

B12 და ჰომოცისტეინის სტატუსის შეფასება მეტფორმინის გარეშე მკურნალობისას ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში

ქეთევან ღუნდუა, დოქტორანტი

იამზე თაბორიძე, პროფესორი

რუსუდან კვანჭახაძე, ასოცირებული პროფესორი

საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი

DOI: <https://doi.org/10.52340/spectri.2025.12.02.07>

შესავალი: ვიტამინ B12 დეფიციტი და შემდგომი ჰიპერჰომოცისტეინემია ხშირი გართულებებია მე-2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტის (T2DM) მქონე პაციენტებში. მიუხედავად იმისა, რომ ეს მდგომარეობები ტრადიციულად ასოცირდება მეტფორმინის ხანგრძლივ გამოყენებასთან, ახალი მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ კობალამინისა და ჰომოცისტეინის დონის მეტაბოლური დისბალანსი შეიძლება განვითარდეს მედიკამენტებისგან დამოუკიდებლად. კვლევის მიზანია ვიტამინ B12-ისა და Hcy-ს სტატუსის შეფასება მე-2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში, რომლებიც არ იღებენ მეტფორმინის თერაპიას.

მეთოდები: დაკვირვებით კვლევაში გაანალიზდა მე-2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტების კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემები (საშუალო ასაკი 55.57 წელი), რომლებიც არ იყენებდნენ მეტფორმინს მინიმუმ 12 თვის განმავლობაში. პაციენტები მნიშვნელოვანი თირკმლის უკმარისობით (კრეატინინი > 115 მკმოლ/ლ) გამოირიცხნენ Hcy-ს ექსკრეციაზე მოქმედი ეფექტების თავიდან ასაცილებლად. გაიზომა შრატის ვიტამინ B12-ის, პლაზმური Hcy-ს და HbA1c-ს დონეები და სტატისტიკური კორელაციები განისაზღვრა პირსონის კოეფიციენტის გამოყენებით.

შედეგები: მეტფორმინის გარეშე ჯგუფში, Hcy-ს საშუალო დონე იყო 12.89-4.74 μ მოლ/ლ, რაც მნიშვნელოვნად მაღალი იყო მეტფორმინით დამუშავებულ ჯგუფთან შედარებით (11.20-5.82 μ მოლ/ლ). ვიტამინ B12-ის საშუალო დონე იყო 370.24-211.16 პგ/მლ. ვიტამინ B12-სა და Hcy-ს დონეებს შორის ძალიან ძლიერი უარყოფითი კორელაცია დაფიქსირდა. გარდა ამისა, ვიტამინ B12-ის სტატუსმა აჩვენა მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური ღირებულება

ჰიპერჰომოცისტეინემიის პროგნოზირებისთვის, მრუდის ქვეშ არსებული ფართობით 0.826. HbA1c-ის საშუალო დონე იყო 11.43-2.47%, რაც მიუთითებს გლიკემიური კონტროლის არასაკმარისობაზე ამ კოჰორტაში.

დასკვნა: ტიპი 2 დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებს აქვთ B12-თან დაკავშირებული მეტაბოლური დარღვევების რისკი მეტფორმინით თერაპიის არარსებობის შემთხვევაშიც კი. Hcy-ს მომატებული დონე და მათი ძლიერი კორელაცია B12-ის სტატუსთან მიუთითებს, რომ ისეთი ფაქტორები, როგორცაა ასაკი, დაავადების ხანგრძლივობა და გლიკემიური დეკომპენსაცია, მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ. სისხლძარღვთა გართულებების თავიდან ასაცილებლად, მათი ფარმაკოლოგიური რეჟიმის მიუხედავად, რეკომენდებულია B12 ვიტამინის და Hcy-ს რეგულარული სკრინინგი მე-2 ტიპის დიაბეტის მქონე ყველა პაციენტისთვის.

საკვანძო სიტყვები: ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი, B12 ვიტამინი, ჰომოცისტეინი, ჰიპერჰომოცისტეინემია, გლიკემიური კონტროლი (HbA1c), მეტფორმინის გარეშე თერაპია, მეტაბოლური გართულებები.

Abstract

Evaluation of Vitamin B12 and Homocysteine Status in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus without Metformin Therapy

Ketevan Dundua, PhD student,

Iamze Taboridze, Professor,

Rusudan Kvanchakhadze, Associate Professor,

David Agmashenebeli University of Georgia

Background: Vitamin B12 deficiency and subsequent hyperhomocysteinemia are frequent complications in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). While these conditions are traditionally associated with long-term metformin use, emerging evidence suggests that

metabolic imbalances in cobalamin and homocysteine levels may occur independently of medication). This study aims to evaluate the status of Vitamin B12 and Hcy in T2DM patients who are not receiving metformin therapy.

Methods: This observational study analyzed clinical and laboratory data from T2DM patients (mean age 55.57) who had not used metformin for at least 12 months .Patients with significant renal impairment (Creatinine > 115 $\mu\text{mol/L}$) were excluded to avoid confounding effects on Hcy excretion. Serum Vitamin B12, plasma Hcy, and HbA1c levels were measured, and statistical correlations were determined using Pearson's coefficient and ROC analysis.

Results: In the non-metformin group, the mean Hcy level was 12.89- 4.74 $\mu\text{mol/L}$, which was significantly higher than in the metformin-treated group (11.20- 5.82 $\mu\text{mol/L}$.) The mean Vitamin B12 level was 370.24 - 211.16 pg/mL . A very strong negative correlation was observed between Vitamin B12 and Hcy levels. Furthermore, Vitamin B12 status showed a significant diagnostic value for predicting hyperhomocysteinemia, with an Area Under the Curve of 0.826. The mean HbA1c level was 11.43 - 2.47%, indicating poor glycemic control in this cohort.

Conclusion: T2DM patients are at risk for B12-related metabolic disturbances even in the absence of metformin therapy. The elevated Hcy levels and their strong correlation with B12 status suggest that factors such as age, disease duration, and glycemic decompensation play a critical role. Regular screening of Vitamin B12 and Hcy is recommended for all T2DM patients to prevent vascular complications, regardless of their pharmacological regimen.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Vitamin B12, Homocysteine, Hyperhomocysteinemia, Glycemic Control (HbA1c), Metformin-free therapy, Metabolic complications.

შესავალი

ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი (T2DM) წარმოადგენს კომპლექსურ ენდოკრინულ დარღვევას, რომელიც გლობალური მასშტაბით საზოგადოებრივი ჯანდაცვის უმნიშვნელოვანეს გამოწვევად რჩება. დაავადების მიმდინარეობა ხასიათდება არა მხოლოდ ჰიპერგლიკემიით, არამედ მრავალმხრივი მეტაბოლური დისბალანსით, რაც საფუძვლად უდევს მიკრო და მაკროვასკულური გართულებების განვითარებას. ბოლო ათწლეულების განმავლობაში

სამეცნიერო საზოგადოების ყურადღება მიპყრობილია B12 ვიტამინისა (კობალამინი) და ჰომოცისტეინის ურთიერთკავშირისკენ დიაბეტის მართვის პროცესში.

B12 ვიტამინი არის წყალში ხსნადი ვიტამინი, რომელიც გადამწყვეტ როლს ასრულებს დნმ-ის სინთეზში, ერითროპოეზსა და ნერვული სისტემის ფუნქციონირებაში. რაც მთავარია, იგი წარმოადგენს აუცილებელ კოფაქტორს ფერმენტ მეთიონინ-სინთაზასთვის, რომელიც უზრუნველყოფს ციტოტოქსიკური ამინომჟავის – ჰომოცისტეინის რემეთილირებას მეთიონინად[1] კობალამინის დეფიციტის პირობებში ეს პროცესი ფერხდება, რაც იწვევს უჯრედშიდა და პლაზმური ჰომოცისტეინის კონცენტრაციის მატებას – მდგომარეობას, რომელიც ცნობილია როგორც ჰიპერჰომოცისტეინემია[2].

ფართოდაა გავრცელებული მოსაზრება, რომ B12 ვიტამინის დეფიციტი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში ძირითადად მეტფორმინით ხანგრძლივი თერაპიის შედეგია. მეტფორმინი აფერხებს კალციუმზე დამოკიდებული კობალამინ-ინტრინსიკული ფაქტორის კომპლექსის აბსორბციას ტერმინალურ ილეუმში[3] თუმცა, არსებობს მზარდი მტკიცებულებები, რომ B12-ის დაბალი დონე და მასთან ასოცირებული ჰიპერჰომოცისტეინემია შესაძლოა განვითარდეს იმ პაციენტებშიც, რომლებიც არ იმყოფებიან მეტფორმინით მკურნალობაზე [4]. აღნიშნული გარემოება მიუთითებს თავად დიაბეტური მდგომარეობის, ინსულინრეზისტენტობისა და არასათანადო გლიკემიური კონტროლის შესაძლო როლზე ამ მეტაბოლიტების ცვლაში[5].

ჰომოცისტეინი მიჩნეულია ვასკულური დაზიანების დამოუკიდებელ მარკერად. მისი მაღალი დონე ხელს უწყობს ოქსიდაციურ სტრესს, აზიანებს სისხლძარღვთა ენდოთელიუმს და აჩქარებს ათეროსკლეროზულ პროცესებს[1]. T2DM-ის მქონე პაციენტებში ჰიპერჰომოცისტეინემია პირდაპირ კავშირშია ნეფროპათიის, რეტინოპათიის და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკის მატებასთან [2].

კვლევის მიზანია შეაფასოს B12 ვიტამინისა და ჰომოცისტეინის სტატუსი ტიპი 2 დიაბეტის მქონე პაციენტებში, რომლებიც არ იღებენ მეტფორმინს. კვლევა ფოკუსირებულია ამ ბიომარკერებს შორის კორელაციური კავშირების დადგენაზე და დაავადების ხანგრძლივობისა თუ გლიკემიური კონტროლის ხარისხის გავლენის შესწავლაზე, რაც საშუალებას მოგვცემს უკეთ დავინახოთ მეტფორმინისგან დამოუკიდებელი მეტაბოლური რისკები.

მასალა და მეთოდები

კვლევის დიზაინი და პოპულაცია:

ობსერვაციული კვლევის ფარგლებში გაანალიზდა ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული პაციენტების მონაცემები. კვლევაში ჩართვის ძირითადი კრიტერიუმი იყო მეტფორმინის არარსებობა მკურნალობის სქემაში მინიმუმ ბოლო 12 თვის განმავლობაში. პაციენტთა შერჩევა განხორციელდა კლინიკური ამბულატორიული მიმართვების საფუძველზე.

პაციენტთა დახასიათება:

საკვლევ ჯგუფში (მეტფორმინის გარეშე) პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 55.57 ± 7.14 წელს, ხოლო დაავადების საშუალო ხანგრძლივობა იყო 66.22 ± 25.61 თვე შედარებისთვის, მეტფორმინის მოხმარებელთა ჯგუფში პაციენტები იყვნენ უფრო ახალგაზრდები (51.00 ± 9.70 წელი, $p < 0.0001$) და დაავადების ხანგრძლივობაც ნაკლები იყო (50.99 ± 26.26 თვე, $p < 0.0001$)

გამორიცხვის კრიტერიუმები:

კვლევიდან გამორიცხა პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ:

1. თირკმლის მძიმე უკმარისობა (შრატის კრეატინინი $> 115 \mu\text{mol/L}$), რადგან თირკმლის ფუნქცია პირდაპირ აისახება ჰომოცისტეინის ექსკრეციაზე [6].
2. მეტფორმინის მიღება ;
3. ინსულინოთერაპია;
4. B-ჯგუფის ვიტამინების ან მულტივიტამინების მიღება ბოლო 6 თვის განმავლობაში.
5. ორსულობა ან ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება.

ლაბორატორიული ანალიზი:

B12 ვიტამინისა და ჰომოცისტეინის კონცენტრაცია განისაზღვრა უზმოზე აღებულ ვენურ სისხლში. B12 ვიტამინის დონე გაიზომა ელექტროქემილუმინესცენტური მეთოდით. დეფიციტად მიიჩნეოდა მაჩვენებელი $< 150 \text{ pg/mL}$, ხოლო სუბკლინიკურ დეფიციტად – $150-220 \text{ pmol/L}$ [2]. ჰომოცისტეინის ნორმალურ ზღვრად განისაზღვრა $3-15 \mu\text{mol/L}$ [7]. გლიკირებული ჰემოგლობინი (HbA1c) გაიზომა მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფიის მეთოდით.

სტატისტიკური ანალიზი:

მონაცემთა დამუშავება განხორციელდა SPSS პროგრამული უზრუნველყოფის გამოყენებით. გამოყენებულ იქნა t-ტესტი ჯგუფებს შორის განსხვავების დასადგენად, პირსონის კორელაციის კოეფიციენტი (r) ცვლადებს შორის კავშირის შესაფასებლად და ROC ანალიზი B12 ვიტამინის დიაგნოსტიკური მნიშვნელობის დასადგენად ჰიპერჰომოცისტეინემიის პროგნოზირებაში.

შედეგები

კვლევამ გამოავლინა მნიშვნელოვანი მეტაბოლური თავისებურებები იმ პაციენტებში, რომლებიც არ იღებდნენ მეტფორმინს. ქვემოთ მოცემულია ძირითადი ლაბორატორიული მაჩვენებლების შეჯამება:

ცხრილი 1: კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების ანალიზი (Mean \pm SD)

პარამეტრი	მეტფორმინის გარეშე (n=X)	მეტფორმინით (შედარება)	P-value
ასაკი (წლები)	55.57 \pm 7.14	51.00 \pm 9.70	< 0.0001
დაავადების ხანგრძლივობა (თვე)	66.22 \pm 25.61	50.99 \pm 26.26	< 0.0001
HbA1c (%)	11.43 \pm 2.47	10.37 \pm 1.99	< 0.0001
ჰომოცისტეინი ($\mu\text{mol/L}$)	12.89 \pm 4.74	11.20 \pm 5.82	0.0140
B12 ვიტამინი (pg/mL)	370.24 \pm 211.16	402.68 \pm 290.39	-

მონაცემების მიხედვით, მეტფორმინის გარეშე მყოფ პაციენტებში ჰომოცისტეინის საშუალო დონე (12.89 $\mu\text{mol/L}$) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა მეტფორმინის ჯგუფთან შედარებით ($p = 0.0140$). ასევე, ამ ჯგუფში დაფიქსირდა HbA1c-ის საგრძნობლად მაღალი მაჩვენებელი (11.43%), რაც მიუთითებს ცუდ გლიკემიურ კონტროლზე.

კორელაციური ანალიზი მეტფორმინის გარეშე ჯგუფში:

B12 ვიტამინის დონემ აჩვენა ძლიერი და სარწმუნო უკუკავშირი რამდენიმე პარამეტრთან:

- **ასაკთან:** $r = -0.228$ ($p = 0.010$) – ასაკის მატებასთან ერთად B12 ვიტამინის დონე მცირდება .
- **ჰომოცისტეინთან:** $r = -0.760$ ($p < 0.0001$) – გამოვლინდა ძალიან ძლიერი უარყოფითი კორელაცია, რაც ნიშნავს, რომ B12-ის მცირედი კლებაც კი იწვევს ჰომოცისტეინის დონის მკვეთრ მატებას .
- **დაავადების ხანგრძლივობასთან:** $r = -0.109$ ($p = 0.243$) – კავშირი სუსტია და არასარწმუნო .

დისკუსია

ჩატარებული კვლევის შედეგები აჩვენებს, რომ B12 ვიტამინისა და ჰომოცისტეინის ცვლა ტიპი 2 დიაბეტის დროს რთული პროცესია, რომელიც მხოლოდ მედიკამენტური ჩარევით (მეტფორმინით) არ შემოიფარგლება. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა მეტფორმინის გავლენა B ვიტამინის დეფიციტზე [8].

ჩვენი ერთ-ერთი ყველაზე საინტერესო მიგნებაა ის, რომ მეტფორმინის გარეშე მყოფ პაციენტებში ჰომოცისტეინის დონე ($12.89 \mu\text{mol/L}$) უფრო მაღალია, ვიდრე მეტფორმინის მომხმარებლებში ($11.20 \mu\text{mol/L}$) .ეს ეწინააღმდეგება ზოგად წარმოდგენას, რომ მეტფორმინი, B12-ის აბსორბციის შემცირების გზით, ჰიპერჰომოცისტეინემიის მთავარი რისკ-ფაქტორია. აღნიშნული სხვაობა შესაძლოა აიხსნას პაციენტთა ასაკობრივი სხვაობით (55.57 წელი vs 51.00 წელი) და HbA1c-ის დონით . აკადემიური ლიტერატურა ადასტურებს, რომ ჰომოცისტეინის დონე მჭიდროდ კორელირებს ასაკთან და თირკმლის ფუნქციის ასაკობრივ კლებასთან [5].

გლიკემიური კონტროლისა და დაავადების ხანგრძლივობის როლი

ჩვენს საკვლევ ჯგუფში HbA1c-ის საშუალო დონე იყო 11.43%, რაც მიუთითებს მძიმე გლიკემიურ დეკომპენსა. მაღალი ჰიპერგლიკემია აძლიერებს ოქსიდაციურ სტრესს, რაც გავლენას ახდენს ფერმენტულ რეაქციებზე, მათ შორის ჰომოცისტეინის მეტაბოლიზმზე. მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთი კვლევა არ აჩვენებს პირდაპირ კავშირს HbA1c-სა და B12-ს შორის .გლიკემიური კონტროლის ნაკლებობა მაინც განიხილება, როგორც ვასკულური დაზიანების ხელშემწყობი ფაქტორი, რომელიც ჰომოცისტეინთან კომბინაციაში აძლიერებს რისკებს.

B12 ვიტამინისა და ჰომოცისტეინის კორელაცია

გამოვლენილი ძლიერი უარყოფითი კორელაცია ($r = -0.760$) ხაზს უსვამს, რომ მეტფორმინის არარსებობის პირობებშიც კი, კობალამინის სტატუსი რჩება ჰომოცისტეინის დონის უპირატეს რეგულატორად. ROC ანალიზის მაღალი მაჩვენებელი (AUC 0.826) მიუთითებს, რომ B12-ის მონიტორინგი აუცილებელია ნებისმიერი დიაბეტიანი პაციენტისთვის, რათა თავიდან იქნას აცილებული ჰიპერჰომოცისტეინემიით გამოწვეული გართულებები. ლიტერატურული მონაცემებით, B12 დეფიციტის პრევალენტობა T2DM პაციენტებში, რომლებიც არ იღებენ მეტფორმინს, შეადგენს დაახლოებით 1%-დან 17%-მდე, რაც დამოკიდებულია პოპულაციაზე და დეფიციტის განსაზღვრის კრიტერიუმებზე[7].

კლინიკური რეკომენდაციები

მიღებული მონაცემები მიანიშნებს, რომ კლინიცისტებმა ყურადღება უნდა მიაქციონ B12 ვიტამინის სტატუსს ყველა პაციენტში, მიუხედავად იმისა, იყენებენ თუ არა ისინი მეტფორმინს. განსაკუთრებით ეს ეხება ხანდაზმულ პაციენტებს ($r = -0.228$) და მათ, ვისაც აღენიშნებათ დაავადების ხანგრძლივი ისტორია ჰომოცისტეინის დონე $12.89 \mu\text{mol/L}$, მიუხედავად იმისა, რომ ფორმალურად $15 \mu\text{mol/L}$ -ზე ნაკლებია, მაინც მიიჩნევა "borderline" მაჩვენებლად, რომელიც საჭიროებს მეთვალყურეობას ვასკულური პათოლოგიების პრევენციისთვის [5,9].

დასკვნა

კვლევამ აჩვენა, რომ ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში, რომლებიც არ მკურნალობენ მეტფორმინით, მაინც აღინიშნება ჰომოცისტეინის მომატებული დონე და B12 ვიტამინის სტატუსის გაუარესების ტენდენცია. ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებელი ($12.89 \mu\text{mol/L}$) და მისი ძლიერი კორელაცია B12-თან ($r = -0.760$) ადასტურებს კობალამინის კრიტიკულ როლს ამ ამინომჟავის მეტაბოლიზმში, მედიკამენტური ფაქტორებისგან დამოუკიდებლად.

გლიკემიური კონტროლის დაბალი ხარისხი (HbA1c 11.43%) და პაციენტის ასაკი დამატებითი რისკ-ფაქტორებია. შესაბამისად, რეკომენდებულია B12 ვიტამინისა და ჰომოცისტეინის რეგულარული სკრინინგი ყველა პაციენტისთვის, ვისაც აქვს T2DM, რათა მოხდეს მიკრო და მაკროვასკულური გართულებების ადრეული პრევენცია.

ინტერესთა კონფლიქტი

ავტორები აცხადებენ, რომ არ გააჩნიათ ინტერესთა კონფლიქტი.

ლიტერატურა

1. Abdelgawad FE, Bakri GM. Serum vitamin B12 and homocysteine levels in type 2 diabetic patients with and without metformin therapy. J. Biomed. Sci. Eng. 2019 Dec;12:557.
2. Al-Ghaili SM. Effect of metformin on vitamin B12 and homocysteine levels among Sudanese with type 2 diabetes mellitus.
3. Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, Seehusen DA, Seaquist D, Topolski R. The prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. The Journal of the American Board of Family Medicine. 2009 Sep 1;22(5):528-34.
4. Sato Y, Ouchi K, Funase Y, Yamauchi K, Aizawa T. Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes. Endocrine journal. 2013;60(12):1275-80.
5. Buysschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE, Hermans MP. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. Diabetes care. 2000 Dec
6. Metaxas C, Zurwerra C, Rudofsky G, Hersberger KE, Walter PN. Impact of type 2 diabetes and metformin use on vitamin B12 associated biomarkers-an observational study. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2018 Jun;126(06):394-
7. Al-Ghaili SM. Effect of metformin on vitamin B12 and homocysteine levels among Sudanese with type 2 diabetes mellitus.
8. Dundua K, Taboridze I, Kvanchakhadze R, Abesadze I, Jashi L. CORRELATIONS BETWEEN HOMOCYSTEINE AND VITAMIN B12 IN TYPE 2 DIABETES TREATED WITH METFORMIN. Georgian medical news. 2026 Mar(372):6-12.
9. Abbas RH, Thaker AA, Ali HH. Relationship between vitamin B12, Homocysteine, and Immunological parameters in patients with type 2 diabetes. Journal of Pharmaceutical Negative Results. 2022 Oct 2;13.