

ВІТАМІН В12, ДЕПРЕСІЯ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (огляд літератури)*

Сергієнко В. О., Сегін В. В., Сергієнко О. О.

*Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького», м. Львів, Україна
serhiyenko@gmail.com*

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу та депресія є серйозними глобальними викликами для системи охорони здоров'я, поширеність яких неухильно зростає, охоплюючи, відповідно, 10,5% та 5% від загальної чисельності населення світу [1, 2]. Прогнозується, що до 2030 року депресія стане провідним захворюванням, складатиме 6,3% загального тягара хвороб, тоді як ЦД займе 10-те місце з показником у 2,3% [3]. Відповідно до даних епідеміологічних досліджень близько 26–30% осіб із ЦД мають депресію різного ступеня тяжкості [4]. Більше того, клінічні дослідження демонструють, що наявність ЦД 2 типу подвоює ризик розвитку депресивних станів, а серед пацієнтів із діабетом спостерігається значно вища частота депресії [5]. Така коморбідність є суттєвою перешкодою для ефективного управління та лікування ЦД 2 типу [3].

Когнітивні порушення стають дедалі серйознішою проблемою, особливо серед осіб літнього віку, і спричиняють масштабні наслідки для індивідуального благополуччя

та глобальних систем охорони здоров'я [6]. До основних проявів цих порушень належать зниження пам'яті, погіршення виконавчих функцій, мовні розлади та зниження здатності до концентрації уваги, що суттєво впливає на якість життя [7, 8]. Хоча серед основних чинників зниження когнітивних функцій зазвичай виділяють генетичну обумовленість, вікові зміни та спосіб життя, зростає розуміння важливості ролі біофакторів, особливо незамінних, у забезпеченні оптимального функціонування мозку [9].

До незамінних факторів належать вітаміни (В1, В6, В9, В12, С, А, D, Е, К), мінерали (селен, магній, цинк), жирні кислоти (α -ліпоева кислота, ω -3 поліненасичені жирні кислоти) та амінокислоти (ацетил-L-карнітин) [10-12]. Збагачення раціону певними біофакторами може бути корисним як доповнення до традиційної терапії для профілактики та лікування діабетичних ускладнень, оскільки, з одного боку, ЦД 2 типу пов'язаний із системною нестачею низки біофакторів, а з іншого боку, їх по-

* Роботу виконано за власної ініціативи авторів в межах пошукового дослідження.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 10.10.2025.



зитивний вплив спостерігається і в осіб, які не мають такого дефіциту [13, 14].

Дослідження свідчать про більшу частоту дефіциту вітаміну В12 (кобаламіну, ціанокобаламіну) у хворих на ЦД 2 типу. Зокрема, дефіцит ціанокобаламіну у пацієнтів, які отримували метформін, спостерігався у 5,8-33% випадків [15]. У той же час, одним із ключових факторів ризику когнітивних порушень визнається дефіцит кобаламіну, який має прямий вплив на неврологічне здоров'я і когнітивні механізми [16, 17]. Ця проблема демонструє складну взаємодію між процесами харчування й функціонуванням мозку [18]. Вітамін В12, що належить до найбільш необхідних мікроелементів, надходить до організму переважно з продуктами тваринного походження і відіграє важливу роль у підтримці цілісності нейронів, забезпечуючи стабільність мієлінової оболонки нервових волокон та синтез нейромедіаторів [19]. Дефіцит вітаміну В12 чинить згубний вплив на ключові біохімічні механізми, зокрема на цикл метилювання та метаболізм гомоцистеїну (homocysteine, Hct) [20]. Підвищення рівня Hct, яке є маркером недостатнього рівня ціанокобаламіну, спричиняє низку нейротоксичних ефектів, таких як активація оксидативного стресу (ОС), судинні ушкодження та ексцитотоксичність [21]. Ці зміни можуть сприяти порушенням когнітивних функцій і структурним трансформаціям мозку [22]. Показано, що застосування добавок вітаміну В12 може ефективно знижувати рівень Hct та полегшувати негативні наслідки для мозку [23].

Метою цього огляду було обговорити роль вітаміну В12 в розвитку і становленні депресивних станів, їх взаємозв'язку із вітаміном В12 і ЦД 2 типу, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень.

Вітамін В12

Нещодавні експериментальні дослідження показали, що мікроелементи здатні впливати на активність пресинаптичних нейронів або синтез нейромедіаторів, які регулюють сон, зокрема серотоніну, глутамату і мелатоніну [24]. Водночас клі-

нічний вплив мікроелементів на якість сну досліджувався недостатньо, а інформація щодо впливу окремих мікроелементів залишається неоднозначною. Наприклад, деякі дослідження вказують на зв'язок між прийомом вітаміну В12 і скороченням тривалості сну [25], тоді як інші не знаходять підтвердження значущого впливу ціанокобаламіну на тривалість сну [26].

Кобаламін є гідрофільним вітаміном, до складу якого входить кобальт, який має вирішальне значення для синтезу ДНК, утворення клітин крові та неврологічних функцій [27, 28]. Фізіологічний вплив вітаміну В12 проявляється через два біохімічні процеси: процес метилювання, перетворення Hct в метіонін і таким чином участь в утворенні S-аденозилметіоніну. Цей процес відіграє центральну роль у синтезі ДНК та епігенетичній регуляції. Крім того, кобаламін приймає участь в утворенні сукциніл-коензиму А з метилмалоніл-коензиму А [29]. Ціанокобаламін підтримує функцію метилмалоніл-КоА-мутази, що здійснює ізомеризацію метилмалоніл-КоА до сукциніл-КоА, критично важливого для енергетичного метаболізму в мітохондріях [30]. Зазначені біохімічні механізми визначають роль вітаміну В12 у підтримці цілісності нейронів, мієлінізації нервових волокон та синтезу нейромедіаторів і вказують на ключову роль у забезпеченні неврологічного гомеостазу [31, 32].

Всі активні форми кобаламіну в організмі, такі як ціанокобаламін, гідроксокобаламін, метилкобаламін і кобаламін, зв'язаний з 5-дезоксаденозином (5-deoxyadenosine), в сукупності відомі як вітамін В12 (аденозил-Cbl, adenosyl-Cbl). Крім того, комерційні продукти пропонують різні формули перших трьох типів. Фізіологічно активні форми, аденозил-Cbl і метилкобаламін, утворюються в організмі з усіх видів вітаміну В12 [33]. Ціанокобаламін відіграє важливу роль у внутрішньоклітинній активності ферментів, пов'язаних із синтезом ДНК, обміном амінокислот, метаболізмом жирних кислот, утворенням еритроцитів та ефективною роботою центральної нервової системи (ЦНС) [34]. Засвоєння вітаміну В12 включає в себе складний процес, який залежить від різних білків і рецепторів.

Ціанокобаламін разом з фоліевою кислотою бере участь у синтезі ДНК під час поділу клітин і необхідний для продукції еритроцитів та підтримки нервової тканини [35]. Доведено, що разом з фоліевою кислотою вітамін В12 забезпечує певний захист від порушень розвитку ЦНС, депресії, розладів настрою, когнітивної дисфункції та деменції [36, 37].

Дефіцит вітаміну В12 призводить до підвищення рівня метилмалонової кислоти (methylmalonic acid, ММА). Як наслідок, порушується продукція жирних кислот. Кобаламін відіграє життєво важливу роль у виробництві моноамінів, включаючи нейромедіатори, такі як дофамін і серотонін. Нейрокогнітивні або когнітивні симптоми, пов'язані з недостатнім рівнем вітаміну В12, виникають внаслідок поєднання цих факторів [38]. Пошкодження нейронів внаслідок дефіциту ціанокобаламіну проявляється у вигляді демієлінізації аксонів і, зрештою, загибелі клітин. Симптоми включають тимчасову одночасну дегенерацію спинного мозку, марення, хворобу Альцгеймера (ХА) та периферичну або автономну нейропатію.

Дефіцит кобаламіну має глибокі клінічні наслідки, які проявляються у вигляді широкого спектра неврологічних порушень, таких як периферична нейропатія, когнітивні дисфункції, мієлопатія, а в тяжких випадках — незворотна нейродегенерація [39]. Хоча взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну В12 і гематологічними проявами добре документований, неврологічні симптоми часто розвиваються підступно. Це значно ускладнює їх своєчасну діагностику та лікування, особливо при субклінічних формах або на ранніх стадіях патологічного процесу [40].

Вітамін В12 є унікальним серед вітамінів групи В, оскільки він міститься в продуктах тваринного походження, таких як м'ясо, молочні продукти та яйця, і відсутній в рослинних. Вегани, якщо вони не вживають добавки, повинні знати про можливість нестачі ціанокобаламіну [41]. Дефіцит вітаміну В12 найбільш відомий своїм зв'язком з перніціозною анемією, але відносно мало уваги звертається на його

нервово-психічні ускладнення, що включають периферичний неврит і психіатричні симптоми, такі як депресія і когнітивна дисфункція [42]. Мегалобластна анемія, пов'язана з дефіцитом ціанокобаламіну, незалежно від часу виникнення лікується за допомогою додаткової терапії вітаміном В12 [43]. З іншого боку, нейропсихіатричні ускладнення дефіциту вітаміну В12, ймовірно, нормалізуються при застосуванні добавок кобаламіну на ранніх стадіях захворювання. Тривале неліковане захворювання може бути незворотним, незважаючи на прийом добавок препаратів вітаміну В12 [43, 44].

Глобальний тягар дефіциту вітаміну В12 являє собою значну медико-соціальну проблему, яка особливо стосується кількох найбільш вразливих груп населення. Серед них особи літнього віку, пацієнти з порушеннями процесів всмоктування у шлунково-кишковому тракті (такі як перніціозна анемія або хвороба Крона), люди, які дотримуються вегетаріанської чи веганської дієти, а також ті, хто регулярно вживає певні лікарські засоби (ЛЗ), зокрема метформін і ЛЗ з групи інгібіторів протонної помпи. Ці фактори відіграють важливу роль у збільшенні ризику виникнення нестачі ціанокобаламіну [45].

Новітні дослідження демонструють, що навіть незначний дефіцит вітаміну В12, який раніше класифікувався як субклінічний, може бути пов'язаний із прихованими нейрокогнітивними порушеннями і викликає занепокоєння щодо його потенційних довгострокових наслідків в умовах старіння населення та популяризації дієтичних обмежень [46]. Попри очевидну важливість даної проблеми, патофізіологічні механізми пошкодження нейронів при дефіциті вітаміну В12 залишаються недостатньо вивченими. Наявні гіпотези охоплюють різноманітні аспекти, зокрема порушення процесів мієлінізації, спричинену порушенням метаболізму жирних кислот, а також ОС, що виникає на тлі підвищеного рівня Нсг [40, 47]. Розуміння механізмів дефіциту ціанокобаламіну є критично важливим для розробки ефективних стратегій профілактики та лікування цього поширеного стану.

Фактори ризику дефіциту вітаміну В12

Дефіцит вітаміну В12 — це багатофакторний стан, на який впливає низка дієтичних, фізіологічних та екологічних чинників. Особливо це стосується вразливих груп населення, до яких належать літні люди віком понад 60 років [43, 47, 48]. Причиною дефіциту вітаміну В12 у людей літнього віку є зменшення кількості та активності шлункового соку і травних ферментів для перетравлення білків, на відміну від інших вікових груп, і тому вони не можуть відокремлювати вітамін В12 від білка. Хронічний атрофічний гастрит, який часто зустрічається у людей літнього віку, знижує секрецію шлункового соку, що призводить до незадовільного засвоєння вітаміну В12 через нездатність дисоціювати зв'язаний з білком вітамін В12 у вільну форму, яка не може зв'язуватися з внутрішніми факторами [43]. Діагноз встановлюється шляхом вимірювання концентрації вітаміну В12, ММА та Нсг в сироватці крові.

Важливо зазначити, що дефіцит вітаміну В12 у людей літнього віку може тривалий час залишатися непоміченим без типових симптомів мегалобластної анемії, які характерні для дефіциту, і часто діагностується лише після появи неврологічних симптомів [49]. Зокрема, такі симптоми, як периферичний неврит і когнітивна дисфункція через пошкодження нервових клітин, важко піддаються відновленню, якщо їх не лікувати на ранній стадії, і, на відміну від анемії, вони є незворотними, навіть якщо усунути причину [50].

В таблиці 1 наведені основні причини дефіциту вітаміну В12 у людей літнього віку.

Протягом останніх двадцяти років зростає увага до вивчення взаємозв'язку між застосуванням метформіну та дефіцитом вітаміну В12. Численні експериментальні та обсерваційні дослідження, систематичні огляди встановили зв'язок між прийомом метформіну та дефіцитом ціанокобаламіну у пацієнтів з ЦД 2 типу [51]. Вплив метформіну на засвоєння вітаміну В12 також був відмічений в осіб із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), які отримують

Таблиця 1 Причини дефіциту вітаміну В12 у літніх людей [48]

Недостатнє або обмежене споживання їжі

Недоїдання

- Розлади харчової поведінки
- Проблеми з жуванням або ковтанням
- Труднощі з доступом або придбанням їжі

Вегетаріанська або веганська дієта

Релігійні або культурні переконання щодо споживання продуктів тваринного походження

Надмірне вживання алкоголю

Порушення всмоктування

Порушення шлункового всмоктування

- Перніціозна анемія
- Атрофічний гастрит
- Хронічна інфекція *Helicobacter pylori*
- Синдром Золлінгера-Еллісона
- Гастректомія або резекція шлунку
- Оперативні втручання зі зниження ваги, такі як гастрошунтування або операції на дванадцятипалій кишці

Порушення всмоктування в кишечнику

- Захворювання клубової кишки, такі як запальні захворювання кишечника, хвороба Крона, целіакія
- Резекція клубової кишки
- Інвазії, такі як лямбліоз, дифілоботріоз
- Інфекції, такі як хвороба Уіппла, бактеріальний надлишок

Підшлункова недостатність

- Хронічний панкреатит

Лікарські засоби

Інгібітори протонної помпи
(вживання > 12 міс.)

Антагоністи гістамінових H₂-рецепторів
(вживання > 12 міс.)

Метформін (тривале вживання)

Колхіцин

Холестирамін

Антибіотики
(наприклад, аміноглікозиди)

Закис азоту

Порушення транспорту

Дефіцит транскобаламіну
(генетичний)

лікування метформіном. Мета-аналіз шести рандомізованих контрольованих досліджень показав, що застосування метформіну призводило до дозозалежного зниження рівня ціанокобаламіну у пацієнтів з ЦД 2 типу або СПКЯ [34]. З'ясування точної природи зв'язку між метформіном і дефіцитом кобаламіну є життєво важливим через суттєві клінічні наслідки дефіциту вітаміну В12 та його вплив на самопочуття людей з діабетом. Щоб глибше зрозуміти цей зв'язок, необхідно мати повне уявлення про характеристики вітаміну В12, його всмоктування та процес, за участю якого метформін може потенційно перешкоджати його всмоктуванню.

Нейропсихіатричні симптоми дефіциту вітаміну В12

Неврологічна дисфункція. Оскільки вітамін В12 бере участь у формуванні мієлінової оболонки нервових волокон, його дефіцит може призвести до відчуття оніміння, поколювання кінцівок, проблем з пам'яттю [37, 44]. Підвищені концентрації ММА та Нсг в сироватці крові, які є непрямими показниками дефіциту ціанокобаламіну, а також низькі концентрації вітаміну В12 в сироватці крові пов'язані з розвитком периферичної нейропатії [37].

Розлади настрою. Дефіцит вітаміну В12 призводить до порушення синтезу нейротрансмітерів, таких як серотонін і дофамін, що може призвести до депресії [36, 52]. Низькі концентрації ціанокобаламіну у сироватці крові пов'язані з розвитком депресивних симптомів, а прийом вітаміну В12 на ранніх стадіях депресії може сповільнити прогресування депресії та підвищити ефективність антидепресантів [53].

Когнітивна дисфункція. Дефіцит кобаламіну спричиняє когнітивну дисфункцію, що, в свою чергу, підвищує ризик розвитку деменції у людей літнього віку. Нсг, визнаний у 1990-х роках незалежним фактором ризику атеросклерозу, має підвищену концентрацію в сироватці крові при дефіциті вітаміну В12. Окрім ціанокобаламіну, нестача фолатів і вітаміну В6 також підвищує рівень Нсг і пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних і цереброваску-

лярних захворювань, а також розладів психічного здоров'я, включаючи судинну деменцію. Результати кількох обсерваційних досліджень продемонстрували, що збільшення рівня Нсг пов'язане з підвищеною частотою розвитку ХА та деменції [53]. Цереброваскулярна ішемія, спричинена збільшенням рівня Нсг, призводить до вогнищевої атрофії мозку, утворення нейрофібрилярних клубків та амілоїдних бляшок, загибелі нейронів та розвитку когнітивної дисфункції через епігенетичні механізми [53, 54].

Розвиток психотичних симптомів. Гострий дефіцит вітаміну В12 може викликати гострі психотичні симптоми, зокрема апатію, збудження, труднощі з концентрацією уваги, манію величі та галюцинації. Це спричинено підгострою комбінованою дегенерацією спинного мозку і є значною мірою оборотним процесом при адекватному ін'єкційному використанні препаратів вітаміну В12 [55].

Безсоння є досить поширеним явищем серед пацієнтів із ЦД 2 типу. Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що цей розлад сну зустрічається більш часто у таких хворих та асоціюється з ним незалежно від інших факторів [56]. Довготривале безсоння є не лише потенційним фактором ризику розвитку ЦД 2 типу, але й негативно впливає на контроль рівня глюкози в крові, збільшує ризик появи деменції, депресії та серцево-судинних захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда чи інсульт [57, 58]. Механізм, через який ЦД 2 типу сприяє виникненню безсоння, залишається поки що недостатньо вивченим [59]. Існує припущення, що порушення сну може бути обумовлене периферичною нейропатією чи ніктурією, які виникають внаслідок незадовільного глікемічного контролю [60]. Крім того, висока гіперглікемія сама по собі може мати негативний вплив, змінюючи функції нейротрансмітерів та автономної нервової системи [1, 61]. Наразі клінічні дані, які підтверджують взаємозв'язок між вітаміном В12 та безсонням, залишаються обмеженими та суперечливими і характеризуються як позитивними, так і негативними результатами. Деякі дослідження

свідчать про підвищення рівня пильності у разі застосування добавок вітаміну B12, що супроводжується скороченням тривалості сну [62]. Зокрема, дані Національного обстеження стану здоров'я та харчування (US National Health and Nutrition Examination Survey), яке охоплювало 2459 дорослих учасників, продемонстрували незалежний зворотний взаємозв'язок між концентрацією вітаміну B12 у сироватці крові та тривалістю сну [63]. Подібним чином, нещодавнє дослідження також засвідчило виражений негативний зв'язок між якістю сну та споживанням ціанокобаламіну у здорових дорослих [22]. Разом із цим, інші дослідження відображають суперечливі результати. Так, наприклад, в одному з них не було виявлено значущого зв'язку між вираженістю симптомів безсоння та рівнем ціанокобаламіну у сироватці крові [64]. Водночас більш сприятливий результат був отриманий у дослідженнях, які включали різні вікові групи: серед 87 дорослих, а також 355 здорових студенток було зафіксовано позитивну асоціацію між вітаміном B12 і параметрами сну. Зокрема, у цих дослідженнях більш високий рівень споживання ціанокобаламіну з їжею асоціювався із поліпшенням якості сну [63, 65]. Дослідження на гризунах показали, що вітамін B12 сприяє підвищенню чутливості до світлової стимуляції, зрушенню фаз циркадного ритму і посиленню світлочутливості циркадного годинника [66]. У той же час виразний дефіцит ціанокобаламіну, ймовірно через дисбаланс циркадного ритму, може призводити до гіперсомнії [67].

Неврологічний вплив дефіциту вітаміну B12. Неврологічний вплив дефіциту вітаміну B12 має багатогранний характер, пов'язаний із кількома важливими біохімічними механізмами. Кобаламін відіграє ключову роль у реакціях метилювання, підтримці мієлінової оболонки, нейропротекції, боротьбі з ОС і регуляції генів [18, 42]. Недостатнє надходження ціанокобаламіну може спричинити широкий спектр неврологічних розладів, що включає периферичну нейропатію та навіть серйозні когнітивні порушення [42]. Це підкреслює важливість забезпечення адекватного рів-

ня B12 для підтримки оптимальної функції нервової системи.

Шлях метилювання та регуляція нейромедіаторів. Одним із найбільш значущих аспектів впливу вітаміну B12 є його роль у процесах метилювання, зокрема в перетворенні Hct на метіонін. Цю реакцію каталізує метіонінсинтаза, активність якої залежить від доступності ціанокобаламіну як кофактора [68]. Метіонін служить попередником для утворення S-аденозилметіоніну (S-adenosylmethionine, SAMe), універсального донора метильних груп. SAMe необхідний для метилювання ДНК, модифікації гістонів та функціонування нейромедіаторів [69, 70]. Завдяки SAMe регулюються нейрохімічні процеси, що впливають на рівень серотоніну, дофаміну та норадреналіну, які, у свою чергу, визначають настрій, когнітивну активність і здатність нервової системи до пластичності [71]. Дефіцит вітаміну B12 знижує рівень SAMe, що порушує нормальний хід реакцій метилювання. Це може бути фактором розвитку нервово-психічних симптомів, таких як депресія, тривожність і когнітивні розлади. Окрім того, підвищений рівень Hct, спричинений недостатністю B12, асоціюється з підвищеним ризиком деменції та ХА через дисбаланс нейромедіаторів і наростання нейротоксичних ефектів [21].

Синтез та підтримка мієліну. Вітамін B12 має вирішальне значення для забезпечення структурної цілісності мієліну і сприяє ефективній передачі нервових імпульсів [72]. Дефіцит ціанокобаламіну порушує процес синтезу мієліну, що призводить до демієлінізації нервових волокон, особливо в спинному мозку [42]. Крім того, недостатнє надходження вітаміну B12 пов'язане з нейропатією зорового нерва, дисфункціями черепно-мозкових нервів і мозочковою атаксією [38].

Нейропротекція та регенерація аксонів. Вітамін B12 довів свою здатність стимулювати відновлення нервової тканини та регенерацію аксонів за рахунок впливу на ключові нейропротекторні механізми. При черепно-мозковій травмі (ЧМТ) ціанокобаламін сприяє відновленню функцій через стабілізацію мікротрубочок, покра-

щення ремієлінізації та пригнічення апоптозу завдяки регуляції сигнального шляху стресу ендоплазматичного ретикулуму (ЕР) [73]. На молекулярному рівні вітамін В12 сприяє зниженню рівнів маркерів стресу ЕР, таких як GRP78, IRE1 α , ХВР-1 і СНОР, тим самим зменшує апоптоз, опосередкований каспазою-12. Також лікування вітаміном В12 дозволяє відновити білки, асоційовані з мікротрубочками (microtubule-associated proteins) і підвищити експресію основного білка мієліну (myelin basic protein, МВР), що сприяє процесу ремієлінізації. Нейропротекторні властивості вітаміну В12, особливо в комбінації з інгібіторами стресу ЕР, наприклад 4-фенілмасляною кислотою (4-phenylbutyric acid, 4-РВА), демонструють його потенціал в лікуванні нейродегенеративних хвороб і відновленні після ЧМТ [74].

Регуляція ОС та шляхів запалення. Регуляція ОС та механізмів запалення є однією з ключових функцій вітаміну В12, який виконує роль внутрішньоклітинного антиоксиданту [75]. Сучасні дослідження підтверджують, що ціанокобаламін діє як мітохондріальний антиоксидант і сприяє захисту нейронів від пошкоджень. ОС є важливим фактором розвитку багатьох неврологічних розладів, зокрема діабетичної нейропатії [76]. У цьому контексті вітамін В12 демонструє здатність зменшувати ОС і сприяти зниженню інтенсивності хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) у пацієнтів із ЦД, забезпечуючи захист периферичних нервів. Дослідження показали, що у діабетиків-вегетаріанців з рівнем вітаміну В12 понад 250 пмоль/л спостерігалось зниження рівня глюкози натще та HbA $1c$, а також підвищення активності антиоксидантних ферментів. Крім того, рівень ціанокобаламіну негативно корелював із вмістом маркерів ОС, зокрема, окисненим холестерином ліпопротеїнів низької щільності та інтерлейкіном-6 [76, 77]. Дефіцит вітаміну В12 корелює із показниками нейрозапалення, що проявляється підвищенням рівня прозапальних цитокінів. Крім того, низький рівень ціанокобаламіну асоціювався з інсулінорезистентністю та активацією процесів ХЗНІ. Це підкреслює важливість

підтримання оптимального рівня ціанокобаламіну для зменшення нейрозапалення і супутніх кардіометаболічних ризиків [32]. ХЗНІ сприяє посиленню процесів нейродегенерації, що може призвести до розвитку розсіяного склерозу чи ХА. Завдяки своїй здатності приймати участь в регулюванні процесів ХЗНІ, вітамін В12 виступає важливим фактором нейропротекції [78]. Крім того, слід відзначити синергічну дію вітамінів групи В, фолату і вітаміну В6, які разом сприяють зниженню нейрозапалення, покращенню репарації ДНК та процесів метилювання. Це може суттєво мінімізувати ризик вікового погіршення когнітивних функцій [21].

Епігенетичне регулювання і метилювання РНК. Сучасні дослідження вказують на роль вітаміну В12 в епігенетичному регулюванні, зокрема через механізми метилювання РНК. Нещодавні експериментальні дослідження показали, що недостатнє забезпечення організму кобаламіном може викликати зміни в метилюванні N6-метиладенозину (N6-Methyladenosine, m6A) РНК, що своєю чергою впливає на експресію генів, пов'язаних із функцією нейронів. Показовим прикладом є зміна метилювання m6A в гені *Prkca*, якій кодує протеїнкіназу С-альфа (protein kinase C alpha, PKC α), що, ймовірно, є одним із механізмів впливу вітаміну В12 на нейропластичність і розвиток ЦНС [79]. Крім того, увага акцентується на епігенетичній ролі кобаламіну у регуляції запальних біомаркерів, які асоціюються з когнітивними дисфункціями. Зокрема, продемонстровано, що додаткове введення вітаміну В12 сприяє модифікації біомаркерів периферичної крові у пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19. Цей підхід демонструє потенціал щодо зменшення когнітивних розладів через епігенетичні механізми, залежні від метилювання [80]. Таким чином, дефіцит ціанокобаламіну може суттєво впливати на нейророзвиток і когнітивну функцію, опосередковано змінюючи експресію генів і нейронні сигнальні шляхи [21].

В таблиці 2 наведені основні клінічні ознаки та симптоми дефіциту вітаміну В12.

Таблиця 2
**Клінічні ознаки та симптоми
 дефіциту вітаміну В12 [48]**

Гематологічні

Анемія (макроцитарна або мегалобластична)
 Задишка, утруднене дихання
 Млявість, слабкість
 Зміна кольору шкіри (блідість, гіперпігментація)
 Тромбоцитопенія, нейтропенія, панцитопенія

Неврологічні

Парестезії, оніміння рук і ніг
 Периферична нейропатія
 Порушення ходи, атаксія
 Когнітивні порушення

- Втрата пам'яті
- Деменція
- Делірій, гострий психоз

 Депресія, збудження
 Атрофія зорового нерва
 Підгостра комбінована дегенерація спинного мозку

Травна система

Нудота, блювання, біль у шлунку
 Діарея
 Зниження апетиту, втрата ваги
 Кутовий стоматит (запалення і тріщини в куточках рота)
 Глосит (біль, набряк і/або гіперпігментація язика)
 Підвищення рівня лактату та білірубіну
 Жовтяниця

Гіпергомоцистеїнемія

(високий рівень гомоцистеїну)

Підвищений серцево-судинний та тромбоемболічний ризик

Біомаркери вітаміну В12 при когнітивному зниженні

Хоча проведення рутинного тестування на предмет дефіциту вітаміну В12 не схвалюється Американською діабетичною асоціацією (American Diabetes Association, ADA), Національним інститутом охорони здоров'я та якості медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) або Європейською асоціацією з вивчення

діабету (European Association for the Study of Diabetes, EASD), періодичні обстеження можуть бути корисними та рекомендованими для пацієнтів, що застосовують метформін, особливо при наявності нейропатії або анемії [15]. Однак, немає єдиної думки щодо порогових значень недостатності ціанокобаламіну, а визначення, надані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), різняться між собою. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, рівень вітаміну В12 у сироватці крові вище 221 пмоль/л вважається «достатнім», рівень від 148 до 221 пмоль/л вказує на «низький рівень В12», а рівень нижче 148 пмоль/л (200 пг/мл) вважається «недостатністю вітаміну В12» [34, 81].

Для оцінки впливу дефіциту кобаламіну на функціонування мозку використовують низку біомаркерів, зокрема визначення концентрації вітаміну В12 у сироватці крові, рівень голотранскобаламіну (holotranscobalamin, holoTC), ММА та загального гомоцистеїну (total homocysteine, tHcy). Ці маркери є непрямими показниками метаболічного статусу вітаміну В12 та дозволяють ідентифікувати порушення, що сприяють нейродегенеративним процесам [82]. Кожен із зазначених біомаркерів демонструє різну чутливість і специфічність, що визначає їхню клінічну цінність для покращення ранньої діагностики та моніторингу [21].

Молекулярні механізми, які пояснюють взаємозв'язок між біомаркерами вітаміну В12 та погіршенням когнітивних функцій, охоплюють порушення процесів метилювання, синтезу нейромедіаторів і підтримання цілісності мієлінової оболонки нервових волокон. Дефіцит ціанокобаламіну спричиняє підвищення рівня Hcy, що провокує ОС, судинну дисфункцію та нейрозапалення, що разом прискорює атрофію мозкових структур, зокрема гіпокампа та префронтальної кори. Продемонстровано, що підвищений рівень Hcy тісно асоційований із нейрозапаленням і зниженням когнітивних здібностей [83]. У зв'язку з цим припускається, що комбінація мікросудинних порушень із високим рівнем Hcy може слугувати раннім маркером вікових когнітивних змін [21]. Результати магнітно-резонансної томографії демонструють, що

в осіб з підвищеним рівнем Нсу спостерігається більш інтенсивна атрофія гіпокампа та ушкодження білої речовини. Крім того, збільшення рівня ММА може вказувати на мітохондріальну дисфункцію, оскільки надмірне накопичення метилмалоніл-КоА порушує нормальний клітинний метаболізм. Це негативно впливає на продукцію енергії в нейронах і сприяє розвитку нейродегенеративних процесів [84]. Хронічне підвищення ММА з часом призводить до значного пошкодження нейронів через пригнічення синтезу АТФ і посилення ОС в клітинах ЦНС. Таке порушення функції мітохондрій підсилює деградацію мієліну, що, у свою чергу, спричиняє демієлінізацію нейронів — характерну ознаку когнітивних порушень та нейродегенеративних захворювань [85].

Результати лонгітюдних досліджень свідчать, що зміни біомаркерів вітаміну В12 передують появі клінічних симптомів когнітивних порушень за кілька років, наголошуючи на важливості раннього втручання [86]. Спостереження за людьми літнього віку протягом шести-десяти років показали, що особи зі стійко низькими рівнями холюТС та підвищеними рівнями ММА мають значно вищий ризик розвитку деменції [87]. Ці дані вказують на необхідність регулярного моніторингу біомаркерів. Виявлення раннього підвищення рівнів ММА та Нсу створює критично важливе вікно для втручання до виникнення незворотніх пошкоджень нейронів [88]. Доведено, що добавки препаратів вітаміну В12 сприяють нормалізації рівнів біомаркерів, таких як ММА та Нсу, хоча позитивний вплив на когнітивні функції залежить від своєчасності лікування. Клінічні дослідження показали, що в осіб із легкими когнітивними порушеннями (ЛКП), які отримують терапію препаратом вітаміну В12, спостерігається повільніше погіршення когнітивних здібностей. У той же час у пацієнтів із прогресуючою деменцією значного поліпшення не зафіксовано [89].

Це підтверджує важливість ранньої діагностики та своєчасного втручання для запобігання тривалому неврологічному погіршенню.

Найбільш масштабне дослідження когнітивних змін, проведене Т. Kwok et al. (2020), охопило 279 літніх пацієнтів із ЛКП та підвищеним рівнем Нсу [90]. Хоча у групі, яка вживала вітамін В12, спостерігали тимчасове покращення через рік, ці позитивні ефекти не були стійкими і зникли через два роки. Дослідження також встановило можливу взаємодію між аспірином і ефективністю вітамінів групи В, що може впливати на результати лікування у випадках одночасного прийому препаратів. Ці дані узгоджуються з результатами інших рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які свідчать, що прийом вітаміну В12 не здатний повністю запобігти зниженню когнітивних функцій, особливо у пацієнтів із вже наявними нейродегенеративними процесами або при запізнілому початку лікування [40]. Окрім цього, є необхідність перегляду тривалості досліджень щодо ефективності добавок, а також врахування таких факторів як поліпрагмазія, яка є досить поширеною серед людей літнього віку і може суттєво впливати на результати терапії.

Нсг як медіатор та сурогатний біомаркер. У низці досліджень було проаналізовано гіпотезу, згідно з якою підвищений рівень Нсу, що є відомим нейротоксином і фактором ризику серцево-судинних захворювань, опосередковує неврологічні наслідки дефіциту вітаміну В12. Зокрема, результати дворічного лікування із застосуванням вітаміну В12, фолієвої кислоти та вітаміну D3 серед понад 2900 літніх учасників із рівнем Нсу ≥ 12 мкмоль/л продемонстрували значне зниження рівня Нсу. Проте це зниження не супроводжувалося покращенням симптомів депресії або більшості параметрів якості життя [91, 92]. Результати свідчать про те, що хоча рівень Нсг можна регулювати за допомогою харчових добавок, клінічна значущість таких біохімічних змін залишається недостатньо визначеною. Нсг, ймовірно, функціонує радше як сурогатний маркер, ніж як безпосередній причинний фактор неврологічної дисфункції. Також можливо, що його ефекти є надто тонкими або виникають із запізненням, що ускладнює їх реєстрацію

в межах часових рамок більшості досліджень [93, 94].

Ефективність вітаміну В12

Традиційно, парентеральне введення вітаміну В12 вважалося еталоном у лікуванні його дефіциту, зокрема через побоювання щодо мальабсорбції при пероральному прийомі препаратів [92]. Проте два значущих дослідження піддають сумніву таку усталену думку. В одному з РКД за участю 60 пацієнтів із мегалобластною анемією, які отримували перорально, або внутрішньом'язово препарат вітаміну В12, не виявлено суттєвої різниці у гематологічних чи неврологічних показниках між двома методами лікування. Подібні результати продемонстровано у дослідженні за участю 38 пацієнтів із дефіцитом кобаламіну. Було встановлено, що прийом 2 мг ціанокобаламіну на добу перорально є настільки ж ефективним, як і внутрішньом'язові ін'єкції. Більше того, результати моніторингу показали покращення біохімічних маркерів у пацієнтів, які отримували препарат вітаміну В12 перорально, зокрема, вищий рівень ціанокобаламіну у сироватці крові та зменшення рівня ММА [40]. Наведені дані свідчать, що пероральний прийом вітаміну В12 може бути ефективним та більш зручним варіантом для пацієнтів, особливо при тривалому лікуванні. Такий підхід набуває вагомого значення в ситуаціях із дефіцитом ресурсів, де доступ до ін'єкцій і кваліфікованого медичного персоналу є обмеженим [93, 94]. Водночас, слід зазначити, що проведені дослідження

мають обмеження через невеликі розміри вибірок і недостатнє довгострокове спостереження [95, 96]. Це вказує на потребу у масштабних багатоцентрових дослідженнях, які дозволять підтвердити отримані результати в більш широких групах населення.

Лікування дефіциту вітаміну В12, спричиненого метформіном

Численні дослідження, зокрема, клінічні випробування, обсерваційні дослідження та мета-аналізи, припускають, що тривале застосування метформіну може призвести до дефіциту вітаміну В12, що може спричинити різні пов'язані з ним ускладнення [97, 98]. Нещодавній систематичний огляд, який включав сім клінічних досліджень, підкреслив важливість додаткового прийому вітаміну В12 для лікування або профілактики дефіциту ціанокобаламіну та нейропатії в осіб з ЦД 2 типу, які лікуються метформіном, і рекомендував включити його в стратегії лікування ЦД 2 типу [99, 100]. Аналогічно, в нещодавньому дослідженні, виявлено, що прийом 1 мг перорального метилкобаламіну пацієнтами з діабетичною нейропатією, які лікувалися метформіном протягом 12 міс., призвів до підвищення рівня вітаміну В12 в плазмі крові і полегшення нейрофізіологічних симптомів [98, 101]. Нещодавні дослідження підкреслили важливість моніторингу рівня ціанокобаламіну, особливо в осіб, в яких тривале вживання метформіну поєднується з використанням ЛЗ із групи інгібіторів протонної помпи [15].

ВИСНОВКИ

Хоча обсерваційні дослідження та звіти достатньо широко характеризують неврологічні прояви дефіциту вітаміну В12 [102, 103], докази рандомізованих контрольованих досліджень — золотого стандарту для встановлення причинно-наслідкових зв'язків та терапевтичної ефективності — залишаються фрагментарними. Систематичні огляди часто об'єднують різномірні дизайни досліджень, затушовуючи конкретний внесок рандомізованих контрольованих досліджень у розуміння взаємозв'язку «доза-

відповідь», способів лікування (наприклад, пероральне чи внутрішньом'язове застосування) та зворотності неврологічних ушкоджень [94].

Крім того, неузгодженість діагностичних критеріїв дефіциту (наприклад, порогові рівні ціанокобаламіна у сироватці крові, біомаркери ММА/Нсу) та варіативність показників неврологічних результатів у різних дослідженнях ускладнюють мета-аналітичний синтез та клінічну трансляцію.

Дефіцит вітаміну B12 може негативно впливати на когнітивні функції, такі як пам'ять, швидкість обробки інформації та здатність до логічного мислення. Дослідження свідчать про тісний зв'язок між нестачею кобаламіну і легкими когнітивними порушеннями та хворобою Альцгеймера [38, 104]. Зокрема, дефіцит вітаміну B12 призводить до дегенерації мієлінових оболонок нервових волокон, що порушує передачу нервових сигналів. Наслідками цього можуть бути симптоми від втрати пам'яті та сплутаності свідомості до серйозних рухових проблем і деменції [42]. Клінічні дослідження і випробування на тваринних моделях демонструють, що хронічна нестача ціанокобаламіну асоціюється з ураженням білої речовини головного мозку, яке є характерним для нейродегенеративних захворювань [86]. Взаємодія різних факторів — дієтичних, фізіологічних та екологічних — що сприяють дефіциту кобаламіну, має істотний вплив на стан когнітивного здоров'я. Це підкреслює нагальну необхідність впровадження проактивних заходів громадського здоров'я для вирішення проблеми. Прогрес у вивченні біомаркерів і засобів нейровізуалізації відкриває значні перспективи для підвищення точності діагностики та раннього виявлення когнітивних порушень, пов'язаних із дефіцитом вітаміну B12 [21].

Майбутні напрями досліджень мають бути орієнтовані на проведення масштабних, добре спланованих рандомізованих контрольованих досліджень із тривалим періодом спостереження та використанням стандартизованих показників результатів. Стратифікація пацієнтів на основі біомаркерів може сприяти виокремленню підгруп, які потенційно зможуть отримати найбільшу користь від додаткового вживання препаратів вітаміну B12 [68]. Важливим напрямком будуть дослідження взаємодії вітаміну B12 з іншими мікроелементами, ліками та генетичними чинниками для розробки персоналізованих підходів до лікування. Крім того, важливо приділити увагу методам нейровізуалізації та сучасним електрофізіологічним дослідженням, які можуть допомогти глибше зрозуміти

механізми неврологічних ушкоджень і процеси відновлення, пов'язані з дефіцитом вітаміну B12 [105]. Дослідження ефективності впровадження, економічна обґрунтованість та прийнятність пероральних і внутрішньом'язових схем терапії в різних системах охорони здоров'я, також можуть відіграти ключову роль у формуванні клінічних рекомендацій і політичних рішень. Водночас, у випадках субклінічного дефіциту, особливо у літніх людей без анемії та специфічних неврологічних симптомів, наявні докази не підтверджують значний вплив на когнітивну або неврологічну функцію. Попри суб'єктивне полегшення симптомів, об'єктивні критерії залишаються незмінними, а зниження рівня Hct не має послідовного зв'язку з клінічними результатами [40]. Ці висновки вказують на важливість призначення добавок вітаміну B12 для пацієнтів із явними симптомами дефіциту, а також на необхідність раннього виявлення і втручання у групах ризику до появи клінічної картини із врахуванням тривалого періоду напіввиведення кобаламіну.

В епоху, коли персоналізована медицина та превентивна неврологія набирають обертів, з'ясування ролі вітаміну B12 у неврологічному здоров'ї має не лише академічне значення, але й становить потребу в зменшенні інвалідизації та покращенні якості життя у групах ризику.

На основі наявних доказів щодо ролі дефіциту вітаміну B12 у розвитку когнітивних та неврологічних порушень, доцільність використання препаратів кобаламіну, зокрема B12 Анкерману у добовій дозі 1000 мкг (1 мг), є обґрунтованою у клінічній практиці для пацієнтів з підтвердженим дефіцитом або груп ризику. Така доза відповідає рекомендаціям більшості міжнародних клінічних настанов для лікування як маніфестного, так і субклінічного дефіциту вітаміну B12, особливо на початкових етапах терапії. Пероральне застосування у високих дозах (1000 мкг/добу) забезпечує адекватне всмоктування навіть за умови порушення внутрішньошлункових механізмів засвоєння, завдяки пасивній дифузії.

Враховуючи безпечний профіль препарату, легкість застосування та хорошу пере-

носимість, В12 Анкерман у дозі 1000 мкг є доцільним варіантом як для лікування, так і для профілактики В12-дефіцитних станів у літніх людей, вегетаріанців, пацієнтів з порушеннями всмоктування або після оперативного втручання на шлунково-кишковому тракті. Проте його використання слід базувати на лабораторно підтвердженні дефіциту або наявності

симптомів, з урахуванням індивідуального клінічного контексту.

Перспективні дослідження повинні зосереджуватись на довгострокових результатах лікування, вдосконалених методах оцінки неврологічного стану і стратифікації пацієнтів за біохімічними маркерами з метою оптимізації медичних рішень і покращення якості догляду за пацієнтами.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
- Serhiyenko A, Baitzar M, Sehin V, et al. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci* 2024;73(1): 1-10. <https://doi.org/10.25040/ntsh2024.01.07>.
- Beverly EA, Gonzalez JS. *Diabetes Spectr* 2025;38(1): 23-31. <https://doi.org/10.2337/dsi24-0014>.
- Xu H, Chen Q. *J Affect Disord* 2025;386: 119467. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.119467>.
- Parveen R, Kapur P, Kohli S, Agarwal NB. *Clin Epidemiol Glob Health* 2022;15: 101016. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.101016>.
- Colita E, Mateescu VO, Olaru DG, Popa-Wagner A. *Curr Health Sci J* 2024;50(2): 170-180. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.50.02.02>.
- Aderinto N, Olatunji G, Abdulbasit M, et al. *Medicine (Baltimore)* 2023 27;102(43): e35557. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035557>.
- Serhiyenko VA, Chemerys OM, Pankiv VI, Serhiyenko AA. *International Neurological Journal*. 2025;21(1): 96-107. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1157>.
- Puri S, Shaheen M, Grover B. *Front Public Health* 2023; 11: 1023907. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1023907>.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore SJ, editor. Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health, *New York, NY: Nova Science Publishers*, 2017: 79-154.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. *Endocr Regul* 2021;55(4): 224-233. <https://doi.org/10.2478/enr-2021-0024>.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Recent advances in the treatment of neuropathies in type 2 diabetes mellitus patients: Focus on benfotiamine (review and own data). In: Berhardt LV, editor. *Advances in Medicine and Biology, New York, NY: Nova Science Publishers*, 2020: 1-80.
- Frank J, Kisters K, Stirban OA, et al. *Biofactors* 2021; 47(4): 522-550. <https://doi.org/10.1002/biof.1728>.
- Ziegler D, Porta M, Papanas N, et al. *Curr Diabetes Rev* 2022;18(4): e250821195830. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210825112240>.
- Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. *World J Diabetes* 2021;12(7): 916-931. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v12.i7.916>.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal* 2022;18(1): 57-69. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146>.
- Beaudry-Richard A, Abdelhak A, Saloner R, et al. *Ann Neurol* 2025;97(6): 1190-1204. <https://doi.org/10.1002/ana.27200>.
- Soh Y, Lee DH, Won CW. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(30): e21371. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021371>.
- El-Mezayen NS, Abd El Moneim RA, El-Rewini SH. *Eur J Pharm Sci* 2022;174: 106201. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106201>.
- Mohan A, Kumar R, Kumar V, Yadav M. *Curr Cardiol Rev* 2023;19(4): e090223213539. <https://doi.org/10.2174/1573403X19666230209111854>.
- Umekar M, Premchandani T, Tatode A, et al. *Brain Disord* 2025;18: 100220. <https://doi.org/10.1016/j.dsrb.2025.100220>.
- Temova Rakuša Ž, Roškar R, et al. *Molecules*. 2022; 28(1): 240. <https://doi.org/10.3390/molecules28010240>.
- Azzini E, Ruggeri S, Polito A. *Int J Mol Sci* 2020;(4): 1421. <https://doi.org/10.3390/ijms21041421>.
- Yeom JW, Cho CH. *Psychiatry Investig* 2024;21(8): 810-821. <https://doi.org/10.30773/pi.2024.0121>.
- Bouloukaki I, Lampou M, Raouzaïou KM, et al. *Healthcare (Basel)* 2023;11(23): 3026. <https://doi.org/10.3390/healthcare11233026>.
- Channer-Wallen T, Dawson P, Thomas-Brown PG, Gossell-Williams M. *Heliyon* 2022;8(2): e08831. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e08831>.
- Osman D, Cooke A, Young TR, et al. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2021;1868(1): 118896. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118896>.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Rodriguez-Saldana JR, editor. *The diabetes textbook: clinical principles, patient management and public health issues, Basel: Springer, Cham: Springer Nature Switzerland AG*, 2023: 939-966.
- Swidan AK, Ahmed MAS. *Alex J Med* 2023;59(1): 36-41. <https://doi.org/10.1080/20905068.2023.2209410>.

30. US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025*. 9th ed. Washington, DC: US Government Publishing Office; 2020.
31. Spataru T. *Reactions* 2024;5: 20-76. <https://doi.org/10.3390/reactions5010002>.
32. Mathew AR, Di Matteo G, La Rosa P, et al. *Int J Mol Sci* 2024;25(1): 590. <https://doi.org/10.3390/ijms25010590>.
33. Hannibal L, Jacobsen DW. *Vitam Horm* 2022;119: 275-298. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.02.001>.
34. Batulwar PS, Anjankar A. *Cureus* 2024;16(2): e55103. <https://doi.org/10.7759/cureus.55103>.
35. Seyoum Tola F. *Medicine (Baltimore)* 2024;103(19): e38154. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038154>.
36. Hanna M, Jaqua E, Nguyen V, Clay J. *Perm J* 2022; 26(2): 89-97. <https://doi.org/10.7812/TPP/21.204>.
37. Stein J, Geisel J, Obeid R. *Eur J Neurol* 2021;28(6): 2054-2064. <https://doi.org/10.1111/ene.14786>.
38. Jatoi S, Hafeez A, Riaz SU, et al. *Cureus* 2020;12(2): e6976. <https://doi.org/10.7759/cureus.6976>.
39. Nieto-Salazar MA, Ordóñez KN, Carcamo ZD, et al. *Open Access J Neurol Neurosurg* 2023;18: 1-9. <https://doi.org/10.19080/OAJNN.2023.18.555979>.
40. Hamza Ali AA, Mohamed FHA, Hago S, et al. *Cureus* 2025;17(5): e83668. <https://doi.org/10.7759/cureus.83668>.
41. Niklewicz A, Smith AD, Smith A, et al. *Eur J Nutr* 2023;62(3): 1551-1559. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-03025-4>.
42. Badar A. *Cureus* 2022;14(1): e21476. <https://doi.org/10.7759/cureus.21476>.
43. Baik HW. *Ann Clin Nutr Metab* 2024;16(3): 112-119. <https://doi.org/10.15747/ACNM.2024.16.3.112>.
44. Julian T, Syeed R, Glasgow N, et al. *Nutrients* 2020; 12(8): 2221. <https://doi.org/10.3390/nu12082221>.
45. Han X, Ding S, Lu J, Li Y. *EClinicalMedicine* 2022;44: 101299. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101299>.
46. Sundarakumar JS, Shahul Hameed SK, et al. *Front Public Health* 2021;9: 707036. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.707036>.
47. Gebremedhin S. *Food Nutr Bull* 2021;42: 467-479. <https://doi.org/10.1177/037957212111043353>.
48. Mouchaileh N. *J Pharm Pract Res* 2023;53: 350-358. <https://doi.org/10.1002/jppr.1897>.
49. Obeid R, Andrès E, Češka R, et al. *J Clin Med* 2024; 13(8): 2176. <https://doi.org/10.3390/jcm13082176>.
50. Dekker MJHJ, Heerdink GC, Plattel CHM. *Food Nutr Bull* 2024;45(1_suppl): S53-S57. <https://doi.org/10.1177/03795721241226886>.
51. Pratama S, Lauren BC, Wisnu W. *Diabetes Metab Syndr* 2022;16(10): 102634. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102634>.
52. Esnafoglu E, Ozturan DD. *Child Adolesc Ment Health* 2020;25(4): 249-255. <https://doi.org/10.1111/camh.12387>.
53. Sangle P, Sandhu O, Aftab Z, et al. *Cureus* 2020;12(10): e11169. <https://doi.org/10.7759/cureus.11169>.
54. Bailey RL, Jun S, Murphy L, et al. *Am J Clin Nutr* 2020; 112(6): 1547-1557. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa239>.
55. Sahu P, Thippeswamy H, Chaturvedi SK. *Vitam Horm* 2022;119: 457-470. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.01.001>.
56. Passali D, Bellussi LM, Santantonio M, Passali GC. *J Clin Med* 2025; 14(12): 4168. <https://doi.org/10.3390/jcm14124168>.
57. Pandi-Perumal SR, Monti JM, Burman D, et al. *Psychiatry Res* 2020;291: 113239. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113239>.
58. Shinalieva K, Kasenova A, Akhmetzhanova Z, et al. *Iran J Med Sci* 2023;48(5): 448-455. <https://doi.org/10.30476/ijms.2023.96017.2755>.
59. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Features of circadian rhythms of heart rate variability, arterial stiffness and outpatient monitoring of blood pressure in diabetes mellitus: Data, mechanisms and consequences. In: Sinha RP, editor. *Circadian rhythms and their importance*. New York, NY: Nova Science Publishers; 2022: 279-341.
60. Dogah J, Bockarie A, Kunkah EK, et al. *IBRO Neurosci Rep* 2025;19: 143-147. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2025.06.015>.
61. Khandelwal D, Dutta D, Chittawar S, Kalra S. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21(5): 758-761. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_156_17.
62. Hysing M, Strand TA, Chandyo RK, et al. *Clin Nutr* 2022;41(2): 307-312. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.11.040>.
63. Xiong S, Liu Z, Yao N, et al. *Nutr Diabetes* 2022;12(1): 3. <https://doi.org/10.1038/s41387-022-00181-8>.
64. Soysal P, Smith L, Dokuzlar O, Isik AT. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20(12): 1593-1598. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.03.030>.
65. Al-Musharaf S, Alabdulaaly A, Bin Mujalli H, et al. *Int J Environ Res Public Health* 2020;18(9): 4548. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094548>.
66. Minich DM, Henning M, Darley C, et al. *Nutrients* 2022;14(19): 3934. <https://doi.org/10.3390/nu14193934>.
67. Khawaja I, Yingling K, Bukamur H, Abusnina W. *J Clin Sleep Med* 2019;15(9): 1365-1367. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7936>.
68. Zwierz M, Suprunowicz M, Mrozek K, et al. *Nutrients* 2025;17(7): 1220. <https://doi.org/10.3390/nu17071220>.
69. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko AA. *Endokrynologia* 2024;29(4): 338-346. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-4.338>.
70. Dusa FC, Vellai T, Sipos M. *Dietetics* 2025;4(3): 30. <https://doi.org/10.3390/dietetics4030030>.

71. Baden KER, McClain H, Craig E, et al. *Nutrients* 2024;16(18): 3148. <https://doi.org/10.3390/nu16183148>.
72. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. *CNS Neurosci Ther* 2020;26(1): 5-13. <https://doi.org/10.1111/cns.13207>.
73. Baracaldo-Santamaría D, Ariza-Salamanca DF, Corrales-Hernández MG, et al. *Pharmaceutics* 2022;14(1): 152. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010152>.
74. Wu F, Xu K, Liu L, et al. *Front Pharmacol* 2021;12: 598335. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.598335>.
75. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal* 2022;18(5): 63-75. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1190>.
76. Wu Y, Zhao Z, Yang N, et al. *Antioxidants (Basel)* 2023;12(1): 153. <https://doi.org/10.3390/antiox12010153>.
77. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. *Problemi Endocrinnoi Patologii* 2024;81(1): 77-83. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.1.10>.
78. Orywal K, Socha K, Iwaniuk P, et al. *Int J Mol Sci* 2025;26(3): 1333. <https://doi.org/10.3390/ijms26031333>
79. Mosca P, Robert A, Alberto JM, et al. *Mol Nutr Food Res* 2021;65(17): e2100206. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202100206>.
80. Cassiano LMG, de Paula JJ, Rosa DV, et al. *Sci Rep* 2025; 15: 9438. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86637-0>.
81. Mokhtari P, Holzhausen EA, Chalifour BN, et al. *J Nutr* 2024;154(1): 152-162. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.09.009>.
82. Jarquin Campos A, Risch L, Nydegger U, et al. *Dis Markers* 2020;2020: 7468506. <https://doi.org/10.1155/2020/7468506>.
83. Oner P, Yilmaz S, Doğan S. *J Pers Med*. 2023;13(3): 503. <https://doi.org/10.3390/jpm13030503>.
84. Liu Y, Wang S, Zhang X, et al. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022: 7043883. <https://doi.org/10.1155/2022/7043883>.
85. Steffan D, Pezzini C, Esposito M, Franco-Romero A. *Biomolecules* 2025;15(9): 1252. <https://doi.org/10.3390/biom15091252>.
86. Lauer AA, Grimm HS, Apel B, et al. *Biomolecules* 2022; 12(1): 129. <https://doi.org/10.3390/biom12010129>.
87. Wang C, Zhang Y, Shu J, et al. *Front Pediatr* 2022;10: 901956. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.901956>.
88. McCaddon A, Miller JW. *Front Nutr* 2023;10: 1179807. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1179807>.
89. Aguilar-Navarro SG, Carbajal-Silva JC, Palacios-Hernández MGI, et al. *Gac Med Mex* 2023;159(1): 32-37. <https://doi.org/10.24875/GMM.M22000733>.
90. Kwok T, Wu Y, Lee J, et al. *Clin Nutr* 2020;39: 2399-2405. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.005>.
91. de Koning EJ, van der Zwaluw NL, van Wijngaarden JP, et al. *Nutrients* 2016;8: 748. <https://doi.org/10.3390/nu8110748>.
92. Andrès E, Terrade JE, Alonso Ortiz MB, et al. *J Clin Med* 2025;14(8): 2550. <https://doi.org/10.3390/jcm14082550>.
93. Abdelwahab OA, Abdelaziz A, Diab S, et al. *Ir J Med Sci* 2024;193(3): 1621-1639. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03602-4>.
94. Alruwaili M, Basri R, AlRuwaili R, et al. *Healthcare (Basel)* 2023;11(7): 958. <https://doi.org/10.3390/healthcare11070958>.
95. Alvarez M, Sierra OR, Saavedra G, Moreno S. *Endocr Connect* 2019;8(10): 1324-1329. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0382>.
96. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;43: S7-S13. <https://doi.org/10.2337/dc20-S001>.
97. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. *Nutrients* 2021;13(2): 395. <https://doi.org/10.3390/nu13020395>.
98. Chappell L, Brown SA, Wensel TM. *Innov Pharm* 2020; 11(4): 10.24926/iip.v11i4.3355. <https://doi.org/10.24926/iip.v11i4.3355>.
99. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AM, et al. *Nutrients* 2016;8(12): 767. <https://doi.org/10.3390/nu8120767>.
100. Sahni P. *Int Healthc Res J* 2021;5(4): RV1-RV5. <https://doi.org/10.26440/IHRJ/0504.07439>.
101. Sathienluckana T, Palapinyo S, Yotsombut K, et al. *J Pharm Policy Pract* 2024;17(1): 2306866. <https://doi.org/10.1080/20523211.2024.2306866>.
102. Ghumare SS, Chandanwale AS, Jadhav P, et al. *Int J Orthop Sci* 2020;6: 611-617. <https://doi.org/10.22271/ortho.2020.v6.i2j.2109>.
103. Arican P, Bozkurt O, Cavusoglu D, et al. *J Pediatr Neurosci* 2020;15: 365-369. https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_130_19.
104. Nie L, Liu X, Li X, et al. *Nutrients* 2025; 17(12): 2040. <https://doi.org/10.3390/nu17122040>.
105. Schleicher E, Didangelos T, Kotzakioulafi E, et al. *Nutrients* 2023;15(11): 2597. <https://doi.org/10.3390/nu15112597>.

**ВІТАМІН В12,
ДЕПРЕСІЯ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ
(огляд літератури)**

Сергієнко В. О., Сегін В. В., Сергієнко О. О.

*Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького», м. Львів, Україна
serhiyenko@gmail.com*

Когнітивні порушення стають дедалі серйознішою проблемою, особливо серед осіб літнього віку, і спричиняють масштабні наслідки для індивідуального благополуччя та глобально для системи охорони здоров'я. До основних проявів цих порушень належать зниження пам'яті, погіршення виконавчих функцій, мовні розлади та зниження здатності до концентрації уваги, що суттєво впливає на якість життя. Хоча серед основних чинників зниження когнітивних функцій зазвичай виділяють генетичну обумовленість, вікові зміни та спосіб життя, зростає розуміння важливості ролі біофакторів, особливо незамінних, у забезпеченні оптимального функціонування мозку. Збагачення раціону певними біофакторами може бути корисним доповненням до традиційної терапії для профілактики та лікування діабетичних ускладнень, оскільки, з одного боку, діабет пов'язаний із системним дефіцитом низки біофакторів, а з іншого боку, їх позитивний вплив спостерігається і в пацієнтів за відсутності дефіциту.

Дефіцит вітаміну В12 може негативно впливати на когнітивні функції, такі як пам'ять, швидкість обробки інформації та здатність до логічного мислення. Дослідження свідчать про тісний зв'язок між нестачею кобаламіну і легкими когнітивними порушеннями та хворобою Альцгеймера. Зокрема, дефіцит вітаміну В12 призводить до дегенерації мієліну, що порушує передачу нервових сигналів. Наслідками цього можуть бути симптоми від втрати пам'яті та сплутаності свідомості до серйозних рухових проблем і деменції. Клінічні дослідження і випробування на тваринних моделях демонструють, що хронічна нестача вітаміну В12 асоціюється з ураженням білої речовини головного мозку, яке є характерним для нейродегенеративних захворювань. Взаємодія різних факторів — дієтичних, фізіологічних та екологічних — що сприяють дефіциту кобаламіну, має істотний вплив на стан когнітивного здоров'я. Це підкреслює необхідність впровадження проактивних заходів громадського здоров'я для вирішення проблеми. Прогрес у вивченні біомаркерів і засобів нейровізуалізації відкриває значні перспективи для підвищення точності діагностики та раннього виявлення когнітивних порушень, пов'язаних із дефіцитом вітаміну В12.

Метою цього огляду було обговорити роль вітаміну В12 в розвитку і становленні депресивних станів, їх взаємозв'язку із вітаміном В12 і цукровим діабетом 2 типу, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень. Проведено літературний пошук з використанням баз даних Web of Science, Scopus, The Cochrane Library, MedLine, EMBASE, Global Health та ін.

Ключові слова: вітамін В12, депресія, цукровий діабет, діабетична нейропатія, нейродегенеративні захворювання, огляд.

**VITAMIN B12,
DEPRESSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS
(literature review)**

V. A. Serhiyenko, V. V. Sehin, A. A. Serhiyenko

*State Non-Commercial Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University»,
Lviv, Ukraine
serhiyenko@gmail.com*

Cognitive impairments are becoming an increasingly serious concern, especially among the elderly, with significant consequences both for individual well-being and for healthcare systems worldwide. The main manifestations of these impairments include memory decline, deterioration of executive functions, language disorders, and reduced attention span, all of which markedly affect quality of life. Although genetic predisposition, aging, and lifestyle factors are commonly identified as primary contributors to cognitive decline, there is growing recognition of the crucial role of biofactors — particularly essential ones — in maintaining optimal brain function. Enriching the diet with certain biofactors may serve as a valuable adjunct to conventional therapy for the prevention and treatment of diabetic complications. This is due to the fact that, on the one hand, diabetes is often associated with systemic deficiencies of several biofactors, while on the other hand, their positive effects have been observed even in individuals without such deficiencies.

Vitamin B12 deficiency can negatively affect cognitive functions such as memory, information processing speed, and logical reasoning. Studies indicate a close association between cobalamin deficiency, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. In particular, vitamin B12 deficiency leads to myelin degeneration, disrupting nerve signal transmission. The resulting symptoms may range from memory loss and confusion to severe motor dysfunction and dementia. Clinical studies and animal experiments demonstrate that chronic vitamin B12 deficiency is associated with white matter damage in the brain—a hallmark of neurodegenerative diseases. The interplay of various dietary, physiological, and environmental factors contributing to cobalamin deficiency significantly impacts cognitive health. This underscores the urgent need for proactive public health measures to address the problem. Advances in biomarkers and neuroimaging techniques offer substantial potential to improve diagnostic accuracy and enable early detection of cognitive disorders related to vitamin B12 deficiency.

This review **aimed** to discuss the role of vitamin B12 in the development and progression of depressive disorders, its relationship with vitamin B12 and type 2 diabetes mellitus, and to analyze emerging trends and directions for future research. A literature search was conducted using the databases Web of Science, Scopus, The Cochrane Library, MedLine, EMBASE, Global Health, etc.

Key words: vitamin B12, depression, diabetes mellitus, diabetic neuropathy, neurodegenerative diseases, review.