

Паньків В.І. 

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

Вплив метилкобаламіну на вміст вітаміну B_{12} і прояви нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метформін-асоційованим дефіцитом вітаміну B_{12}

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(4):317-321. doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174818

Резюме. Актуальність. До небажаних побічних ефектів при використанні метформіну належить порушення обміну вітаміну B_{12} , що асоціюється зі зниженням рівнів B_{12} у сироватці крові. **Мета:** встановити ефективність застосування метилкобаламіну (препарат Діакобал виробництва ТОВ «Кусум Фарм», Україна) у корекції дефіциту вітаміну B_{12} у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу з метформін-асоційованим дефіцитом вітаміну B_{12} , а також встановити його вплив на прояви діабетичної нейропатії. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 30 хворих на ЦД 2-го типу з метформін-асоційованим дефіцитом вітаміну B_{12} (рівень вітаміну B_{12} нижче від 190 пг/мл). Тривалість прийому метформіну становила в середньому 6,1 року, середня доза — 2100 мг/добу. Метилкобаламін призначали в дозі 500 мг тричі на добу впродовж трьох місяців. Визначення вмісту вітаміну B_{12} і оцінку проявів нейропатії проводили до і після курсу лікування. **Результати.** Після завершення курсу лікування встановлено, що середній вміст вітаміну B_{12} у сироватці крові досягнув референсних значень ($312,4 \pm 39,8$ пг/мл). Виявлено позитивний вплив терапії на вираженість клінічних проявів периферичної сенсорно-моторної нейропатії в обстежених хворих: у 17 (56,7 %) пацієнтів значно зменшилася вираженість оніміння стоп, у шести (20 %) хворих було відзначено повне зникнення оніміння. Інтенсивність больового синдрому зменшилася в 19 (63,3 %) пацієнтів, больовий синдром вдалося цілком зняти в трьох (10 %) хворих. **Висновки.** Підтверджено взаємозв'язок прийому метформіну й гіповітамінозу B_{12} . Діакобал виробництва ТОВ «Кусум Фарм» (Україна) є ефективним і безпечним препаратом метилкобаламіну в комплексній терапії цукрового діабету для профілактики й лікування метформін-індукованого дефіциту вітаміну B_{12} і діабетичної нейропатії.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; метформін; гіповітаміноз B_{12} ; нейропатія; метилкобаламін

Вступ

На сьогодні препарати метформіну залишаються засобом першої лінії лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. У реальній клінічній практиці відзначаються позитивні додаткові ефекти метформіну, зокрема зниження ризику серцево-судинної патології й смертності, а також геропротекторний вплив [1]. У той же час упродовж останніх років встановлена нова потенційна проблема — метформін-індукований дефіцит вітаміну B_{12} [2].

Він може призводити до розвитку анемії й нейропатії, що іноді невірно діагностується як діабетична нейропатія і, відповідно, неадекватно лікується. Це призводить до прогресування ураження нервових волокон, навіть до необоротного. У той же час наявне порушення можна легко скоректувати на ранніх стадіях [3].

Установлено, що тривалий прийом метформіну сприяє зниженню рівнів вітаміну B_{12} у крові. Епідеміологічні дослідження показали, що тривале

лікування метформіном істотно підвищує ризик зниження вмісту вітаміну B_{12} у крові, сприяючи прогресуванню діабетичної периферичної полінейропатії. Опублікований у 2012 р. аналіз бази даних Національного дослідження здоров'я й харчування (NHANES, 1999–2006, США) показав наявність дефіциту B_{12} у 5,8 % пацієнтів із 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% ДІ 1,26–6,78) [4].

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 — нижче на 34 % ($p = 0,013$) порівняно з групою плацебо [5]. Унаслідок цього порушення до периферичних нервів не надходить достатня кількість кобаламіну та його похідних [6].

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 триваліше лікування, тим вищий ризик розвитку дефіциту вітаміну B_{12} [7–9].

Зазвичай дефіцит вітаміну B_{12} супроводжується відповідними клінічними проявами неврологічного характеру. Встановлено, що в пацієнтів із ЦД і полінейропатією рівні вітаміну B_{12} у сироватці крові були вірогідно нижчі 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 0,94; 95% довірчий інтервал 0,88–1,00; $p = 0,034$) [10].

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

Гіповітаміноз B_{12} стимулює розвиток периферичної полінейропатії, що істотно ускладнює перебіг ЦД 2-го типу. Тому пацієнти з ЦД 2-го типу на тлі прийому метформіну потребують додаткового вживання вітаміну B_{12} , курсами 2–3 рази на рік [11].

Мета дослідження: оцінка ефективності й переносимості метилкобаламіну у хворих на цукровий діабет 2-го типу, у яких встановлено дефіцит вітаміну B_{12} на тлі прийому метформіну, а також визначення його впливу на прояви діабетичної нейропатії.

Матеріали та методи

В умовах Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України під спостереженням перебувало 30 хворих на ЦД 2-го типу (11 чоловіків і 19 жінок), у яких встановлено гіповітаміноз B_{12} (уміст ціанокобаламіну в сироватці крові нижче від 190 пг/мл, референсний значення 191–663 пг/мл). Середній вік хворих становив $58,2 \pm 4,3$ року (від 39 до 68 років), тривалість ЦД — $8,2 \pm 2,9$ року, тривалість прийому препаратів метформіну — $6,1 \pm 1,8$ року. Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) на початок спостереження становив $9,2 \pm 2,3$ %, показник індексу маси тіла — $29,7 \pm 1,9$ кг/м².

Діагностика діабетичної нейропатії ґрунтувалася на наявності таких симптомів, що передували обстеженню протягом шести місяців: біль різного характеру в ногах (особливо в стані спокою); парестезії, оніміння нижніх кінцівок; труднощі при підйомі сходами (слабкість, стомлюваність ніг); наявність в анамнезі виразкових дефектів стоп або ампутацій. При огляді нижніх кінцівок проводилася оцінка кольору й вологості шкіри, визначалася наявність зон гіперкератозу, деформацій пальців, інших кісткових і суглобових аномалій, виразкових дефектів і оцінювалася пульсація на артеріях нижніх кінцівок. Спеціальний неврологічний огляд містив визначення тактильної чутливості за допомогою монофіламента, стандартизованого еквівалентно тиску 10 г/см² (Semmes-Weinstein); визначення вібраційної чутливості за допомогою градуйованого камертона Riedel Seifert 128 Гц. На підставі вищевказаних обстежень проводили діагностику діабетичної периферичної нейропатії. Для визначення ступеня тяжкості нейропатії використовували спеціальну 10-бальну шкалу Diabetic Disability Score, що враховує ступінь вираженості суб'єктивних і об'єктивних проявів цього ускладнення. Оцінка симптомів, виявлених у кожного хворого з використанням нейропатичної шкали, містить кількісну характеристику ураження периферичної нервової системи. На підставі виявлених порушень підраховували суму балів, що дозволяло встановити наявність чи відсутність периферичної сенсорно-моторної нейропатії, а також охарактеризувати ступінь її тяжкості. Ступені тяжкості нейропатії залежно від кількості балів при використанні нейропатичної шкали були такі: 0–2 бали — відсутність нейропатії, 3–5 балів — нейропатія легкого ступеня тяжкості, 6–8 балів — нейропатія середнього ступеня, 9–10

балів — нейропатія тяжкого ступеня. При цьому зверталася увага на виключення інших можливих причин розвитку нейропатії в обстежених хворих, таких як захворювання печінки й нирок, алкоголізм, гіпотиреоз тощо. Діагноз діабетичної нейропатії встановлювався відповідно до рекомендацій Європейської робочої групи з вивчення діабетичної нейропатії як діагноз виключення, тобто лише в тих випадках, коли були відкинуті всі інші можливі причини ураження нервової системи (Eurodiab IDDM Complications Study, 1996).

Хворим призначали прийом метилкобаламіну (Діакобал) у дозі 500 мг тричі на день протягом трьох місяців. Метилкобаламін — це активна форма вітаміну B_{12} . Порівняно з іншими формами вітаміну B_{12} метилкобаламін на субклітинному рівні краще транспортується в органели нейронів. Саме завдяки такій властивості він є більш ефективним при лікуванні захворювань нервової системи. Обстеження проводили до початку й після завершення повного курсу лікування (через 12 тижнів).

Протипоказаннями до призначення Діакобалу були: відома гіперчутливість до метилкобаламіну або інших компонентів препарату, еритремія, еритроцитоз, новоутворення, стенокардія напруження високого функціонального класу.

Динаміка інтенсивності нейропатичних проявів оцінювалася до і через 3 місяці від початку лікування. Переносимість метилкобаламіну оцінювалася за 5-бальною шкалою (1 — дуже добра, 2 — добра, 3 — задовільна, 4 — незадовільна, 5 — вкрай незадовільна чи наявність побічного ефекту, спричиненого вживанням препарату).

Статистичну обробку даних виконували методами варіаційної й описової статистики за допомогою програми Microsoft Excel. Вірогідність розходження значень середніх величин визначали за t-критерієм Стьюдента для абсолютних величин і t-критерієм Фішера для відносних величин. Розходження вважали вірогідними при $p < 0,05$, що свідчило про 95% вірогідність. Величина показника $0,05 < p < 0,1$ свідчила про наявність тенденції до вірогідності розходжень значень показників, що порівнювалися.

Результати

До початку спостереження в усіх 30 хворих на ЦД 2-го типу відзначався гіповітаміноз B_{12} на тлі прийому препаратів метформіну (тривалість прийому $6,1 \pm 1,8$ року, середня доза 2150 ± 55 мг/добу). Середній рівень вітаміну B_{12} у сироватці крові становив $141,7 \pm 28,3$ пг/мл.

Ознаки діабетичної периферичної нейропатії (легкого, середнього й тяжкого ступеня) були виявлені в усіх 30 обстежених хворих.

Після завершення повного курсу лікування (через 12 тижнів) встановлено, що середній вміст вітаміну B_{12} у сироватці крові досягнув референсних значень ($312,4 \pm 39,8$ пг/мл). Лише у двох хворих (6,7 %) абсолютні показники B_{12} не досягли рівня

190 пг/мл, хоча при цьому спостерігалось підвищення вмісту від 103,1 до 176,9 пг/мл в одного хворого і від 119,5 до 183,4 пг/мл — в іншого.

Виявлено позитивний вплив терапії на вираженість клінічних проявів периферичної сенсорно-моторної нейропатії в обстежених хворих. Особливо ефективним лікування виявилось щодо таких симптомів, як оніміння стоп: у 17 (56,7 %) пацієнтів значно зменшилася вираженість оніміння стоп, у шести (20 %) хворих було відзначено повне зникнення оніміння, і лише у трьох хворих (10 %) позитивної динаміки в процесі лікування не відзначалося. Інтенсивність больового синдрому зменшилася в 19 (63,3 %) пацієнтів, больовий синдром вдалося цілком зняти у трьох (10 %) хворих, інтенсивність больового синдрому не змінилася у двох (6,7 %) пацієнтів.

У результаті проведеного лікування нами було виявлено статистично вірогідне підвищення порогу вібраційної чутливості й статистично вірогідне зниження показника вібраційної чутливості. Нами встановлено підвищення показника вібраційної чутливості після закінчення курсу терапії метилкобаламіном, виявлені зміни сягали рівня статистичної вірогідності — $4,03 \pm 0,2$ ум.од. і $4,64 \pm 0,2$ ум.од. до і після курсу лікування відповідно ($p < 0,05$).

Значення нейропатичної шкали до лікування метилкобаламіном, що становили $8,32 \pm 0,30$ ум.од., після лікування знизилися до $6,88 \pm 0,30$ ум.од., $p < 0,05$ (рис. 1).

Одержані результати свідчать, що терапія зменшує вираженість клінічних проявів дистальної діабетичної нейропатії у хворих на цукровий діабет. Переносимість хворими такої терапії була доброю. Симптомів передозування (нудота, блювання, запаморочення, збудження, тахікардія) не відзначалося, побічні реакції в процесі лікування не зареєстровані.

Досягнутий позитивний терапевтичний ефект не супроводжувався і не був зумовлений змінами метаболічного контролю цукрового діабету: рівень $HbA1c$ до лікування становив $9,2 \pm 1,1$ %, після лікування — $8,6 \pm 0,4$ %, $p > 0,05$.

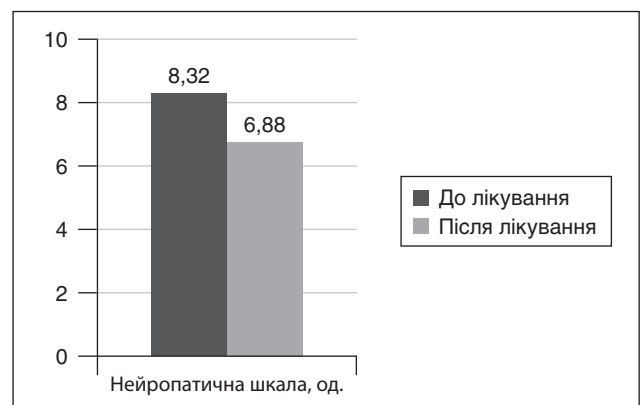


Рисунок 1. Вплив лікування метилкобаламіном на значення нейропатичної шкали

Обговорення

Як видно з наведених даних, курс лікування Діакобалом у хворих на цукровий діабет на тлі терапії метформіном призводить до нормалізації вмісту вітаміну V_{12} у сироватці крові, до зменшення нейропатичних скарг, а також до покращення об'єктивних показників перебігу нейропатії. В обстежених хворих не було виявлено несприятливих статистично вірогідних змін у показниках загального аналізу крові й сечі, біохімічних показниках (АСТ, АЛТ, сечовина, креатинін, загальний білок). У жодного хворого не спостерігалось побічних ефектів.

Метформін має низку незаперечних переваг перед іншими цукрознижувальними препаратами, тому залишається базовим препаратом у лікуванні ЦД 2-го типу. Пов'язані з його використанням небажані ефекти не повинні бути перешкодою для його призначення, однак вони потребують проведення спеціальних профілактичних заходів.

Клінічні настанови Американської діабетичної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) згадують про дефіцит V_{12} як потенційний побічний ефект терапії метформіном [12].

Утім, уже сьогодні лікарі повинні усвідомлювати ризики, пов'язані з метформін-індукованим V_{12} -дефіцитом, і докладати зусилля для його мінімізації, особливо з огляду на доступність профілактичних заходів.

Нами пропонується варіант розв'язання проблеми шляхом проведення щорічного скринінгу на V_{12} -дефіцит із подальшим терапевтичним втручанням у разі необхідності. При цьому всім пацієнтам, які отримують метформін (особливо у дозах понад 1500 мг), рекомендується профілактичне призначення вітаміну V_{12} і без проведення скринінгу.

З цією метою можна використовувати метилкобаламін (Діакобал) двічі на рік. Відомо, що різні вітаміни групи В мають різні точки прикладання. Зокрема, вітамін V_1 і вітамін V_{12} не можуть бути взаємозамінними. Лише V_{12} впливає на мієліновий шар і відновлює нейрони.

Полівітамінні комплекси з профілактичними дозами вітамінів групи В для ліквідації недостатності V_{12} не підходять, оскільки не можуть компенсувати дефіцит у пацієнтів з ЦД 2-го типу внаслідок порушення всмоктування вітаміну V_{12} .

Особливу увагу необхідно приділяти ранній діагностиці нейропатії. При перших ознаках слід призначити адекватне лікування. З урахуванням того, що диференціювати V_{12} -дефіцитну й діабетичну нейропатію складно, а також з огляду на часте їх поєднання у схему лікування всіх хворих на ЦД 2-го типу, які отримують метформін, доцільно включати метилкобаламін.

На фармацевтичному ринку України нещодавно зареєстрований Діакобал — єдиний таблетований препарат вітаміну V_{12} (метилкобаламін) виробництва ТОВ «Кусум Фарм» (Україна). Метилкобаламін — це активна форма вітаміну V_{12} . Порівняно з іншими форма-

ми вітаміну V_{12} метилкобаламін на субклітинному рівні краще транспортується в органели нейронів. Рекомендована добова доза для профілактики й корекції метформін-індукованого дефіциту вітаміну V_{12} 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.

Висновки

Діакобал виробництва ТОВ «Кусум Фарм» (Україна) є ефективним і безпечним препаратом метилкобаламіну в комплексній терапії цукрового діабету для профілактики й лікування метформін-індукованого дефіциту вітаміну V_{12} і діабетичної нейропатії.

Ефективність препарату підтверджена досягненням нормалізації вмісту вітаміну V_{12} у сироватці крові, зменшенням суб'єктивних і об'єктивних проявів нейропатії, а безпека — відсутністю побічних реакцій і погіршення лабораторних загальноклінічних показників.

Конфлікт інтересів. Дослідження проведене за підтримки ТОВ «Кусум Фарм» (Україна).

References

1. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 2019 Apr 22. doi: 10.1001/jama.2019.3805.
2. 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 Jan 7. doi: 10.1111/1753-0407.12900.
3. 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.
4. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical V_{12} deficiency with metformin therapy and vitamin B_{12} supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):327-33. doi: 10.2337/dc11-1582.
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. 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.
7. 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.
8. Hansen CS, Jensen JS, Ridderstrale M, Vistisen D, Jorgensen 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(Suppl 1):S1-S2. doi: 10.2337/dc19-Sint01.

Отримано 15.05.2019 ■

Information about author

Volodymyr Pankiv, MD, PhD, Professor, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; ORCID id: <http://orcid.org/0000-0002-9205-9530>; Web of Science ResearcherID 0-6794-2018

Паньків В.І.

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

Влияние метилкобаламина на содержание витамина B₁₂ и признаки нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа с метформин-ассоциированным дефицитом витамина B₁₂

Резюме. Актуальность. К нежелательным побочным эффектам при использовании метформина относится нарушение обмена витамина B₁₂, ассоциирующееся со снижением уровня B₁₂ в сыворотке крови. **Цель:** установить эффективность применения метилкобаламина (препарат Диакобал производства ООО «Кусум Фарм», Украина) в коррекции дефицита витамина B₁₂ у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с метформин-ассоциированным дефицитом витамина B₁₂, а также установить его влияние на проявления диабетической нейропатии. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 30 больных СД 2-го типа с метформин-ассоциированным дефицитом витамина B₁₂ (уровень витамина B₁₂ ниже 190 пг/мл). Продолжительность приема метформина составляла в среднем 6,1 года, средняя доза — 2100 мг/сут. Метилкобаламин назначали в дозе 500 мг три раза в сутки в течение трех месяцев. Определение содержания витамина B₁₂ и оценку проявлений нейропатии проводили до и после курса лечения. **Результаты.** После завершения курса лечения установле-

но, что среднее содержание витамина B₁₂ в сыворотке крови достигло референсных значений (312,4 ± 39,8 пг/мл). Выявлено положительное влияние терапии на выраженность клинических проявлений периферической сенсорно-моторной нейропатии у обследованных больных: у 17 (56,7 %) пациентов значительно уменьшилась выраженность онемения стоп, у шести (20 %) больных было отмечено полное исчезновение онемения. Интенсивность болевого синдрома уменьшилась у 19 (63,3 %) пациентов, болевой синдром удалось полностью снять у троих (10 %) больных. **Выводы.** Подтверждена взаимосвязь приема метформина и гиповитаминоза B₁₂. Диакобал производства ООО «Кусум Фарм» (Украина) является эффективным и безопасным препаратом метилкобаламина в комплексной терапии сахарного диабета для профилактики и лечения метформин-индуцированного дефицита витамина B₁₂ и диабетической нейропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; метформин; гиповитаминоз B₁₂; нейропатия; метилкобаламин

V.I. Pankiv

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

Influence of methylcobalamin on the vitamin B₁₂ level and manifestations of neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus and metformin-associated vitamin B₁₂ deficiency

Abstract. Background. Adverse side effect of metformin is disturbance in vitamin B₁₂ metabolism associated with low serum vitamin B₁₂ level. B₁₂ hypovitaminosis is accompanied by peripheral neuropathy. The aim of the study was to determine the effectiveness of methylcobalamin (Diacobal preparation manufactured by Kusum Pharm LLC, Ukraine) in correcting vitamin B₁₂ deficiency in diabetic patients with metformin-associated vitamin B₁₂ deficiency, and to establish its effect on manifestations of diabetic neuropathy. **Materials and methods.** Thirty patients with type 2 diabetes mellitus and metformin-associated vitamin B₁₂ deficiency (< 190 pg/ml) were examined. Duration of metformin administration was 6.1 years on average, the average dose was 2100 mg/day. Methylcobalamin was administered at a dose of 500 mg three times a day for three months. Determination of vitamin B₁₂ content and assessment of neuropathy manifestations was carried out before and after

the course of treatment. **Results.** After the course of treatment, it was found that the average content of vitamin B₁₂ in the blood serum reached the reference values (312.4 ± 39.8 pg/ml). The positive effect of therapy on the severity of clinical manifestations of peripheral sensory motor neuropathy in the examined patients was revealed: in 17 (56.7 %) patients, the severity of numbness in feet significantly decreased, in 6 (20 %) persons, there was a complete disappearance of numbness. The intensity of the pain syndrome decreased in 19 (63.3 %) patients, the pain syndrome was completely removed in 3 (10 %) persons. **Conclusions.** The relationship between metformin and B₁₂ hypovitaminosis has been confirmed. Diacobal is an effective and safe drug for the prevention and treatment of metformin-induced vitamin B₁₂ deficiency and diabetic neuropathy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; metformin; B₁₂ hypovitaminosis; neuropathy; methylcobalamin