
RELATIONSHIP BETWEEN SERUM LEVELS OF VITAMIN D AND AUTOIMMUNE THYROID DISEASES

Snezhana StoenchevaDepartment of clinical laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University – Plovdiv, Bulgaria
snejana_st@mail.bg**Dora Terzieva**Department of clinical laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University – Plovdiv, Bulgaria
terzieva2006@yahoo.com

Abstract: In the last decade the interest in the quantitative determination of the serum levels of vitamin D gradually increases because of the reported data for the worldwide hypovitaminosis D and the various effects of this hormone. Vitamin D₃ is normally synthesized in the skin upon exposure to ultraviolet B (UVB) radiation by the action of 7-dehydrocholesterol reductase. In the circulation vitamin D₃ is transported to the liver by vitamin D-binding protein. There it is hydroxylated to 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D₃], which has low biological activity in the plasma. The vitamin D active form is produced by the 1- α -hydroxylase protein. This protein, encoded by the CYP27B1 gene and expressed mainly in the kidney, determines the hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D₃] (calcidiol) to 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol). The active form of vitamin D binds nuclear vitamin D receptor (VDR) and heterodimerizes with retinoic acid. This complex interacts with vitamin D responsive elements of target genes to exert its effects. Except of its roles on the skeletal system and in the calcium-phosphorus homeostasis, vitamin D plays a significant role in modulation of the immune system, enhancing the innate immune response while exerting an inhibitory action on the adaptive immune system. It is of great importance for the cell proliferation, differentiation, maturation and apoptosis. The role of vitamin D in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases (AITD) have largely been investigated in the last years. Autoimmune thyroid diseases are the most frequent autoimmune disorders. The AITD comprise two main clinical presentations: Graves' disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis (HT). Both forms are characterized by lymphocytic infiltration of the thyroid parenchyma, but while GD is clinically characterized by hyperthyroidism, the clinical hallmarks of HT is the hypothyroidism, determined by lymphocytic destruction of the thyroid gland. Several clinical studies have reported a low vitamin D status in patients with HT, indicating an association between vitamin D deficiency and thyroid autoimmunity. Vitamin D deficiency was also found to be correlated with the duration of HT, thyroid volume and antibody levels. It is suggested that low serum levels of vitamin D, the polymorphism of VDR gene and the abnormalities in the vitamin D-binding protein are risk factors for development of HT. The relationships between vitamin D and GD have been less investigated. Several studies reported significantly higher prevalence of vitamin D deficiency in GD patients than in healthy individuals. Some data demonstrated a decrease in the circulating vitamin D levels in GD patients and indicated a significant association of vitamin D deficiency with thyroid volume. A relationship between 25(OH)D, total calcium and parathyroid hormone was found. Further prospective studies need to be performed in order to understand better the role of vitamin D in autoimmune thyroid diseases and to provide insight into the efficacy and safety of vitamin D as a therapeutic tool for these diseases.

Keywords: vitamin D, autoimmune thyroid diseases, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis

ВЗАИМОВРЪЗКА МЕЖДУ СЕРУМНИТЕ НИВА НА ВИТАМИН Д И АВТОИМУННИТЕ ТИРЕОИДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**Снежана Стоенчева**Катедра по клинична лаборатория, Факултет по фармация, Медицински Университет –Пловдив,
България snejana_st@mail.bg**Дора Терзиева**Катедра по клинична лаборатория, Факултет по фармация, Медицински Университет –Пловдив,
България terzieva2006@yahoo.com

Резюме: Широкото разпространение на дефицита и недостатъчната продукция на Витамин Д сред общата популация и натрупващите се данни за плейотропните ефекти на този хормон засилиха интереса към неговото количествено определяне при редица патологични състояния. В кожата на човека Витамин Д₃ се образува чрез фотолиза на 7-дехидрохолестерола под въздействие на ултравиолетовите лъчи. В циркулацията витамин Д₃ се транспортира чрез витамин Д-свързващия протеин. В черния дроб се метаболизира до 25-хидрокси витамин Д₃ [25(OH)Д₃], който в плазмата има ниска биологична активност. Негов активен метаболит е 1,25-дихидрокси витамин Д₃ [1,25(OH)₂Д₃], който се образува основно в бъбреците под влияние на 1- α хидроксилаза (CYP27B1). Витамин Д осъществява своя ефект чрез свързване със своя ядрен витамин Д рецептор (VDR) и активиране на съответните гени. Една от основните функции на витамин Д в човешкия организъм е поддържането на хомеостазата на калция и фосфора. Той стимулира чревната абсорбция на калций и фосфор и активира костната резорбция и минерализация. Редица проучвания хвърлят светлина върху значението му за процесите на клетъчната пролиферация, диференциация, матурация, апоптоза, както и на противотуморния му ефект. През последните години все повече се обсъжда ролята на Витамин Д като имуномодулатор и участието му в етиопатогенезата на различни автоимунни заболявания, част от които е автоимунната тиреоидна патология. Хроничният автоимунен тиреоидит е най-честата ендокринопатия. Има данни, че при пациенти с тиреоидит на Хашимото, серумните концентрации на витамин Д са по-ниски в сравнение с тези при здрави лица и корелират с продължителността на заболяването, големината на жлезата и концентрацията на тиреоид-специфичните антитела. Някои проучвания показват, че при физиологични условия витамин Д потиска образуването на автоантитела, които свързват тиреоидните антигени тиреоглобулин и тиреоидна пероксидаза. Допуска се, че ниските концентрации на витамин Д, полиморфизмът на витамин Д рецепторния ген и аномалиите на витамин Д – свързващия протеин са рисков фактор за възникване на тиреоидит на Хашимото. Друго автоимунно заболяване на щитовидната жлеза, при което са проучвани концентрациите на витамин Д, е Базедовата болест. Редица автори са установили взаимовръзка между концентрацията на витамин Д и големината на щитовидната жлеза, което според тях е в подкрепа на директната роля на витамин Д в патогенезата на заболяването. Има данни, че при Базедова болест концентрацията на витамин Д е сигнификантно по-ниска в сравнение с тази на контролна група здрави лица. Установена е взаимовръзка между 25(OH)Д, общия калций и паратиреоидния хормон. Изучаването на взаимовръзката между автоимунните тиреоидни заболявания и концентрацията на витамин Д е важно с оглед изясняване ролята му в сложната етиопатогенеза на тези заболявания. В тази насока са необходими допълнителни проучвания, които биха подпомогнали клиницистите при вземането на решение за включването на витамин Д към терапията на тиреоидните автоимунни заболявания.

Ключови думи: витамин Д, автоимунни тиреоидни заболявания, тиреоидит на Хашимото, Базедова болест

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Широкото разпространение на дефицита и недостатъчната продукция на Витамин Д сред общата популация и натрупващите се данни за плейотропните ефекти на този хормон засилиха интереса към неговото количествено определяне при редица патологични състояния. Дефицит или недостатъчна продукция на витамин Д се установява при над 1 билион души от жителите на Земята. През последните години все повече се обсъжда ролята на Витамин Д като имуномодулатор и участието му в етиопатогенезата на различни автоимунни заболявания. Нараства броят на научните публикации, в които се обсъжда вероятната роля на витамин Д в патогенезата на тиреоидната патология, като една от най-честите ендокринопатии.

Щитовидната жлеза отделя тироксин и трийодтиронин-хормони, които имат многостранно действие. Те повлияват както обменните процеси, така и функцията на всички системи и органи. Сред биологичните ефекти на тиреоидните хормони важно място заема регулаторното им действие върху обмяната на калция и фосфора. Освен концентрацията на тиреоидните хормони и други фактори имат значение за поддържането на калциево-фосфорната обмяна - възраст, физическа активност, концентрация на полови стероиди, витамин Д

2. МЕТАБОЛИЗЪМ И БИОЛОГИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА ВИТАМИН Д

Терминът „витамин Д“ включва две отделни форми, холекалциферол (витамин Д3) и ергокалциферол (витамин Д2). В кожата на човека витамин Д3 се образува чрез фотолиза на 7-дехидрохолестерола под въздействие на ултравиолетовите лъчи и ензима 7-дехидроксихолестеролредуктаза. Може да се приеме и с храната (fatty fish). В циркулацията витамин Д3 се транспортира чрез витамин Д-свързващия протеин. Основен източник на витамин Д2 е храната и се синтезира от растения и гъбички [1,2]. В черния дроб и двете форми се метаболизират до 25-хидрокси витамин Д3 [калцидиол, 25(ОН)Д3], който в плазмата има ниска биологична активност [3]. Негов активен метаболит е 1,25-дихидрокси витамин Д3 [калицтриол, 1,25(ОН)₂Д3], който се образува основно в бъбреците под влияние на 1- α хидроксилаза – белтък, кодиран от гена CYP27B1. Активният метаболит осъществява ефектите си чрез свързване със своя ядрен витамин Д рецептор (VDR), който се експресира в почти всички тъкани [4] и така активира съответните гени. Установено е, че полиморфизмът на VDR гените е свързан с автоимунните заболявания на щитовидната жлеза [5,6]. Количественото определяне на 25-хидрокси витамин Д3 дава надежна оценка за Витамин Д статуса на организма [7].

Една от основните функции на витамин Д в човешкия организъм е поддържането на хомеостазата на калция и фосфора. Той стимулира чревната абсорбция на калций и фосфор и активира костната резорбция и минерализация [8]. Вече е известно влиянието на витамин Д върху костната структура, но редица проучвания хвърлят светлина върху значението му за процесите на клетъчната пролиферация, диференциация, матурация, апоптоза, както и на противотуморния му ефект [4]. Обсъжда се и ролята на витамин Д като имуномодулятор [9-11]. Той стимулира продукцията на антиинфекциозния агент cathelicidin от макрофагите, активира Т- и В- лимфоцитите, като повлиява цитокиновата регулация и имуноглобулиновия синтез [12].

Няма консенсусни препоръки за оптимални референтни граници на 25(ОН)Д3, които да разграничат степените на неговия дефицит – от леки до тежки форми. Изработването на референтни граници за този показател се затруднява поради влиянието на различни ендегенни и екзогенни фактори като паратиреоиден хормон, раса, сезон, възраст, прием на витамин Д с храната и др. Знае се, че лица с тъмно пигментирана кожа имат по-затруднена продукция на витамин Д, поради действието на меланина като „естествен екран“ за ултравиолетовите лъчи [13]. Вероятно по тази причина някои изследователи препоръчват изработването на референтни граници за 25(ОН)Д да е въз основа стойностите на показателя, получени от кръвни проби, взети през месеците декември-януари.

Понастоящем се приема, че **дефицит** на 25(ОН)Д има при концентрации по-ниски от 10 ng/ml; **недостиг**: 10-30 ng/ml; **достатъчен прием**: 30 до 150 ng/ml.

3. АВТОИМУННИ ТИРЕОИДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ВИТАМИН Д

Автоимунните тиреоидни заболявания са най-честата автоимунна патология, като честотата им е приблизително 5% от населението [14,15]. Има две основни клинични прояви: Базедова болест и тиреоидит на Хашимото. И при двете заболявания има лимфоцитна инфилтрация на паренхимата на щитовидната жлеза, но докато при Базедовата болест има прояви на хипертиреоидизъм, офталмопатия и претибиален микседем [16], при тиреоидит на Хашимото водещ е хипотиреоидизмът, следствие на лимфоцитна деструкция на щитовидната жлеза [17]. Имуномодулиращият ефект на 1,25-(ОН)2D3 се проявява не само върху функцията на Т-лимфоцитите, но и върху тази на антиген-представящите клетки. Върху експериментални животни (мишки) 1,25-(ОН)2D3 стимулира фагоцитозата, а от друга страна потиска активността на макрофагите и дендритните клетки, в резултат на което намалява наличието на автоантигени. Активната форма на витамин Д 1,25-(ОН)2D3 значително потиска секрецията на Th1 проинфламаторните цитокини, като по този начин се потискат цитотоксичните Th1 лимфоцити и се усилюва продукцията на цитокини от Th2 (IL-4) (Sterzl 2012).

Данните от проучвания за връзката между тиреоидната патология и недостига на витамин Д в кръвта в повечето случаи потвърждават по-високата честота на автоимунен тиреоидит при ниски концентрации на витамин Д (Bizzaro and Shoenfeld 2015). Vozkurt и сътр., 2013 установяват, че по-често този недостиг е съпроводен с тиреоидна хипофункция.

За връзка между дефицита на витамин Д и антитела срещу щитовидната жлеза се съобщава от Kiviti и сътр., 2011, които проучват 92-ма пациенти с дисфункция на щитовидната жлеза [18]. Тиреоид-специфичните антитела имат сигнификантно по-висока честота при пациентите с дефицит на витамин Д в сравнение с тези без дефицит. Хиповитаминоза Д, съчетана с по-голяма честота на тиреоидни автоантигени, е описана сред китайската женска популация, където намалението на ТРО-Ab е свързано с по-високи

концентрации на витамин Д. Тази връзка е установена само при пременопаузални жени, но не и при постменопаузални жени и при мъже [19]. Получените резултати предполагат участие на естрогените в модулирането на тиреоидните автоимунни заболявания. Проучвана е взаимовръзката между серумните концентрации на ТСХ и витамин Д и е установено, че по-високата концентрация на витамин Д се свързва с по-ниска концентрация на ТСХ при мъже на средна и напреднала възраст. Серумните концентрации на ТСХ при жени са статистически значимо по-високи в сравнение с тези на мъжете на същата възраст, което е в подкрепа на вероятното участие на половите хормони в секрецията на ТСХ [20]. Има научни публикации, че при пациенти с тиреоидит на Хашимото, серумният витамин Д е по-нисък в сравнение с тези при здрави лица и корелира с продължителността на заболяването, големината на жлезата и концентрацията на тиреоид-специфичните антитела [21]. В някои проучвания се обсъжда механизма, по който при физиологични условия витамин Д потиска образуването на автоантитела, които реагират с тиреоидните антигени тиреоглобулин и тиреоидна пероксидаза. Вероятно ниските концентрации на витамин Д, полиморфизмът на витамин Д рецепторния ген и аномалиите на витамин Д – свързващия протеин [22] са рисков фактор за развитие на тиреоидит на Хашимото. Друго автоимунно заболяване на щитовидната жлеза, при което са проучвани концентрациите на витамин Д, е Базедовата болест. При изследването на жени с новодиагностицирана Базедова болест Yasuda и сътр., 2012, са установили взаимовръзка между концентрацията на серумния витамин Д и големината на щитовидната жлеза, но не и с нивата на TRAb и тиреоидната функция [23]. Те откриват по-нисък серумен витамин Д при пациентите без ремисия в сравнение с тези с ремисия [23]. Има данни, че при Базедова болест концентрацията на витамин Д е сигнификантно по-ниска в сравнение с тази на контролна група здрави лица [23]. Установена е взаимовръзка между 25(ОН)Д, общия калций и паратиреоидния хормон.

Данните за взаимовръзката между дефицита на витамин Д и появата на автоимунни тиреоидни заболявания не са еднозначни. Според някои проучвания, ниска серумна концентрация на витамин Д се среща по-често при пациенти с тиреоидни автоимунни заболявания в сравнение със здрави контроли [18,23,24,25,26].

Според други проучвания, обаче, не се открива сигнификантна връзка между серумната концентрация на витамин Д и появата на тиреоид-специфични антитела (тиреопероксидазни и тиреоглобулинови) [27]. В скорошно кохортно проучване, проведено в Амстердам, се установява, че по-високата честота на тиреопероксидазни антитела не е съчетана с хиповитаминоза Д [28].

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По-голяма част от съобщаваните от различните проучвания данни предполагат, че недостигът или дефицитът на витамин Д може да е свързан с повишен риск от автоимунни заболявания на щитовидната жлеза. Трябва да се отбележи обаче, че тези данни все още не са окончателни. Доста проучвания представят противоречиви резултати.

В заключение, може да се отбележи, че изучаването на взаимовръзката между автоимунните тиреоидни заболявания и концентрацията на витамин Д е важно с оглед изясняване ролята му в сложната етиопатогенеза на тези заболявания. В тази насока са необходими допълнителни проучвания, които биха подпомогнали клиницистите при вземането на решение за включването на витамин Д към терапията на тиреоидните автоимунни заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Bikle, D. Nonclassic actions of vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *94*, 26–34.
- [2] Prietl, B.; Treiber, G.; Pieber, T.R.; Amrein, K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* **2013**, *5*, 2502–2521.
- [3] Kmiec P, Sworczak K. Vitamin D in thyroid disorders. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association.* **2015**;123(7):386–93.
- [4] Baeke F., Takiishi T., Korf H., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* **2010**, *10*:482–496
- [5] 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*, 363–369. Xu, M.Y.; Cao,

- B.; Yin, J.; Wang, D.F.; Chen, K.L.; Lu, Q.B. Vitamin D and Graves' disease: A meta-analysis update. *Nutrients* **2015**, *7*, 3813–3827
- [6] Muscogiuri, G.; Mari, D.; Prolo, S.; Fatti, L.M.; Cantone, M.C.; Garagnani, P.; Arosio, B.; Di Somma, C.; Vitale, G. 25 Hydroxyvitamin D deficiency and its relationship to autoimmune thyroid disease in the elderly. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2016**, *13*, E850.
- [7] Arson Y., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007 *66*:1137–1142
- [8] Deluca HF., Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology.
- [9] Cantorna MT., Mahon BD. 2004 Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)* . 2001, *229*:1136–1142
- [10] Marques CD., Dantas AT., Fragoso TS., Duarte AL. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev Bras Reumatol* 2010, *50*:67–80
- [11] Adrian F. Gombart, Niels Borregaard, H. Phillip Koeffler, *The FASEB Journal* 2005 ,*9*:1067-1077
- [12] Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxy vitamin D: integral component of vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* 1998;*67*:1108–1110.
- [13] Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews.* 2014;*13*(4–5):391–7.
- [14] Menconi F, Marcocci C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmunity reviews.* 2014;*13*(4–5):398
- [15] DeGroot LJ. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM et al., editors. *Endotext* South Dartmouth (MA) 2000.
- [16] Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity reviews.* 2015;*14*(2):174–80
- [17] Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011;*8*:243–7.
- [18] 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;*24*:655–61.
- [19] Zhang Q, Wang Z, Sun M, et al. Association of high vitamin D status with low circulating thyroid-stimulating hormone independent of thyroid hormone levels in middle-aged and elderly males. *Int J Endocrinol.* 2014;*2014*:631819
- [20] Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, Delibasi T. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract.* 2013;*19*:479–84
- [21] Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev.* 2011;*10*:733–43.
- [22] Yasuda, T.; Okamoto, Y.; Hamada, N.; Miyashita, K.; Takahara, M.; Sakamoto, F.; Miyatsuka, T.; Kitamura, T.; Katakami, N.; Kawamori, D.; et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine* **2012**, *42*, 739–741.
- [23] Camurdan OM., Doger E., Bideci A., Celik N., Cinaz P. Vitamin D status in children with Hashimoto thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012 *25*:467–470
- [24] Rotondi M., Chiovato L. Vitamin D deficiency in patients with Graves' disease: probably something more than a casual association. *Endocrine* 2013, *43*:3–5
- [25] Tamer G., Arik S., Tamer I., Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2011, *21*:891–896
- [26] Zhang Q, Wang Z, Sun M, et al. Association of high vitamin D status with low circulating thyroid-stimulating hormone independent of thyroid hormone levels in middle-aged and elderly males. *Int J Endocrinol.* 2014;*2014*:631819.
- [27] Effraimidis G., Badenhoop K., Tijssen JG., Wiersinga WM. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 2012 *167*:43–48