

Evaluation of the effect of vitamin D on changes in anti TPO antibody levels in patients with Hashimoto's hypothyroidism

Ghazal Damadi¹, Shahla Abolghasemi², Alireza Arefzadeh³, Mohamad Zare⁴, Marjan Golabshekar⁵

¹ Internal Medicine Resident, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

² Assistant Professor of Internal Medicine, Rheumatology Subspeciality, Bu-Ali Hospital, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

³ Assistant Professor of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism Subspeciality, Farhikhtegan Hospital, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

⁴ Assistant Professor of Epidemiology, Department of Epidemiology, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

⁵ Assistant Professor of Internal Medicine, Bu-Ali Hospital, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background: Hashimoto's thyroiditis (HT) is the predominant form of autoimmune thyroiditis. This study was designed with the aim of evaluating the effect of vitamin D on changes in Anti TPO antibody levels in patients with Hashimoto's hypothyroidism.

Materials and methods: This quasi-experimental study with before and after design was conducted on 52 patients with Hashimoto's thyroiditis T. The diagnosis of disease was confirmed by an endocrinologist based on the clinical symptoms of hypothyroidism and the increase of Anti TPO antibody (≥ 38 IU/ml). All patients received vitamin D supplements containing 50,000 units of vitamin D, weekly for 6 to 8 weeks. Then the findings of before and after the intervention were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 34.7 ± 8.58 years. 31 (59.6%) cases were women. The overall mean Anti-TPO titer of the patients after 6-8 weeks of the intervention significantly decreased compared to the beginning of the study (90.22 ± 119.1 IU/ml versus 103.4 ± 133.51 IU/ml). There was no association between changes in Anti TPO antibody levels with age, gender and body mass index ($P > 0.05$).

Conclusion: Our study showed that in patients with Hashimoto's thyroiditis, taking vitamin D supplements for more than 6 to 8 weeks can be significantly associated with a decrease in Anti-TPO titer. It seems necessary to assess the level of vitamin D and prescribe it to reduce the exacerbation of symptoms in patients.

Keywords: Hashimoto's thyroid, Vitamin D, Anti TPO titer.

Cited as: Damadi G, Abolghasemi S, Arefzadeh A, Zare M, Golabshekar M. Evaluation of the effect of vitamin D on changes in Anti TPO antibody level in patients with Hashimoto's hypothyroidism. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2025; 35(2): 174-179.

Correspondence to: Shahla Abolghasemi; Alireza Arefzadeh

Tel: +98 9121487499; +98 9123801691

E-mail: shahlamarmin@yahoo.com; alireza.arefzadeh@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7304-9479; 0000-0001-8484-3088

Received: 2 Jun 2024; **Accepted:** 10 Oct 2024

ارزیابی اثر تجویز ویتامین D بر تغییرات سطح Anti TPO antibody در بیماران مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید هاشیموتو

غزال دامادی^۱، شهلا ابوالقاسمی^۲، علیرضا عارف زاده^۳، محمد زارع^۴، مرجان گلاب شکر^۵

^۱ دانشجوی دستیاری داخلی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

^۲ استادیار، گروه داخلی، فوق تخصص روماتولوژی، بیمارستان بوعلی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

^۳ استادیار، گروه داخلی، فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم، بیمارستان فرهیختگان، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

^۴ دانشیار، گروه اپیدمیولوژی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

^۵ استادیار، گروه داخلی، متخصص داخلی، بیمارستان بوعلی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: تیروئیدیت هاشیموتو شکل غالب تیروئیدیت خود ایمنی است. این مطالعه با هدف ارزیابی اثر تجویز ویتامین D بر تغییرات سطح Anti TPO antibody در بیماران مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید هاشیموتو، طراحی شد.

روش بررسی: در این مطالعه نیمه تجربی، بیماران مبتلا به بیماری تیروئیدیت هاشیموتو بررسی شدند. مطالعه بر روی ۵۲ بیمار که دوز یکسانی از داروی لووتیروکسین دریافت می کردند، انجام شد. ابتدا به بیماری بر اساس علائم بالینی کم کاری تیروئید و با افزایش TPO Ab (≥ 38 IU/ml) Anti، توسط متخصص غدد تایید شد. کلیه بیماران مکمل ویتامین D حاوی ۵۰۰۰ واحد ویتامین دی را به صورت هفتگی به مدت ۶ تا ۸ هفته دریافت کردند. سپس یافته های قبل و بعد از مداخله ارزیابی شد.

یافته ها: میانگین کلی تیتر Anti-TPO بیماران ۶ تا ۸ هفته بعد از مداخله به طور معنی داری نسبت به ابتدای مطالعه کاهش پیدا کرد ($P < 0.001$). ارتباطی بین تغییرات سطح Anti TPO antibody با متغیرهای سن، جنس و نمایه توده بدنی در بیماران مشاهده نشد.

نتیجه گیری: مصرف مکمل ویتامین D به مدت بیش از ۶ تا ۸ هفته می تواند به طور معنی داری با کاهش تیتر Anti TPO antibody همراه باشد. ارزیابی سطح ویتامین دی و تجویز آن برای کاهش تشدید علائم در بیماران ضروری به نظر می رسد.

واژگان کلیدی: تیروئیدیت هاشیموتو، ویتامین D، تیتر Anti TPO antibody

مقدمه

تیروئید تأثیر می گذارد (۸-۴). کم کاری تیروئید درمان نشده باعث افزایش عوارض و مرگ و میر می شود. براساس مطالعات انجام شده، در ایالات متحده، بیماری خودایمنی تیروئید (تیروئیدیت هاشیموتو) شایع ترین علت کم کاری تیروئید است. تظاهرات بیمار می تواند از بیماری بدون علامت تا myxedema coma متفاوت باشد (۹، ۱۰). تیروئیدیت هاشیموتو شایع ترین اختلالات تیروئید خودایمنی (AITDs) است (۱۱). در افراد درگیر به هاشیموتو، سیستم ایمنی غده

کم کاری تیروئید و پر کاری تیروئید شرایطی رایج با پیامدهای بالقوه ویرانگر سلامتی هستند که بر همه جمعیت های سراسر جهان تأثیر می گذارند (۳-۱). عوامل دیگری مانند افزایش سن، وضعیت سیگار، کمبود ریز مغذی ها و ویتامین ها، حساسیت ژنتیکی، قومیت، اختلالات غدد درون ریز و ظهور درمان های جدید، از جمله مهارکننده های سیستم ایمنی، نیز بر اپیدمیولوژی بیماری کم کاری

تیروئید را مورد هدف حمله قرار می‌دهد. شیوع این بیماری در زنان شایع‌تر از مردان است و نسبت زن به مرد ۱۰ به ۴ برآورد شده است (۱۲). همچنین شیوع بیماری در نژادهای مختلف متفاوت و در افراد سیگاری کمتر گزارش شده است (۱۱، ۱۲). این بیماران اغلب علائمی ندارند. در مراحل ابتدایی گواتر سفت و کمی نامنظم تشکیل می‌شود که به تدریج بزرگ‌تر شده و ممکن است در حدود ۱۰ درصد موارد با احساس درد همراه باشد (۱۱). مطالعات نشان دادند که مثبت بودن AbTPO می‌تواند برای پیش‌بینی کم‌کاری تیروئید آشکار استفاده شود (۱۳، ۱۴). در مجموع، نتایج مطالعات قبلی نشان می‌دهد که ممکن است ارتباط قابل توجهی بین کمبود ویتامین D و کم‌کاری تیروئید وجود داشته باشد. Anti TPO antibody یا آنتی بادی ضد پروکسیداز تیروئید از جمله هال مارک‌های ابتلا به بیماری هاشیموتو است که در بیش از ۹۵٪ از بیماران با این تشخیص یافت می‌شود میزان سطح این اتوآنتی بادی که در اکثر موارد از زیر کلاس‌های IgG است با میزان درگیری تیروئید و هایپوتیروئیدی ناشی از آن ارتباط مستقیم دارد، به نحوی که با افزایش میزان این آنتی بادی شدت درگیری بیشتر شده و هایپوتیروئیدی تشدید می‌یابد (۱۵، ۱۶). با توجه به شواهد ارتباط بهبود بیماری تیروئیدیت هاشیموتو و کاهش آنتی بادی TPO و عدم بررسی اختصاصی در ارتباط با تاثیر سطوح ویتامین D بر میزان آنتی بادی TPO در تیروئیدیت هاشیموتو، ارزیابی ارتباط این دو می‌تواند نقش مهمی در درمان این بیماری داشته باشد. این مطالعه با هدف بررسی اثر تجویز ویتامین دی بر روی تغییرات سطح Anti TPO antibody در بیماران مبتلا به بیماری کم‌کاری تیروئید هاشیموتو در بیمارستان‌های تحت پوشش دانشگاه آزاد اسلامی، طراحی شد.

مواد و روشها

مطالعه حاضر در قالب یک مطالعه نیمه تجربی قبل و بعد انجام شد. جامعه مورد مطالعه شامل ۵۲ بیمار در محدوده سنی ۱۵ تا ۷۵ سال مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو و Anti TPO antibody مثبت بودند که هم‌زمان کمبود سطح سرمی ویتامین دی نیز داشتند و در بین سال‌های ۱۴۰۲ تا ۱۴۰۳ به بیمارستان‌های تحت پوشش دانشگاه آزاد اسلامی مراجعه کرده بودند. در این مطالعه از بین ۷۴ بیمار مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو تعداد ۵۲ بیمار معیار ورود به مطالعه را داشتند. ابتلا

به بیماری بر اساس علائم بالینی کم‌کاری تیروئید و افزایش آنتی TPO آنتی بادی ($\text{Anti TPO} \geq 38 \text{ IU/ml}$)، توسط متخصص غدد تایید شد. نمونه‌گیری بیماران به صورت نمونه‌گیری در دسترس و آسان انتخاب و انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل کلیه بیماران با تیروئیدیت هاشیموتو، بیماران در بازه سنی ۱۵ تا ۷۵ سال، بیماران دارای کمبود هم‌زمان ویتامین دی، بیماران Anti TPO antibody مثبت، دریافت دوز یکسان از داروی لووتیروکسین و معیارهای خروج از مطالعه شامل مصرف سیگار، ابتلا به بیماری‌های خودایمنی، دیابت نوع ۱، مولتیپل اسکلروزیس، بیماری‌های التهابی روده و سایر بیماری‌های خودایمنی، ناهنجاری‌های عملکرد آئزیم‌های کبدی، سوءتغذیه، نمایه توده بدنی بین ۱۸ تا 40 kg/m^2 ، یائسگی، سابقه مصرف مکمل‌های ویتامین D، ویتامین A یا امگا-۳ در ۳ ماه گذشته، استفاده از مواد مخدر و قلیان و بارداری بود. تمام بیماران از میان افرادی انتخاب شدند که دوز یکسانی از داروی لووتیروکسین نیاز داشتند. به منظور رعایت موارد اخلاقی در مان تیروئیدیت هاشیموتو در هیچ یک از بیماران حذف نشد، اما با امکان انتخاب افراد از میان کسانی که مقدار یکسانی از دارو را استفاده می‌کردند این مقدار دخالت از تاثیر دارو به حداقل رسانده شد. کلیه بیماران مکمل ویتامین D حاوی ۵۰۰۰ واحد ویتامین دی را به صورت هفتگی، به مدت ۶ تا ۸ هفته دریافت کردند. نمونه خون قبل و بعد از مداخله با رگ‌گیری جمع‌آوری شد.

از آمار توصیفی و شاخص‌های مرکزی برای برآورد میانگین و میانه در دو گروه استفاده شد. با توجه به مطالعات قبلی متغیرهای سن، جنس و شاخص توده بدنی بعنوان متغیرهای مستقل و تاثیرگذار در سطح آنتی TPO آنتی بادی در نظر گرفته شد. در صورت نرمال بودن توزیع متغیرها، برای مقایسه متغیرهای کمی قبل و بعد از مداخله از آزمون آماری piar t test و در صورت غیر نرمال بودن از آزمون پارامتریک ویلکاکسون ($\text{Wilcoxon signed-rank test}$) استفاده شد. بعد از جمع‌آوری داده‌ها، داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSSv12 تحلیل شدند و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۱ در نظر گرفته شد. رضایت کتبی آگاهانه از همه شرکت‌کنندگان در ابتدای این مطالعه اخذ شد. این مطالعه کد اخلاق به شماره UR.IAU.TUM.REC.1402.192 را از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران واحد اخذ کرده است.

یافته‌ها

در این مطالعه تعداد ۵۲ بیمار مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو مورد بررسی قرار گرفتند. با توجه به این که مطالعه به صورت نیمه تجربی قبل و بعد طراحی شد. متغیرهای مخدوش کننده با در نظر گرفتن کامل و دقیق معیارهای ورود و خروج به مطالعه تا حد امکان کنترل شد. میانگین و انحراف معیار سنی بیماران $34/7 \pm 8/58$ سال بود. به طور کلی، ۳۱ (۶۰٪) نفر خانم و ۲۱ (۴۰٪) مرد بودند. میانگین و انحراف معیار نمایه توده بدنی بیماران $26/2 \pm 4/7$ کیلوگرم بر متر مربع بود. خصوصیات دموگرافیکی بیماران در جدول ۱ گزارش شده است.

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک بیماران

نام متغیر	
سن (سال)	$34/7 \pm 8/58^*$
نمایه توده بدنی (BMI) (Kg/m^2)	$26/2 \pm 4/7$
جنس	
مرد	$21^* (40\%)$
زن	$31 (60\%)$

* انحراف معیار $\pm$ میانگین؛ ** (درصد) تعداد

براساس محاسبه ضریب همبستگی، ارتباط معنی داری بین متغیرهای سن، جنس و نمایه توده بدنی بیماران با تغییرات Anti TPO antibody در بیماران مشاهده نشد (جدول ۲).

جدول ۲. ارتباط متغیرها با تغییرات Anti TPO antibody (U/ml)

نام متغیر	Anti TPO antibody (U/ml)	مقدار P
جنسیت	$-0/14$	$0/372$
سن (سال)	$-0/07$	$0/883$
BMI (Kg/m^2) [*]	$-0/1$	$0/571$

* نمایه توده بدنی

میانگین کلی سطح Anti TPO antibody بیماران در ابتدای مطالعه، $133/51 \pm 103/4$ U/ml بود. میانگین سطح آنتی TPO آنتی بادی بعد از مداخله به طور معنی داری بهبود پیدا کرد (جدول ۳).

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار تغییرات ATP (U/ml) قبل و بعد از مداخله

متغیر		P value
زمان		
قبل	بعد	
10.3/4±133/51	9.0/22±119/1	Anti TPO antibody (U/ml) <0.001

بحث

هدف ما در این مطالعه قبل و بعد، بررسی ارتباط سطح ویتامین دی با تغییرات سطح Anti TPO antibody در ۵۲ بیمار مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید بود. براساس نتایج مطالعه ما، اکثریت بیماران در دهه سوم زندگی خود بودند و میانگین سنی بیماران نزدیک به ۳۵ سال بود. اکثریت بیماران خانم بودند و شیوع بیماری در خانم ها نسبت به آقایان $1/5$ (نسبت ۶ به ۴) برابر بالاتر بود. میانگین نمایه توده بدنی بیماران بیشتر از حد نرمال بود. میانگین کلی سطح ویتامین دی در ابتدای مطالعه و ۶ تا ۸ هفته بعد از مداخله به ترتیب $23/11 \pm 10/2$ و $51/25 \pm 13/25$ نانوگرم بر میلی لیتر بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود. میانگین کلی سطح Anti TPO antibody بیماران بعد از ۶ تا ۸ هفته مداخله با ویتامین دی، نزدیک به ۱۴ واحد کاهش پیدا کرد که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود. ارتباطی بین تغییرات سطح Anti TPO antibody با سن، جنس و نمایه توده بدنی در بیماران مشاهده نشد، که این نتایج در راستای نتایج مطالعاتی بود که در این زمینه انجام شده بود (۱۷-۱۹).

در مطالعه‌ای مروری با بررسی مطالعه‌های کارآزمایی‌های بالینی در سال ۲۰۲۱، J Zhang و همکارانش (۱۷) اثر ویتامین D را بر نشانگرهای خودایمنی تیروئید در تیروئیدیت هاشیموتو در ۸ مطالعه شامل ۶۵۲ بیمار بررسی کردند. آنها در مطالعه خود نشان دادند که در بیماران، مصرف مکمل ویتامین D به مدت بیش از ۳ ماه با کاهش معنی دار تیترا TPOAb همراه بود که تایید کننده نتایج مطالعه ما بود.

در راستای نتایج مطالعه ما، در مطالعه‌ای مروری دیگر در سال ۲۰۲۳، J Tang و همکارانش (۱۸) با بررسی اثر مصرف مکمل ویتامین D بر اتوانتی بادی‌ها و عملکرد مارکرهای تیروئید در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو بر روی ۱۲ مطالعه کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی شده، شامل ۸۶۲ بیمار نشان دادند که مصرف مکمل ویتامین D به طور قابل توجهی با کاهش تیترا TPO-Ab همراه بود. آنها همچنین نشان دادند ویتامین D فعال به طور قابل توجهی تیترا TPO-Ab را در مقایسه با انواع ساده ویتامین D، ویتامین D2 یا D3، بیشتر کاهش می‌دهد. ما در مطالعه خود تفاوت تایپ‌های ویتامین دی را ارزیابی نکردیم.

در حالی که برخلاف نتایج مطالعه ما در مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده Chahardoli و همکارانش (۱۴)، اثر ویتامین D بر اتوانتی بادی‌های گردشی تیروئید در ۴۲ بیمار

زن مبتلا ارزیابی شد. بیماران در گروه ویتامین D و دارونما به ترتیب ۵۰۰۰ IU ویتامین D و دارونما را هر هفته به مدت ۶ تا ۸ هفته دریافت کردند و ارتباط معنی داری بین مصرف ویتامین دی با کاهش سطح آنتی TPO Ab در دو گروه گزارش نشد که این تفاوت می‌تواند به دلیل تفاوت در خصوصیات جمعیت‌های تحت بررسی و همچنین تفاوت در حجم نمونه در دو مطالعه قابل توجیه باشد. ما در این مطالعه بیماران مرد و زن که داروی لووتیروکسین را با دوز یکسان دریافت می‌کردند وارد مطالعه کردیم، درحالی که آنها در مطالعه خود تنها زنان را بررسی کرده بودند.

در مطالعه‌ای مورد-شاهدی، OM Çamurdan و همکارانش (۱۹) با بررسی ارتباط سطح ویتامین دی با TPO-Antibody در ۷۸ بیمار مبتلا به تیروئید هاشیموتو و ۷۴ کنترل نشان دادند، سطح ویتامین D با سطح TPO-Antibody رابطه معکوس معنی‌داری دارد. ما در مطالعه خود ارتباط معنی‌داری بین شدت بیماری و سطح ویتامین دی مشاهده نکردیم، هر چند پایین‌تر بودن سطح TPO-Anti با شدیدتر بودن بیماری همراه است. در راستای نتایج مطالعه ما، در مطالعه‌ای دیگر Botelho و همکارانش (۲۰) در سال ۲۰۱۸ بر روی ۸۸ بیمار با تشخیص تیروئیدیت هاشیموتو با میانگین ۱۰ سال مدت بیماری و ۷۱ بیمار با فعالیت تیروئید نرمال، فعالیت تیروئید و میزان التهاب و ارتباط آن با ویتامین D را بررسی کردند و نتایج نشان داد میزان کمبود ویتامین D و ترشح هورمون TSH در گروه بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو به طرز محسوسی بالاتر از گروه کنترل بود.

در سال ۲۰۱۶ کیم و همکارانش (۲۱) در یک مطالعه مقطعی با بررسی ۳۹۶ بیمار مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، نشان دادند میزان کمبود ویتامین D در گروه بیماران اتوایمیون تیروئید به

طور قابل توجهی از افراد غیر مبتلا به بیماری تیروئید بالاتر بود. به طور کلی آنها نشان دادند، کمبود ویتامین D با ابتلا به بیماری اتوایمیون تیروئید و به ویژه کم کاری تیروئید آشکار همراه بود و سطوح پایین ویتامین D با سطوح بالای سرمی TSH مرتبط بود. این نتایج نشان می‌دهد کمبود ویتامین دی می‌تواند با تشدید علائم بیماری تیروئیدیت هاشیموتو همراه باشد و باید در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو به طور ویژه‌ای سطح ویتامین دی ارزیابی شود. در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۷، Nalbant و همکارانش نشان دادند (۲۲) که کمبود ویتامین D در حدود ۶۵ درصد از بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو یافت می‌شود، از طرف دیگر سطح آنتی بادی-TPO Anti و آنتی بادی ضد تیروگلوبولین در بیماران دچار کمبود ویتامین D بالاتر از سایر بیماران است. همچنین این مطالعه نشان داد که میزان مقاومت عروقی در بیماران افزایش یافته است. ما در این مطالعه ارتباط سطح ویتامین دی را با میزان مقاومت عروقی ارزیابی نکردیم. در مطالعه‌ای دیگر، Aktas و همکارانش (۲۳) نشان دادند که میزان آنتی بادی TPO-anti با سطح ویتامین D رابطه معکوس دارد و در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو میزان ویتامین D به مقدار قابل توجهی پایین‌تر از حد نرمال است که تایید کننده نتایج مطالعه ما بود. از یافته‌های مطالعه ما نتیجه‌گیری می‌شود، در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، مصرف مکمل ویتامین D به مدت بیش از ۶ تا ۸ هفته می‌تواند به طور معنی‌داری با کاهش تیترا Anti-TPO همراه باشد. ارتباط معکوس معنی‌داری بین سطح ویتامین دی با سطح Anti-TPO وجود داشت. ارزیابی سطح ویتامین دی و تجویز آن برای کاهش تشدید علائم در بیماران ضروری به نظر می‌رسد و باید در این بیماران به طور ویژه‌ای مورد توجه قرار بگیرد.

REFERENCES

- Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin* 2012;96:203-21.
- Peeters RP. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2556-65.
- Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K. Hypothyroidism-new aspects of an old disease. *Hippokratia* 2010;14:82.
- So M, MacIsaac RJ, Grossmann M. Hypothyroidism: investigation and management. *Aust Fam Physician* 2012;41:556-62.
- Vogelius IR, Bentzen SM, Maraldo MV, Petersen PM, Spec L. Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: a literature-based meta-analysis. *Cancer* 2011;117:5250-60.
- Talaei A, Ghorbani F, Asemi Z. The effects of Vitamin D supplementation on thyroid function in hypothyroid patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab* 2018;22:584-88. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_603_17
- Ahi S, Dehdar MR, Hatami N. Vitamin D deficiency in non-autoimmune hypothyroidism: a case-control study. *BMC Endocr Disord* 2020;20:41.
- Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Paediatr Thyroidol* 2014;26:60-78.

9. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician* 2012;54:384-90.
10. Patil N, Rehman A, Anastasopoulou C, Jialal I, Saathoff AD. Hypothyroidism (Nursing). 2024 Feb 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
11. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33:101367.
12. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Whiteman DC, Jordan SJ. Race/ethnicity and the prevalence of thyrotoxicosis in young Americans. *Thyroid* 2015;25:621-28.
13. Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. *Paediatr Thyroidol* 2014;26:158-70. DOI: 10.1159/000363162
14. Chahardoli R, Saboor-Yaraghi A-A, Amouzegar A, Khalili D, Vakili AZ, Azizi F. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (Anti TPO antibody, Anti-Tg Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's thyroiditis? A double blind, Randomized clinical trial. *Horm Metab Res* 2019;51:296-301.
15. Siriwardhane T, Krishna K, Ranganathan V, Jayaraman V, Wang T, Bei K, et al. Significance of anti-TPO as an early predictive marker in thyroid disease. *Autoimmune Dis* 2019; 2019:1684074.
16. Kalantar K, Khansalar S, Vakili ME, Ghasemi D, Dabbaghmanesh M, Amirghofran Z. Association of Foxp3 gene variants with risk of Hashimoto's thyroiditis and correlation with anti-TPO antibody levels. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2019;15:423-29.
17. Zhang J, Chen Y, Li H, Li H. Effects of vitamin D on thyroid autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2021;49(12). DOI: 10.1177/03000605211060675.
18. Tang J, Shan S, Li F, Yun P. Effects of vitamin D supplementation on autoantibodies and thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2023;102:e36759.
19. Çamurdan OM, Döğrer E, Bideci A, Celik N, Cinaz P. Vitamin D status in children with Hashimoto thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:467-70.
20. Botelho IMB, Neto AM, Silva CA, Tambascia MA, Alegre SM, Zantut-Wittmann DE. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status. *Endocr J* 2018;65:1029-37.
21. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones* 2016;15:385-93.
22. Nalbant A, Aydin A, Karacan A, Onmez A, Tamer A, Cinemre H. Association of vitamin D insufficiency/deficiency with thyroid artery Doppler ultrasonography in patients with Hashimoto thyroiditis. *Pak J Med Sci* 2017;33:295-99.
23. Aktaş HŞ. Vitamin B12 and vitamin D levels in patients with autoimmune hypothyroidism and their correlation with anti-thyroid peroxidase antibodies. *Med Princ Pract* 2020;29:364-70.