

1. საწყისი ნაწილი

1.1 თავფურცელი

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი

კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა

თინათინი კაჭარავა

„ B12 ვიტამინის დეფიციტის კავშირი ფარისებრი ჯირკვლის  
აუტოიმუნურ დაავადებებთან“

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: პროფესორი ელენე გიორგაძე

თბილისი

2022წ

## 1.2 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:  $0,839-0,924$ ), მგრძობელობა –  $0,947$ , სპეციფიკა –  $0,768$  და წყვეტის მნიშვნელობა –  $178,9$ .

დასკვნა : B12 ვიტამინის დონე მნიშვნელოვან კორელაციაშია AITD-თან.

## Abstract

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.

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  $200.70 \pm 108.84$ ) compared to controls ( $393.41 \pm 150.78$   $p < 0.0001$ )

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

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 : vitamin B12 level correlates significantly with AITD.

### 1.3 სარჩევი

#### საწყისი ნაწილი

აბსტრაქტი (ქართულ ენაზე) .....გვ2

აბსტრაქტი (ინგლისურ ენაზე).....გვ3

სარჩევი.....გვ4

ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი.....გვ5

აბრევიატურის ჩამონათვალი.....გვ7

#### ძირითადი ნაწილი

შესავალი.....გვ8

სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა.....გვ10

კვლევის მეთოდოლოგია..... გვ37

კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი.....გვ40

დასკვნები და რეკომენდაციები.....გვ64

#### დასკვნითი ნაწილი

ბიბლიოგრაფია .....გვ67

გამოქვეყნებული ნაშრომების სია..... გვ81

## 1.4 ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

სურათი 1: B12 ვიტამინის მეტაბოლიზმი .....	გვ11
ცხრილი 1: კვლევისთვის შემუშავებული კითხვარი.....	გვ37
დიაგრამა 1: პაციენტთა განაწილება სქესის მიხედვით.....	გვ40
დიაგრამა 2: პაციენტთა განაწილება ასაკის მიხედვით.....	გვ41
დიაგრამა 3 : პაციენტთა განაწილება BMI მიხედვით.....	გვ42
დიაგრამა 4: პაციენტთა განაწილება TSH დონის მიხედვით.....	გვ43
დიაგრამა 5: პაციენტთა განაწილება AntiTpo დონის მიხედვით.....	გვ44
დიაგრამა 6: პაციენტთა განაწილება D დონის მიხედვით.....	გვ45
დიაგრამა 7: პაციენტთა განაწილება გენეტიკაში ფ.ჯ პათოლოგიების მიხედვით.....	გვ46
დიაგრამა 8: პაციენტთა განაწილება გენეტიკაში სიმსუქნის მიხედვით.....	გვ47
დიაგრამა 9: პაციენტთა განაწილება კლინიკური ნიშნების მიხედვით.....	გვ48
ცხრილი 2: ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების მქონე პაციენტების ლაბორატორიული მახასიათებლების შეფასება.....	გვ49
ცხრილი 3: . ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების მქონე პაციენტების კლინიკური და დემოგრაფიული მახასიათებლების შეფასება .....	გვ50
ცხრილი 4.1: ლაბორატორიული მახასიათებლების შეფასება B12 ვიტამინის დეფიციტის დროს.....	გვ52
ცხრილი 4.2: B12 ვიტამინის დეფიციტის კორექცია აუტოიმუნურ თირეოიდიტთან.....	გვ54

დიაგრამა 10: ROC-ანალიზის შედეგები B12 ვიტამინის დეფიციტსა და ფარისებრი  
ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებებს შორის .....გვ55

ცხრილი 4.3: კორელაციები B12 ვიტამინის დეფიციტსა და კლინიკურ-  
ლაბორატორიულ მახასიათებლებს შორის.....გვ57

დიაგრამა 11: ROC-ანალიზის შედეგები D ვიტამინის დეფიციტსა და ფარისებრი  
ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებებს შორის.....გვ59

## 1.5. აბრევიატურების 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

## 2. ძირითადი ნაწილი

### 2.1 შესავალი

#### საკვლევი პრობლემის აქტუალობა

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 ფართომასშტაბიანი 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 შევისწვალათ ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების გავრცელების სიხშირე.

დასკვნები:

B12 ვიტამინის დონე სავარაუდოდ 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 ეტიოპათოგენთან.
2. B12 ვიტამინის დეფიციტი დადებით კორელაციაშია ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებასთან.
3. D ვიტამინის დონე სისხლის შრატში არ ამჟღავნებს სარწმუნო კორელაციას ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების გენთან.

## 2.2 სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

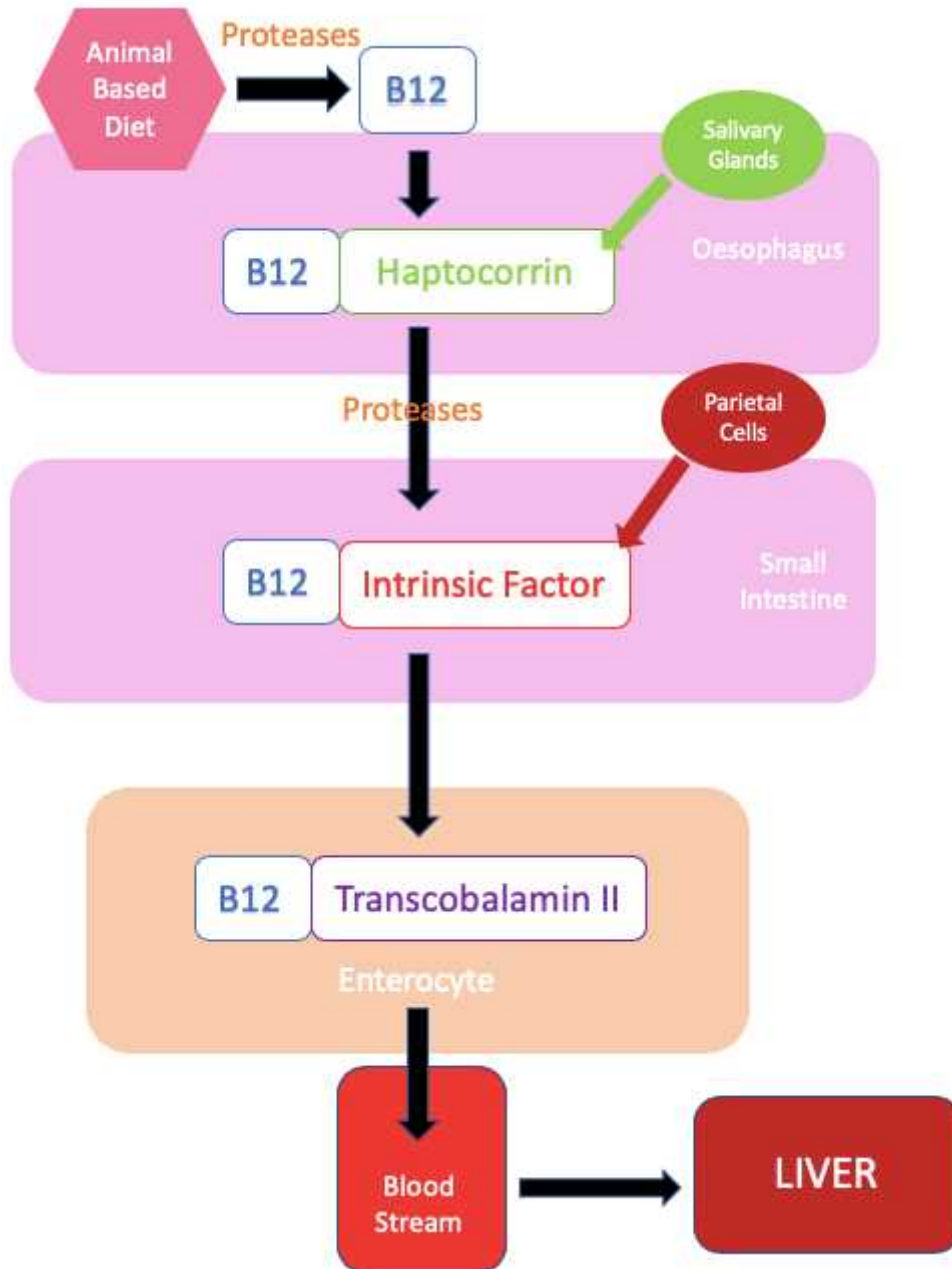
### 2.2.1 B12 ვიტამინის ისტორია.

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 საგნად რჩება მედიცინაში [1,2,3,4].

სურათ 1 ზე ნაჩვენებია ვიტამინი B12 ის მეტაბოლიზმი



სურათი 1.

1850 იან წლებში ინგლისელმა ექიმმა თომას ადისონმა აღწერა ანემიის ლეტალური ფორმა ( პერნიციოზული ანემია), რომელიც სავარაუდოდ დაკავშირებული უნდა ყოფილიყო კუჭის კედელში არსებულ პათოლოგიასთან [5].

B12 ვიტამინის ისტორია იწყება მე19 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.

ვიტამინი B12 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 გარდაიქმნან ერთმანეთში. იზომება მიკროგრამებში.

#### 2.2.2 B12 ვიტამინის ფიზიკო-ქიმიური დახასიათება:

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 ერითროციტების სინთეზში მონაწილეობა, ის აუცილებელია უჯრედების დაყოფის პროცესში, მონაწილეობას ღებულობს სისხლმზადი 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. აძლიერებს მადას, ზრდის ენერგიას, ზრდის კონცენტრაციის უნარს, მეხსიერებას და წონასწორობის

შენარჩუნებას უწყობს ხელს. ქალებისთვის B12 ვიტამინი სასარგებლოა პრემენსტრუალურ და მენსტრუალურ პერიოდებში [6,7,8,9].

B12 ვიტამინი არის ყველაზე დიდი და კომპლექსური შენაერთი (მოლეკულური წონა =1355.4) ვიტამინებს შორის.

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 წყალმცენარეები ან ლურჯმწვანე წყალმცენარეები (ციანობაქტერია), ისინი შეიცავენ დიდი რაოდენობით B12 ვიტამინი.

B12 ვიტამინის შეწოვა მიმდინარეობს ორგანიზმში ეტაპობრივად. საკვებიდან გამოთავისუფლებული B12 ვიტამინი პირველად ემბმევა ჰაპტოკორინს ( ნერწყვის B12 ვიტამინ ბმადი პროტეინი). კუჭში როდესაც მოხდება პროტეოლიზი 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 [10,11,12].

B12 ვიტამინი, ასევე ცნობილია როგორც კობალამინი, არის წყალში ხსნადი ვიტამინი, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედის მეტაბოლიზმში. ბუნებრივად B12 ვიტამინი წარმოიქმნება ბაქტერიების სინთეზით [13].

B12 ვიტამინი არის აუცილებელი მიკროელემენტი, რომელიც საჭიროა მაკრონუტრიენტების, სისხლის წითელი უჯრედების და დნმ-ის ბიოლოგიური სინთეზისთვის [14].

B12 ვიტამინი სინთეზირებულია ექსკლუზიურად მიკროორგანიზმების მიერ, ზოგჯერ ეს მიკროორგანიზმები ბინადრობენ მცენარეებში, რომლებსაც არ შეუძლიათ B12-ის გამომუშავება. ბალახისმჭამელი ცხოველების კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში დუღილი ხელს უწყობს მიკროორგანიზმების ზრდას, რომლებიც სინთეზირებენ B12-ს, რომელიც შემდეგ შეიწოვება ცხოველის მიერ და შედის მის ქსოვილებში [15].

### 2.2.3 B12 ვიტამინის დეფიციტი.

B12 ვიტამინი დეფიციტი ჯანმრთელობისთვის იწვევს საფრთხეს, განსაკუთრებით სოციალურად დაუცველ მოსახლეობაში [16].

ნუტრიენტების ადეკვატური მიღება აუცილებელია ორგანიზმის ჯანმრთელობის შესანარჩუნებლად. მტკიცებულებამ აჩვენა, რომ საკვები ნივთიერებების სუბკლინიკური უკმარისობა, ისევე როგორც დეფიციტი გავლენას ახდენს ჯანმრთელობასა და ცხოვრების ხარისხზე [17].

B12 ვიტამინის დეფიციტთან ასოცირდება შემდეგი სიმპტომები: ფრჩხილების მტვრევადობა, მეხსიერების დაქვეითება, სისუსტე [18].

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 [19].

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 დაზიანება, 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 [20,21,22,23].

კობალამინის მთავარი სარგებელი არის ერითროციტების სინთეზში მონაწილეობა, ის აუცილებელია უჯრედების დაყოფის პროცესში, მონაწილეობას ღებულობს სისხლმზადი ორგანოების, კუჭნაწლავის სისტემის და იმუნური სისტემის ფუნქციონირებაში, ასევე მას აქვს შეუცვლელი ფუნქცია ნერვული სისტემის ჩამოყალიბებაში. ამცირებს გაღიზიანებადობას, ხელს უწყობს ნერვული სისტემის სწორ და გამართულ ფუნქციონირებას. აძლიერებს მადას, ზრდის ენერჯიას, ზრდის კონცენტრაციის უნარს, მეხსიერებას და წონასწორობის შენარჩუნებას უწყობს ხელს. ქალებისთვის B12 ვიტამინი სასარგებლოა პრემენსტრუალურ და მენსტრუალურ პერიოდებში [24].

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, კუჭნაწლავის 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 [25,26,27].

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 [28].

ვიტამინი B12 აუცილებელია ცენტრალური ნერვული სისტემის განვითარებისა და პირველადი მიელინაციისთვის, ასევე მისი ნორმალური ფუნქციის შესანარჩუნებლად [29].

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 ვიტამინის დონე. ვიტამინის B12 დეფიციტის სკრინინგის უფრო მგრძობიარე მეთოდია შრატში 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.

გავრცელებული სამედიცინო პრაქტიკისგან განსხვავებით, კვლევებმა აჩვენა, რომ პერორალური ვიტამინი B12 არის უსაფრთხო და ეფექტური მკურნალობა B12 ვიტამინ დეფიციტური მდგომარეობისთვის. მაშინაც კი, როდესაც არ არსებობს შინაგანი ფაქტორი, რომელიც ხელს უწყობს B12 ვიტამინის შეწოვას, პერორალური თერაპია ეფექტური რჩება [30,31,32,33].



ვიტამინი B-12 დეფიციტი და დაქვეითება ხშირია მდიდარ ქვეყნებში, განსაკუთრებით ხანდაზმულებში და ყველაზე გავრცელებულია ღარიბ მოსახლეობაში მთელს მსოფლიოში. ეს გავრცელება წარსულში არასაკმარისად იყო შეფასებული რამდენიმე მიზეზის გამო, მათ შორის მცდარი რწმენის შესახებ, რომ დეფიციტი ნაკლებად სავარაუდოა, გარდა მკაცრი ვეგეტარიანელებისა და ავთვისებიანი ანემიის მქონე პაციენტებისა, და რომ ვიტამინის მარაგის ამოწურვას ჩვეულებრივ სჭირდება  $\approx 20$  წელი. ეს სტატია მიმოიხილავს დეფიციტის გავრცელებას და მის გამომწვევ მიზეზებს, რაც მნიშვნელოვანია ამ ვიტამინით ფქვილის გამდიდრების პოტენციური სარგებლობის შესაფასებლად [34].

მეტფორმინთან ხანგრძლივი მკურნალობა ზრდის B-12 ვიტამინის დეფიციტის რისკს, რაც იწვევს ჰომოცისტეინის კონცენტრაციის მატებას. ვიტამინი B-12 დეფიციტის პრევენცია შესაძლებელია; ამიტომ, ჩვენი დასკვნები გვთავაზობს, რომ ვიტამინი B-12-ის კონცენტრაციის რეგულარული გაზომვა მეტფორმინის ხანგრძლივი მკურნალობისას მკაცრად უნდა იქნას [35].

ვიტამინ-B12-ისა და ფოლიუმის მჟავას დეფიციტის დროს ნევროლოგიური სიმპტომები ვლინდება. ფოლიუმის მჟავებს და ვიტამინ B12-ს აქვს ფუნდამენტური როლი ცნს-ის ფუნქციონირებაში ყველა ასაკში, განსაკუთრებით მეთიონინ-სინთეზის შუამავლობით ჰომოცისტეინის მეთიონინად გარდაქმნაში, რაც აუცილებელია ნუკლეოტიდების სინთეზისთვის და გენომური და არაგენომური მეთილაციისთვის. ფოლიუმის მჟავას და ვიტამინ B12-ს შეიძლება ჰქონდეს როლი ცნს-ის განვითარების დარღვევების, განწყობის დარღვევებისა და დემენციის პროფილაქტიკაში, მათ შორის ალცჰეიმერის დაავადებისა და სისხლძარღვთა დემენციის ჩათვლით ხანდაზმულებში [36,37].

მეცნიერებისა და მედიცინის სამყაროში ერთ-ერთი ყველაზე მიმზიდველი და მომხიბლავი მოლეკულაა ვიტამინი B12 (კობალამინი), რომელიც თავდაპირველად აღმოაჩინეს, როგორც ანემიის საწინააღმდეგო პერნიციული ფაქტორი და რომლის იდუმალებით მოცული კომპლექსური სტრუქტურა მხოლოდ მის შუამავალ ქიმიას ემთხვევა. ადამიანებში ვიტამინი საჭიროა რაოდენობით (დაახლოებით 1 მკგ/დღეში), რათა დაეხმაროს მხოლოდ ორი ფერმენტის, მეთიონინის სინთაზას და

(R)-მეთილმალონილ-CoA მუტაზას მოქმედებას; თუმცა კომერციულად 10 ტ-ზე მეტი B12 ყოველწლიურად იწარმოება მრავალი ბაქტერიული სახეობიდან.

აღწერილია ვიტამინის B12 კვლევის მდიდარი სამეცნიერო ისტორია, მისი ბიოლოგიური ფუნქციები და ბაქტერიების მიერ მისი დე ნოვო სინთეზისთვის გამოყენებული გზები. ასახულია თანამედროვე ბიოტექნოლოგიური ტექნიკის გამოყენებით ვიტამინის B12 წარმოების გაუმჯობესების მიმდინარე სტრატეგიები [38].

#### 2.2.4 D ვიტამინის ისტორია, ფიზიკო-ქიმიური დახასიათება.

გასული ათწლეულის განმავლობაში, განსაკუთრებით კი ბოლო წლებში, მკვეთრად გაიზარდა ინტერესი ასევე D ვიტამინის მიმართ, ბიოსამედიცინო სამყაროში [39].

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 [40].

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 [41].

ვიტამინი D3 სინთეზირდება კანში მზის ულტრაიისფერი შუქის გავლენით, ან მიიღება საკვებიდან, განსაკუთრებით ცხიმოვანი თევზიდან. ღვიძლში ჰიდროქსილაციის შემდეგ 25-ჰიდროქსივიტამინ D-ში (25(OH)D) და თირკმელებში 1,25-დიჰიდროქსივიტამინ D-ში (1,25(OH)2D), აქტიური მეტაბოლიტი შედის უჯრედში და უკავშირდება ვიტამინ D-ს რეცეპტორს [42].

## 2.2.5 \_ D ვიტამინის დეფიციტი.

ვიტამინი D, ახლა აღიარებულია არა მხოლოდ ბავშვებში და მოზრდილებში ძვლების ჯანმრთელობის ხელშეწყობაში, არამედ ჯანმრთელობის სხვა სარგებლობისთვისაც, მათ შორისაა ქრონიკული დაავადებების რისკის შემცირება, როგორცაა აუტოიმუნური დაავადებები, ავთვისებიანი დაავადებები და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები [43].

დაფიქსირდა, რომ D ვიტამინის დეფიციტურ რეგიონებში ხშირია ისეთი დაავადებები, როგორცაა: აუტოიმუნურ დაავადებები : მათ შორის 1 ტიპის შაქრიანი დიაბეტი, გაფანტული სკლეროზი და კრონის დაავადება [44].

არსებობს მრავალი კორელაციური კვლევები, რომელიც აჩვენებს, რომ ეკვატორთან ახლოს ცხოვრება ამცირებს სხვადასხვა აუტოიმუნური დაავადების განვითარების რისკს [45].

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 პრევიტამინ 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 [46,47,48].

სიმულაციური კვლევები ვარაუდობს, რომ საკვების გამდიდრება ვერ უზრუნველყოფს ხანდაზმულებს საკმარისი რაოდენობით D ვიტამინის ჩვეული უსაფრთხოების დონეების გადაჭარბების გარეშე. შემოთავაზებულია ფორტიფიკაციისა და ინდივიდუალური დანამატების კომბინაცია. ამტკიცებენ, რომ ყველა ოფიციალური პროგრამა მეცნიერულად უნდა შეფასდეს. ეპიდემიოლოგიური კვლევები ვარაუდობენ, რომ D ვიტამინის უკმარისობა დაკავშირებულია უამრავ სხვა დაავადებებთან, რომლებიც ხშირად გვხვდება ხანდაზმულებში, როგორცაა სარძევე ჯირკვლის, პროსტატის და მსხვილი ნაწლავის კიბო, ტიპი 2 დიაბეტი და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, მათ შორის ჰიპერტენზია [49].

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 არარსებობის შესახებ, რომლებიც მხარს უჭერენ ასოციაციის კვლევებს D ვიტამინის არაჩონჩხის ჯანმრთელობის სარგებელთან დაკავშირებით [50].

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 ბიომედიცინაში 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 [51,52].

D ვიტამინის მეტაბოლიზმის სფერო და მოქმედების მექანიზმი კვლავ ძალიან აქტიურია. ავტორადიოგრაფიამ აჩვენა 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-ის სპეციფიკური ბირთვული ლოკალიზაცია სამიზნე ორგანოებში მოქმედების მექანიზმის დაწყებამდე. სპეციფიკური ბირთვული ლოკალიზაცია ასევე ნაჩვენებია სხვადასხვა ქსოვილებში, რომლებიც ადრე არ იყო შეფასებული, როგორც D ვიტამინის მოქმედების სამიზნეები, რაც ვარაუდობს იმის შესაძლებლობას, რომ ვიტამინი D ახორციელებს დახვეწილ ფუნქციებს, რომლებიც ადრე არ იყო შეფასებული [53].

ვიტამინი D საჭიროა კალციუმის შეწოვისა და ჩონჩხის მთლიანობის შესანარჩუნებლად ხანდაზმულებში ისევე როგორც უფრო ახალგაზრდები. D ვიტამინს ვიღებთ გარეთ გასვლით მზის შუქი და საკვებიდან. კანში, მზის სინათლე (ულტრაიისფერი გამოსხივება) ასტიმულირებს გარდაქმნას 7-დეჰიდროქოლესტერინი D პრევიტამინად, რომელიც სპონტანურად გარდაიქმნება D ვიტამინად. საკვები, როგორცაა რძის პროდუქტები, კვერცხი და თევზი შეიცავს ცოტა ვიტამინს D და ბევრად მეტი ხელმისაწვდომია გამაგრებულ საკვებში [54].

ეს მიმოხილვა აღწერს D ვიტამინის სტატუსს მსოფლიოს სხვადასხვა რეგიონში, რათა გაიგოს D ჰიპოვიტამინოზის ფარგლები და მის გავრცელებასთან დაკავშირებული ფაქტორები, რომლებმაც შეიძლება ხელი შეუწყონ ოსტეოპოროზისა და მყიფე მოტეხილობების პათოგენეზს [55].

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 [56].

#### 2.2.6 იმუნური სისტემა, აუტოიმუნური დაავადებები.

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 [57].

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 [58].

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 ნაწლავის მიკრობები იყენებენ ვიტამინ B12\_ს, როგორც კოფაქტორს, რითაც B12 მხარს უჭერს ნაწლავის ბარიერულ ფუნქციას [59].

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 [60].

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 ინდუსტრიულ 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 [61,62,63].

აუტოიმუნური დაავადებები სიკვდილის მთავარ მიზეზს წარმოადგენს შერეულ შტატებში ახალგაზრდა და საშუალო ასაკის ქალებში. თირეოიდიტის, სისტემური სკლეროზის, სისტემური ლუპუსის ერთემატოზისა და სიჯგრენის დაავადების მქონე პაციენტთა სულ მცირე 85% ქალია. მიუხედავად იმისა, რომ დაავადებების უმეტესობა შეიძლება მოხდეს ნებისმიერ ასაკში, ზოგი აუტოიმუნური დაავადება ძირითადად გვხვდება ბავშვობაში და მოზარდობის პერიოდში (მაგ. დიაბეტი ტიპი 1), ზრდასრულ ასაკში (მაგ. მიასთენია გრავისი, გაფანტული სკლეროზი), ან ხანდაზმულ ასაკში (მაგ. რევმატოიდული ართრიტი, პირველადი სისტემური ვასკულიტი). დაფიქსირებულია ეთნიკური და გეოგრაფიული განსხვავებები კონკრეტული აუტოიმუნური დაავადებების შემთხვევებში, მაგრამ სპეციფიკური ჯგუფები შეიძლება უფრო მაღალი რისკის ქვეშ აღმოჩნდნენ ზოგიერთ დაავადებაზე და სხვა დაავადებებზე ჰქონდეთ უფრო დაბალი რისკი. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს საერთო მაჩვენებლები და რისკები, არსებობს ასევე მნიშვნელოვანი დემოგრაფიული განსხვავებები დაავადებებს შორის. საჭიროა ჩატარდეს დაავადებათა სპეციფიკური გამოკვლევა, ისევე როგორც კვლევები, რომლებიც ფოკუსირდება აუტოიმუნურ დაავადებებთან ასოცირებულ შემთხვევებზე [64].

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 [65].

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 შემთხვევები 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 [66].

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 თირეოდიტს (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 [67].

#### 2.2.7 კავშირი აუტოიმუნურ დაავადებასა და ვიტამინების დეფიციტს შორის.

აუტოიმუნური თირეოიდული დაავადება (AITD) არის ჯგუფი დაავადებებისა რომლის დროსაც ხდება იმუნური სისტემის მიერ შეტევა ფარისებრი ჯირკვალზე. AITD ბევრად უფრო ხშირია ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში, და ასაკი მერყეობს 40 \_ 60 წ. მგ: გრეივისის დაავადება და ჰაშიმოტოს თირეოდიტი. ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებები კავშირშია ასევე სხვა აუტოიმუნურ დარღვევებთან. ასოციაცია AITD-სა და B12 ვიტამინის დეფიციტს შორის სავარაუდოდ უკავშირდება აუტოიმუნური დარღვევებით გამოწვეულ ატროფიულ გასტრიტს ან/და პერნიციოზულ ანემიას, რის შედეგადაც რთულდება ვიტამინ B12-ის შეწოვა.

სხვადასხვა კვლევების მიხედვით ატროფიული გასტრიტი აღმოჩნდა გავრცელებული 35% და 40% აუტოიმუნური თირეოდიტით დაავადებულ პაციენტებში. ჰიპოთირეოზით დაავადებულ პაციენტებში B12 ვიტამინის დეფიციტის გამოსავლენად ჩატარებული კვლევების შედეგებია : 1. 116 ჰიპოთირეოზიან პაციენტში B12 ვიტამინის დეფიციტი აღმოჩნდა 40.5 % პაციენტს, ( პაკისტანის მონაცემი) 2. სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზით დაავადებული 100 პაციენტიდან 25.6 % ში დაფიქსირდა B12 ვიტამინის დეფიციტი, ხოლო მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზით დაავადებული 100 პაციენტიდან 18.6 % ში (თურქეთის მონაცემები). 3. ინდოეთში ჩატარებული კვლევის შედეგად ჰიპოთირეოზიანი პაციენტების 10 % ში აღმოჩნდა ვიტამინ B12-ის დეფიციტი, აღნიშნული კვლევის ავტორები არ წერენ კრიტერიუმებს რომელიც კვლევის წარმოებისას გამოიყენეს [68,69].

ვარაუდობენ, რომ პაციენტებს აუტოიმუნური თირეოდიტით უნდა ჰქონდეთ B12 ვიტამინის დეფიციტი. ამ ვიტამინის დეფიციტი ჰაშიმოტოს თირეოდიტიან პაციენტებში აღწერა Ness – Abramof et al. აუტოიმუნური თირეოდიტით დაავადებულ 115 პაციენტში აღმოაჩინეს შემცირებული დონე ვიტამინი B12 ისა პაციენტების 28% ში. არსებობს კორელაციური მონაცემები ჰაშიმოტოს თირეოდიტსა და ატროფიულ გასტრიტს შორის, რომელიც დადასტურებულია Centanni et al ის კვლევაში სადაც აუტოიმუნური თირეოდიტით დაავადებულ პაციენტების 35 % აღენიშნებოდა ატროფიული გასტრიტი. მეცნიერებმა აღმოაჩინეს ასევე კორელაცია აუტოიმუნური თირეოდიტსა და B12 ვიტამინის დეფიციტს შორის [70].

პერნიციოზული ანემია და ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების ზოგიერთი ტიპი გამოწვეულია აუტოიმუნური პროცესებით. დღეისთვის აუტოიმუნური მექანიზმები ბოლომდე არ არის დაზუსტებული. ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადება და B12 ვიტამინის დეფიციტი\_ ორივე მათგანი ასახულია ჰიპერჰომოცისტეინემიის პათოლოგიაში, იმის გამო, რომ ჰიპერჰომოსისტეინემია არის გულ-სისხლძარღვთა ოკლუზიური დაავადების რისკ ფაქტორი, ამ მიმოხილვაში ასევე ნათქვამია, თუ როგორ იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება ჰომოსისტეინის დონის ცვლილებებს [71].

B12 ვიტამინის დეფიციტი ხშირია შეერთებულ შტატებში და პერნიციოზული ანემია არის B12 ვიტამინის სდეფიციტის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული მიზეზი მთელ მსოფლიოში. B12 ვიტამინის დეფიციტის მქონე პაციენტებში, როგორც წესი, გვხვდება ჰემატოლოგიური და ნევროლოგიური ჩივილები. ჰემატოლოგიური გამოვლინებები შეიძლება მერყეობდეს მეგალობლასტური ანემიიდან პანციტოპენიამდე და შეიძლება სიცოცხლისათვის საშიში იყოს პაციენტების დაახლოებით 10% -ში. პერნიციოზული ანემიის აუტოიმუნური ბუნება ბოლომდე არ არის შესწავლილი [72].

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 გრეივისით დაავადებულ პაციენტებში \_ 28% – 55% [73].

რეკომენდებულია B12 ვიტამინის სკრინინგი აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პაციენტებში, შემდეგაც უნდა მოხდეს მისი პერიოდული გადამოწმება, თუმცა საერთო ჯამში, არ არის საკმარისი მტკიცებულებები, რომ ჩატარდეს რეგულარული სკრინინგი [74].

აღიარებულია, რომ მეტფორმინის გამოყენება ასოცირდება შრატში ვიტამინის B12 დეფიციტთან. ამ კვლევის მიზანი იყო დადგენა შრატის ვიტამინის B12 დეფიციტის გავრცელება ინდოელ პაციენტებში ტიპის 2 შაქრიანი დიაბეტით მეტფორმინის თერაპიაზე, შედარებით მათთან, ვინც არ იმყოფება მეტფორმინით თერაპიაზე. რეკომენდებულია შრატში B12 ვიტამინის წლიური სკრინინგი რეკომენდებულია 2

ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებიც მეტფორმინის თერაპიაზე უფრო ხანგრძლივად და/ან უფრო მაღალი დოზებით არიან [75].

სიმპტომების არასპეციფიურობისა და B12 ვიტამინის დეფიციტის მკურნალობის არ არსებობის შემთხვევაში შედეგების სიმძიმის გამო, რისკის მქონე პაციენტებისთვის მნიშვნელოვანია სკრინინგი. საერთო 7091 მონაცემიდან ამ მიმოხილვაში შევიდა 6 მონაცემი სადაც -ჰიპოთირეოზის დროს B12 ვიტამინის დეფიციტის გავრცელება დაფიქსირდა 10, 18.6 და 40.5% სამ სხვადასხვა კვლევაში, აუტოიმუნური ფარისებრი ჯირკვლის დაავადების დეფიციტის გავრცელება დაფიქსირდა 6.3, 28 და 55,5% - სამ კვლევაში. ვიტამინ B12-ის სკრინინგი რეკომენდებულია ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების საწყისი დიაგნოზის დასმისას და შემდეგ პერიოდულად. არ არსებობს საკმარისი მტკიცებულებები ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებისთვის რეგულარული სკრინინგის რეკომენდაციისთვის, თუ გამომწვევი მიზეზი არ არის ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადება [76].

B12 ვიტამინის დეფიციტი და სასაზღვრო დეფიციტი დაფიქსირდა პაციენტების 8,6% და 26.0% -ში. ვიტამინი B12-ის დონე მნიშვნელოვნად დაბალია იმ პაციენტებში, რომლებიც მეტფორმინზე იმყოფებიან 10 წლის განმავლობაში, მეტფორმინის გამოყენების <10 წლიანი ისტორიის მქონე პაციენტებთან შედარებით. ანალოგიურად, პაციენტებს, რომლებიც მეტფორმინზე იმყოფებოდნენ >1000 მგ დღეში დოზით, ჰქონდათ მნიშვნელოვნად დაბალი B12 ვიტამინი, ვიდრე პაციენტებთან მეტფორმინი \_ <1000 მგ დღეში [77].

ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადება გენეტიკურ და გარემო ფაქტორებს შორის რთული ურთიერთქმედების შედეგია, რომელთაგან ბევრი ჯერ კიდევ არ არის განსაზღვრული. ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების (AITD) ეტიოლოგია მულტიფაქტორულია და მოიცავს გენეტიკურ და გარემო ფაქტორებს და ჭარბობს ქალებში [78].

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 [79].

ვიტამინი D\_ს სტატუსი და მისი დეფიციტის ან უკმარისობის გავრცელება შესწავლილ იქნა ბევრ ქვეყანაში ყველა კონტიგენტზე [80].

ვიტამინი D\_თი თერაპიამ შესაძლოა გამოიღოს დადებითი ეფექტი ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების მიმდინარეობაში [81].

ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი ასოცირდება D ვიტამინის დეფიციტთან. ამასთან, უკავშირდება თუ არა ვიტამინ D\_თი თერაპია ფარისებრი ჯირკვლის ანტისხეულების შემცირებასა და მისი ფუნქციის გაუმჯობესებას, კარგად არ არის შესწავლილი, შესწავლილ პაციენტებში D ვიტამინით თერაპიამ არ გამოიღო არანაირი სარგებელი ანტისხეულების ტიტრის მხრივ, თუმცა მოხდა თირეოტროპული ჰორმონის დონის მნიშვნელოვანი შემცირება [82].

D ვიტამინის დამატებამ AITD– ში შეიძლება სასარგებლო გავლენა მოახდინოს დაავადების მიმდინარეობაზე რაც მტკიცდება TPO-Ab ტიტრების მნიშვნელოვანი შემცირებით [83].

პერნიციოზული ანემია არის ყველაზე ხშირი მიზეზი B12 ვიტამინის მწვავე დეფიციტის [84].

B12 ვიტამინის უკმარისობა ასოცირდება ჰემატოლოგიურ, ნევროლოგიურ და ფსიქიატრიულ გამოვლინებებთან. არის მაკროციტური ანემიის ხშირი მიზეზი. B12 ვიტამინის უკმარისობის ნევროლოგიური შედეგები მოიცავს პარესთეზიებს, პერიფერულ ნეიროპათიას. B12 ვიტამინის უკმარისობას უკავშირებენ ფსიქიატრიულ აშლილობებს, მეხსიერების დაქვეითებას, გაღიზიანებადობას, დეპრესიას, დემენციას და იშვიათად ფსიქოზებს [85].

B12 ვიტამინი დეფიციტი ასოცირებულია მეხსიერების ცვლილებებთან, დაბნეულობასთან, ფსიქოლოგიურ პრობლემებთან [86].

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 [87].

კვლევებით ჩანს დაბალი შრატის B12-ის არსებობას ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებების მქონდე პაციენტებში. B12 ვიტამინის დონე არ უკავშირდება ანტიტპო-ს, დაავადების ასაკს ან ხანგრძლივობას. საჭიროა დამატებითი ღრმა კვლევები [88].

B12 ვიტამინის დეფიციტი დაფიქსირებულია პაციენტებში, ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დარღვევებით. ამასთან, შეზღუდულია მონაცემები ამ პაციენტებში დაბალი B12-ის ზუსტი გავრცელების და მისი კორელაციის შესახებ ანტი-თიროპეროქსიდაზას ანტისხეულების მიმართ. 350 პაციენტზე ჩატარებულმა კვლევამ არ აჩვენა რაიმე მნიშვნელოვანი კორელაცია ვიტამინ B12-ის დონესა და ანტი-TPO-ს შორის ( $r = -0,11$  და  $p$  ღირებულება  $0,30$ ) [89].

ვიტამინი D-ს დეფიციტი აღმოჩენილია პაციენტებში დადებითი ანტიტპო ტიტრით და ჰიპოთირეოზით [90].

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 [91].

B12 ვიტამინის და ვიტამინი D-ს დეფიციტი ასოცირდება აუტოიმუნურ ჰიპოთირეოიდიზმთან და ამ პაციენტებში იყო უარყოფითი კორელაცია ვიტამინ B12-სა და ვიტამინ D-ს დონეებსა და ანტი-TPO ანტისხეულებს შორის [92].

ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებები ასოცირებულია შემდეგ ჩივილებთან: თმის ცვენა, თავბრუსხვევა, სისუსტე, თმის ცვენა [93].

ვიტამინი D-ს დეფიციტი ასოცირებულია შემდეგ ჩივილებთან: სისუსტე, თავის და ზურგის ტკივილი, ძვლების ტკივილი, ხშირად ავადობა, დეპრესიულობა [94].

ჰიპოთირეოზთან ასოცირებული სიმპტომები და ნიშნებია: სისუსტე, ყაზიობა, წონაში მატება, კარპალ-ტუნელ სინდრომი, მენორაგია, დისფაგია, შეშუპება, მშრალი კანი [95].

არ აღმოაჩნდა B12 ვიტამინის დონის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ვარდნა ხანდაზმულ ადამიანებში და არც განსხვავება მამაკაცებსა და ქალებს შორის [96].

ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურობისა და ჰიპოთირეოზის გავრცელება მაღალი იყო სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში. თუმცა, არც შრატის TSH დონე და ანტიTPO დონე არ კორელირდება მეტაბოლურ სინდრომთან [97].

ჰიპოვიტამინოზი D კომბინირებული პარათირეოიდული ჰორმონის მაღალი კონცენტრაციით დაკავშირებულია გლიკემიური დისრეგულაციასთან ხანდაზმულ პაციენტებში პრედიაბეტიტ [98].

აუტოიმუნურ დაავადებას შორის, 25(OH)D დონე შრატში კორელირებს ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებებთან და სხვა აუტოიმუნურ პროცესებთან [99].

დადასტურებულია, რომ ცუდმა კვებამ შეიძლება მნიშვნელოვანი გავლენა მოახდინოს იმუნური სისტემის ფუნქციონირებაზე. ქრონიკული არასრულფასოვანი კვება გლობალურად განიხილება, როგორც იმუნური დეფიციტის დომინანტური მიზეზი. გლობალური მოსახლეობის მნიშვნელოვანი ნაწილი არ აკმაყოფილებს საკვებ ნივთიერებების რეკომენდებულ დღიურ მიღებას. ქრონიკული დაავადებები შეიძლება წარმოიშვას თუნდაც ზღვრული ნაკლოვანებებით. იმუნური სისტემის რეგულირების ცვლილება შეიძლება გამოწვეული იყოს მიკროელემენტების არასაკმარისი მიღებით. კერძოდ, არსებობს მტკიცებულება, რომ ფოლიუმის მჟავა (ვიტამინი B9) და კობალამინი (ვიტამინი B12) თამაშობენ გადამწყვეტ როლს იმუნური სისტემის ჯანსაღ წონასწორობაში. ფოლიუმის მჟავისა და B12-ის არაადეკვატურმა დონემ შეიძლება მკვეთრად შეცვალოს იმუნური პასუხი

ნუკლეინის მჟავის წარმოებაზე, ცილების სინთეზზე, იმუნური უჯრედების აქტივობის დათრგუნვით და მეტაბოლურ პროცესებში ჩარევით, მათ შორის მეთილაციისა და სერინის, გლიცინის და პურინის ციკლებში. არაეფექტურმა მეთილაციამ შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპერჰომოცისტეინემია, რომელიც იწვევს სისტემურ და სისხლძარღვთა ანთებას, რაც ხელს უწყობს მრავალი სხვა დაავადების პათოგენეზს. აქ წარმოგიდგენთ ფოლიუმის მჟავისა და ვიტამინი B12-ის ეფექტს ჯანმრთელობისა და დაავადების იმუნურ სისტემაზე [100,101].

ვარაუდობენ, რომ ვიტამინი B12 მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნური სისტემის რეგულირებაში, მაგრამ დეტალები ჯერ კიდევ ბუნდოვანია [102].

B12 ვიტამინის დეფიციტი განვითარებადი ქვეყნების ჯანმრთელობის პრობლემაა. ვიტამინის B12 დეფიციტთან ასოცირებული Tregs-ის შემცირებული პროცენტის კლინიკური შედეგები და ვიტამინის დანამატების შემდეგ პროანთებითი ციტოკინების შემცირება საჭიროებს დამატებით შესწავლას, განსაკუთრებით განვითარებული ალერგიის, აუტოიმუნური დარღვევებისა და ანთების საწინააღმდეგო ეფექტების თვალსაზრისით [103].

ბევრ საკვებ ნივთიერებას შეუძლია მნიშვნელოვანი გავლენა მოახდინოს იმუნოკომპეტენტურობაზე დეფიციტისა და დანამატების პერიოდში. ამჟამინდელი მტკიცებულება მიუთითებს მრავალი ვიტამინის სასარგებლო როლზე იმუნიტეტზე, მათ შორის ვიტამინები E, B6 და B12 [104].

AITD-ის მქონე პაციენტებს აქვთ B12 დეფიციტის მაღალი გავრცელება და განსაკუთრებით პერნიციოზული ანემია. B12 დეფიციტის შეფასება შეიძლება გამარტივდეს შრატში უზმოზე გასტრინის გაზომვით და თუ ამადლებულია, პაციენტის გასტროსკოპიაზე გაგზავნით [105].

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 [106].

ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი (HT) არის ფარისებრი ჯირკვლის ქრონიკული აუტოიმუნური დაავადება, რომელიც გამოწვეულია გენეტიკურ ფაქტორებსა და გარემო პირობებს შორის ურთიერთქმედებით, რომლებიც ჯერ ბოლომდე არ არის გასაგები. D ვიტამინის დეფიციტსა და HT-ს შორის მნიშვნელოვანი კავშირი გამოკვლეულია ამ ჰორმონის იმუნურ როლთან დაკავშირებით [107].

აუტოიმუნური თირეოიდიტი არის პოლიგენური დაავადება, რომელიც არის გენეტიკური ფაქტორებისა და გარემო პირობების ერთობლიობის შედეგი, რომლებიც ჯერ ბოლომდე არ არის გასაგები. კავშირი D ვიტამინის მიღებასა და ჰაშიმოტოს დაავადების რისკს შორის არის ამ სტატიის თემა. ვიტამინი D, პირველ რიგში, ცნობილია კალციუმ-ფოსფატის ჰომეოსტაზის რეგულირებაში მისი როლით [108].

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 [109].

ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების მქონე პაციენტებს (AITD) აღენიშნებათ D ვიტამინის დაბალი დონე და GD პაციენტებს აქვთ უფრო მაღალი გავრცელება. ვინაიდან ჩვენ ვიპოვეთ შეზღუდული კორელაცია D ვიტამინის დონესა და ფარისებრი ჯირკვლის ანტისხეულების დონეებს შორის, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ D ვიტამინის დეფიციტი არის ერთ-ერთი პოტენციური ფაქტორი ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დარღვევების პათოგენეზში [110].

25(OH)D3 დონე არის დამოუკიდებელი ფაქტორი, რომელიც გავლენას ახდენს TPOAb-ის არსებობაზე AITD-ებში. გასარკვევია 25(OH)D3 დეფიციტის მიზეზობრივი ეფექტი AITD-ებზე [111].

აუტოიმუნური (ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი) ხასიათდება ქალებში გავრცელების უპირატესობით, რაც შეიძლება მიუთითებდეს, რომ სქესობრივი ჰორმონები გავლენას ახდენენ ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნიტეტზე. ამ კვლევის მიზანი იყო გამოეკვლია, განსაზღვრავს თუ არა ტესტოსტერონი D ვიტამინის მოქმედებას ფარისებრი ჯირკვლის ანტისხეულების ტიტრებზე და ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის ტესტებზე აუტოიმუნური თირეოიდიტის და ტესტოსტერონის დაბალი დონის მქონე მამაკაცებში [112].

აუტოიმუნური თირეოიდიტი (AIT) არის არა მხოლოდ ადამიანის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული აუტოიმუნური დაავადება, არამედ პირველადი ჰიპოთირეოზის ყველაზე ხშირი მიზეზი. მას ახასიათებს ფარისებრი ჯირკვლის ლიმფოციტური ინფილტრატი ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის შემდგომი თანდათანობითი განადგურებით და ფიბროზული ჩანაცვლებით [113].

D ვიტამინის დეფიციტი ჯანმრთელობის გლობალური პრობლემაა. მისი, როგორც იმუნური მოდულატორის როლი ბოლო დროს ხაზგასმულია. არსებობს მზარდი მტკიცებულება D ვიტამინის მნიშვნელოვანი როლის შესახებ აუტოიმუნური დაავადებების სიხშირის შემცირებაში. თუმცა, ცოტა რამ არის ცნობილი D ვიტამინის სტატუსის შესახებ ბავშვებში და მოზარდებში აუტოიმუნური თირეოიდიტით (AIT) [114].

B12 ვიტამინის დეფიციტი და D ვიტამინის დეფიციტი ასოცირებული იყო აუტოიმუნურ ჰიპოთირეოზისთან 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 [115].

B12 ვიტამინი არის აუცილებელი მიკროელემენტი, რომელიც საჭიროა ოპტიმალური ჰემოპოეტიკური, ნეირო-კოგნიტური და გულ-სისხლძარღვთა

ფუნქციისთვის. ბიოქიმიური და კლინიკური ვიტამინი B12 დეფიციტი დადასტურებულია, რომ ძალიან გავრცელებულია 1 და 2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში. იგი ვლინდება მრავალფეროვანი კლინიკური გამოვლინებით, დაწყებული მეხსიერების დაქვეითებით, დემენციით, ბოდვით, პერიფერიული ნეიროპათიით, ზურგის ტვინის ქვემწვავე კომბინირებული დეგენერაციით, მეგალობლასტური ანემიით და პანციტოპენიით. ეს მიმოხილვის სტატია გვთავაზობს ამჟამინდელ პერსპექტივას ვიტამინის B12-ის ფიზიოლოგიურ როლზე, B12 ვიტამინის დეფიციტის შემოთავაზებულ პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმებზე, ვიტამინის B12 დეფიციტის სკრინინგზე და ვიტამინი B12-ის დანამატებზე შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში [116].

ვერ იქნა ნაპოვნი B12 დეფიციტის უფრო მაღალი გავრცელება ჰიპოთირეოიდულ პაციენტებში და არც კავშირი TPO დადებითობასთან. სასაზღვრო B12 ვიტამინის დონეები უფრო გავრცელებული იყო ჰიპოთირეოიდულ პაციენტებში [117].

ფარისებრი ჯირკვლის ანტიგენებზე თავდასხმის ანტისხეულების მაღალი დონე დადებითად არის დაკავშირებული სიმპტომებთან. ეტიოლოგიური თვალსაზრისით ყველაზე მნიშვნელოვანია გენეტიკური ფაქტორები; თუმცა, გარემო ფაქტორები აუცილებელია იმუნური სისტემის შეტევის პროვოცირებისთვის პროცესის დასრულებამდე. მეცნიერები მიუთითებენ სპეციფიკურ სტრესზე, ტოქსიკურობაზე, მიკრობიოტას დისბიოზისა და არასაკმარისი ან ჭარბი კვების შესახებ. ჰაშიმოტოს დიეტოთერაპია ეფუძნება სხეულის სწორ კვებას და იმუნური სისტემის რეგულირებას ანთების საწინააღმდეგო დიეტის საშუალებით. დაკვირვებამ და კონტროლირებადმა კვლევებმა აჩვენა ხშირი კვების დეფიციტი HT პაციენტებში. ლიტერატურაში არსებობს მტკიცებულება სელენის, კალიუმის, იოდის, სპილენძის, მაგნიუმის, თუთიის, რკინის, A, C, D და B ვიტამინის შესახებ [118].

მკვლევარებმა აღნიშნეს, რომ აუტოიმუნური დაავადებების შემთხვევები, როგორცაა ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი, საგრძნობლად 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 β-

დეფენსინის ანტიმიკრობული პეპტიდების (AmPs) ექსპრესიას, რეცეპტორის დისრეგულაცია მნიშვნელოვნად არღვევს თანდაყოლილ იმუნურ პასუხს [119].

## თავი 2.

### 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.

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმი: B12 ვიტამინის დეფიციტი.

კვლევაში გამორიცხვის კრიტერიუმები: რკინა დეფიციტური ანემია, შაქრიანი დიაბეტი (ყველა ტიპი), ჩივილები კუჭნაწლავის ტრაქტის მხრივ, მეტფორმინით თერეპია, ანამნეზში კუჭნაწლავის ტრაქტის დავაადებები, იოდის დეფიციტი (განსაზღვრული შარდში), B12 ვიტამინით და სხვა ვიტამინებით თერაპია, იმუნოსუპრესიული მდგომარეობები, ორსულობა, ლაქტაცია, თირკმლის, გულის და ღვიძლის ქრონიკული დავაადებები.

### მეთოდები სტატის მიხედვით

კვლევა ჩატარდა ჩვენს მირ შემუშავებული კითხვარით (ცხრილი1).

#### კითხვარი:

ასაკი		Mean $\pm$ SD
ქალი		კი-1, არა - 0
BMI		
TSH (0.3-4.0mlu/l)		Mean $\pm$ SD
ანტი-TPO		Mean $\pm$ SD
D ვიტამინი (8.9-44.7) სამიზნე კონცენტრაცია >30		Mean $\pm$ SD
B12 ვიტამინი (173-700)		Mean $\pm$ SD

ფ.ჯ. მოცულობა(ნორმა ქალებში 8-18 კაცებში 8-25)	Mean±SD
გენეტიკაში დიაბეტი	კი-1, არა - 0
გენეტიკაში ფ.ჯ პათოლოგია	კი-1, არა - 0
გენეტიკაში სიმსუქნე	კი-1, არა - 0
ჭარბოფლიანობა	კი-1, არა - 0
კანის სიმშრალე	კი-1, არა - 0
თმის ცვენა	კი-1, არა - 0
ფრჩხილების მტკრევადობა	კი-1, არა - 0
თავის ტკივილი	კი-1, არა - 0
თავბრუსხვევა	კი-1, არა - 0
საერთო სისუსტე	კი-1, არა - 0
გუნება-განწყობის დაქვეითება	კი-1, არა - 0
გამღიერებული მადა	კი-1, არა - 0
დამაკმაყოფილებელი სოციალური მდგომარეობა	კი-1, არა - 0
D ვიტამინის დეფიციტი	კი-1, არა - 0
B12 ვიტამინის დეფიციტი	კი-1, არა - 0
ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადება	კი-1, არა - 0
დიფუზური ჩიყვი	კი-1, არა - 0
ჰიპოთირეოზი	კი-1, არა - 0
ანტი-TPO(<3.2iu/ml)	კი-1, არა - 0

კვლევა მიმდინარეობდა ორი მიმართულებით, ჯერ ერთმანეთს შევადარეთ პაციენტები B12 ვიტამინის დეფიციტით და დეფიციტის გარეშე, ხოლო შემდეგ აუტოიმუნური თირეოიდიტით და აუტოიმუნური თირეოიდიტის 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 როკ ანალიზის საშუალებით.

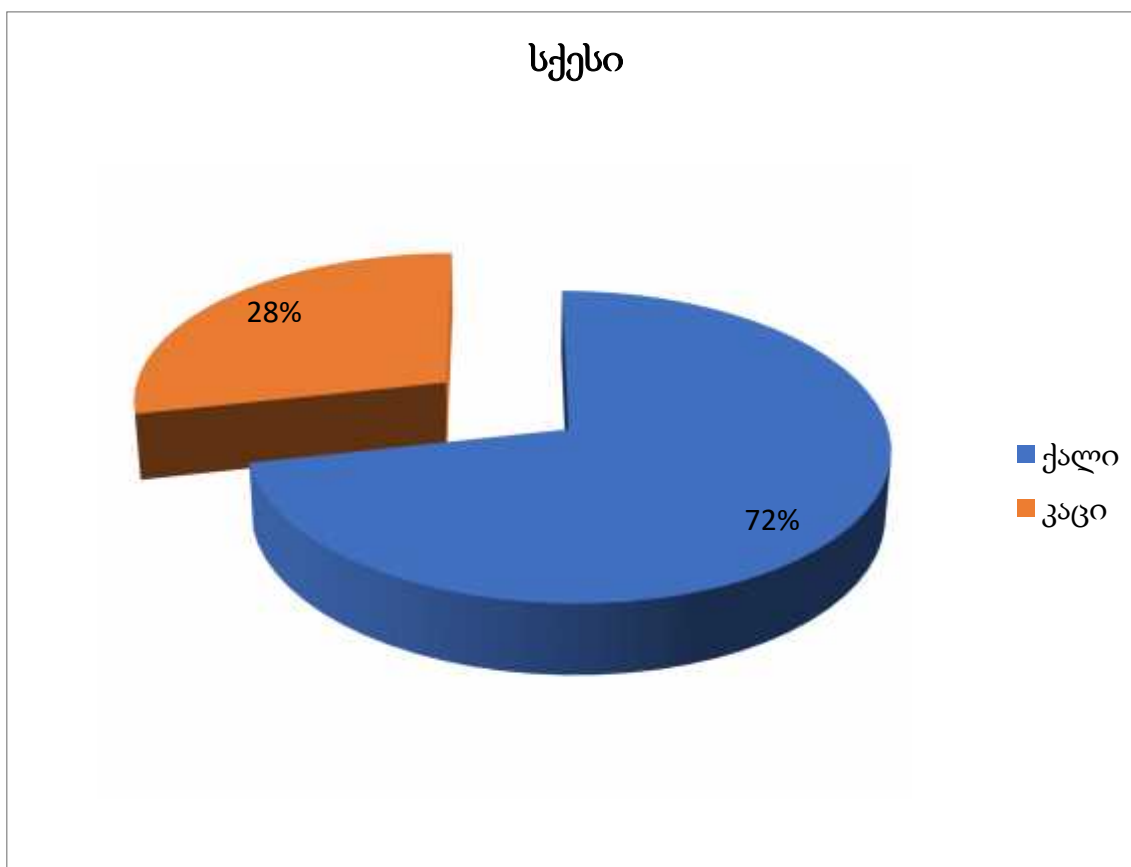
მათემატიკური უზრუნველყოფა განხორციელდა პროგრამების პაკეტის -SPSS-23-ის გამოყენებით.

### თავი 3.

#### 3.1. საკუთარი მასალის დახასიათება

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

განაწილება სქესის მიხედვით მოცემულია 1 დიაგრამაზე

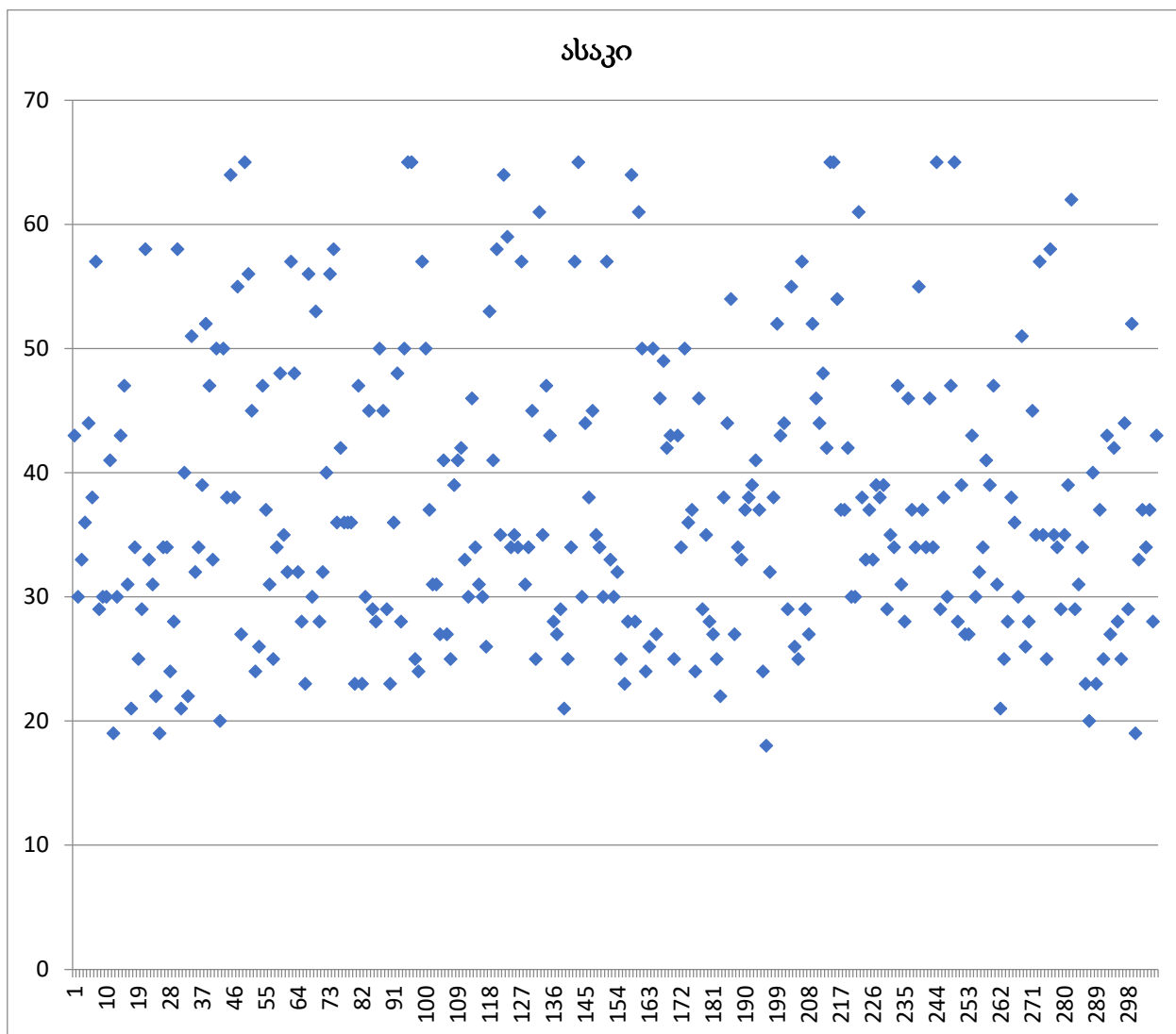


დიაგრამა1

ქალების რაოდენობა 2.6-ჯერ აღემატება მამაკაცების რაოდენობას

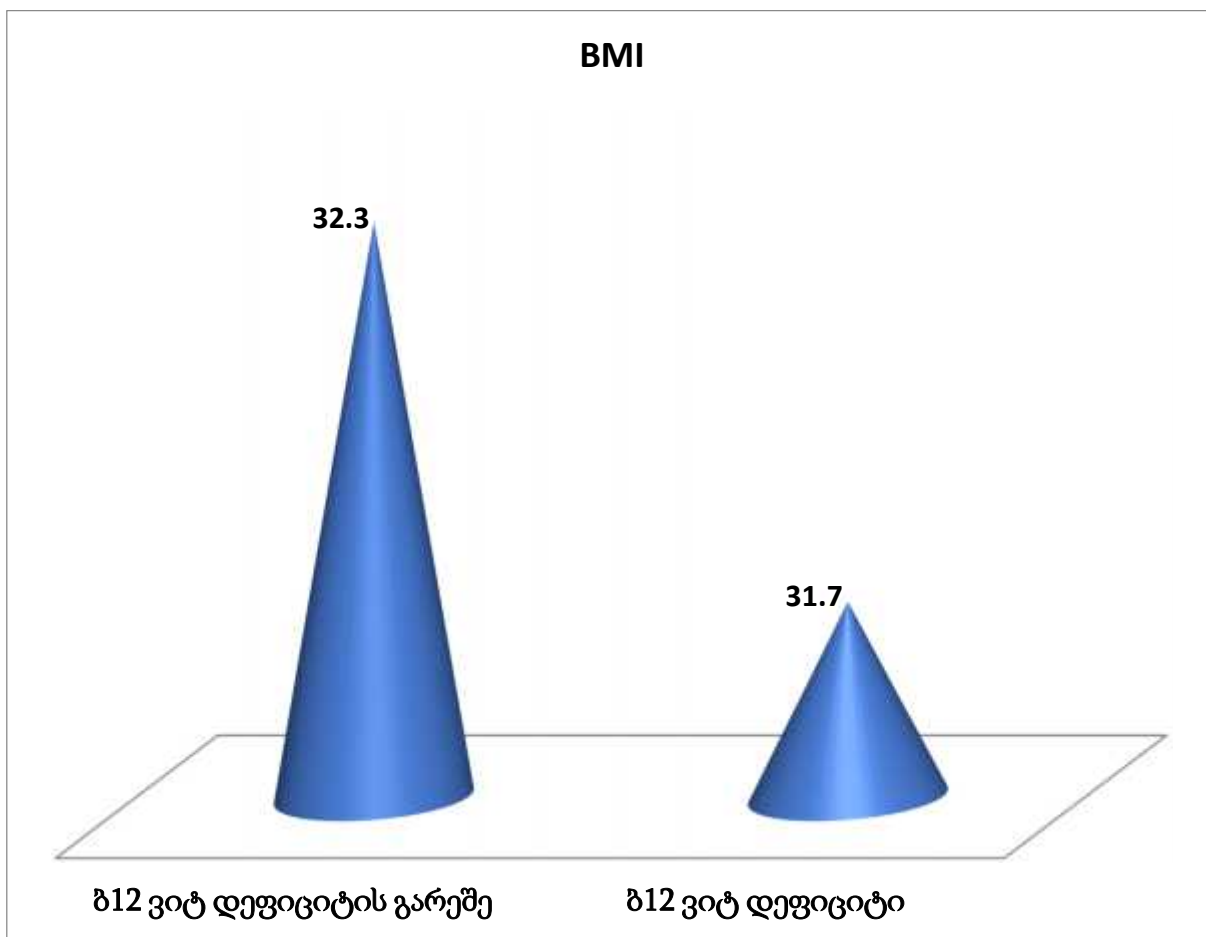


განაწილება ასაკის მიხედვით მოცემულია 2 დიაგრამაზე



დიაგრამა 2

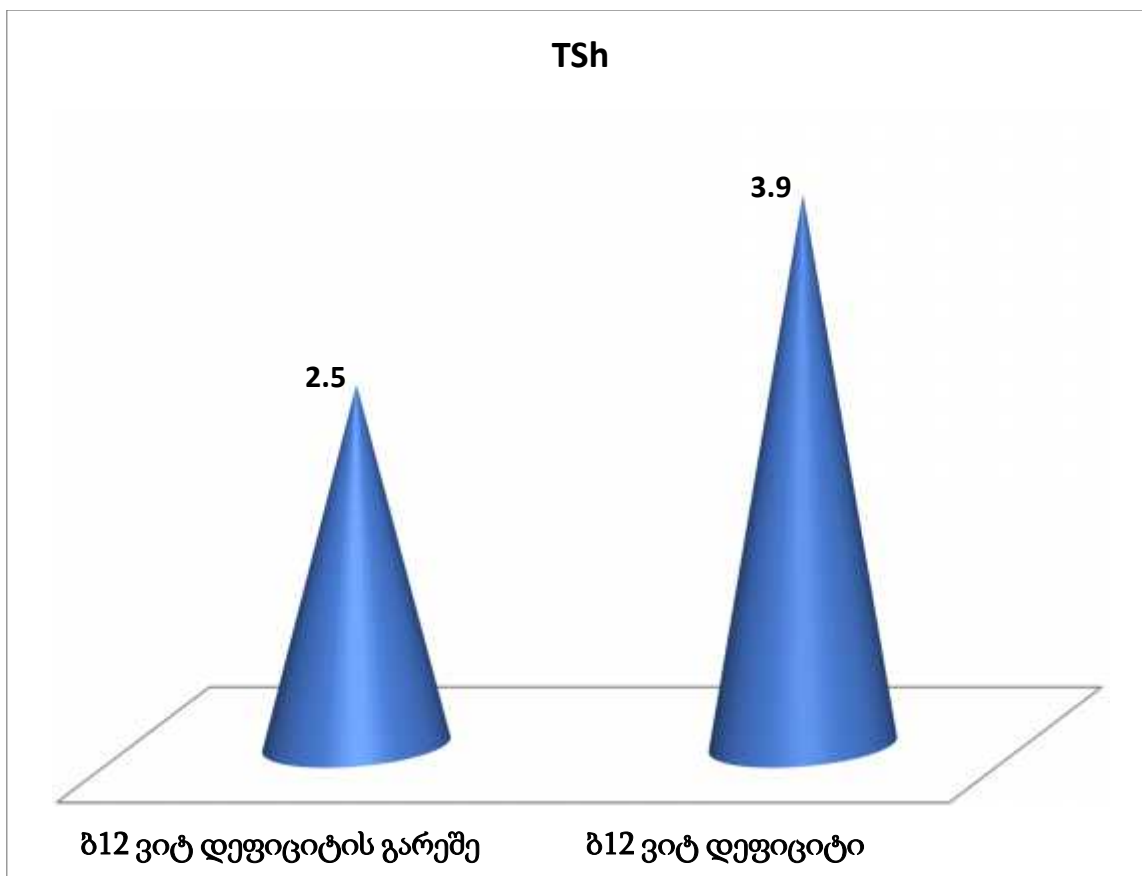
განაწილება BMI-ს მიხედვით მოცემულია მე3 დიაგრამაზე



დიაგრამა 3

BMI-ს მიხედვით სარწმუნო განსხვავება არ არის.

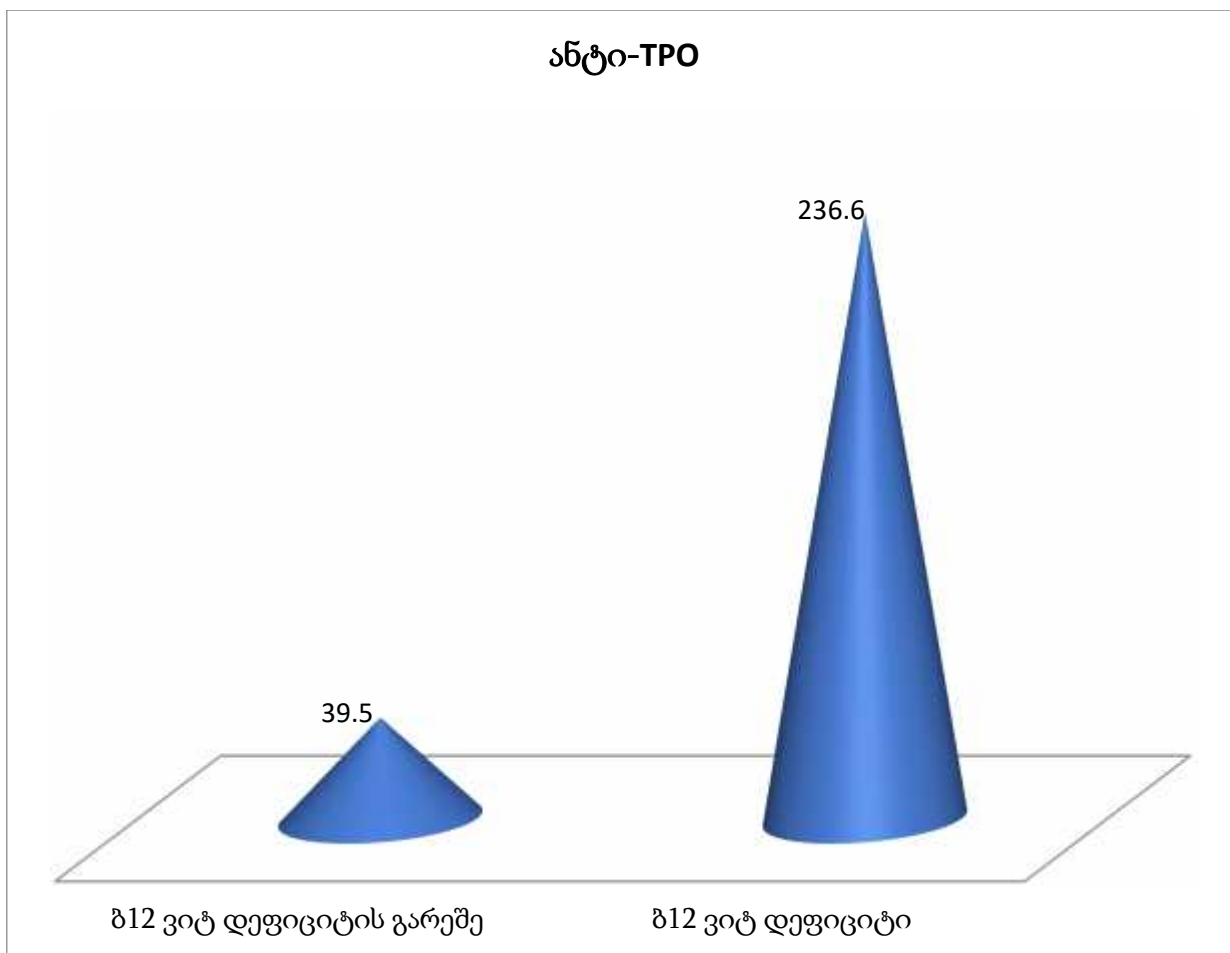
განაწილება TSH-ის მიხედვით მოცემულია მე-4 დიაგრამაზე



დიაგრამა 4

B12 ვიტამინის დეფიციტის მქონე პაციენტებში TSH-ის საშუალო დონე არის 3.9, ხოლო B12 ვიტამინის დეფიციტის არ მქონე პაციენტებში კი \_ 2.5.

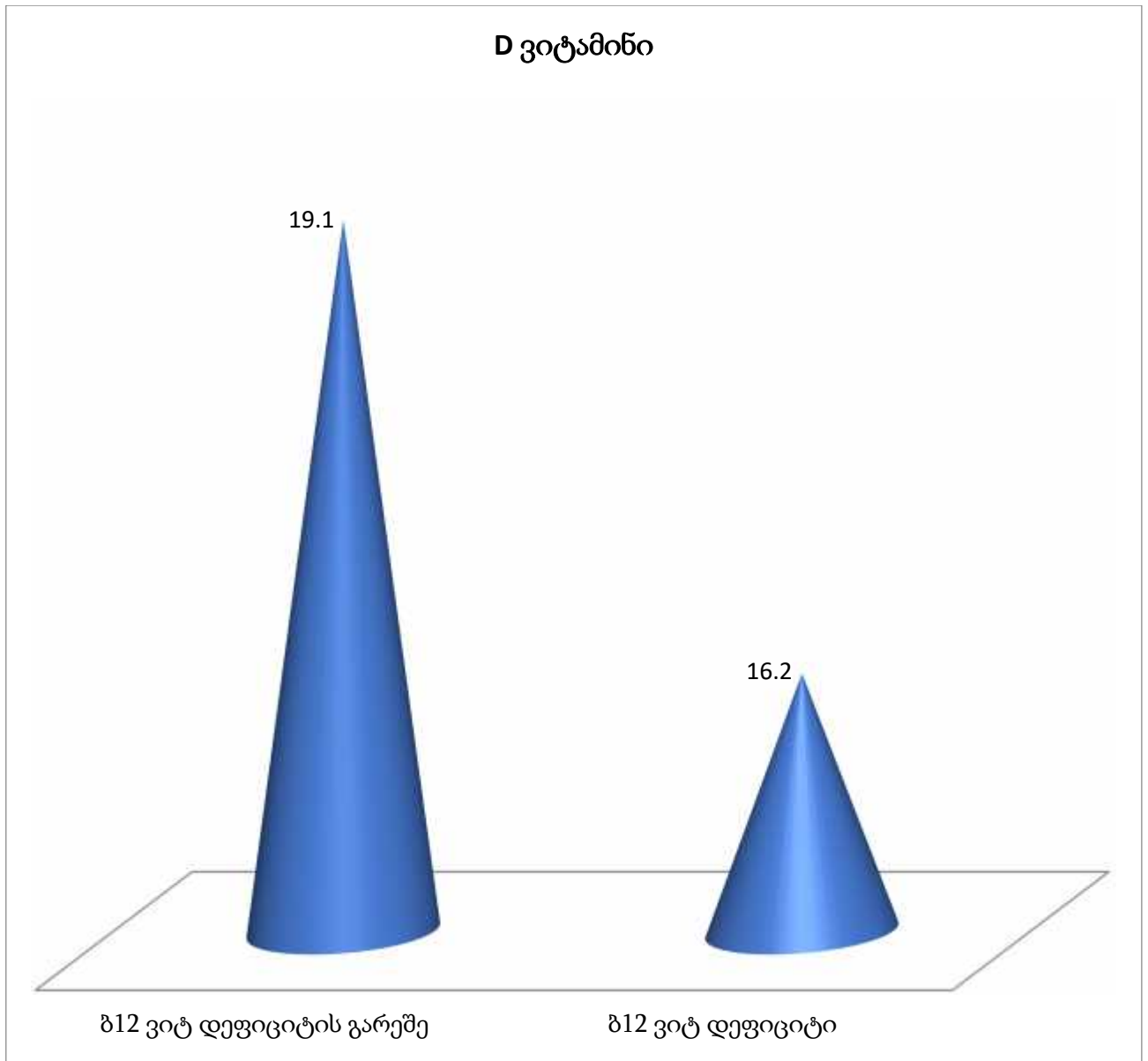
განაწილება ანტი-TPO-ს მიხედვით მოცემულია მე-5 დიაგრამაზე



დიაგრამა 5

B12 ვიტამინის დეფიციტის დროს სარწმუნოდ მაღალია ანტი-TPO-ს საშუალო მნიშვნელობა

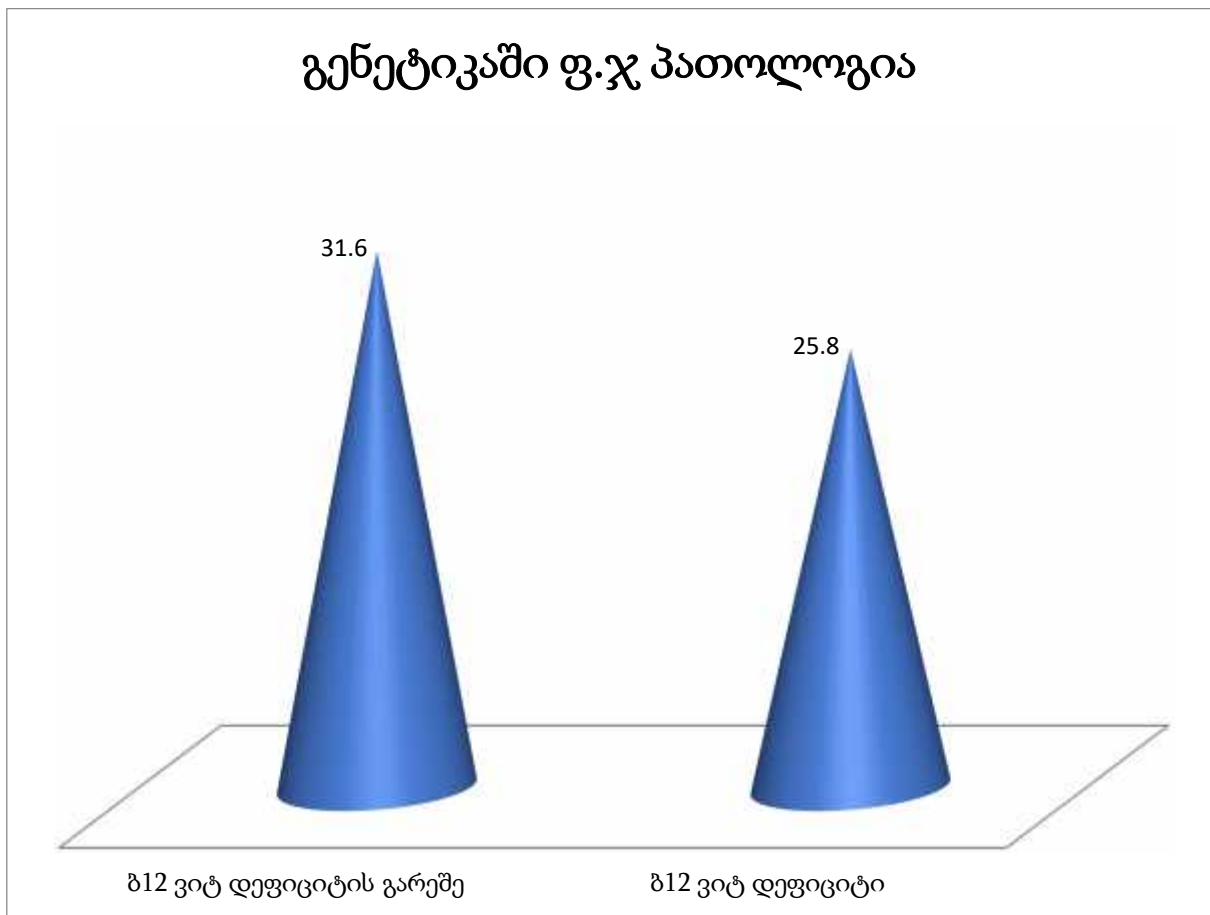
განაწილება D ვიტამინის მიხედვით მოცემულია მე-6 დიაგრამაზე



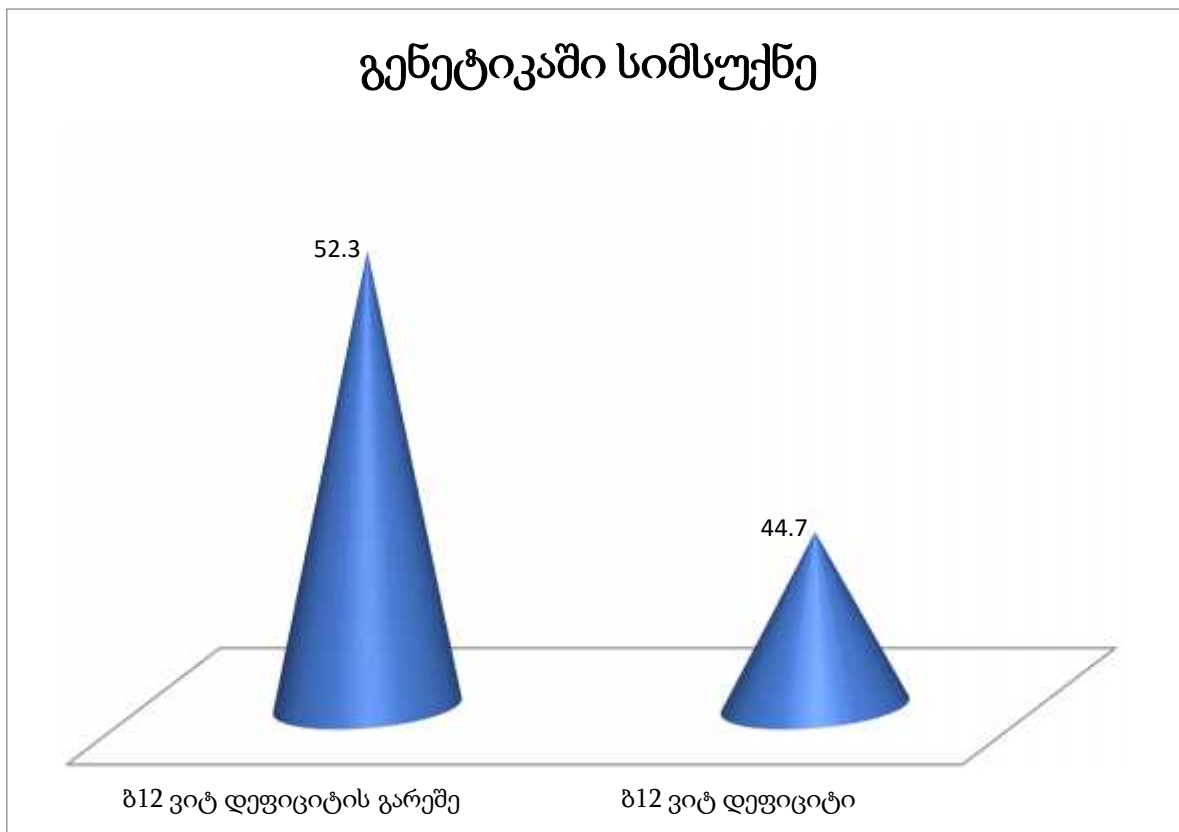
დიაგრამა 6

B12 ვიტამინის დეფიციტის დროს სარწმუნოდ დაბალია D ვიტამინის საშუალო მნიშვნელობა.

დიაგრამა 7



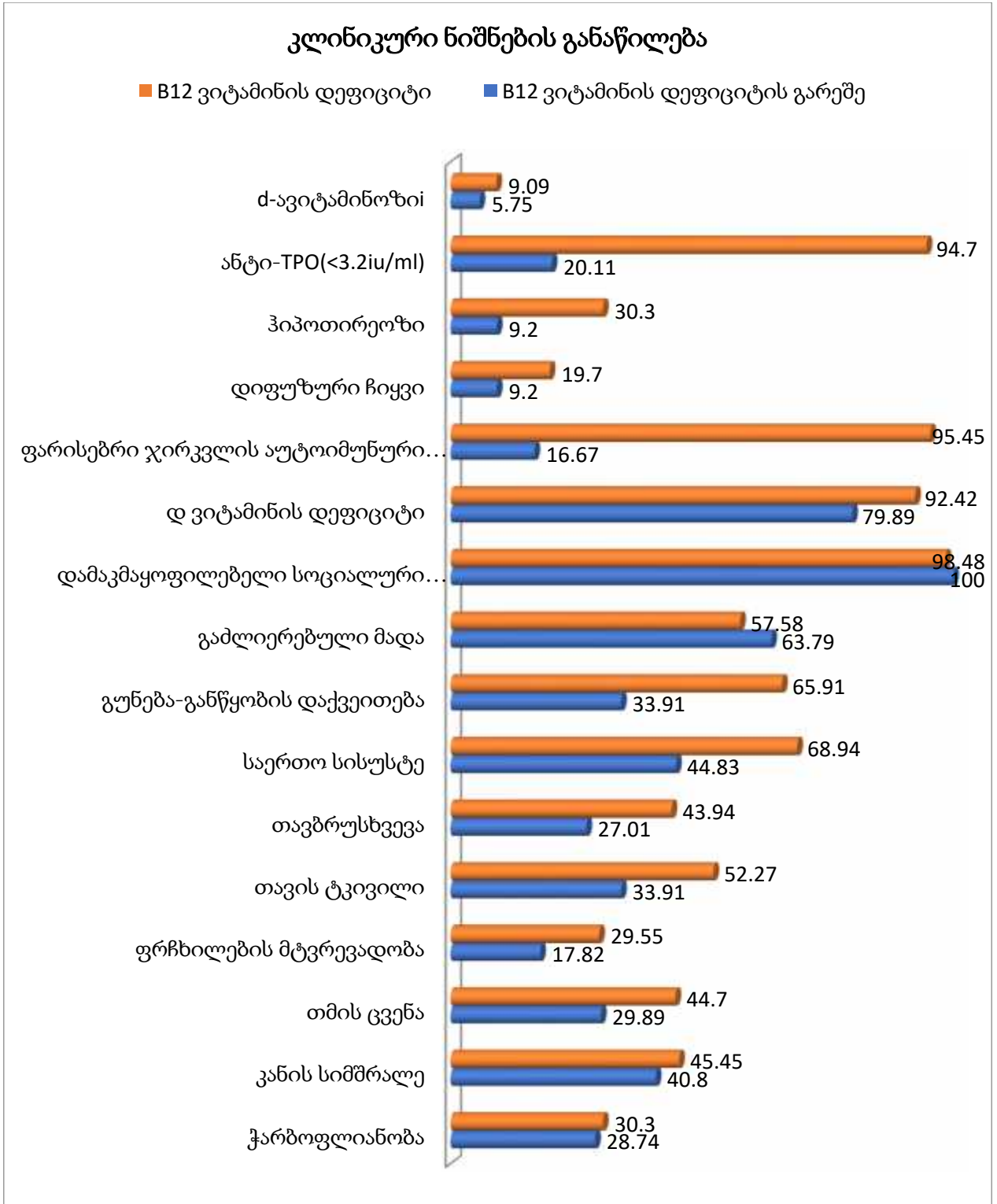
B12 ვიტამინის დეფიციტის მქონე პაციენტებში 25.8 % ში აღმოჩნდა გენეტიკაში ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია, ხოლო B12 ვიტამინის დეფიციტის დროს გარეშე მქონე პაციენტებში დაფიქსირდა \_ 31.6 %ში. ამ გენეტიკური ფაქტორების მიხედვით სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა.



დიაგრამა 8

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.

განაწილება კლინიკური ნიშნების მიხედვით მოცემულია მე-9 დიაგრამაზე





### 3.2. ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების მახასიათებლების შეფასება

ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების მახასიათებლების შეფასება მოცემულია ცხრილში 2.

ცხრილი 2. ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების მქონე პაციენტების ლაბორატორიული მახასიათებლების შეფასება

		ფ/ჯ აუტოიმუნური დაავადებების გარეშე (n-151) n (%) or mean±SD	ფ/ჯ აუტოიმუნური დაავადებები (n=155) n (%) or mean±SD	F or t	p
	TSH	2.39±1.72	3.80±2.89	-5.15	<0.0001
	D ვიტამინი	19.04±9.20	16.70±7.64	2.42	0.0161
	B12 ვიტამინი	393.41±150.78	200.70±108.84	12.84	<0.0001

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.

ცხრილი 3. ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების მქონე პაციენტების კლინიკური და დემოგრაფიული მახასიათებლების შეფასება

		ფ/ჯ აუტოიმუნური დაავადებების გარეშე (n=151) n(%) or Mean±SD	ფ/ჯ აუტოიმუნური დაავადებები (n=155) n(%) or Mean±SD	F or t	p
	ასაკი	36.73±10.80	38.44±11.81	-1.33	0.1860
	BMI	31.96±6.18	32.17±5.91	-0.31	0.7605
	ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა	17.46±6.39	17.37±6.93	0.11	0.9098
სქესი	მამაკაცი	37(24.50)	50(32.26)	2.26	0.1336
გენეტიკური ფაქტორები	დიაბეტი გენეტიკაში	43(28.48)	43(27.74)	0.02	0.8868
	ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება გენეტიკაში	47(31.13)	42(27.10)	0.41	0.5245
	სიმსუქნე გენეტიკაში	81(53.64)	69(44.52)	2.55	0.1111
კლინიკური ნიშნები	ოფლიანობა	45(29.80)	45(29.03)	0.02	0.8831
	მშრალი კანი	66(43.71)	65(41.94)	0.10	0.7549
	სმენის დაკარგვა	46(30.46)	65(41.94)	4.39	0.0370
	ფრჩხილების	27(17.88)	43(27.74)	4.25	0.0402

	სისუსტე				
	თავის ტკივილი	58(38.41)	70(45.16)	1.43	0.2327
	თავბრუსხვევა	37(24.50)	68(43.87)	13.19	0.0003
	დაღლილობა	65(43.05)	104(67.10)	18.88	<0.000 1
	დაქვეითებულ ი განწყობა	51(33.77)	95(61.29)	24.95	<0.000 1
	გაზრდილი მაპეტიტი	96(63.58)	91(58.71)	0.76	0.3843
დაავადებებ ი	D ვიტამინის დეფიციტი	121(80.13)	140(90.32)	6.42	0.0118
	დიფუზური ჩიყვი	13(8.61)	29(18.71)	6.69	0.0102
	ჰიპოთირეოზი	10(6.62)	46(29.68)	29.65	<0.000 1
	B12 ვიტამინის დეფიციტი	6(3.97)	126(81.29)	473.82	<0.000 1

AITD-თან შედარებით პაციენტები 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.

### 3.3. ლაბორატორიული მახასიათებლების შეფასება B12 ვიტამინის დეფიციტის დროს

B12 ვიტამინის დეფიციტის დროს კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემები მოცემულია 4.1 ცხრილში

ცხრილი 4.1. კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემების შეფასება B12 ვიტამინის დეფიციტის დროს

Factors		Without B12 vitamin Deficiency	B12 Vitamin Deficiency	F or t	p
		N(%) or mean±SD	N(%) or mean±SD		
Sex	ქალი	40(23.00)	47(35.61)	5.95	0.0153
	საკვი	36.97±10.99	38.42±11.73	-1.12	0.2697
	BMI	32.33±6.08	31.71±5.98	0.88	0.3787
Genetic factor	ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება გენეტიკაში	55(31.61)	34(25.76)	0.84	0.3597
Clinical factors	ოფლიანობა	50(28.74)	40(30.30)	0.09	0.7666
	მშრალი კანი	71(40.80)	60(45.45)	0.66	0.4172
	სმენის დაკარგვა	52(29.89)	59(44.70)	7.25	0.0075
	ფრჩხილის სისუსტე	31(17.82)	39(29.55)	5.93	0.0155
	თავის ტკივილი	5(33.91)	69(52.27)	10.70	0.0012

	თავბრუსხვევა	47(27.01)	58(43.94)	9.79	0.0019
	დაღლილობა	78(44.83)	91(68.94)	18.61	<0.0001
	შემცირებული გუნება	59(33.91)	87(65.91)	34.04	<0.0001
	გაზრდილი მადა	111(63.79)	76(57.58)	1.22	0.2707
დაავადებები	D ვიტამინის დეფიციტი	139(79.89)	122(92.42)	9.64	0.0021
	ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადება	29(16.67)	126(95.45)	473.82	<0.0001
	დიფუზური ჩიყვი	16(9.20)	26(19.70)	7.11	0.0081
	ჰიპოთირეოზი	16(9.20)	40(30.30)	23.97	<0.0001
	AITD	35(20.11)	125(94.70)	366.95	<0.0001
	TSH (მლ/ლ)	3.43±10.24	5.13±8.83	-1.56	0.1196
	ანტი-TPO	39.51±165.57	236.60±455.74	-5.27	<0.0001
	ვიტამინი D	19.13±9.38	16.18±6.90	3.04	0.0026
	ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა	17.41±6.51	17.42±6.87	-0.02	0.9853

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.

ცხრილი 4.2ში: B12 ვიტამინის პროგნოზული მნიშვნელობა აუტოიმუნური თირეოიდიტის თვალსაზრისით

კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ B12 ვიტამინის დეფიციტი მნიშვნელოვან დადებით კორელაციაშია ანტი-TPO-სთან.

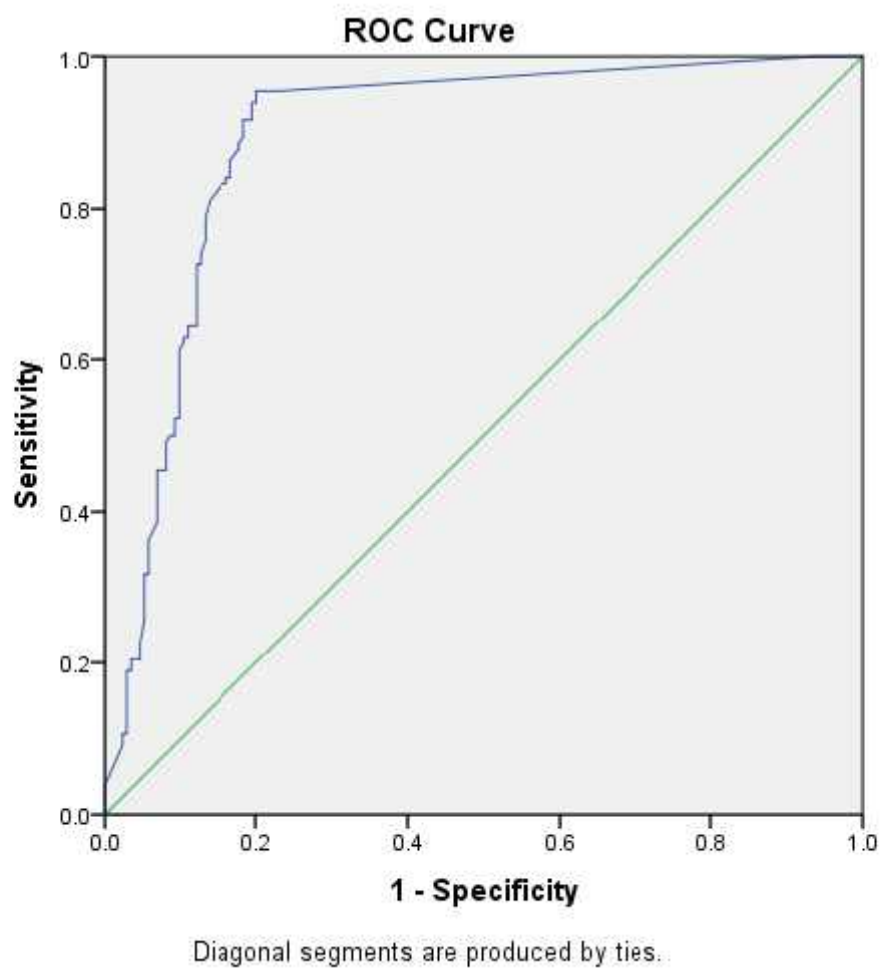
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	267.66	39.11		6.84	<0.0001	190.70	344.63
	B12	-0.48	0.12	-0.233	-4.18	<0.0001	-0.71	-0.26

a. Dependent Variable: AITD

რეგრესიის ანალიზმა აჩვენა, რომ ვიტამინი B12 და ანტი-TPO კონცენტრაციებს შორის დამოკიდებულება წრფივი და დადებითია.

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.

ROC-ანალიზის შედეგები წარმოდგენილია დიაგრამა 10-ზე.



### Area Under the Curve

Test Result Variable(s): B12 ვიტამინი

Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.881	0.022	<0.001	0.839	0.924

მრუდის ქვეშ არსებული ფართობი ახლოს არის 1-თან; ეს არის ვიტამინი B12-ის დიაგნოსტიკური მნიშვნელობის კიდევ ერთი მტკიცებულება AITD-სთვის. B ვიტამინის ტესტის მახასიათებლები განისაზღვრა ROC-მრუდით (დიაგრამა 1). იგი ავლენს მგრძობელობის მაღალ მნიშვნელობას - 0,947 და საშუალო სპეციფიკურობას - 0,768, B ვიტამინის ზრვრული მნიშვნელობა = 178,9.

ჩვენი კვლევით დადასტურებულია, რომ თუ B12 ვიტამინის კონცენტრაცია 178,9-ზე ნაკლებია, ეს მიუთითებს AITD-ის გამოვლინებაზე მაღალი მგრძობელობითა და საშუალო სპეციფიკით.



4.3 ცხრილში მოცემულია კორელაციები B12 ვიტამინის დეფიციტსა და კლინიკურ-ლაბორატორიულ მახასიათებლებს შორის

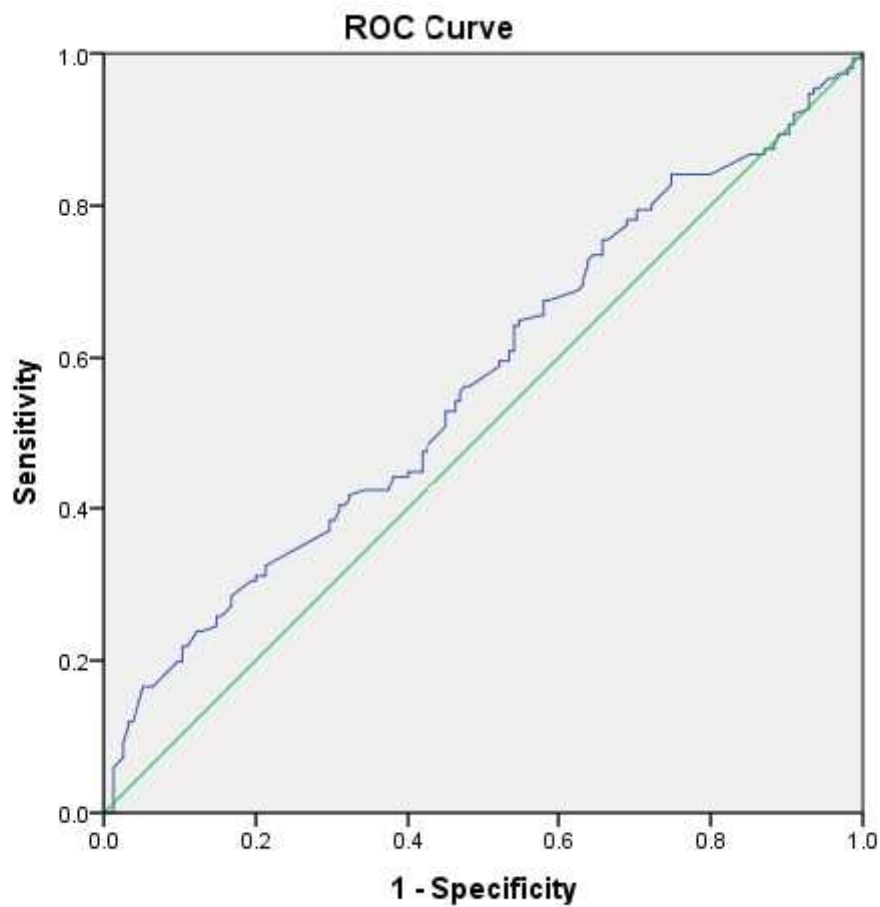
		B12
ასაკი	r	-.113
	P	.045
	n	314
სიმაღლე სმ	r	-.066
	P	.246
	n	314
წონა კგ	r	-.018
	P	.756
	n	314
BMI(18.5_24.9 ნორმა, 24.9 _29.9 ჭარბი წონა, >29.9 სიმსუქნე)	r	.037
	P	.518
	n	314
წელი	r	.007
	P	.907
	n	306
	n	79

TSH (0.3-4.0mlu/l)	r	-.034
	p	.550
	n	314
FT4(0.82-1.63 ng/dl)	r	.084
	p	.155
	n	286
ანტი-TPO(<3.2iu/ml)	r	-.225**
	p	.000
	n	313
D ვიტამინი (8.9-44.7) სამიზნე კონცენტრაცია >30	r	.172**
	p	.002
	n	308
ფ.ჯ. მოცულობა (ნორმა მდედ. 8-18 მამრ. 8-25)	r	.021
	p	.714
	N	314

### 3.6. D ვიტამინის კავშირი აუტოიმუნურ თირეოიდიტთან

AITD- ით დაავადებულ პაციენტებში აღინიშნება D ვიტამინის მნიშვნელოვნად დაბალი დონე. D ვიტამინის დეფიციტი უკავშირდებოდა ანტითირეოიდული ანტისხეულების არსებობას და ფარისებრი ჯირკვლის ანომალურ ფუნქციონირებას<sup>1</sup>. ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი ასოცირდება D ვიტამინის დეფიციტთან. ვიტამინი D თი თერაპიამ შესაძლოა გამოიღოს დადებითი ეფექტი ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების მიმდინარეობაში. D ვიტამინის დამატებამ AITD- ში შეიძლება სასარგებლო გავლენა მოახდინოს დაავადების მიმდინარეობაზე რაც მტკიცდება TPO-Ab ტიტრების მნიშვნელოვანი შემცირებით.

კვლევის მიზანია კორელაციის დადგენა ვიტამინი D-ს დეფიციტსა და ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებებს შორის (დიაგრამა 11)



Diagonal segments are produced by ties.

### Area Under the Curve

Test Result Variable(s): D ვიტამინი (8.9-44.7)

Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.567	.033	.042	.503	.631

The test result variable(s): D ვიტამინი (8.9-44.7) სამიზნე კონცენტრაცია >30 has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

D ვიტამინის კონცენტრაცია, როგორც სადიაგნოსტიკო ტესტი, გამორჩევა დაბალი სადიაგნოსტიკო ღრებულებით.

## თავი IV

### 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 [120]. გარდა ამისა, ვიტამინი B12 დეფიციტი ასოცირდება: ფრჩხილების მტვრევადობასთან, მეხსიერების დაქვეითებასა და სისუსტესთან [121].

ვიტამინი B12 დეფიციტი ასევე ასოცირდება მეხსიერების ცვლილებებთან, დაბნეულობასთან და ფსიქოლოგიურ პრობლემებთან [122]. 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 [123].

შრატში 25 (OH) D კორელირებს ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებებთან, ისევე როგორც სხვა აუტოიმუნურ პროცესებთან. [124]. სხვა მტკიცებულებები ასევე ვარაუდობენ, რომ D ვიტამინის დეფიციტი ასოცირდება AITD-თან [125].

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[126]. ჰიპოთირეოზის ასოცირებული სიმპტომები და ნიშნებია: სისუსტე, ყაზობა, წონის მომატება, კარპალური გვირაბის სინდრომი, მენორაგია, დისფაგია, შეშუპება და კანის სიმშრალე [127] .

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 [128]. თუმცა, ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ ვიტამინი B12-ის აბსოლუტური მნიშვნელობები საპირისპირო კორელაციაში იყო: ასაკთან, უზომოზე გლუკოზასთან და ანტი -TPO, მაგრამ დადებითად არის დაკავშირებული D ვიტამინის დონესთან. AITD-ისა და ჰიპოთირეოზის სიხშირე ორივე უფრო მაღალი იყო მსუქან პაციენტებში. თუმცა, არც შრატის TSH და არც ანტი-TPO დონეები არ არის დაკავშირებული მეტაბოლურ სინდრომთან [129].

ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ ანტი-TPO დონეები მნიშვნელოვან კორელაციაშია BMI-სთან და ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასთან. ლიტერატურის მიხედვით, ვიტამინი B-12 სკრინინგი რეკომენდებულია AITD დიაგნოზის დროს და შემდეგ პერიოდულად. თუმცა, არ არის საკმარისი მტკიცებულება B 12 ვიტამინის რეგულარული სკრინინგისთვის ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებისთვის, თუ

მიზეზი არ არის AITD [130]. 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 [131].

დერმატოპათია, თმის ცვენა და ონიქოლიზი ხშირია AITD-ის მქონე პაციენტებში [132]. რამდენიმე კვლევამ ასევე გამოავლინა მნიშვნელოვანი კავშირი ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურობასა და ალოპეციას შორის [133]. თავბრუსხვევის ჩივილები ასევე ხშირია ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებთან [134].

ჩვენს კვლევაში AITD-ის მქონე პაციენტებს ასევე აღენიშნებოდათ თმის ცვენის, მტვრევადი ფრჩხილების და თავბრუსხვევის უფრო მაღალი სიხშირე, ვიდრე არა-AITD პირებს.

მაზოკოპაკისმა და კოცირისმა აღნიშნეს მნიშვნელოვანი კავშირი D ვიტამინის დეფიციტსა და ჰაშიმოტოს თირეოიდიტს შორის [135]. სხვა თანამშრომლებმა აჩვენეს, რომ D ვიტამინის დეფიციტი უფრო მეტად იყო დაკავშირებული ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნიტეტთან, ვიდრე ფუნქციურ დაქვეითებასთან [136]. ჩვენს კვლევაში ასევე იყო D ვიტამინის დეფიციტის შემოთავაზება AITD-ის მქონე პაციენტებში.

აუტოიმუნური თირეოიდიტი არის ჰიპოთირეოზის წამყვანი ეტიოლოგიური რისკის ფაქტორი აშშ-ში [137]. ამ მდგომარეობის მაღალი სიხშირე ასევე დაფიქსირდა AITD-ის მქონე პაციენტებში ჩვენს კვლევაში.

აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებს ემუქრებათ ვიტამინის B12 დეფიციტის და პერნიციული ანემიის განვითარების რისკი [138]. AITD-ის მქონე პაციენტებში აღინიშნება რკინის, ჰემოგლობინის და ვიტამინის B12 დეფიციტი [139]. AITD პაციენტები ასევე მიდრეკილნი არიან ლიპიდური და ნახშირწყლების

მეტაბოლიზმის დარღვევებისკენ [140]. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა უზმოზე გლუკოზის გაზრდილი საშუალო დონე AITD ჯგუფში.

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



## დასკვნები

B12 ვიტამინის დეფიციტი არის ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების განვითარების ერთერთი 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 აღნიშნული 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 საქართველოს პოპულაციაში.

## ბიბლიოგრაფია

- [1] Scott JM, Molloy AM. The discovery of vitamin B(12). *Ann Nutr Metab.* 2012;61(3):239-45. doi: 10.1159/000343114. Epub 2012 Nov 26. PMID: 23183296.
- [2] Scott JM, Molloy AM. The discovery of vitamin B(12). *Ann Nutr Metab.* 2012;61(3):239-45. doi: 10.1159/000343114. Epub 2012 Nov 26. PMID: 23183296
- [3] *Br Med J* 1955; 1 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4927.1401> (Published 11 June 1955)
- Cite this as: *Br Med J* 1955;1:1401
- [4] *Br Med J* 1928;1:398
- [5] Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 Deficiency. [Updated 2021 Jun 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>
- [6] <http://www.calorizator.ru/vitamin/b12>
- [7] [https://www.sigmaaldrich.com/GE/en/product/sigma/v6629?gclid=EAIaIQobChMIrM\\_i38Tr-AIVz9vVCh33JQvZEAAYASAAEgK5B\\_D\\_BwE](https://www.sigmaaldrich.com/GE/en/product/sigma/v6629?gclid=EAIaIQobChMIrM_i38Tr-AIVz9vVCh33JQvZEAAYASAAEgK5B_D_BwE)
- [8] <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/vitamin-b12/#:~:text=Vitamin%20B12%20is%20needed%20to,B12%20into%20its%20free%20form.>
- [9] <https://www.healthline.com/nutrition/vitamin-b12-benefits>
- [10] <https://www.tier-im-fokus.ch/wp-content/uploads/2009/10/watanabe02.pdf>
- [11] Watanabe F, Takenaka S, Kittaka-Katsura H, Ebara S, Miyamoto E. Characterization and bioavailability of vitamin B12-compounds from edible algae. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2002 Oct;48(5):325-31. doi: 10.3177/jnsv.48.325. PMID: 12656203.

- [12] Russell-Jones GJ, Alpers DH. Vitamin B12 transporters. *Pharm Biotechnol.* 1999;12:493-520. doi: 10.1007/0-306-46812-3\_17. PMID: 10742986.
- [13] *Nutrients* 2022, 14(2), 334; <https://doi.org/10.3390/nu14020334>
- [14] *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18(1), 1; <https://doi.org/10.3390/ijerph18010001>
- [15] <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1885339>
- [16] *Nutrients* 2022, 14(2), 334; <https://doi.org/10.3390/nu14020334>
- [17] *Nutrients* 2021, 13(6),
- [18] Nawaz, A., Khattak, N.N., Khan, M.S. et al. Deficiency of vitamin B12 and its relation with neurological disorders: a critical review. *JoBAZ* 81, 10 (2020). <https://doi.org/10.1186/s41936-020-00148-0>
- [19] Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 Deficiency. [Updated 2021 Jun 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>
- [20] Layden AJ, Täse K, Finkelstein JL. Neglected tropical diseases and vitamin B12: a review of the current evidence. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2018 Oct 1;112(10):423-435. doi: 10.1093/trstmh/try078. Erratum in: *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019 May 1;113(5):292. PMID: 30165408; PMCID: PMC6457089.
- [21] Biggar RJ. Possible nonspecific associations between malaria and HTLV-III/LAV. *N Engl J Med.* 1986 Aug 14;315(7):457-8. doi: 10.1056/NEJM198608143150714. PMID: 3016540/
- [22] [http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v32n3/en\\_0120-9957-rcg-32-03-00197.pdf](http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v32n3/en_0120-9957-rcg-32-03-00197.pdf)
- [23] Coskun M, Sevencan NO. The Evaluation of Ophthalmic Findings in Women Patients With Iron and Vitamin B12 Deficiency Anemia. *Transl Vis Sci Technol.* 2018 Aug 24;7(4):16. doi: 10.1167/tvst.7.4.16. PMID: 30159209; PMCID: PMC6108531.
- [24] <http://www.calorizator.ru/vitamin/b12>
- [25] <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/jpps/article/view/27581/20867>

- [26] Singh AK, Kumar A, Karmakar D, Jha RK. Association of B12 deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients. *J Postgrad Med.* 2013 Oct-Dec;59(4):253-7. doi: 10.4103/0022-3859.123143. Erratum in: *J Postgrad Med.* 2014 Jan-Mar;60(1):99. PMID: 24346380.
- [27] Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *Southern Medical Journal.* 2010 Mar;103(3):265-267. DOI: 10.1097/smj.0b013e3181ce0e4d. PMID: 20134380.
- [28] Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective . *Clin Med (Lond).* 2015 Apr;15(2):145-50. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-145. PMID: 25824066; PMCID: PMC4953733./
- [29] Muzi Tangyu, Michel Fritz, Lijuan Ye, Rosa Aragão Börner, Delphine Morin-Rivron, Esther Campos-Giménez, Christoph J. Bolten, Biljana Bogicevic, Christoph Wittmann. (2022) Co-cultures of *Propionibacterium freudenreichii* and *Bacillus amyloliquefaciens* cooperatively upgrade sunflower seed milk to high levels of vitamin B12 and multiple co-benefits. *Microbial Cell Factories* 21:1.
- [30] [https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2003/0301/p979.html?mod=article\\_inline](https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2003/0301/p979.html?mod=article_inline)
- [31] Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K, Lindenbaum J, Stabler SP. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1992 Dec;40(12):1197-204. PMID: 1447433. [32] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8602711/>
- [33] [https://www.researchgate.net/publication/309856556\\_Vitamin\\_B12\\_deficiency\\_in\\_the\\_elderly\\_Is\\_it\\_worth\\_screening](https://www.researchgate.net/publication/309856556_Vitamin_B12_deficiency_in_the_elderly_Is_it_worth_screening)
- [34] Lindsay H Allen, How common is vitamin B-12 deficiency?, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 89, Issue 2, February 2009, Pages 693S–696S, <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26947A>
- [35] <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c2181.full>
- [36] Edward Reynolds, Vitamin B12, folic acid, and the nervous system, *The Lancet Neurology*, Volume 5, Issue 11, 2006, Pages 949-960, ISSN 1474-4422,

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70598-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70598-1).

[37] Efthimios Dardiotis, Stylianos Arseniou, Maria Sokratous, Zisis Tsouris, Vasileios Siokas, Alexios-Fotios A. Mentis, Amalia Michalopoulou, Athina Andravizou, Metaxia Dastamani, Konstantinos Paterakis, Dimitrios Bogdanos, Alexandros Brotis,

Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: A meta-analysis,

Multiple Sclerosis and Related Disorders Volume 17,2017,Pages 190-197,ISSN 2211-0348,

<https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.08.004>.

[38] Martens, .JH., Barg, .H., Warren, .M. et al. Microbial production of vitamin B12 . Appl Microbiol Biotechnol 58, 275–285 (2002). <https://doi.org/10.1007/s00253-001-0902-7>

[39] John S. Adams, Martin Hewison, Update in Vitamin D, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 95, Issue 2, 1 February 2010, Pages 471–478, <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1773>

[40] Ahmed Y Azzam, Sherief Ghozy, Mohammed A Azab, Vitamin D and its' role in Parkinson's disease patients with SARS-CoV-2 infection. A review article, Interdisciplinary Neurosurgery, 10.1016/j.inat.2021.101441, 27, (101441), (2022).

[41] <https://www.semanticscholar.org/paper/Factors-influencing-vitamin-D-status.-Tsiaras-Weinstock/ea6357860cddcbed160ed96c366fdce703f81362?p2df>

[42] P. Lips, Vitamin D physiology,

Progress in Biophysics and Molecular Biology, Volume 92, Issue 1,2006,Pages 4-8,ISSN 0079-6107,

<https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016>.

[43] Michael F. Holick, Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application, Annals of Epidemiology, Volume 19, Issue 2,2009,Pages 73-78,ISSN 1047-2797, <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>.

- [44] Daniel Bikle, Nonclassic Actions of Vitamin D, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 94, Issue 1, 1 January 2009, Pages 26–34, <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1454>
- [45] Alessio Notari, Giorgio Torrieri. (2022) COVID-19 transmission risk factors. *Pathogens and Global Health* 116:3, pages 146-177.
- [46] Mónica R. Meza-Meza, Adolfo I. Ruiz-Ballesteros, Ulises de la Cruz-Mosso. (2022) Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 62:11, pages 3042-3062.
- [47] Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003 Feb 1;88(2):296-307. doi: 10.1002/jcb.10338. PMID: 12520530.
- [48] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553. PMID: 17634462.
- [49] Fatemeh Hoseinzadeh-Chahkandak, Tayebeh Zeinali, Fatemeh Salmani, Mitra Moodi, Farshad Sharifi, Mehran Rahimlou, Elham Ansarifar, Prevalence of vitamin D deficiency and its association with metabolic syndrome among the elderly population of Birjand, Iran, *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 10.1007/s40200-022-00998-1, (2022)
- [50] Arash Hossein-nezhad, Michael F. Holick, *Vitamin D for Health: A Global Perspective*, *Mayo Clinic Proceedings*, Volume 88, Issue 7, 2013, Pages 720-755, ISSN 0025-6196, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>.
- [51] <https://vitamindwiki.com/tiki-index.php?page=Factors%20%28including%20skin%20temperature%29%20Influencing%20Vitamin%20D%20Status%20%E2%80%93%202011>
- [52] Jeffery L. Heilesen, Jared M. McGowen, Jose M. Moris, Tomas J. Chapman-Lopez, Ricardo Torres, LesLee K. Funderburk, Jeffrey S. Forsse. (2022) Body Composition, Eicosapentaenoic Acid, and Vitamin D are Associated with Army Combat Fitness Test Performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 19:1, 349-365.



- [53] DeLuca HF, Schnoes HK. Vitamin D: recent advances. *Annual Review of Biochemistry*. 1983 ;52:411-439. DOI: 10.1146/annurev.bi.52.070183.002211. PMID: 6311080.
- [54] <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199803193381209>
- [55] Mithal, A., Wahl, D.A., Bonjour, JP. et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 20, 1807–1820 (2009). <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0954-6>
- [56] @article {Aranow881,author = {Aranow, Cynthia},title = {Vitamin D and the Immune System},volume = {59},number = {6},pages = {881--886},year = {2011
- [57] Sattler S. The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:3-14. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8\_1. PMID: 28667551
- [58] <https://www.intechopen.com/books/immunotherapy-myths-reality-ideas-future/vitamin-b12-could-it-be-a-promising-immunotherapy->
- [59] Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020 Jan 16;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236. PMID: 31963293; PMCID: PMC7019735.
- [60][https://www.researchgate.net/publication/294419057\\_The\\_World\\_Incidence\\_and\\_Prevalence\\_of\\_Autoimmune\\_Diseases\\_is\\_Increasing](https://www.researchgate.net/publication/294419057_The_World_Incidence_and_Prevalence_of_Autoimmune_Diseases_is_Increasing)
- [61] Noel R. Rose, Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview, *American Journal of Epidemiology*, Volume 183, Issue 5, 1 March 2016, Pages 403–406, <https://doi.org/10.1093/aje/kwv292>
- [62] Rose NR, Burek CL. The interaction of basic science and population-based research: autoimmune thyroiditis as a case history. *Am J Epidemiol*. 1991 Nov 15;134(10):1073-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116010. PMID: 1746517.
- [63] Rose NR. Predictors of autoimmune disease: autoantibodies and beyond. *Autoimmunity*. 2008 Sep;41(6):419-28. doi: 10.1080/08916930802031686. Erratum in: *Autoimmunity*. 2008 Dec;41(8):691. PMID: 18781467.
- [64] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997203000065>

- [65] <https://www.webmd.com/a-to-z-guides/autoimmune-diseases>
- [66] McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012 Oct;42(2):252-65. doi: 10.1007/s12020-012-9703-2. Epub 2012 May 29. PMID: 22644837.
- [67] Franco JS, Amaya-Amaya J, Anaya JM. Thyroid disease and autoimmune diseases. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459466/>
- [68] Collins AB, Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(2):221-6. doi: 10.6133/apjcn.2016.25.2.22. PMID: 27222404./
- [69] Ness-Abramof R, Nabriski DA, Braverman LE, Shilo L, Weiss E, Reshef T, Shapiro MS, Shenkman L. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci*. 2006 Sep;332(3):119-22. doi: 10.1097/00000441-200609000-00004. PMID: 16969140.
- [70] <https://www.longdom.org/open-access/autoimmune-diseases-and-vitamin-deficiencies-on-autoimmune-thyroiditis-with-special-attention-to-hashimoto-thyroiditis-2327-4972-1000232.pdf>
- [71] Osborne D, Sobczyńska-Malefora A. Autoimmune mechanisms in pernicious anaemia & thyroid disease. *Autoimmun Rev*. 2015 Sep;14(9):763-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.04.011. Epub 2015 May 1. PMID: 25936607
- [72] Yeruva SL, Manchandani RP, Oneal P. Pernicious Anemia with Autoimmune Hemolytic Anemia: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Hematol*. 2016;2016:7231503. doi: 10.1155/2016/7231503. Epub 2016 Jul 31. PMID: 27559485; PMCID: PMC4983393.
- [73] Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, Russo M, Nouvenne A, Leandro G, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic

gastritis. *Acta Biomed.* 2018 Dec 17;89(8-S):100-103. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7919. PMID: 30561426; PMCID: PMC6502205

[74] <http://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/25/2/221.pdf>

[75] [https://www.researchgate.net/publication/338289693\\_Correlation\\_of\\_vitamin\\_B12\\_deficiency\\_with\\_metformin\\_therapy\\_in\\_type\\_2\\_diabetes\\_mellitus\\_patients](https://www.researchgate.net/publication/338289693_Correlation_of_vitamin_B12_deficiency_with_metformin_therapy_in_type_2_diabetes_mellitus_patients)

[76] Collins, A. B., & Pawlak, R. (2016). Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 25(2), 221–226. <https://search.informit.org/doi/10.3316/ielapa.104100854645160>

[77] Akinlade KS, Agbebaku SO, Rahamon SK, Balogun WO. VITAMIN B12 LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON METFORMIN. *Ann Ib Postgrad Med.* 2015 Dec;13(2):79-83. PMID: 27162518; PMCID: PMC4853879.

[78] Dong YH, Fu D2. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014 Jan 1;18(23):3611-8

[79] Jaya Kumari, S., Bantwal, G., Devanath, A. et al. Evaluation of Serum Vitamin B12 Levels and Its Correlation with Anti-Thyroperoxidase Antibody in Patients with Autoimmune Thyroid Disorders. *Ind J Clin Biochem* 30, 217–220 (2015). <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0418-4>

[80] Natasja van Schoor, Paul Lips, Chapter 59 - Worldwide Vitamin D Status, Editor(s): David Feldman, *Vitamin D (Fourth Edition)*, Academic Press, 2018, Pages 15-40,

[81] <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0037/abstracts/eposter-presentations/thyroid-non-cancer/ea0037ep1063/#images-1>

[82] Behera KK, Saharia GK, Hota D, Sahoo DP, Sethy M, Srinivasan A. Effect of Vitamin D Supplementation on Thyroid Autoimmunity among Subjects of Autoimmune Thyroid Disease in a Coastal Province of India: A Randomized Open-label Trial. *Niger Med J.* 2020 Sep-Oct;61(5):237-240. doi: 10.4103/nmj.NMJ\_200\_20. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33487845; PMCID: PMC7808291./

- [83] Chaudhary S, Dutta D, Kumar M, Saha S, Mondal SA, Kumar A, Mukhopadhyay S. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 May-Jun;20(3):391-8. doi: 10.4103/2230-8210.179997. PMID: 27186560; PMCID: PMC4855971.
- [84] Muzi Tangyu, Michel Fritz, Lijuan Ye, Rosa Aragão Börner, Delphine Morin-Rivron, Esther Campos-Giménez, Christoph J. Bolten, Biljana Bogicevic, Christoph Wittmann. (2022) Co-cultures of *Propionibacterium freudenreichii* and *Bacillus amyloliquefaciens* cooperatively upgrade sunflower seed milk to high levels of vitamin B12 and multiple co-benefits. *Microbial Cell Factories* 21:1 [85]  
[https://www.aafp.org/afp/2003/0301/p979.html?mod=article\\_inline](https://www.aafp.org/afp/2003/0301/p979.html?mod=article_inline)
- [86] Sahoo MK, Avasthi A, Singh P. Negative symptoms presenting as neuropsychiatric manifestation of vitamin B12 deficiency. *Indian J Psychiatry.* 2011 Oct;53(4):370-1. doi: 10.4103/0019-5545.91914. PMID: 22303049; PMCID: PMC3267352.
- [87] Aktaş H, Ş: Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. *Med Princ Pract* 2020;29:364-370. doi: 10.1159/000505094
- [88] <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12291-014-0418-4.pdf>
- [89] Jaya Kumari, S., Bantwal, G., Devanath, A. et al. Evaluation of Serum Vitamin B12 Levels and Its Correlation with Anti-Thyropoxidase Antibody in Patients with Autoimmune Thyroid Disorders. *Ind J Clin Biochem* 30, 217–220 (2015).  
<https://doi.org/10.1007/s12291-014-0418-4> [90] Dabeer S, Sharma N, Nagdeote A. Vitamin D in Hypothyroid Patients and Association between Vitamin D and Anti-TPO in Autoimmune Hypothyroidism. *Clinical Laboratory.* 2020 Aug;66(8). DOI: 10.7754/clin.lab.2020.191235. PMID: 32781825.
- [91] Behera KK, Saharia GK, Hota D, Sahoo DP, Sethy M, Srinivasan A. Effect of Vitamin D Supplementation on Thyroid Autoimmunity among Subjects of Autoimmune Thyroid Disease in a Coastal Province of India: A Randomized Open-label Trial. *Niger Med J.* 2020

Sep-Oct;61(5):237-240. doi: 10.4103/nmj.NMJ\_200\_20. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33487845; PMCID: PMC7808291.

[92] Aktaş H, Ş: Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. *Med Princ Pract* 2020;29:364-370. doi: 10.1159/000505094

[93] <https://www.webmd.com/women/whatis-autoimmune-thyroiditis#1-4>

[94] [https://www.healthline.com/nutrition/vitamin-d-deficiency-symptoms#TOC\\_TITLE\\_HDR\\_2](https://www.healthline.com/nutrition/vitamin-d-deficiency-symptoms#TOC_TITLE_HDR_2)

[95] El-Shafie KT. Clinical presentation of hypothyroidism. *J Family Community Med.* 2003 Jan;10(1):55-8. PMID: 23011981; PMCID: PMC3425758./

[96] Janice C. Hitzhusen, M.D., Mary Ellen Taplin, Jack E. Ansell, M.D., Vitamin B12 Levels and Age, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 85, Issue 1, 1 January 1986, Pages 32–36, <https://doi.org/10.1093/ajcp/85.1.32>

[97] Kemal Agbaht, Yeliz Mercan, Serap Kutlu, Mehmet Fatih Alpdemir, Tezcan Sezgin, Obesity with and without metabolic syndrome: Do vitamin D and thyroid autoimmunity have a role?, *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 106, Issue 1, 2014, Pages 27-34,

[98] *Diabetes & Vascular Disease Research* 2018, Vol. 15(2) 150–153

© The Author(s) 2017 Reprints and permissions:

[sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav](https://sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav) DOI: 10.1177/1479164117738443

[journals.sagepub.com/home/dvr](https://journals.sagepub.com/home/dvr)

[99] Bivona, G.; Gambino, C.M.; Lo Sasso, B.; Scazzone, C.; Giglio, R.V.; Agnello, L.; Ciaccio, M. Serum Vitamin D as a Biomarker in Autoimmune, Psychiatric and Neurodegenerative Diseases. *Diagnostics* 2022, 12, 130. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010130>

- [100] Mikkelsen, K., Apostolopoulos, V. (2019). Vitamin B12, Folic Acid, and the Immune System. In: Mahmoudi, M., Rezaei, N. (eds) Nutrition and Immunity. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-16073-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-16073-9_6)
- [101] Jernerén F, Elshorbagy AK, Oulhaj A, Smith SM, Refsum H, Smith AD. Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain  $\omega$ -3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015 Jul;102(1):215-21. doi: 10.3945/ajcn.114.103283. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25877495. [102] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x>
- [103] Boran P, Yildirim S, Karakoc-Aydiner E, et al. Vitamin B12 deficiency among asymptomatic healthy infants: its impact on the immune system. *Minerva Pediatrics.* 2021 Feb;73(1):59-66. DOI: 10.23736/s2724-5276.16.04274-x. PMID: 26763692.
- [104] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1523-5408.2001.00142.x>
- [105] Pages 119-122,ISSN 0002-9629, <https://doi.org/10.1097/00000441-200609000-00004>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000296291532718X>)
- [106] Collins, A. B., & Pawlak, R. (2016). Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 25(2), 221–226. <https://search.informit.org/doi/10.3316/ielapa.104100854645160>
- [107] Mazokopakis EE, Kotsiris DA. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine.* 2014 Jan-Apr;17(1):37-40. DOI: 10.1967/s002449910120. PMID: 24563883.
- [108] Łacka K, Maciejewski A. [Vitamin D in the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis]. *Polski Merkuriusz Lekarski : Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego.* 2013 May;34(203):281-285. PMID: 23894780.
- [109] Wang, S., Wu, Y., Zuo, Z. et al. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine* 59, 499–505 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1532-5>

- [110] <https://www.termedia.pl/Clinical-immunology-Vitamin-D-deficiency-is-related-to-thyroid-antibodies-in-autoimmune-thyroiditis,10,24165,0,1.html>
- [111] Shin DY, Kim KJ, Kim D, Hwang S, Lee EJ. Low Serum Vitamin D Is Associated with Anti-Thyroid Peroxidase Antibody in Autoimmune Thyroiditis. *Yonsei Med J.* 2014 Mar;55(2):476-481. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.2.476>
- [112] Krysiak, R., Kowalcze, K. & Okopień, B. The effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid men with autoimmune thyroiditis and testosterone deficiency. *Pharmacol. Rep* 71, 798–803 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.04.010>
- [113] CC BY-NC-ND 4.0 · *Horm Metab Res* 2019; 51(12): 792-797  
DOI: 10.1055/a-1023-4181
- [114] Metwalley, K.A., Farghaly, H.S., Sherief, T. et al. Vitamin D status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 39, 793–797 (2016).  
<https://doi.org/10.1007/s40618-016-0432-x>
- [115] Aktaş H, Ş: Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. *Med Princ Pract* 2020;29:364-370. doi: 10.1159/000505094
- [116] Kibirige, D., Mwebaze, R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified?. *J Diabetes Metab Disord* 12, 17 (2013). <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-17>
- [117] 1.Aon M, Taha S, Mahfouz K, Ibrahim MM, Aoun AH. Vitamin B12 (Cobalamin) Deficiency in Overt and Subclinical Primary Hypothyroidism. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes.* January 2022. doi:10.1177/11795514221086634
- [118] <https://bw.sggw.edu.pl/info/article/WULSaec04e4475ce4453bca766687dfbea26/Publication+%25E2%2580%2593+The+importance+of+nutritional+factors+and+dietary+management+of+Hashimoto%25E2%2580%2599s+thyroiditis+%25E2%2580%2593+Warsaw+University+of+Life+Sciences+-+SGGW?r=publication&ps=20&lang=en&pn=1&cid=273429>
- [119] <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1749-6632.2009.04672.x>

- [120] Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2003 Mar 1;67(5):979-86. PMID: 12643357.
- [121] Nawaz A, Khattak NN, Khan MS, Nangyal H, Sabri S, Shakir M. Deficiency of vitamin B12 and its relation with neurological disorders: a critical review. *The Journal of Basic and Applied Zoology*. 2020 Dec;81(1):1-9.
- [122] Sahoo MK, Avasthi A, Singh P. Negative symptoms presenting as neuropsychiatric manifestation of vitamin B12 deficiency. *Indian J Psychiatry*. 2011 Oct;53(4):370-1. doi: 10.4103/0019-5545.91914. PMID: 22303049; PMCID: PMC3267352.
- [123] 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(4):364-370. doi: 10.1159/000505094. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31779003; PMCID: PMC7445676.
- [124] Bivona G, Gambino CM, Lo Sasso B, Scazzone C, Giglio RV, Agnello L, Ciaccio M. Serum Vitamin D as a Biomarker in Autoimmune, Psychiatric and Neurodegenerative Diseases. *Diagnostics*. 2022 Jan;12(1):130.
- [125] Jiang H, Chen X, Qian X, Shao S. Effects of vitamin D treatment on thyroid function and autoimmunity markers in patients with Hashimoto's thyroiditis—A meta analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2022 Jan 3.
- [126] Stewart R, Hirani V. Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national survey population. *Psychosomatic Medicine*. 2010 Sep 1;72(7):608-12.
- [127] El-Shafie KT. Clinical presentation of hypothyroidism. *J Family Community Med*. 2003;10(1):55-58.
- [128] Hitzhusen JC, Taplin ME, Ansell JE. Vitamin B12 levels and age. *American journal of clinical pathology*. 1986 Jan 1;85(1):32-6



- [129]Agbaht K, Mercan Y, Kutlu S, Alpdemir MF, Sezgin T. Obesity with and without metabolic syndrome: do vitamin D and thyroid autoimmunity have a role?. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014 Oct 1;106(1):27-34.
- [130]Collins, A. B., & Pawlak, R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2016. 25(2): 221–226.
- [131]Rose NR. Prediction and prevention of autoimmune disease in the 21st century: a review and preview. *American journal of epidemiology*. 2016 Mar 1;183(5):403-6.
- [132]Niepomniszcze H, Amad RH. Skin disorders and thyroid diseases. *Journal of endocrinological investigation*. 2001 Sep;24(8):628-38.
- [133]Kasumagić-Halilović E. Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2008;16(3):123-5. PMID: 18812059
- [134]Lok U, Hatipoglu S, Gulacti U, Arpaci A, Aktas N, Borta T. The role of thyroid and parathyroid metabolism disorders in the etiology of sudden onset dizziness. *Med Sci Monit*. 2014 Dec 16;20:2689-94. doi: 10.12659/MSM.891305. PMID: 25512242; PMCID: PMC4271801.
- [135]Mazokopakis EE, Kotsiris DA. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*. 2014 Jan-Apr;17(1):37-40. DOI: 10.1967/s002449910120. PMID: 24563883.
- [136]Shin DY, Kim KJ, Kim D, Hwang S, Lee EJ. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei medical journal*. 2014 Mar 1;55(2):476-81.
- [137]Gaitonde DY. Hypothyroidism: an update. *South African Family Practice*. 2012 Sep 1;54(5):384-90.
- [138]Ness-Abramof R, Nabriski DA, Shapiro MS, Shenkman L, Shilo L, Weiss E, Reshef T, Braverman LE. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *The American journal of the medical sciences*. 2006 Sep 1;332(3):119-22.

[139]Wang YP, Lin HP, Chen HM, Kuo YS, Lang MJ, Sun A. Hemoglobin, iron, and vitamin B12 deficiencies and high blood homocysteine levels in patients with anti-thyroid autoantibodies. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014 Mar 1;113(3):155-60.

[140]Lei Y, Yang J, Li H, Zhong H, Wan Q. Changes in glucose lipid metabolism, insulin resistance, and inflammatory factors in patients with autoimmune thyroid disease. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019 Sep;33(7):e22929.

თემის ორგვლივ გამოქვეყნებული სტატიების სია:

1) Kacharava T., Giorgadze E., Janjgava S., Lomtadze N., Taboridze I. Correlation between Vitamin B12 Deficiency and Autoimmune Thyroid Diseases.

Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets\_ 2022

2) Kacharava T., Giorgadze E., Janjgava S., Lomtadze N. Correlation between Vitamin B12 Deficiency and Autoimmune Thyroid Diseases, Literary Review. N. Javaxishvili Journal of experimental and clinical medicine.2022(6).

3) Kacharava T., Giorgadze E., Janjgava S., Lomtadze N. The role of vitamin D3 deficiency in the etiopathogenesis of autoimmune thyroid diseases. David Agmashenebeli University of Georgia Ltd. "Spektri".2022(7).

---