

Влияние терапии метформином на развитие дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

И.Г. Королева¹, Ж.М. Сизова¹, Е.В. Ших¹, В.Л. Захарова^{1✉}, zakharova_v_l@staff.sechenov.ru, Н.Н. Шиндряева^{1,2}, М.В. Мельник¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Городская поликлиника №2; 117556, Россия, Москва, ул. Фруктовая, д. 12

Резюме

Введение. На протяжении последних десятилетий метформин является препаратом выбора в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Однако его длительное применение ведет к ряду побочных эффектов, например развитию дефицита витамина В12 (VB12).

Цель. Оценить безопасность применения метформина в реальной клинической практике при лечении пациентов с СД2 по данным анализа частоты встречаемости дефицита VB12.

Материалы и методы. В условиях городской поликлиники обследовано 60 пациентов с СД2 в возрасте от 27 до 65 лет. Средняя анамнестическая длительность СД2 составила 68 [4; 291] мес. Все пациенты находились на подобранной гипогликемической терапии: монотерапию метформином получали 19 (31,7%) пациентов, метформин в составе комбинированной терапии – 41 (68,3%) пациент. Средняя продолжительность терапии метформином составила 62 [3; 291] мес. Всем пациентам был проведен анализ содержания VB12 в сыворотке крови в зависимости от длительности приема метформина.

Результаты. Средний уровень VB12 у обследованных пациентов составил 345 [99; 770] пг/мл. Нормальный уровень VB12 отмечен у 51 (85%) пациента (386 [221; 770] пг/мл), дефицит VB12 (<200 пг/мл) выявлен у 9 (15%) пациентов (146 [99; 195] пг/мл), отличия между уровнями VB12 достоверны ($p < 0,05$). При этом у 37 (61,7%) пациентов с нормальным уровнем VB12 его значения были расценены как пограничные (в диапазоне 200–450 пг/мл) и составили 335 [221; 470] пг/мл. Дефицит VB12 чаще развивался у пациентов, принимающих метформин более 1 года (16,7%), пограничное значение уровня VB12 чаще обнаруживалось у пациентов, принимающих метформин менее года (58,3%) и более 5 лет (71%). Однако зависимость уровня VB12 от длительности приема метформина оказалась недостоверна ($p > 0,05$).

Выводы. Применение метформина приводит к развитию дефицита VB12 у каждого шестого пациента с СД2 преимущественно после одного года лечения.

Ключевые слова: уровень витамина В12, контроль гликемии, сахароснижающая терапия, холотранскобаламин, длительность приема метформина

Для цитирования: Королева ИГ, Сизова ЖМ, Ших ЕВ, Захарова ВЛ, Шиндряева НН, Мельник МВ. Влияние терапии метформином на развитие дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2024;18(16):284–290. <https://doi.org/10.21518/ms2024-409>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of metformin therapy on the development of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus

Irina G. Koroleva¹, Zhanna M. Sizova¹, Evgenia V. Shikh¹, Valeria L. Zakharova^{1✉}, zakharova_v_l@staff.sechenov.ru, Natalia N. Shindryaeva^{1,2}, Mariya V. Melnik¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² City Polyclinic No. 2; 12, Fruktova St., Moscow, 117556, Russia

Abstract

Introduction. For the past decades, metformin has been the drug of choice for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, its long-term use leads to a number of side effects, such as the development of vitamin B12 deficiency (VB12).

Aim. Assess the safety of metformin use in real clinical practice in the treatment of patients with type 2 diabetes based on the analysis of the incidence of VB12 deficiency.

Materials and methods. Sixty patients with T2DM aged 27 to 65 years were examined in a city polyclinic. The average anamnestic duration of T2DM was 68 [4; 291] months. All patients were on selected hypoglycemic therapy: 19 patients (31.7%) received metformin monotherapy, and 41 patients (68.3%) received metformin as part of combination therapy. The average duration of metformin therapy was 62 [3; 291] months. All patients underwent analysis of the VB12 content in the blood serum depending on the duration of metformin intake.

Results. The average VB12 level in the examined patients was 345 [99; 770] pg/ml. Normal VB12 levels were observed in 51 (85%) patients (386 [221; 770] pg/ml), VB12 deficiency (<200 pg/ml) was detected in 9 (15%) patients (146 [99; 195] pg/ml), the differences between VB12 levels were significant ($p < 0.05$). At the same time, in 37 (61.7%) patients with normal VB12 levels, its values were assessed as borderline (in the range of 200–450 pg/ml), and amounted to 335 [221; 470] pg/ml. VB12 deficiency developed more often in patients taking metformin for more than 1 year (16.7%), borderline VB12 levels were more often found in patients taking metformin for less than a year (58.3%) and more than 5 years (71%). However, the dependence of VB12 levels on the duration of metformin intake was not significant ($p > 0.05$).

Conclusion. Metformin use results in the development of VB12 deficiency in every sixth patient with T2DM, primarily after one year of treatment.

Keywords: diabetes mellitus, metformin, vitamin B12, holotranscobalamin, vitamin B12 deficiency

For citation: Koroleva IG, Sizova ZM, Shikh EV, Zakharova VL, Shindryaeva NN, Melnik MV. Effect of metformin therapy on the development of vitamin b12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(16):284–290. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-409>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий метформин является препаратом выбора при лечении пациентов с СД2, которым в мире страдают 537 млн человек [1]. Метформин, по разным оценкам, принимают около 70% пациентов [1–3]. Применение метформина сопряжено с хорошей антигипергликемической активностью, низким риском развития гипогликемии, периферическим аноксигенным действием, однако при его длительном употреблении возможно развитие ряда побочных эффектов, в т. ч. дефицита VB12 [4–6]. Распространенность дефицита VB12 у данной категории пациентов колеблется от 5,8 до 52% и зависит от длительности приема препарата и его дозировки [7–9]. Наиболее вероятно, что дефицит VB12 развивается между тремя месяцами и пятью годами применения метформина [10–12]. Дефицит VB12, выступающего кофактором ферментов, участвующих в процессе синтеза ДНК, миелина и жирных кислот, может привести к ряду клинических последствий, которые включают гематологические нарушения (например, мегалобластную анемию и образование гиперсегментированных нейтрофилов), прогрессирующую аксональную демиелинизацию и периферическую нейропатию [13–15]. Диагностическими критериями дефицита VB12 являются снижение в крови уровня цианокобаламина, холотранскобаламина (форма витамина B12, связанного с транспортным белком транскобаламином) [16–18], а также повышение уровней гомоцистеина и метилмалоновой кислоты, анализ уровня которых необходим при пограничных значениях цианокобаламина и холотранскобаламина или несоответствии их значений и клинической картины [19, 20]. Однако, несмотря на обоснованность риска развития дефицита VB12 при приеме метформина, на сегодняшний день существуют лишь единичные рекомендации по контролю за развитием этого состояния у пациентов с СД2 [21]. Так, в 2018 г. в совместном отчете Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) было предложено проведение регулярного обследования пациентов, принимающих метформин [22], а позднее ADA был

предложен периодический мониторинг уровня VB12 у пациентов, принимающих метформин [23]. В 2020 г. экспертами KDIGO было предложено ежегодное обследование пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), принимающих метформин более 4 лет или подверженных риску развития дефицита VB12 (в случае имеющегося нарушения всасывания при мальабсорбции, приверженности к веганской диете и пр.) [24]. В настоящее время в России ежегодный скрининг уровня VB12 не включен в задачу мониторинга пациентов с СД2, в т. ч. при развитии диабетической нейропатии [25]. Однако в декабре 2022 г. экспертным советом при Российском научном медицинском обществе терапевтов (РНМОТ) была принята резолюция «Недостаточность/дефицит витамина B12 в клинической практике», провозглашающая необходимость разработки и внедрения в практику врача четкого алгоритма действий по ведению пациентов с клиническим и лабораторно установленным дефицитом VB12 [26].

Целью исследования явилась оценка частоты встречаемости дефицита VB12 у пациентов с СД2, получающих терапию метформином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях городской поликлиники Департамента здравоохранения г. Москвы обследованы 60 пациентов СД2: 27 мужчин (45%) и 33 женщины (55%) – в возрасте от 27 до 65 лет, средний возраст пациентов составил $56,4 \pm 7,8$ лет. Анамнестическая длительность СД2 колебалась от 4 мес. до 24 лет. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались артериальная гипертония – 38 (63,3%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – 19 (31,7%), фибрилляция предсердий – 9 (15%), хроническая сердечная недостаточность – 24 (40%), желчекаменная болезнь – 7 (11,7%), ХБП – 21 (35%) пациент. Избыточная масса тела и ожирение зарегистрированы у 58 (96,7%) обследованных пациентов. В исследование не включались пациенты с диагностированными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сопровождающимися нарушением всасывания, и установленными онкологическими заболеваниями.

Анамнестическая и демографическая характеристика пациентов с СД2 представлена в *табл. 1*.

Все пациенты находились на ранее подобранной сахароснижающей терапии, включающей метформин. При этом монотерапию метформином получали 19 (31,7%) пациентов (средняя суточная доза составила 2000 мг), метформин в составе комбинированной терапии – 41 (68,3%) пациент (средняя суточная доза метформина составила 1 694 мг). В качестве компонентов комбинированной терапии в различных вариантах с метформином применялись производные сульфонилмочевины (глимепирид, гликлазид) у 14 (23,3%) пациентов, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин, линаглиптин) – у 8 (13,3%), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) – у 26 (43,3%), аналог глюкагоноподобного пептида-1 (семаглутид, дулоглутид, ликсисенатид) – у 6 (10%) и в некоторых случаях инсулин – у 5 (8,3%) пациентов. Средняя продолжительность терапии метформином составила 62 [3; 291] мес.

Для оценки наличия или отсутствия дефицита VB12 всем пациентам, включенным в исследование, было проведено исследование уровней VB12 и холотранскобаламина (holo-TC) в сыворотке крови. Полученные результаты проанализированы с учетом пола пациентов, длительности СД2, продолжительности приема метформина, наличия или отсутствия неврологической симптоматики и гематологических признаков мегалобластной

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов с СД2, включенных в исследование

● **Table 1.** Characteristics of patients with T2DM enrolled in the study

Показатель	Значение
Всего пациентов, n из них: мужчин, n (%) женщин, n (%)	60 27 (45) 33 (55)
Средний возраст, лет (M ± SD)	56,4 ± 7,8
Анамнестическая длительность СД2, мес. (Me [min; max])	68,3 [4; 291]
Курение, n (%)	18 (30)
Избыточная масса тела, n (%)	16 (26,7)
Ожирение, n (%) в т. ч.: 1-й степени, n (%) 2-й степени, n (%) 3-й степени, n (%)	42 (70) 23 (38,3) 9 (15) 10 (16,7)

● **Таблица 2.** Результаты лабораторного исследования уровней витамина B12 и холотранскобаламина у пациентов с СД2

● **Table 2.** Results of laboratory testing of vitamin B12 and holo-transcobalamin levels in patients with T2DM

Лабораторные показатели	Полученные результаты	Референтные значения, ед. измерения
Гемоглобин (M ± SD)	147,5 ± 14,5	117–172 г/л
Витамин B12 (Me [min; max])	345 [99; 770]	200–770 пг/мл
Холотранскобаламин (Me [min; max])	119 [12; 256]	25,1–165 пмоль/л

анемии. Оценка неврологической симптоматики выполнена по шкале Total Symptom Score (TSS).

Исследование выполнено с соблюдением всех этических норм проведения клинических исследований с участием человека, включающих получение и подписание пациентом информированного добровольного согласия на участие в исследовании, и в соответствии с разрешением Локального этического комитета на проведение данного исследования (протокол №02-23 от 26.01.2023 г.).

Статистическая обработка данных, полученных в исследовании, проведена с использованием пакета прикладных программ для персональных компьютеров Microsoft Excel с применением анализа вариационных рядов с характеристикой распределения частот, статистики Вилкоксона в случае некорректности применения параметрических методов статистики. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и минимального и максимального значений. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента, различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным лабораторного обследования, средний уровень VB12 у всех пациентов с СД2, включенных в исследование, составил 345 [99; 770] пг/мл; средний уровень holo-TC, активной формы витамина B12 – 119 [12; 256] пмоль/л (*табл. 2*). Ни у одного пациента, включенного в исследование, не было выявлено мегалобластной анемии, показатели гликемического контроля (гликозилированный гемоглобин – HbA1c) находились в пределах нормальных значений.

У 51 (85%) пациента, включенного в исследование, выявлен нормальный уровень VB12, составивший 386 [221; 770] пг/мл (*рис.*). Средний уровень holo-TC у этих пациентов также находился в пределах референсного диапазона – 118,6 [51,1; 256] пмоль/л, при том что у 11 (21,5%) из них он превышал нормальные значения – 190,6 [167,6; 256] пмоль/л.

Дефицит VB12 (уровень < 200 пг/мл) выявлен у 9 (15%) пациентов (146 [99; 195] пг/мл). Средний уровень holo-TC у пациентов с выявленным дефицитом VB12 составил 18,6 [12,5; 35,9] пмоль/л. Дефицит holo-TC (уровень < 25 пмоль/л) зафиксирован у 7 (77,8%) пациентов, пограничное значение уровня holo-TC (25–50 пмоль/л) обнаружено у 2 (22,2%) пациентов.

Несмотря на то что диагностическим критерием дефицита VB12 считается его уровень в сыворотке < 200 пг/мл, существует слабая корреляция между таким показателем и характерными для дефицита VB12 симптомами [27].

● **Рисунок.** Распределение пациентов на группы в зависимости от уровня витамина B12

● **Figure.** Allocation of patients to treatment groups according to their vitamin B12 levels



В то же время сопоставление клинических, нейровизуализационных и лабораторных данных демонстрирует возможность формирования функционального дефицита витамина B12 и при уровне кобаламина < 450 пг/мл [28]. Согласно результатам обследования у 37 (61,7%) пациентов с нормальным уровнем VB12 его значения были расценены как пограничные (в диапазоне 200–450 пг/мл) и составили 335 [221; 450] пг/мл. Таким образом, только у 14 (23,3%) пациентов с СД2, принимающих метформин, выявлены абсолютно нормальные значения VB12.

В связи с тем, что длительность приема метформина влияет на формирование недостаточности/дефицита VB12, был проанализирован уровень VB12 и holo-TC у пациентов, принимавших метформин менее года, в течение 1–5 и более 5 лет (табл. 3). Согласно полученным данным, в группе пациентов с минимальной продолжительностью приема метформина (менее 1 года) отмечены самые высокие уровни и VB12, и holo-TC, при том что их максимальное снижение (статистически значимое, $p < 0,05$) выявлено в группе пациентов, получавших препарат в течение 1–5 лет. Уровни VB12 и holo-TC в группе пациентов с длительным приемом метформина (более 5 лет) были ниже, чем в группе пациентов, принимавших препарат менее 1 года, однако это различие не было статистически значимым.

Все пациенты находились на постоянной сахароснижающей терапии, включающей метформин. При этом монотерапию метформином получали 19 (31,7%) пациентов

(средняя суточная доза составила 2 000 мг), метформин в составе комбинированной терапии – 41 (68,3%) больной (средняя суточная доза метформина составила 1 694 мг). В качестве компонентов комбинированной терапии в различных вариантах с метформином сочетались производные сульфонилмочевины (глимепирид, гликлазид) у 14 (23,3%) пациентов, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин, линаглиптин) у 8 (13,3%), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) у 26 (43,3%), аналог глюкагоноподобного пептида 1 (семаглутид, дулоглутид, ликсисенатид) у 6 (10%) и инсулин у 5 (8,3%) пациентов. Средняя продолжительность терапии метформином составила 62 [3; 291] мес.

Пограничное значение уровня VB12 обнаружилось у всех категорий пациентов с разной длительностью приема метформина: среди пациентов, принимающих метформин менее года (58,3%), от 1 года до 5 лет (47,1%) и более 5 лет (71%). Однако зависимость уровня VB12 от длительности приема метформина оказалась недостоверна ($p > 0,05$). Средний уровень holo-TC у пациентов с пограничными значениями VB12 составил 117,9 [51,1; 210,2] пмоль/л.

При сопоставлении средних значений VB12 и holo-TC в группах пациентов с нормальными значениями, пограничными показателями и их дефицитом зарегистрированы достоверные отличия этих показателей в разных группах. Обращает внимание значимо меньшая длительность приема метформина в группе пациентов с абсолютно нормальными показателями VB12, тогда как длительность приема метформина в группах пациентов с пограничными значениями и дефицитом VB12 была сопоставима (табл. 4).

Хорошо известно, что недостаточность и дефицит VB12 могут вызывать широкий спектр нарушений в периферической и центральной нервной системе [26–28], а при наличии когнитивных нарушений исключение дефицита витамина B12 должно быть обязательным этапом диагностики пациента [26]. Вместе с тем развитие нейропатии у пациентов с СД2 является частым и самостоятельным процессом, не связанным исключительно с недостаточностью/дефицитом VB12 [29, 30].

Среди обследованных пациентов диабетическая полинейропатия (ПНП) была диагностирована у 30 пациентов (50%). Согласно шкале TSS выраженность и частота

● **Таблица 3.** Результаты лабораторного исследования уровней витамина B12 и холотранскобаламина у пациентов с СД2 в зависимости от длительности приема метформина

● **Table 3.** Results of laboratory testing of vitamin B12 and holotranscobalamin levels in patients with T2DM according to the duration of Metformin use

	Длительность приема метформина		
	<1 года (n = 12) Группа 1	1–5 лет (n = 17) Группа 2	>5 лет (n = 31) Группа 3
Средняя длительность приема метформина, мес.	8,1 [3; 11]	27,1 [17; 51]*	144 [62; 291]*
Средний уровень VB12, пг/мл	390,5 [139; 640]	295 [122; 770]**	335 [99; 753]
Средний уровень holo-TC, пмоль/л	126,5 [12,5; 256]	102,7 [14,4; 210,2]**	113,8 [13,5; 203,3]

* Достоверность отличий между показателями 1-й и 2-й группы. ** $p < 0,05$. * Достоверность отличий между показателями 1-й и 3-й группы.

● **Таблица 4.** Показатели средних значений витамина B12 и холотранскобаламина у пациентов с СД2 в группах с нормальными/пограничными значениями и дефицитом

● **Table 4.** Average levels of vitamin B12 and holotranscobalamin in patients with T2DM in the groups with normal/borderline levels and deficiency

	Уровень VB12		
	Нормальные значения (>450 пг/мл) Группа 1 (n = 14)	Пограничные значения (200–450 пг/мл) Группа 2 (n = 37)	Дефицит VB12 (<200 пг/мл) Группа 3 (n = 9)
Средняя длительность приема метформина, мес.	22 [3; 125]	63,2 [4; 291,3]*	60 [80; 86]*
Средний уровень VB12, пг/мл	593 [467; 770]	335 [221; 470]**	146 [99; 195]*, ^
Средний уровень holo-TC, пмоль/л	159 [102; 235,9]	117,9 [51,1; 210,2]**	18,6 [12,5; 35,9]*, ^

* Достоверность отличий между показателями 1-й и 2-й группы. ** p < 0,05. * Достоверность отличий между показателями 1-й и 3-й группы. ^ Достоверность отличий между показателями 2-й и 3-й группы.

● **Таблица 5.** Результаты оценки по шкале TSS пациентов с СД2 в зависимости от уровня VB12

● **Table 5.** Results of TSS assessment of patients with T2DM according to their VB12 levels

Группа пациентов по уровню VB12	С нормальными значениями VB12 (>450 пг/мл) Группа 1		С пограничными значениями VB12 (200–450 пг/мл) Группа 2		С дефицитом VB12 (<200 пг/мл) Группа 3	
	ПНП+	ПНП-	ПНП+	ПНП-	ПНП+	ПНП-
Значение	6,33 [3,66; 9,32]	1 [0; 4]	4,66 [0; 9,65]	1 [0; 6]	8,83 [3,99; 13,65]	1 [0; 1,33]*
Среднее значение по группе	2,83 [0; 9,32]**		2,33 [0; 9,65]*		7,99 [0; 13,65]	

* Достоверность отличий между показателями 1-й и 3-й группы. ** p < 0,05. * Достоверность отличий между показателями 2-й и 3-й группы.

каждого из 4 основных симптомов нейропатии (парестезии, жжение, онемение и боли в конечностях) оценивались в баллах. Суммируя показатели по каждому из анализируемых симптомов, можно получить индекс TSS, характеризующий выраженность клинических проявлений нейропатии. Этот индекс может варьировать в пределах от 0 (при полном отсутствии симптомов) до 14,64 (все симптомы максимально выражены).

При сопоставлении результатов оценки по шкале TSS и показателей VB12 и holo-TC оказалось, что показатели по шкале TSS среди группы пациентов с нормальными значениями уровней VB12 и holo-TC составили 2,83 [0; 9,32] балла. У 5 из 14 пациентов с нормальными значениями уровней VB12 и holo-TC диагностирована диабетическая ПНП, а показатели по шкале TSS составили 6,33 [3,66; 9,32] балла. Среди 9 пациентов с нормальными значениями уровней VB12 и holo-TC, у которых не было клинически подтвержденной диабетической ПНП, показатель по шкале TSS составил 1 [0; 4] балл (табл. 5).

В группе пациентов с пограничными значениями уровней VB12 и holo-TC показатели по шкале TSS составили 2,33 [0; 9,65] балла. Наличие ПНП клинически подтверждено у 19 пациентов (51,4%), которые имели средний показатель по шкале TSS 4,66 [0; 9,65] балла. У исследуемых пациентов из числа тех, кто не имел клинически подтвержденного наличия полинейропатии (48,6%), средний уровень по шкале TSS составил 1 [0; 6] балл.

Среди лиц с выявленным дефицитом VB12 показатели по шкале TSS составили 7,99 [0; 13,65] балла. Наличие ПНП клинически подтверждено у 6 пациентов (66,7%), которые имели средний показатель по шкале TSS 8,83 [3,99; 13,65]

балла. У тех пациентов, которые не имели клинически подтвержденной ПНП (33,3%), средний уровень по шкале TSS составил 1 [0; 1,33] балл.

ВЫВОДЫ

Таким образом, пациенты с СД2, принимающие метформин или содержащие его комбинированные препараты, находятся в зоне повышенного риска развития дефицита VB12. Вместе с тем лабораторная диагностика дефицита VB12 имеет определенные трудности, поскольку общее содержание этого витамина в сыворотке крови не является высокоспецифичным и чувствительным показателем и не всегда достоверно отражает его содержание в организме.

Это требует проведения дополнительных исследований в виде определения уровня holo-TC, не всегда выполнимых в рутинной практике. Патологические процессы, возникающие при дефиците VB12, затрагивают многие органы и системы, при этом характер и тяжесть клинических проявлений в каждом случае индивидуальны и зависят от длительности и степени выраженности дефицита.

Применение метформина приводит к развитию дефицита VB12 у каждого шестого пациента с СД2 при длительности приема более 1 года и holo-TC у каждого восьмого пациента с СД2 преимущественно после 5 лет лечения метформином. Выраженность неврологической симптоматики по шкале Total Symptom Score тем больше, чем ниже уровень VB12.



Поступила / Received 20.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2024
Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ, Мокрышева НГ. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. 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):104–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
- Wakeman M, Archer DT. Metformin and Micronutrient Status in Type 2 Diabetes: Does Polypharmacy Involving Acid-Suppressing Medications Affect Vitamin B12 Levels? *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:2093–2108. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S237454>.
- Sayedali E, Yalin AE, Yalin S. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2023;14(5):585–593. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v14.i5.585>.
- Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JJ et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107–139. <https://doi.org/10.4158/CS-2019-0472>.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925–1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.
- Alhaji JH. Vitamin B12 Deficiency in Patients with Diabetes on Metformin: Arab Countries. *Nutrients*. 2022;14(10):2046. <https://doi.org/10.3390/nu14102046>.
- Hashem MM, Esmael A, Nassar AK, El-Sherif M. The relationship between exacerbated diabetic peripheral neuropathy and metformin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2021;11(1):1940. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81631-8>.
- Martin D, Thaker J, Shreve M, Lamerato L, Budzynska K. Assessment of vitamin B12 deficiency and B12 screening trends for patients on metformin: a retrospective cohort case review. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021;4(1):30–35. <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2020-000193>.
- Kim J, Ahn CW, Fang S, Lee HS, Park JS. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine*. 2019;98(46):e17918. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017918>.
- Herbert L, Ribar A, Mitchell S, Phillips C. Discovering metformin-induced vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes in primary care. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2019;33(2):174–180. <https://doi.org/10.1097/JXX.0000000000000512>.
- Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *J Diabetes*. 2017;9(4):320–324. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12524>.
- Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754–1761. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3754>.
- Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021;12(7):916–931. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v12.i7.916>.
- Ankar A, Kumar A. *Vitamin B12 Deficiency*. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>.
- Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL, Martínez-Carrillo BE, Benítez-Arciniega AD. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(1):54–63. <https://doi.org/10.2174/187153031466614111103217>.
- Tiwari A, Kumar Singh R, Satone PD, Meshram RJ. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2023;15(10):e47771. <https://doi.org/10.7759/cureus.47771>.
- Green R, Allen LH, Björke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17040. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.54>.
- Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(11):1478–1488. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.227>.
- Khattab R, Albannawi M, Alhajj Mohammed D, Alkubaish Z, Althani R, Altheeb L et al. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency among Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev*. 2023;19(4):e180422203716. <https://doi.org/10.2174/1573399818666220418080959>.
- Hannibal L, Lysne V, Björke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;3:27. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00027>.
- Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: Post hoc analysis of a randomized controlled 4.3-year trial. *J Diabetes Complications*. 2018;32(2):171–178. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.11.001>.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
- American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1):S34–S39. <https://doi.org/10.2337/dc21-S003>.
- de Boer IH, Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4 Suppl.):S1–S115. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией ИИ Дедова, МВ Шестаковой, АЮ Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepina OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 11th ed. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Болиева ЛЗ, Болотина ЛВ, Галстян ГР, Драпкина ОМ, Екушева ЕВ, Каприн АД и др. Резолюция Совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина B12 в клинической практике». *Терапия*. 2023;1(1):116–121. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.116-121>.
- Bolivia LZ, Bolotina LV, Galstyan GR, Drapkina OM, Ekusheva EV, Kaprin AD et al. Resolution of the Expert Council Vitamin B12 deficiency in clinical practice. *Therapy*. 2023;1(1):116–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.116-121>.
- Ших ЕВ, Сизова ЖМ, Астаева МО. Пероральное применение цианокобаламина при функциональном дефиците витамина B12: эффективность и безопасность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):109–115. <https://doi.org/10.14412/20742711-2021-4-109-115>.
- Shikh EV, Sizova ZM, Astaeva MO. Oral administration of cyanocobalamin for functional vitamin B12 deficiency: efficacy and safety. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):109–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/20742711-2021-4-109-115>.
- Полякова ОА, Клепикова МВ, Остроумова ОД. Диагностика B12-дефицитной анемии и способы ее коррекции в разных клинических ситуациях. *Non nocere. Новый терапевтический журнал*. 2021;11(1):64–74. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/non-nocere/2021/11>.
- Polyakova OA, Klepikova MV, Ostroumova OD. Diagnosis of B12-deficiency anemia and ways to correct it in different clinical situations. *Non Nocere. Novy Terapevticheskiy Zhurnal*. 2021;11(1):64–74 (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/non-nocere/2021/11>.
- Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Строчков ИА. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):113–120. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184113-120>.
- Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Strokov IA. Diabetic and non-diabetic neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4):113–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184113-120>.
- Olt S, Oznas O. Investigation of the vitamin B12 deficiency with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus treated using metformin. *North Clin Istanbul*. 2017;4(3):233–236. <https://doi.org/10.14744/nci.2017.98705>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Г. Королева, Ж.М. Сизова, Е.В. Ших
 Концепция и дизайн исследования – Ж.М. Сизова, Е.В. Ших, Н.Н. Шиндряева
 Написание текста – И.Г. Королева, В.Л. Захарова
 Сбор и обработка материала – И.Г. Королева
 Обзор литературы – И.Г. Королева
 Анализ материала – В.Л. Захарова, М.В. Мельник
 Статистическая обработка – И.Г. Королева
 Редактирование – Ж.М. Сизова, Е.В. Ших, Н.Н. Шиндряева, М.В. Мельник
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ж.М. Сизова, Е.В. Ших

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina G. Koroleva, Zhanna M. Sizova, Evgenia V. Shikh

Study concept and design – Zhanna M. Sizova, Evgenia V. Shikh, Natalia N. Shindryaeva

Text development – Irina G. Koroleva, Valeria L. Zakharova

Collection and processing of material – Irina G. Koroleva

Literature review – Irina G. Koroleva

Material analysis – Valeria L. Zakharova, Mariya V. Melnik

Statistical processing – Irina G. Koroleva

Editing – Zhanna M. Sizova, Evgenia V. Shikh, Natalia N. Shindryaeva, Mariya V. Melnik

Approval of the final version of the article – Zhanna M. Sizova, Evgenia V. Shikh

Информация об авторах:

Королева Ирина Геннадьевна, аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9758-1259>; koroleva_i_g@staff.sechenov.ru

Сизова Жанна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1242-7074>; sizova_zh_m@staff.sechenov.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, директор Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Захарова Валерия Леонидовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5407-6906>; zakharova_v_l@staff.sechenov.ru

Шиндряева Наталья Николаевна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; главный врач, Городская поликлиника №2; 117556, Россия, Москва, ул. Фруктовая, д. 12; <https://orcid.org/0000-0001-6560-2756>; shindryaeva_n_n@staff.sechenov.ru

Мельник Мария Валерьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8800-4628>; melnik_m_v@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Irina G. Koroleva, Postgraduate Student of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9758-1259>; koroleva_i_g@staff.sechenov.ru

Zhanna M. Sizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1242-7074>; sizova_zh_m@staff.sechenov.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Director Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Valeria L. Zakharova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5407-6906>; zakharova_v_l@staff.sechenov.ru

Natalia N. Shindryaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Chief Medical Officer, City Polyclinic No. 2; 12, Fruktovaya St., Moscow, 117556, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6560-2756>; shindryaeva_n_n@staff.sechenov.ru

Mariya V. Melnik, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8800-4628>; melnik_m_v@staff.sechenov.ru