MEMORIA TRABAJO FIN DE MÁSTER

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE VITAMINA D, TSH Y ANTICUERPOS TIROIDEOS EN PACIENTES CON TIROIDITIS DE HASHIMOTO

MÁSTER INTERUNIVERSITARIO DE NUTRICIÓN Y METABOLISMO

ESTANCIA: HOSPITAL SANT JOAN DE DEU

ALUMNA: MARIANA FRANCESCA MATALLANA VALDIVIA

TUTOR: NATALIA EGEA

CURSO 2020-2021

RESUMEN

La tiroiditis de Hashimoto (TH) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción de la glándula tiroides como resultado de la infiltración de linfocitos. La deficiencia de vitamina D estaría relacionada con la aparición y desarrollo de enfermedades autoinmunes, incluida la TH. Ello debido a que dicha vitamina sería un modulador inmunitario. La presente investigación revisó la relación entre los niveles séricos de vitamina D y los niveles de hormona Tirotropina (TSH), y anticuerpos tiroideos anti-peroxidasa (anti-TPO) y anti-tiroglobulina (anti-Tg) en pacientes con TH. Para ello se revisaron publicaciones de los últimos 7 años que incluyan el estudio de la relación de los niveles de vitamina D y los niveles de TSH, anti-TPO y anti-Tg, en sangre. Los resultados mostraron que la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con TH es del 60-80%, además, en comparación con personas sanas, tienen una deficiencia significativa de dicha vitamina. Sin embargo, no se encontró una relación significativa entre los niveles séricos de vitamina D y los de TSH, anti-TPO y anti-Tg en sujetos con TH. Finalmente, la evidencia sugiere que la detección de la deficiencia de vitamina D podría ser útil en la prevención, diagnostico y tratamiento del TH, pero es necesario que se realicen más ensayos clínicos controlados aleatorios para determinar si la vitamina D tendría efectos inmunomoduladores en la TH

Palabras clave: vitamina D, tiroiditis de Hashimoto, anticuerpos tiroideos.

INTRODUCCIÓN

La glándula tiroides es el órgano más afectado por las enfermedades autoinmunes. El 30% de ellas está representado por las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETA)(1), siendo la Tiroiditis de Hashimoto (TH) una de las más frecuentes(2).

La TH fue identificada en 1912 por el cirujano japonés Hakaru Hashimoto, y años más tarde, en 1950, se detectó su característica autoinmune(2)(3). En la actualidad no se conoce su etiología específica, pero se ha determinado que su desarrollo es multicausal y depende de un defecto inmunológico genético, y de factores ambientales y nutricionales(1)(2). La TH se caracteriza por la infiltración linfocítica, destrucción y cicatrización del tejido tiroideo, además de la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO), enzima encargada de oxidar el yoduro en yodo para la síntesis de hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4); y antitiroglobulina (anti-Tg), proteína sobre la que se sintetizan las hormonas tiroideas gracias a la yodación de sus residuos de tirosina(2)(3). Esto origina que la glándula tiroides no pueda producir suficientes hormonas tiroideas T3 y T4, desarrollando así el hipotiroidismo, aunque también podría presentarse con una función tiroidea normal(1)(2).

Al inicio de la enfermedad las condiciones fisiológicas suelen ser normales y los niveles de anticuerpos tiroideos son estables. Sin embargo, con el tiempo suelen aumentar lentamente, favoreciendo también la aparición de los síntomas característicos de la TH como son: cambios de humor, irritabilidad, depresión, falta de concentración, piel seca, caída de cabello, fatiga, insomnio, cambios en el peso corporal, depresión, dolores musculares, sensibilidad al frío y estreñimiento(1)(3).

La TH se diagnostica mediante un análisis de sangre que determina la presencia de anticuerpos anti-TPO y anti-Tg(2), además puede mostrar niveles de hormona Tirotropina (TSH) elevados. La TH es más frecuente en mujeres que en hombres y se puede presentar en cualquier momento de la vida, incluso en niños. Sin embargo, su incidencia aumenta con la edad, siendo el pico de diagnóstico entre

los 30 y 60 años(3). Además, es significativamente más frecuente en personas que padecen otras enfermedades autoinmunes como diabetes *mellitus* tipo 1, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico(2).

Debido a que los factores nutricionales podrían jugar un papel importante en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes, en los últimos años ha aumentado el número de trabajos de investigación al respecto, siendo la vitamina D uno de los nutrientes más estudiados(3) . Se estima que millones de personas en el mundo tienen deficiencia de esta vitamina, que está asociada a la aparición y progresión de enfermedades autoinmunes como la TH(4).

La vitamina D es una hormona esteroidea y soluble en grasa, que se caracteriza por ser un nutriente importante, especialmente para la salud ósea debido a que participa en la homeostasis del calcio y fósforo(5). Se puede obtener de forma endógena por acción de la luz solar, ya que la radiación ultravioleta B (UVB) en contacto con la piel por alrededor de 20 minutos, favorece su síntesis(6), debido a la presencia de 7-dehidrocolesterol en las células epidérmicas, que en contacto con la radiación UVB se convertirá en previtamina D y luego en vitamina D3(7). También, se puede obtener de forma exógena a través del consumo de alimentos como el pescado azul, lácteos, yemas de huevos, y setas cuando se secan al sol (3). A partir de las fuentes animales, el cuerpo obtiene vitamina D3 o colecalciferol y a partir de las fuentes vegetales vitamina D2 o ergocalciferol. Debido a que son pocos los alimentos que contienen vitamina D, la fuente principal es a partir de los rayos UVB, representando el 90% de la reposición de dicha vitamina en el organismo(7).

Tanto la vitamina D2 como la D3 son biológicamente inactivas y necesitan una conversión enzimática a su forma activa. Para ello, el hígado se encarga de hacer una hidroxilación transformándolas en 25-hidroxicolecalciferol también llamada 25-hidroxivitamina D o calcidiol [25(OH)D], que es la forma principal circulante de vitamina D, y tiene una vida media de 2 a 3 semanas. Finalmente, en el riñón, gracias a la enzima 1-alfa-hidroxilasa y en presencia de hormona paratiroidea (PTH), y otros mediadores, se convierte en 1.25

dihidroxicolecalciferol, 1.25 dihidroxivitamina D o calcitriol [1.25(OH)2D] que es la forma más activa de la vitamina D y tiene una vida media de 4 a 6 horas(7).

La deficiencia en el organismo de vitamina D se determina a través de la medición sanguínea de 25(OH)D con niveles por debajo de 50 nmol/L o 20 ng/mL(8). En el caso de los pacientes con TH, se ha observado que pueden tener niveles de vitamina D hasta 2 veces más bajos en comparación con sujetos sanos. Esto puede deberse a los hábitos alimenticios, la poca exposición al sol o a la propia aparición de la enfermedad(3).

Estudios experimentales han demostrado un efecto protector de la vitamina D, al suprimir la inflamación autoinmune y al influir sobre la acción de linfocitos T e impactar en la acción de las células presentadoras de antígeno, influyendo así en la función inmunológica(3). Los estudios también sugieren que es el colecalciferol el que podría prevenir o suprimir algunas enfermedades autoinmunes. Incluso se ha observado que los niveles deficientes de vitamina D podrían favorecer la aparición de TH y EG. Se considera que dicha vitamina podría comportarse como un inmunomodulador en las enfermedades autoinmunes. Estudios recientes indican que la deficiencia de vitamina D es común en pacientes con TH, sin embargo, se desconoce si es parte de la etiología de la enfermedad o es el resultado de esta(9).

Actualmente, se sabe que la vitamina D no solo participa en la salud ósea, sino también tiene un rol importante en muchas enfermedades no esqueléticas como la diabetes, el cáncer, las enfermedades autoinmunes, las respuestas inflamatorias, los trastornos musculares y cardiovasculares, entre otros(5). Esto debido a que el receptor de la vitamina D (VDR) y sus enzimas activadoras se expresan también en otros tejidos(4)(10). El 1,25 (OH)2 D es el metabolito activo de dicha vitamina y es considerado un potente modulador inmunitario, teniendo influencia en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa(4).

Estudios recientes indican que el VDR se encuentra en células del sistema inmunológico como los linfocitos T CD4 y CD8, y en células presentadoras de antígeno como macrófagos y células dendríticas(4)(11). Estas convierten la

25(OH)D en 1,25(OH)2D activa y luego responden a ella a través del receptor VDR(4)(5).

De esta manera, la vitamina D activa puede estimular la respuesta inmunitaria innata a través de los macrófagos, aumentando también la quimiotaxis, fagocitosis y péptidos antimicrobianos. Por otro lado, estimula la maduración y actividad de las células dendríticas, originando la disminución de la expresión de MHC-II, moléculas coestimuladoras CD40, CD80, CD86 e IL-12, y a su vez estimulando el aumento de la citocina antiinflamatoria IL-10. Esto además tiene un efecto en los linfocitos T, bloqueando la respuesta inflamatoria de TH1 y TH17 e induciendo una respuesta antiinflamatoria a través de TH2 y los linfocitos T reguladores (Treg)(4). Finalmente, también tiene efecto sobre los linfocitos B disminuyendo su proliferación y diferenciación plasmática, además de reducir la síntesis de IgG e IgM, y el desarrollo de células B de memoria(4). De esta manera, la vitamina D tendría un importante efecto regulador sobre los mecanismos inmunes innatos y adaptativos del organismo(5) (Figura 1).

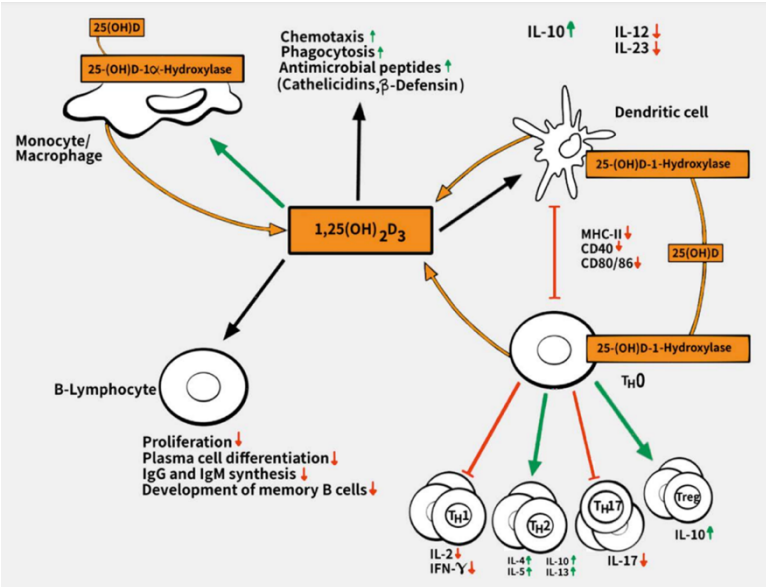

Fig. 1. *Efectos de la vitamina D en el sistema inmunológico(3)*.

Estudios recientes con respecto a la vitamina D y la TH sugieren que la suplementación con dicha vitamina en combinación con medicamentos, como la hormona tiroidea, podrían contribuir de forma positiva al tratamiento del TH debido a que la vitamina D podría suprimir la reacción inmunológica y reducir los

niveles de anticuerpos tiroideos y TSH. Sin embargo, otros investigadores indican que no existe relación entre la deficiencia de vitamina D y las ETAs(4).

Por ello y debido a que el diagnóstico de enfermedades autoinmunes como la TH va en aumento, es importante determinar el rol específico de la vitamina D en la aparición y desarrollo de esta patología. Además, debido a que la asociación entre los niveles deficientes de vitamina D en sangre y la TH es controvertida, realizaremos una revisión de los estudios de investigación publicados que hayan analizado dicha relación. Ello también ayudará a diseñar estrategias de prevención, intervención y tratamiento para la población, especialmente para aquellos que tienen niveles deficientes de vitamina D en sangre y/o alguna otra enfermedad autoinmune.

HIPÓTESIS

Existe una relación significativa entre la deficiencia de vitamina D y los niveles elevados de TSH y de anticuerpos tiroideos anti-TPO y anti-TG en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y los de TSH y anticuerpos tiroideos anti-TPO y anti-TG en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Observar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y la tiroiditis de Hashimoto.
- Evaluar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y los niveles de hormona TSH en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.
- Determinar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y los niveles de anticuerpos tiroideos anti-TPO en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

- Determinar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y los niveles de anticuerpos tiroideos anti-TG en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación es una revisión bibliográfica.

Se realizó la búsqueda de publicaciones en bases de datos electrónicas como PubMed y Google Scholar entre el 2014 y 2021 utilizando los términos de búsqueda “vitamin D” y “vitamin D defiency”, en combinación con “hashimoto thyroiditis”, “autoinmune thyroiditis”, “TSH”, o “thyroid antibodies”.

Se incluyeron estudios originales que investigaran la relación de la deficiencia de vitamina D y los niveles de TSH, anti-TPO y anti-Tg. Los artículos fueron filtrados y seleccionados de acuerdo con la relevancia del título, resumen y finalmente a la investigación realizada. Se extrajeron conclusiones y resultados relevantes de cada artículo para proporcionar una revisión completa.

RESULTADOS

Vitamina D y Tiroiditis de Hashimoto

Los niveles séricos deficientes de vitamina D parecen estar relacionados con enfermedades autoinmunes como la TH, sin embargo, se desconoce si es parte de la etiología o del desarrollo de la enfermedad.

Así lo observó Mazokopakis *et al* (2015) quien estudió a 218 pacientes eurotiroideos con TH, que recibían o no tratamiento farmacológico. Obtuvo que el 85,3% de la muestra presentó deficiencia de vitamina D definida como niveles séricos de 25(OH)D <30ng/ml. Además, el 50% de los sujetos estudiados tenía deficiencia moderada de vitamina D, el 28,4% deficiencia leve, el 6,9% deficiencia grave y solo el 14,7% suficiencia de vitamina D(9).

Del mismo modo, Koehler *et al* (2019), realizó un estudio en 933 pacientes con TH que acudieron a una clínica endocrina entre 2003 y 2013. Les realizó una evaluación clínica y análisis de laboratorio inicial en la primera visita y obtuvo que el 89,4% de pacientes presentaron deficiencia o insuficiencia de vitamina D con 25(OH)D <75 nM y un nivel medio de 39,7 nM(4).

De forma similar, Kim (2016), a partir de 776 sujetos que se realizaron una evaluación o seguimiento de la tiroides, observó que 369 de ellos fueron diagnosticados con ETA entre TH y EG, y 407 resultaron sanos. Al comparar los niveles medios de vitamina D, que se midieron a partir de los valores de 25(OH)D en sangre; observó que aquellos con ETA presentaron niveles inferiores con respecto a los pacientes sanos (94,6 nM y 99,6 nM respectivamente), pero la diferencia no fue significativa (p> 0,05). Además, obtuvo que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en pacientes con TH fue significativamente mayor con respecto al grupo con EG o de pacientes sanos (48,9%, 41,9% y 37,1% respectivamente, p=0,017)(12).

También, Evliyaoğlu *et al* (2015) realizó un estudio de casos y controles para evaluar los niveles de vitamina D en pacientes niños y adolescentes. El grupo 1 estaba conformado por aquellos pacientes recién diagnosticados con TH por ello ninguno había recibido aún tratamiento con levotiroxina, y el grupo 2 o grupo control conformado por pacientes sanos de la misma edad. El nivel medio de 25(OH)D de los pacientes con TH fue de 16,67 ng/ml y 20,99 ng/ml en el caso del grupo control, siendo significativamente menor en los pacientes con TH en comparación con el grupo de control sano (p=0,001). También se clasificó el nivel de 25(OH)D en cada grupo, definido por niveles deficientes ≤20 ng/mL, insuficientes 21-29 ng/mL y suficientes ≥30 ng/mL. Las tasas de prevalencia de deficiencia, insuficiencia y suficiencia de fueron del 71%, 17,7% y 11,1% respectivamente en el grupo con TH. Mientras que, en el grupo de control, estas cifras de prevalencia fueron 51,9%, 35,4% y 12,6% en el mismo orden. Así, observó que el TH era más frecuente en los individuos con un nivel de vitamina D deficiente, además en el grupo con TH la incidencia de deficiencia fue significativamente mayor que la del grupo control (p=0,025). Así concluyó que los pacientes con TH tenían niveles séricos de 25(OH)D significativamente más

bajos en comparación con los controles sanos y que la prevalencia de la deficiencia de vitamina D era mayor en sujetos con HT(13).

Unal *et al* (2014) también estudió la deficiencia de vitamina D con relación a los niveles de anticuerpos tiroideos en 405 pacientes adultos con ETA recién diagnosticada y un grupo control. Para ellos los separó en 3 grupos, el grupo 1 incluyó a sujetos con TH, el grupo 2 a aquellos con EG y el grupo 3 a sujetos sanos. Evaluó los niveles séricos de vitamina D a través de 25(OH)D siendo valores menores de 20ng/ml considerados como deficientes. Así, obtuvo que el 65% de los pacientes con ETA tenían deficiencia de vitamina D(14).

De forma similar, Ahí *et al* (2020) realizó un estudio de casos y controles con 633 pacientes que padecían TH, 305 pacientes con hipotiroidismo no autoinmune (HNA) y un grupo control de 200 pacientes sanos. Evaluó los niveles de 25(OH)D y encontró que el grupo control presentó significativamente niveles mas altos de vitamina D, 20,4 ng/ml, con respecto a los dos grupos con hipotiroidismo, 16 ng/ml en HNA y 13,22 ng/ml en TH, ($p=0,001$ en ambos casos). Además, no hubo diferencia significativa entre los niveles de vitamina D entre el grupo con TH y HNA ($p=0,923$)(15).

Finalmente, Ke *et al* (2017) analizó 226 sujetos a quienes distribuyó en 4 grupos. El grupo 1 para aquellos con EG recién diagnosticada, el grupo 2 para sujetos que presentaban TH leve recién diagnosticada, el grupo 3 para los que tenían un diagnóstico previo de TH con hipotiroidismo y que recibían tratamiento de levotiroxina, y finalmente el grupo 4 control. (7) Analizó los niveles séricos de 25(OH)D y observó diferencias significativas entre los grupos 1, 2 y 3 ($p<0,001$). En comparación con el grupo control, los grupos 2 y 3 presentaron niveles significativamente más bajos de vitamina D con 45,77 nM y 55,25 nM respectivamente frente a 83,49 nM ($p<0,001$)(6).

Vitamina D y TSH

Para comprobar si la deficiencia de vitamina D está relacionada con niveles elevados de TSH, Kim (2016) estudió la relación entre los niveles de 25(OH)D

sérica y los niveles de TSH en pacientes con TH, EG y sujetos sanos. La deficiencia de vitamina D se determinó con niveles de 25(OH)D <75 nM, mientras que los niveles normales se consideraron con 25(OH)D ≥75 nM. Así, obtuvo que los pacientes con insuficiencia de vitamina D presentaron un nivel de TSH significativamente más alto, con valores de 5,2 mIU/L, respecto a los que obtuvieron niveles adecuados de vitamina D con valores de 3,2 mIU/L (p=0,06). De esta manera, los niveles séricos de vitamina D se correlacionan significativamente de forma negativa con los niveles séricos de TSH (p=0,013)(12).

De forma similar Ahí *et al* (2020), en su estudio de casos y controles entre pacientes con TH, HNA y pacientes sanos, relacionó también los niveles de vitamina D y TSH en sangre. Así, obtuvo una correlación directa solo en el grupo con TH, que presentó los niveles más bajos de vitamina D con 13,22ng/ml y los niveles más altos de TSH con 6,28 mlu/l (p=0,008). El grupo HNA y de pacientes sanos no presentó relación significativa entre las variables(15).

Así también, Evliyaoğlu *et al* (2015) evaluó la diferencia entre los niveles de TSH en los pacientes con TH de acuerdo con los niveles de vitamina D en sangre. Así, obtuvo que la TSH sérica mostró diferencias significativas entre los grupos de deficiencia, insuficiencia y suficiencia (p=0,029). El nivel sérico de TSH fue significativamente mayor en los pacientes con deficiencia de 25(OH)D siendo de 12,11 µU/ml en comparación con los pacientes con insuficiencia, con valores de 7,22 µU/ml (p=0,011)(14).

De forma contraria, Arslan *et al* (2015) obtuvo una relación diferente al estudiar la relación entre vitamina D y TSH. La muestra incluyó a 155 sujetos sanos que se hicieron análisis de rutina, que fueron divididos en 3 grupos: el grupo 1 para aquellos con deficiencia severa de vitamina D (<10 ng/ml), el grupo 2 para los que presentaron deficiencia moderada de vitamina D (10 a 19,9 ng/ml) y el grupo 3 que incluyó a los que presentaron niveles normales de vitamina D (≥ 20 ng/ml). A todos los participantes se les hizo una analítica para evaluar los niveles de TSH y así determinar la relación entre estos y el estado de la vitamina D en el organismo. Así, obtuvieron una correlación positiva entre los niveles de 25(OH)D

y TSH, ya que el nivel de TSH fue significativamente mayor en el grupo con niveles normales de vitamina D, (1,9 mIU/ml), en comparación con los grupos con deficiencia severa y moderada de vitamina D, 1,2 y 1,5 respectivamente, (p=0.008)(16).

También, a diferencia de los resultados anteriores, Koehler (2019) relacionó los niveles de TSH y 25(OH)D en pacientes con TH en tres oportunidades durante un periodo de 2 años. No observó ninguna correlación negativa significativa en ningún momento del año entre las variables (invierno: p>0,2, verano p=0,07)(4).

Por otro lado, Anaraki *et al* (2017) realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado en 56 pacientes con TH y deficiencia de vitamina D, determinada con niveles de 25(OH)D ≤20 ng/ml. Los participantes se separaron al azar en dos grupos, uno de ellos recibió vitamina D en una dosis de 50000 UI a la semana por vía oral y el otro placebo, durante 12 semanas. Tanto al inicio como al fin del estudio se evaluaron los niveles de 25(OH)D y TSH. Observó que después de la intervención, el grupo que recibió suplementación con vitamina D no mostró diferencia significativa en los niveles séricos de TSH (p> 0,05). Ello indica que la vitamina D no tuvo un efecto significativo sobre la función tiroidea de la población estudiada(17).

De forma similar, Mazokopakis *et al* (2015) después de dar una suplementación por 4 meses con colecalciferol a pacientes con TH deficientes en vitamina D identificó que si bien los niveles de TSH disminuyeron después del periodo de intervención en un 2,2% (de 2,5 UI/ml a 2,4 UI/ml), no hubo diferencia significativa en los niveles séricos de TSH entre el inicio y el final de la suplementación (p=0,54)(9).

Por el contrario, Talaei *et al* (2018) utilizó también la suplementación en un estudio randomizado, doble ciego y controlado en 201 pacientes con hipotiroidismo. Los sujetos se dividieron en 2 grupos, uno que recibió suplementación semanal con 50000 UI de vitamina D y otro con placebo durante 12 semanas. Tras medir los niveles séricos de vitamina D (en forma de 25(OH)D) y de TSH al inicio y al final de la investigación, observó que en el grupo que

recibió la suplementación con vitamina D, los niveles séricos de esta aumentaron significativamente en 26,5 ng/ml, en comparación al grupo control que no tuvo variación ($p<0,001$). Además, hubo una disminución significativa de los niveles séricos de TSH entre el grupo que recibió la suplementación (−0,4 µIU/ml) frente al grupo que recibió el placebo (+0,1 µIU/ml) ($p=0,02$), de modo que la suplementación con vitamina D mejoró los niveles de TSH(10).

Vitamina D y anticuerpos anti-TPO

Para comprobar si la deficiencia de vitamina D en sangre está relacionada con niveles aumentados de anti-TPO, Arslan *et al* (2015) estudió la relación entre los niveles de vitamina D en sangre y los anticuerpos anti-TPO en sujetos sanos. Así, observó una correlación negativa entre los niveles de anti-TPO con respecto al nivel de 25(OH)D3 ($p=0,017$), de forma que la prevalencia de positividad de anticuerpos tiroideos aumentó a medida que disminuyó el nivel de 25(OH)D(16).

Del mismo modo, Unal *et al* (2014) comparó los niveles de anti-TPO entre pacientes con ETA que presentaban deficiencia y suficiencia de vitamina D en sangre. Obtuvo niveles de 170,9 IU/ml y 36,8 IU/ml para el grupo deficiente y suficiente respectivamente, lo cual evidencia una correlación inversa significativa entre los niveles séricos de vitamina D y anti-TPO en pacientes con ETA ($p=0,003$)(14).

Así también, Mazokopakis *et al* (2015) al relacionar los niveles séricos iniciales de vitamina D y anti-TPO en pacientes con TH, obtuvo una correlación negativa significativa entre los niveles séricos de 25(OH)D (con un valor promedio de 14,6 ng/ml) y los niveles de anti-TPO (con un valor promedio de 364 IU/ml) ($p<0,00001$). Así, los valores circulantes de anticuerpos anti-TPO contra la tiroides tendieron a ser mayores con menores niveles séricos de vitamina D. Posterior a esto, los pacientes con deficiencia de vitamina D recibieron suplementación con colecalciferol por 4 meses originando un aumento significativo en los niveles séricos de 25(OH)D (que pasaron de 14,6 ng/mL a 45.7ng/ml ($p<0,0001$)) y una reducción significativa en los niveles séricos de anti-

TPO (de 364 IU/ml a 290 IU/ml (p<0,0001), mostrando una mejora en los niveles de autoinmunidad(9).

De forma contraria, Anaraki *et al* (2017) comparó también los niveles de anti-TPO en pacientes con TH y deficiencia de vitamina D que fueron separados para recibir placebo o suplementación con dicha vitamina. Así, comparó los niveles de 25(OH)D y anti-TPO al inicio y al final de la intervención, y observó que el grupo que recibió suplementación con vitamina D no mostró diferencia significativa en los niveles de anti-TPO (p>0,05). De modo que la vitamina D no tuvo un efecto significativo sobre la autoinmunidad(17).

Koehler *et al* (2019) también evaluó los niveles de vitamina D y anti-TPO en sangre de pacientes con TH en tres oportunidades durante un periodo de 2 años. Al inicio, en invierno, obtuvo una correlación inversa y débil entre los niveles de 25(OH)D (con un valor promedio de 43,3 nmol/l) y anti-TPO (293.45 kIU/l) (p=0,048), pero no observó lo mismo durante el verano (p>0,2). Además, observó que, en 58 pacientes, que iniciaron con un nivel deficiente (<75 nM) de vitamina D y que mejoraron en el tiempo obteniendo ≥75 nM debido a suplementación mostraron una disminución significativa en los niveles de anti-TPO de 245,8 a 181,3 kIU/l (p=0,036). Concluyó que en el grupo estudiado no había ninguna relación entre los niveles de vitamina D y los niveles de anti-TPO-Ab (p> 0,2), pero sugiere que los sujetos con deficiencia de vitamina D podrían beneficiarse si estos niveles suben por encima de 75 nM(4).

En otro estudio realizado por Evliyaoğlu *et al* (2015), de casos y controles también se analizó la relación entre los niveles sanguíneos de vitamina D y anti-TPO. Los resultados mostraron que el grupo con TH no tuvo diferencia de anti-TPO con relación a los grupos de deficiencia, insuficiencia y suficiencia de vitamina D, de modo que no se encontró correlación(13).

También, Ahí (2020) relacionó los niveles de vitamina D y anti-TPO entre los grupos con TH, HNA y sujetos sanos. Obtuvo así una tasa significativamente mayor de anti-TPO en pacientes con deficiencia de vitamina D (p=0,03), pero no

hubo diferencia significativa entre los grupos con deficiencia y suficiencia de vitamina D (p=0,14)(15).

Vitamina D y anticuerpos anti-Tg

La hipótesis de partida fue que los anticuerpos anti-Tg se encuentran elevados en pacientes con TH y que la deficiencia de vitamina D estaría relacionada con niveles de anti-Tg elevados.

Para estudiar este aspecto, Unal *et al* (2014) analizó los niveles de anti-Tg entre pacientes con ETA que presentaban deficiencia y suficiencia de vitamina D en sangre. Obtuvo niveles de 40,4 IU/ml y 19,9 IU/ml para el grupo deficiente y suficiente respectivamente, lo cual evidencia una correlación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y anti-Tg en pacientes con ETA (p=0,02), puesto que los niveles de anticuerpos son significativamente más altos en el grupo deficiente en vitamina D(14).

Arslan *et al* (2015) obtuvo resultados similares al estudiar la relación entre los niveles de vitamina D en sangre y los anticuerpos anti-Tg en sujetos sanos. Así, observó una correlación negativa entre los niveles de anti-Tg con respecto al nivel de 25(OH)D3 (p=0,05), aumentando la prevalencia de positividad de anticuerpos tiroideos a medida que disminuía el nivel de 25(OH)D(16).

De forma contraria, Evliyaoğlu *et al* (2015) al analizar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y los niveles de anti-Tg en su estudio de casos y controles, obtuvo que en el grupo con TH los niveles séricos de anti-Tg no mostraron diferencias entre los grupos de deficiencia, insuficiencia y suficiencia de vitamina D(13).

Por otro lado, Mazokopakis *et al* (2015), estudió durante 4 meses a 218 pacientes griegos con TH, de los cuales 186 tenían deficiencia de vitamina D. Durante dicho periodo le dio una suplementación diaria de 1200-4000IU de colecalciferol al grupo que presentó deficiencia de vitamina D y al finalizar comparó los niveles séricos de anti-Tg, antes (16,8 IU/ml) y después (15,9 IU/ml) de la intervención. Observó un cambio del 5,3% pero que no representó una diferencia significativa

entre los niveles séricos de anti-Tg antes y después del tratamiento de suplementación. (p=0,18)(9).

DISCUSIÓN

En los últimos años ha aumentado la investigación respecto a la relación entre los niveles séricos de vitamina D y las enfermedades autoinmunes como la TH. En la actualidad, son varios los estudios que concluyen que la vitamina D desempeña un rol importante en la patogenia de la TH, sugiriendo que los niveles de dicha vitamina en pacientes con ETA son menores a los que tienen los sujetos sanos.

Los resultados mostraron que la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con TH es elevada, presentándose en alrededor del 60-80% de los pacientes, como lo evidenciaron Mazokopatis *et al*, Koehler *et al* y Unal *et al* en sus estudios(9)(4)(14).
Además, los pacientes con TH mostraron valores de vitamina D en sangre significativamente menores en comparación con los pacientes sanos, tal como lo obtuvieron las demás investigaciones estudiadas.

No obstante, a pesar de que, en comparación con las personas sanas, los grupos de pacientes con TH suelen tener una deficiencia significativa de vitamina D, sin embargo, no habría diferencia en los niveles de vitamina D entre los pacientes con TH e hipotiroidismo no autoinmune, tal y como lo observó Ahí en su investigación.

A pesar de esta relación entre, la deficiencia de vitamina D, la TH y la funcionalidad de la glándula tiroides, pero se necesitan más ensayos clínicos controlados aleatorios para determinar si la vitamina D tendría efectos inmunomoduladores en la TH.

Con respecto a la relación entre los niveles de vitamina D y TSH en sangre, los resultados son controvertidos en pacientes con TH, puesto que se encuentran todas las posibilidades, a diferencia de los pacientes sanos. Así, autores como

Kim, Ahí *et al* y Evliyaoğlu *et al* encontraron, en pacientes con TH, una correlación significativa negativa entre las variables, ya que a mayor deficiencia de vitamina D obtuvieron mayores niveles de TSH(12)(15)(13). Sin embargo, Koehler *et al* no encontró relación entre las variables en pacientes con TH (4). Por ultimo, en pacientes sanos, investigadores como Arslan *et al* obtuvieron una correlación positiva entre las variables, de forma que el nivel de TSH aumentó significativamente a medida que el nivel de vitamina D era mayor(16).

También existe controversia, cuando se estudia el efecto de la suplementación con vitamina D y su relación con los niveles de TSH, en los pacientes con TH. Mientras que Anaraki *et al* y Mazokopakis *et al* no encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de TSH entre pacientes con deficiencia de vitamina D que tomaron suplementación y los que no(17)(9), Talaei *et al* observó una disminución significativa de los niveles de TSH después de la suplementación con vitamina D, de modo que la suplementación mejoró los niveles de TSH(10).

Puesto que no existe una relación clara entre los niveles de vitamina D y TSH sérica, incluso con suplementación, de nuevo seria adecuado realizar más estudios con dichas variables, especialmente en pacientes con TH.

Con respecto a la relación entre los niveles de vitamina D y anticuerpos anti-TPO los resultados tampoco son concluyentes. Por un lado, investigadores como Arslan *et al*, Unal *et al* y Mazokopakis *et al* obtuvieron una correlación negativa significativa entre los niveles de anti-TPO con respecto al nivel de 25(OH)D3 en pacientes sanos y con ETA(16)(14)(9). Mazokopakis *et al*, además, tras suplementación observó que con el aumento en los niveles séricos de 25(OH)D se produjo una reducción significativa en los niveles séricos de anti-TPO(9). De esta manera, la prevalencia de positividad de anticuerpos tiroideos aumentó a medida que disminuyó el nivel de 25(OH)D. Por el contrario, estudios como el de Anaraki *et al*, Evliyaoğlu *et al*, Ahí y Koehler *et al* no obtuvieron diferencia significativa entre los niveles de vitamina D y anticuerpos anti-TPO, incluso usando suplementación, de modo que la vitamina D no tuvo un efecto significativo sobre la autoinmunidad(17)(13)(15)(4).

Finalmente, en el caso de la relación entre los niveles séricos de vitamina D y anticuerpos anti-Tg los resultados no son concluyentes. Investigadores como Unal *et al* y Arslan *et al* obtuvieron una correlación inversa entre las variables, ya que a menor vitamina D observaron niveles mayores de anti-Tg en sangre(14)(16). Sin embargo, Evliyaoğlu *et al* no obtuvo correlación entre las variables(13). Además, Mazokopakis *et al*, quién uso la suplementación con vitamina D, observó un cambio en los niveles de anti-Tg pero no fue una diferencia significativa entre antes y después de la suplementación(9). De este modo, no estaría clara la relación entre las variables mencionadas.

CONCLUSIÓN

-La prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con TH es del 60 a 80%. Además, en comparación con personas sanas, los pacientes con TH tienen una deficiencia significativa de dicha vitamina.

-No se puede concluir una relación directa significativa entre los niveles séricos de vitamina D y los de TSH debido a que los resultados son diversos, incluso en casos de suplementación.

-La relación entre los niveles séricos de vitamina D y los niveles de anticuerpos anti-TPO es aún controvertida, debido a que hay evidencia que indica una correlación negativa y también estudios que no obtiene relación alguna.

-No existe una relación clara entre los niveles séricos de vitamina D y los de anticuerpos anti-Tg.

-Se necesitan más estudios para identificar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y el debut y progreso de las enfermedades autoinmunes como la TH.

-La detección de la deficiencia de vitamina D podría ser útil en la prevención, diagnostico y tratamiento del TH, pero es necesaria más investigación para determinar su relación.

REFERENCIAS

1. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc Nutr Soc*. 2019; **78**: 34-44. doi:10.1017/S0029665118001192
2. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: What do we know so far? *J Immunol Res*. 2015. ID 979167. doi: 10.1155/2015/979167.
3. Ihnatowicz P, Drywien M, Wator P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med*. 2020. **27**: 184-193. doi: 10.26444/aaem/112331.
4. Koehler VF, Filmann N, Mann WA. Vitamin D status and thyroid autoantibodies in autoimmune thyroiditis. *Horm Metab Res*. 2019; **51**: 792-797. doi: 10.1055/a-1023-4181
5. Zhao R, Zhang W, Ma C, Zhao Y, Xiong R, Wang H, *et al*. Immunomodulatory function of vitamin D and its role in autoimmune thyroid disease. *Front Immunol*. 2021; 12: 574967. doi: 10.3389/fimmu.2021.574967.
6. Ke W, Sun T, Zhang Y, et al. 25-Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, but not Graves' disease is relatively deficient. *Endocr J.* 2017; **64**: 581-587. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0547
7. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020; **74**: 1498-1513. doi:10.1038/s41430-020-0558-y
8. Starchl C, Scherkl M, Amrein K. Celiac Disease and the Thyroid: Highlighting the Roles of Vitamin D and Iron. *Nutrients*. 2021; **13**: 1755. doi.org/10.3390/nu13061755
9. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis?. *Hell J Nucl Med.* 2015; **18**: 222-227.
10. Talaei A, Ghorbani F, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Thyroid Function in Hypothyroid Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018; **22**: 584-588. doi:10.4103/ijem.IJEM_603_17

11. Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2017;27(5):597-610. doi:10.1089/thy.2016.0635
12. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones (Athens)*. 2016; **15**: 385-393. doi:10.14310/horm.2002.1681
13. Evliyaoğlu O, Acar M, Özcabı 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**: 128-133. doi:10.4274/jcrpe.2011
14. Unal AD, Tarcin O, Parildar H, Cigerli O, Eroglu H, Demirag NG. Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Cent Eur J Immunol.* 2014; **39**: 493-497. doi:10.5114/ceji.2014.47735
15. Ahi S, Dehdar MR, Hatami N. Vitamin D deficiency in non-autoimmune hypothyroidism: a case-control study. *BMC Endocr Disord.* 2020; **20**: 41. Published 2020 Mar 20. doi:10.1186/s12902-020-0522-9
16. Arslan MS, Topaloglu O, Ucan B, et al. Isolated vitamin D deficiency is not associated with nonthyroidal illness syndrome, but with thyroid autoimmunity. *ScientificWorldJournal.* 2015; 2015: 239815. doi:10.1155/2015/239815
17. Vahabi Anaraki P, Aminorroaya A, Amini M, et al. Effect of Vitamin D deficiency treatment on thyroid function and autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci*. 2017; **22**: 103. Published 2017 Sep 26. doi:10.4103/jrms.JRMS_1048_16