



Витамин В12 при сахарном диабете: систематический обзор и обоснование использования

Мохорт Т.В.,

доктор медицинских наук, профессор 1-й кафедры внутренних болезней
Белорусского государственного медицинского университета, Минск

Mokhort T.V.

Belarusian State Medical University, Minsk

Vitamin B12 in diabetes:

a systematic review and rationale for use

Резюме. Представлен анализ данных литературы по механизму действия, включающему развитие гипергомоцистеинемии, и терапевтическому потенциалу витамина В12 при сахарном диабете. Обоснована целесообразность использования витамина В12 при лечении диабетической невропатии, депрессии, когнитивном дефиците, анемии. Определена связь дефицита витамина В12 и использования метформина, что является основой для его долгосрочного использования. Приведены данные, свидетельствующие об эффективности использования пероральных форм витамина В12.

Ключевые слова: витамин В12, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет, диабетическая невропатия, когнитивный дефицит, метформин.

Медицинские новости. – 2019. – №10. – С.

Summary. The analysis of literature data on the mechanism of action, including the development of hyperhomocysteinemia, and the therapeutic potential of vitamin B12 in diabetes mellitus is presented. The expediency of vitamin B12 usage in the treatment of diabetic neuropathy, depression, cognitive deficit, anemia. The relationship between vitamin B12 deficiency and metformin treatment was determined, which is the basis for its long-term use. The data testifying to efficiency of use of oral forms of vitamin B12 are resulted.

Keywords: vitamin B12, hyperhomocysteinemia, diabetes mellitus, diabetic neuropathy, cognitive deficit, metformin.

Meditsinskie novosti. – 2019. – N10. – P.

Аксиомой является факт системных нарушений метаболизма углеводов, липидов, белков, микро-нутриентов (нуклеотидов, витаминов, микроэлементов) при сахарном диабете (СД). Течение СД сопровождается нарушениями поступления в организм различных витаминов вследствие ограничений в питании, нарушениями их всасывания в желудочно-кишечном тракте, транспортировки кровью и акцепции клетками-мишенями, скорости их метаболизма и выведения. Одним из важнейших представителей витаминов группы В, привлекающих внимание специалистов, работающих с СД, является витамин В12 (цианкобаламин, гидроксокобаламин, две его коферментные формы – метилкобаламин и кобамамид).

С прошлого века продолжают клинические исследования по оценке эффективности применения витамина В12 при различных клинических ситуациях, в том числе при СД. Одной из целей назначения витамина В12 является восполнение его дефицита, развивающегося при неполноценном питании или диетических ограничениях, особенно у вегетарианцев, хроническом алкоголизме, применении некоторых лекарственных препаратов (например, изониазида), после хирургических вме-

шательств на желудочно-кишечном тракте, синдроме мальабсорбции. Условием, усугубляющим снижение обеспеченности витамином В12, который имеет жизненно важное значение для обеспечения функции нервной системы, синтеза ДНК и РНК, является использование метформина – базисного антигипергликемического препарата, который, несмотря на более чем 60-летнюю историю, является препаратом первого выбора во всех международных рекомендациях.

Недостаток витамина В12 в питании достаточно распространен. В США и Великобритании доля лиц с его дефицитом достигает 6%, увеличиваясь в старших возрастных группах [4]. Этот факт определяет необходимость понимания факта взаимосвязи обеспеченности витамином В12 и фолиевой кислотой с уровнем гомоцистеина (ГЦС).

Для понимания патогенетических связей дефицита витамина В12 и структурных нарушений в нервной системе следует понимать, что это действие опосредовано стимулирующим влиянием на синтез ГЦС из метионина – непротеиногенной аминокислоты, являющейся гомологом цистеина, от которого он отличается одной метиленовой группой. Этот факт определяет связь дефицита

витамина В12 и гипергомоцистеинемии (ГГЦС), что прослеживается во многих исследованиях. Работами, проведенными в последние десятилетия, установлено, что ГЦС является независимым и значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда, инсульта и венозной тромбоэмболии, атеросклероза [52, 57, 61]. Высказывается предположение, что ГГЦС является более информативным маркером ССЗ, чем холестерин, а повышенный уровень ГЦС является серьезным предиктором смертности людей с предшествующими ССЗ или выявленными другими факторами риска [37]. Поскольку СД, особенно 2-го типа, является фактором акселерации атеросклероза, ГГЦС при этой патологии приобретает особую значимость [10]. Более того, к настоящему времени доказано, что ГГЦС является фактором, потенцирующим гипергликемию и повышающим вероятность развития СД [38].

Механизм повреждающего действия ГЦС опосредован через влияние на эндотелий стенки сосудов, что способствует формированию атеросклеротической бляшки и активацию тромбообразования. Факторами, вызывающими повреждение стенки сосудов, являются активация окислительного стресса, избыточное

образование оксида азота и реактивных форм кислорода и маркеров немикробного воспаления [30].

Популяционные исследования позволили выявить связь определенных пищевых предпочтений, курения, потребления кофе, биохимических детерминант (содержание в плазме креатинина, В6, В12, фолатов) и других факторов (индекс массы тела, антигипертензивные препараты) с уровнем ГЦС. Среди факторов, влияющих на содержание ГЦС в крови, следует выделить наследственную предрасположенность, малоподвижный образ жизни, курение, избыточное потребление белка, кофе, алкоголя, недостаток витаминов группы В, фолатов [26, 41, 62]. Также обсуждается влияние некоторых препаратов на уровень ГЦС (пеницилламина, циклоспорина, метотрексата, карбамазепина, фенитоина, 6-азауридина, закиси азота), которые могут прямо или опосредованно выступать в качестве антагонистов ферментов и кофакторов, принимающих участие в метаболизме ГЦС.

Доказана связь дефицита витамина В12 и ГГЦС при СД с усугублением развития депрессии [3, 66]. В исследовании I. Bjelland и соавт. было определено, что риск развития депрессии ассоциирован с уровнем ГЦС более 15 мкмоль/л [14].

Доказательство влияния ГЦС на сосудистую стенку определяет потенциальную связь ГГЦС с развитием сосудистых осложнений при СД [23, 28].

Однако результаты исследований по оценке связи ГГЦС с развитием микрососудистых осложнений оказались неоднозначными. Тем не менее, системный мета-анализ подтверждает, что ГГЦС является фактором риска развития диабетической ретинопатии, особенно ее пролиферативной стадии [46, 71].

Бесспорно, что ГГЦС усугубляется нарушением функции почек, что имеет принципиальное значение при СД [2, 18, 47].

Доказано, что дефицит витамина В12 сопровождается демиелинизацией серого вещества в головном и спинном мозге и периферических нервах. Одним из потенциальных факторов, обуславливающих демиелинизацию, может быть нарушение синтеза холина и холин-содержащих фосфолипидов (лецитин, сфингомиелин) вследствие недостатка активного метионина, возникающего при

дефиците витамина В12. Это объясняет, почему применение витамина В12 является патогенетически обоснованным при отсутствии его дефицита в связи с тем, что в виде своих коферментов он принимает активное участие в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную функциональную активность различных структур нервной системы. В этой связи витамин В12 часто называют нейротрофическим или нейротропным витамином, поэтому не является неожиданностью ассоциация дефицита витамина В12 и ГГЦС с развитием диабетической периферической невропатии [7, 43].

До настоящего времени недостаточно изучены поражения головного мозга при СД, которые проявляются когнитивными нарушениями, которые исторически рассматривались с позиций оценки понятий «деменция» или «слабоумие», характеризующих наиболее тяжелые когнитивные нарушения, приводящие к дезадаптации в повседневной жизни. Анализ связи деменции и СД свидетельствует о том, что риск деменции в среднем в 1,6–2,5 раза выше, сосудистой деменции – в 2,0–2,6 раза выше, болезни Альцгеймера – в 1,5 раза выше, чем в общей популяции, независимо от возраста начала СД [13]. В последние годы актуальность приобретают менее выраженные расстройства (легкие – при которых показатели психометрических шкал могут оставаться в пределах среднестатистической возрастной нормы или незначительно отклоняться при осознании пациентом снижения когнитивных способностей; умеренные – выходящие за рамки возрастной нормы, но не ограничивающие самостоятельности и независимости пациента).

Наиболее значимыми факторами в развитии когнитивных нарушений при СД являются хроническая гипергликемия и вариабельность уровней гликемии, которые приводят к системным метаболическим нарушениям, включающим активацию протеинкиназы С, митоген-активированной протеинкиназы, протеиновой тирозин фосфатазы SHP-1, фосфатов, накопления токсических метаболитов (конечных продуктов гликирования (КПГ), метилглиоксала, прооксидантов), нарушениям осмотического состояния клеток и редокс-потенциала, включающим активацию оксидативного и эндоплазматического стресса, провоспалительных

цитокинов, калликреин-брадикининовой системы. КПГ накапливаются в нейрофибриллярных клубках и амилоидных бляшках в мозге, способствуя развитию болезни Альцгеймера, что усугубляется структурными изменениями в амилоиде [20, 22]. Как следствие, в нервной системе развиваются:

- атрофия головного мозга в результате нейродегенеративных процессов, таких как потеря нейронов и ослабление их взаимосвязи;

- болезнь церебральных малых сосудов (Cerebral small vessel disease), сопровождающаяся вовлечением в патологические процессы различной этиологии небольших артерий, артериол, венул и капилляров головного мозга, которые вызывают изменения белого вещества, микрокровоизлияния, немые мозговые инфаркты и лакунарные аномалии и инфаркты, нарушения перфузии мозга [17, 40].

В качестве дополнительных факторов, усугубляющих развитие когнитивных расстройств, рассматриваются дисметаболические патологические состояния, включающие старение, гипотиреоз, нарушение функции печени или почек, дефицит витамина В12, фолиевой кислоты и др., сопутствующие СД. С этих позиций особое внимание привлекает дефицит витамина В12, развивающийся на фоне длительного использования метформина [5, 9]. Доказано, что дефицит витамина В12 и В9 (фолиевая кислота) у матери может привести к дефектам формирования нервной трубки у плода (миеломенингоцеле, недоразвитие, кисты, мальформации, гидроцефалия головного мозга), которые предупреждаются использованием адекватных доз фолиевой кислоты и витамина В12 [53, 67]. Более того, дефицит витамина В12 (по уровню общего ГЦС и метилмалоновой кислоты) в младенчестве связан с отставанием последующего нейрокогнитивного развития, которое оценивается по выполнению задач социального восприятия и зрительно-пространственным способностям в течение 5 лет [45]. Авторы отмечают, что долгосрочный эффект плохого состояния витамина В12 в младенчестве нуждается в дальнейших рандомизированных контролируемых исследованиях. Однако ранее были опубликованы данные, фактически подтверждающие лучшие результаты по большинству психологических тестов

у подростков без дефицита кобаламина, что свидетельствует о связи когнитивных функций и статуса витамина В12 [48].

Также доказана связь дефицита витамина В12, повышения уровня ГЦС со снижением когнитивной функции мозга и уменьшением общего объема головного мозга у взрослых [29, 64]. Повышение уровня ГЦС в крови до 14,5 $\mu\text{моль/л}$ приводит к двукратному увеличению риска возникновения болезни Альцгеймера в возрасте свыше 60 лет и прямо коррелирует с когнитивными расстройствами у лиц пожилого возраста [1, 24]. В долгосрочном исследовании (10 лет, 1648 пациентов) было установлено, что низкие показатели содержания витамина В12 в сыворотке крови сочетались с повышением концентрации метилмалоновой кислоты и коррелировали с ускоренными темпами снижения познавательных способностей у обследованных лиц [32]. Также в проспективном исследовании с участием 107 испытуемых в возрасте от 61 до 87 лет в течение 5 лет установлено наличие связи содержания витамина В12 и метилмалоновой кислоты в плазме крови с увеличением темпов атрофии вещества головного мозга и снижения познавательных способностей человека, что позволило авторам назвать дефицит витамина В12 модифицируемой причиной прогрессирования нарушений когнитивных функций [70].

В обзоре Е. Моге и соавт. рассмотрены ассоциации между низким уровнем витамина В12, нейродегенеративными заболеваниями и когнитивными нарушениями. Авторы отмечают, что уровень витамина В12 в субклиническом низкормальном диапазоне (<250 $\mu\text{моль/л}$) связан с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона. Вегетарианство и использование метформина способствуют снижению уровня витамина В12 и могут независимо увеличивать риск развития когнитивных нарушений. Дефицит витамина В12 (<150 $\mu\text{моль/л}$) ассоциирован с когнитивными нарушениями [54].

Изучение соотношений таких критериев, как обеспеченность фолатами и витамином В12, ГЦС, показало наличие связи между ними. Спорным является вопрос, влияет ли прием витамина В12 и фолатов на прогрессирование преклинических патологических состояний, а также соотношение польза/риск для

здоровых лиц, потенциальная польза от коррекции дефицитарных состояний [55].

Рост заболеваемости СД 2-го типа с возрастом и увеличение продолжительности жизни определяют актуальность изучения взаимосвязи процессов старения, сопровождающихся полиэтиологическим снижением когнитивной функции, и статусом обеспеченности витамином В12. В исследовании пожилых людей, проживающих в регионах, не использующих фортификацию фолиевой кислотой, в Hordaland Health Study было определено, что дефицит витамина В12 ассоциирован с когнитивным снижением [27].

В качестве причин развития неврологических расстройств при дефиците витамина В12 обсуждаются нарушение синтеза метионина, замедление окисления жирных кислот и накопление токсичного для нервной системы метилмалоната, вызывающего жировую дистрофию нейронов и демиелинизацию нервных волокон, накопление в цереброспинальной жидкости нейротоксичных веществ и уменьшение содержания нейротрофических факторов [58]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях доказано, что недостаток витамина В12 сопровождается увеличением содержания в цереброспинальной жидкости фактора некроза опухоли, уменьшением концентрации эпидермального фактора роста нервов и интерлейкина-6, которые корригируются при использовании витамина В12 [63, 68].

Принципиально важным фактом является то, что использование препаратов витаминов группы В, в том числе В12, позволяет уменьшить содержание ГЦС в крови, что приводит к снижению скорости прогрессирования атеросклероза на ранних стадиях процесса [8, 36].

Представляет интерес мета-анализ, в который было включено 5 исследований с 879 участниками, получавшими различные комбинации витаминных (В6, В12 и фолиевая кислота) добавок для предупреждения деменции или замедления когнитивных потерь у пациентов с легкими нарушениями [51]. Авторы отмечают, что данные об общей когнитивной функции были очень низкого качества, но тем не менее 1 исследование [29] показало, что в течение двух лет у участников, принимавших витамины группы В, атрофия мозга протекала медленнее. При этом отмечено, что максимальный эффект улучшения когнитивных функций (по-

знание, эпизодическая и семантическая память) наблюдался у пациентов с повышенным уровнем ГЦС.

В другом мета-анализе 18 исследований (7 систематических обзоров и 11 наблюдательных исследований) была выявлена связь между повышенным уровнем ГЦС в плазме и началом деменции. Авторы на основании данных умеренного качества отмечают, что лечение препаратами В12 (как пероральными, так и инъекционными) не приводит к заметному изменению когнитивных функций, но замедляет скорость атрофии мозга [35].

Учитывая небольшое количество проведенных исследований и разнородные группы пациентов в них, нельзя доказать позитивный эффект фолиевой кислоты с витамином В12 или без него на когнитивные функции пожилых людей с и без когнитивных нарушений. В то же время у пациентов с болезнью Альцгеймера, получающих ингибиторы холинэстеразы, было отмечено улучшение реакции на лечение. Также отмечено улучшение познавательной функции при использовании фолиевой кислоты и витамина В12 у здоровых пожилых людей с высокими уровнями ГЦС [49]. Очевидно, что необходимы дополнительные исследования по этому важному вопросу, а эффект наиболее выражен при начальных проявлениях когнитивного дефицита, то есть в тех случаях, когда еще не развились необратимые структурные изменения в мозге. С этих позиций важно понимать, что адекватное потребление витамина В12, направленное на нормализацию уровня ГЦС и метаболических процессов в мозге, необходимо для сохранности когнитивной функции. Что же следует понимать под адекватным потреблением витамина В12? Согласно международным стандартам взрослым рекомендуется употребление 2,4 $\mu\text{кг}$ в сутки независимо от пола. Однако этот норматив, предложенный на основании исследования W. Darby и соавт. в 1958 году, был определен на малочисленной группе пациентов с пернициозной анемией и включал рекомендацию по диапазону использования 0,6–2,8 $\mu\text{кг/сут.}$ для нормализации гемопоза [25]. Современные исследования, проведенные M.V. Bor и соавт., основанные на оценке уровней биомаркеров обеспеченности витамином В12 (голотранскобаламин, метилмалоновая кислота, общий ГЦС), доказали,

что для нормализации этих маркеров суточное потребление витамина В12 должно составлять от 4 до 7 мкг [16]. Достижение адекватной обеспеченности витамином В12, как и многими другими витаминами, может быть обеспечено за счет рационального составления рациона питания и использования достаточного количества продуктов животного происхождения (мясо, печень, яйца, рыба), что согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения является предпочтительным, или за счет использования витаминов. При этом следует учитывать, что СД относится к заболеваниям, при которых адекватная обеспеченность витамином В12 актуальна, что обусловлено системным вовлечением в патологический процесс нервной системы (центральной и периферической); увеличением вероятности развития анемии; частым использованием метформина, усугубляющего дефицит витамина В12, и др. Несмотря на понимание основ биологической роли витамина В12, необходимы дальнейшие исследования, основанные на клинических, нейропсихологических, лабораторных и морфологических данных, для решения биохимических загадок этого вещества.

Для клинической практики важно знать, что витамин В12:

- обладает анальгетическим эффектом, что широко используется в лечении болевых синдромов различной этиологии, включая болевую форму диабетической дистальной невропатии, в качестве монотерапии и при сочетании с другими лекарственными средствами [42, 65];
- оказывает влияние на кроветворение и используется при лечении анемии [21];
- способствует снижению развития депрессии [12];
- уменьшает проявления астении и депрессии [34];
- не вызывает повышения риска развития рака и не приводит к ухудшению прогноза при онкологических заболеваниях, несмотря на участие в синтезе нуклеиновых кислот и в процессе репликации клеток, и может быть использован с целью уменьшения нейротоксического действия химиопрепаратов [31, 73].

Отдельно необходимо обсудить связь между дефицитом витамина В12 и использованием метформина. Результаты программ профилактики диабета (Diabetes Prevention Program

Outcomes Study) и одного из крупнейших и продолжительных исследований по использованию метформина у лиц с преддиабетом свидетельствует о том, что использование метформина повышает риск возникновения гиповитаминоза. На 5-й год приема уровень цианокобаламина оказался снижен у 5,3% участников исследования, принимавших препарат, а на 13-й год нехватка этого витамина была обнаружена у 9,2% добровольцев [9]. Кроме того, в рамках исследования было показано, что на фоне приема метформина повышается уровень ГЦС.

Другие работы продемонстрировали, что даже краткосрочное использование метформина может оказать влияние на обеспеченность витамином В12, однако выраженность дефицита витамина В12 зависит от дозы и не зависит от использования других антигипергликемических препаратов [6]. Мета-анализ 29 исследований, включивший анализ наблюдений за 8089 пациентами с СД, продемонстрировал увеличение числа случаев дефицита витамина В12 при использовании метформина (ОР 2,45, 95% ДИ 1,74–3,44, $p < 0,0001$) и подтвердил статистически значимые эффекты метформина на формирование дефицита В12 [56].

Клиническая практика показывает, что у 10–30% пациентов, которые принимали метформин, часто отмечаются уровни кобаламина в крови ниже 200 пмоль/л [19, 50].

Использование метформина характеризуется нарушениями в тонком кишечнике и может сопровождаться развитием синдрома мальабсорбции – типичным побочным эффектом терапии бигуанидами. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что бигуаниды (фенформин, буформин, метформин), не изменяя объема стула или экскреции жира через желудочно-кишечный тракт, снижают содержание желчных кислот в кишечном содержимом за счет увеличения деконъюгации гликохолевой кислоты и всасывания холевой кислоты в кишечнике. В результате снижения содержания желчных кислот ухудшается всасывание витамина В12 в тонком кишечнике [44].

В эксперименте было доказано перераспределение витамина В12 в организме при приеме метформина с увеличением его накопления в печени и снижением содержания в почках и сыворотке крови, что рассматривается как один из

потенциальных факторов замедления акселерации старения [33, 60]. Важно отметить, что всасывание комплекса витамина В12 с белком-транспортёром кобаламина в кишечнике зависит от концентрации ионов Ca^{2+} , поэтому комплементарное употребление кальция способствует улучшению всасывания В12 за счет уменьшения мальабсорбции, индуцированной метформином [11].

Факторами, усугубляющими развитие недостаточности В12, являются пожилой возраст, вегетарианство (особенно веганство), беременность, атрофический гастрит, в том числе ассоциированный *Helicobacter pylori*, гастрэктомия (тотальная или парциальная), нарушения абсорбции в кишечнике вследствие различных причин (в т.ч. болезнь Крона, целиакия и др.), хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, кишечные инфекции, глистные инвазии ленточными червями, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, лямблиоз, злоупотребление алкоголем, использование некоторых лекарственных средств (метформин, антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, парааминосалициловая кислота, колхицин, хлорид калия, холестирамин), наследственные аномалии [39].

Сочетание метформина с антагонистами H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторами протонной помпы усугубляет вероятность развития дефицита витамина В12, особенно при развитии невропатии и гастроэзофагальной рефлюксной болезни [72].

С 1998 года после окончания Великобританского проспективного исследования частота использования метформина как препарата 1-й линии лечения СД 2-го типа нарастает, также метформин используется в комплексной терапии поликистоза яичников, при преддиабете с инсулинорезистентностью и в других ситуациях. Длительное использование метформина в терапевтических дозах является фактором, усугубляющим нарушения гомеостаза витамина В12 и способствующим развитию его недостаточности.

Обсуждается вопрос о методе введения в организм витамина В12. Традиционно инъекционный путь являлся предпочтительным, что обусловлено ассоциацией с непосредственным поступлением вещества в кровотоки и

с точки зрения пациентов является более эффективным. Тем не менее следует учитывать, что инъекционные курсы лечения являются относительно кратковременными в связи с ограничениями комплаентности. Кроме того, различными исследователями доказано, что использование перорального пути поступления в организм витамина В12 сравнимо с внутримышечным введением для получения краткосрочных гематологических и неврологических ответов у пациентов с дефицитом витамина В12 [15, 59, 69].

Коморбидные состояния, сопровождающие СД, и их лечение определяют повышение риска развития дефицита витамина В12 и, как следствие, периферической полинейропатии, когнитивных нарушений, астении, сердечно-сосудистой патологии, существенно осложняющих течение СД 2-го типа и качество жизни пациентов. Поскольку большинство витаминов не накапливаются в организме, пациентам с СД необходимо регулярное восполнение дефицита витамина В12, который должен являться компонентом комплексной терапии СД, направленной на нормализацию метаболических процессов, предупреждение ГГЦС и прогрессию потенциальных осложнений. Группой особого риска являются пациенты с СД 2-го типа, получающие терапию метформином и/или придерживающиеся вегетарианства. Для достижения адекватной обеспеченности витамином В12 оптимальным по комплаентности вариантом является использование пероральных лекарственных форм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. // Неврологический журнал. – 2004. – №9 (3). – С.48–54.
2. Навменова Я.Л., Мохорт Т.В. // Здоровье. – 2012. – №11. – С.18–20.
3. Abou-Saleh M.T., Coppen A. // Acta Psychiatr. Scand. – 1989. – Vol.80. – P.78–82.
4. Allen L.H. // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol.89, N2. – P.6935–6965.
5. Agrawal A., Ilango K., Singh P.K., et al. // Behavioural Brain Research. – 2015. – Vol.283. – P.139–144.
6. Ahmed M.A. // J. Pharm. Sci. – 2016. – Vol.19, N3. – P.382–398.
7. Ambrosch A., Dierkes J., Lobmann R., et al. // Diabet. Med. – 2001. – Vol.18, N3. – P.185–192.
8. Andrès E., Vogel T., Federici L., et al. // Drugs Aging. – 2008. – Vol.25, N11. – P.927–932.
9. Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B., et al. // JCEM. – 2016. – Vol.101, N4. – P.1754–1761.
10. Audelin M.C., Genest J.J. // Atherosclerosis. – 2001. – Vol.159, N2. – P.497–511.
11. Bauman W.A., Shaw S., Jayatileke E., et al. // Diabetes Care. – 2000. – Vol.23, N9. – P.1227–1231.
12. Biemans E., Hart H.E., Rutten G.E., et al. // Acta Diabetol. – 2015. – Vol.52, N2. – P.383–393.
13. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E., et al. // Lancet Neurol. – 2006. – Vol.5. – P.64–74.
14. Bjelland I., Tell G.S., et al. // Arch. Gen. Psychiatry. – 2003. – Vol.60, N6. – P.618–626.
15. Bolaman Z., Kadikoylu G., Yukselen V., et al. // Clin. Ther. – 2003. – Vol.25, N12. – P.3124–3334.
16. Bor M.V., von Castel-Roberts K.M., Kauwell G.P., et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol.91, N3. – P.571–577.
17. Bornstein N.M., Brainin M., Guekht A., et al. // Neurol. Sci. – 2014. – Vol.35, N7. – P.995–1001.
18. Bostom A.G., Culleton B.F. // J. Am. Soc. Nephrol. – 1999. – Vol.10. – P.891–900.
19. Buvat D.R. // Am. Fam. Physician. – 2004. – Vol.69, N2. – P.264.
20. Castellani R.J., Harris P.L., Sayre L.M., et al. // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol.31, N2. – P.175–180.
21. Chan C.Q.H., Low L.L., Lee K.H. // Front Med (Lausanne). – 2016. – Vol.3. – P.38.
22. Cheignon C., Tomas M., Bonnefont-Rousselot D., et al. // Redox Biol. – 2018. – Vol.14. – P.450–464.
23. Cho H. // Diabetes Metab. J. – 2011. – Vol.35, N6. – P.595–601.
24. Clarke R., Birks J., Nexo E., et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol.86, N5. – P.1384–1391.
25. Darby W.J., Bridgforth E.B., le Brocq J., et al. // JAMA. – 1958. – Vol.25, N5. – P.726–732.
26. Dierkes J., Luley C., Westphal S. // Vasc. Health Risk Manag. – 2007. – Vol.3. – P.99–108.
27. Doets E.L., Ueland P.M., Tell G.S., et al. // Br. J. Nutr. – 2014. – Vol.111, N6. – P.1085–1095.
28. de Luis D., Fernández N., Aller R. // Med. Clin. (Barc). – 2004. – Vol.22, N1. – P.27–32.
29. de Jager C.A., Oulhaj A., Jacoby R., et al. // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2012. – Vol.27, N6. – P.592–600.
30. Eldibany M.M., Caprini J.A. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2007. – Vol.131. – P.872–884.
31. Fang P., Zhang D., Cheng Z., Yan C., et al. // Diabetes. – 2014. – Vol.63, N12. – P.4275–4290.
32. Garrod M.G., Green R., Allen L.H., et al. // Clin. Chem. – 2008. – Vol.54, N7. – P.1210–1217.
33. Greibe E., Miller J.W., Foutouhi S.H., et al. // Biochimie. – 2013. – Vol.95, N5. – P.1062–1065.
34. Haskell C.F., Scholey A.B., Jackson P.A., et al. // Br. J. Nutr. – 2008. – Vol.100. – P.1086–1096.
35. Health Quality Ontario Vitamin B12 and Cognitive Function An Evidence-Based Analysis // Ont. Health Technol. Assess Ser. – 2013. – Vol.13, N23. – P.1–45.
36. Hodis H.N., Mack W.J., Dustin L., et al. // Stroke. – 2009. – Vol.40, N3. – P.730–736.
37. Homocysteine Studies Collaboration // JAMA. – 2002. – Vol.288. – P.2015–2022.
38. Huang T., Ren J.J., Huang J., Li D. // BMC Genomics. – 2013. – Vol.14. – P.867.
39. Hunt A., Harrington D., Robinson S. // BMJ. – 2014. – Vol.349. – P.5226.
40. Imamine R., Kawamura T., Umemura T., et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2011. – Vol.94. – P.91–99.
41. Jamison R.L., Hartigan P., Kaufman J.S., et al. // JAMA. – 2007. – Vol.298. – P.1163–1170.
42. Jayabalan B., Low L.L. // Singapore Med. J. – 2016. – Vol.57, N2. – P.55–59.
43. Jianbo L., Yuche C., Ming S., et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2011. – Vol.93, N1. – P.38–42.
44. Kapadia C.R., Essandoh L.K. // Dig. Dis. Sci. – 1988. – Vol.33, N11. – P.1377–1382.
45. Kvestad I., Hysing M., Shrestha M., et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2017. doi: 10.3945/ajcn.116.144931.
46. Lei X., Zeng G., Zhang Y., et al. // Diabetol. Metab. Syndr. – 2018. – Vol.10. – P.61. doi: 10.1186/s13098-018-0362-1. eCollection 2018.
47. Li J., Shi M., Zhang H., et al. // Clin. Nephrol. – 2012. – Vol.77, N4. – P.305–310.
48. Louwman M.W.J., van Dusseldorp M., van de Vijver F.J.R., et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol.72. – P.762–769.
49. Malouf R., Grimley E.J. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – Vol.4. – CD004514.
50. Marwan A.A., Muntingh G., Rheeder P. // BMC Pharmacol. Toxicol. – 2016. – Vol.17. – P.44.
51. McCreery J., Abraham R.P., Denton D.A., et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018. – Vol.11. – CD011905. doi: 10.1002/14651858.CD011905.pub2.
52. Moat S.J. // Ann. Clin. Biochem. – 2008. – Vol.45. – P.345–348.
53. Molloy A.M., Kirke P.N., Troendle J.F., et al. // Pediatrics. – 2009. – Vol.123, N3. – P.917–923.
54. Moore E., Mander A., Ames D., et al. // Int. Psychogeriatr. – 2012. – Vol.24, N4. – P.541–556.
55. Moretti R., Torre P., Antonello R.M., Cattaruzza T., et al. // Neurol. India. – 2004. – Vol.52. – P.310–318.
56. Niafar M., Hai F., Porhomayon J., Nader N.D. // Intern. Emerg. Med. – 2015. – Vol.10, N1. – P.93–102.
57. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P.R., et al. // Br. J. Haematol. – 2008. – Vol.141. – P.529–535.
58. Nardin R.A., Amic A.N., Raynor E.M. // Muscle Nerve. – 2007. – Vol.36, N4. – P.532–535.
59. Nyholm E., Turpin P., Swain D., Cunningham B., Daly S., Nightingale P., et al. // Postgrad. Med. J. – 2003. – Vol.79, N930. – P.218–220.
60. Obeid R., Jung J., Falk J., et al. // Clin. Biochem. Rev. – 2008. – Vol.29. – P.27–30.
61. Potter K. // Clin. Biochem. Rev. – 2008. – Vol.29. – P.27–30.
62. Real J.T., Merchante A., Gomez J.L., et al. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2005. – Vol.15. – P.134–139.
63. Scalabrino G. // Prog. Neurobiol. – 2009. – Vol.88, N3. – P.203–220.
64. Smith A.D., Smith S.M., de Jager C.A., et al. // PLoS ONE. – 2010. – Vol.5, N9. – e12244. doi: 10.1371/journal.pone.0012244.
65. Sun Y., Lai M.S., Lu C.J. // Acta Neurol. Taiwan. – 2005. – Vol.14, N2. – P.48–54.
66. Tolmunen T., Hintikka J., et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol.80, N6. – P.1574–1578.
67. Tompson M.D., Cole D.E., Ray J.G. // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol.89, N2. – P.697–701.
68. Veber D., Mutti E. // J. Neuroimmunol. – 2006. – Vol.176, N1–2. – P.24–33.
69. Vidal-Alaball J., Butler C., Cannings-John R., et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – Vol.3. – CD004655. doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub2.
70. Vogiatzoglou A., Refsum H. // Neurology. – 2008. – Vol.71, N11. – P.826–832.
71. Xu C., Wu Y., Liu G., Liu X., et al. // Diagn. Pathol. – 2014. – Vol.9. – P.167.
72. Zdilla M.J. // Clinical Diabetes. – 2015. – Vol.33, N2. – P.90–95.
73. Zhang S.L., Chen T.S., Ma C.Y., et al. // Medicine, Baltimore. – 2016. – Vol.95, N31. – e3485.

Поступила 29.05.2019 г.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.