

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В12 ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ
ТИПА 2 И ПРЕДИАБЕТЕ**

Специальность: 3216.01 – Эндокринология

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Гусейнова Айгюн Рагим кызы**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора
философии по медицине

БАКУ – 2024

Диссертационная работа выполнена на кафедре терапии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей имени А. Алиева Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики и на базе клиники " VM Центр Эндокринологии, Диабета и Метаболизма".

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Мирза-заде Валех Агасафа оглы

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, доцент
Сафарова Саин Саттар кызы

доктор философии по медицине
Исмаилова Нармин Юсиф кызы

доктор философии по медицине
Аббасова Лейла Гасым кызы

Диссертационный совет FD 2.11 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей имени А. Алиева Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики

Председатель диссертационного совета: доктор медицинских наук, профессор
Касумов Назим Акиф оглы

Ученый секретарь диссертационного совета: доктор философии по медицине, доцент
Акберова Илаха Камал кызы

Председатель научного семинара: доктор медицинских наук, доцент
Ахмедова Зибя-Бейим Гулам кызы



ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень её разработки. Дефицит витамина В12 был впервые описан в 1849 году, и считался смертельным до 1926 года¹, когда George Richards Minot и William Parry Murphy² было показано, что включение в ежедневный рацион больных полфунта телячьей печени, отличающейся высоким содержанием витамина В12, существенно облегчает течение заболевания. Это открытие было отмечено Нобелевской премией по физиологии и медицине 1934г³.

В Соединенных Штатах Америки распространенность дефицита витамина В12 находится в диапазоне от 1.5% до 15%⁴. В целом, эпидемиологические данные противоречивы. Так, в Индии по результатам различных исследований дефицит витамина В12 находится в пределах от 16 % до 67%^{5;6}. Ранее считалось, что для развития дефицита витамина В12 требуется много лет, и он развивается только при строгой вегетарианской диете или у людей с пернициозной анемией. Заболевание начинается с субклинического дефицита витамина В12.

Некоторые лекарственные препараты оказывают влияние на абсорбцию и метаболизм витамина В12. Следует отметить

¹ O'Leary F., Samman S. Vitamin B12 in Health and Disease. //Nutrients, 2010, v.2, p.299-316.

² Minot G.R., Murphy W.P. Treatment of pernicious anemia by a special diet. //JAMA., 1926, v.87, p.470-476.

³ Nobelprize.org: The Official Website of the Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1934. Nobel Media AB 2018

⁴ The Guardian 2017 Carter A. Everything you need to know about vitamin B-12. Last updated Tue 28 November 2017.

⁵ Yajnik C. et al. Vitamin B₁₂ Deficiency and Hyperhomocysteinemia in Rural and Urban Indians. // J.A.P.I., 2006, v.54, p.775–782.

⁶ Shobhaa V., et al. Vitamin B₁₂ deficiency and levels of metabolites in an apparently normal urban south Indian elderly population. //Indian J. Med. Res., 2011, v.134, p.432–439.

ингибиторы протонной помпы, колхицин, анестезию закисью азота, а также препараты, применяемые при эпилепсии¹.

По данным 10-го издания “IDF Diabetes Atlas 2021” число больных сахарным диабетом (СД) в мире увеличилось со 151 миллиона в 2000 г. до 537 млн в 2023 году и предполагается увеличение до 783 миллионов в 2045 году⁷. Таким образом, в настоящее время 10.5% населения мира в возрасте 20-79 лет страдает сахарным диабетом, а к 2045 году этот процент увеличится до 12.2%. Расходы на диабет в 2021 году составили 966 миллиардов долларов США, в 2030 году предполагается их увеличение до 1.028 миллиарда, а в 2045 году до 1.054 миллиарда⁷. В Азербайджанской Республике сахарный диабет также является серьезной медико-социальной проблемой^{8;9}. В Азербайджане по данным Международной Диабетической Федерации на 2021 год имеется 397.1 (95% CI 367.3-429.1) тысяч больных сахарным диабетом, что составляет 5.6 (95% CI 5.2-6.1) процентов населения в возрасте 20-79 лет. Расходы на одного больного сахарным диабетом составляют 482.4 долларов США. 7555 больных сахарным диабетом умерло в 2021 году⁷. Причем высокий уровень затрат на СД, повышенная инвалидизация и смертность у этой категории больных, непосредственно связаны с наличием хронических осложнений диабета^{7;9}. К таковым относится и диабетическая нейропатия, - осложнение СД, при котором поражаются как периферическая нервная система, так и автономная иннервация.^{10;11}

⁷ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021 p.37

⁸ AEDTTA.Şəkərli diabetin diaqnostikası, profilaktikası və tibbi yardım üzrə standartları./Bakı, 2017, “Azərđiab” nəşriyatı, 134 s.

⁹ Saidova F.X., Mirzəzadə V.A. Endokrinologiya Giriş. / Bakı, «Təbib nəşriyyatı», 2016, 313 s.

¹⁰ Juster-Switlyk K., Smith A.G. Updates in diabetic peripheral neuropathy. // F1000Research, 2016, v.5, p.738-745.

¹¹ Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: *Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care* 1 January 2023; 46 (Supplement_1): S203–S215.

Диабетическая нейропатия широко распространена, и частота ее встречаемости варьирует от 30% до 100%¹². Наличие периферической нейропатии не только может значительно ухудшать качество жизни больных за счет развития, зачастую резистентного к терапии, болевого синдрома, но и представляет собой один из важнейших факторов риска развития синдрома диабетической стопы и последующих ампутаций¹³. В патогенезе развития диабетической нейропатии может лежать недостаточность витамина В12¹⁴. Следует отметить, что развитию дефицита витамина В12 при сахарном диабете типа 2 (СД2) может способствовать лечение наиболее широко применяемым сахароснижающим препаратом - метформином¹⁵. Показано, что применение метформина может способствовать и возникновению (прогрессированию) анемии¹.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования являлись 206 обследуемых. Предметом наблюдения были уровни витамина В12.

Цель исследования: выявить частоту встречаемости в условиях Азербайджана недостаточности витамина В12 при сахарном диабете типа 2, предиабете, а также при отсутствии нарушений углеводного обмена; определить факторы риска и факторы протекции в отношении развития недостаточности витамина В12 у больных сахарным диабетом типа 2.

Задачи исследования:

1. Выявить частоту встречаемости в условиях Азербайджана

¹² Kempler P., Varkonyi T. Neuropathies. A Global Clinical Guide/. Zafir Press, Budapest, Hungary, 2012, 406 p.

¹³ Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019 Aug 27;19(10):86. doi: 10.1007/s11892-019-1212-8. PMID: 31456118; PMCID: PMC6755905.

¹⁴ Pop-Busui, Rodica et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1 January 2017; 40 (1): 136–154.

¹⁵ Bell DSH. The Consequences of Lowering Vitamin B12 With Chronic Metformin Therapy. *Endocr Pract.* 2023 Nov; 29(11):928-929. doi: 10.1016/j.eprac.2023.08.010. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37625545.

абсолютной и относительной недостаточности витамина В12 при сахарном диабете типа 2, предиабете и в отсутствии нарушений углеводного обмена;

2. Изучить значение нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2 как факторов риска развития недостаточности витамина В12;
3. Определить значение пола, возраста, массы тела, состояния контроля глюкозы, артериального давления, наличия артериальной гипертензии, как факторов риска (протекции от) развития недостаточности витамина В12 у больных сахарным диабетом типа 2;
4. Изучить влияние давности заболевания сахарным диабетом типа 2, состояния контроля глюкозы, влияния лечения метформином на возможность развития недостаточности витамина В12 у больных сахарным диабетом типа 2;
5. В случае выявления влияния метформина на возможность развития недостаточности витамина В12, определить факторы, способствующие такому влиянию у больных сахарным диабетом типа 2.

Методы исследования:

Анализ характера питания, состояния углеводного обмена (нормальное, предиабет, диабет), роста, массы тела, индекса массы тела, получаемого лечения (наличие и отсутствие сахароснижающей терапии, в том числе метформина с регистрацией его суточной дозы), лабораторное исследование уровня гликемии, гликогемоглобина, витамина В12, функционального состояния печени и почек.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Сахарный диабет типа 2 характеризуются минимальным средним уровнем витамина В12 (по сравнению с нормальным состоянием углеводного обмена и предиабетом), а также максимальной частотой встречаемости абсолютного и относительного дефицита витамина В12.

2. Несмотря на высокую частоту встречаемости дефицита витамина В12 при сахарном диабете, это заболевание, как и

нарушение углеводного обмена в целом, не могут рассматриваться в качестве факторов риска развития недостаточности витамина В12

3. Пол, ожирение, наличие артериальной гипертензии не являются фактором риска дефицита витамина В12, тогда как, возраст до 65 лет защищает от этой патологии, а возраст 65 лет и старше является фактором риска.

4. Прием метформина, как таковой, увеличивает риск развития дефицита витамина В12 в 6.5 раз; длительность приема метформина 5 лет и более увеличивает риск недостаточности витамина В12 в 4.9 раза; суточная доза метформина 2000 мг и более увеличивает риск дефицита витамина В12 в 8.9 раза.

Научная новизна исследования:

- Впервые в условиях Азербайджана показана частота встречаемости абсолютного и относительного дефицита витамина В12 у практически здоровых людей, лиц с предиабетом и у больных СД2;
- Публикация по данным о частоте встречаемости дефицита витамина В12 у лиц с предиабетом стала 4-ой работой на эту тему в мировой литературе;
- Выявлены статистически значимые факторы риска возникновения дефицита витамина В12 у больных СД2;
- Выявлены статистически значимые факторы протекции от возникновения дефицита витамина В12 у больных СД2;
- Установлено значение факта приема метформина, дозы и длительности применения препарата для развития недостаточности витамина В12.

Практическая значимость исследований:

- Показано, что абсолютный и относительный дефицит витамина В12 может встречаться как в отсутствии нарушений углеводного обмена, так и, в большей степени, при наличии предиабета и СД2;
- Выявлены факторы риска развития дефицита витамина В12 у больных СД2;
- Выявлены факторы, способствующие защите от развития дефицита витамина В12 при СД2;

Апробация работы: Основные положения диссертации докладывались на V Международном Бариатрическо-Метаболическом Хирургическом Конгрессе (Баку, 2019), на IV Всемирном Конгрессе по Клиническим Исследованиям по Диабету (Амстердам, 2019), на II Азербайджанском Диабетическом Конгрессе (Баку, 2020), на Научно-Практической Конференции посвященной Алиеву А.М. (Баку, 2021).

Первичное обсуждение работы проведено на совместном межкафедральном собрании (сотрудников кафедр «Терапия», «Семейная Медицина», «Кардиология» и «Центральная Научная Исследовательская Лаборатория») 13.02.2024 года в Азербайджанском Государственном Институте Усовершенствования Врачей им. А. Алиева (протокол №4)

Апробация диссертационной работы проведена на апробационном семинаре при Азербайджанском Государственном Институте Усовершенствования Врачей имени А. Алиева 17.04.2024 года (протокол № 01)

Публикации: По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из которых 5 статей (2 за рубежом) и 4 тезисов.

Внедрения результатов: Результаты исследования внедрены в работу кафедры терапии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей имени А. Алиева, отделения сахарного диабета Учебно-Терапевтической Клиники Азербайджанского Медицинского Университета, а также в работу Республиканского Эндокринологического Центра, и клиники Азер-Тюрк.

Наименование организации, где выполнена диссертационная работа. Диссертационная работа выполнена на кафедре терапии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей имени А. Алиева Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики. Набор клинического материала проводился на базе клиники “VM Центр Эндокринологии, Диабета и Метаболизма”.

Структура и объем диссертации. Диссертация включает в себя введение – 9314 символов, главу 1 – «Обзор литературы» -

36378 символов, главу 2 – «Материалы и методы» - 19237 символов, главу 3 – «Результаты и их обсуждение» - 85636 символов, «Заключение» – 19610 символов, «Выводы» – 1607 символов, «Практические рекомендации» – 948 символов, список литературы. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 65 таблицами. Библиографический указатель включает в себя 315 источников, из которых 12 работ на азербайджанском языке, 27 работ на русском языке и 276 работы на английском языках. Общее количество символов – 172730.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одномоментное, одноцентровое исследование.

Место проведения исследования: VM центр Эндокринологии, Диабета и Метаболизма, г.Баку, Азербайджанская Республика.

Время проведения исследования: с 01 февраля 2012 года по 31 января 2014 года.

Первичными критериями включения в исследование были:

- возраст старше 35 лет;
- наличие данных, позволяющих провести дифференциацию по группам в соответствии с состоянием углеводного обмена:
- группу лиц без нарушений углеводного обмена (НУО);
- группу лиц с предиабетом;
- группу лиц с СД2.

Для этого проверялись величины А1с и глюкозы натощак. Предусматривалось, что, исходя из данных анамнеза, А1с и офисного определения глюкозы в венозной крови натощак, обратившиеся могли быть разделены на 3 группы:

1. Больные СД2:
 - СД2 в анамнезе или
 - $A1c \geq 6,5\%$ и глюкоза натощак ≥ 126 мг/дл
2. Лица без нарушений углеводного обмена:
 - СД2 в анамнезе отсутствует и
 - $A1c \leq 5,6\%$ и глюкоза натощак < 100 мг/дл

3. Лица с предиабетом:

- СД2 в анамнезе отсутствует и
- А1с от 5,6% до 6,4% и/или глюкоза натощак от 100 мг/дл до 125 мг/дл.

➤ Наличие биохимических анализов уровня

- Витамина В12 в крови;
- Креатинина;
- Показателей функционального состояния печени:
- Аланинаминотрансферазы – АЛТ;
- Аспартатаминотрансферазы – АСТ;

➤ Наличие информации о получаемой в настоящее время (и в прошлом) лечении, включая сахароснижающую терапию и, в том числе, лечение метформином (с регистрацией дозы препарата и длительности применения).

Критериями исключения из исследования были:

- Несогласие обследуемого на участие в исследовании;
- Беременность;
- Вегетарианство;
- Индекс массы тела менее 18,5%;
- Употребление грейпфрутового сока;
- Лечение в настоящее время или в течение последних 6 месяцев лекарственными препаратами, влияющими на уровень витамина В12: омепразол и другие ингибиторы протонной помпы; блокаторы H₂ – гистаминовых рецепторов; колхицин; рифампицин, неомицин; барбитураты; карбамазепин или фенитоин; циметидин; ритонавир; кетоназол; противозачаточные препараты; ингибиторы альфа-глюкозидазы; препараты кальция; поливитаминные препараты и/или препараты витамина В12;
- Бариатрическая хирургия в анамнезе и другие хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте;
- Заболевания: Наличие острого заболевания в течение 3 предыдущих исследованию месяцев; Хронический алкоголизм с употреблением алкоголя более 21 ед/неделю для мужчин и более 14 ед/неделю для женщин; Болезнь Крона и другие хронические воспалительные заболевания ки-

печени; Наличие хронической или острой патологии со стороны почек со снижением СКФ (СКД-EP1 менее 60 мл/мин/1,73м²); Туберкулез; Доброкачественные и/или злокачественные новообразования на химиотерапии;

- ВИЧ/СПИД; Наличие выраженной патологии со стороны внутренних органов, в том числе выраженных нарушений функционального состояния печени (с повышением показателей АЛТ и АСТ более 80 «Ед/л»); Наличие иных, нежели сахарный диабет заболеваний с нарушением функции эндокринной системы;
- Давность заболевания сахарным диабетом типа 2 менее 1 года;
- Отсутствие лечения метформином в настоящее время, но прекращение лечения означенным препаратом менее, чем за 1 год до начала исследования.

Лица, принимавшие участие в исследовании в обязательном порядке, проходили нижеследующее обследование:

1. Регистрировалась паспортная часть.
2. Определяли характер питания (наличие или отсутствие вегетарианства).
3. Регистрировалась информация о получаемом в настоящее время лечении:
 - a. сахароснижающей терапии (нет, да, какая (с указанием группы применяемых препаратов и особой отметкой о применении метформина и его суточной дозировке);
 - b. лечении по поводу артериальной гипертензии (нет, да,);
 - c. фармакотерапии, способной оказать воздействие на уровень витамина В12.

2. Определились рост, масса тела, вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2$, где масса тела выражалась в килограммах, а рост в метрах. Оценивали величины ИМТ в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения¹⁶;

¹⁶ World Health Organization. A healthy lifestyle - WHO recommendations. World Health Organization Europe. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>

3. В соответствии с общепринятыми правилами проводили офисное измерение артериального давления, фиксировали величины САД и ДАД, которые выражали в мм.рт.ст. Диагноз артериальной гипертензии ставился на основании данных анамнеза и современной классификации артериальной гипертензии¹⁷;

4. Проводили лабораторное обследование больных. Взятие анализов проводилось после ночного (8-12 часов голодания). Исключалось курение в течение 30 минут до анализа. Исследования проводились на венозной крови.

Уровни витамина В12 определяли на анализаторе «AxSYM System» (Abbott, USA) с помощью соответствующих реактивов (закрытая система). В соответствии с рекомендациями литературы уровни витамина В12 > 221 пмоль/л считали нормальными, уровни витамина В12 от 148 пмоль/л до 221 пмоль/л расценивали как пограничные (субклинический дефицит), а уровни 148 пмоль/л и менее расценивали как выраженный дефицит витамина В12.

Уровни гликемии натощак определяли с помощью аппарата для лабораторного исследования гликемии Precision PCx Medi Sense (Abbot, США) и соответствующих тест-полосок.

На аппарате Nycocard II (Axis-Shield, Норвегия) определяли уровень А1с и выражали его в %. Диагноз СД подтверждался если анамнез содержал достоверную информации о ранее выявленном диабете (и/или его лечении). Дифференциальная диагностика СД для отбора больных с СД2 проводилась в соответствии с рекомендациями Азербайджанской Ассоциации Эндокринологии, Диабетологии и Терапевтического Обучения¹⁸, стандартами Американской Диабетической Ассоциации¹⁹ и

¹⁷ Williams B. et al. 2018 ESC/ESH. European Heart Journal, 2018, v.39, Iss. 33, p. 3021–3104.

¹⁸ AEDTTA / Şəkərli diabetin diaqnostikası, profilaktikası və tibbi yardım üzrə standartları./Bakı, 2017, “Azərđiab” nəşriyatı, 135 s

¹⁹ ElSayed, Nuha A., et al. "Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023." Diabetes Care, vol. 46, no. Supplement_1, 2023, pp. S19–S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>

рекомендациями ВОЗ²⁰ которые полностью согласуются друг с другом. Согласно стандартам Азербайджанской Ассоциации Эндокринологии, Диабетологии и Терапевтического Обучения, стандартами Американской Диабетической Ассоциации предиабет выявлялся в тех случаях, когда указанные выше «диабетические» параметры не достигались, однако параметры «нормы» превышались. На автоматическом анализаторе Cobas Mira (Roche Diagnostics Corporation, Швейцария) с помощью реактивов компании Human Diagnostics Worldwide (Германия) определяли величины АЛТ (в «Ед/л»), АСТ (в «Ед/л»), креатинина (в «мг/дл»). Вычисляли СКФ по уравнениям СКД-ЕРІ с помощью размещенного в интернете калькулятора, названного «калькулятор расчета скорости клубочковой фильтрации»²¹. При статистическом анализе материала определяли минимальную, максимальную и средние величины выборки, стандартное отклонение и ошибку средней величины²². В тексте работы средняя величина показателя дается вместе со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Статистический анализ проведен с помощью стандартной компьютерной программы Microsoft Excel. С помощью интернет-калькулятора «Confidence Limits for Mean Calculator» определяли on line доверительный интервал средних величин (CI) для уровня вероятности 95% понимая под доверительным интервалом диапазон вокруг значения величины, в котором находится истинное значение этой величины (с определенным уровнем доверия). С помощью метода χ^2 и «Точного метода Фишера» («Fisher's exact test») вычисляли значимость различий между долями. Вычисления с использованием указанных методов проводились on line с помощью калькулятора «MEDCALC».

²⁰ World Health Organization. "Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation." Accessed 19 November 2023, <https://www.who.int/publications/i/item/definition-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-and-intermediate-hyperglycaemia>

²¹ National Kidney Foundation. eGFR Calculator. https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator

²² Лакин Г. Ф. Биометрия. Учебное пособие для биол. спец. вузов, 4-е изд., перераб. и доп. / Москва, «Высшая школа», 1990, 352 с.

Применена методика определения шансов и отношения шансов-OR (odds ratio). При этом под риском понимали вероятность появления определенного исхода. Шанс рассматривали как отношение вероятности того, что событие произойдет к вероятности того, что событие не произойдет. Интерпретировали значение величины шанса следующим образом:

- Если Шанс=1, то вероятность наступления события равна вероятности того, что событие не произойдет;
- Если Шанс >1, то вероятность наступления события больше вероятности того, что событие не произойдет;
- Если Шанс <1, то вероятность наступления события меньше вероятности того, что событие не произойдет.

Понимали отношение шансов как отношение шансов для первой группы объектов к отношению шансов для второй группы объектов. В случае, когда нижняя граница 95% доверительного интервала при определении отношения шансов меньше 1, а верхняя - больше, то делается вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода, независимо от величины показателя OR ($p > 0,05$).

В исследовании проанализированы данные 206 обследованных, из которых были сформированы 3 основные группы:

- Группа СД2 ($n=123$);
- Группа предиабета ($n=24$);
- Группа лиц без Нарушений Обмена Глюкозы (НОУ) или, по-иному, группа контроля ($n=59$).

В ходе исследования формировалась также группа лиц с НОУ, в которой были объединены обследованные группы СД2 и группы предиабета ($n=147$) и, соответственно группы без НОУ ($n=59$). В целом, среди обследованных ($n=206$) было 109 женщин и 97 мужчин. В группу СД2 вошли 63 женщины и 60 мужчин. В группе предиабета было 13 женщин и 11 мужчин. В группу контроля вошли 33 женщины и 26 мужчин. Анализ гендерных различий внутри каждой из 3 рассматриваемых групп, проведенный on line на основании метода χ^2 с использованием «Comparison of proportions calculator (MEDCALC) easy-to-use statistical software»

показал, что во всех группах различия могут считаться несущественными (во всех случаях $p > 0,05$).

Группы статистически значимо не различались по возрасту, росту. Индекс массы тела в группе СД2 ($30,4 \pm 4,01$ кг/м²) был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля ($27,9 \pm 2,77$ кг/м²). Индекс массы тела в группе предиабета ($28,8 \pm 3,39$ кг/м²) статистически значимо не отличался от других групп.

Среднее систолическое артериальное давление (САД) в группе СД2 было равно $137,1 \pm 19,79$ мм.рт.ст. В группе предиабета оно было равно $130,2 \pm 15,32$ мм.рт.ст., а в группе контроля - $128,2 \pm 15,73$ мм.рт.ст. Статистически значимы были лишь различия между группой СД2 и группой контроля ($p < 0,001$).

Среднее диастолическое давление (ДАД) в группе СД2 было равно $84,2 \pm 13,60$ мм.рт.ст. В группе предиабета оно было равно $80,1 \pm 13,05$ мм.рт.ст., а в группе контроля - $78,5 \pm 11,56$ мм.рт.ст. Статистически значимы были лишь различия между группой СД2 и группой контроля ($p < 0,01$).

Артериальная гипертензия встречалась у 58,5% обследованных группы СД2, 50,0% обследованных группы предиабета и у 40,7% обследованных группы контроля. Различия в частоте встречаемости, определенные по методу χ^2 были статистически значимы только при сравнении группы СД2 и группы контроля ($p < 0,05$).

Средний уровень А1с был равен $8,7 \pm 2,05\%$ у обследованных группы СД2, $6,0 \pm 0,32\%$ у обследованных группы предиабета и $4,8 \pm 0,52\%$ у обследованных группы контроля. Различия между всеми группами были статистически высоко значимы ($p < 0,001$). Средний уровень гликемии был равен $8,8 \pm 2,31$ ммоль/л у обследованных группы СД2, $6,1 \pm 0,40$ ммоль/л у обследованных группы предиабета и $4,7 \pm 0,33$ ммоль/л у обследованных группы контроля.

Различия между всеми группами были статистически высоко значимы ($p < 0,001$). Функциональное состояние печени по среднему уровню АСТ был равен $30,2 \pm 9,27$ ед/л у обследованных

группы СД2, $30,5 \pm 5,54$ ед/л у обследованных группы предиабета и $429,7 \pm 8,95$ ед/л у обследованных группы контроля. Различия между группами во всех случаях не были статистически значимы ($p > 0,05$).

Средний уровень АЛТ был равен $31,8 \pm 10,98$ ед/л у обследованных группы СД2, $33,8 \pm 10,05$ ед/л у обследованных группы предиабета и $31,0 \pm 10,64$ ед/л у обследованных группы контроля. Различия между группами во всех случаях не были статистически значимы ($p > 0,05$).

Показатели функционального состояния почек- средний уровень креатинина был равен $0,74 \pm 0,135$ мг/дл у обследованных группы СД2, $0,72 \pm 0,156$ мг/дл у обследованных группы предиабета и $0,72 \pm 0,125$ мг/дл у обследованных группы контроля. Различия между группами во всех случаях не были статистически значимы ($p > 0,05$). Средний уровень СКФ был равен $92,3 \pm 15,70$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ у обследованных группы СД2, $95,7 \pm 13,75$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ у обследованных группы предиабета и $94,6 \pm 12,15$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ у обследованных группы контроля. Различия между группами во всех случаях не были статистически значимы ($p > 0,05$).

На первом этапе исследования была поставлена задача выявить частоту встречаемости в условиях Азербайджана абсолютной и относительной недостаточности витамина В12 при сахарном диабете типа 2, предиабете и в отсутствии нарушений углеводного обмена. Получены следующие результаты:

В группе контроля минимальный уровень витамина В12 был равен 76 пмоль/л, а максимальный уровень – 588 пмоль/л. Средний уровень витамина В12 у обследованных данной группы составил $401,6 \pm 138,06$ пмоль/л.

В группе предиабета минимальный уровень витамина В12 был равен 81 пмоль/л, а максимальный уровень – 600 пмоль/л. Средний уровень витамина В12 у обследованных группы контроля составил $364,7 \pm 149,68$ пмоль/л.

В группе СД2 минимальный уровень витамина В12 был равен 82 пмоль/л, а максимальный уровень – 585 пмоль/л.

Средний уровень витамина В12 у обследованных группы контроля составил $337,7 \pm 129,84$ пмоль/л.

Средние величины витамина В12 в группе контроля были статистически значимо ($p < 0,01$) выше, чем в группе СД2. Различия между группой контроля и группой ПД не были статистически значимы ($p > 0,05$), как и различия между группой ПД и группой СД2 ($p > 0,05$). В группе контроля ($n=59$) абсолютный дефицит витамина В12 имел место в 5,1% случаев, относительный дефицит – в 8,5%, то есть в целом составлял 13,6%. Полученные данные близки к результатам исследований, проведенных в США, где распространенность дефицита витамина В12 находится в диапазоне от между 1.5% до 15% и значительно ниже данных по странам Латинской Америке (40%), Азии и Африки (до 80%).

В группе предиабета ($n=24$) абсолютный дефицит витамина В12 имел место в 4,2% случаев, относительный дефицит – в 12,5%, а суммарный дефицит – у 16,7% обследованных. В работе Aroda V.R. et al, выполненной в рамках «Diabetes Prevention Program Outcomes Study» и опубликованной в 2016 году, проведено исследование влияния метформина на уровни витамина В12 при предиабете. По данным исследователей на первый год после начала исследования у не принимавших метформин абсолютная недостаточность витамина В12 составила 2.3%, а у принимавших метформин – 4,3%, то есть был практически таким же, как и в нашем исследовании. На 9 году исследования в группе с метформином абсолютный дефицит витамина В12 был равен 7,4%, а в группе без метформина – 5,4%. Недостаточность витамина В12 в целом (абсолютный дефицит + относительный дефицит) на первый год составила 9,5% без метформина и 19,1% - с метформином. На 9-й год в группе метформина она была равна 20,3%, а в группе без метформина – 15,6%. Полученный нами результат – 16,7% - чрезвычайно близок. По данным Jayashri R. et al. абсолютный дефицит витамина В12 встречался у 15% людей с предиабетом, - чаще, чем при нормальной толерантности к глюкозе и реже, чем при СД2. Результаты этих исследований близки к полученным нами в Азербайджане.

В группе СД2 (n=123) абсолютный дефицит витамина В12 имел место в 6,5% случаев, относительный дефицит – в 16,3%, а суммарный дефицит – у 22,8% обследованных. Частота встречаемости недостаточности витамина В12 при СД2 обычно находится в диапазоне от 2,4% до 33%, составляя иногда, как, например, в Нигерии - 100%.

Следующей задачей исследования было изучить значение нарушений углеводного обмена и СД2 как факторов риска развития недостаточности витамина В12.

Средний уровень витамина В12 в группе контроля, то есть у людей без НУО (n=59) составил $401,6 \pm 138,06$ пмоль/л, а в группе НУО (n=147), в которую вошли обследованные группы предиабета (n=24) и обследованные группы СД2 (n=123) он был равен $342,1 \pm 133,10$ пмоль/л. Различия между группами были статистически значимы ($p < 0,01$), что позволило предположить значение НУО как фактора риска дефицита витамина В12.

В связи с тем, что целевая выборка может не отражать истинное состояние популяции страдающих от изучаемого заболевания и здоровых было проведено вычисление отношения шансов (Odds ratio) для рассматриваемых фактор:

- фактора наличия НУО (фактор риска)
- фактора отсутствия НУО (фактора протекции).

НУО имелись в 147 случаях и отсутствовали в 59 случаях. Недостаточность витамина В12 имела место в 40 случаях и отсутствовала в 166. Недостаточность витамина В12 сочеталась с наличием НУО в 32 (21,8%) случаях. В 115 случаях (78,2%) наличие НУО сочеталось с отсутствием недостаточности витамина В12. В 8 случаях (13,5%) отсутствовали НУО, но имелась недостаточность витамина В12. В 51 случае (86,4%) отсутствовали как НУО, так и недостаточность витамина В12.

Шанс найти недостаточность витамина В12 при наличии НУО был равен 0,278, а шанс найти недостаточность витамина В12 при отсутствии НУО был равен 0,157. Отношение шансов (OR) равнялось 1,774 при стандартной ошибке отношения шансов (S) в 0,430. То есть шанс найти недостаточность витамина В12 при наличии НУО был в 1.774 раза выше, чем шанс найти

таковую у людей без НУО. Нижняя граница 95%-го доверительного интервала (CI) соответствовала 0,764, а верхняя граница 95%-го доверительного интервала (CI) соответствовала 4,117. Таким образом, отношение шансов не было статистически значимым ($p > 0,05$).

Полученные данные указывают на то, что, несмотря на наличие статистически значимого снижения уровней витамина В12 в группе НУО ($342,1 \pm 133,10$ пмоль/л vs $401,6 \pm 138,06$ пмоль/л; $p < 0,01$), несмотря на большую частоту встречаемости недостаточности витамина В12 в группе НУО (21,8% и 13,5% соответственно), результаты исследования не позволяют считать наличие НУО фактором риска недостаточности витамина В12.

Средний уровень витамина В12 в группе СД2 ($n=123$) составил $337,7 \pm 129,84$ пмоль/л, а в группе без СД2 ($n=83$), составленной из обследованных без НУО ($n=59$) и обследованных с предиабетом ($n=24$) он был равен $390,9 \pm 141,60$ пмоль/л. Различия между группами СД2 и «без СД2» были статистически значимы ($p < 0,01$), что позволило предположить значение СД2 как фактора риска дефицита витамина В12. Отношение шансов, то есть отношение вероятности найти дефицит витамина В12 при СД2 к вероятности найти таковой в отсутствии СД2, было равно 1,744 при нижней границе доверительного интервала 0,830 и верхней границе 3,666, то есть не было статистически значимо ($p > 0,05$).

Таким образом, несмотря на то что наши собственные данные и многочисленные данные литературы указывают на более низкий уровень витамина В12 при СД2 и более высокую частоту встречаемости недостаточности витамина В12 при этом заболевании, проведенный статистический анализ не позволяет считать наличие СД2 или наличие НУО фактором риска развития недостаточности витамина В12.

Задачей следующего этапа исследования явилось определение значения пола, возраста, ожирения, артериальной гипертензии как факторов риска (протекции от) развития недостаточности витамина В12 в отсутствии НУО, при предиабете и у больных СД2.

Во всех трех группах (группа контроля, группа предиабета и группа СД2) не было выявлено влияния пола, ожирения и артериальной гипертензии как факторов риска (или протекции от) развития недостаточности витамина В12 (во всех случаях отношение рисков не было статистически значимо; $p > 0,05$). В группе контроля средние величины витамина В12 были равны $446,4 \pm 95,24$ пмоль/л в возрасте < 65 лет и $361,2 \pm 158,54$ пмоль/л в возрасте ≥ 65 лет. Различия между группами были статистически значимы ($p < 0,05$), что дало определенные основания выдвинуть предположение о роли возраста 65 лет и старше как фактора риска недостаточности витамина В12 у лиц без НУО. Впрочем, имевшаяся в отсутствии НУО тенденция к влиянию возраста на развитие недостаточности витамина В12 не нашла своего статистического подтверждения ($p > 0,05$), возможно, в связи с недостаточным объемом группы ($n=59$), как и при предиабете, где объем выборки был еще меньше ($n=24$).

Однако нельзя не указать и на то, что Aroda V.R. et al. в своем весьма представительном исследовании Diabetes Prevention Program также не выявили влияния возраста на дефицит витамина В12 при предиабете.

В группе СД2 средние величины витамина В12 были равны $366,7 \pm 124,26$ пмоль/л в возрасте < 65 лет и $306,3 \pm 129,46$ пмоль/л в возрасте ≥ 65 лет. Различия между группами были статистически значимы ($p < 0,01$).

Шанс найти недостаточность витамина В12 у обследованных в возрасте моложе 65 лет был равен 0,143. В той же группе шанс найти недостаточность витамина В12 у обследованных в возрасте 65 лет и старше равнялся 0,513. Отношение шансов, то есть отношение вероятности найти недостаточность витамина В12 у обследованных моложе 65 лет по сравнению с обследованными в возрасте 65 лет и старше, было равно 0,279 при стандартной ошибке отношения шансов в 0,467, нижней границе 95% доверительного интервала (CI), равной 0,111 и верхней граница 95% доверительного интервала (CI) в 0,696. Так как и нижняя граница 95% доверительного интервала была менее 1 (0,111), и верхняя граница 95% доверительного интервала была менее 1,0

(0,696) полученный результат можно считать статистически значимым ($p < 0,05$).

Шансы выявить недостаточность витамина В12 у лиц в возрасте 65 лет и старше были в 3,590 раза выше, чем шансы выявить недостаточность этого витамина у лиц в возрасте младше 65 лет. С учетом того, что отношение шансов было статистически значимо ($p < 0,05$), фактор «возраст 65 лет и старше» должен рассматриваться как фактор риска недостаточности витамина В12 при СД2.

В принципе, можно считать, что, хотя результаты научных исследований не вполне однозначны, мнения об увеличении дефицита витамина В12 у лиц старших возрастных групп как вне СД, так и при СД придерживается абсолютное большинство исследователей.

В задачи исследования входило также изучить влияние давности заболевания сахарным диабетом типа 2, состояния контроля глюкозы, влияния лечения метформином на возможность развития недостаточности витамина В12 у больных сахарным диабетом типа 2; В случае выявления влияния метформина на возможность развития недостаточности витамина В12, определить факторы, способствующие такому влиянию у больных сахарным диабетом типа 2 и у лиц с предиабетом.

У больных СД2 не было выявлено влияния давности заболевания СД2 и состояния контроля СД2 (по данным А1с) на риск развития недостаточности витамина В12. В обоих случаях отношение шансов не было статистически значимым ($p > 0,05$).

Метформин является одним из основных, наиболее широко применяемых сахароснижающих препаратов, при СД2.

Лечение метформином из 123 обследованных больных СД2 получали 90 (73,2%), а 33 (26,8%) не получали лечения этим сахароснижающим препаратом. У 25 больных СД2 или у 27,8% тех, кто получал лечение метформином выявлена недостаточность витамина В12. У 65 больных из 90 получавшего лечение метформином (72,2%) недостаточности витамина В12 не было. У 3 больных из 33 не получавших лечение метформином (9,1%) имела место недостаточность витамина В12. У 30 из 33 больных СД2

(90.9%), не получавших лечение метформином, не было недостаточности витамина. При статистическом анализе различий в частоте встречаемости недостаточности витамина В12 при лечении метформином с помощью «точного метода Фишера» была выявлена статистическая значимость различий ($p < 0,01$). Шанс найти недостаточность витамина В12 в группе СД2 при лечении метформином был равен 0,385. В той же группе шанс найти недостаточность витамина В12 при отсутствии терапии метформином был ниже и равнялся 0,100. Отношение шансов, то есть отношение вероятности найти недостаточность витамина В12 при лечении СД2 метформином к вероятности найти таковую при отсутствии метформина среди сахароснижающих препаратов, принимаемых больным, было равно 3,846 при стандартной ошибке отношения шансов (S) равной 0,650, а также нижней границе 95%-го доверительного интервала (CI) в 1,007 и верхней границе 95%-го доверительного интервала (CI) в 13,741.

То есть шанс недостаточности витамина В12 при лечении СД2 метформином почти в четыре раза (3,846 раза) выше, чем при отсутствии такого лечения. Отношение шансов было статистически значимо ($p < 0,05$), то есть по результатам нашего исследования получены данные о том, что лечение метформином является фактором риска развития недостаточности витамина В12 у больных СД2.

Полученные данные вполне согласуются с результатами многочисленных исследований, выявивших роль метформина в развитии недостаточности витамина В12.

На следующем этапе работы были проанализированы результаты обследования 90 больных СД2, получавших лечение метформином.

В группе было 44 женщины (48,9%) и 46 мужчин (51,1%).

У 66 обследованных (73,3%) содержание витамина В12 в сыворотке было нормальным (>221 пмоль/л). У 24 (26,7%) имелась недостаточность витамина В12 с его содержанием 221 пмоль/л и менее, причем абсолютный дефицит витамина В12 (<149 пмоль/л) имел место в 7 случаях (7,8%), а относительный дефицит, именуемый также «пограничное состояние» и харак-

теризующийся уровнями В12 в сыворотке от 149 пмоль/л до 221 пмоль/л имелся у 17 больных СД2 (18,9%).

Обследованные были в возрасте от 42 до 76 лет. Средний возраст составил $62,1 \pm 9,14$ года рост у больных находился в пределах от 155 см до 178 см, масса тела была в диапазоне от 63 кг до 110 кг, минимальная величина ИМТ равнялась $25,3 \text{ кг/м}^2$, тогда как максимальная – $40,7 \text{ кг/м}^2$.

Средняя величина роста: $166,4 \pm 6,54$ см, при средней величине массы тела в $86,3 \pm 10,95$ кг и средней величине ИМТ $31,1 \pm 3,56 \text{ кг/м}^2$.

При оценке показателей ИМТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ, было отмечено, что ни у кого из обследованных не было нормальной массы тела, у 40 (44,4%) имелся избыток массы тела с ИМТ от $25,0 \text{ кг/м}^2$ до $29,9 \text{ кг/м}^2$. У 50 (55,6%) имелось ожирение.

САД находилось в пределах от 100 мм.рт.ст. до 200 мм.рт.ст (в среднем $135,4 \pm 19,49$ мм.рт.ст.). Минимальное ДАД было равно 60 мм.рт.ст. максимальное – 110 мм.рт.ст. (в среднем $83,9 \pm 13,70$ мм.рт.ст.). Артериальная гипертензия имелась у 51 больного или 56,7%.

Контроль диабета (А1с равнялось $8,7 \pm 2,13\%$) в группе был плохим, что возможно, обусловлено дизайном исследования, так как обследование проходили больные, вынужденные обратиться в частный медицинский центр, то есть априори бывшие в не слишком хорошем состоянии на момент обращения.

В соответствии с критериями формирования группы показатели функционального состояния почек были нормальными (креатинин $0,75 \pm 0,14$ мг/дл, СКФ ЕРІ-СКД $92,3 \pm 16,19$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$), показатели функционального состояния печени: АСТ - $29,7 \pm 8,18$ ЕД/л; АСТ: $30,6 \pm 1,14$ ЕД/л.

Суточная доза метформина находилась в пределах от 500 мг до 3000 мг. В среднем она составляла $1922,2 \pm 543,2$ мг.

Средние величины витамина В12 составили $380,8 \pm 115,27$ пмоль/л в подгруппе больных СД2, получавших лечение метформином в дозе менее 2000 мг в сутки. В подгруппе больных СД2, получавших лечение метформином в суточной дозе 2000, и более

средняя величина витамина В12 составила $251,6 \pm 119,95$ пмоль/л. Различия между средними были статистически значимы ($p < 0,001$).

Из 55 больных, получавших лечение метформинном в дозе менее 2000 мг/сутки у 5 (9,1%) имелась недостаточность витамина В12, а у 50 больных (90,9%), получавших метформин в дозе менее 2000 мг/сутки недостаточности витамина В12 не было. Из 35 больных СД2, получавших метформин в суточной дозе 2000 мг и более у 19 (34,5%) имелась недостаточность витамина В12 а у 16 (45,7%) таковой не было. При статистическом анализе различий в частоте встречаемости недостаточности витамина В12 при лечении метформинном в дозе менее 2000 мг/сутки и в дозе 2000 мг/сутки и более, с помощью «точного метода Фишера» была выявлена статистическая значимость различий ($p < 0,00001$).

Шанс найти недостаточность витамина В12 в группе СД2 при лечении метформинном в суточной дозе 2000 мг и более, был равен 1,188. В той же группе шанс найти недостаточность витамина В12 при лечении метформинном в суточной дозе менее 2000 мг был ниже и равнялся 0,100. Отношение шансов (Odds ratio), то есть отношение вероятности найти недостаточность витамина В12 при лечении СД2 метформинном в суточной дозе 2000 мг и более или лечению метформинном в суточной дозе менее 2000 мг равно 11,875 при стандартной ошибке отношения шансов (S) равной 0,579, а также нижней границе 95%-го доверительного интервала (CI) в 3,818 и верхней границе 95%-го доверительного интервала (CI) в 36,932.

То есть шанс недостаточности витамина В12 при лечении СД2 метформинном в суточной дозе 2000 мг и более почти в 12 раз выше, чем при лечении в дозе менее 2000 мг/сутки. Отношение шансов было статистически значимо ($p < 0,05$), то есть по результатам нашего исследования получены данные о том, что высокие дозы метформина (2000 мг в сутки и более) является фактором риска развития недостаточности витамина В12 у больных СД2.

Полученные результаты согласуются с ранее полученными данными о наличии связи между дозой метформина и недостаточностью витамина В12. Причем следует указать, что в

исследовании Ahmed M.A. et al. как и в нашем исследовании в качестве фактора риска указывается суточная доза метформина 2000 мг и более.

Было проведено изучение влияния длительности лечения метформином на развитие недостаточности витамина В12 у больных СД2. Вновь анализировались данные 90 больных СД2, получавших лечение метформином.

Среди 62 больных, получавших лечение метформином в течение 5 лет и более у 21 (33,9%) имелась недостаточность витамина В12, а у 41 (66,1%) таковой не было. Среди 28 больных СД2, получавших лечение метформином менее 5 лет, у 3 (10,7%) имелась недостаточность витамина В12. У 25 (89,3%) недостаточности витамина В12 не было. Статистический анализ различий в частоте встречаемости недостаточности витамина В12 при длительности лечения СД2 метформином менее 5 лет и длительности лечения этим препаратом в течение 5 лет и более, проведенный с помощью «точного метода Фишера» и показал наличие статистической значимости различий ($p < 0,05$).

Шанс найти недостаточность витамина В12 при длительности лечения СД2 метформином в течение 5 лет и более был равен 0,512. В той же группе шанс найти недостаточность витамина В12 при длительности лечения СД2 метформином менее 5 лет равнялся 0,120. Отношение шансов-OR, то есть отношение вероятности найти недостаточность витамина В12 у при лечении СД2 метформином в течение 5 лет и более к вероятности найти такую у больных СД2 с длительностью лечения СД2 метформином менее 5 лет, было равно 4,268 при стандартной ошибке отношения шансов (S) равной 0,667, а также нижней границе 95%-го доверительного интервала (CI) в 1,154 и верхней границе 95%-го доверительного интервала (CI) в 15,787. Отношение шансов было статистически значимо ($p < 0,05$).

Таким образом, длительность лечения метформином в течение 5 лет и более повышает риск недостаточности витамина В12 в 4,268 раза. Полученные нами данные о значении длительности лечения метформином для развития недостаточности витамина В12 хорошо согласуются с данными литературы⁴.

ВЫВОДЫ

1. При средних уровнях витамина В12 ($M \pm SD$) $401,6 \pm 138,06$ пмоль/л в группе лиц без нарушений углеводного обмена, $364,7 \pm 149,68$ пмоль/л в группе предиабета и статистически значимо ($p < 0,01$) более низком уровне витамина В12 в группе больных сахарным диабетом типа 2 ($337,7 \pm 129,84$ пмоль/л) недостаточность витамина В12 имела место у 13,6% лиц без нарушений углеводного обмена, 16,7% людей с предиабетом и у 22,8% больных сахарным диабетом типа 2 [3]. При этом:

- Абсолютный дефицит витамина В12 имел место у 5,1% лиц без нарушений углеводного обмена ($n=59$) у 4,2% обследованных из группы предиабета ($n=24$), и у 6,5% больных сахарным диабетом типа 2 [3].
- Относительный дефицит витамина В12 имел место у 8,5% лиц без нарушений углеводного обмена, 12,5%, обследованных из группы предиабета и у 16,3% больных сахарным диабетом типа 2 [3].

2. Исследование отношения шансов не выявило роли нарушений углеводного обмена ($p > 0,05$) и роли сахарного диабета типа 2 ($p > 0,05$) в качестве фактора риска развития недостаточности витамина В12 [4].

3. Не выявлено влияния пола, ожирения и артериальной гипертензии на риск развития недостаточности витамина В12 в отсутствии нарушений углеводного обмена, при наличии предиабета и диабета типа 2. Возраст 65 лет и старше должен рассматриваться в качестве фактора риска развития недостаточности витамина В12 у больных сахарным диабетом типа 2 ($p < 0,05$), а возраст младше 65 лет является фактором протекции (защищает) от развития недостаточности витамина В12 у больных сахарным диабетом типа 2 ($p < 0,05$).

4. При сахарном диабете типа 2 прием метформина повышает риск развития недостаточности витамина В12 ($p < 0,05$) в 6.5 раза по сравнению с группой не получающих этот препарат. Давность заболевания сахарным диабетом типа 2 и состояние контроля глюкозы не влияют на развитие дефицита витамина В12 [5].

5. У больных сахарным диабетом типа 2, получающих лечение метформином давность приема препарата 5 лет и более, а также доза препарата 2000 и более мг/сутки являются факторами риска развития недостаточности витамина В12 ($p < 0,05$), повышая этот риск в 4.9 раза и в 8.9 раза, соответственно[5].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с тем, что даже в отсутствии нарушений углеводного обмена недостаточность витамина В12 выявляется у 13,6% обследованных, необходимо проведение скрининга с обследованием на содержание витамина В12 в сыворотке у лиц с факторами риска развития и симптомами недостаточности этого витамина.
2. Высокая частота выявления недостаточности витамина В 12 у лиц с предиабетом (16,7%) требует проведения скрининга с исследованием концентрации этого витамина, в особенности у тех, кто получает лечение метформином.
3. При сахарном диабете типа 2 целесообразен периодический контроль уровня витамина В12, особенно у лиц в возрасте 65 лет и старше.
4. В ходе лечения больных сахарным диабетом типа 2 метформином необходимо учитывать обязательный контроль уровня витамина В12, особенно у больных принимающих препарат в дозе 2000 мг и более.
5. Длительность лечения метформином в течение 5 лет и более способствует развитию недостаточности витамина В12 и требует периодического контроля его концентрации в крови.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гусейнова, А.Р., Мирзазаде, В.А. Витамин В12 и его физиологическое значение // - Bakı: Azərbaycan Metabolizm Jurnalı. - 2018, №2, - s. 10-15
2. Гусейнова, А.Р., Мирзазаде В.А. Дефицит витамина В12 и ассоциированные с ним заболевания // - Bakı: Azərbaycan Metabolizm Jurnalı. - 2019, №1, - s. 21-33
3. Гусейнова, А.Р. Частота встречаемости абсолютной и относительной недостаточности витамина В12 у людей без нарушения углеводного обмена, лиц с предиабетом, и у больных сахарным диабетом типа 2 // - Украина: Вестник проблем биологии и медицины. - 2020, выпуск 1, -с. 124-128
4. Гусейнова, А.Р. Наличие и отсутствие нарушений углеводного обмена как фактор влияния на развитие недостаточности витамина В12 // - РФ: Пермский медицинский журнал. 2020, выпуск 4, - с. 5-10
5. Гусейнова, А.Р. Метформин и недостаточность витамина В12 у больных сахарным диабетом типа 2 в Азербайджане // - Bakı: Azərbaycan Metabolizm Jurnalı, -2021, cild 18, №2, -s.66
6. Huseynova, A.R. Vitamin B12 in healthy and prediabetic people in Azerbaijan // LESS journal-Laparoscopic Endoscopic Surgical Science, p.146. 5th International Bariatric Metabolic Surgical Congress. - May - 2019
7. Huseynova A.R, Mirzazada, V.A. Vitamin B12 Deficiency in Diabetes Mellitus in Azerbaijan // Abstract Book, The 4th World Congress on Clinical Trials in Diabetes, - Amsterdam – 2019 -p. 8,
8. Huseynova, A.R. Şəkərli diabet tip 2 xəstələrində B12 vitamin çatışmazlığının yaranmasına metforminlə müalicənin təsiri // Azərbaycan Metabolizm Jurnalı. - Bakı 2020, №1, - s.29
9. Hüseynova, A.R. B12 vitamin çatışmazlığının rastgəlmə tezliyinə yaşın təsiri // Əziz Məmmədkərim oğlu Əliyevin doğum gününə həsr olunmuş, elmi-praktiki konfransın məcmuəsi: - Bakı, - 2021,- s.2

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

IDF- Международная Диабетическая Федерация

СД- сахарный диабет

СД2- сахарный диабет типа 2

A1C- гликогемоглобин

ИМТ- Индекс Массы Тела

САД- систолическое артериальное давление

ДАД- диастолическое артериальное давление

СКФ- скорость клубочковой фильтрации

НУО- нарушение углеводного обмена

Защита диссертации состоится 21 июня 2024 года
в 14⁰⁰ на заседании Диссертационного Совета FD 2.11, дей-
ствующего на базе Азербайджанского Государственного Инсти-
тута Усовершенствования Врачей имени А. Алиева

Адрес: AZ1012, г. Баку, ул. Музаффар Гасанов 35

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (Азербайджан-
ского Государственного Института Усовершенствования Врачей
имени А. Алиева

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на
официальном сайте <http://adlhti.edu.az/>

Автореферат разослан по
соответствующим адресам 17 июня 2024 года.

Подписано в печать: ____ _____2024

Формат бумаги: 60×84 1/16 (A5)

Объём: 39919

Тираж: 70