

Эффективность фармакологической коррекции дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих метформин

И.Г. Королева¹, Ж.М. Сизова¹, Е.В. Ших¹, В.Л. Захарова¹, Н.Н. Шиндряева^{1,2}

¹ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)", ²ГБУЗ "Городская поликлиника №2 Департамента здравоохранения г. Москвы", Москва

Для корреспонденции:
И.Г. Королева, Москва, 117418, Нахимовский пр., 49. koroleva_i_g@staff.sechenov.ru

Для цитирования:
Королева И.Г., Сизова Ж.М., Ших Е.В. и др. Эффективность фармакологической коррекции дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих метформин. *Клин фармакол тер* 2025; 34(1):59-63 [Koroleva IG, Sizova ZhM, Shikh EV, et al. Treatment of vitamin D12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus taking metformin. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2025;34(1):59-63 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2025-1-59-63.

Цель. Оценить эффективность различных схем приема цианокобаламина для коррекции дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), получающих метформин.

Материал и методы. В исследование включены 90 пациентов с СД2 (56,7% мужчин, средний возраст $53,4 \pm 10,9$ лет) с дефицитом витамина В12 (<200 пг/мл) и/или холо-транскобаламина (холо-ТК) (<35 пмоль/л) на фоне приема метформина. Пациенты были разделены на три сопоставимые группы и получали цианокобаламин в дозах (1) 1000 мкг/сут внутрь в течение 8 недель, (2) 1000 мкг в неделю внутрь в течение 16 недель или (3) 500 мкг/сут внутримышечно в течение одной недели, а затем 500 мкг каждые 7 дней в течение 16 недель. Оценивали динамику содержания витамина В12 и холо-ТК и среднего показателя по шкале общей неврологической симптоматики (TSS).

Результаты. Концентрация витамина В12 в 1-й, 2-й и 3-й группах после лечения увеличилась в 5,6 ($p < 0,05$), 2,2 ($p > 0,05$) и 5,0 ($p < 0,05$) раза соответственно, холо-ТК — в 6,4 ($p < 0,05$), в 2,9 ($p < 0,05$) и 7,8 ($p > 0,05$) раза. Медиана суммарного балла по шкале TSS в 1-й группе снизилась с 3,33 до 1,33, во 2-й — с 3,00 до 1,17 и в 3-й — с 4,66 до 1,50 (все различия $p < 0,05$).

Заключение. Цианокобаламин при ежедневном пероральном и парентеральном применении эффективно устраняет дефицит витамина В12 на фоне приема метформина у пациентов с СД2 и вызывает улучшение общей неврологической симптоматики. Более выраженная динамика последней при внутримышечном введении препарата позволяет рекомендовать этот путь применения пациентам с диабетической полиневропатией.

Ключевые слова. Метформин, цианокобаламин, дефицит витамина В12, сахарный диабет 2 типа, фармакологическая коррекция.

В настоящее время в мире сахарным диабетом 2 типа (СД2) страдают 5,9% взрослого населения, или более 537

миллионов человек в возрасте от 20 до 79 лет [1]. На протяжении последних десятилетий метформин остается препаратом первой линии в лечении пациентов с СД2. По данным некоторых исследователей, в мире его принимают около 120 миллионов человек [2-4]. Длительное применение метформина может привести к развитию дефицита витамина В12. Частота этого нежелательного явления варьирует от 5,8% до 52%. Она повышается при увеличении длительности приема и дозы метформина, который ухудшает абсорбцию витамина В12 [2,5,6]. Дефицит витамина В12, являющегося кофактором ферментов, которые участвуют в синтезе ДНК, миелина и жирных кислот, может привести к развитию гематологических нарушений (например, мегалобластной анемии и образованию гиперсегментированных нейтрофилов), прогрессирующей аксональной демиелинизации и периферической невропатии [7-9]. Критерии диагностики дефицита витамина В12 включают снижение в крови уровней цианокобаламина и холо-транскобаламина (форма витамина В12, связанного с транспортным белком транскобаламином), а также повышение уровней гомоцистеина и метилмалоновой кислоты, анализ которых необходим при пограничных значениях первых двух показателей или при их несоответствии клинической картине [10-12].

Существует несколько способов введения препаратов для лечения дефицита витамина В12: внутримышечный, пероральный, сублингвальный и интраназальный. В израильском исследовании сублингвальный прием витамина В12 вызывал более значительное увеличение его содержания в крови, чем внутримышечное введение препарата (на 252 ± 223 и 218 ± 184 нг/л соответственно, $p < 0,001$) [13]. Преимущества сублингвального и перорального приема цианокобаламина в высоких дозах по стоимости и удобству были отмечены и в более ранних исследова-

ниях и обзорах [14-16]. По данным ряда исследований, пероральный прием высоких доз препаратов витамина B12 (1000-2000 мкг/сут) был столь же эффективным и безопасным, как внутримышечные инъекции, хотя лечение рекомендовали начинать с парентерального введения препарата [17-19]. Британское Агентство по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения (MHRA) предлагает следовать рекомендациям Национального института здравоохранения и передового опыта (NICE) и выбирать между пероральным и внутримышечным введением препаратов витамина B12 [20,21]. Стандартные схемы лечения дефицита витамина B12, связанного с применением метформина, предусматривают применение цианокобаламина в дозе 500-1000 мкг перорально или 1000 мкг внутримышечно ежедневно в течение 1 недели, затем 1000 мкг еженедельно в течение 4-8 недель, а затем 1000 мкг ежемесячно в течение всей жизни; при этом показаны преимущества внутримышечного введения цианокобаламина [22]. В сравнительном исследовании у пациентов в возрасте старше 65 лет с дефицитом цианокобаламина в сыворотке крови введение препаратов витамина B12 как внутримышечно, так и перорально в большинстве случаев приводило к нормализации его уровня. На стартовом этапе лечения (первые 8 недель) пероральный прием не уступал по эффективности внутримышечному введению. Различия в эффективности между двумя путями введения были выявлены на 26-й и 52-й неделях лечения в пользу внутримышечного введения 1 мг препарата в месяц [23]. Bhise и соавт. пришли к выводу, что прием витамина B12 на протяжении 6 месяцев приводит к уменьшению выраженности симптомов диабетической невропатии независимо от способа приема (внутримышечно или перорально), что подтверждалось статистически значимым снижением показателей TSS и NTSS-6 [24].

Целью исследования было изучение эффективности различных схем приема цианокобаламина для коррекции дефицита витамина B12 у пациентов с СД2.

Материал и методы

В клиническое исследование включали пациентов с СД2, у которых был подтвержден дефицит витамина B12 (<200 пг/мл) и/или холотранскобаламина (холо-ТК) (<35 пмоль/л) на фоне приема метформина. Уровни витамина B12 и холо-ТК в сыворотке венозной крови определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа. Критериями исключения были тотальная или субтотальная резекция желудка, атрофический гастрит, рак или полипоз желудка, недостаток внутреннего фактора Кастла, поражение кишечника, приводящее к уменьшению всасывания витамина B12, прием препаратов, влияющих на метаболизм витамина B12, периферическая полиневропатия иной этиологии.

Пациентов случайным образом распределяли на три группы, в которых сравнивали различные схемы введения цианокобаламина: (1) 1000 мкг/сут внутрь в течение 8 недель, (2) 1000 мкг в неделю внутрь в течение 16 недель или (3) 500 мкг/сут внутримышечно в течение одной недели, а затем 500 мкг каждые 7 дней в течение 16 недель.

Эффективность коррекции дефицита витамина B12 оценивали по динамике уровней витамина B12, холо-ТК,

суммы баллов по шкале общей неврологической симптоматики TSS и показателям качества жизни пациентов по данным опросника EQ-5D. Кроме того, оценивали изменения ряда гематологических показателей, в том числе количества эритроцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, содержания гемоглобина, среднего объема эритроцитов (MCV) и средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC). Финальную оценку лабораторных показателей, общей неврологической симптоматики и качества жизни проводили через неделю после окончания курса лечения в соответствии с выбранной схемой назначения препарата.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ 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% 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, использовали парный t-критерий Стьюдента, различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 90 больных СД2 (56,7% мужчин, средний возраст $53,4 \pm 10,9$ лет) с дефицитом витамина B12 (<200 пг/мл) и/или холо-ТК (<35 пмоль/л) на фоне приема метформина, у которых отсутствовали признаки B12-дефицитной анемии. Длительность СД2 составляла от 4 мес до 24 лет. Клиническая и демографическая характеристика пациентов трех групп представлена в табл. 1.

В 1-й группе после лечения отмечено достоверное повышение уровней витамина B12 в 5,6 раза и холо-ТК в 6,4 раза ($p < 0,05$ в обоих случаях). Во 2-й группе выявлено статистически незначимое повышение уровня витамина B12 в 2,2 раза и достоверное увеличения содержания холо-ТК в 2,9 раза ($p < 0,05$). В 3-й группе наблюдалось достоверное повышение уровня витамина B12 в 5,0 раз ($p < 0,05$) и недостоверное увеличение содержания холо-ТК в 7,8 раза ($p > 0,05$). Гематологические показатели во всех трех группах достоверно не изменились (табл. 2). Таким образом, максимальное увеличение содержания витамина B12 и холо-ТК выявлено в 1-й и 3-й группах, хотя динамика содержания витамина B12 достоверно не отличалась между тремя группами ($p > 0,05$).

Суммарный балл по шкале TSS достоверно снизился во всех трех группах ($p < 0,05$). Несколько более выраженное его снижение наблюдалось при парентеральном введении витамина B12, хотя разница между группами не достигла статистической значимости (рис. 1).

Оценка качества жизни с помощью опросника по шкале EQ-5D показала, что до начала лечения пациенты во всех группах чаще всего испытывали некоторые

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов с СД2

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Всего пациентов, n	30	30	30
Мужчины, n (%)	18 (60,0)	14 (46,7)	19 (63,3)
Возраст, лет	54,7±9,8	50,9±13,1	53,4±10,9
Длительность СД2, мес	52 [11;291]	70 [4;204]	55 [8;116]
Длительность приема метформина, мес	52 [11;291]	64 [4;204]	52 [8;116]
<1 года, n (%)	4 (13,3)	8 (26,7)	2 (6,7)
1-5 лет, n (%)	12 (40,0)	4 (13,3)	16 (52,3)
>5 лет, n (%)	14(46,7)	18 (60,0)	12 (40,0)
Курение, n (%)	9 (30,0)	5 (16,7)	9 (30,0)
Избыточная масса тела, n (%)	8 (26,7)	3 (10,0)	6 (20,0)
Ожирение, n (%)	12 (40,0)	14 (46,7)	16 (53,3)
1 степени	8 (26,7)	7 (23,3)	8 (26,7)
2 степени	3 (10,0)	6 (20,0)	5 (16,6)
3 степени	1 (3,3)	1 (3,3)	3 (10,0)
Диаб. полиневропатия, n (%)	12 (40,0)	12 (40,0)	11 (36,7)

трудности при ходьбе, а также умеренную или сильную боль или дискомфорт. Значительная часть пациентов во 2-й и 3-й группах отмечали некоторые трудности в своей привычной повседневной деятельности. От 33,3% до 56,7% пациентов во всех группах испытывали умеренную тревогу или депрессию. Доля пациентов, испытывающих трудности в уходе за собой, была минимальной (табл. 3).

Под влиянием лечения цианкобаламином существенная динамика отмечена по показателю “Подвижность”: в 1-й и 3-й группах доля пациентов, испытывающих некоторые трудности при ходьбе, снизилась на 23,4% и 33,4%, соответственно, а во 2-й группе — на 6,7%. При этом доля пациентов, не испытывающих трудностей при ходьбе, увеличилась. Существенных изменений по показателю “Уход за собой” не выявлено ни в одной группе. При анализе показателя “Повседневная деятельность” во всех группах наблюдалась умеренная положительная динамика в виде уменьшения доли пациентов, испытывающих некоторые трудности в своей повседневной деятельности, и увеличения доли пациентов, не испытывающих никаких трудностей. В 1-й и 3-й группах отмечено существенное уменьшение доли больных, испытывающих крайне сильную боль или дискомфорт, на 16,7% и 13,3% соответственно, и увеличение доли пациентов, не испытывающих боли или дискомфорта, на 13,3% и 23,4% соответственно. Во 2-й группе аналогичные изменения наблюдались у 6,7% пациентов. Значи-

тельных изменений по показателю “Тревога/депрессия” после лечения не выявлено.

Субъективное состояние здоровья пациентов, оцениваемое по визуальной шкале опросника EQ-5D, в 1-й группе улучшилось на 50% (с 50 [10;95] до 75 [30;100]), во 2-й — на 13,3% (с 60 [20;80] до 70 [35;95]), в 3-й — на 39,1% (с 58 [15;90] до 80 [35;100]). Изменения во всех трех группах были достоверными ($p<0,05$).

До завершения курса лечения прекратили прием препарата 13,3% пациентов 1-й группы, 23,3% — 2-й группы и 6,7% — 3-й группы. Более высокая приверженность к лечению в 1-й группе отражала удобство применения таблетированной формы препарата и приемлемую продолжительность лечения (2 мес), в 3-й группе — короткую длительность внутримышечного введения витамина В12 и более выраженную динамику неврологических проявлений. Соответственно, последняя схема может иметь преимущества у пациентов с периферической невропатией.

Терапия витамином В12 при любой схеме лечения была безопасной, нежелательные лекарственные реакции регистрировались редко. В 1-й группе пациентов выявлены следующие побочные эффекты перорального приема цианкобаламина: головная боль у 6 (20%), аллергические реакции в виде зуда конечностей у 5 (16,7%), диарея и головокружение у 3 (10%). В 3-й группе наблюдались следующие побочные эффекты инъекций цианкобаламина: головная боль у 5 (16,7%), головокружение у 5 (16,7%), аллергические реакции в виде зуда конечностей и спины у 4 (13,3%). Во 2-й группы нежелательные эффекты не регистрировали. В

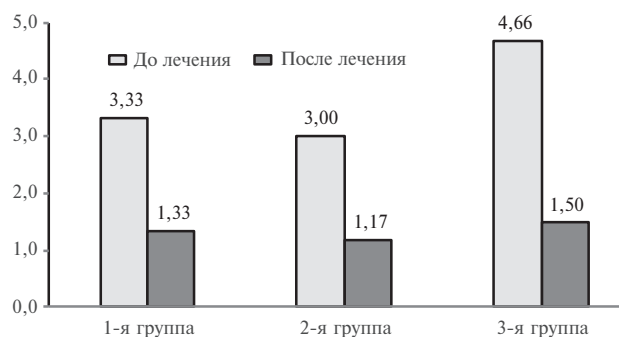


Рис. 1. Динамика суммарного бала по шкале TSS в 3 группах ($p<0,05$ во всех случаях)

ТАБЛИЦА 2. Динамика лабораторных показателей в трех группах

Показатели	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Витамин В12, пг/мл	125,0 [82,4;189,3]	695,4 [448,0;906,2]*	154,2 [91,8;195,0]	343,5 [160,7;585,0]	136,5 [82,4;186,0]	684,5 [218,7;103,8]*
Холо-ТК, пмоль/л	24,4 [13,5;33,0]	157,0 [35,3;201]*	27,5 [15,0;34,1]	82,2 [35,0;126,8]*	17,8 [12,4; 34,9]	138,3 [28,8;211,8]*
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,7±0,4	4,9±0,4	4,6±0,5	4,7±0,5	4,8±0,5	4,9±0,4
Нейтрофилы, $10^9/л$	4,0±1,3	3,8±0,9	3,9±1,1	3,8±1,0	4,7±1,0	4,6±0,7
Тромбоциты, $10^9/л$	252,2±68,2	267,5±59,0	257,6±65,2	262,0±62,6	263,0±59,5	282,0±50,6
Гемоглобин, г/л	138,1±10,0	142,5±9,4	140,9±10,7	144,3±11,1	142,1±9,8	148,1±9,3
MCV, п	86,7±4,0	86,4±3,5	90,1±3,7	90,6±3,4	90,0±5,0	89,5±5,0
МСНС, г/л	324,4±17,7	326,1±17,5	323,4±14,0	336,1±14,6	330,4±11,6	333,0±11,0

Примечание: * $p<0,05$ — достоверность различий между показателями до и после лечения

ТАБЛИЦА 3. Динамика показателей качества жизни (по данным опросника EQ-5D) в трех группах (% пациентов)

Показатели	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Подвижность						
Я не испытываю трудностей при ходьбе	43,3	66,7	50,0	56,7	33,3	66,7
Я испытываю некоторые трудности при ходьбе	56,7	33,3	50,0	43,3	66,7	33,3
Я прикован(-а) к постели	0	0	0	0	0	0
Уход за собой						
Я не испытываю трудностей при уходе за собой	83,3	90,0	76,7	76,7	80,0	83,3
Я испытываю некоторые трудности при уходе за собой	16,7	10,0	23,3	23,3	20,0	16,7
Я не в состоянии сам(-а) мыться или одеваться	0	0	0	0	0	0
Повседневная деятельность						
Я не испытываю трудностей в привычной повседневной деятельности	60,0	73,3	43,3	53,3	53,3	60,0
Я испытываю некоторые трудности в привычной повседневной деятельности	36,7	26,7	56,7	46,7	36,7	30,0
Я не в состоянии заниматься привычной повседневной деятельностью	3,3	0	0	0	10	10,0
Боль/дискомфорт						
Я не испытываю боли или дискомфорта	16,7	30,0	33,3	40,0	23,3	46,7
Я испытываю умеренную боль или дискомфорт	46,7	50,0	40,0	40,0	46,7	36,7
Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт	36,7	20,0	26,7	20,0	30,0	16,7
Тревога/депрессия						
Я не испытываю тревоги или депрессии	63,3	66,7	43,3	46,7	36,7	43,3
Я испытываю умеренную тревогу или депрессию	33,3	30,0	50,0	46,7	56,7	56,7
Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию	3,3	3,3	6,7	6,7	6,7	0

целом они были умеренно выражены и не потребовали отмены препарата.

Обсуждение

Таким образом, применение каждой из трех схем лечения витамином B12 привело к улучшению клинических проявлений и лабораторных данных пациентов, страдающих СД2 и принимающих метформин от нескольких месяцев до нескольких десятков лет. Длительность приема метформина не влияла на динамику показателей, оцениваемых в рамках данного исследования. При этом в 1-й и 3-й группах отмечена нормализация уровня витамина B12, а во 2-й группе — достижение пограничных значений концентрации витамина B12 (в диапазоне 200–450 пг/мл). Уровень холестерина во всех трех группах увеличился до нормальных значений. При этом выраженность неврологической симптоматики существенно уменьшилась (в 2–3 раза в зависимости от группы пациентов), что привело к улучшению показателей качества жизни, особенно в 1-й и 3-й группах, в которых субъективная оценка состояния здоровья увеличилась примерно в 1,5 раза.

Заключение

Цианокобаламин при пероральном и при парентеральном применении эффективно устраняет дефицит витамина B12 у пациентов СД2, получающих метформин, и способствует улучшению общей неврологической симптоматики и качества жизни. Ежедневный прием 1000 мкг цианокобаламина в таблетированной форме на протяжении 8 недель и ежедневное внутримышечное введение по 500 мкг в течение 1-й недели, а далее по 500 мкг раз в неделю на протяжении 16 недель привели к достоверному повышению уровня витамина B12 в крови. Эффективная нормализация уровня витамина B12 сопровождалась улучшением качества жизни боль-

ных преимущественно за счет показателей подвижности, осуществления привычной повседневной деятельности и боли/дискомфорта.

Конфликт интересов: нет.

- Farooq MD, Tak FA, Ara F, et al. Vitamin B12 deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes. *J Xenobiot* 2022;12(2):122–30.
- 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;13:2093–108.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843.
- 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):585–93.
- Hashem MM, Esmail A, Nassar AK, El-Sherif M. The relationship between exacerbated diabetic peripheral neuropathy and metformin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2021;11:1940.
- Martin D, Thaker J, Shreve M, et al. Assessment of vitamin B12 deficiency and B12 screening trends for patients on metformin: a retrospective cohort case review. *BMJ Nutr Prevent Health* 2021;4(1):30–5.
- 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):916–31.
- Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 deficiency. 2020 Jun 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- 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.
- Green R, Allen LH, Björke-Monsen AL, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17040.
- Khattab R, Albannawi M, Alhajjohammed D, et al. Metformin-induced vitamin B12 deficiency among type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Curr Diabetes Rev* 2023;19(4):e180422203716.
- Hannibal L, Lysne V, Monsen ALB. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci* 2016;3:27–42.
- Bensky MJ, Ayalon-Dangur I, Ayalon-Dangur R, et al. Comparison of sublingual vs. intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency. *Drug Deliv Transl Res* 2019;9(3):625–30.
- Parry-Strong A, Langdon 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;129:67–75.
- Pratama S, Lauren BC, Wisnu W. The efficacy of vitamin B12 supplementation for treating vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 2022;16:102634.
- 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):916–31.
- Wang J, Li L, Qin L, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:2018.
- Pratama S, Lauren BC, Wisnu W. The efficacy of vitamin B12 supplementation

- for treating vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 2022;16:102634.
19. Ramzan NUH, Shahjahan K, Dhillon RA, et al. Vitamin B12 deficiency in patients taking metformin: pathogenesis and recommendations. *Cureus* 2024;16(9):e68550.
 20. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2022. Metformin and reduced vitamin B12 levels: new advice for monitoring patients at risk. <https://bit.ly/3BIgkhJ>.
 21. National Institute for Health and Care Excellence; 2024. Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management (NICE Guideline NG239). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng239>.
 22. Herbert L, Ribar A, Mitchell S, et al. Discovering metformin-induced vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes in primary care. *J Am Assoc Nurse Pract* 2019;33(2):174-80.
 23. Sanz-Cuesta T., Escortell-Mayor E., Cura-Gonzalez I. et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: A pragmatic, randomised, noninferiority clinical trial. *BMJ Open* 2020;10(8):e033687.
 24. Bhise S, Kadam Y, Ismael G. Effect of vitamin B12 supplement in metformin treated diabetic patients and its correlation to peripheral neuropathy. *Int J Pharma Res Heal Sci* 2018;6(2):2394.

Treatment of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus taking metformin

I.G. Koroleva ¹, Zh.M. Sizova ¹, E.V. Shikh ¹,
V.L. Zakharova ¹, N.N. Shindryaeva ^{1,2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow,

² City Polyclinic No2, Moscow, Russia

Aim. To assess the efficacy of various cyanocobalamin administration regimens for the correction of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) due to metformin administration.

Material and methods. In a prospective study, we enrolled 90 T2DM patients (56.7% males, average age 53.4±10.9 years) with vitamin B12 (<200 pg/ml) and/or holotranscobalamin (holo-TC) (<35 pmol/l) deficiency while taking metformin. The patients were distributed into 3 compa-

table groups and were treated with cyanocobalamin (1) 1000 mcg daily orally for 8 weeks, (2) 1000 mcg per week orally for 16 weeks or (3) 500 mcg daily intramuscularly for 1 week, followed by 500 mcg every 7 days for 16 weeks. Vitamin B12 and holo-TC levels and the score on the Total Neurological Symptomatology (TSS) scale we evaluated prior to and after treatment.

Results. Vitamin B12 concentration increased significantly ($p<0.05$) in the first and third groups of patients (5.6- and 5.0-fold respectively), whereas its 2.2-fold elevation in the second group did not reach statistical significance. Changes in holo-TC levels were significant in the first and second groups of patients (6.4- and 2.9-fold increase respectively; $p<0.05$) and statistically insignificant in the second group (7.8-fold increase). Median TSS total score has decreased from 3.33 to 1.33 in the first group, from 3.00 to 1.17 in the second group and from 4.66 to 1.50 in the third group ($p<0.05$ in all cases).

Conclusion. Cyanocobalamin, when administered orally and parenterally, effectively corrects vitamin B12 and holo-TC deficiency in patients with T2DM taking metformin and contributes to improvement in the neurological symptoms. Intramuscular administration may be recommended to patients with diabetic polyneuropathy.

Keywords: *metformin, cyanocobalamin, vitamin B12 deficiency, type 2 diabetes mellitus, pharmacological correction.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: I.Koroleva, Nakhimovsky pr. 49, Moscow, Russia. koroleva_i_g@staff.sechenov.ru.

To cite: Koroleva IG, Sizova ZhM, Shikh EV, et al. Treatment of vitamin D12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus taking metformin. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2025;34(1):59-63 (In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2025-1-59-63.