

Дефіцит вітаміну B_{12} у людей літнього віку і можливість впливу на нього характеру медикаментозного лікування цукрового діабету 2-го типу

Л.А. Стаднюк, О.А. Кононенко, О.В. Давидович, М.В. Олійник

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено дані щодо поширеності, причин та наслідків дефіциту вітаміну B_{12} у людей літнього віку, можливий зв'язок його з розвитком синдрому старечої кволості та інших розладів. Наведено власний опис випадку позитивного впливу на дефіцит вітаміну B_{12} переходу від метформіну до метформіну XR під час лікування цукрового діабету.

Ключові слова: дефіцит вітаміну B_{12} у людей літнього віку, метформін, метформін XR.

Поширеність дефіциту вітаміну B_{12} у загальній популяції може сягати 40%, а серед людей літнього віку – 60% [1]. Ще у Фремінгемському дослідженні концентрація кобаламіну менше 258 пмоль/мл виявлена у 40,5% людей літнього віку порівняно із 17,9% ($p < 0,001$) серед молодих людей [2]. За участі вітаміну B_{12} в організмі людини відбуваються синтез пуринів і піримідинів і забезпечується перетворення гомоцистеїну в метіонін та метилмалонілу-КоА у сукциніл-КоА, тому його дефіцит може призводити до розвитку мегалобластної анемії та неврологічних розладів [3, 4]. Так, порушення синтезу і структури ДНК веде до порушення процесу ділення і дозрівання еритроцитів. Вони збільшуються за розмірами (мегалобласти і мегалоцити), їм властива низька мітотична активність і резистентність, коротка тривалість життя. Більша частина їх (до 50%, у нормі близько 20%) руйнуються в кістковому мозку. У зв'язку з цим суттєво зменшується кількість еритроцитів у периферичній крові. Одночасно із порушенням утворення еритроцитів порушуються гранулоцитопоез і тромбоцитопоез. Характерними змінами гемограми є гіперхромна макроцитарна анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, анізо-, пойкилоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вправо.

Клінічні прояви дефіциту вітаміну B_{12} включають три основні синдроми:

- анемічний (блідість шкіри, загальна слабкість, серцебиття, задишка при фізичному навантаженні),
- шлунково-кишковий (глосит, зниження апетиту, здуття живота, закреп),
- неврологічний (симетричні парестезії кінцівок, явища фуникулярного мієлозу – хитка хода, нестійкість у позі Ромберга, порушення зору, розлади сечовипускання та ін.).

Субклінічний дефіцит вітаміну B_{12} , який нечасто виявляється лікарями, може впливати на стан кісток та очей, виникнення ортостатичної гіпотензії, гіпергомоцистеїнемії з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, емоційний стан та периферичну невропатію і, таким чином, суттєво знижувати якість життя. Гематологічним симптомам можуть передувати нервово-психічні прояви (мієлопатія, нейропатія, деменція, атрофія зорового нерва).

Слід зазначити, що у літніх пацієнтів симптоми стерті, анемія розвивається повільно. За даними дослідження, що було проведено у Білорусі (2001 р.), у 42% літніх пацієнтів з

B_{12} -дефіцитною анемією відзначали зниження сироваткового заліза, у 52,3% виявляли явища фуникулярного мієлозу і помірну гепатомегалію, у 26,2% – вогнищеву атрофію слизової оболонки шлунка та дуоденіт. При відсутності лікування захворювання може призвести до смерті протягом 2–3 років [5]. У пацієнтів літнього віку дефіцит вітаміну B_{12} може зумовити появу поширених геріатричних синдромів (порушення балансу та ходи з підвищенням ризику падінь, когнітивні зміни, анорексія тощо) [6, 7].

Існує ймовірність зв'язку дефіциту вітаміну B_{12} з розвитком синдрому вираженої кволості у літніх людей (Frailty). Розвиток цього синдрому пов'язаний з небезпекою падінь та переломів, обмеженням повсякденної діяльності, зниженням рухливості, втратою когнітивних функцій, збільшенням смертності, частоти госпіталізації, розміщенням у геріатричні заклади. Поширеність синдрому кволості серед геріатричної популяції становить від 13,9% до 40%. Тому визначення факторів, що спричиняють кволість і усунення факторів ризику є дуже важливими і складними питаннями. Наприклад, у дослідженні, проведеному у 2006 році, не виявлено кореляції між рівнем вітаміну B_{12} і кволістю, а можливою причиною названо дефіцит вітаміну D [8]. Проте в іншому дослідженні було встановлено, що інтенсивність енергетичного метаболізму значною мірою залежить від запасів вітаміну B_{12} , показана кореляція між різними генетичними варіаціями, що впливають на механізм транспортування вітаміну B_{12} і кволістю. Автори висунули гіпотезу, що дефіцит вітаміну B_{12} може викликати розвиток кволості на тлі підвищення рівня гомоцистеїну і пошкодження клітин через гіпометилювання ДНК і РНК, що призводить до зниження енергетичного обміну і, можливо, викликає активацію запальних процесів [9]. Однак у цьому дослідженні вказано лише на ймовірну кореляцію між генетичними факторами, що відіграють роль у метаболізмі вітаміну B_{12} , а не рівнями вітаміну B_{12} у сироватці. Тому доцільні клінічні дослідження у майбутньому [10].

Основним природним джерелом вітаміну B_{12} є продукти тваринного походження – м'ясо, риба, яйця, молочні і морепродукти (молоски і ракоподібні), хоча деякі рослинні продукти – гриби і норі (їстівні водорості) – можуть містити достатню кількість цього вітаміну [11]. Переважання дефіциту вітаміну B_{12} серед людей літнього віку можна пояснити вікозалежними змінами слизової оболонки шлунка зі зниженням кислотності шлункового соку та секреторною недостатністю підшлункової залози, змінами раціону харчування (менше вживається м'яса, яєць, молочних продуктів, знижується калорійність раціону), наявністю різноманітних захворювань та вживання багатьох ліків.

Рівень забезпеченості вітаміном B_{12} залежить від вживання низки препаратів, зокрема, метформіну. На сьогодні метформін є препаратом першої лінії при лікуванні

цукрового діабету (ЦД) 2-го типу на всіх етапах терапії (згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації, Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету та Міжнародної Діабетичної Федерації) [12]. Він вважається перспективним не тільки для лікування ЦД 2-го типу, але й для попередження його розвитку при наявності порушення толерантності до глюкози та інсулінорезистентності у пацієнтів з переддіабетом. В останні роки були опубліковані дані, що метформін ефективний при лікуванні безпліддя у пацієнок з полікістозом яєчників. Також метформін змінює мікробіом верхньої частини тонкої кишки [13].

Серед небагатьох побічних ефектів доведено вплив прийому метформіну на розвиток дефіциту вітаміну B_{12} та фолієвої кислоти. Зниження концентрації вітаміну B_{12} , що пов'язане з метформіном, починається через 3–6 міс вживання, збільшується з часом та залежить від дози [14, 15, 16]. Саме хворі на ЦД 2-го типу старших вікових груп, які приймають метформін, є дуже вразливими для розвитку дефіциту вітаміну B_{12} . Згідно з результатами клінічних досліджень, його поширеність у таких хворих становила 53,2% порівняно з 31% ($p < 0,001$) у тих, які не приймали метформін, і 33,3% ($p < 0,001$) осіб літнього віку без ЦД. Серед пацієнтів з дефіцитом вітаміну B_{12} ті пацієнти, що приймали метформін, мали нижчу концентрацію вітаміну B_{12} у сироватці (97 пмоль/л), ніж ті, які не приймали метформін (113 пмоль/л; $p < 0,001$) і ті, хто не мав ЦД (111 пмоль/л, $p < 0,001$) [17].

Метформін затримує всмоктування глюкози, впливає на моторику тонкої кишки і сприяє розростанню бактерій, що стимулює виникнення діареї, нудоти, здуття живота. Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту зазначають близько 10% пацієнтів, які отримували метформін. Механізми, за якими метформін впливає на зниження рівня вітаміну B_{12} досі не повністю зрозумілі, але вважають, що цьому сприяють посилення бактеріального росту в кишковому каналі зі збільшенням споживання мікрофлорою вітаміну B_{12} , порушення зв'язування з вітаміном B_{12} внутрішнього фактора і порушення всмоктування вітаміну [18]. Крім того, метформін порушує метаболізм кальцію у кишечнику, що зі свого боку погіршує доставку вітаміну B_{12} до клітин клубової кишки і призводить до його мальабсорбції [17].

Також встановлено, що взаємодія між метформіном і рецептором кубіліну пригнічує поглинання вітаміну B_{12} з дистальної клубової кишки, знижуючи його рівень у сироватці [19, 20]. У кількох дослідженнях було зазначено, що зниження рівню вітаміну B_{12} при вживанні метформіну не має чіткого зв'язку з розвитком анемії і є зворотним при відміні метформіну чи додаванні препарату вітаміну B_{12} , але пацієнтам було рекомендовано щорічний контроль гематологічних показників [21]. Відомі дані, що когнітивні порушення, емоційний стан та периферична невропатія у хворих літнього віку з цукровим діабетом можуть погіршуватись внаслідок дефіциту вітаміну B_{12} , якщо корекція не є своєчасною [17].

Довгий час метформін був доступний тільки у вигляді препарату з негайним вивільненням (IR), який треба приймати тричі на добу у дозах 500, 850 і 1000 мг у формі таблеток або порошку. Порошкова форма була розроблена для подолання проблеми значного розміру таблеток, що ускладнювало їхнє ковтання, особливо для пацієнтів літнього віку або осіб з дисфагією. Метформін з подовженим вивільненням (XR) розроблений для забезпечення подовженого вивільнення лікарського засобу в місці поглинання метформіну в кишечнику з поліпшенням переносимості препарату і схильності пацієнтів до лікування за рахунок зниження частоти введення і зменшення частоти несприят-

ливих явищ (діареї та інших шлунково-кишкових розладів) [22, 23].

Особливості впливу метформіну XR на рівень вітаміну B_{12} ще недостатньо вивчені. В описаному клінічному дослідженні було показано відсутність змін рівня вітаміну B_{12} після переходу з метформіну IR [24]. Разом з тим можливі відмінності у впливі різних форм метформіну на мікрофлору кишечника та споживання нею вітаміну B_{12} за рахунок особливостей схеми введення, що узгоджується з меншою частотою шлунково-кишкових розладів, зокрема діареї при використанні метформіну XR.

Зважаючи на наведене вище, ми приводимо **клінічний випадок** лікування метформіном пацієнта літнього віку з ЦД 2-го типу.

Пацієнт Н., 60 років, страждає на ЦД 2-го типу більше 20 років. Протягом 5 років приймав метформін у дозі 2000 мг та глібенкламід у дозі 5 мг на добу. Відзначав побічні ефекти метформіну – диспепсичні явища (нудота, діарея). Показники глікемії та самопочуття були стабільними на фоні цього лікування, але через 4 роки вживання метформіну з'явилися виражена слабкість, втомлюваність, зниження толерантності до фізичних навантажень, головний біль, помірна задишка. До лікаря звернувся через півроку після появи симптомів.

Проведено обстеження, яке виявило наступні зміни гематологічних показників: гемоглобін – 92 г/л, ферритин – 306 мкг/л (норм. 25–400 мкг/л), вітамін B_{12} – 32 пмоль/л (норм. 140–580 пмоль/л, а для людей літнього віку – 81–580 пмоль/л), фолат – 6,3 нг/мл (норм. 6–21 нг/мл). Макроцитоз, полісегментація нейтрофільних гранулоцитів, ретикулоцитоз у комбінації з дефіцитом B_{12} свідчили про наявність B_{12} -дефіцитної анемії. Було призначено лікування вітаміном B_{12} та препаратами фолієвої кислоти, яке чоловік припинив самостійно через 2 тиж внаслідок розвитку алергічної реакції. Лікарем було зазначено, що виникнення B_{12} -дефіцитної анемії найбільш імовірно було побічним ефектом від вживання метформіну, рекомендовано відмінити цей препарат.

Через 2 міс після відміни метформіну пацієнт самостійно почав приймати метформін у дозі 1500 мг на добу. Побічних ефектів у формі диспепсії, діареї не було. Через 6 міс після застосування цього препарату він відзначив покращення стану, а повторний аналіз крові показав підвищення показника гемоглобіну до 112 г/л, відсутність мегалобластів та підвищення рівня вітаміну B_{12} у сироватці до 88 пмоль/л. На сьогодні, протягом 2 років, пацієнт продовжує приймати метформін 1500 мг на добу у комбінації з гліклазидом. Самопочуття задовільне, контроль глікемії достатній, показники загального аналізу крові тримаються в межах норми, рівень вітаміну B_{12} на нижній межі норми.

Описаний клінічний випадок демонструє можливість позитивного впливу переходу від метформіну до метформіну XR на виникнення дефіциту вітаміну B_{12} . Метформін XR внаслідок однократного вживання ввечері і повільного вивільнення, значно рідше призводить до появи порушень з боку ШКТ, що, можливо, сприяє кращому всмоктуванню вітаміну B_{12} у тонкому кишечнику; крім того, можливий вплив індивідуальних особливостей пацієнтів. Для уточнення цього питання потрібні подальші клінічні дослідження.

ВИСНОВКИ

Зважаючи на зазначене вище, можна зробити висновок про важливість визначення рівня вітаміну B_{12} у комплексному обстеженні у пацієнтів літнього віку з неврологічними розладами, незвичною слабкістю, когнітивними порушеннями, неспецифічними розладами шлунково-кишкового тракту. Це може допомогти своєчасному підбору ефективного лікування і збереженню трудового та соціального ресурсу літніх людей.

Дефицит витамина В₁₂ у пожилых людей и возможность влияния на него характера медикаментозного лечения сахарного диабета 2-го типа

Л.А. Стаднюк, Е.А. Кононенко, О.В. Давыдович, М.В. Олейник

В статье представлены данные о распространенности, причинах и последствиях дефицита витамина В₁₂ у людей пожилого возраста, возможная связь его с развитием синдрома старческой слабости. Приведены собственные данные случая положительного влияния на дефицит витамина В₁₂ перехода при лечении сахарного диабета 2-го типа с метформина на метформин XR.

Ключевые слова: дефицит витамина В₁₂, пожилой возраст, метформин, метформин XR.

Vitamin B₁₂ deficiency in the elderly and the possibility of influencing the nature of drug treatment type 2 diabetes

L.A. Stadnyuk, O.A. Kononenko, O.V. Davidovich, M.V. Oleinik

The article presents data on the prevalence, causes, precipitating factors and consequences of vitamin B₁₂ deficiency in the elderly. A possible relationship between vitamin B₁₂ deficiency and the development of senile weakness syndrome was traced. The data from a clinical case on the positive experience of switching from metformin to metformin XR in a man with type 2 diabetes mellitus are presented.

Key words: vitamin B₁₂ deficiency, elderly, metformin, metformin XR.

Сведения об авторах

Стаднюк Леонид Антонович – Кафедра терапии и гериатрии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (050) 352-30-29. E-mail: leonid.stadnyuk@gmail.com

Кононенко Елена Анатольевна – Кафедра терапии и гериатрии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (095) 839-59-65. E-mail: esa734944@gmail.com

Олейник Марина Валерьевна – Кафедра терапии и гериатрии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (050) 983-08-49

Давыдович Оксана Васильевна – Кафедра терапии и гериатрии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (067) 521-44-73. E-mail: oksvasD@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Allen L.H. Recommended levels of folic acid and vitamin B12 fortification: Conclusions / L.H. Allen, L.B. Bailey, G.F. Chavez et al. // Nutrition Reviews. – 2004. – V. 62, № 6. – P. 62–66.
- Lindenbaum J. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population / J. Lindenbaum, I.H. Rosenberg, P.W. Wilson et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 1994. – V. 60, № 1. – P. 2–11.
- O’Leary F. Vitamin B12 in health and disease / F. O’Leary, S. Samman // Nutrients. – 2010. – V. 2, № 3. – P. 299–316.
- Rush E.C. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease / E.C. Rush, P. Katre, C.S. Yajnik // Eur. J. Clin. Nutr. – 2014. – V. 68, № 1. – P. 2–7.
- Сушинский В.Э. Особенности анемического синдрома в гериатрической практике / В.Э. Сушинский // Минск. – 2008. – 52 с.
- Briani C. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings / C. Briani, C. Dalla Torre, V. Citton et al. // Nutrients. – 2013. – V. 5, № 11. – P. 4521–4539.
- Ocampo C.J.M. Vitamin B12 deficit and development of geriatric syndromes / C.J.M. Ocampo // Colombia Medica. – 2013. – V. 44, № 1. – P. 42–45.
- Michelon E. Vitamin and carotenoid status in older women: associations with the frailty syndrome / E. Michelon, C. Blaum, R.D. Semba et al. // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2006. – V. 61. – P. 600–607.
- Matteini A.M. Transcobalamin-II variants, decreased vitamin B12 availability and increased risk of frailty / A.M. Matteini, J.D. Walston, K. Bandeen-Roche et al. // J Nutr Health Aging. – 2010. – V. 14. – P. 73–77.
- Dokuzlar O. Association between serum vitamin B12 level and frailty in older adults / O. Dokuzlar, P. Soysal, A.T. Isik // North Clin Istanb. – 2017. – V. 4 (1). – P. 22–28.
- Гавалко Ю.В. Дефіцит вітаміну В12 у людей літнього та старечого віку / Ю.В. Гавалко // Пробл. старения и долголетия. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 78–87.
- Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A.L., Tsapas A., Wender R., Matthews D.R. // Diabetes Care. – 2015. – V. 38 (1). – P. 140–149.
- Wu H. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug / H. Wu, E. Esteve, V. Tremaroli, M.T. Khan, R. Caesar et al. // Nat. Med. – 2017. – V. 23. – P. 850–858.
- Kos E. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes mellitus / E. Kos, M. Liszek, M. Emanuele, R. Durazo-Arvizu, P. Camacho // Endocr Pract. – 2012. – V. 18. – P. 179–184.
- De-Jager J. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial / J. De-Jager, A. Koop, P. Leherth // BMJ. – 2010. – V. 340. – P. 21–81.
- Chapman L. E. Association between metformin and vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / L.E. Chapman, A.L. Darling, J.E. Brown // Diabetes Metab. – 2016. – V. 42 (5). – P. 316–327.
- Association of metformin use with vitamin B12 deficiency in the institutionalized elderly / Wong Chit Wai, Leung Chi Shing, Leung Chung Ping, Cheng Jen Ngai // Archives of Gerontology and Geriatrics. – 2018. – V. 79. – P. 57–62.
- Metformin Treatment and Homocysteine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Qianying Zhang, Sheyu Li, Ling Li, Qianrui Li, Kaiyun Ren, Xin Sun, Jianwei Li // Nutrients. – 2016. – V. 8 (12). – 798 p.
- Moore E. M. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin / E.M. Moore, A.G. Mander, D. Ames, M.A. Kotowicz et al. // Diabetes Care. – 2013. – V. 36. – P. 2981–2987.
- Liu Q. Vitamin B12 status in metformin treated patients: Systematic review / Q. Liu, S. Li, H. Quan, J. Li // PLoS ONE. – 2014. – V. 9.
- Glucophage (metformin hydrochloride) and Glucophage XR (extended-release) US prescribing information // Bristol-Myers Squibb, Bristol, NJ, USA. – 2009. Available from http://packageinserts.bms.com/pi/pi_glucophage_xr.pdf.
- Derosa G. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes / G. Derosa, A. D’Angelo, D. Romano, P. Maffioli // Drug Des Devel Ther. – 2017. – V. 11. – P. 1481–1488.
- Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials / Ralph A. DeFronzo, John B. Buse, Terri Kim, Colleen Burns, Sharon Skare, Alain Baron, Mark Fineman // Diabetologia. – 2016. – V. 59. – P. 1645–1654.
- Ting R.Z.W., Szeto C.C., Chan M.H.M., Ma K.K., Chow K.M. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin / R.Z.W. Ting, C.C. Szeto, M.H.M. Chan et al. // Arch Intern Med. – 2006. – V. 166. – P. 1975–1979.

Статья поступила в редакцию 21.06.2019