

УДК 616.12-008.331.1+616.13-004.6]-02

DOI: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158691

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Взаємозв'язок між прийомом метформіну й дефіцитом вітаміну V_{12} у хворих на цукровий діабет 2-го типу

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(1):38-43. doi: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158691

Резюме. *Метформін — один з найпоширеніших антигіперглікемізуючих препаратів. До небажаних побічних ефектів його використання належить порушення обміну вітаміну V_{12} , що асоціюється зі зниженням рівнів V_{12} у сироватці крові. Гіповітаміноз V_{12} у більшості випадків супроводжується периферичною полінейропатією й при тривалому прийомі метформіну може призводити до анемії, підвищення ризику депресії, цереброваскулярних і нейродегенеративних захворювань. Клінічні дослідження й метааналізи підтверджують взаємозв'язок прийому метформіну і гіповітамінозу V_{12} . Встановлено, що підвищення рівня V_{12} на кожні 25 пмоль/л асоціюється зі зниженням ризику нейропатії на 6 %. Додаткове призначення препаратів вітаміну V_{12} сприяє компенсації спричинених метформіном порушень обміну цього вітаміну.*

Ключові слова: цукровий діабет; метформін; гіповітаміноз V_{12}

Вступ

Метформін — засіб першої лінії лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Як позитивний додатковий ефект препарату слід відзначити зниження ризику судинної патології й смертності, геропротекторний ефект. Препарат інтегрований у комплексну терапію полікістозу яєчників, лікування безплідності в жінок, пов'язаної з інсулінорезистентністю й порушенням толерантності до глюкози.

Лікарям добре відомі побічні ефекти цього препарату з боку шлунково-кишкового тракту, однак не всім відомо про таку потенційну проблему, як метформін-індукований дефіцит вітаміну V_{12} . Він може призводити до розвитку анемії й нейропатії, яка іноді неправильно діагностується як діабетична нейропатія і, відповідно, неправильно лікується. Це призводить до прогресування ураження нервових волокон, аж до настання необоротних змін. У той же час наявне порушення можна було б легко скоригувати на ранніх стадіях.

Тому хотілося б звернути увагу читачів на актуальність проблеми метформін-індукованого дефі-

циту вітаміну V_{12} і шляхи її розв'язання.

Ще 45 років тому Г.Н. Tomkin повідомив про 30% поширеність дефіциту вітаміну V_{12} у пацієнтів, які отримували метформін. Однак лише за останнє десятиліття встановлено, що тривалий прийом метформіну сприяє зниженню рівнів вітаміну V_{12} у крові. Епідеміологічні дослідження показали, що тривале лікування метформіном істотно підвищує ризик зниження вмісту вітаміну V_{12} у крові, сприяючи прогресуванню діабетичної периферичної полінейропатії. У великому рандомізованому контрольному дослідженні ЦД 2-го типу, присвяченому вивченню ефективності метформіну, було виявлено, що через 29 тижнів лікування метформін зменшує сироватковий рівень вітаміну V_{12} на 22 і 29 % порівняно з плацебо і прийомом глібенкламиду відповідно (DeFronzo R. et al., 2006).

Опублікований у 2012 р. аналіз бази даних Національного дослідження здоров'я й харчування (NHANES, 1999–2006 рр., США) показав наявність дефіциту V_{12} у 5,8 % пацієнтів з ЦД, які отримували метформін, порівняно з 2,4 % у групі хворих на ЦД,

яким препарат не був призначений, і 3,3 % осіб без ЦД. Відносний ризик розвитку недостатності вітаміну B_{12} при прийомі метформіну становив 2,92 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,26–6,78) (Reinstatler L. et al., 2012).

У дослідженні М. Braza і співавт. (2009) дефіцит B_{12} або його рівень на нижній межі норми відзначався в 40 % хворих на ЦД 2-го типу, які отримували метформін понад один рік. Загалом підвищення частоти дефіциту вітаміну B_{12} на тлі прийому метформіну було виявлено в численних дослідженнях, що залежало від тривалості лікування й інших чинників [1, 2].

Клінічна практика показує, що в 10–30 % пацієнтів, які отримували метформін, часто відзначаються рівні B_{12} у крові нижче від 200 пмоль/л [3].

Механізми впливу метформіну на обмін вітаміну B_{12} і чинники ризику розвитку його дефіциту

Відомо, що порушення всмоктування вітаміну B_{12} при мальабсорбції реєструються як аномальні результати тесту Шиллінга (кількісна оцінка всмоктування вітаміну B_{12} з ізотопною міткою в присутності внутрішнього чинника і без нього) й належать до типових побічних ефектів терапії метформіном [4].

В експериментальних і клінічних дослідженнях встановлено, що метформін не змінює об'єм випорожнення або екскрецію жиру через шлунково-кишковий тракт (ШКТ), але помітно знижує вміст жовчних кислот у кишковому транзиті [5]. Це відбувається за рахунок надмірного збільшення декон'югації глікохолевої кислоти — кон'югату холевої кислоти й гліцину. При декон'югації глікохолевої кислоти відбувається від'єднання гліцину, а 90–95 % холевої кислоти всмоктується в кишечнику в кров і ворітною веною потрапляє назад у печінку [6]. У результаті вміст жирних кислот у кишковому транзиті знижується, що істотно погіршує всмоктування всіх жиророзчинних мікронутрієнтів (вітамінів А, D, К тощо). Зокрема, нестача жовчних кислот дещо знижує всмоктування вітаміну B_{12} у тонкому кишечнику, що цілком відповідає особливостям хімічної структури цього вітаміну.

В експерименті також встановлено, що парентеральний і пероральний прийом метформіну спричиняє порушення всмоктування жовчних кислот і вітаміну B_{12} [5]. Припинення лікування або введення антибіотиків нормалізує декон'югацію жовчних кислот. Експериментальне дослідження показало, що метформін порушує перерозподіл вітаміну B_{12} в організмі, збільшуючи, зокрема, накопичення B_{12} у печінці. Після щоденних підшкірних ін'єкцій метформіну або плацебо (фізіологічний розчин) рівні вітаміну B_{12} зменшилися на 22 %. Потім тварини перорально отримували вітамін B_{12} з ізотопною міткою. Після ін'єкцій метформіну кількість B_{12} у печінці була вища на 36 % ($p = 0,007$), а в нирках — нижча на 34 % ($p = 0,013$) порівняно з плацебо. При цьому істотної різниці між групами в загаль-

ній кількості вітаміну B_{12} , що всмоктався, не було встановлено.

Як бачимо, метформін може й не погіршувати всмоктування вітаміну B_{12} , однак він може призводити до порушення його фізіологічної компартменталізації. Зокрема, під впливом метформіну відбувається зниження рівнів вітаміну B_{12} у нирках і сироватці крові. **У результаті до периферичних нервів не надходить достатня кількість метилкобаламіну й кобаламіну.** Також слід відзначити, що накопичення під впливом метформіну B_{12} у печінці й еритроцитах може сприяти геропротекторним ефектам цього препарату [7].

Порушення гомеостазу вітаміну B_{12} притаманні лише препаратам із групи бігуанідів на відміну від інших антигіперглікемізуючих препаратів, що застосовуються для лікування ЦД 2-го типу. Терапія пацієнтів із ЦД 2-го типу ($n = 165$) метформіном або розиглітазоном упродовж шести тижнів показала, що обидва препарати значно знижували рівні тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, загального холестерину, глікованого гемоглобіну (HbA1c). Застосування метформіну асоціювалося зі збільшенням рівня гомоцистеїну (+2,4 мкмоль/л), зниженням рівнів фолатів (–1,04 нг/мл) і вітаміну B_{12} (–20 пг/мл). При використанні розиглітазону рівень гомоцистеїну, навпаки, знижувався (–0,92 мкмоль/л), тоді як рівні фолатів і вітаміну B_{12} залишалися без змін [8].

Важливо відзначити, що всмоктування комплексу вітаміну B_{12} із білком-транспорттером кобаламіну в кишечнику залежить від концентрації іонів Ca^{2+} . У той же час знижене забезпечення кальцієм поширене серед пацієнтів із ЦД, особливо віком понад 65 років.

Зниження засвоєння вітаміну B_{12} зазвичай починається приблизно через 4 місяці терапії метформіном. Оскільки в організмі людини міститься великий запас вітаміну B_{12} (у середньому 2000–5000 мкг, половина — у печінці), перші клінічні прояви можуть виникнути тільки через 5–10 років після початку прийому метформіну.

Оскільки дефіцит вітаміну B_{12} розвивається не в усіх пацієнтів, які отримують метформін, важливо з'ясувати чинники ризику розвитку цього патологічного стану. Дослідження «випадок — контроль», проведене R.Z. Ting і співавт. (2006), показало чітку кореляцію дози метформіну й тривалості його застосування з частотою дефіциту B_{12} . Отже, чим вища доза й чим триваліше лікування, тим вищий ризик розвитку дефіциту вітаміну B_{12} .

Клінічні прояви гіповітамінозу B_{12} на тлі прийому метформіну

Зазвичай дефіцит вітаміну B_{12} супроводжується відповідними клінічними проявами неврологічного характеру. До найчастіших причин гіповітамінозу B_{12} належать розлади шлунка, недостатність підшлункової залози, хронічне медикаментозне лікування не лише метформіном, але й препаратами з групи інгібіторів протонної помпи (ІПП) та іншими

препаратами, що знижують кислотність шлункового соку [9].

Поєднання метформіну з антагоністами H_2 -рецепторів гістаміну або з ІПП особливо небезпечно при полінейропатії, що розвивається внаслідок порушення всмоктування вітаміну B_{12} і/або при тяжкій формі гіповітамінозу B_{12} [10]. Лікування метформіном і ІПП пацієнтів із ЦД 2-го типу ($n = 231$) поєднувалося з підвищенням втричі ризику розвитку гіповітамінозу B_{12} (менше від 180 пг/мл, 22,5 % пацієнтів) порівняно з контрольною групою ($n = 231$, 7,4 %) [11]. Навіть відносно короткочасне лікування метформіном (6 місяців) призводить до зниження рівня кобаламіну й збільшення рівня гомоцистеїну в сироватці крові. Упродовж двох років лікування метформіном у пацієнтів із ЦД 2-го типу ($n = 90$) вірогідно підвищувався ризик розвитку периферичної нейропатії [12].

У групах пацієнтів зі встановленою мальабсорбцією кобаламіну з їжі ($n = 80$) і пацієнтів із дефіцитом кобаламіну ($n = 127$) рівні вітаміну B_{12} у сироватці крові становили 153 ± 74 пг/мл (95% ДІ 35–200 пг/мл), а рівні гомоцистеїну досягали дуже високих значень — $20,6 \pm 15,7$ мкмоль/л (95% ДІ 8–97 мкмоль/л). До основних клінічних проявів дефіциту вітаміну B_{12} належали периферична полінейропатія (46 %), астения (19 %), інсульт (12 %), деменція (10 %), набряк ніг (11 %) і захворювання ШКТ (8 %). Найбільш типовими коморбідними станами, асоційованими з недостатністю B_{12} , були атрофічний гастрит (39 %) і зловживання алкоголем (14 %) [13].

В іншому дослідженні встановлено, що в пацієнтів із ЦД і полінейропатією рівні вітаміну B_{12} у сироватці крові були вірогідно нижчими на тлі прийому метформіну. При цьому підвищення рівнів вітаміну B_{12} у крові на кожні 25 пмоль/л супроводжувалося зниженням на 6 % ризику розвитку нейропатії (відношення ризиків (ВР) 0,94, 95% ДІ 0,88–1,00, $p = 0,034$) [14].

Аналіз 43 досліджень взаємозв'язків між рівнями вітаміну B_{12} у сироватці крові й когнітивними порушеннями засвідчив, що вміст B_{12} менше від 250 пмоль/л вірогідно асоційований із хворобою Альцгеймера, судинною деменцією й хворобою Паркінсона. Застосування метформіну сприяє зниженню рівнів вітаміну B_{12} у сироватці крові і, відповідно, підвищує ризик когнітивних порушень. Додатковий пероральний прийом препаратів вітаміну B_{12} ефективно призводить до корекції його дефіциту й запобігає розвитку когнітивних порушень у пацієнтів із раніше існуючим дефіцитом вітаміну B_{12} [15].

У пацієнтів із ЦД 2-го типу на тлі лікування метформіном нормалізація вмісту B_{12} асоціювалася зі зменшенням ризику депресії (ВР 0,42, 95% ДІ 0,23–0,78) і кращим збереженням когнітивних функцій [16].

Якщо B_{12} -дефіцитна анемія є оборотним станом, то B_{12} -дефіцитна нейропатія постійно прогресує й може призвести до патологічних змін із боку нервової тканини. Дефіцит вітаміну B_{12} сприяє виник-

ненню демієлінізації аксонів із подальшою їх дегенерацією й загибеллю нейронів, причому не тільки в периферичних нервах, але й у задніх і бічних стовпах спинного мозку. Тому рання діагностика й корекція B_{12} -дефіциту мають важливе значення для запобігання необоротним неврологічним ураженням.

Клінічні дослідження взаємозв'язку прийому метформіну й гіповітамінозу B_{12}

Встановлено, що частота дефіциту вітаміну B_{12} (уміст в сироватці крові нижче від 150 мкмоль/л) у пацієнтів із ЦД 2-го типу досягала 28 %, причому саме прийом метформіну був вірогідним чинником ризику гіповітамінозу B_{12} (ВР 1,96, 95% ДІ 0,99–3,88, $p = 0,053$) [17]. В іншому дослідженні в пацієнтів із ЦД 2-го типу на тлі прийому метформіну ($n = 231$) дефіцит вітаміну B_{12} (уміст у сироватці нижче від 180 пг/мл) також траплявся частіше (22,5 %), ніж у здорових учасників ($n = 231$; 7,4 %, $p < 0,05$) [11].

Навіть короткочасний прийом метформіну пацієнтами з ЦД 2-го типу (від одного до трьох місяців) призводить до зниження рівня вітаміну B_{12} у крові. Наприклад, у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу на тлі інсулінотерапії ($n = 745$) було призначено метформін упродовж 16 тижнів. Порівняно з групою плацебо використання метформіну асоціювалося з вірогідним зниженням рівнів фолатів (–7 %, 95% ДІ від 1,4 до –13, $p = 0,024$) і вітаміну B_{12} ($n = 745$) (–14 %, 95% ДІ від 4,2 до –24, $p < 0,0001$) на тлі збільшення рівнів гомоцистеїну (+4 %, 95% ДІ 0,2–8, $p = 0,039$) [18].

Аналіз багатоцентрової когорти віком понад 50 років ($n = 2510$) показав, що застосування метформіну в пацієнтів із ЦД пов'язане зі зниженими концентраціями вітаміну B_{12} у сироватці крові (у середньому 409 пмоль/л) порівняно з групою пацієнтів із ЦД 2-го типу, які не приймали метформін (у середньому 485 пмоль/л, $p < 0,01$). Додаткове призначення препаратів вітаміну B_{12} призводило до вірогідного підвищення вмісту B_{12} у сироватці крові (509 пмоль/л) порівняно з підгрупою пацієнтів, які додатково не отримували B_{12} (376 пмоль/л, $p < 0,01$). Прийом вітаміну B_{12} асоціювався зі зниженням ризику гіповітамінозу B_{12} (рівні нижче від 220 пмоль/л) більше ніж у 6 разів (ВР = 0,14, 95% ДІ 0,04–0,54) [19].

Метааналіз 17 досліджень підтвердив взаємозв'язок між прийомом метформіну й дефіцитом вітаміну B_{12} у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Зокрема, доведено статистично значущий ефект зниження рівнів вітаміну B_{12} у сироватці крові на 57 пмоль/л (95% ДІ від –35 до –79 пмоль/л), що пов'язано з використанням метформіну впродовж усього 2–3 місяців [20].

Аналіз даних 3210 учасників Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS; Дослідження результатів програми профілактики діабету) підтвердив, що тривале застосування метформіну (1700 мг/добу, 5 років) асоційоване з дефіцитом вітаміну B_{12} . Так, вміст вітаміну B_{12} нижче від 150 пмоль/л спостерігався набагато частіше (4,3 %)

у пацієнтів на тлі прийому метформіну, ніж у групі плацебо (2,3 %, $p < 0,05$) [21].

Рандомізоване дослідження, проведене в рамках проекту DRPOS, підтвердило зазначені вище результати. Когорта була рандомізована на прийом метформіну ($n = 1073$) або плацебо ($n = 1082$) упродовж трьох років. Застосування метформіну було вірогідно пов'язане з підвищеним ризиком дефіциту вітаміну B_{12} [22].

Метааналіз інших рандомізованих контрольованих досліджень демонструє, що в пацієнтів із ЦД 2-го типу на тлі прийому нижчих доз метформіну (до 2000 мг/добу) і більш високих його доз (2000 мг/добу і більше) спостерігався виражений дозозалежний ефект. Так, при дозах метформіну менше від 2000 мг/добу вміст вітаміну B_{12} знижувався в середньому на $-37,99$ пмоль/л (95% ДІ від -57 до -18 пмоль/л, $p = 0,0001$), а в дозах понад 2000 мг/добу — на $-78,62$ пмоль/л (95% ДІ $106-51$ пмоль/л, $p < 0,00001$) [23]. Отже, метформін, особливо в дозах понад 2000 мг/добу, призводить до недостатності вітаміну B_{12} , яку слід компенсувати прийомом препаратів B_{12} .

Метааналіз 29 досліджень за участю 8089 осіб також показав збільшення числа випадків дефіциту вітаміну B_{12} у групі хворих, які отримували метформін (ВР 2,45, 95% ДІ 1,74–3,44, $p < 0,0001$). У цій групі рівні B_{12} у сироватці крові в середньому були нижчими на 65 пмоль/л (95% ДІ від -78 до -54 пмоль/л, $p < 0,00001$) [24]. Рандомізоване дослідження показало, що додатковий прийом препаратів вітаміну B_{12} пацієнтами з ЦД 2-го типу (які отримували метформін) призводив до вірогідного підвищення рівнів вітаміну B_{12} у сироватці крові (372 ± 103 пмоль/л) [25]. Ще в одному дослідженні пацієнтів із ЦД, які приймали метформін ($n = 550$, середня доза 1306 мг/добу, середня тривалість курсу 64 місяці), встановлено, що збільшення добової дози метформіну на 1 мкг/добу асоціюється ($p < 0,001$) із середнім зниженням рівнів B_{12} у сироватці крові на 0,042 пмоль/л (95% ДІ від $-0,060$ до $-0,023$ пмоль/л) [26].

М. Braza і співавт. (2009) показали, що в 77 % пацієнтів, які отримували метформін і мали дефіцит вітаміну B_{12} , спостерігалася периферична нейропа-

тія. У переважній більшості таких пацієнтів у реальній клінічній практиці лікарі встановлюють діагноз «діабетична нейропатія», забуваючи про те, що це діагноз виключення, тобто він може бути встановлений лише після виключення інших можливих причин ураження. Такою причиною в багатьох хворих може бути B_{12} -дефіцит, у тому числі метформін-індукований. Відсутність настороженості щодо цього стану призводить до помилкової діагностики й неадекватного лікування. Наприклад, пацієнту призначають антиоксиданти або інші патогенетичні засоби, а нейропатія продовжує прогресувати, оскільки зберігається дефіцит вітаміну B_{12} .

Частіше трапляється ситуація, коли у хворого вже наявна діабетична нейропатія, яку посилює дефіцит вітаміну B_{12} . Нещодавно були наведені результати дослідження НОМЕ, які переконливо показали негативний вплив метформін-індукованого B_{12} -дефіциту на перебіг діабетичної нейропатії.

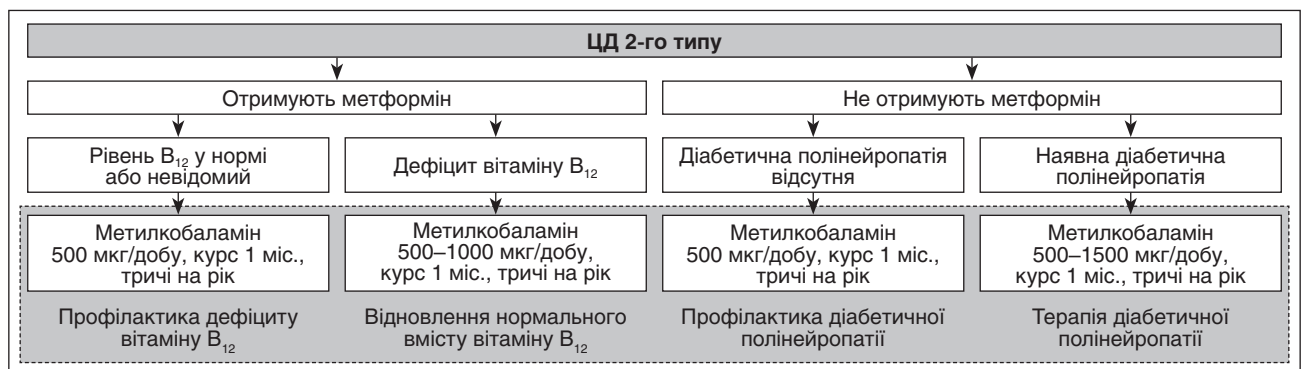
ВИСНОВКИ

Метформін — базовий препарат для лікування ЦД 2-го типу що має багато незаперечних переваг перед іншими антигіперглікемізуючими препаратами. Пов'язані з його використанням небажані ефекти не повинні бути перешкодою для його призначення, однак вони потребують проведення спеціальних профілактичних заходів.

При цьому терапія метформіном триває впродовж багатьох місяців і років, а значна частина пацієнтів отримує препарат у дозах понад 1000 мг/добу, що призводить до порушення обміну вітаміну B_{12} у організмі, зокрема до зниження рівнів B_{12} у сироватці крові.

Подібне ускладнення тривалої терапії метформіном посилюється дефіцитом кальцію або прийомом препаратів, що знижують кислотність шлункового соку і, отже, всмоктування вітаміну B_{12} у шлунково-кишковому тракті (блокатори протонної помпи, блокатори H_2 -гістамінових рецепторів, антациди тощо).

Гіповітаміноз B_{12} стимулює розвиток периферичної полінейропатії й астенії, що істотно ускладнює перебіг ЦД 2-го типу. Тому пацієнти з ЦД 2-го типу на тлі прийому метформіну потребують додат-



Рисunek 1. Алгоритм призначення метилкобаламіну (Діакобал) хворим на ЦД залежно від прийому метформіну

кового вживання вітаміну В₁₂ курсами 2–3 рази на рік (рис. 1).

Варіантом розв'язання проблеми є щорічний скринінг на В₁₂-дефіцит у хворих на ЦД 2-го типу з подальшим терапевтичним втручанням. Інший варіант полягає в профілактичному призначенні препаратів вітаміну В₁₂ усім пацієнтам, які отримують метформін у дозах понад 1000 мг упродовж тривалого часу без проведення скринінгу. Полівітамінні комплекси з профілактичними дозами вітамінів групи В для цієї мети не підходять, оскільки вони не в змозі компенсувати дефіцит у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

На фармацевтичному ринку України нещодавно зареєстрований Діакобал — єдиний таблетований препарат вітаміну В₁₂ (метилкобаламін) виробництва ТОВ «Кусум Фарм» (Україна). Метилкобаламін — одна з активних форм вітаміну В₁₂. Порівняно з іншими формами вітаміну В₁₂ метилкобаламін на субклітинному рівні краще транспортується в організмі нейронів. Рекомендована добова доза для профілактики й корекції метформін-індукованого дефіциту вітаміну В₁₂ становить 500–1000 мкг на добу (1–2 таблетки), для лікування діабетичної нейропатії — 1000–1500 мкг на добу (2–3 таблетки). Тривалість курсу лікування становить від одного до трьох місяців на рік і визначається індивідуально.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. Yang W, Cai XL, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B12 level, anemia and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes*. 2019. doi: 10.1111/1753-0407.12900.
2. Wong CW, Leung CS, Leung CP, Cheng JN. Association of metformin use with vitamin B12 deficiency in the institutionalized elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018 Nov - Dec;79:57-62. doi: 10.1016/j.archger.2018.07.019.
3. Xu L, Huang Z, He X, Wan X, Fang D, Li Y. Adverse effect of metformin therapy on serum vitamin B12 and folate: short-term treatment causes disadvantages? *Med Hypotheses*. 2013 Aug;81(2):149-51. doi: 10.1016/j.mehy.2013.05.025.
4. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2003 Mar 1;67(5):979-86.
5. Greibe E, Miller JW, Foutouhi SH, Green R, Nexo E. Metformin increases liver accumulation of vitamin B12 – an experimental study in rats. *Biochimie*. 2013 May;95(5):1062-5. doi: 10.1016/j.biochi.2013.02.002.
6. Obeid R, Jung J, Falk J, et al. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. *Biochimie*. 2013 May;95(5):1056-61. doi: 10.1016/j.biochi.2012.10.028.
7. Novelle M, Ali A, Diéguez C, Bernier M, de Cabo R. Metformin: A Hopeful Promise in Aging Research. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Mar 1;6(3):a025932. doi: 10.1101/cshperspect.a025932.
8. Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2007 Mar-Apr;21(2):118-23. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.10.005.
9. Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. Vitamin B12 deficiency: a challenging diagnosis and treatment. *Rev Med Suisse*. 2008 Oct 15;4(175):2212-4, 2216-7.
10. Zdilla MJ. Metformin With Either Histamine H2-Receptor Antagonists or Proton Pump Inhibitors: A Polypharmacy Recipe for Neuropathy via Vitamin B12 Depletion. *Clin Diabetes*. 2015 Apr;33(2):90-5. doi: 10.2337/diaclin.33.2.90.
11. Damiao CP, Rodrigues AO, Pinheiro MF, et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2016 Nov-Dec;134(6):473-479. doi: 10.1590/1516-3180.2015.01382111.
12. Roy RP, Ghosh K, Ghosh M, et al. Study of Vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated early type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Sep-Oct;20(5):631-637. doi: 10.4103/2230-8210.190542.
13. Andres E, Perrin AE, Demangeat C et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med*. 2003 Jul;14(4):221-226.
14. Hansen CS, Jensen JS, Ridderstrale M, Vistisen D, Jørgensen ME, Fleischer J. Vitamin B12 deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017 Jan;31(1):202-208. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.08.025.
15. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr*. 2012 Apr;24(4):541-56. doi: 10.1017/S1041610211002511.
16. Biemans E, Hart HE, Rutten GE, Cuellar Renteria VG, Kooijman-Buiting AM, Beulens JW. Cobalamin status and its relation with depression, cognition and neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus using metformin. *Acta Diabetol*. 2015 Apr;52(2):383-93. doi: 10.1007/s00592-014-0661-4.
17. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016 Oct 7;17(1):44. doi: 10.1186/s40360-016-0088-3.
18. Wulffele MG, Kooy A, Leher P, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med*. 2003 Nov;254(5):455-63.
19. Kancherla V, Garn JV, Zakai NA, et al. Multivitamin Use and Serum Vitamin B12 Concentrations in Older-Adult Metformin Users in REGARDS, 2003–2007. *PLoS One*. 2016 Aug 11;11(8):e0160802. doi: 10.1371/journal.pone.0160802.
20. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2016 Nov;42(5):316-327. doi: 10.1016/j.diabet.2016.03.008.
21. Holmes D. Diabetes: Metformin linked to vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Jun;12(6):312. doi: 10.1038/nrendo.2016.39.
22. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr;101(4):1754-61. doi: 10.1210/nc.2015-3754.
23. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One*. 2014 Jun 24;9(6):e100379. doi: 10.1371/journal.pone.0100379.
24. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med*. 2015 Feb;10(1):93-102. doi: 10.1007/s11739-014-1157-5.
25. Parry-Strong A, Langdana F, Haeusler S, Weatherall M, Krebs J. Sublingual vitamin B12 compared to intramuscular injection in patients with type 2 diabetes treated with metformin: a randomized trial. *N Z Med J*. 2016 Jun 10;129(1436):67-75.
26. Beulens JW, Hart HE, Kuijs R, Kooijman-Buiting AM, Rutten GE. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol*. 2015 Feb;52(1):47-53. doi: 10.1007/s00592-014-0597-8.

Отримано 15.02.2019 ■

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МЗ України, г. Київ, Україна

Взаємозв'язь між прийомом метформіну і дефіцитом вітаміну В₁₂ у хворих сахарним діабетом 2-го типу

Резюме. Метформін є одним з найбільш розповсюджених антигіперглікемізуючих препаратів. К нежелателним побічним ефектам лікування метформіном належить порушення обміну вітаміну В₁₂, асоційоване зі зниженням рівня В₁₂ в сироватці крові. Гіповітаміноз В₁₂ в більшості випадків супроводжується периферическою полінейропатією і при тривалому прийомі метформіну може призводити до анемії, підвищенню ризику депресії, цереброваскулярних і нейродегенера-

тивних захворювань. Клінічні дослідження і мета-аналізи підтверджують взаємозв'язь прийому метформіну і гіповітамінозу В₁₂. Установлено, що підвищення рівня вітаміну В₁₂ на кожні 25 пмоль/л асоціюється зі зниженням ризику нейропатії на 6%. Додатковий прийом вітаміну В₁₂ сприяє компенсації виклианих метформіном порушень обміну цього вітаміну.

Ключові слова: сахарний діабет; метформін; гіповітаміноз В₁₂.

V.I. Pankiv

Ukrainian Research and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Association between metformin use and vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes

Abstract. Metformin is one of the most widely used oral anti-hyperglycemic agents. Adverse effect of metformin is disturbance in vitamin B₁₂ metabolism associated with low serum vitamin B₁₂ level. Vitamin B₁₂ hypovitaminosis is accompanied by peripheral neuropathy. The long-term use can cause anemia and increase the risk of depression, cerebrovascular and neurodegenerative diseases. Clinical studies and meta-analyses have constantly

confirmed the association between metformin use and vitamin B₁₂ hypovitaminosis. It was shown that every 25 pmol/l increase in B₁₂ level was associated with a 6% reduction in the risk of neuropathy. The application of B₁₂ would help compensate the disturbances in vitamin B₁₂ metabolism caused by metformin.

Keywords: diabetes mellitus; metformin; vitamin B₁₂ hypovitaminosis