

ВАЖНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТАБОЛИТОВ ВИТАМИНА B12 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



Хайдарова Феруза Алимовна, Кенджаева Камила Шамухтаровна, Ходжаева Эльмира Садуллаевна
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени акад.
Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

2-ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ВИТАМИН B12 МЕТАБОЛИТЛАРИНИ АНИҚЛАШНИНГ АҲАМИЯТИ

Хайдарова Феруза Алимовна, Кенджаева Камила Шамухтаровна, Ходжаева Эльмира Садуллаевна
Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт
маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

THE IMPORTANCE OF DETERMINING VITAMIN B12 METABOLITES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Khaidarova Feruza Alimovna, Kendjaeva Kamila Shamukhtarovna, Khodjaeva Elmira Sadullaevna
Republican Specialized Scientific-and-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician
Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: kamila_beautiful1989@mail.ru

Резюме. Витамин B12 (кобаламин) ҳужайра метаболизмида ва асаб тизимини сақлашда асосий роль ўйнайди. B12 витамини этишмовчилиги турли неврологик касалликларга, шу жумладан полиневропатияга олиб келиши мумкин. B12 витамини этишмаслигидан келиб чиққан полиневропатия диабетик полиневропатияга тақлид қилиши мумкин, бу эса таъхис ва даволашни қийинлаштиради. Ушбу мақола B12 этишмовчилиги полиневропатияси бўлган беморларнинг ҳолатини баҳолашнинг ягона мезони сифатида қонда B12 витамини даражасини мунтазам ўлчаши самарасизлигини кўриб чиқади ва ҳомосистеин ва метилмалон кислотаси каби B12 витамини метаболитларининг аҳамиятини таъкидлайди. Тадқиқотимизнинг мақсади 2-тоифа диабет билан оғриган беморларда B12 витамини этишмовчилиги ва B12 витамини метаболитлари (ҳомосистеин ва MMC) ўртасидаги боғлиқликни ўрганиши эди. Материаллар ва усуллар. Биз метформинни камида 6 ой давомида гипогликемик восита сифатида қабул қилган 2-тоифа диабет билан оғриган 39 беморни қамраб олган кесма тадқиқот ўтказдик. Натижалар ва муҳокама. Беморларнинг ўртача ёши $60,7 \pm 10,0$ йил, қандли диабетнинг ўртача давомийлиги $7,2 \pm 5,4$ йил, Метформинни қунига ўртача $1466,7 \pm 544,9$ мг дозада қабул қилишнинг ўртача давомийлиги $5,5 \pm 4,7$ йил. Барча беморларда B12 витамини этишмовчилиги аниқланди - қонда B12 витаминининг ўртача даражаси $135,7 \pm 40,4$ нг/мл ($197-771$ нг/мл меъёр билан). Ўртача ҳомосистеин даражаси $12,8 \pm 2,6$ мкмол/л (нормал $0,5-8,0$ мкмол/л), метилмалон кислотасининг ўртача даражаси $342,2 \pm 139,0$ нг/мл (нормал $0-400$ нг/мл) эди. B12 витаминининг қон даражасини ўлчаши, айниқса диабетга тақлид қилувчи полиневропатия мавжудлигида, этишмовчиликнинг ишончли кўрсаткичи эмас. Тўғри таъхис қўйиши ва самарали даволаш функционал тестлар, ҳомосистеин мониторинги ва клиник баҳолашни ўз ичига олган мултифакториал ёндашувни талаб қилади. Бу беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилайди ва қайтарилмас неврологик шикастланиш хавфини камайтиради.

Калим сўзлар: витамин B12, ҳомосистеин, метформин, метилмалон кислотаси, 2-тоифа қандли диабет, полиневропатия.

Abstract. Vitamin B12 (cobalamin) plays a key role in cell metabolism and nervous system maintenance. Vitamin B12 deficiency can lead to various neurological disorders, including polyneuropathy. Polyneuropathy caused by vitamin B12 deficiency can mimic diabetic polyneuropathy, making diagnosis and treatment difficult. This article reviews the ineffectiveness of routine measurement of vitamin B12 blood levels as the sole criterion for assessing the status of patients with B12-deficiency polyneuropathy and highlights the importance of vitamin B12 metabolites such as homocysteine and methylmalonic acid. The purpose of our study was to study the relationship between vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus and vitamin B12 metabolites (homocysteine and MMC). Materials and methods. We conducted a cross-sectional study involving 39 patients with type 2 diabetes who took Metformin as an antihyperglycemic drug for at least 6 months. Results and discussion. The average age of the subjects was 60.7 ± 10.0 years, the average duration of diabetes was 7.2 ± 5.4 years, the average duration of taking Metformin was 5.5 ± 4.7 years at an average dose of 1466.7 ± 544.9 mg per day. All patients were found to have vitamin B12 deficiency – the average blood vitamin B12 level

was 135.7 ± 40.4 pg/ml (normal 197–771 pg/ml). The average homocysteine level was 12.8 ± 2.6 μ mol/l (normal 0.5–8.0 μ mol/l), the average methylmalonic acid level was 342.2 ± 139.0 pg/ml (normal 0–400 pg/ml). Measuring vitamin B12 levels in the blood is not a reliable indicator of deficiency, especially in the presence of polyneuropathy mimicking diabetes. A multifactorial approach, including functional tests, homocysteine monitoring, and clinical assessments, is necessary for accurate diagnosis and effective treatment. This will improve the quality of life of patients and reduce the risk of irreversible neurological damage.

Key words: vitamin B12, homocysteine, metformin, methylmalonic acid, type 2 diabetes mellitus, polyneuropathy.

Введение. Витамин B12 (кобаламин) играет ключевую роль в метаболизме клеток и поддержании нервной системы. Недостаток витамина B12 может привести к различным неврологическим расстройствам, включая полинейропатию. Полинейропатия, вызванная дефицитом витамина B12, может имитировать диабетическую полинейропатию, что затрудняет диагностику и лечение. В данной статье рассматривается неэффективность обычного измерения уровня витамина B12 в крови как единственного критерия для оценки состояния пациентов с B12-дефицитной полинейропатией и подчеркивается значение метаболитов витамина B12, таких как гомоцистеин и метилмалоновой кислоты [4, 8].

Дефицит витамина B12 приводит к нарушению синтеза миелина, что вызывает повреждение периферических нервов. Симптомы включают слабость, онемение, покалывание и боли в конечностях, что также характерно для диабетической полинейропатии. Диагностика B12-дефицитной полинейропатии требует комплексного подхода, включая оценку симптоматики, неврологическое обследование и дополнительные исследования [2, 6, 10].

Нормальные значения: Уровень витамина B12 в сыворотке может оставаться в пределах нормы даже при наличии дефицита, поскольку в организме могут присутствовать нестабильные формы витамина или резервные запасы [1, 3, 5, 7].

Влияние других факторов: На уровень витамина B12 могут влиять различные физиологические и патофизиологические факторы, включая состояние печени, наличие анемии и использование определенных медикаментов [3, 9].

Необходимость в функциональных тестах: Для более точной оценки статуса витамина B12 рекомендуется проводить функциональные тесты, такие как уровень метилмалоновой кислоты (ММК) и гомоцистеина, которые более чувствительны к недостатку витамина.

Терапия метформином может приводить к дефициту витамина B12, вероятно, из-за воздействия на кишечное всасывание витамина и уменьшения его транспортировки. У пациентов, принимающих метформин, наблюдается повышенный риск дефицита витамина B12, особенно при длительном применении (более 4–5 лет).

Для пациентов на метформине рекомендуется периодически проверять уровень витамина B12, особенно если у них возникают неврологические симптомы или другие признаки дефицита. В некоторых случаях может быть рекомендовано регулярное введение витамина B12 (инъекции или таблетки) для профилактики дефицита.

Внутримышечное введение витамина B12 (обычно 1000 мкг) может быстро восполнить дефицит,

достигая терапевтического эффекта в короткие сроки. Инъекции рекомендуется проводить раз в месяц после начальной терапии.

Пероральные формы витамина B12 (например, 1000–2000 мкг в день) могут быть эффективными, но требуют более длительного времени для достижения терапевтического эффекта. Эффективность может варьироваться в зависимости от состояния всасывания в кишечнике.

Рекомендуется проводить инъекции витамина B12 на протяжении как минимум 6–12 месяцев, особенно если уровень витамина B12 в крови остаётся на низком уровне или если наблюдаются симптомы дефицита. После этого можно рассмотреть возможность поддерживающей терапии (например, один раз в 1–3 месяца).

При пероральном применении витамина B12, лечение обычно рекомендуется на протяжении длительного времени (не менее 12 месяцев) для профилактики дефицита, особенно у пациентов, принимающих метформин более 4–5 лет. Поддерживающая доза может составлять 1000–2000 мкг в день.

Повышенные уровни гомоцистеина указывают на недостаток метаболизма витамина B12 и могут коррелировать с тяжестью неврологических симптомов. Целевые уровни гомоцистеина в крови составляют менее 15 μ моль/л. Гомоцистеин (Гц) — это небелковая тиолсодержащая аминокислота, эндогенно высвобождаемая в качестве побочного продукта реакций трансметилирования метионина. Гц является промежуточным продуктом при метаболизме аминокислот метионина и цистеина. Гипергомоцистеинемия (Ггц) [3] используется как прогностический фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессирования инсульта, скрининга дефицита витаминов группы В. Две органические системы, в которых Гц оказывает наиболее вредное воздействие, — это сердечно-сосудистая и нервная системы. В плазме 99 % Гц связывается с белками, включая цистеин и цистеинилглицин по дисульфидным связям, и только 1 % находится в свободной восстановленной форме. Уровень Гц может быть повышен за счет дефектного метаболизма метионина, обусловленного генетическими дефектами транскрипции ферментов, ответственных за метаболизм Гц, или дефицитом кофакторов, участвующих в этих путях, таких как витамины B6, B12 и фолиевая кислота [5].

Метилмалоновая кислота является биомаркером, используемым для выявления дефицита витамина B12. В нормальных условиях витамин B12 необходим для правильного метаболизма метилмалоновой кислоты. Однако при дефиците витамина B12 фермент, ответственный за превращение метилмалоновой кислоты в другую субстанцию, не активируется должным образом. Это приводит к увеличению метилмалоновой кислоты в организме.

Таблица 1. Уровень витамина В12, гомоцистеина и ММК в зависимости от формы ДПНП

Форма ДПНП	НвА1с, %	Вит В12, пг/мл	Гомоцистеин, мкмоль/л	ММК, пг/мл
Бессимптомная (n=4)	9,37±2,26	135,1±63,5	13,1±3,3	332,9±137,5
Сенсорная (n=14)	9,1±2,2	140,6±35,1	13,0±2,3	384,5±141,7
Сенсо-моторная (n=14)	10,1±2,3	131,2±44,9	12,8±2,9	288,9±128,1

Некоторые клинические наблюдения показывают, что пациенты с явной симптоматикой полинейропатии могут иметь нормальный уровень витамина В12 в крови. Это подчеркивает необходимость проведения дополнительных тестов для более точной диагностики и лечения.

Для диагностики полинейропатии необходимо учитывать как уровень витамина В12, так и сопутствующие клинические проявления, результаты функциональных тестов и медицинскую историю пациента.

При подтвержденном дефиците витамина В12 целесообразно начать заместительную терапию, даже если уровень витамина в сыворотке находится в пределах нормы. Это может помочь улучшить неврологические симптомы.

Рекомендуется регулярный мониторинг состояния пациентов, включая оценку симптомов и функциональных тестов, что позволит своевременно корректировать лечение.

Регулярно отслеживать неврологические симптомы: обращая внимание на улучшение или ухудшение ощущений, таких как онемение, покалывание, слабость и боли в конечностях.

Проводить специальные тесты: такие как оценки чувствительности и функции периферических нервов (например, электромиография и исследование скорости проведения импульсов).

Соблюдать общую клиническую картину: включая общее состояние здоровья, уровень энергии и функционирование в повседневной жизни.

Целью нашего исследования было изучение взаимосвязи дефицита витамина В12 у пациентов сахарным диабетом 2 типа с метаболитами витамина В12 (гомоцистеин и ММК)

Материалы и методы. Мы провели одномерное исследование с участием 39 пациентов с СД 2 типа, принимавших в качестве сахароснижающего препарата Метформин в течение не менее 6 месяцев. Уровень контроля гликемии оценивался по уровню гликированного гемоглобина. Уровень витамина В12, гомоцистеина и метилмалоновой кислоты определялся методом ИХЛА. Оценка симптомов и степени диабетической полинейропатии проводилась согласно стандартной оценки болевой, тактильной, температурной, вибрационной чувствительности, рефлексов, пульсации артерий стоп, снижения чувствительности и наличие парестезий. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excell. Статистически значимыми различия принимались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средний возраст обследованных составил $60,7 \pm 10,0$ лет, средняя длительность СД $7,2 \pm 5,4$ года, средняя длительность приема Метформина $5,5 \pm 4,7$ лет в средней дозе $1466,7 \pm 544,9$ мг в сутки.

У всех пациентов был выявлен дефицит витамина В12 – средний уровень витамина В12 в крови составил $135,7 \pm 40,4$ пг/мл (при норме $197-771$ пг/мл).

Средний уровень гомоцистеина составил $12,8 \pm 2,6$ мкмоль/л (норма $0,5-8,0$ мкмоль/л), средний уровень метилмалоновой кислоты – $342,2 \pm 139,0$ пг/мл (норма $0-400$ пг/мл).

При анализе уровня витамина В12, гомоцистеина и ММК в зависимости от формы ДПНП, было отмечено, что несмотря на отсутствие различий в контроле гликемии (уровень НвА1с был выше целевых показателей при всех формах ДПНП и не имел достоверных отличий между группами), а также в уровне витамина В12, который был низким во всех изученных группах, с некоторой недостоверной тенденцией к снижению у пациентов с сенсо-моторной формой ДПНП, уровень гомоцистеина был повышен у всех пациентов, уровень ММК имел тенденцию к снижению по мере нарастания тяжести ДПНП, однако находился в пределах референсных значений.

Корреляция уровня гомоцистеина с уровнем витамина В12, со стадией ДПНП и с дозой Метформина была слабой и недостоверной ($r=0,13$; $0,12$; $-0,04$ и $-0,05$, соответственно). Относительно уровня ММК, получена слабая корреляционная связь с уровнем витамина В12 ($r=0,24$) и дозой Метформина ($r=-0,27$). Интересно, что длительность приема Метформина имела положительную слабую корреляцию с уровнем гомоцистеина ($r=0,24$), тогда как уровень ММК имел слабую отрицательную корреляцию с длительностью диабета ($r=-0,23$).

Вывод. Измерение уровня витамина В12 в крови не является надежным индикатором дефицита, особенно при наличии полинейропатии, мимикрирующей диабетическую. Для точной диагностики и эффективного лечения необходимо использовать многофакторный подход, включая функциональные тесты, мониторинг гомоцистеина и клинические оценки. Это позволит улучшить качество жизни пациентов и снизить риск необратимых неврологических повреждений.

Литература:

1. 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. doi: 10.1007/s00592-014-0597-8.
2. 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):316-327. doi: 10.1016/j.diabet.2016.03.008.
3. de Jager J., Kooy A., Leher P. et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ 2010;340 (7):c2181.
4. Devalia V., Hamilton M., Molloy A., British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. 2014; 166(4): 496–513.
5. Fedosov S., Brito A., Miller J. et al. Combined indicator of vitamin B12 status: modification for missing

biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. Clin Chem Lab Med 2015; 53(8): 1215–1225.

6. Harrington D. Laboratory assessment of vitamin B12 status. J Clin Pathol. 2017; 70(2): 168–173.

7. Kumthekar A., Gidwani H., Kumthekar A. Metformin Associated B12 Deficiency. Journal of the Association of Physicians of India. 2012; 60: 58–59.

8. Langan R., Goodbred A. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. Am Fam Physician. 2017; 96(6): 384–389.

9. Li J., Shi M., Zhang H. et al. Relation of homocysteine to early nephropathy in patients with Type 2 diabetes. Clin. Nephrol. 2012; 77 (4): 305–310.

10. Loikas S., Koskinen P., Irjala K. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. Age and Ageing. 2007; 36 (3): 177–183.

ВАЖНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТАБОЛИТОВ ВИТАМИНА В12 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Хайдарова Ф.А., Кенджаева К.Ш., Ходжаева Э.С.

Резюме. Витамин В12 (кобаламин) играет ключевую роль в метаболизме клеток и поддержании нервной системы. Недостаток витамина В12 может привести к различным неврологическим расстройствам, включая полинейропатию. Полинейропатия, вызванная дефицитом витамина В12, может имитировать диабетическую полинейропатию, что затрудняет диагностику и лечение. В данной статье рассматривается неэффективность обычного измерения уровня витамина В12 в крови как единственного критерия для оценки состояния пациентов с В12-

дефицитной полинейропатией и подчеркивается значение метаболитов витамина В12, таких как гомоцистеин и метилмалоновой кислоты. Целью нашего исследования было изучение взаимосвязи дефицита витамина В12 у пациентов сахарным диабетом 2 типа с метаболитами витамина В12 (гомоцистеин и ММК). Материалы и методы. Мы провели одномоментное исследование с участием 39 пациентов с СД 2 типа, принимавших в качестве сахароснижающего препарата Метформин в течение не менее 6 месяцев. Результаты и обсуждение. Средний возраст обследованных составил $60,7 \pm 10,0$ лет, средняя длительность СД $7,2 \pm 5,4$ года, средняя длительность приема Метформина $5,5 \pm 4,7$ лет в средней дозе $1466,7 \pm 544,9$ мг в сутки. У всех пациентов был выявлен дефицит витамина В12 – средний уровень витамина В12 в крови составил $135,7 \pm 40,4$ пг/мл (при норме 197–771 пг/мл). Средний уровень гомоцистеина составил $12,8 \pm 2,6$ мкмоль/л (норма 0,5–8,0 мкмоль/л), средний уровень метилмалоновой кислоты – $342,2 \pm 139,0$ пг/мл (норма 0–400 пг/мл). Измерение уровня витамина В12 в крови не является надежным индикатором дефицита, особенно при наличии полинейропатии, маскирующей диабетическую. Для точной диагностики и эффективного лечения необходимо использовать многофакторный подход, включая функциональные тесты, мониторинг гомоцистеина и клинические оценки. Это позволит улучшить качество жизни пациентов и снизить риск необратимых неврологических повреждений.

Ключевые слова: витамин В12, гомоцистеин, метформин, метилмалоновая кислота, сахарный диабет 2 типа, полинейропатия.