© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Шульпекова Н.В., Белая Ж.Е., Галстян Г.Р.

РОЛЬ ВИТАМИНА B_{12} В ФИЗИОЛОГИИ И ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, 117292, Москва, Россия

Витамин B_{12} (кобаламин) — это собирательное название для группы водорастворимых кобальтсодержащих биологически активных соединений, относящихся к группе корриноидов. Витамин B_{12} необходим для гемопоэза, формирования эпителиальной ткани, в качестве кофермента он участвует в метаболизме жирных кислот, углеводов, нуклеиновых кислот. Дефицит кобаламина ассоциируется с развитием анемии, полинейропатии и снижением когнитивных функций. Ввиду неспецифичности симптомов и возможным развитием тяжелых, в том числе потенциально необратимых осложнений, важно проводить своевременный скрининг среди пациентов из потенциальной группы риска. Среди эндокринопатий дефицит витамина B_{12} наиболее активно обсуждается у пациентов с сахарным диабетом, ожирением и аутоиммунным поражением щитовидной железы. В частности, у лиц, принимающих метформин, наблюдается снижение уровня витамина B_{12} и возможно развитие ассоциированной с дефицитом B_{12} полинейропатии, которую сложно дифференцировать с диабетической полинейропатией. У пациентов с аутоиммунными поражениями щитовидной железы часто наблюдаются и другие аутоиммунные заболевания, в частности атрофический гастрит и пернициозная анемия. Нарушения всасывания B_{12} могут стать причиной дефицита B_{12} даже при его адекватном потреблении, что, возможно, объясняет достаточно высокую распространенность дефицита этого витамина у пациентов с аутоиммунным поражением щитовидной железы. В настоящем обзоре литературы суммируются последние сведения о роли метаболизма витамина B_{12}, потенциальных группах риска развития дефицита этого витамина среди распространенных эндокринных заболеваний, а также возможностях его возмещения высокодозными пероральными формами, в частности цианокобаламином 1 мг.

Ключевые слова: *метформин; сахарный диабет; дефицит витамина B_{12}; цианокобаламин; полинейропатия; деменция.*

Для цитирования: Шульпекова Н.В., Белая Ж.Е., Галстян Г.Р. Роль витамина B_{12} в физиологии и при эндокринопатиях. *Клиническая медицина.* 2021;99(9–10):509–520. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-509-520

Для корреспонденции: Белая Жанна Евгеньевна — д-р мед. наук, проф.; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Shulpekova N.V., Belaya Zh.E., Galstyan G.R.

ACTUALIZATION OF THE ROLE OF VITAMIN B_{12} IN PHYSIOLOGY AND ENDOCRINE DISORDERS

National Medical Research Center of Endocrinology, 117292, Moscow, Russia

Vitamin B_{12} (cobalamin) is a collective name for a group of water-soluble cobalt-containing biologically active compounds belonging to corrinoids. Vitamin B_{12} is essential for hematopoiesis, the formation of epithelial tissue; as a coenzyme, it is involved in the metabolism of fatty acids, carbohydrates, nucleic acids. Cobalamin deficiency is associated with the development of anemia, polyneuropathy, and decreased cognitive function. Due to the nonspecificity of symptoms and the possible development of severe and potentially irreversible complications, it is important to conduct timely screening among patients from risk groups. Among endocrine disorders, vitamin B_{12} deficiency is found in patients with diabetes mellitus, obesity and autoimmune thyroid disease mostly. In particular, metformin may cause a decrease in vitamin B_{12} levels and polyneuropathy, which is difficult to differentiate from diabetic polyneuropathy. In patients with autoimmune thyroid lesions, other autoimmune diseases are often observed, atrophic gastritis and pernicious anemia notably. Vitamin B_{12} malabsorption can lead to deficiency even when consumed adequately, which possibly explains the relatively high prevalence of B_{12} deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. This literature review summarizes recent advances on the role of vitamin B_{12} metabolism, potential risk groups for vitamin B_{12} deficiency among common endocrine diseases, and the benefit for its replacement with high-dose oral forms, cyanocobalamin 1 mg in particular.

Keywords: *metformin; diabetes mellitus; vitamin B_{12} deficiency; cyanocobalamin; polyneuropathy; dementia.*

For citation: Shulpekova N.V., Belaya Zh.E., Galstyan G.R. Actualization of the role of Vitamin B_{12} in physiology and endocrine disorders. *Klinicheskaya meditsina.* 2021;99(9–10):509–520. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-509-520

For correspondence: Belaya Zhanna E. — MD, PhD, DSc; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowlegments. The study had no sponsorship.

Received 25.07.2021

Витамин B_{12} (кобаламин) — это собирательное название для группы водорастворимых кобальтсодержащих биологически активных соединений, относящихся к группе корриноидов: метилкобаламин, 5-деоксикобаламин (аденозилкобаламин), цианокобаламин, гидроксокобаламин, аквокобаламин. Внутриклеточной активностью обладают только аденозил- и метилкобаламин, остальные формы кобаламина являются их предшественниками [1].

Впервые случай пернициозной (B_{12}-дефицитной) анемии был описан в 1824 г. J.S. Combe, а в 1934 г. Дж. Уипл, Дж. Майнот и У. Мерфи получили Нобелевскую премию по медицине за открытия, связанные с применением ткани печени в лечении пернициозной анемии [2]. Витамин B_{12} необходим для гемопоэза, формирования эпителиальной ткани. В качестве кофермента он участвует в метаболизме жирных кислот, углеводов, нуклеиновых

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(9–10)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-509-520

кислот, в синтезе миелина и нейротрансмиттеров [3]. Внутри клетки все формы кобаламина преобразуются в метилкобаламин и аденозилкобаламин. Метилкобаламин — кофактор метионинсинтазы в реакции переноса метильной группы от метилтетрагидрофолата к гомоцистеину в цитозоле, в результате которой образуется метионин. Метионин в дальнейшем используется для синтеза адреналина, креатина, карнитина, холина, фосфатидилхолина и др. [4]. Аденозилкобаламин — кофактор метилмалонил-КоА-мутазы в реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА в митохондриях. Сукцинил-КоА далее используется в цикле Кребса как субстрат для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), а также участвует в синтезе гемоглобина в эритроцитах [5].

Среднее потребление B_{12} в России составляет около 3 мкг/сут, а в странах Западной Европы — 4–17 мкг/сут [6]. Несмотря на наличие доступного и эффективного лечения, проблема дефицита витамина B_{12} остается актуальной и в настоящий момент. Распространенность гиповитаминоза B_{12} в популяции — около 5–7% среди молодых людей, 10–30% среди людей старше 65 лет [7, 8].

Классические симптомы B_{12}-дефицита — это мегалобластная анемия и неврологические расстройства. Следует иметь в виду, что достаточно широко распространен вариант дефицита цианокобаламина без гематологических проявлений [9]. Ранними проявлениями B_{12}-дефицита могут быть именно неврологические нарушения: полинейропатия, нейропатические боли, нарушения памяти, внимания, онемение конечностей, парестезии, нарушения походки, координации движений, частые падения, мышечная слабость вплоть до параплегии, нарушения зрения. Это проявления фуникулярного миелоза (подострой комбинированной дегенерации) — поражения латеральных и задних канатиков спинного мозга вследствие нарушения их миелинизации, которое затрагивает пути тактильной и проприоцептивной чувствительности, а также пути проведения моторных импульсов [10]. Наиболее часто полинейропатия проявляется симметричным поражением конечностей. Возможно также поражение зрительного нерва, развитие мононейропатии глазного нерва, автономной нейропатии (нарушение функции тазовых органов) или комбинированных форм. При длительном стойком дефиците B_{12} неврологические нарушения могут стать необратимыми [11]. Поражение структур головного мозга (чаще лобных, теменных долей, мозолистого тела) может манифестировать в виде психических расстройств: помрачения сознания, ступора, апатии, психомоторного возбуждения, агрессии, кататонического синдрома, депрессии, когнитивного снижения вплоть до деменции, острого психоза и др. [12, 13]. Парадоксально, но зачастую тяжесть гематологических проявлений обратно пропорциональна тяжести неврологических [9].

Патофизиологические аспекты влияния витамина B_{12} на липидный и углеводный обмен

Активно изучается связь дефицита B_{12} с нарушениями липидного, углеводного обмена и ожирением. Было показано, что недостаток кобаламина во внутриутробном периоде у людей и лабораторных животных (крыс) приводил к дефициту тощей массы, избыточному развитию жировой ткани и инсулинорезистентности (по индексу инсулинорезистентности HOMA-IR), а также повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте у потомства [14–16]. J. Boachie и соавт. в своем обзоре предполагают, что при дефиците B_{12} нарушения липидного обмена реализуются через такие эпигенетические механизмы, как метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), микро-РНК, ремоделирование хроматина и модификация гистоновых белков [17]. В норме гиперметилирование ДНК и нуклеотидных пар цитозин–гуанин в промоторных участках генов липогенеза обеспечивает подавление экспрессии этих генов и стабильность генома [18]. Однако при дефиците B_{12} или фолатов изменяется баланс S-аденозилметионина (SAM) — донора метильной группы и S-аденозилгомоцистеина (SAH), способного ингибировать ДНК-метилтрансферазы, что приводит к нарушению метилирования ДНК и экспрессии генов, в том числе некоторых трансляционных и посттрансляционных факторов липогенеза (*LDLR*, *SREBF 1* и *2*) [19]. В исследовании на крысах с ожирением введение доноров метильной группы повышало метилирование промоторных генов (*AGPAT3*, *SREBF2*, *ESR1*) и снижало накопление жирных кислот, триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) в печени крыс [20]. Повышение ТГ, ХС, гомоцистеина и матричной РНК (мРНК) генов, регулирующих липидный обмен, отмечалось и в культуре адипоцитов человека, что, по мнению исследователей, объясняется снижением метилирования и изменением соотношения SAM/SAH при недостатке B_{12} [19]. Были получены доказательства гипометилирования цитозин-гуаниновых пар некоторых генов, участвующих в патогенезе сахарного диабета (СД) 2-го типа, при дефиците фолиевой кислоты [21]. Можно предположить, что и дефицит B_{12} играет подобную роль в патогенезе СД 2-го типа и предиабета.

Формирование адипогенного и инсулинорезистентного фенотипов может быть опосредовано циркулирующими поврежденными микроРНК [22]. МикроРНК — одноцепочечные молекулы из 18–25 нуклеотидов, участвующие в экспрессии генов на трансляционном и посттрансляционном уровне, в том числе генов липидного обмена и воспаления, метаболизма в печени. Предполагается, что они модулируют дифференциацию адипоцитов, метаболизм жирных кислот, рецепцию инсулина, тем самым способствуя формированию инсулинорезистентности, СД 2-го типа и дислипидемии, а также опосредуют влияние низкого B_{12} на индекс массы тела (ИМТ). При дефиците доноров метильной группы повреждаются микроРНК-29c, 34a, 200b, 155 [23]. В исследовании Adaikalakoteswari и соавт. обнаружено изменение 12 подтипов микроРНК в жировой ткани, воздействующих на рецептор PPARγ (микроРНК-31, 130b, 23a), дифференциацию адипоцитов (микроРНК-143, 145, 146a, 125b, 222), CCAAT/энхан-

серсвязывающий протеин альфа (микроРНК-31) и пути инсулинорезистентности (микроРНК-107, 103а), на фоне дефицита B_{12} [22].

Роль гистоновых белков в патогенезе дислипидемии и ожирения активно исследуется. Модификация гистонов в организме происходит путем метилирования, ацетилирования, фосфорилирования, убиквитилирования. Выявлена связь ожирения, инсулинорезистентности, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с модификацией некоторых гистонов, например деметилированием H3 lys9 [24, 25]. Значение этого гистона подтверждено при исследовании мышей с дислипидемией и ожирением, у которых наблюдался его функциональный дефицит [26]. Ацетилирование гистонов катализируется гистоновыми ацетилтрансферазами и деацетилазами. На мышах C57 BL/6 было продемонстрировано, что хронический дефицит B_{12} в рационе нарушает экспрессию этих ферментов [27]. Помимо этого, получены данные о роли других доноров метильной группы (фолиевой кислоты, холина, бетаина, пиридоксина): у мышей C57 BL/6 дефицит холина на 12–17-й день гестации приводил к нарушению метилирования гистона H3; дефицит фолатов у взрослых мышей — к избыточному метилированию H3 K4 [28, 29]. Возможные эпигенетические механизмы влияния B_{12} на другие метаболические пути требуют дальнейшей разработки.

Определенный вклад в нарушение липидного обмена при дефиците B_{12} вносит избыток метилмалоновой кислоты (ММК) и гомоцистеина. Так, ММК ингибирует карнитинпальмитоилтрансферазу-1 — фермент, необходимый для утилизации длинноцепочечных жирных кислот (ДЦЖК) путем β-окисления в митохондриях [30]. ДЦЖК накапливаются в клетке и активно включаются в состав триглицеридов и других глицеролипидов.

Популяционное исследование на 24 262 участниках показало, что дефицит B_{12} связан с повышением смертности от всех причин и, в частности, от сердечно-сосудистых заболеваний [31]. Определенный вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и повышение смертности среди пожилых людей вносит избыток гомоцистеина [32]. В ходе Фрамингемского исследования были получены свидетельства повышения частоты остеопороза при дефиците B_{12} [33]. Гипергомоцистеинемия у пациентов с СД 2-го типа повышает риск развития ретинопатии и макулярного отека [34, 35].

Источники витамина B_{12} и механизм его всасывания

Среди пациентов эндокринологического профиля наибольшему риску дефицита витамина B_{12} подвержены пациенты после бариатрических операций. Так, через 1 год после операции дефицит B_{12} регистрировался у 11% пациентов [36]. В клинических рекомендациях по ожирению указана необходимость регулярного контроля уровня кобаламина в крови наряду с другими микро- и макроэлементами. Однако следует помнить и о других причинах дефицита кобаламина. Усвоение алиментарного B_{12} — многоэтапный процесс, нарушение любого из звеньев которого грозит формированием дефицита этого витамина в организме.

У млекопитающих B_{12} синтезируется микрофлорой желудочно-кишечного тракта, а всасывается в подвздошной кишке. У человека, в отличие от жвачных животных, кобаламин синтезируется микрофлорой дистальнее места его абсорбции — в толстой кишке, поэтому эндогенный B_{12} не всасывается. Синтез витамина B_{12} в тонкой кишке незначителен, так как количество бактерий в ней минимально. Тем не менее было показано, что у индийцев-вегетарианцев, проживающих на территории Индии, дефицит B_{12} встречается реже, чем на территории Великобритании, что связано с большей заселенностью тонкой кишки *Pseudomonas* и *Klebsiella sp.* у первых [37]. Рекомендованное суточное потребление B_{12} составляет 2,4 мкг, для беременных женщин — 2,6 мкг [38]. Главный источник витамина B_{12} для человека — продукты животного происхождения, поэтому дефициту витамина B_{12} подвержены вегетарианцы и веганы, лица с низким социальным уровнем. К факторам риска также можно отнести мужской пол (у женщин уровень B_{12} в среднем выше), пожилой возраст (у 10–30% лиц старшего возраста всасывание B_{12} нарушено).

Следует отметить, что и некоторые растительные продукты, а именно зеленые (*Enteromorpha* sp.) и красные водоросли (*Porphyra* sp., нори), содержат значительное количество витамина B_{12}, который вырабатывается симбиотическими бактериями [39, 40]. Однако часто используемые в качестве источника B_{12} таблетированные сине-зеленые водоросли рода *Spirulina* содержат преимущественно псевдовитамины B_{12} — биологически неактивные корриноиды [41]. Значительное количество B_{12} содержится в грибах шиитаки, а также в продуктах, ферментированных с помощью *Lactobacillus plantarum* и *L. coryniformis* (японские маринованные овощи — nukazuke), *Bifidobacterium animalis* (ферментированные молочные продукты) или пропионовых бактерий (квашеная капуста). Еще одним источником кобаламина могут стать искусственно обогащенные витамином B_{12} злаки, соевые продукты, растительное молоко [42–45].

В пищевых продуктах витамин B_{12} обычно находится в связанной с белками форме и высвобождается в желудке под действием пепсина, наиболее активного в кислой среде, поэтому повышение pH желудочного сока при атрофическом гастрите (аутоиммунном, у пожилых), при инвазии *Helicobacter pylori*, хроническом приеме ингибиторов протонной помпы или блокаторов H_2-рецепторов может стать причиной B_{12}-дефицита. Также при гипоацидных состояниях повышается риск инвазии организма гельминтами, которые поглощают значительную долю кобаламина пищи. Освободившись от связи с белками, B_{12} образует комплекс с белком слюны и желудочного сока — гаптокоррином (R-белком, TC I), который защищает B_{12} от гидролиза в кислой среде желудка. Затем при воздействии панкреатических протеаз в двенадцатиперстной кишке витамин B_{12} отделяется от гаптокоррина и связывается с внутренним фактором Касла (IF), который вырабатывается париетальными клетками

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(9–10)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-509-520

слизистой оболочки желудка. При панкреатической недостаточности процесс отделения B_{12} от гаптокоррина нарушается. При наличии аутоантител к париетальным клеткам желудка или непосредственно к IF комплекс B_{12}-IF практически не образуется, и значительная часть поступающего с пищей кобаламина разрушается протеолитическими ферментами либо поглощается кишечными бактериями. Секреция IF может снижаться и при других заболеваниях желудка, а также после его резекции. Комплекс B_{12}-IF достигает терминального отдела подвздошной кишки, где, взаимодействуя с кубилиновыми рецепторами, проникает в энтероциты путем эндоцитоза. Только около 50% поступающего в кишку B_{12} всасывается, причем его биодоступность зависит от возраста, наличия заболеваний кишечника (например, болезни Крона). Аффинность кубилиновых рецепторов к комплексу B_{12}-IF зависит от местной концентрации катионов кальция [46]. Около 1% кобаламина всасывается путем пассивной диффузии.

Отделяясь от IF внутри лизосом энтероцита, кобаламин секретируется в кровь, где связывается с транскобаламином (ТС II) и гаптокоррином (ТС I и подобный ему ТС III). Комплекс B_{12} и транскобаламина — голотранскобаламин — транспортируется к тканям, где проникает в клетки путем интернализации вместе с рецептором. В лизосомах транскобаламин разрушается, рецептор используется заново, а B_{12}, попадая в цитозоль, превращается в свои активные формы — метилкобаламин и 5-аденозилкобаламин. Первый используется в цитозоле для синтеза метионина из гомоцистеина, а второй — в митохондриях для превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Однако 80% поступающего из пищи в кровь B_{12} образует комплекс с гаптокоррином (B_{12}-ТС II), который не обладает биологической активностью и захватывается только печенью и клетками ретикулоэндотелиальной системы.

В печени человека содержится около 1–1,5 мг витамина B_{12}, чего достаточно для поддержания нормального уровня кобаламина в течение длительного времени (вплоть до 3–4 лет). Эти запасы реализуются путем энтерогепатической циркуляции: около 4 мкг кобаламина в день секретируется с желчью в комплексе с гаптокоррином, затем около 50% его заново всасывается [47]. Некоторое количество B_{12}-ТС II накапливается в почках и подвергается реабсорбции в проксимальных канальцах через взаимодействие с мегалином. При хронической болезни почек усвоение B_{12} клетками организма может быть снижено (примерно на 18,1%), что вместе с повышенной потерей с мочой становится причиной его дефицита [48, 49]. Следует помнить об индивидуальных генетических особенностях, которые могут затрагивать любое из звеньев метаболизма B_{12} и приводить к его дефициту.

Лабораторные методы выявления дефицита витамина B_{12}

Основными сложностями в диагностике гиповитаминоза B_{12} являются отсутствие общепринятых референсных значений для диагностических маркеров, их низкая специфичность и чувствительность, многообразие неспецифических клинических проявлений. Явная симптоматика может развиться только через 1–5 лет от возникновения B_{12}-дефицита. Определенную роль играет недостаточная настороженность специалистов в отношении дефицита B_{12}.

Для классической картины B_{12}-дефицитной анемии характерно наличие мегалобластоза, что в общем анализе крови выражается в виде повышения среднего корпускулярного объема эритроцитов (MCV). Этот показатель может использоваться в качестве вспомогательного маркера, однако он недостаточно точен. Наиболее простой и экономически доступный способ выявления дефицита кобаламина — измерение общей концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови. В различных исследованиях использовались пороговые значения от 90 до 300 пмоль/л, чаще всего — 148 пмоль/л. Исследователи указывают на возможность развития функционального дефицита (например, симптомов фуникулярного миелоза) и при нормальном уровне циркулирующего в крови B_{12}, особенно у пожилых людей, поэтому предлагается повысить пороговое значение для лиц старшего возраста до 340 пмоль/л [10]. Для оценки фракции биологически активного витамина можно использовать измерение уровня голотранскобаламина. Для оценки внутриклеточного статуса B_{12} используются дополнительные биомаркеры: гомоцистеин, ММК — вещества, концентрация которых повышается в отсутствие B_{12}, так как они метаболизируются только при его участии. Возможно измерение уровня ММК в моче с корректировкой соответственно уровню креатинина (пороговые показатели от 1,5 до 4,8 ммоль/моль) [50]. Было предложено использовать интегративный показатель, учитывающий уровни B_{12}, голотранскобаламина, ММК и гомоцистеина — 4сB_{12} [51]. Ключевые маркеры дефицита витамина B_{12} представлены в таблице.

Для повышения точности маркеров внутриклеточного дефицита при нормальном уровне сывороточного B_{12} предлагается использовать термин «функциональный дефицит B_{12}». Это состояние часто ассоциировано с анемией, когнитивным снижением, нейропатией; характерно для больных СД 2-го типа. Термин «субклинический (пограничный) дефицит B_{12}» определяется как бессимптомное повышение маркеров внутриклеточного дефицита при низконормальном уровне B_{12} в крови. При этом в дальнейшем возможна как спонтанная нормализация уровня кобаламина, так и прогрессирование до явного дефицита с типичными симптомами [1].

Группы риска развития дефицита витамина B_{12} среди эндокринологических пациентов

Патология щитовидной железы и дефицит витамина B_{12}

Заболевания щитовидной железы — распространенная эндокринная патология, наиболее частыми причинами которой является дефицит солей йода и аутоиммунные процессы. В зависимости от характера антител (аутоантитела к тиреоглобулину и/или тиреопероксидазе и/или рецептору к тиреотропному гормону) у па-

Основные маркеры дефицита витамина B_{12}, их референсные значения, диагностическая ценность, факторы, независимо влияющие на их уровень [1, 13, 52–55]

	Норма	Общая точность показателя	Факторы, влияющие на уровень маркера в крови
MCV	< 98 мкм^3	Чувствительность 83%	Ложно↑: дефицит фолиевой кислоты Ложно↓: высокое потребление фолатов, дефицит железа
Сывороточный B_{12}	> 203 пг/мл (150 пмоль/л)	95–98% Чувствительность 90–95% (cut-off 148 пмоль/л) Специфичность 72–75% (cut-off 200 пмоль/л)	Ложно↓: беременность, прием оральных контрацептивов, дефицит фолиевой кислоты, недостаток гаптокоррина (мутация гена *FUT2*) Ложно↑: почечная недостаточность, миелогенная лейкемия, плохо контролируемая гликемия, алкоголизм, высокий уровень гаптокоррина, негроидная раса
Голотранскобаламин	> 11–41 пмоль/л	98–99%	Прием пищи, дефицит фолиевой кислоты, прием оральных контрацептивов, почечная недостаточность, миелодисплазия, гематологические заболевания
Метилмалоновая кислота	< 210–480 нмоль/л	97–99% Чувствительность 98,4%	Прием пищи, возраст и пол, сниженная функция почек, объем циркулирующей крови, заболевания щитовидной железы, беременность, синдром избыточного бактериального роста, прием антибиотиков
Гомоцистеин	12–16 мкмоль/л при нормальном уровне фолиевой кислоты 15–20 мкмоль/л при ее дефиците	89–91% Чувствительность 95,9%	Возраст, прием кофе, алкоголя, курение, уровень фолиевой кислоты, пиридоксина, рибофлавина, почечная недостаточность
Количество ложных результатов зависит от используемого порогового значения			

Примечание: MCV — mean corpuscular volume (средний корпускулярный объем эритроцита).

циентов чаще развивается хронический аутоиммунный тиреоидит, который длительно может не проявляться клинически, но в конечном итоге способен приводить к гипотиреозу или транзиторному тиреотоксикозу. Кроме того, у части пациентов тиреотоксикоз развивается на фоне диффузного токсического зоба — болезни Грейвса [56, 57]. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы часто сочетаются с другими аутоиммунными заболеваниями, в частности атрофическим гастритом, что нарушает всасывание нутриентов и в том числе витамина B_{12}, даже при его нормальном потреблении с продуктами питания [58]. Систематический анализ доступных исследований позволил выделить 6 работ, показавших высокую частоту дефицита B_{12}, которая варьировала от 10 до 40,5% среди пациентов с гипотиреозом, и от 6,3 до 55,5% среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [59].

Ожирение и нарушения липидного обмена и другие состояния, ассоциированные с дефицитом B_{12}

Сниженный уровень B_{12} обнаруживается чаще у людей с ожирением [60]. В клинических исследованиях неоднократно была показана связь повышенного ИМТ и инсулинорезистентности с дефицитом B_{12} у беременных женщин и у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [61, 62]. У женщин детородного возраста, на ранней стадии беременности, перед родами распространенность дефицита B_{12} довольно велика — 12, 45 и 40% соответственно, при этом отмечена ассоциация с повышением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС и отношения ХС к липопротеидам высокой плотности (ЛПВП). В биоптате подкожно-жировой клетчатки этих женщин выявлено повышение экспрессии генов — регуляторов жирового обмена (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза, рецептор ЛПНП, белка, связывающего регуляторный элемент стерола 1 и 2) [19]. При этом дети женщин с дефицитом B_{12} во время беременности подвержены высокому риску развития гематологических и неврологических (раздражительность, задержка роста и развития, апатия, анорексия, судороги) расстройств и метаболического синдрома [63]. В исследованиях на крысах и мышах продемонстрировано, что у потомства особей с дефицитом кобаламина повышен риск ожирения, увеличены уровни ТГ, ХС, провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1b, IL-6), снижены уровни лептина и адипонектина, подавлено β-окисление жирных кислот и липолиз в печени [64–66]. Повышение уровня ТГ, ХС, глюкозы крови у пациентов обоего пола с НАЖБП ассоциировано с дефицитом B_{12} [67].

Метформин-индуцированный дефицит витамина B_{12}

Метформин — препарат из группы бигуанидов, рекомендованный в качестве терапии первой линии для

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(9–10)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-509-520

лечения СД 2-го типа, синтетическое производное галегина, выделенного из лекарственного растения *Galega officinalis*. Метформин был впервые описан в 1922 г., однако стал доступен для широкого использования только в 1958 г. в Великобритании. В клинической практике его назначают не только при СД 2-го типа (у 57,3% пациентов), но и при предиабете (нарушенной гликемии натощак, нарушении толерантности к глюкозе) [68]. Хотя это не прописано в инструкции, в реальной клинической практике метформин получают пациенты при метаболическом синдроме, ожирении, НАЖБП, СПКЯ [69]. История вопроса о метформин-индуцированном дефиците витамина B_{12} берет свое начало в 1971 г., когда Томкином был впервые описан подобный клинический случай. По различным оценкам, доля таких пациентов среди принимающих метформин варьирует от 5,8% до 52% [70]. В актуальных клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по СД 2-го типа подчеркнута возможность развития недостаточности B_{12} при приеме метформина [68].

Связь низкого уровня B_{12} с приемом метформина была показана во множестве исследований. Так, при анализе статуса 109 пациентов оказалось, что у пациентов, принимающих метформин, уровень B_{12} был в среднем ниже (393.5 vs 509 пг/мл, $p = 0,0008$) [71]. В метаанализе 29 исследований (всего 8089 пациентов) был продемонстрирован повышенный риск развития B_{12}-дефицита (при cut-off 150 пмоль/л) в группе пациентов с СД 2-го типа, принимающих метформин (OR 2,45; 95% CI 1,74–3,44, $p < 0,0001$); его уровень в среднем был ниже на 65,8 пмоль/л (95% CI –78, –53,6, $p < 0,00001$) [72]. L. Chapman и соавт. в метаанализе 26 исследований получили похожие результаты: через 1,5–3 мес. лечения метформином уровень B_{12} у пациентов был на 57 пмоль/л ниже, чем в группе сравнения (95% CI: –35, –79) [73]. По результатам еще одного метаанализа, включившего в себя 31 исследование, риск (RR) составил 2,09 (95% CI 1,49–2,93, $p < 0,0001$), а уровень B_{12} был на 63,7 пмоль/л ниже, чем в группе без метформина (95% CI –74,35, –53,05; $p < 0,00001$), причем была обнаружена корреляция с дозой и длительностью лечения [74]. Прогрессивное снижение B_{12} было показано и в длительном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании de Jager и соавт.: метформин снижал уровень B_{12} в крови на 19% по сравнению с группой контроля [75]. При анализе 4 исследований (803 пациента) выявлено, что в среднем уровень кобаламина снижался на 14,7% ($p < 0,00001$). При этом ассоциации приема метформина с анемией и нейропатией не было обнаружено (RR 0,93; 95% CI 0,79–1,09; $p = 0,36$). Тем не менее такая ассоциация была выявлена в ходе длившегося 13 лет рандомизированного контролируемого исследования Aroda и соавт.: при профилактическом приеме метформина в течение 5 лет анемия развивалась чаще, чем в группе плацебо (14,3% vs 10,5%, $p < 0,02$), связи с уровнем B_{12} не выявлялось. В то же время выраженность нейропатии коррелировала с уровнем B_{12} ($p = 0,03$). Было подтверждено негативное влияние метформина на уровень B_{12}, усиливающееся с течением времени (5,2 vs 9,2% через 5 и 13 лет соответственно; за 1 год приема относительный риск составил 1,13 (95% CI, 1,06–1,20). Чаще наблюдалось как умеренное снижение < 298 пг/мл (19,1 vs 9,5%; $p < 0,01$), так и выраженный дефицит < 203 пг/мл (4,3 vs 2,3%; $p = 0,02$). Частота развития гипергомоцистеинемии в двух группах отличалась незначительно [76]. Корреляция B_{12} ($r = –0,40$) и нейропатии ($r = 0,40$) с продолжительностью терапии метформином подтверждена в исследованиях Gupta и соавт. и Serra и соавт. [77, 78].

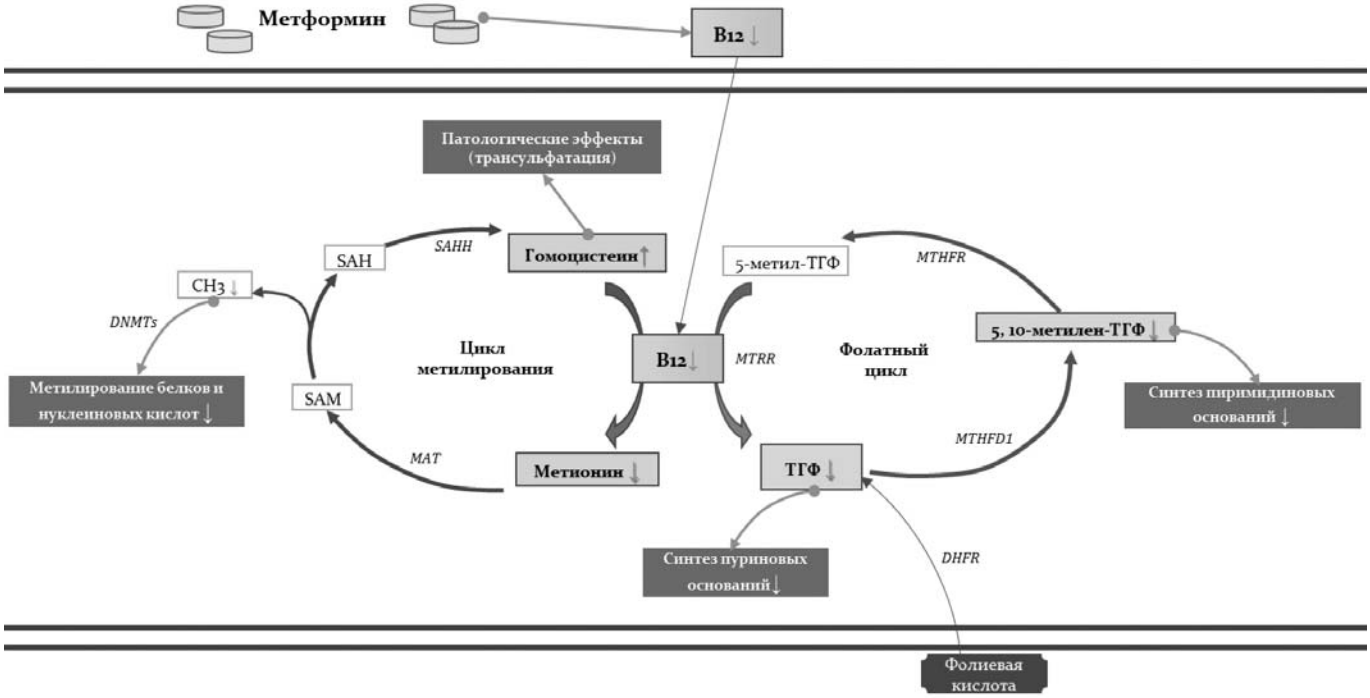
В исследовании W. Bauman и соавт. сравнивались пациенты, принимающие метформин, и пациенты, принимающие препараты сульфонилмочевины. В первой группе через 3 мес. приема метформина было зарегистрировано существенное снижение уровня B_{12} (400 ± 32 vs 282 ± 24 пг/мл, $p < 0,0005$) и голотранскобаламина (175 ± 19 vs 111 ± 21 пг/мл, $p < 0,01$) в крови. В сравнении с группой сульфонилмочевины уровень B_{12} был ниже (–61 ± 19 пг/мл, $p < 0,005$) [79].

Патогенез возникновения недостатка витамина B_{12} при приеме метформина однозначно неясен. Предполагается, что метформин нарушает моторику тонкого кишечника и снижает всасывание глюкозы, что приводит к избыточному бактериальному росту и повышенному поглощению B_{12}-IF микрофлорой [80]. Также метформин является антагонистом катионов кальция, необходимых для взаимодействия B_{12}-IF и кубилина, так как способен придавать мембране клетки положительный заряд, что приводит к отталкиванию катионов от нее [81]. В упомянутом выше исследовании Bauman и соавт. для диагностики синдрома избыточного бактериального роста проводился дыхательный тест и измерялась сывороточная концентрация аналогов витамина B_{12}, которые вырабатываются микрофлорой ЖКТ, однако наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) не подтвердилось ни у одного участника исследования. При этом на фоне приема 1,2 г карбоната кальция в день в течение 1 мес. уровень голотранскобаламина увеличился на 53 ± 15% (до 153 ± 11 пг/мл, $p < 0,005$), хотя значительного повышения уровня сывороточного B_{12} отмечено не было [79]. Возможный внутриклеточный механизм влияния метформина на патогенез дефицита B_{12} представлен на рисунке.

Полинейропатия и дефицит B_{12}

Дистальная диабетическая полинейропатия наблюдается примерно у трети пациентов с сахарным диабетом. Распространенность варьирует от 6 до 51% в зависимости от возраста, длительности заболевания, контроля над уровнем глюкозы, типа диабета (при СД 2-го типа 42,2%, СД 1-го типа — 29,1%). Диабетическая полинейропатия (ДПН) диагностируется у 35% пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа. Следует отметить, что ДПН может развиваться даже у лиц с предиабетом (в 11–25% случаев). 25–62% лиц с идиопатической периферической нейропатией — это пациенты с предиабетом [83].

При гипергликемии активируется протеинкиназа С в клетках, усиливается продукция эндотелина-1, обладающего вазоконстрикторными свойствами. Избыток



Метформин-индуцированное нарушение метаболизма одноуглеродных фрагментов [82]. Метформин снижает уровень витамина B_{12}, что приводит к нарушению цикла метилирования и обмена фолатов. В результате образуется избыток гомоцистеина, обладающего цитотоксическими свойствами, снижается метилирование нуклеиновых кислот и белков, участвующих в эпигенетической регуляции, синтез пуриновых и пиримидиновых оснований (в том числе за счет антифолатной активности метформина), нарушаются рост и пролиферация клеток. DHFR — дигидрофолатредуктаза; DNMTs — ДНК-метилтрансфераза; MAT — метионинаденозилтрансфераза; MTHFD1 — метилентетрагидрофолатдегидрогеназа; MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза; MTRR — метилтрансфераза-редуктаза; SAH — S-аденозилгомоцистеин; SAHH — аденозилгомоцистеиназа; SAM — S-аденозилметионин; THF — тетрагидрофолат

глюкозы внутри клетки преобразуется в сорбитол при участии NADPH-зависимого фермента альдегидредуктазы [84]. Возникает дефицит NADPH, что приводит к оксидативному стрессу. Сорбитол в свою очередь приводит к осмотическому стрессу и гибели клеток. При дефиците кобаламина нарушается миелинизация нервных волокон и развивается фуникулярный миелоз. В то же время гипергомоцистеинемия сама по себе может быть независимым фактором развития полинейропатии [85]. Дифференциальная диагностика полинейропатии при диабете и при дефиците кобаламина затруднена из-за схожей клинической картины.

В поперечном исследовании на 162 пациентах была показана ассоциация между дозой метформина и степенью снижения уровня B_{12} в крови (–0,06; 95% CI –2,7, 1,0). У пациентов с ДПН дефицит B_{12} наблюдался в 64% случаев, и его уровень был ниже, чем у пациентов без нейропатии [70]. В другом поперечном исследовании продемонстрировано, что увеличение суточной дозы метформина на 1 мг ассоциировано со снижением B_{12} на 0.142 пг/мл ($p < 0,001$). Сравнивался риск развития дефицита B_{12} в группе пациентов, принимающих менее 1000 мг метформина, с группами, принимавшими 1000–1500 мг, 1500–2000 мг или более 2000 мг, отношение шансов (OR) для развития дефицита B_{12} составило 1,72 ($p = 0,080$), 3,34 ($p < 0,001$), 8,67 ($p < 0,001$) соответственно [86]. Hashem и соавт. подтвердили, что у пациентов, принимающих метформин, снижен уровень кобаламина (222 vs 471 пмоль/л у контрольной группы; $p = 0,007$), повышены уровни гомоцистеина и ММК, более выражены проявления полинейропатии по Toronto clinical scoring system (TCSS) и при оценке нервной проводимости (потенциал действия икроножного нерва 3,3 ± 6,1 vs 6,1 ± 7,5 мкВ; $p < 0,001$), выявлена связь с дозой и длительностью приема метформина (OR = 6,43; CI 1,39, 13,94; $p < 0,01$ и OR = 5,89; CI 1,34, 15,92, $p = 0,01$ соответственно) [87]. В исследовании 122 случаев подтверждена повышенная частота развития полинейропатии при приеме метформина (по данным шкал TCSS, Neuropathy Impairment Score и электрофизиологических методов) [88]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, длившемся 4,3 года, продемонстрировано, что прием метформина прогрессивно повышает уровень ММК (+0,039 мкмоль/л, 95% CI 0,019, 0,055, $p = 0,001$), что ассоциировано с ухудшением симптомов нейропатии по результатам Neuropathy Pain Scale. Исследователи рекомендуют мониторинг B_{12} у таких пациентов. При этом положительное действие метформина — снижение гликированного гемоглобина на –0,020 г в год — нивелировалось его повышением на 0,042 г в год вследствие избытка ММК [89]. Ассоциация низкого B_{12} с ДПН подтвердилась и в исследовании 2020 г.: сниженный или низконормальный уровень B_{12} отмечался у 64% (95% CI 47–78%) пациентов с ДПН, в то время как среди пациентов без ДПН — у 17% (95% CI 10–26%) [90].

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(9–10)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-509-520

Лечение дефицита B_{12}

Лечение дефицита B_{12} включает в себя введение кобаламина в таблетированной или инъекционной форме, возможно дополнительное введение фолиевой кислоты и кальция [88]. B_{12}-дефицит трудно диагностировать на ранних стадиях, а его последствия могут оказаться необратимыми, поэтому рекомендовано проводить терапию B_{12} даже у асимптомных больных [74]. Профилактический прием B_{12} оправдан при его умеренно сниженном, особенно у пациентов с плохо контролируемой гликемией на фоне метформина, так как они особо подвержены риску ДПН [91]. Следует принимать во внимание, что снижение B_{12} может ухудшать проявления предсуществующей ДПН [88]. При алиментарной недостаточности витамина B_{12} для восполнения запасов достаточно увеличить его потребление до 10–100 мкг/сут. При планировании диеты следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний (ожирения, подагры и др.), что ограничивает обогащение рациона продуктами животного происхождения. Однако зачастую при мальабсорбции, заболеваниях желудка и кишечника и других причинах дефицита B_{12} коррекции диеты недостаточно, и требуется дополнительное пероральное или внутримышечное введение препаратов цианокобаламина, метилкобаламина или гидроксикобаламина. Наиболее распространено парентеральное введение B_{12}, так как пероральное считается многими специалистами малоэффективным. Активное всасывание кобаламина из просвета кишечника ограничено возможностями энтероцитов: 1,5–2,5 мкг кобаламина за один прием пищи полностью насыщают кубилиновые рецепторы и дальнейшего всасывания витамина не происходит. Тем не менее, как уже было сказано, порядка 1% кобаламина всасывается путем пассивной диффузии, поэтому в клинической практике применяются дозы цианокобаламина, многократно превышающие суточную потребность — 500–2000 мкг. Внутриклеточные пути превращения цианокобаламина совпадают с таковыми у метил- и аденозилкобаламина, что обусловлено химической структурой кобаламина и его ролью в физиологии клетки [92]. По данным Cochrane Group, при умеренном дефиците пероральный прием цианокобаламина настолько же эффективен, как парентеральный [93]. В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на 50 пациентах с умеренным снижением B_{12} (125–200 пмоль/л) была показана эффективность пероральных препаратов B_{12} в дозе 1000 мкг/сут. Спустя 4 нед. оценивался уровень ММК, гомоцистеина и сывороточного B_{12}. ММК в группе метформина по сравнению с плацебо была ниже на 0,13 мкмоль/л (95% CI 0,06, 0,19, $p < 0,001$), NNT 2,6 (95% CI 1,7, 6,4). Уровень B_{12} в крови существенно повысился — на 101,6 пмоль/л (95% CI 60,1, 143,2; $p < 0,001$). Статистически значимого изменения MCV, гематокрита и уровня гомоцистеина не отмечалось [94]. В исследовании Greibe и соавт. цианокобаламин при приеме в дозе 3 мкг/сут в течение 8 нед. более эффективно повышал уровень сывороточного B_{12} (с 133 до 172 пмоль/л; $p < 0,0001$) и голотранскобаламина (с 18 до 20 пмоль/л; $p < 0,0001$), чем гидроксокобаламин (с 126 до 154 пмоль/л; $p = 0,001$ и с 15 до 18 пмоль/л; $p = 0,001$ соответственно). В том числе был достигнут более высокий уровень плато концентрации голотранскобаламина. Фракция кобаламина, связанного с гаптокорином, повышалась в обеих группах в равной степени. В группе плацебо все показатели оставались на прежнем уровне [95].

Клиническая эффективность B_{12} зависит от доз и длительности применения. В первую очередь, терапия B_{12} при ДПН устраняет субъективные проявления — парестезии, боль, но не влияет на электрофизиологические характеристики [96]. Сообщается, что метилкобаламин в сочетании с фолиевой кислотой и витамином B_6 (пиридоксальфосфатом) способны снижать потерю чувствительности спустя 1 год приема при ДПН. Прием мультивитаминных комплексов, содержащих B_{12}, в течение 4 мес. также может облегчать симптомы нейропатии [97]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 90 пациентов с СД 2-го типа и стажем приема метформина от 4 лет, уровнем B_{12} не более 400 пмоль/л и подтвержденной периферической и автономной ДН принимали пероральный препарат метилкобаламина в дозе 1000 мкг в день. Спустя 1 год уровень B_{12} возрос только в экспериментальной группе (с 232,0 ± 71,8 до 776,7 ± 242,3 пмоль/л, $p < 0,0001$). В этой группе пациентов также статистически значимо улучшились вибрационная чувствительность, результаты опросника MNSI, качества жизни (QoL), шкалы боли, параметры нервной проводимости и амплитуды потенциала действия по икроножному нерву, а также электрохимическая проводимость кожи на стопах ($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p < 0,0001$, $p < 0,000$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,014$ соответственно), хотя значимого улучшения автономных кардиальных рефлексов (проба Вальсальвы, ортостатическая проба и др.) не отмечалось [98].

Эффективность терапии внутривенным и пероральным B_{12} в отношении улучшения когнитивной функции была подтверждена в поперечном мультицентровом исследовании, которое включало в себя 202 пациента неврологического профиля с жалобами на ухудшение памяти, концентрации внимания, координации, общую слабость, сонливость, парестезии. Критериями включения помимо жалоб была оценка по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) ниже 24 и дефицит витамина B_{12} (< 300 пмоль/л). Проводилось парентеральное введение B_{12}, затем пероральная терапия на протяжении 3 мес. 84,7% отметили значительное облегчение симптомов. 91,1% пациентов улучшили свои результаты MMSE, причем среди пациентов с тяжелым дефицитом B_{12} (50–100 пмоль/л, $n = 31$) доля таковых была меньше — 42% [99]. Что касается способности вызывать регрессию уже существующей деменции, то это свойство кобаламина сомнительно. Так, после восполнения дефицита B_{12} у 125 пациентов, 22 из которых имели когнитивные нарушения, а 66 — деменцию, статистически значимого улучшения в группе деменции отмечено не было. При этом люди с умеренным когнитивным снижением

показали существенное улучшение в тесте на вербальную беглость ($p < 0,01$) [100].

При всех положительных эффектах терапии кобаламином получены свидетельства связи высокого уровня B_{12} с переломами бедренной кости, раком легких и общей смертности от всех причин [101–103]. Высокий уровень кобаламина (> 700 пмоль/л) был ассоциирован с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (HR 1,45, 95% CI 1,01, 2,06, $p = 0,042$) [104]. Механизм развития подобных ассоциаций еще должен быть установлен, но, возможно, пероральный прием B_{12} является более предпочтительным, так как в меньшей степени и более физиологично повышает уровень B_{12} по сравнению с парентеральными формами.

Заключение

Пациенты с сахарным диабетом, постоянно принимающие метформин, а также некоторые другие пациенты эндокринологического профиля (с ожирением и после бариатрических операций или с аутоиммунной патологией щитовидной железы) подвержены повышенному риску дефицита витамина B_{12}, что грозит развитием серьезных и порой необратимых осложнений. Учитывая, что недостаток витамина B_{12} может не иметь никаких проявлений в течение длительного времени, для своевременной диагностики и назначения терапии необходим регулярный контроль уровня общего B_{12}, голотранскобаламина, гомоцистеина и/или метилмалоновой кислоты в крови. При умеренном дефиците B_{12} наиболее удобным и эффективным является лечение пероральными препаратами цианокобаламина, содержащими высокие дозы B_{12}, которые позволяют использовать пассивную диффузию в кишечнике даже при нарушенном активном транспорте.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ahmed M.A. Metformin and Vitamin B_{12} Deficiency: Where Do We Stand? *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2016;19(3):382–398. DOI: 10.18433/J3PK7P
2. Sinclair L. Recognizing, treating and understanding pernicious anaemia. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2008;101(5):262. DOI: 10.1258/JRSM.2008.081006
3. Morris M.S. The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *Advances in Nutrition*. 2012;3(6):801. DOI: 10.3945/AN.112.002535
4. Obeid R. The metabolic burden of methyl donor deficiency with focus on the betaine homocysteine methyltransferase pathway. *Nutrients.* 2013;5(9):3481–3495. DOI: 10.3390/NU5093481
5. Phillips D., Aponte A.M., French S.A., Chess D.J., Balaban R.S. Succinyl-CoA synthetase is a phosphate target for the activation of mitochondrial metabolism. *Biochemistry*. 2009;48(30):7140. DOI: 10.1021/BI900725C
6. Popova A.Yu., Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation. *Problems of Nutrition*. 2021;90(4):6–19. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19
7. Herrmann W., Obeid R., Schorr H., Geisel J. The Usefulness of Holotranscobalamin in Predicting Vitamin B_{12} Status in Different Clinical Settings. *Current Drug Metabolism*. 2005;6(1):47–53. DOI: 10.2174/1389200052997384
8. Allen L.H. How common is vitamin B-12 deficiency? *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(2). DOI: 10.3945/AJCN.2008.26947A
9. Healton E.B., Savage D.G., Brust J.C., Garrett T.J., Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine*. 1991;70(4):229–245. DOI: 10.1097/00005792-199107000-00001
10. Gröber U., Kisters K., Schmidt J. Neuroenhancement with Vitamin B_{12}-Underestimated Neurological Significance. *Nutrients*. 2013;5(12):5031–5045. DOI: 10.3390/NU5125031
11. Saperstein D.S., Barohn R.J. Peripheral Neuropathy Due to Cobalamin Deficiency. *Current treatment options in neurology*. 2002;4(3):197–201. DOI: 10.1007/S11940-002-0036-Y
12. Kamchatnov P.R., Damulin I.V. Cognitive impairments in vitamin B_{12} and folic acid deficiencies and hyperhomocysteinemia. *The Clinician*. 2015;9(1):18. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-18-23
13. Pawlak R. Vitamin B_{12} for Diabetes Patients Treated with Metformin. *Journal of Family Medicine and Disease Prevention*. 2017;3(2). DOI: 10.23937/2469-5793/1510057
14. Yajnik C.S., Deshpande S.S., Jackson A.A., Refsum H., Rao S., Fisher D.J., Bhat D.S., Naik S.S., Coyaji K.J., Joglekar C.V. et al. Vitamin B_{12} and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*. 2008;51(1):29–38. DOI: 10.1007/S00125-007-0793-Y
15. Stewart C.P., Christian P., Schulze K.J., Arguello M., LeClerq S.C., Khatry S.K., West K.P. Low maternal vitamin B-12 status is associated with offspring insulin resistance regardless of antenatal micronutrient supplementation in rural Nepal. *The Journal of nutrition*. 2011;141(10):1912–1917. DOI: 10.3945/JN.111.144717
16. Bhargava S.K., Sachdev H.S., Fall C.H., Osmond C., Lakshmy R., Barker D.J., Biswas S.K., Ramji S., Prabhakaran D., Reddy K.S. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *The New England journal of medicine*. 2004;350(9):865–875. DOI: 10.1056/NEJMOA035698
17. Boachie J., Adaikalakoteswari A., Samavat J., Saravanan P. Low Vitamin B_{12} and Lipid Metabolism: Evidence from Pre-Clinical and Clinical Studies. *Nutrients*. 2020;12(7):1–20. DOI: 10.3390/NU12071925
18. Iacobazzi V., Castegna A., Infantino V., Andria G. Mitochondrial DNA methylation as a next-generation biomarker and diagnostic tool. *Molecular genetics and metabolism*. 2013;110(1–2):25–34. DOI: 10.1016/J.YMGME.2013.07.012
19. Adaikalakoteswari A., Finer S., Voyias P.D., Mccarthy C.M., Vatish M., Moore J., Smart-Halajko M., Bawazeer N., Al-Daghri N.M., Mcternan P.G., Kumar S., Hitman G.A., Saravanan P., Tripathi G. Vitamin B_{12} insufficiency induces cholesterol biosynthesis by limiting s-adenosylmethionine and modulating the methylation of *SREBF1* and *LDLR* genes. *Clinical Epigenetics*. 2015;7(1). DOI: 10.1186/S13148-015-0046-8
20. Cordero P., Campion J., Milagro F.I., Martinez J.A. Transcriptomic and epigenetic changes in early liver steatosis associated to obesity: effect of dietary methyl donor supplementation. *Molecular genetics and metabolism*. 2013;110(3):388–395. DOI: 10.1016/J.YMGME.2013.08.022
21. Nilsson E., Matte A., Perfilyev A., de Mello V.D., Käkelä P., Pihlajamäki J., Ling C. Epigenetic Alterations in Human Liver From Subjects With Type 2 Diabetes in Parallel With Reduced Folate Levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(11):E1491–E1501. DOI: 10.1210/JC.2015-3204
22. Adaikalakoteswari A., Vatish M., Alam M.T., Ott S., Kumar S., Saravanan P. Low Vitamin B_{12} in Pregnancy Is Associated With Adipose-Derived Circulating miRs Targeting PPARγ and Insulin Resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(11):4200–4209. DOI: 10.1210/JC.2017-01155
23. Cheung O., Puri P., Eicken C., Contos M.J., Mirshahi F., Maher J.W., Kellum J.M., Min H., Luketic V.A., Sanyal A.J. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic micro RNA expression. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;48(6):1810. DOI: 10.1002/HEP.22569
24. Okamura M., Inagaki T., Tanaka T., Sakai J. Role of histone methylation and demethylation in adipogenesis and obesity. *Organogenesis*. 2010;6(1):24. DOI: 10.4161/ORG.6.1.11121
25. Lee J.H., Friso S., Choi S.W. Epigenetic Mechanisms Underlying the Link between Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases and Nutrition. *Nutrients*. 2014;6(8):3303. DOI: 10.3390/NU6083303

26. Choi S.W., Friso S. Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2010;1(1):8–16. DOI: 10.3945/AN.110.1004
27. Ghosh S., Sinha J.K., Khandelwal N., Chakravarty S., Kumar A., Raghunath M. Increased stress and altered expression of histone modifying enzymes in brain are associated with aberrant behaviour in vitamin B_{12} deficient female mice. *Nutritional neuroscience*. 2020;23(9):714–723. DOI: 10.1080/1028415X.2018.1548676
28. Garcia B.A., Luka Z., Loukachevitch L.V., Bhanu N.V., Wagner C. Folate deficiency affects histone methylation. *Medical hypotheses*. 2016;88:63–67. DOI: 10.1016/J.MEHY.2015.12.027
29. Mehedint M.G., Niculescu M.D., Craciunescu C.N., Zeisel S.H. Choline deficiency alters global histone methylation and epigenetic marking at the Re1 site of the calbindin 1 gene. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2010;24(1):184–195. DOI: 10.1096/FJ.09-140145
30. Rush E.C., Katre P., Yajnik C.S. Vitamin B_{12}: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *European journal of clinical nutrition*. 2014;68(1):2–7. DOI: 10.1038/EJCN.2013.232
31. Wolffenbuttel B.H.R., Heiner-Fokkema M.R., Green R., Gans R.O.B. Relationship between serum B_{12} concentrations and mortality: experience in NHANES. *BMC medicine*. 2020;18(1). DOI: 10.1186/S12916-020-01771-Y
32. Mendonça N., Jagger C., Granic A., Martin-Ruiz C., Mathers J.C., Seal C.J., Hill T.R. Elevated Total Homocysteine in All Participants and Plasma Vitamin B_{12} Concentrations in Women Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in the Very Old: The Newcastle 85+ Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2018;73(9):1258. DOI: 10.1093/GERONA/GLY035
33. Tucker K.L., Hannan M.T., Qiao N., Jacques P.F., Selhub J., Cupples L.A., Kiel D.P. Low plasma vitamin B_{12} is associated with lower BMD: the Framingham Osteoporosis Study. *Journal of Bone and Mineral Research:The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005;20(1):152–158. DOI: 10.1359/JBMR.041018
34. Li J., Zhang H., Shi M., Yan L., Xie M. Homocysteine is linked to macular edema in type 2 diabetes. *Current eye research*. 2014;39(7):730–735. DOI: 10.3109/02713683.2013.877933
35. Xu C., Wu Y., Liu G., Liu X., Wang F., Yu J. Relationship between homocysteine level and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostic Pathology*. 2014;9:167. DOI: 10.1186/S13000-014-0167-Y
36. Stabler S.P. Clinical practice. Vitamin B_{12} deficiency. *The New England journal of medicine*. 2013;368(2):149–160. DOI: 10.1056/NEJMCP1113996
37. Albert M.J., Mathan V.I., Baker S.J. Vitamin B_{12} synthesis by human small intestinal bacteria. *Nature*. 1980;283(5749):781–782. DOI: 10.1038/283781A0
38. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate OBV and C. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B_{12}, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B_{12}, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Published online June 15, 1998. DOI: 10.17226/6015
39. Watanabe F., Takenaka S., Katsura H., Masumder S.A., Abe K., Tamura Y., Nakano Y. Dried green and purple lavers (Nori) contain substantial amounts of biologically active vitamin B(12) but less of dietary iodine relative to other edible seaweeds. *Journal of agricultural and food chemistry*. 1999;47(6):2341–2343. DOI: 10.1021/JF981065C
40. Croft M.T., Lawrence A.D., Raux-Deery E., Warren M.J., Smith A.G. Algae acquire vitamin B_{12} through a symbiotic relationship with bacteria. *Nature*. 2005;438(7064):90–93. DOI: 10.1038/NATURE04056
41. Shah N., Prajapati J.B. Effect of carbon dioxide on sensory attributes, physico-chemical parameters and viability of Probiotic L. helveticus MTCC 5463 in fermented milk. *Journal of Food Science and Technology*. 2014;51(12):3886–3893. DOI: 10.1007/S13197-013-0943-9
42. Watanabe F., Yabuta Y., Bito T., Teng F. Vitamin B_{12}-Containing Plant Food Sources for Vegetarians. *Nutrients*. 2014;6(5):1861. DOI: 10.3390/NU6051861
43. Patel A., Shah N., Prajapati J.B. Biosynthesis of vitamins and enzymes in fermented foods by lactic acid bacteria and related genera — A promising approach. *Croatian journal of food science and technology*. 2013;5(2):85–91.
44. Masuda M., Ide M., Utsumi H., Niiro T., Shimamura Y., Murata M. Production potency of folate, vitamin B(12), and thiamine by lactic acid bacteria isolated from Japanese pickles. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2012;76(11):2061–2067. DOI: 10.1271/BBB.120414
45. Babuchowski A., Laniewska-Moroz L., Warminska-Radyko I. Propionibacteria in fermented vegetables. *Le Lait*. 1999;79(1):113–124. DOI: 10.1051/LAIT:199919
46. Bauman W.A., Shaw S., Jayatilleke E., Spungen A.M., Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B_{12} malabsorption induced by metformin. *Diabetes care*. 2000;23(9):1227–1231. DOI: 10.2337/DIACARE.23.9.1227
47. Schjønsby H. Vitamin B_{12} absorption and malabsorption. *Gut*. 1989;30(12):1686. DOI: 10.1136/GUT.30.12.1686
48. McMahon G.M., Hwang S.-J., Tanner R.M., Jacques P.F., Selhub J., Muntner P., Fox C.S. The association between vitamin B_{12}, albuminuria and reduced kidney function: an observational cohort study. *BMC Nephrology*. 2015;16(1). DOI: 10.1186/1471-2369-16-7
49. Obeid R., Kuhlmann M., Kirsch C.M., Herrmann W. Cellular uptake of vitamin B_{12} in patients with chronic renal failure. *Nephron Clinical practice*. 2005;99(2). DOI: 10.1159/000083132
50. Sun A., Ni Y., Li X., Zhuang X., Liu Y., Liu X., Chen S. Urinary Methylmalonic Acid as an Indicator of Early Vitamin B_{12} Deficiency and Its Role in Polyneuropathy in Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2014;(11):921616. DOI: 10.1155/2014/921616
51. Fedosov S.N. Metabolic signs of vitamin B(12) deficiency in humans: computational model and its implications for diagnostics. *Metabolism: clinical and experimental*. 2010;59(8):1124–1138. DOI: 10.1016/J.METABOL.2009.09.036
52. Savage D.G., Lindenbaum J., Stabler S.P., Allen R.H. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *The American Journal of Medicine*. 1994;96(3):239–246. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90149-X
53. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(1). DOI: 10.3945/AJCN.111.013441
54. de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B_{12} deficiencies. *Food and nutrition bulletin*. 2008;29(2). DOI: 10.1177/15648265080292S129
55. Jarquin Campos A., Risch L., Nydegger U., Wiesner J., Vazquez Van Dyck M., Renz H., Stanga Z., Risch M. Diagnostic Accuracy of Holotranscobalamin, Vitamin B_{12}, Methylmalonic Acid, and Homocysteine in Detecting B_{12} Deficiency in a Large, Mixed Patient Population. *Disease Markers*. 2020;2020. DOI: 10.1155/2020/7468506
56. Weetman A.P. Autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*. 2004;37(4):337–340. DOI: 10.1080/08916930410001705394
57. Jaya Kumari S., Bantwal G., Devanath A., Aiyyar V., Patil M. Evaluation of serum vitamin B_{12} levels and its correlation with anti-thyroperoxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disorders. *Indian Journal of Clinical Biochemistry: IJCB*. 2015;30(2):217–220. DOI: 10.1007/S12291-014-0418-4
58. Iddah M.A., Macharia B.N. Autoimmune Thyroid Disorders. *ISRN Endocrinology*. 2013;2013:1–9. DOI: 10.1155/2013/509764
59. Collins A.B., Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia pacific journal of clinical nutrition*. 2016;25(2):221–226. DOI: 10.6133/APJCN.2016.25.2.22
60. Wiebe N., Field C.J., Tonelli M. A systematic review of the vitamin B_{12}, folate and homocysteine triad across body mass index. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2018;19(11):1608–1618. DOI: 10.1111/OBR.12724
61. Sukumar N., Venkataraman H., Wilson S., Goljan I., Selvamoni S., Patel V., Saravanan P. Vitamin B_{12} Status among Pregnant Women in the UK and Its Association with Obesity and Gestational Diabetes. *Nutrients*. 2016;8(12). DOI: 10.3390/NU8120768.
62. Kaya C., Cengiz S.D., Satiroğlu H. Obesity and insulin resistance associated with lower plasma vitamin B_{12} in PCOS. *Reproductive biomedicine online*. 2009;19(5):721–726. DOI: 10.1016/J.RBMO.2009.06.005
63. Dror D.K., Allen L.H. Effect of vitamin B_{12} deficiency on neurodevelopment in infants: Current knowledge and possible mechanisms. *Nutrition Reviews*. 2008;66(5):250–255. DOI: 10.1111/J.1753-4887.2008.00031.X
64. Ahmad S., Kumar K.A., Basak T., Bhardwaj G., Yadav D.K., Lalitha A., Chandak G.R., Raghunath M., Sengupta S. PPAR signaling

pathway is a key modulator of liver proteome in pups born to vitamin B(12) deficient rats. *Journal of proteomics*. 2013;91:297–308. DOI: 10.1016/J.JPROT.2013.07.027
65. Kumar K.A., Lalitha A., Pavithra D., Padmavathi I.J., Ganeshan M., Rao K.R., Venu L., Balakrishna N., Shanker N.H., Reddy S.U., Chandak G.R., Sengupta S., Raghunath M. Maternal dietary folate and/or vitamin B_{12} restrictions alter body composition (adiposity) and lipid metabolism in Wistar rat offspring. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2013;24(1):25–31. DOI: 10.1016/J.JNUTBIO.2012.01.004
66. Ghosh S., Sinha L.K., Muralikrishna B., Putcha U.K., Raghunath M. Chronic transgenerational vitamin B_{12} deficiency of severe and moderate magnitudes modulates adiposity-probable underlying mechanisms. *BioFactors (Oxford, England)*. 2017;43(3):400–414. DOI: 10.1002/BIOF.1350
67. Al-Quaydheb A.N., Ofaysan M., al Rasheed A. Relation Between Vitamin B_{12} And Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Hospital Based Study. *International Journal of Advanced Research*. 2015;3:1335–1343. Accessed September 21, 2021. https://www.journalijar.com/article/5177/relation-between-vitamin-B_{12}-and-non-alcoholic-fatty-liver-disease:-a-hospital-based-study/
68. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and the structure of glucose-lowering therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, status 2017. *Diabetes mellitus.* 2018;21(3):144–159. DOI: 10.14341/DM9686
69. Tan M.H., Alquraini H., Mizokami-Stout K., MacEachern M. Metformin: From Research to Clinical Practice. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2016;45(4):819–843. DOI: 10.1016/J.ECL.2016.06.008
70. Alvarez M., Sierra O.R., Saavedra G., Moreno S. Vitamin B_{12} deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocrine connections*. 2019;8(10):1324–1329. DOI: 10.1530/EC-19-0382
71. Calvo Romero J.M., Ramiro Lozano J.M. Vitamin B_{12} in type 2 diabetic patients treated with metformin. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2012;59(8):487–490. DOI: 10.1016/J.ENDOEN.2012.06.005
72. Niafar M., Hai F., Porhomayon J., Nader N.D. The role of metformin on vitamin B_{12} deficiency: a meta-analysis review. *Internal and emergency medicine*. 2015;10(1):93–102. DOI: 10.1007/S11739-014-1157-5
73. Chapman L.E., Darling A.L., Brown J.E. Association between metformin and vitamin B 12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolism*. 2016;42(5):316–327. DOI: 10.1016/J.DIABET.2016.03.008
74. Yang W., Cai X., Wu H., Ji L. Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *Journal of diabetes*. 2019;11(9):729–743. DOI: 10.1111/1753-0407.12900
75. de Jager J., Kooy A., Lehert P., Wulffelé M.G., van der Kolk J., Bets D., Verburg J., Donker A.J., Stehouwer C.D. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340(7757):1177. DOI: 10.1136/BMJ.C2181
76. Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B., Knowler W.C., Marcovina S.M., Orchard T.J., Bray G.A., Schade D.S., Temprosa M.G., White N.H., Crandall J.P. Long-term Metformin Use and Vitamin B_{12} Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(4):1754–1761. DOI: 10.1210/JC.2015-3754
77. Serra M.C., Kancherla V., Khakharia A., Allen L.L., Phillips L.S., Rhee M.K., Wilson P.W.F., Vaughan C.P. Long-term metformin treatment and risk of peripheral neuropathy in older Veterans. *Diabetes research and clinical practice*. 2020;170. DOI: 10.1016/J.DIABRES.2020.108486
78. Gupta K., Jain A., Rohatgi A. An observational study of vitamin B_{12} levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018;12(1):51–58. DOI: 10.1016/J.DSX.2017.08.014
79. Bauman W.A., Shaw S., Jayatilleke E., Spungen A.M., Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B_{12} malabsorption induced by metformin. *Diabetes care*. 2000;23(9):1227–1231. DOI: 10.2337/DIACARE.23.9.1227
80. Caspary W.F., Creutzfeldt W. Analysis of the inhibitory effect of biguanides on glucose absorption: Inhibition of active sugar transport. *Diabetologia*. 1971;7(5):379–385. DOI: 10.1007/BF01219474
81. Schäfer G. Some new aspects on the interaction of hypoglycemia-producing biguanides with biological membranes. *Biochemical pharmacology*. 1976;25(18):2015–2024. DOI: 10.1016/0006-2952(76)90424-X
82. Owen M.D., Baker B.C., Scott E.M., Forbes K. Interaction between Metformin, Folate and Vitamin B 12 and the Potential Impact on Fetal Growth and Long-Term Metabolic Health in Diabetic Pregnancies. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(11). DOI: 10.3390/IJMS22115759
83. Ziegler D., Papanas N., Vinik A.I., Shaw J.E. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handbook of clinical neurology*. 2014;126:3–22. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1
84. Moore E.M., Mander A.G., Ames D., Kotowicz M.A., Carne R.P., Brodaty H., Woodward M., Boundy K., Ellis K.A., Bush A.I., Faux N.G., Martins R., Szoeke C., Rowe C., Watters D.A. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes care*. 2013;36(10):2981–2987. DOI: 10.2337/DC13-0229
85. Shandal V., Luo J.J. Clinical Manifestations of Isolated Elevated Homocysteine-Induced Peripheral Neuropathy in Adults. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2016;17(3):106–109. DOI: 10.1097/CND.0000000000000108
86. Kim J., Ahn C.W., Fang S., Lee H.S., Park J.S. Association between metformin dose and vitamin B_{12} deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine*. 2019;98(46):e17918. DOI: 10.1097/MD.0000000000017918
87. Hashem M.M., Esmael A., Nassar A.K., El-Sherif M. The relationship between exacerbated diabetic peripheral neuropathy and metformin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1–9. DOI: 10.1038/s41598-021-81631-8
88. Wile D.J., Toth C. Association of Metformin, Elevated Homocysteine, and Methylmalonic Acid Levels and Clinically Worsened Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(1):156. DOI: 10.2337/DC09-0606
89. Out M., Kooy A., Lehert P., Schalkwijk C.A., Stehouwer C.D.A. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: Post hoc analysis of a randomized controlled 4.3year trial. *Journal of diabetes and its complications*. 2018;32(2):171–178. DOI: 10.1016/J.JDIACOMP.2017.11.001
90. Lamson Davis W. Metformin and Diabetic Neuropathy: Think B_{12}. *Natural Medicine Journal*. 2020;12(6). Accessed September 20, 2021. https://www.naturalmedicinejournal.com/journal/2020-06/metformin-and-diabetic-neuropathy-think-B_{12}.
91. Grisold A., Callaghan B.C., Feldman E.L. Mediators of diabetic neuropathy — is hyperglycemia the only culprit? *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2017;24(2):103. DOI: 10.1097/MED.0000000000000320
92. Obeid R., Fedosov S.N., Nexo E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2015;59(7):1364–72. DOI: 10.1002/mnfr.201500019
93. Vidal-Alaball J., Butler C.C., Cannings-John R., Goringe A., Hood K., McCaddon A., McDowell I., Papaioannou A. Oral vitamin B_{12} versus intramuscular vitamin B_{12} for vitamin B_{12} deficiency. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD004655.PUB2
94. Favrat B., Vaucher P., Herzig L., Burnand B., Ali G., Boulat O., Bischoff T., Verdon F. Oral vitamin B_{12} for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: a multicentre pragmatic randomised controlled trial. *BMC family practice*. 2011;12. DOI: 10.1186/1471-2296-12-2
95. Greibe E., Mahalle N., Bhide V., Fedosov S., Heegaard C.W., Naik S., Nexo E. Effect of 8-week oral supplementation with 3-µg cyano-B_{12} or hydroxo-B_{12} in a vitamin B_{12}-deficient population. *European journal of nutrition*. 2019;58(1):261–270. DOI: 10.1007/S00394-017-1590-0
96. Sun Y., Lai M., Lu C. Effectiveness of vitamin B_{12} on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurologica Taiwanica*. 2005;14(2):48–54. Accessed September 21, 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK72015/
97. Fonseca V.A., Lavery L.A, Thethi T.K., Daoud Y., DeSouza C., Ovalle F., Denham D.S., Bottiglieri T., Sheehan P., Rosenstock J. Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *The American journal of medicine*. 2013;126(2):141–149. DOI: 10.1016/J.AMJMED.2012.06.022
98. Didangelos T., Karlafti E., Kotzakioulafi E., Margariti E., Giannoulaki P., Batanis G., Tesfaye S., Kantartzis K. Vitamin B_{12}

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(9–10)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-509-520

99. Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021;13(2):395. DOI: 10.3390/NU13020395
100. Jatoi S., Hafeez A., Riaz S.U., Ali A., Ghauri M.I., Zehra M. Low Vitamin B_{12} Levels: An Underestimated Cause Of Minimal Cognitive Impairment And Dementia. *Cureus*. 2020;12(2). DOI: 10.7759/CUREUS.6976
101. Eastley R., Wilcock G., Bucks R. S. Vitamin B_{12} deficiency in dementia and cognitive impairment: The effects of treatment on neuropsychological function. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2000;15(3):226–233. Accessed September 21, 2021. https://www.researchgate.net/publication/12601439_Vitamin_B12_deficiency_in_dementia_and_cognitive_impairment_The_effects_of_treatment_on_neuropsychological_function.
102. Meyer H.E., Willett W.C., Fung T.T., Holvik K., Feskanich D. Association of High Intakes of Vitamins B_6 and B_{12} From Food and Supplements With Risk of Hip Fracture Among Postmenopausal Women in the Nurses' Health Study. *JAMA network open*. 2019;2(5). DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.3591
103. Ebbing M., Bønaa K.H., Nygård O., Arnesen E., Ueland P.M., Nordrehaug J.E., Rasmussen K., Njølstad I., Refsum H., Nilsen D.W., Tverdal A., Meyer K., Vollset S.E. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B_{12}. *JAMA*. 2009;302(19):2119–2126. DOI: 10.1001/JAMA.2009.1622
104. Flores-Guerrero J.L., Minovic I., Groothof D., Gruppen E.G., Riphagen I.J., Kootstra-Ros J., Kobold A.M., Hak E., Navis G., Gansevoort R.T., Borst M.H. de, Dullaart R.P.F., Bakker S.J.L. Association of Plasma Concentration of Vitamin B-12 With All-Cause Mortality in the General Population in the Netherlands. *Jama network open*. 2020;3(1):e1919274. DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.19274
105. Wolffenbuttel B.H.R., Heiner-Fokkema M.R., Green R., Gans R.O.B. Relationship between serum B_{12} concentrations and mortality: experience in NHANES. *BMC medicine*. 2020;18(1). DOI: 10.1186/S12916-020-01771-Y

Поступила 25.07.2021

Информация об авторах

Шульпекова Надежда Владимировна (Shulpekova Nadezhda V.) — клинический ординатор 2-го года обучения НМИЦ эндокринологии Минздрава России, https://orcid.org/0000-0003-3628-2102

Белая Жанна Евгеньевна (Belaya Zhanna E.) — д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии института высшего и дополнительного образования НМИЦ эндокринологии Минздрава России, главный научный сотрудник, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий НМИЦ эндокринологии Минздрава России, https://orcid.org/0000-0002-6674-6441

Галстян Гагик Радикович (Galstyan Gagik R.) — д-р мед. наук, профессор, и.о. заместителя директора Института диабета, заведующий отделением диабетической стопы, главный научный сотрудник НМИЦ эндокринологии Минздрава России, https://orcid.org/0000-0001-6581-4521