International journal of endocrinology

Клінічна тиреоїдологія
/Clinical Thyroidology/

УДК 616.153.915-074:616.12-005.4+616.379-008.64 *DOI: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.110023*

Паньків І.В.
Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Частота автоімунного тиреоїдиту в жінок на тлі гіповітамінозу D

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:336-9. doi: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.110023

Резюме. ***Актуальність.*** *Отримані на сьогодні результати численних наукових досліджень підтверджують багатогранний вплив вітаміну D на різні органи і системи людського організму. Тому дефіцит або недостатність вищезгаданого вітаміну набуває значущості предиктора розвитку широкого спектра патологічних станів.* ***Мета дослідження:*** *встановити взаємозв'язок між частотою автоімунного тиреоїдиту і дефіцитом вітаміну D.* ***Матеріали та методи.*** *Дослідження здійснене за методом «випадок — контроль». У дослідження включено 376 жінок, з яких у 52 відзначався нормальний вміст вітаміну D в крові, а у 324 — недостатність або дефіцит вітаміну D. Усім обстеженим проведено визначення рівня вітаміну D у сироватці крові, тиреотропного гормона, вільного тироксину, паратгормона, а також антитіл до тиреоїдної пероксидази.* ***Результати.*** *Демографічні характеристики обстежених жінок обох груп не відрізнялися (p > 0,05). Частота автоімунного тиреоїдиту виявилася вірогідно вищою в групі жінок із недостатністю та дефіцитом вітаміну D. Рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази перебував у вірогідній кореляції з умістом вітаміну D.* ***Висновки.*** *Установлено взаємозв'язок між гіповітамінозом D та частотою автоімунного тиреоїдиту в жінок Карпатського регіону.*

Ключові слова: *автоімунний тиреоїдит; дефіцит вітаміну D*

Вступ

Дефіцит вітаміну D розглядається як глобальна популяційна проблема, оскільки впливає на збільшення частоти серцево-судинних, онкологічних та інфекційних захворювань [1, 2]. Значення вітаміну D виходить далеко за рамки кісткового метаболізму. Упродовж останніх років акцентується увага на значенні вітаміну D як імунного модулятора. Вітамін D проявляє свій ефект шляхом зв'язування з рецептором вітаміну D (VDR) і активації VDR-чутливих генів [3].

Упродовж останнього десятиліття все більший інтерес виявляється до потенційної ролі вітаміну D при автоімунних захворюваннях і можливості його терапевтичного застосування. З урахуванням результатів численних досліджень сформовано чітке переконання в тому, що вітамін D — не просто вітамін, а стероїдний гормон, що відіграє величезну роль в організмі людини і має не менше значення для метаболізму кістки, ніж кальцій [4].

Слід підкреслити той факт, що гіповітаміноз D набуває розмірів пандемії і потребує більш пильної уваги медичної громадськості. Пандемія в основному пов'язана зі способом життя (тривале перебування в закритих приміщеннях) і впливом чинників довкілля (забрудненість повітря та ін.), що знижують експозицію сонячного світла, необхідного для вироблення вітаміну D у шкірі. Ця проблема набуває величезного соціального значення, оскільки отримані переконливі свідчення потенційної ролі вітаміну D у розвитку злоякісних новоутворень, серцево-судинної патології, автоіммунних захворювань, грипу, цукрового діабету 2-го типу і депресії [5].

На сьогодні встановлена асоціація поліморфізму гена VDR з автоімунними захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ), однак отримані

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2017
© Видавець Заславський О.Ю., 2017
© «International Journal of Endocrinology», 2017
© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2017

Для кореспонденції: Паньків Іван Володимирович, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: endocr@i.ua
For correspondence: Ivan Pankiv, Higher State Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Theatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua

результати декількох досліджень вмісту вітаміну D мають суперечливий характер [6, 7].

Попри те, що сучасні огляди припускають вплив низьких рівнів вітаміну D на розвиток автоімунних захворювань, зв'язок між вітаміном D і автоімунними тиреоїдними захворюваннями, до яких належить автоімунний тиреоїдит (AIT), досі не встановлений.

Мета дослідження: встановити взаємозв'язок між частотою автоімунного тиреоїдиту в жінок залежно від рівня вітаміну D у сироватці крові.

Матеріали та методи

В одномоментному перехресному дослідженні обстежено 376 жінок (середній вік — 42,8 ± ± 6,4 року). Першу групу сформували 324 жінки, в яких встановлено недостатність або дефіцит вітаміну D у сироватці крові, другу групу — 52 жінки з нормальним вмістом вітаміну D у крові. Критеріями включення в дослідження були наявність інформованої згоди пацієнта на дослідження та пов'язані з ним процедури.

Критерії виключення:

— наявність декомпенсованих захворювань із боку ендокринної системи, що можуть впливати на стан кісткової тканини й розвиток остеоартрозу великих суглобів, а також клінічно та лабораторно підтвердженого первинного гіперпаратиреозу;

— тяжка супутня патологія з боку нирок, печінки, ендокринної системи, що могла б впливати на синтез 25(OH)D у сироватці крові. У групу обстежених не входили пацієнти із тяжкою серцево-судинною патологією (інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу в гострій та підгострій стадії, субкомпенсована та декомпенсована серцева недостатність та ін.);

— захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, системна склеродермія, анкілозивний спондиліт та ін.);

— злоякісні новоутворення в анамнезі;

— зловживання алкоголем.

Забір зразків крові проведений у липні 2016 року. З метою встановлення або підтвердження діагнозу проводилось обстеження пацієнтів, що містило застосування клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Для визначення обсягу і структури ЩЗ проводилось УЗД за стандартною методикою. Антитіла до тиреоїдної пероксидази (ТПО) визначали за допомогою наборів Orgentec GmbH (Німеччина). Функціональний стан ЩЗ оцінювали за допомогою визначення базальних концентрацій тиреотропного гормона (ТТГ) і вільної фракції тироксину ($вT_4$) у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми DRG (Німеччина) на автоматичному аналізаторі iEMS Reader MF фірми Thermo Labsystems (Фінляндія). Нормальні значення ТТГ відповідали 0,23–4,0 мМО/л, $вT_4$ — 10,2–23,2 пмоль/л. Для визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові використовували електрохемілюмінесцентний метод за допомогою апарата Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина). Оцінку статусу вітаміну D здійснювали відповідно до сучасної класифікації [1], згідно з якою дефіцит вітаміну D встановлюється при рівні 25(OH)D нижче 20 нг/мл, недостатність вітаміну D — при рівні 25(OH)D 21–29 нг/мл.

При статистичному аналізі даних проводили перевірку розподілу кількісних ознак на відповідність закону Гауса. Залежно від типу розподілу даних використовували параметричний критерій Стьюдента чи непараметричний критерій Вілкоксона — Манна — Уїтні. При проведенні дисперсійного аналізу в разі відповідності вибірки закону Гауса використовували критерій Фішера. Статистичні характеристики вимірювань і показники подано у вигляді Me ± SD. Вірогідність відмінностей встановлювали при $p < 0,05$. Використане програмне забезпечення — пакет програм Statistica 8.0© StatSoft, Inc. 1984–2007.

Дослідження виконані відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Результати

Для постановки діагнозу AIT використовували критерії діагностики, узгоджені з настановами Американської тиреоїдної асоціації. Діагноз вважається встановленим за наявності не менше ніж двох головних критеріїв або вірогідним, якщо виявлені один головний та хоча б один додатковий критерій або не менш ніж два додаткових.

Середній вік жінок із недостаністю і дефіцитом вітаміну D становив 43,2 ± 6,7 року і не відрізнявся від віку жінок із нормальним вмістом вітаміну D (41,8 ± 5,9 року). Не встановлено вірогідної різниці між показниками індексу маси тіла (ІМТ), вмісту ТТГ, вільного T_4 та іонізованого кальцію в обстежених обох груп (табл. 1). У той же час вміст паратгормона був вірогідно підвищений у групі жінок першої групи (59,4 ± 8,9 пг/мл проти 36,2 ± 6,7 пг/мл; $p < 0,05$), хоча і не виходив за межі референтних значень.

Установлено, що частота вперше виявленого AIT серед жінок із недостаністю і дефіцитом вітаміну D (21,9 %) вірогідно перевищує аналогічний показник серед жінок із нормальним статусом вітаміну D (7,7 %).

Кореляційний аналіз показав, що вміст 25(OH)D перебуває у вірогідному взаємозв'язку з наявністю антитіл до ТПО в обстежених першої групи ($r = 0,72$; $p < 0,05$).

Патогенез автоімунної патології ЩЗ, як і інших автоімунних захворювань, багатофакторний і об'єднує генетичні, імунні, екологічні і гормональні впливи, до яких належить і дефіцит вітаміну D [8, 9]. У проведеному дослідженні встановлено підвищення частоти виявлення AIT на тлі недостатності і дефіциту вітаміну D серед жінок.

Таблиця 1. Характеристика обстежених жінок із різними рівнями вітаміну D у сироватці крові

Показники	Референтні значення	Група 1, n = 324	Група 2 (контрольна), n = 52	P
Вік, роки		43,2 ± 6,7	41,8 ± 5,9	> 0,05
ІМТ, кг/м^2		27,1 ± 3,2	28,2 ± 2,9	> 0,05
ТТГ, мМО/л	0,27–4,2	2,3 ± 1,1	1,8 ± 0,9	> 0,05
вT_4, нг/дл	0,93–1,7	1,06 ± 0,08	1,14 ± 0,11	> 0,05
Паратгормон, пг/мл	15–65	59,4 ± 8,9	36,2 ± 6,7	< 0,05
Кальцій, ммоль/л	2,2–2,5	2,27 ± 0,05	2,26 ± 0,44	> 0,05
Вітамін D, нг/мл	30–50	15,3 ± 5,2	36,4 ± 4,7	< 0,001
Частота АІТ, % (n)		21,9 (71)	7,7 (4)	< 0,001

Крім того, продемонстровано взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і наявністю антитиреоїдних антитіл. Загалом отримані результати підтверджують патогенетичний взаємозв'язок між статусом вітаміну D й автоімунною тиреоїдною патологією.

Обговорення

Поширеність АІТ оцінити доволі тяжко, оскільки в еутиреоїдній фазі практично відсутні точні діагностичні критерії. Поширеність частоти підвищеного титру антитіл до ТПО, так і гіпотиреозу внаслідок АІТ приблизно в 10 разів вища в жінок порівняно з чоловіками. АІТ розглядається як причина приблизно 70–80 % усіх випадків первинного гіпотиреозу, поширеність якого становить близько 2 % у загальній популяції і досягає 10–12 % серед жінок літнього віку [10–12].

Специфічне лікування не розроблене, і на сьогодні відсутні ефективні і безпечні методи впливу на автоімунний процес у ЩЗ, що могли б запобігти прогресуванню АІТ до гіпотиреозу. Тому АІТ із підвищеним титром антитіл до ТПО є чинником ризику розвитку гіпотиреозу в майбутньому. Ймовірність розвитку гіпотиреозу в жінки з підвищеним рівнем антитіл до ТПО і нормальним рівнем ТТГ становить близько 2 % на рік, а ймовірність розвитку явного гіпотиреозу в жінки із субклінічним гіпотиреозом досягає 4,5 % на рік [13, 14].

У проведеному дослідженні вивчалися частота АІТ серед жінок віком 42,8 ± 6,4 року залежно від наявності гіповітамінозу, а також взаємозв'язок між наявністю підвищеного титру антитіл до ТПО і рівнем вітаміну D у сироватці крові.

Основний результат полягає у встановленні вірогідної різниці в частоті виявлення АІТ серед жінок, в яких спостерігався дефіцит вітаміну D. Крім того, підтверджено взаємозв'язок рівня вітаміну D із величиною титру антитіл до ТПО в обстежених жінок першої групи.

За даними літератури, вплив недостатності та дефіциту вітаміну на розвиток АІТ остаточно не з'ясований. Більшість авторів повідомляють про низький вміст 25(OH)D у пацієнтів з автоімунною тиреоїдною патологією [15–18].

Висновки

Отже, доведена участь дефіциту вітаміну D у виникненні АІТ обґрунтовує необхідність більш широкого використання методів корекції статусу вітаміну D серед осіб із тиреоїдною патологією. Попри відсутність великомасштабних рандомізованих клінічних випробувань із метою остаточного визначення показань і схем використання препаратів вітаміну D, вже зараз не викликає сумніву, що підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові до оптимальних значень важливе на всіх вікових етапах онтогенезу.

Результати численних досліджень переконують у великому значенні вітаміну D як модулятора імунної відповіді організму, який забезпечує адекватний захист від чинників, що ініціюють патогенез захворювань людини, і, отже, сприяє первинній профілактиці багатьох із них, у тому числі й автоімунних захворювань ЩЗ.

Проведене дослідження має певні обмеження: незначна кількість пацієнтів, відсутність інформації щодо харчування, соціального статусу і супутніх хвороб. Однак встановлено взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D та частотою виявлення АІТ, що підтверджує значення вітаміну D в його патогенезі.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.

2. Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. Nutrients. 2013;5(8):3005-3021. doi: 10.3390/nu5083005.

3. Alonso N, Ralston SH. Unveiling the mysteries of the genetics of osteoporosis. J Endocrinol Invest. 2014;37(10):925-34. doi: 10.1007/s40618-014-0149-7.

4. Querfeld U. Vitamin D and inflammation. Pediatr Nephrol. 2013;28(4):605-10. doi: 10.1007/s00467-012-2377-4.

5. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr. 2014;111(1):23-45. doi: 10.1017/S0007114513001840.

6. Wang J, Lv S, Chen G. et al. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease. Nutrients. 2015;7(4):2485-98. doi: 10.3390/nu7042485.

7. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. Hormones (Athens). 2016;15(3):385-93. doi: 10.14310/horm.2002.1681.

8. Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. Endocr Pract. 2013;19(3):479-84. doi: 10.4158/EP12376.OR.

9. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? Autoimmun Rev. 2015;14:363-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.008.

10. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Endocrine. 2012;42(2):252-65. doi: 10.1007/s12020-012-9703-2.

11. Topliss DJ. Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid disease. Endocrinol Metab (Seoul). 2016;31(4):493-9. doi: 10.3803/EnM.2016.31.4.493.

12. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid disease. Cell Mol Immunol. 2011;8(3):243-7. doi: 10.1038/cmi.2010.73.

13. Mazokopakis EE, Kotsiris DA. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects. Hell J Nucl Med. 2014 Jan-Apr;17(1):37-40. doi: 10.1967/s002449910120.

14. 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):476-81. doi: 10.3349/ymj.2014.55.2.476.

15. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. 2011 Aug;21(8):891-6. doi: 10.1089/thy.2009.0200.

16. Choi YM, Kim WG, Kim TY, et al. Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. Thyroid. 2014 Apr;24(4):655-61. doi: 10.1089/thy.2013.0460.

17. Mansournia N, Mansournia MA, Saeedi S, Dehghan J. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis J Endocrinol Invest. 2014 May;37(5):473-6. doi: 10.1007/s40618-014-0064-y.

18. Barchetta I, Baroni MG, Leonetti F, et al. TSH levels are associated with vitamin D status and seasonality in an adult population of euthyroid adultsClin Exp Med. 2015 Aug;15(3):389-96. doi: 10.1007/s10238-014-0290-9.

Отримано 15.08.2017

Панькив И.В.
Высшее государственное образовательное учреждение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Частота аутоиммунного тиреоидита у женщин на фоне гиповитаминоза D

Резюме. ***Актуальность.*** Полученные на сегодняшний день результаты научных исследований подтверждают многогранное влияние витамина D на разные органы и системы человеческого организма. Поэтому дефицит или недостаточность вышеупомянутого витамина приобретает значимость предиктора развития широкого спектра патологических состояний. ***Цель исследования:*** установить взаимосвязь между частотой аутоиммунного тиреоидита и дефицитом витамина D. ***Материалы и методы.*** Исследование осуществлено по методу «случай — контроль». В него включены 376 женщин, из которых у 52 отмечалось нормальное содержание витамина D в крови, а у 324 — недостаточность или дефицит витамина D. Всем обследованным проведено определение уровня витамина D в сыворотке крови, тиреотропного гормона, свободного тироксина, паратгормона, а также антител к тиреоидной пероксидазе. ***Результаты.*** Демографические характеристики обследованных женщин обеих групп не отличались ($p > 0,05$). Частота аутоиммунного тиреоидита оказалась достоверно выше в группе женщин с недостаточностью и дефицитом витамина D. Уровень антител к тиреоидной пероксидазе находился в достоверной корреляции с содержанием витамина D. ***Выводы.*** Установлена взаимосвязь между дефицитом витамина D и частотой аутоиммунного тиреоидита среди женщин Карпатского региона.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит; дефицит витамина D

I.V. Pankiv
Higher State Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Prevalence of autoimmune thyroiditis among women with vitamin D deficiency

Abstract. ***Background.*** Vitamin D and its metabolites play an important clinical role due to their interrelationship with calcium homeostasis and bone metabolism. Vitamin D has major effects on nearly all cells of the immune system. The purpose of this study was to evaluate the association between autoimmune thyroiditis (AT) and vitamin D deficiency. ***Materials and methods.*** A total of 376 female subjects were included, of whom 52 and 324 participants were healthy or had vitamin D deficiency, respectively. Serum vitamin D levels, parathyroid hormone concentrations, thyroid hormone levels and thyroid auto-antibodies were measured in all subjects. ***Results.*** Demographic characteristics of participants were not significantly different between the control and study groups ($p > 0.05$). Incidence of AT appeared to be significantly higher in the group of women with vitamin D insufficiency and deficiency. A level of thyroid auto-antibodies was in reliable correlation with maintenance of vitamin D. ***Conclusions.*** AT was found to be associated with vitamin D deficiency in female patients in this study.

Keywords: autoimmune thyroiditis; vitamin D deficiency