

В.В. Поворознюк, І.В. Паньків

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

ВСТУП

Дефіцит вітаміну D – глобальна проблема охорони здоров'я. Понад 1 млрд. людей в усьому світі зазнають дефіциту або недостатності вітаміну D [1]. Сьогодні медична громадськість все ще недостатньо поінформована про негативний вплив на здоров'я людини цього дефіциту та необхідність досягнення адекватного рівня вітаміну D у крові [2]. Вивчення ролі вітаміну D триває з часу його відкриття на початку XX століття як звичайного вітаміну аж до виявлення його ролі стероїдного прогормону [3]. Встановлено, що вітамін D впливає на функції імунної системи поряд із відомим його значенням для гомеостазу кальцію та розвитку кістково-м'язової системи [3]. З'ясовано, що дефіцит вітаміну D поєднується з автоімунними захворюваннями, включаючи ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, хворобу Крона, розсіяний склероз і цукровий діабет 1-го типу, а додаткове призначення вітаміну D запобігає їх маніфестації або розвитку [4]. Крім того, встановлено, що хворі на тиреоїдит Хашімото, як автоімунну патологію щитоподібної залози (ЩЗ), мали знижені рівні вітаміну D у крові [5].

Вітамін D надходить у кровообіг приєднанням до D-зв'язуючого білка, гідроксильється у печінці до 25(OH)D, а потім у нирках перетворюється на активний метаболіт 1,25-дигідроксिवітамін D – 1,25(OH)₂D, або кальцитріол [6]. Визначенням індикатором статусу забезпечення вітаміном D є вміст у сироватці 25(OH)D [7]. Згідно із сучасними рекомендаціями [8], дефіцит вітаміну D визначається як рівень 25(OH)D, менший від 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостатність вітаміну D – як рівень 25(OH)D, що становить 21-29 нг/мл (50,1-74,9 нмоль/л). Рівень 25(OH)D понад 75,0 нмоль/л розглядається як нормальний, а показник, нижчий від 25 нмоль/л, свідчить про тяжкий дефіцит вітаміну D [8].

Слід підкреслити, що і вітамін D, і гормони ЩЗ зв'язуються з рецепторами стероїдних гормонів. Наявність певних генів рецептора вітаміну D зумовлює схильність до розвитку автоімунної тиреоїдної патології (дифузного токсичного зоба, автоімунного

тиреоїдиту). Тому за цієї патології важливим є стан системи вітаміну D [9]. Вітамін D реалізує свій ефект шляхом зв'язування з рецептором вітаміну D (VDR) й активації VDR-чутливих генів. Встановлено, що поліморфізм гена VDR асоційовано з автоімунною тиреоїдною патологією [9].

Мета роботи – встановити взаємозв'язок між зниженою функцією ЩЗ і дефіцитом вітаміну D.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 90 осіб, які постійно мешкають в умовах йодної недостатності (м. Коломия, Івано-Франківської області) та дали письмову згоду на участь у дослідженні, проведеному в період від липня 2013 до червня 2014 р. Обстежених осіб розподілили на дві основні групи.

Група I: 60 хворих на первинний гіпотиреоз (24 чоловіки – 40% і 36 жінок – 60%) віком 48,8±5,4 року. Діагноз гіпотиреозу підтверджено медичною документацією обстежених.

Група II: контрольна група, яка включала 30 практично здорових осіб (13 чоловіків – 43,3% і 17 жінок – 56,7%) віком 45,2±6,7 року. Вони не перебували під диспансерним спостереженням з приводу будь-яких хронічних захворювань, не мали патології ЩЗ в анамнезі, а також не отримували препаратів вітаміну D.

Обстеження всіх включених до дослідження осіб містило: вивчення скарг, даних анамнезу, клінічний огляд, визначення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ₄), вільного трийодтироніну (вТ₃). Для визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові використовували електрорехемілюмінесцентний метод. Це дослідження проводили за допомогою апарата Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) з використанням тест-систем Cobas.

З метою статистичної оцінки результатів використовували критерій Стьюдента (граничне значення 0,05), кореляційний аналіз згідно з критерієм Пірсона, дисперсійний аналіз. Результати наведено у вигляді Me±SD. Використане програмне забезпе-

чення – пакет програм Statistica 8.0® StatSoft, Inc. 1984-2007.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середні значення вмісту в сироватці 25(OH)D, іонізованого кальцію, показників функціонального стану ЩЗ у двох групах обстежених наведено у таблиці 1. Не встановлено вірогідної різниці між групами відносно віку та статі.

Використовуючи критерій Стьюдента для порівняння показників двох груп, ми встановили, що вміст 25(OH)D у сироватці був вірогідно нижчим у пацієнтів із гіпотиреозом, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Порівняння показників у хворих різної статі показало, що рівні 25(OH)D були несуттєво нижчими у жінок із гіпотиреозом ($p > 0,05$; табл. 2).

Встановлено вірогідну різницю рівнів іонізованого кальцію у сироватці крові між двома групами обстежених ($p < 0,05$), проте вони не виходили за межі референтних значень (1,15-1,27 ммоль/л). У пацієнтів із гіпотиреозом рівень іонізованого кальцію був дещо зниженим у жінок, натомість різниця не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$; табл. 2).

Сироватковий вміст ТТГ був вірогідно вищим у хворих на гіпотиреоз порівняно з особами конт-

рольної групи ($p < 0,001$). Аналізуючи показники ТТГ у групі з гіпотиреозом залежно від статі, ми не виявили вірогідної різниці між його величинами у чоловіків і жінок ($p > 0,05$).

Серед обстежених контрольної групи вірогідні позитивні кореляції було встановлено між вмістом 25(OH)D і рівнем іонізованого кальцію ($r = 0,762$, $p < 0,05$), vT_3 ($r = 0,598$, $p < 0,05$). З іншого боку, отримано вірогідну негативну кореляцію між вмістом 25(OH)D і ТТГ ($r = -0,589$, $p < 0,05$) і невірогідну кореляцію з vT_4 ($r = 0,045$, $p > 0,05$).

Рівень іонізованого кальцію мав негативну вірогідну кореляцію із вмістом ТТГ ($r = -0,40$, $p < 0,05$). З іншого боку, він не мав вірогідного кореляційного зв'язку з vT_3 і vT_4 . Встановлено вірогідні позитивні кореляції між вмістом 25(OH)D і рівнями іонізованого кальцію ($r = 0,477$, $p < 0,005$) і vT_3 ($r = 0,564$, $p < 0,001$), а також вірогідну негативну кореляцію з рівнем ТТГ ($r = 0,489$, $p < 0,001$) у хворих на гіпотиреоз. Щодо рівнів іонізованого кальцію в крові визначено негативну вірогідну кореляцію із вмістом ТТГ ($r = -0,461$, $p < 0,05$), а також вірогідні позитивні кореляції з показниками vT_3 і vT_4 ($r = 0,475$, $p < 0,05$).

Вітамін D відомий його основним ефектом для кісткового метаболізму та мінерального гомеостазу, а нещодавно було встановлено, що його дефіцит

Таблиця 1

Характеристика обстежених (Me±SD)			
Показник	Група I	Група II	p
Стать	24 чол. 36 жін.	13 чол. 17 жін.	>0,05
Вік, роки	48,8±5,4	45,2±6,7	>0,05
25(OH)D, нмоль/л	21,7±1,1	27,3±1,2	<0,05
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,16±0,02	1,22±0,02	<0,05
ТТГ, мкОд/мл	8,26±1,72	2,16±0,41	<0,001
vT_3 , пг/мл	1,08±0,09	2,94±0,37	<0,001
vT_4 , нг/дл	0,64±0,26	1,69±0,21	<0,001

Примітка: p – вірогідність різниці з контролем.

Таблиця 2

Показники 25(OH)D, іонізованого кальцію і ТТГ у хворих на гіпотиреоз залежно від статі (Me±SD)			
Показник	Чоловіки, n=24	Жінки, n=36	p
25(OH)D, нмоль/л	22,9±1,2	20,7±1,4	>0,05
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,19±0,02	1,16±0,02	>0,05
ТТГ, мкОд/мл	8,09±1,64	8,37±1,82	>0,05

асоціюється, крім остеопорозу, з такими захворюваннями, як, наприклад, серцево-судинна патологія, рак, інфекції, ожиріння [10].

Крім того, вітамін D справляє імуномодулюючий вплив і відіграє важливу роль у патогенезі аутоімунних захворювань [9]. Сьогодні проведено лише декілька досліджень з метою встановлення взаємозв'язку між рівнем вітаміну D і гіпофункцією ЩЗ. Існують суперечливі дані щодо впливу дефіциту вітаміну D на механізми розвитку гіпотиреозу або визначення цього дефіциту як наслідку самого гіпотиреозу.

В Україні протягом останнього десятиріччя ведеться вивчення частоти недостатності та дефіциту вітаміну D, але проведене нами дослідження є одним із перших, присвячених встановленню взаємозв'язку між вмістом вітаміну D, іонізованого кальцію та зниженою функцією щитоподібної залози.

Оцінку вмісту вітаміну D та іонізованого кальцію здійснено у хворих на гіпотиреоз у порівнянні з групою практично здорових осіб. У проведеному дослідженні не встановлено вірогідного зниження вмісту 25(OH)D у крові жінок порівняно з чоловіками в обох групах обстежених, що відповідає результатам інших дослідників [11]. Лише окремі автори [12] повідомляють про вірогідно нижчий рівень вітаміну D у жіночій популяції порівняно з чоловічою, проте визначення вмісту вітаміну D у хворих на гіпотиреоз не проводилося.

Крім того, у даному дослідженні встановлено, що вміст вітаміну D та іонізованого кальцію є вірогідно нижчими у хворих на гіпотиреоз порівняно з контрольною групою. Виявлено вірогідний позитивний взаємозв'язок між вмістом вітаміну D і рівнями іонізованого кальцію в обох групах обстежених. Водночас виявлено негативну кореляцію вмісту вітаміну D та іонізованого кальцію з рівнями ТТГ. Ці результати дають можливість припустити існування вірогідного взаємозв'язку між дефіцитом вітаміну D і гіпотиреозом.

Наші результати не суперечать попереднім дослідженням, які показали, що частота недостатності вітаміну D у хворих на тиреоїдит Хашімото (92%) є значно вищою, ніж у здоровій популяції (63%, $p < 0,0001$) [13]. R. Byron [14] вивчав вплив дефіциту вітаміну D на ЩЗ в експерименті та повідомив, що нестача цього вітаміну провокує зниження тиреоїдної функції.

Два механізми дають можливість пояснити низькі рівні вітаміну D у хворих на гіпотиреоз. По-перше, низькі рівні вітаміну D можуть бути спри-

чиненими зниженою абсорбцією вітаміну D із кишечника. По-друге, організм належним чином не активує вітамін D [9]. Причому в інших дослідженнях також встановлено низький рівень вітаміну D у пацієнтів із підвищеною функцією ЩЗ (хворобою Грейвса) [15]. Підкреслюється, що вітамін D і гормони ЩЗ зв'язуються зі схожими рецепторами стероїдних гормонів.

Вітамін D пригнічує вироблення Th_1 поляризованого цитокіну (IL-12) і непрямим чином змінює поляризацію Т-клітин від Th_1 у напрямку Th_2 фенотипу. У CD4+ Т-клітинній відповіді вітамін D безпосередньо пригнічує продукцію Th_1 цитокінів (IL2 і IFN- γ) і збільшує вироблення Th_2 цитокіну (IL-4) [16]. Поліморфізм гена VDR і статус вітаміну D асоційовано з різними аутоімунними хворобами [17].

Нещодавні дослідження продемонстрували роль вітаміну D за хвороби Грейвса. По-перше, вітамін D має стосунок до поліморфізму таких генів, як ген VDR і ген зв'язуючого білка вітаміну D, асоційованих із хворобою Грейвса. Крім того, дефіцит вітаміну D модулює гіпертиреоз, індукований імунізацією рецептора тиреотропіну у мишей BALB/c. По-друге, аналог вітаміну D пригнічує запальні відповіді в людських клітинах ЩЗ і Т-клітинах [18].

З іншого боку, проведені в Нідерландах дослідження показали, що дефіцит вітаміну D не асоціюється з ранніми стадіями порушення імунної відповіді за тиреоїдної патології [19].

Певні обмеження проведеного нами дослідження стосуються незначної кількості обстежених, аби дійти висновку про безпосередній вплив статусу вітаміну D на патогенез гіпотиреозу. Тому необхідні подальші проспективні клінічні дослідження для встановлення безпосереднього значення вітаміну D у пацієнтів із гіпотиреозом.

ВИСНОВКИ

- 1 У хворих на первинний гіпотиреоз вміст вітаміну D вірогідно нижчий ($21,7 \pm 1,1$ нмоль/л), ніж у практично здорових осіб ($27,3 \pm 1,2$ нмоль/л; $p < 0,05$).
- 2 Встановлено вірогідну позитивну кореляцію між вмістом вітаміну D та іонізованого кальцію з рівнем гормонів щитоподібної залози, а також негативну вірогідну кореляцію з рівнем ТТГ.
- 3 Дефіцит вітаміну D вірогідно корелює з тяжкістю гіпотиреозу, що визначає необхідність додаткового призначення вітаміну D. Скринінг дефіциту вітаміну D і кальцію рекомендується для всіх пацієнтів із гіпотиреозом.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Hollick M.F., Chen T.C.* Vitamin D deficiency a worldwide problem with health consequences // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87. – P. 10805-10868.
2. *Naeem Z.* Vitamin D deficiency – an ignored epidemic // *Int. J. Health Sci. (Qassim).* – 2010. – Vol. 4 (1). – P. 5-6.
3. *Deluca H.F.* Evolution of our understanding of vitamin D // *Nutr. Rev.* – 2008. – Vol. 66 (10). – P. 73-87.
4. *Baeke F., Takiishi T., Korf H. et al.* Vitamin D: modulator of the immune system // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 10 (4). – P. 482-496.
5. *Tamer G., Arik S., Tamer I., Coksert D.* Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis // *Thyroid.* – 2011. – Vol. 21 (8). – P. 891-896.
6. *Lips P.* Vitamin D physiology // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2006. – Vol. 92 (1). – P. 4-8.
7. *Hollick M.* Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. 5th ed. Washington DC: Humana Press; 2003.
8. *Qamar J., Khan M.D., Carol J., Fabian M.D.* How I treat vitamin D deficiency // *J. Oncol. Pract.* – 2010. – Vol. 6 (2). – P. 97-101.
9. *Friedman Theodore C.* Vitamin D deficiency and thyroid disease. www.goodhormonehealth.com/VitaminD.
10. *Vilarrasa N., Vendrell J., Maravall J. et al.* Is plasma 25(OH) D related to adipokines, inflammatory cytokines and insulin resistance in both a healthy and morbidly obese population? // *Endocrine.* – 2010. – Vol. 38 (2). – P. 235-242.
11. *Elsammak M.Y., Al-Wossaibi A.A., Al-Howeish A., Alsaed J.* High prevalence of vitamin D deficiency in the sunny Eastern region of Saudi Arabia: a hospital-based study // *East Mediterr. Health J.* – 2011. – Vol. 17 (4). – P. 317-322.
12. *Naeem Z., Al Mohaimeed Abdul Rahman, Khalil F.S. et al.* Vitamin D status among population of Qassim Region, Saudi Arabia // *International Journal of Health Sciences, Qassim University.* – 2011. – Vol. 5, № 2.
13. *Kivity S., Agmon-Levin N., Zisapli M. et al.* Vitamin D and autoimmune thyroid diseases // *Cellular and Molecular Immunology.* – 2011. – Vol. 3 (8). – P. 43-47.
14. *Byron R.* Low vitamin D contributes to thyroid problems // *Health news.* – 2008.
15. *Yasuda T., Okamoto Y., Hamada N. et al.* Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease // *Endocrine.* – 2012 May 1; [Epub ahead of print].
16. *Baeke F., Takiishi T., Korf H. et al.* Vitamin D: modulator of the immune system // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 10 (4). – P. 482-496.
17. *Ponsonby A.L., Pezic A., Ellis J. et al.* Variation in associations between allelic variants of the vitamin D receptor gene and onset of type 1 diabetes mellitus by ambient winter ultraviolet radiation levels: a meta-regression analysis // *Am. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 168 (4). – P. 358-365.
18. *Zhou H., Xu C., Gu M.* Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and Graves' disease: a meta-analysis // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2009. – Vol. 70 (6). – P. 938-945.
19. *Effraimidis G., Badenhoop K., Tijssen J.G., Wiersinga W.M.* Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 167 (1). – P. 43-48.

РЕЗЮМЕ

Взаимосвязь между дефицитом витамина D и сниженной функцией щитовидной железы
В.В. Поворознюк, И.В. Панькив

Дефицит витамина D является глобальной проблемой здравоохранения. При этом указывается на роль витамина D как иммуномодулятора. Сегодня интенсивно изучается влияние витамина D на течение аутоиммунных заболеваний. Роль витамина D в течении патологии щитовидной железы (ЩЖ) окончательно не выяснена. Цель исследования – изучение взаимосвязей между сниженной функцией ЩЖ и недостаточностью витамина D. Уровень 25(OH)D определен у 60 больных первичным гипотиреозом и у 30 здоровых лиц. Дефицит витамина D устанавливали при его уровне ниже 50 нмоль/л. У всех обследованных определяли тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (свТ₄) и свободный трийодтиронин (свТ₃), а также уровень ионизированного кальция в крови. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови был достоверно ниже у пациентов с гипотиреозом по сравнению с группой контроля. Его уровень был несколько ниже у женщин, чем у мужчин с гипотиреозом. Уровень кальция в крови был достоверно ниже у пациентов с гипотиреозом в сравнении с лицами контрольной группы. Полученные результаты указывают на тот факт, что больные гипотиреозом страдают от недостаточности витамина D на фоне относительной гипокальциемии. Недостаточность витамина D достоверно связана со степенью компенсации гипотиреоза (уровнем ТТГ). Рекомендуется скрининг содержания витамина D и дополнительное назначение препаратов витамина D пациентам с гипотиреозом.

Ключевые слова: дефицит витамина D, гипотиреоз.

SUMMARY

Intercommunication between vitamin D deficiency and thyroid hypofunction
V. Povorozniuk, I. Pankiv

Vitamin D deficiency is a global health problem, its role as an immune modulator has been recently emphasized. The evidence is increasingly pointing towards vitamin D significant role in reducing the incidence of autoimmune diseases. However, at this

time the research on its role in autoimmune and thyroid disease is not conclusive. We aimed to examine the relationship between hypothyroidism and vitamin D deficiency and to clarify the relation between serum calcium levels with hypothyroid disease. Serum 25(OH) D levels were measured in 60 patients with hypothyroidism and 30 healthy subjects, utilizing the spectrophotometric method. Vitamin D deficiency was designated at levels lower than 50 nmol/L. Thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT_3), free thyroxine (fT_4) and calcium levels were evaluated in all participants. Serum 25 (OH) D was significantly

lower in hypothyroid patients than in controls. Its level was insignificantly decreased in females than male patients ($p>0.05$). Serum calcium levels recorded a significant decrease in hypothyroid patients when compared to controls. Patients with hypothyroidism suffered from hypovitaminosis D with hypocalcaemia that is significantly associated with the degree and severity of the hypothyroidism. That encourages the advisability of vitamin D supplementation and recommends the screening for vitamin D deficiency and serum calcium levels for all hypothyroid patients.

Key words: vitamin D deficiency, hypothyroidism.

Дата надходження до редакції 13.07.2014 р.