

Диагностика и клиническое значение субклинического дефицита витамина В₁₂ у пациентов с диабетической нейропатией

А.С.Аметов, А.А.Косян, Е.Ю.Пашкова,
М.А.Гариева

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального
образования» Минздрава РФ

Целью исследования является оценка диагностических возможностей использования сывороточного уровня гомоцистеина и холотранскобаламина в диагностике субклинического дефицита витамина В₁₂ у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, а также влияния субклинического дефицита витамина В₁₂ на степень выраженности диабетической нейропатии (ДН) у данной группы пациентов. *Материалы и методы.* В исследовании приняли участие 40 пациентов с СД 2 типа с ДН. Поскольку у обследуемых пациентов не было выявлено снижение уровня холотранскобаламина ниже референсных значений, то пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня гомоцистеина в крови: группа 1 (n=10) – с повышенным уровнем и группа 2 (n=30) – с нормальными значениями гомоцистеина в крови. Тяжесть ДН оценивалась с использованием электронейромиографии (ЭНМГ) и шкал TSS и NIS LL. *Результаты:* Средние значения сывороточного уровня витамина В₁₂ в группе 1 были значительно ниже по сравнению с группой 2 ($p<0,05$), и в группе 1 наблюдалась выраженная отрицательная корреляция между уровнем гомоцистеина и витамина В₁₂ ($rs=-0,73$) ($p<0,05$). В группе 1 значения средних баллов TSS и NIS LL были статистически значимо выше, чем в группе 2 ($p<0,05$). Кроме этого, в группе 1 наблюдалась положительная корреляция между уровнем гомоцистеина и показателями TSS ($rs=0,84$) и NIS LL ($rs=0,95$) ($p<0,05$). По данным ЭНМГ, более значительное ухудшение состояния периферической нервной системы, особенно по показателями большеберцового нерва, наблюдалось в группе 1. *Заключение.* Субклинический дефицит витамина В₁₂ может вызывать прогрессирование ДН. Определение уровня гомоцистеина в крови может быть рекомендовано пациентам с СД 2 типа с ДН в качестве маркера в диагностике субклинического дефицита витамина В₁₂.

Ключевые слова: цианкобаламин, субклинический дефицит витамина В₁₂, гомоцистеин, холотранскобаламин, диабетическая нейропатия, сахарный диабет 2 типа.

Diagnosis and Clinical Significance of Subclinical Vitamin В₁₂ Deficiency in Patients with Diabetic Neuropathy

A.S.Ametov, A.A.Kosyan, E.Yu.Pashkova,
M.A.Garieva

Russian Medical Academy of Continuous
Professional Education of the Ministry of
Health of the Russian Federation, Moscow

The aim of the study is to assess the diagnostic possibilities of using homocysteine and holotranscobalamin serum levels in the diagnosis of subclinical vitamin В₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus (DM), as well as the effect of subclinical vitamin В₁₂ deficiency on the severity of diabetic neuropathy (DN) in this group of patients. *Materials and methods.* The study included 40 patients with type 2 DM and DN. Due to the fact that the study did not reveal a decrease in the level of holotranscobalamin below the control values, the patients were divided into 2 groups depending on the level of homocysteine in the blood: group 1 (n=10) included patients with an increased level of homocysteine in the blood and group 2 (n=30) – with normal level. The severity of DN was assessed using the electroneuromyography, TSS and NIS LL scales. *Results.* The average serum levels of vitamin В₁₂ in group 1 were significantly lower compared to group 2 ($p<0.05$), additionally, there was a strong negative correlation between homocysteine and vitamin В₁₂ levels ($rs=-0.73$) ($p<0.05$) in group 1. The average scores of TSS and NIS LL were statistically significantly higher in group 1 than in group No. 2 ($p<0.05$). In addition, a positive correlation between homocysteine levels and TSS ($rs=0.84$) and NIS LL ($rs=0.95$) ($p<0.05$) was observed in group 1. According to ENMG data, a more significant deterioration of the peripheral nervous system, especially with respect to the tibial nerve, was observed in group 1. *Conclusion.* Subclinical vitamin В₁₂ deficiency can cause progression of DN. Determining the level of homocysteine in the blood can be recommended for patients with type 2 DM and DN as a marker in the diagnosis of subclinical vitamin В₁₂ deficiency.

Keywords: cyanocobalamin, subclinical vitamin В₁₂ deficiency, homocysteine, holotranscobalamin, diabetic neuropathy, type 2 diabetes mellitus.

Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из основных причин увеличения инвалидизации и смертности населения за счет возникновения слепоты, почечной недостаточности, инфаркта, инсульта и ампутации нижних конечностей в результате развития микро- и макрососудистых осложнений СД [1].

Одним из наиболее распространенных осложнений СД является диабетическая нейропатия (ДН), которая в свою очередь лежит в основе развития синдрома диабетической стопы. Рост нетрудоспособности и затрат на лечение пациентов с ДН обусловлены увеличением числа нетравматических ампутаций нижних конечностей на фоне синдрома диабетической стопы [2].

Гипергликемия является основой патогенеза диабетических осложнений, в том числе ДН [3]. Дислипотеинемия, употребление алкоголя и курение

являются факторами, которые негативно влияют на течение ДН [4]. Коррекция вышеперечисленных факторов не всегда приводит к регрессу клинических проявлений ДН. Учитывая распространенность ДН и риски, который она несет здоровью пациента, поиск недостающих звеньев патогенеза остается чрезвычайно актуальной задачей.

Одним из факторов, способствующих прогрессированию ДН, является дефицит витамина B_{12} (цианокобаламин). Возникновение дефицита витамина B_{12} у пациентов с СД 2 типа в значительной степени обусловлено действием сахароснижающего препарата метформина. Применение метформина в дозе более 1500 мг/сут приводит к нарушению абсорбции витамина B_{12} , при этом его снижение в сыворотке крови может наблюдаться через 3 мес. от начала терапии метформином [5]. Учитывая, что более 50% пациентов с СД 2 типа в течение длительного периода принимают метформин [6], распространенность субклинического и клинического дефицита витамина B_{12} в этой группе пациентов становится очевидной [7].

Ранняя диагностика недостатка витамина B_{12} , особенно на стадии субклинического дефицита, может стать важным критерием при разработке алгоритмов терапии ДН у пациентов с СД 2 типа, поскольку на данном этапе происходящие метаболические изменения приводят к накоплению токсических для нервной системы веществ (метилмалонат, гомоцистеин, фактор некроза опухоли) и снижению количества нейротрофических факторов. В результате увеличивается демиелинизация нервных волокон, жировая дистрофия и апоптоз нейронов [8].

Учитывая последствия недостатка витамина B_{12} , который развивается при длительном применении метформина, в 2017 г. Американская Диабетическая Ассоциация – (ADA – American Diabetes Association) предложила периодически измерять уровень витамина B_{12} в крови, особенно у пациентов с анемией или с периферической нейропатией [9]. Однако до сегодняшнего дня не существует международного согласительного документа (консенсуса) относительно критериев и методов диагностики дефицита витамина B_{12} [10]. Некоторые исследователи для оценки уровня витамина B_{12} рекомендуют определение уровня гомоцистеина, метилмалоната и холотранскобаламина (комплекс цианокобаламина с транспортным белком транскобаламина), поскольку при возникновении отрицательного баланса витамина B_{12} в организме, прежде всего, возникают изменения в концентрациях вышеперечисленных веществ в крови, а уровень общего витамина B_{12} долгое время остается в пределах референсных значений [11]. Определение уровня метилмалоната с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии, являясь дорогим методом, не имеет широкого применения в клинической практике [12]. Кроме того, следует иметь в виду, что дефицит самого транскобаламина может привести к псевдодефициту кобаламина (уровень кобаламина в сыворотке крови низкий, но дефицит не соответствует действительности) и диагностической ошибке. В таких случаях ряд авторов предлагают определять уровень гомоцистеина [13].

Таким образом, очевидно, что для ранней диагностики дефицита витамина B_{12} у пациентов с СД 2 типа, принимающих метформин, определение уровня витамина B_{12} в крови нецелесообразно и малоинформативно. Следовательно, поиск более информативных маркеров для своевременной диагностики дефицита витамина B_{12} остается актуальной задачей.

Целью исследования является оценка диагностических возможностей использования сывороточного уровня гомоцистеина и холотранскобаламина в диагностике субклинического дефицита витамина B_{12} у пациентов с СД 2 типа, а также влияния субклинического дефицита витамина B_{12} на степень выраженности ДН у данной группы пациентов.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 40 пациентов, 23 женщины и 17 мужчин, в возрасте 53–66 лет, с установленным диагнозом СД 2 типа с дистальной сенсомоторной диабетической полинейропатией. Пациенты находились на моно- или комбинированной терапии сахароснижающими препаратами (пероральные сахароснижающие препараты + инсулин и/или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа). Из них метформин в дозе 1500 мг/сут в виде монотерапии или в сочетании с другими сахароснижающими препаратами принимали 85% (34) пациента.

Критерии включения:

1. Установленный диагноз СД 2 типа с дистальной сенсомоторной диабетической полинейропатией.
2. Возраст от 50 до 70 лет.
3. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) от 6,5 до 9%.
4. Уровень витамина B_{12} в пределах референсных значений (191–663 пг/мл).
5. Способность и желание пациента следовать протоколу исследования.

Критерии исключения:

1. Сахарный диабет 1 типа.
2. Тяжелая патология сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в последние 6 мес., нестабильная стенокардия, некомпенсированная сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия ($AD > 200/110$ мм рт. ст.).
3. Наличие острых осложнений сахарного диабета.
4. Прием препаратов и веществ (фолиевая кислота, витамины B_{12} , B_6 , ингибиторы протонной помпы, контрацептивы и другие) в течение 3 нед. до начала исследования, а также заболевания, которые могут привести к нарушению обмена витамина B_{12} и гомоцистеина (тяжелая патология желудочно-кишечного тракта, атрофический гастрит, резекция желудка или толстого кишечника, почечная недостаточность, гипотиреоз, диета с повышенным содержанием белка, вегетарианская диета, злоупотребление алкоголем).
5. Наличие диагностированного витамин B_{12} -дефицитного состояния в анамнезе.
6. Клинически значимые проявления интеркуррентного заболевания.
7. Беременность, лактация.

Методы исследования включали общее клиническое обследование (осмотр, сбор анамнеза, клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи, измерение артериального давления, ЭКГ), оценку углеводного обмена (путем определения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и глюкозы в венозной крови натощак и после приема пищи), определение уровня витамина B_{12} (референсные значения 191–663 пг/мл), холотранскобаламина (референсные значения 25,1–165 пмоль/л) и гомоцистеина (референсные значения 5–15 мкмоль/л) в крови.

Для оценки функционального состояния периферической нервной системы использовалась шкала общей оценки симптомов нейропатии (Total Symptoms Score – TSS), что дает возможность с помощью

Показатели	Группа 1 (n=10)		Группа 2 (n=30)		p
	M±SD	Me;IQR	M±SD	Me;IQR	
Среднее значение					
Возраст, лет	62,1±6,23	62,0;10,0	59,2±6,3	60;9,0	0,3
Длительность сахарного диабета 2 типа, лет	10,5±6,7	8,5;13,0	9,6±6,5	8;11,0	0,7
Масса тела, кг	93,4±17,3	98,5;13,3	96,8±25,3	95,5;31,0	0,8
ИМТ, кг/м ²	33,4±7,6	31,3;8,1	34,1±6,7	34,4;9,7	0,6
HbA _{1c} , %	7,7±1,1	8,0;2,3	7,9±1,3	7,8;1,7	0,9
Глюкоза в крови до еды, ммоль/л	6,2±1,2	6,1;1,6	6,5±0,9	6,5;1,1	0,5
Глюкоза в крови после еды, ммоль/л	9,6±2,9	8,5;4,7	9,2±2,7	8,2;4,0	0,6
Уровень ХЛ ЛПВП в крови, ммоль/л	2,1±1,2	1,6;2,1	1,5±0,6	1,3;0,9	0,2
Уровень ХЛ ЛПНП в крови, ммоль/л	3,5±1,2	3,4;0,2	3,2±1,1	3,4;0,9	0,7

Показатели	Группа 1 (n=10)		Группа 2 (n=30)		p
	M±SD	Me;IQR	M±SD	Me;IQR	
Среднее значение					
Уровень витамина В ₁₂ в крови, пг/мл	346,1±134,7	295,0;85,5	493±144,1	508,5;254,1	0,006
Уровень холотранскобаламина в крови, пмоль/л	74,9±32,3	65,6;18,9	112,5±34,7	112,7;55,6	0,005

опросника оценить частоту и интенсивность отдельных сенсорных симптомов нейропатии: боли, жжения, онемения и парестезии за последние сутки. Также проводилось физикальное неврологическое обследование с оценкой невропатических нарушений нижних конечностей по шкале неврологического дефицита (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs – NIS LL).

В исследовании методом стимуляционной электромиографии (ЭНМГ) по стандартной методике были обследованы моторные (общий малоберцовый нерв – *nervus peroneus* и большеберцовый нерв – *nervus tibialis*) и сенсорные (икроножный нерв – *nervus suralis*) нервы нижних конечностей с оценкой амплитуды моторного ответа (М-ответ), резидуальной латентности (РА) и скорости распространения возбуждения (СРВ) по моторному нерву, а также амплитуды сенсорного ответа (S-ответ) и скорости распространения возбуждения (СРВ) по сенсорному нерву.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA (версия 13.3).

Анализ нормальности распределения данных проводился с использованием тестов нормальности (частотные гистограммы, ящичные диаграммы, нормально-вероятностные графики) и расчетным методом Шапиро–Уилка.

Результаты статистического анализа представлены в виде средних арифметических и их стандартного отклонения (M±SD), а также медианы и интраквартильного интервала (Me; IQR). Сравнение количественных признаков между двумя группами было выполнено с использованием t-критерия Стьюдента, а для данных с распределением, отличным от нормального – U-тестом Манна–Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки связи между признаками в двух группах использовался коэффициент корреляции Спирмена (rs). Для оценки связи между признаками применялись следующие критерии:

- rs 1±0,3 – связь слабая;
- ±0,3<rs<±0,7 – связь средняя;
- rs 1±0,7 – связь сильная.

Статистическая значимость полученного коэффициента оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Дизайн исследования: после прохождения клинических и лабораторных исследований у 10 паци-

ентов, 5 женщин и 5 мужчин, было выявлено увеличение уровня гомоцистеина в крови (более 15,0 мкмоль/л). Исходя из уровня гомоцистеина в крови, пациенты были разделаны на 2 группы: группа 1 (n=10) с повышенным уровнем гомоцистеина в крови (больше 15,0 мкмоль/л) и группа 2 (n=30) с уровнем гомоцистеина в пределах референсных значений (5–15 мкмоль/л). Следует отметить, что у обследованных пациентов уровень холотранскобаламина находился в пределах референсных значений, что делало неэффективным его использование в качестве маркера в диагностике дефицита витамина В₁₂ в данном исследовании.

Результаты исследования

Общие клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Основываясь на приведенных данных, можно сказать, что по возрасту и стажу СД 2 типа, а также по уровню углеводного и липидного обмена группы были сопоставимы, так как не было выявлено значимых различий между двумя группами ($p > 0,05$).

Поскольку уровень гомоцистеина в крови зависит еще и от количества употребляемых животных белков (мясо, молоко), кофе и алкоголя, а также от количества выкуренных сигарет, были изучены дневники питания пациентов, чтобы выявить другие причины, влияющие на уровень гомоцистеина в крови. В результате не были выявлены достоверные отличия, и по этим признакам группы были сопоставимы.

При изучении схем сахароснижающей терапии было выявлено, что в группе 1 все 10 (100%) пациентов принимали метформин, а в группе 2 только 21 (70%). Это означает, что доля пациентов принимающих метформин на 30% было больше в группы 1 по сравнению с группой 2.

Сравнительная оценка взаимосвязи между уровнями гомоцистеина, холотранскобаламина и витамина В₁₂ в крови между группами

Несмотря на то что в данном исследовании у обследуемых пациентов уровни витамина В₁₂ и холотранскобаламина находились в пределах референсных значений, средние значения сывороточного уровня холотранскобаламина и витамина В₁₂ в группе 1 были значительно ниже по сравнению с группой 2 ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 3. Показатели ЭНМГ между группами

Название нерва, референсное значение и единица измерения		Группа 1 (n=10)		Группа 2 (n=30)		p
		M±SD	Me; IQR	M±SD	Me; IQR	
Малоберцовый нерв (n. peroneus)	M-ответ >3,5 мВ	1,8±1,5	1,5; 2,1	2,6±1,7	2,1; 3,4	0,5
	РЛ<3,0 мс	3,9±3,5	3,2; 2,9	3,9±3,2	2,3; 2,8	0,9
	СРВ>40 м/с	46,8±12,8	44,5; 17,1	46,1±10,5	44,3; 14,2	0,5
Большеберцовый нерв (n. tibialis)	M-ответ >3,5 мВ	1,2±1,5	0,7; 2,4	2,2±2,9	0,7; 0,8	0,04
	РЛ<3,0 мс	10,7±16,9	2,6; 1,4	4,3±6,1	3,8; 11,5	0,002
	СРВ>40 м/с	44,6±10,0	46; 11,0	45,2±11,1	49,6; 22,6	0,2
Икроножный нерв (n. suralis)	S-ответ >6,0 мкВ	4,5±4,6	3,1; 7,6	5,1±6,4	3,8; 8,6	0,2
	СРВ>40 м/с	30,8±30,3	40,9; 53,2	35,7±31,5	33,4; 54,5	0,9

Корреляционный анализ показал, что в группе 1 между уровнями гомоцистеина и витамина В₁₂ наблюдалась сильная отрицательная взаимосвязь (rs=-0,73) (p<0,05). Также сильная отрицательная корреляция наблюдалась между уровнями гомоцистеина и холотранскобаламина (rs = - 0,78) (p<0,05).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у исследуемых пациентов повышение уровня гомоцистеина выше 15 мкмоль/л начинается с уровня витамина В₁₂ от 480,8 нг/мл и достигает максимальных значений при уровне витамина В₁₂ равным 211,4 нг/мл.

Оценка взаимосвязи уровней витамина В₁₂, холотранскобаламина и гомоцистеина со степенью выраженности диабетической полинейропатии

В исследовании у пациентов были оценены проявления невропатической симптоматики по шкале TSS и невропатические нарушения или невропатический дефицит нижних конечностей по шкале NIS LL.

Значения средних баллов TSS (12,23;1,6 в группе 1 против 5,08;3,6 в группе 2) и NIS LL (20,1;8 в группе 1 против 10,1;4 в группе 2) были статистически значимо выше в группе 1 по сравнению с группой 2 (p<0,05).

В группе 1 наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем витамина В₁₂ и показателями TSS (rs=-0,86) и NIS LL (rs=-0,6) (p<0,05). Кроме этого, в группе 1 наблюдалась положительная корреляция между уровнем гомоцистеина и показателями TSS (rs=0,84) и NIS LL (rs=0,95) (p<0,05).

В данном исследовании методом ЭНМГ по стандартной методике были обследованы моторные и сенсорные нервы нижних конечностей. Полученные данные ЭНМГ еще раз подтвердили диагноз ДН в обеих группах (табл. 3). Но более значительное ухудшение состояние периферической нервной системы, особенно по показателями большеберцового нерва, наблюдалось в группе 1.

Корреляционный анализ данных ЭНМГ показал, что с увеличением уровня гомоцистеина в крови в группе 1 снижается амплитуда М-ответа (rs=-0,4) (p<0,05) и СРВ большеберцового нерва (rs=-0,44) (p<0,05), а с уменьшением уровня витамина В₁₂ увеличивается РЛ малоберцового нерва (rs=-0,5) (p<0,05) и уменьшается амплитуда М-ответа большеберцового нерва (rs=0,42) (p<0,05).

Обсуждение

Несомненно, контроль за уровнем витаминов В₁₂ имеет важное диагностическое значение у пациентов с СД 2 типа, принимающих метформин [9]. Но Американская Диабетическая Ассоциация не дает четких критериев того, какой уровень витамина В₁₂ является целевым для пациентов с СД 2 типа и с какого уровня начинать его коррекцию [6].

Полученные в нашем исследовании данные еще раз доказывают, что прием метформина является фактором риска развития дефицита витамина В₁₂.

В этом исследовании определении уровня гомоцистеина позволило выявить тот критический уровень витамина В₁₂, с которого начинается его отрицательное воздействие на нервную ткань у данной группы пациентов.

Выводы

1. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов принимающих метформин уровень витамина В₁₂ в крови снижается.
2. Снижение уровня витамина В₁₂ и, как следствие, повышение уровня гомоцистеина приводит к более выраженным клиническим проявлениям диабетической нейропатии, ставя перед исследователями задачу разработки концепции терапии субклинического дефицита витамина В₁₂ у данной категории пациентов.
3. Определение концентрации гомоцистеина в крови можно рекомендовать в качестве маркера ранней диагностики субклинического дефицита витамина В₁₂ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным диабетической нейропатией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Gojka R. WHO Global report on diabetes: A summary. International J. of Noncommunicable. Diseases. 2016; 1 (1); 3–8. doi: 10.4103/2468-8827.184853
2. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Sosenko J.M. and Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017 Jan; 40 (1): 136–154. doi: 10.2337/dc16-2042
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 977–986. doi: 10.1056/nejm199309303291401
4. Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S. et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes. 1989; 38 (11): 1456–1461. doi: 10.2337/diabetes.38.11.1456
5. Аметов А.С., Косян А.А. Роль гомоцистеина в развитии диабетической полинейропатии и эндотелиальной дисфункции. Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8. – № 1. – С. 32–39. doi: 10.24411/2304-9529-2019-11004 / Ametov A.S., Kosyan A.A. The role of homocysteine in the development of diabetic polyneuropathy and endothelial dysfunction. Endocrinology: news, opinions, training. 2019; 8 (1): 32–39. [in Russian] doi: 10.24411/2304-9529-2019-11004
6. American Diabetes Association. «Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020». Diabetes Care. 2020; 43 (1): 98–110. doi: 10.2337/dc20-s009

7. Zalaket J., Wehbe T., Jaoude E. Vitamin B₁₂ deficiency in diabetic subjects taking metformin: A cross sectional study in a Lebanese cohort. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*. 2018; 11:9–13. doi: 10.1016/j.jnim.2017.12.001
8. Poddar R., Paul S. et al. Role of AMPA receptors in homocysteine-NMDA receptor-induced crosstalk between ERK and p38 MAPK. *J. Neurochem*. 2017; 142 (4): 560–573. doi: 10.1111/jnc.14078
9. American Diabetes Association. «Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2017». *Diabetes Care* 2017. 40 (1):64–74. doi: 10.2337/dc17-s011
10. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M., Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br. J Haematol* 2014; 166 (4): 496–513. doi: 10.1111/bjh.12959
11. England J.D., Gronseth G. S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L. J., Cohen J. A., Asbury A. K., Szigeti K., Lupski J. R., Latov N., Lewis R.A., Low P. A., Fisher M.A., Herrmann D.N., Howard J. F., Jr, Lauria G., Miller R. G., Polydefkis M., Sumner A. J.: American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *J. Neurology*. 2009; 72 (2): 177–184. doi: 10.1212/01.wnl.0000336345.70511.0f
12. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алёхина Р.М. и другие. Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина В₁₂. Обзор. *Клиницист*. – 2016. – Т. 10. – № 3. – С. 15–25. doi: 10.17 650 / 1818-8338 / Krasnovsky A.L., Grigoryev S.P., Alyokhina R.M. other. Current diagnostic and treatment options for vitamin B₁₂ deficiency. Overview. *Clinician* 2016; 10 (3) 15–25. doi: 10.17 650 / 1818-8338 [in Russian]
13. Adcock B.B., McKnight J.T. Cobalamin pseudodeficiency due to a transcobalamin I deficiency. *South Med J*. 2002; 95 (9): 1060–1062. doi: 10.1097/00007611-200295090-00022

Сведения об авторах:

Аметов Александр Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва. [Orcid.org/0000-0002-7936-7619](https://orcid.org/0000-0002-7936-7619)

Косян Анюта Амаяковна – аспирант кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва. [Orcid.org/0000-0002-5839-0211](https://orcid.org/0000-0002-5839-0211)

Пашкова Евгения Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва; заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ (государственного бюджетного учреждения здравоохранения) «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы. [Orcid.org/0000-0003-1949-914X](https://orcid.org/0000-0003-1949-914X)

Гариева Майя Акакиевна – аспирант кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва. [Orcid.org/0000-0003-4689-5762](https://orcid.org/0000-0003-4689-5762)