

ВІТАМІН В12 І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ (огляд літератури)*

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

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

Метаболічний синдром (МС) — це сукупність взаємозалежних і часто супутніх відхилень, таких як порушення толерантності до глюкози (ПТГ), дисліпідемія (ДЛП), артеріальна гіпертензія та абдомінальне ожиріння, кожне з яких самостійно асоційоване з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету (ЦД), інсульту та підвищення загальної смертності [1]. Поширеність МС тісно пов'язана з показниками частоти ожиріння та ЦД 2 типу. Однак рівень його розповсюдженості може суттєво варіювати залежно від застосовуваних критеріїв для діагностики даного стану [2, 3].

Ожиріння стало одним з «найдорожчих» хронічних розладів у всьому світі, і це значною мірою пояснює різке зростання захворюваності та поширеності ЦД 2 типу і ССЗ за останні 20 років [4, 5]. Сьогодні це явище набуло масштабів епідемії, і у 2022 році понад один млрд людей у світі страждають на ожиріння, що відповідає 13% загальної чисельності населення планети [6, 7].

Очевидно, що ожиріння є порушенням системи енергетичного гомеостазу, і склад раціону харчування теоретично може впливати на енергетичний баланс, змінюючи загальне споживання енергії, витрати енергії або і те, і інше [8, 9]. Ожиріння може розвиватися, головним чином, внаслідок надмірного споживання макронутрієнтів та/або знижених енерговитрат, що, у свою чергу, спричиняє порушення ліпідного та глюкозного гомеостазу [10, 11]. Однак внесок низьких рівнів мікронутрієнтів, таких як вітамін В12 (кобаламін, ціанокобаламін), у патогенез ожиріння та ДЛП ще не повністю вивчений [10, 12].

За даними останнього звіту Глобального індексу голоду приблизно 2 млрд людей у світі страждають від дефіциту мікроелементів [13]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) особливо стурбована рівнем вітаміну В12 та фолатів в крові через зростання поширеності їх дефіциту серед населення [14, 15]. Епідеміологічні дослідження також чітко продемонстрували

* 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 21.05.2026.



Ця робота ліцензується відповідно до Creative Commons Attribution 4.0 International License.



зв'язок цих метаболітів з проявами метаболічного ризику [16, 17].

Останніми роками в низці досліджень аналізувалися чинники, що впливають на розвиток МС, зокрема такі як фізична активність і генетичний профіль [18]. Значну увагу також приділяли ролі окремих компонентів раціону у формуванні ризику МС [19]. Зокрема, було виявлено, що підвищене споживання клітковини, магнію, селену або кальцію може знижувати ймовірність розвитку МС [20, 21]. В деяких роботах показано, що вітаміни відіграють важливу роль у формуванні ризику розвитку МС. Було зазначено, що зміни у рівнях вітамінів С, D та каротиноїдів можуть бути пов'язані зі схильністю до МС або окремих його компонентів [22, 23]. Крім того, зверталася увага на можливий зв'язок між низьким рівнем вітамінів В6, В12 і фолатів, або підвищеним рівнем гомоцистеїну (homocysteine, Нсу) в крові та зростанням ризику МС, оскільки порушення їхнього вмісту також можуть зумовлювати зміни, що залучені до патогенезу цього синдрому [24, 25]. Ціанокобаламін, фолати та Нсу тісно пов'язані між собою. Відомо, що фолати беруть участь у численних життєво необхідних процесах організму, а їх дефіцит асоціюється з підвищенням рівня Нсу в крові. У свою чергу, вітамін В12 є кофактором у синтезі Нсу з метіоніну; отже, дефіцит кобаламіну може призвести до гіпергомоцистеїнемії [25, 26]. Рівень фолатів, вітаміну В12 та Нсу пов'язаний зі збільшенням ризику інсульту, захворювань щитоподібної залози і нирок, серцево-судинної та загальної смертності [27, 28]. Крім того, результати численних спостережень вказують на те, що регулювання рівнів цих макромолекул здатне запобігти окремим ізказаних наслідків [24, 29].

Ряд епідеміологічних та експериментальних досліджень продемонстрував зв'язок між важливістю вітаміну В12 та різними компонентами МС [30, 31]. Висока поширеність низького рівня ціанокобаламіну була виявлена у європейських (27%) пацієнтів з ЦД 2 типу [32]. Проспективне лонгітудинальне дослідження вагітних жінок показало, що низький вміст вітамі-

ну В12 може самостійно передбачати розвиток ЦД 2 типу через п'ять років після пологів. Діти, народжені від матерів із низьким рівнем ціанокобаламіну, можуть бути схильні до надмірного накопичення жирової тканини, що, у свою чергу, підвищує ймовірність розвитку інсулінорезистентності (ІР), а також ризику виникнення ЦД 2 типу та/або ССЗ у дорослому віці [33]. Однак незалежна роль ціанокобаламіну у ліпідному обміні, ключовому факторі ризику кардіометаболічних розладів, не була достатньо досліджена. Отже, докази зв'язку між рівнем ціанокобаламіну, фолатів та Нсу з МС відкриють можливість дослідження використання цих вітамінів як профілактичної терапії МС або його ускладнень [34, 35].

Метою даного огляду є систематизація сучасних уявлень про роль вітаміну В12 у профілактиці та лікуванні метаболічного синдрому, а також визначення перспективних напрямів подальших досліджень у цій галузі.

Вітамін В12

Вітамін В12 є водорозчинним мікро-нутрієнтом зі складною координаційною структурою. Центральний атом кобальту в його молекулі оточений чотирма атомами азоту, які входять до складу тетрапірольних коринових кілець. До основних фізіологічних форм кобаламіну відносять ціано-, метил-, гідрокси- та аденозинкобаламін. Гідроксикобаламін відзначається високою стабільністю та, подібно до ціанокобаламіну, застосовується у фармакотерапії в Європі та США [36].

Ціанокобаламін є незамінним кофактором у функціонуванні двох ключових ферментів — метіонінсинтази (methionine synthase, MTR) та L-метилмалоніл-КоА мутази (methylmalonyl-CoA mutase, MUT), остання з яких забезпечує ізомеризацію метилмалоніл-КоА до сукциніл-КоА [37]. Спадкові порушення активності MUT асоціюються з розвитком метилмалонової ацидурії, тоді як набутий тяжкий дефіцит кобаламіну, найчастіше зумовлений мальабсорбцією, є етіологічним чинником перніціозної анемії [38, 39]. Наявні літературні

дані демонструють неоднозначність щодо ефективності вітаміну B12 у модифікації перебігу МС: поряд із спостереженнями, що підтверджують його позитивний вплив, є роботи, які не виявили достовірного клінічного ефекту [40, 41]. На сьогодні відсутня консолідована концепція молекулярних механізмів дії кобаламіну у профілактиці та терапії МС [42]. Також не визначено уніфікованих порогових значень його концентрації, які б однозначно вказували на дефіцит. Зокрема, рівень вітаміну B12 у сироватці крові у пацієнтів із МС може залишатися в межах референтних значень або зазнавати лише незначних змін [43]. Водночас підвищені концентрації Hcy та метилмалонової кислоти (methylmalonic acid, MMA), які розглядаються як чутливі маркери клітинного дефіциту кобаламіну, часто реєструються у пацієнтів літнього віку [44, 45]. Це стало підґрунтям гіпотези про існування так званого функціонального дефіциту ціанокобаламіну, за якого нормальний сироватковий вміст не відображає його внутрішньоклітинної недостатності [46]. Таким чином, показники циркулюючого кобаламіну не завжди адекватно відображають його біодоступність на тканинному рівні. Варто підкреслити, що у пацієнтів із МС часто відсутні класичні гематологічні ознаки дефіциту вітаміну B12, характерні, зокрема, для перніціозної анемії [47]. Це свідчить про можливість розвитку МС за умов зниженого внутрішньоклітинного пулу кобаламіну навіть при нормальних лабораторних показниках сироватки. Додатково слід враховувати, що субклінічний дефіцит вітаміну B12 може формуватися тривалий час через значні депо в печінці, що зумовлює поступовий і часто малопомітний розвиток клінічної симптоматики [46].

Дефіцит вітаміну B12: етіологія та механізми

Вітамін B12 не синтезується в організмі людини і відсутній у рослинній їжі, тому його надходження забезпечується лише продуктами тваринного походження, зокрема печінкою, яка містить близько 80 % загальних запасів кобаламіну. Добова потреба

у вітаміні варіює залежно від статі та фізіологічного стану: для дорослих жінок вона становить 2,4 мкг/добу, при вагітності та лактації підвищується до 2,8 мкг/добу; для дорослих чоловіків — 2,6 мкг/добу [36]. Дефіцит розвивається при виснаженні печінкових запасів до показників близько 300 мкг [36].

Серед основних причин недостатності ціанокобаламіну виділяють [48, 49]:

Низьке споживання кобаламіну, характерне для суворих веганських дієт або порушень харчової поведінки [50].

Зменшення кислотності шлункового середовища, що може спостерігатися внаслідок старіння або застосування інгібіторів протонної помпи та антагоністів H₂-рецепторів, що перешкоджає вивільненню вітаміну [50].

Мальабсорбція екзогенного кобаламіну, часто субклінічна у осіб літнього віку, що проявляється мегалобластною анемією [51].

Недостатність шлункових парієтальних клітин через аутоімунні процеси або хірургічне видалення шлунка [52].

Порушення всмоктування, зумовлені хірургічними втручаннями або хронічними запальними захворюваннями кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт) [52].

Генетичні дефекти транскобаламінів (Transcobalamin 2, TCN2) та внутрішньоклітинного транспорту вітаміну B12 [53].

Дієтичні та фармакологічні фактори, зокрема тривале застосування метформіну у пацієнтів із ЦД 2 типу, що асоціюється з дозозалежним зниженням поглинання кобаламіну у термінальному відділі клубової кишки [54].

Епідеміологічні дані свідчать, що тривале лікування метформіном, особливо понад 4–5 років, може призвести до розвитку макроцитарної анемії та підвищеної частоти кардіальної автономної нейропатії [55]. Молекулярні механізми дефіциту B12 за метформінової терапії залишаються частково неясними, проте висуваються кілька гіпотез: порушення Ca²⁺-залежного зв'язування комплексу внутрішній фактор Кастла-кобаламін з рецептором кубіліну, зміни печінкового розподілу кобаламіну та перешкоди у реабсорбції жовчних кис-

лот [56]. Вплив демографічних факторів також значущий: поширеність дефіциту B12 вища серед жінок, а темний колір шкіри може мати захисний ефект. Таким чином, розвиток дефіциту кобаламіну є результатом комплексної взаємодії фармакологічних, клінічних і демографічних факторів [57].

Біомаркери дефіциту кобаламіну

Як вже зазначалося, вітамін B12 виконує роль кофактора для MTR та MUT. MTR відіграє важливу роль у синтезі метіоніну. Цей фермент забезпечує перенесення метильної групи від метил-тетрагідрофолату (methyl-tetrahydrofolate, methyl-THF) до Hcy, що сприяє утворенню метіоніну. Через дефіцит кобаламіну порушується перетворення Hcy у метіонін, тому підвищений рівень Hcy в плазмі крові може слугувати індикатором функціонального дефіциту вітаміну B12. У свою чергу, зниження активності MUT, яке може бути спричинене генетичними дефектами синтезу апопротеїну або нестачею кобаламіну, супроводжується накопиченням токсичної MMA. Підвищена екскреція MMA із сечею або її високий рівень у сироватці крові виступають доволі специфічними лабораторними маркерами функціонального дефіциту B12 [58].

При субклінічному дефіциті вітаміну B12 клінічні прояви часто відсутні або мало виражені, тому підтвердження діагнозу базується на лабораторних біомаркерах [59]. Для оцінки достатності або дефіциту ціанокобаламіну використовують такі показники: загальний (сироватковий) B12, голотранскобаламін (Holotranscobalamin, HoloTC), Hcy та MMA. Сироваткові концентрації кобаламіну та HoloTC є прямими індикаторами надходження вітаміну B12 в організм. Найчастіше в клінічній практиці визначають вміст загального B12, однак цей показник не завжди відображає реальну біодоступність вітаміну. HoloTC, що являє собою біологічно активну форму кобаламіну, вважається більш чутливим маркером раннього дефіциту [38], хоча деякі дослідження ставлять під сумнів його перевагу над загальним B12 [60].

Підвищені концентрації метаболітів Hcy і MMA асоціюються з клітинним дефіцитом ціанокобаламіну, який часто визначають як «функціональний дефіцит». Ці маркери не застосовуються як скринінгові тести, але можуть доповнювати оцінку. Зниження вмісту HoloTC навіть у помірному ступені може свідчити про ранній клітинний дефіцит B12. Крім того, співвідношення MMA і Hcy дозволяє диференціювати дефіцит кобаламіну та фолієвої кислоти: фізіологічні показники MMA при підвищеному Hcy характерні для дефіциту фолієвої кислоти, тоді як підвищена MMA за нормального рівня фолієвої кислоти вказує на дефіцит кобаламіну [61].

Однак, необхідно зауважити, що жоден із біомаркерів не здатен одночасно охопити всі аспекти дефіциту ціанокобаламіну — від скринінгу та субклінічного до клінічно вираженого дефіциту. Додатково відсутній єдиний консенсус щодо порогових значень. Наприклад, наведені діапазони прийнятних значень коливаються: 100–350 пмоль/л для загального B12, 20–50 пмоль/л для HoloTC, 0,21–0,47 мкмоль/л для MMA та 10–21,6 мкмоль/л для Hcy. Через це розроблено численні алгоритми скринінгу дефіциту B12 [62].

Найбільш раннім, специфічним та чутливим лабораторним маркером дефіциту вважається HoloTC, тому він рекомендований для скринінгу.

Пропонований алгоритм діагностики виглядає наступним чином [46]:

- HoloTC > 50 пмоль/л — дефіцит B12 мало ймовірний;
- HoloTC < 35 пмоль/л і MMA > 271 нмоль/л — дефіцит B12 ймовірний;
- HoloTC < 35 пмоль/л і MMA < 271 нмоль/л — недостатне надходження B12 без клітинного дефіциту;
- HoloTC 35–49 пмоль/л і MMA > 271 нмоль/л — свідчить про дефіцит B12; HoloTC 35–49 пмоль/л і MMA < 271 нмоль/л — дефіцит мало ймовірний. У будь-якому випадку необхідно виключити ниркову дисфункцію.

Вітамін B12 і ожиріння

Експерименти на дорослих щурах лінії Вістар показали, що раціон із зниженим

вмістом вітаміну B12 під час вагітності або в післяпологовий період сприяв підвищенню ризику вісцерального ожиріння та порушень ліпідного обміну у потомства [63]. Низький рівень ціанокобаламіну у плазмі, що виник внаслідок дієти з обмеженим вмістом кобаламіну або його комбінації з дефіцитом вітаміну B9, протягом трьох міс. до вагітності, був асоційований зі збільшенням маси тіла порівняно з контролем [33, 63]. У щурів із дефіцитом кобаламіну спостерігалось збільшення загальної кількості жирової маси, тоді як у тварин із недостатністю вітаміну B9 переважно зростала маса вісцерального жиру [33, 63]. Аналогічно, у самок мишей лінії C57 BL/6 було зафіксовано, що саме значне зниження рівня вітаміну B12 у плазмі, на відміну від помірного дефіциту та контрольного рівня, було пов'язане із сильнішим ожирінням і помітними змінами у ліпідному профілі потомства [64].

У проведеному нещодавно перехресному дослідженні було встановлено зв'язок між індексом маси тіла (ІМТ) жінок із ожирінням на ранніх термінах вагітності та рівнем вітамінів B12 і/або B9 у плазмі крові [65]. Також зазначено, що вагітні жінки з низьким вмістом ціанокобаламіну у першому триместрі мали вищий ІМТ [66]. Інше спостереження продемонструвало, що недостатній рівень вітаміну B12 у матері асоціюється зі зростанням ризику розвитку ожиріння та ІР у дітей [67]. Аналогічно, повідомляється, що середні концентрації кобаламіну були значно нижчими у дітей з ожирінням порівняно з їх здоровими однолітками, а також спостерігався негативний зв'язок між рівнем вітаміну B12 та тяжкістю ожиріння [68]. До того ж, один із нещодавніх систематичних оглядів клінічних даних підтвердив, що у пацієнтів із ожирінням фіксували нижчі концентрації ціанокобаламіну порівняно з особами, які мали надмірну або нормальну вагу [33].

Результати національного репрезентативного дослідження серед дорослого населення Сполучених Штатів виявили зворотний та суттєвий зв'язок між рівнем вітаміну B12 у сироватці крові та розвитком ожиріння, що проявлялось у вигляді залежності

від дози. Пацієнти з нижчим вмістом ціанокобаламіну частіше виявляли схильність до ожиріння порівняно з тими, у кого концентрація кобаламіну була вищою. Ці зв'язки виявились незалежними від демографічних і соціально-економічних чинників, способу життя, прийому ліків, які могли б впливати на вміст ціанокобаламіну в сироватці крові, а також від вживання дієтичних добавок чи тривалості їхнього використання [69]. Існує кілька можливих пояснень цих асоціацій. Одне з них припускає, що дефіцит вітаміну B12 може призводити до накопичення фолатів у формі 5-метилтетрагідрофолату (5-methyltetrahydrofolate, 5-MTHF), що, у свою чергу, ускладнює утворення метіоніну з Нсу [70]. Це може перешкоджати синтезу білків та впливати на відкладення ліпідів в м'язовій тканині. Іншим фактором є можлива дисфункція адипоцитів, обумовлена низьким рівнем вітаміну B12 через хронічне запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) [66, 68]. Ще одне пояснення припускає, що ожиріння саме по собі може сприяти зниженню вмісту ціанокобаламіну у сироватці крові. Причиною може бути зменшення його споживання з їжею, погіршення абсорбції, збільшення катаболізму або секвестрація в жировій тканині [71]. Додатково ймовірною причиною є зміни у складі кишкової мікробіоти, які впливають на метаболізм вітаміну B12 [72, 73]. Цікаво, що хоча нижчі концентрації кобаламіну у сироватці крові демонструють значний зв'язок із підвищеним ІМТ, генетична схильність, асоційована з варіантами у вмісті вітаміну B12, не була пов'язана з ІМТ [74].

Вітамін B12 та інсулінорезистентність

Проведено дослідження взаємозв'язку між співвідношенням тригліцеридів (ТГ) до холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), індексом ТГ до глюкози (triglyceride/glucose index, TGI) — маркером ІР, та вмістом вітаміну B12 у 171 пацієнта з ІМТ понад 25 кг/м². Учасників було розподілено на дві групи: із показником гомеостатичної моделі ІР (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-IR)

> 2,5 та із НОМА-IR < 2,5. Ці групи порівнювали за такими параметрами: вік, стать, ІМТ, показник НОМА-IR, співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ, TGI, рівень кобаламіну, глюкози в крові натще, концентрації ТГ, загального холестерину (ЗХС), а також холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і ХС ЛПВЩ. Результати випробування показали, що рівень вітаміну В12 був значно нижчим ($p < 0,001$), тоді як показники ТГ/ХС ЛПВЩ та TGI суттєво вищими у пацієнтів з НОМА-IR > 2,5 ($p < 0,001$). Таким чином, встановлено, що рівень вітаміну В12 є значно нижчим у людей із ожирінням та ІР. Крім того, спостерігалася негативна кореляція між вмістом ціанокобаламіну та маркерами ІР: ТГ/ХС ЛПВЩ і TGI [75].

Повідомляється, що зниження споживання вітаміну В12, фолатів і метіоніну у матерів у період зачаття в експериментальних моделях на вівцях пов'язується із підвищеною ІР та збільшеним АТ у потомства. Крім фізіологічних змін, у дорослих самців виявлено збільшення маси жиру та порушення імунологічного статусу. Отримані результати пояснювали специфічними для самців змінами деметилювання певних геномних локусів, що пропонують епігенетичне підґрунтя для відмінностей у фенотипах потомства [33]. У межах даного дослідження встановлено, що послаблення рівня метилювання ДНК може бути наслідком зниженої доступності S-аденозилметіоніну (s-adenosyl methionine, SAM)-ключового донора метильних груп, який відіграє визначальну роль в епігенетичних модифікаціях, що сприяють розвитку ІР [76, 77]. У вагітних жінок європейського походження, які не страждали на гестаційний цукровий діабет, виявлено зворотну залежність між вмістом вітаміну В12 і ІР [66]. Зокрема, низький рівень ціанокобаламіну у плазмі крові матерів на ранніх термінах вагітності був пов'язаний зі значним збільшенням ІР у їхніх дітей, визначеної за допомогою НОМА-IR [66]. При цьому зв'язок між вмістом вітаміну В9 у матерів та ІР у їхніх дітей не був встановлений [33, 66]. Схожі результати були отримані серед школярів у Непалі, де ви-

сока ІР асоціювалася з низьким рівнем ціанокобаламіну у матерів [78]. Також у підлітків із ожирінням, які мали низький або пограничний вміст вітаміну В12, виявлено зв'язок між дефіцитом кобаламіну, підвищеною ІР та ожирінням [79]. Ці дані підтверджуються дослідженнями, які демонструють, що серед вагітних жінок із низьким рівнем ціанокобаламіну змінені жирова тканина та мікроРНК у крові можуть виступати посередниками формування адипогенних та інсулінорезистентних фенотипів, які є предикторами розвитку ожиріння [80, 81]. Крім того, аналогічні результати отримано в дослідженнях інших груп населення, таких як жінки із синдромом полікістозних яєчників, дорослі пацієнти первинної медичної допомоги (як чоловіки, так і жінки), а також підлітки з ожирінням [82, 83]. Численні дослідження продемонстрували тісний взаємозв'язок між вітаміном В12, фолатами, Нсу та ІР під час вагітності [84]. Нещодавнє китайське дослідження, в якому взяли участь 1058 вагітних жінок, показало, що рівень вітаміну В12 та фолатів корелювали з ризиком розвитку звичного невиношування вагітності (ЗВВ) [85]. Ефективність споживання добавок фолатів і вітаміну В12 у контексті ІР та МС була підтверджена в спостереженнях, які показали зниження рівня інсуліну та НОМА-IR [86]. Також повідомлялося про кореляцію між високим вмістом Нсу в сироватці крові та ІР [87].

Шлях одноуглецевого (1C) метаболізму (фолат-залежного метаболізму одноуглецевих фрагментів) — це метаболічна мережа взаємопов'язаних реакцій, у яких похідні фолієвої кислоти виконують функцію кофакторів і донорів одноуглецевих фрагментів. Ці реакції забезпечують *de novo* синтез пуринів і тимідилату (фолатний цикл), реметилювання гомоцистеїну до метіоніну, а також синтез SAM у рамках метіонінового циклу [88]. 1C-метаболізм, особливо що стосується вітаміну В12, фолатів та Нсу, має вирішальне значення для підтримання фізіологічної вагітності та пов'язаний з різними ускладненнями під час вагітності, такими як ЗВВ [88, 89]. Одним із важливих факторів, що сприяє

ЗВВ, є ІР [89]. В обсерваційне ретроспективне поперечне дослідження залучено 73 особи з контрольної групи та 256 пацієнток із ЗВВ, зокрема 144 пацієнтки з ЗВВ без діагностованої ІР та 112 хворих на ЗВВ з ІР. Результати спостереження показали, що пацієнтки з ЗВВ порівняно з контролем мали значно нижчий вміст вітаміну В12 ($p < 0,001$) та фолатів ($p < 0,001$), а також вищий вміст Нсу ($p = 0,001$). У хворих на ЗВВ у поєднанні з ІР було відзначено ще більше зниження рівнів вітаміну В12 і фолатів, а також підвищення Нсу. Концентрація вітаміну В12 у пацієнток із ЗВВ продемонструвала суттєву негативну кореляцію з Нсу ($p < 0,001$), НОМА-ІР ($p < 0,001$), ІМТ, ТГ та ЗХС, а також позитивну кореляцію з вмістом фолатів ($p < 0,001$). Багатофакторні лінійні регресії після коригування на вік показали істотний зв'язок між показниками вітаміну В12, ІМТ та НОМА-ІР. Таким чином, встановлено значущу кореляцію між рівнем ціанокобаламіну і ІР у пацієнток із ЗВВ [89]. Отже, метаболізм вітаміну В12, фолатів та Нсу може відігравати важливу роль у патогенезі ІР, ожиріння та порушень обміну ліпідів у цієї категорії жінок.

Вітамін В12 та дисліпідемія

Повідомляється, що у самок щурів породи Вістар з низьким рівнем вітаміну В12 у плазмі крові було зафіксовано народження потомства, яке, у порівнянні з контрольною групою, виявляло підвищений рівень ожиріння, ТГ і ЗХС. Водночас зафіксовано знижені рівні лептину й адипонектину, що свідчить про порушення ліпідного обміну [33; 90]. Крім того, у мишей лінії C57 BL/6 з дефіцитом вітаміну В12 у плазмі крові у 12-ти та 36-тижневого віці спостерігали підвищені рівні ТГ, ЗХС та прозапальних маркерів, зокрема, фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-1 β і інтерлейкіну-6, разом зі зниженою концентрацією адипонектину [33; 91]. Зазначається, що дефіцит вітаміну В12 уповільнює процеси β -окиснення жирних кислот і ліполіз у тканинах печінки потомства щурів, якщо матері мали недостатній вміст кобаламіну [92]. Нещодавнє дослідження, спрямоване на аналіз клітинних механізмів за умов

низького вмісту ціанокобаламіну в клітинах адипоцитів людини Chub-S7, виявило підвищення рівня ЗХС та ТГ у цих клітинах [33]. Це пояснювалося зниженням потенціалу метилювання та співвідношення SAM/S-аденозилгомоцистеїн (S-Adenosyl-L-homocysteine, SAH) в умовах дефіциту вітаміну В12 [33]. Зазначені результати додатково підтверджено на моделях первинних людських адипоцитів: клітини з дефіцитом кобаламіну демонстрували суттєво підвищений рівень ЗХС, загального Нсу (Total plasma homocysteine, tHcy) в плазмі крові та експресію мРНК ключових генів, які відповідають за регуляцію біосинтезу холестерину [93].

Клінічні спостереження, в яких брали участь жінки репродуктивного віку, на ранніх термінах вагітності та під час пологів, показали, що низький вміст вітаміну В12 був пов'язаний із підвищеним рівнем ЛПНЩ, ЗХС та співвідношення ЗХС/ХС ЛПВЩ [33]. Крім того, встановлено, що у жінок спостерігався низький рівень ціанокобаламіну (14% у репродуктивному віці, 45% на ранніх термінах вагітності, 40% під час пологів) [33]. У підшкірній жировій тканині матерів з низьким вмістом вітаміну В12 у крові було виявлено підвищену експресію генів, залучених до біосинтезу холестерину, таких як 3-гідрокси-3-метилглутарил-CoA редуктаза (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA, HMG-CoA reductase), білок, що зв'язує стерольний регуляторний елемент 2 (sterol regulatory element binding protein 2, SREBF2), рецептор ліпопротеїнів низької щільності (low-density lipoprotein receptor, LDLR) та білок, що зв'язує стерольний регуляторний елемент 1 (sterol regulatory element binding protein 1, SREBF1) [33]. Отже, низький рівень кобаламіну може бути причинно пов'язаний із підвищеним вмістом ХС ЛПНЩ, ЗХС, співвідношенням ЗХС/ХС ЛПВЩ та подальшою ІР. Додаткові дані інших досліджень показали, що діти, народжені від матерів з низьким рівнем вітаміну В12, є "худими-товстими" (skinny fat) — термін, що описує фенотипово худих осіб із підвищеним накопиченням жиру (особливо вісцерального) та зниженою м'язовою масою. Пацієнти з таким типом статури мають

нормальний або низький ІМТ, але високий відсоток жирової тканини при недостатній м'язовій масі [66, 94]. Це, у свою чергу, може призвести до підвищеної ІР, а також до ризику розвитку ССЗ у дорослому віці [66, 94]. Крім того, дослідження пацієнтів із метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки показали, що низький вміст ціанокобаламіну суттєво підвищував рівні ТГ, ЗХС та глюкози в крові у цих пацієнтів [95, 96]. Дослідження, проведене серед дорослого населення Північної Індії, виявило значний зв'язок між низьким рівнем вітаміну В12 та зниженим вмістом ЛПВЩ і гіпергомоцистеїнемією. Однак після врахування впливу tHcy з'ясувалося, що ціанокобаламін має відношення до всіх ліпідних показників, включно з ЛПВЩ [33]. Крім того, встановлено негативну кореляцію між рівнем вітаміну В12 та поширеністю МС у людей з фізіологічною функцією щитоподібної залози [19].

Екологічні чинники, зокрема харчування, мають здатність впливати на ліпідний обмін шляхом регуляції на рівні транскрипції. Такий механізм забезпечує контроль над експресією генів і, відповідно, формуванням фенотипу без зміни послідовності нуклеотидів. Це відбувається за рахунок епігенетичних процесів, що відіграють ключову роль у даному контексті [97]. Вітамін В12 має важливе значення для функціонування організму, оскільки є кофактором біохімічних реакцій, необхідних для розвитку та збереження клітин [98]. Зокрема, у цитозолі ціанокобаламін є кофактором МТР, яка бере активну участь у біосинтезі метіоніну шляхом реметилування tHcy і, в свою чергу, утворення SAM - потужного донора метильних груп у процесах в ряді біохімічних реакцій. На сьогодні добре відомими маркерами епігенетичних механізмів, що регулюють метаболізм ліпідів та ІР, є метилування ДНК, мікроРНК, ремоделювання хроматину, а також модифікація гістонів [99]. Кобаламін, як кофермент для джерела SAM, регулює ці епігенетичні механізми та низку транскрипційних і посттрансляційних факторів, залучених до процесу ліпогенезу *de novo*. У мітохондріальному шляху метабо-

лізму пропіонату вітамін В12 слугує кофактором у перетворенні метилмалоніл-КоА на сукциніл-КоА за допомогою МСМ [100]. Сукциніл-КоА використовується як субстрат у циклі Кребса для синтезу АТФ, необхідного для підтримання клітинного метаболізму [101], а також використовується для синтезу гемоглобіну при утворенні еритроцитів. Отже, низький вміст ціанокобаламіну призводить до оборотного підвищення концентрації метилмалоніл-КоА, що спричиняє накопичення ММА. ММА, у свою чергу, діє як потужний інгібітор карнітин-пальмітоїлтрансферази 1 (carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1), який має вирішальне значення для розщеплення довголанцюгових жирних кислот у шляху β-окиснення. Блокування активності CPT1 може зумовлювати збільшення концентрації жирних кислот і ТГ у клітині, що стимулює ліпогенез та ІР і може стати причиною розвитку ДЛП [33, 102].

1С-метаболізм — це життєво важлива біохімічна мережа, що включає цикли фолатів та метіоніну, яка забезпечує перенесення одновуглецевих одиниць для важливих клітинних процесів, зокрема синтезу нуклеотидів, гомеостазу амінокислот та епігенетичного метилування [103]. Ця мережа фактично є «логістичним центром» клітини, де фолатний цикл виступає як постачальник вуглецевих груп (через похідні вітаміну В9), а цикл метіоніну — як основний механізм їх використання для створення SAM — універсального донора метильних груп [104]. Крім того, 1С-метаболізм також критично важливий для підтримки антиоксидантного захисту (через синтез глутатіону), а також регуляції енергетичного обміну у мітохондріях [105]. Порушення 1С-метаболізму пов'язані з ССЗ, онкологічними захворюваннями та вродженими дефектами. Ця мережа є прикладом саморегульованого процесу, що забезпечує життєдіяльність клітин [106].

Наразі з'являються нові дані, які свідчать про те, що порушення, пов'язані з 1С-метаболізмом внаслідок низького рівня вітаміну В12, можуть, ймовірно, здійснювати регуляцію через епігенетичні механізми. Деякі результати вказують на те, що індук-

ція змін у процесах фізіологічного метилювання ДНК зумовлена змінами рівнів 1С-метаболітів. Однак для розкриття молекулярних механізмів, що визначають ці ефекти, потрібні додаткові дослідження, які б поєднували аналіз експресії генів з епігенетичними підходами [106].

Метилювання ДНК і вітамін В12

Метилювання загалом передбачає процес перенесення метильної групи на субстрати, такі як ферменти, білки, амінокислоти та ДНК у різних клітинах і тканинах. У цьому процесі гуанін зазвичай зв'язується з 5-метилцитозином після його утворення з цитозину [107, 108]. Зазвичай гіперметилювання глобальної ДНК та острівців 5'-цитозин-фосфат-гуаніну-3' (5'-cytosine-phosphate-guanine-3', CpG island), розташованих у промоторах генів, залучених до синтезу ліпідів, забезпечує стабільність геному та пригнічення експресії ліпогенних генів відповідно [109, 110]. Це значною мірою залежить від наявності та достатності SAM, синтезованого за допомогою донорів метилу (метильної групи), таких як вітамін В12 та фолати [111]. Низький рівень ціанокобаламіну самостійно порушує дію MTR, що впливає на співвідношення SAM/SAH, яке є основним визначальним фактором потенціалу метилювання клітинної ДНК, тим самим викликає порушення регуляції експресії генів [112].

Дослідження на рибах-зебрах (*Danio rerio*) показало, що раціон з дефіцитом мікроелементів (без вітамінів В12, В9, В6, ме-

тіоніну та холіну порівняно з контролем), яким годували батьків, вплинув на метилювання ДНК печінки та експресію генів ліпогенезу, що призвело до накопичення ліпідів у потомства F1 [90]. Дослідження на моделі адипоцитів показало, що гіпометилювання в промоторних ділянках, за умов низького вмісту вітаміну В12, призвело до підвищеної експресії генів LDLR та SREBF1 і біосинтезу холестерину [33]. Повідомляється, що у щурів з дефіцитом ціанокобаламіну спостерігалось підвищене включення урацилу в геном внаслідок гіпометилювання, тоді як додавання жирних кислот в умовах низького рівня В12 не змогло відновити загальне метилювання. Ознаки гіпометилювання, як це спостерігається при низькому рівні ціанокобаламіну, були виявлені в CpG-сайтах деяких генів печінки, залучених до патогенезу ЦД 2 типу [33]. Додавання донаторів метилу в моделях ожиріння у щурів покращило процес гіпометилювання поблизу промотора таких генів, як ацилгліцерол-3-фосфат-О-ацилтрансфераза 3 (acylglycerol-3-phosphate-O-acyltransferases 3, AGPAT3), SREBF2 та естрогенний рецептор-1 (Estrogen receptor 1, ESR1), що сприяло зворотному розвитку підвищеного накопичення жирних кислот, ТГ та холестерину в печінці [113]. Результати цих спостережень вказують на те, що дефіцит донорів метилу негативно впливає на процеси метилювання, порушує регуляцію ліпідного обміну. Ці розлади можуть бути усунуті шляхом застосування добавок, що містять донори метильної групи [114].

ВИСНОВКИ

Особливості взаємодії між вітаміном В12 та МС є надзвичайно складними і досі не цілком з'ясованими, оскільки включають багатогранні біохімічні та фізіологічні процеси. Дослідження демонструють, що дефіцит ключових нутрієнтів, таких як фолати, вітаміни В6 і В12, може призводити до розвитку ХЗНІ, ДЛП, порушення функції ендотелію судин, ПТГ, а також сприяє виникненню ІР [34]. Ці патофізіологічні стани найчастіше обумовлені наслідками оксидантного стресу, який відіграє важливу роль

у розвитку МС [24]. Окрім ХЗНІ, дефіцит кобаламіну сприяє порушенню процесу синтезу оксиду азоту, що тісно пов'язано з ключовими механізмами патофізіології МС [33].

Ціанокобаламін є життєво необхідним водорозчинним вітаміном, який виконує низку критично важливих функцій. Зокрема, вітамін В12 бере участь у процесах метилювання ДНК та підтриманні гомеостазу амінокислот і ліпідів завдяки регуляції одногоглицевого метаболізму [106]. Дефіцит вітаміну В12 може мати серйозні негативні

наслідки, включно з порушенням синтезу ДНК, що провокує ХЗНІ, а також сприяє збільшенню синтезу ліпідів і підвищенню рівня Нсу в крові [106]. Усі ці фактори потенційно поглиблюють патофізіологічний стан і створюють підґрунтя для прогресування МС.

Підвищена концентрація гаптокоринів (Р-білків або кобалофілінів), зокрема транскобаламінів І та ІІІ, у плазмі може посилювати їх зв'язування з вітаміном В12. Внаслідок цього знижується здатність кобаламіну взаємодіяти з транскобаламіном ІІ, що порушує їх транспортування до клітин [115]. Такий механізм здатен спричинити функціональний дефіцит вітаміну В12, навіть за наявності фізіологічного рівня цього вітаміну, що проявляється у зростанні концентрації Нсу та/або ММА [116]. Це має важливе значення, оскільки ціанокобаламін відіграє ключову роль у забезпеченні енергетичного обміну, регуляції обміну ліпідів і вуглеводів в організмі людини, особливо завдяки протидії гіпергомоцистемії [117, 118]. Дефіцит кобаламіну призводить до накопичення Нсу та ММА в сироватці крові, які виступають біохімічними показниками статусу вітаміну В12 [117]. До того ж недостатність В12 спричиняє збільшення рівня ММА, що асоціюється з посиленням ліпогенезу та розвитком ІР [119]. Хоча патогенез МС включає багато різних механізмів, ІР є одним із найважливіших факторів його розвитку [120, 121].

Існують певні суперечності щодо того, чи зниження ризику розвитку МС пов'язане виключно з вмістом вітаміну В12 або ж із раціоном, багатим на кобаламін, на відміну від інших компонентів комплексу вітамінів групи В. Такі розбіжності можуть частково зумовлюватися відмінностями в методології проведених досліджень, клінічних характеристиках пацієнтів та етнічному складі вибірки [122]. У зв'язку з цим необхідні РКД, спрямовані на оцінку потенційних позитивних ефектів застосування добавок кобаламіну.

Встановлено, що тривале вживання добавок ціанокобаламіну сприяє зменшенню приросту маси тіла у людей з надмірною вагою або ожирінням [123]. Більш того, у систематичному огляді та метааналізі, проведеному J. R. Ulloque-Badaracco et al. (2023), більш сильний зв'язок між рівнем вітаміну В12 і ризиком розвитку МС було виявлено серед популяцій азійського континенту. Це свідчить про ймовірний вплив етнічних, дієтичних або генетичних факторів на зазначений взаємозв'язок [24]. Відтак майбутні дослідження мають враховувати ці потенційні модифікуючі чинники.

Отже, на основі наявних даних щодо впливу дефіциту вітаміну В12 на розвиток МС, використання препаратів кобаламіну, зокрема В12 Анкерману в добовій дозі 1000 мкг (1 мг), є виправданим у клінічній практиці для пацієнтів із підтвердженим дефіцитом або з належністю до груп ризику. Зазначене дозування відповідає рекомендаціям більшості міжнародних клінічних настанов для лікування як вираженого, так і субклінічного дефіциту вітаміну В12, особливо на початкових етапах терапії [124]. Пероральне застосування препарату у високих дозах (1000 мкг/добу) гарантує достатнє всмоктування навіть за наявності порушень внутрішньошлункових механізмів засвоєння за рахунок пасивної дифузії. Завдяки безпечному профілю препарату, зручності використання та хорошій переносимості, В12 Анкерман у дозі 1000 мкг є доцільним вибором як для лікування, так і для профілактики метаболічного синдрому [124]. Втім, застосування препарату має ґрунтуватися на лабораторному підтвердженні дефіциту чи наявності відповідних симптомів із врахуванням індивідуальної клінічної ситуації. Перспективні дослідження слід зосередити на оцінці довгострокових результатів терапії, а також на аналізі біохімічних маркерів для забезпечення більш точної стратифікації пацієнтів, що дозволить оптимізувати медичні підходи та підвищити якість лікування.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Hamooya BM, Siame L, Muchaili L, et al. *Front Nutr* 2025;12: 1661603. <http://doi.org/10.3389/fnut.2025.1661603>
2. 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, 2019: 825-850. http://doi.org/10.1007/978-3-030-11815-0_53
3. Pecani M, Andreozzi P, Cangemi R, et al. *J Clin Med* 2025;14(8): 2750. <http://doi.org/10.3390/jcm14082750>
4. Suren Garg S, Kushwaha K, Dubey R, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2023;200: 110691. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110691>
5. Ahmed SK, Mohammed RA. *Metabol Open* 2025;27: 100375. <http://doi.org/10.1016/j.metop.2025.100375>
6. Welsh A, Hammad M, Piña IL, et al. *Eur J Prev Cardiol* 2024;31(8): 1026-1035. <http://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae025>
7. Abad-Jiménez Z, Vezza T. *Biomedicines* 2025;13(2): 502. <http://doi.org/10.3390/biomedicines13020502>
8. Jin X, Qiu T, Li L, et al. *Acta Pharm Sin B* 2023;13(6): 2403-2424. <http://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.01.012>
9. Theodorakis N, Nikolaou M. *Diseases* 2025;13(2): 55. <http://doi.org/10.3390/diseases13020055>
10. Młynarska E, Bojdo K, Bulicz A, et al. *Curr Issues Mol Biol* 2025;47(10): 787. <http://doi.org/10.3390/cimb47100787>
11. Serhiyenko VA, Chemerys OM, Pankiv VI, Serhiyenko AA. *Int Neurol J* 2025;21(1): 96-107. <http://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1157>
12. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, et al. *Endokrynologia* 2023;28(4): 377-392. <http://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-4.377>
13. Elegbeleye JA, Fayemi OE, Agbemavor WSK, et al. *Nutrients* 2025;17(24): 3960. <http://doi.org/10.3390/nu17243960>
14. Faugere M, Maakaron É, Achour V, et al. *Nutrients* 2025; 17(7): 1167. <http://doi.org/10.3390/nu17071167>
15. Pei X, Yao J, Ran S, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14: 1167317. <http://doi.org/10.3389/fendo.2023.1167317>
16. Cicchini C, De Magistris A, Del Sasso A, et al. *Eur J Case Rep Intern Med* 2025;12(6): 005398. http://doi.org/10.12890/2025_005398
17. Serhiyenko V, Sehin V, Serhiyenko A. *Probl Endocrine Pathol* 2025;82(4): 54-69. <http://doi.org/10.21856/j-PEP.2025.4.07>
18. Islam MS, Wei P, Suzaudulla M, et al. *Mol Med* 2024; 30(1): 279. <http://doi.org/10.1186/s10020-024-01019-y>
19. Shi J, Fang H, Cheng X, et al. *Nutrients* 2023;15(1): 117. <http://doi.org/10.3390/nu15010117>
20. Alkazemi DUZ, Zafar TA, Alsouri NY, et al. *Front Nutr* 2024;11: 1451220. <http://doi.org/10.3389/fnut.2024.1451220>
21. Zahra Moradmand, Saeideh Mirzaei, Ali Asadi, et al. *Curr Dev Nutr* 2026;10(2): 107634. <http://doi.org/10.1016/j.cdnut.2025.107634>
22. Sun Q, Fan Z, Yao F, et al. *Front Endocrinol* 2024;15: 1446719. <http://doi.org/10.3389/fendo.2024.1446719>
23. Argano C, Orlando V, Maggio D, et al. *Metabolites* 2025; 15(12): 773. <http://doi.org/10.3390/metabo15120773>
24. Ulloque-Badaracco JR, Hernandez-Bustamante EA, Alarcon-Braga EA, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14: 1221259. <http://doi.org/10.3389/fendo.2023.1221259>
25. Yin Y, Zhao Z, Wang X, et al. *Front Nutr* 2025;12: 1701310. <http://doi.org/10.3389/fnut.2025.1701310>
26. Zhang P, Xie X, Zhang Y. *Front Nutr* 2023;10: 1279207. <http://doi.org/10.3389/fnut.2023.1279207>
27. Liang Z, Fan F, Liu B, et al. *Nutrients* 2025;17(1): 159. <http://doi.org/10.3390/nu17010159>
28. Ghose M, Das M, Das R, et al. *Ann Neurosci* 2023;30(1): 33-39. <http://doi.org/10.1177/09727531221124425>
29. Zhou F, He Y, Xie X, et al. *Adv Nutr* 2025;16(6): 100434. <http://doi.org/10.1016/j.advnut.2025.100434>
30. Harikrishnan S, Kaushik D, Kumar M, et al. *J Sci Food Agric* 2025;105: 10-18. <http://doi.org/10.1002/jsfa.13661>
31. Serhiyenko AA, Sehin VB, Sulyma VV, Serhiyenko VA. *Probl Endocrine Pathol* 2026;83(1): 52-61. <http://doi.org/10.21856/j-PEP.2026.1.06>
32. Wee AKH, Sultana R. *BMC Prim Care* 2023;24(1): 102. <http://doi.org/10.1186/s12875-023-02057-x>
33. Boachie J, Adaikalakoteswari A, Samavat J, et al. *Nutrients* 2020;12(7): 1925. <http://doi.org/10.3390/nu12071925>
34. Zhu J, Chen C, Lu L, et al. *JAMA Netw Open* 2023; 6(1): e2250621. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.50621>
35. Wang Y, LaBapuchi, Liu M, Chen L. *J Adv Res* 2026;84: 805-827. <http://doi.org/10.1016/j.jare.2025.09.026>
36. Spataru T. *Reactions* 2024;5(1): 20-76. <http://doi.org/10.3390/reactions5010002>
37. Halczuk K, Kaźmierczak-Barańska J, Karwowski BT, et al. *Nutrients* 2023;15(12): 2734. <http://doi.org/10.3390/nu15122734>
38. Mathew AR, Di Matteo G, La Rosa P, et al. *Int J Mol Sci* 2024;25(1): 590. <http://doi.org/10.3390/ijms25010590>
39. Serhiyenko VA, Chemerys OM, Pankiv VI, Serhiyenko AA. *Int Neurol J* 2025;21(3): 226-237. <http://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1178>

40. Nurtazina A, Voitsekhovskiy I, Toishimanov M, et al. *J Clin Med* 2024;13(23): 7206. <http://doi.org/10.3390/jcm13237206>
41. Moravcová M, Siatka T, Krčmová LK, et al. *Nutr Res Rev* 2025;38(1): 338-370. <http://doi.org/10.1017/S0954422424000210>
42. Mucha P, Kus F, Cysewski D, et al. *Int J Mol Sci* 2024; 25(15): 8021. <http://doi.org/10.3390/ijms25158021>
43. Serhiyenko A, Baitsar M, Sehin V, et al. *Med Sci Proc Shevchenko Sci Soc* 2024;73(1): 1-10. <http://doi.org/10.25040/ntsh2024.01.07>
44. Heiner-Fokkema MR, Riphagen IJ, Wiersema NS, et al. *Pediatr Res* 2021;90: 1058-1064. <http://doi.org/10.1038/s41390-021-01372-2>
45. D'Elia S, Morello M, Titolo G, et al. *J Cardiovasc Dev Dis* 2025;12(10): 383. <http://doi.org/10.3390/jcdd12100383>
46. Schleicher E, Didangelos T, Kotzakioulafi E, et al. *Nutrients* 2023;15(11): 2597. <http://doi.org/10.3390/nu15112597>
47. Salimiaghdam N, Jumaah O, Acob T, et al. *Cureus* 2025; 17(2): e79176. <http://doi.org/10.7759/cureus.79176>
48. Vincenti A, Bertuzzo L, Limitone A, et al. *Nutrients* 2021;13(6): 1913. <http://doi.org/10.3390/nu13061913>
49. Ratis TS, Ranganathan RS, Solai Raja M, Srivastav PSS. *Cureus* 2023;15(4): e37466. <http://doi.org/10.7759/cureus.37466>
50. Alvarez M, Sierra OR, Saavedra G, Moreno S. *Endocr Connect* 2019;8(10): 1324-1329. <http://doi.org/10.1530/EC-19-0382>
51. Hurley-Kim K, Vu CH, Dao NM, et al. *Endocr Pract* 2023;29(11): 862-867. <http://doi.org/10.1016/j.epr.2023.06.013>
52. Obeid R, Andrès E, Češka R, et al. *J Clin Med* 2024; 13(8): 2176. <http://doi.org/10.3390/jcm13082176>
53. Farooq MD, Tak FA, Ara F, et al. *J Xenobiot* 2022;12(2): 122-130. <http://doi.org/10.3390/jox12020011>
54. Yadav A, Azad C, Kaur R, et al. *J Child Neurol* 2023; 38(3-4): 161-168. <http://doi.org/10.1177/08830738231169411>
55. Sepassi A, Wang J, Yankowski S, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2025;228: 112424. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112424>
56. Bell DSH. *Diabetes Obes Metab* 2022;24(8): 1423-1428. <http://doi.org/10.1111/dom.14734>
57. Basalamah MA, Ibrahim MO, Qutob MS, et al. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(44): e35838. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000035838>
58. Chen T, Gao Y, Zhang S, et al. *Front Neurosci* 2023;17: 1110942. <http://doi.org/10.3389/fnins.2023.1110942>
59. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019;3(2): 200-214. <http://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002>
60. Domínguez-López I, Kovatcheva M, Casas R, et al. *J Sci Food Agric* 2024;104(2): 875-882. <http://doi.org/10.1002/jsfa.12976>
61. Sereno MGB, Rezende HA, Caçador PS, Dornelas JPAP. *Res Soc Dev* 2024;13(9): e1013946741. <http://doi.org/10.33448/rsd-v13i9.46741>
62. Pancheva R, Dzhogova M, Dimitrov L, et al. *Nutrients* 2026;18(7): 1098. <http://doi.org/10.3390/nu18071098>
63. Fu L, Wang Y, Hu YQ. *Front Nutr* 2022;9: 1048122. <http://doi.org/10.3389/fnut.2022.1048122>
64. Guetterman HM, Crider KS, Fothergill A, et al. *Clin Nutr ESPEN* 2025;68: 176-188. <http://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.05.011>
65. Sarkar M, Basu S, Sagili H, et al. *Cureus* 2026;18(1): e102276. <http://doi.org/10.7759/cureus.102276>
66. Samavat J, Boachie J, McTernan PG, et al. *BMC Med* 2025;23(1): 232. <http://doi.org/10.1186/s12916-025-04056-4>
67. Sobczyńska-Malefora A, Yajnik CS, Harrington DJ, et al. *J Nutr* 2022;152(1): 163-170. <http://doi.org/10.1093/jn/nxab352>
68. Aureli A, Recupero R, Mariani M, et al. *Int J Mol Sci* 2023;24(23): 16588. <http://doi.org/10.3390/ijms242316588>
69. Sun Y, Sun M, Liu B, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10: 414. <http://doi.org/10.3389/fendo.2019.00414>
70. Maher A, Sobczyńska-Malefora A. *J Family Reprod Health* 2021;15(3): 141-149. <http://doi.org/10.18502/jfrh.v15i3.7131>
71. Zhu QR, Dieuwertje EK, Bekele HT, et al. *Biomed Environ Sci* 2024;37(3): 242-253. <http://doi.org/10.3967/bes2024.028>
72. Guetterman HM, Huey SL, Knight R, et al. *Adv Nutr* 2022; 13(2): 530-558. <http://doi.org/10.1093/advances/nmab123>
73. Hudek Turković A, Matovinović M, Žuna K, et al. *Food Technol Biotechnol* 2022;60(2): 135-144. <http://doi.org/10.17113/ftb.60.02.22.7478>
74. Dib M-J, Ahmadi KR, Zagkos L, et al. *Nutrients* 2022; 14(23): 5031. <http://doi.org/10.3390/nu14235031>
75. Aktaş HS, Pençe HH. *Hamidiye Med J* 2023;4(1): 9-14. <http://doi.org/10.4274/hamidiyemedj.galenos.2022.52724>
76. Ahmed I, Chakraborty R, Faizy AF, Moin S. *J Diabetes Metab Disord* 2024;23(2): 1699-1718. <http://doi.org/10.1007/s40200-024-01496-2>
77. Kurhaluk N, Kołodziejska R, Mazur Z, et al. *Int J Mol Sci* 2026;27(4): 2066. <http://doi.org/10.3390/ijms27042066>
78. Adaikalakoteswari A, Wood C, Mina TH, et al. *Sci Rep* 2020;10: 11066. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-68344-0>
79. Bilici ME, Örnek Z. *Sci Rep* 2025;15: 41135. <http://doi.org/10.1038/s41598-025-25029-w>
80. Owen MD, Kennedy MG, Quilang RC, et al. *Clin Sci (Lond)* 2024;138(18): 1179-1207. <http://doi.org/10.1042/CS20230681>
81. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. *Endocr Regul* 2022;56(4): 284-294. <http://doi.org/10.2478/enr-2022-0031>

82. Calcaterra V, Verduci E, Cena H, et al. *Nutrients* 2021; 13(6): 1848. <http://doi.org/10.3390/nu13061848>
83. Carrasco-Cabezas M, Assmann TS, Martínez P, et al. *Nutrients* 2024;16(12): 1937. <http://doi.org/10.3390/nu16121937>
84. González-Ludlow I, Rodríguez-Cano AM, Mendoza-Ortega JA, et al. *Nutrients* 2025;17(3): 372. <http://doi.org/10.3390/nu17030372>
85. Chen X, Zhang Y, Chen H, et al. *Diabetes Care* 2021; 44(1): 217-223. <http://doi.org/10.2337/dc20-1607>
86. Bhushan R, Sinha P. *J Hum Reprod Sci* 2022;15(1): 34-41. http://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_147_21
87. Ashok T, Puttam H, Tarnate VCA, et al. *Cureus* 2021; 13(10): e18521. <http://doi.org/10.7759/cureus.18521>
88. Bala R, Verma R, Verma P, et al. *Nutr Res* 2021;91: 57-66. <http://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.05.002>
89. Deng X, Qin D, Ding Q, et al. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2025;54(1): 102864. <http://doi.org/10.1016/j.jogoh.2024.102864>
90. Bokor S, Csölle I, Felso R, et al. *Front Endocrinol* 2024; 15: 1287255. <http://doi.org/10.3389/fendo.2024.1287255>
91. Arslan S, Yıldırım H, Seymen CM. *Nutrients* 2024;16(1): 150. <http://doi.org/10.3390/nu16010150>
92. Singh P, Kaur L, Ghose S, et al. *J Nutr* 2023;153(12): 3382-3396. <http://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.08.032>
93. Eken Y, Tekin N, Şahin F, et al. *J Clin Med* 2026;15(5): 1775. <http://doi.org/10.3390/jcm15051775>
94. Cui S, Deng F, Lu M, et al. *Front Nutr* 2026;13: 1717069. <http://doi.org/10.3389/fnut.2026.1717069>
95. Talari HR, Molaqanbari MR, Mokfi M, et al. *Sci Rep* 2022;12(1): 14047. <http://doi.org/10.1038/s41598-022-18195-8>
96. Li L, Huang Q, Yang L, et al. *Nutrients* 2022;14(6): 1224. <http://doi.org/10.3390/nu14061224>
97. Bravo-Ruiz I, Medina MÁ, Martínez-Poveda B. *Nutrients* 2021;13(5): 1513. <http://doi.org/10.3390/nu13051513>
98. Behringer CR, Kulkarni A, Weinstein A. *Cureus* 2025; 17(11): e96258. <http://doi.org/10.7759/cureus.96258>
99. Swathi NL S, Shakhathreh Z, Tahir A, et al. *Cureus* 2025; 17(3): e80418. <http://doi.org/10.7759/cureus.80418>
100. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA, Segin VB, Serhiyenko LM. *Vessel Plus* 2022;6: 4515. <http://doi.org/10.20517/2574-1209.2021.83>
101. Aguilar M, Alberti KGMM, Amiel SA, et al. *Diabetes und Stoffwechsel* 2000;9(2): 104-136.
102. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. *Endocr Regul* 2021;55(4): 224-233. <http://doi.org/10.2478/enr-2021-0024>
103. Sobral AF, Cunha A, Silva V, et al. *Int J Mol Sci* 2024; 25(17): 9339. <http://doi.org/10.3390/ijms25179339>
104. Majumder A, Bano S, Nayak KB. *Biomolecules* 2024; 14(11): 1387. <http://doi.org/10.3390/biom14111387>
105. Yu Y, Martins LM. *Int J Mol Sci* 2024;25(12): 6302. <http://doi.org/10.3390/ijms25126302>
106. Al Qassab M, Bou Ghanem A, Hussayni Y, et al. *Biochem Biophys Rep* 2026;46: 102544. <http://doi.org/10.1016/j.bbrep.2026.102544>
107. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. *Mіžnar Endokrinol Žurn* 2022;18(5): 63-75. <http://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1190>
108. Gillespie CA, Chowdhury A, Quinn KA, et al. *Pediatr Res* 2025;98(2): 458-469. <http://doi.org/10.1038/s41390-024-03674-7>
109. Du L, Gao R, Chen Z. *Int J Mol Sci* 2025;26(6): 2560. <http://doi.org/10.3390/ijms26062560>
110. Wang J-J, Chen X-Y, Zhang Y-R, et al. *Front Physiol* 2025;16: 1562848. <http://doi.org/10.3389/fphys.2025.1562848>
111. Krumpolec P, Kodada D, Hadžega D, et al. *Front Med (Lausanne)* 2024;11: 1291429. <http://doi.org/10.3389/fmed.2024.1291429>
112. Zhao Y, Liang J, Ma W, et al. *Pharmacol Res* 2026;225: 108114. <http://doi.org/10.1016/j.phrs.2026.108114>
113. Desiderio A, Pastorino M, Campitelli M, et al. *FASEB J* 2024;38(19): e70093. <http://doi.org/10.1096/fj.202401470R>
114. Han L, Tian Q, Han Q, et al. *J Integr Agric (JIA)* 2026; 25(4): 1343-1358. <http://doi.org/10.1016/j.jia.2024.11.001>
115. Fedosov SN, Nexo E. *Nutrients* 2024;16(5): 648. <http://doi.org/10.3390/nu16050648>
116. Duim SN, Vlasveld LT, Mezger STP, et al. *Ann Clin Biochem* 2022;59(4): 302-307. <http://doi.org/10.1177/00045632221087132>
117. Mohan A, Kumar R, Kumar V, Yadav M. *Curr Cardiol Rev* 2023;19(4): e090223213539. <http://doi.org/10.2174/1573403X19666230209111854>
118. Ramirez-Villalobos MD, Monterrubio-Flores E, Marquez-Murillo M, et al. *Nutrients* 2025;17(22): 3535. <http://doi.org/10.3390/nu17223535>
119. Guo J, Liu X, Wang Z, et al. *Nutr J* 2023;22(1): 63. <http://doi.org/10.1186/s12937-023-00900-6>
120. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. *Mіžnar Endokrinol Žurnal* 2021;17(2): 100-113. <http://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573>
121. Wang S, Shi Y, Xin R, et al. *Front Endocrinol* 2025;16: 1614006. <http://doi.org/10.3389/fendo.2025.1614006>
122. Alexa R-E, Haliga RE, Morăraşu BC, et al. *Med Sci* 2026;14(2): 160. <http://doi.org/10.3390/medsci14020160>
123. Fu Y, Zhu Z, Huang Z, et al. *Nutrients* 2023;15(3): 483. <http://doi.org/10.3390/nu15030483>
124. Fernandes TL, Lourenço DM, Filho DR, et al. *Int J Nutrology* 2025;18(1): e25103. <http://doi.org/10.54448/ijn25103>

**ВІТАМІН В12 І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ
(огляд літератури)****Сергієнко О. О., Сегін В. В., Сергієнко В. О.**Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького», м. Львів, Україна
serhiyenkoa@gmail.com*

Метаболічний синдром (МС) — це сукупність взаємозалежних і часто супутніх станів і захворювань, таких як порушення толерантності до глюкози, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія та абдомінальне ожиріння, кожне з яких самостійно асоційоване з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, інсульту та підвищення загальної смертності. Збагачення раціону певними біофакторами може бути корисним доповненням до традиційної терапії для профілактики та лікування МС, оскільки, з одного боку, МС пов'язаний із системним дефіцитом низки біофакторів, а з іншого боку, їх позитивний вплив спостерігається і в пацієнтів за відсутності дефіциту.

Низка епідеміологічних та експериментальних досліджень продемонструвала зв'язок між важливістю вітаміну В12 та різними компонентами МС. Вітамін В12 (ціанокобаламін, кобаламін) є необхідним кофактором двох важливих біохімічних шляхів: метаболізму метилмалонової кислоти та синтезу метіоніну з гомоцистеїну (homocysteine, Hcy). Крім того, зверталася увага на можливий зв'язок між низьким рівнем вітамінів В6, В12 і фолатів, або підвищеним вмістом Hcy в крові та зростанням ризику МС, оскільки порушення їхнього рівня також можуть зумовлювати зміни, що беруть участь у патогенезі цього синдрому. Це може слугувати обґрунтуванням для використання вітаміну В12 в лікуванні МС, навіть на ранніх субклінічних стадіях.

Особливості взаємодії між вітаміном В12 та МС є надзвичайно складними і досі не цілком з'ясованими, оскільки включають багатогранні біохімічні та фізіологічні процеси. Дослідження демонструють, що дефіцит ключових нутрієнтів, таких як фолати, вітаміни В6 і В12, може призводити до розвитку хронічного запалення низької інтенсивності, дисліпідемії, порушення функції ендотелію судин, порушення толерантності до глюкози, а також сприяє виникненню інсулінової резистентності. Ці патофізіологічні стани найчастіше обумовлені наслідками оксидантного стресу, який відіграє важливу роль у розвитку МС. Окрім хронічного запалення низької інтенсивності, дефіцит кобаламіну сприяє порушенню процесу синтезу оксиду азоту, що тісно пов'язано з ключовими механізмами патофізіології МС. Таким чином, кобаламін, незалежно від його класичної функції кофактора, може діяти як внутрішньоклітинний, зокрема як внутрішньомітохондріальний антиоксидант. Докази зв'язку між рівнями ціанокобаламіну, фолатів та Hcy з МС відкривають можливість дослідження використання цих вітамінів як профілактичної терапії МС або його ускладнень.

Метою даного огляду є систематизація сучасних уявлень про роль вітаміну В12 у профілактиці та лікуванні метаболічного синдрому, а також визначення перспективних напрямів подальших досліджень у цій галузі. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використані ключові слова «вітамін В12», «кобаламін», «метаболічний синдром», «ожиріння», «інсулінорезистентність», «дисліпідемія». Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: вітамін В12, метаболічний синдром, ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія, огляд.

VITAMIN B12 AND METABOLIC SYNDROME (literature review)

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

*State nonprofit company «Danylo Halytsky Lviv National Medical University»,
Lviv, Ukraine
serhiyenkoa@gmail.com*

Metabolic syndrome (MetS) is a cluster of interrelated and often coexisting conditions and diseases, such as impaired glucose tolerance, dyslipidemia, hypertension, and abdominal obesity, each of which is independently associated with an increased risk of cardiovascular disease, diabetes mellitus, stroke, and overall mortality.

Enriching the diet with certain biofactors may be a useful adjunct to conventional therapy for the prevention and treatment of MetS, since, on the one hand, MetS is associated with a systemic deficiency of a number of biofactors, and on the other hand, their beneficial effects are observed even in patients without such a deficiency.

A number of epidemiological and experimental studies have demonstrated a link between the importance of vitamin B12 and various components of MetS. Vitamin B12 (cyanocobalamin, cobalamin) is an essential cofactor in two important biochemical pathways: the metabolism of methylmalonic acid and the synthesis of methionine from homocysteine (Hcy). In addition, attention has been drawn to a possible link between low levels of vitamins B6, B12, and folates, or elevated blood Hcy levels, and an increased risk of MetS, as abnormalities in these levels may also contribute to changes involved in the pathogenesis of this syndrome. This may serve as a rationale for the use of vitamin B12 in the treatment of MetS, even in the early subclinical stages.

The interactions between vitamin B12 and MetS are extremely complex and not yet fully understood, as they involve multifaceted biochemical and physiological processes. Studies demonstrate that a deficiency of key nutrients, such as folates, vitamins B6 and B12, can lead to the development of low-grade chronic inflammation, dyslipidemia, impaired vascular endothelial function, and impaired glucose tolerance, and also contributes to the onset of insulin resistance. These pathophysiological conditions are most often caused by the effects of oxidative stress, which plays a significant role in the development of MetS. In addition to low-grade chronic inflammation, cobalamin deficiency disrupts nitric oxide synthesis, a process closely linked to key mechanisms of MetS pathophysiology. Thus, cobalamin, regardless of its classical function as a cofactor, may act as an intracellular, specifically an intramitochondrial, antioxidant. Evidence of a link between levels of cyanocobalamin, folates, and Hcy with MetS will open the possibility of investigating the use of these vitamins as a preventive therapy for MetS or its complications.

The aim of this review is to synthesize current understanding of the role of vitamin B12 in the prevention and treatment of metabolic syndrome, as well as to identify promising areas for further research in this field. The search was conducted in Scopus, ScienceDirect (from Elsevier), and PubMed, including the Medline databases. The keywords used were «vitamin B12», «cobalamin», «metabolic syndrome», «obesity», «insulin resistance» and «dyslipidemia». To identify study results that could not be found during the online search, a manual search of the bibliographies of publications was conducted.

Key words: vitamin B12, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, review.