

Vitamin D a autoimunitní tyreopatie

Karel Vondra

Endokrinologický ústav, Praha

Souhrn

Data z průřezových studií sledujících výskyt deficitu vitamínu D ve vztahu k onemocněním štítné žlázy většinou prokazují asociaci chronické autoimunitní tyreoiditidy s vyšším výskytem deficitu $25(\text{OH})\text{D}_3$, u výrazných deficitů je zjišťována častěji i hypofunkce štítné žlázy. U dětí s autoimunitní tyreoiditidou oproti zdravým dětem jsou rozdíly ve výskytu deficitu $25(\text{OH})\text{D}_3$ výraznější než v dospělé populaci. Nízké hodnoty $25(\text{OH})\text{D}_3$ byly zjištěny u poporodní tyreoiditidy i autoimunitního polyglandulárního syndromu typu 2. I u Graves Basedowy tyreotoxikózy (GBTx) autoři zjišťují vyšší prevalenci deficitu $25(\text{OH})\text{D}_3$. Výraznější snížené hladiny $25(\text{OH})\text{D}_3$ se popisují zejména u recentních stadií – závažnější deficit může predikovat pozdější nástup remise. Významně nižší hodnoty $25(\text{OH})\text{D}_3$ jsou nacházeny v aktivní fázi GBTx ve srovnání s nemocnými v plné remisi. Při interpretaci těchto vztahů je diskutován v experimentu zjištěný negativní vliv vysokých hladin tyreoidálních hormonů na tvorbu aktivní formy vitamínu D v důsledku inhibice exprese genu pro vitamin D 1- α -hydroxylázu. Vyšší riziko vzniku GBTx s sebou nesou některé polymorfizmy vitamin binding proteinu genu a genů pro specifický buněčný receptor pro aktivní formu vitamínu D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (VDR) v některých populacích, klinická relevance těchto nálezů je zatím málo významná. Na benefit suplementace nízkých hladin vitamínu D u autoimunitních onemocnění štítné žlázy upozornila zatím ojedinělá prospektivní sledování. Podrobnější doporučení musí přinést dosud chybějící kontrolované, randomizované prospektivní studie.

Klíčová slova: autoimunitní tyreoiditida – deficit vitamínu D – GB tyreotoxikóza – suplementace D vitamínem

Vitamin D and autoimmune thyroid diseases

Summary

From the recent literature data it may be concluded that vitamin D deficiency is associated with increased risk of thyroid autoimmunity development and thus should be considered as an additional important risk factor for both chronic autoimmune thyroiditis (postpartum thyroiditis including) and Graves' disease. A higher risk of Graves' disease development is also associated with several polymorphisms in the gene encoding for vitamin D binding protein and for the specific receptor of active form of vitamin D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in the respective target cells. Whether careful supplementation with vitamin D aimed to normalize low $25(\text{OH})\text{D}$ levels brings preventive or therapeutic effect is subject to further research.

Key words: autoimmune thyroiditis – D vitamin deficiency – D vitamin supplementation – Graves' disease

Úvod

V současné době jsme svědky rychle se množících poznatků o vysokém výskytu deficitu vitamínu D u řady onemocnění mimo kostní systém. Možný význam tohoto zjištění je diskutován zejména u autoimunitních, onkologických onemocnění, u diabetes mellitus, dále v souvislosti s (patofyziologickou saturací vitamínem D pro normální vývoj plodu během těhotenství i pro postnatální vývoj, či vlivem vitamínu D na průběh stárnutí, včetně mortality a v dalších oblastech klinické medicíny.

Dosavadní literární zkušenosti naznačují, že (výrazný) deficit vitamínu D může být spojen také s častějším výskytem tyreoidální autoimunity, resp. dalších onemocnění štítné žlázy.

Patofyziologické poznámky, hormonální mechanismus účinku vitamínu D

Pro klinické účely posouzení saturace vitamínem D je ve světě používán pouze $25(\text{OH})\text{D}_3$ (kalcidiol), který je považován za reálný ukazatel celkových zásob vitamínu D v organismu. Hladiny $25(\text{OH})\text{D}_3$ jsou relativně stále několik dnů až týdnů, výrazněji oscilují v závislosti na slunečním záření, méně na příjmu prekurzorů vitamínu D v potravě. Asi 99 % cirkulujícího $25(\text{OH})\text{D}_3$ je vázáno na transportní proteiny, zbylé 1 % představuje volný kalcidiol.

Pro hodnocení „normálních“ hladin $25(\text{OH})\text{D}_3$ není zatím jednoznačný konsenzus. Hladina $25(\text{OH})\text{D}_3 > 20 \text{ ng/ml}$ je považována jako dostatečná pro skeletální účinky, hladiny $> 30 \text{ ng/ml}$ nejsou již obvykle asociovány s negativními projevy deficitu vitamínu D mimo kostní systém. Horní hranice

hladin $25(\text{OH})\text{D}_3$ z hlediska bezpečné dávky není dosud stanovena a je předmětem diskuse [1]. Nicméně se zdá, že „optimální“ bude udržovat hladiny $25(\text{OH})\text{D}_3$ v krvi vyšší, než jsou široce akceptované hladiny v souvislosti kostním metabolismem.

Hladiny $25(\text{OH})\text{D}_3$ 60–80 nmol/l jsou spojeny ve většině validních studií s příznivým zdravotním stavem, včetně vztahu k mortalitě. Např. u více než čtvrt milionu obyvatel Kodaně během 7letého sledování byly s nejnižším rizikem úmrtí na KV onemocnění (iktus, infarkt myokardu a další) spojeny hladiny $25(\text{OH})\text{D}_3$ okolo 70 nmol/l, riziko úmrtí stoupalo výrazně s poklesem hladin (u mužů pod 50 nmol/l, u žen pod 30 nmol/l), méně výrazně i se vzestupem hladin $25(\text{OH})\text{D}_3$ nad 100 nmol/l [2].

Většina lidských buněk je schopná exprese genů pro receptor vitaminu D (VDR) i pro 1- α -hydroxylázu, jejichž prostřednictvím je 25-hydroxyvitamin D po svém vstupu do buňky dále hydroxylován za vzniku $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (kalcitriol), představující aktivní formu vitaminu D. Tato tkáňová tvorba kalcitriolu je regulována apokrinně-parakrinními mechanismy zajišťujícími tvorbu aktivní formy vitaminu D operativně podle aktuálních potřeb buněk. Podléhá tedy jiným regulačním mechanismům než tvorba renální. Hladina $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v krvi má poločas pouze 4–6 hod. Nově se diskuse přiklání k názoru, že cirkulující hodnoty $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v krvi odrážejí pouze jeho tvorbu v buňkách proximálního tubulu ledviny. **Předpokladem pro správné fungování periferní neskeletální složky metabolismu vitaminu D však je dostatek prekurzoru – to je $25(\text{OH})\text{D}_3$.** Jeho deficit může vést k alteraci tkáňové tvorby aktivní formy vitaminu D a následně tak negativně ovlivnit řadu buněčných a orgánových funkcí.

Biologicky aktivní $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ve vazbě na specifické jaderné receptory (VDR) penetruje do buněčného jádra. Zde vzniká s kyselinou retinovou finální komplex působící na D vitamin responzivní elementy genomu. Konečným efektem je aktivace či suprese asi 200 (500) genů, představujících asi 3–5 % lidského genomu. V této fázi funguje **aktivní forma vitaminu D jako klasické jaderné hormony** (tyreoidální, glukokortikoidy a další). S ohledem na téma tohoto sdělení jsou nejdůležitější geny kódující proteiny zajišťující normální funkce imunitního systému jak v oblasti vrozené, tak získané imunity a geny kódující proteiny zajišťující buněčný růst, diferenciaci, a antiproliferační nebo antiflogistické účinky.

Chronická autoimunitní tyreoiditida

Prakticky všechna dostupná data pocházejí z průřezových studií. Autoři se většinou shodují, že **autoimunitní tyreoiditida i její formy jsou asociovány s vyšším výskytem insuficientních/deficitních hladin vitaminu D $25(\text{OH})\text{D}_3$** ve srovnání se zdravými jedinci, např. [3–5]. Recentně k stejným závěrům dospěla i metaanalýza dat z vybraných relevantních studií [6], přesto, že ne ve všech 20 analyzovaných studiích byly vzaty v úvahu faktory ovlivňující hladinu $25(\text{OH})\text{D}$. Zatím nejprůkaznější výsledky přineslo vyšetření téměř 7 000 korejských žen [7]. Předností této studie je vedle velkého počtu vyšetřených

i skutečnost, že při hodnocení získaných dat byl zohledněn věk, pohlaví, BMI, kouření, užívání estrogenů, sérové kalcium, sezonní variace hladin vitaminu D. Autoři prokázali signifikantní asociaci mezi prevalencí pozitivitu TPO-Ab a hloubkou deficitu $25(\text{OH})\text{D}_3$: ve skupině s hladinou $25(\text{OH})\text{D}_3 < 10$ ng/ml byla pozitivita TPO-Ab ve 21,2 %, ve skupině s hladinou 10–30 ng/ml byla v 15,5 % a konečně u dobré saturace s hladinou $25(\text{OH})\text{D}_3 > 30$ ng/ml byla ve 12,6 %. Uvedené vztahy byly zjištěny však pouze u premenopauzálních žen, nikoli postmenopauzálních.

Z publikovaných průřezových studií vyplývají i některá další zajímavá zjištění. U výrazných deficitů $25(\text{OH})\text{D}_3$ je častěji zjišťována i hypofunkce štítné žlázy [8–11]. Některými autory jsou nízké hladiny $25(\text{OH})\text{D}$ považovány za nezávislý faktor ovlivňující přítomnost pozitivitu TPO-Ab [12,13] nebo vysokých hodnot TSH [11], jiní však tyto vztahy neprokázali [5]. Inverzní korelace mezi hladinou $25(\text{OH})\text{D}_3$ a hodnotami tyreoidálních protilátek je uváděna jako argument pro potenciální roli deficitu vitaminu D v patogenezi tyreoidální autoimunity [14].

Naše vlastní zkušenosti z vyšetření pacientů, kteří byli odesláni do Endokrinologického ústavu v Praze pro podezření na autoimunitní tyreoiditidu, plně potvrzují literární údaje. Např. z dat MUDr. M. Salátové a MUDr. M. Laburdy vyplývá, že průměrná vstupní hodnota $25(\text{OH})\text{D}_3$ u potvrzené diagnózy autoimunitní tyreoiditidy byla 11,4 ng/ml (4,4–20,2), přičemž u 84 % nemocných byly hodnoty $25(\text{OH})\text{D}_3 < 10$ ng/ml. Navíc byla u skupiny pacientů s výrazným deficitem vitaminu D (< 10 ng/ml) již v době diagnózy zjištěna v 70 % hypofunkce štítné žlázy, zatímco u skupiny nemocných s koncentracemi vitaminu $25(\text{OH})\text{D}_3 > 10$ ng/ml byla zaznamenána hypofunkce jen ve 40 %.

Také další studie přinesla **zajímavé zjištění** [15]. Autoři neprokázali signifikantní rozdíly ve výskytu nízkých hodnot $25(\text{OH})\text{D}_3$ u nemocných, u kterých autoimunitní endokrinopatie (včetně autoimunitní tyreoiditidy) **byla součástí autoimunitního polyglandulárního syndromu typu 2 (APS 2)** ve srovnání s hladinami $25(\text{OH})\text{D}_3$ imunoendokrinopatií, které se manifestovaly se jako „single disease“.

Stávající **ojedinělé informace od nemocných žen s porodní tyreoiditidou** (postpartum tyreoiditis – PPT) ukazují, že i tato forma tyreoidální autoimunity je spojena se signifikantně nižšími hladinami $25(\text{OH})\text{D}_3$ ve srovnání s kontrolními zdravými ženami po porodu [5,16]. Polští autoři zjišťovali i inverzní korelaci titrů protilátek anti TPO i anti-TGI s hladinami $25(\text{OH})\text{D}$.

Rovněž u **dětí a adolescentů s autoimunitní tyreoiditidou** je dle většiny literárních údajů prevalence deficitu vitaminu D signifikantně vyšší než u zdravých kontrol, např. [17], rozdíly jsou zvláště výrazné u hypotyreózních dětí [18], dokonce je popsána korelace fT_4 s hladinou $25(\text{OH})\text{D}$ [18]. Nízké hladiny $25(\text{OH})\text{D}$ neměly u nemocných dětí s autoimunitní tyreoiditidou vliv na vývoj do hypofunkce [18]. Rozdíly v hladinách $25(\text{OH})\text{D}$ mezi dětmi s chronickou autoimunitní tyreoiditidou a zdravými dětmi jsou obvykle vyjádřeny více než u dospělé populace [19]. Hladiny $25(\text{OH})\text{D} < 20$ ng/ml jsou považovány některými autory jako kritické pro vznik asociace

s autoimunitní tyreoiditidou u dětí a adolescentů [17]. Je třeba zmínit, že některým autorům se uvedené vztahy nepodařilo ale prokázat, recentně např. [20] v dětské populaci či [21] u dospělých.

Přes stále nejednoznačné výsledky studií zabývajících se asociací **mezi funkčními polymorfismy receptorů pro vitamin D (VDR) a rizikem vzniku autoimunitní tyreoiditidy** je na místě zmínit metaanalýzu relevantní literatury provedenou [22]. Autoři zjistili, že kumulativní účinek polymorfizmů genů *BsmI* nebo *TaqI* pro receptory vitaminu D (VDR) je u Evropanů signifikantně asociován s rizikem vzniku autoimunitní tyreoiditidy.

Gravesova-Basedowova tyreotoxikóza (TxGB)

Většina literárních dat ukazuje na vyšší výskyt deficitních hodnot $25(\text{OH})\text{D}_3$ i u této autoimunitní tyreopatie. Zvláště nízké hladiny $25(\text{OH})\text{D}_3$ jsou popisovány u recentních stadií TxGB [4,23,24]. V některých studiích výraznější deficit $25(\text{OH})\text{D}_3$ predikoval pozdější nástup remise. Dlouhodobé sledování nemocných s TxGB prokazovalo signifikantně nižší hodnoty $25(\text{OH})\text{D}$ v aktivní fázi nemoci ve srovnání s fází plné remise [25]. U části nemocných byly popsány i inverzní korelace mezi hladinou $25(\text{OH})\text{D}_3$ a volem štítné žlázy [23], resp. titry stimulujících protilátek (TRAK) [24]. Vysoké hladiny tyreoidálních hormonů během toxické fáze jsou typicky doprovázeny nízkými hladinami aktivní formy vitaminu D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. V molekulárním mechanismu se **uplatňuje snížení exprese renální mRNA genu *CYP27B1* kódujícího 1- α -hydroxylázu nezbytnou pro hydroxylaci $25(\text{OH})\text{D}$, resp. tvorbu aktivní formy $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Při snížení transkripce genu *CYP27B1* se uplatňují ale i další molekulární interakce [26]. Vyšší riziko vzniku TxGB sebou nesou některé polymorfismy genů kódujících specifický buněčný receptor pro aktivní formu vitaminu D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Byly zjištěny v některých populacích např. v německé, egyptské a polské, naopak v srbské populaci ne [27–29]. Pro výrazné populační rozdíly v distribuci jednotlivých rizikových polymorfizmů, včetně odlišností v jejich asociaci k TxGB, je klinická relevance těchto nálezů zatím jen málo významná.**

Pro úvahy o vztahu vitaminu D a tyreoidální autoimunity jsou zajímavá **data z několika intervenčních studií ukazujících na benefit suplementace vitaminem D**. V polské studii podávání 2 000–4 000 IU vitaminu D nekojícím pacientkám s poporodní tyreoiditidou (PPT) vedlo k poklesu titrů anti-TPO, účinek byl výraznější u žen s deficitem vitaminu D [16]. V otevřené randomizované kontrolované indické studii vedlo 3měsíční podávání vitaminu D k poklesu titru anti-TPO u nemocných s autoimunitní tyreoiditidou, signifikantního snížení bylo dosaženo ale pouze u nemocných s $\text{TSH} \leq 10 \text{ mIU/l}$ [12].

Diskuse a závěr

Z patofyziologického hlediska představuje tyreoidální autoimunita a její formy orgánově specifické autoimunitní onemocnění. Klíčovou roli při vzniku a vývoji autoimunitního procesu hraje geneticky podmíněná abe-

rantní exprese HLA DR a dalších antigenů na povrchu tyreocytů, a tím je činí vnímavými pro autoimunitní atak.

Makrofágy, dendritické buňky, monocyty, T-lymfocyty a B-lymfocyty exprimují gen *CYP27B1* kódující tvorbu 1- α -hydroxylázy nutnou pro tvorbu aktivní formy vitaminu D, exprimují i geny pro tvorbu receptoru vitaminu D (VDR). Jak jsme již uvedli, aktivní forma $1,25(\text{OH})\text{D}$ ovlivňuje v jádře buňky aktivaci či supresi genů významně ovlivňujících funkci imunitního systému. **Účinek $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jako imuno-modulátoru je unikátní v tom, že ovlivňuje funkce nejen T-lymfocytů, ale i antigen prezentujících buněk.**

Nízké hladiny vitaminu $25(\text{OH})\text{D}_3$ jsou asociovány se zvýšeným rizikem vzniku různých autoimunitních onemocnění, jako diabetes mellitus 1. typu, Crohnova choroba, reumatoidní artritida, systémový lupus erythematoses, roztroušená skleróza a další [30]. Možnou roli vitaminu D v patogeneze tyreoidální autoimunity se zabývají např. [8,31–34].

Klinická data o vztahu hladiny vitaminu $25(\text{OH})\text{D}_3$ a tyreoidální autoimunity pocházejí prakticky pouze z observačních a průřezových studií. Jejich interpretaci komplikuje řada metodických problémů: malý počet vyšetřených, nerespektování sezonního kolísání hladin vitaminu D, různé analytické metody, nestejné definice deficitu/insuficience vitaminu D, etnické odlišnosti zejména v mimoevropských studiích, věková heterogenita souborů, lékové interakce, hormonální stav, kouření a další faktory ovlivňující metabolismus vitaminu D. Podrobně se tomuto tématu věnují ve svém extenzivním review založeném na citacích z databáze PubMed [35].

Přesto se většina autorů domnívá, že existující **epidemiologická, experimentální i klinická data dostatečně podporují ideu o účasti vitaminu D při vzniku a vývoji tyreoidální autoimunity** a jejich forem. Na roli nedostatečného imunomodulačního vlivu deficitních hodnot vitaminu D, např. na snížení aktivity makrofágů i dendritických buněk vedoucí k zvýšené prezentaci autoantigenů, nebo na tvorbu prozánětlivých cytokinů a cytotoxických Th1 lymfocytů, můžeme usuzovat zejména v kontextu experimentálních dat.

Na základě vlastních klinických zkušeností i literárních údajů lze předpokládat, že **nízké hladiny $25(\text{OH})\text{D}_3$ se budou vyskytovat u většiny nemocných s autoimunitním onemocněním štítné žlázy, potažmo i u jiných imuno(endokrino)patii a řady dalších onemocnění. Namísto je proto praktická otázka, zda a jak na tuto situaci v běžné klinické praxi reagovat.** Specifický efekt farmakologické intervence nízkých hladin vitaminu D u autoimunitních tyreopatií prokázalo několik prospektivních sledování, ve 2 studiích autoři popisují příznivý vliv na autoimunitní laboratorní markery (pokles titrů anti-TPO [12,16]), ve třetí studii podávání D vitaminu vedlo k zlepšení laboratorního i klinického stavu u pacientky s TxGB [36].

Zatím chybí ale intervenční studie zaměřené na otázku, jako je forma vitaminu D, délka intervence, velikost dávky, výběr vhodných ukazatelů pro sledování a hodnocení účinků na aktivitu autoimunitního procesu, vedlejší účinky

a další. Je zřejmé, že odpovědi přinese až cílený klinicko-experimentální výzkum.

I za této situace bychom však měli našim pacientům nabídnout substituci deficitních hodnot vitaminu D [37]. V probíhající diskusi se zdá, že „optimální“ hladiny $25(\text{OH})\text{D}_3$ v krvi se pohybují mezi 60–80 nmol/l [38], ve většině validních studií jsou spojeny s příznivým zdravotním stavem. Tyto hladiny by měl zajistit u většiny dospělých denní příjem 800 IU vitaminu D_3 (cholecalciferol) [38]. **Novější data ukazují, že nejen nízké, ale i vysoké hodnoty $25(\text{OH})\text{D}_3$ mohou být spojeny se zdravotními riziky [39].** Z rozsáhlé literatury uveďme jako příklad již zmíněnou mortalitní studii [2] nebo endokrinologickou studii zabývající se hypogonadizmem [40].

Podpořeno MZ ČR – RVO (Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761).

Literatura

1. Sohl E, de Jongh T, Heymans MW et al. Thresholds for Serum $25(\text{OH})\text{D}$ Concentrations With Respect to Different Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(6): 2480–2488. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015–1353>.
2. Durup D, Jorgensen LH, Christensen J et al. A reverse J-Shaped Association between Serum $25\text{-Hydroxyvitamin D}$ and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(6): 2339–2346. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014–4551>.
3. Bizzaro G, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. *Immunol Res* 2015; 61(1–2): 46–52. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12026–014–8579-z>.
4. Muscogiuri G, Tirabassi G, Bizzaro G et al. Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D? *Eur J Clin Nutr* 2015; 69(3): 291–296. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2014.265>.
5. Ma J, Wu D, Ly C et al. Lower Serum $25\text{-Hydroxyvitamin D}$ Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(39): e1639. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000001639>.
6. Wang J, Ly S, Chen G et al. Meta-Analysis between Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease. *Nutrients* 2015; 7(4): 2485–2498. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu7042485>.
7. Choi YM, Kim WG, Kim TY et al. Low levels of serum Vitamin D_3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. *Thyroid* 2014; 24(4): 655–661. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2013.0460>.
8. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappi M et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol* 2011; 8(3): 243–247. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2010.73>.
9. Tamer G, Arik S, Tamer I et al. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2011; 21(8): 891–896. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2009.0200>.
10. Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract* 2013; 19(3): 479–484. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4158/EP12376.0R>.
11. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones (Athens)* 2016. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.14310/horm.2002.1681>.
12. Sandeep Chaudhary, Deep Dutta, Manoj Kumar et al. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20(3): 391–398. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/2230–8210.179997>.
13. Shin DY, Kim KJ, Kim D et al. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Med J* 2014; 55(2): 476–481. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3349/yonj.2014.55.2.476>.
14. Unal AD, Tarcin O, Parildar H et al. Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Cent Eur J Immunol* 2014; 39(4): 493–497. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5114/ceji.2014.47735>.
15. Bellastella G, Maiorino MI, Petrizzo M et al. Vitamin D and autoimmunity: what happens in APS? *J Endocrinol Invest* 2015; 38(6): 629–633. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40618–014–0233-z>.
16. Krysiak R, Kowalcze K, Okopien B. The effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in non-lactating women with postpartum thyroiditis. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70(5): 637–639. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2015.214>.
17. Evliyaoğlu O, Acar M, Özcan B et al. Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents: a Critical Vitamin D Level for This Association? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7(2): 128–133. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.2011>.
18. Metwally KA, Farghaly HS, Sherief T et al. Vitamin D status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2016; 39(7): 793–797. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40618–016–0432-x>.
19. Camurdan OM, Doger E, Bideci A et al. Vitamin D status in children with Hashimoto thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25(5–6): 467–470.
20. Zhou P, Cai J, Markowitz M. Absence of relationship between thyroid hormones and vitamin D levels. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29(6): 703–707. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2015–0210>.
21. Yasmeh J, Farpour F, Rizzo V et al. Hashimoto thyroiditis not associated with vitamin D deficiency. *Endocr Pract* 2016; 22(7): 809–813. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4158/EP15934.0R>.
22. Feng M, Li H, Chen SF et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine* 2013; 43(2): 318–326. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020–012–9812-y>.
23. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine* 2012; 42(3): 739–741. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020–012–9679-y>.
24. Zhang H, Liang L, Xie Z. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Titers of Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Graves' Disease. *Endocr Pract* 2015; 21(3): 258–263. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4158/EP14191.0R>.
25. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. *Endocrine* 2013; 43(1): 230–232. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020–012–9789–6>.
26. Kozai M, Yamamoto H, Ishiguro M et al. Thyroid hormones decrease plasma $1\alpha,25\text{-dihydroxyvitamin D}$ levels through transcriptional repression of the renal $25\text{-hydroxyvitamin D } 1\alpha\text{-hydroxylase}$ gene (CYP27B1). *Endocrinology* 2013; 154(2): 609–622. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012–1647>.
27. Ramos-Lopez E, Kurylowicz A, Bednarczuk T et al. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with Graves' disease in German and Polish but not in Serbian patients. *Thyroid* 2005; 15(10): 1125–1130.
28. Kurylowicz A, Ramos-Lopez E, Bednarczuk T et al. Vitamin D-binding protein (DBP) gene polymorphism is associated with Graves' disease and the vitamin D status in a Polish population study. *Exp Clin Endocrinol* 2006; 114(6): 329–335.
29. Abdel EL, Gawad SS, Abdul Samee ER et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and its association with $1,25\text{-dihydroxyvitamin D}$ in patients with Graves disease in an Egyptian population: a pilot study. *Endocr Pract* 2012; 18(2): 132–139. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4158/EP11131.0R>.
30. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM et al. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45(2): 256–266. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016–012–8342-y>.

31. Efraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(6): R241-R252. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-14-0047>>.
32. Mazokopakis EE, Kotsiris DA. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. *Current aspects. Hell J Nucl Med* 2014; 17(1): 37–40.
33. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(3): R101-R110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-14-0158>>.
34. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A et al. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmune Rev* 2015; 14(2): 174–180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>>.
35. Kmiec P, Sworczak K. Vitamin D in thyroid disorders. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123(7): 386–393. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1554714>>.
36. Alhuzaim ON, Aljohani N. Effect of vitamin d3 on untreated graves' disease with vitamin d deficiency. *Clin Med Insights Case Rep* 2014; 7: 83–85. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4137/CCRep.S13157>>.
37. Caprio M, Infante M, Calanchini M et al. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord* 2016; Aug 23. V tisku.
38. Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Adv Exp Med Biol* 2014; 810: 500–525.
39. Lucas R, Neale R. What is the optimal level of vitamin D? – separating the evidence from the rhetoric. *Aust Fam Physician* 2014; 43(3): 119–122.
40. Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C et al. Serum vitamin D and hypogonadism in men. *Andrology* 2014; 2(5): 748–754. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00247.x>>.

prof. MUDr. Karel Vondra, DrSc.

✉ kvondra@endo.cz

Endokrinologický ústav, Praha

www.endo.cz

Doručeno do redakce 31. 8. 2016

Přijato po recenzi 6. 9. 2016