

TSIANOKOBALAMIN METABOLIZMI VA METFORMINTERAPIYA

Umurzakova Rohila Zakirovna

dilbar.abdurazakova@mail.ru

t.f.n, dotsent

Yuldasheva Nodira Ergashevna

t.f.n, dotsent

Sayidjonova Feruza Latifjonovna

Patologik anatomiya kafedrası

assistent

andijon davlat tibbiyot instituti

gospital terapiya va endokrinologiya kafedrası

Annotatsiya: Metformin qandli diabet 2 turini davolashda qo'llaniladigan asosiy biguanidlar guruhiga mansub preparatidir, qonda qand miqdorini pasaytiradi, insulinorezistentlikka qarshi ta'sirga ega, qon tomir patologiyasi va o'lim xavfini kamaytiradi, geroprotektiv ta'sir ko'rsatadi. Epidemiologik va randomizatsiyalangan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, metformin bilan uzoq muddatli davolanish qonda B12 vitamini darajasining pasayishi xavfini oshiradi, bu diabetik periferik neyropatiyaning rivojlanishiga ta'sir etadi. Metformin qabul qiliish miqdori va davomiyligi katta ahamiyatga egadir. Shifokorlar metformin bilan davolanayotganlarda periferik neyropatiya rivojlanishini bartaraf etishda qonda cianokobalamin meyori nazoratini olib borishlari zarur va bemorlar ogoh bo'lishlari tavsiya etiladi.

Kalit so'zlar: qandli diabet, vitamin B12, holesterin, lipid spektr, metformin, inssulinrezistentlik, semizlik, tana vazni oshiqiligi

Kirish:

Qandli diabet (QD) kasalligi bilan O'zbekiston respublikasida 230 610 nafar bemorlar ro'yxatda turadi (2019 yil) , qandli diabetning 2-turi bilan (QD2) 212 261 nafar bemorlar nazoratda bo'lib, bu ko'rsatkich oshib bormoqda.

Qayd etilmagan bemorlarning soni ham yoqoridir. Rivojlanayotgan mamlakatlarda 2035-yilda qandli diabetdan azoblanayotganlar soni 590 milliondan oshadi, ko'pchilik rivojlangan mamlakatlardagiga qaraganda yuqori sur'atlarda kasallanish ko'paymoqda (Xalqaro qandli diabet federatsiyasi, 2013 yil). Butun dunyo standartlari qandli diabetning 2-turini metformin bilan davolashni tavsiya qiladi. Metformin preparati 2-tur qandli diabetni davolashning birinchi bosqichidir. Ijobiy qo'shimcha ta'sir sifatida qon tomir patologiyasi va o'lim xavfini kamaytiradi va geroprotektiv ta'sir ko'rsatadi.

Shu bilan birga, metforminni uzoq muddat qo'llash (oylar va yillar) qondagi B12 vitamini darajasini pasaytiradi, tiamin va boshqa B vitaminlarining so'rilishini buzadi [1]. Epidemiologik va randomizatsiyalangan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, metformin bilan uzoq muddatli davolanish qonda B12 vitamini darajasining pasayishi xavfini va foliy

kislotalari etishmovchiligi xavfini sezilarli darajada oshiradi, bu diabetik periferik neyropatiyaning rivojlantiradi [2].

Klinik amaliyot shuni ko'rsatadiki, metformin bilan davolangan bemorlarning 10-30 foizi ko'pincha qonda kobalamin miqdori 200 pmol / l dan past bo'ladi. Shu bilan birga, B12 vitamini va boshqa B vitaminlari (xususan, B1 va B6), ayniqsa qandli diabet 2-turi bilan kasallanganlarda uglevodlar metabolizmini saqlash uchun zarurdir. B12 vitamini gomeostazasiga metforminning ta'siri bo'yicha fundamental tadqiqotlar natijalari, metforminni qabul qilishning B12 gipovitamozi bilan bog'liq klinik oqibatlar va metformin va B12 gipovitamozi o'rtasidagi bog'liqlik klinik tadqiqotlarda asoslab o'rganilishi davom etmoqda.

Tadqiqotlar

B12 vitamini malabsorbtsiyasi anormal Shilling testi natijalari (ichki omil bilan bog'liq va bog'liq bo'lmagan holda izotopik tarzda belgilangan B12 vitaminining so'rilishini miqdoriy ko'rsatkichlari) 2-tur qandli diabet (QD 2) bemorlarda [5] biguanidlar bilan shu jumladan buformin [6] va metformin [7] terapiyasining nojo'ya ta'siri hisoblanadi.

Eksperimental va klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, fenformin, buformin, metformin kabi biguanidlar najas hajmini yoki oshqozon-ichak trakti (GIT) orqali yog'ning chiqarilishini o'zgartirmaydi, lekin ichak tranzitida safro kislotalarining tarkibini sezilarli darajada kamaytiradi va xolik kislotaning 90-95% ichakda qonga so'riladi va darvoza venasi orqali jigarga qaytadi [8]

Natijada, ichak tranzitida yog' kislotalarining tarkibi tushadi, bu barcha yog'da eriydigan mikroelementlarning (A, D, K vitaminlari va boshqalar) so'rilishini sezilarli darajada buzadi. Xususan, safro kislotalarining yetishmasligi ingichka ichakda B12 vitaminining so'rilishini biroz pasaytiradi [9], bu B12 vitaminining kimyoviy tuzilishiga juda mos keladi.

Safro kislotasining chiqarilishi 14 C-xolik kislota yordamida baholandi. Parenteral va og'iz orqali yuboriladigan biguanidlar safro kislotalari va B12 vitaminining malabsorbtsiyasiga olib kelishi ko'rsatilgan [10]. Biguanid bilan davolashni to'xtatish yoki antibiotiklarni qabul qilish safro kislotasining dekonyugatsiyasini normallashtiradi. Antibiotiklarning o't kislotasining dekonyugatsiyasiga ta'siri shuni ko'rsatadiki, ingichka ichakda opportunistic bakteriyalarning haddan tashqari ko'payishi kasallik qo'zg'atuvchi bakteriyalar tomonidan B12 vitaminining bog'lanishiga olib keladi, bu Shilling testining g'ayritabiiy natijalarida aks etadi [7]

Eksperimental tadqiqot shuni ko'rsatdiki, metformin organizmda B12 vitaminining qayta taqsimlanishini buzadi, xususan, jigarda B12 to'planishini oshiradi. Metformin yoki platsebo (sho'r) ni teri ostiga har kuni kiritilgandan so'ng, B12 vitamini darajasi 22% ga kamaydi (370 dan 289 mkmol / L gacha, 95% ishonch oralig'i - CI 47-383, p = 0,001). Keyin hayvonlar izotopik belgisi (⁵⁷Co) bilan B12 vitamini oldilar. Metformin kiritilgandan so'ng, platsebo guruhi bilan solishtirganda jigarda B12 miqdori 36% ga yuqori (p = 0,007), buyraklarda esa 34% ga past (p = 0,013)

Shu bilan birga, so'rilgan B12 vitaminining umumiy miqdorida guruhlar o'rtasida sezilarli farq yo'q edi [11]. Shunday qilib, metformin B12 vitaminining so'rilishini buzmasligi mumkin, ammo shunga qaramay, uning fiziologik bo'linishida buzilishlarga olib keladi.

Xususan, metformin ta'sirida buyraklar va qon zardobida B12 vitamini darajasining pasayishi kuzatiladi. Natijada, etarli miqdorda kobalamin va uning hosilalari periferik nervlarga kirmaydi. Shuni ham ta'kidlash mumkinki, metformin ta'sirida yuzaga keladigan B12 ning jigar va eritrotsitlarda to'planishi [12] ushbu preparatning geroprotektiv ta'siriga yordam berishi mumkin [13]

Vitamin B12 gomeostazi izdan chiqishi biguanidlar uchun xarakterlidir, 2-tur diabet bilan bemorlarni (n=165) 6 oy davomida metformin bilan davolash triglitseridlar darajasini, past zichlikdagi lipoproteinlar (LDL), umumiy xolesterin, HbA1c va insulin darajasini pasaytirdi. Metforminni qo'llanilishi homosisteinning ko'payishi (+2,4 mkmol / l), foliy kislotasi (-1,04 ng / ml) va B12 vitamini (-20 pg / ml) ning pasayishi bilan bog'liq edi. Rosiglitazonni qo'llashda homosistein darajasi, aksincha, pasaydi (-0,92 mkmol / l), folat va B12 vitamini darajasi esa o'zgarishsiz qoldi [14].

Shuni ta'kidlash kerakki, B12 vitamini kompleksining ichakdagi kobalamin tashuvchi oqsil bilan so'rilishi Ca²⁺ ionlarining kontsentratsiyasiga bog'liq. Shuning uchun kaltsiy qo'shimchasi metforminni qabul qilishda B12 so'rilishini yaxshilaydi [15]. Kaltsiyning kamayishi diabet bilan og'rikan bemorlarda va keksa bemorlarda keng tarqalgan. Gipovitaminoz B12 bilan bog'liq metforminni qabul qilish oqibatlarini B12 vitamini etishmovchiligi odatda tegishli klinik ko'rinishlar (odatda nevrologik) bilan birga keladi.

B12 gipovitaminozining eng keng tarqalgan sabablari ovqat hazm qilish buzilishi, oshqozon osti bezi etishmovchiligi, surunkali dori-darmonlarni nafaqat metformin bilan, balki proton pompasi ingibitori (PPI) guruhidagi dorilar va me'da shirasining kislotaliligini kamaytiradigan boshqa dorilar bilan davolashdir [16]. Metforminning gistamin H2 retseptorlari antagonistlari yoki PPI bilan kombinatsiyasi ayniqsa B12 vitaminining malabsorbtsiyasi va / yoki B12 gipovitaminozining og'ir gipovitaminozi natijasida rivojlanadigan polinevopatiyada xavflidir [17]

2-tur qandli diabet bilan og'rikan bemorlarda (n=231) metformin va PPI bilan davolash nazorat guruhiga (n=) qaraganda B12 gipovitaminozi (180 pg/ml dan kam, bemorlarning 22,5%) rivojlanish xavfi 3 baravar yuqori bo'lgan. (N= 231, 7,4 %) [18]. Metformin bilan nisbatan qisqa muddatli davolanish (6 oy) ham kobalamin darajasining pasayishiga va sarum homosisteinning oshishiga olib keladi. 2- tur qandli diabet (n = 90) bo'lgan bemorlarda metformin bilan 2 yillik davolanish davomida periferik neyropatiya xavfi sezilarli darajada oshdi [19]. Oziq-ovqatlardan kobalamin malabsorbtsiyasi aniqlangan bemorlar (n=80) va kobalamin yetishmasligi (n=127) bo'lgan bemorlarning guruhlarida qon zardobida B12 vitamini darajasi 153±74 pg/ml (95% CI 35-200 pg/ml) ni tashkil etdi. va homosistein darajasi juda yuqori qiymatlarga yetdi - 20,6±15,7 mkmol/l (95% CI 8-97 mkmol/l).

B12 vitamini etishmovchiligining asosiy klinik ko'rinishlari periferik polinevopatiya (46%), asteniya (19%), insult (12%), demans (10%), oyoq shishi (11%) va oshqozon-ichak kasalliklari (8%) edi. B12 etishmovchiligi bilan bog'liq eng tipik komorbid holatlar atrofik gastrit (39%, ko'pincha Helicobacter pylori infeksiyasi belgilari bilan - 12%) va spirtli ichimliklarni suiiste'mol qilish (14%) edi [20]

Ateroskleroz tufayli QD 2 turi va polinevopatiya bilan og'rikan bemorlarda metforminni qabul qilishda qon zardobidagi B12 vitamini darajasi sezilarli darajada past

bo'lgan ($p < 0,001$) 6% ga kamayishi bilan bog'liq (xavf darajasi - RR 0,94, 95% CI 0,88-1,00, $p = 0,034$) [21]. Vitamin B12 darajasi va kognitiv buzilishlar o'rtasidagi bog'liqlik bo'yicha 43 ta tadqiqotning tizimli tahlili shuni ko'rsatdiki, past B12 darajalari (250 pmol / L dan kam) Altsgeymer kasalligi, qon tomir demans va Parkinson kasalligi bilan sezilarli darajada bog'liq. Metforminni qo'llash qon zardobida B12 vitamini darajasini pasaytiradi va shunga mos ravishda kognitiv buzilish xavfini oshiradi. Og'iz orqali yoki parenteral ravishda yuqori dozada (kuniga 1 mg) B12 vitamini qo'shilishi vitamin etishmasligini samarali ravishda tuzatadi oldindan B12 vitamini etishmovchiligi bo'lgan (150 pmol / l dan kam) [22] bemorlarda kognitiv buzilish oldini olishga yordam beradi.

Metformin bilan davolangan 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda 150 mkmol / l dan yuqori kobalamin darajasi depressiya xavfining pasayishi (RR 0,42, 95% CI 0,23-0,78) va yaxshi kognitiv funktsiya bilan bog'liq edi [25].

Metformin va gipovitaminoz B12 o'rtasidagi bog'liqlik klinik tadqiqotlari

2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda B12 vitamini etishmovchiligi (konsentratsiyasi 150 mkmol / l dan kam) 28% ni tashkil etdi va metformin B12 gipovitaminozi uchun muhim xavf omili edi (RR 1,96, 95% CI 0,99-3,88, $p = 0,053$) [26]. Boshqa bir tadqiqotda metformin qabul qilgan 2-toifa qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda ($n=231$) sog'lom ishtirokchilarga ($n=231$, 7,4%) nisbatan B12 vitamini (180 pg/ml dan kam) yetishmasligi ehtimoli ko'proq bo'lgan (22,5%). $p < 0,05$) [27]

Hatto QD 2 turi (1-3 oy) bilan og'rigan bemorlar tomonidan metforminni qisqa muddatli foydalanish qonda B vitaminlari darajasining pasayishiga olib keladi. Masalan, insulin bilan davolangan 2-toifa diabetga chalingan bemorlar guruhida ($n=745$), metformin 16 hafta davomida qabul qilingan. Platsebo bilan solishtirganda metformin foliy kislotasi (-7%, 95% CI 1,4 dan -13, $p=0,024$) va vitamin B12 (-14%, 95% CI 4,2 dan -24 gacha, $p < 0,0001$) sezilarli darajada pasayishi bilan bog'liq edi. homosistein darajasining oshishi foni (+4%, 95% CI 0,2-8, $p = 0,039$) [28]

Ko'p markazli kogort ($n = 2510$, 50 yoshdan oshgan ishtirokchilar) tahlili shuni ko'rsatdiki, diabet bilan og'rigan bemorlarda metforminni qo'llash qandli diabet bilan og'rigan metforminni qabul qilmagan (o'rtacha 485 pmol / l, $p < 0,01$). bemorlar guruhiga nisbatan qon zardobida B12 vitamini konsentratsiyasining pasayishi (o'rtacha 409 pmol / l) bilan bog'liq. 2-tur qandli diabetning terapiyasida multivitaminli komplekslarning bir qismi sifatida B12 vitamini bilan adjuvan terapiyasi qabul qilmagan bemorlarning kichik guruhiga nisbatan (376 pmol / l, $p < 0,01$) qon zardobida B12 darajasining (509 pmol / l) sezilarli darajada oshishiga olib keldi.) B12 vitamini o'z ichiga olgan multivitaminlarni qabul qilish B12 gipovitaminozi xavfini 6 martadan ko'proq kamaytirish bilan bog'liq (220 pmol / l dan kam) (RR 0,14, 95% CI 0,04-0,54) [29]. 17 ta tadqiqotning tizimli tahlili va meta-tahlili 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda metformin va vitamin B12 etishmovchiligi o'rtasidagi bog'liqlikni tasdiqladi. Xususan, meta-tahlil qon zardobidagi B12 vitamini darajasini 57 pmol/l ga kamaytirishning statistik jihatdan muhim ta'sirini ko'rsatdi. 95% CI -35 dan -79 pmol/l) metforminni faqat 2-3 oy davomida qo'llash bilan bog'liq [30]

Qandli diabetning oldini olish dasturi natijalari

Qandli diabetning oldini olish dasturi natijalarini o'rganish (DPPOS) (n=3210) bo'lgan bemorlar kogorti ma'lumotlarini tahlil qilish metforminni uzoq muddatli foydalanish (kuniga 1700 mg, 5 yil) B12 vitamini etishmovchiligi bilan bog'liqligini tasdiqladi. Shunday qilib, metformin bilan davolangan bemorlarda platsebo guruhiga qaraganda (2,3%, $p < 0,05$) ko'proq (4,3%) B12 vitaminining 150 pmol/l dan kam miqdori kuzatildi [31] DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study) loyihasi doirasida o'tkazilgan randomizatsiyalangan sinov kohort tadqiqoti natijalari. Kogort 3 yil davomida metformin (n = 1073) yoki platsebo (n = 1082) olish uchun randomizatsiyalangan. Metforminni qo'llash haqiqatan ham B12 vitamini etishmasligi xavfini oshirishi bilan bog'liq edi [32]. 6 ta randomizatsiyalangan nazorat ostida o'tkazilgan meta-tahlil shuni tasdiqladiki, qon zardobidagi B12 vitamini kontsentratsiyasi metformin bilan davolangan bemorlarda platsebo yoki rosiglitazon bilan davolanganlarga qaraganda ancha past bo'lgan (o'rtacha farq -54 pmol/L, 95% CI -81 dan -26 pmol/l, $p=0,0001$). Kichik guruhlar tahlili bemorlar metforminning past dozasi (kuniga 2000 mg dan kam) olgan 4 ta tadqiqotni va bemorlarga yuqori dozani (kuniga 2000 mg yoki undan ko'p) olgan 2 ta tadqiqotni

Dozaga bog'liq aniq ta'sir kuzatildi: metforminni kuniga 2000 mg dan kam dozalarda B12 vitamini kontsentratsiyasi o'rtacha -37,99 pmol / l ga kamaydi (95% CI -57 dan -18 pmol / l, $p = 0,0001$), va kuniga 2000 mg dan ortiq dozalarda -78,62 pmol/l (95% CI 106-51 pmol/l, 29 ta tadqiqotning meta-tahlili (n=8089) B12 holatlari sonining ko'payishini ko'rsatdi. metformin qabul qilgan ishtirokchilar guruhida etishmovchilik (RR 2.45, 95% CI 1.74-3.44, $p < 0.0001$ Metformin guruhida qon zardobidagi B12 darajalari o'rtacha 65 pmol / L ga past edi (95% CI -78 dan -). 54 pmol/L, $pp < 0,00001$

Ushbu meta-tahlil natijalari metforminning B12 tanqisligi shakllanishiga statistik jihatdan ahamiyatli ta'sirini ham tasdiqladi [34]. Randomirlangan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, metformin bilan davolangan 2- tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda B12 vitamini (kuniga 1 mg, 3 oy) sublingual qo'shilishi qon zardobida B12 vitamini darajasining sezilarli darajada oshishiga olib keldi (372 ± 103 pmol/l, nazorat - $242 \pm$). 40 pmol/l, $p < 0,04$) Metformin bilan davolangan diabetga chalingan bemorlarni (n = 550, o'rtacha dozasi 1306 mg / kun, o'rtacha kurs davomiyligi 64 oy) kesma tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, kobalamin darajasining o'rtacha 0,042 pmol/l (95% CI -0,060 dan -0,023 pmol/l) ga pasayishi metforminning sutkalik dozasi kuniga 1 mkg ga oshirish bilan bog'liq ($p < 0,001$) [36]. Metformin bilan uzoq muddatli terapiyaning bunday asorati kaltsiy etishmovchiligi yoki me'da shirasining kislotaliligini pasaytiradigan dorilarni qabul qilish va natijada B12 vitaminining oshqozon-ichak traktida so'rilishini kuchaytiradi (proton nasos blokerlari, H2-gistamin retseptorlari blokatorlari, antatsidlar, va boshqalar.). Natijada paydo bo'lgan gipovitaminoz B12 periferik polinevopatiya va asteniya rivojlantiradi, bu QD 2 turi kechishini sezilarli darajada murakkablashtiradi. Bundan tashqari, QD 2 turi bilan og'rigan bemorlarda odatda siydikda B vitaminlari ajralishi ko'payadi. Shuning uchun QD 2 turi bilan og'rigan bemorlar va ayniqsa metforminni qabul qiladigan bemorlarga yiliga 2-3 marta B12, B6 va B1 vitaminlari qo'shilishi kerak (7-rasm) [37-39].

Hulosa

Metformin QD 2 turini davolash uchun asosiy dori preparati hisoblanadi. So'ngi yillarda metformin geroprotektor sifatida tobora faol foydalanilmoqda. Ikkala holatda ham

metformin terapiyasi juda uzoq (oylar, yillar)davomli bo'lishi mumkin. Ko'p bemorlar metforminni kuniga 800-1000 mg dan ortiq dozalarda qabul qilishadi, bu organizmda vitamin B12 metabolizmining buzilishiga va ayniqsa, qon zardobida B12 darajasining pasayishiga olib keladi.

Oilaviy shifokorlar, endokrinologlar ,terapevtlar metforminterapiyada Vitamin B12 nazoratini to'g'ri olib borishlari talab etiladi. Metformin qabul qilayotganlarda diabetic neyropatiya rivojlanishini oldini olish va davolashda vitamin B12 darajasining maqsadli ko'rsatkichlarga erishuvning ahamiyati haqida bemorlarni ogoh etilishi masadga muvofidir.

ADABIYOTLAR:

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., Горшин И.Ю., 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]
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. 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 polineiropatia i B12-defitsitnye sostoianiia: osnovy patogenezha, 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 v12: randomizirovannoe platsebo-kontroliruемое issledovanie. *Ozhirenje i metabolism*. 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.