



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Θυρεοειδοπάθεια σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά και άλλα
αυτοάνοσα νοσήματα. Ο ρόλος της διατροφής και των
διατροφικών συνηθειών»**

**Βαϊοπούλου Παρασκευή
Φαρμακοποιός**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Μπόγδανος Δημήτριος, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής
2. Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
3. Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

ΛΑΡΙΣΑ 2020



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



«Autoimmune Thyroiditis in patients with rheumatic and other autoimmune diseases. The role of diet and eating habits»

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Ο ΘΥΡΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ ΚΑΙ ΟΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ	10
1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ	10
1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΘΥΡΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ.....	11
1.3 ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΘΥΡΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ	13
1.3.1 ΥΠΕΡΘΥΡΟΕΙΔΙΣΜΟΣ- ΝΟΣΟΣ GRAVES.....	13
1.3.2 ΥΠΟΘΥΡΟΕΙΔΙΣΜΟΣ- ΘΥΡΟΕΙΔΙΤΙΔΑ HASHIMOTO	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΘΥΡΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	19
2.1 ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΘΥΡΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ	19
2.2 ΘΥΡΟΕΙΔΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	22
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	27
1. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ.....	27
1.1 ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	27
1.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ	27
1.3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΥΡΕΣΗΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ	27
2. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	28
2.1 ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΑ ΧΩΡΙΣ ΓΛΟΥΤΕΝΗ	30
2.2 ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΧΟΡΤΟΦΑΓΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ	34
2.3 ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ ΚΑΙ ΚΕΤΟΓΟΝΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ.....	38
2.4 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	41
2.5 ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	45
3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	48

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. *Ανατομία και ανατομική θέση του θυρεοειδή αδένος*

Εικόνα 2. *Σύστημα υποθαλάμου-υπόφυσης-αδένος ρύθμισης της σύνθεσης θυρεοειδικών ορμονών*

Εικόνα 3. *Ανατομικό παρασκεύασμα θυρεοειδή αδένος από ασθενή με νόσο Graves*

Εικόνα 4. *Ανατομικό παρασκεύασμα θυρεοειδή αδένος από ασθενή με θυρεοειδίτιδα Hashimoto*

Εικόνα 5. *Διάγραμμα ροής άρθρων ανασκόπησης.*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Μπόγδανο για την πολύτιμη βοήθεια του σε κάθε στάδιο πραγματοποίησης αυτής της εργασίας καθώς και τους κ. Μπαργιώτα και κ. Δαρδιώτη που δέχτηκαν να είναι στην τριμελή επιτροπή.

Τέλος δε θα μπορούσα να παραλείψω να εκφράσω τις πιο ιδιαίτερες ευχαριστίες μου προς την οικογένεια μου για όλη τη στήριξη και την υποστήριξη που έδειχναν πάντα και συνεχίζουν να δείχνουν απέναντι σε εμένα και σε κάθε επιλογή μου.

Λάρισα, 2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός Εργασίας: Μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης στηριζόμενης σε ηλεκτρονικές βάσεις ιατρικής και βιοϊατρικής βιβλιογραφίας να διερευνήσει το ρόλο της διαίτας - διατροφής -θεραπευτικών συστατικών στη βελτιστοποίηση της θυρεοειδικής λειτουργίας και στη συμπτωματολογία συνυπαρχόντων αυτοάνοσων νοσημάτων.

Μέθοδος: Η έρευνα στηρίχθηκε σε αναζήτηση διεθνούς βιβλιογραφίας από την 1/1/2000 μέχρι και την 1/1/2020. Η αναζήτηση έγινε από έγκυρες πηγές διεθνών δεδομένων (Pubmed, Cochrane, Medline). Ως κριτήρια εισαγωγής μελετών ορίστηκαν α) να αναφέρονταν σε ασθενείς με θυρεοειδοπάθεια και άλλα συνυπάρχοντα αυτοάνοσα νοσήματα β) να αναφέρονταν στο ρόλο της διατροφής στην βελτίωση της λειτουργίας του θυρεοειδή.

Αποτελέσματα: Δεκατρείς εργασίες επιλέχθηκαν να παρουσιαστούν στην ανασκόπηση. Τέσσερις αναφέρονταν στη χρήση της διαίτας χωρίς γλουτένη σε ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και συνυπάρχουσα κοιλιοκάκη. Τρεις εργασίες πρότειναν την χρήση χορτοφαγικής διατροφής σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς και ρευματοειδή αρθρίτιδα ενώ επίσης τρεις ανέφεραν την χρήση της κετογονικής διαίτας για βελτιστοποίηση της θυρεοειδικής λειτουργίας σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Τέλος, τρεις εργασίες συσχέτισαν την ανεπάρκεια βιταμίνης D τόσο με τον συστηματικό ερυθρεματοειδή λύκο όσο και με αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια και τη νόσο Hashimoto.

Συζήτηση: Η χρήση της διαίτας χωρίς γλουτένη σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και αυτοάνοσο θυρεοειδή παραμένει αμφιλεγόμενη και προτείνεται η συνέχιση της έρευνας σε παιδιά. Όσον αφορά τη χορτοφαγική διαίτα αποδεικνύεται ευεργετική σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα αλλά πρέπει να δοθεί προσοχή στην προσθήκη αυγού και γαλακτοκομικών σε αυτές τις δίαιτες καθώς μπορεί να επιφέρουν αντίθετα αποτελέσματα. Η κετογονική διαίτα φαίνεται να επηρεάζει θετικά τα συμπτώματα τόσο της σκλήρυνσης κατά πλάκας όσο και της αυτοάνοσου θυρεοειδοπάθειας αλλά απαιτείται περισσότερη έρευνα για την εδραίωση των αποτελεσμάτων και την εύρεση των μηχανισμών που ευθύνονται για αυτήν την θετική επίδραση. Τέλος, η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται τόσο με την εμφάνιση όσο και με την δυσμενή εξέλιξη πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων και αξίζει να συζητηθεί η χρήση συμπληρώματος αυτής στην κλινική πρακτική.

Λέξεις κλειδιά: Θυρεοειδοπάθεια, Συνυπάρχουσες Αυτοάνοσες Ασθένειες, Διατροφή, Δίαιτα

ABSTRACT

Objective: Through a literature review based on electronic medicine and biomedical literature to investigate the role of diet - nutrition - nutrients in the optimization of thyroid function and in the symptomatology of coexisting autoimmune diseases.

Method: The research was based on a search of international literature from 1/1/2000 until 1/1/2020. Search was made from reputable international data sources (Pubmed, Cochrane, Medline). Criteria for introduction to the study were defined as a) referring to patients with thyroid disease and other co-existing autoimmune diseases b) referring to the role of diet in improving thyroid function.

Results: Thirteen papers were selected to be presented in the review. Four reported the use of a gluten-free diet in patients with autoimmune thyroiditis and co-occurring celiac disease. Three studies suggested the use of a vegetarian diet in patients with autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis, while three reported the use of a ketogenic diet to optimize thyroid function in the presence of multiple sclerosis (MS). Finally, three studies associated vitamin D deficiency with both systemic lupus erythematosus and autoimmune thyroid disease and Hashimoto's disease.

Discussion: The use of gluten-free diet in patients with celiac disease and autoimmune thyroid remains controversial and research in children is recommended to be continued. As for the vegetarian diet, it proves to be beneficial in patients with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroiditis, but care should be taken to the addition of eggs and dairy to these diets as they may have the opposite effect. The ketogenic diet seems to have a positive effect on the symptoms of both MS and autoimmune thyroid but more research is needed to consolidate the results and find the mechanisms responsible for this positive effect. Finally, vitamin D deficiency is associated with the onset and adverse development of many autoimmune diseases and it is worth discussing the use of its supplement in clinical practice.

Keywords: Thyroid Disease, Coexisting Autoimmune Diseases, Nutrition, Diet

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια (κυρίως Hashimoto's και Grave's disease) είναι πολύ συχνή αυτοάνοση διαταραχή. Ο υποθυρεοειδισμός Hashimoto προσβάλλει 3.5/1.000 γυναίκες ανά έτος και 0.8/1.000 άνδρες ανά έτος στις Η.Π.Α [1], ενώ η νόσος του Grave's προσβάλλει 0.2-0.5/1.000 άτομα ανά έτος στις Η.Π.Α. [2]. Οι παθήσεις αυτές αρκετά συχνά συνυπάρχουν και με άλλα αυτοάνοσα ή ανοσοεπαγόμενα νοσήματα όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα [3] και σκλήρυνση κατά πλάκας [4]. Από τη βιβλιογραφία είναι γνωστό ότι ανεπάρκεια, ελλείψεις ή αντίθετα υπερβολική πρόσληψη-κατάχρηση θρεπτικών συστατικών μπορούν να επηρεάσουν τη θυρεοειδική λειτουργία και να προκαλέσουν συμπτώματα υποθυρεοειδισμού ή υπερθυρεοειδισμού.

Χαρακτηριστικά παραδείγματα θρεπτικών συστατικών που επηρεάζουν την θυρεοειδική λειτουργία είναι τα παρακάτω:

α) Ιώδιο: Υψηλά επίπεδα ιωδίου στη διατροφή έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας σε γενετικά ευπαθή άτομα, ενώ η εμφάνιση αυτοάνοσου υποθυρεοειδισμού (Hashimoto's disease) είναι λιγότερο συχνή σε γενετικά επιρρεπή άτομα που ζουν σε περιοχές με διαιτητική έλλειψη ιωδίου [5-7]. Ο ρόλος ωστόσο του ιωδίου σε ασθενείς με θυρεοειδοπάθεια και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

β) Βιταμίνη D: Ανεπάρκεια βιταμίνης D συνδέεται με αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό (Hashimoto's disease) [8] και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αυτοάνοσο υπερθυρεοειδισμό (Grave's disease) [9]. Ωστόσο ο ακριβής ρόλος της βιταμίνης D και ο μηχανισμός με τον οποίο η ανεπάρκειά της επηρεάζει τη θυρεοειδοπάθεια σε άτομα με άλλες συνυπάρχουσες αυτοάνοσες παθήσεις δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

γ) Σελήνιο: Έλλειψη σεληνίου μειώνει τη ενεργότητα διαφόρων πρωτεϊνών, μεταξύ των οποίων και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συγκέντρωση υπεροξειδίου του υδρογόνου και συνεπώς να προάγει τη φλεγμονή του θυρεοειδούς και την εμφάνιση αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας [7]. Ο ρόλος ωστόσο του σεληνίου σε ασθενείς με θυρεοειδοπάθεια και άλλες συνυπάρχουσες αυτοάνοσες παθήσεις δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

Λιγότερο μελετημένες είναι οι επιδράσεις διαφόρων τύπων δίαιτας όπως η κετογονική, της οποίας ενώ έχει μελετηθεί ο ρόλος στη λειτουργία του θυρεοειδούς [10] και σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα) [11], ακριβή στοιχεία για την επίδραση της σε θυρεοειδοπάθεια ατόμων με άλλες συνυπάρχουσες αυτοάνοσες παθήσεις δεν έχει γίνει μέχρι σήμερα.

Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι να διερευνηθεί η βιβλιογραφική επάρκεια δεδομένων για το ρόλο της διατροφής και των διατροφικών συνηθειών σε ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια και συνυπάρχουσες άλλες αυτοάνοσες παθήσεις.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Ο ΘΥΡΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ ΚΑΙ ΟΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ

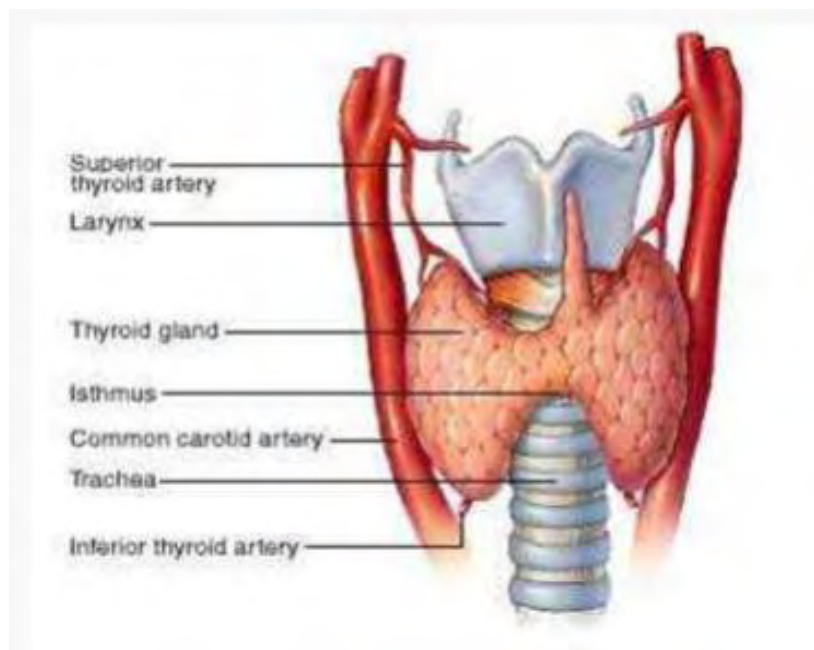
1.1 ANATOMIA

Ο θυροειδής αδένας είναι ένα όργανο σε σχήμα πεταλούδας που αποτελείται από δύο λοβούς, τον δεξιό και τον αριστερό, οι οποίοι είναι ασύμμετροι στις περισσότερες περιπτώσεις και συνδέονται μεταξύ τους στη μεσαία γραμμή μέσω μιας λεπτής δομής που ονομάζεται ισθμός [12,13]. Βρίσκεται στο κάτω μέρος του λαιμού, μπροστά από την τραχεία και κάτω από τους χόνδρους του λάρυγγα, στο επίπεδο των σπόνδυλων Α5 έως Θ1 (5^ο έως 7^ο αυχενικού-1^ο θωρακικού σπονδύλου) [13] (Εικόνα 1). Κατά μέσο όρο, ο θυροειδής αδένας έχει ύψος 5 εκατοστά, πλάτος 5 εκατοστά και ζυγίζει 20 με 30 g σε ενήλικες, με ελαφρώς μεγαλύτερο θυροειδή αδένά να εντοπίζεται στις γυναίκες [13].

Μέσω της πλούσιας αγγειακής δομής, ο θυροειδής δέχεται παροχή αίματος κυρίως από δύο πηγές. Η άνω θυροειδική αρτηρία, η οποία είναι ο πρώτος κλάδος της έξω καρωτίδας και συνοδεύει τον έξω κλάδο του άνω λαρυγγικού, τροφοδοτεί το άνω μισό του θυροειδούς σε ποσοστό μεγαλύτερο του 95% των ανθρώπων. Το κάτω μέρος του θυροειδούς τροφοδοτείται συνήθως από την κάτω θυροειδική αρτηρία, που είναι κλάδος του θυροαυχενικού στελέχους της 1ης μοίρας της υποκλείδιας αρτηρίας. Σε ένα υποσύνολο του πληθυσμού, η κάτω θυροειδική αρτηρία του θυροειδούς μπορεί να απουσιάζει ή να εμφανίζεται διπλή. Ο ρυθμός αιμάτωσης του αδένά υπολογίζεται στα 5 ml/gr ιστού και είναι σχεδόν διπλάσια από την αντίστοιχη του νεφρού. Το φλεβικό σύστημα του θυροειδή αδένά αποτελείται από τρεις κύριες φλέβες : η άνω θυροειδική, η μέση θυροειδική και η κάτω θυροειδική. Η άνω και η μέση εκβάλλουν στην έσω σφαγίτιδα ενώ η κάτω αναστομώνεται με την αντίπλευρη της και εκβάλλει στο βραχιονοκεφαλικό στέλεχος.

Επιπλέον, ο θυροειδής έχει εκτεταμένη λεμφική κάλυψη (λεμφαγγεία) που περιλαμβάνουν πολλαπλά επίπεδα λεμφαδένων, συμπεριλαμβανομένων τους εν τω βάθει τραχηλικούς λεμφαδένες, τους υπερκλείδιους, τους προτραχειακούς, τους παρατραχειακούς, τους προλαρυγγικούς καθώς και τους βραχιονοκεφαλικούς λεμφαδένες. Αυτό το χαρακτηριστικό του αδένά χρησιμοποιείται για την σταδιοποίηση του καρκίνου του θυροειδούς, καθώς πρέπει να γίνεται προσεκτική αξιολόγηση των λεμφαδένων της περιοχής προκειμένου να εντοπιστούν μεταστάσεις [14].

Τέλος, στην πρόσθια επιφάνεια του αδένά και σε κάθε πλευρά του εντοπίζονται ο στερνοθυροειδής και ο στερνοκλειδομαστοειδής μυς ενώ στην οπίσθια εντοπίζονται οι παραθυροειδείς αδένες και τα λαρυγγικά νεύρα που απλώνονται εκατέρωθεν της τραχείας εντός της τραχειοισοφαγικής αύλακας [14].



Εικόνα 1. Ανατομία και ανατομική θέση του θυρεοειδή αδένος [13].

1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ.

Η κύρια λειτουργία των θυρεοειδικών κυττάρων είναι η σύνθεση και η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών κυρίως με την μορφή τετραϊωδοθυρονίνης (T₄), πιο γνωστή ως θυροξίνη και τριωδοθυρονίνης (T₃) [14]. Αυτές οι ορμόνες είναι εξαιρετικά σημαντικές για μια σημαντική ποικιλία λειτουργιών σε όλο το σώμα, συμπεριλαμβανομένης της ωρίμανσης και ανάπτυξης όλων των κυττάρων και των ιστών και της ρύθμισης του βασικού μεταβολικού ρυθμού (basal metabolic rate -BMR).

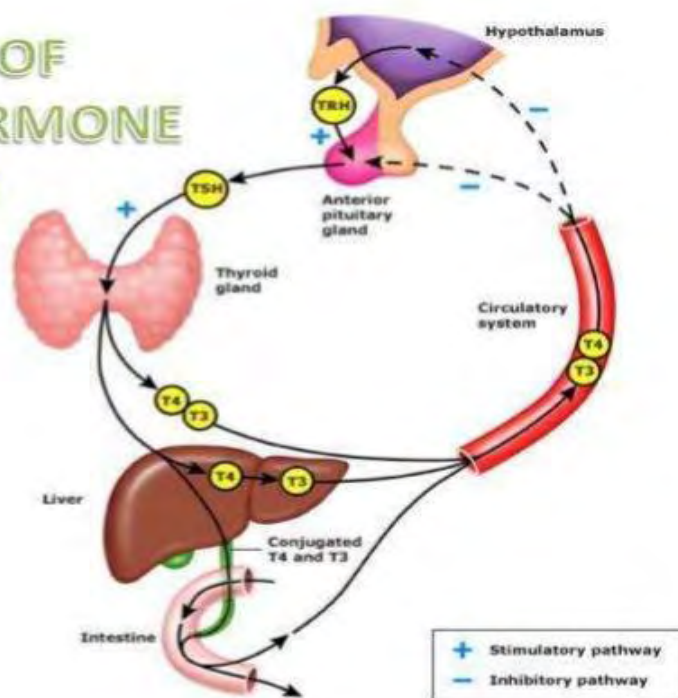
Πιο συγκεκριμένα, η παραγωγή και η απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών διεγείρεται μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης. Η θυρεοεκλυτική ορμόνη (Thyrotropin-releasing hormone-TRH) που παράγεται στον υποθάλαμο διεγείρει την υπόφυση προκειμένου να απελευθερώσει θυρεοτροπίνη ή θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (thyroid-stimulating hormone-TSH) [15]. Με την σειρά της, η δράση της TSH στα θυρεοειδή θυλακιώδη κύτταρα οδηγεί στην παραγωγή θυρεοσφαιρίνης, μια ανενεργή πρωτεΐνη, η οποία αποθηκεύεται στο εσωτερικό των θυλακίων με την μορφή κolloειδούς. Οι αντλίες ιωδιούχου νατρίου στην επιφάνεια των θυλακιωδών κυττάρων προσλαμβάνουν ιωδιούχο νάτριο από την κυκλοφορία του αίματος, το οποίο στη συνέχεια απελευθερώνεται μέσω του υποδοχέα NIS, ο οποίος συσσωματίζει ένα ιόν ιωδίου μαζί με δύο ιόντα νατρίου στο εσωτερικό των θυλακιωδών κυττάρων. Στη συνέχεια, το ιώδιο οξειδώνεται σε ουδέτερα φορτισμένο άτομο από τη θυρεοειδική υπεροξειδάση και ακολουθεί αντίδραση οξειδωτικής σύζευξης με κατάλοιπα τυροσίνης της θυροσφαιρίνης, σχηματίζοντας τριώδο- και τετραϊωδο-ποημένες δομές καταλοίπων (που αποτελούν

τις πρόδρομες μορφές των T3 και T4 ορμονών). Οι ορμόνες σε αυτό το στάδιο παραμένουν ενωμένες με τη θυρεοσφαιρίνη και είναι ανενεργές. Για να ενεργοποιηθούν πρέπει να απελευθερωθούν. Η ιωδιωμένη θυροσφαιρίνη, υπό την δράση της TSH επαναφέρεται στο θυλακιώδη κύτταρο, όπου εκεί μέσω της δράσης λυσοσωματικών ενζύμων οι T3 και T4 αποσπώνται και εξωκυττώνονται προς την κυκλοφορία των τριχοειδών αγγείων. Οι ορμόνες του θυρεοειδούς κυκλοφορούν δεσμευμένες κυρίως με πρωτεΐνες-φορείς (π.χ. την προλευκωματίνη και την αλβουμίνη) ενώ ένα μόνο μικρό ποσό των ορμονών κυκλοφορεί αδέσμευτο και είναι μεταβολικά ενεργό (βλ. Εικόνα 2).

Η T4 ορμόνη εντοπίζεται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις, αποτελώντας το 90% της συνολικής ποσότητας ορμονών που εκλύονται από τον θυρεοειδή. Ωστόσο, η T3 είναι δύο έως δέκα φορές πιο βιοδραστική [15]. Ο μηχανισμός δράσης των θυρεοειδικών ορμονών είναι πολυποίκιλος και στηρίζεται σε τρεις βασικούς μηχανισμούς: 1) δρουν άμεσα στο κυτταρικό επίπεδο, 2) δρουν μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, και 3) μέσω της αλλαγής του μεταβολισμού και της επίδρασης στην κυκλοφορία του αίματος [16]. Πιο αναλυτικά, οι ορμόνες του θυρεοειδούς αυξάνουν τον βασικό μεταβολικό ρυθμό (Basal Metabolic Rate-BMR), τη θερμοκρασία του σώματος, τη γλυκονεογένεση, τη λιπόλυση, την πρωτεόλυση και την απορρόφηση της γλυκόζης. Παράλληλα, έχουν σημαντικότατο ρόλο στη λειτουργία της καρδιάς, της αναπνοής και την κινητικότητα του πεπτικού. Στα νεαρά άτομα, προωθούν την ανάπτυξη και οδηγούν σε ωρίμανση των οστών και την οστεοποίηση των χόνδρινων πλακών ανάπτυξης. Επιπλέον, είναι απαραίτητες για την διαμόρφωση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης με αποτέλεσμα στα παιδιά με αγενεσία θυρεοειδούς να παρατηρείται βαριά νοητική και σωματική καθυστέρηση. [15].

Αυτή η σειρά βιοχημικών γεγονότων που οδηγεί στο σχηματισμό των ορμονών ελέγχεται από έναν σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης κατά το οποίο αυξημένα επίπεδα της θυρεοειδικής ορμόνης, ειδικά της T3, αναστέλλουν την απελευθέρωση της TSH από την υπόφυση. Συγκεκριμένα, όσο μικρότερες ποσότητες T3 και T4 κυκλοφορούν στο αίμα τόσο αυξάνονται τα επίπεδα της TSH, ώστε να πείσουν το θυρεοειδή να απελευθερώσει περισσότερη T3 και T4, ανάλογα με τις ανάγκες. Οι αντίρροπες δυνάμεις της TRH και της T3 επιτρέπουν με αυτόν τον τρόπο τη συντήρηση μιας σχετικά σταθερής κατάστασης του θυρεοειδούς στο φυσιολογικό άτομο. Ωστόσο, όταν συμβαίνουν διαταραχές σε αυτό το ευαίσθητο σύστημα, ενδέχεται να προκύψουν σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες καταστάσεις [15].

REGULATION OF THYROID HORMONE PRODUCTION



Εικόνα 2. Σύστημα υποθαλάμου-υπόφυσης-αδένα σύνθεσης θυρεοειδικών ορμονών [14].

1.3 ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ

Ο υπερ- και ο υποθυρεοειδισμός είναι δύο από τις πιο συχνές διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος παγκοσμίως [17]. Περίπου 4-5% του πληθυσμού των Ηνωμένων Πολιτειών εμφανίζουν αυτές τις διαταραχές και ο αριθμός είναι ακόμη υψηλότερος σε χώρες με έλλειψη ιωδίου. Σε ένα σημαντικό ποσοστό και στα αρχικά στάδια τόσο ο υποθυρεοειδισμός όσο και ο υπερθυρεοειδισμός είναι ασυμπτωματικοί- σιωπηλοί και για αυτό το λόγο σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα - ιδίως, λόγω καρδιαγγειακής νόσου [18]. Άλλες παθήσεις του θυρεοειδή είναι οι συγγενείς δυσπλασίες ανάπτυξης ή μετακίνησης του, οι λοιμώδεις θυρεοειδίτιδες και ο καρκίνος του θυρεοειδούς.

1.3.1 ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ- ΝΟΣΟΣ GRAVES

Σε αυτήν την περίπτωση έχουμε υπερλειτουργία του θυρεοειδούς με υπερέκκριση θυρεοειδικών ορμονών. Τα αίτια του υπερθυρεοειδισμού είναι ποικίλα, το πιο κοινό όμως είναι η αυτοάνοση διαταραχή που είναι γνωστή ως νόσος Graves, η οποία θα παρουσιαστεί λεπτομερώς παρακάτω [12,17]. Άλλες λιγότερο συχνές αιτίες υπερθυρεοειδισμού περιλαμβάνουν το υπερλειτουργικό (ή τοξικό) αδένωμα, την τοξική βρογχοκήλη, την κακοήθεια του θυρεοειδούς, την αυξημένη TSH λόγω

αδενώματος στην υπόφυση (δευτερογενής υπερπαραθυρεοειδισμός), την αυξημένη TRH (τριτοταγής υπερπαραθυρεοειδισμός), την εξωγενή κατάποση θυρεοειδικής ορμόνης ή την βλάβη του θυρεοειδούς από τοξικότητα λόγω αμιοδαρόνης ή από ακτινοβολία ή από τραύμα [19]. Ανεξάρτητα από τον αιτιολογικό παράγοντα, ως επί το πλείστον, τα σημεία και τα συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού είναι τα ίδια σε όλες τις περιπτώσεις. Πιο αναλυτικά, αυτά περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους παρά την επαρκή ή αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, εξάψεις, τρόμο, αυξημένα αντανακλαστικά, εφίδρωση, αδυναμία, ευερεθιστότητα και νευρική υπερεξουσία [13,17].

Οι επιπτώσεις του υπερθυρεοειδισμού στην καρδιά αποτελούν αντικείμενο προβληματισμού και συνδέονται με αυξημένη θνησιμότητα. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με τις επιδράσεις στην καρδιά αποτελούν ένα σταθερό χαρακτηριστικό και συχνά αναφέρονται από τους ασθενείς [13]. Αυτές περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών και αρρυθμίες, ιδίως κολπική μαρμαρυγή, που είναι όχι μόνο η πιο κοινή καρδιακή αρρυθμία σε αυτό τον πληθυσμό, αλλά και ουσιαστικός συντελεστής σχετιζόμενος με καρδιαγγειακή νόσο και θνησιμότητα καθώς και με αυξημένο κίνδυνο για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια [20,21]. Πολλές άλλες αρρυθμίες μπορούν επίσης να εμφανιστούν, συμπεριλαμβανομένων της κολπικής ταχυκαρδίας, υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας, πρόωρων κολπικών συστολών και πλήρη κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Οι κόλποι είναι πιο ευαίσθητοι στις επιδράσεις των ορμονών του θυρεοειδούς από τις κοιλίες και γι αυτό, οι κοιλιακές αρρυθμίες προκαλούνται σπάνια στον υπερθυρεοειδισμό [16]. Άλλες καρδιακές εκδηλώσεις του υπερθυρεοειδισμού που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν τον σπασμό των στεφανιαίων αγγείων, την ήπια διάμεση ίνωση και την ήπια λεμφοκυτταρική και ηωσινοφιλική μυοκαρδίτιδα. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να προκληθεί θυρεοτοξική μυοκαρδιοπάθεια έμφραγμα του μυοκαρδίου και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να συμβούν [16]. Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι το μοναδικό σύμπτωμα του λεγόμενου «απαθητικού» υπερθυρεοειδισμού σε ένα υποσύνολο ηλικιωμένων ασθενών. Σχεδόν 6% ασθενών με υπερθυρεοειδισμό παρουσιάζουν κολπική μαρμαρυγή [21]. Η θυροτοξική μυοκαρδιοπάθεια συχνά εμφανίζεται ως οξεία καρδιακή ανεπάρκεια σε νέους ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και μπορεί να είναι θανατηφόρος εάν δεν αντιμετωπιστεί σωστά. Σταθεροποίηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς μπορεί να αντιστρέψει την κατάσταση αυτή, ωστόσο μπορεί συχνά να παραμείνει χρόνια καρδιομυοπάθεια.

Δύο είναι οι κυριότερες μορφές υπερθυρεοειδισμού:

- Η τοξική διάχυτος βρογχοκήλη ή γνωστή ως νόσος του Graves ή νόσος του Basedow , στην οποία όλος ο θυρεοειδής αδένας υπερλειτουργεί
- Η τοξική οζώδης βρογχοκήλη κατά την οποία αναπτύσσεται ένας ή περισσότεροι όζοι που υπερπαραγάγουν θυρεοειδικές ορμόνες. Ανάλογα με τον αριθμό των όζων η μορφή αυτή του υπερθυρεοειδισμού διακρίνεται σε πολυοζώδη και στο μονήρες τοξικό αδένωμα [22].

Η νόσος Graves αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Caleb Hillier Parry το 1786 και αποτελεί περίπου το 85% των κλινικά εμφανών μορφών υπερθυρεοειδισμών [13]. Εμφανίζεται περισσότερο σε γυναίκες της Καυκάσιας φυλής (λευκές) και της Ασίας, ηλικίας 20-40 ετών και επηρεάζει το 1.5-2% των γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες [13,18]. Η παθοφυσιολογία της νόσου είναι αυτοάνοση. Αυτό σημαίνει ότι το ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο προστατεύει τον οργανισμό και βοηθά στην καταπολέμηση διαφόρων ασθενειών, για κάποιο λόγο αρχίζει να παράγει αντισώματα εναντίον του θυρεοειδή αδένου. Πιο συγκεκριμένα, αυτό-αντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH των θηλακιοδών κυττάρων οδηγούν σε διέγερση της παραγωγής των θυρεοειδικών ορμονών με αποτέλεσμα να εμφανίζεται υπερθυρεοειδισμός. Λόγω της επίδρασης των ορμονών του θυρεοειδούς στην υπόφυση, τα επίπεδα της TSH είναι χαμηλά σε αυτή τη νόσο [17]. Εκτός από τα κλασικά σημεία και συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού που συζητήθηκαν προηγουμένως, η νόσος του Graves έχει πολλά μοναδικά χαρακτηριστικά λόγω της αυτοάνοσης φύσης της όπως:

- Οφθαλμοπάθεια, που εμφανίζεται στο 50% των ασθενών,
- Εξόφθαλμο από υπερτροφία του εξωφθάλμιου λιπώδους ιστού,
- Γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, και
- Καθυστερημένα ευρήματα συμπεριλαμβανομένων προκνημιαίο μυξοίδημα

το οποίο εμφανίζεται μόνο σε 1-2% ασθενών [13,14].

Ωστόσο, κατά τη στιγμή της κλινικής εξέτασης, μπορεί να μην είναι διαθέσιμο κλινικό ιστορικό και τα παραπάνω ευρήματα μπορεί να μην είναι παρόντα. Ως εκ τούτου, η διάγνωση της νόσου Graves απαιτεί εξέταση του θυρεοειδούς αδένου. Σε μεγάλο βαθμό, ο θυρεοειδής αδένος της νόσου Graves είναι συμμετρικός, με ήπια έως μέτρια, διάχυτη εξόγκωση [16] (Εικόνα 3). Είναι σταθερός-αμετακίνητος κατά την ψηλάφηση, και η επιφάνεια του είναι ομοιόμορφη, συμπαγής με γκρι-προς-κόκκινο χρωματισμό σε ανατομικά παρασκευάσματα. Η ιστολογική εξέταση αποκαλύπτει σοβαρά υπερπλαστικά θηλακιοδών κύτταρα με θηλές που εκτείνονται, οι οποίες περιέχουν χαρακτηριστικό κολλοειδές υγρό. Εντός των κυττάρων μπορεί να ανιχνεύονται λεμφοειδή συσσωματώματα και / ή ήπια ίνωση. Η ασθένεια αντιμετωπίζεται συχνά με ραδιενεργό ιώδιο (radioactive iodine ablation-RIA), η οποία αλλάζει την ιστολογία του θυρεοειδούς σημαντικά. Μετά την RIA, η ιστολογία του θυρεοειδούς δείχνει άτυπη, με απόπτωση των θηλακιοδών κυττάρων και αλλοιώσεις του αγγειακού συστήματος. Όταν αυτές οι αλλοιώσεις προχωρήσουν, ο θυρεοειδής γίνεται τελικά ατροφικός.

Αν και η σχέση μεταξύ της νόσου Graves και της αυξημένης θνησιμότητας είναι γνωστή, οι θάνατοι που σχετίζονται με τη νόσο του Graves δεν αναφέρονται συχνά. Το 2013, οι Wei et al. [18] ανέφεραν μια 30χρονη γυναίκα με Νόσο του Graves σε προχωρημένο στάδιο, η οποία πέθανε ως αποτέλεσμα καρδιακής αρρυθμίας που οφειλόταν σε σωματικό και ψυχολογικό στρες λόγω διαμάχης με τον σύζυγό της. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές πρόσθετες αναφορές περιπτώσεων θανάτων

που σχετίζονται με τη νόσο του Graves, κυρίως στο πλαίσιο ιατρικής έκτακτης ανάγκης ως επείγον περιστατικό. Η κυριότερη αιτία θανάτου σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις ήταν καρδιαγγειακής φύσης, συμπεριλαμβανομένης της αρρυθμίας, της μυοκαρδιοπάθειας και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας [23,24]. Ο αποθανών είχε συχνά όμως ιστορικό κακής συμμόρφωσης με τα αντι-θυρεοειδή φάρμακα [25]. Σε αρκετές περιπτώσεις, ο ασθενής ήταν προηγουμένως υγιής και η διάγνωση της νόσου του Graves γίνονταν κατά την ιατροδικαστική εξέταση μέσω συνδυασμού ευρημάτων και συγκεντρώσεων θυρεοειδικών ορμονών κατά την νεκροψία, τονίζοντας τη σημασία της προσεκτικής κλινικής εξέτασης και, επί ενδείξεων της απεικονιστικής ή και ιστολογικής εξέτασης του θυρεοειδούς από τον ιατρό.



Εικόνα 3. Ανατομικό παρασκεύασμα θυρεοειδή αδένος από ασθενή με νόσο Graves [22].

Όπως δείχνουν οι παραπάνω μελέτες, η νόσος του Graves οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα τις περισσότερες φορές λόγω επιδράσεων της στο καρδιαγγειακό σύστημα. Αν και υπάρχει γενικά ασυμφωνία στην βιβλιογραφία, η κρατούσα απόψη είναι ότι η συχνότητα εμφάνισης καρκινώματος του θυρεοειδούς σε ασθενείς με νόσο Graves είναι ουσιαστικά ίδια όπως και στους υγιείς ανθρώπους. Ωστόσο, η νόσος του Graves μπορεί να συνυπάρχει και με άλλη αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδή, την Hashimoto (λεμφοκυτταρική) θυρεοειδίτιδα, σε ποσοστό 15- 20% των ασθενών που σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης θηλοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδή [29].

1.3.2 ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ- ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ HASHIMOTO

Το 1850, ο υποθυρεοειδισμός ήταν η πρώτη αναφερόμενη διαταραχή ανεπάρκειας κάποιου ενδοκρινούς αδένου. Είναι μία πολύ συχνή κατάσταση, με περίπου 4% του πληθυσμού να μην εμφανίζει συμπτώματα και μόλις σε 0.3% να εμφανίζεται ως συμπτωματικός υποθυρεοειδισμός. Συνήθως εμφανίζεται στις γυναίκες και η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία [13,27]. Όπως και ο υπερθυρεοειδισμός, ο υποθυρεοειδισμός έχει πολλές αιτίες εμφάνισης, η πιο κοινή εκ των οποίων είναι αυτοάνοσης φύσης - σε αυτήν την περίπτωση ονομάζεται Θυρεοειδίτιδα Hashimoto [13]. Στην θυρεοειδίτιδα Hashimoto, οι ασθενείς παράγουν διάφορα αυτό-αντισώματα που επηρεάζουν τα βήματα (στάδια) στην πορεία σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο σε υποθυρεοειδισμό. Αυτά τα αυτό-αντισώματα περιλαμβάνουν τα αντισώματα έναντι θυροσφαιρίνης και θυρεοειδικής υπεροξειδάσης. Άλλες αιτίες υποθυρεοειδισμού περιλαμβάνουν δίαιτα με ανεπάρκεια ιωδίου, χειρουργική αφαίρεση του θυρεοειδούς αδένου λόγω υπερθυρεοειδισμού ή κακοήθειας, φάρμακα όπως το λίθιο και αδυναμία παραγωγής ορμονών λόγω βλάβης στην υπόφυση ή λόγω υποθαλαμικής νόσου (δευτερογενής και τριτογενής υποθυρεοειδισμός, αντίστοιχα) [19]. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί επίσης να είναι κληρονομικός.

Τα σημεία και τα συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού γενικά η αντίθετη όψη αυτών που χαρακτηρίζουν τον υπερθυρεοειδισμό και συμπεριλαμβάνουν:

- βραδυκαρδία,
- αύξηση βάρους παρά τη μειωμένη πρόσληψη τροφής,
- δυσανεξία στο κρύο,
- ξηρό δέρμα,
- δυσκοιλιότητα,
- αλωπεκία,
- μειωμένα αντανακλαστικά
- Βραδύτητα ομιλίας, βραδυψυχισμός και λήθαργος [17,19].

Ο χρόνιος υποθυρεοειδισμός αυξάνει τη συνολική χοληστερόλη και τις συγκεντρώσεις της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) ενώ μειώνεται η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL), γεγονός που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [13]. Η κατάθλιψη και ο βραδυψυχισμός είναι επίσης κοινό σύμπτωμα του υποθυρεοειδισμού.

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto αποτελεί μια πάθηση του θυρεοειδούς που ανήκει στα αυτοάνοσα νοσήματα και είναι η πιο συχνή αιτία υποθυρεοειδισμού και βρογχοκήλης. Πρώτη αναφορά για την νόσο αυτή έγινε το 1912 από τον Δρ. Hakaru Hashimoto όπου ο θυρεοειδής αδένος παρουσιάστηκε ως ένας ανώδυνος, λίγο εξογκωμένος αδένος που οδηγεί σε υποθυρεοειδισμό [28] (Εικόνα 4). Για σύντομη

χρονικά περίοδο, στα πρώτα στάδια της νόσου μπορεί επίσης να εμφανιστεί παροδικός υπερθυρεοειδισμός διότι αρχικά η TSH μπορεί να συντηρεί μια ικανοποιητική ορμονική σύνθεση μέσω της ανάπτυξης θυρεοειδικής διόγκωσης ή βρογχοκήλης. Εμφανίζεται συνήθως σε μεσήλικες (45-65 ετών) γυναίκες και μπορεί να συνδέεται με κληρονομικότητα. Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto έχει συχνότητα περίπου ένα περιστατικό ανά 1000 άτομα ετησίως, βάσει κλινικών μελετών. Αυξημένη ποσότητα πρόσληψης ιωδίου με την διατροφή έχει συσχετιστεί με αύξηση της συχνότητας της ασθένειας. Η διάγνωση είναι συχνά δύσκολη και μπορεί να υπάρξει καθυστέρηση στην διάγνωση. Τα πιο συνηθισμένα εργαστηριακά ευρήματα καταδεικνύουν αυξημένα επίπεδα TSH και χαμηλά επίπεδα ελεύθερης θυροξίνης (FT4), σε συνδυασμό με αυξημένα αυτοαντισωμάτων έναντι θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPO) ή θυρεοσφαιρίνης (αντι-TG). Σε ανατομικά παρασκευάσματα, ο θυρεοειδής αδένας έχει ελαφρώς αυξημένο μέγεθος και ένα γκρι-μαύρο χρώμα σε σχέση με το τυπικό σκούρο κόκκινο χρώμα (Εικόνα 4). Ιστολογικά, θα παρατηρηθεί έντονη διήθηση από λεμφοκύτταρα και σχηματισμός λεμφοειδών θυλακίων και βλαστικών κέντρων. Τα θηλακιώδη κύτταρα είναι επίσης διογκωμένα και περιέχουν βασεόφιλο κυτταρόπλάσμα.

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto σχετίζεται επίσης με πολλές άλλες αυτοάνοσες ασθένειες όπως κακοήγη αναιμία, ανεπάρκεια επινεφριδίων και κοιλιοκάκη και αυτό το γεγονός ίσως αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα της εκδήλωσης της νόσου [4, 30] .



Εικόνα 4. Ανατομικό παρασκεύασμα θυρεοειδή αδένος από ασθενή με θυρεοειδίτιδα Hashimoto [22].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

2.1 ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπισθεί μέσω κατάλληλης φαρμακευτικής φαρμακευτικής αγωγής. Ο βασικός μηχανισμός δράσης των φαρμάκων στοχεύει στην μείωση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών και σταθεροποίηση των επιπέδων τους. Η διάρκεια της θεραπείας είναι συνήθως από μισό έως δύο έτη. Με την έναρξη της θεραπείας, το επίπεδο των ορμονών του θυρεοειδούς μειώνεται σταδιακά έως ότου σταθεροποιηθεί και με τον ίδιο τρόπο πρέπει να ρυθμίζεται και η δοσολογία [31]. Ωστόσο, υπάρχουν και ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να εφαρμοσθεί μια εναλλακτική, πιο επιθετική θεραπεία, ένα είδος ακτινοθεραπείας στην οποία χρησιμοποιείται ραδιενεργό ιώδιο [32]. Ωστόσο, αυτή η αγωγή πρέπει να θεωρηθεί ως η τελευταία επιλογή και χρειάζεται την συγκατάθεση του ασθενούς καθώς περιλαμβάνει χορήγηση ραδιενέργειας. Η γυναίκα ασθενής που είναι σε ηλικία τεκνοποίησης είναι καλύτερο να αποφεύγει τη θεραπεία με ακτινοβολία, εκτός εάν είναι πραγματικά σε κρίσιμη κατάσταση. Εκτός από τις παραπάνω παρεμβάσεις, οι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό θα μπορούσαν επίσης να αντιμετωπιστούν με χειρουργική επέμβαση, στην οποία αφαιρείται μέρος του αδένα [33]. Αυτή όμως η επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο εάν η λειτουργία του θυρεοειδούς έχει σταθεροποιηθεί.

Σε αντίθεση με τον υπερθυρεοειδισμό, οι ασθενείς με υποθυρεοειδισμό θα πρέπει να εξαρτώνται από τη συνεχιζόμενη φαρμακευτική αγωγή. Η θεραπεία για τον υποθυρεοειδισμό εστιάζεται στην αντικατάσταση της θυρεοειδικής ορμόνης στο σώμα, και ένας από τους φυσικούς τρόπους επίτευξης αυτού του στόχου είναι η αύξηση της πρόσληψης ιωδίου με την διατροφή [34]. Η θεραπεία με τη χρήση συνθετικής θυροξίνης όμως ενδέχεται να αφήσει συμπτώματα υποθυρεοεισμού στους ασθενείς αυτούς ακόμα και μετά την ομαλοποίηση των επιπέδων των ορμονών. Ως εκ τούτου, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την πλήρη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της νόσου προκειμένου να βρεθεί ένα αποτελεσματικό φάρμακο για την αντιμετώπιση όχι μόνο των συμπτωμάτων του υποθυρεοεισμού, αλλά για την πλήρη θεραπεία της αιτίας του. Σε περιπτώσεις βγρογχοκήλης, μέχρι σήμερα δεν υπάρχει συγκεκριμένο φάρμακο για αυτήν την πάθηση, η χειρουργική επέμβαση προτείνεται ως επιλογή εάν η βρογχοκήλη μεγαλώσει [35]. Ωστόσο, η χειρουργική επέμβαση πρέπει να θεωρηθεί ως η τελευταία επιλογή, καθώς οι ασθενείς θα πρέπει να βασίζονται στη συνθετική θυρεοειδική ορμόνη για όλη τη διάρκεια της ζωής τους, μετά την αφαίρεση του αδένα.

Η διαταραχή της ισορροπίας της χλωρίδας του εντέρου γνωστή και ως Σύνδρομο Εντερικής Διαφυγής-ΣΕΔ (Leaky Gut Syndrome) έχει μελετηθεί τελευταία ως πιθανό αίτιο σχετιζόμενο με την παθογένεια των περισσότερων θυρεοειδών νόσων, καθώς το έντερο αποτελεί η βάση του

ανοσοποιητικού συστήματος [36]. Το ΣΕΔ όχι μόνο μειώνει την αποτελεσματική απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών, αλλά επιτρέπει επίσης τοξίνες και μικρόβια να εγκατασταθούν στο έντερο και να προκαλέσουν την ανοσολογική απόκριση του ατόμου [37]. Συγκεκριμένα, ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων που πάσχουν από κάποια χρόνια νόσο του θυρεοειδή αδένος, παρουσιάζουν και άλλα χρόνια εντερικά προβλήματα, όπως: «δυσανεξίες», σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, όπως κοιλιοκάκη και νόσο του Crohn. Οι αιτιολογικοί παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε ΣΕΔ είναι υποκείμενες τροφικές αλλεργίες, τακτική χρήση αντιβιοτικών, ορισμένα φάρμακα και ο τρόπος ζωής. Όλοι οι παραπάνω λόγοι μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχή της χλωρίδας του εντέρου και τελικώς σε κλινική εκδήλωση αυτοάνοσων ασθενειών [38]. Παράγοντες κατά την παιδική ηλικία όπως συχνές λοιμώξεις του αυτιού ή έλλειψη κατάλληλων βακτηρίων από το θηλασμό μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε προ-διάθεση για ΣΕΔ [37]. Η θεραπεία του εντέρου επομένως, θα μπορούσε να οδηγήσει και στην βελτίωση των νοσημάτων του θυρεοειδή και πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη κατά την επιλογή της θεραπείας.

Γενικά, όταν υπάρχει διαταραχή της μικρόβιακής χλωρίδας, η επαναφορά στο αρχικό στάδιο γίνεται μέσα από τέσσερα βήματα-διαδικασίες επούλωσης του εντέρου, συμπεριλαμβανομένων:

- 1) αφαίρεση οποιωνδήποτε στοιχείων (κάδμιο (Cd), υδράργυρο (Hg), αρσενικό (As), μόλυβδο (Pb) κ.λπ.) που διαταράσσουν το πεπτικό περιβάλλον,
- 2) αποκατάσταση φυσιολογικών πεπτικών ενζύμων στο πεπτικό σύστημα,
- 3) ενίσχυση των προβιοτικών στο έντερο και
- 4) επαναφορά της ισορροπίας της χλωρίδας του εντέρου.

Επιπλέον, ο περιορισμός τροφών όπως γλουτένη, σιτηρά, γαλακτοκομικά προϊόντα, αυγά, ξηροί καρποί και όσπρια επιτρέπουν στο έντερο να επουλωθεί πιο ομαλά και ταχύτερα [39]. Όταν το πεπτικό σύστημα είναι υγιές και μπορεί να επεξεργαστεί σωστά αυτά τα τρόφιμα, τότε αυτά μπορούν να επανεισαχθούν σταδιακά στη διατροφή του ασθενούς.

Η διατροφή καθώς και ο τρόπος ζωής και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες διαδραματίζουν τεράστιο ρόλο για την διαμόρφωση της υγείας του ανθρώπου. Τα προβλήματα του θυρεοειδούς φαίνεται να γίνονται όλο και συχνότερα σήμερα, στην πραγματικότητα μάλιστα, ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι ο πιο ραγδαία αυξανόμενος καρκίνος στις Ηνωμένες Πολιτείες [30]. Αυτό θα μπορούσε να αποδίδεται στον λιγότερο υγιεινό τρόπο ζωής, το άγχος και τις υψηλότερες εκθέσεις σε χημικά που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του θυρεοειδούς. Το άγχος είναι αναπόσπαστο κομμάτι της σύγχρονης ζωής λόγω του σημερινού γρήγορου, ανταγωνιστικού κόσμου. Αυτό μπορεί να εμποδίσει το σώμα να θεραπευτεί και να οδηγήσει σε μια αυτοάνοση απόκριση. Επιπλέον, η έκθεση σε τοξίνες μέσω μολυσμένου αέρα ή νερού μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά προβλήματα υγείας. Παρόλο που είναι σαφές ότι οι χημικές τοξίνες είναι η κύρια αιτία της ασθένειας του θυρεοειδούς, συνθετικές ενώσεις με οιστρογονική δραστηριότητα, ιδιαίτερα τα ξeno-οιστρογόνα,

υπάρχουν στα καλλυντικά και τα προσωπικά προϊόντα (μακιγιάζ, βαφές μαλλιών, σαπούνια και άρωμα) που χρησιμοποιούνται συχνά από τη γυναίκα [40]. Επιπλέον, όσον αφορά την διατροφή, ο καφές γίνεται δημοφιλής στην πολυάσχολη ζωή αλλά στην πραγματικότητα, η καφεΐνη πρέπει να αποφεύγεται επειδή θα μπορούσε να αυξήσει τον καρδιακό ρυθμό, γεγονός που πιθανόν να επιδεινώσει την κατάσταση υγείας των ασθενών με προβλήματα θυρεοειδή. Ωστόσο, δεν πρέπει να αποκλείεται το γεγονός ότι η αύξηση του αριθμού των αναφερόμενων περιπτώσεων ασθενειών του θυρεοειδούς θα μπορούσε επίσης να οφείλεται στον έλεγχο περισσότερων ατόμων και στην αυξημένη ειδικότητα και ευαισθησία των εξετάσεων που εφαρμόζονται σήμερα.

Για τη θεραπεία, είναι σημαντικό να αντιμετωπίζεται ολόκληρο το σώμα ως σύστημα αντί να επικεντρώνεται η θεραπεία ξεχωριστά στα μέρη που πάσχουν. Οι παράγοντες της διατροφής και του τρόπου ζωής αποτέλεσαν βασικό συστατικό στη συνολική θεραπεία των ασθενών με ασθένειες του θυρεοειδούς. Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι η δίαιτα χωρίς γλουτένη τεσσάρων μηνών με συμπληρώματα ζωτικών μετάλλων και βιταμινών ήταν ικανή να αντιστρέψει τα συμπτώματα ασθενών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto [41]. Πιο συγκεκριμένα, εξετάστηκε ένα 49χρονο άτομο που έπασχε με μια τυπική κοιλιοκάκη με δυσασπορρόφηση, αναιμία και οστεοπόρωση. Ο ασθενής έλαβε διατροφική συμβουλή με δίαιτα χωρίς γλουτένη. Μια εξέταση παρακολούθησης μετά από τέσσερις μήνες αποκάλυψε πλήρη ύφεση των ανώμαλων κλινικών και εργαστηριακών αποτελεσμάτων με μερική ύφεση των ενδοσκοπικών και ιστολογικών αλλοιώσεων. Ως εκ τούτου, η θεραπεία των παθήσεων του θυρεοειδούς φαίνεται να ανταποκρίνεται στην εφαρμογή δίαιτας χωρίς γλουτένη που επιτρέπει στο έντερο να επουλωθεί. Ταυτόχρονα, η υιοθέτηση υγιούς τρόπου ζωής όπως η τακτική άσκηση και η χρήση φυσικών προϊόντων μπορεί να διευκολύνει τη διαδικασία της θεραπείας. Επιπλέον, η διαχείριση του άγχους και παρεμβάσεις συμπεριφοράς όπως η διαχείριση του βάρους, η επαρκής ισορροπημένη διατροφή και ένα υγιές περιβάλλον στο σπίτι θα μπορούσαν να βοηθήσουν πράγματι στην ανάρρωση από προβλήματα του θυρεοειδούς [42]. Οι στρατηγικές αντιμετώπισης είναι σημαντικές για την καθημερινότητα και για τη φυσιολογική ευεξία των χρόνιων ασθενών. Επιτρέπουν στον ασθενή να προσαρμόζεται σε προβλήματα και στο στρες που προκύπτουν από την ασθένεια, όπως κόπωση, περιορισμός στην κινητικότητα, δυσκολίες στις καθημερινές δραστηριότητες και χαμηλή αυτοεκτίμηση του ασθενούς.

Συμπερασματικά, πρέπει να γίνουν αντιληπτά τα θετικά συνεργικά αποτελέσματα της υγιεινής διατροφής και των παραγόντων υγιεινού τρόπου ζωής σε ασθενείς με νοσήματα του θυρεοειδούς. Παρόλο που υπάρχουν σαφείς και αυξανόμενες ενδείξεις ότι η εφαρμογή υγιεινού τρόπου ζωής, η δίαιτα χωρίς γλουτένη και η χρήση προβιοτικών φαίνονται πολλά υποσχόμενα για τη θεραπεία τέτοιων ασθενειών, απαιτούνται ακόμη περισσότερες έρευνες για να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά προς αυτήν την κατεύθυνση. Επιπλέον, είναι απαραίτητη η περαιτέρω κατανόηση σχετικά με τις βασικές αιτίες των παθήσεων του θυρεοειδούς, ιδιαίτερα των αυτοάνοσων, για μια πιο

αποτελεσματική λύση στο πρόβλημα. Τέλος, ανεξάρτητα από τις συνθήκες, οι ετήσιοι έλεγχοι υγείας και οι εξετάσεις αίματος είναι σημαντικοί για την πρόωπη ανίχνευση προβλημάτων του θυρεοειδή.

2.2 ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Πολλοί διατροφικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στη βελτιστοποίηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Ωστόσο, η έλλειψη ή η υπερβολική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών μπορεί να εξαλείψει ή να επιδεινώσει τα συμπτώματα ανάλογα με την κάθε περίπτωση. Ο γιατρός είναι αυτός που θα καθορίσει τη διατροφικές οδηγίες για τη βέλτιστη υγεία του θυρεοειδούς του κάθε ασθενή. Παρακάτω δίνονται αναλυτικά πληροφορίες για κάθε διατροφικό παράγοντα που έχει φανεί βιβλιογραφικά ότι μπορεί να βοηθήσει ως συμπληρωματική θεραπευτική παρέμβαση σε νοσήματα του θυρεοειδή [43].

2.2.1 ΙΩΔΙΟ

Το ιώδιο είναι ένα ζωτικό θρεπτικό συστατικό στο σώμα και είναι απαραίτητο για τη λειτουργία του θυρεοειδούς διότι οι ορμόνες του θυρεοειδούς το εμπεριέχουν. Ενώ η αυτοάνοση απόκριση είναι η κύρια αιτία δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς στις Ηνωμένες Πολιτείες, η ανεπάρκεια ιωδίου αποτελούσε και αυτή παράγοντα εμφάνισης προβλημάτων του θυρεοειδή. Η ανεπάρκεια αυτή όμως θεωρείται πιο σπάνια κυρίως λόγω της ευρείας χρήσης ιωδιούχου αλατιού. Αυτό, μαζί με τα ψάρια, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα δημητριακά, είναι μια σημαντική πηγή ιωδίου και για αυτό πρέπει να ενσωματώνονται στο διατροφικό πρόγραμμα των ασθενών. Ωστόσο, η πρόσληψη ιωδίου έχει μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες λόγω της διαδεδομένης χρήσης τυποποιημένων τροφίμων που γενικά δεν περιέχουν ιώδιο. Ένα απλό τεστ ούρων μπορεί να δείξει εάν τα επίπεδα ιωδίου στον οργανισμό είναι χαμηλά. Η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών είναι συνήθως αρκετή για να διορθωθεί η έλλειψη και να μην χρειασθεί χορήγηση συμπληρωμάτων [5,6].

Τόσο η έλλειψη ιωδίου όσο και η περίσσεια ιωδίου έχουν σημαντικούς κινδύνους για τον ασθενή. Οι ανάγκες του σώματος σε ιώδιο εξαρτώνται από την ηλικία του ατόμου, τον τόπο που κατοικεί, το περιβάλλον καθώς και από τις συνήθειες του όπως το κάπνισμα. Επομένως, η πρόσληψη συμπληρωματικού ιωδίου πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή και με οδηγία ιατρού διότι μπορεί να προκαλέσει εξάρσεις συμπτωμάτων σε άτομα με νόσο του Hashimoto επειδή [7]. Επιπλέον, υπερϊώδωση μπορεί να προκαλέσει αυτοάνοσο υπερθυρεοειδισμό και δερματίτιδες.

2.2.2 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D συνδέεται με την θυρεοειδίτιδα Hashimoto, σύμφωνα με μια μελέτη που δείχνει ότι περισσότερο από το 90% των ασθενών που μελετήθηκαν εμφάνιζαν έλλειψη της

βιταμίνης αυτής [44]. Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D ήταν η άμεση αιτία της Hashimoto ή το αποτέλεσμα της εξέλιξης της νόσου. Όσον αφορά τον υπερθυρεοειδισμό, και ιδιαίτερα τη νόσο του Graves, είναι γνωστό ότι προκαλεί οστεοπενία που συνδέεται και με ανεπάρκεια βιταμίνης D. Αυτή μπορεί να βελτιωθεί κατά την θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού, αλλά παρόλα αυτά οι ειδικοί προτείνουν την συγχορήγηση θρεπτικών συστατικών που ευνοούν την ανάπτυξη των οστών, όπως η βιταμίνη D, κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της θεραπείας [45].

Τα τρόφιμα που περιέχουν βιταμίνη D περιλαμβάνουν ψάρια, γάλα, γαλακτοκομικά προϊόντα, αυγά και μανιτάρια. Το φως του ήλιου είναι επίσης μια πηγή βιταμίνης D, αλλά η ποσότητα της παραγωγής εξαρτάται από την εποχή και το γεωγραφικό πλάτος της περιοχής. Εάν τέλος οι ασθενείς έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, μπορεί να είναι απαραίτητη η συνταγογράφηση διατροφικού συμπληρώματος D3, και ο γιατρός πρέπει να παρακολουθεί την πρόοδο για να διασφαλίσει ότι τα επίπεδα της βιταμίνης παραμένουν εντός κατάλληλου εύρους. Υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε κράμπες, ναυτία και ζάλη.

2.2.3. ΣΕΛΗΝΙΟ

Υψηλή συγκέντρωση σεληνίου εντοπίζεται στον θυρεοειδή αδένα γεγονός που αποδεικνύει ότι είναι απαραίτητο συστατικό των ενζύμων που ευθύνονται για την λειτουργία του θυρεοειδούς [46]. Πιο συγκεκριμένα, το σελήνιο είναι ένα βασικό ιχνοστοιχείο και έχει αποδειχθεί ότι έχει βαθιά επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα, στη γνωστική λειτουργία, στη γονιμότητα τόσο σε άνδρες όσο και γυναίκες.

Έλλειψη σεληνίου μειώνει τη ενεργότητα ενζυμικών πρωτεϊνών, μεταξύ των οποίων η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συγκέντρωση υπεροξειδίου του υδρογόνου και συνεπώς να προάγει τη φλεγμονή του θυρεοειδούς και την εμφάνιση αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας [7]. Αντίθετα, η υπερβολική πρόσληψη σεληνίου μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερική δυσφορία ή ακόμη και να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτης τύπου 2 και καρκίνου. Έτσι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχουν τα επίπεδα σεληνίου και εφόσον χρειαστεί να ενσωματώνουν υγιεινές και πλούσιες σε σελήνιο τροφές στη διατροφή τους, όπως καρύδια Βραζιλίας, τόνο, καβούρι και αστακό.

2.2.4. BITAMINH B12

Μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 30% των ατόμων με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδή έχουν έλλειψη βιταμίνης B12 [47]. Πιο συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι, η έλλειψη της βιταμίνης B12 καταστέλλει τη λειτουργία των ωοθηκών και των όρχεων και εμποδίζει τον θυρεοειδή και τα επινεφρίδια να παράγουν τις απαραίτητες ορμόνες. Τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη B12 είναι τα μαλάκια, οι σαρδέλες, ο σολομός, το συκώτι, τα γαλακτοκομικά, τα δημητριακά και η μαγιά. Η σοβαρή

ανεπάρκεια B12 μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη, επομένως είναι σημαντικό για τους διαιτολόγους να προτείνουν στους ασθενείς με θυρεοειδή τακτικό έλεγχο των επιπέδων της.

2.2.5. ΒΡΟΓΧΟΚΗΛΟΓΟΝΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Λαχανικά όπως το μπρόκολο, το κουνουπίδι και το λάχανο απελευθερώνουν μια ουσία όταν υδρολύονται ή διασπώνται, η οποία μπλοκάρει το ένζυμο θυρεοειδική υπεροξειδάση με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η χρήση του ιωδίου από τα θυρεοειδικά κύτταρα και τελικώς η ικανότητα παραγωγής T3 και T4. Με αυτόν τον τρόπο επηρεάζεται η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Ωστόσο, αυτό συνήθως ανησυχεί μόνο όταν συνυπάρχει ανεπάρκεια ιωδίου [48]. Ο βρασμός των σταυρανθών λαχανικών περιορίζει σημαντικά αυτήν την διαδικασία. Γενικά, η κατανάλωση τριών έως τεσσάρων τέτοιων μερίδων τη βδομάδα μαγειρεμένες ή ελαφρώς στον ατμό δεν φαίνεται να έχει αρνητική επίδραση στην φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς και ειδικά εάν η κατανάλωση ιωδίου είναι επαρκής.

Η σόγια είναι ένα άλλος ένας διατροφικός παράγοντας που δρα με τον ίδιο τρόπο. Πιο συγκεκριμένα, οι ισοφλαβόνες στη σόγια μπορούν να μειώσουν την σύνθεση των ορμονών του θυρεοειδούς, αλλά πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση σόγιας δεν προκαλεί υποθυρεοειδισμό σε άτομα με επαρκή αποθέματα ιωδίου. Ενώ μέτρια πρόσληψη σόγιας (δηλαδή, τα επίπεδα που βρίσκονται στα τρόφιμα) δεν ανησυχεί, παραμένει η ανησυχία για τη σόγια υψηλής δόσης που δίνεται ως συμπλήρωμα διατροφής, ειδικά σε άτομα με προϋπάρχουσα δυσλειτουργία του θυρεοειδούς.

Ενώ μια τυπική πρόσληψη μαγειρεμένων σταυροειδών λαχανικών και σόγιας θεωρείται γενικά ασφαλής σε άτομα με επαρκές ιώδιο, εξαίρεση αποτελεί το κεχρί, ένας θρεπτικός κόκκος χωρίς γλουτένη, που μπορεί να καταστέλλει σημαντικά τη λειτουργία του θυρεοειδούς ακόμη και σε άτομα με επαρκή πρόσληψη ιωδίου. Επομένως, η συχνή κατανάλωση κεχριού σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό είναι προτιμότερο να αποφεύγεται και να επιλέγεται ένας διαφορετικός τύπος σιταριού.

2.2.6. ΓΛΟΥΤΕΝΗ

Η ευαισθησία και η δυσανεξία στη γλουτένη εξακολουθούν να αποτελούν θέματα συζήτησης, με εικασίες ότι μια δίαιτα χωρίς γλουτένη μπορεί να βοηθήσει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων και αυτών του θυρεοειδή. Οι δύο πλευρές αυτής της θεωρίας αφορούν την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ αυτών των νοσημάτων και της δίαιτας χωρίς γλουτένη σε άτομα με κοιλιοκάκη και την επίδραση αυτής της δίαιτας σε άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς αλλά χωρίς κοιλιοκάκη.

Το ποσοστό της κοιλιοκάκης είναι σημαντικά υψηλότερο στα άτομα με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Μελέτες έχουν δείξει ότι 2% έως 4,8% των ενηλίκων

των ΗΠΑ με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς έχουν κοιλιοκάκη έναντι 1% του γενικού πληθυσμού [49]. Ωστόσο, η κατάλληλη και έγκαιρη διάγνωση καθυστερεί συχνά επειδή τα τυπικά συμπτώματα της αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας αλληλεπικαλύπτονται με τα συμπτώματα της κοιλιοκάκης, όπως διάρροια, δυσκοιλιότητα, αλλαγές βάρους, κόπωση, αναιμία και υπογονιμότητα.

Μελέτες έχουν δείξει ότι σε άτομα με μη διαγνωσμένη κοιλιοκάκη ανιχνεύεται η παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, ο τίτλος των οποίων, μετά από έξι μήνες δίαιτας χωρίς γλουτένη, υποδηλώνοντας μικρότερη αυτοάνοση απόκριση [50,51]. Επιπλέον, όταν τα άτομα με κοιλιοκάκη και υποθυρεοειδισμό ακολουθούν δίαιτα χωρίς γλουτένη και αρχίζουν να παρουσιάζουν αυξημένη απορρόφηση τόσο των τροφίμων όσο και των φαρμάκων λόγω εντερικής επούλωσης, συχνά χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις φαρμακευτικής αγωγής για ρύθμιση της θυρεοειδικής λειτουργίας. Επομένως, μια δίαιτα χωρίς γλουτένη μπορεί να ωφελήσει και τις δύο κλινικές οντότητες σε άτομα που έχουν και θυρεοειδή και κοιλιοκάκη.

Μέχρι σήμερα, καμία μελέτη δεν έχει αξιολογήσει τις επιδράσεις μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη σε άτομα που έχουν αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια αλλά όχι κοιλιοκάκη. Γι' αυτό το λόγο, εάν οι ασθενείς ενδιαφέρονται και έχουν κίνητρα να δοκιμάσουν μια διατροφή χωρίς γλουτένη, θα πρέπει να ελέγχονται για κοιλιοκάκη πρώτα πριν την έναρξη της ειδικής διατροφής, ακόμη και με απουσία γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Και αυτό διότι μόλις κάποιος με κοιλιοκάκη υιοθετήσει μια δίαιτα χωρίς γλουτένη, οι αυτοάνοσοι δείκτες για την ασθένεια εξαφανίζονται, οπότε είναι σημαντικό η δοκιμή να προηγείται της διατροφής. Εάν το τεστ είναι αρνητικό, ο ασθενής μπορεί να ξεκινήσει μια δίαιτα χωρίς γλουτένη με έμφαση φυσικά σε τρόφιμα όπως φρούτα, λαχανικά, φασόλια, ξηροί καρποί, σπόροι, ψάρια, πουλερικά για αρκετούς μήνες για πιθανή βελτίωση. Προϊόντα που έχουν γλουτένη και πρέπει να αποφεύγονται είναι το κριθάρι (βύνη), το πλιγούρι, το αλεύρι, το σιμιγδάλι, το σιτάρι, τα αλλαντικά, η σίκαλη, καθώς και οτιδήποτε περιέχει αλεύρι όπως κουλουράκια, φρυγανιές, κέικ.

2.2.7. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Όσον αφορά τα φάρμακα του θυρεοειδούς, είναι σημαντικό ο ασθενής να γνωρίζει ποια φάρμακα μπορούν να αλληλοεπιδράσουν με κοινά συμπληρώματα διατροφής. Τα συμπληρώματα ασβεστίου έχουν τη δυνατότητα να παρεμβαίνουν στη σωστή απορρόφηση των φαρμάκων του θυρεοειδούς, οπότε οι ασθενείς πρέπει να λάβουν υπόψη το χρονοδιάγραμμα όταν λαμβάνουν και τα δύο. Μελέτες προτείνουν την απόσταση τεσσάρων ωρών μεταξύ των συμπληρωμάτων ασβεστίου και των θυρεοειδικών φαρμάκων [52].

Ο καφές και τα φυτικά συμπληρώματα μειώνουν την απορρόφηση της φαρμακευτικής αγωγής, οπότε οι ασθενείς πρέπει να τα λαμβάνουν με μια ώρα διαφορά. Το πικολινικό χρώμιο, το οποίο διατίθεται στο εμπόριο για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα και την απώλεια βάρους, μειώνει επίσης την απορρόφηση των φαρμάκων του θυρεοειδούς. Εάν οι ασθενείς αποφασίσουν να πάρουν πικολινικό

χρώμιο, θα πρέπει να το λάβουν τρεις έως τέσσερις ώρες μακριά από τα φάρμακα του θυρεοειδούς. Φλαβονοειδή σε φρούτα, λαχανικά και στο τσάι έχει αποδειχθεί ότι έχουν πιθανά καρδιαγγειακά οφέλη. Ωστόσο, υψηλή δόση συμπληρωμάτων φλαβονοειδών μπορεί να καταστέλλει τη λειτουργία του θυρεοειδούς.

2.2.8. ΑΛΚΟΟΛ

Οι ασθενείς με υποθυρεοειδισμό Hashimoto είναι πιθανό να αναπτύξουν δυσανεξία στο αλκοόλ. Αυτό συμβαίνει επειδή το αλκοόλ προκαλεί άμεση κυτταρική τοξικότητα στα θυρεοειδή κύτταρα, προκαλώντας έτσι καταστολή του θυρεοειδή και μείωση του όγκου του [53]. Επιπλέον, η υψηλή πρόσληψη αλκοόλ μπορεί να αναστείλει την δράση των θυρεοειδικών ορμονών T3 και T4. Έχει βρεθεί ότι το αλκοόλ δημιουργεί μικροσκοπικές οπές στην στοιβάδα των επιθηλιακών κυττάρων που μπορούν να επιτρέψουν ορισμένες ενδοτοξίνες να ελευθερωθούν στο σώμα. Τέλος, το αλκοόλ αποτελεί θρεπτικό υλικό για ορισμένα βακτήρια (κυρίως Gram αρνητικά) με αποτέλεσμα την υπερανάπτυξη τους και τελικώς μέσω διαφυγής στην κυκλοφορία του αίματος μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ανοσολογικής απόκρισης.

Μια συζήτηση σχετικά με νοσήματα του θυρεοειδούς και την καλή υγεία δεν ολοκληρώνεται χωρίς να τονιστεί η σημασία της σωματικής άσκησης. Σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό, σίγουρα η άσκηση μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση βάρους και την εξάλειψη της κόπωσης και της κατάθλιψης. Στον υπερθυρεοειδισμό, το άγχος και οι διαταραχές του ύπνου είναι πολύ συχνές και η άσκηση μπορεί να βοηθήσει στη ρύθμιση και των δύο αυτών εκδηλώσεων. Εκτός από τον προφανή αντίκτυπο που έχει η άσκηση στο βάρος και το μεταβολισμό, μια μελέτη ασθενών με τη νόσο του Graves διαπίστωσε ότι ένα πρόγραμμα δομημένης άσκησης μπορεί να επιφέρει σημαντικές βελτιώσεις στο αίσθημα της κόπωσης, και σημαντικά περισσότεροι ασθενείς μπόρεσαν να σταματήσουν επιτυχώς τη λήψη αντιθυρεοειδικών φαρμάκων χωρίς υποτροπή [54]. Δεδομένου ότι η κόπωση μπορεί να είναι ένα εμπόδιο στην άσκηση, η εκκίνηση αργά και σταθερά είναι υψίστης σημασίας.

Συνοψίζοντας, η νόσος του θυρεοειδούς παρουσιάζει μοναδικές προκλήσεις λόγω των ανεπιθύμητων αλλαγών βάρους, των σημαντικών καρδιαγγειακών κινδύνων και των συμπτωμάτων όπως κόπωση, αλλαγές στη διάθεση και στις συνήθειες του γαστρεντερικού συστήματος, γεγονός που μπορεί να εμποδίσει την υιοθέτηση των προτεινόμενων διατροφικών προγραμμάτων. Είναι ζωτικής σημασίας οι ιατροί και διαιτολόγοι να επικεντρώνονται στον καθορισμό ρεαλιστικών στόχων και να ενημερώνουν τους ασθενείς για τις πιθανές ελλείψεις θρεπτικών συστατικών και τις αλληλεπιδράσεις αυτών με φάρμακα και συμπληρώματα διατροφής για να επιτευχθούν τα βέλτιστα αποτελέσματα υγείας.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ

1.1 ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης στηριζόμενης σε ηλεκτρονικές βάσεις ιατρικής και βιοϊατρικής βιβλιογραφίας να διερευνήσει το ρόλο της δίαιτας - διατροφής - θρεπτικών συστατικών στη βελτιστοποίηση της θυρεοειδικής λειτουργίας και στη συμπτωματολογία συνυπαρχόντων αυτοάνοσων νοσημάτων. Επιπρόσθετος στόχος, είναι η ανάδειξη συμπερασμάτων χρησίμων για τη διατροφή και την θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με θυρεοειδοπάθεια και συνυπάρχοντα άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.

1.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ

Μέχρι σήμερα δεν έχει γίνει συστηματική ανασκόπηση του ρόλου της διατροφής σε ασθενείς με θυρεοειδοπάθεια (αυτοάνοση) και συνυπάρχουσες αυτοάνοσες ρευματικές ή άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. Βασικό ερευνητικό ερώτημα της διπλωματικής είναι να απαντήσει στο ρόλο που παίζει η διατροφή (δίαιτα, διαιτητικές συνήθειες, διατροφικοί παράγοντες, συμπληρώματα διατροφής) στην ανάπτυξη αλλά και την αντιμετώπιση της θυρεοειδοπάθειας στις συγκεκριμένες νοσολογικές οντότητες. Έμφαση θα δοθεί στη συσχέτιση μεταξύ βασικών θρεπτικών συστατικών που μπορεί να διαδραματίζουν ρόλο στη λειτουργία του θυρεοειδούς και στη βελτιστοποίηση της θυρεοειδικής λειτουργίας.

1.3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΥΡΕΣΗΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Η έρευνα στηρίζεται σε αναζήτηση διεθνούς βιβλιογραφίας από την 1/1/2000 μέχρι και την 1/1/2020. Η αναζήτηση έγινε από έγκυρες πηγές διεθνών δεδομένων (Pubmed, Cochrane, Medline) και βασίστηκε στην αγγλική γλώσσα. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση είναι συνδυασμός των όρων: Autoimmune diseases, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, diet, Autoimmune thyroid disease, High-fat, Low-carbohydrate, Ketogenic diet, Metabolism, Thyroid function, nutrition, eating habits. Τα διεθνή άρθρα τα οποία συμπεριλήφθηκαν προς εξέταση ανέρχονταν σε 50. Από αυτά τα άρθρα τα 37 απορρίφθηκαν για τους παρακάτω λόγους:

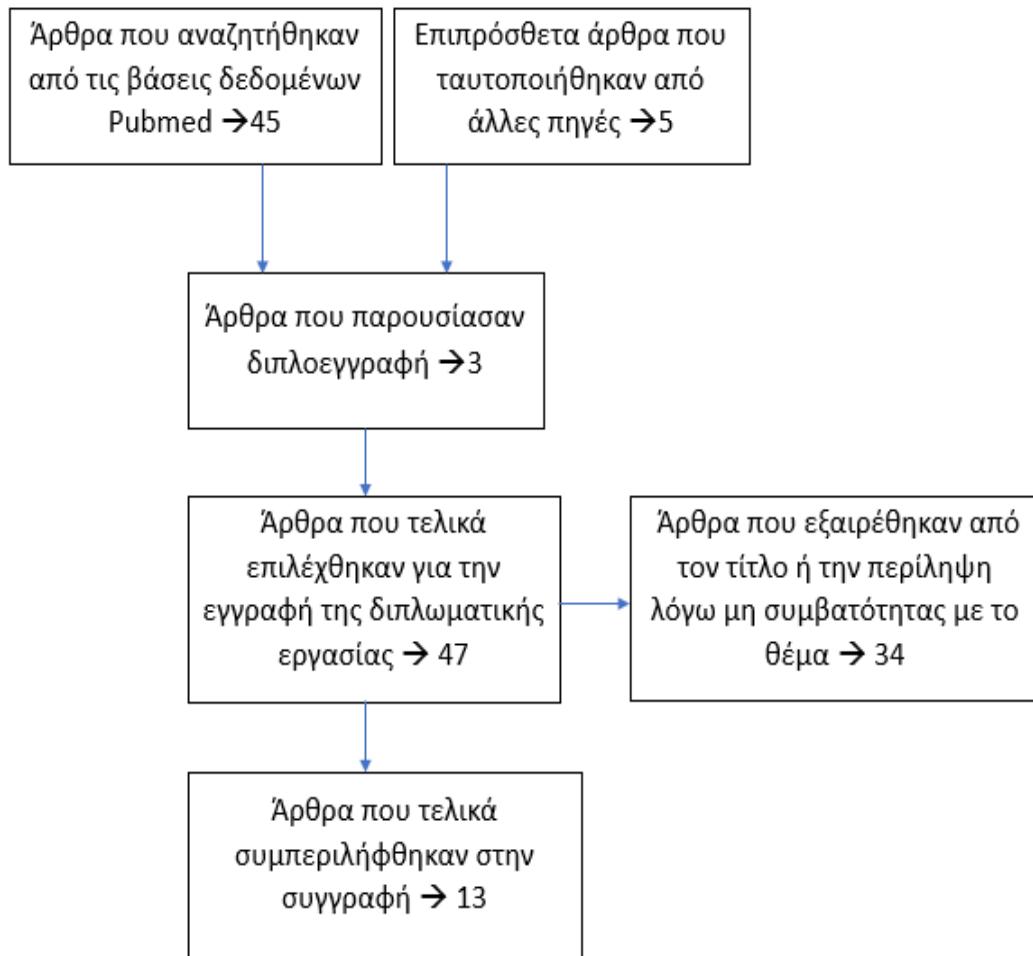
1. Τρία άρθρα εμφάνιζαν επικαλυπτόμενα δεδομένα-διπλοεγγραφές
2. Δεν αναφέρονταν σε ασθενείς με θυρεοειδοπάθεια και άλλα συνυπάρχοντα αυτοάνοσα νοσήματα αλλά επικεντρώνονταν μόνο στις ασθένειες του θυρεοειδή.

3. Δεν αναφέρονταν στο ρόλο της διατροφής στην βελτίωση της λειτουργίας του θυρεοειδή αλλά έδιναν έμφαση γενικότερα στον τρόπο ζωής των ασθενών.
4. Πραγματοποιήθηκαν προγενέστερα από το καθορισμένο διάστημα που ορίστηκε (2000 έως 2020). Τα 13 άρθρα των οποίων η ανάλυση θα παρουσιαστεί στην ανασκόπηση, παρατίθενται στην ακόλουθη βιβλιογραφία και θα παρουσιαστούν με βάση την διατροφική παρέμβαση που προτείνουν.

2. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Οι αυτοάνοσες ασθένειες του θυρεοειδούς (Autoimmune Thyroid Diseases (AITD)) περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα ασθενειών με σημαντική κλινική αλληλεπικάλυψη και χαρακτηρίζονται ιστολογικά από την σημαντική λεμφοκυτταρική διήθηση του θυρεοειδούς αδένου [14]. Η νόσος του Graves χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (αντι-TSH), τα οποία ευθύνονται για την υπερβολική ενεργοποίηση του θυρεοειδούς αδένου. Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με νόσο του Graves μπορεί να εμφανίσει κλινικά έκδηλο υπερθυρεοειδισμό και οφθαλμοπάθεια. Η χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα και η πιο γνωστή μορφή της, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, χαρακτηρίζονται από ανεύρεση στην κυκλοφορία αυτοαντισωμάτων έναντι θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (αντι-TPO) και / ή αυτοαντισωμάτων έναντι θυρεοσφαιρίνης (αντι-Tg). Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι η πιο κοινή αιτία υποθυρεοειδισμού παρόλο που οι ασθενείς στα αρχικά στάδια μπορεί να έχουν φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία ή υπερθυρεοειδισμό.

Λιγότερο αναγνωρισμένες είναι οι ρευματικές εκδηλώσεις των AITD. Οι γονιδιακές θέσεις προδιάθεσης για εμφάνιση AITD αλληλεπικαλύπτονται με αυτούς των αυτοάνοσων ασθενειών του συνδετικού ιστού (Autoimmune Connective Tissue Diseases ACTD), και επομένως οι αυτοάνοσες ασθένειες του θυρεοειδή μπορεί να συνυπάρχουν με άλλες αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις [55,56]. Πράγματι, ασθενείς με AITD έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ACTD, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την κλινική εκδήλωση του πρώτου [57].



Εικόνα 5. Διάγραμμα ροής άρθρων ανασκόπησης

Τα τελευταία χρόνια, ένα αυξανόμενο σύνολο βιβλιογραφικών δεδομένων υποδηλώνει ότι η αυτοανοσία του θυρεοειδούς εμφανίζεται πιθανώς ως μέρος μιας γενικότερης αυτοάνοσης διαδικασίας σε σημαντικό ποσοστό ασθενών και συνυπάρχει με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες [58,59]. Έτσι, η σχέση των ΑΙΤΔ με χρόνια νευροπαθητικό πόνο (chronic widespread pain -CWP), ινομυαλγία (fibromyalgia syndrome FMS), περιφερική οστεοαρθρίτιδα (peripheral osteoarthritis -OA), οστεοαρθρίτιδα της σπονδυλικής στήλης και τη φλεγμονώδη αρθρίτιδα έχει αναφερθεί βιβλιογραφικά ακόμη και σε απουσία κλινικού υποθυρεοειδισμού [60]. Το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας επικεντρώνεται στη συνύπαρξη θυρεοειδίτιδας Hashimoto και ρευματικών παθήσεων γιατί είναι πιο συχνή σε σχέση με τη νόσο Graves. Παρά την αυξανόμενη παρατήρηση του ρευματολογικού αντίκτυπου των ΑΙΤΔ, δεν έχει εντοπιστεί ακόμη μια κοινή κατεύθυνση αντιμετώπισης αυτών των αυτοάνοσων νοσημάτων και η μόνη προτεινόμενη λύση είναι αυτή της διατροφής για βελτίωση της υγείας των ασθενών. Άλλες αυτοάνοσες ασθένειες που σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό των ΑΙΤΔ περιλαμβάνουν διαβήτη τύπου 1 [61], σκλήρυνση κατά πλάκας [62] και κοιλιοκάκη [63]. Παρακάτω θα αναφερθεί ο ρόλος της διατροφής και των θρεπτικών συστατικών στη βελτιστοποίηση της θυρεοειδικής λειτουργίας και στη

συμπτωματολογία τεσσάρων διαφορετικών συνυπαρχόντων αυτοάνοσων νοσημάτων καθώς και προτάσεις για περαιτέρω έρευνα.

2.1 ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΑ ΧΩΡΙΣ ΓΛΟΥΤΕΝΗ

Η κοιλιοκάκη είναι μια αυτοάνοση διαταραχή που προκαλείται από δυσανεξία στη γλουτένη, συστατικό που ανευρίσκεται σε σιτάρι, σίκαλη και κριθάρι και προκαλεί φλεγμονή του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου, ατροφία του φλεβικού συστήματος και υπερπλασία των κρυπτών του εντερικού βλεννογόνου. Αυτά κλινικά μπορούν να εμφανισθούν με κοιλιακό πόνο, διάρροια, απώλεια βάρους, αναιμία και άλλα σημάδια δυσαπορρόφησης. Η βλεννογονική βλάβη και τα συμπτώματα φαίνεται να βελτιώνονται με δίαιτα χωρίς γλουτένη [64]. Η ασθένεια μπορεί να περιλαμβάνει μια σειρά συμπτωμάτων και εκτός από το γαστρεντερικό σωλήνα, και μερικά από αυτά φαίνεται επίσης να ανταποκρίνονται στη δίαιτα χωρίς γλουτένη [64]. Η δερματίτιδα herpetiformis, μια φλεγμονώδης δερματική νόσος, είναι η πιο γνωστή κατάσταση που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη και έχει αποδειχθεί ότι το εξάνθημα βελτιώνεται όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε δίαιτα χωρίς γλουτένη [65].

Η κοιλιοκάκη σχετίζεται επίσης με πολλές άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, ειδικά με ενδοκρινικές διαταραχές, όπως ο διαβήτης τύπου Ι και η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα [66]. Μάλιστα τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε αυξημένος επιπολασμός κοιλιοκάκης μεταξύ ασθενών με αυτοάνοσες ασθένειες του θυρεοειδούς σε σύγκριση με τον κανονικό πληθυσμό [67]. Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο τόσο κλινικής όσο και υποκλινικής εμφάνισης αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας [68]. Έχουν προταθεί δύο υποθέσεις για την εξήγηση αυτού του συσχετισμού:

- Η ύπαρξη ενός ή περισσότερων κοινών γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση κοιλιοκάκης και για ταυτόχρονη εκδήλωση αυτοάνοσης νόσου θυρεοειδούς
- ή
- η συνεχιζόμενη έκθεση σε γλουτένη σε ασθενείς με κοιλιοκάκη χωρίς θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια του εντερικού φραγμού και σε μεταβολές της συστηματικής ανοσοαπόκρισης, συμβάλλοντας τελικά στην πρόκληση άλλων αυτοάνοσων διαταραχών.

Η πρώτη υπόθεση υποδηλώνει ότι η συνοσηρότητα που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη είναι μέρος ενός μεμονωμένου γενετικού υποβάθρου-προδιάθεσης ενώ αντιθέτως, η δεύτερη μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις επειδή η επίδραση της γλουτένης θα μπορούσε να εξαλειφθεί με ειδική διατροφή.

Παραμένει αμφιλεγόμενο εάν μπορεί η διατροφική θεραπεία να συμβάλει στην αποφυγή των αυτοάνοσων νοσημάτων ή τουλάχιστον στην καθυστέρηση της εξέλιξής τους. Έχει προταθεί από τους *Ventura et al., 2000* ότι η έγκαιρη διάγνωση και η διαφορετική διατροφική προσέγγιση θα μπορούσαν να προστατεύσουν από την ανάπτυξη αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδή τόσο σε παιδιά όσο και σε

ενήλικες με κοιλιοκάκη [69]. Σε άλλες μελέτες, ωστόσο, η διαίτα χωρίς γλουτένη δεν έχει δείξει ξεκάθαρα ευεργετική επίδραση στη νόσο του θυρεοειδούς σε παιδιά ή ενήλικες με κοιλιοκάκη [70]. Λείπουν, επομένως, από την βιβλιογραφία προοπτικές μελέτες σχετικά με την πραγματική επίδραση της διαίτας χωρίς γλουτένη σε αυτοάνοσες διαταραχές του θυρεοειδή όταν συνυπάρχει και κοιλιοκάκη.

Η πρώτη εργασία της παρούσας ανασκόπησης που θα παρουσιαστεί είναι αυτή των *Mainardi et al.*, 2002 που είχε σαν στόχο της να αξιολογηθεί ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς [71]. Η παρακολούθηση ασθενών με ταυτόχρονη παρουσία ενεργούς κοιλιοκάκης και κλινικά έκδηλης αυτοάνοσης ασθένειας του θυρεοειδή, μετά από διαίτα χωρίς γλουτένη ή διαίτα που περιέχει γλουτένη, ανέδειξε σημαντικά αποτελέσματα ως προς την δημιουργία των αυτοαντισωμάτων έναντι θυρεοειδικών αντιγόνων στόχων. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκαν εκατό ενήλικες ασθενείς εκ των οποίων 29 είχαν υποκλινικό αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό, 48 αυτοάνοσο υπερθυρεοειδισμό και 23 με υποκλινικό αυτοάνοσο υπερθυρεοειδισμό, ταξινομήθηκαν και εντάχθηκαν στην μελέτη για έξι μήνες (Ιανουάριος έως Ιούνιος του 2000. Η λειτουργία του θυρεοειδούς αξιολογήθηκε με μέτρηση των επιπέδων ελεύθερης T3 (FT3), ελεύθερης T4 (FT4) και TSH στον ορό μέσω μιας εμπορικής ανοσοδοκιμασίας. Η ανοσοσφαιρίνη ορού A (IgA) μετρήθηκε σε όλους τους ασθενείς για να αποκλειστεί πιθανή ανεπάρκεια.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς ήταν 2%. Σε αυτούς τους δύο ασθενείς με κοιλιοκάκη, οι ορολογικοί δείκτες έγιναν μη ανιχνεύσιμοι 6 μήνες μετά την έναρξη μιας διαίτας χωρίς γλουτένη. Ωστόσο, τα αυτοαντισώματα του θυρεοειδή δεν συσχετίστηκαν θετικά με τις διατροφικές συνήθειες. Η εργασία καταλήγει στο συμπέρασμα ότι είναι δύσκολο να γίνει η αξιολόγηση της επίδρασης της διαίτας χωρίς γλουτένης στην θυρεοειδική λειτουργία εστιάζοντας μόνο στα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων. Σίγουρα, η διαίτα αυτή συνιστάται σε ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα που σχετίζονται με δυσασπορρόφηση για βελτίωση όλων των παθολογικών καταστάσεων που επηρεάζονται από τον υποσιτισμό και την ανεπάρκεια που προκύπτει από την εντερική βλάβη και την μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών. Πολλοί συγγραφείς περιέγραψαν τα ευεργετικά αποτελέσματα της διαίτας αυτής στις αυτοάνοσες διαταραχές που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη, δείχνοντας μια άμεση επίδραση σε επίπεδα αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων [72]. Τα ευρήματά όμως της εργασίας που αποκτήθηκαν μετά από 18 μήνες θεραπείας έρχονται σε αντίθεση με αυτές τις παρατηρήσεις. Η παρακολούθηση ενός μεγαλύτερου αριθμού ασθενών και η μακροχρόνια παρακολούθηση τους θα μπορούσε να δώσει την ευκαιρία να καθοριστεί ο ρόλος μιας διαίτας χωρίς γλουτένη στην εξέλιξη αυτοάνοσων νοσημάτων σχετιζόμενων με κοιλιοκάκη.

Η δεύτερη εργασία της ανασκόπησης έρχεται σε αντίθεση με την πρώτη. Η μελέτη των *Cosnes et al.*, 2008 είχε σαν στόχους της να προσδιορίσει σε ασθενείς με κοιλιοκάκη τους παράγοντες που πιθανόν ευνοούν την εμφάνιση αυτοάνοσης νόσου και να αξιολογήσει της επίδρασης της διαίτα χωρίς

γλουτένη [73]. Για το σκοπό αυτό, η εμφάνιση αυτοάνοσης νόσου και η συμμόρφωση με δίαιτα χωρίς γλουτένη προσδιορίστηκε αναδρομικά σε 924 ασθενείς με κοιλιοκάκη από 27 γαλλικά παιδιατρικά και γαστρεντερολογικά κέντρα. Η παρουσία αυτοάνοσης νόσου σε ασθενείς και σε συγγενείς πρώτου και δευτέρου βαθμού αξιολογήθηκαν με τη χρήση ενός ερωτηματολογίου και ανασκόπηση των διαγραμμάτων των ασθενών. Η πιστή τήρηση της δίαιτας χωρίς γλουτένη αξιολογήθηκε αναδρομικά από τον ιατρό που ήταν υπεύθυνος για τον ασθενή. Επιπλέον, ο ασθενής (ή οι γονείς του) έδωσαν συνέντευξη κατά τη διάρκεια της επίσκεψης για να εξακριβωθεί η συμμόρφωση και η απουσία ακούσιας πρόσληψης γλουτένης.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μία ή περισσότερες αυτοάνοσες ασθένειες είχαν αναπτυχθεί ή συνυπήρχαν σε 178 ασθενείς με κοιλιοκάκη. Ο σωρευτικός κίνδυνος αυτοάνοσης νόσου ήταν $8,1\% \pm 1\%$ στην ηλικία των 15 ετών και $15,7\% \pm 1,5\%$ στην ηλικία των 30 ετών. Ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (διαβήτης τύπου 1) και η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα αντιπροσώπευαν το 29% και το 26% των αυτοάνοσων διαταραχών αντίστοιχα, με την πρώτη να παρατηρείται κυρίως στα παιδιά και την δεύτερη κυρίως σε ενήλικες.

Παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο συνύπαρξης και άλλης αυτοάνοσης διαταραχής ήταν το οικογενειακό ιστορικό αυτοανοσίας και η διάγνωση κοιλιοκάκης πριν από την ηλικία των 36 ετών. Μετά τη διάγνωση της κοιλιοκάκης, 55 από τους 788 ασθενείς εμφάνισαν αυτοάνοση ασθένεια. Ο αθροιστικός κίνδυνος επακόλουθης αυτοάνοσης νόσου ήταν χαμηλότερος σε ασθενείς που συμμορφώνονται με μια δίαιτα χωρίς γλουτένη έναντι των μη συμμορφούμενων ασθενών (σε 10 χρόνια, $6\% \pm 2\%$ έναντι $15,6\% \pm 5,9\%$, αντίστοιχα, $p=0,02$). Η συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσων ασθενειών μάλιστα ήταν 5,4 ανά 1000 ασθενείς-έτη κατά τη διάρκεια της τήρησης δίαιτας χωρίς γλουτένη έναντι 11,3 ανά 1000 ασθενείς-έτη κατά τη διάρκεια της μη τήρησης αυτής της διατροφής. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και στους δύο πληθυσμούς, (παιδιά και ενήλικες). Συνοψίζοντας, η εργασία καταλήγει ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυτοάνοσης νόσου είναι αυτοί που διαγνώστηκαν νωρίς στη ζωή τους και είχαν οικογενειακό ιστορικό αυτοανοσίας. Η δίαιτα χωρίς γλουτένη φαίνεται να εμφανίζει προστατευτικό ρόλο. Αυτή ήταν η πρώτη εργασία που έδειξε μια ευεργετική δράση της δίαιτας χωρίς γλουτένη σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και άλλο συνυπάρχον αυτοάνοσο νόσημα.

Μια πιο πρόσφατη εργασία των *Metso et al., 2012*, η οποία είναι μια προοπτική ελεγχόμενη μελέτη που εξέτασε την πρόοδο της αυτοάνοσης ατροφικής θυρεοειδίτιδας σε ασθενείς με κοιλιοκάκη όταν οι ασθενείς ξεκίνησαν δίαιτα χωρίς γλουτένη [74]. Είκοσι επτά (27) ενήλικες με πρόσφατα διαγνωσμένη κοιλιοκάκη (με βιοψία) επιλέχθηκαν κατά την περίοδο 2003-2006 από το Τμήμα Εσωτερικής Ιατρικής, του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Τάμπερε της Φινλανδίας. Αυτοί εξετάστηκαν κατά τη στιγμή της διάγνωσης και μετά από 1 έτος με δίαιτα χωρίς γλουτένη ενώ καταγράφηκαν προηγούμενες διαγνωσμένες ή υποκλινικές αυτοάνοσες ασθένειες του θυρεοειδούς. Το

μέγεθος των αδένων του θυρεοειδή μετρήθηκε με υπέρηχο. Επιπλέον, προσδιορίστηκαν τα ειδικά αυτοαντισώματα για την κοιλιοκάκη και την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και πραγματοποιήθηκαν δοκιμές (test) σωστής λειτουργίας του θυρεοειδούς. Σαν ομάδα σύγκρισης, χρησιμοποιήθηκαν 27 ενήλικες που δεν έπασχαν από κοιλιοκάκη και ακολουθούσαν κανονική διαίτα που εμπεριείχε γλουτένη.

Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη είχαν κλινικά εμφανή ($N = 7$) ή υποκλινικά ($N = 3$) νόσο του θυρεοειδή σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς κοιλιοκάκη ($10/27$ έναντι $3/27$, $p = 0,055$). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, ο όγκος του θυρεοειδούς μειώθηκε σημαντικά στους ασθενείς με κοιλιοκάκη σε σύγκριση με τους μάρτυρες, δείχνοντας την εξέλιξη της ατροφίας του θυρεοειδούς αδένα παρά την διαίτα χωρίς γλουτένη. Πιο συγκεκριμένα, ο όγκος του θυρεοειδούς που μετρήθηκε με υπέρηχους ήταν μη στατιστικά σημαντικά μικρότερος σε ασθενείς με κοιλιοκάκη σε σχέση με τους μάρτυρες κατά την έναρξη της μελέτης. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, ο διάμεσος όγκος μειώθηκε $0,5 \text{ cm}^3$ σε ασθενείς με κοιλιοκάκη νόσο, αλλά αυξήθηκε $0,7 \text{ cm}^3$ στους μάρτυρες. Η διαφορά αυτή μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική υποδεικνύοντας ότι η διαίτα χωρίς γλουτένη δεν είχε κανένα προφανές αποτέλεσμα. Όσον αφορά τα αυτοαντισώματα, στους ασθενείς με κοιλιοκάκη, οι συγκεντρώσεις αυτών ήταν σημαντικά υψηλότερες κατά την έναρξη της μελέτης σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης. Επιπλέον, οι τίτλοι των αντι-TPO αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, αλλά όχι στατιστικώς σημαντικά, στους ασθενείς με κοιλιοκάκη, ενώ παρέμειναν στο ίδιο επίπεδο στους μάρτυρες. Αυτά τα αποτελέσματα φανερώνουν ότι ορισμένα αυτοαντισώματα μπορεί επίσης να αντιδρούν μεταξύ τους και να αλληλοεπηρεάζονται. Επίσης, η παρουσία των αντι-TPO αντικατοπτρίζει μια συνεχιζόμενη αυτοάνοση διαδικασία στον θυρεοειδή αδένα και η διαδικασία αυτή φάνηκε να συνεχίστηκε κατά τη διάρκεια της διατροφικής θεραπείας. Είναι επομένως πιθανό οι ασθενείς με κοιλιοκάκη να αναπτύξουν αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ενώ ακολουθούν μια αυστηρή διαίτα χωρίς γλουτένη. Γι' αυτό το λόγο, θα πρέπει να γίνεται τακτικά έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας και έλεγχος αυτοαντισωμάτων περιοδικά κατά την παρακολούθηση ασθενών με κοιλιοκάκη.

Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη φάνηκε, επομένως, να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτοάνοσων διαταραχών του θυρεοειδούς. Μια διαίτα χωρίς γλουτένη όμως δεν φάνηκε αρκετή για να αποφευχθεί η πρόοδος της αυτοάνοσης διαδικασίας κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 1 έτους. Περιορισμός της μελέτης μπορεί να θεωρηθεί ο μικρός αριθμός ασθενών και το επίσης μικρό χρονικό διάστημα παρακολούθησης αυτών. Αξιοσημείωτη είναι η πρόταση της εργασίας για συνέχιση της έρευνας σε παιδιά με κοιλιοκάκη καθώς σε αυτόν τον πληθυσμό η διαίτα χωρίς γλουτένη πιθανόν να έχει καλύτερα αποτελέσματα.

Η μελέτη των *Meloni et al., 2009* είχε κινηθεί προς αυτήν την κατεύθυνση [75]. Στόχος των συγγραφέων ήταν να μελετηθεί ο επιπολασμός της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σε παιδιά της Σαρδηνίας

με κοιλιοκάκη και τα αποτελέσματα μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη στη λειτουργία του θυρεοειδούς. Για αυτό το σκοπό επιλέχθηκαν 324 παιδιά με αποδεδειγμένη με βιοψία κοιλιοκάκης, μέσης ηλικίας 6,6 χρόνων και αναλογία γυναικών: ανδρών 2: 1. Τα παιδιά παρακολουθήθηκαν από 1 έως 15 χρόνια και αξιολογήθηκαν αναδρομικά για αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα κατά την έναρξη της κοιλιοκάκης και κατά τη διάρκεια της δίαιτας χωρίς γλουτένη. Μετρήθηκαν αντισώματα έναντι υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς και έναντι θυρεοσφαιρίνης στον ορό (αντι-TPO, αντιTG), έναντι ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς (αντι-TSH), ελεύθερης θυροξίνης (FT4), ελεύθερης τριωδοθυρονίνης (FT3) και πραγματοποιήθηκε υπέρηχος θυρεοειδούς. Σαν ομάδα σύγκρισης χρησιμοποιήθηκαν πιο μεγάλοι ηλικιακά μαθητές της Σαρδηνίας (N= 8040), οι οποίοι προηγουμένως είχαν αξιολογηθεί για την παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και για τη λειτουργία του θυρεοειδούς.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 34 ασθενείς με κοιλιοκάκη (10,5%) ανέπτυξαν τελικά αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (γυναίκα: άνδρας 4,5: 1, μέση ηλικία, 10,5 έτη), 11 κατά την έναρξη της κοιλιοκάκης και 23 κατά τη διάρκεια της χορήγησης δίαιτας χωρίς γλουτένη, με υψηλότερο επιπολασμό σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης. Είκοσι οκτώ ασθενείς (28) είχαν υπερθυρεοειδισμό και 6 υποθυρεοειδισμό. Τα αντι-TPO και / ή τα αντι-TG παρέμειναν αυξημένα για 2 έως 9 χρόνια παρά την δίαιτα σε 9 από 11 ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα κατά την έναρξη της κοιλιοκάκης. Συνεπώς, αυτή η μελέτη έδειξε ότι η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα σχετίζεται στενά με την κοιλιοκάκη στα παιδιά της Σαρδηνίας, έχει ηλικία έναρξης 10,5 ετών και φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τη γλουτένη. Περιορισμός της μελέτης μπορεί να θεωρηθεί η αναλογία των φύλων. Ο επιπολασμός της θυρεοειδίτιδας παρουσιάζεται αυξημένος στις γυναίκες και αναφέρεται ότι σχετίζεται με την ηλικία, ξεκινώντας γενικά μετά την εφηβεία. Αυτή η παρατήρηση υποστηρίζει την άποψη ότι οι ορμόνες διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στην ανάπτυξη αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδή.

2.2 ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΧΟΡΤΟΦΑΓΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ), μια χρόνια φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος, προσβάλλει περίπου το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού. Τα χέρια, οι καρποί και τα γόνατα επηρεάζονται συνήθως και παρουσιάζουν φλεγμονή, πόνο και τελικά μόνιμη βλάβη στις αρθρώσεις. Γενετικοί παράγοντες μπορεί να ευθύνονται για την εμφάνιση της κατά ένα μέρος, ενώ μπορεί να συνδέεται και με περιβαλλοντικούς παράγοντες ή έναν συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Επιπλέον, οι μολύνσεις, το κάπνισμα και τα βακτήρια του εντέρου θεωρήθηκαν ότι παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη ή την εξέλιξη της ΡΑ. Τα φάρμακα είναι η βασική θεραπεία, αλλά πολλές φορές παρουσιάζουν ανεπιθύμητες παρενέργειες ή είναι συχνά πολύ ακριβά. Έτσι, οι αλλαγές στη διατροφή μπορεί να είναι μια εύκολη και οικονομική παρέμβαση στη διαχείριση των ασθενών με ΡΑ [76-77].

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ αλλαγής διαφόρων παραγόντων κινδύνου και βελτίωσης των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΡΑ. Υπερβολικό σωματικό βάρος και δίαιτες που περιλαμβάνουν ζωικά προϊόντα (π.χ. γαλακτοκομικά και κόκκινα κρέατα) τείνουν να επηρεάζουν τις προσπάθειες διαχείρισης της ΡΑ και να επιδεινώνουν τα συμπτώματα, πιθανώς λόγω των προφλεγμονωδών τους αποτελεσμάτων. Αντίθετα, δίαιτες πλούσιες σε λαχανικά, φρούτα και φυτικές ίνες σχετίζονται με χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος, έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και βοηθούν στη μείωση του πόνου και της φλεγμονή σε αυτούς τους ασθενείς .

Συγκεκριμένα, χορτοφαγική διαίτα 4 εβδομάδων με χαμηλά λιπαρά έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα της ΡΑ όπως πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία, πρήξιμο και περιορισμό κίνησης [78]. Ομοίως, μια μελέτη διάρκειας 1 έτους εξέτασε τις επιπτώσεις μιας σύντομης χορτοφαγικής διαίτας 7-10 ημερών, ακολουθούμενη από 3,5 μήνες διατροφής χωρίς γλουτένη και σταδιακή υιοθέτηση μιας χορτοφαγικής διατροφής για το υπόλοιπο της περιόδου μελέτης. Σημαντικές βελτιώσεις σε αρκετές μεταβλητές της ΡΑ παρατηρήθηκαν μετά από 1 μήνα, συμπεριλαμβανομένου: αριθμό πρησμένων αρθρώσεων, αρθρικός δείκτης Ritchie, βαθμολογία πόνου, διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας, ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αριθμό λευκοκυττάρων και βαθμολογία ερωτηματολογίου για την αξιολόγηση της υγείας. Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν όλη τη διάρκεια του έτους [79].

Τα άτομα που εμφανίζουν μια αυτοάνοση ασθένεια είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν και άλλες αυτοάνοσες νόσους. Η έρευνα έχει αποδείξει ότι άτομα που έχουν διαγνωστεί με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι πολύ πιθανό να αναπτύξουν διαταραχές του θυρεοειδούς όπως η νόσος του Graves και η θυρεοειδίτιδα του Hashimoto. Η αυτοανοσία του θυρεοειδούς, η οποία είναι η πιο κοινή ασθένεια που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, επηρεάζει συχνά και άλλα όργανα και συνοδεύεται συχνά και από άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή που προκαλείται επίσης από το ανοσοποιητικό και οδηγεί κυρίως στην καταστροφή του χόνδρου καθώς και στη φλεγμονή των αρθρικών αρθρώσεων και τόσο η προσαρμοστική όσο και η έμφυτη ανοσολογική απόκριση εμπλέκονται στην πρόοδο αυτής της νόσου. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα αυτοάνοσα στοιχεία μπορεί να έχουν κοινά χαρακτηριστικά στην αυτοανοσία του θυρεοειδούς και της ΡΑ, είναι πιθανό και οι δύο διαταραχές να συνυπάρχουν σε ορισμένους ασθενείς. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει ερευνήσει εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της αυτοανοσίας του θυρεοειδούς και της ΡΑ. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών ήταν αντιμαχόμενα. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχουν συμπεριλάβει σχετικά μικρά μεγέθη δειγμάτων, τα οποία τα έχουν καταστήσει αρκετά ανίσχυρα για να προσδιορίσουν εάν υπάρχει σχέση μεταξύ ΡΑ και αυτοανοσίας του θυρεοειδούς. Ο κύριος στόχος της μετα-ανάλυσης των *Pan et al., 2015* ήταν να παράσχει αξιόπιστες εκτιμήσεις για την ύπαρξη οποιασδήποτε συσχέτισης μεταξύ των δύο αυτών αυτοάνοσων νοσημάτων συνδυάζοντας τα κύρια δεδομένα από όλες τις σχετικές μελέτες [80]. Βάσεις δεδομένων αναζητήθηκαν για μελέτες που

δημοσιεύθηκαν από τον Ιανουάριο του 1980 έως τον Μάιο του 2014, με περιορισμό γλώσσας στα Αγγλικά. Σε αυτή τη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 1.021 περιπτώσεις PA και 1.500 υγιείς μάρτυρες. Από αυτά τα δεδομένα, υπολογίστηκαν οι λόγοι αποδόσεων (OR) και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CI). Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ύπαρξης αυτοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων του θυρεοειδούς σε ασθενείς με PA ήταν υψηλότερος από αυτόν σε υγιείς μάρτυρες (αντι-Tg: OR 3,17, 95% CI 2,24-4,49, αντι-TPO: OR 2,33, 95% CI 1,24-4,39). Τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης υποδηλώνουν ότι η αυτοανοσία του θυρεοειδούς είναι πιο συχνή σε ασθενείς με PA παρά στον πληθυσμό ελέγχου.

Λαμβάνοντας, λοιπόν, υπόψιν ότι η χορτοφαγική διαίτα έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην μείωση των συμπτωμάτων της PA, όπως τονίστηκε παραπάνω, στην παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιαστούν δύο εργασίες σχετικά με τα αποτελέσματα αυτής της διαίτας σε ασθενείς με αυτοάνοσο θυρεοειδή καθώς δεν εντοπίστηκαν μελέτες που να πραγματοποιούνται σε ασθενείς που έχουν ταυτόχρονα και τα δύο νοσήματα.

Υπάρχει μια αντίληψη ότι η φυτική διατροφή μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που προκαλούν μια σειρά χρόνιων παθήσεων. Ωστόσο, υπάρχουν ανησυχίες ότι η χορτοφαγική διαίτα μπορεί να είναι χαμηλή σε ασβέστιο, βιταμίνη D, βιταμίνη B12 και ψευδάργυρο. Ένα ακόμη κρίσιμο θρεπτικό συστατικό είναι το ιώδιο που βρίσκεται κυρίως σε ιωδιούχο αλάτι, ψωμιά και γαλακτοκομικές πηγές και πιθανόν να μην προσλαμβάνεται σε επαρκή ποσότητα με την χορτοφαγική διαίτα. Για αυτό το λόγο η American Dietetic Association συνιστά στους χορτοφάγους να λαμβάνουν συμπληρώματα ιωδίου. Οι δίαιτες που δεν περιλαμβάνουν ζωικά προϊόντα υπάρχει μια πιθανότητα να σχετίζονται με υποθυρεοειδισμό αλλά μπορεί όμως να προστατεύσουν από αυτοάνοσες ασθένειες όπως η ρευματοειδή αρθρίτιδα [81].

Σκοπός της μελέτης των *Tonstad et al., 2013* ήταν να διερευνήσουν αν οι χορτοφαγικές δίαιτες συσχετίστηκαν με τον επιπολασμό και τη συχνότητα εμφάνισης υποθυρεοειδισμού σε σύγκριση με τις δίαιτες που περιλαμβάνουν όλες τις κατηγορίες τροφών [82]. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μεταξύ μελών της εκκλησίας στη Βορεία Αμερική που απάντησαν ένα ερωτηματολόγιο. Ο υποθυρεοειδισμός εκτιμήθηκε κατά την έναρξη της μελέτης το 2002 και κατά την παρακολούθηση έως το 2008. Η διατροφή εξετάστηκε ως παράγοντας κινδύνου ($N = 4237$ από 65.981 [6,4%]) και εκτιμήθηκαν τα περιστατικά υποθυρεοειδισμού (1184 από 41.212 [2,9%]) σε πολυμεταβλητά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης, ελεγχόμενα για δημογραφικά στοιχεία σε σχέση με την χρήση αλατιού. Στη μελέτη του επιπολασμού, εκτός από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία αύξησαν τον αριθμό των περιστατικών (OR 1,32, 95% CI: 1,22-1,42 και 1,78, 95% CI: 1,64-1,93, αντίστοιχα). Οι φυτικές δίαιτες έναντι των “παμφάγων” τείνουν να σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης υποθυρεοειδισμού ($H 0,89$, 95% CI: 0,78-1,01, δεν είναι στατιστικά σημαντική), ενώ μια φυτική διαίτα με γάλα και αβγά συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ($H 1,09$, 95% CI: 1,01-1,18).

Ωστόσο, δεν βρέθηκε κάποια εξήγηση για τα ευρήματα που σχετίζονται με τη διατροφική ομάδα με φυτική διαίτα με γάλα και αβγά καθώς διάφορα συστατικά της χορτοφαγικής αυτής διατροφής έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο νόσου του θυρεοειδούς συμπεριλαμβανομένων προϊόντων σόγιας, σταυρανθών λαχανικών και χαμηλών προσλήψεων ιωδίου. Στη μελέτη επίπτωσης, το γυναικείο φύλο, η λευκή φυλή, η τριτοβάθμια εκπαίδευση και ο δείκτης μάζας σώματος φάνηκε να αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες του υποθυρεοειδισμού. Επομένως, η μελέτη καταλήγει ότι μια φυτική διατροφή τείνει να είναι προστατευτική ως προς τον υποθυρεοειδισμό (H 0,78, 95% CI: 0,59-1,03, δεν είναι στατιστικά σημαντικό), να σχετίζεται δηλαδή με χαμηλότερο, και όχι υψηλότερο, κίνδυνο υποθυρεοειδικής νόσου. Το μη στατιστικό αποτέλεσμα πιθανόν να οφείλεται στο ότι με την συμπλήρωση ερωτηματολογίων από τον ίδιο τον ασθενή πιθανόν να δημιουργείται κάποιο σφάλμα (bias).

Ο υπερθυρεοειδισμός είναι μια διαδεδομένη πάθηση με πολλές αιτίες, εκ των οποίων η πιο συχνή είναι η νόσος του Graves. Η νόσος του Graves είναι μια αυτοάνοση διαταραχή που προκαλείται από αυτοαντισώματα που στρέφονται κατά του υποδοχέα θυρεοτροπίνης, με αποτέλεσμα την υπερβολική σύνθεση και έκκριση της θυρεοειδούς ορμόνης. Οι διατροφικές αιτίες του υπερθυρεοειδισμού είναι σπάνιες, αν και η περίσσεια διαιτητικού ιωδίου έχει συνδεθεί με υπερθυρεοειδισμό. Σπάνια, μολυσμένα προϊόντα κρέατος έχουν αναφερθεί ως αιτία θυρεοτοξίκωσης. Σε μια άλλη βιβλιογραφική αναφορά, έγινε μελέτη του επιπολασμού του υπερθυρεοειδισμού σύμφωνα με ένα διατροφικό πρότυπο σε έναν πληθυσμό με υψηλό ποσοστό χορτοφάγων [83]. Πρόκειται, για μια μελέτη επιπολασμού διατομής (Cross-sectional prevalence study). Η σχέση μεταξύ διατροφής και επιπολασμού του υπερθυρεοειδισμού εξετάστηκε χρησιμοποιώντας πολυμεταβλητές αναλύσεις λογιστικής παλινδρόμησης που ελέγχουν τα κοινωνιοδημογραφικά χαρακτηριστικά σε σχέση με την χρήση αλατιού. Η μελέτη διεξήχθη στις ΗΠΑ και τον Καναδά και συμπεριλήφθηκαν μέλη της εκκλησίας (N= 65981) που παρείχαν δημογραφικά, διατροφικά και δεδομένα του τρόπου ζωής και ιατρικού ιστορικού με απάντηση σε ερωτηματολόγιο.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο επιπολασμός του αναφερόμενου υπερθυρεοειδισμού ήταν 0,9%. Οι άνδρες (OR = 0,32; 95% CI 0,26, 0,41) και το μέτριο ή υψηλό εισόδημα (OR = 0,67; 95% CI 0,52, 0,88 και OR = 0,73; 95% CI 0,58, 0,91, αντίστοιχα) φάνηκε να προστατεύουν από εμφάνιση υπερθυρεοειδισμού, ενώ η παχυσαρκία και η ύπαρξη καρδιακού προβλήματος συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο (OR = 1,25; 95% CI 1,02, 1,54 και OR = 1,92; 95% CI 1,53, 2,42, αντίστοιχα). Οι χορτοφαγικές δίαιτες, οι χορτοφαγικές δίαιτες με αυγά και γαλακτοκομικά (lacto-ovo) και οι χορτοφαγικές δίαιτες με αυγά, γαλακτοκομικά και ψάρι (pesco) συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τις "παμφάγες" δίαιτες (OR = 0,49; 95% CI 0,33, 0,72, 0,65; 95% CI 0,53, 0,81 και OR = 0,74; 95% CI 0,56, 1,00, αντίστοιχα).

Επομένως, ο αποκλεισμός όλων των ζωικών τροφών οδήγησε στην μείωση κατά το ήμισυ του επιπολασμού του υπερθυρεοειδισμού σε σύγκριση με τις “παμφάγες” δίαιτες. Η Lacto-ονο και pescο χορτοφαγικές δίαιτες συσχετίστηκαν με ενδιάμεση προστασία. Περαιτέρω μελέτη για την εύρεση των μηχανισμών δράσης αυτών των διατροφών απαιτείται.

2.3 ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ ΚΑΙ ΚΕΤΟΓΟΝΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ

Η προσεκτική κλινική και παθολογική εκτίμηση του Jean-Martin Charcot για έναν ασθενή με απομυελινωτικές βλάβες ή «σκλήρυνση των πλακών» το 1868 υπήρξε η πρώτη σαφή περιγραφή της σκλήρυνσης κατά πλάκας (multiple sclerosis-MS). Παρά το πέρασ σχεδόν 150 ετών μελετών αυτής της ασθένειας, η παθογένεια της παραμένει εν πολλής άγνωστη και συνεχίζουμε να μην διαθέτουμε ισχυρές θεραπευτικές επιλογές για τη θεραπεία της προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας. Το 85% των περιπτώσεων εμφανίζονται με επαναλαμβανόμενα επεισόδια νευρολογικών συνδρόμων, τα οποία συνήθως αντιμετωπίζονται συντηρητικά. Το υπόλοιπο 15% των περιπτώσεων παρουσιάζεται μια σταδιακή και προοδευτική απώλεια νευρολογικής λειτουργίας που δεν υποστρέφει [84].

Η σκλήρυνση κατά πλάκας θεωρείται γενικά ως ανοσοεπαγόμενη νόσος. Μια ανοσολογική απόκριση πιστεύεται ότι είναι το έναυσμα για την αυθόρμητη πρόκληση υποτροπών. Τα ανοσοκύτταρα μεταναστεύουν και προκαλούν εστιακή και διάχυτη φλεγμονή στον εγκέφαλο. Η άποψη ότι η σκλήρυνση κατά πλάκας θεωρείται φλεγμονώδης νόσος έχει ως αποτέλεσμα σχεδόν όλες οι θεραπευτικές στρατηγικές να περιλαμβάνουν ανοσορρυθμιστική ή ανοσοκατασταλτική φαρμακευτική προσέγγιση. Η ιδέα της σκλήρυνσης κατά πλάκας που έχει κυρίως φλεγμονώδες συστατικό αμφισβητείται από την παρατήρηση ότι η εστιακή φλεγμονή μπορεί να απουσιάζει σε μια μειοψηφία περιπτώσεων. Ο νευροεκφυλισμός μπορεί να διαδραματίσει έναν πιο κεντρικό ρόλο την παθογένεια της ασθένειας [85].

Στην εργασία των *Storoni et al., 2015* μελετήθηκε ο ρόλος της κετογονικής διαίτας ως τρόπος αντιμετώπισης της προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας [86]. Πιο συγκεκριμένα, εξετάστηκε εάν η κετογονική διαίτα μπορεί να βελτιώσει τη μιτοχονδριακή λειτουργία και συζητήθηκαν οι δυνατότητες χρήσης της κετογονικής διαίτας στη θεραπεία της προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας για την οποία δεν υπάρχει επί του παρόντος αναγνωρισμένη θεραπεία.

Μια κετογονική διαίτα αποτελείται κυρίως από υψηλή ποσότητα λιπαρών, μέτρια ποσότητα πρωτεϊνών και πολύ χαμηλούς υδατάνθρακες. Τα διατροφικά θρεπτικά συστατικά χωρίζονται σε περίπου 55% έως 60% λίπος, 30% έως 35% πρωτεΐνες και 5% έως 10% υδατάνθρακες. Συγκεκριμένα, σε μια διαίτα 2000 kcal ανά ημέρα, οι υδατάνθρακες ανέρχονται σε 20 έως 50 g την ημέρα. Βασικά, οι υδατάνθρακες είναι η κύρια πηγή παραγωγής ενέργειας στους ιστούς του σώματος. Όταν το σώμα στερείται υδατανθράκων λόγω της μείωσης της πρόσληψης σε λιγότερο από 50 γραμμάρια την ημέρα,

η έκκριση ινσουλίνης μειώνεται σημαντικά και το σώμα εισέρχεται σε καταβολική κατάσταση. Τα αποθέματα γλυκογόνου εξαντλούνται, αναγκάζοντας το σώμα να περάσει από ορισμένες μεταβολικές αλλαγές. Δύο μεταβολικές διεργασίες δρουν όταν υπάρχει χαμηλή διαθεσιμότητα υδατανθράκων στους ιστούς του σώματος, η γλυκονεογένεση και η κετογένεση [87].

Η γλυκονεογένεση είναι η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης στο σώμα, ειδικά στο ήπαρ κυρίως από γαλακτικό οξύ, γλυκερόλη, και τα αμινοξέα αλανίνη και γλουταμίνη. Όταν η διαθεσιμότητα γλυκόζης μειώνεται περαιτέρω, η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης δεν είναι σε θέση να συμβαδίσει με τις ανάγκες του σώματος και η κετογένεση ξεκινά προκειμένου να παρέχει μια εναλλακτική πηγή ενέργειας με τη μορφή κετονικών σωμάτων. Τα κετονικά σώματα αντικαθιστούν τη γλυκόζη ως πρωταρχική πηγή ενέργειας. Κατά τη διάρκεια της κετογένεσης λόγω της χαμηλής ανάδρασης της γλυκόζης στο αίμα, το ερέθισμα για την έκκριση ινσουλίνης είναι επίσης χαμηλό, γεγονός που μειώνει απότομα το ερέθισμα για την αποθήκευση λίπους και γλυκόζης. Άλλες ορμονικές αλλαγές μπορεί να συμβάλλουν στην αυξημένη διάσπαση των λιπών που οδηγούν σε λιπαρά οξέα. Τα λιπαρά οξέα μεταβολίζονται σε κετοξικό οξύ το οποίο αργότερα μετατρέπεται σε βήτα-υδροξυβουτυρικό οξύ και κετόνη. Αυτά είναι τα βασικά σώματα κετόνης που συσσωρεύονται στο σώμα καθώς διατηρείται μια κετογενής διατροφή. Αυτή η μεταβολική κατάσταση αναφέρεται ως «διατροφική κέτωση». Εφόσον το σώμα στερείται υδατανθράκων, ο μεταβολισμός παραμένει στην κετοτική κατάσταση. Η κατάσταση της διατροφικής κέτωσης θεωρείται αρκετά ασφαλής, καθώς τα σώματα κετόνης παράγονται σε μικρές συγκεντρώσεις χωρίς να προκαλούνται αλλαγές στο pH του αίματος. Διαφέρει σε μεγάλο βαθμό από την κετοξέωση, μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση όπου τα σώματα κετόνης παράγονται σε εξαιρετικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις, αλλάζοντας το pH του αίματος προς την μεριά της οξέωσης [88].

Η κετογονική δίαιτα παραδοσιακά χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ανθεκτικής επιληψίας, αλλά γίνεται όλο και περισσότερο προφανή τα οφέλη της σε ένα ευρύτερο φάσμα νευρολογικών ασθενειών. Αν και η έρευνα για τη χρήση της εκτός της επιληψίας είναι ακόμη σε αρχικά στάδια, τα ευρήματα είναι πολλά υποσχόμενα και έτσι διατηρεί μεγάλες δυνατότητες για τη θεραπεία του νευροεκφυλισμού, ιδίως όσον αφορά την μιτοχονδριακή λειτουργία. Μια κετογονική δίαιτα έχει ευνοϊκή επίδραση στα μιτοχονδριακή λειτουργία. Μειώνει τα επίπεδα ελευθέρων ριζών οξυγόνου και αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του ATP. Με τον τρόπο αυτό η διατροφή μπορεί να παρέχει νευροπροστασία και να μειώσει τη φλεγμονή. Κετόνες που παράγονται κατά τη διάρκεια μιας κετογονικής δίαιτας μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική πηγή καυσίμου για την ρύθμιση του μειωμένου μεταβολισμού της γλυκόζης.

Τα αποτελέσματα της εργασίας των *Storoni et al., 2015* προτείνουν την περαιτέρω εξέταση της κετογονικής δίαιτας ως διατροφικό εργαλείο στην σκλήρυνση κατά πλάκας. Το συμπέρασμα της μελέτης αυτής είναι ότι η κετογονική δίαιτα έχει τη δυνατότητα να φρενάρει την νευροεκφυλιστική

διαδικασία της προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας. Ο νευροεκφυλισμός πιστεύεται ότι αποτελεί βασικό στοιχείο της παθογένειας της προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του ATP. Αυτό μπορεί να προάγει ατροφία και να οδηγήσει σε εκφυλισμό. Σύμφωνα με την εργασία, η κετογονική διατροφή αυξάνει την παραγωγή ATP, προωθεί τη μιτοχονδριακή βιογένεση, αυξάνει τα επίπεδα αντιοξειδωτικών και μειώνει την οξειδωτική βλάβη. Η αύξηση της ATP και συνολικά η βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση και επομένως η κετογονική δίαιτα μπορεί να προσφέρει ένα θεραπευτικό όφελος στην νευροεκφυλιστική πορεία στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Περαιτέρω έρευνα πρέπει να γίνει στον μεγαλύτερο πληθυσμό προκειμένου να εδραιωθούν αυτά τα αποτελέσματα.

Όπως προαναφέρθηκε, πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένο επιπολασμό συνύπαρξης περισσοτέρων από μια αυτοάνοση νόσο μαζί. Αυτός ο αυξημένος σχετικός κίνδυνος συνύπαρξης και δεύτερης αυτοάνοσης νόσου μπορεί να οφείλεται σε γενετική προδιάθεση προς και τις δύο ασθένειες, σε κάποιον περιβαλλοντικό παράγοντα που πυροδοτεί την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων και των δύο αυτών νοσημάτων, την αλλαγή της ομοιόστασης του σώματος από μία νόσο που ως τελικό αποτέλεσμα έχει την αυξημένη προδιάθεση για εκδήλωση και μιας δεύτερης υτοάνοσης διαταραχής ή σε κάποιον απροσδιόριστο ακόμη κοινό μηχανισμό. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αυτοάνοσες ασθένειες «συσσωρεύονται μαζί». Συγκεκριμένα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σκλήρυνσης κατά πλάκας με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό καθώς και αυξημένη ταυτόχρονη εμφάνιση σκλήρυνσης κατά πλάκας με νόσο του Graves [89]. Δεν είναι όμως πλήρως διευκρινισμένα τα δεδομένα σχετικά με την ηλικία έναρξης της νόσου του θυρεοειδούς σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς έχει αποδειχθεί ότι αυξάνεται μετά τη θεραπεία με ορισμένους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται τελευταία στην σκλήρυνση κατά πλάκας [90].

Ο επιπολασμός της νόσου του θυρεοειδούς στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας μελετήθηκε στην εργασία των *Sloka et al., 2005* [91]. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική συνύπαρξη της νόσου του Graves με σκλήρυνση κατά πλάκας ($p = 0.002$) και μια μη σημαντική συνύπαρξη με την θυρεοειδίτιδα Hashimoto ($p = 0.097$). Δεν βρέθηκε διαφορά στην ηλικία έναρξης ή το φύλο όσον αφορά την εκδήλωση αυτοάνοσου θυρεοειδή σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Συνεπώς, υπάρχει σημαντική συχνότητα συν-εμφάνισης νόσου του Graves, και μια τάση συν-εμφάνισης θυρεοειδίτιδας Hashimoto σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Η κετογονική θεραπεία, λοιπόν, μπορεί να επιφέρει επιπρόσθετα οφέλη όσον αφορά την αυτοανοσία του θυρεοειδή και πρέπει να διερευνηθεί προκειμένου να δίνεται σε ασθενείς που εμφανίζουν τέτοια συνοσηρότητα.

Ο θυρεοειδής είναι ένας από τους αδένες που ρυθμίζουν το μεταβολισμό. Η εργασία των *Esposito et al., 2016* διερεύνησε τις αυτοάνοσες κατάστασεις του θυρεοειδή σε σχέση με τον έλεγχο του σωματικού βάρους [92]. Επιπλέον, αξιολόγησε την επίδραση μιας δίαιτας χωρίς υδατάνθρακες (ψωμί, ζυμαρικά, φρούτα και ρύζι) σε σχέση με το δείκτη μάζας σώματος, την κατανομή της μάζας του σώματος καθώς και του ενδοκυτταρικού και εξωκυτταρικού νερού για διάστημα 3 εβδομάδων.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτήν την διατροφική αγωγή εμφάνισαν σημαντική μείωση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (-40%, $p=0.013$), τόσο των αυτοαντισωμάτων έναντι θυρεοσφαιρίνης (-57%, $p=0.003$) όσο και των αυτοαντισωμάτων έναντι της θυρεο-υπεροξειδάσης (-44%, $p=0.029$). Οι ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία είχαν σημαντική αύξηση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (+ 9%, $p=0.017$) και αυτοαντισωμάτων έναντι θυρεοσφαιρίνης (+ 30%, $p=0.028$). Ακόμα και τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων έναντι της θυρεο-υπεροξειδάσης αυξήθηκαν χωρίς όμως η αύξηση αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική (+ 16%, $p=0.0064$). Όσον αφορά τις παραμέτρους σώματος των ασθενών που ακολούθησαν αυτήν τη δίαιτα, σημειώθηκε μείωση του σωματικού βάρους (-5%, $p=0.000$) και του δείκτη μάζας σώματος (-4%, $p<0.001$).

Επομένως, ένα διατροφικό σχέδιο που βασίζεται στη μείωση των υδατανθράκων βασισμένο στα πλαίσια της κετογονικής δίαιτας φαίνεται να οδηγεί όχι μόνο σε μείωση του σωματικού βάρους και του λίπους αλλά και σε σημαντική πτώση των αυτοαντισωμάτων του θυρεοειδή. Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να διαπιστώσουν καλύτερα τα πιθανά οφέλη της κετογονικής δίαιτας σε άτομα που πάσχουν από αυτοανοσία θυρεοειδούς.

2.4 BITAMINH D KAI AYTOANOΣA NOΣHMATA

Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή προ-ορμόνη απαραίτητη για τα οστά και την ομοιόσταση του οργανισμού, απορροφάται σε μικρές ποσότητες από τα τρόφιμα, αλλά συντίθενται κυρίως σε μεγάλες ποσότητες στο δέρμα μετά από έκθεση στον ήλιο. Η βιταμίνη D παίζει καθοριστικό ρόλο στην διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου του σώματος. Αυξάνει, την απορρόφηση ασβεστίου από το λεπτό έντερο ενισχύοντας την έκφραση ενός ειδικού διαύλου ασβεστίου, προωθεί την επαναπορρόφηση ασβεστίου πίσω στα οστά προκαλώντας τη διαφοροποίηση των προστεοκλαστών σε ώριμους οστεοκλάστες και διατηρεί ισορροπημένα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα [93].

Οι δύο κύριες μορφές της είναι η βιταμίνη D2 και η βιταμίνη D3. Βιταμίνη D2 (ergocalciferol) παράγεται από ασπόνδυλα, ζύμες και μύκητες με υπεριώδη ακτινοβολία της εργοστερόλης, ενώ η βιταμίνη D3 (χοληκαλσιφερόλη) συντίθεται στο ανθρώπινο δέρμα από 7-δεϋδροχοληστερόλη μετά από έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία [94]. Οι μορφές D2 και D3 διαφέρουν μόνο στη δομή της πλευρικής αλυσίδας τους και οι διαφορές τους δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό τους.

Στο κλασικό ενδοκρινικό μονοπάτι, αμέσως μετά την σύνθεση, η βιταμίνη D δεσμεύεται από τον υποδοχέα βιταμίνης D (VDR), αρχικά υδροξυλιώνεται στο ήπαρ σε 25 (OH)-D και μετά στους νεφρούς σχηματίζεται ο ενεργός μεταβολίτης, η 1,25 διυδροξυ βιταμίνη D (1,25 (OH)₂D) ή καλσιτριόλη. Η 25 (OH) D είναι ο πιο διαδεδομένος πρόδρομος της δραστικής βιταμίνης D και έχει χρόνο ημιζωής 15 ημέρες. Λόγω της σταθερότητάς του στο αίμα, είναι ο πιο ευρέως αποδεκτός δείκτης συγκέντρωσης βιταμίνης D [95].

Σε υγιείς ανθρώπους, η 25(OH)D υπάρχει στον ορό σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 30-50 ng/ml. Αυτά τα επίπεδα είναι επαρκή για τη διατήρηση της υγείας των οστών και της ομοιόστασης του ασβεστίου. Επίπεδα ορού 25(OH)D μεταξύ 21 και 29 ng/ml δηλώνουν έλλειψη βιταμίνης D, ενώ συγκεντρώσεις <20 ng/ml είναι δείκτες ανεπάρκειας βιταμίνης D [96]. Μέτρηση των επιπέδων βιταμίνης D σε διαφορετικές ηλικίες και φύλα αποκάλυψαν ότι τα περισσότερα υγιή άτομα ηλικίας άνω των 5 χρόνων έχουν συγκέντρωση βιταμίνης D < 22 ng / ml και η ανεπάρκεια αυτή είναι αρκετά διαδεδομένη στις γυναίκες. Στους ενήλικες (>20 ετών) δεν εντοπίζεται καμία διαφορά μεταξύ των φύλων. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D, εκτός από την πρόκληση ραχίτιδας σε παιδιά και οστεομαλακία, αυξάνει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης και καταγμάτων σε ενήλικες [97].

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που υποτιμάται για πολλά χρόνια. Συνεπώς, η ανεπάρκεια βιταμίνης D (επίπεδα χαμηλότερα από 20 ng / ml) αποτελεί ένα ολοένα και αυξανόμενο παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, καθώς εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό και μεταξύ υγιών ατόμων. Η βιταμίνη D, εμπλέκεται σε πολλές βιολογικές διεργασίες, όπως η αντίληψη του χρόνιου πόνου και η αντίδραση σε λοιμώξεις. Τα τελευταία χρόνια, έχει αποδειχθεί η συμμετοχή της βιταμίνης D στην ανάπτυξη πολλών αυτοάνοσων ασθενειών και μάλιστα σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D φαίνεται να εμφανίζεται ιδιαίτερα σε ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς (autoimmune thyroid disease-AITD).

Η βιταμίνη D δρα μέσω δέσμευσης στον υποδοχέα βιταμίνης D (VDR), ο οποίος βρίσκεται σε πολλά ανθρώπινα ανοσοκύτταρα, και με αυτόν τον τρόπο είναι σε θέση να ρυθμίσει τη δραστηριότητα των ανοσοκυττάρων, προκαλώντας έμφυτες και προσαρμοστικές ανοσολογικές αντιδράσεις. Καθώς οι πολυμορφισμοί γονιδίων VDR βρέθηκαν να συσχετίζονται με το AITD, η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να προκαλεί AITD είτε μέσω γονιδιακού πολυμορφισμού του υποδοχέα αυτής είτε λόγω περιβαλλοντικών παραγόντων (έλλειψη διατροφικής πρόσληψης και έκθεσης στον ήλιο).

Πολλές μελέτες, δείχνουν την συσχέτιση της ανεπάρκειας βιταμίνης D με την ανάπτυξη διαφόρων ασθενειών όπως καρκίνος, υπέρταση, λοιμώξεις, καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτη, μυοσκελετικές διαταραχές, άσθμα, ψυχιατρικές παθήσεις, αυτισμός και αυτοάνοσες ασθένειες. Πολλοί γενετικοί, ανοσολογικοί, ορμονικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη αυτοάνοσων νόσων με διάφορους μηχανισμούς. Επιπλέον, οι αυτοάνοσες απαντήσεις μπορεί να προκληθούν από μολυσματικούς παράγοντες και βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων

βιταμίνης D και πολλών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος, των εντερικών λοιμώξεων και των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, πνευμονία, μέση ωτίτιδα, κολπίτιδα, σηψαιμία, ηπατίτιδα B, ηπατίτιδα C και HIV λοίμωξη [98].

Αρκετές αυτοάνοσες ασθένειες συμπεριλαμβανομένου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, του συστηματικού ερυθηματώδη λύκου, της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, της σκλήρυνση κατά πλάκας και του διαβήτη τύπου 1, έχει βιβλιογραφικά τεκμηριωθεί ότι είναι πιο διαδεδομένες στα βόρεια γεωγραφικά πλάτη όπου η έκθεση στον ήλιο μειώνεται και η βιταμίνη D είναι ανεπαρκής [99–100]. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια διαπιστώνεται ότι λόγω των αλλαγών στον τρόπο ζωής, ακόμη και σε ηλιόλουστα κλίματα, υγιείς άτομα παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D, υποδηλώνοντας ότι η έκθεση στον ήλιο αποτελεί μέρος μόνο των παραγόντων που καθορίζουν τα επίπεδα της βιταμίνης αυτής.

Μία τέτοια έρευνα που δείχνει τη σχέση μεταξύ βιταμίνης D και αυτοάνοσων νοσημάτων είναι η εργασία των *Amital et al., 2010* που είχε ως σκοπό να εκτιμήσει εάν οι χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D στον ορό σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου των ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (SLE) [100]. Για το σκοπό αυτό, 378 ασθενείς από αρκετές Ευρωπαϊκές και Ισραηλινές μελέτες συγκεντρώθηκαν και η εξέλιξη της αυτοάνοσου νόσου μετρήθηκε με δύο διαφορετικές μεθόδους: 278 ασθενείς είχαν ως βαθμολογία εξέλιξης νόσου την κλίμακα SLE-2000 (SLEDAI-2K) ενώ 100 ασθενείς βαθμολογήθηκαν με βάση την κλίμακα European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM). Προκειμένου να συνδυαστούν και να συγκριθούν τα αποτελέσματα από τις δύο κλίμακες, οι βαθμολογίες μετατράπηκαν σε τυποποιημένες τιμές (βαθμολογίες z). Η δοκιμασία LIAISON (310900-Diasorin) χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της συγκέντρωσης της βιταμίνης D 25-OH στον ορό σε 378 ασθενείς με SLE. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της βιταμίνης D στον ορό και των τυποποιημένων τιμών (βαθμολογίες z) (συντελεστής συσχέτισης Pearson $r = -0.12$, $p = 0.018$). Αυτό φανερώνει ότι ο ρόλος της βιταμίνης D είναι πολύ σημαντικός και φαίνεται να είναι προστατευτικός όσον αφορά την εξέλιξη του συστηματικού ερυθηματώδη λύκου γεγονός που κάνει τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης D ως πιθανά ευεργετική να χρησιμοποιηθεί σε άτομα με SLE ή άλλου είδους αυτοάνοσες διαταραχές.

Η βιταμίνη D όμως παίζει κεντρικό ρόλο και στην αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς (AITD) όπως αναφέρθηκε. Συγκεκριμένα, χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σχετίστηκαν με παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, μη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς, αυξημένο μέγεθος θυρεοειδούς, αυξημένα επίπεδα TSH και ανεπιτυχείς εκβάσεις εγκυμοσύνης σε γυναίκες με AITD.

Σκοπός της εργασίας των *Kivity et al., 2011* ήταν να αξιολογήσει τα επίπεδα βιταμίνης D σε ασθενείς με AITD σε σύγκριση με ασθενείς με μη-AITD και υγιείς μάρτυρες. Τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό (25-OH) μετρήθηκαν σε 50 ασθενείς με AITD, 42 ασθενείς με μη-AITD και 98 υγιή άτομα,

χρησιμοποιώντας την ανοσοδοκιμασία χημειοφωταύγειας LIAISON (DiaSorin, Saluggia, Ιταλία). Ως ανεπάρκεια βιταμίνης D ορίσθηκε η ύπαρξη επιπέδων χαμηλότερα από 10 ng/ml. Η παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, οι λειτουργίες του θυρεοειδούς και οι δημογραφικές παράμετροι αξιολογήθηκαν σε όλους τους ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με AITD σε σύγκριση με υγιή άτομα (72% έναντι 30,6%, $p < 0.001$), καθώς και σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto σε σύγκριση με ασθενείς με μη AITD (79% έναντι 52% ; $p < 0.05$). Η ανεπάρκεια βιταμίνης D συσχετίστηκε επίσης με την παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων ($p = 0.01$) και μη φυσιολογικών δοκιμών λειτουργίας του θυρεοειδούς ($p = 0.059$). Σημαντικά χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D τεκμηριώθηκαν σε ασθενείς με AITD που σχετίζονται με την παρουσία αντι-θυρεοειδικών αντισωμάτων και μη φυσιολογικών δοκιμών λειτουργίας του θυρεοειδούς, γεγονός που πιθανώς υποδηλώνει τη συμμετοχή της βιταμίνης D στην παθογένεια των AITDs και τη σκοπιμότητα χρήσης συμπληρώματος βιταμίνης D.

Μια ακόμη έρευνα, αυτή των *Bozkurt et al., 2013* αξιολόγησε την κατάσταση της 25-υδροξυβιταμίνης D (25OH-D) σε άτομα με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) και υγιείς μάρτυρες. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα-1 περιελάμβανε 180 ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (123 γυναίκες/57 άνδρες) που ήταν σε σταθερή δόση L-θυροξίνης (LT). Συνολικά, 180 άτομα ταυτισμένα ως προς το φύλο, την ηλικία και τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) με νέο-διαγνωσμένο HT θεωρήθηκαν ως Ομάδα-2 και 180 υγιείς εθελοντές συμμετείχαν ως μάρτυρες (Ομάδα-3). Και τα 540 άτομα υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα θυρεοειδούς και αξιολογήθηκαν ως προς τα επίπεδα 25OH-D στον ορό, την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι υπεροξειδάσης (αντι-TPO) και την παρουσία αντισωμάτων έναντι θυρεοσφαιρίνης (αντι-TG). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα-1 είχε τα χαμηλότερα επίπεδα 25OH-D (11.4 ± 5.2 ng/mL) σε σύγκριση με τα νέο-διαγνωσθέντα άτομα HT (Ομάδα-2) (13.1 ± 5.9 ng / ml, $p = 0.002$) και με τα άτομα ελέγχου (15.4 ± 6.8 ng/ml, $p < 0.001$). Τα επίπεδα 25OH-D στον ορό συσχετίστηκαν και με το μέγεθος του θυρεοειδούς αδένος ($r = 0.45$, $p < 0.001$) και αντίστροφη συσχέτιση παρατηρήθηκε με τα επίπεδα των αντι-TPO ($r = -0.361$, $p < 0.001$) και αντι-TG ($r = -0.335$, $p < 0.001$). Το 48,3% της Ομάδας-1, το 35% της Ομάδας-2 και το 20,5% των μαρτύρων βρέθηκαν με σοβαρή ανεπάρκεια 25OH-D (< 10 ng/mL). Οι γυναίκες χρόνιοι HT ασθενείς είχαν τα χαμηλότερα επίπεδα 25OH-D στον ορό (10.3 ± 4.58 ng/ml) και τα αρσενικά άτομα ελέγχου είχαν τα υψηλότερα (19.3 ± 5.9 ng/ ml, $p < 0.001$). Συνεπώς, η εργασία έδειξε ότι τα επίπεδα 25OH-D στον ορό των ασθενών με HT ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τις ομάδες ελέγχου και ότι η σοβαρότητα της ανεπάρκειας 25OH-D συσχετίστηκε με τη διάρκεια του HT, το μέγεθος του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να υποδηλώνουν έναν πιθανό ρόλο της 25OH-D στην ανάπτυξη της HT και / ή την εξέλιξή της σε υποθυρεοειδισμό.

Συνοψίζοντας, οι παραπάνω εργασίες μπορούν να οδηγήσουν στο συμπέρασμα ότι η βιταμίνη D μπορεί να διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο σε ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια και

συνυπάρχουσες αυτοάνοσες παθήσεις. Συμπλήρωμα βιταμίνης D πιθανόν να προτείνεται σε τέτοιους ασθενείς, αλλά περαιτέρω έρευνα χρειάζεται να προσδιοριστεί εάν πρέπει να εισαχθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Στον παρακάτω πίνακα γίνεται μια συνοπτική παρουσίαση των εργασιών της ανασκόπησης.

2.5 ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

A/A	ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	ΣΚΟΠΟΣ	ΑΥΤΟΑΝΟΣΟ ΝΟΣΗΜΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
1	Mainardi et al.,2002	Αξιολόγηση του επιπολασμού της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς και επίδραση της δίαιτας χωρίς γλουτένη.	Κοιλιοκάκη-Αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς	Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς ήταν 2%. Ωστόσο, τα αυτοαντισώματα έναντι αντιγόνων του θυρεοειδούς δεν συσχετίστηκαν θετικά με τις διατροφικές συνήθειες.
2	Cosnes et al.,2008	Προσδιορισμός των παραγόντων που πιθανόν ευνοούν την εμφάνιση αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδή σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και αξιολόγηση της επίδρασης της δίαιτας χωρίς γλουτένη.	Κοιλιοκάκη-Αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς	Η εργασία συμπεραίνει ότι ασθενείς με κοιλιοκάκη που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυτοάνοσης νόσου είναι αυτοί που διαγνώστηκαν νωρίς και είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό αυτοανοσίας. Η δίαιτα χωρίς γλουτένη φαίνεται να παρουσιάζει προστατευτικό αποτέλεσμα
3	Metso et al.,2012	Εξέταση της προόδου της αυτοάνοσης ατροφικής θυρεοειδίτιδας στην κοιλιοκάκη όταν οι ασθενείς ξεκίνησαν δίαιτα χωρίς γλουτένη	Κοιλιοκάκη-Αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς	Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη φάνηκε να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτοάνοσων διαταραχών του θυρεοειδούς. Μια δίαιτα χωρίς γλουτένη όμως δεν φάνηκε αρκετή για να αποφευχθεί η πρόοδος της αυτοάνοσης διαδικασίας κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 1 έτους.
4	Meloni et al.,2009	Μελέτη του επιπολασμού της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σε παιδιά της Σαρδηνίας με κοιλιοκάκη και τα	Κοιλιοκάκη-Αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς	Η μελέτη έδειξε ότι η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα σχετίζεται στενά με την κοιλιοκάκη στα παιδιά της Σαρδηνίας, έχει ηλικία

		αποτελέσματα μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη στη λειτουργία του θυρεοειδούς.		έναρξης 10,5 ετών και φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τη γλουτένη.
5	Pan et al.,2015	Να παράσχει αξιόπιστες εκτιμήσεις για την έκταση οποιασδήποτε συσχέτισης μεταξύ της αυτοανοσίας του θυρεοειδούς και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ)	Ρευματοειδή αρθρίτιδα- Αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς	Τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης υποδηλώνουν ότι η αυτοανοσία του θυρεοειδούς είναι πιο διαδεδομένη σε ασθενείς με ΡΑ παρά στον πληθυσμό ελέγχου.
6	Tonstad et al.,2013	Να διερευνήσει αν οι χορτοφαγικές δίαιτες συσχετίστηκαν με τον επιπολασμό και τη συχνότητα εμφάνισης υποθυρεοειδισμού σε σύγκριση με τις δίαιτες που περιλαμβάνουν όλες τις κατηγορίες τροφών.	Αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς	Η μελέτη καταλήγει ότι μια φυτική διατροφή τείνει να είναι προστατευτική ως προς τον υποθυρεοειδισμό, να σχετίζεται δηλαδή με χαμηλότερο, και όχι υψηλότερο, κίνδυνο υποθυρεοειδικής νόσου.
7	Tonstad et al.,2014	Να εξετάσει τον επιπολασμό του υπερθυρεοειδισμού σε έναν πληθυσμό με υψηλό ποσοστό χορτοφάγων.	Αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς	Ο αποκλεισμός όλων των ζωικών τροφών συσχετίστηκε με το ήμισυ του επιπολασμού του υπερθυρεοειδισμού σε σύγκριση με τις “παμφάγες” δίαιτες. Η Lacto-ono και pescο χορτοφαγικές δίαιτες συσχετίστηκαν με ενδιάμεση προστασία.
8	Storoni et al.,2015	Να διερευνήσει αν η κετογονική διαίτα μπορεί να βελτιώσει τη μιτοχονδριακή λειτουργία και τις δυνατότητες της διαίτας στη θεραπεία της προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας.	Σκλήρυνση κατά πλάκας	Κατέληξε στο ότι η κετογονική διαίτα έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την πορεία νευροεκφύλισης της προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας
9	Sloka et al.,2005	Να διερευνηθεί ο επιπολασμός της νόσου του θυρεοειδούς στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.	Αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς- Σκλήρυνση κατά πλάκας	Υπάρχει σημαντική συχνότητα συν-εμφάνισης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και νόσο του Graves, και μια τάση συν-εμφάνισης σε ασθενείς με σκλήρυνση και Hashimoto.
10	Esposito et al.,2016	Να διερευνήσει τις αυτοάνοσες καταστάσεις του θυρεοειδή όσο και τον έλεγχο του σωματικού βάρους και να αξιολογήσει την επίδραση μιας δίαιτας χωρίς υδατάνθρακες.	Αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς	Ένα διατροφικό σχέδιο που βασίζεται στη μείωση των υδατανθράκων βασισμένο στα πλαίσια της κετογονικής διαίτας φαίνεται να οδηγεί όχι μόνο σε μείωση του σωματικού βάρους και του λίπους αλλά και σε σημαντική

				πτώση των αντιθυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων
11	Amital et al.,2010	Να εκτιμήσει εάν οι χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D στον ορό σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου των ασθενών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο.	Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος	Ο ρόλος της βιταμίνης D είναι πολύ σημαντικός και φαίνεται να είναι προστατευτικός όσον αφορά την εξέλιξη του συστηματικού ερυθματώδη λύκου
12	Kivity et al.,2011	Να αξιολογήσει τα επίπεδα βιταμίνης D σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς.	Αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς	Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς σε σύγκριση με υγιή άτομα, καθώς και σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto σε σύγκριση με υγιείς ασθενείς.
13	Bozkurt et al.,2013	Να αξιολογήσει την κατάσταση της 25-υδροξυβιταμίνης D (25OHD) σε άτομα με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) και υγιείς μάρτυρες.	Αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς	Η εργασία έδειξε ότι τα επίπεδα 25OH-D στον ορό των ασθενών με HT ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τα δείγματα αναφοράς και ότι η σοβαρότητα της ανεπάρκειας 25OH-D συσχετίστηκε με τη διάρκεια του HT, τον όγκο του θυρεοειδούς και τα επίπεδα αντισωμάτων.

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διατροφή καθώς και ο τρόπος ζωής και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες διαδραματίζουν τεράστιο ρόλο για την διαμόρφωση της υγείας του ανθρώπου. Τα προβλήματα του θυρεοειδούς φαίνεται να γίνονται όλο και συχνότερα σήμερα, στην πραγματικότητα μάλιστα, ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι ο πιο ραγδαία αυξανόμενος καρκίνος στις Ηνωμένες Πολιτείες [30]. Το άγχος είναι αναπόσπαστο κομμάτι της σύγχρονης ζωής λόγω του σημερινού γρήγορου, ανταγωνιστικού κόσμου. Αυτό μπορεί να εμποδίσει το σώμα να θεραπευτεί από κάποιο ερέθισμα και να οδηγήσει σε μια αυτοάνοση απόκριση.

Ο υπερ- και ο υποθυρεοειδισμός είναι δύο από τις πιο συχνές διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος παγκοσμίως [17]. Περίπου 4-5% του πληθυσμού των Ηνωμένων Πολιτειών εμφανίζουν αυτές τις διαταραχές και ο αριθμός είναι ακόμη υψηλότερος σε χώρες με έλλειψη ιωδίου. Μια πολύ σημαντική παράμετρος είναι ότι τόσο ο υποθυρεοειδισμός όσο και ο υπερθυρεοειδισμός είναι γενικά, στα πρώτα στάδια, ασυμπτωματικοί και σιωπηλοί και για αυτό το λόγο και οι δύο σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα-ιδίως, λόγω καρδιαγγειακής νόσου [18].

Πιο συγκεκριμένα, η αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια (κυρίως Hashimoto's και Grave's disease) είναι πολύ συχνή αυτοάνοση διαταραχή που προσβάλλει 3.5/1000 γυναίκες ανά έτος και 0.8/1000 άνδρες ανά έτος στις Η.Π.Α. [1] (Hashimoto's disease) και 0.2-0.5/1000 άτομα ανά έτος στις Η.Π.Α.[2] (Grave's disease). Οι παθήσεις αυτές είναι εξαιρετικά συχνές σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα) [3] και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας) [4]. Τα τελευταία χρόνια, μάλιστα, ένα αυξανόμενο σύνολο βιβλιογραφικών δεδομένων υποδηλώνει ότι η αυτοανοσία του θυρεοειδούς εμφανίζεται πιθανώς ως μέρος μιας γενικότερης αυτοάνοσης διαδικασίας σε σημαντικό ποσοστό ασθενών και συνυπάρχει με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες [58,59].

Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας εργασίας ήταν μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης να διερευνήσει το ρόλο της δίαιτας - διατροφής στη βελτιστοποίηση της θυρεοειδικής λειτουργίας και στη συμπτωματολογία συνυπαρχόντων αυτοάνοσων νοσημάτων. Οι 13 μελέτες που παρουσιάστηκαν τηρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού που καθορίστηκαν στην μεθοδολογία. Επειδή υπάρχει μεγάλη ποικιλία αυτοάνοσων νοσημάτων επιλέχθηκε να αναλυθούν εργασίες που αναφερόταν σε αυτοάνοσο θυρεοειδή και συνύπαρξη με α) κοιλιοκάκη, β) ρευματοειδή αρθρίτιδα, γ) σκλήρυνσης κατά πλάκας και δ) συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο. Ως διατροφικές παρεμβάσεις αναφέρθηκαν η δίαιτα χωρίς γλουτένη, η χορτοφαγική δίαιτα, η κετογονική δίαιτα και τα συμπληρώματα βιταμίνης D.

Πιο αναλυτικά, η κοιλιοκάκη σχετίζεται με πολλές άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, ειδικά με ενδοκρινικές διαταραχές, όπως ο διαβήτης τύπου I και η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα [66] και μάλιστα τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε αυξημένος επιπολασμός της σε άτομα με τέτοια νοσολογική οντότητα

[67]. Έχει προταθεί από τους *Ventura et al.,2000* ότι η έγκαιρη διάγνωση και η διατροφική παρέμβαση θα μπορούσαν να προστατεύσουν από την ανάπτυξη αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες με κοιλιοκάκη [69]. Σε άλλες μελέτες, ωστόσο, η δίαιτα χωρίς γλουτένη δεν έχει δείξει ξεκάθαρα ευεργετική επίδραση και για το λόγο αυτό παραμένει αμφιλεγόμενο εάν μπορεί η διατροφική παρέμβαση να συμβάλει στην αποφυγή των αυτοάνοσων νοσημάτων ή τουλάχιστον στην καθυστέρηση της εξέλιξής τους.

Οι τέσσερις εργασίες της ανασκόπησης πράγματι αναδεικνύουν την διχογνωμία που επικρατεί σχετικά με την επίδραση της δίαιτας χωρίς γλουτένης σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς και συνυπάρχουσα κοιλιοκάκη. Η πρώτη εργασία των *Mainardi et al.,2002* καταλήγει ότι είναι δύσκολο να γίνει η αξιολόγηση της επίδρασης της δίαιτας χωρίς γλουτένης καθώς τα αυτοαντισώματα έναντι αντιγόνων του θυρεοειδούς δεν συσχετίστηκαν θετικά με τις διατροφικές συνήθειες. Σε αντίθεση, η εργασία των *Cosnes et al.,2008* τόνισε ότι η δίαιτα χωρίς γλουτένη φαίνεται να εμφανίζει ευεργετικό αποτέλεσμα σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Αυτή, λοιπόν, ήταν η πρώτη εργασία που έδειξε μια ευεργετική δράση της δίαιτας χωρίς γλουτένη σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και άλλο συνυπάρχον αυτοάνοσο νόσημα του θυρεοειδούς.

Στην τρίτη εργασία των *Metso et al.,2012* όμως, ενώ αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτοάνοσων διαταραχών του θυρεοειδούς, μια δίαιτα χωρίς γλουτένη δεν φάνηκε αρκετή για να αποφευχθεί η πρόοδος της αυτοάνοσης διαδικασίας κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 1 έτους. Η πρόταση της εργασίας για συνέχιση της έρευνας σε παιδιά με κοιλιοκάκη άνοιξε τον δρόμο για μελέτες σε αυτόν τον πληθυσμό για εντοπισμό πιθανόν καλύτερων αποτελεσμάτων. Η εργασία των *Meloni et al.,2009* είχε κινηθεί προς αυτήν την κατεύθυνση και έδειξε ότι η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα σχετίζεται στενά με την κοιλιοκάκη στα παιδιά, έχει ηλικία έναρξης 10,5 ετών και φαίνεται να είναι όμως ανεξάρτητη από τη πρόσληψη γλουτένης.

Τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση της δίαιτας χωρίς γλουτένη σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και αυτοάνοσο θυρεοειδή καθιστούν έντονη την ανάγκη συνέχισης της έρευνας και παρακολούθησης ενός μεγαλύτερου αριθμού ασθενών για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα προκειμένου να εξακριβωθεί η επίδραση της δίαιτας αυτής και οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης της που συνδέονται με ευεργετικά αποτελέσματα.

Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των *Pan et al.,2015* έδειξαν ότι η αυτοανοσία του θυρεοειδούς είναι πιο διαδεδομένη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρά στον υγιή πληθυσμό και για αυτό το λόγο επιλέχθηκε να εξεταστεί αυτή η συνηρότητα. Λαμβάνοντας, υπόψιν ότι η χορτοφαγική δίαιτα έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην μείωση των συμπτωμάτων της ΡΑ, παρουσιάστηκαν δύο εργασίες σχετικά με τα αποτελέσματα αυτής της δίαιτας σε ασθενείς με αυτοάνοσο νόσο του θυρεοειδούς καθώς δεν εντοπίστηκαν μελέτες που να πραγματοποιούνται σε ασθενείς που είχαν ταυτόχρονα και τα δύο νοσήματα. Οι δύο αυτές εργασίες συμφώνησαν στο ότι οι

φυτικές δίαιτες έναντι των “παμφάγων” τείνουν να σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης υποθυρεοειδισμού και υπερθυρεοειδισμού. Στην εργασία των *Tonstad et al., 2014* όμως η Lacto-ονο και pescο χορτοφαγικές δίαιτες συσχετίστηκαν με ενδιάμεση προστασία ενώ σε αυτήν των *Tonstad et al., 2013* η Lacto-ονο συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποθυρεοειδισμού. Επομένως, περαιτέρω μελέτη για την εύρεση των μηχανισμών δράσης αυτών των διατροφών απαιτείται ώστε να εξακριβωθεί ποια συστατικά τους επηρεάζουν αρνητικά την εξέλιξη των νόσων.

Οι επιπτώσεις των φυτικών διατροφών μπορεί να οφείλονται στην εξαίρεση των ζωικών τροφών, των επιπτώσεων των φυτικών τροφών ή και των δύο. Μπορεί οι ζωικές τροφές όπως κρέας, αυγά και γαλακτοκομικά προϊόντα να περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων, που έχουν συνδεθεί με αυτοανοσία σε μελέτες κυττάρων και ζώων. Επιπλέον, οι χορτοφαγικές δίαιτες περιέχουν υψηλές ποσότητες αντιοξειδωτικών, πιθανοί προστατευτικοί παράγοντες κατά της αυτοάνοσης νόσου. Μελέτες έχουν βρει ότι η διαίτα που ακολουθείται από χορτοφάγο ή η Μεσογειακή διατροφή πλούσια σε λαχανικά και λάδι μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα παραμένουν αμφιλεγόμενα λόγω του μικρού αριθμού μελετών.

Όσον αφορά τον επιπολασμό της νόσου του θυρεοειδούς στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας αυτός μελετήθηκε στην εργασία των *Sloka et al., 2005* και φάνηκε σημαντική συνύπαρξη της νόσου του Graves με σκλήρυνση κατά πλάκας και μια μη σημαντική συνύπαρξη της νόσου του Hashimoto. Στην εργασία των *Storoni et al., 2015* μελετήθηκε ο ρόλος της κετογονικής διαίτας ως διαιτητικός τρόπος αντιμετώπισης της προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας και η εργασία έδειξε ότι η κετογονική διαίτα έχει τη δυνατότητα να θεραπεύσει την εξέλιξη της νευροεκφύλισης της προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η αύξηση των επιπέδων του ATP και συνολικά η βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας που προκαλεί σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση και επομένως η κετογονική διαίτα μπορεί να προσφέρει ένα θεραπευτικό όφελος για την εξέλιξη της νευροεκφύλισης στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Από την άλλη η εργασία των *Esposito et al., 2016* μελέτησε ένα διατροφικό σχέδιο που βασίζεται στη μείωση των υδατανθράκων βασισμένο στα πλαίσια της κετογονικής διαίτας και αυτό φάνηκε να οδηγεί όχι μόνο σε μείωση του σωματικού βάρους και του λίπους αλλά και σε σημαντική πτώση των αυτοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων του θυρεοειδή. Με βάση αυτές τις δύο εργασίες, μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να ρίξουν περισσότερο φως για τα πιθανά οφέλη της κετογονικής διαίτας στον αυτοάνοσο θυρεοειδή και σε συνυπάρχουσα σκλήρυνση κατά πλάκας.

Τέλος, τα τελευταία χρόνια, έχει αποδειχθεί η συμμετοχή της βιταμίνης D στην ανάπτυξη πολλών αυτοάνοσων ασθενειών και μάλιστα σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D φαίνεται να εμφανίζεται ιδιαίτερα σε ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς. Σκοπός, λοιπόν, των τριών εργασιών της ανασκόπησης ήταν να εντοπίσουν πιθανή συσχέτιση της βιταμίνης D με αυτοάνοσα

νοσήματα ώστε να εξεταστεί η πρόταση χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε άτομα που παρουσιάζουν συνοσηρότητες αυτοάνοσων ασθενειών.

Πιο αναλυτικά, στην εργασία των *Amital et al., 2010* διαπιστώθηκε ότι ο ρόλος της βιταμίνης D είναι πολύ σημαντικός και φαίνεται να είναι προστατευτικός όσον αφορά την εξέλιξη του συστηματικού ερυθματώδη λύκου γεγονός που κάνει τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης D ως πιθανή ωφέλιμη διαιτητική παρέμβαση σε τέτοιες περιπτώσεις αυτοάνοσων νοσημάτων. Επιπλέον, ο *Kivity et al., 2011* εντόπισαν σημαντικά χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε ασθενείς με AITD που σχετίζονται με την παρουσία αντι-θυρεοειδικών αντισωμάτων και μη φυσιολογικών δοκιμών λειτουργίας του θυρεοειδούς, γεγονός που υποδηλώνει τη συμμετοχή της βιταμίνης D στην παθογένεια των AITDs και τη σκοπιμότητα χρήσης συμπληρώματος βιταμίνης D. Τέλος, η εργασία των *Bozkurt et al., 2013* έδειξε ότι τα επίπεδα 25OH-D στον ορό των ασθενών με νόσο Hashimoto ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τα δείγματα αναφοράς και ότι η σοβαρότητα της ανεπάρκειας 25OH-D συσχετίστηκε με τη διάρκεια της νόσου, το μέγεθος του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων.

Ανακεφαλαιώνοντας, η νόσος του θυρεοειδούς όταν συνυπάρχει με άλλο αυτοάνοσο νόσημα παρουσιάζει μοναδικές προκλήσεις λόγω των ανεπιθύμητων αλλαγών βάρους, των σημαντικών καρδιαγγειακών κινδύνων και των πιο έντονων συμπτωμάτων της, γεγονός που μπορεί να εμποδίσει την υιοθέτηση των προτεινόμενων διατροφικών προγραμμάτων. Είναι ζωτικής σημασίας οι ιατροί και διαιτολόγοι να επικεντρώνονται στον καθορισμό ρεαλιστικών στόχων και να ενημερώνουν τους ασθενείς για τις πιθανές ελλείψεις θρεπτικών συστατικών και αλληλεπιδράσεις με φάρμακα και συμπληρώματα διατροφής για να επιτευχθούν τα βέλτιστα αποτελέσματα υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. [Updated 2020 Feb 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
2. Pokhrel B, Bhusal K. Graves Disease. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
3. Tagoe CE, Sheth T, Golub E, Sorensen K. Rheumatic associations of autoimmune thyroid disease: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2019;38(7):1801-1809.
4. Niederwieser G, Buchinger W, Bonelli RM, Berghold A, Reisecker F, Költringer P, Archelos JJ. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2003 Jun;250(6):672-5.
5. Foley TP Jr. The relationship between autoimmune thyroid disease and iodine intake: a review. *Endokrynol Pol*. 1992;43 Suppl 1:53-69.
6. Yuqian Luo, Akira Kawashima, Yuko Ishido, Aya Yoshihara, Kenzaburo Oda, Naoki Hiroi, Tetsuhide Ito, Norihisa Ishii, Koichi Suzuki. Iodine Excess as an Environmental Risk Factor for Autoimmune Thyroid Disease. *Int J Mol Sci*. 2014 Jul; 15(7): 12895–12912.
7. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Aug;4(8):454-60.
8. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones (Athens)*. 2016 Jul;15(3):385-393.
9. Xu MY, Cao B, Yin J, Wang DF, Chen KL, Lu QB. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update. *Nutrients*. 2015 May 21;7(5):3813-27.
10. Iacovides S, Meiring RM. The effect of a ketogenic diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet on sleep, cognition, thyroid function, and cardiovascular health independent of weight loss: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018 Jan 23; 19(1):62.

11. Fraser DA, Thoen J, Djøseland O, Førre O, Kjeldsen-Kragh J. Serum levels of interleukin-6 and dehydroepiandrosterone sulphate in response to either fasting or a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2000 May-Jun; 18(3):357-62.
12. Maitra A. Thyroid gland. In: Schmidt W, Gruliow R, editors. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010; 1(2): 1107-30.
13. Mescher AL. Junqueira's basic histology text & atlas. 12th ed. New York: McGraw-Hill Medical; c2010. Chapter 20, Endocrine glands; 348-70.
14. Rosai J, Tallini G. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10th ed. New York: Mosby Elsevier; c2011. Chapter 9, Thyroid gland; 487-565.
15. Zhang Y, Chang Y, Ryu S, et al. Thyroid hormones and mortality risk in euthyroid individuals: the Kangbuk Samsung health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jul; 99(7):2467-76.
16. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation*. 1993 May; 87(5):1435-41.
17. Costanzo LS. Thyroid Hormones. In: Cicalese B, editor. *Physiology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010; 401-9.
18. Wei D, Yuan X, Yang T, et al. Sudden unexpected death due to Graves' disease during physical altercation. *J Forensic Sci*. 2013 Sep; 58(5):1374-7.
19. Hampton J. Thyroid gland disorder emergencies: thyroid storm and myxedema coma. *AACN Adv Crit Care*. 2013 Jul-Sep; 24(3):325-32.
20. Chaker L, Heeringa J, Dehghan A, et al. Normal Thyroid Function and the Risk of Atrial Fibrillation: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(10):3718-24.
21. Soh MC, Croxson M. Fatal thyrotoxic cardiomyopathy in a young man. *BMJ*. 2008 Nov 28; 337:a531.
22. Beynon M, Pinneri K. An Overview of the Thyroid Gland and Thyroid-Related Deaths for the Forensic Pathologist. *Academic Forensic Pathology*. 2016; 6(2):217-236.

23. Lynch MJ, Woodford NWF. Sudden unexpected death in the setting of undiagnosed Graves' disease. *Forensic Sci Med Pathol*. 2014 Sep; 10(3):452-6.
24. Hanterdsith B, Manhanupab P. Sudden and unexpected death in a young Thai female due to poorly controlled Graves' disease: a case report. *Am J Forensic Med Pathol*. 2010 Sep; 31(3):253-4.
25. Umar H, Muallima N, Adam JMF, Sanusi H. Hashimoto's thyroiditis following Graves' disease. *Acta Med Indones*. 2010 Jan; 42(1):31-5.
26. Umar H, Muallima N, Adam JMF, Sanusi H. Hashimoto's thyroiditis following Graves' disease. *Acta Med Indones*. 2010 Jan; 42(1):31-5.
27. Krajewski DA, Burman KD. Thyroid disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011 Dec; 40(4):739-63.
28. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May; 13(4-5):391-7.
29. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, Campennì A, Alibrandi A, De Luca F, Wasniewska M. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur. J. Endocrinol*. 2017 Feb;176(2):133-141.
30. Ozsoy S, Esel E, Izqi HB, Sofuoğlu S (2006) Thyroid function in early and late alcohol withdrawal: relationship with aggression, family history, and onset age of alcoholism. *Alcohol Alcohol*, 2006; 41(1): 515-521.
31. Wu LI, El-Kaissi S, Wall JR. Stress and thyroid autoimmunity. *Thyroid J Am Thyroid Assoc*, 2004; 14: 1047-1055.
32. Yi KH, Moo JH, Kim IJ, Bom HS, Lee J, et al. The diagnosis and management of hyperthyroidism consensus: report of the Korean Thyroid Association. *J Korean Thyroid Assoc*, 2013;6:1.
33. Intidhar LS, Chaabouni AM, Kraleem T, Attia N, Gritli S, et al. Thyroid carcinoma and Hashimoto thyroiditis. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 2006;123: 175-178.

34. Baron-Faust, R, Buyon J The autoimmune connection. New York McGraw-Hill: New York,2003.
35. Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S .A novel formulation of L thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. Endocrine, 2013;43:154-160.
36. Ballantyne S. The Paleo Approach: Reverse autoimmune disease and heal your body, Victory Belt Publishing,2013, USA.
37. Samuchiwal SK Autoimmune disease: backfiring of an otherwise unerring defence. MOJ Autoimmune Disease,2017; 2: 00008.
38. Colucci P, Yue CS, Ducharme M, Benvenga S .A review of the pharmacokinetics of levothyroxine for the treatment of hypothyroidism. European Endocrinology,2013 40-47.
39. Jabri B, Kasarda DD, Green PH. Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease. Immunol Rev, 2005;206: 219-231.
40. Stojanovieh L. Stress and autoimmunity. Autoimmunity Reviews , 2010; 9: 271-276.
41. Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive services task force. Annals of Internal Medicine,2015 ; 162: 35.
42. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, et al. Sexbased differences in autoimmune diseases. Annalidell' Istituto Superiore di Sanita, 2016, 52: 205-212.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services; 2012.
44. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. 2011;21(8):891-896.

45. Jyotsna VP, Sahoo A, Ksh SA, Sreenivas V, Gupta N. Bone mineral density in patients of Graves disease pre- & post-treatment in a predominantly vitamin D deficient population. *Indian J Med Res.* 2012;135(1):36-41.
46. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet.* 2012;379(9822):1256-1268.
47. Sworczak K, Wisniewski P. The role of vitamins in the prevention and treatment of thyroid disorders. *Endokrynol Pol.* 2011;62(4):340-344.
48. Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academies Press; 2001.
49. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res.* 2007;5(3):184-192.
50. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Citta A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr.* 2000;137(2):263- 265.
51. Naiyer AJ, Shah J, Hernandez L, et al. Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction. *Thyroid.* 2008;18(11):1171-1178.
52. Mazokopakis EE, Giannakopoulos TG, Starakis IK. Interaction between levothyroxine and calcium carbonate. *Can Fam Physician.* 2008;54(1):39.
53. Bron P, Van Baarlen P, AndKleerebezem M .Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinalmucosa. *Nature Reviews Microbiology* ,2011;10: 66-78.
54. Cutovic M, Konstantinovic L, Stankovic Z, Vesovic-Potic V. Structured exercise program improves functional capacity and delays relapse in euthyroid patients with Graves' disease. *Disabil Rehabil.* 2012; Epub ahead of print.
55. Farh KK, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S,Shores N, Whitton H, Ryan RJ, Shishkin AA, Hatan M, CarrascoAlfonso MJ, Mayer D, Luckey CJ, Patsopoulos NA, De Jager

PL,Kuchroo VK, Epstein CB, Daly MJ, Hafler DA, Bernstein BE. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature* 2015; 518(7539):337–343.

56. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is Bquality of evidence^ and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336(7651):995–998.

57. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ .Autoimmune diseases co-occurring within individuals and within families: a systematic review. *Epidemiology* 2006 , 17(2):202–217.

58. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, Manji N, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee KV, Lazarus JH, Pearce SH, Vaidya B, Gough SC, Franklyn JA. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 2010; 123(2):183.e181–183.

59. Biro E, Szekanecz Z, Czirjak L, Danko K, Kiss E, Szabo NA, Szucs G, Zeher M, Bodolay E, Szegedi G, Bako G .Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2006; 25(2):240–245.

60. Tagoe CE, Zazon A, Khattri S .Rheumatic manifestations of autoimmune thyroid disease: the other autoimmune disease. *Rheumatol* 2012; 39(6):1125–1129.

61. Tait KF, Marshall T, Berman J, et al. Clustering of autoimmune disease in parents of siblings from the type 1 diabetes Warren repository. *Diabet Med*. 2004;21:358-362.

62. Barcellos LF, Kamdar BB, Ramsay PP, et al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006;5:924-931.

63. Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002;23: 464–83.

64. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res* 2007;5:184–92.

65. Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997;136:315–18.

66. Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002;23:464–83.
67. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, CarrSmith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 2010;123:183–e1-3e9.
68. Elfstrom P, Montgomery SM, Kampe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 3915–21.
69. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Citta A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr* 2000;137:263–5.
70. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De Francesci L, et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:751–7.
71. Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, Nano R, Moscato G. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet?. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35(3):245-248.
72. Sategna Guidetti C, Volta U, Ciacci C, et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult coeliac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:751–7.
73. COSNES J, CELLIER C, VIOLA S, COLOMBEL J, MICHAUD L, SARLES J et al. Incidence of Autoimmune Diseases in Celiac Disease: Protective Effect of the Gluten-Free Diet. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(7):753-758.
74. Metso S, Hyytiä-Ilmonen H, Kaukinen K, et al. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(1):43-48.
75. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *J Pediatr*. 2009;155(1):51-55.e1.

76. Holoshitz J. The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22:293–8.
77. Viatte S, Barton A. Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. *Sem Immunopathol*. 2017;39:395–408.
78. McDougall J, Bruce B, Spiller G, Westerdahl J, McDougall M. Effects of a very low-fat, vegan diet in subjects with rheumatoid arthritis. *J Alternat Complement Med*. (2002) 8:71–5.
79. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Laerum E, Eek M, Mowinkel P, et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet*. (1991) 338:899–902.
80. Pan, X., Gu, J. & Shan, Z. Increased risk of thyroid autoimmunity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 50, 2015;79–86.
81. Craig, W.J.; Mangels, A.R. Position of the American dietetic association: Vegetarian diets. *J. Am.Diet. Assoc*. 2009, 109, 1266–1282.
82. Tonstad, S., Nathan, E., Oda, K., & Fraser, G. Vegan Diets and Hypothyroidism. *Nutrients*, 2013, 5(11), 4642–4652.
83. Tonstad S, Nathan E, Oda K, Fraser GE. Prevalence of hyperthyroidism according to type of vegetarian diet. *Public Health Nutr*. 2014,18:1482–7.
84. A. H. Cross and R. T. Naismith, “Established and novel diseasemodifying treatments in multiple sclerosis,” *Journal of InternalMedicine*, 2014, vol. 275, no. 4, pp. 350–363.
85. H. Lassmann, J. van Horssen, and D. Mahad, “Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis,” *Nature Reviews Neurology*, 2012, vol. 8, no. 11, pp. 647–656.
86. Storoni, M., & Plant, G. (2015). The Therapeutic Potential of the Ketogenic Diet in Treating Progressive Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis International*, 2015, 1-9.

87. Jagadish S, Payne ET, Wong-Kisiel L, Nickels KC, Eckert S, Wirrell EC. The Ketogenic and Modified Atkins Diet Therapy for Children With Refractory Epilepsy of Genetic Etiology. *Pediatr. Neurol.* 2019 May;94:32-37.
88. Mohorko N, Černelič-Bizjak M, Poklar-Vatovec T, Grom G, Kenig S, Petelin A, Jenko-Pražnikar Z. Weight loss, improved physical performance, cognitive function, eating behavior, and metabolic profile in a 12-week ketogenic diet in obese adults. *Nutr Res.* 2019 Feb;62:64-77.
89. Sloka S: Observations on Recent Studies Showing Increased Co-occurrence of Autoimmune Diseases. *J Autoimmun.* 2002, 18: 251-257.
90. Rotondi M, Oliviero A, Profice P, Mone CM, Biondi B, Del Buono A, Mazziotti G, Sinisi AM, Bellastella A, Carella C: Occurrence of thyroid autoimmunity and dysfunction throughout a nine-month follow-up in patients undergoing interferon-beta therapy for multiple sclerosis. *J Endocrinol Invest.* 1998, 21: 748-752.
91. Sloka, J., Phillips, P., Stefanelli, M. et al. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J Autoimmune Dis* 2, 9 (2005).
92. Esposito T, Lobaccaro JM, Esposito MG, et al. Effects of low-carbohydrate diet therapy in overweight subjects with autoimmune thyroiditis: possible synergism with ChREBP. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2939-2946.
93. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–81.
94. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006; 116:2062–72.
- 95 . Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 129–37.
96. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–30.

97. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, Kivity S, Zafrir Y, Altman A, et al. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis. *Isr Med Assoc J*. 2010;12:751–6.
98. Borella E, Neshet G, Israeli E, Shoenfeld Y. Vitamin D: a new anti-infective agent? *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1317:76–83.
99. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;11:84–7.
100. Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Danko K, Nagy E, Csepány T, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1155–7.
101. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M, Shapira Y, Nagy EV, Danko K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011;8:243–7.
102. Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract*. 2013;19:479–84