

VITAMIN D AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

¹National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine)²Municipal Non-commercial Enterprise Emergency medical care hospital (Vinnytsya, Ukraine)

ek3727@gmail.com

The primary role of vitamin D is the regulation of bone metabolism and the homeostasis of calcium and phosphorus. Over the past several decades, the importance of vitamin D in a variety of aspects unrelated to the skeletal formation has been studied, including the beneficial effects of vitamin D on endothelial dysfunction, insulin resistance and diabetes prevention, beneficial effects on the immune response in infectious diseases including tuberculosis, and immunomodulatory effects in autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, metabolic syndrome, cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. Vitamin D prevents and promotes remission in patients with multiple sclerosis and improves the function of the gonads. The extensive range of vitamin D action is due to the presence of its receptors in many tissues. Recent evidence has shown a connection between low vitamin D levels and autoimmune thyroid diseases, such as Hashimoto's thyroiditis. This review aims to follow the role of vitamin D in the course of autoimmune thyroid disease. Vitamin D deficiency is one of the environmental risk factors for autoimmune thyroid diseases. Despite recent evidence that low serum 25-hydroxyvitamin D levels may influence the development of autoimmune thyroid disorders, the relationship between vitamin D deficiency and autoimmune thyroiditis and the incidence of hypothyroidism remains unclear. Further studies are needed to evaluate vitamin D's preventive and therapeutic effects in autoimmune thyroid diseases.

Key words: autoimmune thyroiditis, vitamin D, autoimmune diseases, metabolic-associated diseases, thyroid gland.

Connection of the publication with planned research works.

This work is a fragment of the research topic "Effectiveness and safety of chemotherapeutic agents and metabolic correctors in conditions of comorbid pathology". State registration number: 0119U000069.

Introduction.

In recent years, the relevance of vitamin D as an immune regulator has been emphasized. The immune system can generate an active compound of vitamin D, which has an immunomodulatory effect, thanks to the expression of 1-hydroxylase (CYP27B1) in cells. Vitamin D inhibits the production of inflammatory cytokines, such as interleukin 1, 6, 8, 12 and tumour necrosis factor. In addition, vitamin D facilitates the induction of regulatory T cells to reduce T cell-dependent immune responses in autoimmune diseases [1]. The CYP27B1 enzyme is not only found in the small intestine, skeleton and kidneys, as previously thought, but in almost all body cells, including the thyroid gland and immune cells [2]. Recent evidence suggests that vitamin D is also involved in preventing infections by reducing the proliferation of pathogens through the formation of neutrophil extracellular traps [3]. Vitamin D3 is synthesized in the skin (about 80%) under the influence of sunlight (UV radiation), while vitamin D2 is produced by plants, fungi and yeast (about 20%) [4]. Humans obtain vitamin D from three different sources: synthesis in the skin, food, and various dietary supplements. 25(OH)D3 is measured and used to indicate vitamin D status in the body. The first hydroxylation occurs in the liver and the second – in the kidneys, where calcidiol is hydroxylated to calcitriol, the biologically active form of vitamin D [5].

Some studies have shown that vitamin D protects against autoimmune diseases and thyroid malignancies, but the mechanism has not been elucidated [6]. It was found that vitamin D deficiency is observed in all races and all age groups [7]. Vitamin D deficiency is

more common in people with obesity or obesity-related diseases such as diabetes and non-alcoholic fatty liver disease [8]. Therefore, vitamin D supplements can also potentially treat these pathologies [9].

The aim of the study.

A literature review to investigate the relationship between Hashimoto's thyroiditis and vitamin D deficiency and to explore the relationship between them and associated exposure factors.

Main part.

Hashimoto's thyroiditis is chronic autoimmune thyroiditis accompanied by lymphocytic infiltration, which can eventually destroy thyroid tissue [10]. Some studies suggest that autoimmune thyroiditis (AIT) results from a synergistic effect of genetics and environmental factors, but the exact mechanism is still unclear [11]. Other clinical studies have shown that AIT is associated with the occurrence of papillary thyroid carcinoma [12]. Currently, the incidence of AIT, which is asymptomatic in most patients, is also increasing. Therefore, understanding the incidence of AIT in the healthy population and its relationship with other relevant indicators contributes to the in-depth study of this disease.

In the last decade, there has been a clear tendency to increase the incidence of autoimmune thyroiditis in younger age groups. Antibodies to thyroid peroxidase circulate freely in the blood and are detected in 10-15% of healthy patients with euthyroidism in the laboratory [13].

More and more research confirms the critical role of sufficient vitamin D in human health. Vitamin D has also been associated with the development of inflammation, and vitamin D supplementation is beneficial in reducing the inflammatory response [14]. Recently, specific receptors for hormonally active forms of vitamin D were discovered, which are synthesized in non-classical tissues and cells, causing a more comprehensive range of physiological effects [15].

Two variants of the effect of vitamin D on the course of physiological processes in the body are considered: genomic and unrelated to the genome. The genomic mechanism of action consists of the fact that the intermediate products of vitamin D synthesis exert their effect in a very similar way to the mechanism of action of steroid hormones [16]. The impact on the cell membrane manifests the implementation of another effect of vitamin D. Cholecalciferol has been shown to directly or indirectly regulate the formation of proteins, lipids, hormones, and receptor proteins [17]. It has been established that vitamin D takes part in the differentiation and formation of cells of various tissues and organs, as well as in the processes of forming the immune system response [2].

Autoimmune diseases are one of the leading causes of disability and death after cardiovascular and oncological diseases. In most cases, the cause and mechanism of autoimmune pathology remain not fully elucidated even today. Many factors influence autoimmune disorders' pathogenesis, including dysmetabolic processes associated with vitamin D. Scientific studies claim that vitamin D is essential in forming immune system responses in various autoimmune and inflammatory diseases [18].

The thyroid gland (TG) is an organ that is one of the leading parts of the neuroendocrine and immune system, which is essential at various stages of a person's life. The increase in interest in the problems of the pathology of the thyroid gland in recent years is explained by its rapidly growing prevalence among the population of our country, which plays a significant social significance in these diseases. As a result of substantial achievements of thyroidology as a science, ideas about the essence of thyroid gland diseases have undergone severe changes [2]. The rapid increase in the number of thyroid gland diseases is due to the adverse influence of environmental factors and the deterioration of the general ecological background against the background of reduced immunological protection of the body. Environmental factors associated with autoimmune thyroiditis include radiation, smoking, viral infections, drug use, and stress [19]. The radiation emission resulting from the disaster at the Chernobyl NPP affected the thyroid gland first, which is due to a massive impact of iodine isotopes, the accumulation of which in the thyroid gland determines their tropism to this organ and is a real pathogenetic factor in the pathology of the thyroid tissue in the short and remote periods after exposure. It is common knowledge that thyroid gland diseases occupy the first place in the structure of endocrinopathies, and autoimmune pathology of the thyroid gland is found more often than other autoimmune diseases. The prevalence of autoimmune endocrine thyroid pathology, including autoimmune thyroiditis, Graves' disease, and postpartum thyroiditis, reaches about 5% of the population [20].

Several mechanisms explain the low concentration of vitamin D in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism: firstly, the low vitamin D content can be caused by its poor absorption from the intestine; secondly, not quite proper activation of vitamin D by the body [21].

When conducting clinical research [22], it was established that there is a clear connection between vi-

tamin D deficiency and the autoimmune pathology of the thyroid gland. In one of the simultaneous studies, 119 people have examined: 62 patients with autoimmune thyroid pathology (autoimmune thyroiditis and Graves' disease), 32 patients without autoimmune thyroid pathology (nodular or diffuse goiter without hormonal dysfunction) and 25 people without pathology. The confirmation of an autoimmune disease of the thyroid gland was an increased titer of antibodies to TPO and thyrotropin (TSH) receptors. Deficiency or insufficiency of vitamin D was found in 82.9% of patients with diseases of the thyroid gland of various origins. Among patients in the control group, this level was 64%. At the same time, among patients with autoimmune thyroid gland pathology, the number of patients with vitamin D deficiency was 88.7%. Also, a direct connection between the level of TSH and the supply of vitamin D in the body has been established. Thus, the concentration of TSH in autoimmune thyroiditis was 7.8 mIU/l with an existing vitamin D deficiency (less than 20 ng/ml) and 3.4 mIU/l – with a normal concentration of vitamin D in the body. In patients without autoimmune thyroid gland pathology, there was no correlation between the concentration of TSH and the level of vitamin D in the blood. The results indicate the practicality of conducting a screening determination of the vitamin D concentration in the blood of patients with autoimmune thyroid pathology.

One study involved 75,436 patients who underwent a physical examination and serum thyroid hormone levels; however, only 5,656 patients had vitamin D concentrations determined. Thyroid dysfunction was significantly correlated with body mass index, abdominal circumference, and circulating TSH levels using multiple regression analysis. The TSH levels were higher in the vitamin D insufficiency and deficiency group. Conversely, free triiodothyronine and thyroxine levels were lower in these patients than in those with sufficient levels [23].

A randomized clinical trial conducted by Chahordoli included 42 women with Hashimoto's thyroiditis who were divided into vitamin D and placebo groups. The first group was estimated to receive 50,000 IU of vitamin D, while the second received a placebo weekly for three months. Laboratory parameters, such as the concentration of vitamin D, calcium, ATPO, A-TG, and thyroid hormones, were evaluated at the study's beginning and end using an enzyme immunoassay. In the first group, a significant decrease in A-TG and TSH was found after treatment, but there were no significant differences in ATPO levels between the two groups ($p=0.08$). The level of free hormones also changed insignificantly. Thus, it was concluded that vitamin D preparations were beneficial in reducing disease activity; however, additional evidence provided by controlled long-term studies is essential to establish its relevance in clinical practice [24].

In a study by Behera, 23 patients received doses of 60,000 IU per week of vitamin D for eight weeks, followed by the same dose once a month for four months. After six months, the concentration of antibodies to TPO and thyroid hormones in blood serum was again measured. The increase in vitamin D was statistically significant: from 15.33 ± 5.71 ng/ml to 41.22 ± 12.24 ng/ml. TPO antibody titers showed a statistically significant increase from 746.8 ± 332.2 to 954.1 ± 459.8 IU/ml ($p=0.006$),

while TSH values showed a statistically significant decrease from 7.23 ± 3.16 to 3.04 ± 2.62 mIU/l ($p=0.01$) [25].

In a meta-analysis that included 25 studies involving 2695 cases and 2263 controls, patients with Hashimoto's thyroiditis had lower serum vitamin D levels than controls. The odds ratio of Hashimoto's thyroiditis was determined in individuals with vitamin D deficiency compared to control groups (1.94-5.3; $p=5.7 \times 10^{-6}$). These findings were consistent across all included studies – European and Asian, adult and pediatric, and medium- and high-quality studies. Higher differences in 25(OH)D values between groups were associated with sub-equatorial latitudes ($<35^\circ$ N/S, $p=3.4 \times 10^{-4}$) and moderate-income economies (gross national income $1000 < \text{USD} < 12000$, $p=0.012$). Gross national income ($p=3.5 \times 10^{-6}$) and mean serum thyrotropin levels in patients ($p=0.017$ in 21 studies) showed nonlinear moderation. The main finding illustrates a significant association between Hashimoto's thyroiditis and vitamin D. It partially explains the previous mixed evidence, contributing significantly to identifying factors associated with heterogeneity, highlighting under which conditions the strongest association exists [15].

In the meta-analysis by Taheriniya, although 6123 data sets were reviewed, only 42 patients met the inclusion criteria for this systematic review and meta-analysis. Lower vitamin D levels correlated with autoimmune thyroid diseases ($p=0.013$) [26].

A low concentration of vitamin D is the primary phenomenon involved in the pathogenesis of the disease. In other autoimmune diseases, vitamin D deficiency in the blood can be explained by malabsorption syndrome or lack of sufficient insolation due to skin pathology. In most cases, patients with the pathology of the thyroid gland do not have skin diseases and malabsorption. One of the possible explanations for the low concentration of vitamin D in the blood of such patients may be the accelerated metabolism of bone tissue [27]. In addition, high serum calcium and phosphorus levels and low levels of circulating parathyroid hormone can inhibit renal 25(OH) D1- α hydroxylase function. In general, vitamin D can help prevent or correct hypothyroidism and improve thyroid function [28].

In addition, it is noted that the vitamin D level is significantly lower among patients under 40. Some issues should be considered when interpreting the results. For example, when interpreting the results – seasonal fluctuations

of vitamin D in the serum. This fact is confirmed in many works [29]. In addition, vitamin D bioavailability is reduced in overweight or obese individuals, but this factor has not been considered in most cases [30, 31].

Today, it is known that the role of vitamin D in immunity consists in the production of anti-inflammatory and immunoregulatory markers through the expression of vitamin D receptors in the nucleus of cells, which participates in the functioning of cellular immunity, stimulating innate and adaptive immune responses. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with the susceptibility of individuals to thyroid diseases such as hypothyroidism. These receptors modulate the effects of vitamin D, both specific and intracellular. Polymorphism of the vitamin D receptor gene can reduce the activity of the last one. Using a meta-analysis, Wang et al. reported a significant association between vitamin D receptor gene polymorphisms and autoimmune thyroid diseases in different ethnic groups [32].

In modern medicine, vitamin D is a marker of the general state of health. Its deficiency has led to metabolic disorders, the development of autoimmune pathology, cardiovascular diseases, cancer, and mortality from all causes [33].

Conclusions.

Despite some inconsistency in research results to date, most evidence suggests an association between low vitamin D levels and an increased risk of disease and/or higher antibody titers and/or more incredible difficulty in treating it.

Polymorphisms in genes related to vitamin D function and metabolism also have some influence on the risk of developing autoimmune thyroiditis.

The development of autoimmune thyroiditis is facilitated by an increase in vitamin D deficiency, forming a vicious circle.

Currently, there is insufficient data to support that there is no harm or benefit from receiving excess levels. Thus, a responsible approach is striving to achieve a vitamin D supply level within the reference ranges proposed in international guidelines.

Prospects for further research.

In the future, additional data involving more individuals with comorbid pathology, the global scope of studies, and year-round monitoring of vitamin D levels will be needed to provide more unified recommendations for patients with autoimmune thyroiditis.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-1-168-44-51

УДК 616.153.915-074:616.12-005.4+616.379-008.64

¹Півторак К. В., ²Іванчук О. В.

ВІТАМІН Д ТА АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

²КНП Лікарня швидкої медичної допомоги (м. Вінниця, Україна)

ek3727@gmail.com

Основна роль вітаміну Д – регуляція метаболізму кісток і гомеостазу кальцію і фосфору. Протягом останніх кількох десятиліть було вивчено важливість вітаміну Д у різноманітних аспектах, не пов'язаних з формуванням скелету, включаючи позитивний вплив вітаміну Д на ендотеліальну дисфункцію, резистентність до інсуліну та профілактику цукрового діабету, сприятливий вплив на імунну відповідь при інфекційних захворюваннях, включаючи туберкульоз, та імуномодулююча дія при аутоімунних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, метаболічному синдромі, серцево-судинних захворюваннях, раку та смертності від усіх причин. Вітамін Д профілактує та сприяє

ремісії пацієнтів з розсіяним склерозом, покращує функцію гонад. Надзвичайно широкий спектр дії вітаміну D обумовлений наявністю його рецепторів у багатьох тканинах. Останні дані продемонстрували зв'язок між низьким вмістом вітаміну D та аутоімунними захворюваннями щитовидної залози, такими як наприклад тиреоїдит Хашимото. Цей огляд має на меті відслідкувати роль вітаміну D у перебігу аутоімунного захворювання щитоподібної залози. Дефіцит вітаміну D відноситься до екологічних факторів ризику аутоімунних захворювань щитоподібної залози. Не зважаючи на останні докази того, що низькі рівні 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові можуть впливати на появу аутоімунних розладів щитоподібної залози, взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і перебігом аутоімунного тиреоїдиту і частотою розвитку гіпотиреозу при цьому залишається неясним. Необхідні подальші дослідження для оцінки профілактичних і терапевтичних ефектів вітаміну D при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози.

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит, вітамін D, аутоімунні захворювання, метаболічно-асоційовані захворювання, щитоподібна залоза.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дана робота є фрагментом НДР «Ефективність та безпека хіміотерапевтичних засобів і метаболічних коректорів в умовах коморбідної патології». № державної реєстрації: 0119U000069.

Вступ.

В останні роки була підкреслена актуальність вітаміну D як імунного регулятора. Імунна система може генерувати активну сполуку вітаміну D, яка має імунomodulatory дію, завдяки експресії 1-гідроксилази (CYP27B1) у клітинах. Вітамін D має перешкоджаючий вплив на вироблення запальних цитокінів, таких як інтерлейкін 1, 6, 8, 12 і фактор некрозу пухлини. Крім того, вітамін D спрощує індукцію регуляторних T-клітин, щоб зменшити залежність від T-клітин імунні відповіді при аутоімунних захворюваннях [1]. Фермент CYP27B1 знаходиться не тільки в тонкому кишечнику, скелеті і нирках, як вважалося раніше, але майже в усіх клітинах організму, включаючи щитоподібну залозу та імунні клітини [2]. Останні дані свідчать про те, що вітамін D також бере участь у профілактиці інфекцій шляхом зменшення розмноження патогенів через утворення позаклітинних пасток нейтрофілів [3]. Вітамін D3 синтезується в шкірі (близько 80%) під впливом сонячного світла (УФ-випромінювання), тоді як вітамін D2 виробляється рослинами, грибами та дріжджами (близько 20%) [4]. Люди отримують вітамін D із трьох різних джерел: синтез у шкірі, їжа та різні харчові добавки. 25(OH)D3 вимірюється та використовується як показник стану вітаміну D в організмі. Перше гідроксилювання відбувається в печінці, а друге – у нирках, де кальцидіол гідроксилюється до кальцитріолу, біологічно активної форми вітаміну D [5].

Деякі дослідження показали, що вітамін D володіє захисними властивостями щодо аутоімунних захворювань та злоякісних пухлин щитоподібної залози, але механізм не був з'ясований [6]. Було виявлено, що дефіцит вітаміну D спостерігається у всіх рас і в усіх вікових групах [7]. Дефіцит вітаміну D частіше зустрічається у людей із ожирінням або пов'язаних із ожирінням захворювань, таких як діабет, неалкогольна жирова хвороба печінки [8]. Тому добавки вітаміну D також можуть бути потенційним засобом лікування цих патологій [9].

Мета дослідження.

Аналіз літератури для з'ясування зв'язку між тиреоїдитом Хашимото і дефіцитом вітаміну D, а також

пошук зв'язку між ними та пов'язаними факторами впливу.

Основна частина.

Тиреоїдит Хашимото – це хронічний аутоімунний тиреоїдит, що супроводжується лімфоцитарною інфільтрацією, яка в кінцевому підсумку може призвести до руйнування тканини щитоподібної залози [10]. Деякі дослідження доводять, що аутоімунний тиреоїдит (АІТ) є результатом синергічної дії генетики та факторів навколишнього середовища, але точний механізм досі неясний [11]. Інші клінічні дослідження показали, що АІТ пов'язаний з виникненням папілярної карциноми щитоподібної залози [12]. В даний час також зростає захворюваність на АІТ, який у більшості пацієнтів є асимптомним. Розуміння захворюваності на АІТ серед здорової популяції та його зв'язку з іншими відповідними показниками сприяє поглибленню вивченню цього захворювання.

В останнє десятиліття спостерігається чітка тенденція до підвищення захворюваності на аутоімунний тиреоїдит у молодших вікових групах. Антитіла до тиреоїдної пероксидази, які вільно циркулюють у крові, виявляють у 10-15% здорових пацієнтів, які лабораторно мають еутиреоз [13].

Все більше досліджень підтверджують важливу роль достатньої кількості вітаміну D для здоров'я людини. Було також встановлено, що вітамін D пов'язаний із розвитком запального процесу, а добавки з вітаміном D корисні для зменшення запальної реакції [14]. Нещодавно були відкриті специфічні рецептори до гормонально-активних форм вітаміну D, що синтезуються в неklasичних для нього тканинах і клітинах організму зумовлює ширший діапазон його фізіологічного ефекту [15].

Розглядають два варіанти реалізації ефекту дії вітаміну D на перебіг фізіологічних процесів в організмі: геномні і не пов'язані з геномом. Геномний механізм впливу полягає в тому, що проміжні продукти синтезу вітаміну D проявляють ефект шляхом, який дуже схожий на механізм дії стероїдних гормонів [16]. Реалізація іншого ефекту вітаміну D проявляється шляхом впливу на клітинну мембрану. Було показано, що холекальциферол безпосередньо або опосередковано регулює утворення білків, ліпідів, гормонів та рецепторних білків [17]. Встановлено, що вітамін D приймає участь у диференціації й утворенні клітин різних тканин і органів, а також у процесах формування відповіді імунної системи [2].

Аутоімунні захворювання – одна з ведучих причин інвалідності й смерті після серцево-судинних і

онкологічних захворювань. Причина і механізм виникнення аутоімунної патології у більшості випадків залишаються не до кінця з'ясованими навіть сьогодні. На патогенез аутоімунних розладів впливає величезна група факторів, до яких тепер також відносять і дисметаболическі процеси, пов'язані з вітаміном D. Наукові дослідження стверджують, що вітамін D відіграє важливу роль у формуванні відповідей імунної системи при різних аутоімунних, а також запальних захворюваннях [18].

Щитоподібна залоза (ЩЗ) – орган, який є однією з провідних частин нейроендокринної та імунної системи, визначне значення якої здійснюється на різних етапах життя людини. Збільшення інтересу до проблем патології щитоподібної залози в останні роки пояснюється її стрімко зростаючою розповсюдженістю серед населення нашої країни, що грає визначну соціальну значимість цих захворювань. У результаті значних досягнень тиреоїдології як науки, уявлення про суть захворювань щитоподібної залози зазнали серйозних змін [2]. Стрімке збільшення кількості захворювань щитоподібної залози обумовлене несприятливим впливом факторів навколишнього середовища, погіршенням загального екологічного фону на фоні зниженої імунологічної протекції організму. До факторів навколишнього середовища, які пов'язують з виникненням аутоімунного тиреоїдиту, відносять радіацію, куріння, вірусні інфекції, вживання наркотиків та стрес [19]. Радіаційний викид внаслідок катастрофи на Чорнобильській АЕС вражав найперше щитоподібну залозу, що обумовлено масивним ударом ізотопів йоду, накопичення яких саме в щитоподібній залозі визначає їх тропність саме до цього органу і є реальним патогенетичним чинником патології тиреоїдної тканини в короткі й віддалені після опромінення періоди. Загальновідомо, що захворювання щитоподібної залози посідають перше місце у структурі ендокринопатій, при чому аутоімунна патологія щитоподібної залози виявляється частіше, ніж інші аутоімунні захворювання. Розповсюдженість аутоімунної ендокринної тиреоїдної патології, включаючи аутоімунний тиреоїдит, хворобу Грейвса, післяпологовий тиреоїдит, сягає близько 5% у популяції [20].

Існує кілька механізмів, що дають пояснюють низьку концентрацію вітаміну D у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом і гіпотиреозом: по-перше, низький вміст вітаміну D може бути спричинений поганою його абсорбцією з кишківника, по-друге, не зовсім належна активація вітаміну D організмом [21].

При проведенні клінічних досліджень [22] встановлено, що є чіткий зв'язок між дефіцитом вітаміну D й аутоімунною патологією щитоподібної залози. В одному із одномоментних досліджень обстежено 119 осіб: 62 хворих з аутоімунною патологією щитоподібної залози (аутоімунний тиреоїдит та хвороба Грейвса), 32 хворих без аутоімунної тиреоїдної патології (вузловий або дифузний зоб без порушення гормональної функції) і 25 осіб без патології. Підтвердженням аутоімунного захворювання щитоподібної залози були підвищені титри антитіл до ТПО і до рецепторів тиреотропіну (ТТГ). Дефіцит або недостатність вітаміну D виявлено у 82,9% пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози різного по-

ходження. Серед пацієнтів контрольної групи цей рівень був 64%. Водночас серед хворих з аутоімунною патологією щитоподібної залози кількість пацієнтів з дефіцитом вітаміну D була 88,7%. Також встановлено прямий зв'язок між рівнем ТТГ і забезпеченістю вітаміном D організму. Так, концентрація ТТГ при аутоімунному тиреоїдиті була 7,8 мМО/л при наявному дефіциті вітаміну D (менше 20 нг/мл) та 3,4 мМО/л – при нормальній концентрації вітаміну D в організмі. У пацієнтів без аутоімунної патології щитоподібної залози не спостерігалась залежність між концентрацією ТТГ і рівнем вітаміну D у крові. Отримані результати вказують на доцільність проведення скринінгового визначення концентрації вітаміну D у крові пацієнтів з аутоімунною тиреоїдною патологією.

В одному дослідженні взяли участь 75436 пацієнтів, які пройшли фізикальне обстеження та визначення рівня гормонів щитоподібної залози у сироватці крові; однак лише у 5656 пацієнтів було визначено концентрацію вітаміну D. За допомогою множинного регресійного аналізу порушення функції щитоподібної залози значно корелювало з індексом маси тіла, окружністю живота та рівнем циркулюючого ТТГ. Останній мав вищий рівень у групі недостатності та дефіциту вітаміну D. І навпаки, рівні вільного трийодтироніну та тироксину були нижчими у цих пацієнтів, ніж у тих, хто мав достатній рівень [23].

Рандомізоване клінічне дослідження, проведене Shahordoli включало 42 жінки з тиреоїдитом Хашимото, які були розділені на групи вітаміну D і плацебо. Було оцінено, що перша група отримувала 50 000 МО вітаміну D, тоді як друга отримувала плацебо щотижня протягом 3 місяців. Лабораторні параметри, такі як концентрація вітаміну D, кальцію, АТПО, АТТГ, гормонів щитоподібної залози оцінювали на початку та в кінці дослідження за допомогою імуноферментного аналізу. У першій групі після лікування було виявлено суттєве зниження АТТГ і ТТГ, але не було істотних відмінностей у рівнях АТПО між двома групами ($p=0,08$). Так само несуттєво змінився рівень вільних гормонів. Таким чином, було зроблено висновок, що препарати вітаміну D були корисними для зниження активності захворювання; тим не менш, додаткові докази, надані контрольованими тривалими дослідженнями, є важливими для встановлення його актуальності в клінічній практиці [24].

У дослідженні, проведене Behera, 23 пацієнта отримували дози 60000 МО на тиждень вітаміну D протягом 8 тижнів, а потім таку саму дозу один раз на місяць протягом 4 місяців. Через 6 місяців знову виміряли концентрацію антитіл до ТПО та тиреоїдних гормонів у сироватці крові. Підвищення рівня вітаміну D було статистично значущим: від $15,33 \pm 5,71$ нг/мл до $41,22 \pm 12,24$ нг/мл. Титри антитіл до ТПО продемонстрували статистично значуще збільшення від $746,8 \pm 332,2$ до $954,1 \pm 459,8$ МО/мл ($p=0,006$), тоді як значення ТТГ продемонстрували статистично значуще зниження від $7,23 \pm 3,16$ до $3,04 \pm 2,62$ мМО/л ($p=0,01$) [25].

У мета-аналізі, який включав 25 досліджень, що охоплював 2695 випадків і 2263 контрольні групи, було виявлено, що пацієнти з тиреоїдитом Хашимото мали нижчі рівні вітаміну D у сироватці крові порівняно з контрольними групами. У осіб з дефіцитом вітаміну D порівняно з контрольними групами було

визначено співвідношення шансів виявлення тиреоїдиту Хашимото (1,94-5,3; $p=5,7 \times 10^{-6}$). Ці висновки були тотожними в усіх включених дослідженнях – європейських і азіатських, дорослих і дитячих, а також дослідженнях середньої та високої якості. Вищі відмінності у значеннях 25(OH)D між групами були пов'язані з приєкваторіальними широтами ($<35^\circ$ N/S, $p=3,4 \times 10^{-4}$) та економіками з помірним рівнем доходу (валовий національний дохід $1000 < USD < 12000$, $p=0,012$). Валовий національний дохід ($p=3,5 \times 10^{-6}$) і середній рівень тиреотропіну в сироватці крові у хворих ($p=0,017$ у 21 дослідженні) виявили нелінійну помірність. Основний висновок ілюструє суттєвий зв'язок між тиреоїдитом Хашимото та вітаміном D і частково пояснює попередні змішані докази, надаючи великий внесок у виявлення факторів, пов'язаних з гетерогенністю, підкреслюючи, за яких умов існує найсильніший зв'язок [15].

У мета-аналізі, проведеному Taheriniya, хоча і було розглянуто 6123 набори даних, критерії включення для цього систематичного огляду та мета-аналізу були виконані лише у 42 пацієнтів. Нижчі рівні вітаміну D корелювали з аутоімунними захворюваннями щитовидної залози ($p=0,013$) [26].

Низька концентрація вітаміну D є первинним феноменом, причетним до патогенезу хвороби. Дефіцит вітаміну D у крові при інших аутоімунних хворобах можна пояснити синдромом мальабсорбції або відсутністю достатньої інсоляції через патологію шкіри. Пацієнти з патологією щитоподібної залози у більшості випадків не мають захворювань шкіри і мальабсорбції. Один із можливих варіантів пояснення низької концентрації вітаміну D у крові таких пацієнтів може бути прискорений метаболізм кісткової тканини [27]. Крім того, високі рівні кальцію та фосфору в сироватці крові та низькі рівні циркулюючого паратиреоїдного гормону можуть пригнічувати функцію ниркової 25(OH) D1- α гідроксилази. Загалом вітамін D може сприяти профілактиці або корекції гіпотиреозу та покращенню функції щитовидної залози [28].

Крім того, відмічається, що рівень вітаміну D значно нижчий серед пацієнтів віком до 40 років. При поясненні результатів слід враховувати деякі питання. Наприклад, при інтерпретації результатів – сезонні коливання вітаміну D у сироватці. Цей факт підтверджується у багатьох роботах [29]. Крім того, було доведено, що біодоступність вітаміну D зменшується серед осіб із надмірною вагою або ожирінням, однак

у більшості випадків цей фактор не враховувався [30, 31].

На сьогодні відомо, що роль вітаміну D в імунитеті полягає у виробленні протизапальних та імунорегуляторних маркерів через експресію рецепторів вітаміну D у ядрі клітин, який бере участь у функціонуванні клітинного імунитету, стимулюючи вроджені та адаптивні імунні відповіді. Поліморфізм рецепторів вітаміну D пов'язаний зі схильністю людей до захворювань щитовидної залози, таких як гіпотиреоз. Ці рецептори модулюють ефекти вітаміну D, як його специфічного та внутрішньоклітинного. Поліморфізм гена рецепторів вітаміну D може знижувати активність останнього. За допомогою мета-аналізу Wang та ін. повідомили про значний зв'язок між поліморфізмом гена рецепторів вітаміну D та аутоімунними захворюваннями щитовидної залози в різних етнічних групах [32].

У сучасній медицині вітамін D має статус маркера загального стану здоров'я, а його дефіцит був приводить до метаболічних порушень, розвитку аутоімунної патології, серцево-судинних захворювань, раку і смертності від усіх причин [33].

Висновки.

Незважаючи на певну суперечливість у результатах досліджень, проведених на сьогоднішній день, більшість даних вказують на зв'язок між низькими рівнями вітаміну D та підвищеним ризиком розвитку захворювання та/або вищими титрами антитіл та/або більшими труднощами у його лікуванні.

Поліморфізм генів, пов'язаних із функцією та метаболізмом вітаміну D, також має певний вплив на ризик розвитку аутоімунного тиреоїдиту.

Розвитку аутоімунного тиреоїдиту сприяє посиленню дефіциту вітаміну D, формуючи хибне коло.

На даний момент існує недостатня кількість даних, які підтверджують відсутність шкоди та наявність користі від отримання надлишкових рівнів. Таким чином, відповідальний підхід полягає в тому, щоб прагнути досягти рівня забезпеченості вітаміном D в межах референтних діапазонів, запропонованих у міжнародних рекомендаціях.

Перспективи подальших досліджень.

У майбутньому необхідні додаткові дані із залученням більшої кількості осіб з коморбідною патологією, більш глобальний масштаб досліджень та залучення моніторингу цілорічних рівнів вітаміну D, щоб надати більш уніфіковані рекомендації пацієнтам з аутоімунним тиреоїдитом.

References / Література

- Altieri B, Muscogiuri G, Barrea L, Mathieu C, Vallone CV, Mascitelli L, et al. [Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept](#). Rev Endocr Metab Disord. 2017;18:335-46.
- Gallo D, Mortara L, Gariboldi MB, Cattaneo SAM, Rosetti S, Gentile L, et al. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of thyroid autoimmunity: A narrative review. J. Endocrinol. Investig. 2019;43:413-429.
- Agraz-Cibrian JM, Giraldo DM, Urcuqui-Inchima S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces formation of neutrophil extracellular trap-like structures and modulates the transcription of genes whose products are neutrophil extracellular trap-associated proteins: A pilot study. Steroids. 2019 Jan;141:14-22. DOI: [10.1016/j.steroids.2018.11.001](#).
- Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. Nutrients. 2018 Nov 3;10(11):1656. DOI: [10.3390/nu10111656](#).
- Mele C, Caputo M, Bisceglia A, Samà MT, Zavattaro M, Aimaretti G, et al. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Thyroid Diseases. Nutrients. 2020 May 16;12(5):1444. DOI: [10.3390/nu12051444](#).
- Roehlen N, Doering C, Hansmann ML, Gruenwald F, Vorlaender C, Bechstein WO, et al. Vitamin D, FOXO3a, and Sirtuin1 in hashimoto's thyroiditis and differentiated thyroid cancer. Front Endocrinol. 2018;9:527. DOI: [10.3389/fendo.2018.00527](#).
- Shaan ZH, Ahmad S, Jilani LZ, Asif N, Faizan M, Zahid M. Status of Vitamin D and Parathyroid Hormone in Patients Scheduled to Undergo Orthopedic Fracture Management: A Case-Control Study. Indian J Orthop. 2019;53:183-189. DOI: [10.4103/ortho.IJOrtho.25.17](#).
- Pivtorak KV. Endotelialna dysfunktsiia ta nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky. Vinnytsia: Nova knyha; 2022. 192 s. [in Ukrainian].

9. Jahn D, Dorbath D, Schilling AK, Gildein L, Meier C, Vuille-Dit-Bille RN, et al. Intestinal vitamin D receptor modulates lipid metabolism, adipose tissue inflammation and liver steatosis in obese mice. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019 Jun 1;1865(6):1567-1578. DOI: [10.1016/j.bbadis.2019.03.007](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.03.007).
10. Wang S, Liu Y, Zhao N, Cui X, Huang M, Li Y, et al. IL-34 expression is reduced in hashimoto's thyroiditis and associated with thyrocyte apoptosis. *Front Endocrinol*. 2018;9:629. DOI: [10.3389/fendo.2018.00629](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00629).
11. Kust D, Matesa N. The impact of familial predisposition on the development of Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin Belg*. 2018;20:1-5. DOI: [10.1080/17843286.2018.1555115](https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1555115).
12. Moon S, Chung HS, Yu JM, Yoo HJ, Park JH, Kim DS, et al. Associations between Hashimoto Thyroiditis and Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018 Dec;33(4):473-484. DOI: [10.3803/EnM.2018.33.4.473](https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.4.473).
13. Karachentsev Iul, Kazakova AV, Kravchun NA, Il'ina IM, editors. 100 izbrannykh lektzii po endokrinologii. Kharkiv; 2009. Chapter, Autoimmune thyroiditis in adolescents. p. 372-378.
14. Meghil MM, Hutchens L, Raed A, Multani NA, Rajendran M, Zhu H, et al. influence of vitamin D supplementation on local and systemic inflammatory markers in periodontitis patients: A pilot study. *Oral Dis*. 2019 Jul;25(5):1403-1413. DOI: [10.1111/odi.13097](https://doi.org/10.1111/odi.13097).
15. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18(9):1949.
16. Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease-Cause, Consequence, or a Vicious Cycle? *Nutrients*. 2020 Sep 11;12(9):2791. DOI: [10.3390/nu12092791](https://doi.org/10.3390/nu12092791).
17. Štefanić M, Tokić S. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to Hashimoto's thyroiditis: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of observational studies. *Eur. J. Nutr*. 2020 Apr;59(3):859-872.
18. Pankiv VI, Yuzvenko TYU, Pankiv IV. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019;2:46-51.
19. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenega S. Environmental Issues in Thyroid Diseases. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017;8:50.
20. Unal AD, Tarcin O, Parildar H, Cigerli O, Eroglu H, Demirag NG. Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Cent Eur J Immunol*. 2014;39(4):493-7. DOI: [10.5114/cej.2014.47735](https://doi.org/10.5114/cej.2014.47735).
21. ElRawi HA, Ghanem NS, ElSayed NM, Ali HM, Rashed LA, Mansour MM. Study of Vitamin D Level and Vitamin D Receptor Polymorphism in Hypothyroid Egyptian Patients. *J Thyroid Res*. 2019 Aug 26;2019:3583250. DOI: [10.1155/2019/3583250](https://doi.org/10.1155/2019/3583250).
22. Kaminskyi OV, Pankiv VI, Pankiv IV, Afanasyev DE. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Problems of radiation medicine and radiobiology*. 2018;23:442-451. DOI: [10.33145/2304_8336_2018_23_442_451](https://doi.org/10.33145/2304_8336_2018_23_442_451).
23. Chao G, Zhu Y, Fang L. Correlation between Hashimoto's thyroiditis-related thyroid hormone levels and 25-hydroxyvitamin D. *Front. Endocrinol*. 2020;11:4.
24. Chahardoli R, Saboor-Yaraghi AA, Amouzegar A, Khalili D, Vakili AZ, Azizi F. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm. Metab. Res*. 2019;51:296-301.
25. 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;61:237-240.
26. Taheriniya S, Arab A, Hadi A, Fadel A, Askari G. Vitamin D and thyroid disorders: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr Disord*. 2021;21:171.
27. Gao XR, Yu YG. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms and the Risk of Autoimmune Thyroid Disease. *Int. J. Endocrinol*. 2018;2018:2846943.
28. Musa IR, Gasim GI, Khan S, Ibrahim IA, Abo-alazm H, Adam I. No association between 25 (OH) vitamin D level and hypothyroidism among females. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2017;5(2):126-30.
29. Komisarenko YI, Bobryk MI. Vitamin D deficiency and immune disorders in combined endocrine pathology. *Front Endocrinol*. 2018;9:600.
30. Akdere G, Efe B, Sisman P, Yorulmaz G. The relationship between vitamin D level and organ-specific autoimmune disorders in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Bratislava Med J Bratislavske Lekarske Listy*. 2018;119(9):544-9.
31. Pivtorak K, Yakovleva O, Pivtorak N, Fedzhaga I, Doroshkevich I. Metabolic features of adipose tissue and clinical significance of adipokins in patients with non-alcoholic fatty liver disease (review). *Georgian Medical News*. 2021;316-317:135-141.
32. Wang X, Cheng W, Ma Y, Zhu J. Vitamin D receptor gene FokI but not TaqI, ApaI, BsmI polymorphism is associated with Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-11.
33. Caristia S, Filigheddu N, Barone-Adesi F, Sarro A, Testa T, Magnani C, et al. Vitamin D as a Biomarker of Ill Health among the Over-50s: A Systematic Review of Cohort Studies. *Nutrients*. 2019;11:2384.

ВІТАМІН Д ТА АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ

Півторак К. В., Іванчук О. В.

Резюме. У даній роботі проведено аналіз сучасних наукових літературних джерел щодо механізмів взаємозв'язку між дефіцитом вітаміну Д, метаболічними порушеннями та розвитком аутоімунного тиреоїдиту. Протягом останніх кількох десятиліть було вивчено важливість вітаміну Д у різноманітних аспектах, не пов'язаних з формуванням скелету, включаючи роль вітаміну Д у аутоімунних захворюваннях, метаболічних синдромах, серцево-судинних захворюваннях, раку та смертності від усіх причин. Надзвичайно широкий спектр дії вітаміну Д обумовлений наявністю його рецепторів у багатьох тканинах. Вітамін Д має перешкоджаючий вплив на вироблення запальних цитокінів і фактор некрозу пухлини. Крім того, вітамін D спрощує індукцію регуляторних Т-клітин, щоб зменшити залежні від Т-клітин імунні відповіді при аутоімунних захворюваннях. Пацієнти з аутоімунним тиреоїдитом мають високу поширеність дефіциту вітаміну Д, що впливає на частоту виникнення порушень гормональної функції і прогноз захворювання. У статті висвітлено різноманітні варіанти патогенезу дефіциту вітаміну Д і розвитку аутоімунного тиреоїдиту. Загально відомо, що щитоподібна залоза – орган, який є однією з провідних частин нейроендокринної та імунної системи, визначне значення якої здійснюється на різних етапах життя людини. Накопичені дані свідчать про те, що порушення функції щитоподібної залози призводить до порушення обміну речовин в організмі та впливає на діяльність практично усіх органів і систем. Наукові дослідження стверджують, що вітамін D відіграє важливу роль у формуванні відповідей імунної системи при різних аутоімунних, а також запальних захворюваннях, в тому числі і при аутоімунному тиреоїдиті. Встановлено, що вітамін D приймає участь у диференціації й утворенні клітин різних тканин і органів, а також у процесах формування відповіді імунної системи. Численними дослідженнями доведено, що достатня концентрація вітаміну Д в організмі сприяє профілактиці розвитку аутоімунних порушень при різних патологічних станах.

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит, вітамін Д, аутоімунні захворювання, метаболічно-асоційовані захворювання, щитоподібна залоза.

VITAMIN D AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Pivtorak K. V., Ivanchuk O. V.

Abstract. An analysis of modern scientific literary sources about the mechanisms of the relationship between vitamin D deficiency, metabolic disorders and the development of autoimmune thyroiditis was carried out in this work. Over the past several decades, the importance of vitamin D in a variety of aspects unrelated to skeletal formation has been studied, including the role of vitamin D in autoimmune diseases, metabolic syndromes, cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. The extremely wide range of action of vitamin D is due to the presence of its receptors in many tissues. Vitamin D has an inhibiting effect on the production of inflammatory cytokines and tumor necrosis factor. In addition, vitamin D facilitates the induction of regulatory T cells to reduce T cell-dependent immune responses in autoimmune diseases. Patients with autoimmune thyroiditis have a high prevalence of vitamin D deficiency, which affects the frequency of hormonal dysfunction and the prognosis of the disease. The article highlights various variants of the pathogenesis of vitamin D deficiency and the development of autoimmune thyroiditis. It is generally known that the thyroid gland is an organ that is one of the leading parts of the neuroendocrine and immune system, the significant importance of which is carried out at various stages of a person's life. Accumulated data indicate that a violation of the function of the thyroid gland leads to a violation of the metabolism in the body and affects the activity of almost all organs and systems. Scientific studies claim that vitamin D plays an important role in the formation of immune system responses in various autoimmune and inflammatory diseases, including autoimmune thyroiditis. It has been established that vitamin D takes part in the differentiation and formation of cells of various tissues and organs, as well as in the processes of forming the response of the immune system. Numerous studies have proven that a sufficient concentration of vitamin D in the body helps prevent the development of autoimmune disorders in various pathological conditions.

Key words: autoimmune thyroiditis, vitamin D, autoimmune diseases, metabolic-associated diseases, thyroid gland.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Pivtorak K. V.: [0000-0001-9187-7964](https://orcid.org/0000-0001-9187-7964)^{AEF}

Ivanchuk O. V.: [0000-0002-3008-5207](https://orcid.org/0000-0002-3008-5207)^{BD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Pivtorak Kateryna Volodymyrivna / Півторак Катерина Володимирівна

National Pirogov Memorial Medical University / Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Ukraine, 21018, Vinnitsya, 56 Pyrohova st. / Адреса: Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

Tel.: +380962703224 / Тел.: +380962703224

E-mail: ek3727@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 24.08.2022 / Стаття надійшла 24.08.2022 року

Accepted 01.02.2023 / Стаття прийнята до друку 01.02.2023 року