



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI



UNIVERSITAT<sup>DE</sup>  
BARCELONA

## TRABAJO DE FIN DE MASTER

MASTER INTERUNIVERSITARIO DE NUTRICIÓN Y  
METABOLISMO.

**TITULO:** *Tiroiditis de Hashimoto desde un enfoque nutricional  
actualizado.*

PRESENTA: EDITH LIZETH RIVERA GARCIA

TUTORES: DR. MANUEL CARRILLO & DR. JOSE  
ANTONIO FERNANDEZ.

ESTANCIA: HOSPITAL DEL PILAR & ANAB.

CURSO: 2020-2021.

BARCELONA, ESPAÑA.

**Título:** Tiroiditis de Hashimoto desde un enfoque nutricional actualizado.

**Resumen:** La tiroiditis de Hashimoto (HT) es la causa más común de hipotiroidismo en áreas sin deficiencia de yodo. La mayoría de los pacientes presentan niveles elevados de anticuerpos antitiroideos, infiltrado linfocítico difuso, destrucción folicular y nódulos. Si bien ninguna de las sociedades científicas ha realizado recomendaciones dietéticas completas, el interés por su abordaje nutricional se ha incrementado, debido a la cantidad de sujetos que aun tomando tratamiento farmacológico continúan presentando síntomas y reportando una disminución en su calidad de vida. Una adecuada nutrición debería ser considerada ya que apoyaría el tratamiento de HT, dado el gran impacto que tiene la dieta en la función tiroidea, evidenciando por el papel de los micronutrientes en la síntesis de las hormonas tiroideas y la existencia de un importante eje tiroideo-intestinal.

El objetivo de la revisión es actualizar el conocimiento relacionado con los agentes nutricionales y dietéticos en HT. Mediante una revisión bibliográfica con las herramientas de Pubmed y Google Scholar, se identificó artículos de los últimos 5 años de HT sus factores nutricionales y dietéticos, seleccionándose 35 artículos según los criterios de inclusión y exclusión, considerando la relación y el interés potencial para la revisión. Los artículos fueron filtrados por relevancia del título, año, resumen, sustrayéndose conclusiones o resultados relevantes de cada artículo para proporcionar una observación narrativa.

En conclusión, las investigaciones sobre el tratamiento nutricional de HT sigue siendo insuficientes pero necesarias; evidenciándose que las deficiencias nutricionales, la inflamación crónica acompañada de disbiosis intestinal y la falta de conocimiento sobre la propia enfermedad pueden causar un agravamiento de la patología. Las mejoras de estos aspectos mejorarían el estado nutricional de los pacientes y apoyarían la terapia farmacológica de la enfermedad logrando un avance en el tratamiento integral con el fin de mejorar los parámetros bioquímicos y la calidad de vida de los pacientes con Hashimoto.

**Palabras claves:** Tiroiditis de Hashimoto autoinmune, dieta, nutrición, absorción de levotiroxina, alimentación.

## **ABSTRACT**

Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common cause of hypothyroidism in areas without iodine deficiency. Most patients show elevated levels of antithyroid antibodies, diffuse lymphocytic infiltrate, follicular destruction, and nodules. Although none of the scientific societies have made complete dietary recommendations, interest in its nutritional approach has increased due to the number of subjects who, even whilst taking drug treatment, continue to present symptoms and report a decrease in their quality of life. Given the great impact that diet has on thyroid function, evident by the role of micronutrients in the synthesis of thyroid hormones and the existence of an important thyroid-intestinal axis, adequate nutrition should be considered since it would support HT treatment.

The objective of this review is to update the knowledge related to nutritional and dietary agents in HT. Through a bibliographic review using the tools of Pubmed and Google

Scholar, articles from the last 5 years of HT with their nutritional and dietary factors were identified, selecting 35 articles according to the inclusion and exclusion criteria, considering the relationship and potential interest for the review. The articles were filtered by relevance of the title, year and abstract, showcasing relevant results from each article to provide a narrative observation.

In conclusion, research on the nutritional treatment of HT remains inconsistent but important, highlighting that nutritional deficiencies, chronic inflammation accompanied by intestinal dysbiosis and lack of knowledge about the disease itself can be a cause of or worsen the pathology. Improvements in these aspects would improve the nutritional status of patients and support pharmacological therapy of the disease, thereby achieving an advance in comprehensive treatment in order to improve the biochemical parameters and quality of life of patients with Hashimoto's Thyroiditis

**Keywords:** Hashimotos thyroiditis autoinmune, diet, nutrition, levothyroxine absorption, food.

## INTRODUCCIÓN:

La tiroides es una pequeña glándula con forma de mariposa situada en la parte delantera del cuello justo debajo del cartílago cricoides, encargada de formar 2 hormonas tiroideas principales:

- Tetrayodotironina (tiroxina, T<sub>4</sub>)
- Triyodotironina (T<sub>3</sub>)

Al producirlas las libera al torrente sanguíneo desde donde llegan a todos los tejidos del cuerpo.<sup>1,2</sup>

La producción de hormonas tiroideas está controlada por otra hormona llamada hormona estimulante de la tiroides (TSH) que se sintetiza en la glándula hipofisaria del cerebro. La TSH estimula la producción de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> y varía de forma exponencial ante pequeños cambios de las mismas, constituyendo, por consiguiente, un buen indicador de las alteraciones en la producción de las hormonas tiroideas.<sup>3</sup>

Las hormonas tiroideas tienen un papel importante en la regulación del metabolismo, modulando la utilización de energía, ayudando a mantener la temperatura corporal, permitiendo que el cerebro, el corazón, los músculos y otros órganos funcionen normalmente y participando en la reconstrucción del tejido óseo, entre otras muchas actividades.<sup>4</sup>

La Tiroiditis de Hashimoto (HT), también conocida como tiroiditis linfocítica crónica, es una enfermedad autoinmune caracterizada por un ataque del sistema inmune de la propia persona a la glándula tiroides, causando con el tiempo una inflamación crónica que conduce a una capacidad reducida de la glándula tiroides de producir hormonas tiroideas. La consecuencia es un fallo gradual y eventualmente una disminución de la función tiroidea (hipotiroidismo), de forma que la glándula no produce suficientes hormonas tiroideas para satisfacer las necesidades del cuerpo. Es más común en mujeres que en hombres y suele aparecer a mediana edad entre

los 30 a 60 años, aunque puede aparecer a cualquier edad y afectar también a niños.<sup>1,5</sup>

Aunque inicialmente la glándula tiroidea puede funcionar normalmente, ser hipoactiva (hipotiroidismo) o, rara vez, hiperactiva (hipertiroidismo), con el tiempo la mayoría de las personas con HT acaban desarrollando hipotiroidismo, siendo la HT la primera causa de hipotiroidismo en los países desarrollados.<sup>6</sup> Por este motivo esta revisión está enfocada en la tiroiditis de Hashimoto.

Actualmente no se saben las causas exactas de la HT, aunque se acepta que la susceptibilidad genética, los factores ambientales, incluidos los factores nutricionales (es decir, micronutrientes, microbiota intestinal) y los trastornos inmunitarios, contribuyen a su desarrollo.<sup>7,8</sup>

La fisiopatología de la tiroiditis de Hashimoto implica la formación de anticuerpos antitiroideos que atacan el tejido tiroideo y provocan una fibrosis progresiva que se diagnostica bioquímicamente, generalmente por la presencia de niveles elevados de TSH y niveles bajos de tiroxina (T4), junto con un aumento de los anticuerpos contra la peroxidasa antitiroidea (anti-TPO). También se llegan a presentar anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg) y anticuerpos contra el receptor de TSH (TBII).<sup>9</sup> No obstante, también se ha reportado que un 10% de los pacientes pueden no presentar anticuerpos y tener valores normales de metabolitos, debido a que la destrucción de las células de la glándula tiroidea puede llegar a ser intermitente.<sup>9</sup>

**Histopatología:** En el examen patológico la tiroides puede presentar un tamaño reducido, con tejido no homogéneo y tejido hiperecico cicatrizado aislado de la tiroides. Además de la atrofia, en algunos casos la glándula puede volverse nodular o asimétrica.<sup>10,11</sup>

**Manifestaciones clínicas:** Generalmente los síntomas son inespecíficos, variables y pueden afectar a casi cualquier órgano del cuerpo (Figura 1)

- o Pérdida de cabello: seco y quebradizo
- o Falta de concentración, lentitud mental
- o Bajo estado de ánimo, apatía
- o Aumento de peso
- o Estreñimiento
- o Intolerancia al frío
- o Cansancio
- o Retención de líquidos.
- o Somnolencia
- o Presión en el cuello por agrandamiento del bocio
- o Menstruaciones irregulares, abortos

**Figura 1.** Síntomas del hipotiroidismo

Además de los síntomas indicados en la figura, una función tiroidea disminuida puede aumentar la resistencia vascular periférica hasta en un 50% a 60% y reducir el gasto cardíaco hasta en un 30% a 50%, provocando fatiga, disnea de esfuerzo e intolerancia al ejercicio, que están asociadas con una combinación de reserva pulmonar y cardíaca limitada, además de disminución de la fuerza muscular o aumento de la

fatiga muscular.<sup>1,9</sup> Los pacientes, en raras ocasiones, también pueden presentar una acumulación de líquido en las cavidades pleural y pericárdica, pudiendo llegar a coma mixoedematoso, la presentación clínica más grave.<sup>12</sup>

### **Tratamiento:**

Con el objetivo de convertir la T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> (que es la forma activa de la hormona tiroidea en el cuerpo humano)<sup>9</sup> y llevar a la TSH dentro del rango de referencia estándar entre 0,4 y 4,0 mIU/L, el tratamiento estándar se compone de levotiroxina a la dosis recomendada de 1,6 a 1,8 µg/kg/día, aunque esta dosificación puede variar de una persona a otra según la edad del paciente, el peso, la presencia de enfermedad cardíaca coexistente, la etiología y la gravedad del hipotiroidismo bioquímico.<sup>13,13</sup>

Se ha encontrado que hasta un 10% de los pacientes hipotiroideos continúan experimentando síntomas aun después de recibir el tratamiento; esto se puede deber a diferencias individuales en la sensibilidad, variaciones únicas en los valores promedio y posiblemente a una interacción entre las influencias nutricionales y ambientales.<sup>14</sup>

En la actualidad ha incrementado notablemente el interés del asesoramiento dietético debido a la gran cantidad de sujetos que a pesar de tener un tratamiento farmacológico siguen presentando síntomas y reportan tener un descenso en su calidad de vida. Sin embargo, ninguna de las sociedades científicas ha realizado todavía recomendaciones dietéticas completas para los pacientes con HT, por lo que, en general, los pacientes suelen recibir poca información y apoyo en la intervención nutricional por parte de los profesionales de la salud, buscando frecuentemente asesoramiento en otras fuentes menos fiables con información errónea.<sup>15,16</sup>

Existe importante evidencia respecto al papel que juegan los micronutrientes en la síntesis de hormonas tiroideas, además de existir una creciente evidencia de la presencia de un eje tiroideo-intestinal, que es uno de los principales moduladores en las enfermedades autoinmunes. Por ello se debería considerar el impacto que puede tener una dieta adecuada en la función tiroidea, y más concretamente en el tratamiento de la HT, en donde los pacientes a menudo reportan cambios en su calidad de vida y función tiroidea en relación a un cambio en la dieta.<sup>15,17</sup>

### **JUSTIFICACIÓN:**

**Objetivos:** este trabajo de investigación tiene como objetivo actualizar el conocimiento relacionado con los agentes nutricionales y dietéticos en la tiroiditis de Hashimoto además de ofrecer información de relevancia a los nutricionistas y médicos involucrados en el tratamiento de HT.

**Hipótesis General:** una adecuada y actualizada intervención y recomendaciones nutricionales de la HT ayuda a brindar una mejor tratamiento y calidad de vida al paciente.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

La revisión bibliográfica se llevó a cabo con la utilización de las bases de datos de Pubmed y Google scholar, con el fin de identificar artículos e investigaciones en los

últimos 5 años con Tiroiditis de Hashimoto y sus factores nutricionales, dietéticos y estilo de vida. Utilizando los términos de búsqueda "diet OR nutrition AND hashimoto's", OR "Hashimotos thyroiditis autoimmune" OR "levothyroxine absorption" AND "food". Se contemplaron las publicaciones de los artículos principalmente en inglés que abarcaran los años 2016-2021. Con un total de **649 artículos encontrados de los cuales se analizaron y seleccionaron 35** según los siguientes criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1). Se seleccionó la posible relación y el interés potencial para la revisión; los artículos fueron filtrados por relevancia del título, año, resumen y finalmente el texto completo. Se extrajeron conclusiones relevantes de cada artículo para proporcionar una observación narrativa. También se analizó la bibliografía de los artículos seleccionados, con la inclusión de artículos adicionales relevantes publicados en el mismo espacio de tiempo. De igual manera se realizó una búsqueda por Journal Citation Reports de los 35 artículos para conocer su categoría, el cuartil, percentil y el factor de impacto de las revistas (Tabla 2.) con el fin de conocer su calidad.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos introducidos en el trabajo.

**Criterios de inclusión**

- Publicados en los últimos 5 años: 2016-2021
- Artículos que incluyan los términos de la búsqueda o palabras de interés para esta revisión.
- Idioma inglés.
- Artículos con Abstract y/o texto completo.

**Criterios de exclusión**

- Artículos antiguos
- Publicaciones con otro tipo de enfermedad autoinmune y que no incluyeran la tiroidea autoinmune.
- Artículos de pago que no se tuviera acceso al Abstract y no se autorice acceder por medio de la universidad.
- Artículos que no tuvieran relación o interés potencial para la revisión después de leer el resumen.

**RESULTADOS:**

Como se muestra en la Figura 2. finalmente se seleccionaron 35 artículos potenciales para la revisión que cumplieran con los objetivos de esta investigación. Los artículos fueron filtrados por relevancia del título, año, resumen/conclusiones y finalmente el texto completo o el Abstract con los resultados más relevantes.

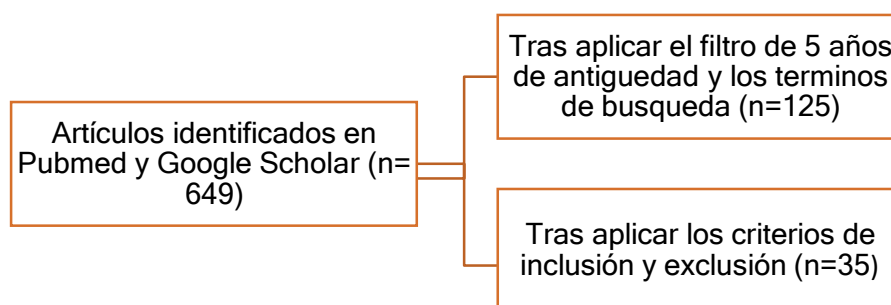


Figura 2. Estrategia de búsqueda relativa a la revisión bibliográfica.

**Tabla 2. Artículos seleccionados en esta revisión.**

TITULO	AÑO	REVISTA	CATEGORIA	*JCI Quartile	Percentil	Journal Impact Factor
<i>Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going</i>	2019	ADVANCES IN THERAPY	MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL	Q2	65.86	3.871
<i>Minerals: An Untapped Remedy for Autoimmune Hypothyroidism?</i>	2020	CUREUS	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL - ESCI	Q3	44.25	0.27
<i>Differences in food consumption between patients with Hashimoto's thyroiditis and healthy individuals</i>	2020	Scientific Reports	MULTIDISCIPLINARY SCIENCES - SCIE	Q1	77.40	4.379
<i>Evaluation of Qualitative Dietary Protocol (Diet4Hashi) Application in Dietary Counseling in Hashimoto Thyroiditis: Study Protocol of a Randomized Controlled Trial</i>	2019	International journal of environmental research and public health	PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH - SSCI	Q1	76.99	2.849
<i>Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet as Part of a Multi-disciplinary, Supported Lifestyle Intervention for Hashimoto's Thyroiditis</i>	2019	CUREUS	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL - ESCI	N/A	n/a	N/A
<i>The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis</i>	2020	ANNALS OF AGRICULTURAL AND ENVIRONMENTAL MEDICINE	PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH - SCIE	Q4	23.01	1.447
<i>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</i>	2017	Hellenic Journal of Nuclear Medicine	RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING - SCIE	Q4	14.34	1.008
<i>Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease</i>	2016	Endocrinology and Metabolism (Seoul)	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM - SCIE	Q3	35.82	3.257
<i>I-selenomethionine supplementation in children and adolescents with autoimmune thyroiditis: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial</i>	2018	JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY AND THERAPEUTICS	PHARMACOLOGY & PHARMACY - SCIE	Q3	27.01	2.167
<i>Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the "SERENA study", a randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i>	2019	ENDOCRINE	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM - SCIE	Q3	50.00	3.235
<i>Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	2016	THYROID	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM - SCIE	Q1	87.32	5.515
<i>Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease</i>	2019	TRENDS IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM - SCIE	Q1	95.45	11.641
<i>Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function?</i>	2020	NUTRIENTS	NUTRITION & DIETETICS - SCIE	Q1	81.25	5.717
<i>Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular</i>	2018	PROCEEDINGS OF THE	NUTRITION & DIETETICS - SCIE	Q1	87.93	5.017

<i>reference to autoimmune thyroid disease</i>		NUTRITION SOCIETY				
<i>Anemia in thyroid diseases</i>	2017	Polish Archives of Internal Medicine	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL - SCIE	Q1	76.45	2.658
<i>Celiac Disease and the Thyroid: Highlighting the Roles of Vitamin D and Iron</i>	2021	NUTRIENTS	NUTRITION & DIETETICS - SCIE	Q1	81.25	5.717
<i>Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease-Cause, Consequence, or a Vicious Cycle?</i>	2020	NUTRITIENS	NUTRITION & DIETETICS - SCIE	Q1	81.25	5.717
<i>Selenomethionine potentiates the impact of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid women with Hashimoto's thyroiditis and low vitamin D status</i>	2019	Pharmacological Reports	PHARMACOLOGY & PHARMACY - SCIE	Q2	52.58	2.754
<i>Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	2018	NUTRIENTS	NUTRITION & DIETETICS - SCIE	Q1	82.18	4.171
<i>Study of Trace Elements in Patients of Hypothyroidism with Special Reference to Zinc and Copper</i>	2018	Biomedical Journal of Scientific & Technical Research	BIOMEDICAL	N/A	N/A	N/A
<i>Dietary Factors Associated with Plasma Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin Antibodies</i>	2017	NUTRIENTS	NUTRITION & DIETETICS - SCIE	Q1	78.92	4.196
<i>Autoimmune Thyroiditis with Hypothyroidism Induced by Sugar Substitutes</i>	2018	CUREUS	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL - ESCI	N/A	N/A	N/A
<i>Alterations of the Gut Microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients</i>	2018	Thyroid	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM - SCIE	Q1	93.45	7.786
<i>Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients</i>	2017	Biomedicine & Pharmacotherapy	MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL - SCIE	Q2	73.75	3.457
<i>Relation of Gut Microbes and L-Thyroxine Through Altered Thyroxine Metabolism in Subclinical Hypothyroidism Subjects</i>	2020	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	MICROBIOLOGY - SCIE	Q2	66.55	5.293
<i>Probiotics Ingestion Does Not Directly Affect Thyroid Hormonal Parameters in Hypothyroid Patients on Levothyroxine Treatment</i>	2017	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	MICROBIOLOGY - SCIE	Q2	67.86	3.520
<i>The effects of synbiotic supplementation on thyroid function and inflammation in hypothyroid patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i>	2020	Complementary Therapies in Medicine	INTEGRATIVE & COMPLEMENTARY MEDICINE - SCIE	Q2	53.45	2.446
<i>Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis</i>	2016	THYROID	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM - SCIE	Q1	87.32	5.515
<i>The Effect of Gluten-Free Diet on Thyroid Autoimmunity in Drug-Naïve Women with Hashimoto's Thyroiditis: A Pilot Study</i>	2018	EXPERIMENTAL AND CLINICAL ENDOCRINOLOGY & DIABETES	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM - SCIE	Q4	21.03	1.927
<i>Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements–A Systematic Review</i>	2021	PHARMACEUTICALS-BASE	CHEMISTRY, MEDICINAL - SCIE	Q1	86.51	5.863

<i>The effect of obesity and dietary habits on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis</i>	2018	Endocrine Connections	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM - SCIE	Q3	36.21	2.474
<i>Review on Clinical Trials of Black Seed (Nigella sativa ) and Its Active Constituent, Thymoquinone</i>	2017	Journal of Pharmacopuncture	INTEGRATIVE & COMPLEMENTARY MEDICINE - ESCI	Q3	47.44	N/A
<i>The effects of Nigella sativa on thyroid function, serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) – 1, Nesfatin-1 and anthropometric features in patients with Hashimoto's thyroiditis: a randomized controlled trial</i>	2016	BMC Complementary Medicine and Therapies	INTEGRATIVE & COMPLEMENTARY MEDICINE - SCIE	N/A	N/A	N/A
<i>Powdered black cumin seeds strongly improves serum lipids, atherogenic index of plasma and modulates anthropometric features in patients with Hashimoto's thyroiditis</i>	2018	Lipids in Health and Disease	NUTRITION & DIETETICS - SCIE	Q3	44.25	2.651
<i>Detection of Alterations in the Gut Microbiota and Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis</i>	2020	Frontiers in Immunology	IMMUNOLOGY - SCIE	Q1	85.49	7.561

\*Journal Citation Reports , N/A no se tiene información.

La mayoría de los artículos de esta revisión forman parte de revistas catalogadas en los cuartiles Q1 y Q2 (Figura 3.)

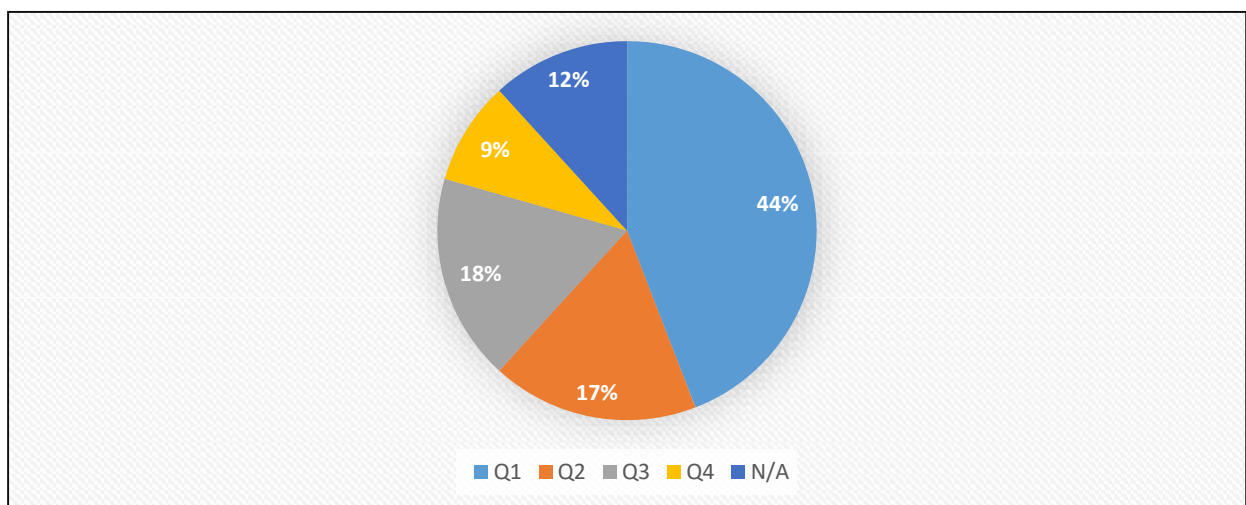


Figura 3. Porcentaje de los cuartiles\* del JCR de los artículos estudiados en esta revisión.

\*Indicador que sirve para evaluar la importancia relativa de una revista dentro del total de revistas de su área.

### Factores nutricionales en la tiroiditis de Hashimoto.

Una dieta adecuada y bien balanceada debe ser el primer paso en un enfoque dietético para mejorar la salud. Sin embargo, en la actualidad, el conocimiento relacionado con la dieta en la HT está lejos de ser satisfactorio, con múltiples sujetos con HT que experimentan diversos trastornos y reportan una calidad de vida reducida.

Las recomendaciones de la American Thyroid Association y la American Dietetic Association solo hacen referencia al cáncer de tiroides y la ingesta de yodo y sal <sup>1,15</sup> sin enfatizar en más aspectos .

Un estudio realizado por Kaličanin, *et al* (2020) mostró que los pacientes con HT no son propensos a cambiar su dieta a partir del diagnóstico de la enfermedad, ya que los grupos encontrados de pacientes con HT no presentaban diferencias importantes en los hábitos dietéticos, excepto en el consumo de carnes rojas, revelando un aumento significativo del consumo de grasa animal en pacientes con HT en comparación con los controles (sanos). <sup>16</sup>

No obstante, en los últimos años, se ha prestado mayor atención al papel de las deficiencias nutricionales en la patogenia, la perpetuación de la enfermedad y las manifestaciones clínicas de la HT. <sup>14</sup> Varios estudios observacionales y ensayos controlados han mostrado frecuentes deficiencias nutricionales en pacientes con HT, de selenio, yodo, magnesio, zinc e hierro. Recordemos que la HT provoca una activación del sistema inmunológico, con pérdida de la propia tolerancia y el desarrollo del proceso autoinmune. Los factores dietéticos, que se pueden considerar como parte de los factores ambientales que causan su activación, son factores que cuentan con la factibilidad y la posibilidad de ser modificados en el paciente. <sup>18</sup>

De igual manera en la terapia se debe considerar la coexistencia de otras enfermedades, incluidas las que pueden contribuir a la malnutrición como la enfermedad celíaca, las enfermedades inflamatorias del intestino, etc. <sup>18</sup> En este sentido, Lontiris (2017) describió la importancia del yodo, el selenio, la vitamina D y el gluten en el tratamiento dietético de los pacientes con HT, recomendando una cuidadosa suplementación de algunos nutrientes en el manejo dietético de pacientes con posible deficiencia. <sup>19</sup>

En cuanto a las recomendaciones generales Wojtas *et al.* (2019) en su revisión bibliográfica recomiendan el consumo de varios tipos de vegetales y se hace hincapié en tener precaución en el consumo de alimentos relacionados con la soja y vegetales crucíferos crudos. En el caso de los alimentos ricos en calcio, la frecuencia de consumo recomendada es de varias veces al día, lo que coincide con la recomendación para la población general, aunque enfatizando que una de las consecuencias del hipotiroidismo es la reducción de los procesos de reconstrucción del tejido óseo, resultante de la inhibición de la mineralización ósea, por lo cual la dieta de los pacientes con hipotiroidismo debe ser rica en calcio, con alimentos como leche, yogur, queso, productos lácteos con bajo, medio y alto contenido en grasas, y pescados pequeños que se consumen junto con las espinas. Se recomienda consumir frutos secos y semillas varias veces a la semana, puesto que estos alimentos son una buena fuente de selenio y zinc (ambos importantes en el metabolismo de la tiroides) además de ser ricos en fibra. Del mismo modo las frutas y verduras son una fuente abundante de polifenoles y micronutrientes en la dieta humana reconocidos por sus efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y antioxidantes en el cuerpo <sup>15</sup>.

Otra de las opciones de dietoterapia se basa en la regulación del sistema inmunológico. La dieta AIP o "dieta del protocolo autoinmune" es una dieta antiinflamatoria enfocada en curar el intestino permeable al eliminar los alimentos que

causan inflamación y así reducir los síntomas de autoinmunidad; similar a la dieta Paleo que restringe muchos de los mismos alimentos, como granos, legumbres, lácteos, semillas, frutos secos y huevos, también se limita el consumo de frutas y verduras con alto índice glucémico. Durante los primeros 90 días, la dieta debe seguirse estrictamente, después de este período comienza la reintroducción en cuatro etapas de los diferentes alimentos, acompañado de un diario de síntomas para identificar que alimentos son los que estimulan el sistema inmune, luego de este periodo se pasa a la reintroducción de alimentos donde se definen cuales formarán parte del nuevo menú y se genera una dieta personalizada.<sup>20 21</sup>

Es importante enfatizar que las deficiencias nutricionales, junto con la inflamación crónica acompañada de disbiosis intestinal pueden indicar hábitos alimenticios poco saludables, por lo que las mejoras de estos aspectos nutricionales mejoran el estado nutricional de los pacientes y apoyan la terapia de la enfermedad como se evidenciara más adelante.<sup>18</sup>

## **SELENIO**

El selenio es un micronutriente esencial de la dieta que forma parte de unas proteínas, las selenoproteínas, que actúan en los sistemas de defensa contra el estrés oxidativo, regulan la función tiroidea y el estado redox de la vitamina C con funciones antioxidantes y antiinflamatorias, y participan activamente en la producción de las hormonas tiroideas<sup>19</sup>. La tiroides es el órgano con mayor contenido de selenio en el cuerpo capaz de retenerlo incluso en condiciones de deficiencia severa. Las selenoproteínas como el glutatión peroxidasas, la tiorredoxina, las yodotironina desyodinasas y la selenoproteína P desempeñan un papel único en la función tiroidea humana y la homeostasis de las hormonas tiroideas.<sup>19</sup>

Recientes investigaciones han encontrado que una baja ingesta de selenio se asocia con una mayor prevalencia de autoinmunidad tiroidea.<sup>22</sup> El consumo de alimentos ricos en selenio presenta importantes beneficios, como un aumento de la producción de hormona tiroidea activa y la reducción de los valores de TgAb y TPOAb.<sup>15</sup> Otros ensayos han encontrado que la suplementación con selenio provoca una disminución significativa de los niveles de TPO-Ab después de tres a 12 meses de suplementación con selenio.<sup>23</sup> En mujeres embarazadas con HT, la suplementación diaria de 83 µg de selenio al realizar evaluaciones al final del primer trimestre, al término y posparto, reveló reducciones significativas en los títulos de anticuerpos TG y TPO, aunque no mostró ningún beneficio adicional en la calidad de vida y las complicaciones relacionadas con el embarazo.<sup>24</sup>

En estos pacientes, aparte de la suplementación con selenio es importante un aporte adecuado de yodo. Así, Wichman (2016) demostró que el uso de suplementos de selenio redujo los niveles séricos de TPOAb después de 3, 6 y 12 meses en pacientes con HT tratados con levotiroxina, pero sólo a los tres meses en los casos no tratados.<sup>25</sup> De manera similar la selenometionina sería beneficiosa en pacientes con TH con deficiencia de selenio y una ingesta adecuada de yodo<sup>19</sup>.

Si bien la suplementación con selenio se ha estudiado ampliamente en ensayos clínicos aleatorizados todavía no hay evidencia convincente de que el aumento de la

ingesta de selenio pueda prevenir un aumento de TPO-Ab y frenar el desarrollo de hipotiroidismo subclínico. Se habla de que una suplementación apropiada debe ser de 50-100 µg/día de selenio <sup>26</sup> y es poco probable que la ingesta diaria de 200 µg de selenio sea perjudicial si la concentración de selenio en suero basal es inferior a 120 µg/L, pero conlleva riesgo de diabetes tipo 2 en concentraciones más altas. <sup>22</sup> La ingesta diaria de 50-400 µg/día de selenio se considera un rango seguro para adultos, mientras que 850-900 µg/día podrían producir toxicidad.<sup>19</sup>

Se sugiere que las futuras investigaciones de la suplementación con selenio sean más extensas, basadas en otro tipo de poblaciones que ayuden a delinear el papel beneficioso de la suplementación con selenio en la práctica clínica. <sup>14</sup>

## YODO

El yodo es otro componente esencial de las hormonas tiroideas, aunque también se le atribuye la propiedad de hacer más antigénica a la glándula tiroidea. <sup>12</sup>

Un adulto promedio contiene alrededor de 15 a 20 mg de yodo, principalmente ubicado en la glándula tiroidea y la ingesta diaria recomendada por la Organización Mundial de la Salud en adultos es de 150 µg. <sup>27</sup> El yodo se absorbe en el estómago, el duodeno y el yeyuno mediante el transportador de sodio / yoduro (NIS), que no solo se expresa en el estómago e intestino sino también en las células tiroideas, las glándulas salivales y el tejido mamario. <sup>13</sup>

La síntesis de las hormonas tiroideas se ve afectada por los bociógenos, sustancias que inhiben la captación de yodo en la tiroidea, o por diversos compuestos de yodo, incluidos el tiocianato y el perclorato, que compiten con el yodo por el NIS. Además, la soja, el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina, la rifampicina, el propranolol, la amiodarona y los glucocorticoides interfieren con el metabolismo tiroideo y la organificación del yoduro. <sup>17</sup>

La deficiencia de yodo puede provocar bocio, probablemente nódulos tiroideos e incluso cáncer de tiroidea, también una ingesta elevada de yodo puede provocar hipotiroidismo en pacientes susceptibles, como aquellos con enfermedad tiroidea autoinmune y con tratamiento con fármacos antitiroideos,<sup>17,28</sup> se ha descrito que una ingesta de yodo superior a 1 mg por día, puede provocar un debilitamiento de la función tiroidea y aparición del efecto Wolff-Chaikoff en el cual se presenta una disminución de la función tiroidea en respuesta a la ingesta y absorción de una elevada cantidad de yodo, para luego volver a la síntesis normal de tiroxina y triyodotironina durante varios días. El problema ocurre cuando en algunos pacientes la tiroidea no vuelve a la producción normal de hormonas y el hipotiroidismo persiste y/o se desarrolla.<sup>18</sup> También se ha descrito que el exceso de yodo aumenta las especies reactivas de oxígeno en la glándula tiroidea, llegando a activar vías inflamatorias que conducen a la apoptosis de los tirocitos, desempeñando así un papel fundamental en la HT. <sup>14</sup>

Concluyendo, que la prevalencia del hipotiroidismo autoinmune aumenta a medida que la ingesta de yodo aumenta<sup>13</sup> se debe desalentar la suplementación con elevadas cantidades de yodo en HT. <sup>19</sup>

## **HIERRO**

El hierro es esencial para la correcta utilización del yodo y la síntesis de las hormonas tiroideas, siendo su deficiencia un hallazgo frecuente en el hipotiroidismo, diagnosticándose hasta en el 60% de los pacientes. Su déficit contribuye a la alteración en la síntesis, el almacenamiento y la secreción de hormonas tiroideas debido a la disminución del transporte de oxígeno y a la alteración de la peroxidasa tiroidea hemo dependiente, la cual tiene hierro en su centro activo y cataliza dos pasos cruciales en la síntesis de las hormonas tiroideas: la yodación de la tiroglobulina y el acoplamiento de las moléculas de yodotirosina. El resultado son niveles bajos de hormonas tiroideas en plasma, aumento de la secreción de TSH y aumento del tamaño de la tiroides.<sup>17,26</sup>

En mujeres, el sangrado menstrual abundante es una manifestación frecuente de estado hipotiroideo, por lo que se tiende a producir deficiencia de hierro, con una incidencia de anemia entre las pacientes hipotiroideas de hasta el 57%.<sup>29</sup> No obstante, las relaciones entre hierro y yodo son complejas y específicas de cada sexo por lo que se necesitan más estudios para comprender los mecanismos de actuación de hierro junto con el yodo en la función tiroidea.<sup>29</sup>

## **VITAMINA D**

Los efectos reguladores de la vitamina D en la producción de citocinas inmunomoduladoras afectan la proliferación y diferenciación de las células inmunes. La vitamina D también promueve la autotolerancia y la inmunidad protectora, ayudando a la prevención en la progresión de enfermedades autoinmunes<sup>11</sup>.

La supresión de la producción de células T debido a una deficiencia de Vitamina D parece estimular la liberación de citocinas inflamatorias conduciendo a la destrucción del tejido tiroideo y al hipotiroidismo en la HT,<sup>30</sup> Aunque no está del todo claro si los niveles bajos de vitamina D son una causa o más bien una consecuencia de las enfermedades autoinmunes<sup>11</sup> se produciría un círculo vicioso contribuyendo así a la deficiencia y agravamiento el proceso autoinmune.<sup>30</sup>

Wiersinga (2016) señaló que los niveles bajos de vitamina D en suero se asocian con una mayor prevalencia de anticuerpos contra la TPO.<sup>22</sup> Los pacientes con hipotiroidismo a menudo presentan niveles más bajos de vitamina D que los controles sanos existiendo correlaciones inversas entre las concentraciones de 25 (OH) D y TPOAb, títulos de TgAb y TSH en el hipotiroidismo, así como una relación positiva de 25 (OH) D con los niveles de T<sub>3</sub>, aunque no todos los estudios demostraron niveles más bajos de 25 (OH) D en pacientes con hipotiroidismo.<sup>17</sup> Según Vieira *et al*, (2020) un enfoque puntual sería optar por un nivel de 25 (OH) D dentro de los rangos de referencia sugeridos en las guías internacionales.<sup>30</sup> En caso de detectar deficiencia de vitamina D, la administración cuidadosa de suplementos de vitamina D con control mensual de los niveles de calcio y 25 [OH] D, podrían recomendarse en pacientes con HT para obtener el efecto beneficioso de la vitamina D sobre la autoinmunidad.

31.19

## **MAGNESIO**

El magnesio es otro micronutriente esencial en el mantenimiento del suministro constante de yodo para la síntesis de las hormonas tiroideas, gracias a su papel en el transportador de yoduro de sodio, además de por su actividad antiinflamatoria, incluida la reducción del nivel de proteína C reactiva y el nivel de anticuerpos contra tiroglobulina. Su deficiencia aumenta el riesgo de desarrollar HT y puede agravar los síntomas como resultado de trastornos del sistema inmunológico. <sup>18</sup>

Se han publicado diversos artículos sobre el beneficio de la suplementación con magnesio en el estado oxidativo general y la inflamación del cuerpo, analizando el resultado de la cosuplementación de magnesio, selenio y coenzima Q10 en pacientes con afecciones tiroideas benignas, donde después de dos a cuatro años de suplementación existió una caída significativa en los anticuerpos y una normalización de la morfología tiroidea. <sup>14</sup>

## **ZINC.**

El zinc es un oligoelemento esencial con papel clave en más de 300 enzimas, involucrado en la comunicación, proliferación, diferenciación y supervivencia celular además de tener un papel en la regulación del sistema inmunológico. Su deficiencia en general aumenta la susceptibilidad autoinmune. <sup>32</sup>

El zinc actúa en la enzima 5'-desiodasa, que cataliza la conversión de T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> así como en la superóxido dismutasa. También es un componente del factor de transcripción de unión a las hormonas tiroideas, siendo importante para modular la expresión génica.

La literatura señala una relación recíproca entre el zinc y los trastornos de la tiroides, considerando que el hipotiroidismo conduce a deficiencia de zinc y que la suplementación insuficiente de zinc causa hipotiroidismo.<sup>17</sup> Sanna *et al.*(2018) encontraron deficiencia de zinc en suero y plasma de pacientes con enfermedades autoinmunes en comparación con los controles sanos, argumentando el papel del zinc en múltiples enfermedades autoinmunes, así como un beneficio potencial en la preservación de la tolerancia inmunológica.<sup>32</sup> Arora (2018) mostró una correlación significativa y positiva del zinc con la T<sub>3</sub>, pero no con la TSH o la T<sub>4</sub> en pacientes con hipotiroidismo, enfatizando que los pacientes hipotiroideos tenían una concentración significativamente menor de zinc y cobre y que una dieta rica en estos oligoelementos podría mantener la función normal de las hormonas tiroideas.<sup>33</sup>

## **Verduras crucíferas crudas**

Las verduras crucíferas, así como los alimentos con soja contienen bociógenos los cuales interfieren con la producción y utilización de hormonas tiroideas,<sup>15</sup> aunque se debe recordar que los bociógenos son inactivados por calentamiento y cocción; el procesamiento térmico conduce a la inactivación de aproximadamente el 30% de los bociógenos por ello es importante educar a los pacientes sobre la preparación de estos alimentos y debe limitarse su consumo a una vez a la semana. <sup>18</sup>

Matana *et al.* (2017) señalo que los grupos dietéticos con un mayor consumo de hortalizas de raíz, hortalizas de flores, hortalizas de hoja, hortalizas de frutas y

legumbres están asociados con hallazgos negativos de TPO-Ab y / o Tg-Ab plasmáticos.<sup>34</sup>

### **Bebidas azucaradas y bebidas energéticas**

En cuanto a las bebidas azucaradas y bebidas energéticas Abbott (2019) recomienda la eliminación de alimentos con bajo valor nutricional y alimentos que afecten negativamente al microbioma intestinal y la integridad de la barrera gastrointestinal.<sup>20</sup>

Los estudios en animales muestran que los edulcorantes artificiales afectan el sistema inmunológico disminuyendo la actividad del eje tiroideo independientemente de si son bebidas estándar o bajas en calorías que contienen sustitutos del azúcar como sacarina, aspartamo, sucralosa, acesulfamo K y neotame. Los informes clínicos mostraron que la ingesta de estos edulcorantes artificiales puede desempeñar un papel en la AITD y provocar un aumento de TSH <sup>35</sup>.

### **Microbiota**

Una microbiota intestinal sana tiene efectos beneficiosos sobre la actividad del sistema inmunológico y la función tiroidea <sup>17</sup> gracias a que la microbiota influye en la absorción de minerales importantes como el yodo, el selenio, el zinc y el hierro, nutrientes importantes en la función tiroidea. <sup>28</sup>

Las enfermedades tiroideas e intestinales tienden a coexistir: la HT y la enfermedad de Graves son las enfermedades tiroideas autoinmunes más comunes y a menudo coexisten con la enfermedad celíaca y la sensibilidad al trigo no celíaca, <sup>28</sup> posiblemente por la existencia de una barrera intestinal dañada y el aumento de la permeabilidad intestinal que permite que los antígenos pasen fácilmente y activen el sistema inmunológico o reaccionen de forma cruzada con tejidos extraintestinales. <sup>28</sup>

La disbiosis es una alteración en la composición de la flora intestinal y es otro de los hallazgos comunes en los trastornos de la tiroides provocando la alteración de la respuesta inmune, favoreciendo la inflamación y reduciendo la tolerancia inmune, además de dañar la membrana intestinal y provocar un aumento de la permeabilidad intestinal lo que conduce no solo a una alta exposición de antígenos, sino también a inflamación local. <sup>28,36</sup> Zhao *et al* (2018) encontró, en pacientes con HT eutiroidea e hipotiroidea una disbiosis y un crecimiento excesivo de bacterias en el grupo de pacientes hipotiroideos <sup>37</sup> mientras que Ishaq *et al* (2017) observó que los pacientes con HT también presentaban disbiosis microbiana intestinal con la disminución de la abundancia de *Prevotella\_9* y *Dialister*, mientras que los géneros elevados del grupo de enfermos incluyeron *Escherichia-Shigella* y *Parasutterella*.<sup>38</sup>

Las alteraciones en la microbiota intestinal de los pacientes con HT también se correlacionan con parámetros clínicos, indicando que los datos sobre la composición microbiana individual podrían ayudar con el diagnóstico y la terapia <sup>37</sup>. Yao *et al.*(2020) recientemente han demostrado que las diferencias en la dosis de L-tiroxina para mantener la estabilidad del nivel de TSH tenían relación con la composición microbiana intestinal <sup>39</sup>. Otro estudio que realizó una evaluación en la alteraciones en la microbiota intestinal de 40 pacientes brasileños con HTA y 53 controles, correlaciono los datos de hábitos dietéticos, datos clínicos y concentraciones de

zonulina, encontraron un aumento significativo en las especies de *Bacteroides* y una disminución de *Bifidobacterium* en muestras de pacientes con HT. La cantidad de *Lactobacillus* fueron más altos en pacientes sin reemplazo hormonal, en comparación con aquellos que usa levotiroxina oral. Respecto a los hábitos alimentarios se encontraron diferencias significativas en el consumo de verduras, frutas, proteínas de origen animal, lácteos, grasas saturadas e hidratos de carbono entre los pacientes y el grupo control y una correlación inversa entre la proteína de origen animal y el género *Bacteroides*. Del mismo modo revelaron un aumento de las concentraciones de zonulina evidenciando un intestino permeable en los pacientes con HTA.<sup>40</sup>

La utilización de probióticos podría ser una estrategia que potencialmente puede normalizar las alteraciones presentes en los pacientes con HT, al modificar la microbiota intestinal.<sup>11</sup> Spaggiari *et al.* (2017) mostraron que una combinación de probióticos con Lactobacilos y Bifidobacterias no alteran directamente la función tiroidea pero conduce a un menor ajuste de la dosis y previene la fluctuación hormonal sérica<sup>41</sup> mientras que en otro ensayo aleatorizado la suplementación con simbióticos mostró efectos beneficiosos en pacientes con hipotiroidismo al reducir significativamente los valores de TSH, la dosis de levotiroxina y la fatiga, y aumentar los valores de T<sub>3</sub> libre, aunque no se observó cambios en los niveles de anti-TPO<sup>42</sup>

Aunque la suplementación con probióticos muestra efectos beneficiosos sobre los valores de hormonas tiroideas, la función tiroidea en general y se constituye como una terapia adyuvante para las enfermedades de la tiroides, la mayoría de los estudios se basan en modelos animales y muy poco en humanos.<sup>17</sup>

## **DIETAS DE ELIMINACIÓN EN TIROIDITIS DE HASHIMOTO:**

### *Dieta autoinmune / antiinflamatoria. (AIP)*

El objetivo de la dieta autoinmune es curar el intestino y disminuir la gravedad de la respuesta autoinmune. La inflamación puede ser causa del síndrome del intestino permeable, donde hay una agresión a la mucosa intestinal y se permite la penetración de proteínas que normalmente no ingresan al torrente sanguíneo a través de transportadores en la mucosa intestinal, produciéndose una respuesta de mimetismo molecular, con una producción de anticuerpos, donde desafortunadamente el antígeno puede ser muy similar estructuralmente a la peroxidasa tiroidea provocando la formación de anticuerpos contra esta enzima.<sup>9</sup>

Abbott (2019) reporta que al aplicar la dieta autoinmune se presentó una disminución de un 30% de la inflamación, medida con prueba de PCR de alta sensibilidad, así como mediante el conteo de glóbulos blancos. De igual manera la carga de síntomas clínicos disminuyó significativamente, observándose una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud en las mujeres con TH después de la implementación de la dieta durante 10 semanas y entrenamiento de estilo de vida respaldado por un equipo multidisciplinario, aunque cabe resaltar que no se encontraron cambios significativos en la función tiroidea ni en los valores de anticuerpos tiroideos.<sup>20</sup> Por consiguiente, se precisan más ensayos clínicos sobre este tema antes de que esta dieta pueda convertirse en parte de las recomendaciones o tratamiento de la HT.

### *Dieta sin Gluten.*

La literatura muestra que la enfermedad celíaca se asocia con una mayor prevalencia de AITD y viceversa, alcanzando hasta al 9% de los adultos.<sup>15</sup> Roy *et al* (2016) en un total de 6.024 pacientes con AITD, encontraron una prevalencia notablemente mayor de enfermedad celíaca confirmada por biopsia, concluyendo que todos los pacientes con AITD deberían ser examinados para detectar la presencia de enfermedad celíaca.<sup>43</sup>

La coexistencia de enfermedades autoinmunes puede explicarse por mecanismos inmunopatogenicos comunes. Naiyer *et al* (2021), sugieren que son los mismos anticuerpos que afectan tanto al tejido tiroideo como al intestinal,<sup>11</sup> coexistiendo síntomas similares que pueden abarcar desde malabsorción y malestar gastrointestinal hasta manifestaciones extraintestinales, como deficiencia de hierro, pérdida de peso, fatiga crónica y otros síntomas inespecíficos, propios tanto de la enfermedad celiaca como del hipotiroidismo.<sup>17</sup>

Krysiak (2019) también señalo que una dieta libre de gluten es potencialmente beneficiosa para los pacientes con HT, independientemente de un diagnóstico comórbido de enfermedad celíaca,<sup>44</sup> refiriendo que los pacientes con HT con o sin enfermedad celíaca se benefician de una dieta baja en gluten en cuanto a la progresión y las posibles complicaciones de la enfermedad.<sup>18</sup> Otros autores, no obstante, no recomiendan que los pacientes sin enfermedad celíaca u otras formas de intolerancia al gluten sigan una dieta sin gluten por las posibles deficiencias que pueda ocasionarles,<sup>18</sup> puesto que la dieta sin gluten no es fácil de mantener, puede resultar muy costosa y la calidad de vida del sujeto puede deteriorarse.<sup>19</sup> De nuevo se recomiendan un mayor número de investigaciones para comprender mejor el papel del gluten en las enfermedades de la tiroides.<sup>15</sup>

#### *Dieta sin lactosa.*

Aproximadamente el 40% de los pacientes con gastritis autoinmune también presentan tiroiditis de Hashimoto.<sup>45</sup> La glándula tiroides se desarrolla a partir del intestino primitivo por tanto las células foliculares tiroideas comparten características similares con las células parietales del mismo origen endodérmico.<sup>9</sup> En el 75,9% en pacientes con HT se describe intolerancia a la lactosa por la cual muchas veces se pauta una dieta sin productos que contengan lactosa, siendo esta intervención más relevante en personas que toman levotiroxina, ya que la intolerancia a la lactosa reduce la biodisponibilidad del fármaco e impone el uso de dosis más altas. Por ello los pacientes que toman levotiroxina o tiene valores de TSH elevados deben realizase una prueba de tolerancia a la lactosa y eliminar la lactosa en caso de ser necesario<sup>18</sup>.

#### **Interacciones fármaco nutriente: levotiroxina y su absorción.**

Hasta casi un tercio de los pacientes con hipotiroidismo tratado siguen presentando síntomas, por lo que es importante que la levotiroxina se use de manera más apropiada para lograr su máximo beneficio,<sup>12</sup> debido a que su índice terapéutico es estrecho y puede verse alterado fácilmente por distintos factores como la toma con el estómago vacío o con una ingesta con un elevado contenido de fibra o calcio.<sup>11</sup> Las recomendaciones son tomar la levotiroxina por la mañana con el estómago vacío para

una absorción óptima y no tomarlo con suplementos de hierro o calcio, hidróxido de aluminio e inhibidores de la bomba de protones para evitar una absorción subóptima.  
9

A pesar de lo comentado, según la revisión sistemática más reciente de Wiener (2021) la ingestión de levotiroxina por la mañana o antes de acostarse sería igualmente eficaz, la coadministración de levotiroxina con los alimentos dependería de la formulación del fármaco (*capsulas 60 minutos antes y gel blanco o liquido oral se pueden combinar con alimentos*). En cuanto a las interacciones de la ingesta de levotiroxina con café, productos de soja, fibra, suplementos de calcio o hierro y nutrición enteral, aunque la evidencia es limitada, todos los resultados muestran una disminución a diferentes grados de la absorción de la levotiroxina. De igual manera se observó una mejor absorción si la levotiroxina se combina con vitamina C, provocando una disminución significativa en el nivel de TSH en suero.<sup>46</sup>

### **Estrés.**

El estrés crónico afecta significativamente la fisiología del todo el cuerpo y también juega un papel importante en el buen funcionamiento del sistema inmunológico<sup>18</sup>

Giannakou, (2018) encontró un aumento del estrés oxidativo en mujeres eutiroideas con HT bajo terapia de reemplazo de tiroxina. No obstante, un IMC normal y el consumo diario de frutas y verduras contribuyen a mantener bajos los niveles de estrés oxidativo, sugiriendo que se debe alentar a los pacientes con HT a modificar su dieta y lograr un IMC saludable.<sup>47</sup>

### **Nutraceutico: *Nigella sativa***

*Nigella sativa* es una de las plantas medicinales a la que se le atribuye propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras, sin efectos secundarios graves por lo que se han realizado distintas investigaciones para conocer sus beneficios en ciertas patologías<sup>48</sup> Así, Farhangi *et al.* (2016) demostró que las semillas en polvo de *Nigella sativa* redujeron significativamente el peso corporal y el índice de masa corporal en los participantes con HT, además de las concentraciones séricas de TSH y de anticuerpos anti-TPO, mientras que las concentraciones séricas de T<sub>3</sub> aumentaron en el grupo tratado con *Nigella sativa* después de 8 semanas.<sup>10</sup>

Esta planta, junto con los medicamentos farmacológicos específicos, podría considerarse como un suplemento beneficioso para la enfermedad<sup>49</sup> aunque para ello se requiere mayor cantidad de ensayos clínicos a gran escala para establecer y respaldar los beneficios en la HT, debido a que la mayoría de los estudios han sido realizados en modelos animales.

Para sintetizar los resultados de esta revisión se ha realizado un compendio (Tabla 3.) con los puntos más relevantes de cada aspecto nutricional encontrado en los artículos

Para sintetizar los resultados de esta revisión se realizó un compendio (Tabla 3.) con los puntos más relevantes de cada aspecto nutricional encontrado en los artículos.

**Tabla 3.** Resumen de las conclusiones obtenidas de los nutrientes o aspectos nutricionales en el tratamiento nutricional en tiroiditis de Hashimoto.

<i>Nutrientes o aspecto nutricional.</i>	<b>Conclusión</b>
<i>Recomendaciones Generales</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dieta equilibrada y saludable con vegetales y frutas por ser una fuente dietética abundante de polifenoles y micronutrientes.</li> <li>▪ Limitar la soja y vegetales crucíferos crudos por su contenido de bociógenos (recordar que el calor los inactiva).</li> <li>▪ Consumir alimentos ricos en calcio varias veces al día debido al problema de mineralización ósea en el hipotiroidismo.</li> <li>▪ Eliminar los alimentos con bajo valor nutricional (bebidas azucaradas, alimentos ultra procesados) y alimentos que afecten al microbioma intestinal y a la integridad de la barrera gastrointestinal.</li> </ul>
<i>Selenio</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Consumir alimentos ricos en selenio puede aumentar la producción de hormona tiroidea activa y reducir TgAb y TPOAb.</li> <li>▪ En caso de deficiencia la suplementación de selenio ha mostrado ser beneficiosa.</li> </ul>
<i>Yodo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La deficiencia de yodo puede provocar bocio, probablemente nódulos tiroideos e incluso cáncer de tiroides, aunque una ingesta elevada de yodo también puede provocar hipotiroidismo en pacientes susceptibles.</li> <li>▪ Se aconseja una dosis diaria en adultos de 150 µg y se ha descrito que la ingesta superior a 1 mg por día puede provocar un debilitamiento de la función tiroidea y aparición del efecto Wolff-Chaikoff.</li> </ul>
<i>Hierro</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La deficiencia de hierro es frecuente en el hipotiroidismo, diagnosticándose hasta en el 60% de estos pacientes, así como la anemia, que alcanza el 57% entre los pacientes hipotiroideos.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parece existir una clara correlación entre el apropiado estado del hierro y la adecuada función tiroidea.</li> </ul>
<i>Vitamina D</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los pacientes con hipotiroidismo a menudo presentan niveles más bajos o deficiencia de vitamina D, además de una mayor prevalencia de anticuerpos contra la TPO</li> <li>▪ No está claro si los niveles bajos de vitamina D son causa o más bien consecuencia de las enfermedades autoinmunes; no obstante, esta deficiencia parece agravar el proceso autoinmune.</li> <li>▪ En caso de manifestarse deficiencia de vitamina D la administración controlada de suplementos de vitamina D pueden recomendarse para pacientes con HT.</li> </ul>
<i>Magnesio</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aunque los estudios son limitados, la suplementación controlada con magnesio tiene efectos beneficiosos en el estado oxidativo general y la inflamación, provocando una caída significativa en los títulos de anticuerpos y una normalización de la morfología tiroidea.</li> </ul>
<i>Zinc</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los pacientes hipotiroideos reflejan una concentración significativamente menor de zinc. Una dieta rica en zinc podría ayudar a mantener la función normal de las hormonas tiroideas.</li> </ul>
<i>Microbiota</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La dieta incide en la modulación de la microbiota que impacta directamente en el perfil inflamatorio debido a los metabolitos generados por la microbiota y a su acción directa o indirecta sobre las células inmunes de la mucosa intestinal.</li> <li>▪ La microbiota intestinal influye en la disponibilidad y absorción de micronutrientes esenciales para la glándula tiroidea como el yodo, el selenio, el zinc, el hierro, etc.</li> <li>▪ La disbiosis es una alteración en la composición de la flora intestinal y es un hallazgo común en los trastornos de la tiroidea.</li> <li>▪ Los pacientes con HT muestran alteraciones en la microbiota intestinal, evidenciado que la composición microbiana individual podría ayudar con el diagnóstico y la terapia.</li> </ul>
<i>Probióticos</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La suplementación con probióticos parece ser esperanzadora en pacientes con hipotiroidismo al reducir significativamente los valores de TSH, la dosis de</li> </ul>

<p><i>Dieta de eliminación: Dieta autoinmune / antiinflamatoria (AIP)</i></p>	<p>levotiroxina y la fatiga, además de aumentar los valores de T<sub>3</sub> libre.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Son necesarios más estudios de suplementación con probióticos en modelos humanos, puesto que la mayoría de los estudios han sido realizados en animales.</li> </ul> <p>▪ La AIP provoca una disminución de un 30% de la inflamación, así como del conteo de glóbulos blancos</p> <p>▪ La AIP podría ayudar a modular la respuesta inmune y mejorar la calidad de vida de los pacientes, aunque es impórtate mencionar que no se encontraron cambios significativos en la función tiroidea ni en los anticuerpos tiroideos.</p>
<p><i>Dieta de eliminación: Dieta sin Gluten.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La enfermedad celíaca se asocia con una mayor prevalencia de AITD y viceversa.</li> <li>▪ Se sugiere que los mismos anticuerpos afectan tanto al tejido tiroideo como al intestinal provocando una sintomatología muy similar entre ambas.</li> <li>▪ Algunos autores recomiendan que los pacientes con HT con o sin enfermedad celíaca se benefician de una dieta baja en gluten en cuanto a la progresión y las posibles complicaciones de la enfermedad, mientras que otros no recomiendan que los pacientes sin enfermedad celíaca u otras formas de intolerancia al gluten sigan una dieta sin gluten, por las posibles deficiencias que pueda ocasionarles además de resultar muy costosa y provocar un deterioro en la calidad de vida del sujeto.</li> </ul>
<p><i>Dieta de eliminación: Dieta sin lactosa.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se estima que existe intolerancia a la lactosa en el 75,9% de los pacientes con HT por la cual muchas veces se les pauta una dieta libre de lactosa.</li> <li>▪ Se aconseja la realización de pruebas de tolerancia a la lactosa, eliminando la lactosa de la dieta en caso de ser necesario.</li> </ul>
<p><i>Interacción fármaco nutrientes: levotiroxina y su absorción</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Un tercio de los pacientes con hipotiroidismo tratado siguen presentando síntomas.</li> <li>▪ El horario de la toma ha demostrado ser igualmente efectivo, lo relevante es mantener un intervalo de tiempo adecuado entre la ingesta de levotiroxina y la de alimentos, especialmente para el café y los suplementos de calcio o hierro.</li> </ul>

Estrés.

- Se observó una mejor absorción si la levotiroxina se combina con vitamina C, provocando una disminución significativa en el nivel de TSH en suero.
- El estrés crónico juega un papel importante en el buen funcionamiento del sistema inmunológico encontrándose un aumento del estrés oxidativo en mujeres eutiroideas con HT bajo terapia de reemplazo de tiroxina.
- A los pacientes con HT se les recomienda modificar su dieta y lograr un IMC saludable para mantener bajos los niveles de estrés oxidativo.

Nutraceutico:  
*Nigella sativa*

- *Nigella sativa* redujo significativamente el peso corporal y el índice de masa corporal en los pacientes con HT, además de las concentraciones séricas de TSH y anticuerpos anti-TPO, mientras que las concentraciones séricas de T<sub>3</sub> aumentaron.
- Los resultados requieren mayor cantidad de ensayos clínicos a gran escala para establecer y respaldar los beneficios de los nutraceuticos en la HT.

## DISCUSIÓN:

La tiroiditis de Hashimoto afecta la calidad de vida de los pacientes y el enfoque del manejo solo se ha enfocado en el reemplazo de tiroxina con levotiroxina y la corrección de parámetros de laboratorio como la TSH. No obstante, un enfoque integral traería grandes beneficios a esta entidad patológica tanto en el tratamiento como en la calidad de vida del paciente.<sup>50</sup> Si bien en la actualidad no existe un consenso sobre el abordaje nutricional de estos pacientes como si ocurre en el caso de otras enfermedades como la diabetes *mellitus*, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad celiaca, etc., si se ha comenzado a indagar más en el tema debido a la alta prevalencia de personas que a pesar de tener un tratamiento farmacológico siguen presentando síntomas y reportan tener un descenso en su calidad de vida.<sup>14</sup>

En la presente revisión se encontraron artículos que hacían alusión a cómo debería ser la alimentación general de la HT, recomendado la ingesta de vegetales y frutas ricos en polifenoles y micronutrientes reconocidos por sus efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y antioxidantes en el organismo. Por el contrario, se recomienda limitar el consumo de alimentos relacionados con la soja y vegetales crucíferos crudos por su contenido de bociógenos, que interfieren con la producción y utilización de las hormonas tiroideas. El hecho de evitar la ingesta de estos alimentos crudos se debe a que al ser cocinados estos compuestos con carácter bociogénico son inactivados. En cuanto a los alimentos ricos en calcio la recomendación de consumo es varias

veces al día debido a la reducción de los procesos de reconstrucción del tejido óseo resultante de la inhibición de la mineralización ósea en el hipotiroidismo. Se aconseja eliminar alimentos con bajo valor nutricional y alimentos que puedan afectar negativamente a la microbiota intestinal y a la integridad de la barrera gastrointestinal.<sup>18,20</sup>

Varios estudios demostraron la restauración de los síntomas residuales, la reversión de los cambios morfológicos tiroideos asociados a la HT y la mejora de las funciones tiroideas con un adecuado tratamiento farmacológico-nutricional.<sup>15,23-25</sup> prestando atención en el déficit de hierro, zinc, magnesio, selenio o la ingesta excesiva o insuficiente de yodo, vitamina D, vitaminas antioxidantes y la salud de la microbiota intestinal; su modulación por la dieta influye directamente en el perfil inflamatorio debido a los metabolitos de la microbiota generados y su acción directa o indirecta sobre las células inmunes de la mucosa intestinal generándose aquí el eje intestino-tiroides. Del mismo modo la composición de la microbiota influye en la disponibilidad de micronutrientes esenciales para la glándula tiroides donde el hierro es crucial para la síntesis de las hormonas tiroideas, el selenio y el zinc son necesarios para convertir la T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>, y la vitamina D ayuda a regular la respuesta inmunitaria mientras que el tomar yodo suplementado en cantidades superiores a varios cientos de µg puede provocar hipotiroidismo por lo cual no debe aconsejarse.

En el caso del selenio y la vitamina D, su suplementación parece tener un efecto favorecedor en caso de existir deficiencia.<sup>19</sup> De igual manera la suplementación con hierro, magnesio o zinc arroja datos favorables aunque la evidencia encontrada fue menos abundante, por lo que se necesitan más estudios para encontrar las dosis recomendadas.<sup>17</sup>

Respecto a la microbiota intestinal se ha descrito que regula la homeostasis y el desarrollo de las células inmunitarias, modulando tanto el sistema inmunológico innato como el adaptativo, incluso fuera del intestino, siendo fundamental en el desarrollo del tejido linfático asociado al intestino (GALT) donde se encuentra más del 70% de todas las células del sistema inmunitario.<sup>17</sup> Debido a ello no es de extrañar la relación que hay entre enfermedades gastrointestinales con las autoinmunes, evidenciado en el alto porcentaje de pacientes con HT que muestran alteraciones en su microbiota intestinal (disbiosis).<sup>37-40</sup> La utilización de probióticos es un tema prometedor puesto que varios estudios demostraron resultados favorables al aumentar la biodisponibilidad de la levotiroxina y la mejora de algunos parámetros bioquímicos.<sup>11,41</sup>

Del mismo modo distintos estudios hablan de la conectividad de la tiroides con la enfermedad celiaca y sus deficiencias nutricionales comunes, aunque no se aconseja recomendar a los pacientes sin enfermedad celíaca u otras formas de intolerancia al gluten que sigan una dieta sin gluten hasta obtener mayor número de evidencias. No obstante, debido a que numerosos pacientes con HT presentan intolerancia a la lactosa se propone la realización de pruebas de diagnóstico antes de la restricción de cualquier tipo de alimento.<sup>15,18</sup>

Otro de los temas promisorios para tratar la HT es la dieta autoinmune que induce mejoras en la calidad de vida de los participantes y una disminución de los síntomas

clínicos y la inflamación, sin mostrar cambios significativos en la función tiroidea ni en los niveles de anticuerpos tiroideos. Por ello, es un tema propicio que debe ser estudiado con mayor profundidad.<sup>20</sup>.

En cuanto a la interacción de la levotiroxina con nutrientes, a pesar de que el horario de la toma demostraba ser igualmente efectivo lo relevante es mantener un intervalo de tiempo adecuado entre la toma de la levotiroxina y la ingesta de alimentos, especialmente el café y los suplementos de calcio o hierro.<sup>46</sup> Por último, en el único estudio que relaciona la ingesta de semillas en polvo de *Nigella sativa* y la mejora de los pacientes con HT, al ser un único estudio se necesita más evidencia para poder determinar su relación/ eficacia y por consiguiente dar una conclusión final.<sup>10,47</sup>

**Las limitaciones** de esta revisión son los pocos estudios analizados y la limitación del lapso de tiempo seleccionado (5 años). Aunque se trate de un tema al que recientemente se está dando difusión e importancia para su estudio, las investigaciones existentes son pocas y con variables o parámetros de valoración distintos y diversos. Además, algunos de los estudios analizados presentaban pocos pacientes y por tanto eran poco representativos provocando que su validez puede ser cuestionable debido a factores de confusión no contabilizados. La metodología aplicada fue muy diversa con resultados que si bien son prometedores necesitan mayor evidencia para lograr tener un consenso oficial.

Simultáneamente es necesario mencionar el poco rigor de algunos de los estudios encontrados, como se visualizó en el bajo nivel del *Factor de Impacto* de algunos artículos publicados en las revistas (Tabla.2) el cual permite determinar de una manera sistemática y objetiva la importancia relativa de las principales revistas de investigación del mundo dentro de sus categorías temáticas.

Por tales motivos no fue posible la realización de un metaanálisis o valoración estadística con los artículos encontrados. Aunque los resultados de los elementos tratados en esta revisión son prometedores y deben considerarse, se requieren más ensayos clínicos a gran escala para dilucidar los beneficios de los nutracéuticos y su dosificación en la HT.

## **CONCLUSIONES:**

Las investigaciones sobre el tratamiento nutricional de HT siguen siendo poco consistentes, pero necesarias, evidenciándose que las deficiencias nutricionales, la inflamación crónica acompañada de disbiosis intestinal y la falta de conocimiento sobre la propia enfermedad pueden ser una causa o agravamiento de la patología, las mejoras de estos aspectos edificarían el estado nutricional de los pacientes y apoyarían la terapia farmacológica de la enfermedad logrando un avance en la tratamiento integral con el fin de mejorar los parámetros bioquímicos y la calidad de vida de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

Se prevé que esta revisión colabore con el conocimiento relacionado con los agentes nutricionales y dietéticos en la tiroiditis de Hashimoto además de ofrecer información

de relevancia a los nutricionistas y médicos involucrados en el tratamiento de pacientes con HT.

Es necesario abogar por la elaboración de un consenso sobre el tratamiento nutricional mediante la mejora en la calidad de la dieta, la selección de alimentos, la administración controlada de la suplementación y el correcto diagnóstico en caso de existir una intolerancia o enfermedad coexistente a la tiroiditis de Hashimoto.

## REFERENCIAS:

1. Hipotiroidismo | American Thyroid Association [Internet]. [citado 24 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.thyroid.org/hipotiroidismo/>
2. Generalidades sobre la función tiroidea - Trastornos endocrinológicos y metabólicos - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [citado 24 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-endocrinologicos-y-metabolicos/trastornos-tiroideos/generalidades-sobre-la-funcion-tiroidea>
3. Tiroides. Qué es, qué función tiene? - Tiroides General | Endocrinología y Nutrición Hospital Quirón Dexeus Barcelona [Internet]. [citado 31 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://www.endocrino.cat/es/tiroides.cfm/ID/4576/ESP/tiroides-es-funcion-tiene-.htm>
4. Información sobre la Tiroides | American Thyroid Association [Internet]. [citado 24 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.thyroid.org/informacion-sobre-la-tiroides/>
5. Hennessey J, Wartofsky L. Hashimoto's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: E1-E1.
6. Tiroiditis de Hashimoto - Trastornos hormonales y metabólicos - Manual MSD versión para público general [Internet]. [citado 24 de agosto]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-hormonales-y-metabolicos/trastornos-de-la-glándula-tiroidea/tiroiditis-de-hashimoto>
7. Enfermedad de Hashimoto | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12072/enfermedad-de-hashimoto/>
8. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc Nutr Soc*,2019;78: 34-44.
9. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. *Adv Anat Pathol*, 2021;19:181-6.
10. Farhangi MA, Dehghan P, Tajmiri S, Abbasi MM. The effects of *Nigella sativa* on thyroid function, serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) – 1, Nesfatin-1 and anthropometric features in patients with Hashimoto's thyroiditis: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*, 2016; 16:1-9.
11. Starchl C, Scherkl M, Amrein K. Celiac disease and the thyroid: highlighting the roles of vitamin D and iron. *Nutrients*,2021;13: 1755.

12. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Adv Ther*,2019;36:47-58.
14. Khan SZA, Lungba RM, Ajibawo-Aganbi U, Veliginti S, Bastidas MVP, Saleem S, et al. Minerals: An untapped remedy for autoimmune hypothyroidism? *Cureus*, 2020;12: e11008.
15. Wojtas N, Wadolowska L, Bandurska-Stankiewicz E. Evaluation of qualitative dietary protocol (Diet4Hashi) application in dietary counseling in Hashimoto Thyroiditis: Study protocol of a randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health*,2019;16: 4841..
16. Kaličanin D, Brčić L, Ljubetić K, Barić A, Gračan S, Brekalo M, et al. Differences in food consumption between patients with Hashimoto's thyroiditis and healthy individuals. *Sci Rep*, 2020;10: 10670.
17. Knezevic J, Starchl C, Berisha AT, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How does the microbiota influence thyroid function? *Nutrients*,2020;12:1-16.
18. Ilnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med*, 2020; 27:184-93.
19. Liontiris, MI, Mazokopakis, EE. 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: 51-6.
20. Abbott RD, Sadowski A, Alt AG. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet as Part of a Multi-disciplinary, Supported Lifestyle Intervention for Hashimoto's Thyroiditis. *Cureus*,2019;11
21. GUÍA BÁSICA DEL PROTOCOLO AUTOINMUNE PALEO | Wuillians J. R. A. - Academia.edu [Internet]. [citado 24 de agosto de 2021]. Disponible en: [https://www.academia.edu/42152316/GUÍA\\_BÁSICA\\_DEL\\_PROTOCOLO\\_AUTOINMUNE\\_PALEO](https://www.academia.edu/42152316/GUÍA_BÁSICA_DEL_PROTOCOLO_AUTOINMUNE_PALEO)
22. Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab*, 2016; 31: 213.
23. Kyrgios I, Giza S, Kotanidou EP, Kleisarchaki A, Tsinopoulou VR, Papadopoulou A, et al. I-selenomethionine supplementation in children and adolescents with autoimmune thyroiditis: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Pharm Ther*, 2019; 44: 102-8.
24. Mantovani G, Isidori AM, Moretti C, Di Dato C, Greco E, Ciolli P, et al. Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the "SERENA study", a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr*, 2019; 66: 542-50.
25. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid*, 2016; 26: 1681-92.
26. HuShiqian, P. R. Multiple nutritional factors and the risk of Hashimoto's

- thyroiditis. *Thyroid*, 2017; 27: 597-610.
27. World Health Organization. Guideline: Fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. WHO Guidel [Internet]. 2014 [citado 26 de agosto de 2021];1-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473709>
  28. Fröhlich E, Wahl R. Microbiota and thyroid interaction in health and disease. *Trends Endocrinol Metab*, 2019; 30: 479-90.
  29. Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M. Anemia in thyroid diseases. *Pol Arch. Intern Med*, 2017; 127:3 52-60.
  30. Vieira IE, Rodrigues D, Paiva I. Vitamin D and autoimmune thyroid disease-cause, consequence, or a vicious cycle?. *Nutrients*, 2020;12: 2791.
  31. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. Moderate-dose simvastatin therapy potentiates the effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in levothyroxine-treated women with Hashimoto's thyroiditis and vitamin D insufficiency. *Pharmacol Rep*, 2018; 70: 93-7.
  32. Sanna A, Firinu D, Zavattari P, Valera P. Zinc status and autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2018; 10: 68.
  33. Arora M, Mahat RK, Kumar S, Mustafa I, Sah SP. Study of trace elements in patients of hypothyroidism with special reference to zinc and copper. *Biomed J Sci Tech Res*, 2018; 6: 001-5.
  34. Matana A, Torlak V, Brdar D, Popović M, Lozić B, Barbalić M, et al. Dietary factors associated with plasma thyroid peroxidase and thyroglobulin antibodies. *Nutrients*, 2017; 9: 1186.
  35. Sachmechi I, Khalid A, Awan SI, Malik ZR, Sharifzadeh M. Autoimmune thyroiditis with hypothyroidism induced by sugar substitutes. *Cureus*, 2018; 10: e3268.
  36. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. Gut-thyroid axis and celiac disease. *Endocr Connect*, 2017; 6: R52.
  37. Zhao F, Feng J, Li J, Zhao L, Liu Y, Chen H, et al. Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's thyroiditis patients. *Thyroid*, 2018; 28: 175-86.
  38. Ishaq HM, Mohammad IS, Guo H, Shahzad M, Hou YJ, Ma C, et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *Biomed Pharmacother*, 2017; 95: 865-74.
  39. Yao Z, Zhao M, Gong Y, Chen W, Wang Q, Fu Y, et al. Relation of gut microbes and L-thyroxine through altered thyroxine metabolism in subclinical hypothyroidism subjects. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020; 10: 495.
  40. de Freitas Cayres LC Vilela de Salis LV Pardo Rodrigues GS, van Helvoort Lengert A, Custódio Biondi AP, Barreto Sargentini LD, et al. Detection of alterations in the gut microbiota and intestinal permeability in patients with Hashimoto thyroiditis. *Front Immunol*, 2021;12: 579140.
  41. Spaggiari G, Brigante G, Vincentis S De, Cattini U, Roli L, Santis MC De, et al.

- Probiotics ingestion does not directly affect thyroid hormonal parameters in hypothyroid patients on levothyroxine treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2017;8: 316.
42. Talebi S, Karimifar M, Heidari Z, Mohammadi H, Askari G. The effects of synbiotic supplementation on thyroid function and inflammation in hypothyroid patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*, 2020; 48: 102234.
  43. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, Lebwohl B, Green PHR, Kämpe O, *et al.* Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: A meta-analysis. *Thyroid*, 2016; 26: 880-90.
  44. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. The effect of gluten-free diet on thyroid autoimmunity in drug-naïve women with Hashimoto's thyroiditis: A pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* ,2019; 127: 417-22.
  45. Cellini M, Santaguida MG, Virili C, Capriello S, Brusca N, Gargano L, *et al.* Hashimoto's thyroiditis and autoimmune gastritis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017; 8: 92.
  46. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements-A systematic review. *Pharmaceuticals*, 2021; 14: 206.
  47. Giannakou M, Saltiki K, Mantzou E, Loukari E, Philippou G, Terzidis K, *et al.* The effect of obesity and dietary habits on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Connect*, 2018; 7: 990-7.
  48. Tavakkoli A, Mahdian V, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Review on clinical trials of black seed (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone. *J Pharmacopuncture*, 2017; 20: 179-93.
  49. Farhangi MA, Dehghan P, Tajmiri S. Powdered black cumin seeds strongly improves serum lipids, atherogenic index of plasma and modulates anthropometric features in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Lipids Health Dis*, 2018; 17: 59.
  50. Arduc A, Dogan BA, Bilmez S, Nasiroglu NI, Tuna MM, Isik S, *et al.* High prevalence of Hashimoto's thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome: does the imbalance between estradiol and progesterone play a role? *Endocr Res* ,2015; 40: 204-10.