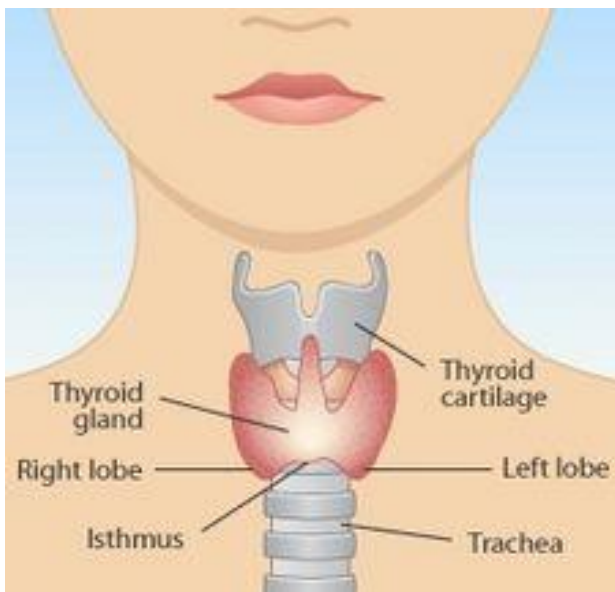


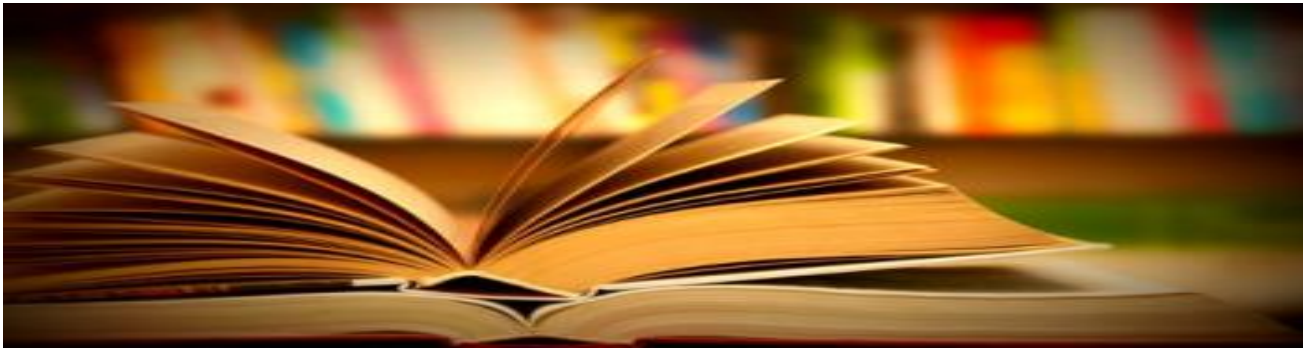


Η επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto



Πτυχιακή: Ανδρεοπούλου Δήμητρα

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Κομνηνού Δέσποινα



1. Περίληψη
2. Ευχαριστίες
3. Εισαγωγή
 - 3.1. Τι είναι το Hashimoto
 - 3.2. Πηγές, μεταβολισμός και δράση της βιταμίνης D
 - 3.3. Βιταμίνη D και αυτοάνοσες ασθένειες του θυρεοειδούς
 - 3.3.1. Μηχανισμοί
 - 3.4. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και ιώδιο
 - 3.5. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και σελήνιο
 - 3.6. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και γλουτένη
 - 3.7. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και σίδηρος
 - 3.8. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και βιταμίνη D
 - 3.8.1. Πληροφορίες από σχετικές μελέτες
 - 3.8.2. Παρουσίαση της ελληνικής μελέτης “ Η βιταμίνη D σχετίζεται με την παθογένεση και τη θεραπεία της θυρεοειδίτιδας του Hashimoto; ”
 - 3.9. Διαιτητική θεραπεία σε άτομα με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
4. Πειραματικό μέρος
 - 4.1. Σκοπός
 - 4.2. Μέθοδοι

- 4.3. Δείγμα
- 4.4. Ερωτηματολόγιο
- 4.5. Στατιστική ανάλυση
- 4.6. Αποτελέσματα
- 5. Ηλεκτρονικό ερωτηματολόγιο για άτομα με Hashimoto
 - 5.1. Σκοπός
 - 5.2. Μέθοδοι
 - 5.3. Δείγμα
 - 5.4. Ερωτηματολόγιο
 - 5.5. Στατιστική ανάλυση
 - 5.6. Αποτελέσματα
 - 5.7. Διερεύνηση της αξιοπιστίας του ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου
- 6. Αποτελέσματα- Συζήτηση
- 7. Βιβλιογραφία
- 8. Παράρτημα

Περίληψη

Η βιταμίνη D ως κύριος ανοσορυθμιστής συμμετέχει σε μηχανισμούς τόσο μεταβολικών όσο και αυτοάνοσων διαταραχών. Σύμφωνα με νεότερες μελέτες φαίνεται ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D μπορούν να επηρεάσουν την θυρεοειδική αυτοανοσία και κατά συνέπεια τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου.

Σκοπός: Να διερευνηθεί η επίδραση της χορήγησης από του στόματος συμπληρώματος βιταμίνης D στα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (anti-TPO και anti-TG) σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) και ανεπάρκεια βιταμίνης D. Επιπλέον, να διερευνηθεί ο βαθμός ενημέρωσης των πασχόντων σε δείγμα πληθυσμού, σχετικά με την βιταμίνη D, μέσω ενός ειδικά σχεδιασμένου ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου.

Μέθοδοι: Στην μελέτη συγκεντρώθηκαν 10 ασθενείς με HT και ανεπάρκεια βιταμίνης D (7 γυναίκες, 3 άντρες), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αιματολογικές εξετάσεις, για διερεύνηση των επιπέδων των Anti-TPO και Anti-TG, της TSH, της βιταμίνης D, καθώς επίσης και σε ανθρωπομετρικές εξετάσεις (σωματικό βάρος, ύψος, περίμετρος μέσης και ισχίων) και σε συμπλήρωση ερωτηματολογίου. Έπειτα, υποβλήθηκαν σε συμπληρωματική από του στόματος χορήγηση βιταμίνης D 25000 I.U./ την εβδομάδα για χρονική περίοδο τριών μηνών. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα επαναλήφθηκαν οι ίδιες ανθρωπομετρικές και βιοχημικές εξετάσεις. Η επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε μέσω Microsoft Excel και στο πρόγραμμα IBM SPSS Statistics 25.

Αποτελέσματα: Στο δείγμα της παρέμβασης τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση της TSH ($p=0,037$), με αρχική $TSH=4,64 \pm 3,3$ και τελική $TSH=2,6 \pm 0,94$, άρα μειώθηκε κατά μέσο όρο 2 μονάδες, μετά τη χορήγηση βιταμίνης D. Επίσης, μείωση σημειώθηκε και στις τιμές των δύο αντισωμάτων, πιο αναλυτικά, τα Anti-TPO ($p=0,241$) μειώθηκαν κατά 72,6 IU/mL και τα Anti-TG ($p=0,285$) κατά 115,5 IU/mL. Παράλληλα, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) μεταβλήθηκε σημαντικά ($p=0,011$), πιο συγκεκριμένα μειώθηκε κατά 0,7 kg/m². Είναι αξιοσημείωτο ότι και οι 4 ασθενείς που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή (T4) για την νόσο μετά την χορήγηση βιταμίνης D σημείωσαν μείωση στην TSH κατά 0,6 μIU/mL, στα Anti-TPO κατά 203,8 IU/mL, στα Anti-TG κατά 315,8 IU/mL ($p=0,068$), υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η βιταμίνη D θα μπορούσε να αποτελέσει ανεξάρτητο παράγοντα ρύθμισης της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Σχετικά με τους συμμετέχοντες

του ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου, προέκυψε ότι τα άτομα που λάμβαναν συμπλήρωμα βιταμίνης D είχαν κατά μέσο όρο μικρότερη TSH ($TSH=11,47\pm 13,11$) σε σχέση με αυτούς που δεν λάμβαναν $TSH=17,33\pm 31$. Τέλος, εξίσου σημαντικό εύρημα είναι ότι ενώ το 78% λαμβάνει συμπλήρωμα βιταμίνης D μόνο το 18% είχε επάρκεια ($>30\text{ng/ml}$).

Συμπέρασμα: Κρίνεται αναγκαίο τα άτομα που πάσχουν από αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto να υπόκεινται σε εξετάσεις βιταμίνης D, για την ανίχνευση πιθανής ανεπάρκειας, καθώς η καθοδηγούμενη χορήγηση χολεκαλσιφερόλης μπορεί να επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα ως προς την λειτουργία του θυρεοειδούς.

Λέξεις-κλειδιά: Hashimoto, ανεπάρκεια βιταμίνης D, συμπλήρωμα βιταμίνης D, αντιθυρεοειδικά αντισώματα, TSH

Abstract

Vitamin D as a main immunomodulator plays an important role in a number of metabolic and autoimmune diseases. According to research studies, concentration of vitamin D can positively affect the thyroid gland function.

Aim: To investigate the effect of vitamin D oral supplementation in plasma levels of TSH (thyroid stimulating hormone) and anti-thyroid antibodies (anti-TPO και anti-TG), as well as other related markers, in HT (Hashimoto Thyroiditis) patients with vitamin D insufficiency. Another aim of the present study was to assess information about vitamin D and its health related role in a pool of HT patients using an internet based questionnaire.

Methods: In total 10 HT patients with vitamin D insufficiency were recruited (7 women; 3 men). Prior to vitamin D supplementation (time 0), blood was withdrawn from all patients to assess levels of vitamin D, TSH, Anti-TPO, Anti-TG. Additionally, patients were requested to fulfill a disease related questionnaire, while anthropometric indices namely body weight, height, waist circumference and hip circumference were also measured. Oral vitamin D supplementation (25000 I.U./week) was implemented for a total period of three months. After the end of intervention, the same blood tests were repeated. Statistical analysis was conducted using Microsoft Excel and IBM SPSS Statistics 25 program.

Results: The results of the intervention showed a statistically significant decrease of TSH at 3 months compared to time 0 ($4,64 \pm 3,3 \mu\text{IU/mL}$ vs. $2,6 \pm 0,94 \mu\text{IU/mL}$ respectively, $p=0,037$), meaning that TSH was reduced by 2 units. Non significant reductions were observed for Anti-TPO (reduced by 72,6 IU/mL, $p=0,241$) and Anti-TG levels (reduced by 115,5 IU/mL, $p=0,285$). In regards to anthropometry, body mass index ($p=0,011$) was reduced by 0.7 kg/m^2 . During the study a total number of 4 patients did not receive medical treatment (T4, thyroxin). However, at the end of the intervention period these patients showed decrease (non significant) of TSH (reduced by $0,6 \mu\text{IU/mL}$, $p=0,068$) Anti-TPO (reduced by 203,8 IU/mL $p=0,068$) and Anti-TG (reduced by 315,8 IU/mL, $p=0,068$). Thus supporting the hypothesis that vitamin D could be an independent regulator of thyroid function.

Regarding the internet based questionnaire, HT patients who received vitamin D supplementation had lower levels of TSH ($11,47 \pm 13,11$ $\mu\text{IU/mL}$) compared to those patients who did not take vitamin D supplementation ($17,33 \pm 31$ $\mu\text{IU/mL}$). Last but not least, while 78% of HT patients had vitamin D supplementation, only 18% had sufficiency ($>30\text{ng/ml}$).

Conclusion: It is of vital importance that patients with HT should undergo blood test to assess vitamin D status. Oral supplementation of cholecalciferol by these patients could possibly lead to beneficial effects on thyroid function.

Key Words: Hashimoto, vitamin D deficiency, vitamin D supplement, anti-thyroid antibodies, TSH

Συντομογραφίες:

HT: Hashimoto thyroiditis (Θυρεοειδίτιδα Hashimoto)

AITD: autoimmune thyroiditis (Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα)

CF: cholecalciferol (Χολέκαλσιφερόλη)

Se: selenium (Σελήνιο)

TSH: thyrotropin (Θυρεοτροπίνη)

anti-TPO: anti-thyroid peroxidase (Αντι-θυρεοειδική υπεροξειδάση)

anti-TG: anti-thyroglobulin (Αντι-θυρεοσφαιρίνη)

CD: celiac disease (κοιλιοκάκη)

IU: International unit (Διεθνής μονάδα)

GD: Graves' disease (Νόσο Graves)

Στην μητέρα μου

2. Ευχαριστίες

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Δέσποινα Κομνηνού για την καθοδήγησή της και τις μοναδικές της ιδέες. Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Θεμιστοκλή Τζώτζα και την κα Χριστιάνα Μπρέγκου για την πολύτιμη βοήθειά τους. Ευχαριστώ τους γονείς μου για τα εφόδια που μου δώσανε και τον αδερφό μου που μου έμαθε να θέτω υψηλούς στόχους και να μην τα παρατάω στα δύσκολα. Τελευταίο άφησα το συζυγό μου Αλέξανδρο που είναι δίπλα μου κάθε στιγμή και τον μικρό μας Γιώργο που μου δίνει κουράγιο κάθε φορά που με κοιτά. Στις δύο μου οικογένειες χρωστάω μεγάλη ευγνωμοσύνη που με στήριξαν καθόλη τη διάρκεια της εργασίας μου.

Σας ευχαριστώ

Με εκτίμηση

Δήμητρα

3. Εισαγωγή

Σύμφωνα με προγενέστερες μελέτες, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και θυρεοειδικής ανοσίας, γεγονός που ισχύει ανεξαρτήτως ηλικίας και ότι τα συμπληρώματα χοληκαλσιφερόλης φαίνεται να συμβάλουν στην μείωση του anti-TPO σε ασθενείς HT με ανεπάρκεια βιταμίνης D. Αυτό που εξακολουθεί να είναι ασαφές, ωστόσο, είναι εάν τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D που παρατηρούνται σε ασθενείς με HT είναι το αποτέλεσμα της ίδιας της ασθένειας ή είναι στην πραγματικότητα μέρος της αιτίας της. Η παρούσα ερευνητική μελέτη έχει ως στόχο να μελετηθούν οι αλλαγές στα επίπεδα των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, μετά από τη χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D, σε άτομα που πάσχουν από θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) και ανεπάρκεια βιταμίνης D. Η έρευνα αυτή αποτελεί μια πειραματική μελέτη που διερευνάει τι αποτελέσματα μπορεί να επιφέρει η βιταμίνη D στα άτομα με Hashimoto και ανεπάρκεια βιταμίνης D στα αντιθυρεοειδικά αντισώματα anti-TPO, anti-TG και άλλες σχετικές παραμέτρους. Γενικά ισχύει η υπόθεση ότι αναμένεται αύξηση των επιπέδων βιταμίνης D και μείωση των anti-TPO, anti-TG. Όμως, υπάρχουν ερευνητικά ερωτήματα σχετικά με την βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων της ασθένειας, από τη στιγμή που αυξηθεί η 25(OH)D ή μειωθούν τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα, τα οποία απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση, για την απόκτηση νέας γνώσης.

3.1. Τι είναι το Hashimoto

Η θυρεοειδίτιδα του Hashimoto (HT) είναι μια χρόνια αυτοάνοση ασθένεια του θυρεοειδούς που προκαλείται από μια αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών παραγόντων και περιβαλλοντικών συνθηκών, οι οποίες δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητές. Η θυρεοειδίτιδα (HT) του Hashimoto, που ονομάζεται επίσης χρόνια λεμφοκυτταρική ή αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (AITD), είναι μέρος φάσματος χρόνιων αυτοάνοσων θυρεοειδών νόσων και σχετίζεται με διάφορους βαθμούς θυρεοειδικής υπολειτουργίας, με αντισώματα υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς (TPO-Ab), αντισώματα θυρεοσφαιρίνης (Tg-Ab)] και με λεμφοκυτταρική διήθηση. (Caturegli P, 2014) (Mazokopakis E, 2007) (Mazokopakis EE T. A.-O., 2010) (Mazokopakis EE C. V., 2007) (Mazokopakis EE K. D., 2014) Ο επιπολασμός εξαρτάται από την ηλικία (συχνότερα εμφανίζεται μεταξύ 45-55 ετών), το φύλο

(4-10 φορές συχνότερα στις γυναίκες από τους άντρες) και τη φυλή (συχνότερα στους λευκούς από ό,τι στους μαύρους, ισπανούς και ασιάτες). (Mazokorakis EE T. A.-O., 2010) (McLeod DS C. D., 2012) (McLeod DS C. P., 2014) Εκτός από το κάπνισμα, που μειώνει τον κίνδυνο για ΗΤ, άλλοι παράγοντες όπως αλκοόλ, άγχος, εγκυμοσύνη και χρήση ναρκωτικών, π.χ. ιωδίου, ιντερφερόνης, ανοσορρυθμιστικών παραγόντων όπως η ipilimumab, η pembrolizumab, η nivolumab και το εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα στο CD52 alemtuzumab μπορεί σε άτομα με γενετική προδιάθεση να ξεκινήσουν την ανάπτυξη της ΗΤ. (Effraimidis G, 2014) (DJ., Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid diseases, 2016)

Αν και ο ακριβής μηχανισμός της προοδευτικής καταστροφής του θυρεοειδούς ιστού δεν είναι ξεκάθαρος, η ΗΤ θεωρείται μια διαταραχή της ανοσίας που προκαλείται από κύτταρα T, εξαιτίας μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ γονιδίων ευαισθησίας και περιβαλλοντικών παραγόντων, η έρευνα της οποίας εξακολουθεί να είναι ασαφής. (Mazokorakis EE K. D., 2014) Στις περισσότερες περιπτώσεις των ασθενών με ΗΤ γίνεται δια βίου υποκατάσταση της λεβοθυροξίνης (LT4), προσαρμόζοντας τη δοσολογία για την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων κυκλοφορούντος θυρεοτροπίνης (TSH). (Mazokorakis EE C. V., 2007) (DJ., Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid diseases, 2016) (Pearce SH, 2013)

Επιπλέον, η συνύπαρξη ΗΤ με άλλες ασθένειες ειδικών οργάνων [π.χ. κακοήθης αναιμία, λεύκη, κοιλιοκάκη (CD), σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, αυτοάνοση νόσος του ήπατος, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, μυασθένεια gravis, αλωπεκία areata, πολλαπλή σκλήρυνση, νόσος του Addison], μη ειδικές [π.χ. η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος (SLE), το σύνδρομο Sjögren, η συστηματική σκλήρυνση, η μικτή ασθένεια του συνδετικού ιστού] και μη ενδοκρινείς αυτοάνοσες ασθένειες θα πρέπει να αξιολογηθεί. (Dilas LT, 2011) (Boelaert K, 2010) Η πυρηνική ιατρική συμβάλλει στη διάγνωση της ΗΤ και του υποθυρεοειδισμού και στη διαφορική διάγνωση της ΗΤ με άλλες ασθένειες. Πολλές από τις εξετάσεις για την αξιολόγηση της λειτουργίας και της δομής του θυρεοειδούς αδένος καθώς και για άλλες ασθένειες που συνυπάρχουν με τη ΗΤ είναι δοκιμές πυρηνικής ιατρικής.

Η διαχείριση του ΗΤ εξαρτάται από τις κλινικές εκδηλώσεις του, οι οποίες συνήθως περιλαμβάνουν διάχυτη ή οζώδη βρογχοκήλη με ευθυρεοειδισμό, υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και μόνιμο υποθυρεοειδισμό. Ο πρόσθετος ρόλος της δίαιτας για τη διαχείριση του ΗΤ συνήθως παραβλέπεται. (Michael I. Lontiris, 2017)

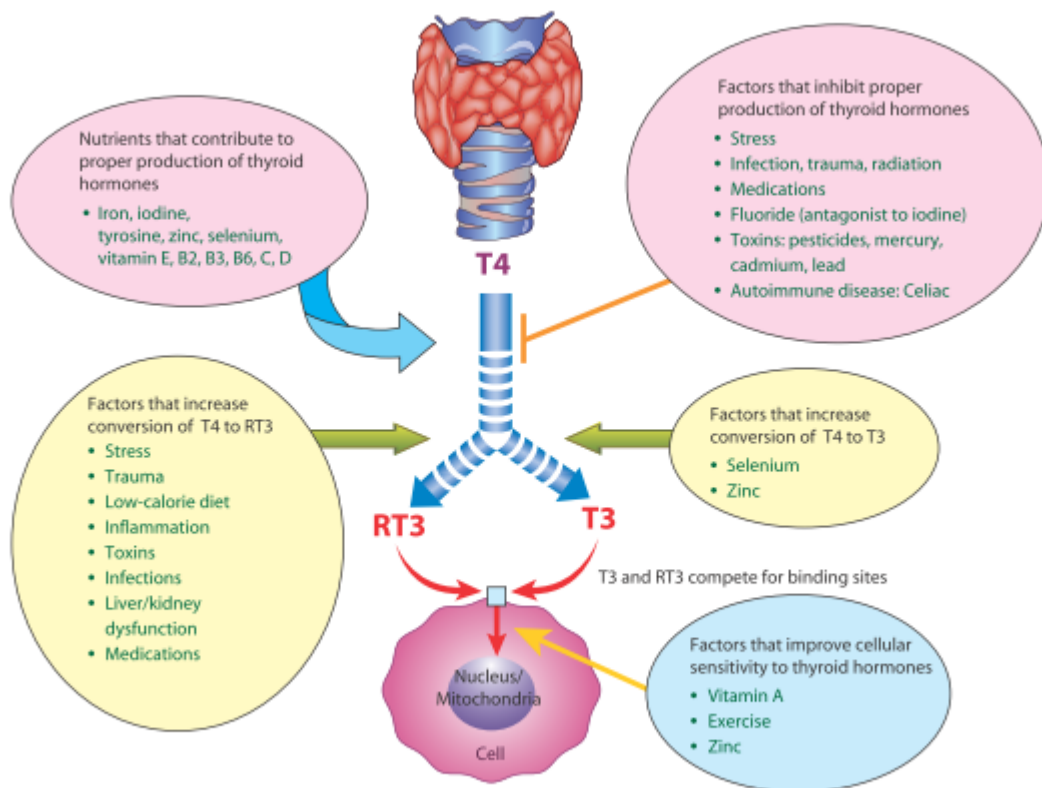


Figure 1: Factors that affect thyroid function. T4, thyroxine; T3, triiodothyronine; RT3, reverse triiodothyronine.

Εικόνα 1: Παράγοντες που επηρεάζουν την λειτουργία του θυρεοειδούς (McGregor, 2015)

3.2. Πηγές, μεταβολισμός και δράση της βιταμίνης D

Υπάρχουν δύο μορφές βιταμίνης D, η βιταμίνη D₃ (ή χοληκαλσιφερόλη) και η βιταμίνη D₂ (ή εργοκαλσιφερόλη). Η πρώτη συντίθεται κυρίως στο δέρμα από την 7-δεϋδροχοληστερόλη αναγωγή κατά την έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία B (UVB) και μπορεί επίσης να ληφθεί από λίγες διαιτητικές πηγές (κυρίως λιπαρές ουσίες), ενώ η δεύτερη παράγεται από φυτά και μύκητες. (Bikle, 2009) (Prietl, Treiber, Pieber, & Amrein, 2013)

Και οι δύο μορφές βιταμίνης D μεταφέρονται στο ήπαρ όπου μετατρέπονται στην 25-υδροξυβιταμίνη D (25(OH)D ή καλσιδιόλη) με 25-υδροξυλάση (CYP27A1 και CYP2R1). Η 25(OH)D είναι η κύρια κυκλοφορούσα και αποθηκευμένη μορφή βιταμίνης D, και τα επίπεδα ορού αυτής της μορφής θεωρούνται ο καλύτερος δείκτης για τη μέτρηση της κατάστασης της βιταμίνης D ολόκληρου του σώματος (Kmieć & Sworcza, 2015) (Bikle, 2009) (Prietl, Treiber, Pieber, & Amrein, 2013) (Wacker & Holick, 2013). Η έλλειψη βιταμίνης D συνήθως ορίζεται ως επίπεδο 25(OH)D <50 nmol/L και

ανεπάρκεια βιταμίνης D ως 50-75 nmol/L της 25(OH)D (Makariou, Liberopoulos, Elisaf, & Challa, 2011) (Holick, Vitamin D deficiency, 2007) (Holick, et al., 2011). Σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, η 25(OH)D είναι βιολογικά ανενεργή και πρέπει να μετατραπεί στη βιολογικώς δραστική μορφή της 1,25-δihydroxyβιταμίνης D (1,25(OH)₂D ή καλσιτριόλης) από την 1α-υδροξυλάση (CYP27B1) στα νεφρά.

Η δραστηριότητα του ενζύμου 1α-υδροξυλάσης είναι κάτω από αυστηρό έλεγχο της παραθυροειδούς ορμόνης (PTH), και αναστέλλεται από υψηλά επίπεδα 1,25(OH)₂D και του fibroblast παράγοντα ανάπτυξης 23 (FGF23). Επιπλέον, η 1,25(OH)₂D απενεργοποιείται με 24-υδροξυλάση (CYP24A1) (Kmieć & Sworczak, 2015) (Bikle, 2009) (Prietl, Treiber, Pieber, & Amrein, 2013) (Wacker & Holick, 2013). Ωστόσο, άλλοι τύποι κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκυττάρων, εκφράζουν επίσης την 1α-υδροξυλάση και είναι σε θέση να μετατρέψουν την αδρανή 25(OH)D στην ενεργή 1,25(OH)₂D είτε με αυτοκρινή είτε με παρακρινικό τρόπο χωρίς τον προαναφερθέντα κανονισμό ανατροφοδότησης (Prietl, Treiber, Pieber, & Amrein, 2013). Έχει προταθεί ότι τα επίπεδα ορού 25(OH)D χρησιμεύουν ως κύριο καθοριστικό παράγοντα της εξωγενούς σύνθεσης της 1,25(OH)₂D.

Πράγματι, υπήρξαν πολλές ενώσεις που βρέθηκαν μεταξύ της κατάστασης της βιταμίνης D (αντανεκλάται από τη συγκέντρωση ορού 25(OH)D) και των αποτελεσμάτων της εξωσκελετικής υγείας, παρά με συγκεντρώσεις 1,25(OH)₂D στον ορό. (Kmieć & Sworczak, 2015) Η βιταμίνη D μπορεί να αποθηκευτεί σε λιποκύτταρα, να απελευθερώνεται από τα αυτά και να συνδέεται με την πρωτεΐνη δέσμησης βιταμίνης D (DBP). Περίπου το 88% της 25(OH)D και το 85% 1,25(OH)₂D δεσμεύεται από την DBP και 12-15% της κυκλοφορούσας βιταμίνης D δεσμεύεται από την λευκωματίνη, με την ελεύθερη μορφή να έχει μεγαλύτερη δυνατότητα πρόσβασης σε κύτταρα στόχους.

Η ενεργός μορφή 1,25(OH)₂D δεσμεύεται στον πυρηνικό υποδοχέα βιταμίνης D (VDR), ο οποίος ενεργεί στο στοιχείο απόκρισης βιταμίνης D (VDRE) των γονιδίων στόχων, για να ασκήσει τα αποτελέσματά του. (Kim, 2017) Άμεσα και έμμεσα, η 1,25(OH)₂D ελέγχει την έκφραση πάνω από 200 γονιδια, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, της απόπτωσης και της αγγειογένεσης. (Holick, Vitamin D deficiency, 2007) Μεταξύ άλλων, του εγκέφαλου, του προστάτη, του μαστού και του παχέος εντέρου, καθώς και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, όλα εκφράζουν τον VDR και ανταποκρίνονται στη 1,25(OH)₂D.

Η 1,25(OH)₂D μειώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό τόσο των φυσιολογικών κυττάρων όσο και των καρκινικών κυττάρων και επάγει την τελική διαφοροποίηση, πέραν του ότι είναι ένας ισχυρός ανοσοδιαμορφωτής. (Holick, Vitamin D deficiency, 2007)

Μια δεσμευμένη μεμβράνη μπορεί επίσης να υπάρχει στον VDR, πράγμα που θα προκαλούσε πιο άμεσες, μη γονιδιωματικές δράσεις της 1,25(OH)₂D. (Wacker & Holick, 2013) Πρόσφατα, αρκετές γενετικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ευαισθησία ενός ατόμου σε αυτοάνοσες διαταραχές και οι καρκίνοι σχετίζονται με πολυμορφισμούς σε πολυάριθμες πρωτεΐνες και ένζυμα που σχετίζονται με τη λειτουργία της βιταμίνης D, συμπεριλαμβανομένων των VDR, DBP, CYP27B1, CYP2R1 και CYP24A1. Τέσσερα μονοπύρηννα πολυμορφικά (SNP) παραλλάγματα του γονιδίου VDR (ApaI, BsmI, FokI και TaqI) έχουν μελετηθεί πιο συχνά (D'Aurizio, Villalta, Metus, Doretto, & Tozzoli, 2015) (Kim, 2017).

3.3. Βιταμίνη D και αυτοάνοσες ασθένειες του θυρεοειδούς

3.3.1. Μηχανισμοί

Οι αυτοάνοσες ασθένειες του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων των HT και GD, είναι οι πιο κοινές αυτοάνοσες διαταραχές του οργάνου (Klecha, Barreiro Arcos, Frick, Genaro, & Cremaschi, 2008). Αυτές οι AITD είναι πολυγενείς ασθένειες που προκύπτουν από ένα συνδυασμό της γενετικής προδιάθεσης (θυρεοειδικά ειδικά γονίδια και ανοσοδιαμορφωτικά γονίδια) και του περιβάλλοντος (ιώδιο, σελήνιο, φάρμακα, ακτινοβολία, κάπνισμα, λοιμώξεις, στρες κλπ.), που χαρακτηρίζονται με λεμφοκυτταρική διήθηση στον θυρεοειδή αδένα και παραγωγή θυρεοειδικών ειδικών αυτοαντισώματων (Klecha, Barreiro Arcos, Frick, Genaro, & Cremaschi, 2008) (Fountoulakis & Tsatsoulis, 2004).

Η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, ή HT, είναι μια τυπική αυτοάνοση ασθένεια της μεσολάβησης των T-κυττάρων που χαρακτηρίζεται από διάχυτη βρογχοκήλη, την παρουσία αντι-θυρεοειδούς υπεροξειδάσης (anti-TPO) και / ή αντι-θυρεοσφαιρίνης (anti-Tg) αντισωμάτων στον ορό, διαφορετικό βαθμό της υπολειτουργίας του θυρεοειδούς και την ενδοθυρεοειδική διήθηση των λεμφοκυττάρων B και T με CD4 + επικράτηση τύπου T βοηθητικού (Th1) υποτύπου. Στην GD, η λεμφοκυτταρική διήθηση είναι ήπια και περιλαμβάνει κυρίως CD4 + τύπου 2 βοηθητικά κύτταρα T (T2), τα οποία επάγουν την παραγωγή αντισωμάτων για δέσμευση στον υποδοχέα που διεγείρει την θυρεοειδική ορμόνη (TSH).

Αυτό διεγείρει την ανάπτυξη και τη λειτουργία των θυρεοειδικών θυλακικών κυττάρων που οδηγούν σε υπερθυρεοειδισμό, υποδεικνύοντας μια χυμική ανοσοαπόκριση. Συνοπτικά, σε άτομα με γενετική προδιάθεση, η διαταραχή αυτών των ανοσο-ενδοκρινικών αλληλεπιδράσεων από περιβαλλοντικούς παράγοντες είναι ικανή να μετατοπίσει την ισορροπία μεταξύ της ανοσοαπόκρισης Th1-Th2. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μεσολάβηση ενός κυττάρου Th1 σε αυτοάνοση αντίδραση με καταστροφή των θυρεοκυττάρων και σε υποθυρεοειδισμό HT, αλλά σε μια υπερδραστική από Th2 μεσολαβούμενη χυμική απόκριση έναντι υποδοχέα TSH (TSHR) με διεγερτικά αντισώματα που οδηγεί σε υπερθυρεοειδισμό στην GD (Klecha, Barreiro Arcos, Frick, Genaro, & Cremaschi, 2008).

Η βιταμίνη D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος, ενισχύοντας την έμφυτη ανοσοαπόκριση ενώ ασκεί ανασταλτική δράση στο προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα.

Τα περισσότερα κύτταρα ανοσίας, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων T, των B κυττάρων και των κυττάρων που παρουσιάζουν αντιγόνα (APCs), όπως δενδριτικά κύτταρα (DCs) και μακροφάγα, εκφράζουν τον VDR και την 1α-υδροξυλάση (Bikle, 2009) (Priehl, Treiber, Pieber, & Amrein, 2013) (Baeke, Takiishi, Korf, Gysemans, & Mathieu, 2010).

Η 1,25(OH)₂D ρυθμίζει επίσης την έκφραση κυτταροκίνης που προέρχεται από DC αναστέλλοντας την παραγωγή ιντερλευκίνης (IL) -12 και IL-23 (κύριες κυτοκίνες που προκαλούν Th1 διαφοροποίηση και της IL-17 που παράγει την κυτταρική διαφοροποίηση του βοηθητικού T (Th17), αντίστοιχα) και ενισχύοντας την απελευθέρωση της IL-10.

Έτσι, η 1,25(OH)₂D έμμεσα μετατοπίζει την πόλωση T κυττάρων από φαινότυπο Th1 και Th17 προς φαινότυπο Th2. Επιπλέον, η 1,25(OH)₂D οδηγεί άμεσα σε μια μετατόπιση από προφλεγμονές σε μια πιο ανεκτική κατάσταση ανοσοποιητικού, η οποία περιλαμβάνει ποικίλες επιδράσεις σε υποτύπους κυττάρων T. Η 1,25 (OH)₂D αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό κυττάρων Th1, τη διαφοροποίηση και την παραγωγή κυτοκινών (IL-2 και ιντερφερόνης-γ), καθώς και κυτοκίνες προερχόμενες από Th17 (IL-17 και IL-21), αλλά επίσης προάγει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, και IL-10), με μετατόπιση της ισορροπίας από φαινότυπο Th1 και Th17 σε φαινότυπο κυττάρου Th2 (Baeke, Takiishi, Korf, Gysemans, & Mathieu, 2010) (Mathieu & Adorini, 2002).

Η 1,25 (OH)₂D ευνοεί την ανάπτυξη ρυθμιστικών T κυττάρων (Treg) μέσω διαμόρφωσης DCs και με άμεση στόχευση T κυττάρων, εμποδίζοντας έτσι την ανάπτυξη της Th1. Τέλος, η 1,25(OH)₂D αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των B κυττάρων και την διαφοροποίηση σε κύτταρα πλάσματος, την έκκριση ανοσοσφαιρίνης (IgG και IgM), την παραγωγή κυττάρων μνήμης B και επίσης προκαλεί την

απόπτωση αυτών (Baeke, Takiishi, Korf, Gysemans, & Mathieu, 2010) (Mathieu & Adorini, 2002) (Hewison, 2012). Η ικανότητα της 1,25(OH)₂D να καταστείλει το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα προωθεί την ανοσολογική ανοχή και φαίνεται να είναι επωφελής για έναν αριθμό αυτοάνοσων ασθενειών (Kim, 2017).

3.4. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και Ιώδιο

Ιώδιο

Το ιχνοστοιχείο ιώδιο, είναι ένα ουσιαστικό συστατικό των θυρεοειδικών ορμονών που παίζουν βασικό ρόλο στην ανάπτυξη, την εξέλιξη και το μεταβολισμό (Shiqian Hu, 2017). Ακόμη, το ιώδιο είναι ένα βασικό μικροθρεπτικό συστατικό της διατροφής που απαιτείται για τη λειτουργία του θυρεοειδούς και τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών (Michael I. Lontiris, 2017). Η βιολογικά δραστική μορφή, η τρι-ιωδοθυρονίνη (T₃), διεγείρει την κατανάλωση οξυγόνου, ελέγχει τον βασικό μεταβολικό ρυθμό και ρυθμίζει την έκφραση πολυάριθμων γονιδίων-στόχων που επηρεάζουν την πρωτεϊνική σύνθεση είτε θετικά είτε αρνητικά. Ακόμα, ρυθμίζει την κυτταρική δραστηριότητα και την ανάπτυξη και είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη και τη λειτουργία του εγκεφάλου, ειδικά στην εμβρυϊκή ζωή.

Ο ρόλος του ιωδίου στον θυρεοειδή

Το ιώδιο απορροφάται στο αίμα από τα θυρεοειδή επιθηλιακά κύτταρα. Στην κορυφαία επιφάνεια του θυρεοειδούς στον θυλακοειδή αυλό, παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂), το ένζυμο υπεροξειδάση του θυρεοειδούς (TPO) ιωδώνει μόρια τυροσίνης στην επιφάνεια της θυρεοσφαιρίνης, μια μεγάλη γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται από θυρεοειδή επιθηλιακά κύτταρα. Τα προϊόντα είναι μονο- και δι-ιωδοτυροσίδες. Η σύζευξη αυτών των προϊόντων, που ακόμα συνδέεται με την θυρεοσφαιρίνη, καταλυόμενη και πάλι από την TPO παρουσία H₂O₂, σχηματίζει τις ορμόνες του θυρεοειδούς, την T₃ και την θυροξίνη (T₄). Το μόριο ιωδιωμένης θυρεοσφαιρίνης εισέρχεται στη συνέχεια στο θυροκύτταρο και χωνεύεται απελευθερώνοντας T₄ και T₃ στην κυκλοφορία.

Στοιχεία για τη σχέση μεταξύ πρόσληψης / κατάστασης ιωδίου και κινδύνου ΗΤ

Η πρόσληψη ιωδίου έχει βασική επίδραση στο φάσμα των διαταραχών του θυρεοειδούς σε πληθυσμούς.

Η σοβαρή ανεπάρκεια ιωδίου προκαλεί βρογχοκήλη και υποθυρεοειδισμό λόγω της μειωμένης παραγωγής θυρεοειδικής ορμόνης, ενώ η χρόνια ήπια έως μέτρια ανεπάρκεια ιωδίου μπορεί να αυξήσει

την επικράτηση τοξικού οξειδιακού βρογχίου και υπερθυρεοειδισμού. Υπερβολική πρόσληψη ιωδίου ή αύξηση πρόσληψης μετά την έναρξη της ενίσχυσης ιωδίου ενός πληθυσμού με έλλειψη ιωδίου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και αυτοανοσίας του θυρεοειδούς.

Η ανεπάρκεια ιωδίου είναι από καιρό ένα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας στον κόσμο, προκαλώντας πολλαπλές επιζήμιες συνέπειες . Από την εφαρμογή της οχύρωσης ιωδίου, ειδικότερα με καθολική ιωδίωση αλατιού, έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην πρόληψη και τον έλεγχο της μειωμένης ανεπάρκειας ιωδίου. Ωστόσο, η υπερβολική πρόσληψη ιωδίου, η οποία μπορεί επίσης να προκύψει από αυτή την εφαρμογή προγραμμάτων καθολικού ιωδιούχου άλατος σε υπερβολικά υψηλό επίπεδο συμπληρώματος, αυξάνει τον κίνδυνο πολλών διαταραχών του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν συνδέσει την υψηλή πρόσληψη ιωδίου με αυξημένη επικράτηση αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σε πληθυσμούς. Ωστόσο, η βελτιστοποίησή της πρόσληψης θρεπτικού ιωδίου τελικά οδηγεί σε μειωμένο επιπολασμό αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Η σχέση μεταξύ υψηλής έκθεσης ιωδίου και αυξημένης συχνότητας εμφάνισης αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας έχει επίσης καταδειχθεί σε μια ποικιλία ζωικών μοντέλων με γενετική ευαισθητοποίηση. Η κατάποση της περίσσειας ιωδίου μέσω του πόσιμου νερού από την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα επιρρεπές NOD. H2^{h4} στο ποντίκι ενισχύει σημαντικά και επιταχύνει την εμφάνιση και τη σοβαρότητα της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας με τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση (Shiqian Hu, 2017). Το γεγονός ότι το υπερβολικό ιώδιο παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση αυτοανοσίας του θυρεοειδούς, επίσης υποστηρίζεται έντονα σε ζώα με γενετική προδιάθεση για αύξηση της ανοσογονικότητας της θυρεοσφαιρίνης (TG). Αυτό το φαινόμενο μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η TG είναι το μόνο αυτοαντιγόνο που υφίσταται ως συνέπεια της περιβαλλοντικής προσφοράς του ιωδίου, μετά την μετάφραση έκθεση με προηγούμενα κρυμμένα επιτόπια. Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η λήψη μεγάλης ποσότητας με συμπληρώματα ιωδίου στο HT θα πρέπει να αποθαρρύνεται, καθώς είναι πιθανό να μην είναι ευεργετική και να είναι επιβλαβής (Michael I. Lontiris, 2017).

Οι μηχανισμοί με τους οποίους αυξάνεται η χρόνια πρόσληψη διαιτητικού ιωδίου που προκαλούν αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι ασαφείς. Θεωρείται ότι σε γενετικά ευαίσθητα άτομα, χρόνια υψηλή η έκθεση σε ιώδιο μπορεί: (i) να αυξήσει την ανοσογονικότητα της θυρεοσφαιρίνης, (ii) να προκαλέσει δραστικότητα παρουσίασης αυτοαντιγόνου των θυρεοκυττάρων και των οδοντικών κυττάρων, (iii) εξασθένιση της περιφερικής ανοχής με αναστολή των Tregs (iv) προκαλεί οξειδωτικό στρες που οδηγεί σε βλάβη του θυρεοειδούς ιστού, (v) ενεργοποιεί τα αυτοαντιδραστικά T κύτταρα τα οποία

αυξάνουν την έκκριση κυτοκίνης και τελικά ενεργοποιούν την απόπτωση-σηματοδότηση, οδηγώντας σε καταστροφή του θυρεοειδούς (Shiqian Hu, 2017).

Μελέτες σχετικά με νόσους του θυρεοειδούς και του ιωδίου

Σε περιοχές με επάρκεια ιωδίου, τα περισσότερα άτομα με διαταραχές του θυρεοειδούς έχουν AITD που κυμαίνονται από τον πρωτογενή ατροφικό υπόθυρεοειδισμό, το HT σε θυρεοτοξίκωση που προκαλείται από τη νόσο του Grave. Άλλες μελέτες αποκάλυψαν την επίδραση της διαιτητικής πρόσληψης ιωδίου στην επιδημιολογία της δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς. Μελέτες σχετικά με την επίπτωση του AITD διεξήχθησαν μόνο σε ένα μικρό αριθμό ανεπτυγμένων χωρών. Ο αυτοάνοσος υποθυρεοειδισμός και τα θυρεοειδικά αντισώματα (TAb) είναι πιο συνηθισμένα σε περιοχές με επάρκεια ιωδίου σε σχέση με περιοχές που έχουν ανεπάρκεια ιωδίου. Ο υποθυρεοειδισμός που προκαλείται από το ιώδιο στο AITD μπορεί να οφείλεται σε επίμονη ανασταλτική επίδραση του ιωδίου στη σύνθεση και στην έκκριση της ορμόνης του θυρεοειδούς, δηλαδή ένα παθολογικά ανθεκτικό Wolf-Chaikoff αποτέλεσμα (Markou K, 2001) (DJ., Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid diseases., 2016).

Οι περιπτώσεις HT μπορεί να έχουν ανεπαρκή σύνθεση θυρεοειδικής ορμόνης, μπορεί να μην είναι σε θέση να ξεφύγει από την οξεία επίπτωση Wolf-Chaikoff, και μπορεί να αναπτυχθεί υποθυρεοειδισμός εξαιτίας του ιωδίου. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι μέτρια ή ήπια περίσσεια ιωδίου (διάμεσο ιώδιο ούρων 220 µg ανά 24 ώρες) σχετίζεται με συχνότερη εμφάνιση υποθυρεοειδισμού, ειδικά σε ηλικιωμένα άτομα, όμως δεν έχει διασαφηνιστεί ο ακριβής μηχανισμός. Στη διαμήκη μελέτη DanThyr η οποία έλαβε μέρος κατά την χρονική περίοδο 1997 έως 1998 και τα άτομα επανεξετάστηκαν 11 χρόνια αργότερα το 2008 έως 2010 μετά την έναρξη ενός υποχρεωτικού προγράμματος ιωδίου του άλατος (Bjergved L, 2012) . Ακόμα και μικρές διαφορές στο επίπεδο λήψης ιωδίου μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών συνδέονται, με σημαντικές διαφορές στον ορό TSH στο ενδέκατο έτος παρακολούθησης.

Περαιτέρω, μία διατομική μελέτη από τη νότια Κίνα έδειξε ότι η υψηλή πρόσληψη ιωδίου ήταν πιθανό να οδηγήσει μέσω μακροπρόθεσμης διαδικασίας στην εμφάνιση νόσων του θυρεοειδούς, όπως ως HT, οξώδης βρογχοκήλη και υπερθυρεοειδισμός. Ακόμη και μικρές αυξήσεις στην πρόσληψη ιωδίου σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα θυρεοειδικής αυτοανοσίας . Ο Pedersen et al. διαπίστωσε αυξημένο επιπολασμό του TAb, 4-5 χρόνια μετά από ένα πρόγραμμα προσεκτικής ιωδίου αλατιού, υποστηρίζοντας την άποψη ότι ακόμη και μια μικρή αύξηση του συμπληρώματος ιωδίου μπορεί να

σχετίζεται με αυξημένη θυρεοειδική αυτοανοσία (Pedersen IB, 2011). Ο βασικός μηχανισμός αυτής της σύνδεσης πρέπει να διασαφηνιστεί.

Μια πρόσφατη μελέτη πρότεινε ότι η απόπτωση των θυρεοειδικών θυλακικών κυττάρων που παρατηρήθηκε στην ανάπτυξη HT πιθανώς να προκαλείται από την καταστολή της δραστηριότητας αυτοφαγίας, η οποία προκαλείται από την περίσσεια ιωδίου (Xu C, 2016). Αυτή η διαδικασία διαμεσολαβεί ως μετασχηματικός παράγοντας ανάπτυξης - $\beta 1$ downregulation, ενεργοποίησης της οδού σηματοδότησης Akt / mTOR και ενισχύει την παραγωγή δραστικού οξυγόνου (ROS). Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός μπορεί να είναι ότι η περίσσεια ιωδίου αυξάνει την ενδο-θυρεοειδική διείσδυση των κυττάρων Th17 και αναστέλλει την ανάπτυξη των ρυθμιστικών T κυττάρων (TR-EG), ενώ προκαλεί μια ανώμαλη έκφραση του παράγοντα νέκρωσης όγκου της σχετικό με την απόπτωση στα θυρεοκύτταρα (TRAIL), προκαλώντας έτσι απόπτωση και παρεγχυματική καταστροφή (Michael I. Lontiris, 2017).

Συστάσεις σχετικά με την πρόσληψη ιωδίου

Κύριες πηγές ιωδίου από τη διατροφή είναι τα θαλασσινά (πχ. φύκια, χτένια, γάδος, σαρδέλες, γαρίδες, σολομός και τόνος), τα ζωικά προϊόντα (γιαούρτι, αγελαδινό γάλα, αυγά) και φρούτα (βακκίνια και φράουλες) (Michael I. Lontiris, 2017). Το επίπεδο της διαιτητικής πρόσληψης ιωδίου έχει πολύ σημαντική επίδραση στο πρότυπο διαταραχών του θυρεοειδούς στους πληθυσμούς. Ενώ η έλλειψη ιωδίου αναγνωρίζεται ότι έχει πολλαπλές ανεπιθύμητες επιδράσεις στον θυρεοειδή, σε σχέση με την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα / HT, υπάρχουν περισσότερες ενδείξεις για μια συσχέτιση με την περίσσεια ιωδίου, ειδικά σε γενετικά ευαίσθητα άτομα (Shiqian Hu, 2017). Η ιωδιοπενία προκαλεί διάφορες συνέπειες και εκδηλώσεις με ευρεία κλινική εμβέλεια: από βρογχοκήλη έως κρετινισμό. Το πρόβλημα της ανεπάρκειας ιωδίου λύθηκε σε πολλές χώρες παγκοσμίως, με προγράμματα ιωδιούχου άλατος (IS) και στις μέρες μας περίπου τα δύο τρίτα του παγκόσμιου πληθυσμού (71%) χρησιμοποιούν IS (Michael I. Lontiris, 2017). Για να αποφευχθεί ο αυξημένος κίνδυνος HT, είναι συνεπώς σημαντικό να διασφαλιστεί στο μέτρο του δυνατού, ότι η πρόσληψη ιωδίου εμπίπτει σε ένα σχετικά στενό εύρος των συνιστώμενων επιπέδων [Πίνακας 1]. Σε πληθυσμιακή βάση, αυτό θα αντιπροσωπεύεται από ένα διάμεσο ουρικό ιώδιο συγκέντρωση σε ενήλικες των 100-200 $\mu\text{g/L}$ (Shiqian Hu, 2017). Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη ιωδίου ενηλίκων είναι 150 g, αυξάνεται στα 250 γραμμάρια κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία. Η λήψη μεγάλης ποσότητας με συμπληρώματα ιωδίου στο HT θα πρέπει να αποφεύγεται, αλλά η αποθάρρυνση της υπερφόρτωσης δεν πρέπει να αποκλείει την κατάλληλη συμπλήρωσή του κατά την εγκυμοσύνη με συνολική πρόσληψη 250 g / ημέρα

(Michael I. Liontiris, 2017) . Αρχές που εισάγουν ιώδιο ενίσχυσης της τροφοδοσίας τροφίμων σε μια χώρα (π.χ. παγκόσμια ιωδίωση άλατος) πρέπει να εξασφαλίσει ότι τέτοια ενίσχυση εισάγεται πολύ προσεκτικά. Η Δανία παρέχει ένα εξαιρετικό παράδειγμα ότι αυτό μπορεί να γίνει. (Shiqian Hu, 2017)

Πίνακας 1: Οι απαιτήσεις πρόσληψης ιωδίου κατά τα στάδια της ζωής σύμφωνα με διάφορες αρχές

Age	EFSA AI (µg/d) (24)	USA RDA (µg/d) (25)	ICCIDD/UNICEF/WHO RNI (µg/d) (26)
0-6 mth	-	110 (AI)	90
7-12 mth	70	130 (AI)	90
1-6 yr	90	90	90
7-10 yr	90	90-120	120
11-14 yr	120	120-150	120-150
15-17 yr	130	-	-
15-50 yr	-	150	150
≥ 18 yr	150	-	-
Pregnancy	200	220	250
Lactation	200	290	250

Abbreviations: AI, Adequate Intake; RDA, Recommended Dietary Allowance; RNI Recommended Nutrient Intake.

3.5. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και σελήνιο

Σελήνιο

Το σελήνιο είναι ένα ορυκτό απαραίτητο για την ανθρώπινη υγεία. Ως ανάλογο της κυστεΐνης, ενσωματώνεται σε 25 ανθρώπινες σεληνοπρωτεΐνες που έχουν ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών, οι οποίες

κυμαίνονται από αντιοξειδωτικούς και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες μέχρι την παραγωγή δραστηκής θυρεοειδούς ορμόνης. Μια ένδειξη της σημασίας του σεληνίου για το θυρεοειδή είναι το γεγονός ότι περιέχει την υψηλότερη συγκέντρωση σεληνίου στο ανθρώπινο σώμα και είναι σε θέση να το διατηρήσει κάτω από σοβαρή ανεπάρκεια που προκαλεί την απώλεια του από πολλούς άλλους ιστούς. (Shiqian Hu, 2017) Το σελήνιο (Se) είναι ένα βασικό μικροθρεπτικό συστατικό της διατροφής με πολλές πλειοτροπικές δράσεις που κυμαίνονται από αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις έως αυξημένη παραγωγή δραστηκών ορμονών του θυρεοειδούς. Ο θυρεοειδής είναι το όργανο με την υψηλότερη περιεκτικότητα σε Se ανά γραμμάριο ιστού. Μεταξύ τουλάχιστον 30 σελενοπρωτεϊνών, τα σεληνο-ένζυμα όπως οι υπεροξειδάσες γλουταθειόνης (GPX), οι αναγωγάσες της θειορεδοξίνης (TR), οι ιωδοθυρονικές δειωδινάσες και η σεληνο-πρωτεΐνη P φαίνεται ότι παίζουν ένα μοναδικό ρόλο στην ανθρώπινη λειτουργία του θυρεοειδούς και στην ομοιόσταση της θυρεοειδικής ορμόνης. (Michael I. Lontiris, 2017)

Ο ρόλος του σεληνίου στον θυρεοειδή: σεληνοπρωτεΐνες

Ένας αριθμός σεληνοπρωτεϊνών εκφράζονται σε θυροκύτταρα, π.χ. (Dx1, Dio2, αν και όχι Dio3), μέλη της οικογένειας υπεροξειδάσης γλουταθειόνης (GPx1, GPx3, GPx4), αναγωγάσες θειορεδοξίνης (TxnRd1 και TxnRd2), σεληνοπρωτεΐνη 15, σεληνοπρωτεΐνη P (SELENOP) και σεληνοπρωτεΐνες M και S (SELENOM, SELENOS). Εκείνοι παρακάτω διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικούς ρόλους.

Οι δειωδινάσες (DIO): DIO1 και DIO2 μπορούν να ενεργοποιήσουν το T4 μετασχηματίζοντάς το σε T3 από απομάκρυνση του 5'-ιωδίου, ενώ οι DIO1 και DIO3 μπορούν να εμποδίσουν την ενεργοποίηση της T4 με μετατροπή της στην αδρανή αντίστροφη T3. Το DIO3 μπορεί επίσης να αδρανοποιήσει την T3 με 5-αποϊωδίωση στο T2. Εκτός του θυρεοειδούς, η DIO2 ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την τοπική μετατροπή του T4 σε T3 στους ιστούς-στόχους. Το DIO3 βρίσκεται στον εμβρυϊκό ιστό, στον πλακούντα και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου προστατεύει τα ευαίσθητα κύτταρα από τις θυρεοτοξικές συγκεντρώσεις του ενεργού T3.

Οι υπεροξειδάσες γλουταθειόνης (GPx): GPx3, που κανονικά βρίσκονται στο πλάσμα εκκρίνονται επίσης στην κορυφαία πλευρά της μεμβράνης θυροκυττάρων, όπου αποικοδομεί την περίσσεια του H₂O₂ που δεν έχει χρησιμοποιηθεί από την TPO για τη ιωδίωση των τυροσφαιρικών υπολειμμάτων της θυροσφαιρίνης ή για τη σύζευξη της ιωδοτυροσίνης. Το GPx-1 προστατεύει το ενδοκυτταρικό διαμέρισμα από το υπερβολικό H₂O₂ που μπορεί να διαχέεται στα θυροκύτταρα, ενώ το GPx4 μπορεί να απομακρύνει τα υπερβολικά λιπιδικά υδροϋπεροξειδία στα μιτοχόνδρια.

Σεληνοπρωτεΐνη S (SELENOS): Η SELENOS εμπλέκεται στον έλεγχο της φλεγμονώδους απόκρισης στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER). Σε μια πορτογαλική μελέτη, η SELENOS-105G / A ο πολυμορφισμός προαγωγού (rs28665122) συσχετίστηκε έντονα με τα επίπεδα κυκλοφορίας των κυτοκινών όπως η IL-1β, IL-6 και TNF-α, που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στην παθογένεση του HT. Οι φορείς αλληλόμορφων A αυτού του πολυμορφισμού ήταν περισσότερο από δύο φορές πιο πιθανό όπως οι GG-ομόζυγοι να έχουν HT. Σε άνδρες φορείς, ο κίνδυνος ήταν τετραπλάσιος (Shiqian Hu, 2017).

Στοιχεία για τη σχέση μεταξύ πρόσληψης / κατάστασης σεληνίου και κινδύνου / θεραπείας HT

Η ανεπάρκεια του σεληνίου έχει συσχετιστεί με διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένου του υποθυρεοειδισμού, του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας / HT, ενός διευρυμένου θυρεοειδούς, του καρκίνου του θυρεοειδούς, και τη νόσο του Graves.

Μια πρόσφατη μελέτη, η οποία σχετίζεται πολύ με την επίδραση της κατάστασης του σεληνίου στον κίνδυνο HT, διεξήχθη σε δύο επαρχίες της επαρχίας Shaanxi της Κίνας που είχαν υψηλές γενετικές, περιβαλλοντικές ομοιότητες και ομοιότητες στον τρόπο ζωής. Επιπλέον είχαν συγκρίσιμη κατάσταση ιωδίου, αλλά πολύ διαφορετική κατάσταση σεληνίου, δηλαδή επαρκή και χαμηλή κατάσταση. Οι συμμετέχοντες (n = 6152) συμπλήρωσαν δημογραφικά και διαιτητικά ερωτηματολόγια, υποβλήθηκαν σε φυσικές εξετάσεις, σε εξετάσεις με υπερηχογραφήματα του θυρεοειδή και αναλύθηκαν δείγματα ορού για παραμέτρους λειτουργίας του θυρεοειδούς και τη συγκέντρωση σεληνίου.

Οι συγκεντρώσεις σεληνίου μέσου (IQR) διέφεραν σχεδόν διπλάσια [103,6 (79,7, 135,9) έναντι 57,4 (39,4, 82,1) μg/L. P = 0,001] μεταξύ συμμετεχόντων από τις δύο χώρες. Μετά την προσαρμογή για δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες, ο επιπολασμός των παθολογικών καταστάσεων του θυρεοειδούς ήταν σημαντικά χαμηλότερος στο επαρκές σελήνιο από ό, τι στην κομητεία χαμηλού σεληνίου (18,0% έναντι 30,5%, P<0,001). Το υψηλότερο σελήνιο του ορού συσχετίστηκε με χαμηλότερες πιθανότητες [OR (95% CI)] αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας [0,47 (0,35, 0,65)], υποθυρεοειδισμού [0,75 (0,63, 0,90)], υποκλινικός υποθυρεοειδισμός [0,68 (0,58, 0,93)] αυξημένο θυρεοειδή [0,75 (0,59, 0,97)]. Και οι δύο αυτές κομητείες είχαν πρόσληψη ιωδίου περισσότερο από επαρκής που μπορεί να οφείλεται σε κάποιο βαθμό στο υψηλό επίπεδο επιπολασμού της νόσου του θυρεοειδούς. Η μελέτη αυτή υποδηλώνει ότι σε μια τέτοια κατάσταση, η επαρκής κατάσταση σεληνίου μπορεί να είναι προστατευτική (Shiqian Hu, 2017).

Η συμπλήρωση σεληνίου σε ασθενείς με ΑΙΤΔ, συμπεριλαμβανομένου του ΗΤ, φαίνεται να τροποποιεί τις αντιφλεγμονώδεις και ανοσολογικές απαντήσεις, πιθανώς με αύξηση της δραστηριότητας GPX και TR πλάσματος και με μείωση των τοξικών συγκεντρώσεων του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) και των λιπιδικών υδροϋπεροξειδίων, που προκύπτουν από τη σύνθεση της θυρεοειδικής ορμόνης. Όταν η λήψη Se είναι επαρκής, η ενδοκυτταρική GPX και τα συστήματα TR προστατεύουν το θυροκύτταρο από αυτά τα υπεροξείδια, καθώς το οξειδωτικό στρες προκαλεί τα TR1 και GPX. Οι τύπου 1 και 2 δειοδινάσες ιωδοθυρονίνης (D1 και D2) οι οποίες υποστηρίζουν τη μετατροπή των περιφερειακών T4 σε T3 μέσω εξωτερικής (5') -δακτυλίωσης της προ-ορμόνης T4, είναι σεληνοπρωτεΐνες και επομένως η μετατροπή αυτή είναι ευαίσθητη στην ανεπάρκεια Se. Για το λόγο αυτό, τα άτομα με ανεπάρκεια έχουν ελαφρώς αυξημένο ορών T4 και T4 προς T3, αλλά φυσιολογική TSH. (Michael I. Lontiris, 2017)

Έχουν διεξαχθεί αρκετές δοκιμές συμπληρώματος σεληνίου και στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (ΗΤ) και στην ήπια Graves 'orbitopathy. Σε μια μεγάλη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη (RCT) με σελήνιο, οι ασθενείς με ήπια Graves 'orbitopathy βελτιώθηκαν σημαντικά. (Maccocci C, 2011) Έχουν γίνει ορισμένες συστηματικές αναθεωρήσεις / μετα-αναλύσεις ελεγχόμενων δοκιμών θεραπείας σεληνίου σε ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ΗΤ. Η πιο πρόσφατη μελέτη περιελάμβανε 16 μελέτες σε μια μετα-ανάλυση που διαπίστωσε ότι η συμπλήρωση σεληνίου μείωσε τα επίπεδα TPO-Ab στον ορό μετά από 3, 6 και 12 μήνες σε πληθυσμό με χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα που έλαβε λεβοθυροξίνη και μετά από τρεις μήνες σε πληθυσμό που δεν υποβλήθηκε σε θεραπεία. (Wichman J WK, 2016) Ορισμένες από αυτές τις μελέτες παρουσίασαν επίσης μείωση των τίτλων Tg-Ab σε 12 μήνες, βελτίωση της ηχογένειας του θυρεοειδούς και αύξηση της υποκειμενικής ευεξίας. Ωστόσο, η μεθοδολογία πολλών από τις μελέτες ήταν λανθασμένη. π.χ., είχαν υποταχθεί, όχι διπλά τυφλά, δεν ελεγχόταν με εικονικό φάρμακο και οι διαφορές στην πρόσληψη ιωδίου δεν ελήφθησαν υπόψη.

Η ευεργετική επίδραση σε μερικές μελέτες δεν μπορεί εύκολα να εξηγηθεί με βάση την αρχική κατάσταση του σεληνίου, το στάδιο της νόσου, τους βασικούς τίτλους TPO-Ab, τη μορφή ή τη δόση του χρησιμοποιούμενου σεληνίου. Ως εκ τούτου, εξακολουθούμε να χρειαζόμαστε καλά σχεδιασμένα, κατάλληλα τροφοδοτούμενα, RCT σεληνίου για τη θεραπεία της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας ΗΤ πριν να μπορούμε να προτείνουμε με σιγουριά συμπληρώματα σεληνίου.

Παρά τις προειδοποιήσεις αυτές, υπάρχει μια αρχή για μια ευεργετική επίδραση του σεληνίου - πιθανώς μέσω του ρόλου του μέσα στις σεληνοπρωτεΐνες - στην αυτοάνοση ασθένεια του θυρεοειδούς

HT: (i) το σελήνιο, καθώς οι υπεροξειδάσες γλουταθειόνης και οι ρεδουκτάσες θειορεξοξίνης έχουν αντιοξειδωτική προστατευτική λειτουργία. (ii) το σελήνιο μπορεί να ρυθμίζει προς τα πάνω τα ρυθμιστικά T-κύτταρα με αποτέλεσμα την αυξημένη ανοσολογική ανοχή (σε σύστημα μοντέλου αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας). (iii) το σελήνιο έχει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα και (iv) το σελήνιο μπορεί να καταστείλει την έκφραση των μορίων HLA-DR σε θυροκύτταρα, μειώνοντας την ανάπτυξη θυρεοειδικής αυτοανοσίας. (Shiqian Hu, 2017)

Στοιχεία για τη σχέση της συμπλήρωσης σεληνίου και της αυτοάνοσης ασθένειας του θυρεοειδούς (HT)

Μελέτες έχουν δείξει διαφορετικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της συμπλήρωσης Se σε ασθενείς με HT. Τρεις μετα-αναλύσεις έχουν επιβεβαιώσει την κατασταλτική αποτελεσματικότητα των επιπέδων TPO-Ab και Tg-Ab ορού. Συγκεκριμένα, η πρόσφατη (2016) δημοσιευμένη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Wichman et al. (2016) έδειξε ότι η συμπλήρωση Se μειώνει αποτελεσματικά τα επίπεδα TPO-Ab στον ορό στους 3, 6 και 12 μήνες και του Tg-Ab ορού σε 12 μήνες στους πληθυσμούς που έχουν υποστεί αγωγή με LT4, αλλά όχι σε μη υποβληθέντες σε αγωγή. (Wichman J, 2016) Ωστόσο, δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ορού βασικής γραμμής και της μείωσης των επιπέδων TPO-Ab, όπως καταδείχθηκε σε ασθενείς που έλαβαν LT4.

Αυτή η μετα-ανάλυση έδειξε επίσης σημαντική ελάττωση των επιπέδων TPO-Ab στον ορό σε ομάδες ασθενών που λαμβάνουν 200 g σεληνομεθειονίνης, αλλά όχι σε εκείνους που λαμβάνουν 200 g σεληνίτη νατρίου. Η διαφορά μπορεί να έγκειται στο γεγονός ότι η απορρόφηση του σεληνίτη είναι περίπου τα δύο τρίτα της απορρόφησης της σεληνομεθειονίνης. Ωστόσο, μια άλλη μετα-ανάλυση στη βιβλιοθήκη Cochrane κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν ή αντικρούουν την αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικότητας Se σε ασθενείς με HT είναι ανεπαρκείς.

Η ομοιομορφία σε διάφορες ομάδες μελετήθηκε, όπως και οι διαφορές κατά τη διάρκεια της ασθένειας, οι διαφορές στον αρχικό ορό Se ή / και το ιώδιο, η διάρκεια της μελέτης και οι διαφορετικές ενώσεις Se που εφαρμόζονται φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην απόκλιση των αποτελεσμάτων. Μια πιο πρόσφατη μελέτη από τη νότια Ιταλία έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση 6 μηνών με L-σεληνομεθειονίνη δεν είχε κανένα αποτέλεσμα στα TPO-Ab. (Esposito D, 2017) Άλλες ιταλικές και ελληνικές μελέτες έχουν δείξει ότι μια δωδεκάμηνη συμπλήρωση Se μείωσε τα TPO-Ab. (Nacamulli D, 2010) (Mazokorakis E, 2007) Η ελληνική μελέτη επίσης έδειξε ότι η ομάδα των ασθενών, μετά τη διακοπή

της λήψης του Se, μετά από 6 μήνες είχε 4.8% αύξηση στις μέσες συγκεντρώσεις TPO-Ab ορού. (Michael I. Lontiris, 2017)

Έξι μελέτες ανέφεραν τίτλους TPO-Ab ορού σε τρίμηνη θεραπεία. Οι ασθενείς που έλαβαν συμπλήρωμα Se δεν παρουσίασαν καμία αλλαγή στους τίτλους TPO-Ab σε σύγκριση με τους τίτλους των μαρτύρων (SMD, -0,243, 95% CI -0,630 έως 0,144, $P = 0,218$). (L. H. Duntas, 2003) (S. Y. Deng, 2013) (L. Shou, 2013) Αλλά τρεις μελέτες μετά από 6 μήνες θεραπείας και δύο μελέτες μετά από 12 μήνες θεραπείας είχαν διαφορετικό αποτέλεσμα, που έδειξε σημαντικούς χαμηλότερους τίτλους TPO-Ab συγκριτικά με τους ελέγχους (6 μήνες, SMD, -1.516, 95% CI -2.823 έως -0.210. $P = 0,023$; και 12 μήνες, SMD, -4.940.95% CI -5.887 έως -3.992. $P < 0,001$). (Bal'azs, 2012) (C. Y. Zhu, 2013) Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στους τίτλους Tg-Ab μετά από 3 μήνες ή 6 μήνες (4 μελέτες, 3 μήνες, SMD, -0,310; 95% CI -0.938 έως 0.319. $P = 0.334$; και τρεις μελέτες με χορήγηση σεληνίου για 6 μήνες, SMD, -2.068; 95% CI -4,218 έως 0,081; $P = 0,059$). Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η χορήγηση συμπληρώματος μετά από 12 μήνες θεραπείας έδειξε σημαντικές επιδράσεις στην πτώση των τίτλων Tg-Ab (δύο μελέτες, για 12 μήνες, SMD, -2.210. 95% CI -2.956 έως -1.464. $P < 0,001$) (Yaofu Fan, 2014).

Μια πρόσφατη δημογραφική μελέτη στην Κίνα μας έδωσε ισχυρές περιστασιακές ενδείξεις ότι η χαμηλή λήψη Se συνδέεται με την αυτοανοσία του θυρεοειδούς, επειδή έδειξε ότι ο επιπολασμός των θυρεοειδικών νόσων (εκτός από τον υπερθυρεοειδισμό, τη νόσο του Graves και της οζώδους νόσου) ήταν υψηλότερος σε μια περιοχή χαμηλής πρόσληψης Se (ορός Se < 69 g / L) συγκριτικά με μια περιοχή επαρκούς λήψης Se (ορός Se ≥ 69 g / L). (Wu Q, 2015) Προηγούμενα στοιχεία σχετικά με τη σχέση μεταξύ του συμπληρώματος Se και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (T2DM) έχουν συγκρουστεί. Σε μια μετα-ανάλυση (13.460 συμμετέχοντες), σημαντικά υψηλότερη επικράτηση του T2DM επιβεβαιώθηκε σε ασθενείς με σχετικά χαμηλό ορό σεληνίου (97,5 g / L) ή υψηλά επίπεδα Se (132,50 g / L), αποκαλύπτοντας μια μη γραμμική σχέση δόσης-απόκρισης σχήματος U μεταξύ του σεληνίου στον ορό και του T2DM. Ο Jablonska et al. (2016) έδειξε ότι σε 76 μη διαβητικούς, η ημερήσια συμπλήρωση με 200 g Se σε μορφή ζύμης για 6 εβδομάδες συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο επίπεδο HbA1c και επηρεάστηκε ελάχιστα η γλυκόζη νηστείας ή η καθοδική ρύθμιση των επτά γονιδίων που εμπλέκονται σε διάφορα στάδια του μεταβολισμού της γλυκόζης (INSR, ADIPOR1, LDH, PDHA, PDHB, MYC, αναστολέας HIF1). (Jablonska E, 2016) Η μειωμένη έκφραση των επιπέδων mRNA για αυτούς τους υποδοχείς έχει συνδεθεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον διαβήτη σε ανθρώπους και ζώα.

Η χρόνια πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων Se μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία. Η κατανάλωση περίπου 330 g Se ανά ημέρα μπορεί να είναι τοξική όχι μόνο για τις αυξητικές ορμόνες και το μεταβολισμού του αυξητικού παράγοντα τύπου ινσουλίνης 1, αλλά και στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Πιθανές σημαντικές επιδράσεις περιλαμβάνουν απώλεια των νυχιών και των τριχών, ανορεξία, διάρροια, κατάθλιψη, αιμορραγία, νέκρωση ήπατος και νεφρού, τύφλωση, αταξία και αναπνευστικές διαταραχές. Υπήρξαν επίσης περιπτώσεις δερματίτιδας και διαταραχών του ΚΝΣ σε μια περιοχή με υψηλή περιεκτικότητα Se στο Enshi της Κίνας.

Αυτά τα σημεία και τα συμπτώματα της τοξικότητας σεληνίου είναι γνωστά ως σεληνώση. Στην περίπτωση ανεπάρκειας σεληνίου, η υπερβολική ποσότητα H_2O_2 που δημιουργείται οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή T4 και βλάβη των κυττάρων του θυρεοειδούς. Ανεπάρκεια σεληνίου επίσης αυξάνει το βάρος του θυρεοειδούς και σε συνδυασμό με ανεπάρκεια ιωδίου μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω αύξηση του θυρεοειδικού βάρους. Επιπλέον, ένα φαινόμενο που δεν έχει μελετηθεί με επαρκή πειραματικά δεδομένα είναι ότι η ανεπάρκεια Se προκαλεί επιτάχυνση της εξάντλησης ιωδίου.

Αυτό μπορεί να είναι μια προστατευτική προσαρμογή ενάντια στην καταστροφή του θυρεοειδούς, όταν το Se είναι ανεπαρκές και το ιώδιο είναι επαρκές. Η συμπλήρωση ενός ασθενή με HT που έχει έλλειψη σε αμφότερα τα στοιχεία είτε με Se είτε με ιώδιο θα ήταν αποτελεσματική και, σε ορισμένες περιπτώσεις, θα μπορούσε να προκαλέσει επιπλοκές. Αυτό εξηγεί την επιδείνωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς, η οποία μετά την χορήγηση του Se σε άτομα με ανεπάρκεια ιωδίου στο βόρειο Ζαΐρ (μια περιοχή που εμφανίζεται η βρογχοκήλη) έδειξε ότι η μείωση της δραστηριότητας D1 κατά τη διάρκεια της ανεπάρκειας του Se μπορεί να προστατεύει από την ανεπάρκεια ιωδίου, του T4, του T3 ή του θεικού T3.

Προκειμένου να προβλεφθεί εάν ένας ασθενής με HT θα επωφεληθεί από τη συμπλήρωση Se, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει πρώτα να διερευνήσει την κατάσταση του ιωδίου του ασθενούς. Αυτό είναι δυνατό με τον προσδιορισμό της δοκιμασίας απέκκρισης ιωδίου στο ουροποιητικό (UIE) σε μια συλλογή ούρων 24 ωρών. Πρέπει να σημειωθεί ότι το υπερβολικό ιώδιο μπορεί να υποδηλώνει την υπερβολική διαιτητική πρόσληψη, την πρόσφατη έκθεση σε μέσα αντίθεσης ή τη χρήση φαρμάκων που περιέχουν ιώδιο (π.χ. αμιωδαρόνη). Η επίδραση των αντισηπτικών διαλυμάτων που περιέχουν ιώδιο, τα οποία προτείνουν οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας φαίνεται να είναι αμελητέα.

Συνοπτικά, η συμπλήρωση Se με τη μορφή σεληνομεθειονίνης θα ήταν ευεργετική σε ασθενείς με HT, ανεπάρκεια Se και επαρκή πρόσληψη ιωδίου. Απαιτείται προσοχή στη χορήγηση συμπληρώματος Se

σε ασθενείς με HT και ΣΔ2. Όμως, η χρόνια λήψη μεγάλων ποσοτήτων Se μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία (Michael I. Lontiris, 2017).

Στοιχεία για τη σχέση μεταξύ πρόσληψης / κατάστασης σεληνίου και αυτοάνοσης ασθένειας του θυρεοειδούς κατά την εγκυμοσύνη και την περίοδο μετά τον τοκετό

Πολλές κλινικοπαθολογικές παραλλαγές θεωρούνται τώρα ότι περιλαμβάνονται στον όρο HT, συμπεριλαμβανομένης της θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό. Οι έγκυες γυναίκες που είναι θετικές για το TPO-Abs είναι πιθανό να αναπτύξουν υποθυροξιναιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της θυρεοειδίτιδας κατά το έτος μετά τον τοκετό. Μέχρι το 50% των TPO-Ab-θετικών εγκύων γυναικών αναπτύσσουν θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό, από τις οποίες το 20-40% στη συνέχεια γίνονται υποθυρεοειδικές.

Μία RCT σε γυναίκες με θετικά TPO-Ab στην Ιταλία διαπίστωσε ότι η συμπλήρωση σεληνίου μείωσε τη φλεγμονώδη δραστηριότητα του θυρεοειδούς και τον κίνδυνο της ασθένειας του θυρεοειδούς μετά τον τοκετό (Negro R, 2007). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιόδου μετά τον τοκετό, 151 TPO-Ab-θετικές γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν σε σελήνιο (200 μg / ημέρα ως σεληνομεθειονίνη) ή εικονικό φάρμακο. Το TPO-Abs μειώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά η μείωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα που είχε συμπληρωθεί με σελήνιο ($P = 0,01$) και παρέμεινε έτσι στην περίοδο μετά τον τοκετό ($P = 0,01$). Υπήρξε σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης της ασθένειας του θυρεοειδούς μετά τον τοκετό και του υποθυρεοειδισμού στην ομάδα που έλαβε συμπληρώματα σεληνίου (28,6% έναντι 48,6%, $P < 0,01$ και 11,7% έναντι 20,3%, $P < 0,01$ αντίστοιχα). Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι γυναίκες με σελήνιο διατηρούσαν το ίδιο επίπεδο υπερηχητικής ηχογένειας, ενώ σε εκείνες που έλαβαν εικονικό φάρμακο, η ηχογένεια επιδεινώθηκε σημαντικά. Στο τέλος της περιόδου μετά τον τοκετό, η θυρεοειδίτιδα βαθμού 2-3 είχε αναπτυχθεί στο 44,3% των γυναικών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αλλά μόνο στο 27,3% των γυναικών με σελήνιο ($P < 0,01$).

Το μόνο άλλο RCT που διερεύνησε την επίδραση της συμπλήρωσης σεληνίου στην αυτοάνοση ασθένεια του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν διαπίστωσε διαφορά στο μέγεθος της μείωσης μεταξύ των ομάδων σεληνίου και του εικονικού φαρμάκου. (Mao J, 2016) Ωστόσο, η δοκιμή υπονομεύθηκε, επειδή οι μέσες αρχικές συγκεντρώσεις TPO-Ab στις γυναίκες ήταν πολύ χαμηλότερες από ό, τι στη μελέτη του Negro et al. , και η δόση σεληνίου που δόθηκε ήταν σημαντικά μικρότερη, δηλαδή 60 έναντι 200 μg /d. Υπάρχει σαφώς η ανάγκη για ένα περαιτέρω, υψηλής ποιότητας, επαρκώς τροφοδοτούμενο RCT στον TPO-Ab-θετικό πληθυσμό εγκύου για να διαπιστωθεί

αν μπορούν να αναπαραχθούν τα αποτελέσματα του Negro και των συναδέλφων του (Shiqian Hu, 2017).

Η πρόσληψη/ η κατάσταση σεληνίου είναι επαρκής;

Η πρόσληψη σεληνίου παρουσιάζει τεράστια μεταβλητότητα από ένα μέρος του κόσμου σε άλλο, που κυμαίνεται από ανεπαρκή επίπεδα (7 $\mu\text{g}/\text{d}$) έως τοξικά (4990 $\mu\text{g}/\text{d}$) (Shiqian Hu, 2017). Σε μελέτη που διεξήχθη στο βορειοδυτικό τμήμα της Ελλάδας, η συνολική ημερήσια πρόσληψη Se από το φαγητό ήταν 39,3 g ανά άτομο. (Michael I. Lontiris, 2017) Υπάρχει μεταβλητότητα και μια ένδειξη για το επίπεδο πρόσληψης που πιστεύεται ότι είναι απαραίτητο για τη βελτιστοποίηση της δραστηριότητας του GPx3. Το οποίο είναι το κύριο σελινοένζυμο που είναι υπεύθυνο για την απομάκρυνση της περίσσειας του H_2O_2 από τον θυρεοειδή. Αυτή η γεωγραφική μεταβλητότητα της πρόσληψης (και ως εκ τούτου της κατάστασης) δεν σχετίζεται μόνο με την περιεκτικότητα σε σελήνιο στο έδαφος όπου καλλιεργούνται καλλιέργειες και ζωοτροφές, αλλά και με πολλούς άλλους παράγοντες που καθορίζουν τη διαθεσιμότητα σεληνίου στην τροφική αλυσίδα, το pH και την περιεκτικότητα σε οργανική ύλη. Η μέση πρόσληψη είναι περίπου 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ στην Ευρώπη και 93 $\mu\text{g}/\text{d}$ (στις γυναίκες) έως 134 $\mu\text{g}/\text{d}$ (στους άντρες) στις ΗΠΑ. Η συνιστώμενη πρόσληψη σεληνίου ποικίλλει ανάλογα με την αρχή και είναι κατά μέσο όρο 60 $\mu\text{g}/\text{d}$ για τους άνδρες και 53 $\mu\text{g}/\text{d}$ για τις γυναίκες. Τα συμπληρώματα του σεληνίου συμβάλλουν στην πρόσληψη και καταναλώνονται αρκετά συχνά, ιδιαίτερα στις ΗΠΑ, όπου περίπου το 50% του πληθυσμού λαμβάνει διατροφικά συμπληρώματα (Shiqian Hu, 2017).

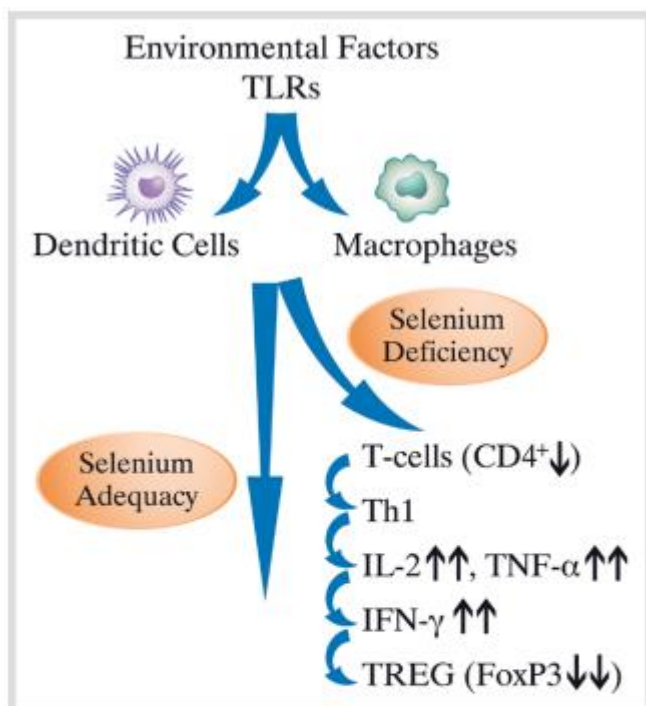


Fig. 2 Increased Se intake induces, via activation of the T cell receptor (TCR), differentiation of CD4 + T cells into CD25 + Foxp3 + T regulatory cells (TREG). Adequate levels of Se intake do not affect T cells and T helper cells (Th0) vs. Th1 or Th2 differentiation. In contrast, Se deficiency, as an environmental factor, increases T-cell activation, while the T helper-1 (Th1)/T helper-2 (Th2) ratio may shift to a Th1-type response, increasing such cytokines as IL-2, TNF- α , IFN- γ , thereby reducing CD25 + T regulatory cells (TREG) + Foxp3 and in parallel inhibiting an activation of dendritic cells and macrophages by Toll-like receptor (TLR) cells [57, 61]. TREG likely responds to different ligands for TLRs, thus the TLRs may exert different effects on TREG, depending on the degree of inflammation, resulting in more suppression or, in contrast, abrogation of suppression [68]. (Color figure available online only).

Εικόνα 2: Τι προκαλεί η αύξηση του σεληνίου και τι η έλλειψη (Duntas, 2015)

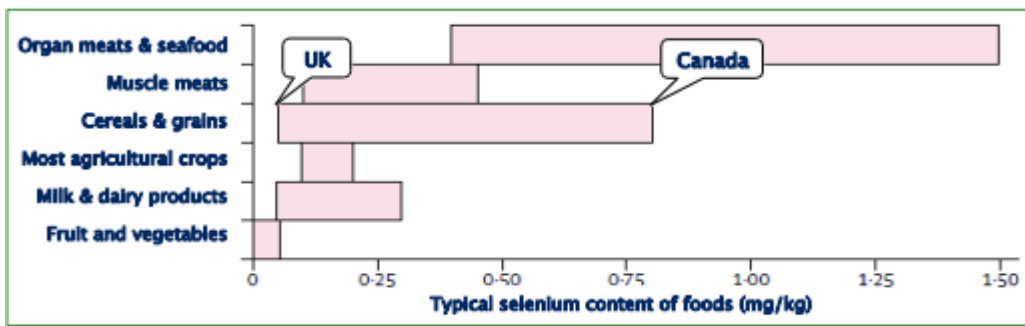
Πηγές σεληνίου στα τρόφιμα

Το σελήνιο υπάρχει στο έδαφος και εισέρχεται στην τροφική αλυσίδα μέσω των φυτών. Έτσι, η συγκέντρωση Se των φυτών και των ζώων εξαρτάται από το αν το έδαφος όπου αναπτύσσονται τα φυτά είναι σεληνιακό ή όχι. Επομένως η ποσότητα του Se στο έδαφος είναι ζωτικής σημασίας. Τρόφιμα πλούσια σε Se είναι τα καρύδια Βραζιλίας, τα στρείδια, ο τόνος, το ψωμί ολικής αλέσεως, οι ηλιόσποροι, τα περισσότερα είδη κρέατος (χοιρινό, βοδινό, αρνίσιο, γαλοπούλα, κοτόπουλο), τα μανιτάρια

και η σίκαλη (Michael I. Liontiris, 2017).

Τα καρύδια Βραζιλίας είναι η πλουσιότερη πηγή τροφής σεληνίου, αν και γενικά δεν αποτελούν τροφή που καταναλώνεται συνήθως και σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να συνιστάται ως κύρια πηγή σεληνίου. Αυτό γίνεται διότι το περιεχόμενο τους σε σελήνιο είναι πολύ μεταβλητό, κυμαινόμενο από 0,03 έως 512 mg / kg νωπού βάρους και έχουν υψηλό βάριο. Τα όργανα ζώων και τα θαλασσινά είναι καλές πηγές, ακολουθούμενα από μυϊκά κρέατα, δημητριακά και σπόρους, αν και η περιεκτικότητα σεληνίου αυτών των τελευταίων ποικίλει ευρέως [

Εικόνα 3 και Πίνακας 2)]. Έτσι, στις ΗΠΑ, οι κόκκοι όπως το σιτάρι είναι εξαιρετικές πηγές σεληνίου και παρέχουν περίπου το 37% των διαιτητικών Se, ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο παρέχουν μόνο το 26% της πρόσληψης Se (Shiqian Hu, 2017).



Εικόνα 3: Τυπική περιεκτικότητα σεληνίου στα τρόφιμα (Shiqian Hu, 2017)

Approximate content of selenium in selected food products (from www.foodcomp.dk)

Food product	Approximate content of Se (μg 100 g ⁻¹)
Kidney, pig, raw	182
Brazil nuts	103
Liver, pig, raw	47.6
Asian tiger shrimp: prawn, giant tiger, aquaculture products, boiled, frozen	32.1
Salmon	31.5
Herring, raw	24.5
Eggs, chicken, free-range (outdoor) hens, raw	22.2
Buckwheat groats, raw	20.0

Πίνακας 2: Περιεκτικότητα σεληνίου κατά προσέγγιση σε επιλεγμένα τρόφιμα (Joanna Pekar, 2015)

Συστάσεις για την πρόσληψη σεληνίου

Αν και δεν έχουμε αποδείξεις ότι η συμπλήρωση σεληνίου έχει ως αποτέλεσμα την κλινική βελτίωση της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (εκτός από την ήπια orbitopathy του Graves), εξακολουθεί να έχει νόημα να διασφαλιστεί ότι η πρόσληψη σεληνίου είναι επαρκής, δεδομένου του ρόλου που διαδραματίζει το σελήνιο / σεληνοπρωτεΐνες στην ανθρώπινη υγεία και ιδιαίτερα στον θυρεοειδή. (Shiqian Hu, 2017) Η τρέχουσα συνιστώμενη διατροφική πρόσληψη Se σε ενήλικες, προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη δραστηριότητα της GPX στο πλάσμα ή στα ερυθροκύτταρα, κυμαίνεται μεταξύ 55 και 75 g ημερησίως (Michael I. Lontiris, 2017).

Οι περιφέρειες με ανεπαρκή πρόσληψη ιωδίου μπορεί να έχουν μεγαλύτερη ανάγκη για σελήνιο λόγω της ικανότητας των σεληνοπρωτεϊνών να προστατεύουν τον θυρεοειδή από βλάβη μέσω του H₂O₂, τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου, τη φλεγμονή και την αύξηση της ανοσολογικής ανοχής. Ως εκ τούτου, κάτω από αυτές τις συνθήκες, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί για να διασφαλίσουν ότι η πρόσληψη / κατάσταση του σεληνίου είναι επαρκής. Οι γυναίκες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο διαταραχών του θυρεοειδούς και μπορεί να έχουν υψηλότερη απαίτηση για επιπλέον σελήνιο, ιδιαίτερα κατά την εγκυμοσύνη. Επιπλέον, η γεωγραφική θέση θα δώσει μια καλή ένδειξη της επάρκειας σεληνίου ή με άλλο τρόπο. Είναι επίσης σημαντικό να ρωτήσετε για τις διατροφικές συνήθειες ενός συγκεκριμένου ασθενούς και να δείτε εάν καταναλώνει τρόφιμα που παρέχουν σελήνιο. Στην Κίνα, για παράδειγμα, το τσάι εμπλουτισμένο σε σελήνιο είναι μια εξαιρετική πηγή σεληνίου και διατίθεται σε πολλές περιοχές.

Εάν φαίνεται να υπάρχουν λίγες ή και καθόλου πηγές πλούσιες σε σελήνιο στη δίαιτα ενός ασθενούς, συστήνεται μια χαμηλή συμπληρωματική δόση (50-100μg σεληνίου/d). Τα δισκία πολλαπλών βιταμινών / ανόργανων ουσιών μπορεί να περιέχουν 50μg σεληνίου/d, ποσότητα που γενικά είναι επαρκής για τις γυναίκες. Μια δόση 100 μg σεληνίου /d (ως σελήνιο-ζύμη) που χορηγείται σε κάποιον στο Ηνωμένο Βασίλειο θα αυξήσει το σελήνιο πλάσματος σε περίπου 140 μg/L, το οποίο είναι περισσότερο από αρκετό για να βελτιστοποιήσει τη σύνθεση όλων των σεληνοπρωτεϊνών. Είτε η ζύμη σεληνίου (η οποία συμπεριφέρεται στο σώμα όπως το σίτο-σελήνιο) είτε ο σεληνίτης νατρίου (ο τελευταίος δεν ενσωματώνεται ειδικά στις πρωτεΐνες του σώματος στη θέση της μεθειονίνης) είναι επαρκής.

Ακόμη και αν ο ασθενής με HT υποβάλλεται σε θεραπεία με λεβοθυροξίνη, πρέπει να γνωρίζει ότι μερικές μελέτες διαπίστωσαν ότι η χορήγηση Se καθώς και η λεβοθυροξίνη είχαν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της TPO-Ab, των φλεγμονωδών κυτοκινών και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης.

Είναι επίσης σημαντικό να έχουμε κατά νου ότι αν και το σελήνιο είναι απαραίτητο, η υπερβολική πρόσληψη σεληνίου είναι τοξική και τα συμπληρώματα σεληνίου των 200 μg/d, που γενικά θεωρούνται αρκετά ασφαλή, έχουν συσχετιστεί με τοξικές επιδράσεις (αλωπεκία, δερματίτιδα, κυτταρικό καρκίνωμα, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2) στους άνδρες της Βόρειας Αμερικής, αν και αυτοί οι άνδρες είχαν υψηλότερη κατάσταση σεληνίου από τους Ευρωπαίους άνδρες (Shiqian Hu, 2017). Η πρόσληψη 50-400 g / d θεωρείται ασφαλής για τους ενήλικες, ενώ 850-900 g θεωρείται ως ελάχιστη για την τοξικότητα Se (Michael I. Lontiris, 2017). Όσον αφορά πολλά θρεπτικά συστατικά, υπάρχει μια σχέση σχήματος U μεταξύ της κατάστασης του σεληνίου και του κινδύνου της νόσου. Ως

εκ τούτου, συνιστάται να επιδιώκεται μια επαρκής πρόσληψη που να μην παρεκκλίνει σε επίπεδα που σχετίζονται με πιθανή τοξικότητα (Shiqian Hu, 2017).

3.6. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και γλουτένη

Η κοιλιοκάκη (CD) είναι μια ανοσοδιαμεσολαβούμενη ασθένεια που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή και καταστροφή της δομής του λεπτού εντέρου. Ενεργοποιείται από την πρόσληψη γλουτένης, ενός συμπλέγματος πρωτεϊνών που βρίσκεται στο σιτάρι και συναφείς κόκκους, όπως κριθάρι, σίκαλη και βρώμη. Η κοιλιοκάκη έχει θεωρηθεί όλο και περισσότερο ως διαταραχή πολλαπλών οργάνων, που συχνά εμφανίζεται με διάρροια, σύνδρομο δυσαπορρόφησης και απώλεια βάρους. Επίσης, έχει συνδεθεί με ένα αριθμό ασθενειών που περιλαμβάνουν αυτοάνοσες διαταραχές.

Σύμφωνα με τη διεθνή ιατρική βιβλιογραφία, τα AITD και η CD συνδέονται ξεκάθαρα. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την αυξημένη ανοσοευαισθησία των ασθενών με CD, ως μέρος ενός πολυγλωσσικού συνδρόμου (APS), από την ανεπάρκεια βασικών στοιχείων όπως το Se και το ιώδιο λόγω δυσαπορρόφησης ή λόγω αντισωμάτων που επηρεάζουν και τους δύο ιστούς-στόχους. Σύμφωνα με μια πιο πρόσφατη μετα ανάλυση, όλοι οι ασθενείς με AITD θα πρέπει να εξετάζονται για CD, δεδομένης της αυξημένης επικράτησης για την συνύπαρξη αυτών των δύο διαταραχών.

Η μελέτη αυτή υποστηρίζει ότι οι ασθενείς με HT πρέπει να υποβάλλονται σε ορολογικές εξετάσεις για κοιλιοκάκη(IgA και αντισώματα IgG γλιαδίνης (AGA-IgA, AGA-IgG), IgA αντισώματα τρανσγλουταμινάσης (TGA) και αντισώματα IgA του ενδομητρίου (EMA). Αν οι ορολογικές εξετάσεις για κοιλιοκάκη είναι θετικές, οι ασθενείς πρέπει να διερευνηθούν με γαστροδωδεωδικοσκοπία και βιοψία του δωδεκαδακτύλου. Πρέπει να θεωρηθεί ότι οι θετικές δοκιμές θυρεοειδούς και κοιλιοκάκης μπορεί να αντιπροσωπεύουν ένα επιφανόμενο, επειδή τα αυτοαντισώματα ορού γενικά δεν αντανακλούν αφ'εαυτών μια κλινική αυτοάνοση ασθένεια.

Συνοπτικά, ενώ δεν είναι ακόμη σαφές εάν μια δίαιτα χωρίς γλουτένη μπορεί να αποτρέψει αυτοάνοσες ασθένειες, αξίζει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με HT με ή χωρίς CD επωφελούνται από δίαιτα χαμηλής γλουτένης όσον αφορά την πρόοδο και τις πιθανές επιπλοκές της νόσου . Ακόμα, μια δια βίου δίαιτα χωρίς γλουτένη δεν είναι εύκολο να διατηρηθεί, μπορεί να είναι πολύ δαπανηρή και η ποιότητα ζωής του ατόμου μπορεί να επιδεινωθεί.

Συμπερασματικά, τα υπάρχοντα στοιχεία καταδεικνύουν τον ευεργετικό ρόλο της διατροφής στην αυτοάνοση κατάσταση και στην κλινική πορεία των ασθενών με ΗΤ. Τα επίπεδα ορού ιωδίου, Se και βιταμίνης D, σε ασθενείς με ΗΤ είναι απαραίτητα και συνιστάται προσεκτική συμπλήρωση σε περίπτωση ανεπάρκειας αυτών των παραγόντων. Λόγω της αυξανόμενης συνύπαρξης του ΗΤ με την CD και άλλων αυτοάνοσων ασθενειών, η διατροφή με χαμηλή γλουτένη είναι σημαντική (Michael I. Liontiris, 2017).

3.7. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και σίδηρος

Σίδηρος

Ο σίδηρος είναι βασικό μείζον ορυκτό. μέσω της παρουσίας του σε αιμοσφαιρίνη, μυοσφαιρίνη και πολλά ένζυμα που περιέχουν σίδηρο και εμπλέκεται σε μεγάλο αριθμό μεταβολικών διεργασιών στο σώμα. Αυτές περιλαμβάνουν τη μεταφορά και αποθήκευση οξυγόνου, τη σύνθεση DNA, την παραγωγή ATP, τις αντιδράσεις μείωσης οξειδωσης, τη μεταφορά ηλεκτρονίων και τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Σε υγιείς ενήλικες, ο μεταβολισμός του σιδήρου ρυθμίζεται αυστηρά για να διατηρηθεί η περιεκτικότητα σε σίδηρο στο σώμα σε περιορισμένη εμβέλεια. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η έλλειψη σιδήρου οδηγεί σε μειωμένη μεταφορά οξυγόνου και μειωμένη δραστηριότητα των ενζύμων που περιέχουν σίδηρο και επειδή η περίσσεια σιδήρου μπορεί να προδιαθέτει τις ασθένειες υπερφόρτωσης σιδήρου και τον καρκίνο.

Ο ρόλος του σιδήρου στον θυρεοειδή

Το TPO, το ένζυμο που απαιτείται για τις αντιδράσεις οργανοποίησης και σύζευξης στην σύνθεση της θυρεοειδής ορμόνης, καθίσταται ενεργό στην κορυφαία επιφάνεια των θυρεοκυττάρων μόνο αφού δεσμεύσει την προσθετική ομάδα heme I. Ως εκ τούτου, ένα επαρκές επίπεδο σιδήρου είναι απαραίτητο για την παραγωγή των θυρεοειδών ορμονών, T3 και T4.

Στοιχεία για τη σχέση μεταξύ πρόσληψης / κατάστασης σιδήρου και κινδύνου / θεραπείας ΗΤ

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και η έλλειψη σιδήρου

Μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι οι ασθενείς με ΗΤ με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ορού σιδήρου και υψηλότερος επιπολασμός της ανεπάρκειας σιδήρου από τους υγιείς μάρτυρες. Ως όργανο-ειδική αυτοάνοση ασθένεια, η ΗΤ συχνά συσχετίζεται με άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. Πράγματι, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΗΤ έχουν κοιλιοκάκη ή συν-

νοσηρότητα με αυτοάνοση γαστρίτιδα και αυτές οι συν-νοσηρές καταστάσεις είναι η κύρια αιτία έλλειψης σιδήρου σε ασθενείς με ΗΤ.

Η αναιμία της ανεπάρκειας σιδήρου είναι η πιο συχνή εξω-εντερική εκδήλωση της κοιλιοκάκης, η οποία μειώνει την απορρόφηση σιδήρου και οδηγεί σε ανεπάρκεια σιδήρου. Η αυτοάνοση γαστρίτιδα χαρακτηρίζεται από ορό αντι-βρεγματικά αντισώματα κυττάρων και αντισώματα αντι-ενδογενούς παράγοντα, μπορεί τελικά να εξελιχθεί σε σοβαρή ατροφική γαστρίτιδα με επακόλουθη υπογλωρυδρία και χρόνια ανεπάρκεια σιδήρου. Εξαιτίας της ανώμαλης γαστρικής έκκρισης και της χαμηλής οξύτητας, ο διαιτητικός μη-αιμικός σίδηρος δεν μπορεί να είναι αποτελεσματικά διαλυτοποιημένος οδηγώντας σε δυσαπορρόφηση σιδήρου.

Φαίνεται όμως πιθανό, ότι ο υποθυρεοειδισμός *per se*, ο οποίος είναι κοινός στους ασθενείς με ΗΤ, ότι μειώνει την γαστρεντερική απορρόφηση του σιδήρου. Πρώτα πειράματα σε υποθυρεοειδικούς αρουραίους έδειξαν μειωμένη απορρόφηση του γαστρεντερικού σιδήρου που αποκαταστάθηκε στο φυσιολογικό με τη συμπλήρωση T3. Σε δύο μελέτες σε ασθενείς με συνυπάρχουσα σιδηροπενική ανεπάρκεια και υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, η θεραπεία με σίδηρο και T4 μαζί ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική στη βελτίωση της κατάστασης σιδήρου από τη θεραπεία μόνο με σίδηρο.

Η έλλειψη σιδήρου επηρεάζει το μεταβολισμό του θυρεοειδούς

Όχι μόνο οι ασθενείς με ΗΤ έχουν υψηλότερο επιπολασμό ανεπάρκειας σιδήρου, αλλά η έλλειψη σιδήρου επηρεάζει το μεταβολισμό του θυρεοειδούς. Μειώνει την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών μειώνοντας τη δραστηριότητα του εξαρτώμενου από το σίδηρο ένζυμο, TPO. Σε μελέτες τροφτικών, ανεπάρκεια σιδήρου, με ή χωρίς αναιμία, μειωμένες συγκεντρώσεις T4 και T3 στον ορό, μείωσε τη δραστηριότητα της 5'-δεοϊωδάσης και μείωσε την ικανότητα θερμορύθμισης σε απόκριση σε ψυχρό περιβάλλον.

Εκτός από την παρατηρούμενη επίδραση της ανεπάρκειας σιδήρου στην παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών, έχει προταθεί ότι μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργικό υποθυρεοειδισμό αλλάζοντας την κεντρική ρύθμιση του άξονα του θυρεοειδούς και την παρεμπόδιση της δέσμευσης της T3 σε ηπατικούς πυρηνικής ενέργειας υποδοχείς.

Ανθρώπινες μελέτες έχουν δώσει διφορούμενα αποτελέσματα. Ενώ μερικές μελέτες δεν βρέθηκαν με σημαντική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων ορμονών θυρεοειδούς στον ορό και της κατάστασης σιδήρου, άλλες είχαν διαφορετικά αποτελέσματα. Χαμηλότερα επίπεδα T4 και / ή T3 του ορού και υψηλότερα επίπεδα TSH αναφέρθηκαν σε γυναίκες με αναιμία ανεπάρκειας σιδήρου σε

σχέση με τους μη αναιμικούς ελέγχους και τα συμπληρώματα σιδήρου με μερικώς κανονικές συγκεντρώσεις θυροειδούς ορμόνης στο πλάσμα.

Μια μικρή φινλανδική μελέτη δείχνει ότι τα χαμηλά αποθέματα σιδήρου μπορεί να συμβάλλουν στη διατήρηση των συμπτωμάτων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία υποθυρεοειδισμού. Είκοσι πέντε γυναίκες με επίμονα συμπτώματα υποθυρεοειδισμού, παρόλο που η κατάλληλη θεραπεία με λεβοθυροξίνη έγινε χωρίς συμπτώματα όταν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με στοματικά συμπληρώματα σιδήρου για 6-12 μήνες. Καμία από τις γυναίκες δεν είχε δείκτες αναιμίας ή ερυθροκυττάρων εκτός του εύρους αναφοράς, αν και όλες είχαν φερριτίνη ορού <60 mg/L.

Μια μελέτη που διεξήχθη σε 4392 γυναίκες σε ηλικία τεκνοποίησης έδειξαν ότι η ανεπάρκεια σιδήρου συσχετίζεται με απομονωμένη υποθυροξιναιμία τόσο σε έγκυες όσο και σε μη έγκυες γυναίκες (Yu X, 2015). Δύο συγχρονικές μελέτες έδειξαν σημαντικά μεγαλύτερους κινδύνους βρογχοκήλης σε παιδιά με χαμηλό σίδηρο ορού (Azizi F, 2002) (Zimmermann M, 2000).

Συστάσεις για πρόσληψη σιδήρου

Όπως εξηγείται παραπάνω, οι ασθενείς με ΗΤ έχουν υψηλό επιπολασμό ανεπάρκειας σιδήρου ή χαμηλών αποθεμάτων σιδήρου που μπορεί να επηρεάσουν τον μεταβολισμό του θυρεοειδούς. Ως εκ τούτου, συνιστούμε τη συστηματική εξέταση ασθενών με ΗΤ για ανεπάρκεια σιδήρου. Εάν διαπιστωθεί είτε ανεπάρκεια είτε φερριτίνη ορού <70 μg/L, συν-νοσηρή με κοιλιοκάκη ή με αυτοάνοση γαστρίτιδα πρέπει να υποπτευθούν ως πιθανή αιτία και να υποβληθούν σε θεραπεία εάν είναι απαραίτητη.

Εάν διαγνωστεί η κοιλιοκάκη, θα πρέπει να τεκμηριωθεί επισήμως. Αιματολογικές δοκιμασίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να γίνει διάκριση μεταξύ της αναιμίας της ανεπάρκειας σιδήρου που θα απαντήσει στη συμπλήρωση σιδήρου και την αναιμία χρόνιας νόσου που δεν θα το κάνει. Υποθέτοντας ότι το τελευταίο δεν είναι, συμπληρωματικά μέτρα για την αποκατάσταση της επάρκειας του σιδήρου πρέπει να θεσπιστούν και να βοηθήσουν στην πρόληψη των βλαβερών επιδράσεων της ανεπάρκειας σιδήρου στη λειτουργία του θυρεοειδούς. Υπάρχουν εναλλακτικά συμπληρώματα σε θειικό σίδηρο (π.χ. διγλυκονικός σίδηρος) που μπορεί να είναι καλύτερα ανεκτός από την γαστρεντερική οδό (Shiqian Hu, 2017).

3.8. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και βιταμίνη D

Βιταμίνη D

Παρά το γεγονός ότι περιγράφηκε αρχικά ως βιταμίνη, η βιταμίνη D θεωρείται πλέον τόσο ως λιποδιαλυτή βιταμίνη όσο και μια στεροειδής ορμόνη που παίζει κεντρικό ρόλο στην ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου /φωσφορικού άλατος και την σκλήρυνση των οστών. Συντίθεται μέσα στο σώμα μέσω δύο οδών: την έκθεση του δέρματος σε ηλιακό φως και τη διατροφική πρόσληψη. Οι φυσικές πηγές που παρέχουν στους ανθρώπους μεγάλες ποσότητες βιταμίνης D3 είναι τα ψάρια (λάδι από συκώτι, φρέσκος άγριος σολομός, σαρδέλες) και τα γαλακτοκομικά προϊόντα (Michael I. Lontiris, 2017) .

Τρόφιμο	Περιεκτικότητα σε D
Μουρουνέλαιο	400 – 1000 IU / κ.γ.
Σολομός, φρέσκος	600 – 1000 IU / 100g
Σαρδέλες	300 IU / 100g
Σκουμπρί	250 IU / 100g
Τόνος	236 IU / 100g
Μανιτάρια φρέσκα	100 IU / 100g
Μανιτάρια αποξηραμένα στον ήλιο	1,600 IU / 100g
Κρόκος αυγού	20 IU / κρόκο
Ενισχυμένο γάλα	100 IU / 220g
Ενισχυμένος χυμός πορτοκαλιού	100 IU / 220g

Η βιταμίνη D είναι πρόδρομος στεροειδούς ορμόνης, κεντρική για την ομοιόσταση των οστών, των μετάλλων και εξισορροπεί τα επίπεδα ορού ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό. Έχει δύο κύριες μορφές από τις οποίες η βιταμίνη D₂ προέρχεται αποκλειστικά από τη διατροφή και η βιταμίνη D₃ συντίθεται σε μεγάλο βαθμό στο δέρμα μέσω της έκθεσης στον ήλιο. Παρά τη διαφορά στην δομή της πλευρικής αλυσίδας, και οι δύο είναι υδροξυλιωμένες στο ήπαρ από 25-υδροξυλάση έως 25-υδροξυβιταμίνη D [25(OH)D, καλσιδιόλη], που μεταφέρεται από την πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης D (VDBP) και χρησιμοποιείται ως δείκτης της κατάστασης της βιταμίνης D στην κυκλοφορία. Στη κλασική πορεία, η 25(OH)D στη συνέχεια μετατρέπεται σε 1α, 25-διυδροξυβιταμίνη D [1α,25(OH)₂D, καλσιτριόλη] με ένα ένζυμο κυτοχρώματος P450, 1-α-υδροξυλάση (CYP27B1) στα μενφρά. Αυτή είναι η ορμονικά δραστική μορφή που ασκεί τα ενδοκρινικά της αποτελέσματα δεσμεύοντας τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) και ρυθμίζοντας τα VDR-ανταποκρινόμενα γονίδια. Ωστόσο, πολλές πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι πολλοί ιστοί

έχουν τοπική 1-α-υδροξυλάση, η οποία μπορεί να παράγει 1α,25(OH)₂D, που έχει τόσο αυτοκρινή όσο και παρακρινή αποτελέσματα. Επιπλέον, η ανακάλυψη των VDRs σε περισσότερους από 35 ιστούς που δεν σχετίζονται με τον μεταβολισμό των οστών αποδεικνύει τα πλειοτροπικά αποτελέσματα της βιταμίνης D. Στην πραγματικότητα, πολλές παρατηρητικές μελέτες έχουν δείξει αντίστροφο συσχετισμό μεταξύ της συγκέντρωσης 25(OH)D στην κυκλοφορία και τον κίνδυνο εμφάνισης εξωσκελετικών ασθενειών. (Shiqian Hu, 2017) Εκτός από τις λειτουργίες της ομοιόστασης του ασβεστίου / φωσφορικού, η βιταμίνη D θεωρείται ότι είναι ένας από τους φυσικούς ανοσορυθμιστές και ένας ρυθμιστής διαφόρων διεργασιών ανοσοδιαμεσολάβησης. Οι μηχανισμοί που υποκρύπτουν την υπόθεση ότι η βιταμίνη D συνδέεται με την αυτοανοσία δεν είναι σαφείς, αλλά πιθανώς συνδέονται με τις αντιφλεγμονώδεις και τις ανοσορυθμιστικές λειτουργίες. (Michael I. Lontiris, 2017)

Ο ρόλος της βιταμίνης D στον θυρεοειδή

Αν η βιταμίνη D έχει κάποιο ρόλο στον θυρεοειδή, είναι πιθανό να είναι μέσω της επίδρασής της στο ανοσοποιητικό σύστημα και του ρόλου της στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Η δυνατότητα των χρόνιων μολυσματικών παραγόντων να αποτελέσουν αιτιώδη παράγοντα για αυτοάνοσα νοσήματα έχει αναγνωριστεί από καιρό. Για παράδειγμα, ο ιός Epstein-Barr (EBV) είναι ένας πανταχού παρών ιός έρπητα ο οποίος είναι ύποπτος ότι εμπλέκεται στην παθογένεση πολλών αυτοάνοσων νόσων. Υπάρχει επίσης κάποια ορολογική ένδειξη βακτηριακής μόλυνσης σε ασθενείς με HT.

Πολλαπλές in vitro μελέτες έχουν δώσει αναμφισβήτητες αποδείξεις ότι η 1α, 25(OH)₂D, που δρα μέσω του VDR, προκαλεί έμφυτη αντιμικροβιακή δραστηριότητα ρυθμίζοντας την έκφραση των αντιμικροβιακών πεπτιδίων (κατελικιδίνη hCAP18 και defensin beta 4). Αυτά ευθύνονται για εκτεταμένη αντιμικροβιακή δράση και για την ενεργοποίηση της αντιβακτηριακής αυτοφαγίας.

Ενώ η 1α,25(OH)₂D είναι ένας υποκινητής της έμφυτης ανοσίας, καταστέλλει την προσαρμοστική ανοσοαπόκριση παρεμποδίζοντας τα προ-φλεγμονώδη αποτελέσματα των Th1 και Th17 κυττάρων και ενισχύοντας τις αντι-φλεγμονώδεις δραστηριότητες των κυττάρων Th2 και Treg. Η 1α, 25(OH)₂D πιστεύεται ότι παίζει προστατευτικό ρόλο έναντι της αυτοανοσίας. Από την μία πλευρά, ασκεί ειδικά ανοσορυθμιστικά και ανεκτικά αποτελέσματα παρεμποδίζοντας την ωρίμανση και την εμφάνιση αυτοαντιγόνου πολλών υποομάδων των δενδριτικών κυττάρων. Από την άλλη αυξάνει την καταμέτρηση των CD8 + T κυττάρων που είναι ικανά να ελέγχουν την μόλυνση EBV και να καθαρίζουν το EBV σε μολυσμένα αυτοαντιδραστικά B κύτταρα. (Shiqian Hu, 2017)

Στοιχεία για τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης / κατάστασης βιταμίνης D και του κινδύνου / θεραπείας HT

Δεδομένου ότι η υπερβολική ενεργοποίηση των κυττάρων Th1 και Th17, καθώς η εξασθενημένη λειτουργία των κυττάρων Treg και η ανεπάρκεια των CD8 + T κυττάρων εμπλέκονται στην παθογένεση του ΗΤ, θεωρείται ότι η κατάσταση της βιταμίνης D μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη αυτής της διαταραχής. (Shiqian Hu, 2017)

Στοιχεία από μελέτες σε ζώα

Μελέτες in vivo έδειξαν ότι ένας χαμηλής δόσης συνδυασμός 1α,25(OH)₂D₃ και κυκλοσπορίνης θα μπορούσε να αποτρέψει αποτελεσματικά την επαγωγή της πειραματικής αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (EAT) σε ποντικό με μοντέλο θυρεοειδίτιδας παρόμοιο με τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto του ανθρώπου. Η έγχυση της υψηλής δόσης 1α,25(OH)₂D₃ έδειξε θεραπευτικό αποτέλεσμα σε καθιερωμένα μοντέλα αρουραίου EAT με βελτίωση της δομής του θυρεοειδούς αδένου και αποκατάσταση της ισορροπίας κυτοκινών Th1 / Th2. (Shiqian Hu, 2017)

Στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους

Τα στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους δεν είναι ισχυρά. Σχεδόν όλες οι μελέτες ήταν διασταυρούμενες στη φύση και δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές της βιταμίνης D και της θυρεοειδικής αυτοανοσίας. Ορισμένες μελέτες περιπτωσιολογικού ελέγχου ανέφεραν χαμηλότερα μέσα επίπεδα των 25(OH)D καθώς και υψηλότερα ποσοστά έλλειψης ή ανεπάρκεια βιταμίνης D σε ασθενείς με ΗΤ σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.

Επιπλέον, άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D είχαν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΤ από αυτά με φυσιολογικά επίπεδα, π.χ. για κάθε 5nmol/L αύξηση της συγκέντρωσης 25(OH)D του πλάσματος, διαπιστώθηκε 1,62 φορές μείωση του κινδύνου ΗΤ. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αντίστροφη σχέση συγκεντρώσεων ορού 25(OH)D με TPO-Ab και Tg-Ab σε ασθενείς με ΗΤ σε αρκετές μελέτες. Σε σχέση με τη λειτουργία του θυρεοειδούς, τα δεδομένα από μια μελέτη περίπτωσης-ελέγχου έδειξαν ότι η κατάσταση του ορού 25(OH)D συσχετίστηκε αντίστροφα με τα επίπεδα της ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς (TSH) και θετικά με τα επίπεδα T3 σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό. Ενώ ο υποθυρεοειδισμός στη διάγνωση ήταν πιο διαδεδομένος στους ασθενείς με συγκεντρώσεις ορού 25(OH)D μικρότερες από 10ng/ml (25nmol/L) σε σύγκριση με εκείνες που βρίσκονται στο φυσιολογικό εύρος.

Σε μια σύγκριση χρόνιων και νεοεμφανιζόμενων ασθενών με ΗΤ και υγιών μαρτύρων, διαπιστώθηκε σαφής συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της ανεπάρκειας της βιταμίνης D και της διάρκειας της νόσου, καθώς και μια θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ορού 25(OH)D και του όγκου του θυρεοειδούς αδένου στους ασθενείς.

Ωστόσο, δύο μελέτες είχαν διαφορετικά ευρήματα. Σε μια μελέτη ελέγχου περιπτώσεων, η συγκέντρωση 25 (OH)D βρέθηκε να μην είναι χαμηλότερη στους ασθενείς με HT από τους μάρτυρες. Πιο σημαντικό είναι ότι μια διαχρονική μελέτη απέτυχε να δείξει χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D σε γυναίκες που ανέπτυξαν TPO-Abs κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης από ό, τι σε εκείνους που παρέμειναν αρνητικοί στο αντίσωμα του θυρεοειδή, υποδεικνύοντας έλλειψη σχέσης μεταξύ πρώιμου σταδίου αυτοανοσίας του θυρεοειδούς και ανεπάρκειας βιταμίνης D. Ορισμένες από τις αποκλίσεις μεταξύ των αποτελεσμάτων της μελέτης μπορεί να οφείλονται σε διαφορές στο γεωγραφικό πλάτος, την εποχή, την έκθεση στο ηλιακό φως, την εθνικότητα, τον δείκτη μάζας σώματος, τις μεθόδους ανάλυσης καθώς και την ανεπαρκή αντιστοιχία μεταξύ περιπτώσεων και μαρτύρων σε σχέση με παράγοντες συγχύσεως που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα βιταμίνης D. (Shiqian Hu, 2017)

Θα μπορούσε η συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης χαμηλής βιταμίνης D και της HT να οφείλεται σε κακή υγεία;

Ένα πιο πιθανό σενάριο μπορεί να είναι ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις 25(OH)D σε ασθενείς με HT είναι απλώς αποτέλεσμα ασθένειας. Για παράδειγμα, στην HT, η αυξημένη μάζα σωματικού λίπους που οφείλεται στον υποθυρεοειδισμό καθώς και άλλες συνοσηρές αυτοάνοσες ασθένειες μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια βιταμίνης D. Έχουν παρατηρηθεί χαμηλές συγκεντρώσεις ορού 25(OH)D σε πολλές εξω-σκελετικές διαταραχές και μπορεί απλώς να είναι ένα σημάδι κακής υγείας. Η εγκυρότητα αυτής της υπόθεσης ενισχύεται από το γεγονός ότι καμία από τις πολυάριθμες τυχαίοποιημένες δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν με βιταμίνη D (αν και καμία σε HT) δεν επιβεβαίωσε τα οφέλη για την υγεία από την αύξηση του 25(OH)D, ακόμη και όταν δόθηκαν υψηλές δόσεις συμπληρώματος σε συμμετέχοντες με χαμηλή κατάσταση βιταμίνης D πριν από την τυχαιοποίηση. (Shiqian Hu, 2017) Αρκετές μελέτες έχουν δείξει τη συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και θυρεοειδικής αυτοανοσίας, όπως το γεγονός ότι η σχέση αυτή ισχύει για όλες τις ηλικίες και ότι τα συμπληρώματα χοληκαλσιφερόλης είναι αποτελεσματικά στη μείωση του TPO-Ab σε ασθενείς με HT με ανεπάρκεια βιταμίνης D.

Αυτό που εξακολουθεί να είναι ασαφές, ωστόσο, είναι εάν τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D που παρατηρούνται σε ασθενείς με HT είναι το αποτέλεσμα της ίδιας της ασθένειας ή είναι στην πραγματικότητα μέρος της αιτίας της. (Michael I. Lontiris, 2017)

Θα μπορούσε η συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής βιταμίνης D και της HT να είναι αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας του υποδοχέα (VDR) της βιταμίνης D;

Μια άλλη εξήγηση για τον χαμηλό ορό 25(OH)D που παρατηρείται σε αυτοάνοσες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του HT, είναι η δυσλειτουργία VDR στα φαγοκύτταρα που προέρχεται από χρόνια μόλυνση με ενδοκυτταρικά βακτήρια, τα οποία προκαλούν δυσλειτουργίες στο μεταβολισμό της βιταμίνης D. Επειδή ο VDR ελέγχει την έκφραση των αντιμικροβιακών πεπτιδίων κατελκιδίνης και βητα-αμπενσίνης, η δυσλειτουργία του υποδοχέα μειώνει σημαντικά την έμφυτη ανοσοαπόκριση. Η δυσλειτουργία VDR που προκαλείται από βακτήρια μπορεί να εξηγήσει τις χαμηλές συγκεντρώσεις 25(OH)D και τις υψηλές συγκεντρώσεις 1,25(OH)₂D. Έτσι, σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, εμφανίζεται μη ρυθμιζόμενη εξω-νεφρική παραγωγή 1,25(OH)₂D και αποφεύγεται η διάσπαση με δέσμευση στον πυρηνικό υποδοχέα πρεγνάνη X (PXR), αναστέλλοντας έτσι τη δραστηριότητα του ενζύμου απενεργοποίησης, της 24-υδροξυλάσης (CYP24A1), η οποία φυσιολογικά θα αποικοδομούσε την μονο-υδροξυ βιταμίνη D (π.χ. 25(OH)D).

Το τελικό αποτέλεσμα αυτής της δυσλειτουργίας του VDR είναι η μείωση του 25(OH)D, γεγονός που υποδηλώνει χαμηλή κατάσταση βιταμίνης D όπως συνήθως μετράται και αυξημένη τιμή 1,25(OH)₂D (αν και αυτό μετριέται σπάνια). Με άλλα λόγια, το χαμηλό επίπεδο 25(OH)D που παρατηρείται στην αυτοάνοση ασθένεια είναι το αποτέλεσμα της διαδικασίας αυτοάνοσης νόσου και όχι της αιτίας της. Για την υποστήριξη αυτής της εξήγησης, υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένες αυτοάνοσες ασθένειες μπορούν να αντιστραφούν με σταδιακή αποκατάσταση της λειτουργίας VDR, χάρις τη χορήγηση ενός VDR αγωνιστή (ολμεσαρτάνη), σε συνδυασμό με βακτηριοστατικά αντιβιοτικά. Οκτώ από εννέα γενετικές μελέτες έχουν εμπλέξει τα SNPs τόσο των γονιδίων VDR όσο και της 1-άλφα-υδροξυλάσης σε κίνδυνο για HT, αν και τα αποτελέσματα δεν είναι απολύτως συνεπή. (Shiqian Hu, 2017)

Είναι επαρκής η κατάσταση της βιταμίνης D;

Μια ανασκόπηση έξι διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών έδειξε ότι η έλλειψη βιταμίνης D είναι ευρέως διαδεδομένη σε ολόκληρο τον κόσμο. Παρόλο που τόσο το Ινστιτούτο Ιατρικής όσο και η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) θεωρούν ότι επαρκεί μια διατροφική πρόσληψη που επιτυγχάνει συγκέντρωση ορού 25(OH)D των 50 nmol/L, ορισμένοι οργανισμοί προτιμούν να ορίσουν την επάρκεια ως υψηλότερη τιμή των 75 nmol/L. Ακόμα, θεωρούν τις τιμές μεταξύ 75 και 50 nmol/L ως ανεπαρκείς και εκείνες κάτω από 50 nmol/L ως ελλειπείς. (Shiqian Hu, 2017) Η κανονική περιοχή του ορού είναι μεταξύ 30 και 80ng/mL και επίπεδα κάτω από 30ng/mL θεωρούνται από τους περισσότερους μελετητές ενδεικτικές για ανεπάρκεια βιταμίνης D. (Michael I. Liontiris, 2017) Στις περισσότερες μελέτες που διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και της αυτοάνοσης ασθένειας του θυρεοειδούς, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει οριστεί ως συγκέντρωση

ορού 25(OH)D μικρότερη από 50 nmol/L (20ng/mL). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη βέλτιστη συγκέντρωση βιταμίνης D που μπορεί να υποστηρίξει ποικίλες αποκρίσεις του ιστού, αν και φαίνεται πιθανό ότι τα τοπικά επίπεδα ιστού πρέπει να είναι υψηλότερα από τα τυπικά επίπεδα στον ορό. Το τοπικώς συντεθέν 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ έχει αποδειχθεί ότι αποικοδομείται αμέσως μετά την αυτοκρινή του δράση χωρίς να εισέλθει στην κυκλοφορία, και συνεπώς ακόμη και οι μετρήσεις του ορού 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ μπορεί να μην έχουν νόημα. (Shiqian Hu, 2017)

Συστάσεις για τη βιταμίνη D

Φαίνεται εξαιρετικά αμφισβητήσιμο ότι η χαμηλή συγκέντρωση ορού / πλάσματος 25(OH)D σε ασθενείς HT είναι μια πραγματική αντανάκλαση της ανεπαρκούς κατάστασης της βιταμίνης D, πόσο μάλλον ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι αιτία της HT. Οι μελέτες πρέπει να μετρήσουν τις συγκεντρώσεις ορού / πλάσματος όχι μόνο 25(OH)D αλλά και 1,25(OH) $_2$ D και μάλιστα 24,25(OH) $_2$ D, για να αποκτήσουν μια σαφέστερη εικόνα. Ακόμα και τότε, οι συγκεντρώσεις στο θυρεοειδή και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού δεν θα αποκαλυφθούν απαραίτητα. Απαιτούνται δοκιμές για την αποσαφήνιση της συσχέτισης μεταξύ της βιταμίνης D και της HT, έτσι ώστε να μπορούν να γίνουν σαφείς προτάσεις βάσει τεκμηρίων. (Shiqian Hu, 2017). Η οδηγία της ενδοκρινικής κοινότητας των ΗΠΑ είναι ότι μια ημερήσια δόση βιταμίνης D των 1500-2000 IU είναι απαραίτητη για την αύξηση του επιπέδου του αίματος των 25(OH)D συνεχώς πάνω από 30ng/mL, ενώ το Ινστιτούτο Ιατρικής των Η.Π.Α. ανέφερε ότι το ανεκτό ανώτερο επίπεδο ημερήσιας πρόσληψης, πάνω από την οποία υπάρχει πιθανότητα δυσμενών αποτελεσμάτων της υγείας είναι 4000 IU ανά ημέρα και μπορεί να αυξηθούν μετά από χρόνια χρήση. Επίπεδα 25(OH)D μεταξύ 30 και 40ng/mL, είναι επαρκείς για την αποφυγή των μεταβολικών και αυτοάνοσων διαταραχών. Σε περισσότερο από 97% του πληθυσμού, μπορεί να επιτευχθεί με μια βέλτιστη δοσολογία περίπου 2000 IU χοληκαλσιφερόλης ημερησίως, ανεξάρτητα από την αυξημένη έκθεση σε UVB. (Michael I. Lontiris, 2017)

Εν τω μεταξύ, θα ήταν καλό να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς αποφεύγουν την εμφανή ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Ωστόσο, έχει προταθεί ότι υψηλά επίπεδα 1,25(OH) $_2$ D (π.χ. που επιτυγχάνονται από συμπλήρωση), μπορεί να έχουν τη δυνατότητα να μεταθέτουν τους φυσικούς συνδέτες από πυρηνικούς υποδοχείς όπως οι υποδοχείς α - και β -θυρεοειδούς ορμόνης. Εάν η T3 είναι πράγματι εκτοπισμένη από τους υποδοχείς της θυρεοειδικής ορμόνης, μπορεί να υπάρξουν δυσμενείς επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα. Νέα δεδομένα δείχνουν επίσης ότι όσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση της 25(OH)D κατά τη συμπλήρωση, τόσο μεγαλύτερη είναι η μετατροπή στο ανενεργό 24,25(OH) $_2$ D, με αποτέλεσμα την μηδενική επίδραση. (Shiqian Hu, 2017)

Η κύρια παρενέργεια της υπερθεραπείας της βιταμίνης D είναι η υπερασβεστιαμία (επίπεδα ορού ασβεστίου πάνω από 11mg/dL) και η νεφρολιθίαση. Για να αποφευχθεί η ασβεστοποίηση των στεφανιαίων αρτηριών, το οποίο αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης της καρδιαγγειακής νόσου (CVD), μπορεί να είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χρήση χοληκαλσιφερόλης με βιταμίνη K2 (μενακινόνες). Ασθενείς με νεφρική νόσο δεν μπορούν να μετατρέψουν την 25(OH)D σε ενεργό 1,25(OH)₂D και πρέπει να λαμβάνουν καλσιτριόλη αντί για χοληκαλσιφερόλη. Επιπλέον, εμείς πρέπει να εξετάσουμε τις πιθανές αλληλεπιδράσεις ορισμένων φαρμάκων με συμπληρώματα βιταμίνης D.

Εκτός από τη χοληκαλσιφερόλη ή την καλσιτριόλη, μια τακτική έκθεση στο ηλιακό φως μπορεί να συμβάλει

στην πρόληψη και στη διαχείριση της δραστηριότητας της βιταμίνης D στους ασθενείς με HT. Είναι προφανές ότι η υπερβολική έκθεση στον ήλιο και το ηλιακό έγκαυμα πρέπει να αποφεύγονται λόγω του υψηλού κινδύνου για καρκίνο του δέρματος (ιδιαίτερα μελάνωμα). (Michael I. Lontiris, 2017)

3.8.1. Πληροφορίες από σχετικές μελέτες

Διατριβές (που γίνονται στο Πανεπιστήμιο Jilin και στο Zheng-zhou Πανεπιστήμιο της Κίνας) έδειξαν ότι ο συνδυασμός βιταμίνης D με φάρμακα κατά του θυρεοειδούς ή με θυρεοειδική ορμόνη συμβάλλει στη θεραπεία του ΑΙΤD καταστέλλοντας την αυτοάνοση αντίδραση και μειώνοντας τα επίπεδα των θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων στον ορό. Ωστόσο, ο βέλτιστος ρόλος, ο στόχος και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της συμπλήρωσης χοληκαλσιφερόλης (CF) σε ασθενείς HT ή σε ασθενείς ΑΙΤD, καθώς και οι βέλτιστες ασφαλείς δόσεις του, απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες μελέτες δεν έδειξαν τοξικότητα βιταμίνης D σε ενήλικες με πρόσληψη βιταμίνης D κάτω από 30.000 / ημέρα και 25(OH)D ορού κάτω από 200ng/mL. Επιπλέον, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Αμερικανικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας, όλοι οι ενήλικες με ανεπάρκεια βιταμίνης D θα πρέπει να υποβάλλονται σε αγωγή με 50.000 IU βιταμίνης D2 ή βιταμίνης D3 μία φορά την εβδομάδα για 8 εβδομάδες ή το ισοδύναμο του 6000 IU βιταμίνης D2 ή βιταμίνης D3 καθημερινά, για να επιτευχθεί επίπεδο αίματος 25(OH)D άνω των 30ng/mL, ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης 1500-2000 IU ημερησίως. Ωστόσο, η συμπλήρωση της βιταμίνης D για τη θεραπεία των ασθενών με HT δεν συνιστάται στις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας, προφανώς λόγω της έλλειψης σχετικών κλινικών δοκιμών που διεξήχθησαν σε ανθρώπους.

Η μελέτη έδειξε επίσης ότι η συμπλήρωση CF για 4 μήνες σε 186 ασθενείς HT με ανεπάρκεια βιταμίνης D μείωσε τον ΔΜΣ χωρίς διακρίσεις κατά $2,2\text{kg} / \text{m}^2$. Παρόλο που αρκετές μελέτες έχουν αποκαλύψει μια απώλεια βάρους μετά τη συμπλήρωση βιταμίνης D, αυτή η απώλεια φαίνεται ότι είναι ασήμαντα επηρεασμένη από τη συμπλήρωση βιταμίνης D στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες. Η Vigna et al. (2015) έδειξε ότι η συμπλήρωση 6 μηνών με 25.000 IU και 100.000 IU CF ανά μήνα με ισορροπημένα μέτρια χαμηλή σε θερμίδες διατροφή σε παχύσαρκους / υπέρβαρους ασθενείς παρουσίασε σημαντικά μείωση βάρους κατά 3,8kg και 5,4kg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με μη λήψη συμπληρώματος (-1,2kg). (Vigna L, 2015) Επίσης, η συμπλήρωση με βιταμίνη D σε συνδυασμό με άσκηση ή ήπιο θερμιδικό περιορισμό έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τους δείκτες της φυσικής κατάστασης και της φλεγμονής.

Τα ποικίλα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με το βαθμό των επιπτώσεων της συμπλήρωσης βιταμίνης D στο βάρος θα μπορούσαν να εξηγηθούν κυρίως από τα διαφορετικά πρότυπα των ασθενών και των υποκείμενων ασθενειών, τις διαφορετικές δόσεις της χορηγούμενης βιταμίνης D, και τους διάφορους στόχους που επιδιώκονται για τον ορό 25(OH)D. Η γνώση είναι ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την αλλαγή βάρους μετά την συμπλήρωση CF σε ασθενείς με HT. Στη μελέτη, το ποσοστό υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών ήταν σχετικά χαμηλό, οι διατροφικές τους συνήθειες δεν είχαν αλλαγή κατά τη διάρκεια της συμπλήρωσης των 4 μηνών, και ως εκ τούτου η αλλαγή του ΔΜΣ αναμένονταν να είναι ασήμαντη.

Παρά τις ευεργετικές επιδράσεις της συμπλήρωσης CF για 4 μήνες στον ορό αντι-TPO, δεν αποκαλύφθηκε μια υπερηχητική αλλαγή του θυρεοειδούς μεταξύ των ασθενών με HT. Αυτό το εύρημα δεν ήταν έκπληξη λαμβάνοντας υπόψη ότι αν και μια US είναι ευρέως διαθέσιμη, μη επεμβατική και χαμηλού κόστους τεχνική. Δεν συσχετίζεται με μια σύντομη βελτίωση της αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας, όπου η μείωση στα επίπεδα ορού θα μπορούσε να εκφραστεί στα αντι-TPO (στατιστικά σημαντικός), στα αντι-TG (στατιστικά μη σημαντικός) και στη TSH (στατιστικά μη σημαντική). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι πολλοί ασθενείς με HT (διάγνωση με βιοψία με βελόνα αναρρόφησης/FNAB) μπορεί να έχουν θετικά υπερηχογραφικά ευρήματα θυρεοειδούς που υποδηλώνουν HT, χωρίς να κυκλοφορούν αυτοαντισώματα.

Επίσης, αντι-TG βρέθηκαν σε ποσοστό άνω του 75% των ασθενών με HT σε σύγκριση με το 10%-30% των ασυμπτωματικών ατόμων, αλλά αντι-TPO βρίσκονται πάνω από το 20% των ασυμπτωματικών ατόμων, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους και πάνω από το 90% των ασθενών με HT. Μόνο η FNAB του θυρεοειδούς αδένος μετά από μια επαρκή χρονική περίοδο, και όχι αυτές οι

μειώσεις, θα μπορούσαν να αποδείξουν μια καλή βελτίωση της ιστοπαθολογικής κατάστασης (λεμφοκύτταρα στη διήθηση) του θυρεοειδούς αδένος λόγω συμπλήρωσης CF. Οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης είναι η έλλειψη ομάδας ελέγχου, χωρίς τυφλό πρωτόκολλο, χωρίς ιστολογικές ενδείξεις HT, όμως η παρούσα μελέτη αποκάλυψε ένα σημαντικό αποτέλεσμα της συμπλήρωσης CF σε επίπεδα anti-TPO στον ορό σε ασθενείς HT με ανεπάρκεια σε βιταμίνη D.

Συμπερασματικά, απέδειξε ότι η πλειοψηφία (85,3%) των Ελλήνων ασθενών με HT που κατοικούν και δουλεύουν στο νησί της Κρήτης είχε χαμηλά επίπεδα ορού 25(OH)D που συσχετίστηκαν αντιστρόφως με ορό anti-TPO αντισώματα θυρεοειδούς. Επίσης, η μελέτη έδειξε ότι 4 μήνες με συμπλήρωμα CF σε αυτούς τους ασθενείς προκάλεσαν σημαντική μείωση (20,3%) στα επίπεδα anti-TPO ορού. Αυτές οι αναφορές δείχνουν ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να σχετίζεται με την παθογένεση του HT και ότι η συμπλήρωσή της θα μπορούσε να συμβάλει στη θεραπεία ασθενών με HT. Ωστόσο, είναι απαραίτητες περαιτέρω μελέτες να σχεδιαστούν ειδικά για την αξιολόγηση του ευεργετικού αποτελέσματος και τη σχέση κόστους / αποτελεσματικότητας της λήψης συμπληρωμάτων βιταμίνης D για το HT. (1* Elias E. Mazokorakis MD, 2015)

3.8.2. Παρουσίαση της ελληνικής μελέτης “ Η βιταμίνη D σχετίζεται με την παθογένεση και τη θεραπεία της θυρεοειδίτιδας του Hashimoto; ”

Μελετήθηκαν 218 ασθενείς με HT, ευθυρεοειδείς Κρητικοί Έλληνες πολίτες: 180 γυναίκες και 38 άντρες. Μεταξύ αυτών των ασθενών, 186 (85,3%) είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D που ορίστηκε ως επίπεδα ορού 25(OH)D <30ng/mL. Η μέση ηλικία όλων αυτών των 218 ασθενών με HT ήταν 35,3 ± 8,5 έτη. Οι 186 ασθενείς HT με ανεπάρκεια βιταμίνης D έλαβαν βιταμίνη D3 (χοληκαλσιφερόλη, CF) από το στόμα, 1200-4000 IU, καθημερινά για 4 μήνες με στόχο τη διατήρηση επιπέδων ορού 25(OH)D 40ng/mL. Δεν υπάρχουν αλλαγές στα υπερηχογραφικά ευρήματα. (1* Elias E. Mazokorakis MD, 2015)

Πίνακας 3: Επιπτώσεις της συμπλήρωσης χολεκαλσιφερόλης στις μεταβλητές της μελέτης από 186

Variables	25(OH)D3 (ng/mL)	Anti-TPO (IU/mL)	Anti-TG (IU/mL)	BMI (kg/m ²)	TSH (μIU/mL)
Total (n=186)					
Initial	14.6±7.2	364±181	16.8±7.3	27.4±3.7	2.5±1.7
Final	45.7±4.3	290±116	15.9±5.4	26.8±4.3	2.4±1.5
Change (%)	213	-20.3	-5.3	-2.2	-4
P value	<0.0001	<0.0001	0.18	0.15	0.54

Data are expressed as mean±SD (M±SD) and percentage %. Anti-TPO: anti-thyroid peroxidase antibodies; Anti-TG: anti-thyroglobulin antibodies; BMI: body mass index; P: significance value, TSH: thyrotropin.

ασθενείς HT με ανεπάρκεια βιταμίνης D (1* Elias E. Mazokorakis MD, 2015)

Σε μια άλλη μελέτη, τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας που επηρεάζει την παρουσία των Anti-TPO στην AITD. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση είκοσι case control αποκάλυψε ότι ασθενείς με AITD (ασθενείς με HT ή της νόσου του Grave) σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου είχαν χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D και ήταν πιθανότερο να έχουν έλλειψη βιταμίνης D στην παθολογική διαδικασία της AITD. Ωστόσο, άλλες μελέτες απέτυχαν να συσχετίσουν την ανεπάρκεια βιταμίνης D με την αυτοανοσία του θυρεοειδούς. Οι μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται η υπόθεση ότι η βιταμίνη D συνδέεται με αυτοανοσία δεν είναι σαφείς και συνδέονται πιθανώς με τις αντιφλεγμονώδεις και ανοσορυθμιστικές λειτουργίες.

Ωστόσο, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η έλλειψη βιταμίνης D στην AITD είναι το αποτέλεσμα της παθογένειας της AITD και το επακόλουθο αποτέλεσμα, είναι η δυσλειτουργία του υποδοχέα της βιταμίνης D. Επίσης, πρέπει να έχουμε κατά νου ότι πολλοί ασθενείς με HT έχουν αυτοάνοση διαταραχή, υπολειτουργία του θυρεοειδή ή άλλες αιτίες που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην παραγωγή, την απορρόφηση και τη χρήση της βιταμίνης D, παρά την επαρκή έκθεση στο ηλιακό φως. Τα αμφιλεγόμενα και ποικίλα αποτελέσματα μελετών σχετικά με τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και του HT θα μπορούσαν να εξηγηθούν κυρίως μέσω της αλληλεπίδρασης και της εργαστηριακής μεταβλητότητας στις μετρήσεις της 25(OH)D, μέσω αποκοπής για την απομάκρυνση της ανεπάρκειας βιταμίνης D και τη μέθοδο διάγνωσης του HT.

Αυτό το ζήτημα εγείρει το ερώτημα αν η χορήγηση της CF είναι χρήσιμη για τη θεραπεία των ασθενών με HT ή με AITD. Το θετικό αποτέλεσμα της συμπλήρωσης βιταμίνης D στη θεραπεία ή την πρόληψη του AITD έχει αποδειχθεί μόνο σε δύο πειραματικές μελέτες σε ζώα. Οι γνωστές διαθέσιμες μελέτες σε ανθρώπους είναι επίσης ελάχιστες. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μιας μικρής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής έδειξαν ότι η θεραπεία με CF (απλή από του στόματος δόση 450.000 IU) μείωσε σημαντικά τα επίπεδα ορού αντι-TPO και αντι-TG σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με HT (16 ασθενείς HT έλαβαν CF και 12 ασθενείς HT έλαβαν εικονικό φάρμακο). Σε αυτή τη μελέτη, τα επίπεδα ορού anti-TPO και anti-TG, μειώθηκαν κατά 56,1% (από 266,27 IU / mL σε 116,88 IU / mL) και 48,3% (από 226,27 IU / mL έως 116,88 IU / mL) μετά από εννέα μήνες της συμπλήρωσης CF αντίστοιχα. (1* Elias E. Mazokorakis MD, 2015)

3.9. Διαιτητική θεραπεία σε άτομα με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα

Σε ασθενείς με AITD, εκτός από την φαρμακολογική θεραπεία, η θεραπεία πρέπει να υποστηρίζεται με αλλαγή των διατροφικών συνηθειών. Η κατάλληλη διατροφή βοηθά στην ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου, τη διατήρηση μιας καλής υγείας και την καταπολέμηση του υποσιτισμού. Στην κατάσταση της ανεπάρκειας της θυρεοειδικής ορμόνης ο ρυθμός του μεταβολισμού επιβραδύνεται και το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειας από τα τρόφιμα αποθηκεύεται στον λιπώδη ιστό, ο οποίος συμβάλλει στην εμφάνιση του επιπλέον σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας. Γι' αυτό το λόγο συνιστάται να εισαχθεί η θεραπεία μιας ισορροπημένης διατροφής για απώλεια βάρους. Αν ο υποθυρεοειδισμός συμβαίνει μαζί με άλλες ασθένειες, συνιστάται η εισαγωγή μιας διατροφής που θα ήταν κατάλληλη για την οντότητα της νόσου. Πριν από την εισαγωγή της διατροφικής θεραπείας είναι απαραίτητο να ομαλοποιηθούν οι συγκεντρώσεις της θυρεοειδούς ορμόνης, επειδή η ανεπάρκεια τους μπορεί να επιβραδύνει το μεταβολισμό. Ακόμη, η μείωση της πρόσληψης ενέργειας δεν θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην θεραπεία ασθενών με υποθυρεοειδισμό που έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος. Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού βασίζεται κυρίως στην ορμονική θεραπεία. Συνθετικά ανάλογα θυρεοειδικών ορμονών πρέπει να λαμβάνονται το πρωί με άδειο στομάχι, περίπου 30 λεπτά πριν φάτε ένα γεύμα και να το λάβετε με ένα ποτήρι νερό. Έχει παρατηρηθεί ότι ο σίδηρος μπορεί να αναστείλει την απορρόφηση της λεβοθυροξίνης. Άλλοι παράγοντες που παρεμποδίζουν την απορρόφηση της λεβοθυροξίνης από τον γαστρεντερικό σωλήνα είναι μια διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, μια χορτοφαγική διατροφή, τα παρασκευάσματα αλουμινίου και η κοιλιοκάκη (CD). Οι goitrogens ουσίες έχουν αρνητικό

αντίκτυπο στην λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου. Τα goitrogens είναι ουσίες που βρίσκονται σε διάφορα είδη τροφίμων. Αυτές οι ενώσεις επηρεάζουν το μεταβολισμό του ιωδίου και αναστέλλουν τη σύνθεση της ορμόνης του θυρεοειδούς. Ιδιαίτερα ευαίσθητοι είναι οι ασθενείς που πάσχουν από ανεπάρκεια ιωδίου. Και η πρόσληψη ιωδίου και η αποθήκευση του από τον θυρεοειδή αδένου μπορεί να διαταραχθεί από θειοκυανικά, ισοθειοκυανικά, νιτρώδη, ενώσεις θειο-οξαζολιδόνης και κυανογόνες ενώσεις που βρέθηκαν κυρίως στα σταυροειδή φυτά. Η goitergenic δράση εκδηλώνεται από τους κυανόγονους γλυκοζίτες που περιλαμβάνονται στις πατάτες και το καλαμπόκι και από τα n-προπυλοδισουλφίδια που υπάρχουν στα κρεμμύδια και το σκόρδο, τα οποία αναστέλλουν την πρόσληψη ιωδίου και παρεμβαίνουν στον μεταβολισμό της θυρεοσφαιρίνης. Τα προϊόντα που παρουσιάζουν goitrogenic ιδιότητες μειώνουν τη δραστηριότητά τους έως και κατά 30% κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος. Οι goitrogenic ουσίες δεν θα πρέπει να καταναλώνονται με προϊόντα υψηλής περιεκτικότητας σε ιώδιο, επειδή μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του ιωδίου. Οι συστάσεις δείχνουν ότι οι ασθενείς με υποθυρεοειδισμό θα πρέπει να μειώσουν την πρόσληψη των τροφών που είναι μια πλούσια πηγή goitrogen. Ωστόσο, δεν πρέπει να εξαλείψουν εντελώς αυτά τα προϊόντα από την καθημερινή τους διατροφή, επειδή περιέχουν και άλλα απαραίτητα μικροστοιχεία και βιταμίνες.

Οι σπόροι σόγιας έχουν υψηλή διατροφική αξία εξαιτίας της παρουσίας εύπεπτων πρωτεϊνών, της παρουσίας πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) και των ολιγο- και πολυσακχαριτών. Επιπλέον, η σόγια είναι πλούσια πηγή σαπωνινών και ισοφλαβονών. Οι ερευνητές θεωρούν ότι η σόγια μπορεί επίσης να έχει καταστροφικές ιδιότητες και να επηρεάσει δυσμενώς το σύστημα αποβολής στο σώμα. Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε μια ομάδα παιδιών που έδειξαν σημάδια συγγενούς υποθυρεοειδισμού (CH) και κατανάλωσαν ανάμειξη σόγιας παρατηρήθηκαν διαταραχές του θυρεοειδούς και μειωμένη απορρόφηση της λεβοθυροξίνης από την γαστρεντερική οδό. Fort et al. ανέφεραν σχέση μεταξύ της κατανάλωσης σόγιας κατά τη βρεφική ηλικία και της ανάπτυξης ATD. Επιπλέον, η συχνότητα της διατροφής με συμπληρώματα γάλακτος που περιέχουν σόγια ήταν σημαντικά υψηλότερη στα παιδιά με ATD (31%) από ό, τι στα αδέρφια τους (12%) και στην ομάδα ελέγχου (13%). Επίσης, παρατηρήθηκε αρνητική επίδραση στους υγιείς ενήλικες. Η πρώτη ομάδα των ερωτηθέντων κατανάλωσε 30 γραμμάρια σπόρων σόγιας επί 30 ημέρες, ενώ η δεύτερη ομάδα κατανάλωνε 30 γραμμάρια σπόρων σόγιας επί 3 μήνες. Δεν υπήρξε αρνητική επίδραση της κατανάλωσης σόγιας στη λειτουργία του θυρεοειδούς στην πρώτη ομάδα ασθενών. Ωστόσο, στη δεύτερη ομάδα, υπήρξε εμφάνιση γρίπης και συμπτώματα που υποδεικνύουν την πιθανή ανάπτυξη υποθυρεοειδισμού. Όλα τα άτομα υπέφεραν από δυσκοιλιότητα, γενική αδυναμία, κόπωση και υπνηλία. Τα παρατηρούμενα συμπτώματα υποχώρησαν μετά την εξάλειψη της σόγιας από τη διατροφή. Η διατροφική θεραπεία

στη νόσο του Hashimoto πρέπει να είναι με βάση τις αρχές της διατροφικής θεραπείας στον υποθυρεοειδισμό. Η ενεργειακή αξία στους υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς δεν πρέπει να μειώνεται δραστικά, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει μείωση του μεταβολισμού. Η παροχή θρεπτικών συστατικών αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη, διότι τέτοια συμπληρώματα όπως το PUFA, τα ωμέγα-3 και οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες θα μπορούσαν να ανακουφίσουν τα συμπτώματα της νόσου. Μια ισορροπημένη διατροφή στον υπερθυρεοειδισμό είναι ένας παράγοντας που υποστηρίζει τη φαρμακολογική θεραπεία. Ένας από τους πρωταρχικούς στόχους μιας τέτοιας θεραπείας είναι να διατηρηθεί ένα σωστό βάρος. Οι υπερβολικές μεταβολικές διεργασίες ευθύνονται για υπερβολικές απώλειες του σωματικού βάρους. Ανάλογα με την πορεία της νόσου, η θεραπεία είναι διαφορετική και η πρόσληψη ενέργειας στη διαίτα μπορεί να αυξηθεί ακόμη και μερικές δεκάδες τοις εκατό. Επιπλέον, εξαιτίας του σοβαρού καταβολισμού πρωτεϊνών συνιστάται η αύξηση της πρόσληψης πρωτεΐνης από τη διατροφή. Ο υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται επίσης με την απώλεια του λιπώδους ιστού. Αυτό είναι αποτέλεσμα αυξημένης λιπόλυσης που οδηγεί στην αύξηση της συγκέντρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και γλυκερόλης στον ορό του αίματος, καθώς και μειωμένη συγκέντρωση χοληστερόλης μπορεί επίσης να παρατηρηθεί. Η υπερβολικά χαμηλή πρόσληψη λίπους προκαλεί δυσλειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος και διαταραχή στην απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών. Είναι επίσης σημαντικό να δοθεί η κατάλληλη ποσότητα βιταμινών που επηρεάζουν την πορεία της νόσου και τη διατροφική κατάσταση. Οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες μειώνουν το οξειδωτικό στρες, το οποίο επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος. Σε ασθενείς με νόσο του Graves, οι οποίοι αντιμετωπίζονται φαρμακολογικά, η αντιοξειδωτική συμπλήρωση μπορεί να έχει θετικές επιδράσεις στη μείωση των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου (Anna Kawicka, 2015).

4. Πειραματικό μέρος

4.1 Σκοπός

Να διερευνηθεί η επίδραση της χορήγησης από του στόματος συμπληρώματος βιταμίνης D στα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (anti-TPO και anti-TG) σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) και ανεπάρκεια βιταμίνης D.

4.2. Μέθοδοι

4.3. Δείγμα

Στην παρούσα μελέτη, 10 πάσχοντες από θυρεοειδίτιδα Hashimoto έρχονται στο ενδοκρινολογικό ιατρείο, υπόκεινται σε βιοχημικές εξετάσεις, κατόπιν συγκατάθεσής τους, και δίνουν ένα δείγμα αίματος για διερεύνηση των επιπέδων των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και της βιταμίνης D. Ακόμα, γίνονται οι ακόλουθες ανθρωπομετρικές μετρήσεις: σωματικό βάρος, ύψος, περιφέρεια μέσης και περίμετρος ισχύων. Έπειτα, υποβάλλονται σε συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D 25000 I.U./ την εβδομάδα για 3μήνες. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα θα επαναληφθούν οι ίδιες ανθρωπομετρικές και βιοχημικές εξετάσεις, ώστε να προκύψουν συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της λήψης βιταμίνης D στα αντιθυρεοειδικά αντισώματα στους ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Επίσης οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο που σκοπό είχε την αποκάλυψη διαφόρων στοιχείων, όπως η συχνότητα κατανάλωσης ορισμένων τροφίμων και η συχνότητα έκθεσης στον ήλιο με ή χωρίς τη χρήση αντηλιακού.

4.4 Ερωτηματολόγιο

Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 38 ερωτήσεις και αναπτύχθηκε με στόχο τον εντοπισμό στοιχείων που αφορούν δημογραφικές πληροφορίες, ανθρωπομετρικά στοιχεία, γυναικολογικά στοιχεία, ιατρικό ιστορικό, συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων αυξημένων σε βιταμίνη D, χρόνος έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία και χρήση αντηλιακού. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα εύκολο και αξιόπιστο μέσο έρευνας, καθώς η συμπλήρωσή του είναι εύκολη, γίνεται σε σύντομο χρόνο και με την επίβλεψη του συμμετέχοντα.

4.5. Στατιστική ανάλυση

Η συλλογή και η ομαδοποίηση των δεδομένων, η δημιουργία γραφημάτων καθώς και η στατιστική ανάλυση έγινε μέσω του προγράμματος Microsoft Office Excel 2016. Αρχικά περάστηκαν και κωδικοποιήθηκαν όλες οι ερωτήσεις και απαντήσεις του ερωτηματολογίου. Στη συνέχεια οι κωδικοποιημένες απαντήσεις καταχωρήθηκαν σε βάσεις δεδομένων με την χρήση του προγράμματος και δημιουργήθηκαν γραφήματα για κάθε μια ερώτηση ξεχωριστά. Στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε και στο πρόγραμμα IBM SPSS Statistics 25 ώστε να βρεθεί αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της TSH, των Anti-TPO, Anti-TG και της 25(OH)D πριν και μετά τη χορήγηση της βιταμίνης D.

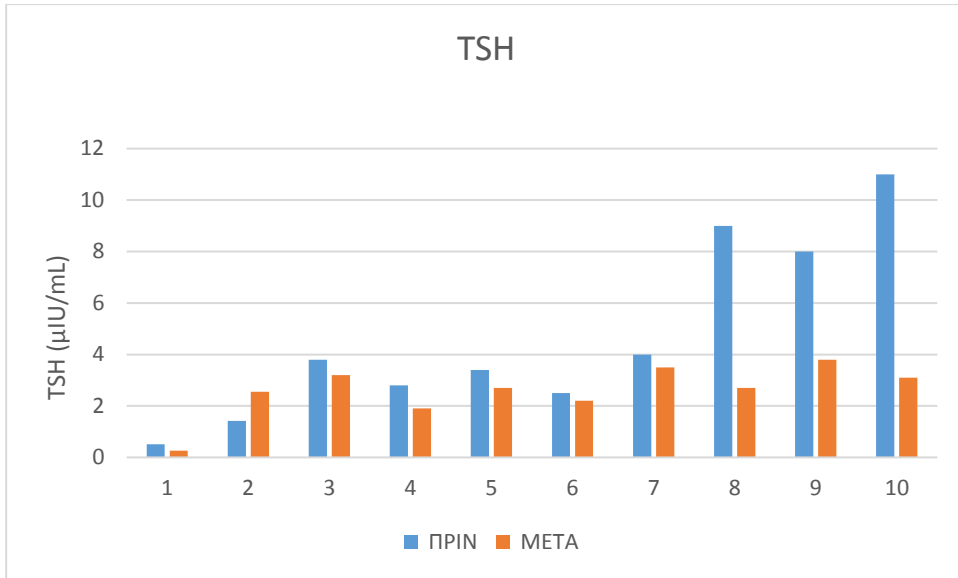
4.6. Αποτελέσματα

4.6.1. Αποτελέσματα

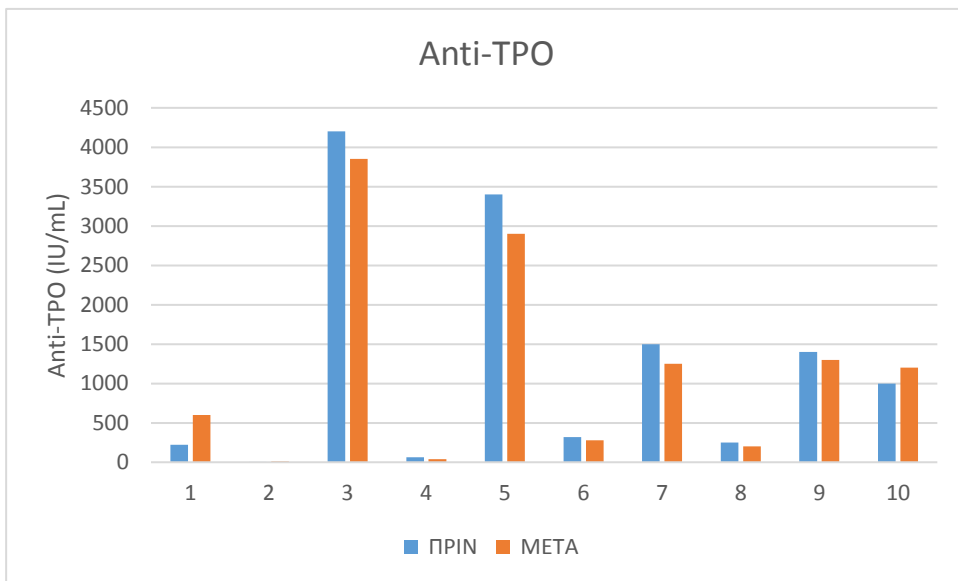
Στην ομάδα παρέμβασης με χορήγηση βιταμίνης D, το 30% είναι άνδρες και το 70% γυναίκες. Λογικό αποτέλεσμα καθώς το Hashimoto, όπως και τα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα είναι πιο συχνά στις γυναίκες απ' ό τι στους άνδρες. Το ηλικιακό εύρος των ατόμων κυμαίνεται από 21 ετών έως 69 ετών. Ακόμη, το 80% των ατόμων που συμμετείχαν στην έρευνα βρίσκονται σε εξέλιξη της νόσου, ενώ το 20% είναι στην αρχή.

Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης (10 ασθενείς με ΗΤ)

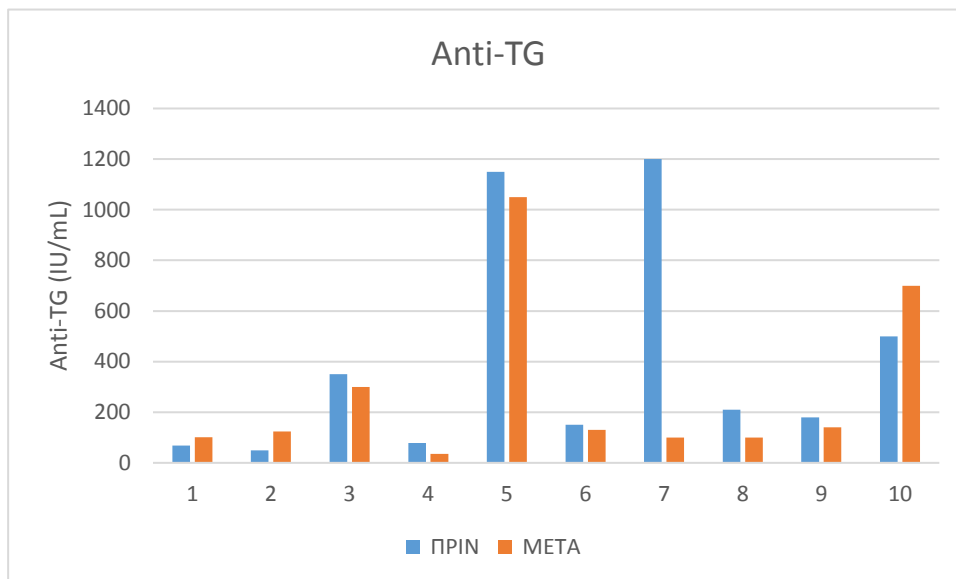
Ανθρωπομετρικές τιμές	
BMI (kg/m)	25,7 ± 3,08
<18.5	0
18.5-24.9	6
25.0-29.9	2
30.0-35.0	2
Περίμετρος μέσης	82,45 ± 9,85
Περίμετρος ισχίων	93,7 ± 9,58
Αρτηριακή πίεση	
Συστολική (mmHg)	<130 (70%)
Διαστολική (mmHg)	<85 (80%)
Επίπεδα 25(OH)D ορού	14,4 ± 4,28
Επάρκεια (≥30ng/mL)	0 (0%)
Μέτρια ανεπάρκεια (20-29.9ng/mL)	21,5 (20%)
Μέση ανεπάρκεια (10-19.9ng/mL)	13,84 (60%)
Πλήρη ανεπάρκεια (<10ng/mL)	9,3 (20%)
TSH (μIU/mL)	4,64 ± 3
Anti-TPO (IU/mL)	1235,68 ±1391,36
Anti-TG (IU/mL)	393,56 ± 412,1



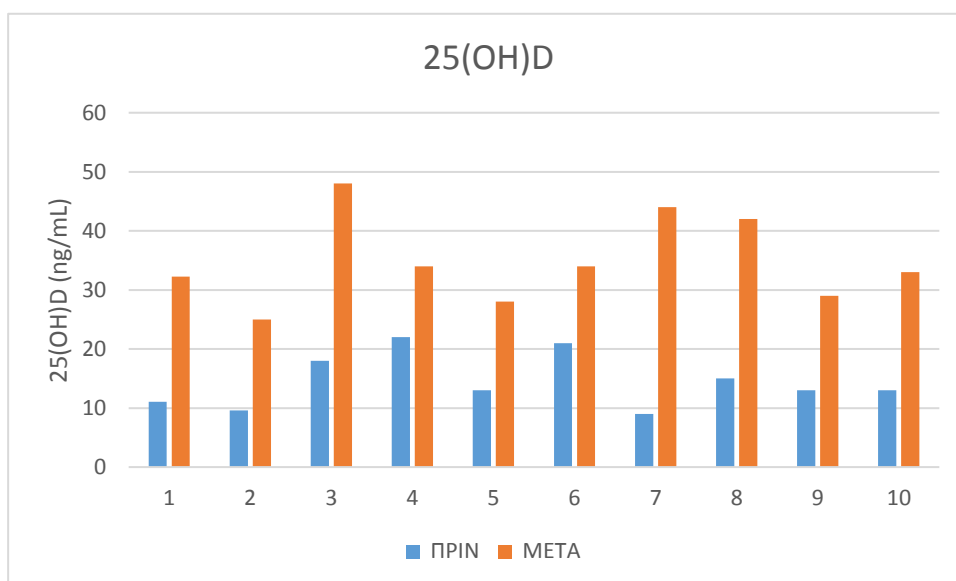
Εικόνα 4: Αναπαράσταση των τιμών της TSH πριν και μετά την χορήγηση βιταμίνης D για το κάθε άτομο



Εικόνα 5: Αναπαράσταση των τιμών των Anti-TPO πριν και μετά την χορήγηση βιταμίνης D για το κάθε άτομο



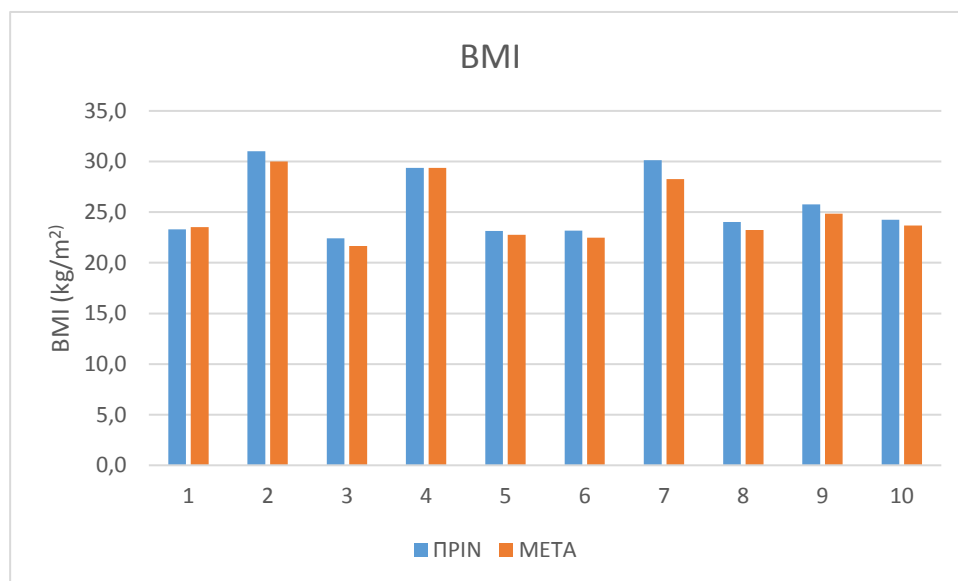
Εικόνα 6: Αναπαράσταση των τιμών των Anti-TG πριν και μετά την χορήγηση βιταμίνης D για το κάθε άτομο



Εικόνα 7: Αναπαράσταση των επιπέδων 25(OH)D πριν και μετά την χορήγηση βιταμίνης D για το κάθε άτομο

Μετά την τρίμηνη χορήγηση χολεκαλσιφερόλης, σημειώθηκε μείωση στην τιμή της TSH για τα 9 εκ των δέκα ατόμων (Εικόνα 4). Θετική ήταν η επίδραση της βιταμίνης και ως προς τα αντισώματα (Anti-

TPO, Anti-TG) , καθώς στην πλειοψηφία των ασθενών οι τιμές τους μειώθηκαν(Εικόνα 5 και Εικόνα 6). Παράλληλα, τα επίπεδα ορού της 25(OH)D αυξήθηκαν σε όλα τα άτομα και σχεδόν όλοι βρίσκονται σε κατάσταση επάρκειας βιταμίνης D, δηλαδή πάνω από 30ng/mL (Εικόνα 7).



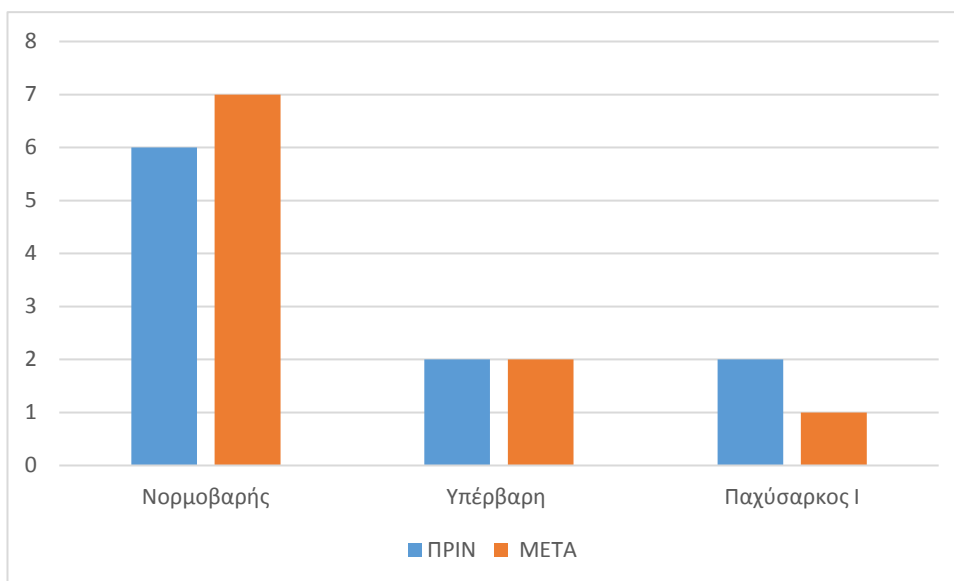
Εικόνα 8: Αναπαράσταση του BMI πριν και μετά την χορήγηση βιταμίνης D για το κάθε άτομο

Στην εικόνα 8 απεικονίζεται η μεταβολή του δείκτη μάζας σώματος του κάθε ασθενούς πριν και μετά την χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D. Φαίνεται ότι το 80% μείωσε το BMI του, το 10% το διατήρησε σταθερό και το 10% το αύξησε ελάχιστα και 0,2 μονάδες (kg/m²).

Μέσος όρος BMI πριν: 25,7 kg/m² (Υπέρβαροι)

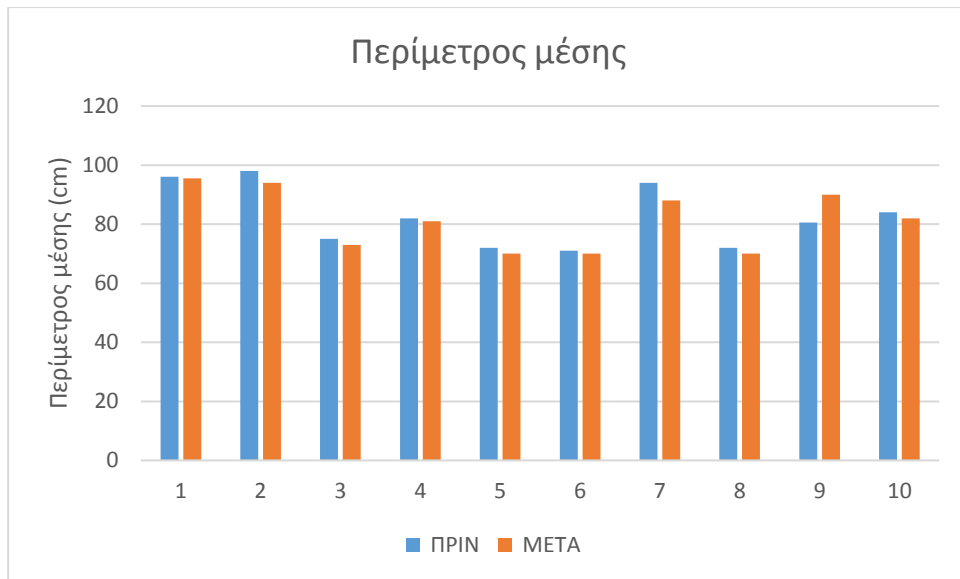
Μέσος όρος BMI μετά: 25 kg/m² (Νορμοβαρείς)

Επομένως ο μέσος όρος δείκτης μάζα σώματος πριν και μετά την χορήγηση μειώθηκε κατά 0,7 μονάδες (kg/ m²).

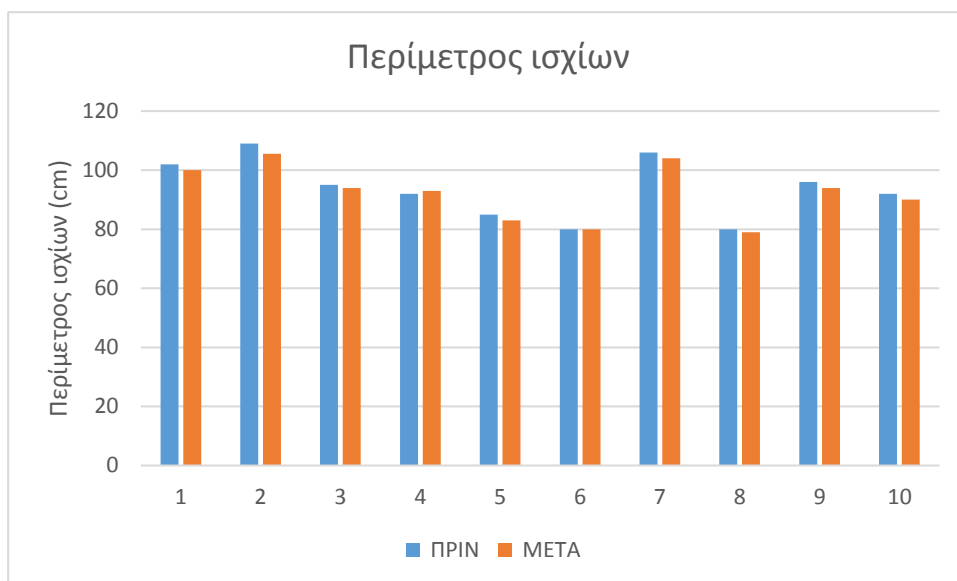


Εικόνα 9: Αναπαράσταση του αριθμού των ασθενών ανάλογα με την κατηγορία BMI που ανήκουν πριν και μετά την χορήγηση βιταμίνης D

Από την εικόνα 9 είναι ξεκάθαρο ότι οι νορμοβαρείς αυξήθηκαν, οι υπέρβαροι παρέμειναν σταθεροί και οι παχύσαρκοι ασθενείς μειώθηκαν. Τα άτομα με βάση το δείκτη μάζας σώματος (BMI) πριν την χορήγηση βιταμίνης D ανήκαν το 34% στην κατηγορία ατόμων με φυσιολογικό βάρος, το 33% στους υπέρβαρους και το 33% στους παχύσαρκους πρώτου βαθμού. Μετά την τρίμηνη χορήγηση της βιταμίνης D, τα ποσοστά άλλαξαν και το 70% των ατόμων ανήκουν στους νορμοβαρείς, το 20% στους υπέρβαρους και το 10% στους παχύσαρκους πρώτου βαθμού. Έτσι, υπήρξε μεγάλη μείωση των παχύσαρκων (από 33% σε 10%) και μείωση των υπέρβαρων ατόμων (από 33% σε 20%). Γενικά σημειώθηκε μείωση του σωματικού βάρους των ασθενών γεγονός το οποίο δεν μπορεί να με σιγουριά να αποδοθεί στην συμπλήρωση της βιταμίνης λόγω ότι η πτυχιακή δεν είχε σταθερούς παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το βάρος των ασθενών. Το συγκεκριμένο ενδεχόμενο χρίζει περαιτέρω διερεύνηση.



Εικόνα 10: Αναπαράσταση των τιμών της περιμέτρου μέσης πριν και μετά την χορήγηση βιταμίνης D για το κάθε άτομο



Εικόνα 11: Αναπαράσταση των τιμών της περιμέτρου ισχίων πριν και μετά την χορήγηση βιταμίνης D για το κάθε άτομο

Στους περισσότερους ασθενείς η περίμετρος μέσης και ισχίων μειώθηκε (Εικόνα 10 και Εικόνα 11), όπως συνέβη και στον μέσο όρο. Πιο συγκεκριμένα, μέσος όρος περιμέτρου μέσης στην αρχή ισούται

με 82,45 cm και στην συνέχεια μειώθηκε κατά 1,10 cm. Ακόμα, μέσος όρος περιμέτρου ισχίων στη αρχή 93,7 cm και μετά την παρέμβαση μειώθηκε κατά 1,45 cm.

Αποτελέσματα από το IBM SPSS Statistics 25

Αρχικά δημιουργήθηκαν πέντε ομάδες, το δείγμα ως προς την TSH , ως προς τα Anti-TPO, ως προς τα Anti-TG, ως προς την 25(OH)D και ως προς τον BMI πριν και μετά τη χορήγηση της βιταμίνης D. Έγινε έλεγχος κανονικότητας, όπου και οι τέσσερις ομάδες δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, έτσι χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon για δυο εξαρτημένα δείγματα.

Test Statistics^a

	TSHμετα TSHπριν	-AntiTPOμετα AntiTPOπριν	-AntiTGμετα AntiTGπριν
Z	-2,090 ^b	-1,172 ^b	-1,070 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,037	,241	,285

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Test Statistics^a

	vitD_levels_μετα - vitD_levels_πριν
Z	-2,803 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,005

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
TSHμετα - TSHπριν	Negative Ranks	9 ^a	5,33	48,00
	Positive Ranks	1 ^b	7,00	7,00

	Ties	0 ^c		
	Total	10		
AntiTPOμετα - AntiTPOπριν	Negative Ranks	7 ^d	5,57	39,00
	Positive Ranks	3 ^e	5,33	16,00
	Ties	0 ^f		
	Total	10		
AntiTGμετα - AntiTGπριν	Negative Ranks	7 ^g	5,43	38,00
	Positive Ranks	3 ^h	5,67	17,00
	Ties	0 ⁱ		
	Total	10		

a. TSHμετα < TSHπριν

b. TSHμετα > TSHπριν

c. TSHμετα = TSHπριν

d. AntiTPOμετα < AntiTPOπριν

e. AntiTPOμετα > AntiTPOπριν

f. AntiTPOμετα = AntiTPOπριν

g. AntiTGμετα < AntiTGπριν

h. AntiTGμετα > AntiTGπριν

i. AntiTGμετα = AntiTGπριν

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
vitD_levels_μετα	-Negative Ranks	0 ^a	,00	,00
vitD_levels_πριν	Positive Ranks	10 ^b	5,50	55,00
	Ties	0 ^c		
	Total	10		

a. vitD_levels_μετα < vitD_levels_πριν

b. vitD_levels_μετα > vitD_levels_πριν

c. vitD_levels_μετα = vitD_levels_πριν

		Ranks		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
ΒΜΙμετά - ΒΜΙπριν	Negative Ranks	8 ^a	5,50	44,00
	Positive Ranks	1 ^b	1,00	1,00
	Ties	1 ^c		
	Total	10		

a. ΒΜΙμετά < ΒΜΙπριν

b. ΒΜΙμετά > ΒΜΙπριν

c. ΒΜΙμετά = ΒΜΙπριν

Test Statistics^a

	ΒΜΙμετά - ΒΜΙπριν
Z	-2,547 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,011

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Στον έλεγχο Wilcoxon επιθυμούμε το $Asymp.Sig.(2-tailed) < 0,05$, ώστε να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά. Αυτό συμβαίνει μόνο στη ομάδα ως προς την TSH, όπου $Asymp.Sig.(2-tailed)=0,037$, ως προς την 25(OH)D $Asymp.Sig.(2-tailed)=0,005$ και ως προς τον BMI $Asymp.Sig.(2-tailed)=0,011$. Στην ομάδα ως προς τα Anti-TPO το $Asymp.Sig.(2-tailed)=0,241$ ως προς τα Anti-TG $Asymp.Sig.(2-tailed)=0,285$. Ωστόσο, το 70% των τιμών και των δύο αντισωμάτων μειώθηκαν μετά την τρίμηνη χορήγηση της βιταμίνης D. Όπως ήταν αναμενόμενο τα επίπεδα τις βιταμίνης D αυξήθηκαν σημαντικά μετά την χορήγηση σε όλους τους ασθενείς. Τέλος, εδώ πρέπει να τονιστεί το γεγονός ότι στα πλαίσια της πτυχιακής το δείγμα των ασθενών ήταν πολύ μικρό και κρίνεται απαραίτητο λοιπόν, να πραγματοποιηθεί επιπλέον έρευνα με σαφώς μεγαλύτερα δείγματα.

Πίνακας 4: Η επίπτωση της χορήγησης βιταμίνης D στις μεταβλητές της μελέτης στους 10 ασθενείς HT με ανεπάρκεια βιταμίνης D.

n=10 ασθενείς	TSH (μIU/mL)	Anti-TPO (IU/mL)	Anti-TG (IU/mL)	25(OH)D (ng/mL)	BMI (kg/m ²)
Πριν	4,64±3,3	1235,7±1391,35	393,56±412,1	14,46±2,29	25,7±3,08
Μετά	2,6±0,94*	1163,1±1219,7	278,08±315	34,92±7,05*	25±2,9*
% Μεταβολή	-43,9	-6,03	-29,3	+141,5	-2,72
P _{value}	0,037	0,241	0,285	0,005	0,011

*Η TSH, η 25(OH)D και ο BMI σημείωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά.

Στην αρχή της μελέτης δύο ασθενείς ανήκαν στην κατηγορία της παχυσαρκίας πρώτου βαθμού. Μετά το τρίμηνο της συμπλήρωσης με την βιταμίνη D το ένα άτομο συνέχισε να είναι παχύσαρκο και η TSH του αυξήθηκε κατά 1,13 (μIU/mL). Ενώ το άλλο άτομο, μεταβάλλοντας το σωματικό του βάρος κατάφερε από παχύσαρκο να γίνει υπέρβαρο και να ρίξει την TSH του κατά 0,5 (μIU/mL) (

Πίνακας 5). Δεν μπορούμε να αντλήσουμε σαφή συμπεράσματα για τον αν η βιταμίνη D βοηθάει στην μείωση του σωματικού βάρους, διότι δεν υπήρχε απομόνωση άλλων παραγόντων που μπορεί να οδήγησαν σε αυτό το αποτέλεσμα ούτε έχουμε μεγάλο δείγμα.

Πίνακας 5 : Συγκεντρωτικός πίνακας των δύο παχύσαρκων ατόμων στην αρχή της έρευνας και η μεταβολή στον δείκτη μάζας σώματος τους και στην TSH.

BMI ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ	BMI ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ	TSH(μIU/mL)) ΠΡΙΝ	TSH(μIU/mL)) ΜΕΤΑ
Παχύσαρκος I (BMI=31 kg/m ²)	Παχύσαρκος I (BMI=30 kg/m ²)	1.42	2.55
Παχύσαρκος I (BMI=30.1 kg/m ²)	Υπέρβαρη (28.3 kg/m ²)	4	3.5

Στο δείγμα (n=10 άτομα) υπάρχουν δύο άτομα τα οποία βρίσκονται στην αρχή της νόσου και δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για το Hashimoto (χάπι T4) και πριν την έρευνα δεν είχαν πάρει συμπλήρωμα. Αμφότερα με την συμπλήρωση 25000 IU βιταμίνης D τα άτομα σημειώσανε μείωση ως προς την TSH, τα δύο αντισώματα και αύξησαν τα επίπεδα βιταμίνης στο αίμα τους. Ως αναφορά το δείκτη μάζας σώματος BMI (kg/m²) ο ένας ασθενής τον διατήρησε σταθερό, ενώ ο άλλος τον μείωσε κατά 0,7 (kg/m²) (Πίνακας 6Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Η μεταβολή της TSH, των αντισωμάτων, των επιπέδων της βιταμίνης D και του BMI για τους ασθενείς που βρίσκονται στην αρχή της νόσου.

Ασθενείς στην αρχή του HT	TSH(μIU/mL)	Anti-TPO(IU/mL)	Anti-TG (IU/mL)	25(OH)D (ng/mL)	BMI (kg/m ²)
1	↓0,9	↓15	↓43	↑12	σταθερό
2	↓0,3	↓40	↓20	↑13	↓0,7

Αποτελέσματα από το IBM SPSS Statistics 25

Για αρχή οι 10 ασθενείς που έλαβαν τρίμηνη χορήγηση βιταμίνης D, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Αυτούς που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για την HT (6 ασθενείς) , δηλαδή χάπι T4 και αυτούς που δεν λάμβαναν (4 ασθενείς). Τα δείγματα λόγω μεγέθους, δεν ακολουθούσανε την κανονική κατανομή, έτσι χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon για δυο εξαρτημένα δείγματα. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι το Asymp.Sig.(2-tailed) είναι το ίδιο με το p value.

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
TSHμετα - TSHπριν	Negative Ranks	5 ^a	3,60	18,00
	Positive Ranks	1 ^b	3,00	3,00
	Ties	0 ^c		
	Total	6		
AntiTPOμετα - AntiTPOπριν	Negative Ranks	3 ^d	3,33	10,00
	Positive Ranks	3 ^e	3,67	11,00
	Ties	0 ^f		
	Total	6		
AntiTGμετα - AntiTGπριν	Negative Ranks	3 ^g	3,33	10,00
	Positive Ranks	3 ^h	3,67	11,00
	Ties	0 ⁱ		
	Total	6		
BMIμετά - BMIπριν	Negative Ranks	5 ^j	4,00	20,00
	Positive Ranks	1 ^k	1,00	1,00

Ties	0 ^l	
Total	6	

- a. TSHμετα < TSHπριν
- b. TSHμετα > TSHπριν
- c. TSHμετα = TSHπριν
- d. AntiTPOμετα < AntiTPOπριν
- e. AntiTPOμετα > AntiTPOπριν
- f. AntiTPOμετα = AntiTPOπριν
- g. AntiTGμετα < AntiTGπριν
- h. AntiTGμετα > AntiTGπριν
- i. AntiTGμετα = AntiTGπριν
- j. BMIμετά < BMIπριν
- k. BMIμετά > BMIπριν
- l. BMIμετά = BMIπριν

Test Statistics^a

	TSHμετα - TSHπριν	AntiTPOμετα - AntiTPOπριν	AntiTGμετα - AntiTGπριν	BMIμετά - BMIπριν
Z	-1,572 ^b	-,105 ^c	-,105 ^c	-1,992 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,116	,917	,917	,046

- a. Wilcoxon Signed Ranks Test
- b. Based on positive ranks.
- c. Based on negative ranks.

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
TSHμετα - TSHπριν	Negative Ranks	4 ^a	2,50	10,00
	Positive Ranks	0 ^b	,00	,00
	Ties	0 ^c		
	Total	4		
AntiTPOμετα - AntiTPOπριν	Negative Ranks	4 ^d	2,50	10,00
	Positive Ranks	0 ^e	,00	,00
	Ties	0 ^f		
	Total	4		
AntiTGμετα - AntiTGπριν	Negative Ranks	4 ^g	2,50	10,00
	Positive Ranks	0 ^h	,00	,00
	Ties	0 ⁱ		
	Total	4		

ΒΜΙμετά - ΒΜΙπριν	Negative Ranks	3 ^j	2,00	6,00
	Positive Ranks	0 ^k	,00	,00
	Ties	1 ^l		
	Total	4		
vitDμετα - vitDπριν	Negative Ranks	0 ^m	,00	,00
	Positive Ranks	4 ⁿ	2,50	10,00
	Ties	0 ^o		
	Total	4		

- a. TSHμετα < TSHπριν
- b. TSHμετα > TSHπριν
- c. TSHμετα = TSHπριν
- d. AntiTPOμετα < AntiTPOπριν
- e. AntiTPOμετα > AntiTPOπριν
- f. AntiTPOμετα = AntiTPOπριν
- g. AntiTGμετα < AntiTGπριν
- h. AntiTGμετα > AntiTGπριν
- i. AntiTGμετα = AntiTGπριν
- j. ΒΜΙμετά < ΒΜΙπριν
- k. ΒΜΙμετά > ΒΜΙπριν
- l. ΒΜΙμετά = ΒΜΙπριν
- m. vitDμετα < vitDπριν
- n. vitDμετα > vitDπριν
- o. vitDμετα = vitDπριν

Test Statistics ^a					
	TSHμετα - TSHπριν	AntiTPOμετα - AntiTPOπριν	AntiTGμετα - AntiTGπριν	ΒΜΙμετά - ΒΜΙπριν	vitDμετα - vitDπριν
Z	-1,826 ^b	-1,826 ^b	-1,826 ^b	-1,604 ^b	-1,826 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	,068	,068	,068	,109	,068

- a. Wilcoxon Signed Ranks Test
- b. Based on positive ranks.
- c. Based on negative ranks.

Στον έλεγχο Wilcoxon επιθυμούμε το Asymp.Sig.(2-tailed) < 0,05, ώστε να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά. Στα άτομα που έπαιρναν χάπι T4 δεν μπορούμε να έχουμε ξεκάθαρη εικόνα ως προς τις επιπτώσεις της βιταμίνης D, διότι το ελάχιστο Asymp.Sig.(2-tailed) = 0,116 στην TSH. Ωστόσο, στους πέντε από τους έξι η TSH μειώθηκε, αναμενόμενο αποτέλεσμα αφού σε όλο το

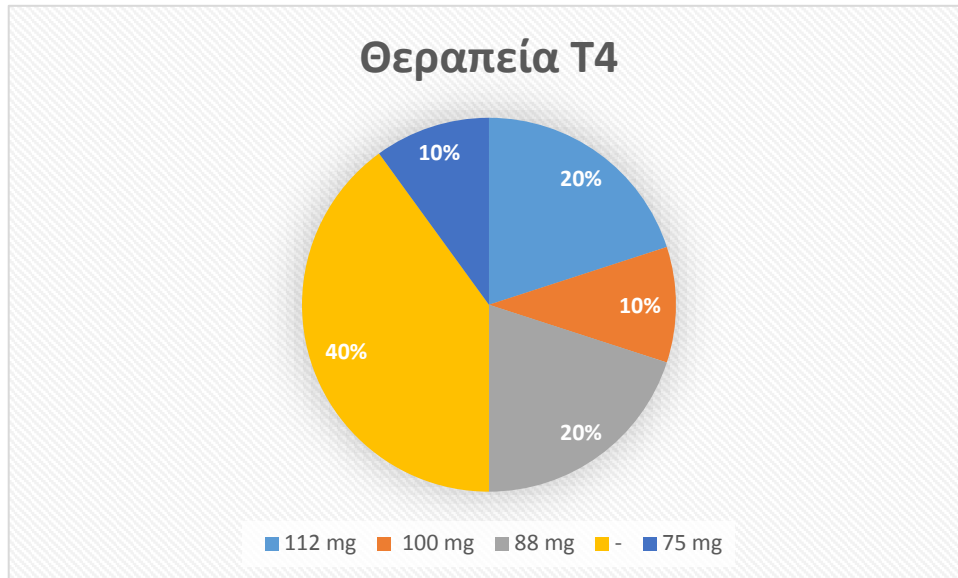
δείγμα (n=10 άτομα) σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της TSH. Όσον αφορά, τα τέσσερα άτομα που δεν έπαιρναν χάπι και τα οποία δεν έχουν λάβει βιταμίνη D πριν την παρέμβαση, τα αποτελέσματα είναι πιο ευδιάκριτα. Σε όλους σημειώθηκε μείωση στις τιμές της TSH και των αντισωμάτων, με $p=0,068$ κοντά στο επιθυμητό $p<0.05$, αλλά δεν μπορούμε να την θεωρήσουμε στατιστικά σημαντική. Στους τρεις από τους τέσσερις παρατηρήθηκε μείωση και στο BMI.

Πίνακας 7: Η επίπτωση της βιταμίνης D στις μεταβλητές των 4 ασθενών HT που δεν λάμβαναν χάπι T4.

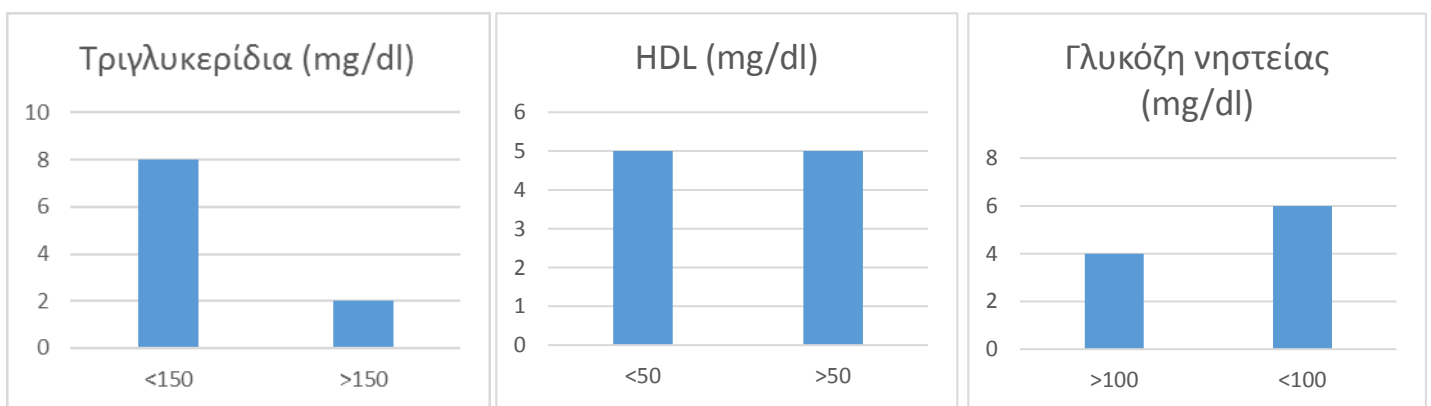
n=4 ασθενείς χωρίς χάπι T4	TSH (μIU/mL)	Anti-TPO (IU/mL)	Anti-TG (IU/mL)	25(OH)D (ng/mL)	BMI (kg/m ²)
Πριν	3,17±0,57	1321,2±1316,6	644,5±531,4	16,25±5,45	26,4±3,3
Μετά	2,57±0,6	1117,5±1124,4	328,75±417,8	35±5,74	25,7±3,11
% Μεταβολή	-18,9	-15,4	-49	+115,4	-2,65
P _{value}	0,068	0,068	0,068	0,068	0,109

4.6.2. Αποτελέσματα ερωτηματολογίου για την ομάδα παρέμβασης με χορήγηση βιταμίνης D

Σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία τους το 70% των ατόμων που συμμετείχαν στην παρέμβαση είναι απόφοιτοι ΑΕΙ/ΤΕΙ, ενώ το 30% απόφοιτοι δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης. Το 20% των συμμετεχόντων διαγνώστηκαν με Hashimoto στην ηλικία των 32 ετών, ενώ οι υπόλοιποι είχαν ηλικιακό εύρος διάγνωσης από την ηλικία των 5 έως τα 67 έτη. Το 80% των ατόμων που συμμετείχαν στην έρευνα βρίσκονται σε εξέλιξη της νόσου, ενώ το 20% είναι στην αρχή. Επίσης, το 80% των ατόμων δεν είχαν κάνει εξέταση για την βιταμίνη D πριν από την παρέμβαση, γεγονός που δηλώνει την άγνοια ή την αμέλεια των ατόμων και του προσωπικού υγείας για την σχέση της βιταμίνης D με την νόσο ή γενικότερα με τον θυρεοειδή. Από τα δύο άτομα τα οποία είχαν εξεταστεί ως προς την βιταμίνη D, το ένα μόνο το έκανε από ιατρική οδηγία για το Hashimoto, ενώ το άλλο λόγω προσωπικής επιλογής. Ακόμη, πρέπει να τονιστεί ότι δύο άτομα από τα δέκα είχαν λάβει συμπλήρωμα βιταμίνης D πριν την παρούσα έρευνα.



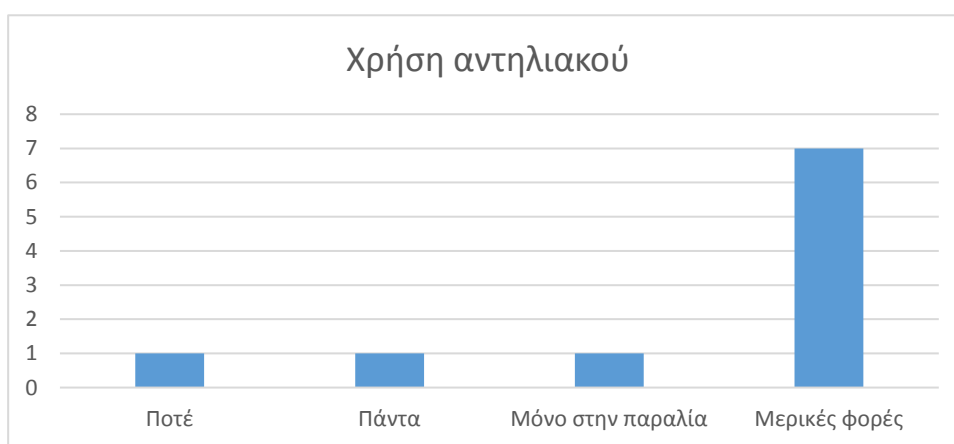
Όσον αφορά την λήψη χαπιού T4 , το 40% δεν λαμβάνει, ενώ τα υπόλοιπα άτομα λαμβάνουν 112mg (20%), 88mg (20%), 100mg (10%) και 75mg (10%). Μάλιστα μετά την τρίμηνη χορήγηση βιταμίνης D, ένας ασθενής οδηγήθηκε στην μείωση της δόσης του φαρμάκου ,καθώς λάμβανε 112mg και τώρα λαμβάνει 88mg. Σχετικά με την λήψη φαρμακευτικής αγωγής πέραν του Hashimoto, το 40% των ατόμων λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για τον σακχαρώδη διαβήτη, ειδικά το ένα από τα τέσσερα έχει ΣΔ τύπου 1, ο οποίος είναι αυτοάνοσος και συνδέεται με το Hashimoto, λόγω ότι και το ίδιο είναι αυτοάνοσο. Το άλλο 40% παίρνει φάρμακα για την υπερχοληστερολαιμία και το 20% για την υπέρταση.



Εικόνα 12: Αναπαράσταση των τριγλυκεριδίων, της HDL και της γλυκόζης νηστείας του δείγματος
 Από την εικόνα 12 προκύπτει ότι τα οκτώ άτομα έχουν τριγλυκερίδια κάτω από 150mg/dl, όμως τα άλλα δύο έχουν πάνω από το φυσιολογικό (>150mg/dl). Η HDL χοληστερόλη (η λεγόμενη καλή χοληστερόλη) είναι κάτω από 50 mg/dl στους μισούς, ενώ στους άλλους μισούς βρίσκεται πάνω από

50 mg/dl και σχετικά με την γλυκόζη νηστείας το 40% έχει >100mg/dl, ενώ το 60% έχει <100mg/dl(φυσιολογική τιμή).

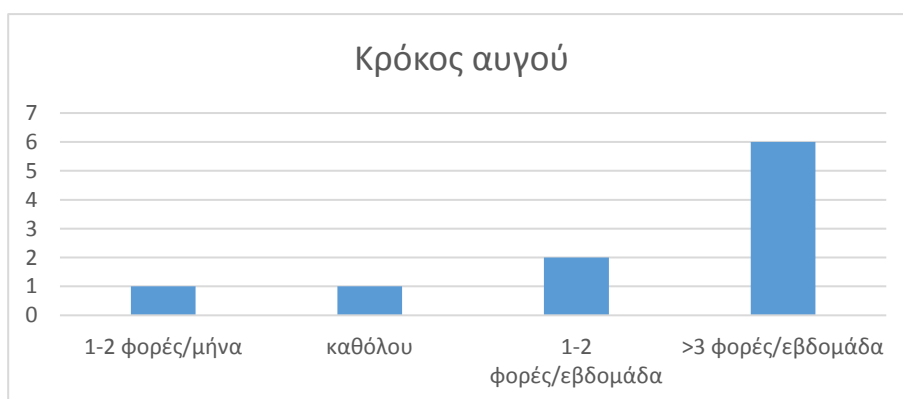
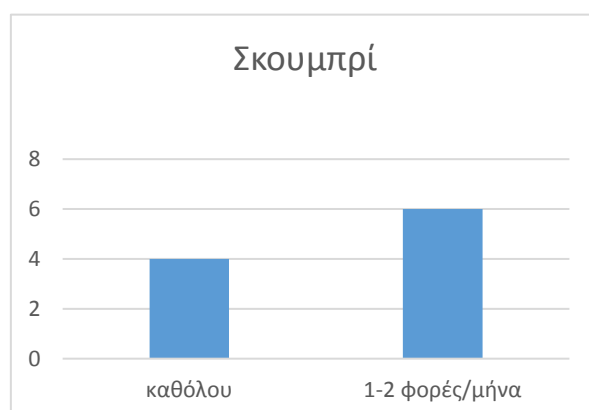
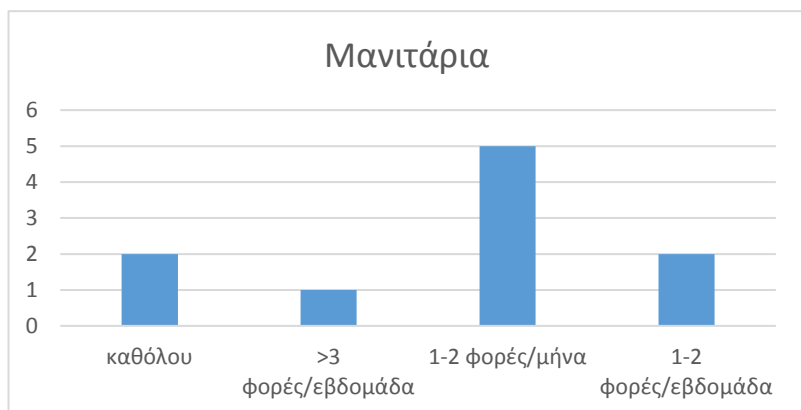
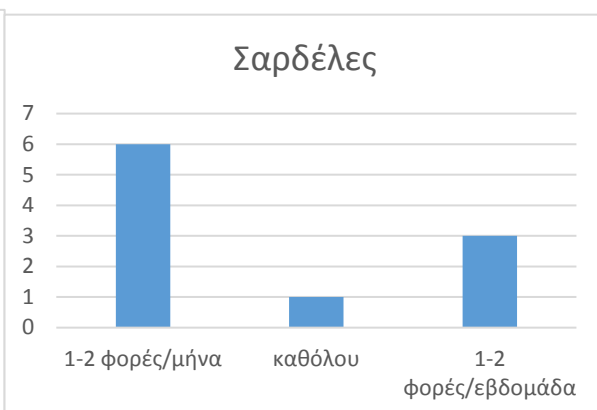
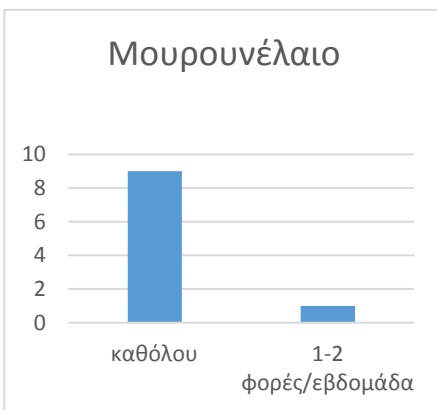
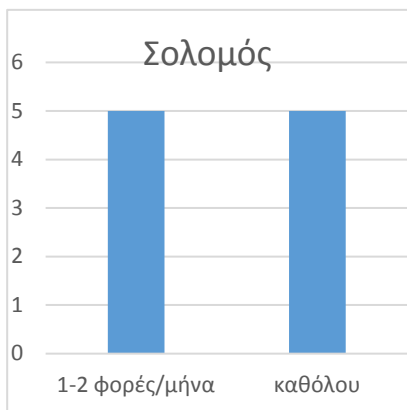
Σύμφωνα με την συμπλήρωση των γυναικολογικών στοιχείων, στις γυναίκες η συχνότερη ηλικία εμμηναρχής είναι τα 13 έτη(43%), ακολουθούν τα 14 έτη(29%),ακόμη η ηλικία των 11(14%) και των 11,5(14%). Το 86% έχει σταθερό κύκλο περιόδου, ενώ το 14% έχει αστάθεια στον κύκλο του. Το 29% των γυναικών είναι στο στάδιο της εμμηνόπαυσης, ενώ το υπόλοιπο 71% συνεχίζει να έχει έμμηνο ρύση. Επίσης, το 43% των γυναικών του δείγματος δεν έχει παιδιά, το άλλο 43% έχει ένα παιδί και το 14% έχει δύο παιδιά και το 50% έβαλαν 12 κιλά κατά την εγκυμοσύνη τους, το ¼ έβαλε 14 κιλά , ενώ το υπόλοιπο ¼ έβαλε 11 κιλά. Τέλος, το μέγιστο βάρος γέννησης των παιδιών ήταν 3,8 κιλά (50%), 3 κιλά (25%) και 3,4 κιλά (25%).



Εικόνα 13: Συχνότητα χρήσης αντηλιακού

Το 70% χρησιμοποιεί αντηλιακό μερικές φορές, το 10% χρησιμοποιεί μόνο στην παραλία, το 10% κάνει χρήση αντηλιακού πάντα, ενώ το 10% δεν χρησιμοποιεί ποτέ αντηλιακό. Τα οκτώ άτομα χρησιμοποιούν αντηλιακό με δείκτη προστασίας >20, ο ένας ασθενείς με δείκτη <20, ενώ ένας ασθενής δεν χρησιμοποιεί καθόλου αντηλιακό. Οι μισοί ασθενείς εκτίθενται στον ήλιο λιγότερο από 15 λεπτά, ενώ οι άλλοι μισοί περισσότερο από 15 λεπτά. Ο χρόνος των 15 λεπτών χωρίς αντηλιακό είναι αρκετός για την σύνθεση της βιταμίνης D, αυτό αλλάζει όταν γίνεται χρήση αντηλιακού και ειδικά υψηλής προστασίας (κυρίως >30 RF).

Συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων:



Τελευταίες ακολουθούν οι πληροφορίες που αντλήσαμε σχετικά με την συχνότητα κατανάλωσης ορισμένων τροφίμων με μεγάλη περιεκτικότητα σε βιταμίνη D. Οι μισοί ασθενείς δεν καταναλώνουν σολομό, ενώ οι άλλοι μισοί τον καταναλώνουν 1-2 φορές/ μήνα. Τα εννιά από τα δέκα άτομα δεν καταναλώνουν μουρουνέλαιο, ενώ ένα το καταναλώνει 1-2 φορές/ εβδομάδα. Σχετικά με τις σαρδέλες, καταναλώνονται 1-2 φορές/μήνα από το 60%, 1-2 φορές/εβδομάδα από το 30% και δεν καταναλώνονται καθόλου από το 10% του δείγματος. Το 50% των συμμετεχόντων καταναλώνει 1-2 φορές/μήνα μανιτάρια, το 20% 1-2 φορές/ εβδομάδα, το 20% δεν καταναλώνει ποτέ μανιτάρια, ενώ το 10% τα καταναλώνει >3 φορές/εβδομάδα. Οι έξι εκ των δέκα ασθενών καταναλώνουν σκουμπρί 1-2 φορές/ μήνα, ενώ οι τέσσερις δεν το καταναλώνουν καθόλου. Τέλος, πάνω από 3 φορές/εβδομάδα(το 60%) καταναλώνουν κρόκο αυγού, 1-2 φορές/ εβδομάδα (το 20%), 1-2 φορές/μήνα(το 10%) και το 10% δεν καταναλώνει καθόλου κρόκο αυγού.

5. Ηλεκτρονικό ερωτηματολόγιο για άτομα με Hashimoto

5.1. Σκοπός

Να διερευνηθεί ο βαθμός ενημέρωσης των ατόμων με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto σχετικά με τη σχέση της νόσου και την κατάσταση της βιταμίνης D.

5.2. Μέθοδοι

5.3. Δείγμα

Οι 264 εθελοντές ασθενείς με Hashimoto απάντησαν ανώνυμα σε ηλεκτρονικό ερωτηματολόγιο. Το λογισμικό Google Forms χρησιμοποιήθηκε ως πλατφόρμα για τη δημιουργία ειδικού ερωτηματολογίου με προστατευμένο κωδικό πρόσβασης και μοναδικό αναγνωριστικό μελέτης. Οι απαντήσεις οδηγήθηκαν σε βάση δεδομένων "Cloud" όπου ταξινομήθηκαν αυτόματα σε προσαρμοσμένους τύπους Excel που στη συνέχεια αναλύθηκαν με στατιστικό λογισμικό επιλογής.

5.4. Ερωτηματολόγιο

Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 40 ερωτήσεις και αναπτύχθηκε με στόχο τον εντοπισμό στοιχείων που αφορούν δημογραφικές πληροφορίες, ανθρωπομετρικά στοιχεία, γυναικολογικά στοιχεία, ιατρικό ιστορικό, συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων αυξημένων σε βιταμίνη D, χρόνος

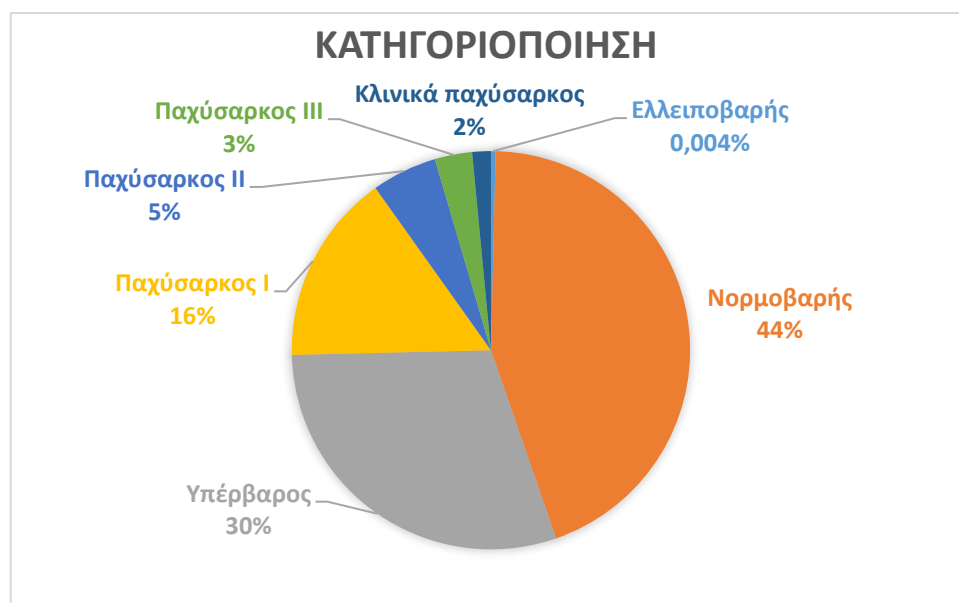
έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία και χρήση αντηλιακού. Απαιτεί σύντομο χρόνο για την συμπλήρωσή του και παίρνει λίγο χρόνο η ανάλυσή του.

5.5. Στατιστική ανάλυση

Η συλλογή και η ομαδοποίηση των δεδομένων, η δημιουργία γραφημάτων καθώς και η στατιστική ανάλυση έγινε μέσω του προγράμματος Microsoft Office Excel 2016. Αρχικά περάστηκαν και κωδικοποιήθηκαν όλες οι ερωτήσεις και απαντήσεις του ερωτηματολογίου.

5.6. Αποτελέσματα

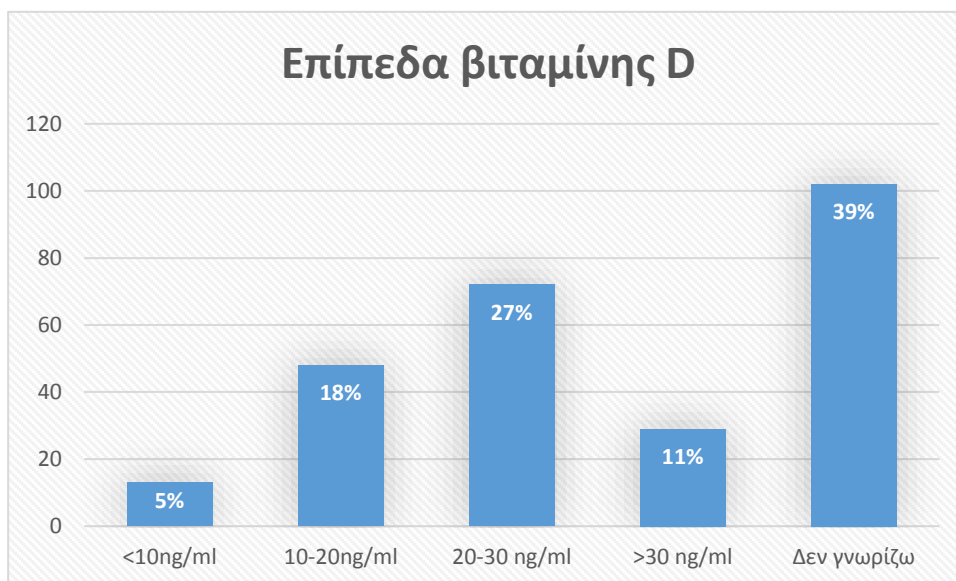
Το 99% των ερωτηθέντων του ερωτηματολογίου αποτελούν γυναίκες, ενώ το 1% είναι άντρες. Αναμενόμενο αποτέλεσμα γιατί το Hashimoto ως αυτόνοσο νόσημα πλήττει συχνότερα τις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες. Τα άτομα που απάντησαν ανήκαν στο ηλικιακό εύρος 18-63 ετών και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου ΗΤ παρουσίασαν στην ηλικία των 20-25 ετών.



Εικόνα 14: Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με τον δείκτη μάζας σώματος (BMI)

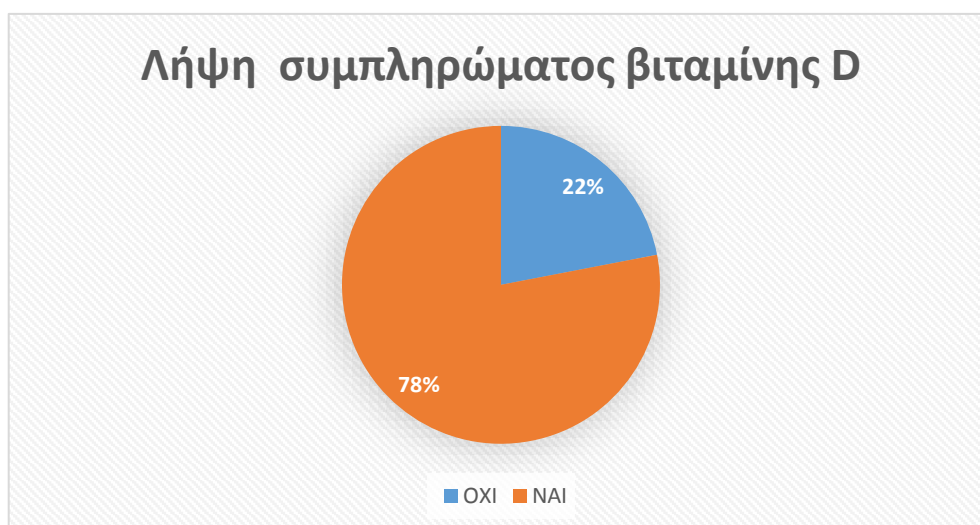
Οι συμμετέχοντες σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) κατατάσσονται στην κατηγορία του νορμοβαρή (44%), στους υπέρβαρους (30%), στους παχύσαρκους βαθμού I (16%), στους παχύσαρκους βαθμού II (5%), στους παχύσαρκους βαθμού III (3%), στους κλινικά παχύσαρκους με BMI>45 (2%) και στους ελλειποβαρείς με BMI<18,5 (0,004%) με μόλις ένα άτομο από τα 264 να ανήκει σε αυτήν την κατηγορία (Εικόνα 14).

Σχετικά με την βιταμίνη D, το 16% των ατόμων δεν έχουν κάνει εξέταση βιταμίνης D. Από το 84% των οποίων εξετάστηκαν για την βιταμίνη D, το 46% το έκανε λόγω ιατρικής οδηγίας για το Hashimoto, το 17% από προσωπική επιλογή, το 13% εξετάστηκε λόγω ιατρικής οδηγίας για άλλη ασθένεια και το 8% για άλλον λόγο.



Εικόνα 15: Αναπαράσταση των επιπέδων βιταμίνης D των ασθενών HT

Οι συμμετέχοντες που έχουν <10ng/ml, δηλαδή έλλειψη βιταμίνης D ανήκουν στο 5%, αυτοί που έχουν 10-20ng/ml (ανεπάρκεια) στο 18%, 20-30ng/ml (ανεπάρκεια) στο 27%, >30ng/ml (επάρκεια) στο 11% και το 39% δεν γνωρίζει τα τωρινά επίπεδα βιταμίνης D.



Εικόνα 16: Αναπαράσταση πόσα άτομα λαμβάνουν ή όχι συμπλήρωμα βιταμίνης D

Το 78% των ερωτηθέντων λαμβάνουν συμπλήρωμα βιταμίνης D (Εικόνα 16), γεγονός που χρειάζεται μεγαλύτερη διερεύνηση ώστε αν η λήψη του γίνεται λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D και για συγκεκριμένες παθήσεις ή αποτελεί αυθαίρετη λήψη από προσωπική επιλογή του ατόμου χωρίς την προτροπή γιατρού, λόγω της μεγάλης προβολής της βιταμίνης τα τελευταία χρόνια.



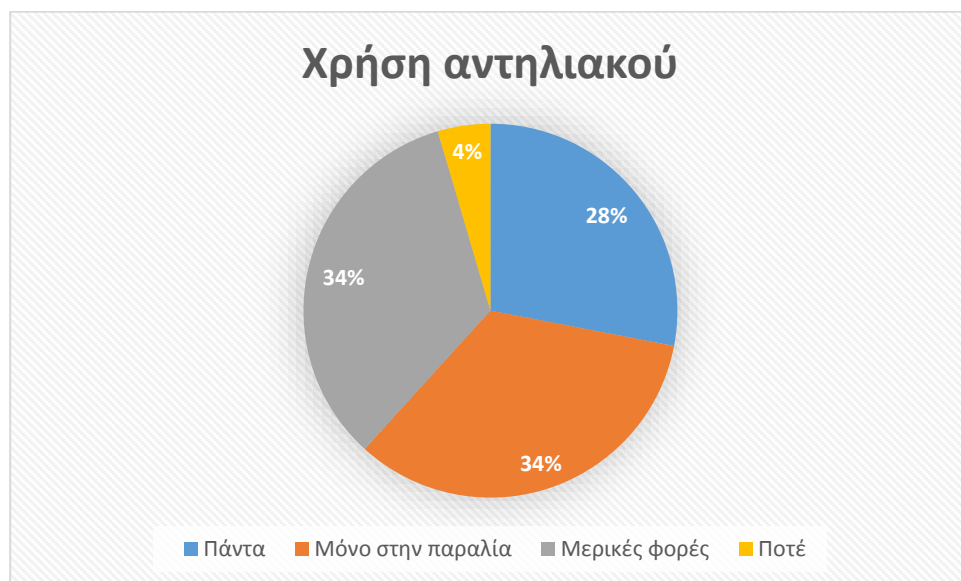
Εικόνα 17: Λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D από τα άτομα που βρίσκονται σε επάρκεια βιταμίνης D

Η εικόνα απεικονίζει ότι το 93% των ατόμων που έχουν επάρκεια βιταμίνης D, δηλαδή $>30\text{mg/dl}$ λαμβάνει συμπλήρωμα βιταμίνης D. Αντίθετα μόνο το 7% αυτών δεν λαμβάνουν συμπλήρωμα.



Εικόνα 18 : Λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D από τα άτομα που βρίσκονται σε ανεπάρκεια βιταμίνης D

Η εικόνα 18 απεικονίζει ότι το 88% των ατόμων που έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D, δηλαδή <math><30\text{mg/dl}</math> λαμβάνει συμπλήρωμα βιταμίνης D. Αντίθετα το 12% αυτών δεν λαμβάνουν συμπλήρωμα, ενώ θεωρείται απαραίτητο στην κατάσταση της υγείας τους.



Εικόνα 19: Συχνότητα χρήσης αντηλιακού.

Συμπληρωματικά, το 64% των ατόμων εκτίθενται πάνω από 15 λεπτά στον ήλιο, ενώ το 36% λιγότερο από 15 λεπτά. Το 34% χρησιμοποιεί αντηλιακό μερικές φορές, το 34% χρησιμοποιεί μόνο στην παραλία, το 28% κάνει χρήση αντηλιακού πάντα, ενώ το 4% δεν χρησιμοποιεί ποτέ αντηλιακό. Το 67% των ατόμων χρησιμοποιούν αντηλιακό με δείκτη προστασίας >20, το 27% με δείκτη <math><20</math>, ενώ μόλις το 6% των ατόμων δεν χρησιμοποιεί καθόλου αντηλιακό.

Σχετικά με την γλυκόζη νηστείας το 56% έχει >100mg/dl, ενώ το 18% έχει <math><100\text{mg/dl}</math> (φυσιολογική τιμή) και το 26% δεν γνωρίζει. Συστολική πίεση <math><130\text{mmHg}</math> έχει το 65%, >130mmHg έχει το 13% και το 22% των ατόμων δεν γνωρίζουν. Διαστολική πίεση <math><85\text{mmHg}</math> έχει το 61%, >85mmHg έχει το 17% και το 22% των ατόμων δεν γνωρίζουν. Σχετικά με τα τριγλυκερίδια το 47% έχει κάτω από 150mg/dl, το 14% έχει πάνω από το φυσιολογικό (>150mg/dl) και το 39% δεν γνωρίζει τι τιμές παίρνουν. Η HDL χοληστερόλη (η λεγόμενη καλή χοληστερόλη) είναι κάτω από 50 mg/dl στο 21%, στο 32% βρίσκεται πάνω από 50 mg/dl και πάρα πολλοί (47%) είναι αυτοί που δεν γνωρίζουν που κυμαίνεται η HDL τους. Από τον γυναικείο πληθυσμό φάνηκε ότι το 76% έχει σταθερό κύκλο περιόδου.

Επίσης, έγινε λήψη δεδομένων για την συχνότητα κατανάλωσης ορισμένων τροφίμων πλούσιων σε βιταμίνη D, όπου το 69% του δείγματος δεν καταναλώνει καθόλου σολομό, το 26% τον καταναλώνει 1-2 φορές /μήνα, ενώ το 5% καταναλώνει σολομό 1-2 φορές/ εβδομάδα. Από τους συμμετέχοντες το 93% δεν καταναλώνει μουρουνέλαιο, το 3% το καταναλώνει 1-2 φορές/ μήνα, το 3% πάνω από 3 φορές/εβδομάδα και μόλις το 1% καταναλώνει μουρουνέλαιο 1-2 φορές/εβδομάδα. Σύμφωνα με το παραπάνω διάγραμμα η κατανάλωση μανιταριών με συχνότητα 1-2 φορές/μήνα αποτελεί το 60%, το 25% δεν καταναλώνει καθόλου μανιτάρια, το 12% τα καταναλώνει 1-2 φορές/εβδομάδα και κατανάλωση με συχνότητα πάνω από 3 φορές/ εβδομάδα αποτελεί το 3%. Το 14% των ασθενών καταναλώνουν σκουμπρί 1-2 φορές/ μήνα, ενώ το 86% αυτών δεν το καταναλώνουν καθόλου. Πάνω από 3 φορές/ εβδομάδα(το 19%) καταναλώνουν κρόκο αυγού, 1-2 φορές/ εβδομάδα (το 47%), 1-2 φορές/μήνα(το 28%) και το 6% δεν καταναλώνει καθόλου κρόκο αυγού. Το 51% δεν καταναλώνει σαρδέλες, το 42% τις καταναλώνει 1-2 φορές/μήνα, το 6% 1-2 φορές/εβδομάδα και το 1% τις καταναλώνει πάνω από 3 φορές/εβδομάδα.

Αποτελέσματα από το IBM SPSS Statistics 25

Από το μεγάλο δείγμα του ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου (264 ασθενείς HT) , χρησιμοποιήθηκαν τα 51 άτομα, τα οποία βρίσκονταν στην αρχή της νόσου. Σε αυτούς τους ασθενείς έγινε διαχωρισμός ως προς τη λήψη ή μη λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D και έγινε έλεγχος της επίδρασης της βιταμίνης στην TSH και στο BMI. Έγινε έλεγχος κανονικότητας, όπου και οι δύο ομάδες δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, έτσι χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney για δυο ανεξάρτητα δείγματα.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	vitD	N	Mean Rank	Sum of Ranks
TSH	1	17	11,47	195,00
	2	9	17,33	156,00
	Total	26		

Test Statistics^a

TSH

Mann-Whitney U	42,000
Wilcoxon W	195,000
Z	-1,860
Asymp. Sig. (2-tailed)	,063
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,066 ^b

a. Grouping Variable: vitD

b. Not corrected for ties.

Ranks

	vitD	N	Mean Rank	Sum of Ranks
BMI	1	35	26,57	930,00
	2	16	24,75	396,00
	Total	51		

Test Statistics^a

	BMI
Mann-Whitney U	260,000
Wilcoxon W	396,000
Z	-,406
Asymp. Sig. (2-tailed)	,685

a. Grouping Variable: vitD

Στον έλεγχο Mann-Whitney επιθυμούμε το Asymp.Sig.(2-tailed) < 0,05, ώστε να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά. Σχετικά με την TSH (έχουμε πληροφορίες για τους 26 ασθενείς εκ των 51) οι 17 ασθενείς έπαιρναν συμπλήρωμα και οι 9 όχι, προέκυψε ότι Asymp.Sig.(2-tailed)= 0,063, αλλά και ο μέσος όρος της TSH είναι μικρότερος, γεγονός που παρατηρήθηκε και στο δείγμα με n=10 άτομα που συμμετείχαν στην παρέμβαση της τρίμηνης χορήγησης χοληκαλσιφερόλης. Αυτό ενδυναμώνει την υπόθεση ότι η βιταμίνη D μπορεί να επιφέρει μείωση στην τιμή της TSH. Σχετικά με το BMI, οι 35 ασθενείς λάμβαναν συμπλήρωμα και οι 16 όχι, το Asymp.Sig.(2-tailed)=0,685 και δεν μπορούμε να οδηγηθούμε σε ξεκάθαρα συμπεράσματα.

Πίνακας 8: Η TSH για τα άτομα που παίρνουν συμπλήρωμα βιταμίνης D (NAI) και γι' αυτά που δεν παίρνουν (OXI)

N=26 ασθενείς HT	TSH (μIU/mL)
NAI (17 άτομα)	11,47±13,11
OXI (9 άτομα)	17,33±31
P _{value}	0,063

5.7. Διερεύνηση της αξιοπιστίας του ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου

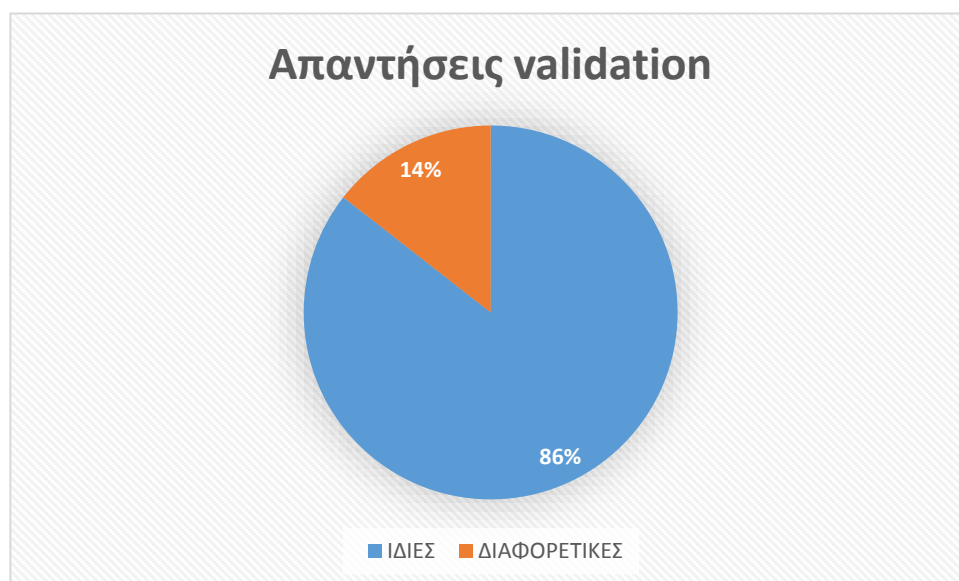
Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο αποτελεί μία προσπάθεια αξιολόγησης και διερεύνησης της αξιοπιστίας του ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου που δημιουργήθηκε στο λογισμικό Google Forms. Από τους 264 συμμετέχοντες του ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου οι 9 συμμετείχαν σε validation, δηλαδή κλήθηκαν να απαντήσουν το ερωτηματολόγιο στην πλατφόρμα Google Forms, αλλά και να το συμπληρώσουν χειρόγραφα με φυσική παρουσία. Τα άτομα αυτά ήταν 9 γυναίκες, οι οποίες μη γνωρίζοντας το σκοπό της συμπλήρωσης 2 όμοιων ερωτηματολογίων θέλησαν με χαρά να συμμετέχουν.

Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 39 ερωτήσεις και αναπτύχθηκε με στόχο τον εντοπισμό στοιχείων που αφορούν δημογραφικές πληροφορίες, ανθρωπομετρικά στοιχεία, γυναικολογικά στοιχεία, ιατρικό ιστορικό, συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων αυξημένων σε βιταμίνη D, χρόνος έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία και χρήση αντηλιακού. Είναι το ίδιο με το ερωτηματολόγιο που συμπληρώθηκε από γενικό πληθυσμό ασθενών με Hashimoto και συμπληρώθηκε από την ομάδα γυναικών ηλεκτρονικά και χειρόγραφα.

Η συλλογή και η ομαδοποίηση των δεδομένων, η δημιουργία γραφημάτων καθώς και η στατιστική ανάλυση έγινε μέσω του προγράμματος Microsoft Office Excel 2016. Αρχικά περάστηκαν και κωδικοποιήθηκαν όλες οι ερωτήσεις και απαντήσεις του ερωτηματολογίου. Στην ουσία έγινε έλεγχος των δύο ερωτηματολογίων, ώστε να εντοπισθούν για κάθε άτομο οι πιθανές διαφορετικές απαντήσεις μεταξύ των ερωτηματολογίων. Έτσι, μπορούσε να γίνει συλλογή πληροφοριών σχετικά με την αξιοπιστία του ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου, σχετικά με ποια ερώτηση είχε διαφορετικές απαντήσεις και ποιες ήταν οι ερωτήσεις που είχαν τις περισσότερες διαφορές.

Το 86% των απαντήσεων ήταν ίδιο και στο ερωτηματολόγιο που συμπλήρωσαν ηλεκτρονικά και στο χειρόγραφο, ενώ μόλις το 14% των απαντήσεων ήταν διαφορετικό (Εικόνα 20). Το ποσοστό αυτό αποτελεί καλή ένδειξη για την αξιοπιστία του ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου. Ακόμα, οι περισσότερες διαφορετικές απαντήσεις δόθηκαν σε 3 ερωτήσεις (5 διαφορετικές απαντήσεις) και σε 1 ερώτηση (4 διαφορετικές απαντήσεις). Πιο συγκεκριμένα οι ερωτήσεις αυτές σχετίζονται με την συχνότητα κατανάλωσης μανιταριών και κρόκου αυγού, αλλά και ποιες είναι οι τιμές της συστολικής πίεσης (μεγάλη). Επίσης, στην ερώτηση "Πόσα εκατοστά (cm) είναι η περίμετρος της μέσης σας στο επίπεδο γύρω από την περιοχή του αφαλού;" είχαμε 5 διαφορετικές απαντήσεις από τα 9 άτομα. Από τις 39 ερωτήσεις το 51,3%, δηλαδή οι 20 ερωτήσεις είχαν την ίδια απάντηση από όλες τις

συμμετέχοντες . Αυτές είναι οι ερωτήσεις που σχετίζονται κυρίως με δημογραφικά στοιχεία, με γυναικολογικά στοιχεία, αν έχουν εξεταστεί ποτέ για βιταμίνη D, αν έχουν λάβει συμπλήρωμα βιταμίνης D και πόσες μονάδες (IU) ημερησίως, αν χρησιμοποιούν αντηλιακό , πόσο συχνά καταναλώνουν σκουμπρί, στην ερώτηση αν λαμβάνουν κάποια φαρμακευτική αγωγή και στις τιμές των τριγλυκεριδίων και της HDL. Τέλος, και οι 9 συμμετέχοντες απάντησαν το ίδιο και στα δύο ερωτηματολόγια στην ερώτηση του βάρους, όπου αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές ερωτήσεις για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την αξιοπιστία του ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου, διότι συνηθίζεται οι γυναίκες να κρύβουν το βάρος του και ίσως στο χειρόγραφο λόγω της φυσικής παρουσίας να ήθελαν να το υποκρύψουν. Ευτυχώς, το γεγονός της παραπλάνησης σε αυτήν την ερώτηση δεν συνέβη και το ηλεκτρονικό ερωτηματολόγιο της παρούσας μελέτης κρίνεται αρκετά αξιόπιστο εργαλείο.



Εικόνα 20: Απεικόνιση των ίδιων ή των διαφορετικών απαντήσεων του δείγματος μεταξύ του χειρόγραφου και του ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου

6. Συζήτηση

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της χορήγησης από του στόματος συμπληρώματος βιταμίνης D (χολεκαλσιφερόλης) σε ασθενείς με Hashimoto (HT) και ανεπάρκεια βιταμίνης D, στην TSH, τα αντιθυροειδικά αντισώματα και άλλες σχετικές παραμέτρους. Έτσι, από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της TSH ($p=0,037$)

στα άτομα που έλαβαν τρίμηνη χορήγηση και ο μέσο όρος της TSH του δείγματος μειώθηκε κατά 2,04 μονάδες. Ακόμη, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στο 70% των ασθενών μειώθηκαν τα αντισώματα Anti-TPO και Anti-TG, γεγονός το οποίο υποστηρίζεται και από τη διεθνή βιβλιογραφία. Τα επίπεδα ορού της 25(OH)D, μετά την παρέμβαση με συμπλήρωση 25000 IU/ εβδομάδα για τρεις μήνες, αυξήθηκαν σημαντικά σε όλους και σχεδόν όλοι οι ασθενείς ανήκαν στο τέλος της μελέτης στο στάδιο της επάρκειας βιταμίνης D. Τα επίπεδα βιταμίνης D αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 20,5ng/mL. Επιπλέον, υπήρξε τάση μείωσης του BMI, άρα σε μελλοντικές μελέτες θα ήταν καλό η βιταμίνη D να συνδυαστεί με διατροφική παρέμβαση. Παράλληλα, μείωση σημειώθηκε και στις περιμέτρους ισχίων και μέσης.

Στο δείγμα υπήρξαν δύο άτομα τα οποία βρισκότουσαν στην αρχή της νόσου, δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για το Hashimoto (χάπι T4) και πριν την έρευνα δεν είχαν πάρει συμπλήρωμα. Αμφότερα με την αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D, σημειώσανε μείωση ως προς την TSH και τα δύο αντισώματα.

Αξιίζει να τονιστεί ότι από τους 10 ασθενείς του δείγματος, οι τέσσερις που δεν παίρνουν χάπι T4 κατάφεραν να μειώσουν την TSH ($p=0,068$), τα αντισώματα ($p=0,068$) κοντά στο επιθυμητό $p<0,05$, όπου αν η έρευνα πραγματοποιούνταν σε μεγάλο αριθμό ατόμων να υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Άρα η συμπλήρωση βιταμίνης D είχε θετικά αποτελέσματα στα άτομα που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για την νόσο. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η βιταμίνη D θα μπορούσε να αποτελέσει ανεξάρτητο παράγοντα ρύθμισης της λειτουργίας του θυρεοειδούς.

Από τον γενικό πληθυσμό ασθενών με Hashimoto (264 άτομα), που συμπλήρωσαν το ηλεκτρονικό ερωτηματολόγιο αντλήθηκαν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την βιταμίνη D και την κατάσταση της υγείας τους. Το 78% των ατόμων λαμβάνουν συμπλήρωμα βιταμίνης D, γεγονός που χρειάζεται μεγαλύτερη διερεύνηση ώστε αν η λήψη του γίνεται κατόπιν σύστασης γιατρού για την νόσο ή αποτελεί αυθαίρετη λήψη από προσωπική επιλογή του ατόμου.

Εξίσου σημαντικό εύρημα αποτελεί ότι το 39% δεν γνωρίζει τα επίπεδα της βιταμίνης D, και από αυτούς που γνωρίζουν το 82% έχει ανεπάρκεια ($<30\text{ng/mL}$), και μόνο το 18% των ασθενών βρίσκεται σε κατάσταση επάρκειας ($>30\text{ng/mL}$). Όμως, σύμφωνα με την βιβλιογραφία δεν είναι γνωστό αν η ανεπάρκεια που εμφανίζουν οι ασθενείς που πάσχουν από θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι αποτέλεσμα της ασθένειας ή μέρος της αιτίας της. Παρόλο που τα περισσότερα άτομα έχουν εξεταστεί λόγω δημοσιότητας της βιταμίνης D τα τελευταία χρόνια, και το 78% λαμβάνει συμπλήρωμα βιταμίνης D, εξακολουθεί να υπάρχει πολύ μεγάλο ποσοστό ανεπάρκειας.

Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι από την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου προέκυψαν σημεία που χρειάζονται περαιτέρω βελτίωση για τον σχεδιασμό αντίστοιχου ερωτηματολογίου για μελλοντικές έρευνες.

Στην παρούσα έρευνα υπήρχαν κάποιοι περιορισμοί, καθώς στα πλαίσια της πτυχιακής εργασίας το δείγμα που επιλέχθηκε ήταν μικρό (10 ασθενείς HT με ανεπάρκεια βιταμίνης D). Σκόπιμο θα ήταν να ακολουθήσουν νέες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό δείγματος και πιο ακριβές ερωτηματολόγιο, για την άντληση πιο αξιόπιστων συμπερασμάτων.

Εν κατακλείδι, κρίνεται αναγκαίο τα άτομα που πάσχουν από αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto να υπόκεινται σε εξετάσεις βιταμίνης D, για την ανίχνευση πιθανής ανεπάρκειας, καθώς η χορήγησή της μπορεί να επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα ως προς την λειτουργία του θυρεοειδούς.

7. Βιβλιογραφία

Βιβλιογραφία

- 1* Elias E. Mazokopakis MD, P. (2015, Δεκέμβριος 5). Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, σσ. 222-226.
- Anna Kawicka, B. R.-I. (2015, 1 16). Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases . σσ. 86-87.
- Azizi F, M. P. (2002). The relation between serum ferritin and goiter, urinary iodine and thyroid hormone concentration.
- Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D: Modulator of the immune system.
- Bal'azs, C. (2012). The role of hereditary and environmental factors in autoimmune thyroid diseases.
- Bikle, D. (2009). Nonclassic actions of vitamin D.
- Bjergved L, J. T. (2012). Predictors of change in serum TSH after iodine fortification: an 11-year follow-up to the DanThyr study.

- Boelaert K, N. P. (2010). Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease.
- C. Y. Zhu, X. J. (2013). Effects of selenium on diffuse toxic goiter autoimmune antibodies.
- Caturegli P, D. R. (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria.
- D'Aurizio, F., Villalta, D., Metus, P., Doretto, P., & Tozzoli, R. (2015). Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? .
- Dilas LT, I. T. (2011). Autoimmune thyroid disease and other non-endocrine autoimmune diseases.
- DJ., T. (2016). Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid diseases.
- DJ., T. (2016). Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid diseases.
- Duntas, L. H. (2015, 7 9). The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis.
- Effraimidis G, W. W. (2014). Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players.
- Esposito D, R. M. (2017). Influence of short term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial.
- Fountoulakis, S., & Tsatsoulis, A. (2004). On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: A unifying hypothesis.
- Hewison, M. (2012). An update on vitamin D and human immunity.
- Holick, M. (2007). Vitamin D deficiency.
- Holick, M., Binkley, N., Bischoff-Ferrari, H., Gordon, C., Hanley, D., Heaney, R., & Murad, M. C. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline.
- Jablonska E, R. E. (2016). The effect of selenium supplementation on glucose homeostasis and the expression of genes related to glucose metabolism.
- Joanna Pekar, J. S.-M. (2015, 4 20). Effect of selenium supplementation in thyroid gland diseases . *Journal of Elementology*, σ. 92.

- Kim, D. (2017, Σεπτέμβριος 12). The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, σσ. 1-3.
- Klecha, A., Barreiro Arcos, M., Frick, L., Genaro, A., & Cremaschi, G. (2008). Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases.
- Kmieć, P., & Sworczak, K. (2015). Vitamin D in thyroid disorders.
- L. H. Duntas, E. M. (2003). Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis.
- L. Shou, Y. H. (2013). "Changes of T lymphocyte subsets with selenium treatment on Hashimoto's thyroiditis.
- Makariou, S., Liberopoulos, E., Elisaf, M., & Challa, A. (2011). Novel roles of vitamin D in disease: What is new in 2011?
- Mao J, P. V. (2016). Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency.
- Marcocci C, K. G. (2011). Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy.
- Markou K, G. N. (2001). Iodine-Induced hypothyroidism.
- Mathieu, C., & Adorini, L. (2002). The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents.
- Mazokopakis E, P. J. (2007). Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO levels in patients with Hashimoto's thyroiditis.
- Mazokopakis EE, C. V. (2007). Hashimoto's thyroiditis and the role of selenium. Current concepts. .
- Mazokopakis EE, K. D. (2014). Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects.
- Mazokopakis EE, T. A.-O. (2010). Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study.
- McGregor, B. (2015). The Role of Selenium in Thyroid Autoimmunity. *Journal of Restorative Medicine*, σ. 84.

- McLeod DS, C. D. (2012). The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity.
- McLeod DS, C. P. (2014). Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel.
- Michael I. Lontiris, M. (2017). A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 51.
- Nacamulli D, M. C. (2010). Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis.
- Negro R, G. G. (2007). The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies.
- Pearce SH, B. G. (2013). 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism.
- Pedersen IB, K. N. (2011). A cautious iodization program bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. .
- Priehl, B., Treiber, G., Pieber, T., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and immune function.
- S. Y. Deng, X. Y. (2013). Influence of selenium on Hashimoto thyroiditis with normal thyroid function.
- Shiqian Hu. (2017). Multiple nutritional factors and the risk of Hashimoto's Thyroiditis . *American Thyroid Association* , σσ. 6-26.
- Vigna L, L. C. (2015). Vitamin D supplementation promotes weight loss and waist circumference reduction in overweight/obese adults with hypovitaminosis D. .
- Wacker, M., & Holick, M. (2013). Vitamin D—Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation.
- Weaver, M. (2011). Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, σσ. 1911-1930.

- Wichman J WK, B. S. (2016). Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: A systematic review and meta-analysis.
- Wichman J, W. K. (2016). Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis.
- Wu Q, R. M. (2015). Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease.
- Xu C, W. F. (2016). Excess iodine promotes apoptosis of thyroid follicular epithelial cells by inducing autophagy suppression and is associated with Hashimoto thyroiditis disease.
- Yaofu Fan, S. X. (2014, 12 11). Selenium Supplementation for Autoimmune Thyroiditis:A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Endocrinology*, σ. 4.
- Yu X, S. Z. (2015). Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in China.
- Zimmermann M, A. P. (2000). Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency anemia in Cote d'Ivoire. .

8. Παράρτημα

Ακολουθεί το ερωτηματολόγιο που κλήθηκαν να απαντήσουν οι ασθενείς με Hashimoto, οι οποίοι συμμετείχαν στην έρευνα και έλαβαν τρίμηνη χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Σκοπός: Έρευνες έχουν συσχετίσει τη βιταμίνη D με την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto, πιο συγκεκριμένα τα επίπεδα της βιταμίνης D φαίνεται να μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των αντισωμάτων anti-TPO και anti-TG. Το παρόν ερωτηματολόγιο αποσκοπεί στο να επιβεβαιώσει αυτές και άλλες πιθανές συσχετίσεις καθώς και να εξετάσει τα επίπεδα ενημέρωσης των ατόμων που πάσχουν από Hashimoto. Τα άτομα απαντάνε το ερωτηματολόγιο πριν από την τρίμηνη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D και θα κληθούν να το απαντήσουν και μετά την παρέμβαση.

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1. Ηλικία:.....

2. Οικογενειακή κατάσταση:

Ανύπαντρος/η Παντρεμένος/η Διαζευγμένος/η Χήρος/α

3. Επίπεδο εκπαίδευσης:

Απόφοιτος/η πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης
 Απόφοιτος/η δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης
 Απόφοιτος ΑΕΙ/ΤΕΙ
 Κάτοχος μεταπτυχιακού

Κάτοχος διδακτορικού

ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4. Βάρος πριν την χορήγηση βιταμίνης D:.....kg

Βάρος μετά την χορήγηση βιταμίνης D:.....kg

5. Ύψος:.....m

6. Ποια είναι η περίμετρος μέσης σας στην ομφάλια περιοχή (πριν την παρέμβαση):.....cm

Ποια είναι η περίμετρος μέσης σας στην ομφάλια περιοχή(μετά την παρέμβαση):.....cm

Γυναικολογικά Στοιχεία

7. Ηλικία εμμηναρχής:.....

8. Ο κύκλος της περιόδου σας είναι/ήταν σταθερός;

9. Εμμηνόπαυση:

Ναι

Όχι

10. Εάν ναι, σε ποια ηλικία:.....

11. Αριθμός παιδιών:

- 0
 1
 2
 3
 περισσότερα

12. Ποιό είναι το μέγιστο βάρος που έχετε προσλάβει κατά την/τις εγκυμοσύνη/ες σας;.....kg

13. Ποιο είναι το μέγιστο βάρος γέννησης του/των παιδιού/ων σας;.....g

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

14. Η νόσος (Hashimoto) βρίσκεται:

- Στην αρχή Σε εξέλιξη

15. Σε ποιά ηλικία διαγνωστήκατε με Hashimoto;.....

16. Τι τιμές είχαν τα αντισώματα όταν έγινε η διάγνωση:

- Anti-TPO.....IU/ml Anti-TG.....IU/ml Δεν γνωρίζω

17. Τι τιμές είχαν τα αντισώματα πριν την παρέμβαση:

- Anti-TPO.....IU/ml Anti-TG.....IU/ml Δεν γνωρίζω

18. Τι τιμές είχαν τα αντισώματα μετά την παρέμβαση:

-

Anti-TPO.....IU/ml

Anti-TG.....IU/ml

Δεν γνωρίζω

19. Τι τιμή είχε η TSH όταν έγινε η διάγνωση:

..... μIU/mL

Δεν γνωρίζω

20. Τι τιμή είχε η TSH πριν την παρέμβαση:

..... μIU/mL

Δεν γνωρίζω

21. Τι τιμή είχε η TSH μετά την παρέμβαση:

..... μIU/mL

Δεν γνωρίζω

22. Έχετε κάνει ποτέ εξέταση βιταμίνης D (πριν από την παρέμβαση);

Ναι Όχι

23. Η εξέταση έγινε από:

Προσωπική επιλογή Ιατρική οδηγία για το Hashimoto

Ιατρική οδηγία για άλλη ασθένεια Άλλο

24. Τα επίπεδα της βιταμίνης D όταν έγινε διάγνωση της νόσου ήταν:

.....ng/ml Δεν γνωρίζω

25. Τα επίπεδα της βιταμίνης D κυμαίνονται(πριν την παρέμβαση) :

<10ng/ml

10-20ng/ml

20-30 ng/ml

>30 ng/ml

Δεν γνωρίζω

26. Τα επίπεδα της βιταμίνης D κυμαίνονται(μετά την παρέμβαση) :

<10ng/ml

10-20ng/ml

20-30 ng/ml

>30 ng/ml

Δεν γνωρίζω

27. Έχετε λάβει ποτέ συμπληρώματα βιταμίνης D(πριν την παρέμβαση);

Ναι Όχι

28. Πόσες μονάδες (IU) ημερησίως;.....

29. Κατά τις ηλιόλουστες μέρες της άνοιξης και του καλοκαιριού το πρόσωπο και τα χέρια σας εκτίθενται στον ήλιο:

<15 λεπτά ≥15 λεπτά

30. Χρησιμοποιείτε αντηλιακο;

Ποτέ Μερικές φορές Πάντα Μόνο στην παραλία

31. Χρησιμοποιείται αντηλιακό με δείκτη προστασίας:

<20 ≥20 Δεν χρησιμοποιώ αντηλιακό

32. Με ποια συχνότητα καταναλώνεται τα παρακάτω τρόφιμα:

	Καθόλου	1-2 φορές/μήνα	1-2 φορές/βδομάδα	>3 φορές/βδομάδα
Μουρουνέλαιο				
Σολομός				
Μανιτάρια				
Σκουμπρί				
Κρόκος αυγού				
Σαρδέλες				

33. Λαμβάνετε φαρμακευτική αγωγή για κάποια από τις παρακάτω παθήσεις;

Πρώιμη στεφανιαία νόσος Υπέρταση Υπερτριγλυκεριδαιμία
 Υπερχοληστερολαιμία Σακχαρώδη Διαβήτη Άλλο.....

34. Οι τιμές γλυκόζης νηστείας (σάκχαρο) σας κυμαίνονται:

<100 mg/dl ≥100 mg/dl Δεν γνωρίζω

35. Οι τιμές της συστολικής πίεσης (μεγάλη) σας κυμαίνονται:

<130 mmHg ≥130 mmHg Δεν γνωρίζω

36. Οι τιμές της διαστολικής πίεσης (μικρή) σας κυμαίνονται:

<85 mmHg

≥85 mmHg

Δεν γνωρίζω

37. Οι τιμές των τριγλυκεριδίων σας κυμαίνονται:

<150 mg/dl

≥150 mg/dl

Δεν γνωρίζω

38. Οι τιμές της HDL (καλής χοληστερόλης) σας κυμαίνονται:

<50 mg/dl

≥50 mg/dl

Δεν γνωρίζω

ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (παρακαλώ διαβάστε με προσοχή)

Δηλώνω υπεύθυνα ότι έλαβα σαφείς πληροφορίες για τις διαδικασίες στις οποίες θα υποβληθώ και συγκατατίθεμαι να συμμετάσχω αβίαστα. Διατηρώ το δικαίωμα να σταματήσω όποτε εγώ κρίνω. Με το παρόν δηλώνω ελεύθερα ότι επιθυμώ να συμμετέχω και με την υπογραφή μου δηλώνω ότι τα στοιχεία που αναφέρθηκαν είναι αληθή και δεν έχω αποκρύψει κάποια σοβαρά ιατρικά προβλήματα υγείας ή παθήσεις. Σε περίπτωση μη δήλωσης ή ψευδών στοιχείων, η ομάδα υγείας δεν είναι σε θέση να γνωρίζει την πραγματική κατάσταση της υγείας σας, με αποτέλεσμα να αγνοεί πιθανούς κινδύνους που θα μπορούσαν να παρουσιαστούν κατά την διαδικασία, σε μια τέτοια περίπτωση η υπεύθυνη ομάδα υγείας δεν φέρει καμία ευθύνη.

Ημερομηνία: / / 201

Υπογραφή: