

Diplomarbeit

HASHIMOTO THYREOIDITIS UND ERNÄHRUNG

eingereicht von

Jovana Knezevic

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

und

Schilddrüsen | Endokrinologie | Osteoporose Institut Dobnig

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Karin Amrein, MSc.

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Harald Dobnig

Graz, 30.03.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.03.2020

Jovana Knezevic eh

Danksagungen

Hiermit möchte ich mich herzlichst bei Frau Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Karin Amrein, MSc. und bei Herr Univ.-Prof.Dr.med.univ. Harald Dobnig zuallererst für die Bereitstellung dieses Themas bedanken. Für die Unterstützung, Motivation und die Möglichkeit, bereits an Kongressen und Tagungen teilzunehmen, möchte ich auch Danke sagen.

Weiters möchte ich mich bei meiner Oma bedanken, die mich in allem was ich tue, stets unterstützt hat. Meiner ‚Mädelsrunde‘ möchte ich für die vielen Gespräche und die Kraft, auch an schwierigen Tagen nicht die Motivation zu verlieren, danken. Meine beste Freundin Isidora verdient besonderen Dank, da sie immer mehr an mich glaubte als ich selbst. Ein großes Dankeschön auch an meine Arbeitskollegen der Rauch Juice Bar, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und mich mit Vitaminen (und Koffein) versorgten.

Danke an all diese Menschen, die mich in meinen Höhen und Tiefen begleitet haben - ohne euch wäre dieses Studium und die Diplomarbeit nicht möglich gewesen.

Abstract

EINLEITUNG

Die Hashimoto Thyreoiditis (HT) ist die häufigste Erkrankung der Schilddrüse (SD) und durch eine chronische, autoimmun bedingte SD-Entzündung verursacht. Betroffen sind vorwiegend Frauen. Meistens kommt es im Verlauf der Zeit zu einer Hypothyreose und oft ist eine lebenslange orale Substitution von Schilddrüsenhormonen erforderlich. Der Einfluss der Ernährung und verschiedener Nahrungsergänzungsmitteln ist gerade aus Sicht der Betroffenen hochrelevant, aber bisher nicht gut belegt.

METHODEN

Wir führten eine Literatursuche durch, um den Einfluss der Ernährung auf Pathogenese und Verlauf der Hashimoto Thyreoiditis beurteilen zu können, im besonderen Jod, Selen, Eisen, Vitamin D, Zink und Gluten. Dabei wurden Pubmed und Google Scholar verwendet und eine allgemeine Internetsuche durchgeführt.

RESULTATE

Jod, Selen, Eisen, Vitamin D und Zink erfüllen wichtige Aufgaben in der SD-Hormonsynthese und Autoimmunität. Jod ist ein integraler Bestandteil der SD-Hormone und Selen spielt in der Konversion von T4 zu T3 und als Antioxidans eine wichtige Rolle. Eisen fungiert als Cofaktor für die Thyreoperoxidase und Vitamin D als Immunmodulator. Zink übt seine Funktion in der Homöostase der SD-Hormone aus.

Jod: drei Beobachtungsstudien mit insgesamt 3786 TeilnehmerInnen zeigten, dass erhöhte Jodzufuhr (Jodierung von Kochsalz) mit einer gesteigerten HT-Inzidenz korreliert bzw. HT-PatientInnen eine erhöhte mediane Jodharnkonzentration vorweisen. Jodhaltige Pharmaka, exzessive transdermale Jodexposition, sowie vermehrter Konsum von jodhaltigen Nahrungsmitteln führen zum gleichen Ergebnis.

Selen: 2452 TeilnehmerInnen in fünf randomisiert kontrollierte Studien, sowie eine Metaanalyse (beinhaltet 16 kontrollierte Studien) bestätigten den Effekt einer TPO-AK-Reduktion unter Selen-Supplementation. Drei weitere RCTs mit über 250 TeilnehmerInnen konnten Selen eine Abnahme der Zytokinfreisetzung zuschreiben.

Eisen: zwei Beobachtungsstudien mit 4669 Patientinnen konnten eine Korrelation zwischen Eisenmangel und niedrigen T3/T4-Spiegel aufzeigen. Koexistierende

Autoimmunerkrankungen können eine weitere Ursache darstellen. Andererseits zeigten zwei RCTs und eine Beobachtungsstudie bei ca. 150 TeilnehmerInnen eine Besserung der Schilddrüsenhormone unter Eisensupplementation (auch als adjuvante Therapie zu Levothyroxin).

Vitamin D: eine höhere Prävalenz von niedrigen Vitamin D-Status bei HT-PatientInnen wurde von sechs Beobachtungsstudien mit 1750 TeilnehmerInnen, als auch einer Metaanalyse mit samt 20 Fall-Kontroll-Studien beobachtet. Rund 250 PatientInnen konnten bei zwei RCTs unter Vitamin D-Supplementation eine Reduktion der TPO-AK erzielen.

Zink: Ergänzende Zinkeinnahmen konnten bei zwei RCTs mit 200 TeilnehmerInnen Schilddrüsenhormonwerte steigern, insbesondere T3, da dieses mit Zinkmangel bei 80 PatientInnen einer Beobachtungsstudie in Zusammenhang gebracht wurde.

Die Assoziation zwischen HT und Zöliakie wurde mittlerweile in 14 Studien mit rund 16.700 TeilnehmerInnen verzeichnet (u.a. aufgrund gesteigerter intestinaler Permeabilität). Glutenreduktion/-karenz führte bei einigen HT-PatientInnen zur Symptombesserung. Das Mikrobiom und oxidativer Stress spielen ebenfalls eine Rolle in der HT-Pathogenese.

DISKUSSION

Die wissenschaftliche Evidenz zum Einfluss der Ernährung auf die HT ist sehr limitiert. In Internetforen werden nichtsdestotrotz persönliche Meinungen und nicht ausreichend belegte Ernährungsempfehlungen gegeben und sorgen somit für Verunsicherung. Seriöse wissenschaftliche Studien sind erforderlich, fehlen aber weitgehend, um den möglichen Einfluss von Ernährung und Nahrungsergänzungsmitteln besser zu verstehen und möglicherweise in der Behandlung und Prävention einzusetzen.

Abstract

INTRODUCTION

Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common thyroid disease (TD) and is caused by chronic autoimmune inflammation of the thyroid gland. It affects mainly women. In the course of time, it usually leads to hypothyroidism and often requires lifelong oral thyroid hormone replacement. The impact of diet and various dietary supplements is highly relevant, especially from the point of view of those affected, but has not been well documented yet.

METHODS

We performed the literature research to assess the influence of diet on the pathogenesis and course of Hashimoto's thyroiditis, in particular iodine, selenium, iron, vitamin D, zinc and gluten. For this purpose, Pubmed and Google Scholar were used and general internet research was conducted.

RESULTS

Iodine, selenium, iron, vitamin D and zinc perform important tasks in the synthesis of thyroid hormones and autoimmunity. Iodine is an integral part of thyroid hormones and selenium plays an important role in the conversion of T4 to T3 and as an antioxidant. Iron serves as a cofactor for thyroid peroxidase and vitamin D as an immune modulator. Zinc performs its function in the homeostasis of thyroid hormones.

Iodine: three observational studies with a total of 3786 participants showed that increased iodine intake (iodination of cooking salt) correlates with an increased incidence of HT or that HT patients display an increased median iodine urine concentration. Iodine-containing pharmaceuticals, excessive transdermal exposure to iodine, as well as increased consumption of iodine-containing foods lead to the same result.

Selenium: 2452 patients in five randomized controlled trials and one meta-analysis (including 16 controlled trials) confirmed the effect of TPO antibodies reduction using selenium supplementation. Three further RCTs with more than 250 participants were able to attribute a reduction in cytokine release to selenium.

Iron: two observational studies with 4669 patients showed a correlation between iron deficiency and low T3/T4 levels. Coexisting autoimmune diseases may be another cause.

Furthermore, two RCTs and an observational study with about 150 participants showed an improvement of thyroid hormones on iron supplementation (also as adjuvant therapy to levothyroxine).

Vitamin D: a higher prevalence of low vitamin D status in HT patients was observed in six observational studies with 1750 participants, as well as in a meta-analysis including 20 case-control studies. About 250 patients were able to achieve a reduction of TPO antibodies in two RCTs with vitamin D supplementation.

Zinc: Supplementary zinc intake was able to increase thyroid hormone levels in two RCTs with 200 participants, especially T3, as it was associated with zinc deficiency in 80 patients in an observational study.

The association between HT and celiac disease has now been noticed in 14 studies with about 16,700 participants (among other things due to increased intestinal permeability). Therefore, gluten reduction or abstention may lead to an improvement in symptoms in some HT patients. The microbiome and oxidative stress also play a role in HT pathogenesis.

DISCUSSION

The scientific evidence on the evolving role of diet on HT is very limited. Nevertheless, personal opinions and insufficiently proven nutritional recommendations are given in the internet forums and thus cause the uncertainty. Serious scientific studies are necessary, but are largely lacking, in order to better understand the possible influence of diet and dietary supplements and possibly implement them in the treatment and prevention of the disease.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Abstract.....	4
Abstract.....	6
Inhaltsverzeichnis	8
Einleitung	10
.....	11
1 Die Schilddrüse – Hormone und ihre Wirkung	12
1.1 Die Synthese der Schilddrüsenhormone	12
1.2 Stimulation und Hemmung der Hormonsynthese	13
1.3 T3 und T4 – Transport und Abbau	14
1.4 Wirkung der Hormone auf den Körper	15
2 Hashimoto Thyreoiditis	16
2.1 Definition	16
2.2 Epidemiologie	16
2.3 Ursachen	16
2.4 Die Formen von Hashimoto	17
2.4.1 Die klassische Form	17
2.4.2 Die fibröse Form.....	18
2.4.3 Die IgG4-assoziierte Form	18
2.4.4 Die atrophe Form.....	18
2.4.5 Die juvenile Form	19
2.4.6 Die schmerzlose Thyreoiditis	19
2.5 Pathogenese	20
2.5.1 B-Zellen	20
2.5.2 T-Zellen	20
2.6 Die Diagnostik	22
2.6.1 Schilddrüsenfunktionsparameter	22
2.6.2 Schilddrüsenantikörper	23
2.6.3 Sonographie	23
2.6.4 Szintigrafie	24
2.6.5 Feinnadelpunktion	24
2.7 Klinik	25
.....	26

2.8	Therapie	27
3	Nahrungsergänzungsmittel und Hashimoto.....	28
3.1	Jod.....	28
3.2	Eisen.....	31
3.3	Selen.....	34
3.4	Vitamin D	38
3.5	Zink.....	41
4	Darm-Schilddrüsen-Achse.....	43
4.1	Gluten.....	43
4.2	Gluten-assoziierte Erkrankungen und HT	44
4.2.1	Zöliakie.....	44
4.2.2	Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität.....	46
4.3	Die gemeinsame Verbindung.....	48
4.3.1	Gemeinsame Pathogenese	48
4.3.2	Molekulare Mimikry	50
4.3.3	Malabsorption.....	50
4.3.4	Erhöhte Darmpermeabilität	51
4.4	Das Mikrobiom	53
4.5	Oxidativer Stress.....	57
	PatientInneninformation	64
	Diskussion	65
	Glossar und Abkürzungen	68
	Tabellenverzeichnis.....	69
	Abbildungsverzeichnis	70
	Literaturverzeichnis.....	72

Einleitung

Viele PatientInnen sorgen sich nach der Diagnose ‚Hashimoto-Thyreoiditis‘ um die adäquate Ernährung. Durch den freien Zugang zu verschiedenen Plattformen stehen PatientInnen allerlei Informationen zur Verfügung. Immer öfter wird verzweifelt nach Lösungen in verschiedenen Internetforen bzw. Facebook-Gruppen gesucht (siehe Abb. 1 und 2), wo PatientInnen meist statt auf evidenzbasierte Antworten, auf persönliche Ratschläge stoßen. Folglich resultieren daraus Unsicherheit und Unklarheiten.

Einige Fragen, denen viele ÄrztInnen täglich ausgesetzt sind, beinhalten unter anderem „Muss ich mich nun jodarm ernähren?“, „Sollte jede/r mit HT Selen zu sich nehmen?“, „Ich habe gehört, dass Gluten schlecht für die Schilddrüse sein soll?“, etc.

Deswegen ist es wichtig diesen Personen klare, wissenschaftlich belegte Empfehlungen anzubieten und somit die Antwortsuche über unseriöse Quellen zu vermindern.



Abbildung 1 Auszug von einem Posting zum Thema Gluten und HT aus einer Facebookgruppe (Natürliche Schilddrüsenhormone (NDT) bei Hashimoto und SD-Unterfunktion; 13836 Mitglieder) [4]



Abbildung 2 Auszug von einem Posting zum Thema Nahrungsergänzungsmittel und HT aus einer Facebookgruppe (Natürliche Schilddrüsenhormone (NDT) bei Hashimoto und SD-Unterfunktion; 13836 Mitglieder) [4]

1 Die Schilddrüse – Hormone und ihre Wirkung

Die Schilddrüse ist ein endokrines Organ und befindet sich in der Halsregion vor der Trachea. Ihre Hauptfunktion besteht in der Produktion von Hormonen und der Speicherung von Jod. [3] Die Follikel stellen die funktionelle Einheit der Schilddrüse dar und besitzen in ihrer Mitte das Kolloid (eine Hormon-Speicherform). Die Jodzufuhr über die Nahrung und die Effizienz des Jodstoffwechsels sind essenziell für die richtige Funktion der SD und ihre Hormonsynthese.

1.1 Die Synthese der Schilddrüsenhormone

Die wichtigsten Hormone der SD sind Triiodthyronin, T3 und Thyroxin, T4 (=Tetraiodthyronin). Zu den notwendigsten Bausteinen ihrer Synthese gehören Iodid, Thyreoglobulin (ein Protein, das in der Schilddrüse gebildet wird) und das katalysierende Enzym Thyreoperoxidase (TPO).

Die Synthese startet an der basolateralen Seite der Follikelepithelzelle, indem dort Iodid durch einen Na⁺/I⁻-Symporter in die Membran aufgenommen wird. Apikal wird Iodid im Austausch gegen Cl⁻ und HCO₃⁻ durch den Anionenaustauscher Pendrin [3] ins Follikellumen (=Kolloid) transportiert. [2] Das Iod wird an die Tyrosinreste des Thyreoglobulins eingebaut. Dafür muss Iodid aber vorher oxidiert werden. [3]

Das dafür benötigte H₂O₂ wird durch die NADPH-Oxidase zur Verfügung gestellt. [3] Die Iodierung von Tyrosinringen des Thyreoglobulins wird durch das Enzym Thyreoperoxidase katalysiert. Bei dieser Iodierung entstehen Monoiod- und Diiodtyrosin-Derivate (MIT, DIT). [3]

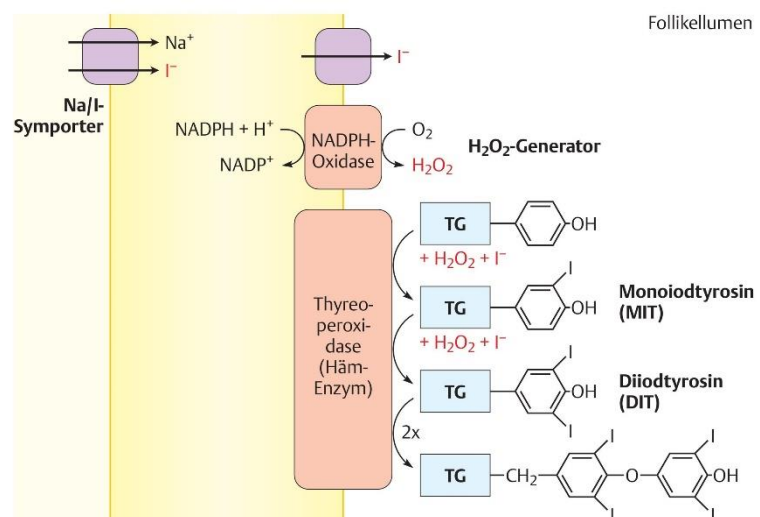


Abbildung 3 Biosynthese der Schilddrüsenhormone [3]

Damit proteingebundenes T3 bzw. T4 entsteht, müssen die iodierten Ringe von MIT oder DIT anschließend auf DIT übertragen werden. Thyreoperoxidase katalysiert auch diese Reaktion. Wenn benötigt, wird das Thyreoglobulin lysosomal proteolytisch abgebaut, wodurch die Schilddrüsenhormone T4 (hauptsächlich) und T3 entstehen. [3] Die Sekretion von T3 und T4 ins Blut steht im Verhältnis 1:10, da die Hauptmenge von T3 peripher durch Deiodierung von T4 zur Verfügung gestellt wird. [2] T3 ist die biologisch aktive Form. Beim proteolytischen Abbau von Thyreoglobulin werden auch die Zwischenprodukte MIT und DIT freigesetzt, aus denen Iod zur erneuten Biosynthese verwendet werden kann.

Der oben erwähnte Anionenaustauscher Pendrin kann zum Beispiel durch Perchlorat blockiert werden [2] und die Iodierung der Tyrosinreste des Thyreoglobulins, also die Thyreoperoxidase, durch Thioamidthyreostatika. [3]

1.2 Stimulation und Hemmung der Hormonsynthese

Die Stimulation erfolgt zum Großteil durch eine erniedrigte Konzentration der SD-Hormone im Plasma. Folglich wird von hypothalamischen neurosekretorischen Zellen TRH, Thyreotropin-Releasing Hormon, sezerniert, welches wiederum zur Synthese [3] und Sekretion von TSH, Thyreotropin bzw. thyreoideastimulierendes Hormon, aus der Adenohypophyse führt. TSH steuert den Stoffwechsel der SD und ihre Synthese- und Sekretionsprozesse, darunter auch die Aufnahme von Iodid. Nach der Bindung von TSH an die follikulären Zellen werden zuerst die Endozytose der Schilddrüsenhormonvorstufen aus dem Kolloid, die Sekretion von T4 und T3

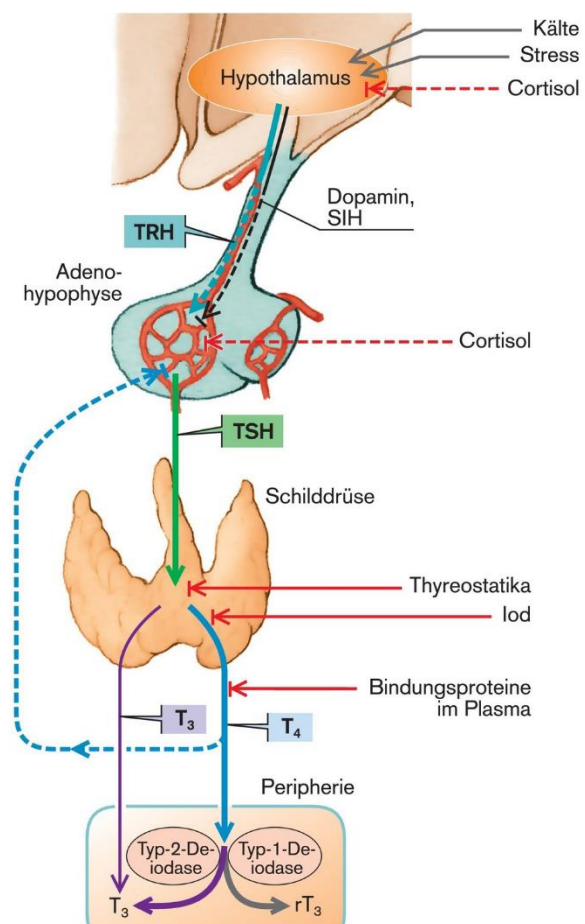


Abbildung 4 Regulation der Hormonaktivität [2]

sowie die Oxidationsprozesse stimuliert. [2] Kältereiz gilt auch als starker Stimulus. [3]

Ist die SD-Hormon-Konzentration (v.a. T4) im Blut ausreichend, wird durch negativen Feedback-Mechanismus die Sekretion einerseits von TRH und andererseits von TSH gehemmt. Das biologisch aktive T3 hemmt in den Thyreotropinzellen ebenso die Synthese von TSH und von TRH-Rezeptoren. [2]

Weiters wird TSH durch Somatostatin, Glucocorticoide und Dopamin gehemmt. [2]
Fasten, Leptinmangel und Infektionen wirkend ebenso inhibierend. [3]

1.3 T3 und T4 – Transport und Abbau

99% der SD-Hormone liegen im Blut gebunden an Transportproteine vor. Die wichtigsten Plasmaproteine sind thyroxinbindendes Globulin (TBG), Transthyretin und Albumin. [2]
Verschiedene Faktoren wirken sich auf den Spiegel dieser Transporter aus: unter anderem wird er durch Leberzirrhose verringert, durch Östrogen hingegen gesteigert. [3]
T3 und T4 sind jedoch nur in freier Form wirksam. [2]

Hauptsächlich entsteht T3 extrathyreoidal aus T4 mit Hilfe von Deiodasen. Da Deiodasen sich intrazellulär befinden [3], findet man auch über 80% des gesamten T3-Vorrats im Zellinneren. [2] Die Leber ist aber unter anderem fähig T3 wieder in den Extrazellulärraum und somit ins Blutplasma abzugeben. [3]

Deiodasen vom Typ 1 und 2 dienen zur Umwandlung in das biologisch aktive T3, während Deiodase vom Typ 3 zur Bildung vom biologisch inaktiven reversen T3 (rT3) führt. [2, 3]
Somit wird auch T4 durch Typ 3 Deiodase inaktiviert. [2]

Verändert sich die Menge der Transportproteine oder die Plasmaproteinbindung der Hormone (als Folge bestimmter Medikamente), wird die Konzentration an freiem T3 bzw. T4 in Betracht gezogen (die physiologisch relevante Größe). Ansonsten reicht im Großen und Ganzen die Gesamtkonzentration von T3/T4, also freies sowie proteingebundenes Hormon. [3]

1.4 Wirkung der Hormone auf den Körper

Allgemein sind SD-Hormone an der Stimulation der Wachstumshormone und an der Regulation von Wachstumsprozessen beteiligt. Sie beeinflussen unter anderem die Entwicklung des Gehirns, der B- und T-Zellen, des Reproduktionstrakts und den Knochenwachstum.

Sie haben aber auch ihre organspezifische Wirkung bei der Anpassung des Organismus an Umweltbedingungen:

- Herz und Gefäße: Durch Steigerung der Herzfrequenz und der Kontraktionskraft kommt es zur Steigerung vom Herzzeitvolumen. Gleichzeitig verstärken sie die Wirkung von Katecholaminen, indem sie die Expression von β -adrenergen Rezeptoren erhöhen und von α -adrenerger Rezeptoren senken. Des Weiteren tragen sie zur schnelleren Relaxation des Myokards bei und senken den peripheren Gefäßwiderstand, was die positive Wirkung auf das Herz ergänzt.

- Lunge: Hier wird eine Steigerung der Lungenventilation und somit der Oxygenierung bewirkt

- Skelettmuskulatur: die Kontraktionsgeschwindigkeit und die Expression von Ca^{2+} -ATPasen nimmt zu. Muskelschwäche ist sowohl Folge von Über- als auch von einer Unterfunktion

- Darm: Motilitätssteigerung

- Niere: GFR $\uparrow$, sowie der Blutfluss

- Stoffwechsel: Aktivitätssteigerung durch $\uparrow \text{O}_2$ -Verbrauch und $\uparrow$ Grundumsatz

Metabolisch wirken SD- Hormone sowohl anabol als auch katabol. Katabole Wirkung resultiert in der Verstärkung des Katecholamine und dementsprechend im Anstieg der Lipolyse, Glykogenolyse und allgemein der Glukoseverwertung. Im Gegensatz ergibt sich im Anabolismus eine gesteigerte Lipogenese, Glukoneogenese und der Glukoseresorption im Darm. Sie sind sowohl am Proteinabbau als auch -aufbau beteiligt.

Auch die Wärmeproduktion wird durch Schilddrüsenhormone erhöht.

Bei einer Nahrungskarenz sinkt der Serum T3-Spiegel (T4 bleibt unverändert), der Sauerstoffverbrauch und die Herzfrequenz, es ergibt sich ein Energiespareffekt und des Weiteren eine positive Stickstoffbilanz durch verringerte Proteolyse. [3]

Wenn man alle oben beschriebenen Effekte der SD-Hormone betrachtet, werden die Konsequenzen einer eingeschränkt funktionierenden Schilddrüse deutlich.

2 Hashimoto Thyreoiditis

2.1 Definition

Die Hashimoto Thyreoiditis wird auch chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis genannt und gehört zu den Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. Sie gilt als die häufigste Autoimmun- sowie Schilddrüsenerkrankung und stellt gleichzeitig auch die häufigste Ursache von Hypothyreose in jodsuffizienten Gebieten dar.[1, 12] Hashimoto Thyreoiditis zeichnet sich aus durch lymphozytäre Infiltrate, chronische Entzündung, Schilddrüsen-Autoantikörper und einer SD-Unterfunktion. [1, 13]

2.2 Epidemiologie

Die Inzidenzrate liegt etwa bei einem Fall pro 1000 Personen pro Jahr. [1] Die Rate variiert stark von der geographischen Lage und von der Jodzufuhr im jeweiligen Gebiet (dazu später mehr). [1, 14] Mit dem Alter nimmt auch die Inzidenz zu, [14] wobei das durchschnittliche Alter der Erkrankung zwischen 40 und 60 liegt. [15]

Bei Frauen wird die Diagnose HT fünf- bis zehnmal häufiger gestellt als bei Männern. [15] Da das X-Chromosom viele geschlechts- und immunbezogenen Gene enthält, die für den Erhalt der Immuntoleranz verantwortlich sind, könnte man auf diese Weise versuchen die weibliche Dominanz zu erklären. [16]

Die Prävalenz ist zudem bei KaukasierInnen höher als bei Afro- und LateinamerikanerInnen. [13, 14]

2.3 Ursachen

Obwohl die Hashimoto Thyreoiditis bereits 1912 erstmals in Japan von Dr. Haku Hashimoto beschrieben wurde, [1] sind die genauen Ursachen bis heute nicht geklärt. Es wird angenommen, dass das Zusammenspiel zwischen genetischer Veranlagung, Immunstörungen und Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle in der Entwicklung der Erkrankung einnimmt. [9, 15] Der signifikante genetische Einfluss ist in einigen Studien [17] bestätigt worden, allerdings haben diese auch einen beinahe gleich großen Einfluss von Umweltfaktoren auf die HT-Pathogenese gezeigt. [12] Zu den Umweltfaktoren gehören unter anderem übermäßige Jodzufuhr, Selenmangel, Hepatitis C [12], Rauchen (welches anscheinend einen positiven Effekt auf die Erkrankung hat) [1, 12, 13], Alkohol,

Stress, Schwangerschaft und Pharmakagebrauch. [13] Zu den Pharmaka gehören Interferon α , ferner auch immunmodulatorische Wirkstoffe, wie z.B. Ipilimumab oder Alemtuzumab. [13]

Zurzeit wird auch die Wirkung von Vitamin D, Eisen und Gluten auf die Schilddrüse und die Entwicklung von Hashimoto untersucht.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei genetisch anfälligen Personen mehrere Umweltfaktoren die Immunogenität der Schilddrüsen-Autoantigene erhöhen, die Antigenpräsentation in der SD verbessern und die Selbstverträglichkeit verringern können und somit zur Autoimmunität der Schilddrüse führen. [9]

Laut Caturegli P. et al. [1] kann man die Erkrankung je nach Ätiologie in eine primäre und sekundäre HT unterteilen.

Zur primären Hashimoto Thyreoiditis gehören alle Fälle, wo keine klar identifizierbaren Ursachen festzustellen sind. Sie zählt zur häufigsten Form der Thyreoiditis und schließt sechs Hauptformen ein: klassische, fibröse, IgG4-assoziierte und juvenile Form, als auch die Hashitoxikose und die schmerzlose Thyreoiditis. Gekennzeichnet werden die meisten Formen durch eine Struma (Vergrößerung der Schilddrüse) mit/ohne Hypothyreose und ausgeprägte lymphozytäre Infiltration. Dennoch gibt es auch die atrophe Form, wo man bereits initial eine verkleinerte Schilddrüse vorfindet (Kapitel 2.4.4). Andere Autoimmunerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus Typ 1) und der papilläre Schilddrüsenkrebs treten gehäuft bei der primären HT auf.

Die sekundäre Hashimoto Thyreoiditis umfasst die Formen, bei denen eine eindeutige Ursache ausfindig gemacht werden kann. In der Regel wird es iatrogen bzw. durch immunmodulatorische Medikamente hervorgerufen. Um das Beispiel von oben wieder zu nennen, hat Interferon- α bei der Behandlung von Hepatitis C als Nebeneffekt die Induktion einer Thyreoiditis bzw. die Verschlechterung einer bereits bestehenden Schilddrüsendysfunktion. Ähnliches wird auch bei Krebsimmuntherapie berichtet. [1]

2.4 Die Formen von Hashimoto

2.4.1 Die klassische Form

Kennzeichen dieser Form sind eine vergrößerte, feste Schilddrüse und eine lymphozytäre Infiltration inklusive Plasmazellen. Die Lymphozyten greifen die Thyreozyten an und

zerstören diese, was in manchen Bereichen zur Atrophie führt. In anderen Bereichen finden sich vergrößerte, eosinophile, mitochondrienreiche Thyreozyten, sogenannte Hürthle-Zellen. Variable Fibrosegrade des Interstitiums tragen zur festen Konsistenz der SD bei. Diese Form tritt vorwiegend bei Frauen ab der 5. Lebensdekade auf. Viele sind bei der Diagnose euthyreot, während andere bereits eine Hypothyreose zeigen. [1]

2.4.2 Die fibröse Form

Auch bei dieser Form findet man eine vergrößerte, feste Schilddrüse. Den Namen trägt diese Form, da bei ihr die Fibrose im Gegensatz zu den anderen um einiges dominanter ist, sie bleibt aber innerhalb der SD-Kapsel. Die Fibrose zersetzt die Schilddrüse und verleiht ihr dadurch ein lobuläres Aussehen (oft mit einem fälschlichen Verdacht eines SD-Knotens). Histologisch zeigt sich ein sehr ähnliches Bild zur klassischen Form mit lymphozytären Infiltraten, follikulärer Atrophie und Hürthle-Zellen. Jedoch kommt diese Form erst im höheren Alter und deutlich seltener vor als die klassische. Auch diese Form präsentiert sich meistens in einer (oft symptomatischen) Struma und Hypothyreose. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kann es zu einer Entwicklung von einem idiopathischen Myxödem kommen. [1]

2.4.3 Die IgG4-assoziierte Form

Die IgG4-assoziierte Form ist erst 2009 beschrieben worden und ebenfalls durch interstitielle Fibrose und lymphozytäre Infiltration gekennzeichnet, jedoch im Gegensatz zu den anderen Varianten mit einer Dominanz an IgG-4-produzierenden Plasmazellen. Das Erkrankungsalter liegt wie bei der klassischen Form am häufigsten in der 5. Lebensdekade, wobei auch frühere Erscheinungen möglich sind. Bei dieser Variante findet sich ein schnellerer und aggressiverer Verlauf (Autoantikörper erreichen die höchsten Werte) sowie eine erhöhte Erkrankungsinzidenz bei Männern. [1]

2.4.4 Die atrophe Form

Die atrophe Form der Thyreoiditis ist meist die Folge der progressiven Thyreozyten-Schädigung. [18] Diese Form tritt öfters im Alter zwischen 40 und 60 Jahren auf. Klinisch

präsentiert sie sich entweder asymptomatisch oder hypothyreot und mit einer kleinen Schilddrüse. Histologisch zeigen sich lymphozytäre Infiltrate und fibröses Gewebe, das das normale SD-Parenchym ersetzt. [19]

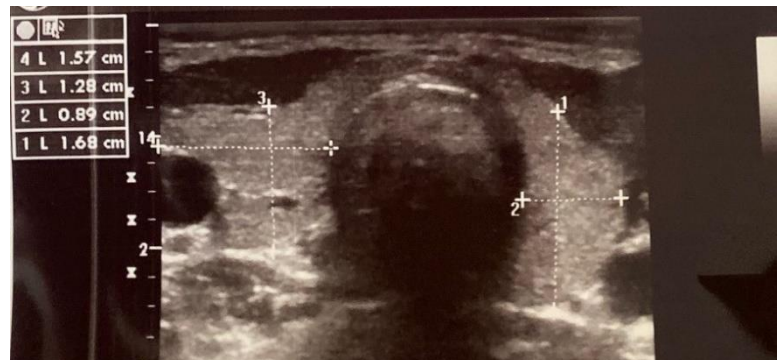


Abbildung 5 Sonographie einer atrophischen HT-Schilddrüse

(Bild zur Verfügung gestellt von Dr. Amrein Karin)

Die atrophe Thyreoiditis kann

sich alternativ durch TSH-blockierende Antikörper, welche die SD-Stimulation hemmen, entwickeln. Diese Antikörper verhindern, dass TSH an seinen Rezeptor bindet, jedoch im Vergleich zum Morbus Basedow, stimulieren sie die Thyreozyten nicht, sondern führen zur Hypothyreose. [18] Somit können bei dieser Form neben Anti-TPO- und Anti-Tg-Antikörpern auch AK gegen TSH vorhanden sein.

2.4.5 Die juvenile Form

Die Präsentation dieser Form erfolgt überwiegend vor dem 18. Lebensjahr und wie bei den meisten Formen tritt sie bei Frauen häufiger auf. Die Mehrheit der Betroffenen ist trotz einer Struma asymptomatisch.[1]

2.4.6 Die schmerzlose Thyreoiditis

Da diese Form oft im Jahr nach einer Entbindung auftritt, wird sie auch Postpartum-Thyreoiditis genannt. Sie besteht aus drei Phasen: Thyreotoxikose, Hypothyreose und einer Remission. Die Thyreotoxikose zeichnet sich durch eine Hyperthyreose aus, die durch die zerstörten Thyreozyten freigesetzten Hormone entsteht und nicht durch ihre übermäßige Produktion. Dadurch sind Thyreostatika hier wirkungslos.

Nach der hypothyreoten Phase kommt es in den meisten Fällen wieder zu einer normalen Schilddrüsenfunktion. [1]

Die histologischen Gemeinsamkeiten der letzten zwei Formen mit der klassischen Form liegen in der lymphozytären Infiltration, wohingegen die Follikelatrophie nicht vorhanden

und die Fibrose viel milder ist.

Key features of the clinico-pathologic forms of Hashimoto thyroiditis.

	Classic	Fibrous	IgG4-related	Juvenile	Hashitoxicosis	Post-partum
Peak age (years) at onset	40–60	60–70	40–50	10–18	40–60	20–40
F:M ratio	12:1	10:1	3:1	6:1	5:1	N/A
Thyroid function at presentation	Normal in most patients	Hypothyroidism	Hypothyroidism	Normal/subclinical hypothyroidism	Hyperthyroidism	Hyperthyroidism or hypothyroidism
Sonographic findings	Hypoechogenicity	Hypoechogenicity with nodularity	Pronounced hypoechogenicity	Hypoechogenicity	Hypoechogenicity	Hypoechogenicity
24 h RAI uptake	Variable	Decreased	Unknown	Variable	Increased	Decreased
Fibrosis	Yes	Severe	Yes	No	No	No

Abbildung 6 Überblick der Hauptmerkmale aller Hashimoto-Formen [1]

2.5 Pathogenese

Wie bereits erwähnt, ist die genaue Entstehung einer HT nicht vollständig geklärt, das Immunsystem spielt aber eine sehr große Rolle. Die lymphozytären Infiltrate sowie die Präsenz von Autoantikörpern sind beweisend für eine Beteiligung von T- und B-Zellen im Prozess der Krankheitsentwicklung.

2.5.1 B-Zellen

Im Schilddrüsengewebe sind vermehrt B Zellen vorhanden, die anti-thyreoidale Antikörper sezernieren können. So werden einerseits in der SD selbst (Hauptproduktion), aber auch im extrathyreoidalem lymphatischen Gewebe Antikörper produziert. Von einer erhöhten Anzahl an Plasmazellen bei HT wurde in der Studie von Ben-Skowronek et al. [20] berichtet. Ein großer Teil des lymphatischen Infiltrats besteht aus B-Zellen. [15]

2.5.2 T-Zellen

Es ist bekannt, dass eine übermäßige Stimulation der T-Zellen die Hauptrolle bei der Entstehung von HT spielt. T-Zellen besitzen eine Reihe von Untergruppen. Besonders wichtig in der Pathogenese sind unter anderem die CD4⁺T-Helferzellen. Diese lassen sich in Th-Zellen vom Typ 1 und vom Typ 2 unterteilen. Th2-Zellen tragen bei der Stimulation und Produktion von B-Zellen bzw. Plasmazellen bei. Zytotoxische Lymphozyten und Makrophagen, die zur SD-Zellzerstörung führen, werden von Th1-Zellen aktiviert. Beide Typen produzieren verschiedene Zytokine, insbesondere Interferon-Gamma (INF- γ), bedingt durch die Hashimoto-Th1-Dominanz (Abbildung 4). [15] Bei HT-PatientInnen

fanden Liu et al. weiters eine erhöhte Expression von IL-18, welches einerseits von INF- γ induziert wird und andererseits selbst INF- γ stimuliert. Es wird vermutet, dass die Interaktion zwischen IL-18 und IFN- γ die lokale Immunantwort begünstigt und IL-18 eine Rolle als Verstärker in dem intrathyroidalen Th1-vermittelten Immunprozess einnimmt. [21] Th17- und TREG-Lymphozyten, zwei weitere T-Zell-Subgruppen, sind ebenso an der Induktion der Erkrankung beteiligt. [15]

Th17-Lymphozyten führen zur Fibrose und Atrophie der Thyreozyten und produzieren proinflammatorische Zytokine. [15] Bei Kindern mit einer unbehandelten Hashimoto Thyreoiditis ist laut Bossovksi et al. von erhöhten Th17-Zahlen berichtet worden. [22] Sowohl Th17- als auch Th1-Lymphozyten können regulatorische T-Zellen (TREG) inhibieren. [15] TREG gehören auch zu den T-Helferzellen und sind für die Aufrechterhaltung der peripheren Toleranz und die Unterdrückung einer übermäßigen Immunantwort entscheidend. [9] Dieser Prozess ist für die Selbsttoleranz zwingend notwendig und beinhaltet unter anderem die Blockade von Th1-Zellen und deren Zytokinen.

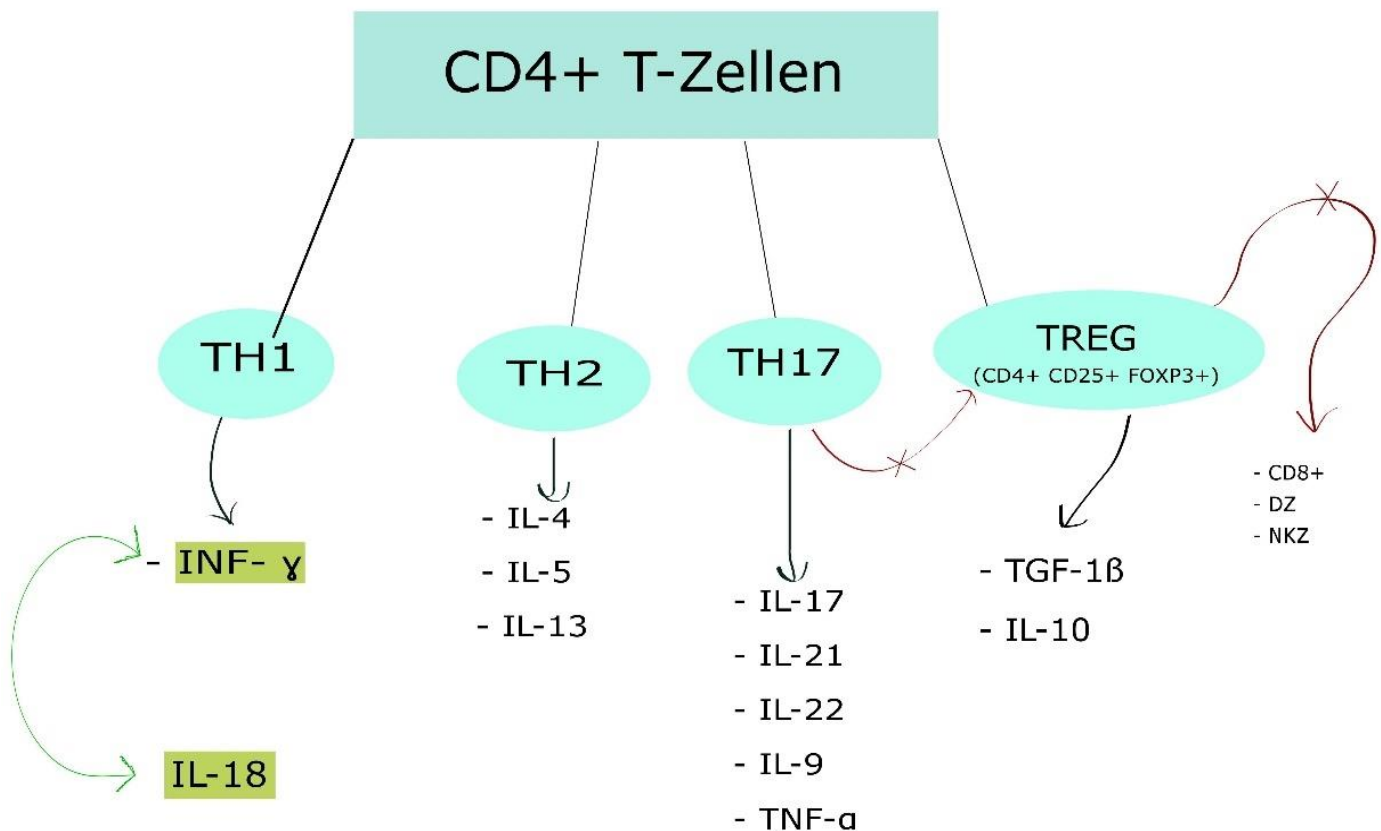


Abbildung 7 Übersicht über die Immunzellen und Zytokine, die in der HT-Pathogenese involviert sind (eigene Grafik– Jovana Knezevic)

Bei Schilddrüsendysfunktionen ist die Funktion der TREG eingeschränkt. Es wird berichtet, dass Vitamin D3 die Funktion der regulatorischen T-Zellen aktivieren kann und somit, zusammen mit der Erhöhung der TREG-Anzahl, eine effektive Behandlung bei HT darstellen könnte. [15]

Weiters führt die Funktionsstörung von Apoptosehemmern zu einer Zerstörung der SD-Follikelzellen. Der Jodspiegel hat auch seinen Einfluss auf diese Prozesse. Der programmierte Zelltod wird durch niedrige Werte gehemmt und durch hohe begünstigt. [15]

Abschließend kann man sagen, dass die Interaktion von B-Zellen, Subgruppen der T-Zellen und die Apoptoseregulation eine entscheidende Rolle in der HT-Pathogenese spielen. Weitere begünstigende Faktoren von Autoimmunerkrankungen scheinen auch oxidativer Stress [23] und Gluten zu sein. Letzteres (v.a. in Verbindung mit koexistierender Zöliakie) scheint die intestinale Permeabilität so zu beeinflussen, sodass Gluten als pathogener Faktor beschrieben wird (dazu später mehr). [13]

2.6 Die Diagnostik

Die Hashimoto-Thyreoiditis-Diagnostik setzt sich aus den SD-Funktionsparametern (TSH, freies Thyroxin (fT4), freies Triiodthyronin(fT3)), Schilddrüsenantikörperwerten (Anti-TPO-Antikörper, Anti-Thyreoglobulin-AK), Sonographie [16] und wenn notwendig (bei auffälligen Knoten) aus einer aus Feinnadelaspirationszytologie und einer Szintigrafie zusammen. [1]

2.6.1 Schilddrüsenfunktionsparameter

Die Bestimmung des sensitiven, basalen TSH zeigt bereits, ob eine relevante Funktionsstörung der SD vorliegt. Periphere Schilddrüsenhormone fT4 und fT3 werden bei auffälligen TSH zur weiteren Diagnostik bestimmt (Unterscheidung latent vs. manifest). Im Falle einer HT-bedingten Hypothyreose findet sich im Laborbild ein erhöhtes TSH mit erniedrigten peripheren SD-Hormonen (manifest) oder SD-Hormonen im Normbereich (latent). [24]

Tabelle 1 Referenzbereiche der SD-Funktionsparameter [24]

Parameter	Einheit	Referenzbereiche
fT4 = freies Thyroxin	pg/ml	20-50
fT3= freies Triiodthyronin	pg/ml	2-6
TSH (basal)	mE/l	0.3-4
Funktionsstörung	TSH	fT3, fT4
latente Hypothyreose	↑	normal
manifeste Hypothyreose	↑	↓

2.6.2 Schilddrüsenantikörper

Anti-Thyreoglobulin-Antikörper (Anti-Tg-AK) und Anti-Thyreoperoxidase-Antikörper (Anti-TPO-AK) lassen sich bei den meisten, aber nicht allen Hashimoto-PatientInnen nachweisen. [24]

Nicht immer sind die Antikörper positiv, 10-15% der PatientInnen sind seronegativ. [25] Tg-AK sind weniger spezifisch und sensitiv. Die zwei Antikörper repräsentieren unterschiedliche Faktoren der Autoimmunantwort: Tg-AK die initiale und TPO-AK die später erworbene Immunantwort. Demnach müssten zu Beginn der Erkrankung eher Anti-Tg-AK vorhanden sein und Anti-TPO-AK erst später auftreten.[1] Da PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an der Erkrankung durchschnittlich seit sieben Jahren erkrankt sind, liegt die TPO-AK-Prävalenz höher als die der Thyreoglobulin-AK. [1]

2.6.3 Sonographie

Sie gehört zur Basisdiagnostik unter den bildgebenden Verfahren. Neben der Größenbestimmung und der daraus geleiteten Volumenbestimmung (bei Frauen <19ml, bei Männern <21ml), lässt sich im Ultraschall auch die Morphologie bestimmen. [24]

Eine normale Schilddrüse zeigt sich homogen und echoreicher als die umgebende Halsmuskulatur, während man bei Hashimoto häufig eine inhomogene und echoarme Schilddrüse vorfindet. [24] Eine atrophe HT kann jedoch abgesehen von der kleinen Größe morphologisch völlig unauffällig sein.

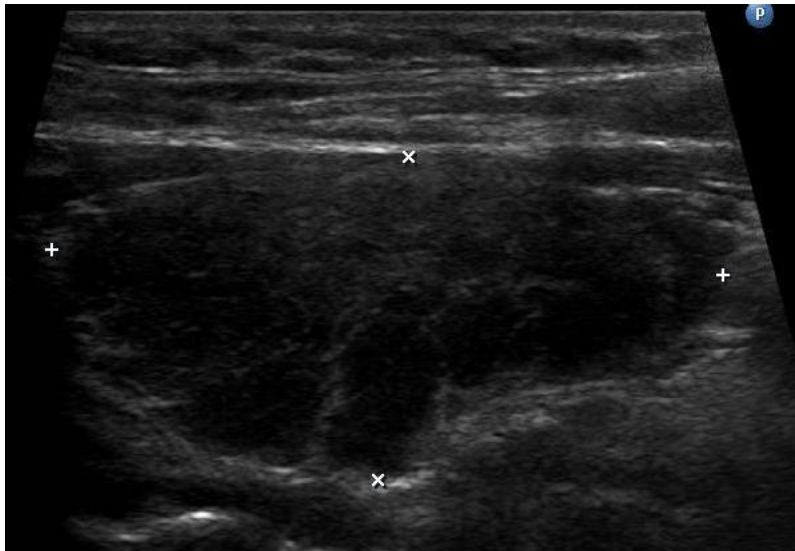


Abbildung 8 Sonogramm der Schilddrüse (rechter Lappen im Längsschnitt) mit typischer Echoarmut. [5]

2.6.4 Szintigrafie

Hierbei handelt es sich um die Messung der Aufnahme und Speicherung von radioaktivem ^{99m}Tc (Aufnahme ähnlich wie bei Jodid) in der Schilddrüse. Somit lassen sich warme von kalten Knoten (lokal fehlende Isotopenaufnahme) unterscheiden. Kalte Knoten können mit einem Verdacht auf ein Malignom einhergehen und müssen weiter beobachtet werden, aber auch Zysten stellen sich kalt dar. [24]

Bei Hashimoto Thyreoiditis findet man häufig eine diffus verminderte Technetiumaufnahme. [26]

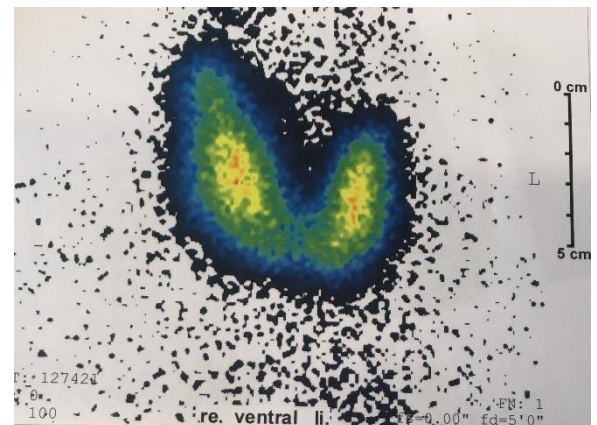


Abbildung 9 Schilddrüsenszintigraphie
(Bild zur Verfügung gestellt von Dr. Amrein Karin)

2.6.5 Feinnadelpunktion

Diese minimalinvasive Untersuchungsform wird verwendet, wenn man einen zytologischen Befund benötigt, wie bei Knoten, die aufgrund ihrer Form, Größe, Begrenzung oder Struktur auffällig erscheinen. [24] Bei der fibrösen Variante kann es auch zum Einsatz einer Feinnadelpunktion kommen, wenn „Pseudoknötchen“ oder Infiltrate gegen bösartige Knoten abgegrenzt werden sollten. [1]

2.7 Klinik

Die Klinik setzt sich aus lokalen und systemischen Beschwerden zusammen. Zu den lokalen zählen die Beeinträchtigung der zervikalen Strukturen und die damit verbundenen Symptome wie Druckgefühl am Hals, vermehrtes Räuspern, Dysphonie, Dyspnoe oder Dysphagie. [1] Relevante systemische Symptome bestehen meist nur bei einer relevanten Hypothyreose, wobei die Korrelation zwischen Laborwerten und Klinik sehr eingeschränkt ist. Da die Wirkung der SD-Hormone sehr vielfältig ist, sind die Anzeichen einer Hypothyreose sehr variabel.

- Gastrointestinaltrakt: Verstopfung und verminderte Peristaltik; verstärkte Gallensteinbildung durch Gallenblasenhypotonie/veränderte Gallenzusammensetzung
- Muskeln: Kontraktions- und Relaxationszeiten sind verzögert (evtl. Schmerzen und Krämpfe)
- Haut: trocken, kalt, verdickt, gelblich ← Anhäufung von Glykosaminoglykanen in der Haut (Myxödem); Haarausfall; Nägel dünn und brüchig
- Kardiovaskulär: verringerte Herzleistung durch Bradykardie, verminderte ventrikuläre Kontraktilität und erhöhter peripherer Widerstand; gehäufte Erkrankungen der Koronararterien durch die Wirkung der SD-Hormone auf den Fettstoffwechsel (Hypercholesterinämie [24]); oftmalig Anämien
- Reproduktion: Menstruationszyklen oft anovulatorisch; Oligomenorrhoe; Menorrhagie; erhöhte Fehlgeburtsrate, wenn eine Hypothyreose während der Frühschwangerschaft vorliegt
- Urogenitaltrakt: verminderte glomeruläre Filtration → Wasserretention [1], erhöhte Nierenretentionswerte [24]
- Neuropsychiatrisch: oftmalige Konzentrations-, Gedächtnisschwierigkeiten und depressive Verstimmung

Allgemein ist der Stoffwechsel träge, was zu einer Gewichtszunahme von einigen Kilogramm führen kann, in aller Regel liegt aber bei einer Gewichtszunahme keine Hypothyreose vor. Zudem wird das Ausmaß der Gewichtszunahme von den meisten deutlich überschätzt. Erhöhtes Kälteempfinden, Müdigkeit und Schwäche wurden auch berichtet. [3]

Da Autoimmunerkrankungen das Auftreten anderer Autoimmunerkrankungen (z.B. Zöliakie, autoimmune Gastritis) begünstigen, kann im Falle einer Koexistenz die Klinik komplex ausgeprägt sein und die Diagnostik erschweren, auch ein nicht selten gleichzeitig auftretender Eisenmangel kann sehr ähnliche Symptome verursachen. Die Einbeziehung verschiedener Symptomursachen ist aus diesem Grund für eine erfolgreiche Behandlung ausschlaggebend.

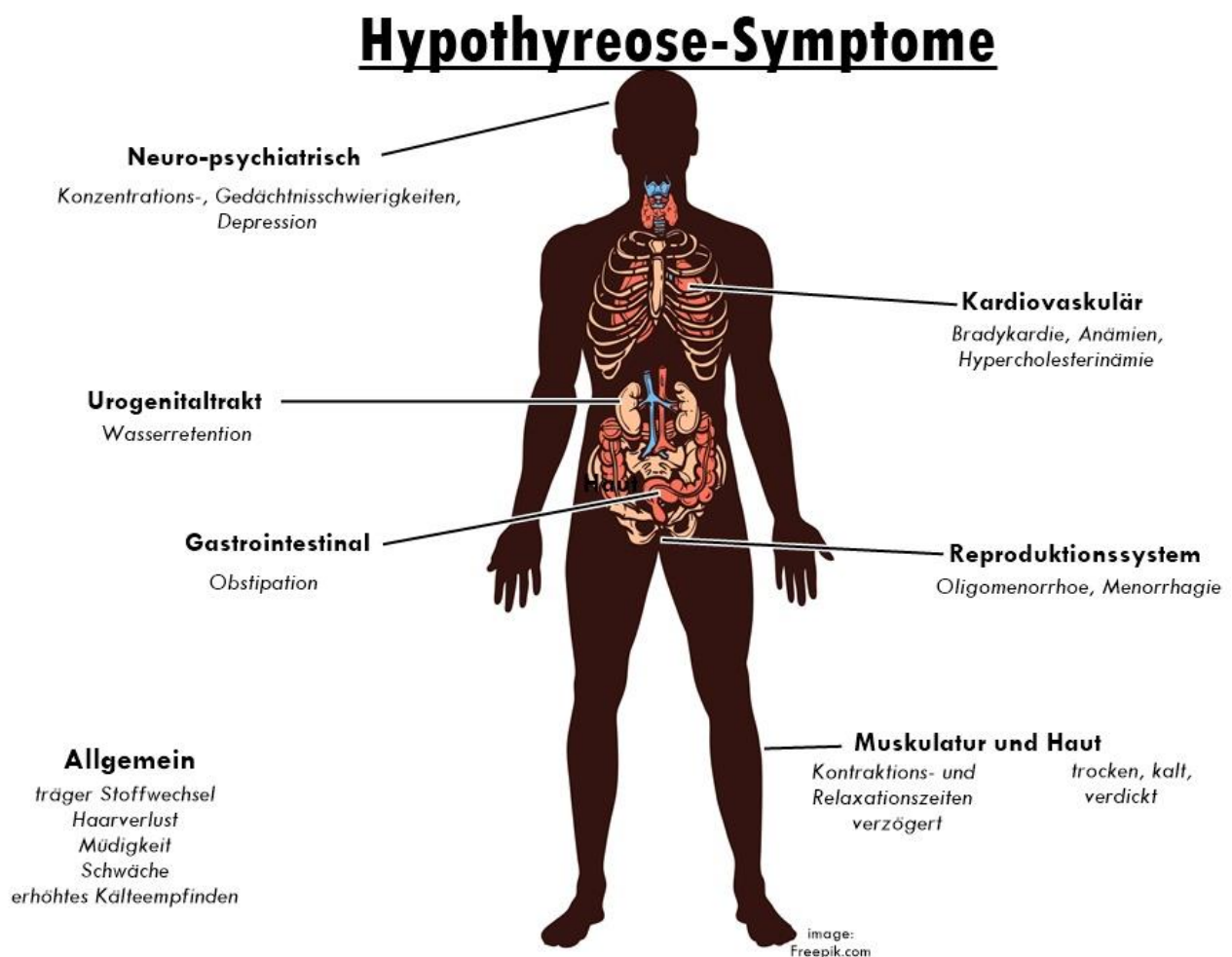


Abbildung 10 Überblick der Hypothyreose-Symptome (eigene Grafik - Jovana Knezevic)

2.8 Therapie

Die Standardtherapie einer HT-bedingten Hypothyreose besteht in einer oft lebenslangen oralen Substitution an Levothyroxin. Bei dieser Art der Therapie werden eher die Symptome behandelt als die Pathogenese, [1] wobei eine Erhöhung von regulatorischen T-Zellen im Verlauf der Levothyroxin-Behandlung beobachtet wurde. [15] In der Studie von M. Nordio et al. [23] war das beste Outcome in der PatientInnengruppe, die mit Levothyroxin in Kombination mit ‚Wobenzym vital‘ (Enzyme und Bioflavonoide) therapiert wurden, im Vergleich zu der Gruppe, deren Behandlung nur aus Levothyroxin bestand.

Bei der IgG4-assoziierten Form von HT wurde auch von einer Behandlung mit Glukokortikoiden gesprochen, die zu einer Heilung der Erkrankung führen kann und somit auf lebenslangen Thyroxin-Ersatz verzichtet werden könnte. Eine Thyreoidektomie wird nur in schweren Fällen einer zervikalen Kompression durchgeführt. [1] Allerdings ist in einer kontroversen randomisierten Studie von Guldvog et al. [27] die Thyreoidektomie als Therapieoption im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie untersucht worden. Die PatientInnengruppe beinhaltete 150 Personen, die trotz adäquater Medikation und Schilddrüsenfunktion weiterhin an Symptomen litten. Im Follow-up nach 18 Monaten zeigte sich eine deutliche Besserung der Symptome bei der Thyreoidektomie-Gruppe. Neuste Beobachtungen zeigen auch eine profitable Rolle in der Therapie vieler Erkrankungen durch periodische Nahrungskarenz. Bei Tieren und Menschen scheint dieser Effekt verschiedene Faktoren zu beeinflussen, unter anderem das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen. [28] Jedoch fehlt es hier noch immer am Verständnis der molekularen Mechanismen und an wissenschaftlich fundierten Studien.

Die ergänzende therapeutische Wirkung von verschiedenen Nahrungsergänzungsmitteln wie Jod, Selen, Eisen, Vitamin D und Zink wird stark diskutiert. Nicht nur ihre therapeutische Rolle, sondern auch ihr Einfluss auf die Krankheitsentstehung bzw. -begünstigung muss noch genauer untersucht werden.

3 Nahrungsergänzungsmittel und Hashimoto

3.1 Jod

Jod ist ein Spurenelement und ein essenzieller Mikronährstoff, der für verschiedene Funktionen im Körper benötigt wird. [9] 1811 wurde Jod beim Sieden von Seetang von Bernard Courtois entdeckt und von Gay-Lussac nach der violetten Farbe seines Dampfes benannt. [29] Seine zentrale Rolle spielt es in der Schilddrüse, wo es zum Hauptbestandteil der Schilddrüsenhormonproduktion gehört. Die Schilddrüse ist somit auch der größte Speicher von Jod im Körper. [30]

Die Jodversorgung einer Population (nicht aber eines Individuums) wird meist über die Jodausscheidung im Harn gemessen. Die von der WHO festgestellten Referenzwerte liegen bei einer medianen Jodharnkonzentration von 150-200 µg/L. [31] Die Jodharnkonzentration kann stark variieren, da sie nur den aktuellen Status darstellt und je nach Nahrungsaufnahme der letzten Tage unterschiedlich sein kann. [32]

Der empfohlene Tagesbedarf liegt bei 150 µg für Erwachsene, Schwangere und Stillende benötigen 250 µg. [31] Zu den jodreichen Lebensmitteln gehören unter anderem Meeresfrüchte, Seetang [33], Sushi, Milchprodukte, Eier und bestimmte Früchte (z.B. Erdbeeren). [13]

Zu einem Jodexzess kann es neben einer übertriebenen Jodsupplementierung (z.B. durch erhöhten Konsum jodhaltiger Lebensmittel oder Lugol'sche Lösung) auch durch inadäquaten Einsatz jodhaltiger Desinfektionsmittel in der Milchwirtschaft oder durch jodhaltige Pharmaka (eine 200mg Amiodaron Tablette beinhaltet ganze 75mg Jod [33]) kommen. [29] Im medizinischen Alltag wird Jod auch als Antiseptikum verwendet (präoperativ, Wundversorgung, Veterinärmedizin) und kann für das medizinische Personal und die PatientInnen (über erhöhte transdermale Absorption) eine Quelle der exzessiven Jodzufuhr darstellen. [33]

Da Mitteleuropa sehr lange ein ausgeprägtes Jodmangelgebiet war, wurde Speisesalz jodisiert und somit ist die Häufigkeit des Jodmangels und der damit einhergehenden Folgen (Struma, Kretinismus,...) deutlich gesunken [7, 13], umgekehrt wurde jedoch



Abbildung 11 Jodmangelstruma

(Bild zur Verfügung gestellt von Dr. Amrein Karin)

eine ungünstige Wirkung auf die Entstehung von HT beobachtet. [7, 33, 34]

In Deutschland kam 1992 die zweite Jodspeisesalzverordnung, die auch eine Jodierung von Backwaren, Wurstwaren und Nahrungsmitteln gestattete, ohne die verpflichtende Deklaration jedes einzelnen Produktes. So versuchte man eine ausreichende Jodversorgung für die Bevölkerung sicherzustellen.[29]

Die empfohlene Supplementierung des Speisesalzes stellt Kaliumjodid oder Kaliumjodat dar. Jodat wird zu Jodid im GI-Trakt reduziert, durch den mukosalen Natrium-

Jodid-Symporter aufgenommen und durch das Blut zur Schilddrüse transportiert. [29]

In einer slowenischen Studie wurden die Prävalenz bzw. Inzidenz der Schilddrüsenerkrankungen zehn Jahre nach Einführung der Jodierung von Speisesalz (von 10mg auf 25mg Kaliumjodid pro Kilogramm Salz) studiert. Mit der Änderung der Jodversorgung war auch die Änderung der Schilddrüsenerkrankungen verbunden – ein signifikanter Rückgang von Struma und Schilddrüsenautonomie wurden beobachtet. Dafür gab es eine signifikante Zunahme an SD-Autoimmunität, besonders an Hashimoto Thyreoiditis. In den ersten acht Jahren stieg die HT-Inzidenz auf mehr als das Doppelte an. [7] Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die DanThyr-Studie, bei der ein Anstieg an TSH im Gebiet der höheren Jodaufnahme zu sehen war. Bereits kleinste Unterschiede in der Menge der Jodaufnahme stehen bei sonst vergleichbaren Populationen mit TSH-Veränderungen in Verbindung. [34] In einer chinesischen Beobachtungsstudie mit 905 PatientInnen, die an unterschiedlichen Schilddrüsenerkrankungen litten, wurde die mediane Jodharnkonzentration gemessen. Diese war bei HT-PatientInnen erhöht (221 µg/L). [35] Die intensivere Diagnostik kann sicherlich auch zu einer erhöhten Inzidenz beitragen.

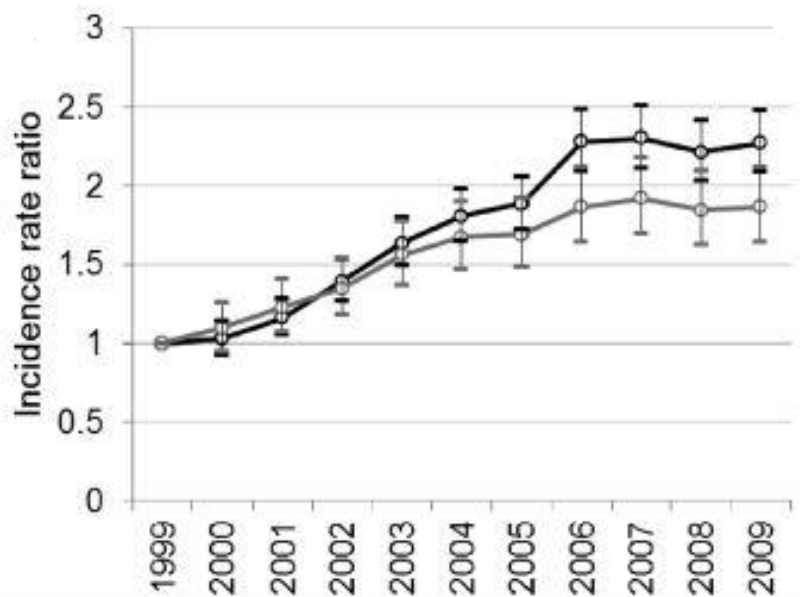


Abbildung 12 Die Grafik zeigt die Inzidenz von Hashimoto Thyreoiditis in Slowenien im Zeitraum von 2000 bis 2009 gegenüber dem Ausgangswert im Jahr 1999 (Einführung der erhöhten Salzjodierung). Hypothyreose PatientInnen in grauer Linie dargestellt. [7]

Somit stellt sich die Frage wie Jod bzw. eine erhöhte Jodzufuhr die Entstehung von Hashimoto-Thyreoiditis begünstigt.

Die Folgen eines Jodmangels reichen von Kropfbildung, Entwicklungsstörungen bis hin zur Hypothyreose, [32, 34] da beim letzteren aufgrund des fehlenden Jods nicht genug Thyroxin bzw. Triiodthyronin produziert werden kann. Die Auswirkungen einer Hypothyreose sind weitreichend und wurden bereits oben erwähnt.

Ein Jodüberschuss stellt andererseits ein erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, sowie eine Hyper- und Hypothyreose dar. [13, 34] Die Überfunktion lässt sich einfacher erklären, indem das vermehrte Angebot an Jod zu einer erhöhten Hormonproduktion führen kann. [13]

Die Unterfunktion der Schilddrüse in diesem Fall könnte auf einen pathologisch anhaltenden Wolff-Chaikoff-Effekt, also auf eine anhaltend hemmende Jodaufnahme in die Schilddrüsenfollikel und Synthese von Schilddrüsenhormonen, zurückzuführen sein. Normalerweise dient dieser Mechanismus, der selbstlimitierend ist, der Prävention einer hyperthyreotischen Phase. HT-PatientInnen können zur Entwicklung einer jodinduzierten Hypothyreose neigen, da sie einem akuten Wolff-Chaikoff-Effekt nur schwer entgehen können. [13, 32]

Der Mechanismus der erhöhten Inzidenz an Hashimoto-Thyreoiditis ist noch nicht zur Gänze geklärt. C. Xu, et al. berichten von einer Unterdrückung der Autophagie bedingt durch Jodüberschuss, was in gesteigerter Apoptose der Schilddrüsenepithelzellen resultiert. [36] Dieser Prozess wird vermittelt durch die Downregulation von TGF- β 1, die Aktivierung der Proteinkinase B/mTOR Signalkaskade und verstärkte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). [13, 36] Weitere mögliche Erklärungen der negativen Effekte vom Überangebot an Jod sind einerseits die

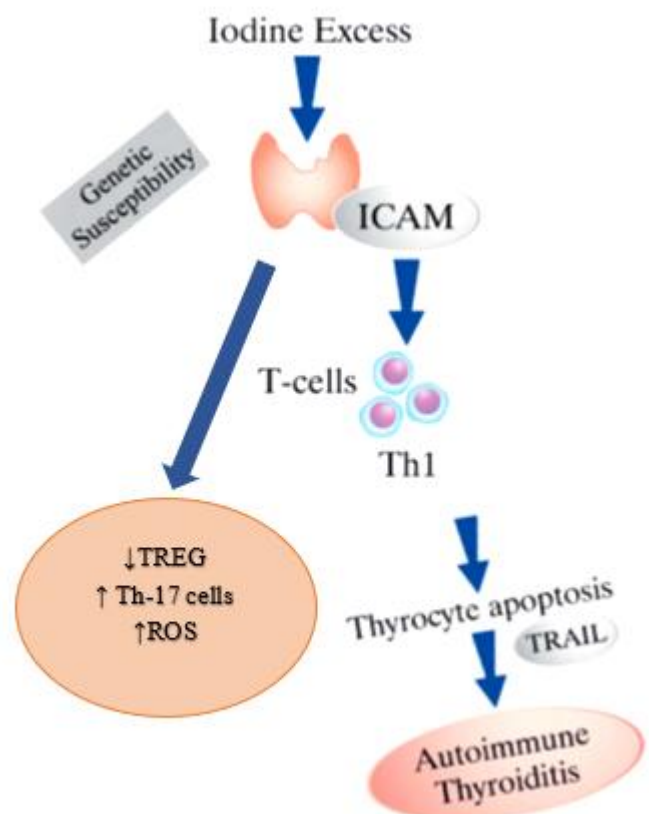


Abbildung 13 Einfluss hoher Jodzufuhr auf das Immunsystem und die HT-Pathogenese [6]

abnormale Expression von TRAILs (TNF-related apoptosis-inducing ligand) und vom intrazellulären Adhäsionsmolekül ICAM-1 in Thyreozyten. Andererseits hemmt das Zuviel an Jod die TREGs und steigert die Anzahl der infiltrierenden Th17- Zellen. Zusätzlich aktiviert die bei der Schilddrüsenhormonsynthese anfallende ROS, insbesondere Wasserstoffperoxid (H_2O_2), synergetisch mit Jod die ICAM-1-Expression, was zur lokalen Rekrutierung von Leukozyten führt. All dies löst schließlich Apoptose und die Zerstörung der Thyreozyten aus. [6]

Um eine korrekte Schilddrüsenfunktion zu gewährleisten (v.a. bei genetisch anfälligen Personen [9]), ist es also wichtig, so gut wie möglich sicherzustellen, dass die Jodaufnahme im vorgegebenen Referenzbereich liegt, [9] da, wie oben beschrieben, ein Mangel als auch ein Überschuss an Jod negative Auswirkungen auf die Schilddrüse haben kann.

3.2 Eisen

Ein weiteres wichtiges Spurenelement für die aufrichtige Funktion der Schilddrüse ist Eisen. Seine Beteiligung im Hämoglobin und Myoglobin, genau wie seine Funktion im Sauerstofftransport, in der -speicherung, ATP-Erzeugung, DNA-Synthese [9] und Entsorgung von reaktiven Sauerstoffverbindungen [29] sind mittlerweile weit bekannt. Daneben ist es auch essenziell für eisenhaltige Enzyme. [9, 29] Eisen wird in Form von Ferritin (intrazellulär) bzw. Hämosiderin vor allem in der Leber und der Milz gespeichert. Nachdem Eisen im Darm aufgenommen wird, bindet es an Transferrin im Plasma (Transportform), wird über Transferrinrezeptoren in die Zellen aufgenommen und dort in Form von Ferritin gespeichert. Die duodenale Aufnahme von Eisen wird durch das hepatische Gewebehormon Hepcidin reguliert. Es blockiert den Eisenexporter Ferroportin und reduziert somit die Eisenaufnahme der Enterozyten und Leukozyten bei hohem Eisenspiegel. Hepcidin wird aber auch durch proinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren stimuliert. [29] Somit ist Hepcidin bei Entzündungen stärker exprimiert, was den eigentlichen Sinn hat, den pathogenen Bakterien und Parasiten die Eisenversorgung einzuschränken und somit ihre Vermehrung zu unterbinden. Auch bei nicht infektiösen Entzündungsvorgängen ist die pro-oxidative Wirkung von Eisen reduziert. [29] Weiters steigt Hepcidin auch durch exzessiven Sport an und führt so zu

einer Beeinträchtigung der Eisenresorption, zeigte eine polnische Studie anhand von 20 Ruderern. [37]

Ein Mangel an Eisen wirkt sich negativ auf die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit aus [29] und reduziert die Aktivität eisenhaltiger Enzyme [9]. Schwangerschaft, (Menstruations-)Blutungen sowie Wachstum sind zusätzliche begünstigende Faktoren für einen Eisenmangel, weswegen prämenopausale Frauen dafür besonders anfällig sind. [29]

Fleisch, Fisch, Getreide, Hülsenfrüchte, Obst und Gemüse stellen die Hauptquellen des Eisens dar. Vor allem die Ascorbinsäure im Obst und Gemüse unterstützt die Eisenabsorption, während Kaffee, Milchprodukte und manche Medikamente die Aufnahme erschweren. [38]

Tabelle 2 Referenzwerte Eisenmangel [29, 39, 40]

	<i>Mangel</i>	<i>Normalwert</i>
<i>Hämoglobinkonzentration</i>		♀ 12-16
<i>(g/dL)</i>	< 12	♂ 13-18
<i>Serumferritin (µg/L)</i>		♀ 15-150
	<12	♂ 30-400
<i>Löslicher</i>	beim Mangel erhöht	0,83-1,76
<i>Transferrinrezeptor (mg/L)</i>		
<i>Transferrin-Sättigung (%)</i>	<16	16-45

Auch das wichtige Schilddrüsenenzym TPO benötigt Eisen als Kofaktor für die Produktion der Schilddrüsenhormone. TPO ist ein eisenhaltiges Enzym, das die beiden ersten Schritte der Schilddrüsenhormonsynthese – die Jodierung von Thyreoglobulin und die Kopplung der Jodtyrosinreste – katalysiert. [41] Es wird erst aktiv, nachdem es an eine Häm-Gruppe bindet. [9]

Ein Mangel an Eisen führt zu einer reduzierten Aktivität von TPO und im Weiteren zu einem niedrigeren T3/T4-Spiegel. [9] Auch der periphere Metabolismus der SD-Hormone wird beeinträchtigt, indem die hepatische 5'-Deiodinase-Aktivität verringert wird und folglich auch die Umwandlung von T4 in das metabolisch aktive T3. Die Aktivität der 5'-Deiodase hängt weiters auch vom Selenstatus ab, da es ein Selenocystein-haltiges Enzym

ist und ein Selenmangel seine Funktion einschränkt. [41] In einer Studie mit 4392 TeilnehmerInnen konnte der Verdacht bestätigt werden, dass PatientInnen mit einem Eisenmangel eine höhere Prävalenz für niedrige SD-Hormonspiegel haben als PatientInnen ohne Eisenmangel. [42] Rund 40% der Hypothyreose-PatientInnen zeigen einen Eisenmangel auf. [43, 44]

Hashimoto-Thyreoiditis tritt als Autoimmunerkrankung häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Zöliakie oder Autoimmungastritis, auf. Bei den genannten Erkrankungen kann die Aufnahme von vielen Nährstoffen beeinträchtigt sein, wovon auch Eisen betroffen sein kann und ein Eisenmangel auftreten kann. Womöglich ist dieses Zusammenspiel der Komorbiditäten für den Eisenmangel bei Hashimoto-PatientInnen verantwortlich. [9] Beard JL et al. berichteten in einer kleinen Studie sogar über eine Besserung der T3- und T4-Spiegel unter einer Eisensupplementation. [45] Andererseits scheint es, dass auch die Hypothyreose per se die Eisenaufnahme einschränkt. Donati et al. beobachteten bei hypothyreoten Ratten eine Besserung der verminderten gastrointestinalen Eisenabsorption nach T3-Supplementation. [46] Sowohl Ravanbod M. et al. [47] als auch Cinemre H. et al. [48] weisen überdies bei PatientInnen mit Eisenmangelanämie und latenter Hypothyreose auf einen effektiveren Outcome in der Behandlung mit Levothyroxin und Eisen zusammen hin, verglichen mit Eisen allein.

Eine Eisensupplementation zeigte auch eine positive Wirkung auf die beklagten Symptome bei Hypothyreose-PatientInnen, wenn die zu ihrer bestehenden Levothyroxin-Therapie zusätzlich Eisen substituierten (nach 6-12 Monaten Eisentherapie), im Vergleich zur Symptompersistenz bei vorhergehender geeigneter T4-Monotherapie. [49]

Wie bereits erwähnt, trägt Eisen auch zur Entsorgung von freien Sauerstoffradikalen bei. [29] Kurtoglu et al. [50] beobachteten einen erhöhten oxidativen und reduzierten antioxidativen Status bei PatientInnen mit Eisenmangel, welcher sich nach einer Eisensubstitution verbessert hat. Da oxidativer Stress eine nicht vernachlässigbare Rolle in der Pathogenese der Hashimoto Thyreoiditis spielt, sollte auch dieser Zusammenhang zwischen Eisen, ROS und HT betrachtet werden.

Ein Eisenmangel bei HT-PatientInnen sollte ausgeglichen werden, damit unter anderem überlappende Symptome besser zugeordnet werden können und etwaige Ursachen wie zum

Beispiel Komorbiditäten (Zöliakie, Autoimmungastritis) diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden können.

3.3 Selen

Für die Schilddrüsenphysiologie spielt Selen eine Schlüsselrolle. [51] Nicht umsonst besitzt die Schilddrüse den höchsten Selengehalt im Körper. [13, 52] Selen (Se) ist ein Spurenelement, das für eine optimale immunologische und endokrine Funktion [10] unerlässlich ist und in Form von sogenannten Selenoproteinen seine Aufgaben ausführt. [51]

Zu den selenreichen Lebensmitteln zählen generell Getreide, Thunfisch, Paranüsse (höchster Se-Gehalt, 50g Parannuss $\approx$ 50 μ g) und Fleisch. [9, 13, 52] Eine randomisierte Studie mit 59 TeilnehmerInnen aus Neuseeland zeigte, dass der Konsum von zwei Paranüssen täglich (geschätzter Se-Gehalt $\approx$ 53 μ g/Tag) den Selenspiegel im Körper nach zwölf Wochen erhöhen konnte. [53] Darüber hinaus soll aber bedacht werden, dass sich der Selengehalt der Böden regional stark unterscheidet. [52]

Die wichtigsten Selenarten in der Nahrung [52] :

- **Selenomethionin:** v.a. in pflanzlichen Quellen und Selenhefe; wird in körpereigene Proteine anstelle von Methionin eingebaut und besitzt daher eine bessere Bioverfügbarkeit
- **Selenonein:** im Thunfisch, Schwein und Huhn
- **Se-Methylselenocystein:** selenangereicherte Hefe, Knoblauch, Brokkoli
- **Natriumselenit:** Bestandteil von Nahrungsergänzungsmitteln

Zu den wichtigsten Vertretern dieser Selenenzyme gehören: Glutathionperoxidasen (GPX), Thioredoxin-Reduktasen (TR), Jodthyronin-Deiodasen (DIO) und Selenoprotein P & S. [13, 52]

-**Glutathionperoxidasen** und **Thioredoxin-Reduktasen:** gehören zu den antioxidativen Enzymen. [6, 52] GPx1 schützt die Thyreozyten intrazellulär vor hohen Mengen an Wasserstoffperoxid [9] und kann als Selenspeicher fungieren [10]. GPx3 baut ebenso überschüssiges H₂O₂ ab, welches nicht von der Thyreoperoxidase verwendet wurde und findet sich im Plasma sowie an der apikalen Seite der Thyreozytenmembran. GPx4 entfernt währenddessen übermäßige Lipidhydroperoxide in den Mitochondrien. [9] Die Thioredoxin-Reduktase ist ebenso am Schutz gegen oxidativen Schaden sowie zusätzlich

auch an der DNA-Synthese beteiligt. [10, 52]

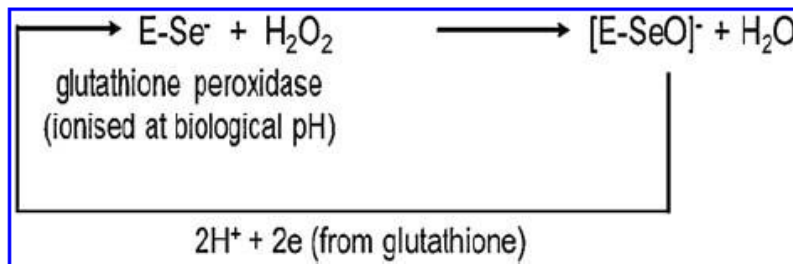


Abbildung 14 Glutathionperoxidase als Katalysator in der Entfernung von H₂O₂ [9]

-Jodthyronin-Deiodasen: sind für die Umwandlung von T₄ zu T₃ und somit für die Produktion des aktiven Schilddrüsenhormons, wie auch für die Inaktivierung vom selbigen (rT₃) zuständig. [52] Aus diesem Grund sieht man bei einem Selenmangel erhöhte Serum-T₄ und T₄:T₃-Verhältnisse (bei normalem TSH). [13]

-Selenoprotein S: hat seinen Einfluss in der Kontrolle von Entzündungsreaktionen. [54] Sein Polymorphismus wurde in einer portugiesischen Studie in Verbindung mit inflammatorischen Zytokinen (IL-6 und Tumornekrosefaktor α) in Verbindung gebracht. [55] Diese Zytokine spielen in der HT-Pathogenese eine Rolle.

-Selenoprotein P: fungiert einerseits als Antioxidans am Endothel und andererseits als Selen-Transportprotein. [56]

Selenoproteine allgemein bzw. ein adäquater Se-Spiegel haben nicht vernachlässigbare Wirkungen auf das Immunsystem. Berichtet wurde über Proliferationssteigerung aktivierter T-Zellen, Erhöhung der Zytotoxizität von Lymphozyten und Aktivität von natürlichen Killerzellen. [52, 57-59] Bei Menschen mit einer verminderten Fähigkeit zur Selenoproteinsynthese fand man ebenfalls eine reduzierte Gesamtlymphozytenzahl. [60] Laut einer amerikanischen Studie erhöhte die Supplementierung von Se die Gesamtzahl der T-Zellen um 27%, vor allem durch Zunahme von CD4⁺-T-Zellen. [61]

CD4⁺-T-Zellen lassen sich nach ihrer Stimulation in verschiedene T-Zell-Subtypen (Th1, Th2, TREG, etc.) differenzieren. [62]

Th1-Zytokine (IL-2, TNF- α und IFN- γ) wirken im Allgemeinen proinflammatorisch und zytotoxisch. Währenddessen Th2-Zytokine (IL-4,-6,-10) antiinflammatorisch agieren und die Produktion von Th1-Zytokinen hemmen können. [63]

Tan et al. [63] verabreichte unterschiedlich hohe Selendosen an Ratten, die an einer Autoimmunthyreoiditis litten. In ihrer Studie beobachteten sie erhöhte Spiegel an IL-2, TNF- α , IFN- γ und IL-6, jedoch war Interleukin-2 das einzige Zytokin, welches dosisabhängiges Verhalten aufzeigte. In Gruppen mit hohen Se-Dosen zeigte sich eine Reduktion an IL-2, wohingegen niedrige Se-Dosen mit einem höheren IL-2-Level einhergegangen sind.

Des Weiteren erkannte man auch, dass die Differenzierung von CD4⁺ zu TREGs (genauer gesagt zu CD25⁺Foxp3⁺TREG-Zellen) durch höhere diätische Se-Spiegel begünstigt wird. [62, 64]

Die hohe Empfindlichkeit von T-Zellen gegenüber oxidativem Stress und deren Schwierigkeit sich unter diesem zu vermehren, erklärt folglich die immunstimulierenden Effekte von Selen und die Auswirkungen von dessen Mangel. [65] Ein höherer oxidativer Stress (bzw. Mangel an GPx) führt zusätzlich auch zu einer Verschiebung Richtung proinflammatorischen Th1 Zellen. [62] Jedoch bedarf die Beziehung zwischen Selen und den Zytokinen noch weiterer Forschung. [63]

Die Verbindung zwischen Selen und Hashimoto unterliegt den komplexen Veränderungen der entzündlichen und immunologischen Prozesse. [56, 66] Einige Studien beobachteten

TPO-Antikörper-Reduktion unter Selen-Supplementation. Duntas et al. [67] berichten von einer TPO-AK-Abnahme unter Selenomethionin (SeMe) nach drei und sechs Monaten, insbesondere in der Kombination mit Levothyroxin (LT4) zeigte sich ein größerer Rückgang der Antikörper. Selbiges fanden auch Turker et al., [10] hier supplementierte man zunächst 88 HT-PatientInnen mit entweder 200 μ g Selenomethionin (SeMe) (Gruppe 2) oder Placebo (Gruppe 1) für einen Zeitraum von drei Monaten. Danach wurde die behandelte Gruppe 2 auf zwei Selendosen aufgeteilt

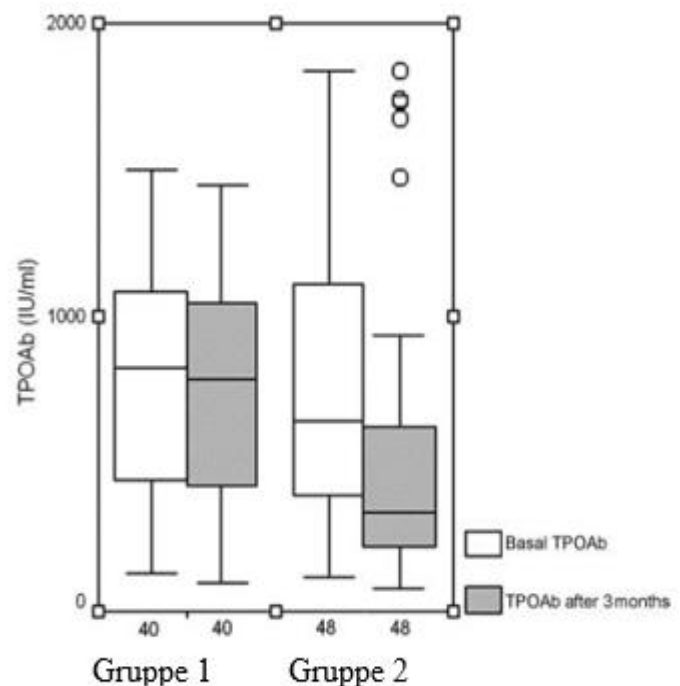


Abbildung 15 TPO-Antikörperwerte von Gruppe 1 und Gruppe 2 nach drei Monaten Supplementation vs. Placebo [10]

(Gruppe 2a: 200µg SeMe, Gruppe 2b: 100 µg SeMe).

Nach einiger Zeit wurde die Dosis von Gruppe 2b wieder auf 200 µg gehoben. Hier zeigte sich, dass 100 µg pro Tag nicht ausreichen, um die Antikörper zu unterdrücken. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Mazokopakis et al. [68], wo 200 µg Selenomethionin in einem Zeitraum von sechs und zwölf Monaten ebenso mit einer TPO-Reduzierung einherging.

Toulis et al. [69] sowie Negro et al. [11] wiesen überdies bei schwangeren Frauen mit positiven Anti-TPO-AK eine Verringerung an postpartalen Schilddrüsenerkrankungen (postpartale Thyreoiditis, Hypothyreose) unter Selen-Supplementierung auf.

Ferner beobachteten Krysiak et al. [70] eine Veränderung in der Zytokinfreisetzung. In dieser Studie beobachtete man vier Gruppen: 1) Levothyroxin, 2) Selenomethionin, 3) Levothyroxin + SeMe, 4) Placebo. Die Ergebnisse zeigten, dass Levothyroxin allein die Zytokine TNF- α , IL-1 β und IL-6, Selenomethionin zusätzlich IL-2, IFN- γ , TNF- α als auch CRP reduziert. Die größte Reduktion der Zytokinfreisetzung wurde unter der kombinierten Therapie (LT4+SeMe) beobachtet. Manche Studien [11, 71] berichten auch über eine Besserung der Echogenität unter Selentherapie. Eine Metaanalyse [72] wies zusätzlich darauf hin, dass die Antikörperabnahme unter 200 µg Selenomethionin effektiver war als bei 200 µg Natriumselenit, da die Absorption von Selenit nur etwa zwei Drittel von der von SeMe entspricht. Es gibt jedoch auch andere Studien [73-75], die keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Selen und HT gefunden haben.

Eine Nahrungsmittelergänzung ist nur dann sinnvoll, wenn der Selenstatus unzureichend ist. Wie viele andere Spurenelemente ist zu viel Selen genauso schädlich wie zu wenig, es liegt eine U-förmige Beziehung zwischen Nutzen und Schaden vor. [9] Die derzeit empfohlene Tagesmenge von Selen, um die maximale Aktivität von GPx zu erreichen, liegt zwischen 55-75 µg. [13] Um die Synthese aller Selenoproteine zu optimieren, sollte man einen Referenzbereich zwischen 130 µg/L und 150 µg/L [52] anstreben. Eine Dosis bis hin zu 400 µg/d gilt noch als sicherer Bereich für Erwachsene. [13, 52]

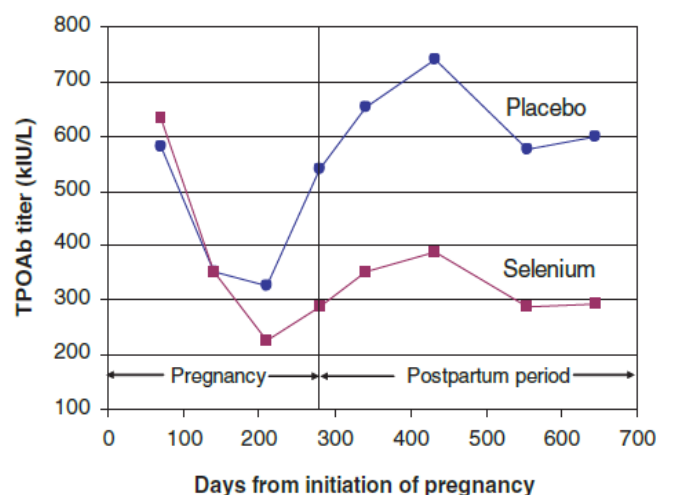


Abbildung 16 Selen wirkt protektiv auf Entwicklung von postpartaler Thyreoiditis [11]

3.4 Vitamin D

Vitamin D zählt zu den fettlöslichen Vitaminen, erfüllt aber die Kriterien eines Steroidhormons. [13] Seine bekannteste Funktion hierbei ist die Regulation des Calcium-/Phosphatgleichgewichtes sowie des Knochenstoffwechsels. [9, 13, 76] Seine Synthese erfolgt entweder über die Nahrungsaufnahme (Ergocalciferol/ Vitamin D₂) oder durch UV-Strahlung (Cholecalciferol/ Vitamin D₃). [9, 13, 76] Cholecalciferol entsteht endogen

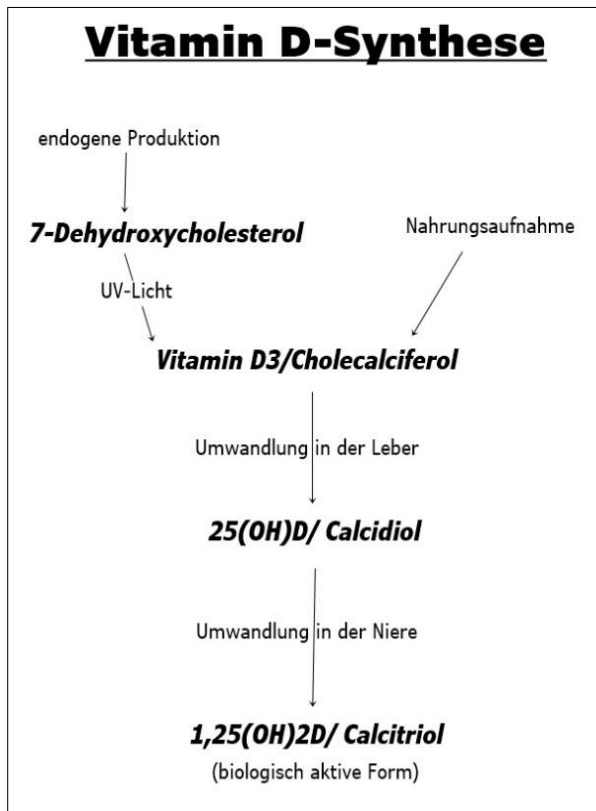


Abbildung 17 Vitamin D – Synthese (eigene Grafik – Jovana Knezevic)

in der Haut aus 7-Dehydroxycholesterol. [76] In der Leber werden dann beide Formen von Vitamin D zu Calcidiol (=25(OH)D/ 25-Hydroxycholecalciferol) durch das Enzym 25-Hydroxylase umgewandelt. [9, 76] Calcidiol wird anschließend durch das Vitamin-D-Bindungsprotein (VDBP) transportiert und gibt Aufschluss über die Vitamin D-Versorgung des Körpers.

In der Niere wird Calcidiol mittels 1 α -Hydroxylase zu Calcitriol (1,25(OH)₂D), der hormonell aktiven Form, umgewandelt. [9]

Die 1 α -Hydroxylase-Enzymaktivität wird reguliert durch: Parathormon, Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) und den

Calcitriol-Spiegel. Calcitriol bindet an Vitamin-D-Rezeptoren (VDR) und übt so seine endokrine Wirkung aus. Viele andere Zell- und Gewebearten wie Prostata, Darm, Gehirn, Brust und Immunzellen exprimieren den VDR und reagieren somit auf 1,25(OH)₂D. [76] Hewison et al. [77] berichten auch über zahlreiche extrarenale Gewebe, die lokale 1 α -Hydroxylase besitzen und somit selbstständig Calcitriol bilden können. Diese Eigenschaft findet sich auch in Makrophagen und Dendritischen Zellen (DZ), somit wird einerseits durch Unterdrückung der DZ-Reifung für Immuntoleranz und andererseits für Stimulierung der angeborenen Immunität durch Makrophagen gesorgt. [77]

Normalerweise bezeichnet man 25(OH)D Blutserumwerte <20 ng/ml als einen Vitamin D-Mangel. Eine Insuffizienz ist definiert zwischen 20-30 ng/ml. [76] Ein Serumbereich von

30-60 ng/ml sollte angestrebt werden. [13]

Abgesehen von Vitamin D-Nahrungsergänzungspräparaten, kann eine moderate Sonnenexposition und der Verzehr von Fisch bzw. Milchprodukten zu einem adäquaten Spiegel beitragen. Die wichtigsten Nebenwirkungen einer (seltenen, und üblicherweise durch übertriebene Supplementierung verursachten) Überdosierung an Vitamin D sind Hyperkalzämie und Nephrolithiasis. Man muss auch bedenken, dass PatientInnen mit Nierenerkrankungen 25(OH)D nicht in 1,25(OH)₂D umwandeln können und Calcitriol zusätzlich zu Cholecalciferol supplementiert werden muss. [13]

In Bezug auf Autoimmunerkrankungen, in diesem Falle auch bei der Hashimoto Thyreoiditis, spielt Vitamin D eine wichtige Rolle als Immunmodulator. Es verbessert die angeborene Immunantwort und wirkt gleichzeitig hemmend auf die erworbene Immunantwort. [78, 79]

Einige Immunzellen besitzen Vitamin D-Rezeptoren und die 1 α -Hydroxylase.

Dies führt zu folgenden immunologischen Wirkungen [78-83]:

- 1) Verhinderung von Reifung und Differenzierung von Dendritischen Zellen → verminderte Antigenpräsentation und T-Zell-Aktivierung
- 2) Hemmung der Produktion von Zytokinen (IL-12, IL-23, IL-17), die Th1-/Th17-Zelldifferenzierung fördern
- 3) Verschiebung der T-Zelldifferenzierung (und deren Zytokine) Richtung Th2- anstatt Th1-/Th17-Zellen → entzündungshemmende Wirkung
- 4) Unterstützung in der Entwicklung von regulatorischen T-Zellen (TREG)
- 5) Hemmung der B-Zellproliferation und -differenzierung in Plasmazellen → Hemmung der Antikörperbildung

Die Unterdrückung des adaptiven Immunsystems und die Förderung der Immuntoleranz stellen einen großen Vorteil für Autoimmunerkrankungen dar.

Einige klinische Humanstudien beobachteten eine Verbindung zwischen Hashimoto-Thyreoiditis und einem erniedrigten Vitamin-D-Spiegel. Kivity et al. [84] berichten von einer erhöhten Prävalenz an Vitamin D-Mangel (<10 ng/ml) bei 50 HT-PatientInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Selbiges fanden Tamer et al., [85] jedoch war hier die Rede von einer Vitamin D-Insuffizienz (<30 ng/ml) bei 161 PatientInnen. Ähnliche Zusammenhänge zwischen Hashimoto-PatientInnen und niedrigem Vitamin D-Status zeigte unter anderem eine Metaanalyse von 20 Fall-Kontroll-Studien (insgesamt 1832

PatientInnen) [86], obendrein auch Unal et al. [87], Bozkurt et al. [88] und Mansournia et al. [89]

Eine Korrelation zwischen geringem Vitamin D-Spiegel und erhöhten Anti-TPO-Antikörpern haben Shin et al. [90] und Unal et al. [87] verzeichnet.

Bozkurt et al. [88] wiesen darauf hin, dass der Schweregrad des VitD-Mangels mit dem HT-Schweregrad, Schilddrüsenvolumen, der HT-Dauer und dem Antikörperspiegel in Wechselwirkung steht. [76] Eine griechische Studie [91] zeigte, dass nach vier Monaten täglicher Cholecalciferol-Supplementierung bei 186 euthyreoten Vitamin D-defizienten HT-PatientInnen der Serum-Anti-TPO-Status um 20% sank, als ihre Vitamin D-Speicher auf 40 ng/ml aufgefüllt wurden. Mit der Annahme, dass pro 100 IE Vitamin D der Blutspiegel von 25(OH)D um 1 ng/ml steigen würde, wurde mit 1200-4000 IU Cholecalciferol supplementiert. Krysiak et al. [92] supplementierten 18 von 34 Frauen, die unter LT4-Therapie aufgrund von HT waren, mit 2000 IE Vitamin D pro Tag und konnten eine Senkung der Antikörper-Titer nach sechs Monaten Supplementation beobachten.

Ein Review sowie eine Beobachtungs- und zwei Fall-Kontroll-Studien zeigten keinen Zusammenhang mit dem Vitamin D-Status und erhöhter Prävalenz an Hashimoto-Thyreoiditis bzw. Anti-TPO-AK. [78, 93-95]

Trotz allem zeigen viele dieser Studien Limitation: bezogen auf die kleine Anzahl an ProbandInnen (Selektionsbias), unterschiedliche Messeinheiten und Definitionen von Vitamin D-Mangel, sowie Heterogenität der Studienpopulation (BMI; Komorbiditäten, die die Vitamin D-Aufnahme einschränken können [96]). [76]

Womöglich ist das niedrige VitD-Niveau bei Hashimoto-Thyreoiditis eine Folge des Erkrankungsprozesses und nicht die Ursache per se. [91, 97] Hier zugrunde könnte eine VDR-Dysfunktion (bedingt durch bakterielle Infektion [9] oder genetischen Polymorphismus [98]) die Erklärung bieten. Die bakteriell induzierte Vitamin D-Rezeptor-Dysfunktion hat als Folge erniedrigte Calcidiol- und erhöhte Calcitriol-Level. Eigentlich wird die Calcitriol-Produktion streng reguliert, jedoch können hohe Spiegel bei entzündlichen Prozessen durch die unregulierte extrarenale Produktion der aktivierten Makrophagen und DZ erreicht werden. Die hohen Konzentrationen an Calcitriol können den Calcitriol-Abbau, also ihr negatives Feedback, hemmen. Daraus folgen gesteigerte Calcitriol-Verhältnisse bei Autoimmunerkrankungen.

Die Verabreichung eines VDR-Agonisten (Olmesartan) und somit die Wiederherstellung

der VDR-Funktion, führte zu einer Besserung der Autoimmunerkrankungen. Gleichzeitig unterdrücken aber die hohen Level an Calcitriol die Umwandlung von Cholecalciferol zu Calcidiol in der Leber. Folglich lässt sich der VitD-Mangel bei Autoimmunthyreoiditis veranschaulichen. [99]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass - obwohl weitere Forschung notwendig ist - die vorliegenden Daten auf eine mögliche Rolle von Vitamin D bei der immunologischen Pathogenese von HT hinweisen. HT-PatientInnen wird daher ein Screening auf Vitamin D-Mangel und bei Bedarf eine Supplementation empfohlen.

3.5 Zink

Im menschlichen Körper ist das Spurenelement Zink (Zn) ein Bestandteil von vielen Proteinen und Enzymen. An Albumin gebunden, wird Zink im Blut transportiert, kann aber auch kompetitiv zu Eisen an Transferrin binden. Grundsätzlich werden ihm antioxidative Wirkungen (Verlangsamung des Alterungsprozesses), sowie eine beschleunigte Wundheilung zugeschrieben. [29] Darüber hinaus ist Zink eine wesentliche Komponente für die adäquate Immunzellentwicklung. [100] Ein Zink-Überschuss führt zu einer gestörten Mineralstoffaufnahme, Lethargie und Ataxie. Zusätzlich kann es auch zu einem Eisenmangel führen, da es dann vermehrt an Transferrin bindet. [29] Ein normaler Serumspiegel befindet sich zwischen 600-1200 µg/L, wobei die Serumkonzentration nicht zur Gänze zuverlässig ist, da es die intrazellulären Zinkkonzentration nicht widerspiegelt. Die empfohlene Tagesdosis liegt für Frauen bei 8 mg und für Männer bei 11 mg. [29] Zu den zinkreichen Nahrungsmitteln gehören Austern, Rind, Weizenkleie, Bohnen und alle Sorten von Nüssen. [101]

In der Schilddrüse trägt Zink zur regelrechten Funktion und Homöostase der SD-Hormone bei. [102, 103] Die periphere Konversion von T4 in seine aktive Form T3 wird durch das Enzym 1,5'-Deiodinase katalysiert und für diesen Prozess ist Zink notwendig. [103] Danach bindet T3 im Zielgewebe an spezifische Rezeptorproteine und übt dort seine Wirkung aus. Hier findet sich eine weitere Verbindung zum Zink, da angenommen wird, dass diese Rezeptorproteine Zink beinhalten. [104] Beobachtet wurde auch eine Hemmung der TRH-Synthese bei niedrigem Zinkspiegel, was niedriges TSH, T3 und T4 zur Folge hat. [103, 104]

Konsequenzen eines Zink-Mangels inkludieren somit eine erniedrigte SD-Hormonproduktion und -wirkung, weshalb man vermutet, dass eine Supplementation positive Effekte mit sich bringen könnte. [104]

Hypothyreote PatientInnen zeigen niedrige Zink-Serumwerte. In Tierstudien wurde eine 30% Reduktion von freiem T3 und T4 bei vorhandenem Zinkmangel beobachtet. [105]

Arora et al. [103] untersuchten den Zinkspiegel bei 40 PatientInnen mit Hypothyreose und verglichen diese mit 40 Kontrollen. Bei hypothyreoten PatientInnen war Zink deutlich reduziert und mit niedrigen T3-Werten assoziiert, während keine signifikante Verbindung zu T4 und TSH bestand. Dieses Ergebnis lässt sich mit der verringerten 1,5'-Deiodase-Aktivität und dem Zn-bedingten T3-Rezeptor erklären.

Mahmoodianfard et al. [104] supplementierten 68 hypothyreote Frauen mit Zink, Selen oder einem Kombinationspräparat und verglichen dies mit einer Placebogruppe. Man fand zwar keine signifikante Erhöhung der Selen- bzw. Zinkspiegel, jedoch war das freie T3 deutlich höher in der Zink- und Kombinations-Supplementationsgruppe. Hier waren ebenso keine signifikanten Änderungen in den T4- und TSH-Werten zu verzeichnen.

Kandhro et al. [106] untersuchten 132 zink-defiziente Struma-PatientInnen und verschrieben diesen 30 µg Zink pro Tag für einen Zeitraum von sechs Monaten. In der Behandlungsgruppe waren zu Beginn die fT3- und fT4-Werte niedriger als in der Kontrollgruppe. Die Zink-Supplementation konnte diese Werte nach den sechs Monaten erhöhen.

Ein Review berichtete wiederum über keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Zink und T3, T4 oder TSH. [102]

Diese teilweise widersprüchlichen Ergebnisse sind ein Aufruf für die Notwendigkeit von weiteren randomisierten Kontrollstudien, um die genaue Rolle von Zink für SchilddrüsenpatientInnen zu erforschen.

4 Darm-Schilddrüsen-Achse

Neben Jod, Eisen, Selen, Zink und Vitamin D wird immer mehr die Rolle von Gluten, seine intestinale Wirkung auf das Immunsystem und auch die Auswirkung des Mikrobioms auf die Hashimoto-Pathogenese diskutiert. Verschiedene Hypothesen sind hierzu erstellt worden. Einerseits besteht eine Assoziation zwischen Zöliakie und Autoimmunschilddrüsenerkrankungen (AISE), andererseits die gesteigerte intestinale Permeabilität, teilweise bedingt durch Gluten und die Tatsache, dass sich im Darm 70% unseres Immunsystems befindet. Klinisch betrachtet man bis heute Zöliakie als DIE mit Gluten in Verbindung stehende Erkrankung, jedoch kann schon eine bloße Glutensensitivität einen Einfluss auf unser Immunsystem haben. Die Darm-Schilddrüsen-Achse stellt ein komplexes und vielseitiges Zusammenspiel verschiedenster Faktoren dar, deren Wirkung auf das Immunsystem (vor allem auf Autoimmunerkrankungen) noch weithin unbekannt ist und jedenfalls weitere Forschung benötigt.

4.1 Gluten

Gluten ist ein Protein, welches in Weizen und anderen Getreidearten (Roggen, Gerste, Dinkel, etc.) vorhanden ist. Es wird auch als ‚Klebeeweiß‘ bezeichnet, da es für Bindefähigkeit von Backwaren sorgt. Es setzt sich hauptsächlich aus Glutenin und Gliadin zusammen, wobei Gliadin das immunreaktivste T-Zell-Epitop ist und eine Immunantwort bei ZöliakiepatientInnen auslöst. Gliadin enthält Peptidsequenzen, die resistent gegen intestinale Verdauungssäfte und somit schwer verdaulich sind. Es existieren auch andere Proteine im Weizen, die gesundheitsschädigend wirken können. Amylase-Trypsin-Inhibitoren sind ebenfalls Proteine, die in glutenhaltigen Getreidesorten enthalten sind, und vor allem mit der Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität in Verbindung stehen. Weiters gibt es noch das Weizenkeim-Agglutinin, welches zu Epithelschädigung und nachfolgender Immunreaktion führen und aus diesem Grund auch mit extraintestinalen Krankheitsmanifestationen assoziiert werden kann.

Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die Exposition gegenüber Gluten und folgend auch die steigende Prävalenz der Gluten-verbundenen Beschwerden, auf eine Veränderung in der Getreideverarbeitung zurückzuführen ist. [107] Vermehrter Einsatz von Stickstoffdüngemittel und der Ersatz langer Gärungsprozesse durch schnell wirkende Backhefe könnten zu einem höheren Glutengehalt in Backwaren beitragen. [107-109]

4.2 Gluten-assoziierte Erkrankungen und HT

4.2.1 Zöliakie

Die Zöliakie ist eine Autoimmunerkrankung des Darms, bei der die Gliadinfraktion des Glutens eine Immunantwort erzeugt. [107] Gliadin bindet, potenziert durch Gewebs-Transglutaminase (TG2) an HLA-DQ2/DQ8 antigenpräsentierende Zellen und löst so eine CD4+T-Zellen vermittelte Kaskade aus. [110]

95% der ZöliakiepatientInnen sind HLA-DQ2 und etwa 5% sind HLA-DQ8 positiv. [111]

Die aktivierten CD4+T-Zellen verursachen einerseits eine zytokinvermittelte Entzündungsreaktion aus, locken zytotoxische CD8+T-Zellen [112], die entzündete Enterozyten zerstören und andererseits führt es zur B-Zell-Aktivierung. Die B-Zellen produzieren nun Antikörper gegen Gliadin, die körpereigene Gewebs-Transglutaminase (Anti-TG2-AK) und das Endomysium (Anti-EMA). [110] Die Resultate all dessen sind eine Darmschleimhautentzündung, Dünndarm-Zottenatrophie und erhöhte Darmpermeabilität. [107] Die Symptome können vielseitig ausgeprägt sein und reichen von einer Malabsorption, gastrointestinalen Beschwerden (Diarrhoe, Obstipation, Blähung) bis hin zu extraintestinalen Manifestationen wie Eisenmangelanämie, Gewichtsverlust, chronischer Müdigkeit und anderen unspezifischen Symptomen, die auch denen einer Schilddrüsenunterfunktion ähneln können [110]

Es gibt es einige Hinweise auf die Koexistenz von HT und Zöliakie. [113]

Roy et al. [114] verglichen in einer Metaanalyse mit 27 Studien die Prävalenz der Koexistenz von Zöliakie und Autoimmunschilddrüsenerkrankungen. Hierbei betrug die Prävalenz 1,6 %, wobei in dieser Metaanalyse nicht spezifisch zwischen den zwei AISE (Hashimoto und Mb. Basedow) unterschieden wurde. Weitere Arbeiten über die Prävalenz der Koexistenz zwischen autoimmunen SD-Erkrankungen und Zöliakie sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 3: Studien, die eine erhöhte Prävalenz der Koexistenz von AISE und Zöliakie aufzeigen

AutorInnen und Publikationsjahr	ProbandInnenanzahl mit AISE	Zöliakie-Prävalenz
Collin et al. (1994) ^[115]	83	4,8%
Sategna-Guidetti et al. (1998) ^[116]	152	3,3%
Valentino et al. (1999) ^[117]	150	3,3%
Cuoco et al. (1999) ^[118]	92 (davon 22 Hashimoto-Thyreoiditis)	4,3%
Meloni et al. (2001) ^[119]	297	4,4%
Volta et al. (2001) ^[120]	220	3,2%
Hadithi et al. (2007) ^[121]	104 HT	15%
Tuhan et al. (2016) ^[122]	80	1,3%
Sharma et al. (2016) ^[123]	280	8,6%
Kahaly et al. (2018) ^[124]	keine Angabe	5-7%
AutorInnen und Publikationsjahr	ProbandInnenanzahl mit Zöliakie	AISE-Prävalenz
Ventura et al. (2000) ^[125]	90	14,4%
Sategna-Guidetti et al. (2001) ^[126]	241	16,2%
Hadithi et al. (2007) ^[121]	184	21% HT (davon 12% hypothyreot)
Bibbo et al. (2017) ^[127]	250	24,3%
Kahaly et al. (2018) ^[124]	keine Angabe	10-30%

Zusätzlich wird auch von einer erhöhten Prävalenz von Hypothyreose bei Zöliakie-Erkrankten berichtet. [128, 129] Ventura et al. [125] beschäftigten sich des Weiteren mit dem Einfluss einer glutenfreien Ernährung (GFE) bei Zöliakie-PatientInnen mit positiven TPO-Antikörpern und fanden heraus, dass diese nach zwei Jahren einer GFE gesunken waren.

Oderda et al. [130] weisen auf die Dauer der Glutenexposition als Risikofaktor für die Entwicklung einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung bei PatientInnen, die an Zöliakie leiden, hin und gibt ferner an, dass eine GFE nicht ausreicht, um die AISE zu unterdrücken, wenn diese schon diagnostiziert wurde. Womöglich könnte eine frühe Diagnose und GFE in Bezug auf eine Thyreoiditis-Entwicklung präventiv wirken. [130] In einer weiteren Studie wurden 924 Personen mit Zöliakie in eine ‚glutenfreie‘ und ‚glutenhaltige‘ Gruppe unterteilt und ihr Risiko, an einer weiteren Autoimmunerkrankung zu erkranken, beobachtet. Das 10-Jahres-Risiko an einer weiteren AIE zu erkranken, war unter einer GFE geringer (6% in ‚glutenfreier‘ und 15,6% in ‚glutenhaltiger‘ Gruppe). [131]

Toscano et al. zeigten bei 44 Zöliakie-PatientInnen (wovon 9 TPO-positiv waren und sich 25 glutenfrei ernährten) niedrigere Anti-TPO-AK unter glutenfreier Ernährung. [132]

Die genannten Studien haben einige wichtige Limitationen:

- kleine Stichproben
- meist keine Unterscheidung zwischen Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow, sondern allgemeine Bezeichnung (Autoimmun-Schilddrüsenerkrankungen)
- Heterogenität der Stichprobe (z.B. Kinder und Erwachsene in einer Stichprobe)
- oft keine Angabe der Dauer einer GFE
- Überprüfung der Einhaltung einer GFE

4.2.2 Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität

Die Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität (NZWS) wird als eine ‚nicht-allergische, nicht-autoimmune Erkrankung, bei der Glutenkonsum zu ähnlichen Symptomen führen kann wie bei Zöliakie‘ definiert. [133] Jedoch hat auch NZWS immunbezogene Ursprünge, hinweisend auf eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems. Die Symptome, die typischerweise kurz nach dem Verzehr glutenhaltiger Lebensmittel auftreten, beinhalten unter anderem intestinale Beschwerden wie bei Zöliakie-Symptome, Müdigkeit, Anämie und ‚brain fog‘. Es wird immer mehr in Betracht gezogen, dass Gluten nicht der einzige Verursacher der Beschwerden bei weizensensitiven PatientInnen zu sein scheint. [107, 110, 133, 134] Andere Getreideproteine, wie Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI), können ebenfalls als Auslöser fungieren. Beobachtet wurde, dass ATI das angeborene Immunsystem über Stimulierung der TLR 4 (=Toll-like Rezeptor) aktivieren und somit

proentzündliche Zytokine freigesetzt werden können. [135] Aus diesem Grund wurde aus ‚Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität‘ die angemessenere Bezeichnung ‚Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität‘. [133, 134]

Bei der NZWS findet man bei vielen PatientInnen nur eine geringgradige Dünndarm-Schleimhautentzündung und deshalb kommt eine Malabsorptionen nur selten vor. Ein weiteres Zeichen der NZWS ist eine erhöhte Anzahl an intraepithelialen Lymphozyten (IEL) im Darm. [134] Ungefähr 50% der NZWS-PatientInnen sind HLA-DQ2/-8 positiv. [111]

Immer mehr extra-intestinale Manifestationen werden dokumentiert. Hierbei ist Hashimoto-Thyreoiditis die häufigste Autoimmunerkrankung, welche in Verbindung mit NZWS steht. [134] Losurdo et al. [136] vermerkten eine Assoziation zwischen Weizensensitivität und autoimmuner Thyreoiditis. Cindoruk et al. [137] stellten in ihrer Studie fest, dass 40% der Hashimoto-PatientInnen erhöhte intraepitheliale Lymphozyten im Kolon aufwiesen. Carroccio et al. [112] untersuchten retrospektiv und prospektiv NZWS-PatientInnen (insgesamt 173 ProbandInnen) und fanden eine hohe Prävalenz von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen (22% retrospektiv und 24% prospektiv), vor allem HT.

Ähnliches zeigte eine italienische, multizentrische Studie mit 486 PatientInnen mit NZWS. Bei 14% dieser PatientInnen fand man eine Autoimmunerkrankung, wobei zwei Drittel davon eine Hashimoto-Thyreoiditis hatten. [138]

Die große Schwierigkeit bei der Diagnose einer Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität ist, dass es keine Biomarker gibt. [110, 138] Man fand jedoch eine erhöhte Dichte an CD3+ intraepithelialen Lymphozyten [133, 138], was zumindest als histologische Diagnosehilfe verwendet werden könnte. 50% der NZWS-PatientInnen waren Anti-Gliadin-Antikörper positiv, was zwar kein klarer Marker ist, aber unter Umständen unterstützend wirken kann. [138]

4.3 Die gemeinsame Verbindung

Es ist noch immer nicht zur Gänze geklärt, was eine Hashimoto-Thyreoiditis mit einer Zöliakie bzw. NZWS verbindet. Verschiedene Aspekte werden in Betracht gezogen.

- I. Gemeinsame Pathogenese
- II. Molekulare Mimikry
- III. Malabsorption
- IV. Erhöhte Darmpermeabilität

4.3.1 Gemeinsame Pathogenese

Die Pathogenese der **Zöliakie** startet als T-Zell-vermittelte adaptive Immunantwort. [107] CD4⁺ T-Zellen produzieren unter anderem Interferon-Gamma und Interleukin-15, -2, -21, die die entzündete Darmschleimhaut beschädigen. [110] Brottveit et al. [139] und Vasquez-Roque et al. [140] verweisen auch auf einen angeborenen Immunanteil und damit verbundene erhöhte TNF- α - und IL-8-Spiegel. Bei Zöliakie-PatientInnen besteht eine Prädominanz der Th1-Zellen und somit wird vermehrt IFN- γ und IL-18 produziert. IL-18 korreliert mit Enterozytenschäden und fungiert als Stimulus von IFN- γ , welches die frühe Reaktion auf Glutenexposition kennzeichnet. Interferon-Gamma gilt zudem als Schlüsselfaktor im ganzen Entzündungsprozess, der Darmdurchlässigkeit und Glutenpeptid-Translokation. [141]

Im Gegensatz zur Zöliakie arbeitet bei der **Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität** in erster Linie das angeborene Immunsystem. [134] Hierfür beweisend sind die Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren (=TLR, zuständig für Pathogenerkennung) und erhöhte Serumspiegel von Markern für das angeborene Immunsystem. [133] Es findet sich also eine erhöhte Expression von TLR2, TLR 4 und TNF- α . [111, 133] Einige Anzeichen für die Beteiligung der adaptiven Immunantwort bei NZWS-PatientInnen, wie das Vorhandensein von Antigliadin-Antikörpern bei über 50% der Betroffenen, sowie erhöhte Expression von IFN- γ , IL-6, IL-21, IL-17 sind vermerkt worden. [110, 133, 139] Schlussendlich aktivieren weizen-assoziierte Peptide das angeborene Immunsystem mit einer zusätzlichen Teilnahme des adaptiven Immunsystems. [110]

Folgende Abbildung stellt einen Überblick der Gemeinsamkeiten dar:

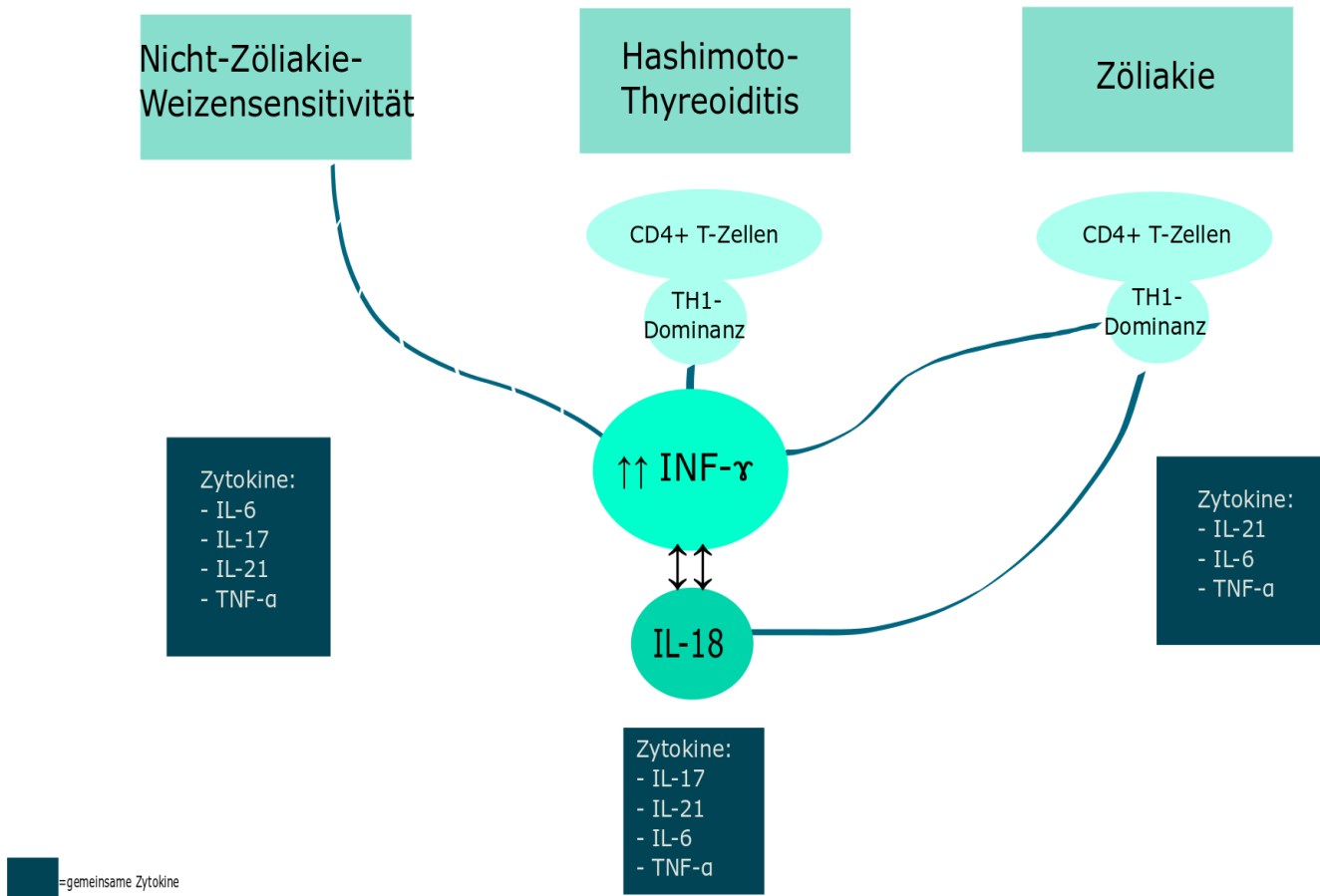


Abbildung 18 Bei HT und Zöliakie findet sich ein ähnlicher immunologischer Pathogeneseweg mit Dominanz des adaptiven Immunsystems. Bei der NZWS überwiegt das angeborene Immunsystem, wobei eine adaptive Immunantwort auch vorhanden ist, die jedoch nicht dominiert (gestrichelte Linie) (eigene Grafik- Jovana Knezevic)

In einem Artikel wird die Möglichkeit eines INF- γ - und/oder IL-18-Polymorphismus aufgegriffen, der zur hohen Expression dieser beiden Zytokine führt und somit ein Risiko für die Krankheitsentwicklung [141] bzw. -progression [142] einer HT/Zöliakie darstellen könnte.

4.3.2 Molekulare Mimikry

Verschiedene Studien haben postuliert, dass es bei Zöliakie- und HT-PatientInnen zu einer Kreuzreaktion der Antikörper kommen kann, also zur sogenannten molekularen Mimikry.

[143] Der entzündliche Prozess bei Zöliakie könnte zur Enthüllung von in Dünndarmkrypten liegenden Antigenen führen. Diese Antigene können sich in anderen Organen, besonders endokrinen, Epitope mit anderen Antigenen teilen. [132] Somit hätte man Antikörper, die beide Gewebe angreifen, [13] was die Basis für die autoimmune Krankheitsprogression darstellen könnte. [143]

In der Studie von Naiyer et al. [144] wurde gezeigt, dass man die bei Zöliakie zirkulierenden Antikörper gegen Gewebstransglutaminase auch im Schilddrüsen-Follikelepithel fand, sich diese also dort abgelagert haben und womöglich zu einer SD-Fehlfunktion führen. Hinter diesen Verbindungen zwischen den beiden Erkrankungen könnten auch gemeinsame Prädispositionsgene (DR3-DQ2 und DR4-DQ8) stehen. [143, 145]

Die Vererbung dieser Haplotypen zusammen mit den zugehörigen immunologischen Phänotypen kann das gleichzeitige Auftreten dieser Pathologien erklären. [146]

4.3.3 Malabsorption

Eine weitere Möglichkeit der Assoziation zwischen Zöliakie und Hashimoto Thyreoiditis beruht auf einem Defizit von für die Schilddrüse essenziellen Nährstoffen aufgrund von vorliegender Malabsorption bei Zöliakie-Erkrankten. [13] Eine der am bekanntesten malabsorptionsbedingten Störungen ist der Eisenmangel. Freeman et al. [147] berichten über Eisenmangelanämien, trotz oraler Eisensupplementation, als eines der frühen Anzeichen für eine Zöliakie-Erkrankung. Neben der Unfähigkeit, Eisen zu resorbieren, kann ein weiterer Grund für den Mangel auch intestinaler Blutverlust sein. [147, 148] Zudem scheint auch die Vitamin D-Aufnahme bei unbehandelter Zöliakie bzw. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beeinträchtigt zu sein. Der Vitamin D-Serumspiegel scheint sich unter einer glutenfreien Ernährung wieder zu verbessern. [148, 149]

Die geschädigte intestinale Schleimhaut erschwert auch die Absorption von Selen. Man muss auch bedenken, dass Zöliakie-PatientInnen mit glutenfreier Ernährung oft ähnliche Mangelzustände aufweisen, da sie dazu neigen, sich sehr einseitig zu ernähren und somit auf jegliches Getreide verzichten, welches unter anderem Eisen und Selen enthält. [146]

Es ist also wichtig, zu beachten, dass einer Defizienz der genannten Mikronährstoffe bei einer Hashimoto Thyreoiditis manchmal auch ein Zöliakie-bedingtes Malabsorptionssyndrom zugrunde liegt.

4.3.4 Erhöhte Darmpermeabilität

In unserem Darm schützt eine einzige Epithelschicht unseren Körper vor dem Eintritt luminaler Fremdantigene. [143] Die Zellen des intestinalen Epithels, welches eine Barrierefunktion hat, sind untereinander durch Tight Junctions (TJ) verbunden. [150] Die Tight Junctions stellen einen Weg des parazellulären Transports dar, bei dem die Substanzen über das Darmepithel bzw. durch die Räume zwischen den intestinalen Epithelzellen in den Körper gelangen. [151] Occludine, Claudine, ZO-Proteine und JAMs (junctional adhesion molecules) gehören unter anderem zum Bestandteil des Proteinkomplexes der TJ. [152, 153] Durch das Versiegeln des interzellulären Raumes regulieren die TJ die Permeabilität des Darmepithels. [150, 154] Eine Dysfunktion bzw. ein Aufbrechen dieser Epithelbarriere kann zum Eindringen von fremden Antigenen in die Lamina propria führen [154], also zu einer Translokation von schädlichen Substanzen, die nicht nur zu einer lokalen T-Zell-Aktivierung führen, sondern womöglich auch in die Blutbahn geraten können. [150] Die erhöhte intestinale Durchlässigkeit wird auch als ‚leaky gut‘ bezeichnet.

Da sich unter dem Darmepithel zahlreiche Immunzellen befinden, führt eine mikrobielle Translokation [151] zur Exposition des hoch immunoreaktiven Subepithels gegenüber Fremdantigenen und somit zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, wie TNF- α und INF- γ . [150, 154] Dieser Entzündungsprozess führt zu einer weiteren Steigerung der intestinalen Permeabilität (IP), woraus sich ein Teufelskreis entwickelt. [154]

Es ist bekannt, dass die TJ-Dysfunktion eine Rolle in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen spielt und einen der primären Defekte darstellt. [151, 153, 154] Neben intestinalen Erkrankungen können PatientInnen mit einem ‚leaky gut‘ auch an extraintestinalen Manifestationen, wie autoimmunen Thyreopathien, erkranken. [154] Abnormale TJ-Strukturen und erhöhte intestinale Permeabilität finden sich bei Zöliakie, wo Gliadin in die Lamina propria gelangt und eine Entzündungsreaktion auslöst. Bei

gesunden Individuen ist das Darmepithel für Gliadin jedoch undurchlässig. [150] Es wird berichtet, dass sogar Verwandte von Zöliakie-PatientInnen eine erhöhte intestinale Permeabilität haben. [150, 155]

Gliadin bindet an der luminalen Seite des Darmepithels an den CXCR3-Rezeptor, der bei Zöliakie überexprimiert ist, zu einer Verstärkung der Zonulinfreisetzung führt und so selbst die intestinale Durchlässigkeit erhöht. [150, 156] Die Funktion der intestinalen Barriere wird durch Zonulin reduziert und die Tight Junctions reversibel moduliert. [150, 153] Allgemein ist die Zonulinexpression bei Autoimmunerkrankungen erhöht. Neben Gluten gehören Bakterien zu den stärksten luminalen Auslösern der Zonulinfreisetzung. [156] In einer Studie wurde der Zonulinpeptidinhibitor Lorazotidacetat mit Placebo verglichen. Das Ergebnis zeigte, dass in der Placebogruppe die Permeabilität um 70% zunahm und in der Lorazotidacetat-Gruppe die proinflammatorische Zytokinproduktion um 28% gesunken ist. [156]

Eine ex-vivo Studie [155] untersuchte in Darmexplantaten den Effekt von Gliadin auf die intestinale Permeabilität in vier Gruppen: 1) Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität, 2) Zöliakie, 3) Zöliakie in Remission, 4) Kontrollgruppe. Es wurde eine erhöhte intestinale Durchlässigkeit bei der Gruppe 1) und 2) im Vergleich zu 3) und 4) beobachtet. In der Remissionsgruppe war die gluteninduzierte Aktivierung der Zonulinkaskade verzögert, da diese Gruppe unter strenger glutenfreier Ernährung war. Auch andere berichteten von einer Reduktion des Zonulinspiegels unter Glutenkarenz. [153]

Eine weitere Hypothese der Begünstigung einer autoimmunen Krankheitsentstehung bei vorhandener erhöhter intestinaler Permeabilität liegt der Antikörper-Kreuzreaktion, der bereits erwähnten molekularen Mimikry, zugrunde. Die geschädigte TJ-Funktion erlaubt die Passage von luminalen Antigenen, wodurch das Immunsystem aktiviert wird und Antikörper gegen diese Antigene gebildet werden. Da einige Antigen-Epitope manchen körpereigenen Molekülen ähneln, können bei anfälligen Personen die Antikörper fälschlicherweise gegen körpereigene Strukturen, zum Beispiel in der Schilddrüse, ausgerichtet sein. [154]

Die Darmpermeabilität wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Medikamente (u.a. PPI, NSAR), [150] Stress, Alkohol, Bakterien, Zytokine, Lektine, reaktive Sauerstoffspezies, sowie eine Mikrobiom-Dysbiose wirken sich negativ auf die TJ-Integrität aus. Dagegen helfen Glutamin [157] und Polyphenole (enthalten in Kurkuma,

grünem Tee, Zitrusfrüchten, etc. [158]) die TJ-Funktion aufrecht zu erhalten. [151, 152] Als weiterer Protektor agiert Vitamin D, indem es die Tight Junction Proteine Claudin-1 und ZO-1 induziert. [151] Kong et al. [159] zeigten bei Vitamin D-Rezeptor Knockout Mäusen vermehrt mukosale Schädigungen, was für die schützende Wirkung von Vitamin D auf die Darmschleimhaut spricht. Probiotika scheinen auch die intestinale Barrierefunktion positiv zu unterstützen. [153]

Im Blut können verschiedene Biomarker (Lipopolysaccharide, intestinale Fettsäurebindende Proteine) gemessen werden, die als Indikator einer geschädigten Darmbarriere dienen können. [143] Eine weitere Möglichkeit stellt auch der orale Laktulose-Mannitol-Test dar, welcher bei HT-PatientInnen vermehrt eine erhöhte intestinale Permeabilität aufwies. [160]

Die erhöhte intestinale Permeabilität kann der Beginn einer Autoimmunogenese sein und in einer Thyreopathie resultieren, wobei man annimmt, dass ein ‚leaky gut‘ zumindest die vorhandene SD-Dysfunktion verstärkt. [143]

4.4 Das Mikrobiom

Der Mensch und sein Mikrobiom leben in einer symbiotischen Gemeinschaft miteinander. [160] Darmbakterien kommen vor allem im Jejunum und Ileum vor und erreichen ihren Höhepunkt im Colon. [161] Die zwei dominantesten Stämme sind Firmicutes und Bacteroides. [162] Die Bakterienzusammensetzung zeigt auch geographische Unterschiede. [105]

Viele Elemente beeinflussen die Zusammensetzung des Mikrobioms. Es fängt schon bei der Art der Geburt und dem Stillen [105] an - Kinder, die durch Kaiserschnitt auf die Welt kamen, haben eine geringere Vielfalt der Darmbakterien [162] - und reicht bis hin zum Einfluss der Ernährung, des Antibiotikagebrauchs, anderer Medikamente, der Genetik und der Erkrankungen. [160, 163] Hinsichtlich der Ernährung kann man etwa durch Ballaststoffe die Komposition des Mikrobioms positiv verändern. Hierzu untersuchte man eine Gruppe von Mäusen und stellte ihre fettarme und ballaststoffreiche Ernährung um auf eine sogenannte ‚westliche Diät‘ (hoher Zucker- und Fettgehalt, ballaststoffarm). Die Mäuse zeigten schon nach einem Tag Veränderungen in ihrer Mikrobiota-Zusammensetzung. [163] Die Ballaststoffe sind für den Darm insofern wichtig, als ihre

Fermentation und die daraus entstehenden kurzkettigen Fettsäuren (short chain fatty acids, SCFAs) als Energiequelle für die Enterozyten dienen. [163, 164]

Darüber hinaus haben SCFAs (insbesondere Butyrat) Auswirkungen auf die Immunregulation und weisen einen antientzündlichen Effekt auf. [164, 165] Es gibt dazu eine positive Korrelation mit der luminalen Butyrat-Konzentration und der Anzahl an TREGs im Dickdarm. [164] SCFAs sind in der Lage, zusammen mit SD-Hormonen die interzellulären Tight Junctions zu stärken. [105]

Man sagt, dass die Mikrobiota in einem Alter von ca. drei Jahren die Reife der eines Erwachsenen erreicht hat. [160, 162] Diese kann aber in jedem Alter durch die oben genannten Faktoren verändert werden. [160]

Die Darmbakterien erfüllen unter anderem die Funktion der Vitaminsynthese (Vitamin K, Folsäure, Vitamin B₂, B₃, B₅, B₆, B₇ und B₁₂ [166, 167]) der Verdauung von Ballaststoffen und Regulation der Immunantwort. [163]

Die Homöostase sowie die Entwicklung der Immunzellen wird zum Großteil durch die Mikrobiota reguliert. [168] Sie moduliert sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem [160, 164], auch außerhalb des Darms [163], und ist fundamental für die Bildung des darmassoziierten lymphatischen Gewebes (GALT), wo sich mehr als 70% des gesamten Immunsystems befindet. [160]

Das GALT erfüllt eine wichtige Rolle in der Toleranzentwicklung gegen Autoantigene über die Kontrolle seiner Toll-like Rezeptoren in der Darmschleimhaut. [162, 164]

Das Immunsystem selbst hat einen Einfluss auf die Zusammensetzung der Darmflora [160], was das symbiotische Verhältnis wieder deutlich macht.

So fand man bei keimfreien (GF, germfree) Tieren, aufgrund eines fehlenden mikrobiellen Stimulus auf das Immunsystem, eine Störung in der Reifung der Immunzellen. [161]

Ferner wurde bei solchen über verkürzte Villi und Krypten, Veränderungen in der Permeabilität [160, 161] und eine dünnere Schleimhautschicht [162] berichtet.

Die Anzeichen der Immundefekte bei keimfreien Mäusen beinhalten beispielsweise eine reduzierte CD4⁺ T-Zell-Zahl, Reduktion der Th-17 und TREG Differenzierung bzw. Produktion. [160, 162, 165]

Eine der Hypothesen bzgl. der Assoziation zwischen dem Mikrobiom und der Entstehung von Hashimoto Thyreoiditis, sowie anderen Autoimmunerkrankungen, liegt einer

bakteriellen Überbesiedelung sowie einer Dysbiose zugrunde. [143, 161, 165] Die Dysbiose wird als eine Veränderung der mikrobiellen Diversität beschrieben. [160, 162] Zwei Studien untersuchten die mikrobielle Zusammensetzung bei Hashimoto-PatientInnen, wo sowohl euthyreote [169] als auch hypothyreote [170] PatientInnen inkludiert waren. Bei den PatientInnen beider Studien stellte man eine Dysbiose fest und die hypothyreote PatientInnengruppe zeigte sogar eine erhöhte bakterielle Vielfaltigkeit. Das weist auf eine bakterielle Überbesiedelung hin [160], was auch von Lauritano et al. [171] beschrieben wurde. Diese kann ein ‚leaky gut‘-Syndrom induzieren. [105] Die Überbesiedelung würde sich durch Antibiotikagabe korrigieren lassen. [165, 171] Zudem ist eine Reduktion eines bestimmten Bakteriums aufgefallen, welches antiinflammatorische Funktionen aufzeigt, indem es auf intestinalem Level Th-17 Zellen reduziert und TREG-Zellen fördert. [160] Die Auswirkungen einer Dysbiose auf Autoimmunerkrankungen kennzeichnen sich durch die bereits genannte Umstellung der bakteriellen Vielfaltigkeit und Funktion, eine geschädigte intestinale Barriere, erhöhte intestinale Entzündung und erniedrigte TREG-Anzahl im Darm. Ein Mangel an TREG-Zellen kann dazu führen, dass die CD4+ T-Zellen die kommensale Mikrobiota angreift und so eine Entzündung entsteht. Des Weiteren produzieren sie IL-10, ein antientzündliches Zytokin, welches wichtig für die Toleranz ist. [162]

Folgende Faktoren sind hinweisend für eine Verbindung zwischen dem Mikrobiom und autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen:

- I. Die bereits oben genannte Dysbiose und bakterielle Übersiedelung
- II. Distefano et al. [172] beobachteten, dass eine Darmdysbiose die Synthese und den Metabolismus von SD-Hormonen beeinträchtigt
- III. Hemmung der Deiodase durch die Dysbiose → niedrigeres T3 [161]
- IV. Deiodase-Aktivität im Darm, welche aufgrund der großen Darmfläche einen nicht vernachlässigbaren Beitrag zum Gesamt-T3-Körperspiegel beitragen könnte [160, 161, 172]
- V. Entwicklung und Differenzierung von intestinalen Epithelzellen zu einem großen Teil durch T3 (+ SCFAs) reguliert [105]
- VI. Interessanterweise findet man sowohl bei einer Hypo- als auch bei einer Hyperthyreose gastrointestinale Symptome [160]

- VII. Manche Bakterien binden spezifisch SD-Hormone und verringern so ihren Spiegel (bis jetzt nur im Rattenmodell bewiesen) [172]

Zusätzliche Wirkung über Spurenelemente:

- I. Reduzierte Selen-Verfügbarkeit durch erhöhte Avidität von intestinalen Bakterien für Selen [105, 161]
- II. Mikrobiota können Verfügbarkeit und Absorption von Eisen im Colon durch eine Senkung vom pH erhöhen [105]
- III. Eisen ist wesentlich für bakterielles Wachstum; Eisenmangel kann dieses Wachstum limitieren [173]
- IV. Modifizierte Eisenträger von pathogenen Bakterien können das Eisen kompetitiv binden [173]
- V. Mikrobielle Veränderungen waren bei oraler Eisensupplementation ausgeprägter als bei intravenöser Supplementierung [105]
- VI. Zinkmangel zeigte bei Hühnern eine Modulation der Diversität (jedoch kein akuter Mangel) [105]
- VII. Bei Menschen hatte Zink-Supplementation wachstumshemmende Effekte auf *E. coli* [105]

Unter ‚Probiotika‘ versteht man gewisse Mikroorganismen, die von Vorteil für die Darmflora sind. [160] Eine Probiotika-Supplementation als mögliche adjuvante Therapiemöglichkeit bei autoimmunen SD-Erkrankungen wurde schon von verschiedenen Studien bedacht, wobei die meisten Tierstudien waren und so nur limitiert auf den Menschen übertragbar sind.

Zwei Studien berichteten über gesteigerte T4- und T3-Serumspiegel bei Hühnern unter Probiotika-Supplementation. [174, 175] Eine andere Studie [176] zeigte eine günstige Wirkung auf die T4-Werte und die Homöostase der Schilddrüse bei Mäusen unter Verabreichung von *Lactobacillus reuterii*. [105, 160] Dieses Ergebnis könnte durch die Förderung der TREGs und der IL-10 Produktion erklärt werden. [160] Diesen antiinflammatorischen Effekt von IL-10 nutzte man weiters bei Mäusen, um die Entstehung von Autoimmunerkrankungen zu verhindern. [165]

Lactobacillaceae und Bifidobacteriaceae sind bei HT oft in ihrer Anzahl reduziert und man schreibt ihnen eine positive Wirkung auf thyroideale Autoimmunerkrankungen zu. [105] Andererseits vermerkte Zhou et al. [177] bei Mäusen keine stimulierende oder hemmende Wirkung von Probiotika (Lactobacillaceae und Bifidobacteriaceae) in der Entwicklung einer experimentellen autoimmunen Thyreoiditis.

Da bisher kaum humane Interventionsstudien durchgeführt wurden, hat die Forschung in diesem Bereich noch viel Potential.

4.5 Oxidativer Stress

Beim Entzündungsprozess einer Hashimoto Thyreoiditis sind T- und B-Zellen involviert. Wenn diese stimuliert werden, können sie durch NADPH Oxidase (NOX) Enzyme eine große Menge an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) produzieren. Unter ROS ist im engeren Sinne meist Wasserstoffperoxid (H_2O_2) gemeint, welches unter physiologischen Bedingungen für die Schilddrüsen-Hormonsynthese (siehe Kapitel 1.1) notwendig ist. Bestimmte Faktoren/Umstände können sehr hohe H_2O_2 -Werte verursachen. Dazu gehören exzessiver Jodkonsum, bestimmte Medikamente und Entzündungen. Die Folge dieser erhöhten Werte ist eine Apoptose und Zerstörung von Thyreozyten. ROS, auch freie Radikale genannt, führen über Schädigung der DNA, Proteine und Lipide in den Zellen zur Nekrose. [178]

Andererseits kann der Anstieg von ROS auch einer Reduktion von antioxidativen Enzymen (Superoxide Dismutase, Glutathion Peroxidase, Thioredoxin etc.) zugrunde liegen. [8, 178] Die bei Hypothyreose vorkommende Hyperlipidämie ist ebenso in der Lage, ROS zu erhöhen.

Der oxidative Status kann anhand des totalen oxidativen und totalen antioxidativen Status (TOS und TAS) geschätzt werden. [178]

Oxidativer Stress ist ein Kofaktor in der Pathogenese von Hashimoto Thyreoiditis und kann die Progression der Erkrankung erhöhen. Ein Mangel an Antioxidantien und ein Überschuss an freien Radikalen führt zu oxidativem Stress. [8, 178]

Die Forschung hat sich schon mehrfach mit dem Einfluss des oxidativen Stresses auf die Schilddrüse beschäftigt. Wang et al. [179] berichtet über gesteigerte TOS- und reduzierte

TAS-Level bei hypothyreoten PatientInnen. Erhöhte TOS- und erniedrigte TAS-Spiegel fanden Baser et al. [180] bei euthyreoten HT-PatientInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Bei manifester Hypothyreose stellten Reddy et al. [181] gleichfalls eine Abnahme des antioxidativen Systems fest. Aufgrund dessen nimmt man an, dass eine geminderte antioxidative Enzymsynthese und -aktivität in einer Hypothyreose resultieren kann. Die Progression der Hypothyreose könnte in diesem Fall mit extern zugeführten Antioxidantien eventuell verhindert werden. Nanda et al. [182] waren in der Lage, höheren oxidativen Stress bei Anti-TPO-positiven als bei TPO-negativen Hypothyreose-PatientInnen zu messen. Erniedrigte Paraoxanase (PON) Spiegel fanden Baskol et al. [183] bei hypothyreoten PatientInnen.

Ates et al. [178] untersuchten das Verhältnis vom antioxidativen und oxidativen System bei Hashimoto-PatientInnen und unterteilten 121 PatientInnen in drei Gruppen: (1) Euthyreose, (2) Latente Hypothyreose, (3) Manifeste Hypothyreose, und verglichen diese mit einer gesunden Kontrollgruppe.

- a. Totaler oxidativer Status (TOS) und der oxidative Stress-Index (OSI) war am höchsten bei (3)
- b. Totaler antioxidativer Status (TAS) war am niedrigsten bei (3)
- c. Thiol war bei (1) am höchsten und bei (3) am niedrigsten
- d. PON war reduziert in (3); in dieser Gruppe (3) war jedoch das Cholesterin am höchsten
- e. TAS und Anti-TPO verhielten sich invers zueinander

In allen HT-Stadien war der Level des oxidativen Stresses höher als bei der Kontrollgruppe.

Ein erhöhter totaler oxidativer Status-/oxidative Stress-Index-Wert bei HT kann auf den Entzündungsprozess zurückzuführen sein. Eine Entzündung verursacht in Thyreozyten direkt die H₂O₂-Steigerung und aktiviert NOX-Enzyme über T- und B-Zellen, was wiederum eine Quelle der ROS-Produktion darstellt. Der reduzierte SD-Hormonspiegel bei Hypothyreose kann zur TAS-Abnahme führen, da T₃ und T₄ die Synthese und die Aktivität der antioxidativen Enzyme beeinflusst. Thiole und PON gehören unter anderem zu Antioxidantien. Diese können die Zellen vor den Schädigungen von ROS schützen.

Thiole (sowie andere Antioxidantien wie Glutathionperoxidase) können während einer Entzündung vom Körper durch die exzessive ROS-Menge vermehrt verbraucht werden. Eine Hemmung der PON-Aktivität und erhöhte ROS-Spiegel wurden beim Prozess des Lipidperoxidation dargelegt. [178]

Giannakou et al. [8] erforschten den Einfluss von Adipositas und der Ernährung auf den oxidativen Stress bei 216 euthyreoten Hashimoto-Patientinnen. Davon erhielten 102 Frauen Levothyroxin und 114 waren unter keiner Therapie. Der oxidative Stress wurde ebenso durch TOS beurteilt und in ‚high‘ und ‚medium/low‘ TOS unterteilt. Dazu wurden noch folgende Kategorien beurteilt: BMI, Gemüse- und Obstkonsum.

Unter günstigem Obst-/Gemüsekonsum verstand man mindestens 14 Portionen wöchentlich und täglichen Gemüseverzehr.

Die Ergebnisse waren wie folgt:

Erhöhtes TOS:

- a. In LT4-Gruppe
- b. bei Gruppe mit höherem BMI
- c. Gruppe mit reduziertem Obst-
- d. oder Gemüsekonsum

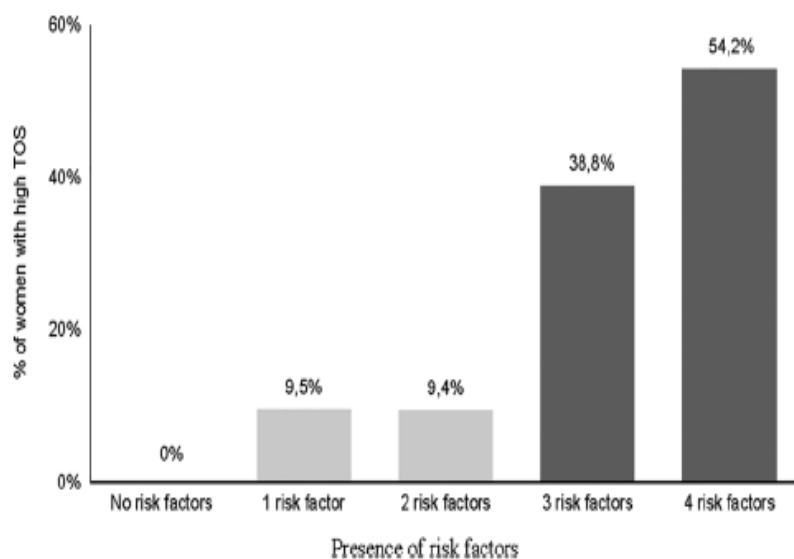


Abbildung 19 Frauen mit hohem TOS (in %) in Verbindung mit additivem Effekt der Risikofaktoren [8]

Jedoch haben diese Faktoren einzeln keinen großen Einfluss auf das Ausmaß an oxidativem Stress. Sie verhalten sich additiv, was bedeutet, dass mindestens drei Risikofaktoren vorhanden sein müssen, damit ein ‚high‘ TOS entstehen kann.

Der höhere TOS-Wert in der LT4 Gruppe könnte mit dem Bedarf einer Medikation und der damit in Verbindung stehenden Progression der Erkrankung in Zusammenhang stehen. Adipositas verursacht selbst durch, unter anderem, erhöhte Lipidwerte, geringgradige chronische Entzündung und endotheliale Dysfunktion mit Zunahme an oxidativem Stress. Weiters ist bekannt, dass Obst und Gemüse viele Antioxidantien beinhalten und daher

fehlender oder sporadischer Konsum dieser Lebensmittel nachteilig sein kann. [8]

Man sollte also versuchen, Hashimoto-PatientInnen die Wichtigkeit einer ausgewogenen Ernährung und eines gesunden BMIs deutlicher zu machen. Oxidativer Stress steht in Korrelation mit Inflammation, SD-Hormonmangel und Autoimmunität. Um sicherzustellen, ob oxidativer Stress die Ursache oder die Folge darstellt, werden jedoch weitere RCTs benötigt.

Nahrungsergänzungsmittel				
	<i>Funktion und Verbindung mit HT</i>	<i>Referenzwerte und Tagesdosis</i>	<i>Vorkommen</i>	<i>Überdosierung</i>
JOD	wichtiger Bestandteil der Schilddrüsenhormonsynthese ➤ Jodmangel führt zur Schilddrüsenunterfunktion, Strumabildung und Entwicklungsstörungen ➤ Überschuss an Jod: -Schilddrüsenüberfunktion -gesteigerte HT-Inzidenz (über verschiedene biochemische und immunmodulierende Prozesse kommt es zur Apoptose und Zerstörung von Thyreozyten)	Der Jodstatus wird über den Harn gemessen und hängt somit stark von der Nahrungsaufnahme der letzten Tage ab. Referenzwerte: 150-200 µg/L Empfohlene Tagesdosis: -Erwachsene 150 µg -Schwangere/Stillende: 250 µg	➤ Meeresfrüchte ➤ Seetang ➤ Sushi ➤ Milchprodukte ➤ Eier ➤ bestimmte Früchte (z.B. Erdbeeren) ➤ jodiertes Salz	➤ übertriebene Jodsupplementierung ➤ erhöhte Konsum jodhaltiger Lebensmittel ➤ jodhaltige Pharmaka (z.B. Amiodaron) ➤ hoher Einsatz von jodhaltigem Desinfektionsmittel (transdermale Absorption) ➤ Lugol'sche Lösung
SELEN	In Form von Selenoproteinen für die periphere Umwandlung von T4 zu T3 (Jodthyronin-Deiodasen) zuständig. Zusätzlich erfüllt Selen (Gluthathionperoxidasen, Thioredoxin-Reduktasen, Selenoprotein S/P) wichtige antioxidative und entzündungslindernde Funktionen. Ein adäquater Spiegel fördert: ➤ Immuntoleranz ➤ Produktion des aktiven Schilddrüsenhormons ➤ Abbau von überschüssigen Sauerstoffradikalen und Schutz der Thyreozyten ➤ eine Supplementation (v.a. in Kombination mit Levothyroxin) könnte TPO-AK-Reduktion bestärken	Referenzwerte: 130 µg/L und 150 µg/L Empfohlene Tagesdosis: ♀ 40-60 µg ♂ 50-70 µg Eine Dosis bis hin zu 400 µg/d gilt noch als sicherer Bereich für Erwachsene.	➤ Paranüsse (höchster Se-Gehalt, 50g Parannuss ≈ 50µg) ➤ Getreide ➤ Thunfisch ➤ Fleisch ➤ Brokkoli ➤ Knoblauch Studien zeigten eine bessere Bioverfügbarkeiten bei Selenomethionin als bei Natriumselenit.	Anzeichen einer Intoxikation: ➤ Verdauungsstörungen ➤ neurologische Symptome ➤ Haar- und Nägelverlust ➤ Abgeschlagenheit

EISEN	Aktivierung der Thyreoperoxidase (eisenhaltiges Enzym) durch Bindung an eine Häm-Gruppe ➤ Eisenmangel kann zur Beeinträchtigung der SD-Hormonproduktion führen ➤ Hypothyreose selbst kann die Eisenaufnahme reduzieren ➤ HT-assoziierte Komorbiditäten (Zöliakie, Autoimmungastritis) wirken sich negativ auf die Eisenresorption aus	Referenzwerte: Hämoglobin (g/dL) ♀ 12-16 ♂ 13-18 Serumferritin (µg/L) ♀ 15-150 ♂ 30-400 Transferrinsättigung (%) 16-45 Empfohlene Tagesdosis: ♀ 15 mg ♂ 10 mg	➤ Fleisch ➤ Fisch ➤ Getreide ➤ Hülsenfrüchte ➤ Obst ➤ Gemüse	➤ Übermäßige Bluttransfusionen ➤ exzessive Zufuhr oraler Eisenpräparate Obwohl ein Eisenüberschuss heutzutage selten ist, kann jedoch überschüssiges Eisen zu Wachstumsstörungen führen.
VITAMIN D	Besitzt eine entzündungshemmende und immunmodulatorische Rolle (Hemmung AK-Bildung, Immuntoleranz, etc.) ➤ HT-PatientInnen zeigen vermehrt niedrigeren Vitamin D-Status auf ➤ Vitamin D-Mangel korreliert mit höheren TPO-AK; Supplementation verzeichnete positive Auswirkung auf TPO-AK-Reduktion	Referenzwerte: 30-60 ng/ml Empfohlene Tagesdosis: 20 µg bzw. 800 IE Bei PatientInnen mit Nierenerkrankungen soll Calcitriol zusätzlich zu Cholecalciferol supplementiert werden.	➤ moderate Sonnenexposition ➤ Fisch ➤ Milchprodukte	Meist über Nahrungsergänzungspräparate → ➤ Hyperkalzämie ➤ Nephrolithiasis
ZINK	Unterstützt Immunzellentwicklung, Umwandlung von T4 zu T3 und hält die Homöostase der Schilddrüse aufrecht ➤ Zinkmangel bei hypothyreoten PatientInnen: vor allem mit erniedrigten T3-Werten assoziiert	Referenzwerte: 600-1200 µg/L Empfohlene Tagesdosis: ♀ 8 mg ♂ 11 mg	➤ Austern ➤ Rind ➤ Weizenkleie ➤ Bohnen ➤ Nüsse	➤ gestörten Mineralstoffaufnahme ➤ Lethargie ➤ Ataxie ➤ Vermehrte Bindung an Transferrin → Eisenmangel

Tabelle 4 Zusammenfassung der Nahrungsergänzungsmittel und deren Einflüsse

EINFLUSS ÜBER DEN DARM

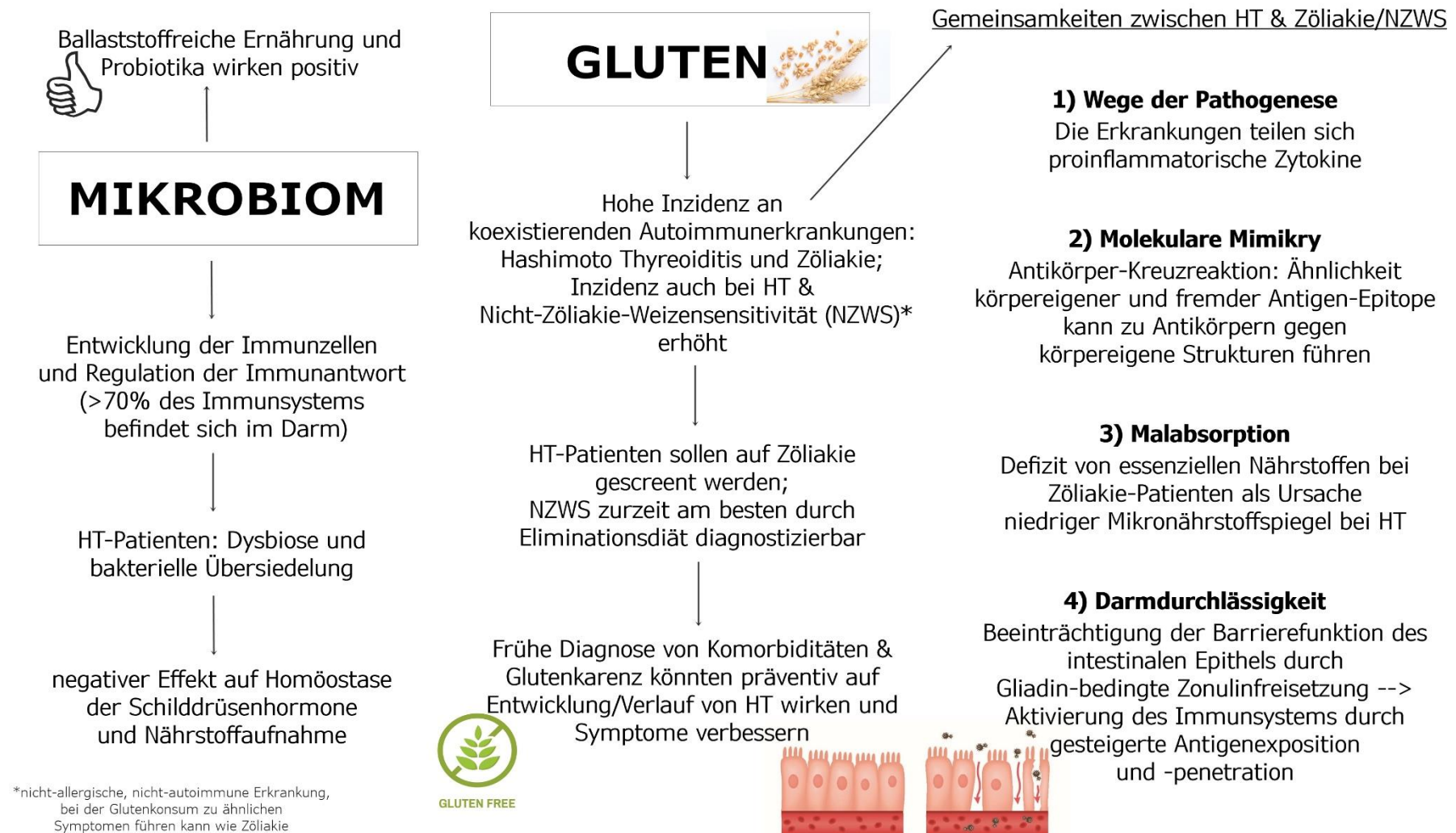


Abbildung 20 Übersicht über den Einfluss des Darms (eigene Grafik – Jovana Knezevic)

PatientInneninformation

	JOD	ZINK	SELEN	VITAMIN D	EISEN
	Bestandteil der Hormonsynthese	Aufrechterhaltung des SD-Gleichgewichts	-Umwandlung T4-->T3 (aktive Hormonform) -antioxidativ und entzündungslindernd -unterstützt Reduktion der TPO-Antikörper	-Entzündungshemmung und Immuntoleranz -positive Auswirkung auf TPO-AK-Reduktion	Aktivierung der Thyreoperoxidase (TPO)
↓ ↑	Kropfbildung Schilddrüsenunterfunktion Schilddrüsenüberfunktion erhöhtes HT-Auftreten				-Beeinträchtigung der SD-Hormonproduktion -kann durch Malabsorption (z.B. aufgrund gleichzeitig vorhandener Zöliakie) oder SD-Unterfunktion per se verursacht werden ↓
Tagesbedarf	150 µg	8 mg 11 mg	40-60 µg 50-70 µg	600-4000 IE	15 mg 10 mg
Quelle	-Fisch -Seetang -jodiertes Salz -Erdbeeren -Eier -Milchprodukte 	-Austern -Rind -Weizenkleie -Bohnen -Nüsse	-Getreide -Knoblauch -Brokkoli -Paranuss -Fleisch (höchster Se-Gehalt, 50g Paranuss=50µg) 	-Fisch -Milchprodukte -moderate Sonnenexposition 	-Fleisch -Tofu -Hülsenfrüchte -Spinat -Getreide -Obst
Überdosierung	durch: -erhöhten Konsum jodhaltiger Lebensmittel -Lugol'sche Lösung -jodhaltige Medikamente/ Desinfektionsmittel	-gestörte Mineralstoffaufnahme -Bewegungsstörungen	-neurologische Symptome -Haar- & Nägelverlust -Verdauungsstörungen -Abgeschlagenheit	-Hyperkalzämie -Nephrolithiasis	durch: -exzessive Zufuhr oraler Eisenpräparate -Übermäßige Bluttransfusionen 

Abbildung 21 PatientInneninformation (eigene Grafik - Jovana Knezevic)

Diskussion

Die Rolle der Ernährung, von Nahrungsergänzungsmitteln und der „Darm-Schilddrüsen-Achse“ auf die chronische Schilddrüsenerkrankung Hashimoto Thyreoiditis werden in den letzten Jahren stark diskutiert, auch werden teils sehr einschränkende nicht evidenzbasierte Empfehlungen ausgesprochen. Der Nahrungsergänzungsmittel-Sektor ist mittlerweile ein boomendes Milliardengeschäft und im Gegensatz zu Arzneimitteln müssen von Firmen getroffene Aussagen über den Effekt eines Produktes nicht belegt werden. Auf Grundlage aktuellster Studien sind mit dieser Literaturarbeit die wichtigsten Einflussfaktoren untersucht worden.

Jod ist ein wichtiger Bestandteil der Schilddrüsenhormonsynthese – im T3 sind 3, im T4 4 Jodatome vorhanden. Sowohl ein Jodmangel als auch ein Jodüberschuss haben wichtige Auswirkungen auf die Schilddrüse. Durch ein Überangebot an Jod wird mehrfach Thyroxin und Triiodthyronin produziert, was zu einer Hyperthyreose führt, es ist mit erhöhter Jodaufnahme (z.B. durch Jodierung von Speisesalz) auch eine gesteigerte Inzidenz an Hashimoto Thyreoiditis verzeichnet worden. Ein Jodmangel war und ist die wichtigste Ursache für eine Schilddrüsenvergrößerung bzw. -unterfunktion in unserer Region.

Die wichtige Funktion von **Eisen** im Sauerstofftransport, Hämoglobin und Myoglobin ist seit langem bekannt, die wesentliche Beteiligung in der SD-Hormonsynthese ist aber noch wenig bekannt bei PatientInnen und ÄrztInnen. Zudem überlappen sich die Hauptrisikogruppe (prämenopausale Frauen) und Symptome sehr stark. Die Thyreoperoxidase ist ein eisenhaltiges Enzym, welches erst aktiv wird, nachdem es an eine Häm-Gruppe bindet. Ein Eisenmangel kann somit die Schilddrüsenhormonproduktion wesentlich beeinträchtigen. Ebenso kann die HT selbst die Eisenaufnahme beeinträchtigen. Eine zusätzliche Eisensupplementation zur L-Thyroxin-Gabe zeigte bei einigen PatientInnen eine Besserung im Vergleich zur LT4-Monotherapie.

Selen in Form von Selenoproteinen erfüllt wichtige Schlüsselrollen im Körper. Gluthathionperoxidasen und Thioredoxin-Reduktasen übernehmen antioxidative Aufgaben, Jodthyronin-Deiodasen sind für die Umwandlung von T4 zu T3 zuständig, während Selenoprotein S/P entzündungslindernde und antioxidative Eigenschaften

besitzen. Einige Studien konnten unter Selen-Supplementierung eine Reduktion der TPO-AK beobachten und andere erzielten die besten Ergebnisse unter einer Kombinationstherapie mit Levothyroxin und Selenomethionin. Selen unterliegt aber wie alle anderen Mikronährstoffe auch einer U-förmigen Beziehung zwischen Nutzen und Schaden, das heißt, dass ein Mangel genauso schädlich sein kann wie ein Überschuss.

Zusätzlich zum Knochenstoffwechsel übt **Vitamin D** eine Wirkung auch als Immunmodulator aus. Seine entzündungshemmenden Faktoren beinhalten die Unterstützung von regulatorischen T-Zellen, Hemmung der Antikörperbildung und proinflammatorischer Zytokinproduktion und fördern somit die Immuntoleranz. Eine Assoziation zwischen niedrigem Vitamin D-Spiegel und HT ist beobachtet worden.

Zink sorgt als Kofaktor in der Schilddrüse für die regelrechte Konversion von T4 in seine aktive Form T3 und somit für die Homöostase der SD. Ein Zinkmangel kann zu einer beeinträchtigten SD-Hormonproduktion und -wirkung führen.

Wie bei praktisch allen Erkrankungen scheint auch ein relevanter reziproker Einfluss zwischen Darm/Mikrobiom und Schilddrüse auf vielen Ebenen zu bestehen. Während einerseits die Korrelation zwischen HT und **Zöliakie** längst bekannt ist, aber auch die **Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität** scheint gehäuft mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen aufzutreten, es gibt jedoch keine verlässlichen Biomarker. Molekulare Mimikry und Malabsorption können einen weiteren Zusammenhang zwischen Gluten-assoziierten Erkrankungen und HT darstellen. Zusätzlich scheint Gliadin bei anfälligen Personen die intestinalen Zwischenzellverbindungen über gesteigerte Zonulinfreisetzung zu schädigen und somit die Darmdurchlässigkeit zu erhöhen. Dadurch kommen vermehrt Antigene mit dem immunoreaktiven Subepithel in Kontakt und führen zunehmend zu Entzündungsprozessen.

In mehreren Studien beobachtete man einen hohen totalen oxidativen Status und erniedrigten totalen antioxidativen Status bei HT-PatientInnen. **Antioxidantien** (v.a. in Form gesunder Ernährung mit ausreichend Obst und Gemüse) könnten das Ausmaß des ROS-Schadens minimieren.

Zusammenfassend gibt es viele Einflussfaktoren bei Ernährung und Darm, die einen

Einfluss auf eine „schlummernde“ oder bereits ausgebrochene Hashimoto-Thyreoiditis zu haben scheinen. Die Datenlage ist dürftig, aber nach aktuellem Stand wäre eine Kontrolle der Mikronährstoffe (Jod, Eisen, Selen, Zink und Vitamin D) ein möglicher erster Schritt, um vorhandene Defizite individualisiert zu evaluieren und somit eine adäquate Supplementierung zu erreichen.

Eine Hashimoto-Thyreoiditis wird sich damit vermutlich nicht verhindern lassen, aber möglicherweise kann der Verlauf der Erkrankung positiv beeinflusst werden – klinisch relevant ist hier natürlich vor allem die Notwendigkeit einer Schilddrüsen - Substitutionstherapie.

HT-PatientInnen sollten aufgrund des erhöhten Risikos an autoimmunen Komorbiditäten auf Zöliakie getestet werden. Fällt dieser Test trotz intestinalen Beschwerden negativ aus, könnte man mit einer Eliminationsdiät versuchen, mögliche Unverträglichkeiten (Gluten) zu eruieren. Für die Vielfaltigkeit des Mikrobioms würde als Erstmaßnahme eine ausgewogene ballaststoffreiche Diät und in symptomatischen Fällen eventuell ein Probiotikum einen guten Ausgangspunkt darstellen.

Dennoch ist die aktuelle Evidenzlage mangelhaft. Um PatientInnen in Zukunft evidenzbasiertere Empfehlungen aussprechen zu können, wären große, randomisierte Kontrollstudien notwendig. Mit diesen Studien sollte getestet werden, ob die bereits vereinzelt beobachteten Outcomes der Einflussfaktoren (Jod, Eisen, Selen, Vitamin D, Zink, Darmpermeabilität/Mikrobiom, oxidativer Stress) generalisiert die Pathogenese bzw. den Verlauf von Hashimoto-Thyreoiditis beeinflussen. Im Moment laufen vier Selen-bezogene RCTs mit samt 871 TeilnehmerInnen und zwei Beobachtungsstudien mit 194 TeilnehmerInnen, die den oxidativen Status bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen analysieren. Neben Blutproben für die Mikronährstoffkontrolle, könnte man zukünftig auch Stuhlproben von HT-PatientInnen untersuchen, um die Veränderung des Mikrobioms im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zu testen.

Glossar und Abkürzungen

AIE = Autoimmunerkrankung

Glossar und Abkürzungen

AISE =

Autoimmunschilddrüsenerkrankung

AK = Antikörper

BMI = body mass index

CRP = C-reaktives Protein

DIO = Deiodase

DZ = Dendritische Zellen

GALT = darmassoziiertes lymphatisches

Gewebe

GF = keimfrei / germfree

GFE = glutenfreie Ernährung

GI = gastrointestinal

GPX = Glutathionperoxidase

HT = Hashimoto Thyreoiditis

IL = Interleukin

INF = Interferon

IP = intestinale Permeabilität

JAMs = junctional adhesion molecules

LT4 = Levothyroxin

NOX = NADPH Oxidase

NSAR= Nicht-steroidale-Antirheumatika

NZWS = Nicht-Zöliakie-

Weizensensitivität

PPI = Protonenpumpeinhibitor

RCT = randomisierte Kontrollstudie

ROS = reaktive Sauerstoffspezies

SCFAs = kurzkettige Fettsäuren / short chain fatty acids

SD = Schilddrüse

MIT, DIT = Monoiod- und Diiodtyrosin-Derivate

Se = Selen

SeMe = Selenomethionin

TAS = totaler antioxidativer Status

PON = Paraoxanase

TG2 = Gewebs-Transglutaminase

TJ = Tight Junction

TLR = Toll-like Rezeptor

TNF = Tumornekrosefaktor

TOS = totaler oxidativer Status

TPO = Thyreoperoxidase

TRAIL = TNF-related apoptosis-inducing ligand

TREG = regulatorische T-Zellen

VDBP = Vitamin-D-Bindungsprotein

VDR = Vitamin D-Rezeptor

VitD = Vitamin D

Zn = Zink

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Referenzbereiche der SD-Funktionsparameter [24]	23
Tabelle 2 Referenzwerte Eisenmangel [29, 39, 40].....	32
Tabelle 3: Studien, die eine erhöhte Prävalenz der Koexistenz von AISE und Zöliakie aufzeigen.....	45
Tabelle 4 Zusammenfassung der Nahrungsergänzungsmittel und deren Einflüsse	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Auszug von einem Posting zum Thema Gluten und HT aus einer Facebookgruppe (Natürliche Schilddrüsenhormone (NDT) bei Hashimoto und SD-Unterfunktion; 13836 Mitglieder) [4].....	10
Abbildung 2 Auszug von einem Posting zum Thema Nahrungsergänzungsmittel und HT aus einer Facebookgruppe (Natürliche Schilddrüsenhormone (NDT) bei Hashimoto und SD-Unterfunktion; 13836 Mitglieder) [4]	11
Abbildung 3 Biosynthese der Schilddrüsenhormone [3].....	12
Abbildung 4 Regulation der Hormonaktivität [2]	13
Abbildung 5 Sonographie einer atrophischen HT-Schilddrüse (Bild zur Verfügung gestellt von Dr. Amrein Karin)	19
Abbildung 6 Überblick der Hauptmerkmale aller Hashimoto-Formen [1]	20
Abbildung 7 Übersicht über die Immunzellen und Zytokine, die in der HT-Pathogenese involviert sind (eigene Grafik– Jovana Knezevic)	21
Abbildung 8 Sonogramm der Schilddrüse (rechter Lappen im Längsschnitt) mit typischer Echoarmut. [5].....	24
Abbildung 9 Schilddrüsenszintigraphie (Bild zur Verfügung gestellt von Dr. Amrein Karin).....	24
Abbildung 10 Überblick der Hypothyreose-Symptome (eigene Grafik - Jovana Knezevic)	26
Abbildung 11 Jodmangelstruma (Bild zur Verfügung gestellt von Dr. Amrein Karin).....	28
Abbildung 12 Die Grafik zeigt die Inzidenz von Hashimoto Thyreoiditis in Slowenien im Zeitraum von 2000 bis 2009 gegenüber dem Ausgangswert im Jahr 1999 (Einführung der erhöhten Salzjodierung). Hypothyreote PatientInnen in grauer Linie dargestellt. [7]	29
Abbildung 13 Einfluss hoher Jodzufuhr auf das Immunsystem und die HT-Pathogenese [6]	30
Abbildung 14 Glutathionperoxidase als Katalysator in der Entfernung von H ₂ O ₂ [9].....	35
Abbildung 15 TPO-Antikörperwerte von Gruppe 1 und Gruppe 2 nach drei Monaten Supplementation vs. Placebo [10]	36
Abbildung 16 Selen wirkt protektiv auf Entwicklung von postpartaler Thyreoiditis [11]..	37
Abbildung 17 Vitamin D – Synthese (eigene Grafik – Jovana Knezevic).....	38
Abbildung 18 Bei HT und Zöliakie findet sich ein ähnlicher immunologischer Pathogeneseweg mit Dominanz des adaptiven Immunsystems. Bei der NZWS überwiegt	

das angeborene Immunsystem, wobei eine adaptive Immunantwort auch vorhanden ist, die jedoch nicht dominiert (gestrichelte Linie) (eigene Grafik- Jovana Knezevic)	49
Abbildung 19 Frauen mit hohem TOS (in %) in Verbindung mit additivem Effekt der Risikofaktoren [8].....	59
Abbildung 20 Übersicht über den Einfluss des Darms (eigene Grafik – Jovana Knezevic)	63
Abbildung 21 PatientInneninformation (eigene Grafik - Jovana Knezevic).....	64

Literaturverzeichnis

1. Caturegli, P., A. De Remigis, and N.R. Rose, *Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(4-5): p. 391-7.
2. Pape, H.-C., A. Kurtz, and S. Silbernagl, *Physiologie*. 7 ed. 2014: Thieme. 1024.
3. Deutzmann, J.B.J.B.R., *Duale Reihe Physiologie*. 2nd ed. 2012: Thieme. 848.
4. Facebookgruppe: Natürliche Schilddrüsenhormone (NDT) bei Hashimoto und SD-Unterfunktion. 29.12.2019]; Available from: <https://www.facebook.com/groups/Schweinehormone/>.
5. Drahreg01 - Eigenes Werk CC BY-SA 3.0. *Sonographischer Befund bei Hashimoto-Thyreoiditis mit typischer Echoarmut*. 2010; CC BY-SA 3.0]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12077151>.
6. Duntas, L., *The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis*. Hormone and Metabolic Research, 2015. **47**(10): p. 721-726.
7. Zaletel, K., et al., *Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization*. Croatian Medical Journal, 2011. **52**(5): p. 615-621.
8. Giannakou, M., et al., *The effect of obesity and dietary habits on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis*. Endocr Connect, 2018. **7**(9): p. 990-997.
9. Hu, S. and M.P. Rayman, *Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis*. Thyroid, 2017. **27**(5): p. 597-610.
10. Turker, O., et al., *Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses*. J Endocrinol, 2006. **190**(1): p. 151-6.
11. Negro, R., et al., *The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(4): p. 1263-8.
12. Hiromatsu, Y., H. Satoh, and N. Amino, *Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook*. Hormones (Athens), 2013. **12**(1): p. 12-8.
13. Lontiris, M.I. and E.E. Mazokopakis, *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*. Hell J Nucl Med, 2017. **20**(1): p. 51-56.
14. McLeod, D.S. and D.S. Cooper, *The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity*. Endocrine, 2012. **42**(2): p. 252-65.

15. Pyzik, A., et al., *Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far?* J Immunol Res, 2015. **2015**: p. 979167.
16. Saraf, S.R., et al., *Importance of combined approach of investigations for detection of asymptomatic Hashimoto Thyroiditis in early stage.* J Lab Physicians, 2018. **10**(3): p. 294-298.
17. Brix, T.H., K.O. Kyvik, and L. Hegedus, *A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(2): p. 536-9.
18. Akamizu, T. and N. Amino, *Hashimoto's Thyroiditis*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000, MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA).
19. Jara, L., O. Md, and M.S.C. Md, *Atrophic Thyroiditis*. 2008. p. 221-225.
20. Ben-Skowronek, I., et al., *The differences in T and B cell subsets in thyroid of children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis.* World J Pediatr, 2013. **9**(3): p. 245-50.
21. Liu, Z., et al., *Thyocyte interleukin-18 expression is up-regulated by interferon-gamma and may contribute to thyroid destruction in Hashimoto's thyroiditis.* Int J Exp Pathol, 2010. **91**(5): p. 420-5.
22. Bossowski, A., et al., *[Evaluation of CD4+CD161+CD196+ and CD4+IL-17+ Th17 cells in the peripheral blood of young patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease]*. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab, 2012. **18**(3): p. 89-95.
23. Nordio, M. and S. Basciani, *Efficacy of a food supplement in patients with hashimoto thyroiditis.* J Biol Regul Homeost Agents, 2015. **29**(1): p. 93-102.
24. Arastéh, K., H.-W. Baenkler, and C. Bieber, *Duale Reihe Innere Medizin*. 4 ed. 2018: Thieme. 1536.
25. Rotondi, M., et al., *Serum negative autoimmune thyroiditis displays a milder clinical picture compared with classic Hashimoto's thyroiditis.* Eur J Endocrinol, 2014. **171**(1): p. 31-6.
26. Amboss. *Hashimoto-Thyreoiditis*. 2018 February 5, 2019]; Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/Hashimoto-Thyreoiditis>.
27. Guldvog, I., et al., *Thyroidectomy Versus Medical Management for Euthyroid Patients With Hashimoto Disease and Persisting Symptoms: A Randomized Trial.* Ann Intern Med, 2019. **170**(7): p. 453-464.
28. Di Francesco, A., et al., *A time to fast.* Science, 2018. **362**(6416): p. 770-775.
29. Biesalski, H.K.B., Stephan C.

Pirlich, Matthias

Weimann, Arved, *Ernährungsmedizin*. 5 ed. 2018: Georg Thiem Verlag. 1064.

30. Chung, H.R., *Iodine and thyroid function*. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2014. **19**(1): p. 8-12.
31. Organization, W.H., *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination : a guide for programme managers*. 2007, World Health Organization.
32. Luo, J., et al., *Association of Iodine and Iron with Thyroid Function*. Biol Trace Elem Res, 2017. **179**(1): p. 38-44.
33. Leung, A.M. and L.E. Braverman, *Consequences of excess iodine*. Nature reviews. Endocrinology, 2014. **10**(3): p. 136-142.
34. Bjergved, L., et al., *Predictors of change in serum TSH after iodine fortification: an 11-year follow-up to the DanThyr study*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(11): p. 4022-9.
35. Zhao, H., et al., *Correlation between iodine intake and thyroid disorders: a cross-sectional study from the South of China*. Biol Trace Elem Res, 2014. **162**(1-3): p. 87-94.
36. Xu, C., et al., *Excess iodine promotes apoptosis of thyroid follicular epithelial cells by inducing autophagy suppression and is associated with Hashimoto thyroiditis disease*. J Autoimmun, 2016. **75**: p. 50-57.
37. Skarpańska-Stejnborn, A., et al., *Effect of intense physical exercise on hepcidin levels and selected parameters of iron metabolism in rowing athletes*. European journal of applied physiology, 2015. **115**(2): p. 345-351.
38. Abbaspour, N., R. Hurrell, and R. Kelishadi, *Review on iron and its importance for human health*. Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences, 2014. **19**(2): p. 164-174.
39. Herold, G., *Innere Medizin*. 2012: Herold Gerd. 966.
40. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, e.V. *Eisenmangel und Eisenmangelanämie*. 2018; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@@guideline/html/index.html#ID0EPPAE>.
41. Zimmermann, M.B., *The influence of iron status on iodine utilization and thyroid function*. Annu Rev Nutr, 2006. **26**: p. 367-89.

42. Yu, X., et al., *Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in China*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(4): p. 1594-601.
43. Khatiwada, S., et al., *Association between iron status and thyroid function in Nepalese children*. Thyroid Research, 2016. **9**(1): p. 2.
44. Szczepanek-Parulska, E., A. Hernik, and M. Ruchała, *Anemia in thyroid diseases*. Polish archives of internal medicine, 2017. **127**.
45. Beard, J.L., M.J. Borel, and J. Derr, *Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia*. Am J Clin Nutr, 1990. **52**(5): p. 813-9.
46. Donati, R.M., et al., *Erythropoiesis in hypothyroidism*. Proc Soc Exp Biol Med, 1973. **144**(1): p. 78-82.
47. Ravanbod, M., et al., *Treatment of iron-deficiency anemia in patients with subclinical hypothyroidism*. Am J Med, 2013. **126**(5): p. 420-4.
48. Cinemre, H., et al., *Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(1): p. 151-6.
49. Soppi, E., *Iron deficiency is the main cause of symptom persistence in patients treated for hypothyroidism*. Thyroid 2015. **25** p. A 74.
50. Kurtoglu, E., et al., *Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia*. Biol Trace Elem Res, 2003. **96**(1-3): p. 117-23.
51. Negro, R., et al., *A 2016 Italian Survey about the Clinical Use of Selenium in Thyroid Disease*. Eur Thyroid J, 2016. **5**(3): p. 164-170.
52. Rayman, M.P., *Selenium and human health*. The Lancet, 2012. **379**(9822): p. 1256-1268.
53. Thomson, C.D., et al., *Brazil nuts: an effective way to improve selenium status*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(2): p. 379-84.
54. Curran, J.E., et al., *Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response*. Nat Genet, 2005. **37**(11): p. 1234-41.
55. Santos, L.R., et al., *A polymorphism in the promoter region of the selenoprotein S gene (SEPS1) contributes to Hashimoto's thyroiditis susceptibility*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(4): p. E719-23.
56. Beckett, G.J. and J.R. Arthur, *Selenium and endocrine systems*. J Endocrinol, 2005. **184**(3): p. 455-65.

57. Hoffmann, F.W., et al., *Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4⁺ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols*. J Nutr, 2010. **140**(6): p. 1155-61.
58. Hawkes, W.C., D.S. Kelley, and P.C. Taylor, *The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men*. Biol Trace Elem Res, 2001. **81**(3): p. 189-213.
59. Rayman, M.P., *The importance of selenium to human health*. Lancet, 2000. **356**(9225): p. 233-41.
60. Schoenmakers, E., et al., *Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans*. J Clin Invest, 2010. **120**(12): p. 4220-35.
61. Wood, S.M., et al., *beta-Carotene and selenium supplementation enhances immune response in aged humans*. Integr Med, 2000. **2**(2): p. 85-92.
62. Huang, Z., A.H. Rose, and P.R. Hoffmann, *The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities*. Antioxid Redox Signal, 2012. **16**(7): p. 705-43.
63. Tan, L., et al., *Selenium supplementation alleviates autoimmune thyroiditis by regulating expression of TH1/TH2 cytokines*. Biomed Environ Sci, 2013. **26**(11): p. 920-5.
64. Sakaguchi, S., *Naturally arising CD4⁺ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses*. Annu Rev Immunol, 2004. **22**: p. 531-62.
65. Carlson, B.A., et al., *Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function*. Proc Nutr Soc, 2010. **69**(3): p. 300-10.
66. Duntas, L.H., *The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer*. Thyroid, 2006. **16**(5): p. 455-60.
67. Duntas, L.H., E. Mantzou, and D.A. Koutras, *Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis*. Eur J Endocrinol, 2003. **148**(4): p. 389-93.
68. Mazokopakis, E.E., et al., *Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis*. Thyroid, 2007. **17**(7): p. 609-12.
69. Toulis, K.A., et al., *Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis*. Thyroid, 2010. **20**(10): p. 1163-73.

70. Krysiak, R. and B. Okopien, *The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(7): p. 2206-15.
71. Nacamulli, D., et al., *Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis*. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **73**(4): p. 535-9.
72. Wichman, J., et al., *Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Thyroid, 2016. **26**(12): p. 1681-1692.
73. Mao, J., et al., *Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency*. Eur J Nutr, 2016. **55**(1): p. 55-61.
74. Pilli, T., et al., *IFNgamma-Inducible Chemokines Decrease upon Selenomethionine Supplementation in Women with Euthyroid Autoimmune Thyroiditis: Comparison between Two Doses of Selenomethionine (80 or 160 mug) versus Placebo*. Eur Thyroid J, 2015. **4**(4): p. 226-33.
75. Esposito, D., et al., *Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial*. J Endocrinol Invest, 2017. **40**(1): p. 83-89.
76. Kim, D., *The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(9).
77. Hewison, M., et al., *Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007. **103**(3-5): p. 316-21.
78. D'Aurizio, F., et al., *Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases?* Autoimmun Rev, 2015. **14**(5): p. 363-9.
79. Plum, L.A. and H.F. DeLuca, *Vitamin D, disease and therapeutic opportunities*. Nat Rev Drug Discov, 2010. **9**(12): p. 941-55.
80. Mathieu, C. and L. Adorini, *The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents*. Trends Mol Med, 2002. **8**(4): p. 174-9.
81. Hewison, M., *An update on vitamin D and human immunity*. Clin Endocrinol (Oxf), 2012. **76**(3): p. 315-25.
82. Prietl, B., et al., *Vitamin D and immune function*. Nutrients, 2013. **5**(7): p. 2502-21.
83. Baeke, F., et al., *Vitamin D: modulator of the immune system*. Curr Opin Pharmacol, 2010. **10**(4): p. 482-96.

84. Kivity, S., et al., *Vitamin D and autoimmune thyroid diseases*. Cell Mol Immunol, 2011. **8**(3): p. 243-7.
85. Tamer, G., et al., *Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis*. Thyroid, 2011. **21**(8): p. 891-6.
86. Wang, J., et al., *Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease*. Nutrients, 2015. **7**(4): p. 2485-98.
87. Unal, A.D., et al., *Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis*. Cent Eur J Immunol, 2014. **39**(4): p. 493-7.
88. Bozkurt, N.C., et al., *The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis*. Endocr Pract, 2013. **19**(3): p. 479-84.
89. Mansournia, N., et al., *The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis*. J Endocrinol Invest, 2014. **37**(5): p. 473-6.
90. Shin, D.Y., et al., *Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis*. Yonsei medical journal, 2014. **55**(2): p. 476-481.
91. Mazokopakis, E.E., et al., *Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis?* Hell J Nucl Med, 2015. **18**(3): p. 222-7.
92. Krysiak, R., W. Szkrobka, and B. Okopien, *The Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Levothyroxine-Treated Women with Hashimoto's Thyroiditis and Normal Vitamin D Status*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2017. **125**(4): p. 229-233.
93. Effraimidis, G., et al., *Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity*. Eur J Endocrinol, 2012. **167**(1): p. 43-8.
94. Goswami, R., et al., *Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey*. Br J Nutr, 2009. **102**(3): p. 382-6.
95. Yasmeh, J., et al., *HASHIMOTO THYROIDITIS NOT ASSOCIATED WITH VITAMIN D DEFICIENCY*. Endocr Pract, 2016. **22**(7): p. 809-13.
96. Galesanu, C. and V. Mocanu, *VITAMIN D DEFICIENCY AND THE CLINICAL CONSEQUENCES*. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2015. **119**(2): p. 310-8.
97. Bizzaro, G. and Y. Shoenfeld, *Vitamin D and thyroid autoimmune diseases: the known and the obscure*. Immunol Res, 2015. **61**(1-2): p. 107-9.
98. Feng, M., et al., *Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis*. Endocrine, 2013. **43**(2): p. 318-26.

99. Waterhouse, J.C., T.H. Perez, and P.J. Albert, *Reversing bacteria-induced vitamin D receptor dysfunction is key to autoimmune disease*. Ann N Y Acad Sci, 2009. **1173**: p. 757-65.
100. Shankar, A.H. and A.S. Prasad, *Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection*. Am J Clin Nutr, 1998. **68**(2 Suppl): p. 447s-463s.
101. Supplements, O.o.D. *U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central*. 2019 July 10, 2019; Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/#en11>.
102. O'Kane, S.M., et al., *Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review*. Nutr Rev, 2018. **76**(6): p. 418-431.
103. Arora, M., et al., *Study of Trace Elements in Patients of Hypothyroidism with Special Reference to Zinc and Copper*. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research, 2018. **6**.
104. Mahmoodianfard, S., et al., *Effects of Zinc and Selenium Supplementation on Thyroid Function in Overweight and Obese Hypothyroid Female Patients: A Randomized Double-Blind Controlled Trial*. J Am Coll Nutr, 2015. **34**(5): p. 391-9.
105. Frohlich, E. and R. Wahl, *Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease*. Trends Endocrinol Metab, 2019. **30**(8): p. 479-490.
106. Kandhro, G.A., et al., *Effect of zinc supplementation on the zinc level in serum and urine and their relation to thyroid hormone profile in male and female goitrous patients*. Clin Nutr, 2009. **28**(2): p. 162-8.
107. Biesiekierski, J.R., *What is gluten?* J Gastroenterol Hepatol, 2017. **32 Suppl 1**: p. 78-81.
108. Kucek, L.K., et al., *A Grounded Guide to Gluten: How Modern Genotypes and Processing Impact Wheat Sensitivity*. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2015. **14**(3): p. 285-302.
109. Zhen, S., et al., *Effect of high-nitrogen fertilizer on gliadin and glutenin subproteomes during kernel development in wheat (Triticum aestivum L.)*. The Crop Journal, 2019.
110. Valenti, S., et al., *Gluten-related disorders: certainties, questions and doubts*. Ann Med, 2017. **49**(7): p. 569-581.
111. Rotondi Aufiero, V., A. Fasano, and G. Mazzarella, *Non-Celiac Gluten Sensitivity: How Its Gut Immune Activation and Potential Dietary Management Differ from Celiac Disease*. Mol Nutr Food Res, 2018. **62**(9): p. e1700854.

112. Carroccio, A., et al., *High Proportions of People With Nonceliac Wheat Sensitivity Have Autoimmune Disease or Antinuclear Antibodies*. *Gastroenterology*, 2015. **149**(3): p. 596-603 e1.
113. Kahaly, G.J. and D. Schuppan, *Celiac disease and endocrine autoimmunity*. *Dig Dis*, 2015. **33**(2): p. 155-61.
114. Roy, A., et al., *Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis*. *Thyroid*, 2016. **26**(7): p. 880-90.
115. Collin, P., et al., *Coeliac disease--associated disorders and survival*. *Gut*, 1994. **35**(9): p. 1215-8.
116. Sategna-Guidetti, C., et al., *Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998. **10**(11): p. 927-31.
117. Valentino, R., et al., *Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity*. *Horm Res*, 1999. **51**(3): p. 124-7.
118. Cuoco, L., et al., *Prevalence and early diagnosis of coeliac disease in autoimmune thyroid disorders*. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1999. **31**(4): p. 283-7.
119. Meloni, G.F., et al., *Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia*. *J Endocrinol Invest*, 2001. **24**(5): p. 298-302.
120. Volta, U., et al., *Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis*. *Digestion*, 2001. **64**(1): p. 61-5.
121. Hadithi, M., et al., *Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa*. *World J Gastroenterol*, 2007. **13**(11): p. 1715-22.
122. Tuhan, H., et al., *Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis*. *Turk Pediatri Ars*, 2016. **51**(2): p. 100-5.
123. Sharma, B.R., et al., *Celiac autoimmunity in autoimmune thyroid disease is highly prevalent with a questionable impact*. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 2016. **20**(1): p. 97-100.
124. Kahaly, G.J., L. Frommer, and D. Schuppan, *Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link*. *Autoimmun Rev*, 2018. **17**(12): p. 1169-1175.
125. Ventura, A., et al., *Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease*. *J Pediatr*, 2000. **137**(2): p. 263-5.
126. Sategna-Guidetti, C., et al., *Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: An Italian multicenter study*. *The American journal of gastroenterology*, 2001. **96**: p. 751-7.

127. Bibbò, S., et al., *Chronic autoimmune disorders are increased in coeliac disease: A case-control study*. Medicine, 2017. **96**(47): p. e8562-e8562.
128. Elfstrom, P., et al., *Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(10): p. 3915-21.
129. Sategna-Guidetti, C., et al., *Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(3): p. 751-7.
130. Oderda, G., et al., *Thyroid autoimmunity in childhood celiac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002. **35**(5): p. 704-5.
131. Cosnes, J., et al., *Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(7): p. 753-8.
132. Toscano, V., et al., *Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(7): p. 1742-8.
133. Caio, G., et al., *Pathophysiology of non-celiac gluten sensitivity: where are we now?* Minerva Gastroenterol Dietol, 2017. **63**(1): p. 16-21.
134. Losurdo, G., et al., *Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm*. World J Gastroenterol, 2018. **24**(14): p. 1521-1530.
135. Junker, Y., et al., *Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4*. J Exp Med, 2012. **209**(13): p. 2395-408.
136. Losurdo, G., et al., *Evolution of nonspecific duodenal lymphocytosis over 2 years of follow-up*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(24): p. 7545-52.
137. Cindoruk, M., et al., *Increased colonic intraepithelial lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis*. J Clin Gastroenterol, 2002. **34**(3): p. 237-9.
138. Volta, U., et al., *An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity*. BMC Med, 2014. **12**: p. 85.
139. Brottveit, M., et al., *Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity*. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(5): p. 842-50.
140. Vazquez-Roque, M.I., et al., *A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function*. Gastroenterology, 2013. **144**(5): p. 903-911.e3.
141. Mormile, R., *Celiac disease and Hashimoto's thyroiditis: a shared plot?* Int J Colorectal Dis, 2016. **31**(4): p. 947.

142. Ito, C., et al., *Association between the severity of Hashimoto's disease and the functional +874A/T polymorphism in the interferon-gamma gene*. Endocr J, 2006. **53**(4): p. 473-8.
143. Lerner, A., P. Jeremias, and T. Matthias, *Gut-thyroid axis and celiac disease*. Endocr Connect, 2017. **6**(4): p. R52-R58.
144. Naiyer, A.J., et al., *Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction*. Thyroid, 2008. **18**(11): p. 1171-8.
145. Hadizadeh Riseh, S., et al., *THE RELATIONSHIP BETWEEN THYROID HORMONES, ANTITHYROID ANTIBODIES, ANTI-TISSUE TRANSGLUTAMINASE AND ANTI-GLIADIN ANTIBODIES IN PATIENTS WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS*. Acta Endocrinol (Buchar), 2017. **13**(2): p. 174-179.
146. Stazi, A.V. and B. Trinti, *Selenium status and over-expression of interleukin-15 in celiac disease and autoimmune thyroid diseases*. Ann Ist Super Sanita, 2010. **46**(4): p. 389-99.
147. Freeman, H.J., *Iron deficiency anemia in celiac disease*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(31): p. 9233-8.
148. Caruso, R., et al., *Appropriate nutrient supplementation in celiac disease*. Ann Med, 2013. **45**(8): p. 522-31.
149. Zingone, F. and C. Ciacci, *The value and significance of 25(OH) and 1,25(OH) vitamin D serum levels in adult coeliac patients: A review of the literature*. Dig Liver Dis, 2018. **50**(8): p. 757-760.
150. Konig, J., et al., *Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease*. Clin Transl Gastroenterol, 2016. **7**(10): p. e196.
151. Mu, Q., et al., *Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases*. Front Immunol, 2017. **8**: p. 598.
152. Lerner, A. and T. Matthias, *Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease*. Autoimmun Rev, 2015. **14**(6): p. 479-89.
153. Fasano, A. and T. Shea-Donohue, *Mechanisms of Disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases*. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology, 2005. **2**: p. 416.

154. Cereijido, M., et al., *New diseases derived or associated with the tight junction*. Arch Med Res, 2007. **38**(5): p. 465-78.
155. Hollon, J., et al., *Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity*. Nutrients, 2015. **7**(3): p. 1565-76.
156. Fasano, A., *Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases*. Ann N Y Acad Sci, 2012. **1258**: p. 25-33.
157. Achamrah, N., P. Dechelotte, and M. Coeffier, *Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2017. **20**(1): p. 86-91.
158. Yang, G., et al., *Regulation of the intestinal tight junction by natural polyphenols: A mechanistic perspective*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017. **57**(18): p. 3830-3839.
159. Kong, J., et al., *Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008. **294**(1): p. G208-16.
160. Virili, C., et al., *Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis*. Rev Endocr Metab Disord, 2018.
161. Virili, C. and M. Centanni, *Does microbiota composition affect thyroid homeostasis?* Endocrine, 2015. **49**(3): p. 583-7.
162. de Oliveira, G.L.V., et al., *Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases*. Immunology, 2017. **152**(1): p. 1-12.
163. Maslowski, K.M. and C.R. Mackay, *Diet, gut microbiota and immune responses*. Nat Immunol, 2011. **12**(1): p. 5-9.
164. Kohling, H.L., et al., *The microbiota and autoimmunity: Their role in thyroid autoimmune diseases*. Clin Immunol, 2017. **183**: p. 63-74.
165. Mori, K., Y. Nakagawa, and H. Ozaki, *Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis?* Discov Med, 2012. **14**(78): p. 321-6.
166. Fang, H., J. Kang, and D. Zhang, *Microbial production of vitamin B(12): a review and future perspectives*. Microbial cell factories, 2017. **16**(1): p. 15-15.
167. Gu, Q.L., Ping. *Biosynthesis of Vitamins by Probiotic Bacteria*. 2016.
168. Matthias T, L.A., *GUT-the Trojan Horse in Remote Organs' Autoimmunity*. Journal of Clinical & Cellular Immunology, 2016. **07**(02).
169. Zhao, F., et al., *Alterations of the Gut Microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients*. Thyroid, 2018. **28**(2): p. 175-186.

170. Ishaq, H.M., et al., *Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients*. Biomed Pharmacother, 2017. **95**: p. 865-874.
171. Lauritano, E.C., et al., *Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(11): p. 4180-4.
172. DiStefano, J.J., 3rd, A. de Luze, and T.T. Nguyen, *Binding and degradation of 3,5,3'-triiodothyronine and thyroxine by rat intestinal bacteria*. Am J Physiol, 1993. **264**(6 Pt 1): p. E966-72.
173. Chieppa, M. and G. Giannelli, *Immune Cells and Microbiota Response to Iron Starvation*. Frontiers in Medicine, 2018. **5**(109).
174. Sohail, M.U., et al., *Alleviation of cyclic heat stress in broilers by dietary supplementation of mannan-oligosaccharide and Lactobacillus-based probiotic: dynamics of cortisol, thyroid hormones, cholesterol, C-reactive protein, and humoral immunity*. Poult Sci, 2010. **89**(9): p. 1934-8.
175. Chotinsky, D. and R. Mihaylov, *Effect of probiotics and Avotan on the level of thyroid hormones in the blood plasma of broiler chickens*. Bulgarian Journal of Agricultural Science, 2013. **19**: p. 817-821.
176. Varian, B.J., et al., *Beneficial bacteria inhibit cachexia*. Oncotarget, 2016. **7**(11): p. 11803-11816.
177. Zhou, J.S. and H.S. Gill, *Immunostimulatory probiotic Lactobacillus rhamnosus HN001 and Bifidobacterium lactis HN019 do not induce pathological inflammation in mouse model of experimental autoimmune thyroiditis*. Int J Food Microbiol, 2005. **103**(1): p. 97-104.
178. Ates, I., et al., *The relationship between oxidative stress and autoimmunity in Hashimoto's thyroiditis*. Eur J Endocrinol, 2015. **173**(6): p. 791-9.
179. Wang, D., et al., *Total oxidant/antioxidant status in sera of patients with thyroid cancers*. Endocr Relat Cancer, 2011. **18**(6): p. 773-82.
180. Baser, H., et al., *Assesment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis*. Endocrine, 2015. **48**(3): p. 916-23.
181. Reddy, V.S., et al., *Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism*. Horm Metab Res, 2013. **45**(10): p. 754-8.

182. Nanda, N., Z. Bobby, and A. Hamide, *Oxidative Stress In Anti Thyroperoxidase Antibody Positive Hypothyroid Patients*. Asian Journal of Biochemistry, 2012. 7: p. 54-58.
183. Baskol, G., et al., *Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2007. 115(8): p. 522-6.