

2-ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОЛАРДА ВИТАМИН В12 ЕТИШМОВЧИЛИГИНИНГ ТАЪСИРИ



Хайдарова Феруза Алимовна, Кенджаева Камила Шамухтаровна

Академик Е.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В12 У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Хайдарова Феруза Алимовна, Кенджаева Камила Шамухтаровна

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. академика Е.Х.Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

THE EFFECT OF VITAMIN B12 DEFICIENCY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Khaydarova Feruza Alimovna, Kendjaeva Kamila Shamukhtarovna

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: kamila_beautiful1989@mail.ru

Резюме. Диабетик полинейропатия (ДПН) – қандли диабет (ҚД)нинг энг кўп учрайдиган асоратларидан бири бўлиб, у субклиник ёки периферик нерв тизими шикастланишининг клиник белгилари билан кечади. Бу патологик ҳолатни даволаш қондаги глюкоза даражасини меъёрлаштириш, периферик нервлар функциясини яхшилаш, оғриқ синдромини камайтириш ва ҚДнинг кечиккан асоратларини олдини олишга қаратилган. Сўнги йилларда турли генез полинейропатияларида В12 витамини (цианокобаламин) танқислиги муаммосига қизиқиш ортаятти, чунки бу витамин нерв тизими фаолиятида муҳим роль ўйнайди. Тадқиқотнинг мақсади. Метформин қабул қилган ҚД 2тур беморларда диабетик полинейропатия (ДПН) мавжудлиги ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш. Тадқиқот материаллари ва усуллари. Биз ҚД 2тур бўлган, камида 6 ой давомида қанд пасайтирувчи восита сифатида метформин қабул қилган 67 нафар бемор иштирокида бир марталик тадқиқот ўтказдик. Натижалар ва муҳокама. Беморларнинг ўртача ёши $56,0 \pm 10,3$ ёш, диабет давомийлиги эса $7,1 \pm 6,6$ йилни (6 ойдан 33 йилгача) ташкил этди. Гликирланган гемоглобиннинг ўртача даражаси $10,2 \pm 2,6\%$ бўлиб, бу беморлар HbA1c нинг мақсадли кўрсаткичларига эриша олмаганини кўрсатади. Метформин қабул қилган беморлар гуруҳида ўртача витамин В12 даражаси $89,29 \pm 16,56$ нг/мл ни ташкил этган, метформин қабул қилмаган беморлар гуруҳида эса $306,99 \pm 40,87$ нг/мл ($p < 0,0001$). Метформин қабул қилган беморлар гуруҳида ўртача витамин В12 даражаси паст бўлишига қарамасдан, диабетик полинейропатия клиник белгилари ривожланиши учун витамин В12 даражасининг аҳамияти аниқланмади. Диабетик полинейропатия алоҳида аломатлари ва метформин қабул қилиш ўртасидаги боғлиқликни тушунтириш учун янада батафсил тадқиқотлар ўтказиш талаб этилади.

Калит сўзлар: В12 витамини, 2-тур қандли диабет, полинейропатия, метформин.

Abstract: Diabetic polyneuropathy (DPN) is one of the most common complications of diabetes mellitus (DM), occurring either subclinically or with clinical signs of peripheral nervous system damage. The treatment of this pathological condition is aimed at normalizing blood glucose levels, improving peripheral nerve function, reducing pain syndrome, and preventing late complications of DM. In recent years, there has been growing interest in the issue of vitamin B12 (cyanocobalamin) deficiency in polyneuropathies of various origins, as this vitamin plays an important role in the functioning of the nervous system. The purpose of our study was to study the relationship between Metformin intake and the presence of diabetic polyneuropathy in patients with type 2 diabetes. Materials and methods. We conducted a cross-sectional study involving 67 patients with type 2 diabetes who took metformin as a hypoglycemic drug for at least 6 months. Results and discussion. The average age of patients was 56.0 ± 10.3 years, the average duration of diabetes was 7.1 ± 6.6 years (from 6 months to 33 years). The average level of glycated hemoglobin was $10.2 \pm 2.6\%$, i.e. patients did not achieve target HbA1c values. The average level of vitamin B12 in the group of patients taking metformin was 89.29 ± 16.56 pg/ml, in the group of patients not taking metformin - 306.99 ± 40.87 pg/ml ($p < 0.0001$). The average level of vitamin B12 was lower in the group of patients taking metformin, we did not obtain the significance of the level of vitamin B12 for the development of clinical signs of diabetic polyneuropathy. More detailed studies are required to find explanations for the relationship between individual symptoms of diabetic polyneuropathy and metformin intake.

Витамин В12, ёки кобаламин, ёки Каслнинг ташки омили – бу ДНК синтези, гемопоэз ва нерв тизимининг нормал фаолияти учун зарур бўлган сувда эрувчи витаминдир. Витамин В12 дефицити сабаблари унинг сўрилиши ва метаболизми босқичларининг ҳар қайси биридаги бузилишлар бўлиши мумкин: овқат билан етарлича қабул қилинмаслиги, айниқса, спиртли ичимликларни истеъмол қилувчи шахслар ва вегетарианлар орасида; кексаларда кузатилувчи сурункали атрофик гастритда мальабсорбция, пернициоз анемия, целиакция, сурункали панкреатит ва метформин ҳамда протон помпаси ингибиторлари (ППИ) каби дори воситалари қабул қилинганда.

2 тур қандли диабет (ҚД) касаллиги даволаш стандартларида деярли барча ҳолатларда биринчи қадам сифатида метформин буюрилади. Агар монотерапия самарасиз бўлса, препаратни бошқа қанд пасайтирувчи препаратлар билан қўшиб қабул қилиш давом эттирилади. Метформин СКФ 30 мл/мин/1,73 м² дан паст бўлса бекор қилинади ёки агар СКФ 45 мл/мин/1,73 м² дан паст бўлса, умуман тайинланмайди. Қандни пасайтириш терапияси, юрак-қон томир ва онкологик хавфсизлик нуқтаи назаридан метформин буюрилиши тўғри ва кўп йиллик клиник амалиётда исботланган. Бироқ, маълумки, метформинни узок муддат давомида қабул қилиш витамин В12 дефицитига олиб келади, бу ҳолат 5,8% дан 52% гача бўлган ҳолатларда учрайди. Бундай катта фарқ тадқиқотларда витамин В12 дефицитини аниқлашда турли мезонлар қўлланилгани билан изоҳланади.

Метформин қабул қилиниши билан боғлиқ витамин В12 дефицити ривожланиш хавфи ёш, метформин дозаси ва унинг қўлланиш муддати билан ошади. Метформин қабул қилинганидан 4-6 ой ўтгач витамин В12 сўрилишининг бузилиши бошланади, клиник аҳамиятли дефицит белгилари эса 5-10 йилдан сўнг

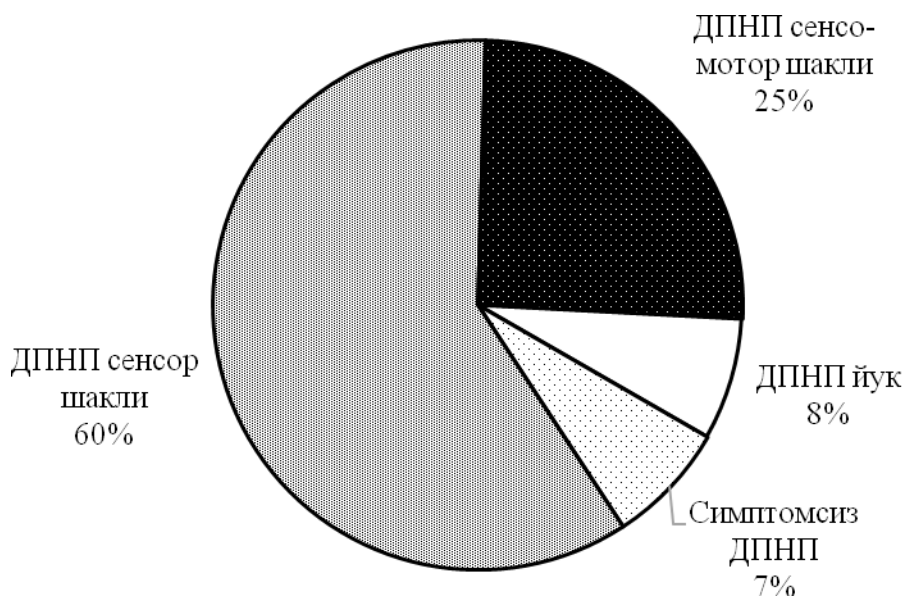
пайдо бўлади (жигардаги витамин В12 захираси туфайли).

Бундан ташқари, витамин В12 концентрациясининг пасайиши фонида гомоцистеин даражасининг ошиши билан боғлиқ юрак-қон томир асоратлари хавфи ортади.

Витамин В12 дефицит ҳолатларининг юқори учраш тез-тезлиги ва эҳтимолий оғирлигига қарамай, ҳозиргача ҚД касаллиги бўлган беморларда витамин В12 дефицитини диагностика қилиш, даволаш усуллари ва скрининг бўйича ягона халқаро тавсиялар мавжуд эмас. Шунинг учун, юқоридаги маълумотлар ҚД бўлган беморларда витамин В12 дефицитининг яқин ва узок муддатли оқибатларини, шунингдек, дефицитни тузатиш усуллари янада чуқур ўрганиш зарурлигини белгилайди.

Тадқиқотнинг мақсади. Метформин қабул қилиш билан ҚД 2тур беморларда диабетик полинейропатия (ДПНП) мавжудлиги ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Биз ҚД 2тур бўлган, камида 6 ой давомида қанд пасайтирувчи восита сифатида метформин қабул қилган 67 нафар бемор иштирокида бир марталик тадқиқот ўтказдик. Тадқиқотга сўнгги 6 ой давомида витамин В12 қабул қилган беморлар қўшилмади. Гликемия назорати даражаси гликирланган гемоглобин миқдори орқали баҳоланди. Диабетик полинейропатия симптомлари ва даражаси оғрик, тактил, ҳарорат, вибрация сезгирлиги, рефлекслар, оёқ панжаси артериялари пульсацияси, сезгирликни пасайиши ва парестезиялар мавжудлиги бўйича стандарт баҳолаш орқали аниқланди. Витамин В12 даражаси ИХЛА (иммунохемиллюминесцент таҳлил) усули билан ўлчанди. Статистик ишлов бериш Microsoft Excel дастури орқали амалга оширилди. Статистик аҳамиятли фарқлар $p < 0,05$ да деб қабул қилинди.



Расм 1. Диабетик полинейропатияси мавжудлиги ва шаклига қараб беморларнинг тақсимланиши (текширилган беморларнинг умумий сонига нисбатан фоизда)

Жадвал 1. ДПНП мавжудлиги ва шаклига қараб беморларнинг хусусиятлари

Курсаткич	ДПНП йук	Симптомсиз ДПНП	ДПНП сенсор шакли	ДПНП сенсо-мотор шакли
n	5	5	40	17
Бемор ёши, ёш	57,0±7,3	41,0±7,2	54,3±9,2	63,7±7,7
ҚД давомийлиги, йил	6,6±3,9	0,6±0,3	5,6±4,8	12,4±7,8
НвА1с, %	9,4±4,3	10,1±2,7	10,2±2,5	10,2±2,6
Метформин қабул қилганлик давомийлиги, йил	2,6±1,4	0,4±0,2	3,7±2,9	4,8±3,9
Витамин В12	176,3±78,7	327,7±198,7	426,4±357,5	318,1±204,4
Витамина В12 микдори паст пациентлар	80%	60%	25%	41%

Натижалар ва муҳокама. Беморларнинг ўртача ёши 56,0±10,3 ёш, диабет давомийлиги эса 7,1±6,6 йилни (6 ойдан 33 йилгача) ташкил этди. Гликирланган гемоглобиннинг ўртача даражаси 10,2±2,6% бўлиб, бу беморлар НвА1с нинг мақсадли кўрсаткичларига эриша олмаганини кўрсатади.

Диабетик полинейропатия мавжудлиги ва шаклига қараб беморларнинг хусусиятлари 1-жадвалда келтирилган.

Метформин қабул қилган беморлар гуруҳида ўртача витамин В12 даражаси 89,29±16,56 пг/мл ни ташкил этган, метформин қабул қилмаган беморлар гуруҳида эса 306,99±40,87 пг/мл ($p < 0,0001$).

Ёш, диабет давомийлиги, метформин қабул қилиш ва витамин В12 даражасининг таъсирини регрессия таҳлилида аниқлашда парестезияларнинг (модель учун $p < 0,0001$) фақат метформинни узок муддат қабул қилиш ($p = 0,037$) аҳамиятга эга эканлиги аниқланди, бу ҳолда парестезия ривожланиши хавфи 4,335 мартага (95% ишончли интервал 4,087-4,583) ортади.

Шу билан бирга, тактиль сезгирликнинг пасайиши учун ёш (6,016; 5,97-6,062; $p = 0,14$) ва диабет давомийлиги (4,494; 4,419-4,569; $p = 0,034$) аҳамиятга эга бўлган.

Оғриқ аломатларининг пайдо бўлиши учун эса қандли диабет давомийлиги аҳамиятга эга бўлган: 4,569 (4,499-4,639; $p = 0,033$).

Метформинни қабул қилиш вибрацион сезгирлик билан корреляция кўрсатган ($r = 0,26$), метформин дозаси эса парестезиялар мавжудлиги билан ижобий корреляцияга эга бўлган ($r = 0,226$). Метформинни узок муддат қабул қилиш парестезиялар мавжудлиги билан Спирман коэффициенти бўйича ижобий корреляцияни ($r = 0,355$), вибрацион ($r = -0,296$), ҳароратли ($r = -0,339$) ва тактиль сезгирлик ($r = -0,255$) билан эса салбий корреляцияни кўрсатган.

Шундай қилиб, метформинни узок муддат қабул қилиш парестезияларнинг пайдо бўлиши учун аҳамиятли бўлиб, вибрацион, ҳароратли ва тактиль сезгирлик билан салбий корреляцияга эга бўлган.

Метформин қабул қилган беморлар гуруҳида ўртача витамин В12 даражаси паст бўлишига қарамадан, диабетик полинейропатия клиник белгилари ривожланиши учун витамин В12 даражасининг аҳамияти аниқланмади. Диабетик полинейропатия алоҳида аломатлари ва метформин қабул қилиш

ўртасидаги боғлиқликни тушунтириш учун янада батафсил тадқиқотлар ўтказиш талаб этилади.

Адабиётлар:

- Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, Alkhashan HI, Al-Asmari AK, Bin Rashed AM, Abuhaimed SN, Mohammed N, AlRashed AN, AlHarbi NG. The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. //PLOS ONE. 2018: e0204420.
- Baig F, Khan S, Rizwan A. Frequency of Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetic Patients Taking Metformin. //Cureus. March 07, 2022; 14(3): e22924.
- Gupta K, Jain A, Rohatgi A. An observational study of vitamin B12 levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy. //Diabetes and Metabolic Syndrome. 2018: 51–58.
- Khawaja N, Abu-Shennar J, Saleh M, Dahbour SS, Khader YS, Ajlouni KM. The prevalence and risk factors of peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes mellitus; the case of Jordan. //Diabetology & Metabolic Syndrome. 2018. 8.
- Ko SH, Ko SH, Ahn YB, et al.: Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. //J Korean Med Sci. 2014; 29: 965-72.
- Mauricio Alvarez M. et al. Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study //Endocr Connect. 2019 Oct; 8(10): 1324–1329.
- Owhin SO, Adaja TM, Fasipe OJ, Akhideno PE, Kalejaiye OO, Kehinde MO. Prevalence of vitamin B12 deficiency among metformin-treated type 2 diabetic patients in a tertiary institution, South-South Nigeria. //SAGE Open Medicine 2019. 2050312119853433.
- Raizada N, Jyotsna VP, Sreenivas V, Tandon N: Serum vitamin B12 levels in type 2 diabetes patients on metformin compared to those never on metformin: a cross-sectional study. //Indian J Endocrinol Metab. 2017; 21: 424-8.
- 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. 11 729–743.
- Zalaket J, Wehbe T, Abou Jaoude E. Vitamin B12 deficiency in diabetic subjects taking metformin: a cross sectional study in a Lebanese cohort. //Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism. 2018: 9–13.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В12 У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Хайдарова Ф.А., Кенджаева К.Ш.

Резюме. Диабетическая полинейропатия (ДПН) одно из самых частых осложнений сахарного диабета (СД), протекающее субклинически или с клиническими признаками поражения периферической нервной системы. Лечение этого патологического состояния направлено на нормализацию уровня глюкозы в крови, улучшение функций периферических нервов, уменьшение болевого синдрома и профилактику поздних осложнений СД. В последние годы возрос интерес к проблеме дефицита витамина В12 (цианокобаламина) при полинейропатиях различного генеза, поскольку этот витамин играет важную роль в функционировании нервной системы. Целью нашего исследования было изучение взаимосвязи приема Метформина с наличием диабетической полинейропатии (ДПН) у пациентов с СД2. Материалы и методы.

Мы провели одномоментное исследование с участием 67 пациентов с СД 2 типа, принимавших в качестве сахароснижающего препарата Метформин в течение не менее 6 месяцев. Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов составил $56,0 \pm 10,3$ лет, средний стаж диабета – $7,1 \pm 6,6$ лет (от 6 мес до 33 лет). Средний уровень гликированного гемоглобина составил $10,2 \pm 2,6\%$, т.е. пациенты не достигали целевых значений HbA1c. Средний уровень витамина В12 в группе пациентов, принимавших метформин, составил $89,29 \pm 16,56$ пг/мл, в группе пациентов, не принимавших метформин – $306,99 \pm 40,87$ пг/мл ($p < 0,0001$). Средний уровень витамина В12 был ниже в группе пациентов, принимавших метформин, значимости уровня витамина В12 для развития клинических признаков диабетической полинейропатии мы не получили. Требуется проведение более подробных исследований для поиска объяснений взаимосвязи отдельных симптомов диабетической полинейропатии и приемом метформина.

Ключевые слова: витамин В12, сахарный диабет 2 тип, полинейропатия, метформин.