

УДК 616.379-008.64-06:616.441-008.61

## ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА МЕТФОРМИНОМ И МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА В12

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7823284>

**Муйдинов Азамат Абдулхамид Угли**

*Магистр 3 курса*

**Юсупова Шахноза Кадиржановна**

*Д.м.н, Доцент, зав. кафедрой*

*[dr.Shahnoza@mail.ru](mailto:dr.Shahnoza@mail.ru)*

**Абдуразакова Дилбар Содиковна**

*PhD, Доцент [dilbar.abdurazakova@mail.ru](mailto:dilbar.abdurazakova@mail.ru)*

*Андижанский государственный медицинский институт*

*Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии*

*Республика Узбекистан Город Андижан*

**Аннотация:** *За последние 15 лет в диабетологии произошли революционные открытия в области исследований патогенеза СД2, сопровождающиеся развитием новых классов сахароснижающих препаратов, кардинально изменивших алгоритм лечения.*

Метформин – средство 1-й линии для лечения диабета. В качестве положительного дополнительного эффекта снижает риск сосудистой патологии и смертности и проявляет геропротекторный эффект. Монотерапия метформином рекомендована на фоне изменения образа жизни при HbA1c <9%. Назначение метформина является патогенетической терапией СД2, в связи с эффектом снижения инсулинорезистентности, увеличением периферической утилизации глюкозы тканями, снижением глюконеогенеза и уменьшением продукции глюкозы печенью. Клиническая практика показывает, что у 10–30% пациентов, 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, особенно у пациентов с диабетом. Эпидемиологические и рандомизированные исследования показали, что длительное лечение метформинном существенно повышает риск снижения уровней витамина В12 в крови и риск дефицита фолатов, способствуя прогрессированию диабетической периферической полинейропатии.

### **Введение**

Сахарный диабет - глобальная проблема всего мира. Термин “ Сахарный диабет ” по определению Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ)

означает нарушение обмена веществ множественной этиологии для которого характерна хроническая гипергликемия с нарушениями метаболизма углеводов, жиров и белков в результате нарушений секреции инсулина и / действия инсулин. Диабет - единственное неинфекционное заболевание (имеется ввиду особо опасные инфекции – чума, оспа и др) взятое под контроль Организацией Объединенных Наций (ООН)

Сахарный диабет (СД) - 2 типа самое распространенное эндокринное заболевание, представляет серьезную медико-социальную проблему в связи с повсеместным прогрессирующим ростом заболеваемости, хроническим течением и высокой частотой инвалидизирующих осложнений [1; 4]. По прогнозам, © 2011–2019 Science for Education Today (до 2018: Вестник Новосибирского государственного педагогического университета) Science for Education Today 2019, том 9, № 1 <http://sciforedu.ru> ISSN 2658-6762 210 к 2040 г. их общее число достигнет 642 млн<sup>1</sup> [4]. Каждые 6 сек. в мире умирает один человек от сахарного диабета и его осложнений<sup>2</sup>.

1 Атлас диабета IDF. 7-е изд. 2015 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.diabetesatlas.org> (дата обращения: 09.12.2018) 2 Там же. 3 Petri C., Stefani L., Bini V., Mascherini G., Francini L., De Angelis M., Galanti G. Life style and nutrition habits in type 2 diabetes [Электронный ресурс]. URL: <https://www.researchgate.net/publication/278024473> (дата обращения: 09.12.2018)

На 01.01.2019г. на учете в Узбекистане состоит 230 610 больных СД:

18 349 пациентов с СД 1 типа (СД1), и 212 261 пациентов с СД 2 типа (СД2).

Согласно скрининговым исследованиям распространенность СД2 в Узбекистане за последние 14 лет выросла в 1,6 раз и по последним данным (2015г.) составляет 7,9% среди лиц старше 35 лет. По данным национального регистра СД (2007г., 2010г.), а также

по данным ежегодных отчетов областных диспансеров Республики Узбекистан около 80% больных не достигают целевых показателей углеводного обмена, что

способствует развитию различных диабетических и сердечно-сосудистых осложнений, укорочению жизни больных, высокой [ **Клинич.рекомен. по леч. сахарного диабета 2 типа.Рук.для врачей 2019.Ташкент**].

За последние 15 лет в диабетологии произошли революционные открытия в области исследований патогенеза СД2, сопровождающиеся развитием новых классов сахароснижающих препаратов, кардинально изменивших алгоритм лечения.

Метформин – средство 1-й линии для лечения диабета. В качестве положительного дополнительного эффекта снижает риск сосудистой патологии и смертности и проявляет геропротекторный эффект. Монотерапия метформином рекомендована на фоне изменения образа жизни при HbA1c <9%. Назначение метформина является патогенетической терапией СД2, в связи с эффектом снижения инсулинорезистентности, увеличением периферической утилизации глюкозы

тканями, снижением глюконеогенеза и уменьшением продукции глюкозы печенью. Кроме снижения гликемии натощак и после еды (без значимого риска гипогликемии), метформин снижает достоверно факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень HbA1c снижается в монотерапии метформином до 2%.

Для снижения побочных эффектов (металлический вкус во рту, тошнота, диарея, метеоризм) дозу метформина необходимо титровать от 500 мг до максимальной 2550-3000 мг. Суточную дозу возможно распределить в 2-3 приема независимо от приема пищи. Следует отметить, что при приеме после еды уменьшается частота встречаемости

побочных эффектов. Эффективность препарата необходимо оценивать на 3-4 день приема.

Противопоказания

- ▶▶ СД1
- ▶▶ кетоацидоз
- ▶▶ беременность и лактация
- ▶▶ патология печени (повышение АЛТ >2,5 раза)
- ▶▶ почек ХБП С 3б-5 (СКФ <45 мл/мин/1,73 м2)
- ▶▶ хроническая сердечная недостаточность III-IV ст.
- ▶▶ тяжелая анемия
- ▶▶ алкоголизм

Препарат интегрирован в комплексную терапию поликистоза яичников, лечения бесплодия у женщин, связанного с инсулинорезистентностью и глюкозотолерантностью. Однако долговременный 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% пациентов, 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.

### **Основная часть**

Фундаментальные исследования действия метформина на гомеостаз витамина В12  
Нарушения всасывания витамина В12 при мальабсорбции, регистрируемые как

аномальные результаты теста Шиллинга (который позволяет количественно оценить 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 буформинном [6] и метформинном [7].

В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что такие бигуаниды, как фенформин, 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 фенформин, или метформин (подкожно или перорально).

Экскрецию желчных кислот оценивали с помощью 14 С-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 организме, 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 ( $^{57}\text{Co}$ ) *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]

Изменение 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, HbA1c 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 Ca<sup>2+</sup>. 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<sub>2</sub>-рецепторов гистамина либо с ИПП особо опасно при полинейропатии, которая развивается вследствие нарушения всасывания витамина В12 и/или при тяжелой форме гиповитаминоза В12 [17].

Лечение метформином и ИПП пациентов с СД 2 (n=231) ассоциировано с 3-кратно более высоким риском развития гиповитаминоза В12 (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 В12 в сыворотке крови составили 153±74 пг/мл (95% ДИ 35–200 пг/мл), а уровни гомоцистеина достигали весьма высоких значений – 20,6±15,7 мкмоль/л (95% ДИ 8–97 мкмоль/л).



Основными клиническими проявлениями дефицита витамина В12 являлись периферическая полинейропатия (46%), астения (19%), инсульт (12%), деменция (10%), отек ног (11%) и заболевания ЖКТ (8%). Наиболее типичными коморбидными состояниями, ассоциированными с недостаточностью В12, 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 В12 в сыворотке крови были значительно ниже при приеме метформина (ра  $p < 0,001$ )

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 В12 в сыворотке крови и когнитивными нарушениями показал, что низкие уровни В12 (менее 250 пмоль/л) достоверно ассоциированы с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона. Применение метформина способствует снижению уровней витамина В12 в сыворотке крови и, соответственно, повышает риск когнитивных нарушений. Дотации витамина В12, 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 В12 (менее 150 пмоль/л) [22]

Приводимый ниже клинический случай наглядно иллюстрирует, что нарушения всасывания/перераспределения витамина В12 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 (МСV) 106 фл (норма 84–99), внутриклеточный гемоглобин (МСН) 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 В12 в сыворотке крови пациентки составили всего 60 пмоль/л при нижней границе нормы 150 пмоль/л.

Общий анализ крови показал, что эритроциты увеличены, отмечались мегалобластные формы. Модифицированный комбинированный тест Шиллинга показал, что при введении тестовой дозы витамина В12 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 слипание 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 В12 в сыворотке крови выросли до 1000 нг/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 В12. Встречаемость дефицита витамина В12 (концентрации менее 150 мкмоль/л) у пациентов с СД 2 составила 28%, причем прием метформина являлся достоверным фактором риска гиповитаминоза В12 (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 В12 (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 В12 (-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 В12 в сыворотке крови (в среднем 409 пмоль/л) по сравнению с группой пациентов с СД 2, не принимавших метформин (в среднем 485 пмоль/л,  $p < 0,01$ ).

Адьювантная терапия СД 2 витамином В12 в составе поливитаминных комплексов приводила к достоверному повышению уровней В12 в сыворотке (509 пмоль/л) по сравнению с подгруппой пациентов, не получавших дотаций В12 (376 пмоль/л,  $p < 0,01$ ).

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]

Рандомизированное 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=0,0001). Метаанализ 29 исследований (n=8089) показал увеличение числа случаев дефицита б В12 в группе участников, принимавших метформин (ОР 2,45, 95% ДИ 1,74–3,44, p < 0,0001). 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, pp<0,00001).

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).

Кросс-секционное исследование пациентов с СД, принимавших метформин (n=550, средняя доза 1306 мг/сут, средняя продолжительность курса 64 мес), показал, что увеличение суточной дозы метформина на 1 мкг/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].

### Заклучение

Метформин – препарат для лечения СД 2 типа. Препарат включен в комплексную терапию СД 2 типа и состояний связанного с инсулинорезистентностью и глюкозотолерантностью. Метформин активно используется как геропротектор. Лечение метформином чаще продолжительная. Максимальная суточная доза метформина 3000 мг/сут. Пациенты получают метформин чаще в дозах более 850–1500 мг/сут, что может приводить к нарушению метаболизма витамина В12 в организме у пациентов и, в частности, к снижению уровней В12 в сыворотке крови, с развитием необратимых последствий.

Врачи общей практики, эндокринологи, гепатологи должны вести контроль гомеостаза Витамина В12 у больных принимающие метформин и осведомить пациентов о правильной профилактики.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Alston TA. Does metformin interfere with thiamine? Arch Intern Med 2003; 163 (8): 983.
2. 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.
3. Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician 2004; 69 (2): 264; author reply 26.
4. Громова о.а., торшин и.ю., прокопович о.а. синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, 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]
5. 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.
6. 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.
7. Caspary WF, Zavada I, Reimold W et al. Alteration of bile acid metabolism and vitaminB12-absorption in diabetics on biguanides. Diabetologia 1977; 13 (3): 187–93.
8. маев и.в., самсонов а.а. Болезни двенадцатиперстной кишки. м.: медпресс-информ, 2005. / Maev I.V., Samsonov A.A. Bolezni dvenadtsatiperstnoi kishki. M.: MEDpress-inform, 2005. [in Russian]

9. 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.
10. 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.
11. Greibe 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.
12. 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.
13. 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
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Moore E, Mander A, Ames D et al. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr* 2012; 24 (4): 541–56.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Wulffele 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.
29. 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.
30. 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.
31. Holmes D. Diabetes: Metformin linked to vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12 (6): 312.
32. 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.
33. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One* 2014; 9 (6): e100379.
34. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med* 2015; 10 (1): 93–102. O.A.Gromova et al. / *Consilium Medicum*. 2017; 19 (4): 58–64.
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 polineiropatiia i B12-defitsitnye sostoianiiia: 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. /

39. Клинические рекомендации по лечению сахарного диабета 2 типа. 2019 г. Ташкент