

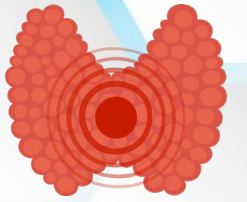
D vitamīns un autoimūnās vairorgdziedzera slimības

Dr. Maija Gureviča

Internists, endokrinologs
VCA Aura, LJMC SAVAC
maija.gurevica@gmail.com

2024

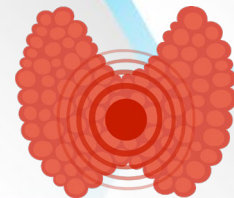
Vairogdziedzera autoimūnās slimības



Hronisks autoimūns tireoidīts (Hasimoto tireodīts)

- Biežākā autoimūnā slimība un biežākais hipotireozes cēlonis pasaulē
- Apmēram 2% pasaules iedzīvotāju konstatēts Hasimoto tireodīts
- Biežāk sastop sievietēm (5–20 x biežāk diagnosticē sievietēm)
- **Dažādu faktoru ietekmē (piem., selēna un D vitamīna deficīts, stress, medikamentu lietošana) iet bojā tirocīti, bet imūnās sistēmas šūnas tos atpazīst kā jaunus antigēnus → T un B limfocīti no limfmezgliem nonāk vairogdziedzerī un vēl vairāk bojā tirocītus → tirocītu apoptoze → tireodīts ar hipotireozi**

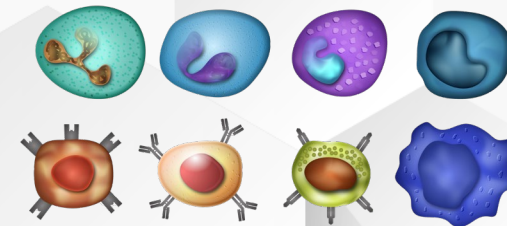
Vairogdziedzera autoimūnās slimības



Autoimūna difūza tireotoksikoze (Greivsa slimība)

- Biežāk sastop sievietēm (sievietes vs vīrieši – 5 vs 1)
- Apmēram 3% sieviešu un 0,5% vīriešu dzīves laikā var attīstīties Greivsa slimība (īpaši joda deficīta reģionos)
- **Dažādu faktoru ietekmē (t.sk., ārējās vides un ģenētiskie faktori) organismā parādās TSH receptoru antivielas, kas imitē tirocītus stimulējošo TSH efektu → pārmērīga hormonu sintēze**
- **Arī šīs slimības gadījumā ir B limfocītu (intratireoidālo) loma – veido TSH receptoru antivielas, savukārt T limfocīti – uztur iekaisuma procesu, citotoksicitāti**

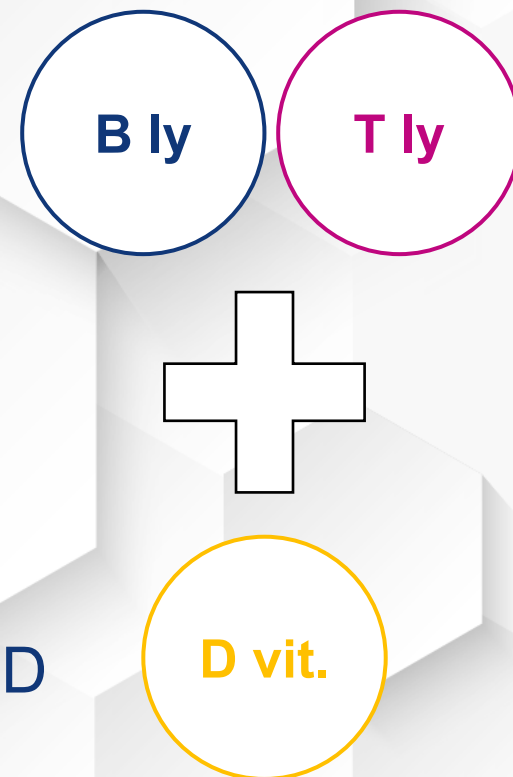
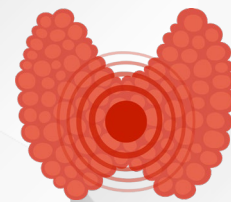
D vitamīna loma imūnās sistēmas darbībā un autoimūno slimību norisē



- Imūnās sistēmas šūnām konstatēti D vitamīna receptori (ne tikai kodola, bet arī virsmas receptori)
- **Makrofāgiem, dendrītiskajām šūnām, T limfocītiem un B limfocītiem piemīt spēja ražot 1-alfa-hidroksilāzi un veidot aktīvo D vitamīna formu**
- Imūnās sistēmas šūnu D vitamīna aktivāciju var ierosināt dažādi faktori, piemēram, interferons γ (makrofāgu aktivators)
- Šie novērojumi liecina par D vitamīna lomu iedzimtās un iegūtās imūnās sistēmas darbībā
- **D vitamīna deficīts tiek uzskatīts par vienu no ārējās vides faktoriem, kuram ir nozīme autoimūno slimību attīstībā**

D vitamīna loma imūnās sistēmas darbībā un autoimūno slimību norisē

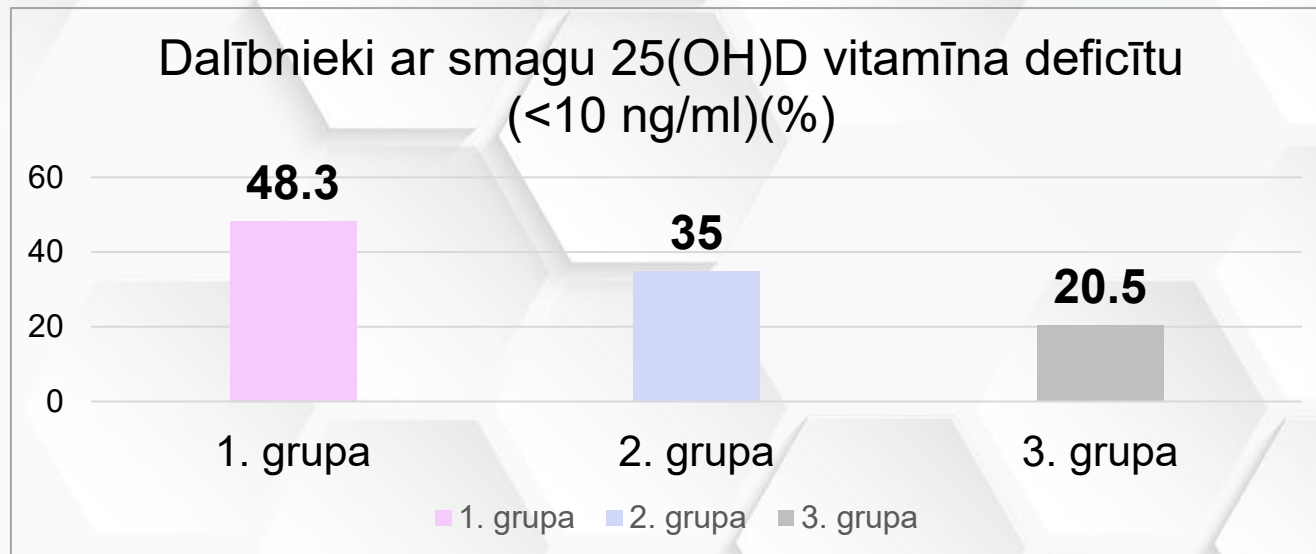
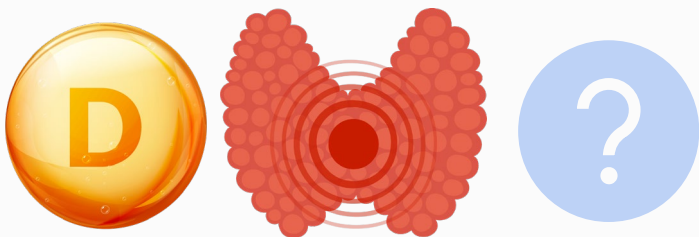
- Zināms, ka D vitamīns tieši ietekmē T limfocītu veidošanos un aktivāciju, regulē T limfocītu atbildi
- Pierādīts, ka D vitamīns nomāc antigēnus «naivo»CD4+ T limfocītu (helperu) veidošanos, nomāc T helperu limfocītu darbību → samazinās B limfocītu aktivācija (antivielu izdalīšanās), citotoksisko limfocītu veidošanās = vairogdziedzera slimību gadījumā mazāka tirocītu bojāeja un autoimūnā procesa izteiktība
- Par B limfocītiem un D vitamīnu ir mazāk datu, bet uzskata, ka D vitamīns samazina B limfocītu aktivitāti, spēj samazināt immunoglobulīnu izdalīšanos un tieši ierosina B šūnu apoptozi



D vitamīna deficīts un Hasimoto tireoidīts (HT)

■ Novērojuma pētījums ar trīs pacientu grupām (2013. gads):

- 1. grupa (n=180) – pacienti ar ilgstošu HT un levotiroksīnu
- 2. grupa (n=180) – pacienti ar neseni diagnosticētu HT un eutireozi
- 3. grupa (n=180) – veseli brīvprātīgie



1. grupā konstatēts viszemākais 25(OH)D vitamīna līmenis (11.4 ± 5.2 ng/mL), salīdzinot ar 2. grupu (13.1 ± 5.9 ng/mL)($p=0,02$) un 3. grupu (15.4 ± 6.8 ng/mL)($p<0,01$)

25(OH)D vitamīna līmenis inversi korelēja ar autoantivielu līmeni (antiTPO līmenis $r=-0.361$, $p<.001$ un antiTG līmenis $r=-0.335$, $p<.001$)

D vitamīns un Hasimoto tireodīts



Lielā daļā novērojumu pētījumu konstatēta negatīva korelācija D vitamīna līmenim un autoantivielu līmenim, savukārt saistība ar hormonu izmaiņām sastopama retāk

Pacientu skaits un diagnozes	25(OH)D vit. līmeņa saistība ar TSH, FT4, FT3	25(OH)D vit. līmeņa saistība ar antiTPO un antiTG	Atsauce
Hipo- un eutireozes pacienti ar Hasimoto tireoidītu (n=4356)	↓ TSH (vīriešiem), FT4 nemainās	↓ antiTPO (sievietēm)	<i>Botelho IMB et al, 2018</i>
Pacienti ar papildāru vdz. vēzi (n=820)	↓ TSH	↓ antiTPO	<i>Ahn HY et al, 2016</i>
Pacienti ar Hasimoto tireoidītu un kontroles grupa (n=200)	TSH, FT4, FT3 nemainās	↓ antiTPO	<i>Giovinazzo S et al, 2017</i>
Pacienti ar Hasimoto tireoidītu un kontroles grupa (n=394)	TSH, FT4, FT3 nemainās	↓ antiTPO, antiTG nemainās	<i>Xu J et al, 2018</i>
Sievietes pēcdzemdību periodā ar tireoidītu (n=59)	↓ TSH, ↑FT4, ↑FT3	↓ antiTPO, ↓ anti TG	<i>Krysiak R et al, 2015</i>

D vitamīns un Hasimoto tireodīts



Pētījumos par D vitamīna papildu lietošanu un vairogdziedzeri novēro stingru saistību ar autoantivielu līmeni, daļā pētījumu negatīvu saistību ar TSH līmeni, vāju – ar FT4, FT3

Pacientu skaits un diagnozes	D vit. papildus un TSH, FT4, FT3	D vit. papildus un antiTPO un antiTG	Atsauce
Labklājības programmas dalībnieki ar dažādu vdz f-ju (n=11 017)	↓ TSH, ↓ FT4, ↓ FT3	↓ antiTPO, ↓ anti TG	<i>Mirhosseini N et al, 2017</i>
Pacienti ar autoimūnām vdz slimībām (n=100)	TSH, FT4 nemainās	↓ antiTPO	<i>Chaudhary S et al, 2016</i>
Sievietes ar Hasimoto tireoidītu (n=62)	TSH, FT4 nemainās	↓ antiTPO, ↓ anti TG	<i>Krysiak R et al, 2022</i>
Pacienti ar Hasimoto tireoidītu (n=258)	TSH, FT4 nemainās	↓ antiTPO, anti TG nemainās	<i>Jiang H et al, 2022</i>
Vīrieši ar Hasimoto tireoidītu (n=37)	TSH, FT4 nemainās	↓ antiTPO, ↓ anti TG	<i>Krysiak R et al, 2019</i>

D vitamīns un Hasimoto tireoidīts



Nav atklāta saistība

Negatīva saistība

Konfliktējoši rezultāti

25(OH)D vit. līmenis
un autoimūnas vdz.
slimības

TSH

FT4, FT3

antiTPO,
antiTG

D vit. papildu lietošana
un autoimūnas vdz.
slimības

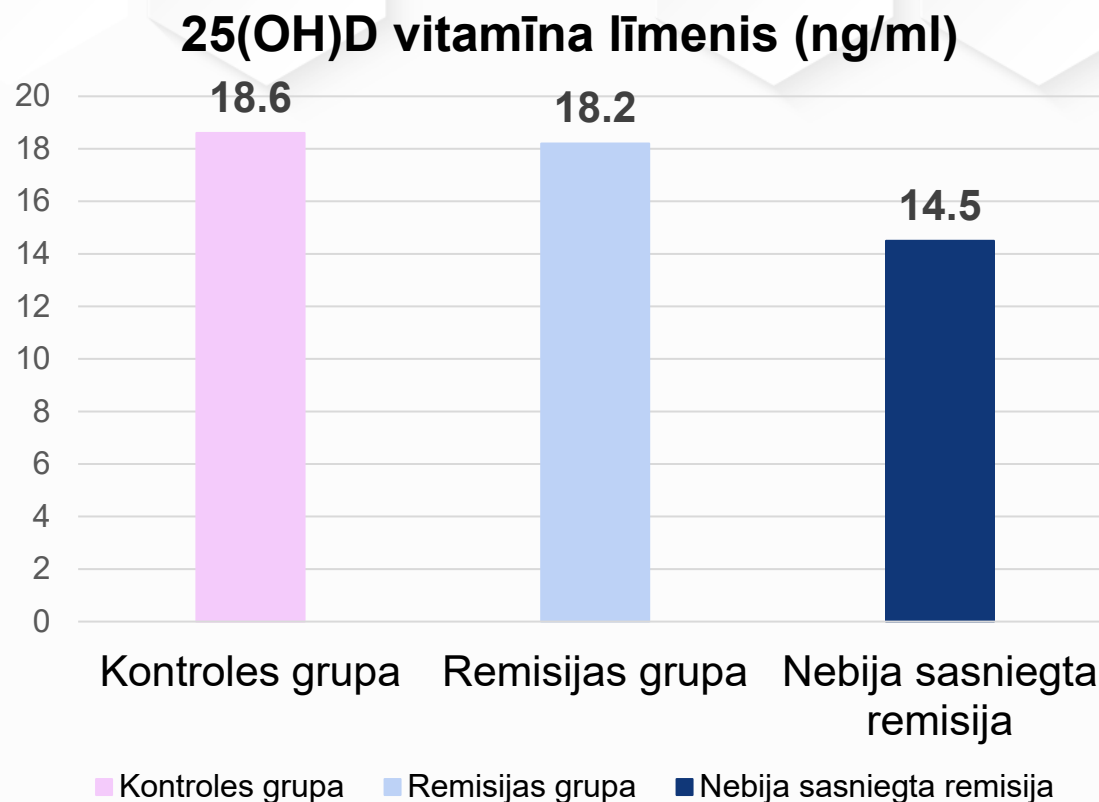
TSH

FT4, FT3

antiTPO,
antiTG

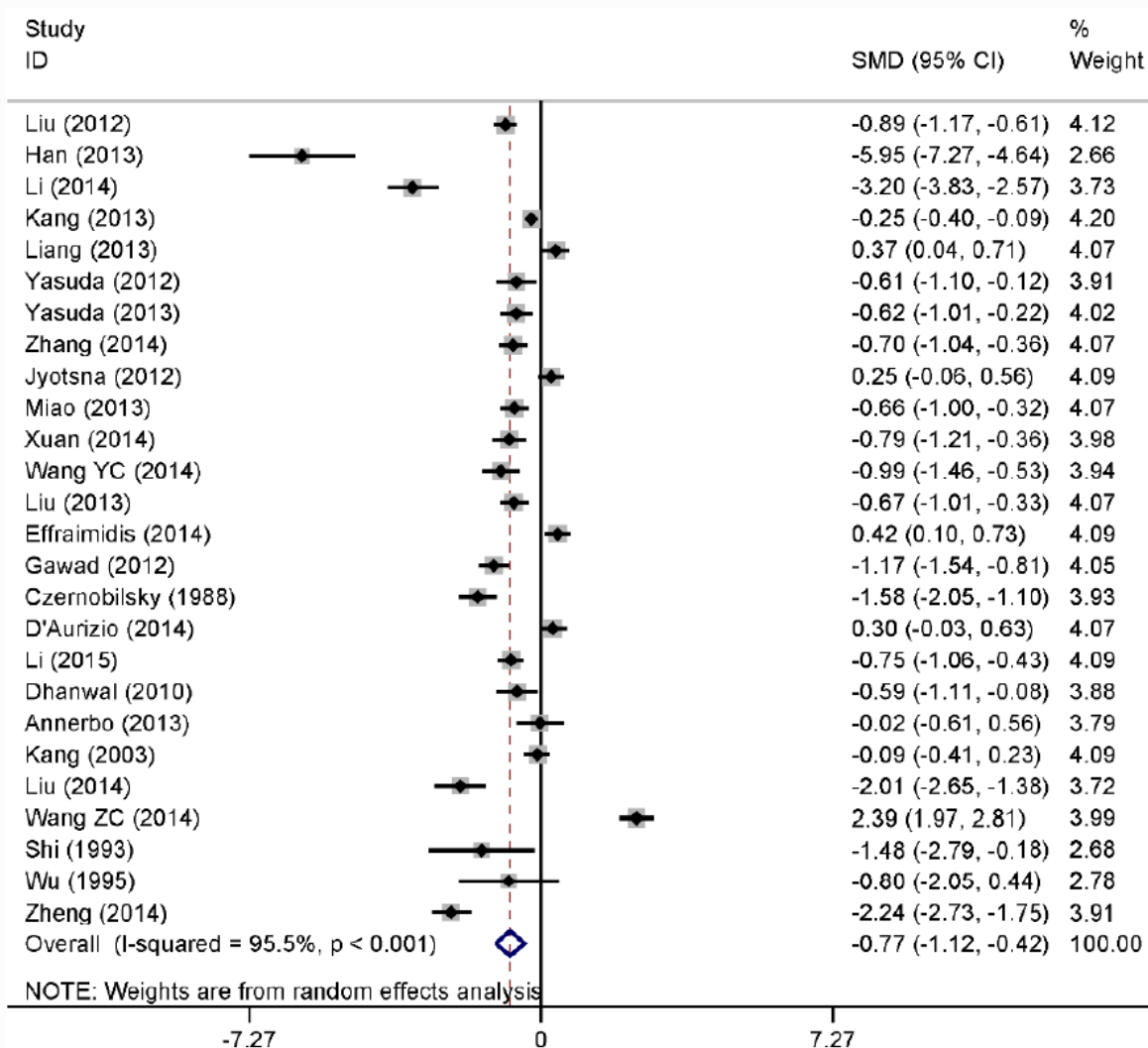
D vitamīns un Greivsa slimība

- 2013. gadā publicēts pētījums par 25(OH)D vitamīna līmeņa saistību un Greivsa slimības remisijas iestāšanos, salīdzinot ar kontroles grupu
- Remisija = eutireoze vismaz 1 gadu ilgi pēc tiamazola atcelšanas
- **Remisijas grupa n=18, nebija remisijas n=36, kontroles grupa n=46**



Pacientiem, kuri nerasniedza Greivsa slimības remisiju, statistiski nozīmīgi zemāks 25(OH)D vitamīna līmenis (salīdzinot ar kontroles grupu $p < 0,005$, salīdzinot ar remisijas grupu $p < 0,05$)

D vitamīna deficīts un Greivsa slimība

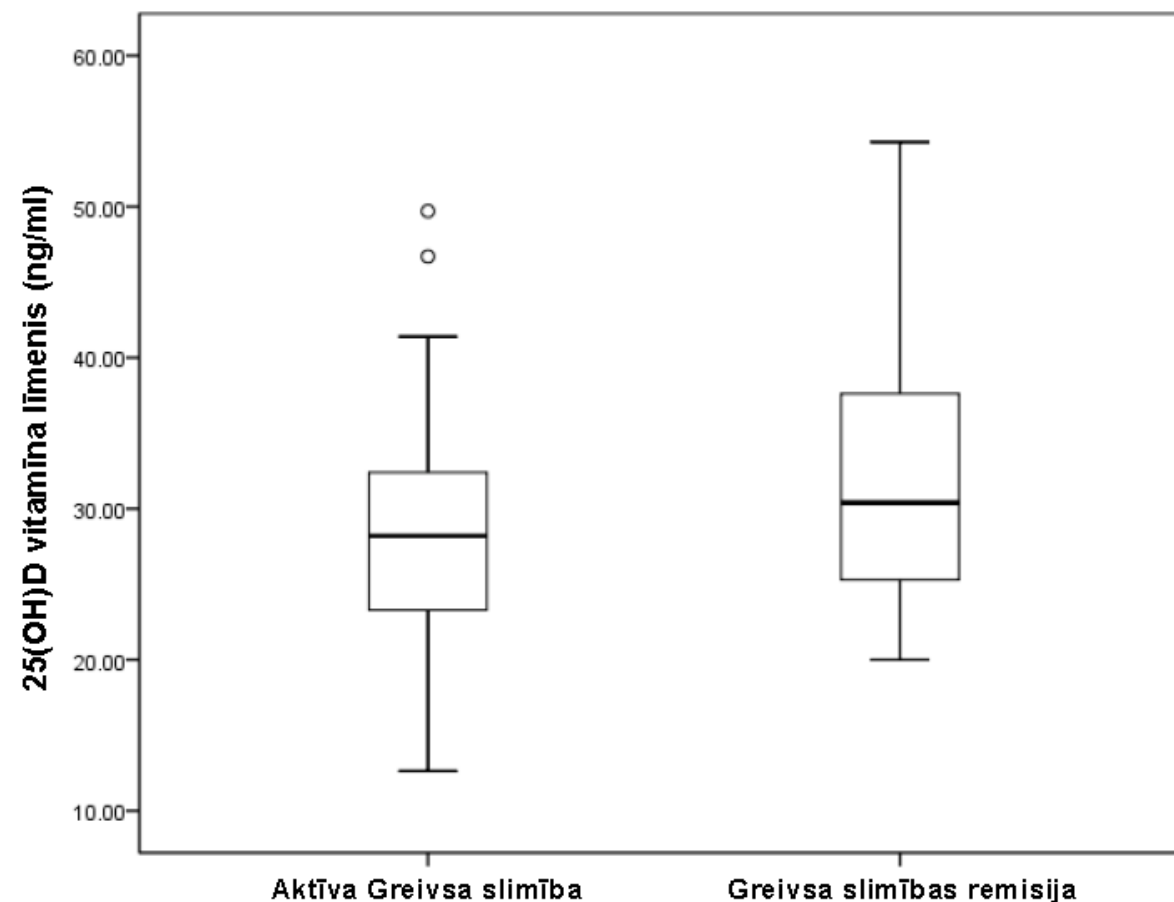


- 2015. gadā veikta metaanalīze ar iekļautiem 26 pētījumiem
- Pacienti ar Greivsa slimību n=1770, kontroles grupa n=1946
- Pētījumu dati ļoti heterogēni, bet tos novienādojot, iegūti statistiski nozīmīgi rezultāti
- **Secinājums: pacienti ar Greivsa slimību ticami būs ar D vitamīna deficītu (*Odds ratio*=2.24, 95% CI: 1.31, 3.81, *p*<0,001)**
- **Pierādīts, ka D vitamīna deficīts ir riska faktors Greivsa slimības attīstībai**

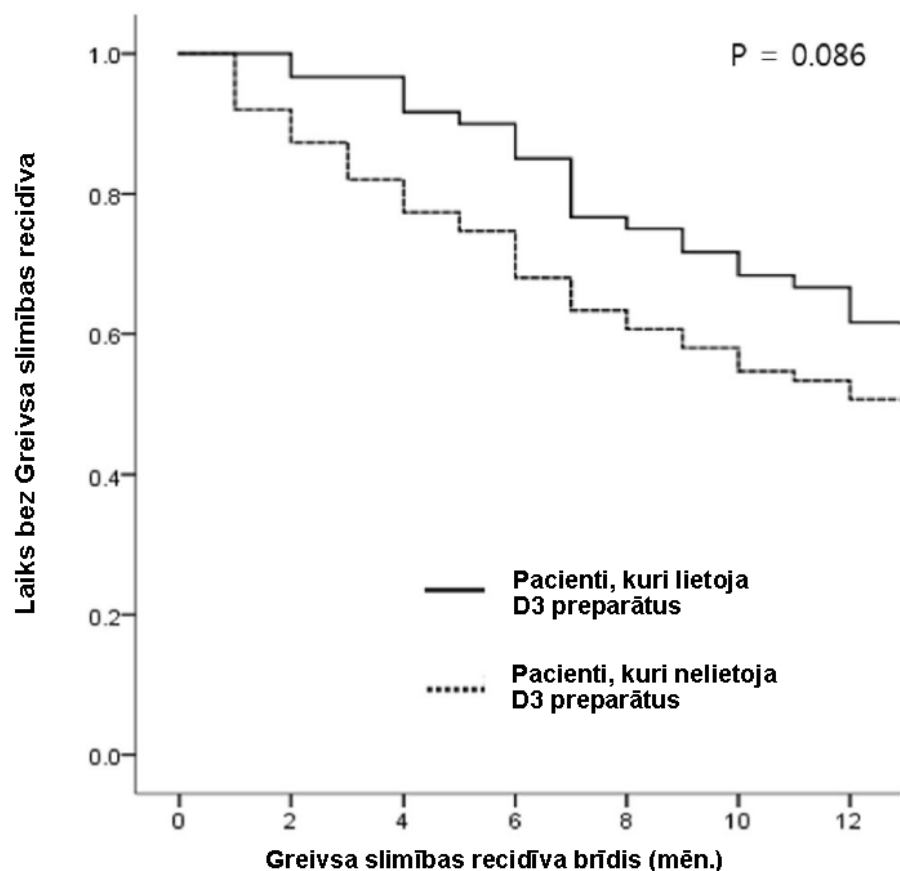
D vitamīns un Greivsa slimība



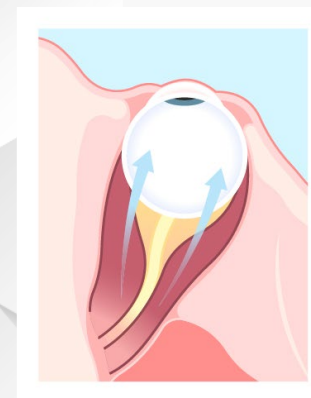
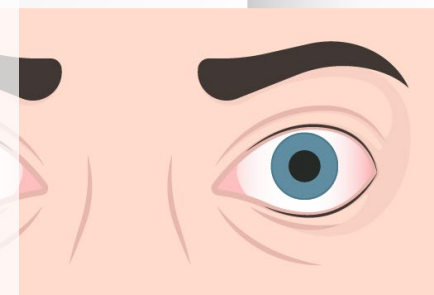
- Šķērsgriezuma pētījums par D vitamīna līmeni pacientiem ar aktīvu Greivsa slimību un pacientiem, kuri sasnieguši slimības remisiju
- Kopā iekļauts 71 patients (n=41 ar aktīvu Greivsa slimību un n=34 remisijā)
- Pacientiem ar aktīvu Greivsa slimību novēroja zemāku 25(OH)D vitamīna līmeni, salīdzinot ar remisijas grupu (28,2 ng/ml vs 31,6 ng/ml, p=0,120), bet atšķirība nebija statistiski nozīmīga



D vitamīna papildu lietošana un Greivsa slimības recidīvs

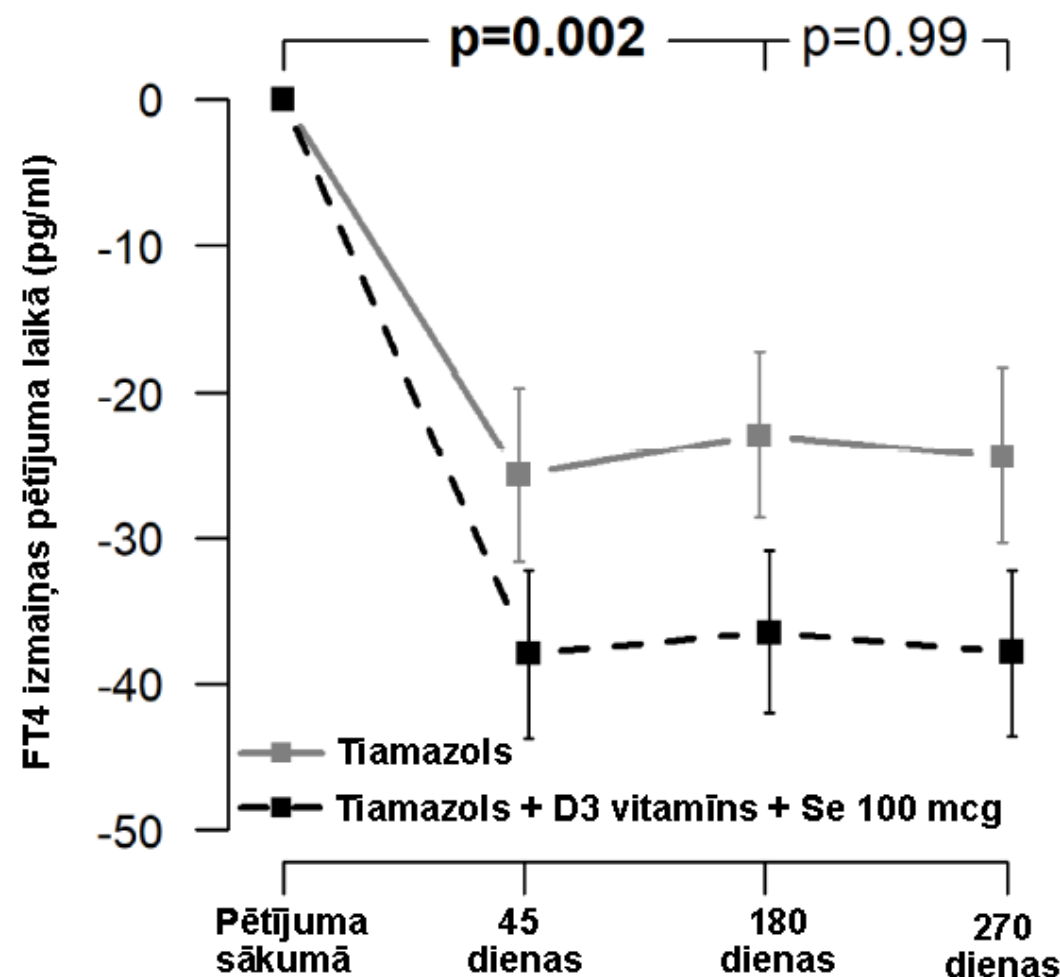


- Pētījumā iekļauti 210 pacienti ar Greivsa slimību (n=60 lietoja D₃ vitamīna preparātus un sasniedza labāku 25(OH)D vitamīna līmeni (25,7 ng/ml) un n=150 nelietoja D₃ vitamīna preparātus (25(OH)D vitamīna līmenis 11,6 ng/ml)
- Pacienti novēroti ne mazāk kā 1 gadu pēc terapijas pārtraukšanas
- Nebija konstatēta atšķirība Greivsa slimības recidīva biežumā (38% vs. 49%, p=0,086), bet konstatēts, ka D₃ vitamīna papildu lietošanas grupā recidīvs iestājas vēlāk (7 mēn. vs. 5 mēn., p=0,016)



D vitamīna papildu lietošana un Greivsa slimība

- Randomizēts kontrolēts pētījums, kurā iekļāva n=42 pacientus ar Greivsa slimību
- Divas grupas: n=21 saņēmuši tikai tiamazolu, n=21 saņēmuši organisko selēnu 100 mcg un D₃ vitamīnu (deva bija atkarīga no pacienta 25(OH)D vitamīna līmeņa (vidēji 7000 SV nedēļā) – mērķis 25(OH)D vitamīnam >30 ng/ml)
- **Pacientiem, kuri lietoja papildus D₃ vitamīnu un selēnu, novēroja ātrāku FT4 kritumu ($p=0,002$)**
- Nebija novērotas nozīmīgas izmaiņas FT3 līmenī un antiTSH receptoru Av līmenī
- **Papildus anketa par dzīves kvalitāti, kur labāki rezultāti pacientiem, kuri lietoja papildus D₃ vitamīnu un selēnu ($p=0,007$)**



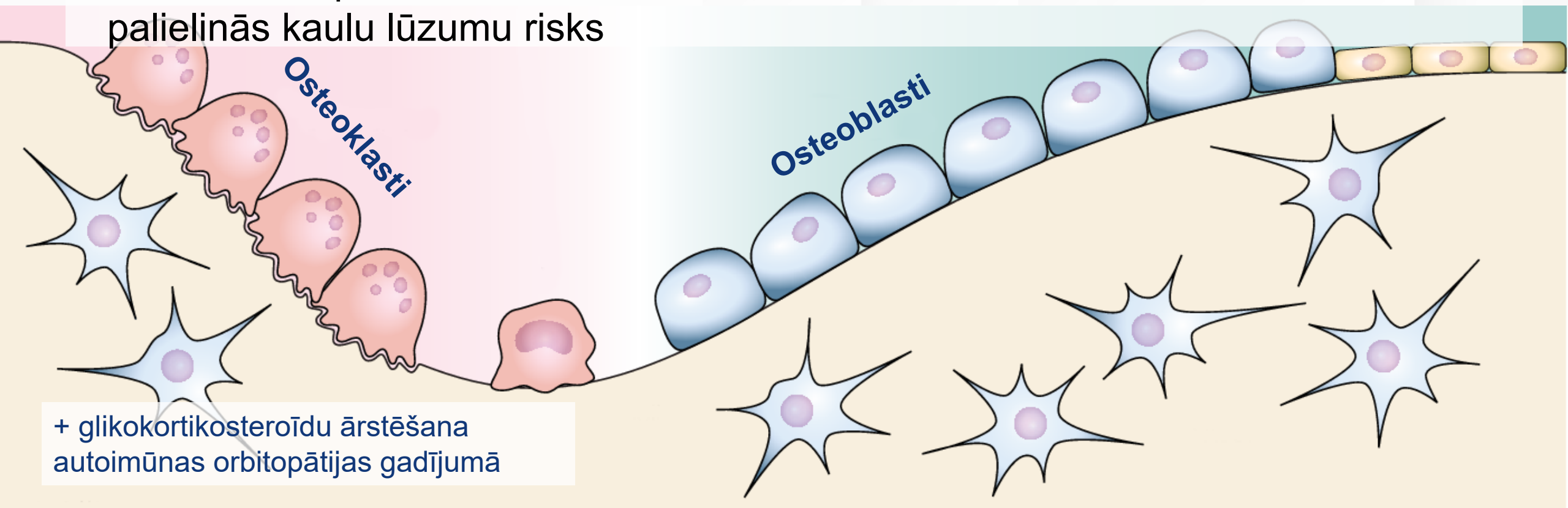
D vitamīna papildu lietošana un Greivsa slimība – DAGMAR pētījums (2023)



- Daudzu centru randomizēts kontrolēts dubultslēpts pētījums, kurā iekļauti pacienti ar Greivsa slimību
- 79% sievietes, vidējais vecums 44 gadi
- Vai D₃ vitamīna papildu lietošana bija saistīta ar ātrāku remisijas iestāšanos, recidīva risku, ātrāku tiamazola atcelšanu, mazāku ¹³¹I terapijas vai operācijas risku?
- **Secinājums: D₃ vitamīna papildu lietošana nebija saistīta ar labākiem Greivsa slimības iznākumiem, t.i., ārstēšanas «neveiksme» bija līdzīga abās grupās (D₃ vitamīna lietotāju grupa 42% un placebo 32%)**

Greivsa slimība un kaulu veselība

- Greivsa slimības gadījumā kaulu vielmaiņas procesi norit straujāk (saīsinās remodelācijas cikls), bet jāņem vērā, ka kaulu veidošanās ir nomākta, līdz ar to noārdīšanās procesi notiek aktīvāk → samazinās kaulu minerālais blīvums, palielinās kaulu lūzumu risks

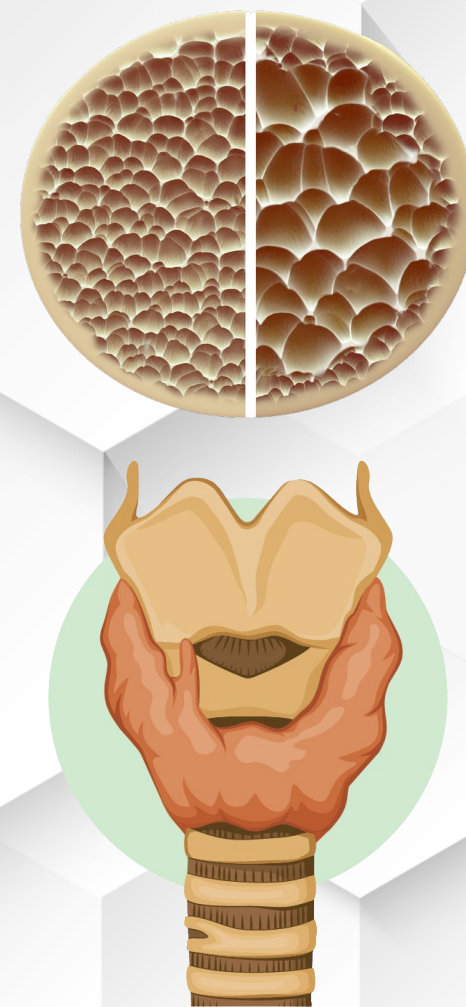


+ glikokortikosteroīdu ārstēšana
autoimūnas orbitopātijas gadījumā

Greivsa slimība un kaulu veselība

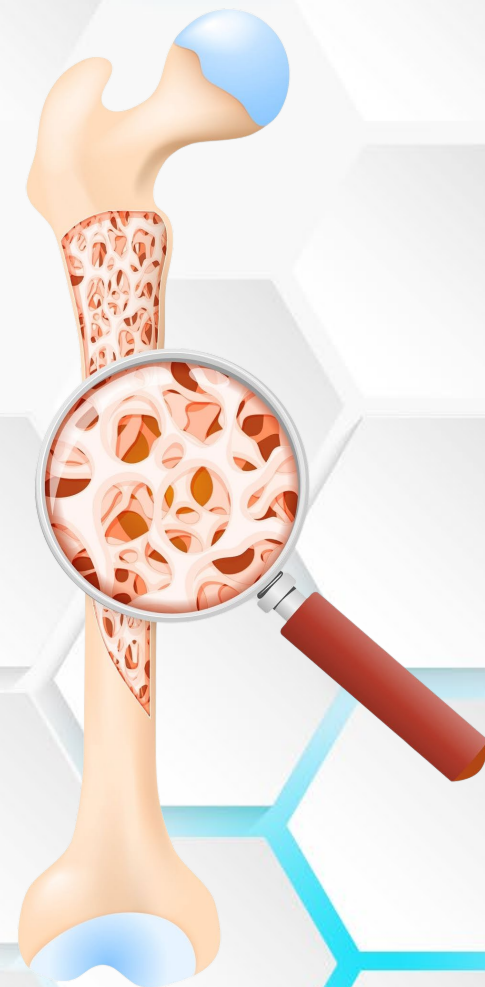
Parametrs	Pacienti ar Greivsa slimību (n=50)	Kontroles grupa (n=50)	p vērtība
L1–L4 skriemeļi	0.843 ± 0.146	0.964 ± 0.096	$p < 0.001$
Augšstilba kaula kakliņš	0.684 ± 0.116	0.801 ± 0.105	$p < 0.001$
Kopējais augšstilba rādītājs	0.769 ± 0.121	0.919 ± 0.095	$p < 0.001$
Distālais apakšdelms	0.588 ± 0.122	0.697 ± 0.064	$p < 0.001$
L1–L4 skriemeļi (pēc TBS* skalas)	1.263 ± 0.101	1.368 ± 0.073	$p < 0.001$

*TBS – *trabecular bone score*
KMB mērvienība g/cm²



Greivsa slimība un kaulu veselība

- Augsta kaulu lūzuma riska pacientiem (piemēram, sievietēm pēcmenopauzes vecumā) obligāti veicama DXA jeb osteodensitometrija
- Visiem pacientiem ar Greivsa slimību rekomendējams kaulu veselību veicinošs dzīvesveids – apsvērt papildu kalcija lietošanu, ja nav pietiekami ar uztura paradumiem, papildu D₃ vitamīna lietošanu (atkarībā no 25(OH)D vitamīna līmeņa asins analīzēs) un regulāru fizisko slodzi
- Pacientiem ar augstu lūzumu risku rekomendējama specifiska osteoporozes ārstēšana
- Zema kaulu lūzuma riska pacientiem jāārstē Greivsa slimība – terapijas rezultātā konstatē KMB progresējošu uzlabošanos



Kopsavilkums

- Sen zināma D vitamīna loma iedzimtās un iegūtās imunitātes darbībā, bet pēdējos gadus konstatēta tā nozīmē autoimūno sistēmu riskā un norisē
- Vairogdziedzera autoimūnās slimības saistītas ar T un B limfocītu darbības aktivāciju, un zināms, ka D vitamīns spēj ietekmēt šo šūnu darbību – imūnmodulācija
- Liels pierādījumu klāsts pieejams par D vitamīna deficītu kā riska faktoru Hasimoto tireoidītam, kā arī zināms, ka D₃ vitamīna preparātu lietošana samazina autoantivielu titru un tireoidīta aktivitāti
- D vitamīna deficīts ir viens no riska faktoriem Greivsa slimības attīstībā, bet pašreiz ir pretrunīgi dati par D₃ vitamīna papildu lietošanas nozīmi Greivsa slimības gadījumā
- Lai arī nav skaidrs, vai D₃ vitamīnam ir nozīme Greivsa slimības ārstēšanā, ātrākā remisijā, jāatceras par sekundāras osteoporozes risku – šajā gadījumā par D vitamīnu ir jāatceras!