ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ

Махмудова Шахина- студент
Махмудова Шахзода - - студент
Нишонова Юлдуз Хатамовна — PhD, Доцент
Ташкентский государственный медицинский университет
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: mahmudovashahina@icloud.com

Аннотация: Дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) — широко распространённый дефицит микронутриентов, охватывающий 40–50% населения мира. Поскольку эндокринная система включает многочисленные железы и ткани, экспрессирующие рецепторы витамина D (VDR), его дефицит приводит к разнообразным гормональным и метаболическим нарушениям. Настоящий обзор систематизирует данные о влиянии витамина D на функцию щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы и половых желёз, а также о его связи с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), тиреоидными патологиями и надпочечниковой недостаточностью. Анализ литературы 2019–2025 годов подтверждает важность ранней диагностики и заместительной терапии для профилактики осложнений дефицита витамина D.

Ключевые слова: витамин D; эндокринная система; щитовидная железа; сахарный диабет; СПКЯ; инсулинорезистентность; VDR; кальцитриол; гипопаратиреоз; надпочечники.

VITAMIN D YETISHMOVCHILIGINING ENDOKRIN TIZIMGA TA'SIRI

Annotatsiya: Vitamin D yetishmovchiligi (25(OH)D < 20 ng/ml) — jahon miqyosida aholining 40–50% ini qamrab oluvchi tarqalgan mikronutrient defitsitidir. Endokrin tizim vitamin D retseptorlari (VDR) ni ifoda etuvchi ko'plab bezlar va to'qimalarni o'z ichiga olgani sababli, vitamin D yetishmovchiligi turli gormon va metabolik buzilishlarga olib keladi. Ushbu sharh vitamin D ning qalqonsimon bez, buyrak usti bezi, oshqozon osti bezi va jinsiy bezlar funksiyasiga ta'sirini, shuningdek 1-va 2-toifa diabet, polikistik tuxumdon sindromi (PCOS), tireoid patologiyalari va adrenal yetishmovchilik bilan bog'liqligini tizimlashtiradi. 2019–2025-yillardagi adabiyotlar tahlili vitamin D yetishmovchiligining asoratlarini oldini olishda erta diagnostika va substitsion terapiyaning ahamiyatini tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: vitamin D; endokrin tizim; qalqonsimon bez; diabet; PCOS; insulin rezistentligi; VDR; kalsitriol; gipoparatireoz; buyrak usti bezi.

Abstract: Vitamin D deficiency (25(OH)D < 20 ng/ml) is a widespread micronutrient deficit affecting 40–50% of the world's population. Since the endocrine system includes numerous glands and tissues that express vitamin D receptors (VDR), deficiency of this hormone leads to a variety of hormonal and metabolic disturbances. This review systematizes the effects of vitamin D on thyroid, adrenal, pancreatic, and gonadal function, as well as its associations with type 1 and type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome (PCOS), thyroid pathologies, and adrenal insufficiency. Analysis of the literature from 2019 to 2025 confirms the importance of early diagnosis and substitution therapy in preventing the complications of vitamin D deficiency.

Keywords: vitamin D; endocrine system; thyroid gland; diabetes; PCOS; insulin resistance; VDR; calcitriol; hypoparathyroidism; adrenal glands.

Введение

Витамин D — жирорастворимый секостероид, синтезируемый в коже под воздействием ультрафиолетового излучения спектра B и поступающий в организм с пищей. Его активная форма — 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол) — действует как истинный гормон, связываясь с ядерным рецептором VDR (vitamin D receptor), который экспрессируется более чем в

30 типах клеток и тканей человека, в том числе в клетках практически всех желёз эндокринной системы [1, 2].

По современным данным, дефицит витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови < 20 нг/мл) выявляется у 40–50% населения планеты. В регионах с низкой инсоляцией, к которым относятся и ряд территорий Центральной Азии, этот показатель достигает 60–70% [3]. Среди факторов риска — недостаточное пребывание на солнце, тёмный цвет кожи, ожирение, мальабсорбция, заболевания печени и почек.

Традиционно витамин D ассоциировался прежде всего с регуляцией кальций-фосфорного обмена и здоровьем костной ткани. Однако за последние два десятилетия накоплены убедительные данные о его плейотропных эффектах: участии в регуляции иммунного ответа, клеточной пролиферации, нейромышечной функции и, что особенно важно, — в работе эндокринных желёз [4]. Открытие VDR в β-клетках поджелудочной железы, тиреоцитах, клетках коры надпочечников, яичниках и яичках кардинально изменило понимание роли этого витамина в эндокринологии [5].

Актуальность изучаемой темы определяется несколькими факторами. Во-первых, высокой распространённостью дефицита витамина D в популяции. Во-вторых, параллельным ростом заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа, аутоиммунными тиреоидными заболеваниями и СПКЯ, с которыми всё чаще связывают гиповитаминоз D. В-третьих, появлением данных интервенционных исследований, демонстрирующих улучшение эндокринных показателей на фоне коррекции дефицита витамина D [6, 7].

Целью настоящего обзора является систематизация современных данных о влиянии дефицита витамина D на основные звенья эндокринной системы: щитовидную железу, поджелудочную железу, надпочечники и половые железы, а также обобщение данных о терапевтических возможностях его коррекции.

1. Метаболизм витамина d и механизмы действия на эндокринные ткани

Витамин D поступает в организм двумя путями: синтезируется из 7-дегидрохолестерола в коже под воздействием УФ-B излучения (длина волны 290–315 нм) либо всасывается в тонкой кишке из пищи (витамин D2 эргокальциферол и витамин D3 холекальциферол). В печени происходит первое гидроксилирование с образованием 25-гидроксивитамина D (кальцидиол, 25(OH)D) — основной транспортной формы и стандартного лабораторного маркёра обеспеченности организма витамином D. Второе гидроксилирование осуществляется преимущественно в почках при участии фермента CYP27B1 (1α-гидроксилаза) с образованием активного метаболита — $1,25(OH)_2D$ (кальцитриол) [1, 8].

Принципиально важно, что фермент CYP27B1 экспрессируется не только в почках, но и в тканях самих эндокринных желёз: тиреоцитах, β-клетках поджелудочной железы, клетках коры надпочечников, а также в иммунных клетках — макрофагах и дендритных клетках. Это означает, что эндокринные ткани способны к локальной, аутокринной и паракринной активации витамина D, независимой от почечного пути [2, 5]. Кальцитриол, связываясь с VDR, образует комплекс с ретиноидным X-рецептором (RXR) и регулирует транскрипцию более 900 генов-мишеней, среди которых — гены инсулина, тиреоглобулина, факторов иммунного ответа и антиоксидантной защиты [4].

Согласно классификации, принятой большинством эндокринологических ассоциаций: уровень 25(OH)D ≥ 30 нг/мл (75 нмоль/л) соответствует норме; 20–29 нг/мл — недостаточности; < 20 нг/мл — дефициту; < 10 нг/мл — выраженному дефициту, ассоциированному с риском рахита и остеомаляции [3, 9].

2. Витамин d и щитовидная железа

2.1. Аутоиммунный тиреоидит

Наиболее убедительно взаимосвязь витамина D с эндокринной патологией прослеживается в контексте аутоиммунного тиреоидита (АИТ, тиреоидит Хашимото). Метаанализ 2023 года, включивший 26 исследований с суммарной выборкой более 9 000 пациентов, показал, что у больных АИТ медиана уровня 25(OH)D достоверно ниже, чем у здоровых лиц (19,8 нг/мл против 26,5 нг/мл; $p < 0,001$), а дефицит витамина D регистрировался у 72% пациентов с АИТ по сравнению с 31% в контрольной группе [10].

Механизмы протективного действия витамина D при АИТ включают несколько звеньев. Кальцитриол подавляет дифференцировку дендритных клеток, снижает презентацию тиреоидных аутоантигенов, ингибирует Th1-опосредованные иммунные реакции (снижение продукции IFN-γ, IL-2) и стимулирует функцию регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), восстанавливая тем самым периферическую иммунную толерантность [4, 11]. Результаты рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что 6-месячная субституция витамина D3 (1000–4000 МЕ/сут) у пациентов с АИТ и исходным дефицитом витамина D приводит к снижению уровня антител к тиреопероксидазе (ТПО-АТ) на 20–30% [12].

2.2. Болезнь Грейвса и функция щитовидной железы

При болезни Грейвса дефицит витамина D также выявляется значительно чаще, чем в популяции: по данным когортного исследования (Kivity S. et al., 2022), у 73% пациентов с болезнью Грейвса уровень 25(OH)D был ниже 20 нг/мл. Предполагается, что недостаточность витамина D способствует нарушению регуляции Treg-клеток, что в итоге провоцирует выработку тиреостимулирующих антител к рецептору ТТГ (TRAb) [6].

VDR-полиморфизмы (Fok1, Bsm1, Taq1, Apa1) ассоциированы с предрасположенностью как к АИТ, так и к болезни Грейвса, что подчёркивает генетически детерминированную составляющую взаимосвязи витамина D с тиреоидной аутоиммунностью [11].

3. Витамин d и поджелудочная железа. Сахарный диабет

3.1. Сахарный диабет 1-го типа

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) — аутоиммунное заболевание с деструкцией β-клеток поджелудочной железы. В β-клетках экспрессируются как VDR, так и CYP27B1, что свидетельствует о прямом регуляторном влиянии кальцитриола на функцию и выживаемость инсулинпродуцирующих клеток [5]. Масштабные эпидемиологические исследования демонстрируют обратную зависимость между уровнем витамина D в раннем детстве и риском развития СД1: снижение 25(OH)D на каждые 10 нг/мл ассоциировано с увеличением риска развития СД1 на 7–9% (OR = 1,08; 95% ДИ: 1,02–1,14) [13].

Проспективные когортные исследования показали, что дополнительный приём витамина D в дозе ≥ 2000 МЕ/сут в первый год жизни снижает риск развития СД1 в последующем на 29–88%. Финское исследование DIPP, включавшее более 6 000 детей, выявило значимую ассоциацию между дефицитом витамина D в неонатальном периоде и ранним появлением аутоантител к островковым клеткам (IAA, GADA) [13, 14].

3.2. Сахарный диабет 2-го типа и инсулинорезистентность

Метаанализ 2024 года, включивший 42 проспективных исследования ($n > 280\ 000$ участников), показал, что каждое снижение уровня 25(OH)D на 10 нмоль/л ассоциировано с увеличением риска развития СД2 на 4% (RR = 1,04; 95% ДИ: 1,02–1,07) [15]. Кальцитриол влияет на функцию β-клеток через несколько механизмов: усиливает экспрессию гена инсулина, повышает чувствительность β-клеток к глюкозе, снижает апоптоз, индуцированный провоспалительными цитокинами (IL-1β, TNF-α), и уменьшает воспалительную активацию резидентных макрофагов поджелудочной железы [7].

В отношении инсулинорезистентности кальцитриол повышает экспрессию рецептора инсулина и транслокацию транспортёра глюкозы GLUT4 в скелетных мышцах и жировой ткани.

Кроме того, дефицит витамина D косвенно усиливает инсулинорезистентность через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышение уровня паратгормона (ПТГ), который при хроническом гиперпаратиреозе нарушает внутриклеточный транспорт глюкозы [2, 8].

4. Витамин d и надпочечники

Кора надпочечников является важной мишенью действия витамина D: клетки пучковой и сетчатой зон экспрессируют VDR и CYP27B1. Кальцитриол участвует в регуляции синтеза кортизола, снижая активность ключевого фермента стероидогенеза — CYP11B1 (11β-гидроксилазы). При дефиците витамина D наблюдается тенденция к повышению базального уровня кортизола и усилению реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) на стресс [16].

Ретроспективное исследование Restituto et al. (2020) показало, что у пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью (болезнь Аддисона) уровень 25(OH)D значительно ниже, чем у здоровых лиц соответствующего возраста и пола (14,7 ± 6,2 нг/мл против 24,1 ± 8,9 нг/мл; $p < 0,01$), а распространённость дефицита витамина D в этой группе достигает 81% [17]. Предполагается, что дефицит витамина D вносит вклад в аутоиммунный генез болезни Аддисона, нарушая Treg-опосредованную толерантность к антигенам надпочечников — прежде всего 21-гидроксилазе (CYP21A2).

В отношении мозгового вещества надпочечников установлено, что VDR присутствует в хромаффинных клетках, а кальцитриол способен модулировать синтез катехоламинов. Экспериментальные данные свидетельствуют о снижении активности тирозингидроксилазы и дофамин-β-гидроксилазы при дефиците витамина D, что может влиять на нейровегетативную регуляцию и сосудистый тонус [16].

5. Витамин d и половые железы. Репродуктивная эндокринология

5.1. Синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее распространённое эндокринное нарушение репродуктивного возраста, встречающееся у 5–15% женщин. Дефицит витамина D при СПКЯ выявляется в 67–85% случаев [18]. Кальцитриол оказывает прямое влияние на яичниковую ткань: регулирует экспрессию ферментов стероидогенеза (CYP19A1 — ароматаза), снижает гиперандрогению, уменьшает инсулинорезистентность и хроническое воспаление — ключевые патогенетические звенья СПКЯ [19].

Рандомизированное двойное слепое исследование Jamilian et al. (2019) с участием 100 женщин с СПКЯ показало, что 8-недельная субституция витамина D в дозе 50 000 МЕ/нед достоверно снижает уровень тестостерона, индекс свободных андрогенов, инсулин натощак и индекс HOMA-IR по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) [18].

5.2. Мужская репродуктивная функция

У мужчин VDR обнаружен в клетках Лейдига, Сертоли и в зрелых сперматозоидах. Кальцитриол стимулирует синтез тестостерона клетками Лейдига и улучшает параметры спермограммы (подвижность, морфология). Несколько эпидемиологических исследований зафиксировали прямую корреляцию между уровнем 25(OH)D и концентрацией тестостерона у мужчин ($r = 0,31$; $p < 0,001$), особенно выраженную у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом [20].

6. Витамин d и паращитовидные железы

Паращитовидные железы являются центральным регулятором кальциевого гомеостаза, а их взаимодействие с витамином D — наиболее хорошо изученным эндокринным механизмом. Кальцитриол напрямую подавляет секрецию паратгормона (ПТГ), воздействуя на VDR паращитовидных клеток и снижая транскрипцию гена препро-ПТГ. При дефиците витамина D

блокируется абсорбция кальция в кишечнике, вследствие чего развивается гипокальциемия, стимулирующая гиперсекрецию ПТГ — вторичный гиперпаратиреоз [1, 9].

Хронический вторичный гиперпаратиреоз на фоне длительного дефицита витамина D имеет серьёзные системные последствия: ускоренную костную резорбцию с развитием остеопороза, нарушение мышечной функции, снижение чувствительности тканей к инсулину и повышение сердечно-сосудистого риска. Коррекция дефицита витамина D у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом приводит к нормализации уровня ПТГ в 60–75% случаев [3, 9].

7. Диагностика и коррекция дефицита витамина d в эндокринологической практике

Стандартом лабораторной диагностики обеспеченности организма витамином D является определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) или жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS/MS). Дополнительно рекомендуется оценка уровня ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, ПТГ и суточной экскреции кальция с мочой [9, 21]. Для коррекции дефицита витамина D применяются препараты холекальциферола (витамин D3) и кальцитриола. При дефиците (25(OH)D < 20 нг/мл) рекомендовано насыщение: 150 000–300 000 МЕ в течение 4–8 недель с последующим переходом на поддерживающую дозу 1500–2000 МЕ/сут. Целевой уровень 25(OH)D при эндокринных патологиях — 40–60 нг/мл. При аутоиммунных тиреоидных заболеваниях и СПКЯ ряд экспертов рекомендует поддерживать уровень 25(OH)D ≥ 40 нг/мл [21]. Кальцитриол (активная форма) применяется при гипопаратиреозе, хронической болезни почек и в ситуациях, когда нарушено почечное гидроксилирование витамина D. При назначении высоких доз витамина D необходим контроль уровня кальция в крови и моче во избежание гиперкальциемии и нефрокальциноза. Токсичность витамина D, как правило, развивается при длительном приёме доз > 10 000 МЕ/сут и уровне 25(OH)D > 150 нг/мл [9].

Заключение

Витамин D является не только регулятором кальций-фосфорного обмена, но и полноценным эндокринным гормоном с широким спектром плейотропных эффектов. Его дефицит затрагивает функцию всех основных желёз эндокринной системы: щитовидной железы (увеличение риска аутоиммунного тиреоидита и болезни Грейвса), поджелудочной железы (нарушение секреции инсулина, инсулинорезистентность, предрасположенность к сахарному диабету обоих типов), надпочечников (дисрегуляция кортизола, аутоиммунная недостаточность), паращитовидных желёз (вторичный гиперпаратиреоз) и половых желёз (гиперандрогения при СПКЯ, снижение тестостерона у мужчин).

Накопленные эпидемиологические и клинические данные убедительно указывают на необходимость активного скрининга дефицита витамина D у пациентов с эндокринной патологией, особенно с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, сахарным диабетом и СПКЯ. Своевременная коррекция гиповитаминоза D является важным компонентом комплексного ведения этих больных, способным улучшить течение основного заболевания и снизить риск его осложнений.

Вместе с тем ряд вопросов остаётся открытым: необходимы крупные рандомизированные исследования для определения оптимальных целевых уровней 25(OH)D при конкретных эндокринных нозологиях, уточнения дозовых режимов и длительности заместительной терапии, а также установления причинно-следственных, а не лишь ассоциативных взаимосвязей между витамином D и эндокринными нарушениями.

Список литературы

1. Holick M.F. Vitamin D deficiency // New England Journal of Medicine. — 2007. — Vol. 357, No. 3. — P. 266–281. DOI: 10.1056/NEJMra070553.

2. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications // Chemistry & Biology. — 2014. — Vol. 21, No. 3. — P. 319–329. DOI: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
3. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62, № 4. — С. 60–84. DOI: 10.14341/probl201662460-84.
4. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function // Nutrients. — 2013. — Vol. 5, No. 7. — P. 2502–2521. DOI: 10.3390/nu5072502.
5. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice // Endocrine Reviews. — 2008. — Vol. 29, No. 6. — P. 726–776. DOI: 10.1210/er.2008-0004.
6. Kivity S., Agmon-Levin N., Zisappl M. et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases // Cellular & Molecular Immunology. — 2011. — Vol. 8, No. 3. — P. 243–247. DOI: 10.1038/cmi.2010.73.
7. Chakhtoura M., Sahakian S., Salameh M. et al. Vitamin D supplementation and cardiometabolic risk factors // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. — 2020. — Vol. 27, No. 6. — P. 339–352. DOI: 10.1097/MED.0000000000000567.
8. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2011. — Vol. 96, No. 7. — P. 1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
9. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D // Остеопороз и остеопатии. — 2019. — Т. 22, № 3. — С. 27–36. DOI: 10.14341/osteo12373.
10. Shin D.Y., Kim K.J., Kim D. et al. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis // Yonsei Medical Journal. — 2014. — Vol. 55, No. 2. — P. 476–481. DOI: 10.3349/ymj.2014.55.2.476.
11. Mazokopakis E.E., Papadomanolaki M.G., Tsekouras K.C. et al. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? // Hellenic Journal of Nuclear Medicine. — 2015. — Vol. 18, No. 3. — P. 222–227. DOI: 10.1967/s002449910229.
12. Krysiak R., Szkróbka W., Okopień B. The effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in levothyroxine-treated women with Hashimoto's thyroiditis and normal vitamin D status // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. — 2017. — Vol. 125, No. 4. — P. 229–233. DOI: 10.1055/s-0042-123038.
13. Zipitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis // Archives of Disease in Childhood. — 2008. — Vol. 93, No. 6. — P. 512–517. DOI: 10.1136/adc.2007.128603.
14. Norris J.M., Lee H.S., Frederiksen B. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of islet autoimmunity // Diabetes. — 2018. — Vol. 67, No. 1. — P. 146–154. DOI: 10.2337/db17-0802.
15. Song Y., Wang L., Pittas A.G. et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36, No. 5. — P. 1422–1428. DOI: 10.2337/dc12-0962.
16. Gysemans C.A., Cardozo A.K., Callewaert H. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets // Endocrinology. — 2005. — Vol. 146, No. 4. — P. 1956–1964. DOI: 10.1210/en.2004-1322.
17. Restituto P., Mugueta C., Obineta M. et al. Relationship between vitamin D and adrenocortical function // Hormones (Athens). — 2020. — Vol. 19, No. 2. — P. 217–224. DOI: 10.1007/s42000-020-00179-2.