

УДК 616.379-008.64:612.015.6+616.43/.45-07-08-084

І.В. Паньків

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

ВМІСТ ВІТАМІНУ D У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ТА АВТОІМУННУ ПАТОЛОГІЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, щитоподібна залоза, автоімунна патологія, вітамін D.**Резюме.** Дефіцит вітаміну D спостерігається як у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, так і в осіб з автоімунними розладами. У той же час взаємозв'язки між вмістом вітаміну D, ЦД 2-го типу та автоімунною патологією щитоподібної залози (ЩЗ) вивчені недостатньо. Тому метою дослідження було встановлення взаємозв'язків між ЦД 2-го типу та автоімунною патологією ЩЗ на тлі показників 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D). Під спостереженням перебувало 67 хворих на ЦД 2-го типу і 60 осіб контрольної групи. Для встановлення потенційного взаємозв'язку між вітаміном D та автоімунною тиреоїдною патологією (включаючи наявність ЦД 2-го типу, показники віку статі, індексу маси тіла) проведено логістичну регресію для багатоваріаційного аналізу. У хворих на ЦД 2-го типу спостерігалися достовірно нижчі рівні вітаміну D при вищих титрах антитиреоїдних антитіл ($p < 0,05$). Встановлено, що ЦД 2-го типу і рівень вітаміну D достовірно асоційовані з наявністю автоімунних розладів ЩЗ. Доведено, що у хворих на ЦД 2-го типу у 2,7 рази частіше діагностуються автоімунні розлади ЩЗ у порівнянні з особами без ЦД.**Вступ**

Взаємозв'язок між цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та автоімунною патологією щитоподібної залози (ЩЗ) залишається предметом дискусій. В окремих публікаціях вказується на відсутність прямих асоціацій між ними [9], однак в інших дослідженнях встановлено збільшення частоти автоімунних тиреоїдних розладів у хворих на ЦД 2-го типу [1, 2]. Нещодавно встановлена пряма асоціація між гіпотиреозом, ЦД 2-го типу та інсулінорезистентністю [5]. Тому необхідні подальші дослідження у вивченні взаємозв'язків між ЦД 2-го типу та автоімунною патологією ЩЗ.

Вітамін D, попри його провідну роль у фосфорно-кальцієвому гомеостазі, розглядається як потенційно важливий корегулятор як процесів автоімунітету, так і чутливості до інсуліну [3, 10]. Вітамін D проявляє свій ефект шляхом зв'язування з рецептором вітаміну D (VDR) і активації VDR-чутливих генів. Дефіцит і недостатність вітаміну належать до чинників, які зумовлюють схильність до автоімунних розладів і порушення толерантності до глюкози.

Мета дослідження

Дослідити взаємозв'язок між ЦД 2-го типу та автоімунною патологією ЩЗ на тлі дефіциту вітаміну D.

Матеріал і методи

У перехресне дослідження було включено 67

© І.В. Паньків, 2015

хворих з підтвердженим діагнозом ЦД 2-го типу і 117 осіб контрольної групи (без порушень вуглеводного обміну). Середня тривалість ЦД 2-го типу становила $8,2 \pm 1,4$ роки. Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) в обстежених хворих становив $7,3 \pm 0,7\%$.

Критерії виключення: використання препаратів із групи кортикостероїдів, враховуючи їх вплив як на процеси автоімунітету, так і гомеостаз глюкози; додатковий прийом препаратів вітаміну D.

Збір зразків крові проведений в липні 2014 року. З метою встановлення або підтвердження діагнозу проводилось обстеження пацієнтів із застосуванням клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Підтвердженням автоімунної патології ЩЗ була наявність первинного гіпотиреозу або автоімунного тиреоїдиту (АІТ) з підвищеними титрами антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО). Антитіла до ТПО визначали за допомогою наборів Orgentec GmbH (Німеччина). Функціональний стан ЩЗ оцінювали за допомогою визначення базальних концентрацій ТТГ і вільної фракції тироксину (вТ4) у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми DRG (Німеччина) на автоматичному аналізаторі iEMS Reader MF фірми ThermoLabsystems (Фінляндія). Нормальні значення ТТГ відповідали $0,23-4,0$ мкМО/мл, вТ4 - $10,2-23,2$ пмоль/л.

Для визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові використовували електрохемілюмінесцент-

ний метод за допомогою апарата Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина). Оцінку статусу вітаміну D здійснювали відповідно до сучасної класифікації [4], згідно з якою дефіцит вітаміну D встановлюється при рівні 25(OH)D нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостатність вітаміну D - як рівень 25(OH)D, що становить 21-29 нг/мл (50,1-74,9 нмоль/л). Рівень 25(OH)D понад за 75,0 нмоль/л перебуває в межах норми.

При статистичному аналізі даних проводили перевірку розподілу кількісних ознак на відповідність закону Гауса. Залежно від типу розподілу даних використовували параметричний критерій t Стьюдента чи непараметричний критерій Віл-коксона-Манна-Уїтні. При проведенні дисперсійного аналізу у разі відповідності вибірки закону Гауса використовували критерій Фішера. Для

встановлення потенційного взаємозв'язку між вітаміном D автоімунною тиреоїдною патологією (включаючи наявність ЦД 2-го типу, вік, стать, індекс маси тіла) проведено логістичну регресію для багатоваріаційного аналізу. Статистичні характеристики вимірювань і показники подано у вигляді $Me \pm SD$. Достовірність відмінностей встановлювали при $p < 0,05$. Використане програмне забезпечення - пакет програм Statistica 8.0© StatSoft, Inc. 1984-2007.

Дослідження виконане 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.

Характеристика обстежених подана в таблиці.

Таблиця

Характеристика обстежених осіб

Показники	ЦД 2-го типу	Контрольна група	p
Число хворих, n	67	60	
Стать (чол./жін.)	26/41	23/37	>0,05
Вік хворих, років	61,2±3,7	57,9±3,1	>0,05
Вміст вітаміну D, нг/мл	16,2±2,3	24,1±2,9	<0,05
Частота дефіциту вітаміну D, n (%)	54 (80,6%)	41 (68,3%)	<0,05
ІМТ, кг/м ²	31,8±1,4	26,7±1,2	<0,05
ТТГ, мМО/л	2,81±0,26	2,16±0,18	>0,05
Частота гіпотиреозу, n (%)	7 (10,4%)	5 (8,3%)	>0,05
Частота автоімунних розладів ЩЗ, n (%)	21 (31,3%)	9 (15%)	<0,001
Підвищений титр антитіл до ТПО, МО/мл	83,7±8,1	39,6±7,3	<0,001

Примітка: >0,05 – відмінності між показниками недостовірні

Обговорення результатів дослідження

Обстежені особи (67 хворих на ЦД 2-го типу і 60 - контрольна група) не відрізнялися за віком і статтю, рівнем ТТГ. Пацієнти з ЦД 2-го типу мали достовірно більшу масу тіла, менший вміст вітаміну D і вищий титр антитіл до ТПО у порівнянні з контрольною групою (табл.). За частотою гіпотиреозу групи не відрізнялися, однак частота автоімунних розладів була вдвічі більшою у па-

цієнтів з ЦД 2-го типу. У більшості обстежених осіб контрольної групи (68,3%) встановлено дефіцит вітаміну D. Частота дефіциту вітаміну D була достовірно більшою серед популяції хворих на ЦД 2-го типу (80,6%) у порівнянні з контрольною групою.

Рівні вітаміну D та показники автоімунних тиреоїдних розладів в обстежених осіб наведені на рисунку.

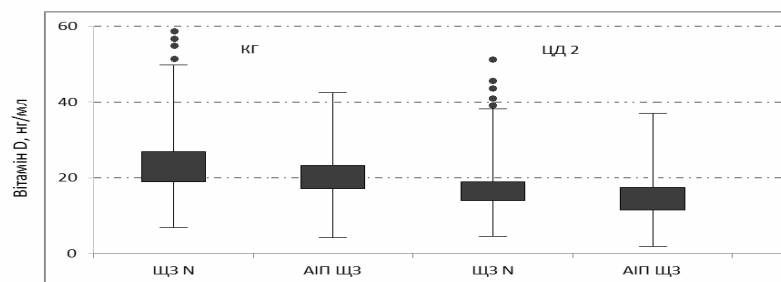


Рис. Діаграма, що відображає статистичний аналіз вмісту вітаміну D в різних групах обстежених

Примітка: КГ - контрольна група; ЦД 2 - група хворих на цукровий діабет 2-го типу; ЩЗ N - нормальний стан щитоподібної залози; АІП ЩЗ - автоімунні процеси в щитоподібній залозі

Багатофакторний логістичний регресійний аналіз показників віку, статі, ІМТ показав, що наявність ЦД 2-го типу (співвідношення ризиків: 2,69, 95% ДІ 1,24-5,35), так і рівень вітаміну D (співвідношення ризиків: 1,44, 95% ДІ 1,02-1,69) достовірно асоційовані з наявністю автоімунних процесів в ЩЗ. Інтерпретація даних аналізу в клінічних термінах показує, що зниження рівня вітаміну D на одну одиницю в осіб із ЦД 2-го типу асоціюється майже із 25% збільшенням частоти виникнення автоімунних процесів в ЩЗ.

У популяції хворих на ЦД 2-го типу і контрольній групі спостерігається висока частота дефіциту вітаміну D. Встановлена негативна достовірна асоціація між рівнем вітаміну D та автоімунними процесами в ЩЗ за наявності ЦД 2-го типу. Результати досліджень інших авторів демонструють суперечливі результати відносно асоціації між ЦД 2-го типу та автоімунними процесами в ЩЗ [2]. Слід підкреслити гетерогенність ЦД 2-го типу, а також обмежене число хворих у різних дослідженнях, різні методологічні підходи до обстеження, а також етнічні відмінності хворих. Тому можна стверджувати, що строкатість зазначених результатів посилює значення вітаміну D у світлі доведеного його впливу як на автоімунні процеси, так і на толерантність до глюकोзи.

Повідомляється, що варіації алелей всередині VDR гена можуть безпосередньо впливати на автоімунні процеси в ЩЗ [7]. Недостатність вітаміну D асоційована з автоімунними процесами в ЩЗ, рівень вітаміну D достовірно нижчий у хворих із автоімунною тиреоїдною патологією порівняно з контрольною групою, а виразність дефіциту вітаміну D корелює з рівнями антитиреоїдних антитіл як у дорослих, так і у дітей [8].

Вища поширеність дефіциту вітаміну D встановлена й серед хворих на ЦД 2-го типу. Встановлена зворотна асоціація між вмістом вітаміну D і ризиком виникнення ЦД 2-го типу (збільшення рівня вітаміну D на 10 нг/мл асоціюється зі зниженням ризику на 4%) [6].

Тому можна припустити наявність взаємозв'язку між вмістом вітаміну D і виникненнями автоімунних процесів в ЩЗ на тлі ЦД 2-го типу. Отримані нами результати підтверджують такі припущення. По-перше, асоціація між автоімунними процесами ЩЗ і ЦД 2-го типу встановлена на підставі аналізу, що в осіб з ЦД 2-го типу у 2,7 раза зростає ризик виникнення автоімунних тиреоїдних розладів у порівнянні із здоровими особами. По-друге, рівні вітаміну D достовірно асоційовані з наявністю антитиреоїдних антитіл в осіб з ЦД 2-го типу, але не з показниками контрольної

групи. По-третє, встановлено, що нижчий рівень вітаміну D в крові сприяє збільшенню частоти виявлення антитіл до ТПО у хворих на ЦД 2-го типу. Безумовно, ці дані потребують підтвердження в подальших дослідженнях.

У хворих на ЦД 2-го типу спостерігається достовірна більша частота виявлення автоімунних процесів в ЩЗ порівняно з контрольною групою (табл.). В обох групах відзначається висока частота дефіциту вітаміну D і різниця між ними носить статистично значущий характер. З іншого боку, встановлено, що частота автоімунних процесів в ЩЗ зростає за умов нижчого рівня вітаміну D. Отже, вітамін D належить до чинників, які можуть безпосередньо впливати на автоімунні процеси в ЩЗ.

Висновки

1. Серед хворих на ЦД 2-го типу встановлена достовірно більша частота дефіциту вітаміну D (80,6%) у порівнянні з контрольною групою (68,3%).

2. Наявність ЦД 2-го типу на тлі низького рівня вітаміну D асоційована з автоімунними процесами в ЩЗ: у таких хворих ймовірність виникнення автоімунних тиреоїдних розладів у 2,7 раза більша у порівнянні із здоровими особами.

3. Вітамін D належить до чинників, які безпосередньо впливають на розвиток автоімунних процесів в ЩЗ.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати обґрунтовують доцільність пошуку шляхів впливу на автоімунні процеси в щитоподібній залозі на тлі дефіциту вітаміну D.

Література. 1. Diez J.J. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes / J.J. Diez, P. Iglesias // *Diabetic Medicine*. - 2012. - Vol.29 (12). - P.1510-1514. 2. Duntas L.H. The interface between thyroid and diabetes mellitus / L.H. Duntas, J. Orgiazzi, G. Brabant // *Clinical Endocrinology*. - 2011. - Vol.75(1). - P.1-9. 3. Girgis C.M. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism / C.M. Girgis, R.J. Clifton-Bligh, M.W. Hamrick // *Endocrine Reviews*. - 2013. - Vol.34 (1). - P.33-83. 4. Holick M.F. Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2011. - Vol.96. - P.1911-1930. 5. Schroner Z. Autoimmune thyroid diseases in patients with diabetes mellitus / Z. Schroner, I. Lazurova, J. Petrovicova // *Bratislavske Lekarske Listy*. - 2008. - Vol.109(3). - P.125-129. 6. Song Y. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies / Y. Song, L. Wang, A.G. Pittas // *Diabetes Care*. - 2013. - Vol.36 (5). - P.1422-1428. 7. Stefanic M. Association of vitamin D receptor gene 3'-variants with Hashimoto's thyroiditis in the Croatian population / M. Stefanic, S. Papic, M. Suver // *International Journal of Immunogenetics*. - 2008. - Vol.35 (2). - P.125-131. 8. Tamer G. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis / G. Tamer, S. Arik, I. Tamer // *Thyroid*. - 2011. - Vol.21 (8). - P.891-896. 9. Vitamin D and musculoskeletal health, car-

diovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice / J.-C. Souberbielle, J.-J. Body, J.M. Lappe [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. - 2010. - Vol.9 (11). - P.709-715. 10. Yasmin T. Pattern of thyroid autoimmunity in type 1 and type 2 diabetics / T. Yasmin, F. Ghafoor, T. Malik // *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. - 2006. - Vol.16(12). - P.751-754.

**СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И
АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

И.В. Паньків

Резюме. Дефицит витамина D наблюдается как у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, так и у лиц с аутоиммунными расстройствами. В то же время взаимосвязь между содержанием витамина D, СД 2-го типа и аутоиммунной патологией щитовидной железы (ЩЖ) изучена недостаточно. Целью исследования было установление взаимосвязей между СД 2-го типа и аутоиммунной патологией ЩЖ на фоне показателей 25-гидроксивитамина D (25 (ОН) D). Под наблюдением находилось 67 больных СД 2-го типа и 60 лиц контрольной группы. Для установления потенциальной взаимосвязи между уровнем витамина D и аутоиммунной тиреоидной патологией (включая наличие СД 2-го типа, показатели возраста, пола, индекса массы тела) проведена логистическая регрессия для многовариационного анализа. У больных СД 2-го типа наблюдались достоверно более низкие уровни витамина D при более высоких титрах анти тиреоидных антител ($p < 0,05$). Установлено, что СД 2-го типа и уровень витамина D достоверно ассоциируют с наличием аутоиммунных расстройств ЩЖ. Доказано, что у больных СД 2-го типа в 2,7 раза чаще диагностируются аутоиммунные расстройства ЩЖ в сравнении с лицами без

СД.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, щитовидная железа, аутоиммунная патология, витамин D.

**VITAMIN D IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES
MELLITUS AND THYROID AUTOIMMUNE
PATHOLOGY**

I.V. Pan'kiv

Abstract. Vitamin D deficiency has been associated with both type 2 diabetes mellitus (DM) and autoimmune disorders. The association of vitamin D with type 2 DM and thyroid autoimmune pathology has not been investigated. We aimed to explore the putative association between type 2 DM and thyroid autoimmune pathology focusing on the role of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). The research of the population included 67 type 2 DM patients and 60 controls. To explore the potential association between 25(OH)D and thyroid autoimmune pathology multivariate logistic regression analyses were undertaken. Patients with type 2 DM had significantly lower 25(OH)D levels and higher anti-TPO titers ($p < 0.05$). Multivariable logistic regression analyses suggested that type 2 DM and vitamin D levels were significantly associated with the presence of thyroid autoimmune pathology. Among type 2 DM patients and controls with a high prevalence of vitamin D deficiency, a patient with type 2 DM was found to be 2.7 times more likely to have thyroid autoimmune pathology compared to a nondiabetic individual.

Key words: type 2 diabetes mellitus, thyroid autoimmune pathology, vitamin D.

**HSEE "Bukovinian State Medical University",
Chernivtsi**

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №3 (53). - P.104-106.

Надійшла до редакції 25.08.2015

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

© І.В. Паньків, 2015