

Katarzyna LIZIS-KOLUS<sup>1</sup>  
 Alicja HUBALEWSKA-DYDEJCZYK<sup>2</sup>  
 Małgorzata TROFIMIUK-MULDNER<sup>2</sup>  
 Anna SOWA-STASZCZAK<sup>2</sup>  
 Aldona KOWALSKA<sup>1</sup>

## Ocena stężenia 25(OH)D<sub>3</sub> w grupie chorych z rakiem brodawkowym tarczycy w porównaniu do chorych z chorobą Hashimoto

Assessment of 25(OH)D<sub>3</sub> concentration levels in patients with papillary thyroid cancer compared to patients with Hashimoto's thyroiditis

<sup>1</sup>Dział Endokrynologii i Medycyny Nuklearnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach  
 Kierownik: dr n. med. Aldona Kowalska

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii UJ CM w Krakowie  
 Kierownik: Prof. dr hab. Alicja Hubalewska-Dydejczyk

### Dodatkowe słowa kluczowe:

witamina  
 25(OH)D<sub>3</sub>  
 rak brodawkowy tarczycy  
 choroba Hashimoto

### Additional key words:

vitamin D  
 25(OH)D<sub>3</sub>  
 papillary thyroid carcinoma  
 Hashimoto's thyroiditis

**Wstęp:** Klasyczną rolą witaminy D jest jej wpływ na homeostazę wapniowo-fosforanową. Przedmiotem zainteresowań w ostatnich latach jest jej wpływ „niekalcemiczny” na procesy nowotworowe i układ immunologiczny.

Celem pracy była ocena stężeń 25(OH)D<sub>3</sub> u pacjentów leczonych z powodu raka brodawkowego tarczycy (PTC) i z chorobą Hashimoto (HT).

**Materiał:** Do badania zakwalifikowano 80 pacjentek w wieku 19-83 lat (średnia wieku 52,96 lat) leczonych w latach 2000-2011 w ŚCO. Analizę przeprowadzono w dwóch grupach chorych: grupie z PTC - 40 kobiet (średni wiek 50,40 lat) oraz z HT - 40 kobiet (średni wiek 55,73 lat). Grupę chorych z PTC dodatkowo podzielono na dwie podgrupy: 19 chorych z mikrorakiem (T1a) i 21 z wyższym stopniem zaawansowania raka (>T1a). Grupę chorych z HT stanowiły kobiety leczone dawkami substytucyjnymi L-tyroksyny z powodu hypotyreozy. Porównano stężenia 25(OH)D<sub>3</sub> w obydwu grupach: PTC vs. HT. W grupie pacjentek z PTC analizowano stężenia 25(OH)D<sub>3</sub> w zależności od stężenia TSH: TSH≤0,1 μIU/ml vs. TSH>0,1 μIU/ml oraz w zależności od stopnia zaawansowania raka: T1a vs.>T1a.

**Wyniki:** W badanych grupach nie stwierdzono różnic w częstości występowania hipowitaminozy i niedoboru witaminy D (65% pacjentek z PTC vs. 62,5% z HT). W grupie pacjentek z PTC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężenia 25(OH)D<sub>3</sub> w zależności od stężenia TSH oraz od stopnia zaawansowania klinicznego raka.

**Wnioski:** Badaniem nie stwierdzono różnic w stężeniach 25(OH)D<sub>3</sub> u chorych z rakiem brodawkowym tarczycy i chorobą Hashimoto. W grupie chorych z PTC nie wykazano związku pomiędzy stężeniem 25(OH)D<sub>3</sub> a stopniem zaawansowania klinicznego choroby oraz pomiędzy stężeniem 25(OH)D<sub>3</sub> a stężeniem TSH.

**Introduction:** The classic role of vitamin D is its effect on calcium and phosphate homeostasis. The subject of interest in recent years has been its non-calcemic impact on neoplastic processes and the immune system.

The aim of the study was to assess 25(OH)D<sub>3</sub> concentrations in patients treated for papillary thyroid carcinoma (PTC) and Hashimoto's thyroiditis (HT).

**Material:** The study included 80 patients aged 19-83 years (average age 52.96 years) treated between 2000-2011 in Świętokrzyskie Centrum Onkologii. The analysis was conducted in two groups of patients: a PTC group of 40 women aged 19 to 83 years (average age 50.40 years) and a HT group of 40 women aged 30 to 75 years (average age 55.73 years). The group of PTC patients was further divided into two subgroups: 19 patients with microcarcinoma (T1a) and 21 patients with a higher grade of cancer (>T1a). A group of patients with HT comprised women treated with substitutive doses of L-thyroxine for hypothyroidism. The serum concentration of 25(OH)D<sub>3</sub> was compared in both groups: PTC vs. HT. Among patients with PTC serum 25(OH)D<sub>3</sub> was analysed depending on the concentration of TSH: TSH≤0.1 μIU/ml vs. TSH>0.1 μIU/ml, and depending on the stage of cancer: T1a vs.>T1a.

**Results:** There were no differences in the prevalence of hypovitaminosis and vitamin D deficiency in both groups (65% of patients with PTC vs. 62.5% with HT). In the PTC group no statistically significant differences in serum 25(OH)D<sub>3</sub>, depending on the concentration of TSH and cancer clinical stage, were found.

**Conclusion:** This study showed no difference in concentrations of 25(OH)D<sub>3</sub> in patients with papillary thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditis. Patients with PTC showed no relationship between serum 25(OH)D<sub>3</sub> and clinical stage of the disease or TSH level.

Adres do korespondencji:  
 Katarzyna Lizis-Kolus  
 Świętokrzyskie Centrum Onkologii  
 Dział Endokrynologii i Medycyny Nuklearnej  
 Kielce, ul. Artwińskiego 4  
 Tel. 603- 773- 095  
 e-mail: katarzynalizis@tlen.pl

## Wstęp

System witaminy D obejmuje rozpuszczalne w tłuszczach prohormony, ich aktywne metabolity, enzymy uczestniczące w procesie aktywacji prohormonów i receptory modulujące wiele funkcji życiowych komórek. Klasyfikacją witaminy D jest wpływ na homeostazę wapniowo-fosforanową. Przedmiotem zainteresowań w ostatnich latach jest jej działanie „niekalcemiczne” na układ immunologiczny oraz procesy nowotworowe [53].

W naturze występują dwie główne formy witaminy D: D<sub>2</sub> (ergokalcyferol), fotochemicznie syntetyzowana przez rośliny z ergosterolu oraz D<sub>3</sub> (cholekalcyferol), która powstaje w skórze z 7-dehydrocholesterolu w odpowiedzi na promieniowanie UVB. Następnym etapem metabolizmu witaminy D jest jej hydroksylacja w pozycji 25 przez zespół 25-hydroksylaz (CYP27A1, CYP3A4, CYP2R1) w wątrobie. W wyniku hydroksylacji 25-hydrokycholekalcyferolu (25(OH)D<sub>3</sub>) w pozycji 1 powstaje w nerkach aktywnie biologiczna forma witaminy D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dihydrocholekalcyferol, natomiast w wyniku hydroksylacji w pozycji 24 powstaje 24,25-dihydrokycholekalcyferol, którego funkcja nie jest do końca poznana. Podstawowym enzymem dla syntezy 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> jest 1- $\alpha$  hydroksylaza (CYP27B1). Jej obecność wykryto w komórkach kanalikula proksymalnego nerki, a także w makrofa-

gach, tkance kostnej, płucach, łożysku – tu działanie 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ma charakter auto- i parakryny. Hydroksylacja w pozycji 24 jest katalizowana przez 24-hydroksylazę (CYP24) w tych wszystkich komórkach, na które oddziałuje witamina D.

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> po związaniu z receptorem dla witaminy D (VDR) odgrywa rolę czynnika transkrypcyjnego uczestniczącego również w mechanizmie tumorogenezy poprzez wpływ na wzrost i różnicowanie komórek oraz apoptozę – ryc. 1. [24,53]. Mechanizm działania witaminy D może być genomowy i pozagenomowy [53].

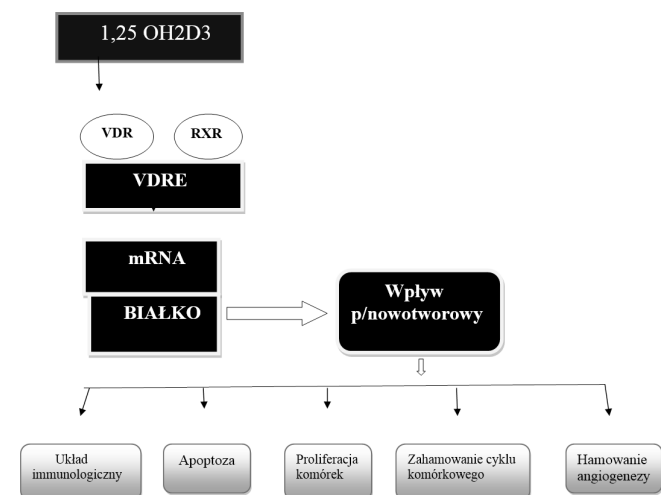
VDR jest wewnątrzkomórkowym receptorem aktywnym w ponad 30 różnych ludzkich tkankach [53]. Należy on do II klasy receptorów jądrowych i działa jako czynnik transkrypcyjny. Po przyłączeniu pochodnych cholekalcyferolu do VDR dochodzi do heterodimeryzacji z receptorem dla retinoidu X (RXR) i związania odpowiednich sekwencji VDRE (ang. *Vitamin D responsive elements*). Po dołączeniu białek koaktywujących dochodzi do inicjacji transkrypcji. Związek polimorfizmów VDR z występowaniem nowotworów przedstawiono w tabeli I [6,22,24,53].

Pozagenomowy efekt działania witaminy D jest szybki i niezależny od transkrypcji, ale może oddziaływać na nią poprzez reakcje krzyżowe na różnych drogach przekazywania sygnałów (Ryc.2). Uważa się, że poza-

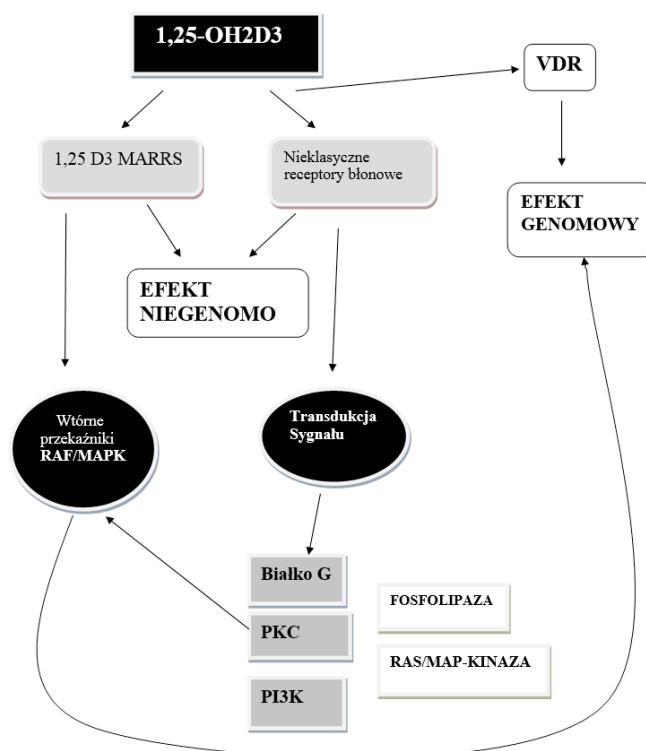
genomowe działanie witaminy D zależne od nieklasycznych receptorów błonowych oraz odkrytego w ostatnich latach receptora dla 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> nazwanego 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-MARRS (ang. *membrane-associated, rapid response-steroid-binding*) [38,39]. Związanie 1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> przez receptory błonowe m.in. aktywuje wtórne przekaźniki. Niektóre z nich, szczególnie RAF/MAPK (ang. *rapidly accelerated fibrosarcoma/mitogen activated protein kinase*) mogą wpływać na jądro komórkowe w zakresie regulacji ekspresji genów: ERK zwiększa aktywność transkrypcyjną VDR, a pozagenomowa aktywacja PKC (ang. *protein kinase C*), może stabilizować VDR na drodze fosforylacji [12,13]. 1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> i jej analogi indukują zatrzymanie fazy komórkowej G0/G1 oraz hamują proliferację komórek poprzez zwiększenie ekspresji białek p27 i p21, co prowadzi do zahamowania kinaz CDK (ang. *cyclin dependent kinase*), braku fosforylacji białka Rb i zahamowania fazy G1/S cyklu komórkowego [24,53]. Kalcytroliol promuje rozszczepienie kaspazy 3 i hamuje w mechanizmie zależnym od kaspazy kinazę białkową aktywowaną przez mitogeny (MEK-ang. *mitogen activated protein kinase*). Ponadto kalcytroliol powoduje zwiększenie syntezy proapoptotycznych cząstek sygnałowych MEKK-1 (ang. *mitogen activated kinase kinase 1*) i hamuje fosforylację oraz ekspresję kinazy Akt (ang. *ATK kinase*), która jest kluczowym regulatorem metabolizmu i proliferacji komórek nowotworowych [31,7]. Pośrednio zwiększa aktywność TGF- $\beta$  (ang. *transforming growth factor beta*) i zmniejsza sygnały mitogenne przekazywane przez receptory dla czynników wzrostu, w tym receptor dla EGF (ang. *epidermal growth factor*) [24]. Indukcja apoptozy może także odbywać się pośrednio poprzez wpływ na

Tabela I  
Związek polimorfizmów VDR z nowotworami.  
VDR polymorphisms and cancer.

Rak- lokalizacja	Rodzaj polimorfizmu VDR				
	Fok1	Bsm1	Taq1	Apa1	Poly (A)
prostata	+	+	+	+	+
piersi	+	+	+	+	+
j. grube	+	+			
czerniak	+	+			
tarczycyca	+		+	+	
jajnik	+			+	
nerka			+	+	
Pęcherz moczowy	+				



Rycina 1  
Wpływ aktywacji VDR na proces nowotworowy.  
Effect of VDR activation in the neoplastic process.



Rycina 2  
Genomowy i pozagenomowy mechanizm działania 1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.  
Genomic and extra-genomic mechanism of action of 1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu oraz na TGF- $\alpha$  (ang. *transforming growth factor alfa*) lub bardziej bezpośrednio poprzez wpływ na system rodziny Bcl-2, szlak ceramidowy, receptory śmierci (np. Fas), ścieżkę aktywowanych stresem kinaz proteinowych Jun –N końcowa kinaza i p38 (ang. *Jun N terminal kinase*) [7,31,53]. Hamowanie inwazji guza i przerzutów odbywa się w mechanizmie hamowania proteinaz serynowych, metaloproteinaz oraz angiogenezy [47]. Witamina D współdziałając z wapniem we krwi, ma wpływ antyproliferacyjny poprzez hamowanie WNT/ $\beta$ -kateniny. Wysokie stężenie wapnia we krwi moduluje metabolizm pozanerkowy 1,25(OH) $_2$ D $_3$ , powodując jej wysokie lokalne stężenia. Z kolei 1,25(OH) $_2$ D $_3$  zwiększa ekspresję receptorów wrażliwych na wapń wzmagając antyproliferacyjną odpowiedź na wysokie stężenia Ca [13]. Dane z ostatnich lat sugerują, że formą która elektywnie jest włączona w proces różnicowania komórek i mitozy (działanie niekalcemiczne) jest 25(OH)D $_3$ , natomiast 1,25(OH) $_2$ D $_3$  jest głównie zaangażowana w homeostazę wapniową [52].

Niedobór witaminy D jest problemem epidemiologicznym. Głównym krążącym metabolitem w organizmie ludzkim jest 25-hydrokcholekalcyferol (25(OH)D $_3$ ), którego stężenie pozwala na ocenę zaopatrzenia organizmu w witaminę D [24]. Zalecane stężenia 25(OH)D $_3$  powinny zawierać się w granicach 30-80 ng/ml. Stężenia 25(OH)D $_3$  w zakresie 20-30 ng/ml definiowane są jako hipowitaminoza, 10-20 ng/ml – jako niedobór, a 0-10 ng/ml – jako deficyt witaminy D.

Niedobór witaminy D jest uważany za czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, zespołu metabolicznego, otyłości, osteoporozy, chorób nowotworowych i układu immunologicznego [13,14,24,54]. Z kolei prawidłowe stężenie witaminy D działa prewencyjnie w stosunku do pewnych nowotworów na drodze genomowej modulowanej przez VDR oraz pozagenomowej [53]. Dobrze udokumentowany jest negatywny wpływ niedoboru witaminy D na przebieg raka piersi, prostaty, jelita grubego, płuca, czerniaka, niektórych typów białaczek. Doniesienia z ostatnich lat sprawiają, że lista ta stale się zwiększa [24,53].

W procesie karcynogenezy wielu nowotworów istotną rolę odgrywa układ immunologiczny i komponenta zapalna [53]. Obecność VDR w układzie immunologicznym sugeruje immunomodulującą aktywność witaminy D [23,28,51]. Udowodniono, że 1,25(OH) $_2$ D $_3$  wpływa na działanie limfocytów T: hamuje ich proliferację i zmienia ekspresję cytokin z uprofilowanych na TH1 w kierunku TH2 [53]. Działanie 1,25(OH) $_2$ D $_3$  na układ immunologiczny realizuje się poprzez wpływ na różnicowanie, dojrzewanie i funkcję komórek dendrytycznych [24,53]. Z kolei komórki dendrytyczne oraz aktywowane limfocyty T biorą udział w syntezie 1,25(OH) $_2$ D $_3$  z prekursorów aktywowanych światłem słonecznym, co sugeruje aktywność auto/parakrynną układu immunologicznego [48].

W aspekcie wpływu witaminy D na układ immunologiczny należy podkreślić jej związek z chorobami autoimmunologicznymi [4,10,24]. W mechanizmach jej działania,

poza wyżej wymienionymi, uwzględnia się także polimorfizmy VDR [9,11,12,24,44]. Na podstawie wyników badań epidemiologicznych wykazano, że niedobór witaminy D sprzyja częstszemu występowaniu tych chorób, a jej suplementacja może łagodzić ich przebieg lub nawet im zapobiegać [12]. Do chorób, na których niekorzystny przebieg ma niedobór witaminy D, należą: stwardnienie rozsiane [36,55], reumatoidalne zapalenie stawów [5,32], cukrzyca t.1 [16], autoimmunologiczne choroby tarczycy – choroba Graves-Basedowa i choroba Hashimoto [21,26,44,50], nieswoiste zapalenia jelit [8], łuszczyca [1,24,34], toczeń trzewny, zapalenie stawów z Lyme, indukowane kolagenem zapalenie stawów [10].

**Celem pracy była ocena stężenia 25(OH)D $_3$  u pacjentów leczonych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy tj. raka brodawkowatego (PTC) i z chorobą Hashimoto (HT).**

### Material i metody

Do badania zakwalifikowano 80 kobiet w wieku od 19 do 83 lat (średnia wieku 52,96 lat) leczonych w latach 2000-2011 w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach. Dla potrzeb realizacji pracy kobiety podzielono na dwie grupy: grupę pacjentek z PTC - 40 kobiet (40/80) w wieku od 19 do 83 lat (średni wiek 50,40 lat) oraz grupę z HT - 40 kobiet (40/80) w wieku od 30 do 75 lat (średni wiek 55,73 lat). Pacjentki z PTC zostały podzielone na 2 podgrupy: 19 (19/40) chorych z mikrorakiem (T1a) w wieku od 33 do 75 lat (średni wiek 54,65 lat) i 21 (21/40) chorych z wyższym stopniem zaawansowania procesu nowotworowego (cecha od T1b do T4) w wieku od 30 do 75 lat (średni wiek 56 lat). Pacjentki z mikrorakiem były leczone jedynie operacyjnie. W przypadku wyższego stopnia zaawansowania raka ( $\geq$ T1b) zastosowano radykalną chirurgiczną resekcję tarczycy oraz uzupełniającą terapię  $^{131}$ I. Wszystkie chore z PTC były leczone preparatem L-tyroksyny (LT4) w dawkach suplementacyjnych lub supresyjnych (supresja pełna lub niepełna) w zależności od stopnia zaawansowania i aktywności procesu nowotworowego. Średnie stężenie TSH w grupie z mikrorakiem wynosiło 0,65  $\mu$ IU/ml (min. - 0,006, max. - 4,77), a w grupie z cechą  $\geq$  T1b - 0,3855  $\mu$ IU/ml (min. - 0,003, max. - 4,91).

Grupę chorych z HT stanowiły kobiety, które były leczone substytucyjnymi dawkami

preparatu LT4 z powodu niedoczynności tarczycy. Średnie stężenie TSH wynosiło 2,26  $\mu$ IU/ml (min. -0,79, max. - 12,9). U wszystkich chorych stwierdzono podwyższone miano przeciwciał anti-TPO: średnio 222,54 IU/ml (N: 0-35; min. - 36,5, max. - > 1000).

W trakcie analizy uzyskanych wyników badań porównano stężenia 25(OH)D $_3$  w dwóch grupach chorych: z rakiem brodawkowatym tarczycy (PTC) i z chorobą Hashimoto (HT). W grupie pacjentek z PTC analizowano stężenia 25(OH)D $_3$  w zależności od stężenia TSH: u chorych z pełną supresją TSH (TSH $\leq$ 0,1  $\mu$ IU/ml) w przebiegu leczenia preparatem L-tyroksyny oraz przy niepełnej supresji i substytucji (TSH >0,1  $\mu$ IU/ml).

Oceniono także stężenia 25(OH)D $_3$  u chorych z PTC w zależności od stopnia zaawansowania procesu rozrostowego: w grupie pacjentek z mikrorakiem (T1a) w stosunku do chorych z guzem > T1a.

Sprawdzono również czy istnieje zależność między stężeniami 25- OHD $_3$  a wiekiem w badanych grupach chorych.

Z badania wykluczono chore stosujące suplementację witaminą D, leczone z powodu osteoporozy, chorób wątroby i nerek.

Zgodnie z polskimi rekomendacjami [39] za prawidłowe przyjęto stężenia 25(OH)D $_3$  >30 ng/ml. Analizy dokonano w obrębie następujących przedziałów stężeń 25(OH)D $_3$  >20 -  $\leq$ 30 ng/ml definiowanych jako hipowitaminoza D oraz  $\leq$ 20 ng/ml, co odpowiada jej niedoborowi.

U wszystkich pacjentek oznaczono stężenie TSH oraz 25(OH)D $_3$  we krwi żyłnej pobranej w godzinach 8.00-10.00 przed zażyciem L-tyroksyny.

Stężenie TSH oznaczono za pomocą analizatora Architect metodą immunochemiczną z użyciem mikrocząstek i znacznika chemiluminescencyjnego (Abbott Diagnostic Division).

Stężenie 25(OH)D $_3$  oznaczono metodą radioimmunologiczną, przy użyciu zestawu firmy Dia Source ImmunoAssay S.A.

### Wyniki

W badanej grupie mediana stężenia 25(OH)D $_3$  wynosiła 25 ng/ml. Nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu 25(OH)D $_3$  pomiędzy pacjentkami z PTC i HT (mediana odpowiednio 26,45 ng/ml i 24,4 ng/ml, p>0,05).

Hipowitaminoza i niedobór witaminy D

Tabela II

Mediana stężenia witaminy 25(OH)D $_3$  w grupie chorych z PTC w zależności od stężenia TSH.

Median concentration of 25(OH)D $_3$  in patients with PTC depending on TSH concentration.

Cecha	Liczba obserwacji	Grupa	Me	Min	Max	p - wartość
25(OH)D $_3$	23	TSH>0,1	26,70	13,60	47,60	p>0,05
	17	TSH $\leq$ 0,1	25,10	17,60	56,40	

Tabela III

Stężenie 25(OH)D $_3$  w grupie chorych z PTC w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka.

Concentration of 25(OH)D $_3$  in patients with PTC, depending on cancer clinical stage.

Cecha	Liczba obserwacji	Grupa	SD	Me	p - wartość
25(OH)D $_3$	19	T1a	8,40	24,20	p>0,05
	21	>T1a	10,96	27,10	



występowały u 65% (26/40) pacjentek z PTC i 62,5% (25/40) z HT. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania hipowitaminozy i niedoboru witaminy D w obu grupach chorych (odpowiednio: 17 (42,5%) pacjentek z PTC i 15 (37,5%) pacjentek z HT oraz 9 (22,5%) chorych z PTC i 10 (25%) pacjentek z HT).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężenia witaminy 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w grupie z PTC w zależności od stężenia TSH (Tabela II).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężenia 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w grupie chorych z PTC w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka (p>0,05) (Tabela III).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między stężeniem 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> a wiekiem chorych z PTC (współczynnik korelacji liniowej Pearsona r = -0,11, p>0,05) (Rycina 3).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między stężeniem 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> a wiekiem chorych z HT (współczynnik korelacji liniowej Pearsona r<sub>xy</sub> = -0,208, p>0,05) (Rycina 4).

### Dyskusja

Niedobór witaminy D sprzyja częstszemu występowaniu chorób nowotworowych i autoimmunologicznych [13,24,53,54], a prawidłowe stężenie witaminy D działa prewencyjnie w stosunku do pewnych nowotworów na drodze genomowej modulowanej przez VDR oraz pozagenomowej [53].

Niedobór witaminy D jest problemem epidemiologicznym. W Stanach Zjednoczonych dotyczy 36% zdrowej populacji w wieku 18-29 lat i 41% badanych w wieku 49-83 lat, w tym ok. 57% hospitalizowanych w oddziałach internistycznych [29,30]. Niedobór witaminy D w okresie zimowym stwierdzono u 9 na 10 kobiet objętych projektem OPTIFORD przeprowadzonym w 5 krajach europejskich [29]. Mało jest danych populacyjnych dotyczących stopnia niedoboru witaminy D w Polsce. W analizie przeprowadzonej w grupie starszych kobiet w wieku 69,1±5,7 lat, średnie jej stężenie wynosiło 13,6 ng/ml, stężenie powyżej 30 ng/ml stwierdzono u 4% kobiet, hipowitaminozę D – u 12,8%, a niedobór - u 83,2% [37]. Niedobór witaminy

D jest szczególnie częsty u osób powyżej 65 rż., zwłaszcza z osteoporozą. W jednym z badań oszacowano stężenie 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w grupie kobiet o średniej wieku 74,2 lat pochodzących z Francji, Belgii, Polski, Węgier, Danii, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii i Niemiec. Średnie stężenie 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> wynosiło 24,4 ng/ml i różniło się pomiędzy populacjami z różnych państw (minimalne stężenia stwierdzono we Francji, maksymalne – w Hiszpanii). Stężenie witaminy D poniżej 80 nmol/l (30 ng/ml) stwierdzono u 79,6%, a poniżej 50 nmol/l (20 ng/ml) u 32,1% badanych kobiet po menopauzie [2,42].

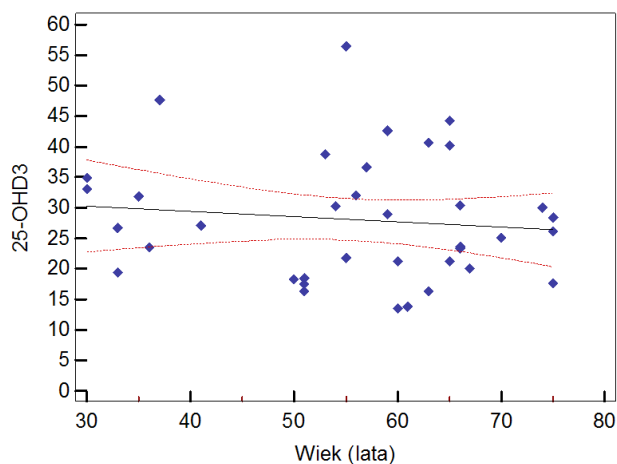
Niedobór witaminy D może być efektem niskiej podaży w diecie, zaburzeń syntezy w skórze lub chorób wątroby, nerek, zespołów upośledzonego wchłaniania, chorób genetycznych lub stosowania leków przeciwdrgawkowych. Zgodnie z polskimi rekomendacjami [29] zaleca się stosowanie witaminy D doustnie w dawce 800-1000 j.m./dobę w okresie niedostatecznej syntezy skórnej, czyli od października do marca. Należy stosować witaminę D przez cały rok w przypadku osób unikających ekspozycji na słońce oraz osób powyżej 65 rż., ze względu na obniżoną syntezę skórną i udowodnione działanie przeciwlamaninowe [29]. Celem suplementacji jest uzyskanie stężenia 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> powyżej 30ng/ml [29,30].

Przedstawiona analiza miała na celu ocenę stężenia 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w populacji pacjentek z rakiem brodawkowym tarczycy (PTC) oraz z chorobą Hashimoto (HT). W obydwu badanych grupach niedobór witaminy D dotyczył podobnego odsetka chorych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w grupie pacjentek z PTC w zależności od stopnia zaawansowania raka. Analiza dotyczyła jednak chorych w remisji, być może więc innych wyników należałoby się spodziewać w populacji chorych z aktywną chorobą i różnym jej zaawansowaniem klinicznym. Nie wykazano również istotnej statystycznie zależności pomiędzy wiekiem pacjentek w obydwu grupach, a stopniem niedoboru witaminy D. W dostępnym piśmiennictwie dotyczącym niedoboru witaminy D u chorych z rakiem tarczycy, wyniki przeprowadzonych badań są niejednoznaczne. Niektóre z nich

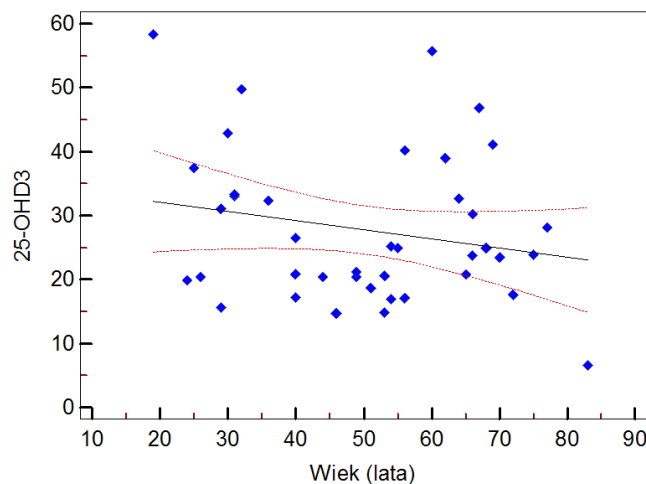
wskazują na odwrotną korelację pomiędzy niedoborem witaminy D a rakiem tarczycy [45,46,49], inne nie dowodzą takiej zależności [18,25].

Khadzkou i wsp. oceniali ekspresję VDR i 1- $\alpha$ -hydroksylazy w PTC metodą RT-PCR i immunohistochemicznie. U większości chorych z PTC badacze wykazali ich zwiększoną ekspresję w komórkach nowotworu w stosunku do zdrowych komórek pęcherzykowych tarczycy. Ekspresja VDR był natomiast znacząco niższa w przerzutowych węzłach chłonnych w przebiegu PTC niż w guzie pierwotnym lub zdrowych komórkach tarczycy [20]. W innym badaniu analizie poddano wpływ kalcytriolu na rozwój i progresję inwazji nowotworowej na torebkę guza (ang. *capsular invasive carcinoma* - CICs) w szczyrim modelu raka tarczycy [19]. Podawano kalcytriol z sulfadimetoksyną (SDM) przez 13 tygodni wykazując redukcję ilości CICs, ale aktywność proliferacyjna komórek, określona wskaźnikiem Ki67-dodatnich komórek w CICs, nie różniła się w grupach leczonych samą SDM i SDM z kalcytriolem. Autorzy tego i innych badań sugerują, że kalcytriol wpływa na proliferację poprzez inhibicję sygnału kinazy-3 fosfatydyloinozytolu/Akt, czego skutkiem jest hamowanie fazy G1 cyklu komórkowego poprzez zwiększenie stężenia białka p27 [19,27].

W rakach zróżnicowanych tarczycy badano także obecność i rolę polimorfizmów VDR [52]. Analizowano polimorfizmy VDR: Apa1, Taq1, Bsm1 i Fok1 w korelacji ze stężeniem 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> i 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w surowicy. Zaobserwowano obniżone stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> u chorych z rakiem zróżnicowanym tarczycy. Allele AA i FF polimorfizmu Apa1 i Fok1 oraz haplotyp tABF działały protekcyjnie w stosunku do raka pęcherzykowego tarczycy, natomiast haplotyp Tabf był związany ze zwiększonym jego ryzykiem. Nie wykazano związku polimorfizmów VDR z rakiem brodawkowym tarczycy. W innym badaniu analizowano polimorfizmy genów enzymów biorących udział w metabolizmie witaminy D: 25-hydroksylazy (CYP2R1), 1- $\alpha$  hydroksylazy (CYP27B1) i 24- hydroksylazy (CYP24A1) oraz stężenia 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> i 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Stwierdzono, że wyższe



**Rycina 3**  
Zależność stężenia 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> od wieku chorych z PTC.  
Co-relation between serum 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> concentration and the age of patients with PTC.



**Rycina 4**  
Zależność stężenia 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> od wieku chorych z HT.  
Co-relation between 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> concentration and the age of patients with HT.

ryzyko raka zróżnicowanego tarczycy jest związane z niektórymi haplotypami w genie CYP24A1. Wykazano również niższe stężenia 25(OH)D<sub>3</sub> i 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> u chorych z rakiem tarczycy w stosunku do grupy kontrolnej [41].

Opublikowano kilka doniesień o pozytywnym wpływie terapii witaminą D w badaniach klinicznych i na modelach zwierzęcych raka tarczycy [19,27,35]. W jednej z prac opisano przypadek 65-letniej pacjentki z zaawansowanym rakiem brodawkowatym tarczycy, naciekającym naczynia krwionośne, tchawicę i przełyk, która nie wyraziła zgody na leczenie operacyjne. Włączono alfakalcydol i uzyskano w ciągu 2 lat leczenia redukcję stężenia tyreoglobuliny w surowicy, zahamowanie progresji rozmiarów raka, brak przerzutów odległych i stabilizację stanu ogólnego [35].

W nielicznych publikacjach dotyczących stężenia witaminy D w chorobie Hashimoto wykazano obniżone stężenia 25(OH)D<sub>3</sub> w stosunku do zdrowej populacji oraz grupy chorych z nieautoimmunologicznymi chorobami tarczycy [4,21,50]. Nie wiadomo jednak, czy niedobór ten jest czynnikiem przyczynowym, czy raczej konsekwencją choroby.

W jednej z prac niedobór 25(OH)D<sub>3</sub> odwrotnie korelował ze stężeniem przeciwciał przeciw tarczycowym [34]. W innej publikacji wykazano związek niedoboru 25(OH)D<sub>3</sub> z niedoczynnością tarczycy w stosunku do grupy z eutyreozą, ale zależność ta nie była znamienna statystycznie [50]. Wszystkie te obserwacje mają charakter doniesień wstępnych i wymagają dalszych badań.

Wnioski: Badaniem nie stwierdzono różnic w stężeniach 25(OH)D<sub>3</sub> u chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy i chorobą Hashimoto. W grupie chorych z PTC nie wykazano związku pomiędzy stężeniem 25(OH)D<sub>3</sub> a stopniem zaawansowania klinicznego choroby oraz pomiędzy stężeniem 25(OH)D<sub>3</sub> a stężeniem TSH (TSH >0,1 vs. TSH ≤ 0,1 μU/ml).

#### Podsumowanie

W czasach stale rosnącej liczby zachorowań na choroby nowotworowe i autoimmunologiczne, poznawanie nowych czynników patogenetycznych warunkujących ich rozwój jest niezwykle ważne. Witamina D odgrywa istotną rolę w prawidłowo przebiegających procesach życiowych komórki, poprzez regulację proliferacji i dojrzewania komórek oraz apoptozy. Wywiera również korzystny wpływ na układ immunologiczny modulując funkcję komórek prezentujących antygen. Wyniki badań epidemiologicznych dostępnych w literaturze wskazują, że niedobór witaminy D wiąże się z częstym występowaniem chorób nowotworowych i autoimmunologicznych jak również są dane na to, że suplementacja witaminą D odgrywa znaczącą rolę w profilaktyce i terapii tych chorób.

Wyniki przedstawionego badania wskazują na niedobór witaminy D w grupie chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy i chorobą Hashimoto. Ujemną stroną pracy jest brak oznaczenia witaminy D w grupie kontrolnej, zwłaszcza w aspekcie powszechnego jej niedoboru. Badaniem nie potwier-

dzone zależności pomiędzy jej stężeniem a rodzajem schorzenia, wiekiem pacjentów i stopniem zaawansowania klinicznego PTC, co jest zgodne z wynikami niektórych ostatnio publikowanych badań. Obserwacja ta ma charakter doniesienia wstępnego i wymaga jeszcze dalszych badań.

#### Piśmiennictwo

1. Ashcroft D.M., Po A.L., Williams H.C. et al.: Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000, 320, 963.
2. Bruyere O., Falaise O., Neuprez A. et al.: Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007, 23, 1939.
3. Camurdan O.M., Döger E., Bideci A. et al.: Vitamin D status in children with Hashimoto thyroiditis. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012, 25, 467.
4. Cantorna M.T., Mahon B.D.: Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 2004, 229, 1136.
5. Cantorna M.T., Hayes C.E., DeLuca H.F.: 1,25-dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J. Nutr.* 1998, 128, 68.
6. Chen W.Y., Bertone-Johnson E.R., Hunter D.J. et al.: Associations between polymorphisms in the vitamin D receptor and breast cancer risk. *Canc. Epidemiol. Biomark. Prev.* 2005, 14, 2335.
7. Fleet J.C.: Molecular actions of vitamin D contributing to cancer prevention. *Mol. Asp. Med.* 2008, 29, 388.
8. Froicu M., Weaver V., Wynn T. et al.: A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel disease. *Mol. Endocrinol.* 2003, 17, 2386.
9. Fukazawa T., Yabe I., Kikuchi S. et al.: Association of vitamin D receptor gene polymorphism with multiple sclerosis in Japanese. *J. Neurol. Sci.* 1999, 166, 47.
10. Ginanjari E., Sumariyono, Setiati S. et al.: Vitamin D and Autoimmune Disease. *Acta Med. Indones. J. Intern. Med.* 2007, 39, 133.
11. Gough A., Sambrook P., Devlin J. et al.: Effect of vitamin D receptor gene alleles on bone loss in early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1998, 25, 864.
12. Guja C., Marshall S., Welsh K. et al.: The study of CTLA-4 and vitamin D receptor polymorphisms in Romanian type 1 diabetes population. *J. Cell. Mol. Med.* 2002, 6, 75.
13. Holick M.F., Chen T.C.: Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 87, 1080S.
14. Holick M.F.: Sunlight and Vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 80, 1678.
15. Hsieh J.C., Jurutka P.W., Galligan M.A. et al.: Human vitamin D receptor is selectively phosphorylated by protein kinase C on serine 51, a residue crucial to its trans-activation function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991, 88, 9315.
16. Hypponen E., Laara E., Reunanen A. et al.: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001, 358, 1500.
17. John E.M., Schwartz G.G., Koo J. et al.: Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of advanced prostate cancer. *Canc. Res.* 2005, 65, 5470.
18. Jonklaas J., Daniels M., Wang H. et al.: A pilot study of serum selenium, vitamin D, and TSH concentrations in patients with thyroid cancer. *Thyroid*. 2013 Jan 25. [Epub ahead of print]
19. Kemmochi S., Fujimoto H., Woo G.H. et al.: Preventive effects of calcitriol on the development of capsular invasive carcinomas in a rat two-stage thyroid carcinogenesis model. *J. Vet. Med. Sci.* 2011, 73, 655.
20. Khadzko K., Buchwald P., Westin G. et al.: 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1- $\alpha$ -Hydroxylase and vitamin D receptor expression in papillary thyroid carcinoma. *J. Histochem. Cytochem.* 2006, 54, 355.
21. Kivity S., Agmin-Levin N., Zisappi M. et al.: Vitamin D and autoimmune diseases. *Cell. Mol. Immunol.* 2011, 8, 243.
22. Köstner K., Denzer N., Müller C.S. et al.: The

relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: A review of the literature. *2009*, 29, 3511.

23. Krishnan A.V., Moreno J., Nonn L. et al.: Calcitriol as a chemopreventive therapeutic agent in prostate cancer: role of anti-inflammatory activity. *J. Bone Miner. Res.* 2007, 22 (Suppl.2), V24.
24. Kuryłowicz A., Bednarczuk T., Naumann J. i wsp.: Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów i chorób autoimmunologicznych. *Endokrynol. Pol.* 2007, 58, 140.
25. Laney N., Meza J., Lyden E. et al.: The prevalence of vitamin D deficiency is similar between thyroid nodule and thyroid cancer patients. *Int. J. Endocrinol.* 2010:805716.doi:10.1155/2010/805716. Epub. 2009 Sep. 6
26. Lin W.Y., Tsai C.H., Chen R.H. et al.: Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J. Clin. Anal.* 2006, 20, 109.
27. Liu W., Asa S.L., Fantus I.G. et al.: Vitamin D arrests thyroid carcinoma cell growth and induces p27 dephosphorylation and accumulation through PTEN/akt - dependent and independent pathways. *Am. J. Pathol.* 2002, 160, 511.
28. Lucia M.S., Torkko K.C.: Inflammation as a target for prostate cancer chemoprevention: pathological and laboratory rationale. *J. Urol.* 2004, 171, S30.
29. Marcinkowska-Suchowierska E., Walicka M., Talaj M. et al.: Vitamin D supplementation in adults - guidelines. *Endokrynol. Pol.* 2010, 61, 723.
30. Marcinkowska-Suchowierska E., Walicka M.: Niedobory witaminy D - narastający problem społeczny. *Famil. Med. Prim. Care Rev.* 2009, 4, 691.
31. McGuire T.F., Trump D.L., Johnson C.S.: Vitamin D<sub>3</sub>-induced apoptosis of murine squamous cell carcinoma cells: selective induction of caspase-dependent MEK cleavage and up-regulation of MEK-1. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 26365.
32. Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R. et al.: Iowa Woman's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Woman's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004, 5, 72.
33. Morelli S., Buitrago C., Boland R et al.: The stimulation MAP kinase by 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D (3) in skeletal muscle cells is mediated by protein kinase C and calcium. *Mol. Cell Endocrinol.* 2001, 173, 41.
34. Morimoto S., Kumahara Y.: patient with psoriasis cured by 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Med. J. Osaka Univ.* 1985, 35, 51.
35. Morishita M., Ohtsuru A., Kumagi A. et al.: Vitamin D<sub>3</sub> treatment for locally advanced thyroid cancer: A case report. *Endocr. J.* 2005, 52, 613.
36. Munger K.L., Zhang S.M., O'Reilly. et al.: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004, 62, 60.
37. Napiórkowska L., Butlewski T., Jakubas-Kwiatkowska W. i wsp.: Częstość występowania małego stężenia witaminy D w surowicy starszych kobiet w Polsce. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009, 119, 669.
38. Nemere I., Farach-Carson M.C., Rohe B. et al.: Ribozyme knockdown functionally links 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> membrane binding protein (1,25D<sub>3</sub>-MARRS) and phosphate uptake in intestinal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 7392.
39. Norman A.W.: Vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinol.* 2006, 147, 5542.
40. Penna-Martinez M., Ramos-Lopez E., Stern E. et al.: Vitamin D receptor polymorphisms in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009, 19, 623.
41. Penna-Martinez M., Ramos-Lopez E., Stern E. et al.: Impaired vitamin D activation and association with CYP24A1 haplotypes in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012, 22, 709.
42. Prentice A.: Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr. Rev.* 2008, 66, 153.
43. Raimondi S., Johansson H., Maisonneuve P. et al.: Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphism and cancer risk. *Carcinog.* 2009, 30, 1170.
44. Ramos-Lopez E., Kuryłowicz A., Bednarczuk T. et al.: Vitamin D receptor polymorphisms are associated with Grave's disease in German and Polish but not in Serbia patients. *Thyroid*. 2005, 15, 1125.
45. Roskies M., Dolev Y., Caglar D. et al.: Vitamin D

- deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012, 1, 41.
46. **Sahin M., Ucan B., Ginis Z. et al.:** Vitamin D3 levels and insulin resistance in papillary thyroid cancer patients. *Med. Oncol.* 2013, 30, 589. doi 10.1007/s12032-013-0589-5. Epub 2013, May 5
47. **Seubwai W., Wongkham C., Puapairoj A. et al.:** Overexpression of vitamin D receptor indicates a good prognosis for cholangiocarcinoma: implications for therapeutics. *Cancer* 2007, 109, 2497.
48. **Sigmundsdottir H., Pan J., Debes G.F. et al.:** DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to "program" T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat. Immunol.* 2007, 8, 285.
49. **Stępień T., Krupiński R., Sopiński J. et al.:** Decreased 1-25 dihydroxyvitamin D3 concentration in peripheral blood serum of patients with thyroid cancer. *Arch. Med. Res.* 2010, 41, 190.
50. **Tamer G., Arik S., Tamer I. et al.:** Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2011, 21, 891.
51. **Trump D.L., Potter D.M., Mundi J. et al.:** Phase II trial of high-dose, intermittent calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D3) and dexamethasone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer* 106, 2136-2142. doi:10.1002/cncr.21890
52. **Tuohimaa P.:** Vitamin D, ageing, and cancer. *Nutr. Rev.* 2008, 66 (Suppl. 2), S 147
53. **Vuolo L., Di Somma C., Faggiano A. et al.:** Vitamin D and cancer. *Front. Endocrinol.* 2012, 3, 58.
54. **Walters M.R.:** Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr. Rev.* 1992, 13, 719.
55. **Wuthrich R., Rieder H.P.:** The seasonal incidence of multiple sclerosis in Switzerland. *Eur. Neurol.* 1970, 3, 257.