

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი  
Iv. Javakhishvili Tbilisi State University

**თინათინ კაჭარავა**  
**Tinatin Kacharava**

**B12 ვიტამინის დეფიციტის კავშირი**  
**ფარისებრი ჯირკვლის**  
**აუტოიმუნურ დაავადებებთან**

**Correlation between Vitamin B12**  
**Deficiency and Autoimmune Thyroid Diseases**

თბილისი 2022

Tbilisi 2022

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი  
მედიცინის ფაკულტეტი  
სადოქტორო პროგრამა „კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა“

*ხელნაწერის უფლებით*

## **თინათინ კაჭარავა**

# **B12 ვიტამინის დეფიციტის კავშირი ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებებთან**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური  
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

**ავტორეფერატი**

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ელენე გიორგაძე

თბილისი  
2022



## აბსტრაქტი

ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებები (AITD) ყველაზე გავრცელებული ორგანო სპეციფიკური აუტოიმუნური დარღვევებია. B12 ვიტამინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნური სისტემის გამართულ ფუნქციონირებაში. ამრიგად, ამ კვლევის მიზანი იყო B12 ვიტამინის დეფიციტსა და AITD-ს შორის კორელაციის გამოკვლევა.

სულ 306 პაციენტი (18-65 წლის ასაკი, საშუალო –  $37.6 \pm 11.3$  წელი) და მათ შორის 87 მამაკაცი და 219 ქალი) შესწავლილ იქნა რეტროსპექტულად (დაკვირვების კვლევა).

პაციენტები დაიყო ჯგუფებად: B12 ვიტამინის დეფიციტით და მის გარეშე, ასევე AITD-ით და მის გარეშე. ჯგუფებს შორის განსხვავებები შეფასდა ფიშერის ზუსტი ტესტით თვისებრივი ცვლადებისთვის და სტუდენტის t-ტესტით რაოდენობრივი ცვლადებისათვის. რაოდენობრივი ფაქტორების კორელაციები განისაზღვრა პირსონის კორელაციის კოეფიციენტით, ხოლო ხარისხობრივი ფაქტორებისთვის – სპირმანის კორელაციის ანალიზი. B12 ვიტამინის დეფიციტის მგრძობელობა და სპეციფიკა AITD-სთვის გამოთვლილი იყო ROC ანალიზით.

B12 ვიტამინის დონე მნიშვნელოვნად დაბალი იყო AITD-ის მქონე პაციენტებში (და  $200.70 + 108.84$ ) კონტროლთან შედარებით ( $393.41 + 150.78$   $p < 0.0001$ )

B12 ვიტამინის დეფიციტის მქონე პაციენტებს ახასიათებდათ ანტი-TPO-ს მნიშვნელოვნად მაღალი საშუალო მნიშვნელობები (236.60 + 455.74) კონტროლთან შედარებით (39.51 + 165.57  $p < 0.0001$ ).

B12 ვიტამინის დონე საპირისპირო კორელაციაში იყო ანტი-TPO დონეებთან ( $r = -0.233$ ,  $p < 0.001$ ). B12 ვიტამინის როკ ანალიზმა, როგორც AITD-ის სადიაგნოსტიკო ტესტმა, მისცა მრუდის ქვეშ არსებული ფართობი, როგორც 0,881 (95%CI: 0,839-0,924), მგრძნობელობა – 0,947, სპეციფიკა – 0,768 და წყვეტის მნიშვნელობა – 178,9.

დასკვნა: B12 ვიტამინის დონე მნიშვნელოვან კორელაციაშია AITD-თან.

## აზრევიატურების ჩამონათვალი

- თირეოპეროქსიდაზას საწინააღმდეგო ანტისხეულები – anti-TPO
- აუტოიმუნური დაავადება – ADS
- ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადება – AITD
- თავისუფალი თიროქსინი – FT4
- თირეოტროპული ჰორმონი – TSH
- B12 ვიტამინი – B12
- თირეოგლობულინის საწინააღმდეგო ანტისხეულები – anti-TG
- D ვიტამინის რეცეპტორი – VDR
- გრეივისის დაავადება – GD
- ჰაშიმოტოს თირეოდიტი – HT
- D3 ვიტამინი – 25(OH)D3

## საკვლევი პრობლემის აქტუალურობა

მსოფლიოში მუდმივად იზრდება აუტოიმუნური დაავადებების პროცენტულობა, ასევე მზარდია B12 ვიტამინის დეფიციტის ზრდა. აღნიშნულ საკითხზე ჩატარებულია სხვადასხვა სახეობის კვლევები მსოფლიოს მასშტაბით, რომელთა წყაროებიც გამოყენებულია ჩვენს განხილვაში. მსოფლიოს ინტერესი არ წყდება აუტოიმუნური დაავადებებისა და B12 ვიტამინის დეფიციტის მიმართ, ჯერ კიდევ საჭიროა უფრო ღრმა და ფართო მასშტაბიანი კვლევები, რომ მოხდეს გაიდლაინებში და რეკომენდაციებში მტკიცებითი ფორმულირების შეტანა. აღნიშნული ტიპის კვლევა პირველად ჩატარდა კავკასიელ მოსახლეობაში. კვლევის დიზაინში გათვალისწინებულია ყველა კრიტერიუმი რაც შეიძლება იწვევდეს B12 ვიტამინის დეფიციტს ( სხვა კვლევებისგან განსხვავებით გათვალისწინებულია დიაბეტი და მეტფორმინით თერაპიაც, როგორც B12 ვიტამინის დეფიციტის გამომწვევი მიზეზები) რათა გამორიცხული ყოფილიყო ცდომილება.

ვინაიდან გამოვლინდა დადებითი კორელაცია B12 ვიტამინის დეფიციტსა და ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებას შორის, აღნიშნულ კორელაციას აქვს მაღალი პრაქტიკული ღირებულება, რადგან ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების მქონე პაციენტებში სკრინინგულად უნდა მოხდეს B12 ვიტამინის განსაზღვრაც, თუმცა კვლევას თან ახლავს შეზღუდვები, რადგან ის ჩატარდა მხოლოდ ერთ კონკრეტულ კლინიკაში მცირე პოპულაციაზე, ამიტომ საჭიროა მეტად ფართომასშტაბი-

ანი კვლევები პროტოკოლებში და გაიდლაინებში ცვლილებების შესატანად.

ჩვენი კვლევის ჰიპოთეზა წარმოადგენდა: B12 ვიტამინის დეფიციტი ამჟღავნებს დადებით კორელაციას ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების მქონე პაციენტებში.

### **კვლევის მიზანი:**

B12 ვიტამინის დეფიციტსა და AITD-ს შორის კორელაციის გამოკვლევა.

### **კვლევის ამოცანა:**

B12 ვიტამინის დეფიციტის მქონე პირებში შევისწავლოთ ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების გავრცელების სიხშირე.

### **დასკვნები:**

B12 ვიტამინის დონე მნიშვნელოვნად არის დაკავშირებული აუტოიმუნური თიროედიტის არსებობასთან.

B12 ვიტამინის კონცენტრაცია უნდა განისაზღვროს აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში, რადგან ამ დიაგნოსტიკურ ტესტს აქვს მაღალი მგრძობელობა და სპეციფიკურობა.



## **დასაცავად გამოტანილი დებულება (დებულებები):**

1. B12 ვიტამინის დონე სისხლის შრატში ასოცირდება ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების ეტიოპათოგენზთან.
2. B12 ვიტამინის დეფიციტი უარყოფით კორელაციაშია ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებასთან.
3. D ვიტამინის დონე სისხლის შრატში არ ამჟღავნებს სარწმუნო კორელაციას ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების გენზთან.

## სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

B12 ვიტამინის აღმოჩენა, მეტაბოლიზმში მისი როლის გარკვევა გრძელდებოდა დაახლოებით 100 წელი და დაყოფილია ორ ფაზად, რომლებზეც მიიღეს ორი ნობელის პრემია სხვადასხვა დროს.

XIX საუკუნეში პერნიციოზული ანემიის მკურნალობაში მნიშვნელოვანი აღმოჩენისთვის მინოტმა და მერფმა მიიღეს ნობელის პრიზი. ეს მკვლევარები არ იყვნენ პირველები ვინც მიიჩნიეს, რომ საკვები ნივთიერებების არასაკმარისობა იყო პერნიციოზული ანემიის მიზეზი, მაგრამ დაადგინეს, რომ მდგომარეობა უმჯობესდებოდა სპეციალური დიეტის დროს, რომელიც შეიცავდა დიდი რაოდენობით ღვიძლს.

მრავალი კვლევის შემდეგ მეცნიერმა კასტლმა აღმოაჩინა ცილა შინაგანი ფაქტორი, რომლის დეფიციტიც იყო პერნიციოზული ანემიის დროს. წლების შემდეგ კი აღნიშნული შინაგანი ფაქტორი აღმოჩნდა – გლიკოპროტეინი, რომელიც უკავშირდება B12 ვიტამინს და ქმნის კომპლექსს, რის შემდეგაც ხდება B12 ვიტამინის შეწოვა წვრილ ნაწლავში. ვიტამინი იზოლირებულ იქნა ორი ჯგუფის მიერ, იქნა კრისტალიზებული და აღწერილი დოროთე ჰოჯკინის ლაბორატორიაში, რის გამოც მან 1964 წელს მან მიიღო ნობელის პრემია. შემდგომ წლებში გაირკვა მისი კავშირი ნეიროპათიასთან, რამაც გამოიწვია დამბლა და სიკვდილი, ხოლო პოსტმოკემის ანალიზმა აჩვენა ზურგის ტვინის დემიენილიზაცია

ვიტამინ B12 დეფიციტის მქონე პაციენტებში. ამჟამად ვიტამინი B12 კვლავ ინტენსიური გამოკვლევის საგანად რჩება მედიცინა-ში. 1850 იან წლებში ინგლისელმა ექიმმა თომას ადისონმა აღწერა ანემიის ლეტალური ფორმა (პერნიციოზული ანემია), რომელიც სავარაუდოდ დაკავშირებული უნდა ყოფილიყო კუჭის კედელში არსებულ პათოლოგიასთან.

B12 ვიტამინის ისტორია იწყება მე-19 საუკუნის შუაში, როდესაც აღწერეს დაავადება – პერნიციოზული ანემია. 1934 წელს ექიმებმა ჯორჯ მაიკოტმა და უილიამ პარი მორფმა მიიღეს ნობელის პრემია, რადგან აღმოაჩინეს B12 ვიტამინის სამკურნალო თვისებები, მხოლოდ 12 წლის შემდეგ კი მოხდა მისი ხმარებაში შემოღება.

B12 ვიტამინი არის წყალში ხსნადი და ეფექტურია მცირე დოზებით, ცნობილია როგორც „წითელი ვიტამინი“ და ციანკობალამინი, ერთადერთი ვიტამინია რომელიც შეიცავს შეუცვლელ მინერალურ ელემენტებს (კობალტი). არსებობს შემდეგი ფორმებით: ოქსიკობალამინი, მეთილკობალამინი, ადენოზინკობალამინი, ყველა ამ ფორმას შეუძლია გარდაიქმნას ერთმანეთში. იზომება მიკროგრამებში.

კობალამინს აქვს ყველაზე რთული ქიმიური აგებულება სხვა ვიტამინებთან შედარებით. არსებობს B12 ვიტამინის ქიმიური ნაერთის ორი ვარიანტი: ციანოკობალამინის და ჰიდროქსიკობალამინის. კარგად იხსნება წყალში, პრაქტიკულად არ იშლება ხანგრძლივი თერმული დამუშავების შედეგად.

B12 ვიტამინი მარაგდება ღვიძლში, მცირე რაოდენობით B12 ვიტამინს ასინთეზირებს ღვიძლის მიკროფლორა. B12 ვიტამინზე დღიური მოთხოვნილება: რეკომენდებული დღიური დოზა მოზრდილებისთვის დაახლოებით 3 მიკროგრამი.

B12 ვიტამინის სასარგებლო თვისებები: მთავარი სარგებელი კობალამინის არის ერთროციტების სინთეზში მონაწილეობა, ის აუცილებელია უჯრედების დაყოფის პროცესში, მონაწილეობას ღებულობს სისხლმბარი ორგანოების, კუჭ-ნაწლავის სისტემის და იმუნური სისტემის ფუნქციონირებაში, ასევე მას აქვს შეუცვლელი ფუნქცია ნერვული სისტემის ჩამოყალიბებაში. ამცირებს გალიზიანებადობას, ხელს უწყობს ნერვული სისტემის სწორ და გამართულ ფუნქციონირებას. ამლიერებს მადას, ზრდის ენერგიას, ზრდის კონცენტრაციის უნარს, მეხსიერებას და წონასწორობის შენარჩუნებას უწყობს ხელს. ქალებისთვის B12 ვიტამინი სასარგებლოა პრემენსტრუალურ და მენსტრუალურ პერიოდებში.

B12 ვიტამინი მოიხსენიება ასევე როგორც ციანკობალამინი. B12 ვიტამინი სინთეზირდება მხოლოდ გარკვეულ ბაქტერიებში. B12 ვიტამინს შეიცავს ცხოველური საკვები (მაგალითად, ხორცი, რძე, კვერცხი, თევზი, მცენარეული საკვები არ ითვლება B12 ვიტამინის ძირითად წყაროდ. თუმცა როგორცაა საკვები წყალმცენარეები ან ლურჯმწვანე წყალმცენარეები (ციანობაქტერია), შეიცავს დიდი რაოდენობით B12 ვიტამინი.

B12 ვიტამინის შეწოვა მიმდინარეობს ორგანიზმში ეტაპობრივად. საკვებიდან გამოთავისუფლებული B12 ვიტამინი პირვე-

ლად ემბმევა ჰაპტოკორინს (ნერწყვის B12 ვიტამინ ბმადი პროტეინი). კუჭში როდესაც მოხდება პროტეილიზი ჰაპტოკორინ B12 ვიტამინის ნაერთისა, თორმეტგოჯაში პანკრეასული პროტეაზას მიერ, გამოყოფილი B12 მიუერთდება კუჭის ვიტამინ B12-ის ბმად პროტეინს პროქსიმალურ წვრილ ნაწლავში. ჯანმრთელს ადამიანებში მიღებული B12 ვიტამინის 50 % შეიწოვება.

B12 ვიტამინი დეფიციტის ეპიდემიოლოგია განსხვავდება ეტიოლოგიის მიხედვით. ზოგადად პოპულაციაში, ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ ანემიის მქონე პაციენტთა შორის, დაახლოებით 1%-დან 2% არის გამოწვეული B12-ის დეფიციტით. სხვა კვლევებმა აჩვენა, რომ კლინიკურმა კრიოციტოზით დაავადებულ პაციენტებს შორის (განსაზღვრულია როგორც MCV > 100), 18-20%-მდე განპირობებულია B12 დეფიციტით. ვიტამინის B12 დეფიციტი უფრო ხშირია ხანდაზმულებში, მიუხედავად გამოწვეული მიზეზისა.

ვიტამინ B12 დეფიციტს აქვს 3 ძირითადი ეტიოლოგია: აუტოიმუნური – პერნიციოზული ანემია არის აუტოიმუნური მდგომარეობა, რომლის დროსაც წარმოიქმნება ანტისხეულები ცილა – შინაგანი ფაქტორის მიმართ (რომელიც საჭიროა B12 ვიტამინის შეწოვისთვის), მალაბსორბცია: კუჭში მდებარე პარიეტული უჯრედები წარმოქმნიან შინაგან ფაქტორს, ამრიგად, კუჭის შემოვლითი ოპერაციის ისტორიის მქონე ნებისმიერ პაციენტს შესაძლებელია განუვითარდეს ვიტამინ B12 დეფიციტი. პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ტერმინალური ილეუმის ნებისმიერი დაზიანე-

ბა, მაგალითად, კრონის დაავადების გამო ჩაუტარდათ ქირურგიული რეზექცია, ხდება B12-ის შეწოვის შეფერხება და ვითარდება მისი დეფიციტი. ასევე წვრილი ნაწლავის სხვა დაზიანებებმა, მაგალითად, ცელიაკია და ასევე ზოგიერთმა ინფექციამ შეიძლება გამოიწვიოს B12 დეფიციტი, ასევე კვებისმიერი უკმარისობა: ვიტამინი B12 ინახება ღვიძლში, ამასთან, პაციენტებმა, რომლებმაც დაახლოებით სამი წლის განმავლობაში დაიცვეს მკაცრი ვეგანური დიეტა, შეიძლება განუვითარდეთ B12-ის დეფიციტი.

B12 ვიტამინის დეფიციტის კლინიკური სურათი ძირითადად მოიცავს ნევროლოგიურ და ჰემატოლოგიურ გამოვლინებებს. ჰემატოლოგიური გამოვლინებები მოიცავს მაკროციტოზს და მეგალობლასტურ ანემიას, რომლებიც შეიძლება ასოცირდებოდეს შემდეგ დარღვევებთან: პანციტოპენია, გლოსიტი, კუჭ-ნაწლავის დისფუნქცია, ფსიქოზი ან ნევროლოგიური დარღვევები.

ნევროლოგიური ნიშნებმა და სიმპტომებმა შეიძლება მრავალი ფორმა მიიღოს, მათ შორის პერიფერიული ნეიროპათია რომელიც ზოგადად ვლინდება როგორც პარესთეზია, ოპტიკური ნეიროპათია ფსიქიატრიული დარღვევები, როგორცაა ქრონიკული დაღლილობის სინდრომი, ფსიქოზი, განწყობის დარღვევები ან დეპრესიული სიმპტომები. ვიტამინ B12-ის უკმარისობამ შეიძლება გამოიწვიოს ნაწლავის მუშაობის დარღვევა, რაც გამოიხატება როგორც ზომიერი ყაბზობა ან დიარეა, ასევე შეიძლება განვითარდეს სწორი ნაწლავის ან შარდის ბუშტის კონტროლის დაკარგვა. დეფიციტმა შეიძლება შეაფერხოს იმუნური სისტემის

რეაქცია და ასევე შესაძლებელია გამოიწვიოს ძვლის მინერალების სიმკვრივის დაქვეითება.

ვიტამინი B12-ის დეფიციტი არის საერთო მდგომარეობა, რომლის დროსაც კლინიკური გამოვლინებები შესაძლოა მერყეობდეს: არასპეციფიკური კლინიკური სიმპტომებიდან, განსაკუთრებით მძიმე ნევროლოგიური ან ჰემატოლოგიური გამოვლინებების ჩათვლით. მიუხედავად იმისა, რომ კლასიკურად B12 ვიტამინის დეფიციტი არის განპირობებული პერნიციოზული ანემიით, ახლა ვიტამინ B12 დეფიციტის შემთხვევათა უმეტესობას წარმოადგენს მისი დეფიციტი გამოწვეული კობალამინის მალაბსორბციის გამო. ვინაიდან დიაგნოზის დაგვიანებამ შეიძლება გამოიწვიოს სერიოზული გართულებები, მათ შორის ზურგის ტვინის დეგენერაცია და პანციტოპენია, B12 ვიტამინის დეფიციტის დიაგნოზი დასმა და სათანადო მართვა უნდა მოხდეს ადრეულ ეტაპზე გართულებების თავიდან აცილების მიზნით.

ვიტამინი B12 (კობალამინი) დეფიციტი არის მაკროციტური ანემიის საერთო მიზეზი და ჩართულია ნეიროფსიქიატრიული დარღვევების სპექტრში. B12 დეფიციტის როლი ჰიპერჰომოცისტეინემიაში და ათეროსკლეროზის პროპაგანდაში მხოლოდ ახლა არის შესწავლილი. ვიტამინის B12 დეფიციტის დიაგნოზი, როგორც წესი, ეფუძნება შრატში ვიტამინის B12 დონის გაზომვას; თუმცა, სუბკლინიკური დაავადების მქონე პაციენტების დაახლოებით 50 პროცენტს აქვს ნორმალური B12 დონე. ვიტამინის B12 დეფიციტის სკრინინგის უფრო მგრძობიარე მეთოდია შრატ-

ში მეთილმალონის მჟავისა და ჰომოცისტეინის დონის გაზომვა, რომლებიც იზრდება ვიტამინის B12 დეფიციტის დასაწყისში. შილინგის ტესტის გამოყენება პერნიციოზული ანემიის გამოსავლენად უმეტესწილად ჩანაცვლდა პარიეტალური უჯრედისა და შინაგანი ფაქტორის ანტისხეულების სეროლოგიური ტესტირებით.

შესავალი გასული ათწლეულის განმავლობაში, განსაკუთრებით კი ბოლო წლებში, მკვეთრად გაიზარდა ინტერესი ასევე D ვიტამინის მიმართ, ბიოსამედიცინო სამყაროში.

ვიტამინი D არის ერთ-ერთი უძველესი ჰორმონი, მცენარეთა და ცხოველთა უმეტესობას, რომლებიც ექვემდებარებიან მზის სხივებს, აქვთ უნარი გამოიმუშაონ D ვიტამინი. ვიტამინი D კრიტიკულად მნიშვნელოვანია ზრდისა და განვითარებისთვის, ასევე ჯანსაღი ძვლების შენარჩუნებისთვის დაბადებიდან სიკვდილამდე.

სტეროიდული ჰორმონი ვიტამინი D საჭიროა ნორმალური კალციუმის და ფოსფორის მეტაბოლიზმისთვის და, შესაბამისად, მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს კუნთოვანი სისტემის ჯანმრთელობაში. ბოლო მონაცემებით D ვიტამინის დაბალი დონე დაკავშირებულია: ავთვისებიან დაავადებებთან, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებთან, აუტოიმუნურ დაავადებებისა და ინფექციების ზრდასთან. D ვიტამინის ადექვატური დონე ნარჩუნდება მისი კანში ფოტოსინთეზისა და პერორალური მიღების გზით. ზოგიერთი შეფასებით, მსოფლიოში ერთ მილიარდ ადამიანს აქვს D ვიტამინის დეფიციტი ან უკმარისობა.



ვიტამინი D არის მზის შუქის ვიტამინი, რომელიც წარმოიქმნება დედამიწაზე 500 მილიონ წელზე მეტი ხნის განმავლობაში. მზის სხივების ზემოქმედების დროს კანში მყოფი 7-დეჰიდროქოლესტერინი შთანთქავს UV B გამოსხივებას და გარდაიქმნება პრე-ვიტამინ D3-ად, რომელიც თავის მხრივ იზომერირდება ვიტამინ D3-ად. პრევიტამინი D3 და ვიტამინი D3 ასევე შთანთქავენ UV B გამოსხივებას და გარდაიქმნება მრავალფეროვან ფოტოპროდუქტად, რომელთაგან ზოგიერთს აქვს უნიკალური ბიოლოგიური თვისებები. მზისგან გამოწვეული D ვიტამინის სინთეზზე დიდ გავლენას ახდენს სეზონი, დღის დრო, გრძედი, სიმაღლე, ჰაერის დაბინძურება, კანის პიგმენტაცია, მზისგან დამცავი საშუალებების გამოყენება, მინისა და პლასტმასის გავლა და დაბერება. ვიტამინი D ღვიძლში და თირკმელებში თანმიმდევრულად მეტაბოლიზდება 25-ჰიდროქსივიტამინ D-ად, რომელიც არის ძირითადი ცირკულირებადი ფორმა და 1,25-დიჰიდროქსივიტამინ D, რომელიც ბიოლოგიურად აქტიური ფორმაა შესაბამისად. 1,25-დიჰიდროქსივიტამინი D მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კალციუმის და ფოსფატის მეტაბოლიზმის რეგულირებაში მეტაბოლური ფუნქციების შესანარჩუნებლად და ჩონჩხის ჯანმრთელობისთვის.

ახლა საყოველთაოდ აღიარებულია, რომ D ვიტამინის დეფიციტი არის ჯანმრთელობის პრობლემა, რომელიც გავლენას ახდენს არა მხოლოდ კუნთოვანი სისტემის ჯანმრთელობაზე, არამედ მწვავე და ქრონიკული დაავადებების ფართო სპექტრზე. თუმცა, რჩება ცინიზმი რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევების

ბის არარსებობის შესახებ, რომლებიც მხარს უჭერენ ასოციაციის კვლევებს D ვიტამინის არაჩონჩხის ჯანმრთელობის სარგებელთან დაკავშირებით.

სტეროიდული ჰორმონი ვიტამინი D საჭიროა ნორმალური კალციუმის და ფოსფორის მეტაბოლიზმისთვის და, შესაბამისად, მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს კუნთოვანი სისტემის ჯანმრთელობაში. ბოლო მონაცემებით D ვიტამინის დაბალი დონე აკავშირებს დაავადებებს ფართო სპექტრს, მათ შორის კიბოს, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებს, აუტოიმუნურ დაავადებებს და ინფექციებს. D ვიტამინის ადექვატური დონე შენარჩუნებულია მისი კანის ფოტოსინთეზისა და პერორალური მიღების გზით. ზოგიერთი შეფასებით, მსოფლიოში ერთ მილიარდ ადამიანს აქვს D ვიტამინის დეფიციტი ან უკმარისობა. მთელი რიგი ფაქტორები გავლენას ახდენენ D ვიტამინის ფოტოსინთეზზე და ბიომედიკალურ დაავადებაზე და ხელს უწყობენ D ვიტამინის სტატუსის დარღვევის რისკს. ეს ფაქტორები მოიცავს მზის ზემოქმედების ცვალებადობას გრძელი, სეზონი, დღის დრო, ატმოსფერული კომპონენტები, ტანსაცმელი, მზისგან დამცავი საშუალებების გამოყენება და კანის პიგმენტაცია, ასევე ასაკი, სიმსუქნე და რამდენიმე ქრონიკული დაავადების სიხშირე.

ახლა უკვე ნათელია, რომ D ვიტამინს აქვს მნიშვნელოვანი როლი კალციუმის და ძვლის ჰომეოსტაზზე კლასიკური ზემოქმედების გარდა. ვინაიდან D ვიტამინის რეცეპტორი გამოხატულია იმუნურ უჯრედებზე (B უჯრედები, T უჯრედები და ანტიგენის

წარმომადგენლობითი უჯრედები) და ამ იმუნოლოგიურ უჯრედებს შეუძლიათ D ვიტამინის აქტიური მეტაბოლიტის სინთეზირება, D ვიტამინს აქვს უნარი იმოქმედოს ავტოკრინული გზით. ადგილობრივ იმუნოლოგიურ გარემოში. D ვიტამინს შეუძლია მოახდინოს თანდაყოლილი და ადაპტური იმუნური რეაქციების მოდულირება. D ვიტამინის დეფიციტი ასოცირდება აუტოიმუნიტეტის მატებასთან და ინფექციისადმი მგრძობელობის გაზრდასთან. ვინაიდან აუტოიმუნურ დაავადებებში იმუნური უჯრედები რეაგირებენ D ვიტამინის გამაუმჯობესებელ ეფექტებზე, აუტოიმუნური დაავადების მქონე პირებში D ვიტამინის დეფიციტის შემავსებლის სასარგებლო ეფექტები შეიძლება გასცდეს ძვლისა და კალციუმის ჰომეოსტაზზე ზემოქმედებას.

მსოფლიოში რადგან მუდმივად მზარდია აუტოიმუნური დაავადებების რეგისტრი, ასევე არ წყდება მედიცინის ინტერესი იმუნური სისტემის მიმართ.

საუკუნის წინ იმუნური სისტემა იდენტიფიცირდა როგორც დამცავი ფაქტორი ინფექციური დაავადებებთან ბრძოლის დროს. ამჟამინდელი განმარტებები და სახელმძღვანელოების ინფორმაცია ეყრდნობა არსებულ ადრეულ დაკვირვებებს, სადაც იმუნური სისტემა ჩვეულებრივ წარმოდგენილია თავდაცვის აპარატად. საკუთარი ორგანიზმის დაცვა იმუნური სისტემის საერთო ფუნქციის მხოლოდ ერთი გამოვლინებაა ქსოვილების ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში. სინამდვილეში, იმუნური სისტემა არის ფუნდამენტური ფიზიოლოგიური პროცესების განუყოფელი ნაწილი, როგორცაა

განვითარება, რეპროდუქცია და ჭრილობების შეხორცება და ასევე აშკარაა იმუნურ სისტემასა და სხეულის სხვა სისტემებს შორის, როგორცაა მეტაბოლიზმი, ცენტრალურ ნერვულ სისტემასა და გულ-სისხლძარღვთა სისტემას შორის მჭიდრო კავშირი. კვლევების სფეროებში გაფართოებული სპექტრით იწყება იმუნური სისტემის შედეგების ამოცნობა მედიცინის სხვადასხვა სფეროებში.

B12 ვიტამინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნური სისტემის სწორად მუშაობაში. მეთიონინის სინთაზა, რომელიც იყენებს მეთილკობალამინს როგორც კოფაქტორს, შეუცვლელია პურინებისა და პირამიდინების სინთეზისთვის ყველა უჯრედში იმუნური უჯრედების ჩათვლით. არაერთმა კვლევამ (როგორც ადამიანში, ასევე ცხოველურ მოდელებზე) აღნიშნა B12 ვიტამინის როლი ორგანიზმის იმუნურ პასუხში. B12 ვიტამინის დეფიციტის დროს შემცირებულია ლიმფოციტების რაოდენობა და გართულებულია NK უჯრედების მუშაობის უნარი.

დადგენილია, რომ რთულ, ინტეგრირებულ იმუნურ სისტემას ესაჭიროება მრავალი სპეციფიკური მიკროელემენტი, მათ შორის ვიტამინები A, D, C, E, B6 და B12, ფოლატი, თუთია, რკინა, სპილენძი და სელენი, რომლებიც ასრულებენ მნიშვნელოვან, ხშირად სინერგიულ როლს. იმუნური პასუხის ყველა ეტაპზე. კონკრეტულად B ვიტამინები მონაწილეობენ ნაწლავის იმუნური რეგულირების პროცესში. მაგ., ლიმფოციტების მიგრაციით ნაწლავში – ვიტამინი B6 შემთხვევაში, ხოლო ფოლატი აუცილებელია T უჯრედების რეგულაციისთვის წვრილ ნაწლავში, ხოლო ნაწლავ-

ვის მიკრობები იყენებენ ვიტამინ B12-ს, როგორც კოფაქტორს, რითაც B12 მხარს უჭერს ნაწლავის ბარიერულ ფუნქციას.

ეპიდემიოლოგიური მონაცემებით დადასტურებულია ბოლო ათწლეულების მანძილზე აუტოიმუნური დაავადების მუდმივი ზრდა. მრავალი პუბლიკაცია არსებობს, სადაც აღწერილია ინდივიდუალური აუტოიმუნური დაავადებების incidence / პრევალენტობა, თუმცა, მონაცემები გრძელვადიანი კვლევების შესახებ მწირია\_მიზნები: გამოვთვალოთ აუტოიმუნური დაავადებების სიხშირე წელიწადში %, ზრდის მაჩვენებლები, გაანალიზდეს დიფერენციალური მატება ქვეყნებში დადადგინდეს გეოეპიდემიოლოგიური ტენდენციები. მეთოდები: ჩატარდეს სისტემური მიმოხილვა აუტოიმუნური დაავადებების შემთხვევების და გავრცელების დადგენის მიზნით. ბოლო 30 წლის განმავლობაში ჩატარებული 30 კვლევა გამოვლენილი იქნა Medline, Google და Cochrane ბიბლიოთეკის მონაცემთა ბაზების გამოყენებით. სხვადასხვა ქვეყნების მიხედვით ფიქსირდება სხვადასხვა აუტოიმუნური დაავადების სიხშირის ზრდა, მაგრამ ჯამურად მთელს მსოფლიოში ყოველწლიურად ხდება აუტოიმუნური დაავადებების მატება. აუტოიმუნური დაავადებები წარმოადგენს მინიმუმ 80 დაავადების მქონე ოჯახს, რომლებიც იზიარებენ საერთო პათოგენეზს: იმუნური შუამავლობით ხდება შეტევა საკუთარ ორგანოებზე. ამერიკაში აუტოიმუნური დაავადებებით დაავადებულია დაახლოებით 20 მილიონი მოსახლე – ძირითადად ქალები. აუტოიმუნური დაავადებების შემთხვევების სიხშირე მუდმივად იზრდება ინდუსტრი-

ულ ქვეყნებში. აუტოიმუნური დაავადებების მკურნალობა მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა XX საუკუნის მეორე ნახევარში, მაგრამ შეფერხდა, რადგან დაავადება ხშირად პროგრესირებს კლინიკური დიაგნოზის დასმამდე. 21-ე საუკუნეში ჩატარებული კვლევები ფოკუსირებულია სისტემური ბიოლოგიური ინსტრუმენტების გამოყენებით.

იმუნური სისტემის დარღვევები იწვევს იმუნური სისტემის არანორმალურად დაბალ აქტივობას ან პირიქით\_აქტივობის მატებას. იმუნური სისტემის მაღალი აქტივობის დროს, ორგანიზმი საკუთარ სხეულს უტევს დააზიანებს საკუთარ ქსოვილებს (აუტოიმუნური დაავადებები). იმუნოდეფიციტური დაავადებები ამცირებს ორგანიზმის პათოგენებთან ბრძოლის შესაძლებლობებს. უცნობი მოქმედების საპასუხოდ, იმუნურმა სისტემამ შეიძლება დაიწყოს ანტისხეულების წარმოება, რომლებიც ინფექციების წინააღმდეგ ბრძოლის ნაცვლად, თავს ესხმიან საკუთარი სხეულის ქსოვილებს – აუტოიმუნური დაავადებები. მათი მკურნალობა ზოგადად ფოკუსირებულია იმუნური სისტემის აქტივობის შემცირებაზე.

აუტოიმუნურ დაავადებებს შორის პირველია ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებები. სხვა აუტოიმუნური დაავადებები, განსაკუთრებით შაქრიანი დიაბეტი ტიპის 1 ის განვითარების რისკი ინფიცირების დროს იზრდება. უცნობია, მიჰყვება თუ არა აუტოიმუნური ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები იმავე შაბლონს. აუტოიმუნური თირეოიდული დაავადების შემ-

თხვევები ამჟამად უფრო მაღალია, ვიდრე წინა ათწლეულებში, თუმცა კვლევები იმდენად ცვალებადია დიზაინში, პაციენტთა პოპულაციაში, დაავადებათა განსაზღვრასა და ლაბორატორიულ მეთოდებში, შეუძლებელია იმის გარკვევა, რამდენად რეალურია ეს განსხვავება. შემდგომი კვლევებია საჭირო, რათა შეფასდეს აუტოიმუნური ფარისებრი ჯირკვლის დაავადების ხასიათის და დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმებში ცვლილება.

ორგანო სპეციფიკურ აუტოიმუნურ დაავადებებს შორის (ADS) ყველაზე გავრცელებულია ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებები (AITD) იგი გავლენას ახდენს მოსახლეობის 2 – 5%, სქესზე დიდი ცვალებადობით (მაგ., ქალები 5-15% დამამაკაცები 1-5%). AITD მოიცავს გრეივისის დაავადებას (GD) და ჰაშიმოტოს თირეოიდიტს (HT). HT და GD ჰიპოთირეოზის და ჰიპერთირეოზის ძირითადი მიზეზებია. ისინი ავლენენ იმუნოლოგიური ტოლერანტობის დაკარგვას და ხდება ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის საწინააღმდეგო უჯრედული და ჰუმორული იმუნური რეაქციის არსებობა T უჯრედებისა და B უჯრედების რეაქტიული ინფილტრაციით, აუტოანტისხეულების გამომუშავებით და, შემდგომში, კლინიკური გამოვლინებების არსებობა/არარსებობით. TPOAb და TgAb არის ფარისებრი ჯირკვლის ყველაზე გავრცელებული აუტოანტისხეულები, რომლებიც AITD-ს პაციენტებში გვხვდება და მიმართულია თირეოციტების საწინააღმდეგოდ.

ვარაუდობენ, რომ პაციენტებს აუტოიმუნური თირეოიდიტით უნდა ჰქონდეთ B12 ვიტამინის დეფიციტი. ამ ვიტამინის

დეფიციტი ჰაშიმოტოს თირეოიდიტიან პაციენტებში აღწერა Ness – Abramof et al. აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ 115 პაციენტში აღმოაჩინეს შემცირებული დონე ვიტამინი B12 ისა პაციენტების 28% ში. არსებობს კორელაციური მონაცემები ჰაშიმოტოს თირეოიდიტსა და ატროფიულ გასტრიტს შორის, რომელიც დადასტურებულია Centanni et al ის კვლევაში სადაც აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პაციენტების 35% აღნიშნებოდა ატროფიული გასტრიტი. მეცნიერებმა აღმოაჩინეს ასევე კორელაცია აუტოიმუნური თირეოიდიტსა და B12 ვიტამინის დეფიციტს შორის.

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებს შორის ყველაზე ხშირად ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში (დაახლოებით 10-40%) აღინიშნება კუჭნაწლავს ტრაქტის მუშაობის დარღვევები. ანალოგიურად, ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი გვხვდება ატროფიული გასტრიტით დაავადებულთა თითქმის 40%-ში. ასოციაცია ქრონიკულ ატროფიულ გასტრიტსა და ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებას შორის, პირველად აღწერილია 1960-იანი წლების დასაწყისში, როგორც «თიროგასტრული სინდრომი». ბოლო დროს, იგი მოიცვა სახელმა: პოლიგლანდულური აუტოიმუნური სინდრომი ტიპი IIIb, რომელშიც აუტოიმუნური თირეოიდიტი არის ძირითადი დაავადება. ვიტამინი B12-ის დეფიციტი ხშირია ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებებში, ძირითადად წარმოდგენილია ჰიპოთირეოზით და გრეივსით დაავადებულ პაციენტებში – 28-55%.



B12 ვიტამინის უკმარისობა დაფიქსირებულია პაციენტებში, ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დარღვევებით. ამასთან, არსებობს შეზღუდული მონაცემები დაბალი B12-ის ზუსტი გავრცელების და ამ კორელაციის შესახებ ანტი-თიროპეროქსიდაზას ანტისხეულების დონეზე ამ პაციენტებში. აღმოჩნდა, რომ B12 ვიტამინის დეფიციტი და ვიტამინ D-ს უკმარისობა ასოცირდება აუტოიმუნურ ჰიპოთირეოზთან და ამ პაციენტებში არსებობს ნეგატიური კორელაცია B12 ვიტამინსა და ვიტამინ D-ს დონეზე და ანტი-TPO ანტისხეულებთან.

ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი არის აუტოიმუნური ფარისებრი ჯირკვლის დარღვევების ვარიანტი, რომელიც ასოცირდება D ვიტამინის დეფიციტთან. ამასთან, უკავშირდება თუ არა ვიტამინ D-ს დამატება ფარისებრი ჯირკვლის ანტისხეულების შემცირებასა და ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის გაუმჯობესებას, კარგად არ არის დახასიათებული. ვიტამინ D-ს დეფიციტი მნიშვნელოვნად არის გავრცელებული აღმოსავლეთ ინდოეთში ჰაშიმოტოს თირეოიდიტიან პაციენტებში და მისმა დამატებებმა ამ პაციენტებში არ გამოავლინა რაიმე სასარგებლო გავლენა ფარისებრი ჯირკვლის აუტო იმუნიტეტზე, რასაც მოწმობს ანტი-TPO ანტისხეულების ტიტრის მნიშვნელოვანი ზრდა, თუმცა TSH დონის მნიშვნელოვანი შემცირებაა. B12 ვიტამინის დეფიციტის გავრცელება ჰიპოთირეოზისა და ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების დროს ასახავს მოსახლეობის კვების სტატუსს. ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადება ასევე ასოცირდება აუტოიმუნურ

დარღვევებთან პერნიციულ ანემიასთან და ატროფიულ გასტრიტთან, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს B12 ვიტამინის მალაბსორბცია. B12 ვიტამინის სკრინინგი რეკომენდირებულია ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების საწყისი დიაგნოზის დროს და შემდეგ პერიოდულად. არ არის საკმარისი მტკიცებულება ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებისთვის რეგულარული სკრინინგის რეკომენდაციისთვის, თუ გამომწვევი მიზეზი არ არის ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადება.

ამჟამინდელი მტკიცებულება ვარაუდობს, რომ D ვიტამინის დამატებამ შეიძლება შეამციროს შრატის TPO-Ab და Tg-Ab ტიტრები AIT-ით დაავადებული პაციენტების მოკლევადიან პერიოდში (დაახლოებით ექვსი თვის განმავლობაში). საჭიროა მეტი მაღალი ხარისხის კვლევები ეფექტების შემდგომი დასადასტურებლად, განსაკუთრებით D ვიტამინის დანამატების გრძელვადიანი ეფექტი ფარისებრი ჯირკვლის აუტოანტისხეულების დონეზე AIT-ის მკურნალობაში. B12 ვიტამინის დეფიციტი და D ვიტამინის დეფიციტი ასოცირებული იყო აუტოიმუნურ ჰიპოთირეოზთან და რომ არსებობდა უარყოფითი კორელაცია ვიტ-B12 და ვიტ-D დონეებსა და ანტი-TPO ანტისხეულებს შორის ამ პაციენტებში. დასკვნა: აუტოიმუნური ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში D ვიტამინის და B12 ვიტამინის დეფიციტი უნდა იყოს გამოკვლეული დიაგნოზის დროს და პერიოდულად შემდგომი დაკვირვების დროს.

მკვლევარებმა აღნიშნეს, რომ აუტოიმუნური დაავადებების შემთხვევები, როგორცაა ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი, საგრძნობ-

ლად უფრო მაღალია ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში, მაგრამ დღემდე ამ განსხვავების მიზეზი გაურკვეველია. D ვიტამინის ბირთვული რეცეპტორი (VDR) გამოხატულია ადამიანის ციკლურ ენდომეტრიუმში. იმის გამო, რომ VDR აკონტროლებს კათელიციდინისა და  $\beta$ -დეფენსინის ანტიმიკრობული პეპტიდების (AmPs) ექსპრესიას, რეცეპტორის დისრეგულაცია მნიშვნელოვნად არღვევს თანდაყოლილ იმუნურ პასუხს.

## მასალა და მეთოდები

რეტროსპექტულად შევისწავლეთ საქართველოს ენდოკრინოლოგიის ეროვნულ ინსტიტუტში 2017-დან 2019 წლამდე შემოსული 306 პაციენტი (18-65 წელი, საშუალო ასაკი –  $37,6 \pm 11,3$ ; 87 – მამაკაცი და 219 ქალი) აუტოიმუნური თირეოიდიტის დიაგნოზით მათ შორის 87 (28.4%) – მამაკაცი და 219 (71.6%) – ქალი.

კვლევა მიმდინარეობდა ორი მიმართულებით, ჯერ ერთმანეთს შევადარეთ პაციენტები აუტოიმუნური თირეოიდიტით და აუტოიმუნური თირეოიდიტის გარეშე, ხოლო შემდეგ B12 ვიტამინის დეფიციტით და დეფიციტის გარეშე. მათ შორის კავშირის დასადგენად ჩავატარეთ კორელაციური და რეგრესიული ანალიზი.

## სტატისტიკური ანალიზი

რაოდენობრივი მაჩვენებლებისათვის გამოთვლილ იქნა საშუალო, საშუალო კვადრატული გადახრა. ხარისხობრივი მაჩვენებლებისათვის – აბსოლუტური და პროცენტული მნიშვნელობა.

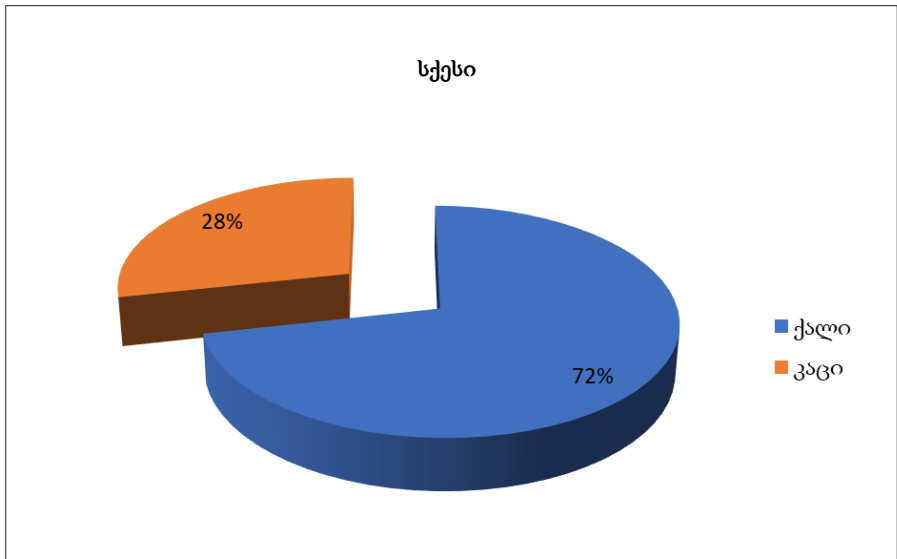
ჯგუფებს შორის განსხვავება დადგინდა ხარისხობრივი მაჩვენებლებისათვის – F ფიშერის ზუსტი ტესტით, რაოდენობრივი მაჩვენებლებისათვის – სტუდენტის t კრიტერიუმის გამოყენებით; რაოდენობრივ ფაქტორებს შორის ურთიერთკავშირი დადგინდა კორელაციური ანალიზის საშუალებით – Pearson-ის ტესტით; შედეგები ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ  $p < 0.05$ . რეგრესიული ანალიზი ჩატარდა წრფივი რეგრესის გამოყენებით. B12 ვიტამინის სპეციფიურობა და მგრძნობელობა დადგინდა როგორც ანალიზის საშუალებით. მათემატიკური უზრუნველყოფა განხორციელდა პროგრამების პაკეტის – SPSS-23-ის გამოყენებით.

## საკუთარი მასალის დახასიათება

კვლევაში მონაწილეოდა 306 პაციენტი, (18-65 წელი, საშუალო ასაკი –  $37,6 \pm 11,3$ ; 87 – მამაკაცი და 219 ქალი).

განაწილება სქესის მიხედვით მოცემულია 1 დიაგრამაზე

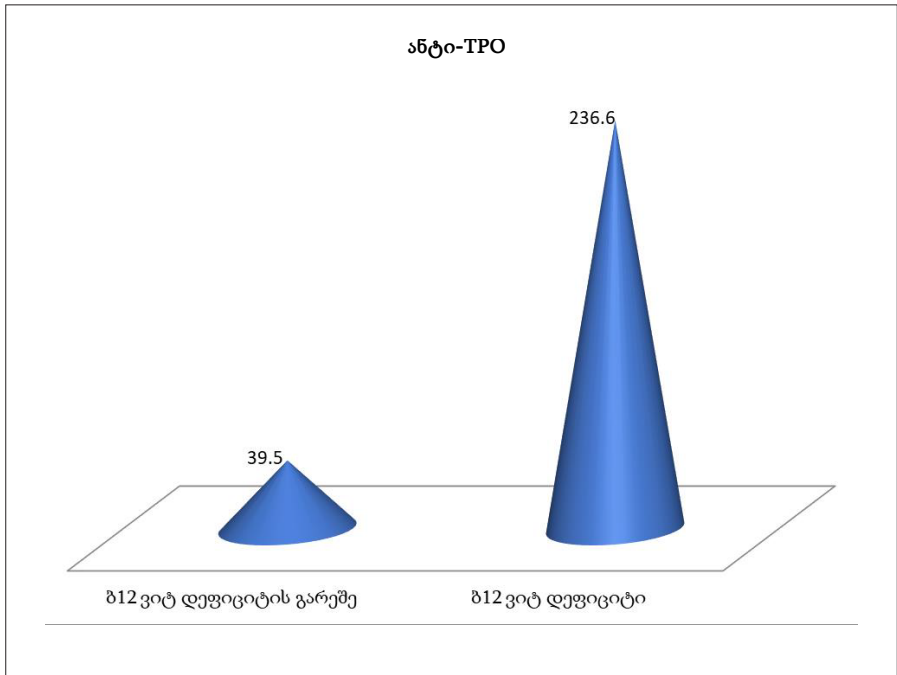
დიაგრამა 1.



კვლევის შედეგების გაანალიზებით დადგინდა შემდეგი მონაცემები: ქალების რაოდენობა 2.6-ჯერ აღემატება მამაკაცების რაოდენობას, BMI-ს მიხედვით სარწმუნო განსხვავება არ აღმოჩნდა, TSH-ით დაყოფის მიხედვით: B12 ვიტამინის დეფიციტის მქონე პაციენტებში TSH-ის საშუალო დონე არის 3.9, ხოლო B12 ვიტამინის დეფიციტის არ მქონე პაციენტებში კი – 2.5, ხოლო თორეო-

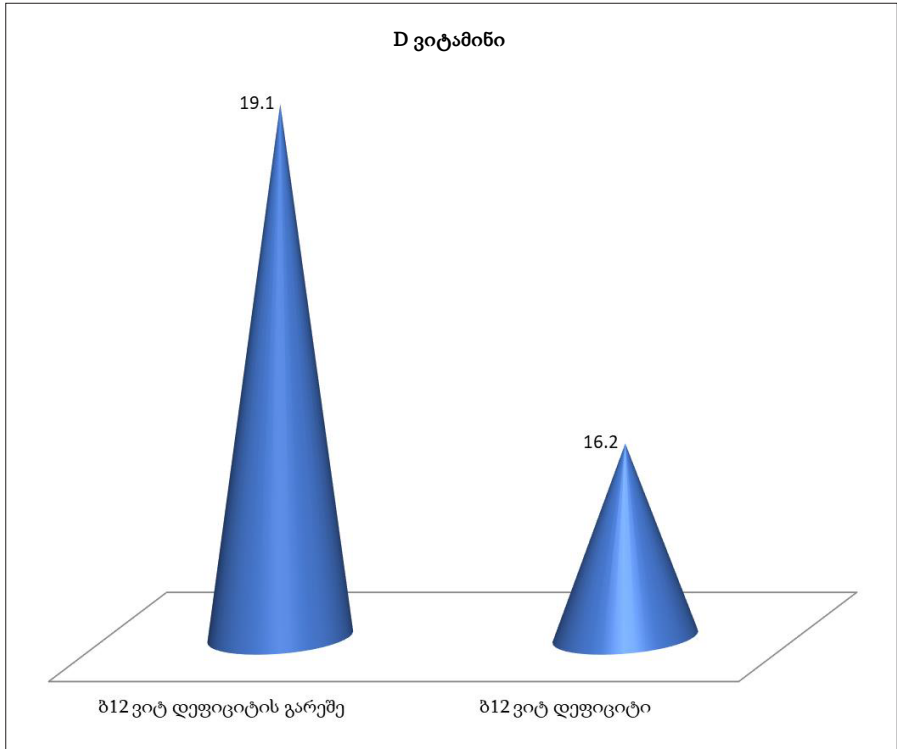
იდპეროქსიდაზას მიხედვით ჯგუფებში დანაწილების დროს დაფიქსირდა, რომ – B12 ვიტამინის დეფიციტის დროს სარწმუნოდ მაღალია ანტი-TPO-ს საშუალო მნიშვნელობა (იხ.დიაგრამა 2).

**დიაგრამა 2.**



ვიტამინი D ს დონის მიხედვით დაყოფისას დადგინდა, რომ: B12 ვიტამინის დეფიციტის დროს სარწმუნოდ დაბალია D ვიტამინის საშუალო მნიშვნელობა (იხ. დიაგრამა 3).

### დიაგრამა 3.



მონაცემების დამუშავებით დადგინდა ასევე რომ: B12 ვიტამინის დეფიციტის მქონე პაციენტებში 25.8%-ში აღმოჩნდა გენეტიკაში ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია, ხოლო B12 ვიტამინის დეფიციტის დროს გარეშე მქონე პაციენტებში დაფიქსირდა – 31.6%-ში. ამ გენეტიკური ფაქტორების მიხედვით სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა.

ჩვენი კვლევის მონაცემებით ასევე გამოვლინდა შემდეგი შედეგები: B12 ვიტამინის დეფიციტის მქონე პაციენტებში 44.7%-ში



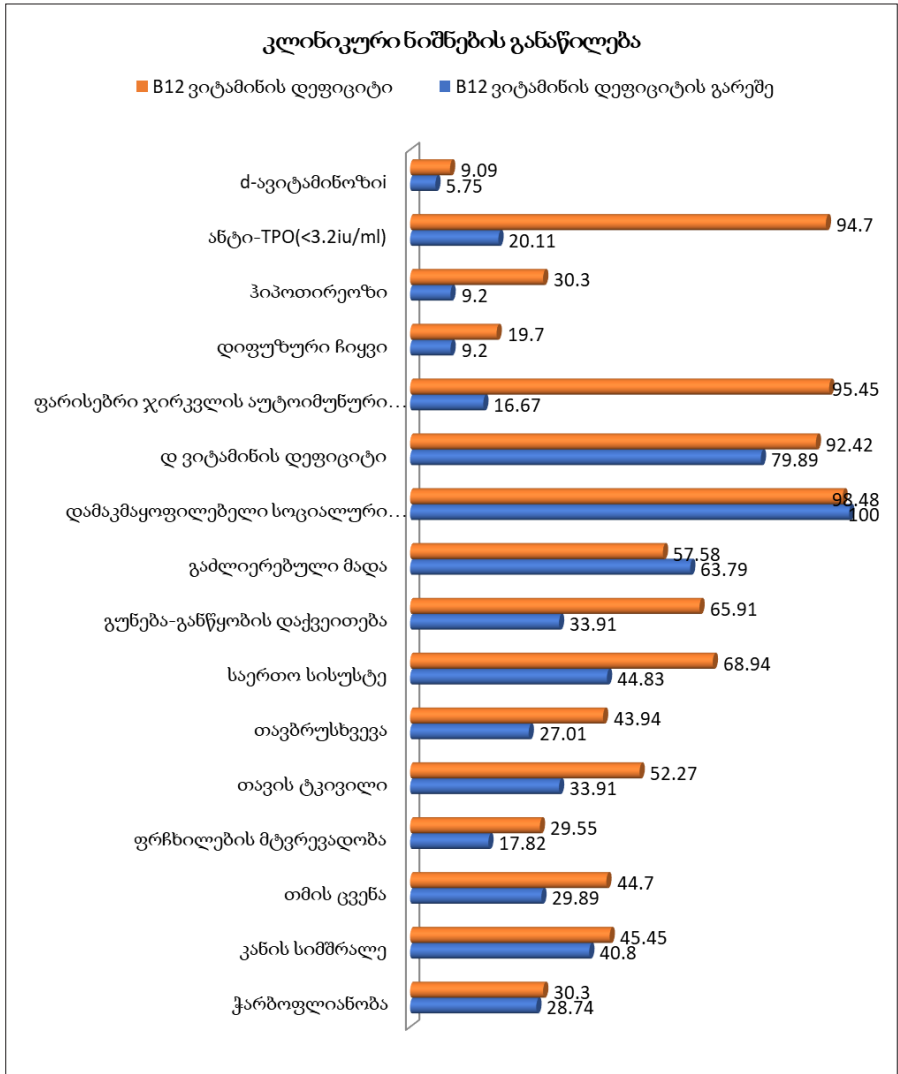
აღმოჩნდა გენეტიკაში სიმსუქნე, ხოლო B12 ვიტამინის დეფიციტის დროს გარეშე მქონე პაციენტებში დაფიქსირდა – 52.3 %ში. არც ამ გენეტიკური ფაქტორის მიხედვით სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა.

ჩვენი კვლევის შედეგებით: კონტროლთან შედარებით პაციენტები AITD-ით ხასიათდებოდა (ანტი-TPO > 3.2IU/ml) შემდეგი პარამეტრების მნიშვნელოვნად მაღალი საშუალო მნიშვნელობებით: ანტი-TPO, TSH, D ვიტამინისა და B12 ვიტამინის საშუალო კონცენტრაცია იყო სარწმუნოდ მცირე.

AITD-თან შედარებით პარამეტრები ხასიათდებოდა (ანტი-TPO > 3.2IU/ml) შემდეგი ფაქტორების მნიშვნელოვნად მაღალი სიხშირით: თმის ცვენა, მტვრევადი ფრჩხილები, თავბრუსხვევა, ზოგადი სისუსტე, განწყობის ცვალებადობა, D ვიტამინის დეფიციტი, დიფუზური ჩიყვი, ჰიპოთირეოზი, ვიტამინ B12-ის დეფიციტი.

განაწილება კლინიკური ნიშნების მიხედვით მოცემულია დიაგრამა 4 ზე.

**დიაგრამა 4.**



B12 დეფიციტის დროს პაციენტები ხასიათდებოდნენ შემდეგი ფაქტორების სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით: თმის ცვენა, მტვრევადი ფრჩხილები, თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა, ზოგადი სისუსტე, განწყობის ცვალებადობა, D ვიტამინის დეფიციტი, AITD, დიფუზური ჩიყვი, ჰიპოთირეოზი, ანტი-TPO. < 3.2 სე/მლ).

რაც შეეხება ლაბორატორიულ პარამეტრებს, კონტროლთან შედარებით, პაციენტები B12 ვიტამინის დეფიციტით ხასიათდებოდა შემდეგი პარამეტრების მნიშვნელოვნად მაღალი საშუალო მნიშვნელობებით: ანტი-TPO, D ვიტამინის საშუალო კონცენტრაცია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით შემცირების მიუხედავად იყო ნორმის ფარგლებში.

რეგრესიის ანალიზმა აჩვენა, რომ ვიტამინი B12 და ანტი-TPO კონცენტრაციებს შორის დამოკიდებულება წრფივი და უარყოფითია. B12 საშუალო მნიშვნელობა უფრო დაბალია AITD-ის მქონე პაციენტებში და დეფიციტის ხარისხი მნიშვნელოვნად კორელაციაშია საპირისპიროდ AITD-თან. ეს მტკიცებულება ხაზს უსვამს ვიტამინის B12 დიაგნოსტიკურ და პროგნოზულ მნიშვნელობას AITD-სთვის.

ჩვენი კვლევით დადასტურებულია, რომ თუ B12 ვიტამინის კონცენტრაცია 178,9-ზე ნაკლებია, ეს მიუთითებს AITD-ის გამოვლინებაზე მაღალი მგრძნობელობითა და საშუალო სპეციფიკით, ხოლო რაც შეეხება ვიტამინ D-ს D ვიტამინის კონცენტრაცია, როგორც სადიაგნოსტიკო ტესტი, გამორჩევა დაბალი სადიაგნოსტიკო ღირებულებით.

## განხილვა

ვიტამინი B12 დეფიციტი ასოცირდება ჰემატოლოგიურ, ნევროლოგიურ და ფსიქიატრიულ გამოვლინებებთან და ასევე წარმოადგენს მაკროციტური ანემიის საერთო მიზეზს. ვიტამინი B12 დეფიციტის ნევროლოგიური შედეგები მოიცავს პარესთეზიას და პერიფერიულ ნეიროპათიას.

ვიტამინი B12 დეფიციტი ასევე ასოცირდება ფსიქიატრიულ დარღვევებთან, მეხსიერების დაქვეითებასთან, გაღიზიანებადობასთან, დეპრესიასთან, დემენციასთან და იშვიათად ფსიქოზთან. გარდა ამისა, ვიტამინი B12 დეფიციტი ასოცირდება: ფრჩხილების მტვრევადობასთან, მეხსიერების დაქვეითებასა და სისუსტესთან. ვიტამინი B12 დეფიციტი ასევე ასოცირდება მეხსიერების ცვლილებებთან, დაბნეულობასთან და ფსიქოლოგიურ პრობლემებთან. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ ვიტამინი B12 დეფიციტი მნიშვნელოვნად ასოცირდება თმის ცვენასთან, ფრჩხილების მტვრევადობასთან, თავის ტკივილთან, სისუსტესთან, განწყობის ცვალებადობასთან, AITD-სთან და ჰიპოთირეოზისთან.

ვიტამინი B12 და D ვიტამინის დეფიციტი ასოცირდება აუტოიმუნურ ჰიპოთირეოზისთან და უარყოფითად არის დაკავშირებული ანტი-TPO ანტისხეულებთან AITD პაციენტებში. შრატში 25 (OH) D კორელირებს ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებებთან, ისევე როგორც სხვა აუტოიმუნურ პროცესებთან. სხვა მტკიცებულებები ასევე ვარაუდობენ, რომ D ვიტამინის დეფიცი-

ტი ასოცირდება AITD-თან. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ ანტი-TPO საშუალო დონე მნიშვნელოვნად გაიზარდა B12 ვიტამინის დეფიციტის მქონე პაციენტებში კონტროლთან შედარებით. უზომოზე გლუკოზის დონე ასევე ამადლებული იყო საკვლევ ჯგუფში, მაგრამ დარჩა ნორმალურ დიაპაზონში. ანალოგიურად, B12 ვიტამინის დეფიციტის მქონე პაციენტებში რკინის და D ვიტამინის საშუალო დონე უფრო დაბალი იყო, ვიდრე კონტროლში, მაგრამ მაინც ნორმის ფარგლებში. ჩვენმა კვლევამ ასევე აჩვენა, რომ ვიტამინი B12 დეფიციტი მნიშვნელოვნად იყო დაკავშირებული: D ვიტამინის დეფიციტთან, ანტი-TPO ( $>3.2$  სე/მლ), დიფუზური ჩიყვი, ჰიპოთირეოზი, თმის ცვენა, მტვრევადი ფრჩხილები, თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა, ზოგადი სისუსტე და განწყობის ცვალებადობა.

D ვიტამინის დეფიციტი ადრე ასოცირდებოდა გუნება-განწყობის ცვალებადობასთან ხანდაზმულ პაციენტებში. ჰიპოთირეოზის ასოცირებული სიმპტომები და ნიშნებია: სისუსტე, ყაზობა, წონის მომატება, კარპალური გვირაბის სინდრომი, მენორაგია, დისფაგია, შეშუპება და კანის სიმშრალე. კვლევამ აჩვენა, რომ ანტი-TPO დონეები დადებითად იყო დაკავშირებული დიფუზურ ჩიყვთან, ჰიპოთირეოზისთან, თმის ცვენასთან, ფრჩხილების მტვრევადობასთან, თავის ტკივილთან, თავბრუსხვევასთან, ზოგად სისუსტესთან და განწყობის ცვალებადობასთან. დიფუზური ჩიყვი ასოცირებული იყო: გადატვირთულობასთან, განწყობის ცვალებადობასთან, მამრობითი სქესის და ჰიპოთირეოზის განვითარებასთან, ხოლო ჰიპოთირეოზი იყო დაკავშირებული ზოგად

სისუსტესთან. ხანდაზმული მოსახლეობა არ ავლენს B12 ვიტამინის დონის მნიშვნელოვან შემცირებას და არც გენდერული განსხვავებაა დონეს შორის. თუმცა, ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ ვიტამინი B12-ის აბსოლუტური მნიშვნელობები საპირისპირო კორელაციაში იყო: ასაკთან, უზმოზე გლუკოზასთან და ანტი-TPO, მაგრამ დადებითად არის დაკავშირებული D ვიტამინის დონესთან. AITD-ისა და ჰიპოთირეოზის სინშირე ორივე უფრო მაღალი იყო მსუქან პაციენტებში. თუმცა, არც შრატის TSH და არც ანტი-TPO დონეები არ არის დაკავშირებული მეტაბოლურ სინდრომთან. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ ანტი-TPO დონეები მნიშვნელოვან კორელაციაშია BMI-სთან და ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასთან. ლიტერატურის მიხედვით, ვიტამინი B12 სკრინინგი რეკომენდებულია AITD დიაგნოზის დროს და შემდეგ პერიოდულად. თუმცა, არ არის საკმარისი მტკიცებულება B12 ვიტამინის რეგულარული სკრინინგისთვის ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებისთვის, თუ მიზეზი არ არის AITD. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ B12 ვიტამინის საშუალო დონე უფრო დაბალი იყო AITD-ის მქონე პაციენტებში. ამ აღმოჩენამ მიგვიყვანა აზრის ჩამოყალიბებაში ვიტამინ B12-ის დიაგნოსტიკური მნიშვნელობის შესახებ AITD-სთვის ჩვენს პოპულაციაში. აუტოიმუნური დაავადებები წარმოადგენს მინიმუმ 80 დაავადების ჯგუფს, რომლებსაც აქვთ საერთო პათოგენეზი: იმუნური შუამავლობით შეტევები სხეულის საკუთარ ორგანოებზე. დერმატოპათია, თმის ცვენა და ონიქოლიზი ხშირია AITD-ის მქონე პაციენტებში. რამდენიმე კვლევამ ასევე გა-

მოავლინა მნიშვნელოვანი კავშირი ფარისებრი ჯირკვლის აუტო-  
იმუნურობასა და ალოპეციას შორის. თავბრუსხვევის ჩივილები  
ასევე ხშირია ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებთან. ჩვენს კვლე-  
ვაში AITD-ის მქონე პაციენტებს ასევე აღნიშნებოდათ თმის ცვე-  
ნის, მტვრევადი ფრჩხილების და თავბრუსხვევის უფრო მაღალი  
სიხშირე, ვიდრე არა-AITD პირებს. მაზოკოპაკისმა და კოცირისმა  
აღნიშნეს მნიშვნელოვანი კავშირი D ვიტამინის დეფიციტსა და  
ჰაშიმოტოს თირეოიდიტს შორის. სხვა თანამშრომლებმა აჩვენეს,  
რომ D ვიტამინის დეფიციტი უფრო მეტად იყო დაკავშირებული  
ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნიტეტთან, ვიდრე ფუნქციურ  
დაქვეითებასთან. ჩვენს კვლევაში ასევე იყო D ვიტამინის დეფი-  
ციტის შემოთავაზება AITD-ის მქონე პაციენტებში. აუტოიმუნუ-  
რი თირეოიდიტი არის ჰიპოთირეოზის წამყვანი ეტიოლოგიური  
რისკის ფაქტორი აშშ-ში. ამ მდგომარეობის მაღალი სიხშირე ასევე  
დაფიქსირდა AITD-ის მქონე პაციენტებში ჩვენს კვლევაში.

აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებს ემუქრე-  
ბათ ვიტამინის B12 დეფიციტის და პერნიციული ანემიის განვი-  
თარების რისკი. AITD-ის მქონე პაციენტებში აღინიშნება რკინის,  
ჰემოგლობინის და ვიტამინის B12 დეფიციტი. AITD პაციენტები  
ასევე მიდრეკილნი არიან ლიპიდური და ნახშირწყლების მეტაბო-  
ლიზმის დარღვევებისკენ. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა უზომოზე გლუ-  
კოზის გაზრდილი საშუალო დონე AITD ჯგუფში.

მომავალი კვლევები მიმართული უნდა იყოს ვიტამინის B12  
როლის შემდგომი დადგენაზე AITD-ის სკრინინგსა და მონიტო-  
რინგში.

## დასკვნები

B12 ვიტამინის დეფიციტი არის ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების განვითარების ერთ-ერთი სავარაუდო მიზეზი.

ვიტამინი B12-ის დეფიციტი დადებით კორელაციაშია ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებასთან.

D ვიტამინის დეფიციტსა და ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებებს შორის სარწმუნო დადებითი კორელაციური კავშირი არ გამოვლინდა საქართველოს პოპულაციაში.



## პრაქტიკული რეკომენდაციები

B12 ვიტამინის დეფიციტის მქონე პირებში სისხლის შრატში უნდა განისაზღვროს თირეოიდპეროქსიდაზას ანტისხეულები, ვინაიდან B12 ვიტამინის დეფიციტი სარწმუნო დადებით კორელაციურ კავშირშია ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებასთან, აქედან გამომდინარე ის შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების პრედიქტორი.

B12 ვიტამინის დეფიციტიან პაციენტებში ხშირად უნდა ხდებოდეს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციისა და სტრუქტურის კონტროლი (აქ მოიაზრებიან ის პირებიც რომლებიც იმყოფებიან B 12 ვიტამინს დეფიციტის რისკ ჯგუფში, როგორცაა: შაქრიანი დიაბეტი, მეტფორმინით თერაპია, ნაწლავთა სხვადასხვა პათოლოგიები).

ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების მქონე პირებში სკრინინგულად უნდა განისაზღვროს B12 ვიტამინის დონე სისხლის შრატში.

B12 ვიტამინის კონცენტრაცია უნდა განისაზღვროს აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში, რადგან ამ დიაგნოსტიკურ ტესტს აქვს მაღალი მგრძობელობა და სპეციფიკა.

## შენიშვნა

აღნიშნულ კვევას აქვს შეზღუდვა, რადგან ჩატარებულია მხოლოდ ერთი კლინიკის ბაზაზე, აქედან გამომდინარე წარმოდგენილი შედეგების განზოგადება სხვა პოპულაციებისთვის არ არის მიზანშეწონილი, შესაბამისად საჭიროა უფრო ფართო მასშტაბიანი კვლევები რათა შევისწავლოთ ვიტამინების რეფერენსები და მათი გავლენა ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების ეტიოლოგიაში.



Iv. Javakishvili Tbilisi State University

*With the right of manuscript*

**Tinatin Kacharava**

**Correlation between Vitamin B12 Deficiency  
and Autoimmune Thyroid Diseases**

**THESIS**

Of dissertation for the Academic Degree of PhD in Medicine

**Scientific advisor: Elene Giorgadze**

Tbilisi  
2022

# **Abstract**

## **Background**

Autoimmune thyroid diseases (AITD) are the most prevalent organ-specific autoimmune disorders. Vitamin B12 plays an important role in the proper functioning of the immune system. The aim of this study was therefore to investigate the correlation between vitamin B12 deficiency and AITD.

## **Methods and Materials**

A total of 306 patients (aged 18-65 years, mean –  $37.6 \pm 11.3$  years) and comprising 87 males and 219 females) were studied retrospectively (observational study).

Patients were divided into groups: with and without vitamin B12 deficiency, and with and without AITD. Differences between groups were evaluated by Fisher's exact test for qualitative variables and by Student's t-test for quantitative variables. Correlations for quantitative factors were determined by the Pearson correlation coefficient and for qualitative factors by Spearman correlation analysis. The sensitivity and specificity of vitamin B12 deficiency for AITD were calculated by ROC analysis.

## Results

The vitamin B12 level was significantly lower in patients with AITD (and  $200.70 + 108.84$ ) compared to controls ( $393.41 + 150.78$   $p < 0.0001$ )

Patients with vitamin B12 deficiency were characterized by significantly higher mean values of anti-TPO ( $236.60 + 455.74$ ) compared to controls ( $39.51 + 165.57$   $p < 0.0001$ ).

Vitamin B12 levels were inversely correlated with anti-TPO levels ( $r = -0.233$ ,  $p < 0.001$ ). Roc analysis of vitamin B12 as a diagnostic test for AITD gave the area under curve as  $0.881$  (95%CI:  $0.839-0.924$ ), a sensitivity of  $-0.947$  a specificity of  $-0.768$ , and a cut off value of  $-178.9$ .

## Conclusions

The vitamin B12 level correlates significantly with AITD.

## List of abbreviations

- Thyroid peroxidase antibodies – anti-TPO
- Autoimmune disorder – ADS
- Autoimmune thyroid disease – AITD
- Free thyroxin- FT4
- Thyrotropin Hormone – TSH
- B12 Vitamin – B12
- Anti thyroglobulin antibodies – anti-TG
- Vitamin D Receptor – VDR
- Graves Disease – GD
- Hashimoto Tthyroiditis – HT
- Vitamin D3 – 25(OH)D3

## **Relevance of the research problem**

The percentage of autoimmune diseases is constantly increasing in the world, as well as the growth of vitamin B12 deficiency. Various types of studies have been conducted on the mentioned issue around the world, the sources of which are used in our discussion. While the world's interest in autoimmune diseases and vitamin B12 deficiency continues, more in-depth and large-scale studies are still needed to incorporate evidence-based formulation into guidelines and recommendations. This type of research was conducted for the first time among the Caucasian population. In the design of the study, all the criteria that could lead to vitamin B12 deficiency were taken into account (unlike other studies, diabetes and metformin therapy were considered as causes of vitamin B12 deficiency) in order to exclude errors. Since a positive correlation between vitamin B12 deficiency and autoimmune thyroid disease was revealed, this correlation has a high practical value, as patients with autoimmune thyroid diseases should be screened for vitamin B12, although the research has limitations., Since a positive correlation between vitamin B12 deficiency and autoimmune thyroid disease was revealed, this correlation has a high practical value, as patients with autoimmune thyroid diseases should be screened for vitamin B12, although the research has limitations.



Our research hypothesis was: vitamin B12 deficiency shows a positive correlation in patients with thyroid autoimmune diseases.

Study objective: To investigate the correlation between vitamin B12 deficiency and AITD.

Research objective: to study the prevalence of autoimmune thyroid disorders in individuals with vitamin B12 deficiency.

## **Conclusions:**

Vitamin B12 levels are significantly associated with the presence of autoimmune thyroiditis.

Vitamin B12 concentration should be determined in patients with autoimmune thyroiditis, as this diagnostic test has high sensitivity and specificity.

Provision(s) brought to defense:

1. The level of vitamin B12 in the blood serum is associated with the etiopathogenesis (one of them) of autoimmune thyroid diseases.
2. Vitamin B12 deficiency is positively correlated with autoimmune thyroid disease.
3. The level of vitamin D in blood serum does not show a reliable correlation with the genesis of autoimmune thyroid diseases.

## Review of scientific literature

The discovery of vitamin B12, the elucidation of its role in metabolism lasted for about 100 years and was divided into two phases, for which two Nobel Prizes were awarded at different times.

In the 19th century, Minot and Murphy received the Nobel Prize for an important discovery in the treatment of pernicious anemia. These researchers were not the first to believe that nutrient deficiencies were the cause of pernicious anemia, but they found that the condition improved with a special diet that contained large amounts of liver.

After much research, scientist Castle discovered the protein intrinsic factor, which was deficient in pernicious anemia. Years later, the mentioned internal factor was found – glycoprotein, which binds to vitamin B12 and forms a complex, after which vitamin B12 is absorbed in the small intestine. The vitamin was isolated by two groups, crystallized and described in Dorothy Hodgkin's laboratory, for which she received the Nobel Prize in 1964.

In later years, its association with neuropathy leading to paralysis and death was discovered, and postmortem analysis showed demyelination of the spinal cord in patients with vitamin B12 deficiency. Currently, vitamin B12 remains a subject of intense research in medicine. In the 1850s, English doctor Thomas Addison described a lethal form

of anemia (pernicious anemia), which was supposed to be related to the pathology in the stomach wall.

The history of vitamin B12 begins in the middle of the 19th century, when the disease – pernicious anemia was described. In 1934, doctors George Maicott and William Parry Morph received the Nobel Prize for discovering the healing properties of vitamin B12, and it was not until 12 years later that it was introduced into use. Vitamin B12 is water-soluble and effective in small doses, known as the “red vitamin” and cyanocobalamin, the only vitamin that contains the essential mineral element (cobalt). It exists in the following forms: oxycobalamin, methylcobalamin, adenosine cobalamin, all of these forms are interconvertible measured in micrograms.

Cobalamin has the most complex chemical structure compared to other vitamins. There are two variants of the chemical compound of vitamin B12: cyanocobalamin and hydroxycobalamin. It dissolves well in water, practically does not disintegrate as a result of long-term heat treatment.

Vitamin B12 is stored in the liver, a small amount of vitamin B12 is synthesized by the microflora of the liver. Daily Requirement for Vitamin B12: The recommended daily intake for adults is about 3 micrograms.

Useful properties of vitamin B12: the main benefit of cobalamin is participation in the synthesis of erythrocytes, it is necessary in the

process of cell division, participates in the functioning of blood vessels, the gastrointestinal system and the immune system, and it also has an irreplaceable function in the formation of the nervous system.

It reduces irritability, helps the nervous system to function properly. Enhances appetite, increases energy, increases ability to concentrate, helps memory and maintain balance. For women, vitamin B12 is useful during premenstrual and menstrual periods.

Vitamin B12 is also referred to as cyanocobalamin. Vitamin B12 is synthesized only in certain bacteria. Vitamin B12 is found in animal foods (for example, meat, milk, eggs, fish), plant foods are not considered a major source of vitamin B12. However, foods such as algae or blue-green algae (cyanobacteria) contain large amounts of vitamin B12.

The absorption of vitamin B12 occurs gradually in the body. Vitamin B12 released from food first binds to haptocorin (vitamin B12 binding protein of saliva). When the haptocorin B12 compound is proteolytically digested in the stomach by pancreatic proteases in the duodenum, the secreted B12 binds to the gastric vitamin B12-binding protein in the proximal small intestine. In a healthy person, 50% of vitamin B12 is absorbed.

The epidemiology of vitamin B12 deficiency varies by etiology. In the general population, some studies have shown that about 1% to 2% of patients with anemia are due to B12 deficiency. Other studies have

shown that among patients with clinical cryocytosis (defined as MCV > 100), 18% to 20% are due to B12 deficiency. Vitamin B12 deficiency is more common in the elderly, regardless of the underlying cause

Vitamin B12 deficiency has 3 main etiologies: Autoimmune – pernicious anemia is an autoimmune condition in which antibodies are produced against the protein intrinsic factor (which is required for vitamin B12 absorption), malabsorption: parietal cells in the stomach produce intrinsic factor, thus any patient with a history of gastric bypass surgery Vitamin B12 deficiency may develop.

In patients with any damage to the terminal ileum, for example, surgical resection due to Crohn's disease, B12 absorption is delayed and B12 deficiency develops. as well as other lesions of the small intestine, such as Celiac disease and also some infections can cause B12 deficiency as well as nutritional deficiency: Vitamin B12 is stored in the liver, however, patients who have followed a strict vegan diet for about three years can develop B12 deficiency.

The clinical picture of vitamin B12 deficiency mainly includes neurological and hematological manifestations. Hematologic manifestations include macrocytosis and megaloblastic anemia, which may be associated with the following disorders: pancytopenia, glossitis, gastrointestinal dysfunction, psychosis, or neurological disorders.

Neurological signs and symptoms can take many forms, including peripheral neuropathy, which generally manifests as paresthesia, optic neuropathy, and psychiatric disorders such as chronic fatigue syndrome, psychosis, mood disorders, or depressive symptoms.

A lack of vitamin B12 can lead to intestinal dysfunction, which manifests itself as moderate constipation or diarrhea, and loss of rectal or bladder control can also develop. A deficiency can impair the immune system's response and can also cause a decrease in bone mineral density.

Vitamin B12 deficiency is a common condition in which clinical manifestations may range from non-specific clinical symptoms to particularly severe neurological or hematological manifestations. Although vitamin B12 deficiency is classically due to pernicious anemia, most cases of vitamin B12 deficiency are now due to cobalamin malabsorption. Since delayed diagnosis can lead to serious complications, including spinal cord degeneration and pancytopenia, vitamin B12 deficiency should be diagnosed and managed early to avoid complications.

Vitamin B12 (cobalamin) deficiency is a common cause of macrocytic anemia and is implicated in a spectrum of neuropsychiatric disorders. The role of B12 deficiency in hyperhomocysteinemia and the promotion of atherosclerosis is only now being studied.

Diagnosis of vitamin B12 deficiency is usually based on measurement of serum vitamin B12 levels; However, about 50 percent of pa-

tients with subclinical disease have normal B12 levels. A more sensitive screening method for vitamin B12 deficiency is to measure serum methylmalonic acid and homocysteine levels, which increase at the onset of vitamin B12 deficiency. The use of the Schilling test to detect pernicious anemia has largely been replaced by serological testing for parietal cell and intrinsic factor antibodies.

Introduction Over the past decade, and especially in recent years, there has been a dramatic increase in interest also in vitamin D in the biomedical world.

Vitamin D is one of the oldest hormones, and most plants and animals that are exposed to sunlight have the ability to produce vitamin D. Vitamin D is critically important for growth and development, as well as maintaining healthy bones from birth to death.

The steroid hormone vitamin D is required for normal calcium and phosphorus metabolism and therefore contributes significantly to the health of the musculoskeletal system. According to recent data, low levels of vitamin D are associated with: malignant diseases, cardiovascular diseases, autoimmune diseases and an increase in infections.

Adequate levels of vitamin D are maintained through photosynthesis in the skin and through oral intake. According to some estimates, one billion people worldwide are vitamin D deficient or deficient.

Vitamin D is a sunlight vitamin that has been formed on Earth for over 500 million years. During exposure to sunlight, 7-dehydrocholesterol in the skin absorbs UV B radiation and is converted to previtamin D3, which in turn isomerizes to vitamin D3.

Previtamin D3 and vitamin D3 also absorb UV B radiation and are converted to a variety of photoproducts, some of which have unique biological properties. Sun-induced vitamin D synthesis is greatly affected by season, time of day, latitude, altitude, air pollution, skin pigmentation, use of sunscreen, exposure to glass and plastic, and aging.

Vitamin D is sequentially metabolized in the liver and kidneys to 25-hydroxyvitamin D, which is the major circulating form, and 1,25-dihydroxyvitamin D, which is the biologically active form, respectively. 1,25-dihydroxyvitamin D plays an important role in regulating calcium and phosphate metabolism to maintain metabolic functions and skeletal health.

It is now widely recognized that vitamin D deficiency is a health problem that affects not only musculoskeletal health, but also a wide range of acute and chronic diseases. However, there remains cynicism about the lack of randomized controlled trials supporting association studies of non-skeletal health benefits of vitamin D.

The steroid hormone vitamin D is required for normal calcium and phosphorus metabolism and therefore contributes significantly to the



health of the musculoskeletal system. Recent data have linked low levels of vitamin D to a wide range of diseases, including cancer, cardiovascular disease, autoimmune diseases, and infections.

Adequate levels of vitamin D are maintained through its skin photosynthesis and oral intake. According to some estimates, one billion people worldwide are vitamin D deficient or deficient. A number of factors affect the photosynthesis and bioavailability of vitamin D and contribute to the risk of impaired vitamin D status.

These factors include variation in sun exposure with latitude, season, time of day, atmospheric components, clothing, sunscreen use, and skin pigmentation, as well as age, obesity, and the incidence of several chronic diseases.

It is now clear that vitamin D has an important role in addition to its classical effects on calcium and bone homeostasis. Since the vitamin D receptor is expressed on immune cells (B cells, T cells, and antigen-presenting cells) and these immune cells can synthesize the active metabolite of vitamin D, vitamin D has the ability to act in an autocrine manner.

In the local immunological environment. Vitamin D can modulate innate and adaptive immune responses. Vitamin D deficiency is associated with increased autoimmunity and increased susceptibility to infection. Since immune cells in autoimmune diseases respond to the

ameliorative effects of vitamin D, the beneficial effects of supplementing vitamin D deficiency in individuals with autoimmune disease may extend beyond effects on bone and calcium homeostasis.

Since the registry of autoimmune diseases is constantly growing in the world, the interest of medicine in the immune system does not stop.

A century ago, the immune system was identified as a protective factor in the fight against infectious diseases. Current definitions and textbook information are based on early observations, where the immune system is usually presented as a defense mechanism. Protecting one's own body is only one manifestation of the overall function of the immune system in maintaining tissue homeostasis. In fact, the immune system is an integral part of fundamental physiological processes such as development, reproduction, and wound healing, and the close relationship between the immune system and other body systems such as metabolism, the central nervous system, and the cardiovascular system is also evident. With the widening range of research areas, the effects of the immune system are beginning to be recognized in various fields of medicine.

Vitamin B12 plays an important role in the proper functioning of the immune system. Methionine synthase, which uses methylcobalamin as a cofactor, is essential for the synthesis of purines and pyrimidines in all cells, including immune cells. A number of studies (both in humans

and animal models) have noted the role of vitamin B12 in the body's immune response. During vitamin B12 deficiency, the number of lymphocytes is reduced and the ability of NK cells to work is complicated.

A complex, integrated immune system is known to require many specific micronutrients, including vitamins A, D, C, E, B6 and B12, folate, zinc, iron, copper and selenium, which play important, often synergistic, roles. at all stages of the immune response. Specifically, B vitamins participate in the process of immune regulation of the intestine.

For example, with lymphocyte migration into the gut, vitamin B6 and folate are essential for T cell regulation in the small intestine, and gut microbes use vitamin B12 as a cofactor, so B12 supports gut barrier function.

Epidemiological data have confirmed the continuous increase of autoimmune diseases during the last decades. There are many publications describing the incidence/prevalence of individual autoimmune diseases, however, data from long-term studies are scarce incidence of diseases per year in %, growth indicators, to analyze the differential increase in countries, to determine geo-epidemiological trends.

Methods: To conduct a systematic review to determine the incidence and prevalence of autoimmune diseases. 30 studies conducted over the last 30 years were identified using the Medline, Google and Cochrane Library databases. There is an increase in the incidence of

various autoimmune diseases depending on the country, but overall, there is an increase in autoimmune diseases worldwide every year.

Autoimmune diseases represent a family of at least 80 diseases that share a common pathogenesis: an immune-mediated attack on one's own organs. About 20 million Americans suffer from autoimmune diseases – mostly women. The incidence of autoimmune diseases is constantly increasing in industrialized countries.

The treatment of autoimmune diseases has improved significantly in the second half of the 20<sup>th</sup> century but has been delayed because the disease often progresses before a clinical diagnosis is made. Research in the 21st century has focused on using systems biology tools. Disorders of the immune system cause abnormally low activity of the immune system or, on the contrary, an increase in activity. During high activity of the immune system, the body attacks its own body and damages its own tissues (autoimmune diseases). Immunodeficiency diseases reduce the body's ability to fight pathogens.

In response to an unknown activity, the immune system may begin producing antibodies that instead of fighting infections, attack the body's own tissues – autoimmune diseases. Their treatment generally focuses on reducing the activity of the immune system.

Autoimmune diseases of the thyroid gland are the first among the autoimmune diseases. The risk of developing other autoimmune diseas-

es, especially type 1 diabetes, increases during infection. It is not known whether autoimmune thyroid diseases follow the same pattern. The incidence of autoimmune thyroid disease is higher now than in previous decades, although studies are so variable in design, patient population, disease definition, and laboratory methods that it is impossible to know how real the difference is. Further studies are needed to evaluate changes in the nature and diagnostic criteria of autoimmune thyroid disease.

Among the organ-specific autoimmune diseases (ADS), the most common is autoimmune thyroid disease (AITD), which affects 2-5% of the population, with a large gender variation (eg, women 5-15%, men 1-5%). AITD includes Graves' disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis (HT). HT and GD are the main causes of hypothyroidism and hyperthyroidism, they show a loss of immunological tolerance and there is a cellular and humoral immune response against thyroid tissue with reactive infiltration of T cells and B cells, production of autoantibodies and, subsequently, the presence/absence of clinical manifestations. TPOAb and TgAb are the most common thyroid autoantibodies that cause AITD. It occurs in patients and is directed against thyrocytes.

Patients with autoimmune thyroiditis are thought to be deficient in vitamin B12. Deficiency of this vitamin in patients with Hashimoto's thyroiditis was described by Ness – Abramof et al. In 115 patients with autoimmune thyroiditis, reduced levels of vitamin B12 were found in

28% of patients. There is correlational data between Hashimoto's thyroiditis and atrophic gastritis, confirmed in the study of Centanni et al where 35% of patients with autoimmune thyroiditis had atrophic gastritis. Scientists have also found a correlation between autoimmune thyroiditis and vitamin B12 deficiency.

Among the diseases of the thyroid gland, disorders of the gastrointestinal tract are most often observed in patients with Hashimoto's thyroiditis (about 10-40%). Similarly, Hashimoto's thyroiditis occurs in almost 40% of patients with atrophic gastritis. The association between chronic atrophic gastritis and autoimmune thyroid disease was first described in the early 1960s as the "thyrogastric syndrome". Recently, it has been given the name: polyglandular autoimmune syndrome type IIIb, in which autoimmune thyroiditis is the underlying disease. Vitamin B12 deficiency is common in autoimmune diseases of the thyroid gland, mainly present in patients with hypothyroidism and Graves' disease – 28%-55%.

Vitamin B12 deficiency has been reported in patients with autoimmune disorders of the thyroid gland. However, there are limited data on the exact prevalence of low B12 and its correlation with anti-thyroperoxidase antibody levels in these patients. Vitamin B12 deficiency and vitamin D insufficiency have been found to be associated with autoimmune hypothyroidism, and in these patients there is a negative

correlation between vitamin B12 and vitamin D levels and anti-TPO antibodies. Hashimoto's thyroiditis is a variant of autoimmune thyroid disorders associated with vitamin D deficiency. However, whether vitamin D supplementation is associated with reductions in thyroid antibodies and improvements in thyroid function is not well characterized.

Vitamin D deficiency is highly prevalent in East Indian patients with Hashimoto's thyroiditis, and its supplementation in these patients has not shown any beneficial effect on thyroid autoimmunity, as evidenced by a significant increase in anti-TPO antibody titers, but a significant decrease in TSH levels. The prevalence of vitamin B12 deficiency in hypothyroidism and autoimmune thyroid disease reflects the nutritional status of the population. Autoimmune thyroid disease is also associated with the autoimmune disorders pernicious anemia and atrophic gastritis, which can cause vitamin B12 malabsorption. Vitamin B12 screening is recommended at the initial diagnosis of autoimmune thyroid disease and periodically thereafter. There is insufficient evidence to recommend regular screening for patients with hypothyroidism unless the underlying cause is autoimmune thyroid disease.

Current evidence suggests that vitamin D supplementation may reduce serum TPO-Ab and Tg-Ab titers in the short-term (approximately six months) of patients with AIT. More high-quality studies are needed to further confirm the effects, especially the long-term effect of vitamin

D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of AIT.

Vitamin B12 deficiency and vitamin D deficiency were associated with autoimmune hypothyroidism and that there was a negative correlation between vit-B12 and vit-D levels and anti-TPO antibodies in these patients. Conclusion: Patients with autoimmune hypothyroidism should be screened for vitamin D and vitamin B12 deficiency at diagnosis and periodically during follow-up.

The researchers noted that the incidence of autoimmune diseases, such as Hashimoto's thyroiditis, is significantly higher in women than in men, but the reason for this difference is still unclear. The nuclear vitamin D receptor (VDR) is expressed in the cyclic human endometrium. Because VDR controls the expression of cathelicidin and  $\beta$ -defensin antimicrobial peptides (AmPs), dysregulation of the receptor significantly impairs the innate immune response.



## Methods and Materials

The study cohort comprised a total of 306 patients aged 18-65 years, (mean age  $37.6 \pm 11.3$  years) who referred to the National Institute of Endocrinology from 2018 to 2019. The cohort included 87 males (28.4% of total) and 219 females (71.6%), with 132 patients showing vitamin B12 deficiency ( $< 200$  pg/mL) and the remaining 174 patients showing normal levels. Retrospective selection of the study population was performed based on patient history. The study protocol was approved by the medical ethics committee of our institute (protocol N 448) and informed consent has been signed by all patients.

**Inclusion Criteria:** Patients with Vitamin B12 deficiency.

**Exclusion Criteria:** Anemia related to iron deficiency, Diabetes Mellitus (all types), metformin therapy, gastrointestinal tract complaints, history of gastrointestinal tract disease, iodine deficiency (as determined by iodine content in urine), recent therapy with vitamin B12, immunosuppressive therapy, pregnancy or breastfeeding state, chronic kidney, liver or heart failure.

Study variables included: Age, sex, social status, Body Mass Index ( $\text{BMI cm}^2$ ), genetic predisposition such as: diabetes, thyroid Disease, and Obesity. Clinical signs that were recorded included: sweating, dry skin, hair loss, brittle nails, headache, dizziness, fatigue, mood and ap-

petite. Laboratory assays included: vitamin B12, vitamin D, TSH, anti-TPO, fasting glucose and thyroid ultrasonography.

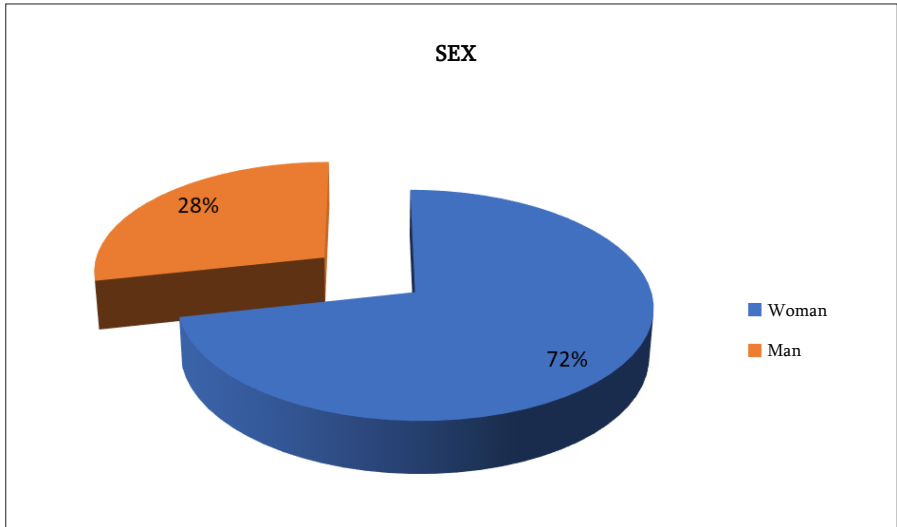
Statistical Analysis: Quantitative values are presented as the mean  $\pm$  SD and qualitative values as absolute values and percentages. For qualitative variables the difference between groups was analyzed by Fisher's exact test, while for quantitative variables it was analyzed by the Student's t-test. Correlations between quantitative factors determined by the Pearson correlation coefficient, and between qualitative factors using Spearman's correlation analysis. Sensitivity and specificity was calculated by ROC analysis. Linear regression analysis and other statistical tests were performed using SPSS23 software.

Characterization of own material.

306 patients participated in the study (18-65 years, average age  $37.6 \pm 11.3$ ; 87 – men and 219 women).

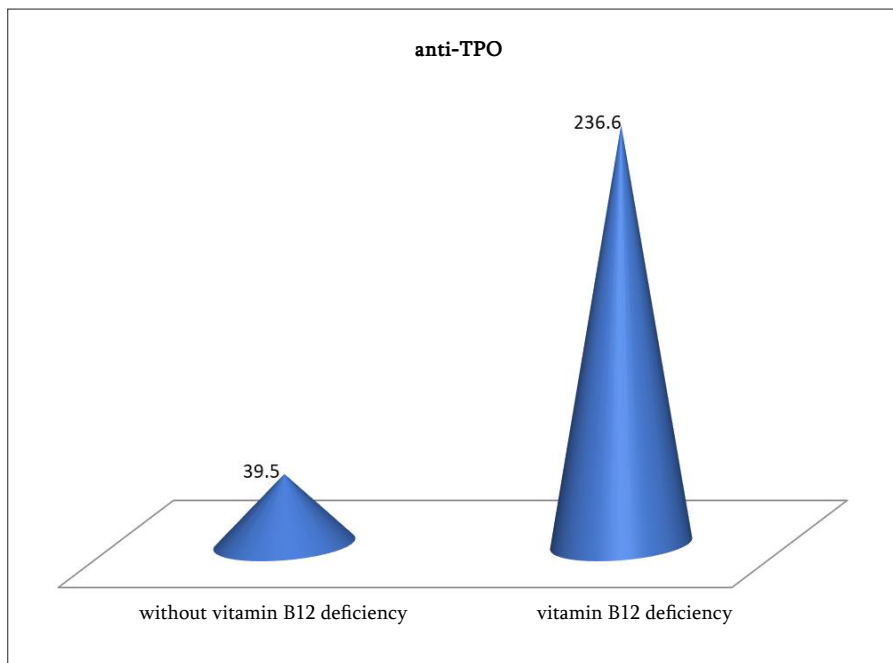
The distribution by gender is given in Figure 1.

**Diagram 1. The distribution of clinical signs during Hyperinsulinemia**



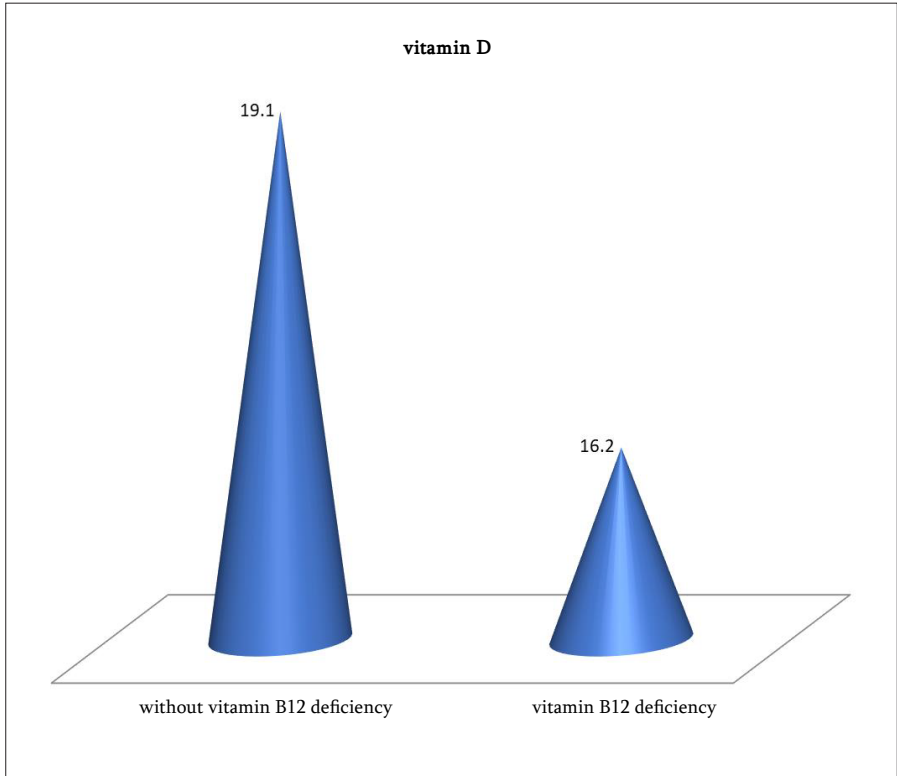
Analyzing the results of the study, the following data were determined: the number of women is 2.6 times greater than the number of men, according to BMI, no reliable difference was found, according to the division by TSH: the average level of TSH in patients with vitamin B12 deficiency is 3.9, and in patients without vitamin B12 deficiency is 2.5, And during the division into groups according to thyroid peroxidase, it was observed that the average value of anti-TPO is reliably high during vitamin B12 deficiency (see diagram 2).

**Diagram 2. The distribution of clinical signs during Hyperinsulinemia**



When dividing by the level of vitamin D, it was determined that: in the case of vitamin B12 deficiency, the average value of vitamin D is significantly lower (see diagram 3).

**Diagram 3**



By processing the data, it was also determined that: in 25.8% of patients with vitamin B12 deficiency, thyroid pathology was found in genetics, while in patients without vitamin B12 deficiency, it was found in 31.6%. No significant differences were found for these genetic factors.

According to the data of our research, the following results were also revealed: genetic obesity was found in 44.7% of patients with vitamin B12 deficiency, and in 52.3% of patients without vitamin B12

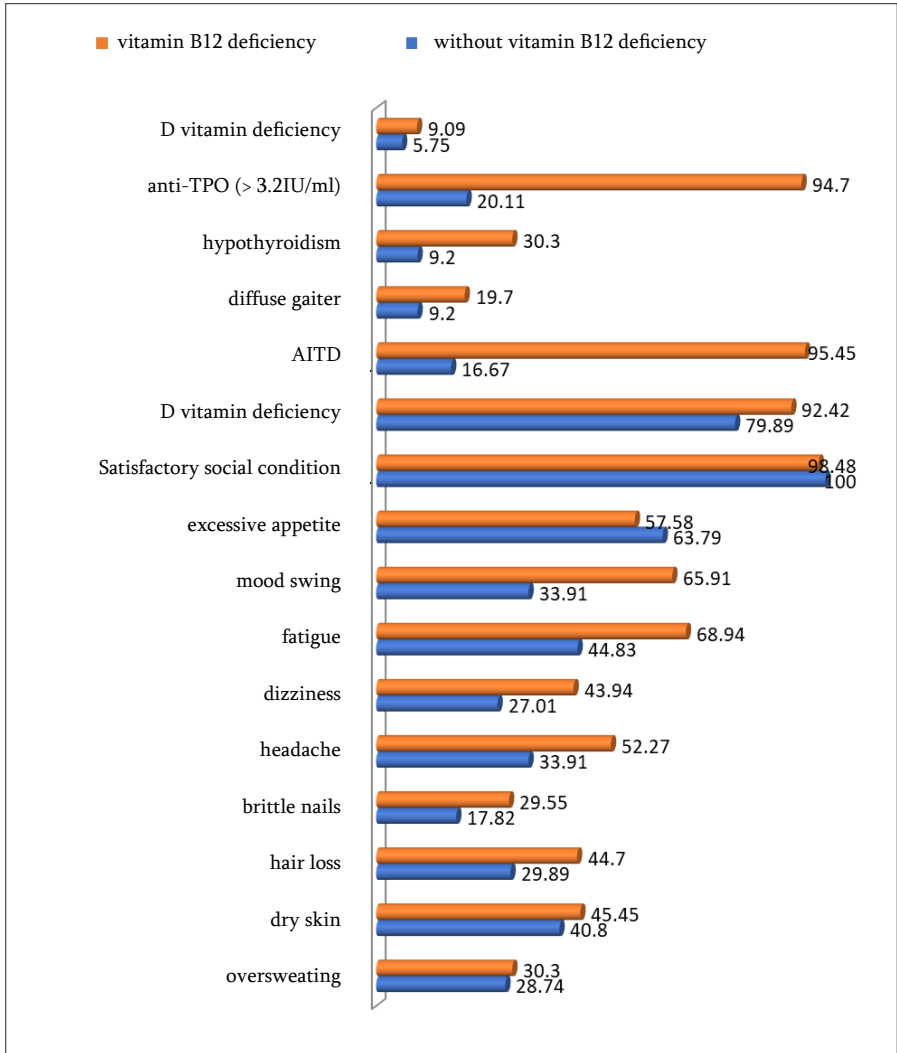
deficiency. No reliable difference was revealed according to this genetic factor either.

According to the results of our study: compared to controls, patients with AITD were characterized (anti-TPO > 3.2IU/ml) by significantly higher mean values of the following parameters: mean concentrations of anti-TPO, TSH, vitamin D and vitamin B12 were significantly lower.

Compared to AITD parameters (anti-TPO > 3.2IU/ml) were characterized by a significantly higher frequency of the following factors: hair loss, brittle nails, dizziness, general weakness, mood swings, vitamin D deficiency, diffuse gout, hypothyroidism, vitamin B12 deficiency.

The distribution according to clinical features is given in Figure 4.

**Figure 4**



Patients with B12 deficiency had a significantly higher incidence of the following: hair loss, brittle nails, headache, dizziness, general weakness, mood swings, vitamin D deficiency, AITD, diffuse gout, hypothyroidism, anti-TPO. < 3.2 IU/ml).

Regarding laboratory parameters, compared to controls, patients with vitamin B12 deficiency were characterized by significantly higher mean values of the following parameters: anti-TPO, mean vitamin D concentration was within the normal range despite a decrease compared to the control group.

Regression analysis showed that the relationship between vitamin B12 and anti-TPO concentrations is linear and negative. Mean B12 values are lower in patients with AITD, and the degree of deficiency is significantly inversely correlated with AITD. This evidence highlights the diagnostic and prognostic value of vitamin B12 for AITD.

Our research has confirmed that if the concentration of vitamin B12 is less than 178.9, it indicates the manifestation of AITD with high sensitivity and average specificity, and as for vitamin D, the concentration of vitamin D as a diagnostic test stands out with a low diagnostic value.



## Discussion

Vitamin B12 deficiency is associated with hematologic, neurologic, and psychiatric manifestations and is also a common cause of macrocytic anemia. Neurological consequences of vitamin B12 deficiency include paresthesia and peripheral neuropathy.

Vitamin B12 deficiency is also associated with psychiatric disorders, memory loss, irritability, depression, dementia, and rarely psychosis. In addition, vitamin B12 deficiency is associated with brittle nails, memory loss, and weakness. Vitamin B12 deficiency is also associated with memory changes, confusion and psychological problems. Our research shows that vitamin B12 deficiency is significantly associated with hair loss, brittle nails, headaches, weakness, mood swings, AITD and hypothyroidism.

Vitamin B12 and vitamin D deficiency are associated with autoimmune hypothyroidism and are negatively associated with anti-TPO antibodies in AITD patients. Serum 25 (OH) D correlates with autoimmune thyroid diseases as well as other autoimmune processes. Other evidence also suggests that vitamin D deficiency is associated with AITD.

Our study showed that mean anti-TPO levels were significantly increased in patients with vitamin B12 deficiency compared to controls. Fasting glucose levels were also elevated in the study group but remained within the normal range.

Similarly, mean levels of iron and vitamin D in patients with vitamin B12 deficiency were lower than in controls, but still within the normal range. Our study also showed that vitamin B12 deficiency was significantly associated with: vitamin D deficiency, anti-TPO (>3.2 IU/mL), diffuse goiter, hypothyroidism, hair loss, brittle nails, headache, dizziness, general weakness, and mood swings.

Vitamin D deficiency has previously been associated with mood swings in elderly patients. Symptoms and signs associated with hypothyroidism include: weakness, constipation, weight gain, carpal tunnel syndrome, menorrhagia, dysphagia, edema, and dry skin. A study found that anti-TPO levels were positively associated with diffuse gout, hypothyroidism, hair loss, brittle nails, headaches, dizziness, general weakness, and mood swings. Diffuse gout was associated with: congestion, mood swings, male gender, and with the development of hypothyroidism, and hypothyroidism was associated with general frailty. The elderly population did not show a significant decrease in vitamin B12 levels, nor was there a gender difference in levels. However, our study showed that absolute values of vitamin B12 were inversely correlated: with age, fasting glucose and anti-TPO, but positively associated with vitamin D levels. The incidence of AITD and hypothyroidism were both higher in obese patients. However, neither serum TSH nor anti-TPO levels are associated with metabolic syndrome.

Our study showed that anti-TPO levels are significantly correlated with BMI and thyroid volume. According to the literature, vitamin B-12 screening is recommended at the time of AITD diagnosis and periodically thereafter. However, there is insufficient evidence to support routine vitamin B12 screening in patients with hypothyroidism unless the cause is AITD. Our study showed that mean vitamin B12 levels were lower in patients with AITD. This finding led us to hypothesize the diagnostic value of vitamin B12 for AITD in our population. Autoimmune diseases are a group of at least 80 diseases that share a common pathogenesis: immune-mediated attacks on the body's own organs. Dermatopathy, hair loss, and onycholysis are common in patients with AITD. . Several studies have also shown a significant association between thyroid autoimmunity and alopecia.

Complaints of dizziness are also common with thyroid diseases. In our study, patients with AITD also had a higher incidence of hair loss, brittle nails, and vertigo than non-AITD individuals. Mazokopakis and Kotsiris reported a significant association between vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. Other workers showed that vitamin D deficiency was more related to thyroid autoimmunity than to functional impairment. Our study also suggested vitamin D deficiency in patients with AITD. Autoimmune thyroiditis is the leading etiological risk factor for hypothyroidism in the US. A high frequency of this condition was also observed in patients with AITD in our study.

Patients with autoimmune thyroiditis are at risk of developing vitamin B12 deficiency and pernicious anemia. Patients with AITD are deficient in iron, hemoglobin, and vitamin B12. AITD patients are also prone to disturbances in lipid and carbohydrate metabolism. Our study showed an increased mean fasting glucose level in the AITD group.

Future studies should be directed at further determining the role of vitamin B12 in the screening and monitoring of AITD.

## **conclusions**

- Vitamin B12 deficiency is one of the most likely causes of autoimmune thyroid disease.
- Vitamin B12 deficiency is positively correlated with autoimmune thyroid disease.
- A reliable positive correlation between vitamin D deficiency and thyroid autoimmune diseases was not revealed in the population of Georgia.

## **Practical recommendations**

Thyroid peroxidase antibodies should be determined in the serum of individuals with vitamin B12 deficiency, since vitamin B12 deficiency has a strong positive correlation with autoimmune thyroid disease, so it can be used as a predictor of autoimmune thyroid disease.

In patients with vitamin B12 deficiency, the function and structure of the thyroid gland should be monitored frequently (this includes those who are in the risk group of vitamin B12 deficiency, such as: diabetes mellitus, metformin therapy, various intestinal pathologies).

Individuals with autoimmune thyroid diseases should be screened for vitamin B12 serum levels.

Vitamin B12 concentration should be determined in patients with autoimmune thyroiditis, as this diagnostic test has high sensitivity and specificity.

### **Note**

The mentioned study has a limitation, because it was conducted only on the basis of one clinic, therefore, the generalization of the presented results to other populations is not appropriate, therefore, more large-scale studies are needed to study the references of vitamins and their influence in the etiology of autoimmune diseases of the thyroid gland.