

Прием метформина провоцирует нарушения гомеостаза витамина В₁₂

О.А.Громова^{1,2}, Л.В.Стаховская³, И.Ю.Торшин^{2,4}, И.К.Томилова¹

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. 153462, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8;

²Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов под эгидой ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, Островитянова, д. 1А;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁴ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Минобороны России. 141700, Россия, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

✉ unesco.gromova@gmail.com

Метформин является одним из наиболее широко используемых гипогликемических средств для приема внутрь. Нежелательным побочным эффектом лечения метформином и другими бигуанидами является нарушение обмена витамина В₁₂, ассоциированное со снижением уровней витаминов В₁₂ в сыворотке крови, особенно на фоне дефицита кальция. Возникающий при этом гиповитаминоз В₁₂ сопровождается периферической полинейропатией, астенией и при достаточно длительном приеме может приводить к мегалобластной анемии, повышению риска депрессии, цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний. Клинические исследования и метаанализы многократно подтвердили взаимосвязь приема метформина и гиповитаминоза В₁₂. Показано, в частности, что повышение уровней кобаламина на каждые 25 пмоль/л было ассоциировано с 6% снижением риска нейропатии. Дотации цианокобаламина способствуют компенсации вызываемых метформином нарушений обмена витамина В₁₂.

Ключевые слова: диабет, метформин, цианокобаламин, гиповитаминоз В₁₂, витамины группы В, Нейромультивит.

Для цитирования: Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю., Томилова И.К. Прием метформина провоцирует нарушения гомеостаза витамина В₁₂. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 58–64.

Review

The application of metformin provokes disturbance in vitamin В₁₂ homeostasis

О.А.Громова^{1,2}, Л.В.Стаховская³, И.Ю.Торшин^{2,4}, И.К.Томилова¹

¹Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153462, Russian Federation, Ivanovo, pr. Sheremetevskii, d. 8;

²Moscow branch of Trace Element Institute for UNESCO at N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1A;

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

⁴Moscow Institute of Physics and Technology of the Ministry of Defence of the Russian Federation. 141700, Russian Federation, Dolgoprudnyi, Institutskii per., d. 9

✉ unesco.gromova@gmail.com

Abstract

Metformin is one of the most widely used oral hypoglycemic agents. Adverse side effect of metformin and other biguanides is disturbance in vitamin В₁₂ metabolism, associated with low serum vitamin В₁₂ level, especially against the backdrop of calcium deficiency. This application is associated with vitamin В₁₂ hypovitaminosis and is accompanied with peripheral neuropathy, asthenia. The long-term application can cause megaloblastic anemia and increase the risk of depression, cerebrovascular and neurodegenerative diseases. Clinical studies and meta-analyses have constantly confirmed the association between metformin application and vitamin В₁₂ hypovitaminosis. It was shown, that every 25 pmol/l increase in cobalamin was associated with a 6% risk reduction in neuropathy. The application of cyanocobalamin would help compensate the disturbance in vitamin В₁₂ metabolism caused by metformin.

Key words: diabetes mellitus, metformin, cyanocobalamin, vitamin В₁₂ hypovitaminosis, B vitamins, Neuromultivit.

For citation: Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Torshin I.Yu., Tomilova I.K. The application of metformin provokes disturbance in vitamin В₁₂ homeostasis. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 58–64.

Введение

Метформин – средство 1-й линии для лечения диабета. В качестве положительного дополнительного эффекта снижает риск сосудистой патологии и смертности и проявляет геропротекторный эффект. Препарат интегрирован в комплексную терапию поликистоза яичников, лечения бесплодия у женщин, связанного с инсулинорезистентностью и глюкозотолерантностью. Однако длительный прием метформина (месяцы и годы) способствует снижению уровней витамина В₁₂ в крови, нарушает усвоение тиамина и других витаминов группы В [1].

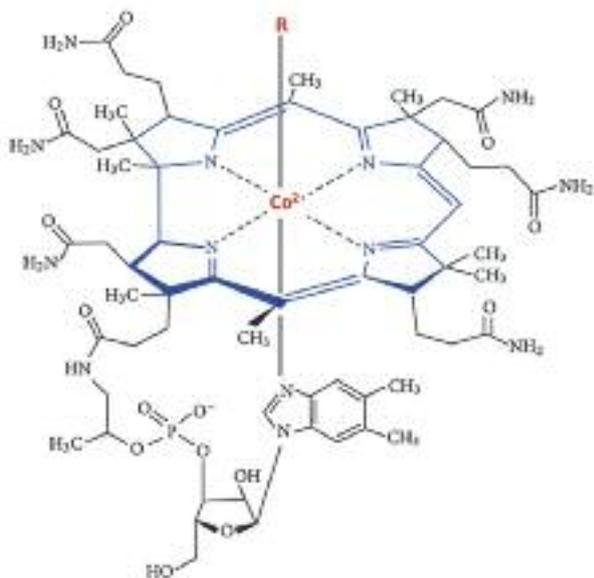
Эпидемиологические и рандомизированные исследования показали, что длительное лечение метформином существенно повышает риск снижения уровней витамина В₁₂ в крови и риск дефицита фолатов, способствуя прогрессированию диабетической периферической полинейропатии [2]. Клиническая практика показывает, что у 10–30% паци-

ентов, которые принимали метформин, часто отмечаются уровни кобаламина в крови ниже 200 пмоль/л [3]. В то же время витамин В₁₂ и другие витамины группы В (в частности, В₁ и В₆) принципиально необходимы для поддержания обмена сахаров [4], особенно у пациентов с диабетом.

Далее последовательно рассмотрены результаты фундаментальных исследований действия метформина на гомеостаз витамина В₁₂, клинических последствий приема метформина, относящиеся к гиповитаминозу В₁₂, и клинических исследований взаимосвязи приема метформина и гиповитаминоза В₁₂.

Фундаментальные исследования действия метформина на гомеостаз витамина В₁₂

Нарушения всасывания витамина В₁₂ (рис. 1) при мальабсорбции, регистрируемые как аномальные результаты теста Шиллинга (который позволяет количественно оце-

Рис. 1. Общая химическая структура витаминеров В₁₂.

Примечание. В случае цианокобаламина R=CN. Несмотря на значительное количество гидрофильных атомов кислорода в структуре, центральное (корриновое) кольцо в составе цианокобаламина (выделено синим) и других витаминеров В₁₂ весьма гидрофобно (т.е. отталкивает воду и, соответственно, притягивает жиры). Поэтому эмульгация витамина В₁₂ желчными кислотами в тонком кишечнике повышает биодоступность витамина В₁₂.

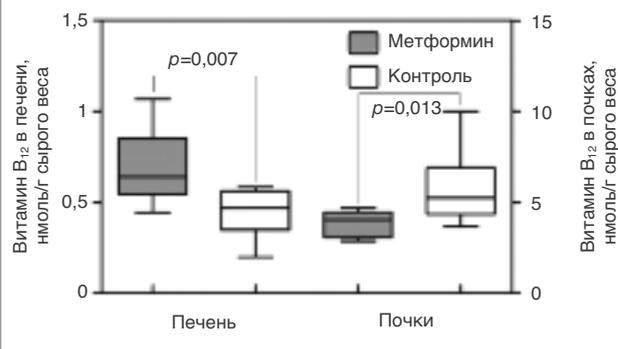
нить всасывание витамина В₁₂ с изотопной меткой в присутствии внутреннего фактора и без него), являются типичным побочным эффектом терапии бигуанидами пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) [5], в том числе бигуанидом [6] и метформином [7].

В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что такие бигуаниды, как феноформин, буформин, метформин, не изменяют объем стула или экскрецию жира через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), но заметно снижают содержание желчных кислот в кишечном транзите. Это происходит за счет чрезмерного увеличения деконъюгации гликохолевой кислоты, которая представляет собой конъюгат холевой кислоты и глицина. При деконъюгации гликохолевой кислоты происходит отсоединение глицина, а 90–95% холевой кислоты всасывается в кишечнике в кровь и по воротной вене обратно попадает в печень [8]. В результате содержание жирных кислот в кишечном транзите падает, что существенно ухудшает всасывание всех жирорастворимых микронутриентов (витаминов А, D, К и др.). В частности, недостаток желчных кислот несколько снижает всасывание витамина В₁₂ в тонком кишечнике [9], что вполне соответствует особенностям химической структуры витамина В₁₂ (см. рис. 1).

В эксперименте морские свинки получали физиологический раствор, или феноформин, или метформин (подкожно или перорально). Экскрецию желчных кислот оценивали с помощью ¹⁴C-холевой кислоты. Было показано, что парентеральный и пероральный прием бигуанидов вызывает нарушения всасывания желчных кислот и витамина В₁₂ [10].

Прекращение лечения бигуанидами или введение антибиотиков нормализует деконъюгацию желчных кислот. Воздействие антибиотиков на деконъюгацию желчных кислот позволяет предположить, что избыточный рост условно-патогенных бактерий в тонкой кишке приводит к связыванию витамина В₁₂ болезнетворными бактериями, что и отражается аномальными результатами теста Шиллинга [7].

Экспериментальное исследование показало, что метформин нарушает перераспределение витамина В₁₂ в организ-

Рис. 2. Содержание витамина В₁₂ в печени и почках после лечения метформином.

ме, увеличивая, в частности, накопление В₁₂ в печени. После ежедневных подкожных инъекций метформина или плацебо (физиологический раствор) уровни витамина В₁₂ уменьшились на 22% (от 370 до 289 мкмоль/л, 95% доверительный интервал – ДИ 47–383, $p=0,001$). Затем животные получали витамин В₁₂ с изотопной меткой (⁵⁷Co) per os. После инъекций метформина количество В₁₂ в печени было выше на 36% ($p=0,007$), а в почках – ниже на 34% ($p=0,013$) по сравнению с группой плацебо (рис. 2). При этом существенной разницы между группами в общем количестве всосавшегося витамина В₁₂ не было установлено [11].

Таким образом, метформин может и не ухудшать всасывание витамина В₁₂, но тем не менее вызывать нарушения его физиологической компартментализации. В частности, под воздействием метформина происходит снижение уровней витамина В₁₂ в почках и сыворотке крови. В результате в периферические нервы не поступает достаточного количества кобаламина и его производных. Также можно заметить, что накопление В₁₂ в печени и эритроцитах [12], происходящее под действием метформина, может вносить вклад в геропротекторные эффекты данного препарата [13].

Нарушения гомеостаза витамина В₁₂ характерны для бигуанидов, но не других препаратов для лечения СД 2. Лечение пациентов с СД 2 ($n=165$) метформином или росиглитазоном в течение 6 нед показало, что оба препарата значительно снижали уровни триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина, HbA_{1c} и инсулина. Применение метформина было ассоциировано с увеличением уровня гомоцистеина (+2,4 мкмоль/л), снижением уровней фолатов (-1,04 нг/мл) и витамина В₁₂ (-20 пг/мл). При использовании росиглитазона уровень гомоцистеина, наоборот, снижался (-0,92 мкмоль/л), в то время как уровни фолатов и витамина В₁₂ остались без изменения [14].

Важно отметить, что всасывание комплекса витамина В₁₂ с белком-транспортером кобаламина в кишечнике зависит от концентрации ионов Ca²⁺. Поэтому дотации кальция способствуют улучшению всасывания В₁₂ на фоне приема метформина [15]. Сниженная обеспеченность кальцием распространена среди пациентов с диабетом и у пациентов пожилого возраста.

Последствия приема метформина, относящиеся к гиповитаминозу В₁₂

Дефицит витамина В₁₂ сопровождается, как правило, соответствующими клиническими проявлениями (обычно неврологического характера). Наиболее частыми причинами гиповитаминоза В₁₂ являются расстройства желудка, недостаточность поджелудочной железы, хроническое медикаментозное лечение не только метформином, но и препаратами из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) и другими препаратами, снижающими кислотность желудочного сока [16].

Сочетание метформина с антагонистами H_2 -рецепторов гистамина либо с ИПП особо опасно при полинейропатии, которая развивается вследствие нарушения всасывания витамина B_{12} и/или при тяжелой форме гиповитаминоза B_{12} [17]. Лечение метформином и ИПП пациентов с СД 2 ($n=231$) ассоциировано с 3-кратно более высоким риском развития гиповитаминоза B_{12} (менее 180 пг/мл, 22,5% пациентов), чем в контрольной группе ($n=231$, 7,4%) [18].

Даже относительно кратковременное лечение метформином (6 мес) вызывает снижение уровней кобаламина и увеличение гомоцистеина в сыворотке крови. В течение 2 лет лечения метформином пациентов с СД 2 ($n=90$) достоверно повышался риск периферической нейропатии [19].

В группах пациентов с установленной мальабсорбцией кобаламина из пищи ($n=80$) и пациентов с дефицитом кобаламина ($n=127$) уровни витамина B_{12} в сыворотке крови составили 153 ± 74 пг/мл (95% ДИ 35–200 пг/мл), а уровни гомоцистеина достигали весьма высоких значений – $20,6 \pm 15,7$ мкмоль/л (95% ДИ 8–97 мкмоль/л). Основными клиническими проявлениями дефицита витамина B_{12} являлись периферическая полинейропатия (46%), астения (19%), инсульт (12%), деменция (10%), отек ног (11%) и заболевания ЖКТ (8%). Наиболее типичными коморбидными состояниями, ассоциированными с недостаточностью B_{12} , являлись атрофический гастрит (39%, зачастую с признаками инфекции *Helicobacter pylori* – 12%) и злоупотребление алкоголем (14%) [20].

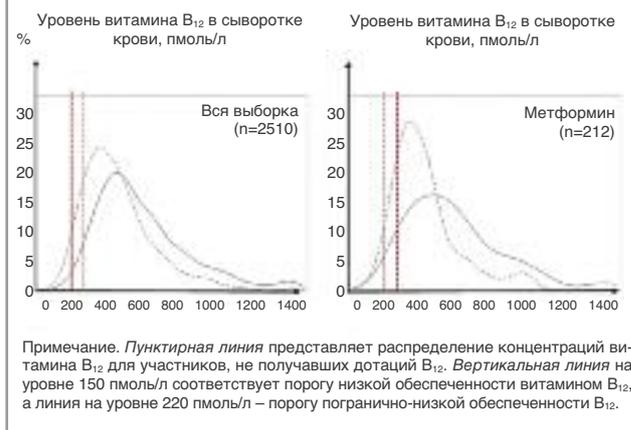
У пациентов с СД и полинейропатией вследствие атеросклероза уровни витамина B_{12} в сыворотке крови были значительно ниже при приеме метформина ($p < 0,001$). Повышение уровней кобаламина на каждые 25 пмоль/л было ассоциировано с 6% снижением риска нейропатии (отношение рисков – ОР 0,94, 95% ДИ 0,88–1,00, $p=0,034$) [21].

Систематический анализ 43 исследований ассоциации между уровнями витамина B_{12} в сыворотке крови и когнитивными нарушениями показал, что низкие уровни B_{12} (менее 250 пмоль/л) достоверно ассоциированы с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона. Применение метформина способствует снижению уровней витамина B_{12} в сыворотке крови и, соответственно, повышает риск когнитивных нарушений. Дотации витамина B_{12} , вводимые перорально или парентерально в высокой дозе (1 мг/сут), эффективно корректируют дефицит витамина и способствуют профилактике когнитивных нарушений у пациентов с ранее существовавшим дефицитом витамина B_{12} (менее 150 пмоль/л) [22].

Приводимый ниже клинический случай наглядно иллюстрирует, что нарушения всасывания/перераспределения витамина B_{12} при длительном лечении метформином могут приводить к мегалобластной анемии [23]. Пациентке А. 47 лет (рост 1,57 м, масса тела 88 кг) с симптомами полиурии и полидипсии на фоне высокого уровня глюкозы в венозной крови (10 ммоль/л в постпрандиальном 21-часовом тесте) была предписана низкокалорийная диета (1000 ккал), содержащая 100 г/сут углеводов. Несмотря на соблюдение диеты в течение 1-го года, у пациентки регулярно отмечалась гипергликемия, вследствие чего был назначен прием метформина (500 мг/сут).

После 8 лет терапии метформином у пациентки развилась выраженная клиническая симптоматика анемии без периферической нейропатии. Результаты лабораторных анализов показали: уровень гемоглобина 89 г/дл, средний объем эритроцита (MCV) 106 фл (норма 84–99), внутриклеточный гемоглобин (MCH) 36 пг (норма 30–35 пг), билирубин 164 мкмоль/л (норма 3–21 мкмоль/л), лактатдегидрогеназа 680 единиц (норма 220–440), концентрация железа в сыворотке крови 10 мкмоль/л (норма 14–25 мкмоль/л). Уровни витамина B_{12} в сыворотке крови пациентки составили всего 60 пмоль/л при нижней границе нормы 150 пмоль/л.

Рис. 3. Распределение концентраций витамина B_{12} в сыворотке крови в зависимости от получения B_{12} .



Общий анализ крови показал, что эритроциты увеличены, отмечались мегалобластные формы. Модифицированный комбинированный тест Шиллинга показал, что при введении тестовой дозы витамина B_{12} из организма за сутки выводилось с мочой всего 6,2% при норме 10–32%. Исследования с использованием сульфата бария в качестве рентгеноконтраста указали на наличие симптома флокуляции и слипания пищевого транзита в проксимальных отделах подвздошной кишки. В то же время локальных поражений кишечника у пациентки не было установлено. После лечения цианокобаламином в дозе 1000 мкг/сут в течение 1 мес и затем поддерживающих ежемесячных однократных инъекций (1000 мкг/мес) уровни витамина B_{12} в сыворотке крови выросли до 1000 пг/л, гемоглобин – до 139 г/дл на фоне исчезновения клинико-лабораторных проявлений анемии [24].

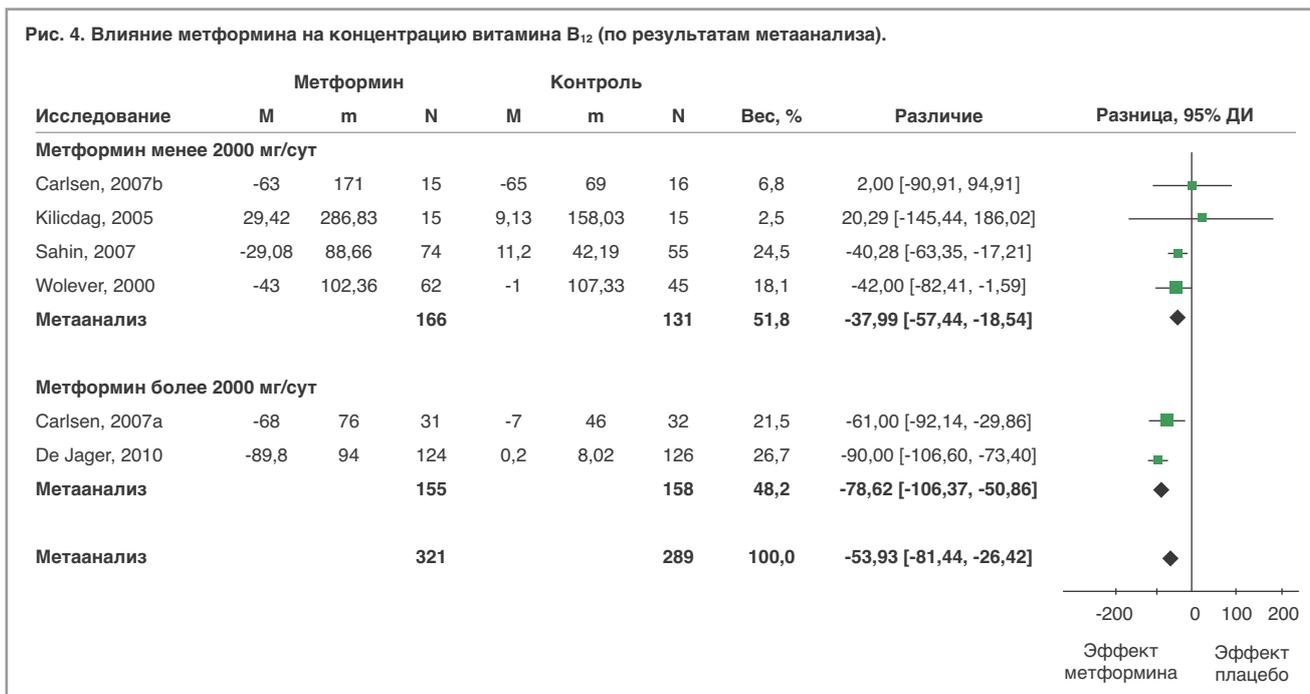
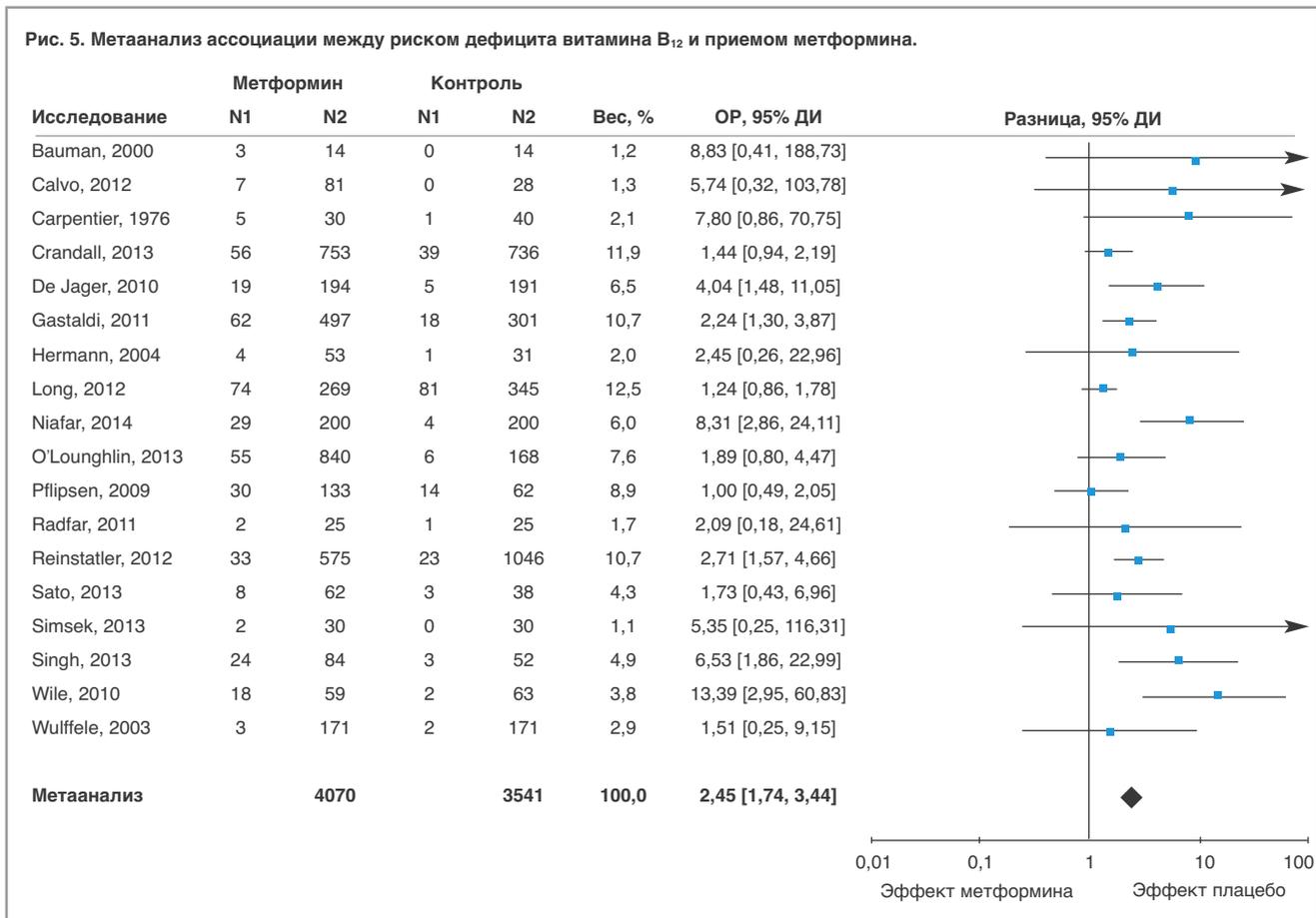
У пациентов с СД 2, проходящих лечение метформином, уровни при кобаламине более 150 мкмоль/л были ассоциированы с уменьшением риска депрессии (ОР 0,42, 95% ДИ 0,23–0,78) и лучшей сохранностью когнитивных функций [25].

Клинические исследования взаимосвязи приема метформина и гиповитаминоза B_{12}

Встречаемость дефицита витамина B_{12} (концентрации менее 150 мкмоль/л) у пациентов с СД 2 составила 28%, причем прием метформина являлся достоверным фактором риска гиповитаминоза B_{12} (ОР 1,96, 95% ДИ 0,99–3,88, $p=0,053$) [26]. В другом исследовании у пациентов с СД 2, принимающих метформин ($n=231$), дефицит витамина B_{12} (уровни менее 180 пг/мл) также встречался чаще (22,5%), чем у здоровых участников ($n=231$, 7,4%, $p < 0,05$) [27].

Даже кратковременный прием метформина пациентами с СД 2 (1–3 мес) приводит к снижению уровня витаминов группы В в крови. Например, в группе пациентов с СД 2, проходящих лечение инсулином ($n=745$), метформин принимался в течение 16 нед. По сравнению с группой плацебо использование метформина было ассоциировано с достоверным снижением уровней фолатов (-7%, 95% ДИ от 1,4 до -13, $p=0,024$) и витамина B_{12} (-14%, 95% ДИ от 4,2 до -24, $p < 0,0001$) на фоне увеличения уровней гомоцистеина (+4%, 95% ДИ 0,2–8, $p=0,039$) [28].

Анализ многоцентровой когорты ($n=2510$, участники старше 50 лет) показал, что применение метформина у пациентов с СД было ассоциировано со сниженными концентрациями витамина B_{12} в сыворотке крови (в среднем 409 пмоль/л) по сравнению с группой пациентов с СД 2, не принимавших метформин (в среднем 485 пмоль/л, $p < 0,01$). Адекватная терапия СД 2 витамином B_{12} в составе поливитаминовых комплексов приводила к достоверному повышению уровней B_{12} в сыворотке (509 пмоль/л) по сравнению

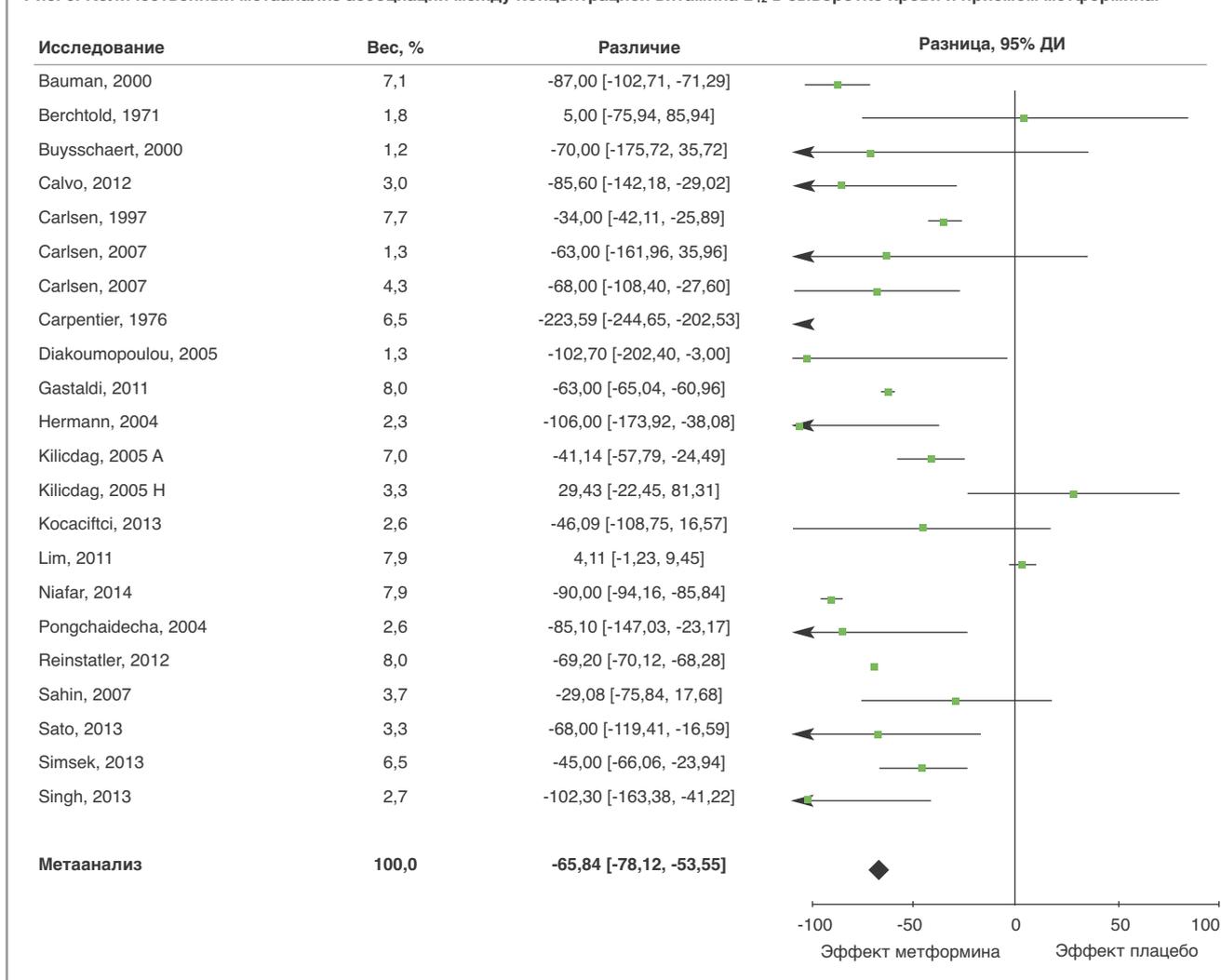
Рис. 4. Влияние метформина на концентрацию витамина В₁₂ (по результатам метаанализа).Рис. 5. Метаанализ ассоциации между риском дефицита витамина В₁₂ и приемом метформина.

нию с подгруппой пациентов, не получавших дотаций В₁₂ (376 пмоль/л, $p < 0,01$); рис. 3. Прием витамин В₁₂-содержащих поливитаминов был ассоциирован со снижением риска гиповитаминоза В₁₂ (уровни менее 220 пмоль/л) более чем в 6 раз (ОР 0,14, 95% ДИ 0,04–0,54) [29].

Систематический обзор и метаанализ 17 исследований подтвердил взаимосвязь между приемом метформина и дефицитом витамина В₁₂ у пациентов с СД 2. В частности, метаанализ показал статистически значимый эффект снижения уровней витамина В₁₂ в сыворотке крови на 57 пмоль/л

(95% ДИ от -35 до -79 пмоль/л), ассоциированный с использованием метформина в течение всего 2–3 мес [30].

Анализ данных когорты Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) – Исследования результатов программы профилактики диабета ($n = 3210$) подтвердил, что длительное применение метформина (1700 мг/сут, 5 лет) ассоциировано с дефицитом витамина В₁₂. Так, уровни витамина В₁₂ менее 150 пмоль/л наблюдались гораздо чаще (4,3%) у пациентов, получавших метформин, чем в группе плацебо (2,3%, $p < 0,05$) [31]. Рандомизирован-

Рис. 6. Количественный метаанализ ассоциации между концентрацией витамина В₁₂ в сыворотке крови и приемом метформина.

ное исследование, проведенное в рамках проекта DPPOS, подтвердило результаты когортного исследования. Когорта была рандомизирована на получение метформина (n=1073) или плацебо (n=1082) в течение 3 лет. Применение метформина было действительно ассоциировано с повышенным риском дефицита витамина В₁₂ [32].

Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил, что концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови были значительно ниже у пациентов, получавших метформин, чем у тех, кто получал плацебо или розиглитазон (средняя разница -54 пмоль/л, 95% ДИ от -81 до -26 пмоль/л, $p=0,0001$). Анализ подгрупп указал на 4 исследования, в которых пациенты получали более низкую дозу метформина (менее 2000 мг/сут), и 2 исследования, в которых пациенты получали более высокую дозу (2000 мг/сут и более). Наблюдался отчетливый дозозависимый эффект: при дозах метформина менее 2000 мг/сут концентрации витамина В₁₂ снижались в среднем на -37,99 пмоль/л (95% ДИ от -57 до -18 пмоль/л, $p=0,0001$), а в дозах более 2000 мг/сут – на -78,62 пмоль/л (95% ДИ 106–51 пмоль/л, $p<0,00001$) [33]. Таким образом, метформин, особенно в дозах свыше 2000 мг/сут, вызывает недостаточность витамина В₁₂ (рис. 4), которая должна быть компенсирована приемом препаратов В₁₂.

Метаанализ 29 исследований (n=8089) показал увеличение числа случаев дефицита витамина В₁₂ в группе участников, принимавших метформин (ОР 2,45, 95% ДИ 1,74–3,44, $p<0,0001$); рис. 5. В группе принимавших метформин уровни В₁₂ в сыворотке крови были ниже в среднем на 65 пмоль/л (95% ДИ от -78 до -54 пмоль/л,

$p<0,00001$); рис. 6. Результаты данного метаанализа также подтвердили статистически значимые эффекты метформина на формирование дефицита В₁₂ [34].

Рандомизированное исследование показало, что *сублингвальный прием дотаций витамина В₁₂ (1 мг в день, 3 мес)* пациентами с СД 2, получавшими метформин, приводил к достоверному повышению уровней витамина В₁₂ в сыворотке крови (372±103 пмоль/л, контроль – 242±40 пмоль/л, $p<0,04$) [35].

Кросс-секционное исследование пациентов с СД, принимавших метформин (n=550, средняя доза 1306 мг/сут, средняя продолжительность курса 64 мес), показало, что увеличение суточной дозы метформина на 1 мг/сут было ассоциировано ($p<0,001$) со средним снижением уровней кобаламина в сыворотке крови на 0,042 пмоль/л (95% ДИ от -0,060 до -0,023 пмоль/л) [36].

Заключение

Метформин – базовый препарат для лечения метаболического синдрома, СД. Препарат интегрирован в комплексную терапию поликистоза яичников, лечения бесплодия у женщин, связанного с инсулинорезистентностью и глюкозотолерантностью. В последние годы метформин все чаще активно используется как геропротектор. И в том, и в другом случае терапия метформином весьма продолжительна (месяцы, годы). Большая часть пациентов получают метформин в дозах более 800–1000 мг/сут, что приводит к нарушению обмена витамина В₁₂ в организме и, в частности, к снижению уровней В₁₂ в сыворотке крови. Это осложнение длительной терапии метформином усугубляется дефици-

Рис. 7. Алгоритм назначения препаратов витамина В₁₂ пациентам с СД 2 в зависимости от приема метформина.

том кальция или приемом препаратов, снижающих кислотность желудочного сока и, следовательно, всасывание витамина В₁₂ в ЖКТ (блокаторы протонной помпы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, антациды и др.). Возникающий при этом гиповитаминоз В₁₂ стимулирует развитие периферической полинейропатии и астении, существенно осложняя течение СД 2. Кроме того, у пациентов с СД 2 типично отмечается усиленное выведение витаминов группы В с мочой. Поэтому пациенты с СД 2 и в особенности те пациенты, которые получают метформин, нуждаются в повышенных дотациях витаминов В₁₂, В₆ и В₁, курсами 2–3 раза в год (рис. 7) [37–39].

Литература/References

- Alston TA. Does metformin interfere with thiamine? Arch Intern Med 2003; 163 (8): 983.
- Xu L, Huang Z, He X et al. Adverse effect of metformin therapy on serum vitamin B₁₂ and folate: short-term treatment causes disadvantages? Med Hypotheses 2013; 81 (2): 149–51.
- Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B₁₂ deficiency. Am Fam Physician 2004; 69 (2): 264; author reply 26.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Прокопович О.А. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в рамках протеома человека. Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2016; 2: 76–84. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Prokopovich O.A. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin within the human proteome. Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum). 2016; 2: 76–84. [in Russian]
- Adams JF, Clark JS, Ireland JT et al. Malabsorption of vitamin B₁₂ and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. Diabetologia 1983; 24 (1): 16–8.
- Muller P, Fischer H, Sorger D. Vitamin B₁₂-level in serum of diabetics receiving long-term buformin therapy. Z Gesamte Inn Med 1981; 36 (6): 226–8.
- Caspary WF, Zavada I, Reimold W et al. Alteration of bile acid metabolism and vitamin-B₁₂-absorption in diabetics on biguanides. Diabetologia 1977; 13 (3): 187–93.
- Маев И.В., Самсонов А.А. Болезни двенадцатиперстной кишки. М.: МЕДпресс-информ, 2005. / Maev I.V., Samsonov A.A. Bolezni dvenadtsatiperstnoy kishki. M.: MEDpress-inform, 2005. [in Russian]
- Kapadia CR, Essandoh LK. Active absorption of vitamin B₁₂ and conjugated bile salts by guinea pig ileum occurs in villous and not crypt cells. Dig Dis Sci 1988; 33 (11): 1377–82.
- Tomkin GH. Comparison of the effect of parenteral with oral biguanide therapy on vitamin B₁₂ and bile acid absorption. Ir J Med Sci 1976; 145 (1): 340.
- Greibel E, Miller JW, Foutouhi SH et al. Metformin increases liver accumulation of vitamin B₁₂ – an experimental study in rats. Biochimie 2013; 95 (5): 1062–5.
- Obeid R, Jung J, Falk J et al. Serum vitamin B₁₂ not reflecting vitamin B₁₂ status in patients with type 2 diabetes. Biochimie 2013; 95 (5): 1056–61.
- Novelle M, Ali A, Diéguez C et al. Metformin: A Hopeful Promise in Aging Research. Cold Spring Harb Perspect Med 2016; 6 (3): a025932. DOI: 10.1101/cshperspect.a025932
- Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D et al. 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; 21 (2): 118–23.
- Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin. Diabetes Care 2000; 23 (9): 1227–31.
- Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. Vitamin B₁₂ deficiency: a challenging diagnosis and treatment. Rev Med Suisse 2008; 4 (175): 2212–4, 2216–7.
- 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; 33 (2): 90–5.
- 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; 134 (6): 473–9.
- 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; 20 (5): 631–7.
- 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; 14 (4): 221–6.
- Hansen CS, Jensen JS, Ridderstrale M et al. Vitamin B₁₂ deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Complications 2017; 31 (1): 202–8.
- Moore E, Mander A, Ames D et al. Cognitive impairment and vitamin B₁₂: a review. Int Psychogeriatr 2012; 24 (4): 541–56.
- Mourits-Andersen T, Ditzel J. Megaloblastic anemia caused by malabsorption of vitamin B₁₂ during long-term metformin therapy. Ugeskr Laeger 1983; 145 (1): 25–6.
- Callaghan TS, Hadden DR, Tomkin GH. Megaloblastic anaemia due to vitamin B₁₂ malabsorption associated with long-term metformin treatment. Br Med J 1980; 280 (6225): 1214–5.
- Biemans E, Hart HE, Rutten GE et al. Cobalamin status and its relation with depression, cognition and neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus using metformin. Acta Diabetol 2015; 52 (2): 383–93.
- 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; 17 (1): 44.
- 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; Sao Paulo: S1516-318020160050.
- Wulfele MG, Kooy A, Lehert 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; 254 (5): 455–63.
- 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; 11 (8): e0160802.
- 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; 42 (5): 316–27.
- Holmes D. Diabetes: Metformin linked to vitamin B₁₂ deficiency. Nat Rev Endocrinol 2016; 12 (6): 312.
- 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; 101 (4): 1754–61.
- Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B₁₂ status in metformin treated patients: systematic review. PLoS One 2014; 9 (6): e100379.
- Niafar M, Hai F, Porhmayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B₁₂ deficiency: a meta-analysis review. Intern Emerg Med 2015; 10 (1): 93–102.

35. Parry-Strong A, Langdana F, Haeusler S et al. Sublingual vitamin B₁₂ compared to intramuscular injection in patients with type 2 diabetes treated with metformin: a randomised trial. *N Z Med J* 2016; 129 (1436): 67–75.
36. Beulens JW, Hart HE, Kuijs R et al. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol* 2015; 52 (1): 47–53.
37. Доскина Е.В. Диабетическая полинейропатия и В₁₂-дефицитные состояния: основы патогенеза, пути лечения и профилактики. *Фарматека*. 2011; 20: 38–43. / Doskina E.V. Diabeticheskaia polineuropatiia i B₁₂-defitsitnye sostoiianiia: osnovy patogeneza, puti lecheniia i profilaktiki. *Farmateka*. 2011; 20: 38–43. [in Russian]
38. Панкратова Ю.В. Длительное лечение метформином пациентов с сахарным диабетом 2 типа и витамин В₁₂: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. *Ожирение и метаболизм*. 2012; 4: 56–7. / Pankratova Yu.V. Dlitel'noe lechenie metforminom patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa i vitamin B₁₂: randomizirovannoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie. *Ozhirenie i metabolizm*. 2012; 4: 56–7. [in Russian]
39. Новиков В.И., Новиков К.Ю. Осложнения сахарного диабета: терапия от А до... В₁, В₆, В₁₂. *Справочник поликлинического врача*. 2015; 6–7: 56–9. / Novikov V.I., Novikov K.Yu. Oslozhneniia sakharnogo diabeta: terapiia ot A do... B₁, B₆, B₁₂. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2015; 6–7: 56–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и клин. фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА, зам. дир. по науч. работе РСЦ ИМ под эгидой ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф., дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И.Пирогова»

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, доц. каф. «Интеллектуальные системы» ФГАОУ ВО МФТИ, ст. науч. сотр. РСЦ ИМ под эгидой ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И.Пирогова»

Томилова Ирина Константиновна – д-р мед. наук, зав. каф. биохимии ФГБОУ ВО ИвГМА