АД). Однако всех пациентов попросили посещать клинические базы UKPDS один раз в год в течение 5 лет. Во время этих визитов у участников измерялись глюкоза плазмы натощак, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и АД. С 6 по 10 год пациенты заполняли дистанционно опросники. В общей сложности в 10-летнем наблюдении после окончания исследования UKPDS приняли участие 2118 пациентов из группы ПСМ/инсулина, 880 из группы традиционной терапии и 279 из группы метформина.

По результатам этого наблюдения было подтверждено численное превосходство метформина по сравнению с ПСМ/инсулином в снижении любого исхода СД2 (на 21%, $p=0,01$ против 9%, $p=0,04$), смерти от любой причины (на 27%, $p=0,002$ против 13%, $p=0,007$), ИМ (на 33%, $p=0,005$, против 15%, $p=0,002$) [4].

UKPDS: 20 лет + 24 года спустя

После того, как были подведены итоги 10-летнего наблюдения за участниками оригинального исследования UKPDS, авторы продолжили наблюдать их с 2007 по 2021 г., связав данные пациентов с системой рутинного мониторинга Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS) [8]. Общая продолжительность наблюдения составила до 42 лет – это самое длительное клиническое исследование в истории (за исключением Фремингемского) [9].

Таблица 1. Влияние интенсивного контроля гликемии на риск наступления конечных точек в исследовании UKPDS по сравнению с традиционным лечением

Снижение риска	Конечная точка	P-критерий
12%	Любой исход, связанный с сахарным диабетом	0,029
25%	Микроваскулярные осложнения	0,0099
16%	Инфаркт миокарда	0,052
24%	Экстракция катаракты	0,046
21%	Ретинопатия через 12 лет	0,0015
33%	Альбуминурия через 12 лет	0,000054

Примечание: адаптировано из [7].

В исследовании приняли участие 1489 пациентов из 1525, завершивших дополнительное 10-летнее наблюдение после UKPDS. Из них 41,3% были женщинами. На момент включения средний возраст участников составил 70,9 лет (стандартное отклонение – 8,5 лет).

В группе инсулина/ПСМ средний период наблюдения от начала исследования равнялся 17,3 годам (межквартильный размах 12,3–27,1 лет). За дополнительные 14 лет наблюдения были отмечены положительные результаты, сохранявшиеся по сравнению с контрольной группой: снижение риска развития смерти по любой причине на 10% (95% доверительный интервал (ДИ): 2–17, $p=0,005$), ИМ – на 17% (95% ДИ: 6–26, $p=0,002$), микроваскулярных осложнений – на 26% (95% ДИ: 14–36, $p<0,0001$).

Спустя 24 года после завершения UKPDS в группе метформина снижение риска наступления исходов СД было численно ниже, чем в группе инсулина/ПСМ (табл. 2). По сравнению с традиционным контролем СД, на фоне приема метформина риск смерти, связанной с СД, оказался ниже на 25% (95% ДИ: 5–40%, $p=0,016$), вероятность смерти от любой причины уменьшилась на 20% (95% ДИ: 5–32%, $p=0,01$), а угроза возникновения ИМ – на 31% (95% ДИ: 12–46%, $p=0,003$). За дополнительные 14 лет наблюдения метформин продолжал оказывать положительное влияние на исходы СД, включая те, которые были обнаружены только через 10 лет после завершения UKPDS. При этом снижение риска развития ИМ превышало 31% на протяжении всех 24 лет после завершения исследования UKPDS (см. табл. 2).

Наиболее значимым результатом следует признать тот факт, что как в группе метформина, так и в группе инсулина/ПСМ разница в исходах по сравнению с группой традиционной терапии оставалась неизменной на протяжении большинства лет наблюдения

(рис. 1). При этом применение метформина привело к заметному снижению риска ИМ и смерти от всех причин раньше, чем использование инсулина/ПСМ.

Авторы исследования доказали, что ранний интенсивный контроль HbA1c имеет решающее значение для снижения смертности. Если за 20 лет до смерти каждый процентный пункт превышенного HbA1c увеличивал относительный риск смерти на 36%, то за 8 лет до нее – всего на 5%. Отсрочка снижения HbA1c на 1% на протяжении 10 лет по сравнению с немедленным достижением контроля углеводного обмена уменьшала защитный эффект: относительный риск смерти снижался до 6,6% с исходных 18,6%.

Эффект раннего назначения метформина

Результаты 42-летнего наблюдения за пациентами UKPDS дают большую пищу для размышлений. Исследование показало, что в обеих группах, где проводился интенсивный контроль уровня глюкозы, снижение вероятности наступления любых исходов, связанных с СД, ИМ, смерти от любых причин по сравнению с традиционным контролем сохраняется в течение нескольких десятков лет (как минимум начиная от 10 лет после рандомизации). При этом в группе метформина профилактика этих конечных точек в численном выражении оказалась более эффективной, чем при использовании ПСМ/инсулина. Это свидетельствует о том, что строгий контроль уровня глюкозы с помощью метформина сразу после постановки диагноза СД2 может значительно снизить пожизненный риск смерти и осложнений, ассоциированных с этим заболеванием.

Пока однозначного объяснения этому феномену нет [8]. Маловероятно, что превентивный эффект метформина является результатом случайного совпадения, например, оптимального контроля других

Таблица 2. Риск развития исходов сахарного диабета 2 типа в группах инсулина / препаратов сульфонилмочевины или метформина по завершении UKPDS, а также через 10 и 24 года после него

	Проспективное исследование UKPDS [10]		10-летнее наблюдение после завершения UKPDS [4]		24-летнее наблюдение после завершения UKPDS [8]	
	Инсулин/ПСМ	Метформин	Инсулин/ПСМ	Метформин	Инсулин/ПСМ	Метформин
Любой исход, связанный с сахарным диабетом	0,88 (0,79–0,99)	0,68 (0,53–0,87)	0,91 (0,83–0,99)	0,79 (0,66–0,95)	0,90 (0,83–0,98)	0,82 (0,69–0,98)
Смерть, связанная с диабетом	0,90 (0,73–1,11)	0,58 (0,37–0,91)	0,83 (0,73–0,96)	0,70 (0,53–0,92)	0,84 (0,75–0,94)	0,75 (0,60–0,95)
Смерть от любых причин	0,94 (0,80–1,10)	0,64 (0,45–0,91)	0,87 (0,79–0,96)	0,73 (0,59–0,89)	0,90 (0,83–0,98)	0,80 (0,68–0,95)
Инфаркт миокарда	0,84 (0,71–1,00)	0,61 (0,41–0,89)	0,85 (0,74–0,97)	0,67 (0,51–0,89)	0,83 (0,74–0,94)	0,69 (0,54–0,88)
Инсульт	1,11 (0,81–1,51)	0,59 (0,29–1,18)	0,91 (0,73–1,13)	0,80 (0,50–1,27)	0,95 (0,78–1,16)	0,88 (0,59–1,31)
Заболевания периферических сосудов	0,65 (0,36–1,18)	0,74 (0,26–2,09)	0,82 (0,56–1,19)	0,63 (0,32–1,27)	0,83 (0,61–1,15)	0,55 (0,31–1,01)
Микросудистое заболевание	0,75 (0,60–0,93)	0,71 (0,43–1,19)	0,76 (0,64–0,89)	0,84 (0,60–1,17)	0,74 (0,64–0,86)	0,91 (0,67–1,24)

Примечания: жирным выделены статистически значимые различия по сравнению с группой традиционного лечения ($p<0,05$). UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study (Британское проспективное исследование сахарного диабета); ПСМ – препараты сульфонилмочевины.

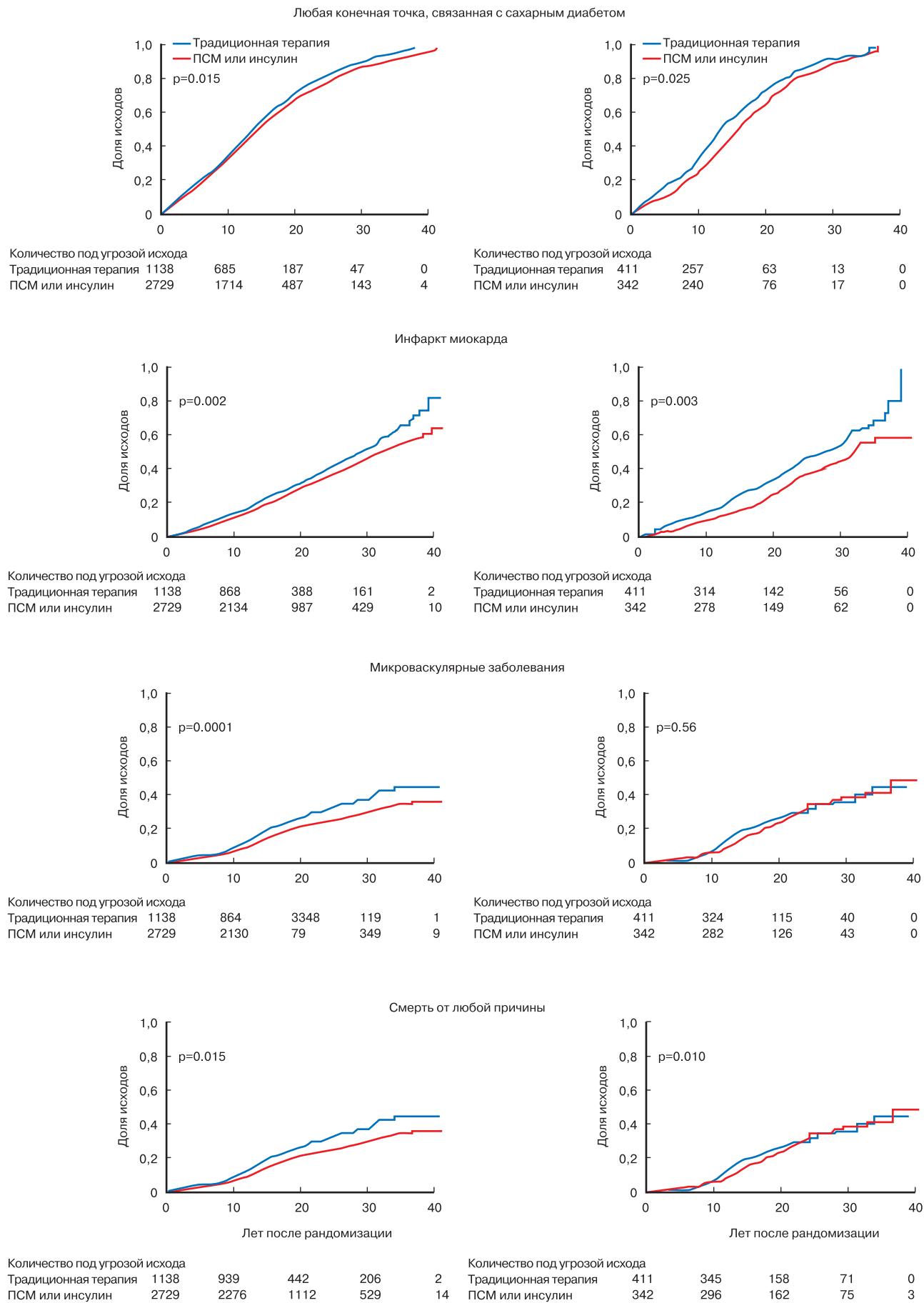


Рисунок 1. Кривые Каплана – Мейера для конечных точек исследования UKPDS. ПСМ – препараты сульфонилмочевины. Адаптировано из [8].

Таблица 3. Предполагаемые плейотропные эффекты метформина

Действие метформина	Предполагаемый эффект
Активация AMPK и связанных с ней путей	Антиоксидантное действие на эндотелиальные клетки: подавление эндотелиальной дисфункции, которая является одной из основных причин атеросклероза. Защита миокарда в условиях ишемии и реперфузионного повреждения
Ингибирование mTOR-пути	Подавление клеточной пролиферации, апоптоза
Снижение синтеза NF- кB	Подавление активности генов, ответственных за выработку провоспалительных цитокинов и молекул адгезии
Подавление CPT1	Ингибирование окисления жирных кислот

Примечания: адаптировано из [14] и [15]. AMPK – аденинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; CPT1 – карнитин-пальмитоилтрансфераза 1; mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих.

факторов риска осложнений СД2. Так, в исследовании UKPDS выполнялся тщательный контроль АД, что привело к улучшению множества конечных точек СД2, включая снижение вероятности смерти от диабета и инсульта. Однако спустя два года после завершения исследования этот превентивный эффект был утрачен [11, 12]. Также известно, что разница в уровне HbA1c между группами исследования исчезла уже через год после завершения UKPDS [4].

Вероятно, изначально неудовлетворительный контроль уровня глюкозы приводит к необратимым патофизиологическим изменениям, которые являются основой осложнений СД2 и причиной смерти [8]. В частности, гипергликемия вызывает образование активных форм кислорода в митохондриях клеток, результатом чего, в свою очередь, становится образование конечных продуктов гликирования. Кроме того, происходят эпигенетические изменения, такие как модификация гистонов, метилирование ДНК и изменения в микроРНК [13]. Эти патофизиологические процессы провоцируют хроническое воспаление и повреждение эндотелиальных клеток, и, как следствие, развитие микро- и макрососудистых осложнений [13].

Авторы данного 14-летнего исследования предполагают, что так называемый legacy effect (эффект раннего назначения) метформина схож с эффектом метаболической памяти, обнаруженному в исследовании EDIC у пациентов с СД 1 типа [8]. Он может быть обусловлен дополнительными противовоспалительными свойствами метформина, не связанными с его гипогликемическим действием (табл. 3).

Заключение

Исследование UKPDS можно сравнить с полетом космического аппарата «Вояджер-2». Хотя миссия

«Вояджера-2» продлилась дольше запланированного, она позволила нам узнать много нового о космосе и Солнечной системе.

Аналогично UKPDS продолжает предоставлять нам бесценные данные. За 42 года наблюдения за действием метформина мы получили возможность проследить за больными СД 2 практически в течение всей их жизни, учитывая, что средний возраст выявления этого заболевания составляет 45 лет, а средний возраст смерти пациентов с СД2 в России – 70–76 лет [16, 17]. Ранний и интенсивный контроль гликемии с помощью метформина позволяет снизить риск смерти от любых причин на 80%, от причин, связанных с СД, – на 25%, а от ИМ – на 31% на протяжении 40 лет. Важно отметить, что эти результаты свидетельствуют о первичном профилактическом эффекте метформина. В то же время кардиоваскулярные эффекты «новых» сахароснижающих препаратов (ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1) были продемонстрированы преимущественно на пациентах с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а не на больных с отсутствием этих патологий [18].

Таким образом, исследование UKPDS показало, что достижение и поддержание близкого к норме уровня глюкозы с момента постановки диагноза СД2 минимизирует риск осложнений заболевания и продлевает жизнь. Ранняя терапия метформином в наибольшей степени снижает угрозу осложнений СД2 и смерти. Более выраженный legacy-эффект метформина позволяет предположить существование дополнительных защитных механизмов, связанных с его применением, таких как ингибирование воспалительных путей.

Литература/References

- Triggle CR, Mohammed I, Bshesh K et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism*. 2022; 133: 155223. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155223.
- Vieira IH, Barros LM, Baptista CF et al. Recommendations for practical use of metformin, a central pharmacological therapy in type 2 diabetes. *Clinical Diabetes*. 2022; 40(1): 97–107. doi: 10.2337/cd21-0043.
- Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: Where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2017; 41(1): 14–31. doi: 10.2337/dc17-0057.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359(15): 1577–89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
- Holman R, for the UKPDS Group. A brief history of the UK Prospective Diabetes Study. *Br J Diabetes*. 2022; 22(Suppl 1): S32–35. doi: 10.15277/bjd.2022.359.
- Мельникова О.Г. Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) – результаты 30-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2008; (4): 91–92. doi: 10.14341/2072-0351-5599.
- Leslie RD. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS): What now or so what? *Diabetes Metab Res Rev*. 1999; 15(1): 65–71. doi: 10.1002/(sici)1520-7560(199901/02)15:1<65::aid-dmr3>3.0.co;2-x.
- Adler AI, Coleman RL, Leal J et al. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). *Lancet*. 2024; 404(10448): 145–55. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00537-3.
- Fitzpatrick T, Perrier L, Shakik S et al. Assessment of long-term follow-up of randomized trial participants by linkage to routinely collected data. *JAMA Netw Open*. 2018; 1(8): e186019. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6019.

10. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352(9131): 837–53.
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998; 317(7160): 703–13.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 359(15): 1565–76. doi: 10.1056/NEJMoa0806359.
13. Folz R, Laiteerapong N. The legacy effect in diabetes: Are there long-term benefits? Diabetologia. 2021; 64(10): 2131–37. doi: 10.1007/s00125-021-05539-8.
14. Giaccari A, Solini A, Frontoni S et al. Metformin benefits: Another example for alternative energy substrate mechanism? Diabetes Care. 2021; 44(3): 647–54. doi: 10.2337/dc20-1964.
15. Hattori Y, Suzuki K, Hattori S et al. Metformin Inhibits cytokine-induced nuclear factor κ B activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. Hypertension. 2006; 47(6): 1183–88. doi: 10.1161/01.HYP.0000221429.94591.72.
16. Carrillo-Larco RM, Guzman-Vilca WC, Xu X et al. Mean age and body mass index at type 2 diabetes diagnosis: Pooled analysis of 56 health surveys across income groups and world regions. Diabet Med. 2024; 41(2): e15174. doi: 10.1111/dme.15174.
17. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. Diabetes mellitus. 2023; 26(2): 104–23. doi: 10.14341/DM13035-10291.
18. Mannucci E, Silverii GA. Cardiovascular prevention with glucose-lowering drugs in type 2 diabetes: An evidence-based approach to the categories of primary and secondary prevention. Diabetes Obes Metab. 2023; 25(12): 3435–43. doi: 10.1111/dom.15226.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Ушанова Фатима Омариеvna** — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

Измайлова Тамара Ярагиевна — студентка, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID: 0009-0008-9443-3961

Богачева Татьяна Леонидовна — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: bogacheva@68gkb.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: fati_2526@mail.ru

Рукопись получена 24.09.2024. Рецензия получена 22.10.2024. Принята к публикации 28.10.2024.

Conflict of interests. The authors of the article declare that there is no conflict of interests.

***Fatima O. Ushanova** — C. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

Tamara Y. Izmailova — student at the Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia. ORCID: 0009-0008-9443-3961

Tatyana L. Bogacheva — assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: bogacheva@68gkb.ru

*Corresponding author: fati_2526@mail.ru

Received: 24.09.2024. **Revision Received:** 22.10.2024. **Accepted:** 28.10.2024.