Documento de consenso de diagnóstico y tratamiento de la tiroiditis autoinmune de «Hashimoto»

Autores

Dra. Isabel García, Médica especialista en Endocrinología y Nutrición.

Dr. Sergio Abanades, Médico especialista en Farmacología Clínica, doctor en Farmacología.

Revisores

Dra. Teresa Lajo, Médica especialista en Endocrinología y Nutrición.

Dra. Josepa Rigau, Médica especializada en Inmunología, Doctora en Medicina.

Grupo de trabajo en tiroiditis autoinmune, de la Sociedad Española de Salud y Medicina Integrativa (SESMI)

SESMI Sociedad Española de Salud y Medicina Integrativa.

Índice

Introducción 5

Metodología 6

Fisiología tiroidea 7

Relevancia clínico-patológica de los parámetros de medición de función tiroidea 8

Etiopatogenia 11
a) Factores genéticos 13
b) Permeabilidad Intestinal, disbiosis y sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) 13
c) Factores infecciosos 14
d) Intoxicación crónica por metales pesados y otras sustancias tóxicas 15
e) Déficit de Vitamina D 16
f) Enfermedad Celíaca (EC) / Intolerancia al gluten 16
g) Exceso de Yodo y/o bajo ratio Selenio/Yodo 17
h) Factores hormonales 17
i) Estrés 19

Exploraciones Complementarias 20

Tratamiento 22
a) Tratamiento sustitutivo Hormonal 22
b) Nutrición en el paciente con tiroiditis autoinmune 23
c) Micronutrición 24
d) Permeabilidad intestinal 27
e) Inmunidad 32
f) Metales pesados 34
g) Otros tóxicos 37
h) Estrés y factores psicoemocionales 38
i) Actividad física 40

Conclusiones y recomendaciones 41

Introducción

La tiroiditis autoinmune o enfermedad de Hashimoto (en adelante TH) es una patología autoinmune que se caracteriza por la destrucción de la glándula tiroides, mediada por autoanticuerpos (antitiropexidasa o anti-TPO y antitiroglobulina o anti-TG) y reacción inmunitaria mediada por linfocitos tipo T. El nombre de la afección proviene del médico japonés Hakaru Hashimoto que realizó la primera descripción en 1912 y lo denominó bocio linfomatoso (1). La incidencia mundial de hipotiroidismo autoinmune está estimada en 2,2 / 100.000 / año (hombres) y 498,4 / 100.000 / año (mujeres). Se encuentran mayores tasas de incidencia en las mujeres en comparación con los hombres para todos los tipos de enfermedad tiroidea autoinmune (2).

El tratamiento convencional se basa principalmente en la reposición hormonal y en el seguimiento y ajuste de dosis periódicos. El tratamiento de reposición hormonal es capaz de controlar los síntomas de hipotiroidismo en la mayoría de pacientes, sin embargo, existe un porcentaje no desdeñable de los mismos que persisten sintomáticos a pesar de seguir el tratamiento a las dosis recomendadas (3-4). El abordaje convencional de la enfermedad contempla el déficit hormonal ocasionado tras la destrucción glandular, pero no incide, por lo general, en los múltiples mecanismos patogénicos involucrados en la génesis y el mantenimiento de la patología (5). Además, el tratamiento y seguimiento de esta patología no suele implicar un enfoque multidisciplinar que pueda incidir en los diferentes factores relacionados, ni en sus consecuencias multisistémicas (6).

El presente documento de consenso del grupo de trabajo en tiroiditis autoinmune, de la Sociedad Española de Salud y Medicina Integrativa (SESMI), pretende describir el conocimiento actual contrastado científicamente sobre las causas y promotores relacionados con el inicio y desarrollo de la enfermedad. Se propondrán además las posibles estrategias tanto de prevención como de tratamiento que incidan sobre la etiopatogenia de la enfermedad y complementen de manera efectiva el tratamiento sustitutivo habitual. Tiene por objeto, así mismo, el favorecer un tratamiento multidisciplinar dirigido tanto a la etiopatogenia implicada en el desarrollo de la enfermedad, como a sus repercusiones mulltisistémicas.

Metodología

El 11 de Marzo de 2017, dentro de la I asamblea ordinaria de la Sociedad Española de Salud y Medicina Integrativa (SESMI), tuvo lugar la mesa redonda titulada «Tiroiditis autoinmune, una aproximación desde la Medicina Integrativa». Tras la presentación de la mesa redonda se emplazó a los ponentes a coordinarse mediante la organización de un grupo de trabajo para la realización de un documento de consenso en la materia. Inicialmente se constituyó un equipo compuesto por dos médicas especialistas en endocrinología, una médica especializada en inmunología y un médico especialista en farmacología clínica y metodología científica. Este grupo se puso en marcha y una vez coordinado se decidió la metodología.

Con el objeto de analizar la información relativa a la tiroiditis autoinmune se ha realizado una búsqueda exhaustiva de literatura científica, actualizada hasta septiembre de 2017, en las principales bases de datos de artículos originales y de revisión en ciencias de la salud incluyendo *Pubmed,* EMBASE, y la Biblioteca Cochrane. Para la búsqueda se diseñaron diferentes estrategias adaptadas a cada fuente de información y se utilizaron las siguientes palabras clave «Autoimmune thyroid disease», «Hashimoto disease», «Autoimmunity», «Autoinmune diseases», «Deiodinases», «T3 reverse», «thyroid phisiology», «Genetics», «Intestinal Permeability», «Leaky gut», «Epstein Barr Virus», «Cytomegalovirus», «Yersinia enterocolitica», «Borrelia bugdoferi», «Candida albicans», «Toxoplasma gondii», «Herpes virus», «Hepatitis virus», «Parvovirus B19», «Vitamin D», «25-OH vitamin D», «Mercury», «Amalgam», «Toxics», «Heavy metals», «Chemical toxics», «Bisphenol A», «PCB», «Phthalate», «Glutamine», «Selenium», «Selenomethionine», «Iodine», «Gluten», Stress», «Estrogens», «Stress», «Environment», «Vitamins», «Deiodinases», «Euthyroid Sick Syndrome», «Low T3 Syndrome», «Hypothyroidism Guidelines», «Natural Treatment», «T3 Treatment», «Integrative Medicine», «Glutamine», «Phosphatidylcholine», «Omega 3», «Omega 6», «Fatty acids», «Hericium erinaceus», «Lion's mane mushroom», «Omega-3 fatty acids», «Prebiotics», «Probiotics», «Enzymes», «Gut enzymes», «Calostrum», «Zeolite», «N-Acetyl-Cysteine», «Quercetin», «Antiviral», «Immunomodulatory», «Microimmune-therapy», «Medicinal mushrooms», «Grifola frondosa», «Ganoderma lucidum», «Lentunula edoddes», «Coriolus versicolor», «Chlorella», «Coriander», «Chelation», «Ethylenediaminetetraacetic acid», «EDTA», «2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate», «DMPS», «Meso 2,3-dimercaptosuccinic acid», «DMSA», «Lipoic acid», «Meditation», «Mindfulness», «Yoga», «Adaptogens».

Se realizó un primer cribado de referencias a partir de la lectura del título y resumen de cada una de ellas y posteriormente se recuperó el documento a texto completo de aquellos estudios preseleccionados para hacer la selección definitiva. Los desacuerdos sobre-

venidos fueron resueltos por consenso entre los revisores. El texto definitivo fue creado independientemente por los 2 autores y revisado por los 2 revisores por separado y puesto en común en la versión definitiva del documento de consenso.

Fisiología tiroidea

La célula folicular tiroidea capta el yodo de la dieta a través de la membrana basal y lo transporta al coloide a través de la membrana apical. En el coloide, el yodo es peroxidado y unido a residuos del homodímero tiroglobulina, en un proceso denominado organificación, dando lugar a diyodotirosina (DIT) y monoyodotirosina (MIT). Posteriormente la fusión de dos moléculas de DIT, da lugar a tetrayodotirosina (en adelante «T4») y la fusión de las moléculas de MIT y de DIT, da lugar a triyodotirosina (en adelante «T3»), que son separadas de la tiroglobulina y liberadas al torrente sanguíneo. Estas reacciones son catalizadas por la peroxidasa tiroidea (TPO) (7). En la glándula tiroidea la producción de T4 es mucho mayor que la de T3, produciéndose únicamente un 20% de la T3 total circulante. En plasma, la proporción circulante de T4/T3 es 4:1, sin embargo, la afinidad en tejidos periféricos es 15 veces superior por T3 que por T4, considerándose a la T3, la hormona biológicamente activa (8). La mayor parte de T3 en los tejidos proviene de la conversión de T4 a T3 en tejidos periféricos, mediante las deyodinasas, que son una familia de enzimas dependientes de seleniocisteína. Existen 3 isoformas implicadas en la activación o inactivación de las hormonas tiroideas. La deyodinación activa la T4 retirando un único yoduro del anillo externo para formar T3, o puede inactivar T4 y T3 retirando un segundo yodo del anillo interno. La activación es catalizada por las deyodinasas 1 y 2 (D1 y D2), siendo la inactivación tarea de la tercera deyodinasa (D3) fundamentalmente (5) (Figura 1). Las deyodinasas proporcionan el potencial de ajuste local de hormona tiroidea activa en un momento concreto y un tejido específico. Cuando los niveles de T3, esencialmente, y T4 plasmáticos e intracelulares se reducen, se produce, respectivamente, un incremento de la actividad de D1 y D2, aumentando, así la conversión de T4 a T3. En la hipófisis, la isoforma predominante es la D2 (9) (tabla 1). La T3 reversa es una hormona con escasa actividad biológica y mayor afinidad por el receptor y su presencia es fundamental en casos de tirotoxicosis, donde hay un incremento de transcripción de D3, en detrimento de D1 y D2 para «bloquear» el receptor y evitar que la T3 se una al mismo, favoreciendo, así, el estado de eutiroidismo. Eso sucede, también a todos los niveles del eje tiroideo, que actúan por retroalimentación positiva del nivel más superior al más inferior. En el hipotálamo se incrementa la producción de TRH que aumenta la secreción de TSH en la hipófisis, estimulándose la produc-

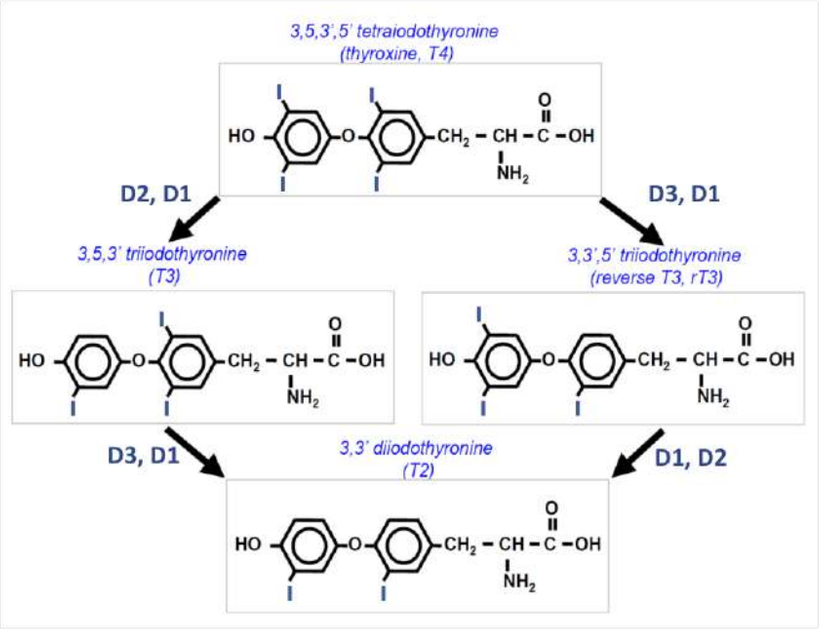

Figura 1. Fisiología del metabolismo hormonal tiroideo. Adaptado de Marsili A y colaboradores. (9)

ción hormonal en la glándula tiroidea. T4 y T3 serán liberadas al torrente sanguíneo actuando posteriormente en los tejidos diana. No obstante, el intervalo de niveles hormonales donde se produce la activación de las deyodinasas y los mecanismos de retroalimentación están sujetos a una gran variabilidad interindividual (9) (Tabla 1).

ISOFORMA	LOCALIZACIÓN	ACTIVIDAD	COFACTOR	IMPACTO
DI TIPO 1	Hígado Riñón Tiroides	5'- DI 5 - DI	Se, Zn, B12, Fe No conocidos	T3, - T3r T3r, - T3
DI TIPO 2	SNC Hipófisis Tejido adiposo marrón Músculo esquelético Piel Retina	5'- DI	No conocidos	T3, - T3r
DI TIPO 3	Tejido epitelial fetal Tejidos periféricos	5 - DI	No conocidos	T3r, - T3

Selenio (Se), Zinc (Zn), Vitamina B12 (B12), Hierro (Fe)

Tabla 1. Localización y actividad de las deyodinasas.

Relevancia clínico-patológica de los parámetros de medición de función tiroidea

Diversos estudios con pacientes en tratamiento con levotiroxina muestran niveles de T3 menores que los de T4, aun en presencia de niveles normales de TSH, precisando una mayor dosis de levotiroxina para mantener niveles dentro del rango normal de T3 y una subsecuente reducción de los niveles de TSH (10-12). Otros estudios muestran que hasta un 15% de los pacientes con niveles de TSH dentro del rango normal presentan niveles de

T3 inferiores a la normalidad (13). Estas variaciones podrían explicar la persistencia de síntomas y la alteración de algunos marcadores bioquímicos de hipotiroidismo en pacientes con niveles de TSH en el rango de la normalidad (11). Además, estudios en animales de experimentación muestran niveles variables de T3 intracelulares en los diferentes tejidos, lo cual podría ser explicado por dos hechos: la distribución tisular de desyodinasas, y su diferente localización subcelular. Respecto a la distribución tisular, existen estudios que demuestran que las células tirotropas, al contrario de las del resto de tejidos, serían más sensibles a niveles elevados de levotiroxina cuando existen niveles de T3 inferiores a la normalidad (14). Esto es debido a que la señalización de T4 a través de la producción de T3 mediada por D2 es muy efectiva a nivel central (hipotálamo e hipófisis), mientras que la producción de T3 a través de D2 se inhibe fácilmente en la periferia (15). Esto daría lugar a concentraciones de T3 aceptables a nivel central, pudiendo estar reducidas significativamente a nivel periférico, lo que explicaría la ausencia de retroalimentación positiva y la persistencia de TSH en el rango normal, perpetuando un hipotiroidismo de origen «periférico». Respecto a su localización a nivel celular, mientras D2 y D3 son intracelulares, D1 es un enzima de membrana. Los tejidos con falta de D2 (predominancia de D1) dependerán de la concentración plasmática de T3 para su funcionamiento, así, pequeñas variaciones en las concentraciones de T3 circulante, causarían grandes cambios a nivel intracelular; mientras los tejidos con predominancia de D2, dependerán de los niveles de T4 y T3 circulantes. Así, D2 y D3 afectarán directamente a la concentración intracelular sin hacerlo inmediatamente a la plasmática; por lo que podría existir un hipotiroidismo (o incluso, un hipertiroidismo) tisular, siendo las concentraciones plasmáticas de T3 y, por ende, de T4 y TSH, aparentemente normales (16-17). En este sentido las guías de práctica clínica de la Asociación Americana de Tiroides señalan que niveles de TSH, T3 y T4 aparentemente normales podrían no ser siempre equiparables a un estado de eutiroidismo (5). En este punto es importante comentar una situación especial, como es el síndrome del «eutiroideo enfermo». Cuando el organismo se ve sometido a un estrés agudo (figura 2), tiene lugar este síndrome, también llamado síndrome de la T3 baja. Es una situación en la que, en un intento de reducir el gasto metabólico, se reduce la actividad de la D1, y con ello la conversión de T4 a T3, y se aumenta la actividad de la D3, incrementándose la producción de la T3 reversa, lo cual lleva a un hipotiroidismo funcional tisular. La actividad de las D2 suele incrementarse durante el estrés agudo, además, existen otras situaciones (tabla 2) como el estrés crónico y algunas enfermedades crónicas, donde la D2 incrementaría su actividad, teniendo así el hipotiroidismo de origen central un papel importante. Varios estudios sugieren que el incremento intracelular de D2 bloquea el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, reduciendo la producción de TSH, generando una retroalimentación negativa (9). La hipófisis no detectaría la situación de hipotiroidismo periférico, persistiendo una situación de

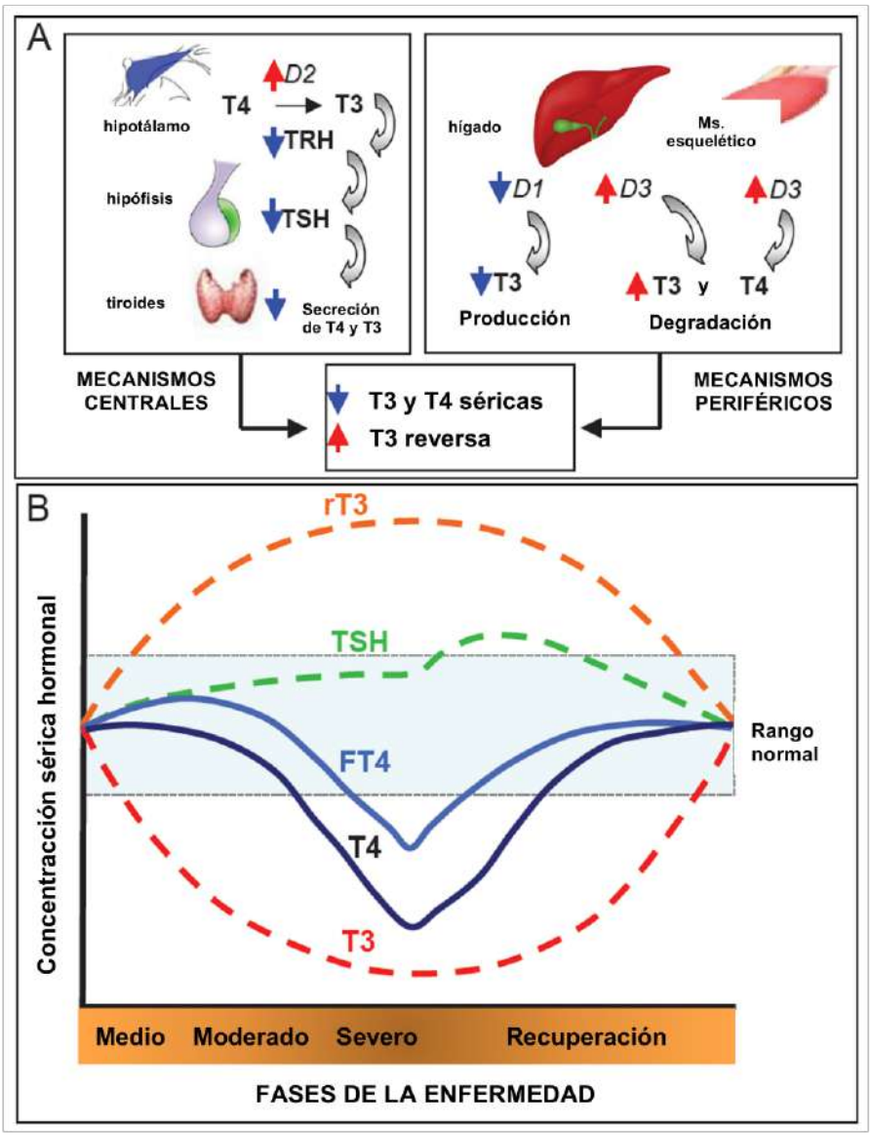

Figura 2. Fisiopatología del síndrome de la T3 baja.
Adaptado de Marsili y colaboradores (9).

hipotiroidismo tisular con TSH normal. Estos hechos impiden que la determinación de TSH pueda ser considerada como un marcador completo y fiable de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad (18). Esta situación tiene especial relevancia en pacientes hipotiroideos con una función tiroidea mínima (i.e. post tiroidectomía) en tratamiento sustitutivo con levotiroxina ya que, al tener una glándula tiroides hipofuncionante, la práctica totalidad de la T3 periférica proviene de la conversión de T4 a T3. Si se presenta una conversión periférica reducida, la concentración de T3 intracelular será mínima, sin embargo la retroalimentación positiva estará ausente, manteniéndose niveles de TSH dentro de la normalidad, a pesar de la situación de hipotiroidismo «funcional». Este hecho se ha postulado como explicación a que aproximadamente un 20% de pacientes persistan sintomáticos a pesar

CONDICIONES QUE PUEDEN INDUCIR UN SÍNDROME DE T3 BAJA
Déficit de nutrientes: Selenio, Zinc, Hierro, Vitaminas B9, B12, A y Vitamina D
Tóxicos ambientales
Fármacos
Homocisteína elevada
Presencia de toxina de lipopolisacárido (LPS)
Edad avanzada
Inflamación
Estrés
Resistencia a la leptina
Fibromialgia y Fatiga crónica
Enfermedades autoinmunes
Diabetes
Depresión
Obesidad

Tabla 2. Factores que pueden inducir un hipotiroidismo tisular o síndrome de la T3 baja.

de presentar una TSH dentro del rango de la normalidad. En este sentido, se ha propuesto como un marcador más fiable de hipotiroidismo tisular la ratio T3l / T3r (pg/ml) > 2 (19), ya que representaría el nivel óptimo de T3 activa en tejidos periféricos y cerebrales. En la situación fisiológica normal, rT3 se metaboliza 2,5 veces más rápidamente que T3 y, por lo tanto, la relación calculada de FT3 / rT3 debería ser de al menos alrededor de 2-2,5 (20). La ratio T3/T3r se correlaciona con mayor supervivencia en pacientes tras cirugía digestiva (21), en niños con sepsis meningocócica (22) y en pacientes críticos (23). Estaría inversamente correlacionado con la resistencia a la insulina (independientemente de los valores de TSH) en pacientes eutiroideos (24), a la restricción calórica en obesos (25), a la concentración plasmática de policlorobifenilos (PCBs) en embarazadas (26) y al empeoramiento clínico posterior a cirugía cardíaca en pacientes con estenosis aórtica (27). Parece, por tanto, un marcador relevante en el seguimiento de la TH.

Etiopatogenia

En los últimos años y a raíz del exponencial crecimiento de la incidencia de enfermedades autoinmunes, la etiopatogenia de estas enfermedades ha sido ampliamente estudiada (28). Así, para desarrollar la patología existirían 3 principales factores implicados: un sistema inmune genéticamente alterado; un antígeno o antígenos capaces de reaccionar

contra el sistema inmunológico asociado a mucosas, y una mucosa intestinal permeable que facilite su entrada a la circulación sistémica (29-30) (figura 3).

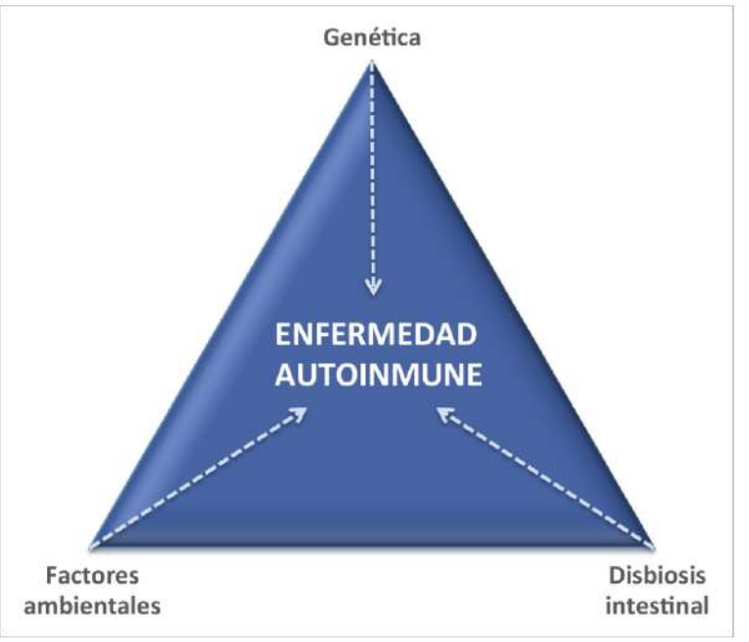

Figura 3. Etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes.

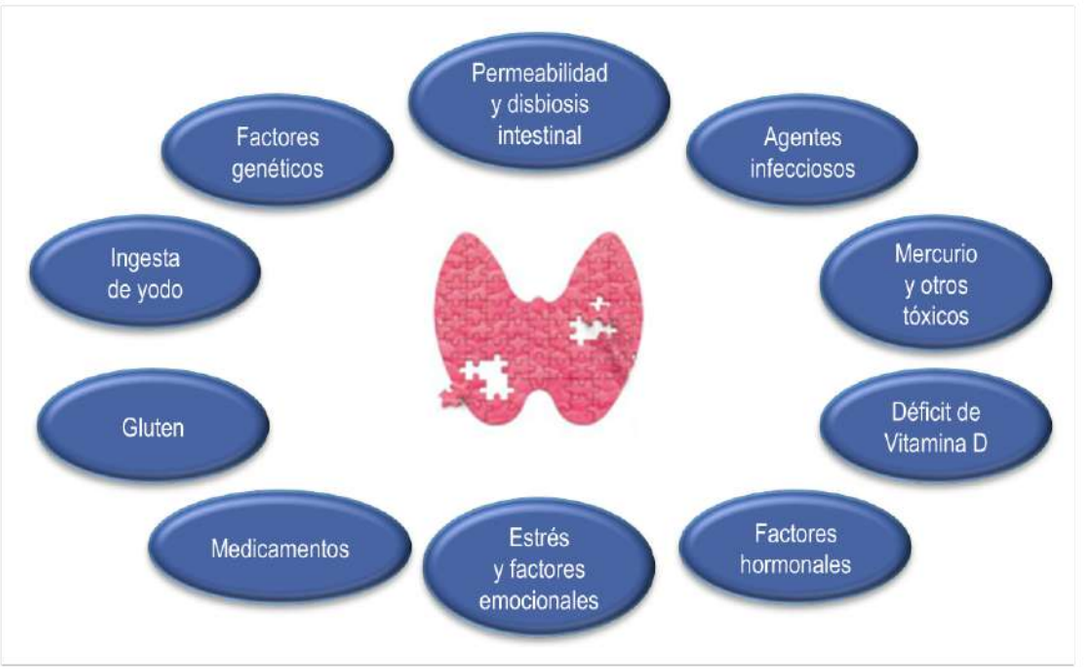

Figura 4. Factores implicados en la etiopatogenia de la TH.

A continuación, se revisarán los factores implicados en la TH (figura 4):

a) Factores genéticos

Múltiples genes de susceptibilidad pueden estar involucrados en el desarrollo de la enfermedad, algunos de los cuales también son comunes para otras enfermedades autoinmunes, mientras que otros son específicos para la autoinmunidad tiroidea. El primer locus genético identificado en asociación con la enfermedad tiroidea autoinmune fue la región del complejo mayor de histocompatibilidad. En la raza caucásica, se han reportado asociaciones de diferentes formas de TH con varios alelos HLA, incluidos DR3, DR5, DQ7, DQB1 * 03, DQw7 o el haplotipo DRB1 * 04-DQB1 * 0301. En población japonesa, se han demostrado las asociaciones con DRB4 * 0101, HLA-A2 y DRw53, mientras que en población china se observó asociación con DRw9 (31). Los genes CTLA-4 y PTPN22 juegan, también, un papel importante en la etiología de la TH y otras enfermedades autoinmunes. El único gen específico de tiroides que actualmente muestra la asociación con HT es el gen para TG, que también es el gen de susceptibilidad de enfermedad de «Graves-Basedow». El gen VDR es otro gen que predispondría al HT, siendo común también para otras enfermedades autoinmunes específicas de órganos, como la diabetes tipo 1 o la enfermedad de Addison (31)

b) Permeabilidad Intestinal, disbiosis y sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO)

La permeabilidad intestinal es el fenómeno por el cual se altera el mecanismo mediante el que la pared intestinal actúa como barrera selectiva, permitiendo el paso de nutrientes y bloqueando el de sustancias potencialmente dañinas (32). El estado funcional de esta barrera depende de la regulación de las uniones estrechas intercelulares, que representan la barrera más importante. Gran cantidad de sustancias exógenas como microorganismos o toxinas, colonizan la luz intestinal. Sin una barrera intestinal intacta y funcional, estas sustancias pueden atravesar el epitelio, difundirse en las circulaciones sanguínea y linfática e interrumpir la homeostasis del tejido. Sin embargo, existe un eficiente sistema de barrera intestinal multifacético con componentes físicos, bioquímicos e inmunológicos que se coordinan entre sí para evitar la translocación incontrolada de los contenidos luminales en el organismo (32). La microbiota intestinal contribuye de forma esencial a mantener la impermeabilidad intestinal, viéndose alterada fundamentalmente por una dieta rica en grasas saturadas y baja en fibra, tóxicos ambientales y estrés psicoemocional (32). El aumento patológico de la permeabilidad intestinal, se ha postulado como una situación

imprescindible para que se desencadene el proceso autoinmune (32, 33). Además de la cirugía, trauma, quemaduras, sepsis, pancreatitis y shock como factores agudos, se han identificado en la literatura otros factores de riesgo para la aparición de defectos de permeabilidad intestinal (34) (tabla 3).

FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE DEFECTOS EN LA PERMEABILIDAD INTESTINAL
Inflamación intestinal
Estrés oxidativo de la mucosa
Estrés
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
Consumo de alcohol
Intolerancia a la leche de vaca
Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado
Insuficiencia pancreática
Infecciones intestinales
Ictericia Obstructiva

Tabla 3. Factores asociados con el desarrollo de permeabilidad intestinal (23).

c) Factores infecciosos

Se han propuesto diversos microorganismos implicados en la patogenia de la tiroiditis autoinmune. Existen hasta 5 diferentes mecanismos a través de los cuales los microorganismos pueden inducir autoinmunidad, los 2 principales son la similitud molecular con proteínas estructurales tiroideas y la creación de superantígenos implicados en la reacción inmunitaria contra la glándula tiroides (35). Parece que las infecciones serían, por tanto, el «factor gatillo» más importante para el inicio de las enfermedades autoinmunes. El virus de *Epstein Barr* (VEB) es uno de los más importantes en la patogenia de la TH (36-38). Concretamente se le ha relacionado tanto con el desarrollo de la enfermedad como con la persistencia de la sintomatología (39). Se postula una relación del VEB tanto durante la primoinfección como en el caso de reactivación y/o cronificación vírica. El aumento de activación de VEB en pacientes con tiroiditis autoinmune precipita una deficiencia de linfocitos tipo CD8 que se convierte a su vez en uno de los factores que perpetuaría la enfermedad (40). Otros microorganismos relacionados son el *Citomegalovirus* (disminución de LT-CD28 en los pacientes con TH e IgG positivas), *Yersinia enterocolitica*, *Borrelia bugdoferi*, *Candida albicans* y *Toxoplasma gondii* (41-43). También se ha relacionado la TH con virus de Herpes Simple (VHS), virus de la hepatitis C (44-46) y *parvovirus B19* (46-48).

d) Intoxicación crónica por metales pesados y otras sustancias tóxicas

Las sustancias tóxicas son otro importante factor gatillo como agente ambiental promotor de tiroiditis (49). La exposición a PCB, dioxina y metales pesados se ha relacionado con altos niveles de anticuerpos tipo anti-TG y anti-TPO (49). Los niveles plasmáticos de bisfenol A (BPA) también han sido correlacionados con un aumento de los autoanticuerpos anti-TPO (50). Estudios *in vitro* también han relacionado la exposición a ftalatos con un agravamiento de la enfermedad tiroidea autoinmune (51) y niveles elevados de ftalatos y bisfenol A en orina también se han relacionado con una alteración de los niveles de HT circulantes (52). El efecto de los tóxicos ambientales puede ser mediado mediante daño directo en la mucosa intestinal y en la célula folicular tiroidea y por interaccionar con el sistema inmunitario. Los metales pesados inducen toxicidad por mecanismos específicos de cada metal, no obstante, poseen en común la inducción de toxicidad por daño oxidativo mediante la formación de aductos de ADN y/o proteínas, afectando a diversas enzimas clave para el metabolismo energético celular (53). Así, existe una clara relación entre la exposición al mercurio y los fenómenos de autoinmunidad según una revisión sistemática de la literatura, si bien los niveles plasmáticos o urinarios no serían directamente proporcionales a la afectación orgánica (54). Sin embargo, en el caso concreto de la TH, se han demostrado una relación directa entre la concentración plasmática de mercurio y otros metales pesados, la correspondiente concentración de las hormonas tiroideas y la presencia de anticuerpos anti-TG (55-57). Así, las peroxidasas tiroideas, imprescindibles para la producción de T4 y T3 y potentes antioxidantes tiroideos, son dependientes de selenio, un importante quelante de metales, especialmente de mercurio. Ante una intoxicación crónica, especialmente por este metal, la biodisponibilidad del selenio se vería reducida, causando así, daño celular directo (58). Además, el mercurio bloquea la acción antioxidante protectora del glutatión e inhibe las enzimas glutation reductasa y sintasa (59). Asimismo, una revisión sistemática de la literatura relaciona la exposición crónica a mercurio con una mayor presencia de autoanticuerpos de diferentes patologías. Parece que el mercurio inorgánico perpetuaría los marcadores de autoinmunidad en mayor medida que el orgánico (54). No obstante, el impacto de la exposición de mercurio sobre las diferentes variables clínicas no está aún completamente dilucidada existiendo estudios con resultados dispares (60). Además, durante los últimos años se ha constatado la relación entre diversos polimorfismos genéticos y posibles problemas en la eliminación de metales pesados y otros tóxicos, especialmente relevantes los polimorfismos de la glutation-S-transferasa (GST) GSTT1-/- y GSTM1-/- que han sido relacionados con un

aumento de la susceptibilidad a la exposición al mercurio y a la exposición prenatal al bisfenol A (61,62).

e) Déficit de Vitamina D

Un reciente metaanálisis demuestra un claro déficit de vitamina D en pacientes con TH (63). El déficit de vitamina D contribuye a la pérdida de tolerancia a antígenos propios, induce la producción de autoanticuerpos y daño celular directo, lo que acaba favoreciendo los fenómenos relacionados con la autoinmunidad (64).

f) Enfermedad Celíaca (EC) / Intolerancia al gluten

Existe un aumento de prevalencia de EC en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune según demuestra un reciente metaanálisis (65). Esto podría ser explicado en parte por el aumento de inmunosensibilidad en los pacientes con EC, como parte del Síndrome Poliglandular Autoinmune; por la deficiencia de elementos como el yodo y el selenio debido a la malabsorción intestinal asociada a la EC y/o debido a anticuerpos que afectan ambos tejidos diana (6). Además, en pacientes no celíacos, el gluten (gliadinas y glutaminas) y otras proteínas del trigo, son capaces de generar permeabilidad intestinal por daño directo en la mucosa intestinal (66,67). La sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC), también acuñada como intolerancia al gluten o sensibilidad al gluten, es un síndrome de intolerancia al gluten que se presenta clínicamente como una combinación de síntomas similares al síndrome de intestino irritable y manifestaciones sistémicas como cefaleas, artromialgias, astenia, y alteraciones del estado de ánimo (68). El diagnóstico es de exclusión una vez descartados la EC y la alergia al trigo (AT), al no presentar anticuerpos típicos ni lesiones patognomónicas de EC en la mucosa intestinal. Sin embargo, la dieta libre de gluten conduce a la regresión de los síntomas (68). Interesantemente algunos de los síntomas de SGNC pueden presentarse también en el transcurso de la TH, habiéndose asociado la SGNC con la aparición de TH y la consecuente elevación de los anticuerpos antitiroideos (69). La prevalencia de la SGNC podría oscilar entre 0,6-6% de la población general (68).

g) Exceso de Yodo y/o bajo ratio Selenio/Yodo

El yodo es esencial para la producción de hormona tiroidea y la ingesta deficiente de yodo es bien conocida por estar asociada con la producción reducida de la misma. El exceso de yodo, sin embargo, también puede tener efectos adversos dependiendo de la función tiroidea subyacente, así como del alcance y la duración del exceso de yodo. En respuesta a la administración de suplementos de yodo en áreas con deficiencia de yodo, hay un aumento en los autoanticuerpos tiroideos y, en algunos casos, enfermedad tiroidea autoinmune (70-73). Se ha informado un hallazgo similar de respuesta al yodo en estudios con ratones con una predisposición genética a la autoinmunidad tiroidea. El mecanismo de inducción de la enfermedad tiroidea autoinmune en respuesta a la administración de suplementos de yodo no está completamente establecido, pero se sugiere que existe una mayor inmunogenicidad en la tiroglobulina yodada (70-71), un efecto tóxico directo del yodo sobre las células tiroideas, a través de la generación de radicales libres de oxígeno, y un efecto estimulante en el sistema inmunitario (70). Las glutatión peroxidasas y tioredoxin oxidasas, ambas dependientes de selenio, protegen a los tejidos del efecto nocivo de los radicales libres (siendo relevante el peróxido de hidrógeno) resultantes de la peroxidación del yodo en la célula folicular, que se incorporará a la tiroglobulina (73). Un exceso de yodo siempre que exista un déficit de selenio, parece reducir la actividad de la TPO, de la glutatión peroxidasa y de la D1 (74,75) volviendo a sus valores habituales tras la administración de selenio. La actividad de los anticuerpos también parece verse aumentada en esta situación y consigue restaurarse al administrarse selenio-metionina por vía oral, según varios estudios. (74,76,77). Además, se produce un cambio en la población de las células inmunes provocando un déficit de linfocitos T reguladores. Este déficit se restablecería también con la administración de selenio (76-78). Así, la deficiencia de selenio disminuiría la actividad de las selenoproteínas, incluyendo glutatión peroxidasas, lo que puede conducir a concentraciones elevadas de radicales libres, remanentes de la peroxidación del yodo, y, por tanto, promover la inflamación y la patogenia de la enfermedad (73).

h) Factores hormonales

Numerosos estudios epidemiológicos muestran que las mujeres presentan anticuerpos antitiroideos positivos hasta tres veces más frecuentemente que los varones. En el Nati*onal Health and Nutrition Examination Survey* o «NHANES» se observan nive-

les por encima del rango normal de los anti-TPO (42.1%) y anti-TG (9,6%), mientras que en los varones se observó una elevación del 36.1% y 5.8%, respectivamente (79). Estas diferencias de género podrían ser explicadas por una serie de factores. Las claras diferencias en los sistemas inmunológicos femenino y masculino contribuirían al aumento de la reactividad en las mujeres y podría predisponerlas al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Esto puede explicarse en parte por las diferencias hormonales, ya que los estrógenos suprimirían la enfermedad mediada a través de LT diferenciados hacia Th1, pero potenciarían las enfermedades mediadas por LT diferenciados a Th2. En consecuencia, las diferencias en la función reproductiva y el embarazo en las mujeres también pueden explicar diferencias de género en autoinmunidad. El impacto de microquimerismo durante el embarazo en la enfermedad autoinmune permanece pendiente de más estudios. La herencia paterna, la herencia mitocondrial, la impresión genómica y la inactivación cromosómica podrían tener un papel. Finalmente, influencias epigenéticas extrínsecas y más específicamente, el nivel de exposición a factores externos y la posterior respuesta a tales factores, podría influir en la susceptibilidad a enfermedad autoinmune, aunque muchas preguntas quedan todavía sin respuesta (80). Aquí, nos parece relevante desarrollar el papel de las hormonas sexuales en el inicio y curso de la TH, ya que daría explicación al momento de inicio, y a la agravación o mejoría de la enfermedad durante el curso de la misma (figura 5). Así, para el inicio de la TH, es necesaria la adecuada interacción de las células tiroideas, células presentadora de antígeno y células T. El resultado es una secreción de diferentes citoquinas que conducen a una diferenciación o respuesta Th1 que es característica de la TH (81). Los estrógenos, afectan a la inmunidad modulando el desarrollo y la función de los linfocitos, y promoviendo la citoprotección. Estas acciones de los estrógenos podrían llevar a mejoría de las enfermedades mediadas por inmunidad celular Th1 y el empeoramiento de las enfermedades mediadas por anticuerpos. En el embarazo, además del exponencial aumento de estradiol, que reduciría la respuesta mediada a través de Th1, se produce un incremento en los linfocitos T reguladores, lo que induce tolerancia inmune y supresión de la autoinmunidad. La disminución tanto de anti-TPO como de anti-TG durante el embarazo ha sido demostrada, alcanzando los valores más bajos durante el tercer trimestre (82). Cuando los estrógenos decrecen (por ejemplo, en el postparto) y existen las situaciones comentadas previamente, se facilitaría la respuesta mediada por Th1, facilitando un entorno más propicio para el desarrollo de la TH, siendo, efectivamente, la incidencia de la TH más frecuente, en el postparto (83, 84). La progesterona y los andrógenos ejercen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores respectivamente (80), y esto es generalmente beneficioso en la enfermedad

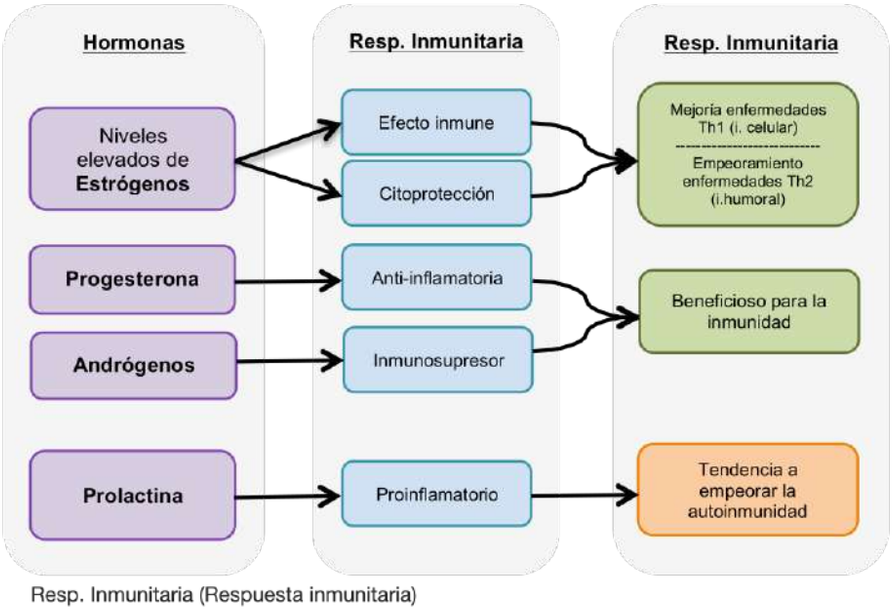

Figura 5. Hormonas y efecto sobre la inmunidad. Adaptada de Ngo, S.T. y colaboradores (80).

autoinmune. Aunque también se ha descrito un efecto positivo de los andrógenos en la respuesta Th2 (85). La prolactina, que está elevada durante el embarazo, induce efectos proinflamatorios, y esto tendería a empeorar la enfermedad autoinmune, aunque en un estudio con 1.877 sujetos, no se encontró una asociación entre la hiperprolactinemia y la enfermedad tiroidea autoinmune (86).

i) Estrés

Comienza a acumularse evidencia sobre los efectos negativos del estrés crónico biopsicosocial sobre la salud, mediado por una intensificación de la inflamación crónica y el aumento del riesgo en el desarrollo de infecciones y otras enfermedades inflamatorias (87). No obstante, los mecanismos por los que el estrés afectaría a la enfermedad autoinmune no han sido dilucidados completamente. Existen estudios que sugieren que las hormonas mediadas por el estrés, actuando sobre las células inmunes presentadoras de antígeno, pueden influir en la diferenciación de células T auxiliares bipotenciales desde un fenotipo Th1 (Tiroiditis de Hashimoto) hacia un fenotipo Th2 (Enfermedad de Graves-Basedow). Esto resulta en la supresión de inmunidad celular y en la potenciación de la inmunidad humoral. (88,89). Otros estudios (90-92) sugieren que la disminución del efecto inmunosupresor de las hormonas,

que ocurre tras el estrés, puede inducir una reacción autoinmune de rebote responsable de la enfermedad tiroidea, negando relación directa entre el estrés y la TH. En lo que respecta a la función tiroidea, el aumento de cortisol en estrés crónico, inhibe la producción de TRH induciendo un hipotiroidismo central y reduciendo la conversión periférica de T4 a T3 por lo que aumentaría la producción de T3 reversa contribuyendo al hipotiroidismo funcional periférico (93, 94).

Exploraciones Complementarias

Para realizar el diagnóstico de hipotiroidismo autoinmune es imprescindible la determinación de las hormonas tiroideas, fundamentalmente la TSH, T4l y T3l. Se valorará solicitar, para el seguimiento, la T3r, especialmente en los pacientes que continúen sintomáticos a pesar del tratamiento. La autoinmunidad la marcará la presencia de anticuerpos anti-TPO y anti-TG, positivos en un 90 y 75% aproximadamente, respectivamente. En el hemograma, el paciente hipotiroideo puede presentar anemia, más frecuentemente macrocítica, aunque también podría ser normocítica o microcítica. Deberá solicitarse perfil lipídico, por ser frecuente la dislipemia al diagnóstico y en caso de mal control. Durante el seguimiento deberán monitorizarse las transaminasas (AST, ALT) y los niveles de creatin-kinasa (CK), ya que pueden verse alterados durante el tratamiento con levotiroxina. El déficit de determinados minerales y vitaminas, especialmente el selenio, están implicados en diferentes mecanismos que afectan la función tiroidea, especialmente a la conversión de T4 a T3. Así, una recomendación basada en evidencia sería la determinación de selenio, ferritina, saturación de transferrina, zinc, 25-OH vitamina D, homocisteína, vitamina A, vitaminas B9 y B12. (95-99). Tanto el déficit como el exceso de yodo están relacionados con la autoinmunidad, así que deberá también valorarse la solicitud de yoduria de 24h. En cuanto al estudio de microbiología, especialmente de VEB y con el objeto de descartar su primoinfección, cronicidad y/o reactivación, se tendrán en cuenta los anticuerpos anti-VCA IgM, anti-VCA IgG, anti-early antigen (EA) IgG, anti-early antigen (EA) IgM, anti-EBV EBNA IgG, y en casos seleccionados la determinación de la presencia de EBV, mediante detección de DNA viral mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa-PCR a tiempo real (36). También se recomienda la determinación de anti-IgG y anti IgM de citomegalovirus (CMV), virus VHS y virus varicela zoster (VVZ). La persistencia de niveles altos de los anticuerpos de tipo IgG pueden hacer sospechar fenómenos de reactivación viral (100). En caso de sospecha de exposición previa se podrían ampliar el estudio a *Borrelia Burgoferi* y *Yersinia Enterocolitica*.

Por otra parte, será necesario valorar la presencia de permeabilidad intestinal y/o SIBO (101-102). El test más validado es el test de hidrógeno espirado tras sobrecarga de lactulosa/manitol (102). A pesar de ello, este test no está exento de limitaciones derivado del porcentaje de falsos positivos y falsos negativos (103). La incorporación de la cromatografía de gases permite la cuantificación simultánea de lactulosa urinaria, manitol, sucralosa y sacarosa sin la interferencia de la lactosa y fructosa procedentes de la dieta, siendo un método alternativo para evaluar la permeabilidad intestinal (104). La determinación de zonulina también es una opción validada cada vez más utilizada (105). Otros marcadores indirectos de permeabilidad intestinal que pueden mejorar la interpretación de las disfunciones de la barrera intestinal son: el D-lactato, que se produce a partir de la fermentación de carbohidratos por microbiota anormal o cuando el número de bacterias se eleva rápidamente (sobrecrecimiento bacteriano y síndrome del intestino corto); la citrulina, un aminoácido producido a partir de la glutamina por los enterocitos del intestino delgado diferenciados que juega un papel importante en la preservación de la función de barrera intestinal, en la reducción de la translocación bacteriana, cuyas concentraciones plasmáticas serían proporcionales a la masa de enterocitos funcionales. La evaluación de la concentración urinaria de proteínas de enterocitos citosólicos endógenos tales como I-FABP y FABP hepática (L-FABP) también son potencialmente útiles como indicadores del daño de los enterocitos. Asimismo, proteínas derivadas de neutrófilos como la calprotectina, lactoferrina y elastasa pueden estar presentes en las heces y también en el plasma como marcador de inflamación (103). Para el estudio de la posible disbiosis comienzan a estar disponibles diversos test fundamentalmente con la medida de la presencia de diferentes microorganismos tanto mediante cultivo como mediante determinación por PCR de los microorganismos presentes en muestra de heces del paciente (106, 107).

En el caso de los llamados «metales pesados» existe una gran prevalencia de exposición a estas sustancias tóxicas, siendo especialmente relevante el mercurio. Su determinación deberá ser tenida en cuenta, en especial en pacientes no respondedores al tratamiento sustitutivo y en los que persisten niveles elevados de autoanticuerpos. Actualmente no existe una prueba «gold standard» para la detección de metales pesados, y tanto su detección en orina o sangre presentan limitaciones dado su gran liposolubilidad. En este sentido, se han propuesto otras opciones para el diagnóstico como la determinación simultánea de su concentración en orina, sangre y cabello, los test de provocación o «challenge test» mediante la administración de agentes «quelantes» con gran afinidad por los metales pesados como el ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico (DMPS) y el ácido dimercaptosuccínico (DMSA) y la determinación de los niveles de los metales en la orina antes y después de la administración del quelante (108). Además existen diversos test que

permiten la determinación de niveles de metales en cabello o bulbo piloso, con diferentes grados de sensibilidad y especificidad. La determinación plasmática de metales pesados no es de utilidad en intoxicaciones subagudas o crónicas al no existir una correlación clara entre exposición crónica y los correspondientes niveles plasmáticos, por lo que niveles plasmáticos en el rango normal no garantizan la ausencia de intoxicación (109). El mercurio y otros metales son capaces de alterar el funcionamiento de las metaloproteínas responsables del metabolismo del cobre y del zinc mediante la inducción de la apometalothionina, que a su vez desplaza al zinc de la metaloproteína (110). Niveles plasmáticos de Zinc por encima o debajo del rango normal se han asociado a intoxicación crónica por mercurio, y a TH (110).

Tratamiento

a) Tratamiento sustitutivo Hormonal

El tratamiento habitual para el hipotiroidismo consiste en la terapia sustitutiva mediante suplementación con levotiroxina. Existen tres objetivos según las guías de la Asociación Americana de Tiroides: controlar los síntomas, signos y marcadores biológicos y bioquímicos derivados del hipotiroidismo; conseguir la normalización de la TSH sérica con mejoría de la concentración de HT; y evitar el sobretratamiento, especialmente en los ancianos. Aun así, no se recomienda utilizar marcadores tisulares para el seguimiento ni tampoco alteraciones en la temperatura corporal. La dosis de inicio se estima en 1,6-1,8 µg/kg peso. Como ha sido expuesto en el apartado de fisiopatología, el tratamiento con levotiroxina no parece asegurar un eutirodismo tisular periférico especialmente debido a problemas con la conversión periférica en muchos de los pacientes (13). En este sentido se ha postulado que el tratamiento combinado de T4+T3 (111) podría subsanar este problema, no obstante, presentaría una serie de limitaciones. La más relevante es la fluctuación de los niveles plasmáticos de T3 respecto a la estabilidad de los mismos cuando se administra únicamente levotiroxina. Dada las características farmacocinéticas de la T3, debería administrarse varias veces al día, lo que podría afectar al cumplimiento, además, existe un riesgo de un aumento en la aparición de efectos adversos. Una revisión sistemática de los estudios sobre el efecto clínico y bioquímico del tratamiento combinado en pacientes con hipotiroidismo, objetivó resultados heterodoxos con una tendencia a una mejora en cuanto a los factores psicoemocionales y el peso (112). Sin embargo,

se destacaban limitaciones como el tamaño muestral, seguimiento corto, variabilidad en las dosis y test de valoración clínica poco específicos. Teniendo en cuenta los resultados, no existe consenso sobre qué dosis de T3 sería las más apropiada y las recomendaciones varían de restar 50 µg de la dosis habitual de levotiroxina intercambiándose por 7,5-20 µg de T3, o aplicar un ratio de T4:T3 variables en función de cada paciente y situación como por ejemplo 3:1, 5:1, 10:1, 14:1 o 15:1 (112). Algunos pacientes realizan tratamiento sustitutivo con extracto desecado de hormona tiroidea porcina (Armour, NP-Thyroid o Natural Thyroid), comercializada en los años 30, con un uso muy minoritario ya desde los años 80 debido a los pocos estudios a largo plazo y a su tendencia a aumentar la T3 hasta concentraciones suprafisiológicas, lo que podría conllevar un hipertiroidismo (113). Una dosis de 60 µg correspondería a aproximadamente 100 µg de levotiroxina, con una combinación de un 80% de T4 y un 20% de T3. Algunos pacientes parecen preferirlo al tratamiento convencional al tratarse de una formulación «natural» (114), no obstante, no existen estudios rigurosos para poder evaluar adecuadamente sus efectos. Teniendo en cuenta el problema de hipotiroidismo funcional periférico y las dificultades para la dosificación con T3, parece más relevante estudiar y tratar los problemas derivados de la mala conversión y tratar las causas subyacentes a la enfermedad, una de las razones de ser del tratamiento integral que proponemos.

b) Nutrición en el paciente con tiroiditis autoinmune

La alimentación influye, fundamentalmente, por inflamación celular directa y por alteraciones en la barrera intestinal. Recomendamos por tanto una dieta potencialmente de efecto antiinflamatorio, rica en verduras y hortalizas, frutas, cereales, legumbres, pescados azules de pequeño tamaño, ya que los de gran tamaño suelen contener cantidades importantes de mercurio orgánico y una reducción del aporte de grasas saturadas. Deberá ser una dieta libre o baja de tóxicos, de especial interés los alimentos de origen ecológico, evitando alimentos procesados y priorizando rotar alimentos para reducir la respuesta inmunológica (115-117). Como se ha expuesto, los cereales con gluten alteran directamente la mucosa intestinal, por lo que deberá valorarse, siempre de forma individual, una retirada inicial de trigo y otros cereales con gluten (especialmente en pacientes que presentan la genética predisponente (HLA DQ2 y/o DQ8 positivos), no obstante, tampoco son recomendables las harinas procesadas sin gluten. De especial interés los cereales originariamente sin gluten como trigo sarraceno, teff, quinoa, arroz y amaranto y también la avena, que empie-

za a ser aceptada por su bajo contenido en gluten (16%). Se deberá evitar la soja y las isoflavonas, ya que inhiben la peroxidasa tiroidea, la absorción de yodo y parece ser que reducen la biodisponibilidad de las HT (118). Las isotiocianatos son fitoquímicos que se encuentran en las crucíferas (coliflor, brócoli, repollo, rábano picante, repollitos de bruselas) y reducen la absorción de yodo por parte del tiroides pero solamente serían perniciosas en caso de existencia de déficit de yodo (figura 6).

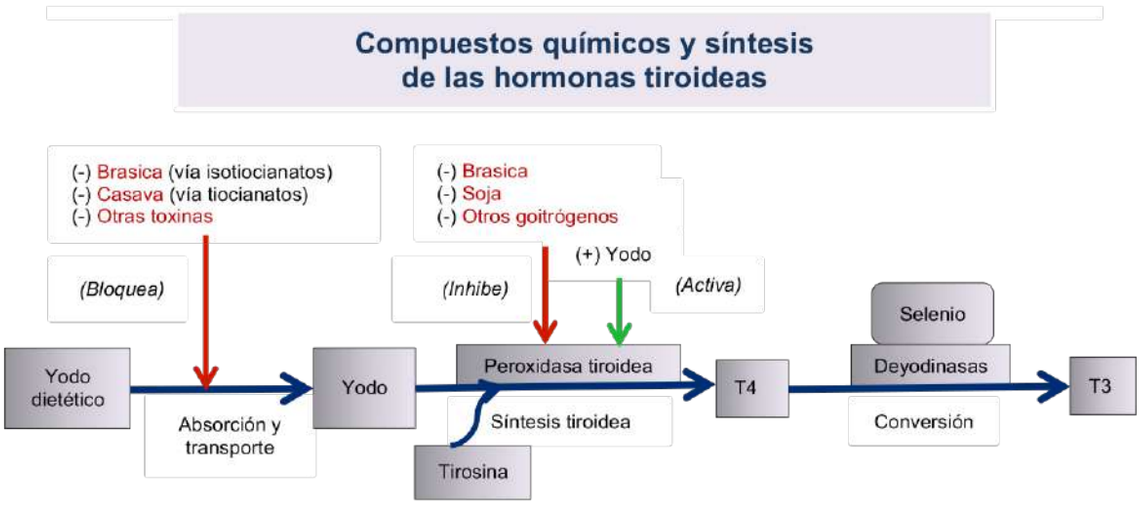

Figura 6. Compuestos químicos y síntesis de hormonas tiroideas

c) Micronutrición

La suplementación en el paciente con tiroiditis autoinmune deberá tener en cuenta los posibles déficits nutricionales relacionados con la etiopatogenia y deberá adecuarse a las necesidades individuales de cada paciente.

Selenio

Los resultados de la principal revisión sistemática sobre el papel del selenio en la TH demuestran que el tratamiento con seleniometionina, a razón de 200 µg al día, facilitaría la conversión y reduciría la resistencia tiroidea. Además de un impacto en el fenómeno de autoinmunidad, con una reducción de anticuerpos anti-TG y anti-TPO a corto y largo plazo respectivamente, y se ha demostrado una mejoría de la calidad de vida en varios estudios (119-121). En cuanto a un posible efecto sobre la TSH, aunque existen estudios donde se constata una reducción de la misma (124), las revisiones sistemáticas y metaanálisis no muestran un efecto significativo (122-124).

Yodo

Las recomendaciones de ingesta de yodo en menores de 2 años son de 90 µg/día, en niños de hasta 13 años, de 120 µg/día y en adolescentes y adultos de 150 µg/día (125, 126). Según las guías de la Asociación Americana de Tiroides, la dieta sería suficiente para adquirir la dosis de yodo necesaria. Así, se recomienda no ingerir suplementos con más de 500 µg de yodo al día, matizando que en poblaciones sin déficit de yodo, la dosis recomendada podría ser menor (127). La tabla 4 detalla los valores medios de yoduria y de ingesta de yodo (128). Con los datos recogidos previamente y, teniendo en cuenta que se ha demostrado que los pacientes con hipotiroidismo tienen yodurias de 24h más elevadas (129), habría que valorar solicitar yoduria de 24 horas y extremar la precaución a la hora de suplementar, dado que los pacientes con menor prevalencia de hipotiroidismo autoinmune presentan yodurias de 24h entre 100-299 µg/l (130). Los estudios más recientes muestran mayor riesgo de hipotiroidismo con yodurias > 200 (131) y 100 µg/l (132), respectivamente.

VALORES MEDIOS DE YODO URINARIO EN POBLACIONES Y NUTRICIÓN DE YODO		
CONCENTRACIÓN MEDIA DE YODO EN ORINA (µg/L)	INGESTA CORRESPONDIENTE DE YODO (µg/día)	NUTRICIÓN DE YODO
<20	<30	Deficiencia severa
20-49	30-74	Deficiencia moderada
50-99	75-149	Deficiencia leve
100-199	150-299	Óptimo
200-299	300-449	Más que suficiente
>299	> 449	Posible exceso

Tabla 4. Adaptada de la Organización de las Naciones Unidas, 2001.

En cuanto a la suplementación de yodo durante el embarazo, la OMS recomienda una dosis diaria de 250 µg/día durante embarazo y lactancia (125), ya que la deficiencia de yodo materna se ha asociado a menor CI en sus hijos (133). Sin embargo, no existen datos suficientes para llegar a conclusiones significativas sobre los beneficios y los posibles daños de los suplementos de yodo de rutina en las mujeres antes, durante o después del embarazo según una reciente revisión sistemática donde se evaluaron los efectos de la suplementación con yodo en mujeres, durante embarazo y postparto, y en sus hijos (134). Así, la evidencia disponible sugiere que la administración de suplementos de yodo disminuye la probabilidad de hipertiroidismo posparto y aumenta la probabilidad del efecto adverso de la intolerancia digestiva en el embarazo. Tampoco se observó un aumento de la incidencia de hipotiroidismo ni aumento de los anticuerpo anti-TPO durante el embarazo ni en el postparto; consi-

derándose la evidencia de estos resultados de baja o muy baja calidad debido a las limitaciones de los estudios (134).

Vitamina D

La correlación entre la deficiencia de vitamina D y la TH ha sido demostrada en diversos estudios y un metanálisis de los mismos (6). Asimismo, la suplementación con colecalciferol se ha demostrado eficaz en la reducción de los anticuerpos antitiroideos anti-TPO al normalizarse los niveles de 25-OH vitamina D (> 30 µg/ml) (135-138). La sociedad Americana de Endocrinología recomienda una ingesta de 1500-2000IU para mantener niveles superiores a 30 µg/ml (139). En este sentido para mantener niveles entre 30 y 40 µg/ml en al menos el 97% de los pacientes una dosis de aproximadamente 2000IU diarias sería suficiente, independientemente de los niveles de exposición solar (140). Interesantemente, algunos estudios apuntan a que sería necesaria la administración concomitante de vitamina K2 para evitar una posible calcificación arterial coronaria (141). En resumen, dada la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la patogenia de la enfermedad, el bajo coste de la suplementación y los escasos efectos secundarios, se recomienda la determinación de los niveles de vitamina D en todos los pacientes con TH y la monitorización seriada de sus niveles. Se recomienda una suplementación dirigida a mantener niveles de al menos 40 µg/ml (142). Un reciente metanálisis confirma el vínculo entre los niveles bajos de vitamina D y un aumento de mortalidad por cualquier causa, aunque pone de relevancia que no existe consenso sobre los valores de corte ideales para la deficiencia de vitamina D, debido a que actualmente se basan en la prevención de la osteoporosis, y otras patologías también podrían ser relevantes (143). Existe una tendencia a revisar al alza las concentraciones terapéuticas diana, especialmente en caso de autoinmunidad (144). No obstante, son necesarios nuevos estudios en TH para establecer el rango terapéutico idóneo. Un reciente estudio en pacientes con TH en tratamiento con levotiroxina y niveles de vitamina D superiores a 30 ng/ml, muestra mejoría de la autoinmunidad al ser suplementados con vitamina D, lo que podría sugerir el efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D aun en pacientes con niveles dentro del rango normal e independientemente de los valores plasmáticos de la misma (145).

Otros micronutrientes

La administración de ácido lipoico podría tener un efecto positivo para el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas (146-148), aunque existe un estudio en

pacientes en tratamiento con levotiroxina, que sugiere que el ácido lipoico reduce el efecto de la misma (149). Además, podría, dadas sus implicaciones en el metabolismo de las hormonas tiroideas, valorarse iniciar un suplemento con vitamina A, B12, hierro y zinc (150).

d) Permeabilidad intestinal

Nutrientes de la mucosa intestinal

L-Glutamina

La L-glutamina es una importante fuente de energía para las células de la mucosa intestinal y se ha demostrado que es esencial para la estructura y la función de la mucosa normal. Existen metanálisis de estudios en pacientes hospitalizados, que muestran un efecto positivo en la permeabilidad intestinal (en adelante PI) y una reducción de la respuesta inflamatoria (151-153), sin embargo no existe un consenso generalizado sobre la dosis y el tiempo a utilizarse. Son necesarios más estudios acerca del uso de la glutamina en la TH.

Melena de león

El *Hericium erinaceus* o melena de león, es una hongo comestible y medicinal oriental utilizado clásicamente con fines terapéuticos a nivel digestivo y neurológico. Estudios en animales en enfermedad inflamatoria intestinal (en adelante EII) sugieren que podrían promover el crecimiento de bacterias intestinales beneficiosas y mejorar la inmunidad (154-156). Un estudio en humanos muestra mejoría significativa clínica y en los hallazgos en fibrogastroscopia (displasia intestinal e infiltración inflamatoria), tras suplementación con melena de león (157).

N-acetil-glucosamina

La N-acetil-D-glucosamina (NAG) es un aminoglicano de origen natural que se encuentra en grandes concentraciones en el moco intestinal, la IgA secretora y otras inmunoglobulinas, jugando un papel crítico en la protección del huésped al proporcionar una barrera mecánica e inmunológica contra toxinas, antígenos y bacterias en la luz intestinal. La NAG bloquea la adherencia de *Candida albicans* a la mucosa gastrointestinal *in vivo* en animales y estimula el crecimiento de *Bifidobacteria*s beneficiosas *in vitro* (158, 159). Los estudios indican que existe un defecto en la

composición y proporción de la mucina intestinal en muchos pacientes con EII. (160-162). La administración de NAG puede ser útil en la EII con estenosis, pero que se necesitan ensayos adicionales para confirmar la eficacia (163). Son necesarios estudios en TH.

Fosfatidilcolina

La fosfatidilcolina (PC) es un constituyente de la bilis humana y un componente clave del gel de moco hidrófobo que protege la mucosa gastrointestinal (164). Los estudios *in vitro* en humanos han demostrado que la administración de polisacáridos puede potenciar el efecto protector de las sales biliares conjugadas reduciendo la PI a endotoxinas (lipopolisacáridos) y suprimiendo la producción de citoquinas inflamatorias (164-166). Son necesarios estudios en TH.

Ácidos grasos omega 3 y 6

Otros nutrientes que se ha demostrado que son compatibles con la integridad de la barrera epitelial y la permeabilidad de la mucosa normal incluyen los ácidos grasos poliinsaturados ácido gamma-linolénico (GLA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA). Se ha demostrado que GLA, DHA y EPA se incorporan a la fracción de fosfolípidos de la membrana de las células epiteliales de la mucosa humana, reduciendo los defectos de la permeabilidad de la mucosa causados por las citoquinas inflamatorias (167-169). Son necesarios estudios en TH.

Enzimas digestivas

La digestión adecuada es un requisito previo para la función gastrointestinal normal y la salud general. Las deficiencias en las enzimas digestivas y los desequilibrios en el pH gastrointestinal pueden causar problemas de digestión que pueden contribuir a la mala absorción de nutrientes, intolerancia alimentaria, alergia alimentaria, enfermedades autoinmunes, sobrecrecimiento bacteriano y signos y síntomas de malestar gastrointestinal (170-175). La actividad insuficiente de las enzimas pancreáticas también puede causar un aumento de la PI y del síndrome del intestino permeable (176). La complementación con enzimas digestivas podría ayudar a tratar las deficiencias enzimáticas y mejorar las condiciones relacionadas con la digestión alterada. No obstante, son necesarios estudios clínicos que corroboren los resultados de la experimentación básica y también estudios en pacientes con TH.

Antioxidantes

Quercitina

Estudios en animales y en humanos han mostrado evidencia del beneficio potencial de la suplementación con nutrientes antioxidantes y extractos de plantas para prevenir el daño oxidativo y restablecer la función de barrera de la mucosa normal. Así, la quercetina mejora las funciones de barrera intestinal en las células intestinales humanas (177), ayuda a controlar la inflamación intestinal al inhibir la liberación de histamina de los mastocitos intestinales humanos (178) e inhibe la expresión génica y la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina (IL) 1-beta, IL-6 e IL-8 de los mastocitos (179). Son necesarios estudios en humanos y en la TH para corroborar estos interesantes efectos.

Gingko Biloba

Estudios en animales muestran reducción de parámetros proinflamatorios y reducción del daño de la mucosa microscópica y macroscópicamente. No existen estudios en humanos (180-184).

Vitaminas C y E

Las vitaminas C y E desempeñan un papel esencial en la protección de las células de la mucosa intestinal contra el daño oxidativo y la patología de radicales libres. Un ensayo clínico en humanos en pacientes con colitis ulcerosa mostró mejoría en la PI, tras tratamiento con vitamina E (185). Existen estudios con animales que muestran beneficios tras tratamientos con ambas vitaminas (186). Son necesarios estudios en TH.

Vitaminas A y D

Se ha demostrado que la vitamina A y sus derivados regulan el crecimiento y la diferenciación de las células intestinales, mientras que la deficiencia de vitamina A se asocia con una mayor susceptibilidad a la infección en modelos en animales y en humanos. La dieta deficiente en vitamina A provoca en pocas semanas alteraciones dentro de las bacterias comensales, alterando la barrera intestinal al modificar la dinámica de la mucina y la expresión de moléculas de defensa como MUC2 y defensina 6 (187) y se asocia con una disminución de la altura de las vellosidades del intestino delgado y una actividad reducida de los disacáridos que conduce a una lesión intestinal más grave en la enteritis experimental (188). Así, en un ensayo clínico en población pediátrica se observó que las concentraciones séricas de retinol están

inversamente relacionadas con el nivel de PI (189). La vitamina D también parece jugar un papel en la barrera intestinal. Los experimentos en ratones tipo *knock-out* del receptor de vitamina D mostraron que la deficiencia de vitamina D podría comprometer la barrera de la mucosa, lo que lleva a una mayor susceptibilidad al daño de la mucosa y un mayor riesgo de EII (190).

N-acetil-cisteína

N-acetil-L-cisteína (NAC) es un antioxidante, desintoxicante y precursor de la síntesis de glutatión en la administración oral en humanos. Se ha demostrado que el pretratamiento con NAC previene el aumento de PI después de la isquemia intestinal y la reperfusión en animales (191). Son necesarios estudios en humanos en el tratamiento de la PI y la TH.

Zinc

El zinc en la dieta parece desempeñar un papel crítico en el mantenimiento de la impermeabilidad intestinal y en el control de la inflamación. Se ha demostrado que la deficiencia de zinc causa una alteración en la función de barrera de la mucosa y una mayor secreción de mediadores inflamatorios en las células epiteliales intestinales humanas (192) además, tiene actividad citoprotectora en el tracto gastrointestinal y ayuda a estabilizar los mastocitos intestinales (180). También parece mejorar la PI inducida por el ejercicio en voluntarios sanos (193).

Ácidos grasos de cadena corta, prebióticos y probióticos

Ácidos grasos de cadena corta

Acetato, propionato, butirato y valerato se producen por fermentación microbiana intestinal de hidratos de carbono no digeridos en el colon. Entre ellos, el butirato desempeña un papel particular en el mantenimiento de la barrera intestinal, como se muestra en la EII, en la que el déficit de butirato causa lesiones de *gap-junction* y finalmente altera la PI (194). A su vez, los experimentos en un modelo de rata de colitis inducida mostraron que el tratamiento con butirato conduce a una recuperación en la resistencia transepitelial, que se asoció con menor permeabilidad (195). Son necesarios estudios clínicos y en especial en TH.

Prebióticos

Los prebióticos en sí mismos podrían tener efectos estabilizadores en la barrera intestinal. De hecho, el galactooligosacárido prebiótico (GOS, por sus siglas en inglés) protege contra las infecciones por salmonella y contra el deterioro de la barrera en la pancreatitis experimental (196,197) Más recientemente, se ha mostrado que los fructooligosacáridos prebióticos (FOS) atenúan la esteatosis hepática experimental, posiblemente al modular la microbiota intestinal o la función de barrera intestinal o ambas (198). Son necesarios estudios clínicos y en especial en TH.

Probióticos

La flora intestinal se ha descrito como un órgano adquirido perinatal y postnatalmente compuesto por una gran diversidad de bacterias que realizan una serie de funciones importantes para el huésped (199). Los probióticos son microorganismos administrados por vía oral que ayudan a mantener o restaurar la microflora intestinal beneficiosa y prevenir o tratar trastornos gastrointestinales y condiciones sistémicas relacionadas. Diversos estudios han demostrado que la suplementación con probióticos puede ser beneficiosa en el tratamiento o la prevención de defectos de PI y trastornos relacionados, incluidos EII, síndrome de intestino irritable, alergia a alimentos, dermatitis atópica, eczema, diarrea infecciosa, diarrea asociada a antibióticos, daño intestinal inducido por quimioterapia y otras afecciones en humanos (199-208). Para que sean efectivas, las preparaciones probióticas deben ser capaces de sobrevivir a las condiciones gastrointestinales y colonizar el intestino, al menos temporalmente, mediante la adhesión a la mucosa intestinal (209). Varios estudios han comprobado el efecto de la administración de bacterias y probióticos comensales para promover la integridad de la barrera intestinal *in vivo*, aunque también existen algunos estudios que han resultado negativos o no concluyentes. Diversos estudios reportan una mejora de la barrera intestinal *in vitro* o en animales de experimentación, o la protección contra la interrupción de microorganismos en la barrera (210). Un metanálisis en artritis reumatoide analizaba el efecto de los probióticos en el curso de la enfermedad, con una reducción de la interleukina-6, un importante marcador proinflamatorio (211). Son necesarios estudios en TH.

Otros

Calostro bovino

El calostro es la primera leche secretada en el momento del parto, que difiere de la leche secretada posteriormente, al contener más lactoalbúmina y lactoproteína, y también es rica en anticuerpos que confieren inmunidad pasiva al recién nacido. El calostro humano (HC) y el calostro bovino (BC) son ricos en proteínas, inmunoglobulinas, lactoferrina y factores de crecimiento (212). Algunos estudios demuestran que el calostro bovino contribuye a la recuperación de la PI inducida por ejercicio (193, 213, 214), aunque un estudio indica lo contrario (215), y tras administración de antiinflamatorios esteroideos (216-217). Son necesarios estudios en TH.

Zeolita

Las zeolitas son compuestos cristalinos con estructuras microporosas de tetraedros de silicio. En el intestino, estos silicatos podrían actuar como adsorbentes, intercambiadores de iones, catalizadores, detergentes o agentes antidiarreicos. La suplementación con zeolita durante doce semanas, ejerció un efecto positivo en la integridad de la mucosa intestinal de sujetos entrenados aeróbicamente. Lo cual fue demostrado a través de la disminución de las concentraciones del modulador de unión estrecha zonulina y fue acompañado por efectos antiinflamatorios leves (218).

e) Inmunidad

Micoterapia

Los hongos medicinales tienen una historia establecida de uso en terapias orientales tradicionales. Históricamente, extractos de hongos como *Ganoderma lucidum* (Reishi), *Lentinus edodes* (Shiitake), *Grifola Frondosa* (Maitake) *Inonotus obliquus* (Chaga), y muchos otros han sido utilizados en Corea, China, Japón y Rusia oriental (219). En los últimos años, se han descubierto diversas propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de los extractos y de algunos de sus metabolitos aislados, siendo potencialmente útiles para mitigar las enfermedades autoinmunes al modular las reacciones inmunes, en especial a través sus efectos sobre la microbiota intestinal (219). Las sustancias inmunomoduladoras que se han aislado incluyen principalmente polisacáridos (en particular β-D-glucanos), polisacáridos (PSP), proteínas de polisacáridos y proteínas. Además, otras sustancias bioactivas, incluidos triterpenos, lípidos y fenoles, han sido identificadas y caracterizadas en hongos con

propiedades medicinales. Los principales efectos inmunomoduladores de estas sustancias activas derivadas de los hongos incluyen la mitogenicidad y la activación de las células inmunes, como la de las células madre hematopoyéticas, los linfocitos, los macrófagos, las células dendríticas (CD) y las células asesinas naturales (NK), lo que resulta en la producción de citoquinas (220). Concretando, el *Ganoderma Lucidum* (o reishi) ha mostrado actividad in vitro contra VHS (221-224) y VEB, mostrando efectos específicos sobre el anticuerpo *early antigen* (225, 226). Estudios en humanos muestran un posible incremento de los linfocitos T en contexto de estrés (227) y un posible efecto anti virus de papilloma humano (228). La *Grifola frondosa* (o Maitake) ha mostrado acción antiviral B en efecto sinérgico con interferón alfa (229) y respuesta contra el VHS-1 (230). También se han hallado efectos antivirales *in vitro* en el *Lentunula edoddes* (Shitake), algunos de ellos contra virus humanos, como el VHS-2 (231) y el VHC (232). Varios estudios en humanos demuestran mejoría en la respuesta inmune (233-235). Así mismo, se ha demostrado que los metabolitos de los 3 hongos anteriormente mencionados además tienen propiedades antivirales contra el VEB (236). El *Coriolus versicolor* o cola de pavo es otro hongo con efectos positivos en el sistema inmunitario, predominantemente en la inmunidad celular (237). Algunos estudios también han constatado sus efectos contra el CMV (238) y una potente actividad antimicrobiana contra *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* y *Candida albicans* (239).

Calostro bovino

El calostro bovino, además de su efecto sobre la mucosa intestinal, tiene efecto directo sobre la inmunidad. Estudios recientes sugieren que los componentes del calostro, la inmunoglobulina y el factor de crecimiento benefician físicamente al individuo y al tratamiento de trastornos autoinmunes (240). Estudios *in vitro* han demostrado actividad contra el VHS (241) y contra el VHC (242-244). Un estudio en animales muestra su efecto preventivo en el desarrollo de diabetes tipo 1 (245).

Microinmunoterapia

La «microinmunoterapia» es un término relativamente reciente que se ha adoptado para denominar a una terapia de inmunomodulación que utiliza citoquinas, hormonas, factores de crecimiento, ácidos nucleicos en muy bajas concentraciones (micro-dosis), mediante un proceso de activación mediante dilución-dinamización (246). El fin de dicho tratamiento es modular o frenar sus efectos en el organismo, los niveles de concentración empleados pueden variar dentro de la misma fórmula. Existe un estudio con microinmunoterapia en pacientes con infección de VEB croni-

ficada y/o reactivada, con resultados positivos (247). Son necesarios más estudios clínicos y en especial en TH.

f) Metales pesados

El mercurio puede presentarse de tres formas diferentes en nuestro medio: Mercurio metálico o elemental (Hg0), que es muy volátil y se halla principalmente en la atmósfera; Mercurio inorgánico (Hg+ y Hg++), que se encuentra en el suelo procedente de la reducción del mercurio elemental, de la liberación de las rocas y formando depósitos en sedimentos y agua; y Mercurio orgánico, que se encuentra en el agua, principalmente como metilmercurio (CH3Hg+) y como dimetilmercurio ((CH3)2Hg), siendo el metilmercurio (CH3Hg+) el componente orgánico de mercurio más común en la cadena alimentaria, hallándose principalmente en los pescados (248). El mercurio que se encuentra en plantas y animales pequeños es absorbido por peces pequeños que después son engullidos por otros más grandes, en cuyo tejido se acumula la sustancia química. Este proceso, conocido como bioacumulación, implica que los niveles van aumentando a medida que avanza la cadena alimentaria (248). La Agencia Americana de alimentos y medicamentos (FDA), en su programa de monitorización, analiza el contenido de mercurio en la mayor parte de pescados, considerándose los más peligrosos, por contener una mayor proporción del mismo: el tiburón, el pez espada, el atún rojo, hallándose entre los pescados más seguros el boquerón, el bacalao, la caballa, el lenguado, la merluza, el salmón y la sardina (249). Los niveles de Mercurio en los pescados de interés comercial se detallan en la Tabla 8. No existen informes oficiales sobre recomendaciones para la población general pero tanto la FDA como la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (Aecosan) sí han presentado informes con recomendaciones para poblaciones vulnerables, aconsejándose evitar el consumo de pez espada, tiburón, lucio y atún rojo en embarazadas y niños menores de 3 años, limitando su consumo a 50 gramos por semana o 100 gramos por 2 semanas en niños de 3 a 12 años (250). La FDA y la Agencia de Protección Ambiental (EPA) también desaconsejan el consumo de pez aguja y de emperador (251). El Mercurio en su estado elemental o inorgánico se usa ampliamente en dispositivos científicos, equipos eléctricos e industria, incluidos los termómetros, barómetros, baterías, interruptores y relés eléctricos, lámparas de mercurio, soldaduras, células solares semiconductoras, catalizadores, conservantes, galvanoplastia, productos farmacéuticos y producción de cloroalcalino, también es utilizado en

minería y joyería (252). No obstante, la fuente más relevante de mercurio inorgánico proviene de los empastes dentales tipo amalgama, una aleación de varios metales que incluyen mercurio, cuyo uso ha sido recientemente prohibido en la Unión Europea, aunque existen multitud de personas que todavía son portadores de estos empastes. Varias publicaciones sugieren que la retirada de las amalgamas llevaría a la mejoría de varias alteraciones crónicas en un número relevante de pacientes (253, 254), incluyendo la reducción de anticuerpos anti-TPO y anti-TG en la TH (255). En pacientes con TH parece conveniente valorar su retirada y su recambio por empastes de otros materiales más seguros no metálicos. Se recomienda utilizar un protocolo de extracción segura (257) que impida la reabsorción de mercurio durante el procedimiento (257). La administración concomitante de sustancias antioxidantes durante el proceso de sustitución, se ha asociado a mejoras sintomáticas y a nivel bioquímico (258, 259).

Si se comprueba la intoxicación por metales pesados en especial el mercurio existen diversos tratamientos disponibles avalados científicamente. En primer lugar un grupo de sustancias que impiden la reabsorción del metal, especialmente a través de la mucosa intestinal y por tanto permiten su correcta eliminación. Entre las más destacables está el alga chlorella (*Chlorella pyrenoidos)* que parece reducir la absorción y aumentar la eliminación de mercurio en algunos tejidos, así como eliminar algunas neurotoxinas, propiedad que comparte con el cilantro. Estas sustancias también tienen una alta afinidad para unirse a productos químicos tóxicos, como ftalatos e insecticidas, por lo que habrá que valorar introducirlos a nivel dietético en pacientes afectos de TH (260). En segundo lugar las sustancias denominadas «quelantes» que exhiben un grado muy alto de afinidad por los metales y que son capaces de una eliminación directa mediante un proceso de quelación que consiste en su unión preferente mediante enlace covalente permitiendo su captación, transporte y consecuente eliminación fundamentalmente a nivel renal. Los más estudiados son el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el DMSA y el DMPS. Tanto DMSA y DMPS se han demostrado superiores al EDTA en cuando a la eliminación de mercurio y arsénico, siendo el EDTA el preferido en caso de intoxicación por plomo (108, 261, 262). Estas sustancias pueden ser administradas por vía oral y/o endovenosa siempre bajo supervisión de un médico experto. El proceso de desintoxicación mediante quelantes puede producir empeoramiento de la sintomatología si se produce una gran excreción del metal acumulado y existen defectos en la vía de eliminación de metales y/o en la vía de la síntesis de glutatión. El ritmo de desintoxicación debe ser temperado y ajustado a la sintomatología del paciente. Se aconseja la reposición de

minerales y la administración de vitaminas del grupo b y vitamina c para una mejor tolerancia (261).

En tercer lugar, existen algunas sustancias con potencial detoxificante y antioxidante expuestas a continuación:

Glutatión

Es una sustancia endógena con un potente efecto antioxidante y detoxificador, tiene tres funciones específicas en la protección del organismo contra la toxicidad del mercurio. En primer lugar, su unión específica al metilmercurio, forma un complejo que evita que el metal se adhiera a las proteínas celulares y cause toxicidad tanto a las enzimas como al tejido, además de reducir el daño intracelular al evitar su entrada en la célula. En segundo lugar, uniéndose y formando complejos glutatión-mercurio que se excretan por vía biliar y renal. En tercer lugar, el glutatión aumenta la capacidad antioxidante de la célula, proporcionando una defensa contra el peróxido de hidrógeno, los radicales hidroxilo y los peróxidos lipídicos producidos por el mercurio y otros metales pesados como el cadmio. La suplementación con glutatión tiene efectos específicos sobre la toxicidad del mercurio, tanto al alterar el estado antioxidante del organismo, como al afectar directamente la excreción de mercurio y otros metales pesados en la bilis (262, 263). Sin embargo, la eficacia del glutation parece estar claramente relacionada a su biodisponibilidad que está estrechamente relacionada a su ruta de administración, nivel de absorción y su correspondiente concentración. Su escasa biodisponibilidad por vía oral se ha podido aumentar significativamente en su forma liposomal y mediante su administración intranasal, existiendo ensayos clínicos que demuestran su efectividad en el aumento de los niveles de glutation y su impacto en la mejora del estrés oxidativo (264, 265).

Acido alfa-lipoico (ALA)

Es un compuesto endógeno cofactor esencial para las enzimas bioenergéticas mitocondriales. Además de su función enzimática, los estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que el ALA también actúa como un poderoso micronutriente con diversas propiedades farmacológicas y antioxidantes. Como antioxidante, el ALA elimina directamente los radicales libres, aumenta los niveles de glutatión citosólico y de vitamina C y previene la toxicidad asociada con el descenso de sus niveles (266). Tanto el ALA, como su forma reducida, DHLA, parece tener la capacidad de absorberse en el medio intracelular y comportarse como un quelante formando complejos con metales como hierro, cobre y zinc y con metales pesados como mercurio, plomo, arsénico y

cadmio. No obstante su efecto es más débil en comparación con los agentes quelantes farmacéuticos como el DMSA o el DMPS (263).

Ácido Fólico

La suplementación con ácido fólico puede mejorar la metilación y la posterior excreción de arsénico. Un estudio observó que las suplementación mediante 800 mg / día de ácido fólico redujeron significativamente la concentración de arsénico en sangre en una población de Bangladesh expuesta al arsénico (267).

Sudoración inducida

La sudoración inducida se muestra como un posible método para la eliminación de metales pesados y otros tóxicos según los resultados de una revisión sistemática de la literatura (268), al excretarse los tóxicos en mayor concentración en sudor que en orina y sangre (269).

g) Otros tóxicos

Bisfenol A (BPA)

El BPA es un disruptor endocrino que se utiliza como componente para la fabricación de policarbonato y resinas epoxi-fenólicas. Un estudio en humanos sugiere que la sudoración inducida podría ser también un método potencial para aumentar la eliminación de BPA (270). El té verde y el té negro poseen un conocido efecto antioxidante, dos estudios de laboratorio demostraron protección a las células frente al daño oxidativo (271, 272). El té verde, además, estimula la glucuronidación, una vía hepática de fase II utilizada para eliminar tóxicos como el BPA. Un estudio en ratones gestantes demostró que el ácido fólico protege a la descendencia de efectos negativos del BPA como obesidad, alteraciones en la reproducción y cáncer de mama y próstata (273). El ácido lipoico, además de ser efectivo en la eliminación de metales pesados, también tiene una acción antioxidante contra los efectos del BPA. Un estudio que analizó sus efectos tóxicos en los testículos de ratas demostró que el BPA reduce el peso testicular y el contenido de proteínas, la testosterona, el estado antioxidante y las enzimas útiles, aumentando los marcadores de daño mitocondrial; el ácido lipoico fue capaz de revertir estos efectos (274). Los probióticos, además de tener un efecto muy relevante en el mantenimiento de la impermeabilidad y del correcto estado del sistema inmunitario, aumentan la descomposición de BPA facilitando así su eliminación, según estudios *in vitro* e *in vivo* (275, 276). La curcumina

es el principal constituyente de la cúrcuma, el rizoma en polvo de la raíz de la planta *Curcuma longa*, que se utiliza como especia en alimentos y como remedio herbal en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Las propiedades antioxidantes y anti-inflamatorias de la curcumina pueden estar mediadas a través de complejos efectos dependientes de la dosis en la inducción de actividades enzimáticas implicadas en la detoxificación ligada a GSH de los productos electrofílicos de la peroxidación lipídica (277).

Bifenilos policlorados (PCBs)

Los PCBs, especialmente los PCBs similares a las dioxinas, causan estrés oxidativo y efectos tóxicos asociados, incluido un daño en la célula folicular tiroidea. La sudoración inducida también podría ser un método adecuado para la eliminación de PCB (278) y ftalatos (279). La N-acetilcisteína (NAC) es un precursor en la vía de síntesis de GSH y la función protectora potencial de NAC se ha relacionado con la prevención de enfermedades crónicas caracterizadas por disminución de GSH y / o aumento del estrés oxidativo (280), además, apoya la actividad de glutatión-S-transferasa (GST), una importante enzima de desintoxicación de fase II. Además, se cree que NAC promueve la desintoxicación y actúa como un eliminador de radicales libres debido a su interacción directa con las especies reactivas de oxígeno (281, 282). Estudios sugieren un efecto protectivo de la NAC frente al daño oxidativo de algunos PCBs (283). El selenio, como bien se ha comentado, juega un papel importante en varias vías biológicas, particularmente en el sistema de defensa contra el estrés oxidativo debido a la formación de selenocisteína, un componente fundamental del sitio activo de la enzima glutatión peroxidasa (SeGPx) y parece compartir el efecto protectivo de la NAC contra los PCBs (282). La administración de vitamina C y E también parece contrarrestar los efectos de alguno de los PCBs más habituales en nuestro entorno, tal y como algunos estudios en ratas sugieren (284-286). Resultados similares de han objetivado con melatonina, en estudios en sistema nervioso (287, 288). El té verde también ha mostrado efectos protectores frente al daño oxidativo por PCBs en ratones (289).

h) Estrés y factores psicoemocionales

Como se ha comentado previamente, existen dudas acerca de cómo afecta el estrés a la TH aunque hay claros indicios de que altera los procesos relacionados con inmunidad e inflamación. En este sentido, varios meta-análisis demuestran la eficacia

de la **meditación** (290-292) y el **yoga** (293) en la mejoría del control del estrés. Aunque no existen estudios específicos en pacientes con TH, sí existen revisiones sistemáticas en dos enfermedades autominmunes con respuesta inmune celular (como la TH): la esclerosis múltiple (294, 295) y la artritis reumatoide (296, 297), que muestran una consistente evidencia para el uso de estas técnicas para reducir el estrés y las consecuencias sobre la enfermedad autoinmune.

En cuanto a la posibilidad de tratamiento mediante suplementación, podría valorarse el uso de sustancias adaptógenas:

Rhodiola rosea

La *Rhodiola rosea* (rodiola) es una planta tradicional china con resultados positivos en el tratamiento de la ansiedad generalizada y la depresión (298). Una revisión sistemática y 3 estudios posteriores muestran efectos beneficiosos sobre el rendimiento físico, el rendimiento mental y ciertas condiciones de salud mental (299-302). Se han identificado varios mecanismos de acción que posiblemente contribuyen al efecto clínico para los extractos de Rhodiola. Incluyen interacciones con el sistema hipotálamo-pituitario-adrenal mediante proteínas p-JNK, óxido nítrico y proteínas de choque térmico Hsp 70 y FoxO / DAF-16, que conllevarían una reducción de los niveles de cortisol (303).

Withania somnífera

La *Withania somnífera* (Aswagandha) es una planta ayurvédica cuyos extractos estandarizados poseen efectos neuromoduladores multidimensionales tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*. El espectro de efectos evidenciado comprende la atenuación del daño oxidativo, potenciando el sistema de defensa antioxidante, con el aumento concomitante de la expresión de proteínas marcadoras responsables del crecimiento, la diferenciación y la comunicación de las células neuronales (304). Se ha demostrado una mejora en la puntuación de las escalas de ansiedad o estrés en ensayos clínicos controlados con placebo. (305). Además, un estudio en humanos muestra una reducción significativa de la TSH en pacientes con hipotiroidismo subclínico (306).

Micronutrientes

La suplementación de micronutrientes parece tener un efecto beneficioso sobre el estrés percibido, los síntomas psiquiátricos leves y aspectos del estado de ánimo cotidiano en individuos aparentemente sanos, según un reciente metaanálisis. Así,

los suplementos que contienen altas dosis de vitaminas B parece ser los más efectivos en el caso de los trastornos del estado de ánimo (307). La suplementación con magnesio, también se asocia de forma significativa a mejoría de la ansiedad y del estrés, cuando se metaanalizan los estudios (308). Una revisión sistemática reciente evaluó el efecto de suplementación con magnesio, vitaminas del grupo B y C y ácidos grasos en el estrés. Los ácidos grasos esenciales parecen eficaces en la reducción del estrés percibido y los niveles de cortisol salival durante el embarazo y en el tratamiento de la ansiedad en mujeres premenstruales y durante la menopausia, pero sólo en ausencia de depresión. La combinación de magnesio y vitamina B6 reduce la ansiedad en periodo premenstrual y en mujeres postmenopáusicas. La vitamina C de liberación sostenida parece eficaz para reducir la ansiedad y la presión arterial en respuesta al estrés (309).

i) Actividad física

Varias investigaciones resaltan el rol principal de las conductas modificables tales como la inactividad física en varios aspectos del sistema inmune y las enfermedades autoinmunes. La actividad física conduce a una elevación significativa en las células reguladoras de T, a una secreción de inmunoglobulina disminuida y produce un cambio en el equilibrio de Th1 / Th2 a una producción de células Th1 disminuida. Además, se ha comprobado que la actividad física promueve la liberación de IL-6 de los músculos. La IL-6 liberada de los músculos funciona como una mioquina y se ha demostrado que induce una respuesta antiinflamatoria a través de la secreción de IL-10 y la inhibición de IL-1β (310). No existen datos específicos sobre la TH pero se ha demostrado que la actividad física es segura en la mayoría de las enfermedades autoinmunes. Además, se ha encontrado que la incidencia de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, EII y psoriasis es mayor en pacientes con menor nivel de actividad física (311-314). Respecto al efecto de la actividad física en la función tiroidea, si bien varias publicaciones demuestran que la función tiroidea empeora tras el ejercicio físico agudo (315-316), hay estudios que demuestran un efecto positivo de la práctica regular del mismo en pacientes con hipotiroidismo, mejorando su perfil tiroideo (317).

Conclusiones y recomendaciones

- La tiroiditis autoinmune o enfermedad de Hashimoto es una patología autoinmune que se caracteriza por la destrucción de la glándula tiroides, mediada por autoanticuerpos (anti-TPO y anti-TG) y reacción inmunitaria mediada por linfocitos T.
- Existe un aumento en la prevalencia de la enfermedad con una incidencia mundial estimada en 2,2 / 100.000 / año (hombres) y 498,4 / 100.000 / año (mujeres).
- El tratamiento convencional se basa principalmente en la reposición hormonal y en el seguimiento y ajuste de dosis periódicos. El tratamiento de reposición hormonal es capaz de controlar los síntomas de hipotiroidismo en la mayoría de pacientes, sin embargo, existe un porcentaje no desdeñable de los mismos que persisten sintomáticos a pesar de seguir el tratamiento a las dosis recomendadas.
- El abordaje habitual de la enfermedad contempla el déficit hormonal ocasionado tras la destrucción glandular, pero no incide por lo general, en los múltiples mecanismos patogénicos involucrados en la génesis y el mantenimiento de la patología.
- El tratamiento y control evolutivo de esta enfermedad no suele implicar un enfoque multidisciplinar que pueda incidir en los diferentes factores relacionados, ni en las consecuencias multisistémicas de esta patología.
- Se estima que hasta un 15% de los pacientes con niveles de TSH dentro del rango normal presentan niveles de T3 inferiores a la normalidad, con persistencia de síntomas y la alteración de algunos marcadores bioquímicos de hipotiroidismo. En algunos pacientes, a pesar de la situación de hipotiroidismo «funcional», se presenta tanto una conversión periférica de hormona tiroidea deficitaria, como la concentración de T3 intracelular reducida, manteniéndose sin embargo niveles de TSH dentro de la normalidad debido a una inadecuada retroalimentación positiva.

Etiopatogenia de la TH

Existen 3 principales factores implicados en la etiopatogenia de la TH: un sistema inmune genéticamente alterado; un antígeno o antígenos capaces de reaccionar contra el sistema inmunológico asociado a mucosas, y una mucosa intestinal permeable que facilite su entrada a la circulación sistémica.

a) Entre los factores inmunológicos predisponentes se han descrito varios alelos HLA como DR3, DR5, DQ7, DQB1 * 03, DQw7 ó el haplotipo DRB1 * 04-DQB1 * 0301 y los genes CTLA-4, PTPN22 y VDR.

b) El aumento patológico de la permeabilidad intestinal y/o el SIBO, se han postulado como unas situaciones imprescindibles para que se desencadene el proceso autoinmune y estarían implicados en el inicio y persistencia de la TH.

c) Existen diversos microorganismos involucrados en la patogenia de la TH. El virus de *Epstein Barr* (VEB) es uno de los más importantes y estaría implicado tanto en el desarrollo de la enfermedad como en la persistencia de la sintomatología. Otros microorganismos relacionados son el *Citomegalovirus*, virus de Herpes Simple, virus de la hepatitis C, *Parvovirus B19*, *Yersinia enterocolitica*, *Borrelia Burgdorferi*, *Candida albicans* y *Toxoplasma gondii*. Los 2 principales mecanismos implicados en la reacción autoinmune son la similitud molecular con proteínas estructurales tiroideas y la creación de superantígenos implicados en la reacción inmunitaria contra la glándula tiroides.

d) La intoxicación crónica por metales pesados y otros tóxicos también está implicada en la etiopatogenia de la TH. La exposición a PCB, dioxina y metales pesados se ha relacionado con altos niveles de anticuerpos tipo anti-TG y anti-TPO. El efecto de los tóxicos ambientales puede ser mediado mediante daño directo en la mucosa intestinal y en la célula folicular tiroidea y por interaccionar con el sistema inmunitario. Los metales pesados inducen toxicidad por mecanismos específicos de cada metal, no obstante, poseen en común la inducción de toxicidad por daño oxidativo mediante la formación de aductos de ADN y/o proteínas, afectando a diversas enzimas clave para el metabolismo energético celular.

e) Déficit de Vitamina D: Existe un déficit significativo de los niveles de vitamina D en pacientes con TH. El déficit de vitamina D contribuye a la pérdida de tolerancia a antígenos propios, induce la producción autoanticuerpos y daño celular directo, lo que acaba contribuyendo a los fenómenos relacionados con la autoinmunidad.

f) Enfermedad Celíaca (EC) / Intolerancia al gluten: Existe un aumento de prevalencia de EC en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune. Además en pacientes no celíacos, el gluten y otras proteínas del trigo, son capaces de generar permeabilidad intestinal por daño directo en la mucosa intestinal. La sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) es una entidad que podría tener un nexo con la TH.

g) Exceso de Yodo y/o bajo ratio Selenio/Yodo: El yodo es esencial para la producción de hormona tiroidea sin embargo, un exceso de yodo siempre que exista un déficit

de selenio, parece reducir la actividad de la TPO, de la glutatión peroxidasa y de la D1, volviendo a sus valores habituales tras la administración de selenio. La actividad de los anticuerpos, que también parece verse aumentada en esta situación consigue restaurarse al administrarse selenio metionina por vía oral.

h) Factores hormonales: Numerosos estudios epidemiológicos muestran que, las mujeres presentan anticuerpos antitiroideos positivos hasta tres veces más frecuentemente que los varones. La secreción de diferentes citoquinas que conducen a una diferenciación o respuesta Th1 es característica de la TH. Los estrógenos, afectan a la inmunidad modulando el desarrollo y la función de los linfocitos, y promoviendo la citoprotección. Niveles elevados de estrógenos serían por tanto protectores y la disminución tanto de anti-TPO como de anti-TG durante el embarazo ha sido demostrada, alcanzando los valores más bajos durante el tercer trimestre. Cuando los estrógenos decrecen (por ejemplo, en el postparto), se facilitaría la respuesta mediada por Th1, facilitando un entorno más propicio para el desarrollo de la TH.

Exploraciones Complementarias

a) Evaluación hormonal: Además de la determinación de las hormonas tiroideas, fundamentalmente la TSH, T4l y T3l. Se valorará solicitar, para el seguimiento, la T3r, especialmente en los pacientes que continúen sintomáticos a pesar del tratamiento.

b) Presencia de autoinmunidad: la marcará la presencia de anticuerpos anti-TPO y anti-TG, positivos en un 90 y 75% aproximadamente, respectivamente. Los anticuerpos están presentes previamente al inicio de la sintomatología. Su determinación podría ser una opción como prevención si se acompañara de la modificación de los mecanismos etiopatogénicos en los estadios iniciales de la enfermedad. Es por ello que podría recomendarse su determinación en pacientes con sintomatología compatible aun en presencia de función tiroidea aparentemente normal.

c) Parámetros bioquímicos: una recomendación basada en evidencia sería la determinación de selenio, ferritina, saturación de transferrina, zinc, 25-OH vitamina D, homocisteína, vitamina A, vitaminas B9 y B12. Tanto el déficit como el exceso de yodo están relacionados con la autoinmunidad, así que deberá también valorarse la solicitud de yoduria de 24h.

d) Microbiología: Especialmente relevante el VEB y con el objeto de descartar su primoinfección, cronicidad y/o reactivación, se tendrán en cuenta los anticuerpos anti-VCA IgM, anti-VCA IgG, anti-early antigen (EA) IgG, anti-early antigen (EA) IgM, anti-EBV EBNA IgG, y en casos seleccionados la determinación de la presencia de EBV, mediante detección de DNA viral mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa-PCR a tiempo real. También se recomienda la determinación de anti IgG y anti IgM de citomegalovirus (CMV), virus herpes simple (VHS) y virus varicela zoster (VVZ). La persistencia de niveles altos de los anticuerpos de tipo IgG pueden hacer sospechar fenómenos de reactivación viral.

e) Permeabilidad intestinal y/o SIBO: Recomendamos valorar la presencia de permeabilidad intestinal en los pacientes con TH. El test más validado es el test de hidrógeno espirado tras sobrecarga de lactulosa/manitol. Otros test o marcadores posibles son la zonulina, el D-lactato, la citrulina, y la evaluación de la concentración urinaria de proteínas de enterocitos citosólicos endógenos tales como I-FABP y FABP hepática (L-FABP).

f) Disbiosis intestinal: comienzan a estar disponibles diversos test tanto mediante cultivo como mediante determinación por PCR de los microorganismos presentes en muestra de heces del paciente.

g) Metales pesados: su determinación deberá ser tenida en cuenta, en especial en pacientes no respondedores al tratamiento sustitutivo y en los que persisten niveles elevados de autoanticuerpos. Actualmente no existe una prueba «gold standard» para la detección de metales pesados, y tanto su detección en orina o sangre presentan limitaciones dado su gran liposolubilidad. Se han propuesto otras opciones para el diagnóstico como la determinación simultánea de su concentración en orina, sangre y cabello, los test de provocación o «challenge test» mediante la administración de agentes «quelantes» con gran afinidad por los metales pesados como el ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico (DMPS) y el ácido dimercaptosuccínico (DMSA) y la determinación de los niveles de los metales en la orina antes y después de la administración del quelante. La determinación plasmática de metales pesados no es de utilidad en intoxicaciones subagudas o crónicas al no existir una correlación clara entre exposición crónica y los correspondientes niveles plasmáticos, por lo que niveles plasmáticos en el rango normal no garantizan la ausencia de intoxicación.

Tratamiento

a) Tratamiento sustitutivo Hormonal: El tratamiento habitual consiste en la terapia sustitutiva mediante suplementación con levotiroxina. Existen 3 objetivos: controlar los síntomas, signos y marcadores biológicos y bioquímicos derivados del hipotiroidismo; conseguir la normalización de la TSH sérica con mejoría de la concentración de HT; y evitar el sobretratamiento, especialmente en los ancianos. Sin embargo, el tratamiento con levotiroxina no parece asegurar un eutirodismo tisular periférico especialmente debido a problemas con la conversión periférica en muchos de los pacientes. El tratamiento combinado mediante T4+T3 podría mejorar síntomas como los factores psicoemocionales y el peso, pero las evidencias disponibles son limitadas, no existe un consenso en las dosis a utilizarse y puede provocar efectos adversos. Teniendo en cuenta el problema de hipotiroidismo funcional periférico y las dificultades para la dosificación con T3, parece especialmente relevante estudiar y tratar los problemas derivados de la mala conversión y tratar las causas subyacentes a la enfermedad.

b) Nutrición en el paciente con tiroiditis autoinmune: Recomendamos una dieta potencialmente de efecto antiinflamatorio, rica en verduras y hortalizas, frutas, cereales, legumbres, pescados azules de pequeño tamaño, y una reducción del aporte de grasas saturadas. Deberá ser una dieta libre o baja de tóxicos, de especial interés los alimentos de origen ecológico, evitando alimentos procesados y priorizando rotar alimentos para reducir la respuesta inmunológica. Como se ha expuesto, los cereales con gluten alteran directamente la mucosa intestinal, por lo que deberá valorarse, siempre de forma individual, una retirada inicial de trigo y otros cereales con gluten (especialmente en pacientes que presentan la genética predisponente (HLA DQ2 y/o DQ8 positivos). Se deberá evitar la soja y las isoflavonas, ya que inhiben la peroxidasa tiroidea, la absorción de yodo y parece ser que reducen la biodisponibilidad de las HT.

c) Micronutrición: La suplementación en el paciente con tiroiditis autoinmune deberá tener en cuenta los posibles déficits nutricionales relacionados con la etiopatogenia y deberá adecuarse a las necesidades individuales de cada paciente.

- Selenio: el tratamiento con seleniometionina, a razón de 200 mcg al día, facilitaría la conversión y reduciría la resistencia tiroidea. Además de un impacto en el fenómeno de autoinmunidad, con una reducción de anticuerpos anti-TG y

anti-TPO a corto y largo plazo respectivamente, se ha demostrado una mejoría de la calidad de vida en varios estudios.

- Yodo: Si bien el yodo es fundamental para la función tiroidea, en el caso de la TH previo a una posible suplementación con yodo habría que valorar solicitar yoduria de 24 horas. Existiría un mayor riesgo de hipotiroidismo a mayor nivel de yoduria de 24h, en especial en niveles superiores a 200 ug/l.
- Vitamina D: Existe una clara correlación entre la deficiencia de vitamina D y la TH. La suplementación con colecalciferol se ha demostrado eficaz en la reducción de los anticuerpos antitiroideos anti-TPO al normalizarse los niveles de vitamina D. Dada la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la patogenia de la enfermedad, el bajo coste de la suplementación y los escasos efectos secundarios, se recomienda la determinación de los niveles de vitamina D en todos los pacientes con TH y la monitorización de los niveles con una frecuencia como mínimo bianual. Se recomienda una suplementación dirigida a mantener niveles de al menos 40 µg/ml, existiendo una tendencia a revisar al alza las concentraciones terapéuticas diana, especialmente en caso de autoinmunidad.

d) Permeabilidad intestinal: El aumento patológico de la PI, se ha postulado como una situación imprescindible para que se desencadene el proceso autoinmune. Diversos compuestos se han mostrado eficaces en el tratamiento de la permeabilidad intestinal, principalmente en modelos animales. Los más relevantes identificados en la presente revisión son L-glutamina, *Hericium erinaceus o* melena de león, N-acetil-glucosamina, fosfatidilcolina, Ácidos grasos omega 3 y 6, N-acetil-cisteína, zinc, enzimas digestivas, quercitina, *Gingko Biloba*, vitaminas A, C, D, ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico), prebióticos, fructooligosacáridos, probióticos, calostro bovino y zeolita. No obstante, para la mayoría de estas sustancias la evidencia clínica disponible es sólo preliminar, siendo necesario nuevos estudios bien diseñados para acabar de confirmar su utilidad clínica. Al ser una patogenia multifactorial podría estar indicado la combinación de varios de estos compuestos en el tratamiento de la PI.

e) Inmunidad y reactivaciones virales: El tratamiento mediante hongos medicinales se ha mostrado eficaz en el tratamiento de algunas de las infecciones que aparecen como cofactores en el desarrollo y la perpetuación de la enfermedad autoinmune. Concretamente, existen evidencias clínicas para *Ganoderma Lucidum* (reishi) *Grifola frondosa* (maitake), *Lentunula edoddes* (shitake) y *Coriolus versicolor* (cola de pavo)

como antivirales y con efectos positivos sobre la inmunidad celular. No obstante, son necesarios nuevos estudios especialmente en pacientes con TH. El calostro bovino, además de su efecto sobre la mucosa intestinal, tiene efecto directo sobre la inmunidad. Estudios recientes sugieren un efecto en el tratamiento de trastornos autoinmunes como la TH.

f) Metales pesados: Recomendamos evitar al máximo la exposición a metales pesados (de especial relevancia el mercurio). El mercurio orgánico procede de pescados, considerándose los más peligrosos, por contener una mayor proporción del mismo: el tiburón, el pez espada y el atún rojo. Se aconseja en pacientes con TH evitar el consumo de pez espada, tiburón, lucio y atún rojo, limitando su consumo a 50 gramos por semana. Los pescados más seguros en la TH serían el boquerón, el bacalao, la caballa, el lenguado, la merluza, el salmón y la sardina. La fuente más relevante de mercurio inorgánico proviene de los empastes dentales tipo amalgama. Varias publicaciones sugieren que la retirada de las amalgamas llevaría a la mejoría de varias alteraciones crónicas en un número relevante de pacientes, incluyendo la reducción de anticuerpos anti-TPO y anti-TG en la TH. En pacientes con TH parece conveniente valorar su retirada y su recambio por empastes de otros materiales más seguros no metálicos, siempre mediante un protocolo de extracción segura. Si se comprueba la intoxicación por metales pesados, en especial el mercurio, existen algunos tratamientos disponibles con diversos niveles de evidencias científicas. En primer lugar un grupo de sustancias que impiden la reabsorción del metal, como la *Chlorella pyrenoidos.* En segundo lugar las sustancias denominadas «quelantes» que exhiben un grado muy alto de afinidad por los metales y que son capaces de una eliminación directa mediante un proceso de quelación. Los más estudiados son el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el DMSA y el DMPS. Estas sustancias pueden ser administradas por vía oral y/o endovenosa siempre bajo supervisión de un médico experto. En tercer lugar existen algunas sustancias con potencial detoxificante y antioxidante que pueden ayudar en el proceso de desintoxicación, principalmente el glutatión, que posee efectos específicos sobre la toxicidad del mercurio, tanto al alterar el estado antioxidante en el organismo, como al afectar directamente la excreción de mercurio y otros metales pesados en la bilis. Otras posibles sustancias serían el ácido alfa-lipoico (ALA), N-acetilcisteína (NAC), y ácido fólico. La sudoración inducida se muestra como un posible método para la eliminación de metales pesados y otros tóxicos según los resultados de una revisión sistemática de la literatura.

g) Otros tóxicos: Existen otros tóxicos asociados a la TH como el Bisfenol A (BPA) y los Bifenilos policlorados (PCBs). La sudoración inducida podría ser también un método potencial para aumentar la eliminación de BPA. El té verde, los probióticos y la curcumina, selenio, N-acetilcisteína (NAC), ácido lipoico, glutation y vitamina c podrían ayudar en la desintoxicación de estos productos. Son necesarios más estudios en TH.

h) Estrés y factores psicoemocionales: Existen dudas acerca de cómo afecta el estrés a la TH aunque hay claros indicios de que altera los procesos relacionados con inmunidad e inflamación. Varios metanálisis demuestran la eficacia de la meditación y el yoga en la mejoría del control del estrés. Aunque no existen estudios en pacientes con TH, sí existen revisiones sistemáticas en otras enfermedades autominmunes con respuesta inmune celular (como la TH), que muestran una consistente evidencia para el uso de estas técnicas para reducir el estrés y las consecuencias sobre la enfermedad autoinmune. Existen también algunas sustancias sobre las cuales consta evidencia de su eficacia en el manejo del estrés y síntomas asociados como Rhodiola rosea (rodiola) *Withania somnífera* (aswagandha), las vitaminas del grupo B a dosis altas y los ácidos grasos omega 3.

i) Actividad Física: No existen datos específicos sobre la TH pero se ha demostrado que la actividad física es segura en la mayoría de las enfermedades autoinmunes. Existen estudios que demuestran un efecto positivo de la práctica regular de ejercicio en pacientes con hipotiroidismo, mejorando su perfil tiroideo. No obstante, recomendamos asesorar acerca del tipo e intensidad de ejercicio físico de manera individualizada y teniendo en cuenta las posibles limitaciones y motivaciones de cada paciente.

Recomendación de abordaje multidisciplinar

El tratamiento y control evolutivo de la TH debería incluir un enfoque multidisciplinar que pueda incidir en los diferentes factores relacionado en su etiopatogenia y en las consecuencias multisistémicas de esta patología. Dada la etiopatogenia de la enfermedad recomendamos una evaluación global e integral, que pudiera incluir a especialistas de endocrinología, medicina interna, inmunología, gastroenterología, toxicología y psicología entre otros. Dado el carácter multifactorial y su tratamiento integral que puede incluir complementos nutricionales y terapias complementarias, esta patología se presenta idónea

para el tipo de enfoque y tratamiento promovidos y utilizados en el campo de la salud y la medicina integrativa.

Recomendaciones de áreas de investigación

Recomendamos la realización de nuevos ensayos clínicos y estudios epidemiológicos de calidad para la confirmación (o no) de algunos de los resultados de los estudios analizados y para la comprobación de las numerosas hipótesis resultantes del análisis realizado en el presente documento. Se debería fomentar la investigación tanto a nivel preclínico como a nivel clínico sobre la etiopatogenia de la enfermedad y el tratamiento de los múltiples factores que están implicados en el desarrollo y mantenimiento de la TH. El diseño de los estudios debería tener en cuenta la etiopatogenia múltiple y diversa, los diferentes órganos y sistemas implicados y el enfoque multidisciplinar necesario para su adecuado tratamiento. Dado lo anteriormente expuesto se deberían establecer así mismo, las estrategias de prevención adecuadas para impedir tanto el inicio como el desarrollo de la TH.

Referencias

1. Lee, SL (Updated: Jun 3, 2014). Medscape, ed. «Hashimoto Thyroiditis».
2. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Nov;69(5):687-96.
3. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, Wiersinga WM. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. Eur J Endocrinol. 2005 Dec;153(6):747-53.
4. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Nov;57(5):577-85.
5. Jonklaas, Bianco, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement (2014). Thyroid 24(12): 1670-1751.
6. 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 Jan-Apr;20(1):51-56.
7. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. 1Endocr Rev. 2002 Feb;23(1):38-89.
8. Pilo A, Iervasi G, Vitek F, Ferdeghini M, Cazzuola F, Bianchi R. Thyroidal and peripheral production of 3,5,3'-triiodothyronine in humans by multicompartmental analysis. Am J Physiol. 1990 Apr;258(4 Pt 1):E715-26.
9. Marsili A, Zavacki AM, Harney JW, Larsen PR. Physiological role and regulation of iodothyronine deiodinases: a 2011 update. J Endocrinol Invest. 2011 May;34(5):395-407.
10. Woeber KA. Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronineconcentrations. J Endocrinol Invest. 2002 Feb;25(2):106-9.
11. Damiano Gullo, Adele Latina, Francesco Frasca, Rosario Le Moli, Gabriella Pellegriti, and Riccardo Vigneri. Levothyroxine Monotherapy Cannot Guarantee Euthyroidism in All Athyreotic Patients. PLoS One. 2011; 6(8): e22552.
12. Ito M, Miyauchi A, Morita S, Kudo T, Nishihara E, Kihara M, Takamura Y, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Kubota S, Amino N.TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. Eur J Endocrinol. 2012 Sep;167(3):373-8.
13. Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. JAMA. 2008 Feb 20;299(7):769-77.
14. Ridgway EC, Cooper DS, Walker H, Daniels GH, Chin WW, Myers G, Maloof F. Therapy of primary hypothyroidism with Ltriiodothyronine: discordant cardiac and pituitary responses. Clin Endocrinol (Oxf). 1980 Nov;13(5):479-88.
15. Balázs Gereben, Elizabeth A. McAninch, Miriam O. Ribeiro, and Antonio C. Bianco. Scope and limitations of iodothyronine deiodinases in hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2015 Nov; 11(11): 642-652.
16. Watanabe M, Houten SM, Mataki C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, Messaddeq N, Harney JW, Ezaki O, Kodama T, Schoonjans K, Bianco AC, Auwerx J. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. Nature. 2006 Jan 26;439(7075):484.
17. Simonides WS, Mulcahey MA, Redout EM, Muller A, Zuidwijk MJ, Visser TJ, Wassen FW, Crescenzi A, da-Silva WS, Harney J, Engel FB, Obregon MJ, Larsen PR, Bianco AC, Huang SA. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats. J Clin Invest. 2008 Mar;118(3):975-83.

18. Larsen PR. Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. N Engl J Med. 1982 Jan 7;306(1):23-32.
19. Holtorf, K. Peripheral thyroid hormone conversion and its impact on TSH and metabolic activity. Journal of restorative medicine 2014; 3: page 30.
20. Chopra IJ. An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T3) in man. J Clin Invest. 1976 Jul;58(1):32-40.
21. Calvey HD1, Marshall WJ, Marsden PD, Davis M. A new prognostic index in surgery and parenteral feeding: the ratio of triiodothyronine to reversetriiodothyronine in serum (T3/rT3 ratio). Clin Nutr. 1986 Aug;5(3):145-9.
22. Joosten KF1, de Kleijn ED, Westerterp M, de Hoog M, Eijck FC, Hop WCJ, Voort EV, Hazelzet JA, Hokken-Koelega AC. Endocrine and metabolic responses in children with meningoccocal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Oct;85(10):3746-53.
23. Peeters RP1, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G.Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Aug;90(8).
24. Ruhla S, Arafat AM, Weickert MO, Osterhoff M, Isken F, Spranger J, Schöfl C, Pfeiffer AF, Möhlig M.T3/rT3-ratio is associated with insulin resistance independent of TSH. Horm Metab Res. 2011 Feb;43(2):130-4.
25. Moinade S, Glanddier Y, Lambert M.Thyroid hormones during a hypocaloric diet in obese patients. Pathol Biol (Paris). 1985 Jan;33(1):27-33.
26. Soechitram SD, Berghuis SA, Visser TJ, Sauer PJJ1. Polychlorinated biphenyl exposure and deiodinase activity in young infants. Sci Total Environ. 2017 Jan 1;574:1117-1124.
27. Paolino BS, Pomerantzeff PM, Dallan LAO, Gaiotto FA, Preite NZ, Latrônico AC, Nicolau JC, Bianco AC, Giraldez RRCV. Myocardial Inactivation of Thyroid Hormones in Patients with Aortic Stenosis. Thyroid. 2017 May;27(5):738-745.
28. Aaron Lerner, Patricia Jeremias, Torsten Matthias. The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. International Journal of Celiac Disease, 2015, Vol. 3, No. 4, 151-155.
29. Andrew W. Campbell. Autoimmunity and the Gut. Autoimmune Dis. 2014; 2014: 152428 doi: 10.1155/2014/152428. Epub 2014 May 13.
30. Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. Gut. 2006 Oct;55(10):1512-20.
31. Katja Zaletel and Simona Gaberšek. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. Curr Genomics. 2011 Dec; 12 (8): 576-588.
32. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2017 May 23;8:598.
33. Stephan C Bischoff, Giovanni Barbara, Wim Buurman, Theo Ockhuizen, Jörg-Dieter Schulze, Matteo Serino, Herbert Tilg, Alastair Watson, and Jerry M Wells. Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterol. 2014; 14: 189.
34. Corey Resnick, ND. Nutritional Protocol for the Treatment of Intestinal Permeability Defects and Related Conditions. Natural Medicine Journal. March 2010 Vol. 2 Issue 3.
35. Benvenga S, et al. Molecular mimicry and autoimmune thyroid disease. Rev Endocr Metab Disord. 2016 Dec;17(4):485-498.
36. Kannangai R1, Sachithanandham J, Kandathil AJ, Ebenezer DL, Danda D, Vasuki Z, Thomas N, Vasan SK, Sridharan G. Immune responses to Epstein-Barr virus in individuals with systemic and organ specific autoimmune disorders. Indian J Med Microbiol. 2010 Apr-Jun;28(2):120-3.
37. Janegova A, Janega P1, Rychly B, Kuracinova K, Babal P. The role of Epstein-Barr virus infection in the development of autoimmune thyroid diseases. Endokrynol Pol. 2015;66(2):132-6.
38. Anna Dittfeld, Katarzyna Gwizdek,2 Marek Michalski, and Romuald Wojnicz. A possible link between the Epstein-Barr virus infection and autoimmune thyroid disorders. Cent Eur J Immunol. 2016; 41(3): 297-301.

39. Pender MP. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. Autoimmune Dis. 2012; 2012: 189096
40. Tozzoli R, Barzilai O, Ram M, Villalta D, Bizzaro N, Sherer Y, Shoenfeld Y. Infections and autoimmune thyroid diseases: parallel detection of antibodies against pathogens with proteomic technology. Autoimmun Rev. 2008 Dec;8(2):112-5.
41. Thomas D, Karachaliou F, Kallergi K, Vlachopapadopoulou E, Antonaki G, Chatzimarkou F, Fotinou A, Kaldrymides P, Michalacos S. Herpes virus antibodies seroprevalence in children with autoimmune thyroid disease. Endocrine. 2008 Apr;33(2):171-5.
42. Barzilai O, Sherer Y, Ram M, Izhaky D, Anaya JM, Shoenfeld Y. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report. Ann N Y Acad Sci. 2007 Jun;1108:567-77.
43. Prelog M, Schönlaub J, Würzner R, Koppelstaetter C, Almanzar G, Brunner A, Gasser M, Prommegger R, Häusler G, Kapelari K, Högler W. Lower CD28+ T cell proportions were associated with CMV-seropositivity in patients with Hashimoto's thyroiditis. BMC Endocr Disord. 2013 Sep 5;13:34.
44. Morohoshi K, Takahashi Y, Mori K. Viral infection and innate pattern recognition receptors in induction of Hashimoto's thyroiditis. Discov Med. 2011 Dec;12(67):505-11.
45. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. Environmental Issues in Thyroid Diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2017 Mar 20;8:50.
46. Fallahi P, Ferrari SM, Vita R, Benvenga S , Antonelli A. The role of human parvovirus B19 and hepatitis C virus in the development of thyroid disorders. Rev Endocr Metab Disord. 2016 Dec;17(4):529-535.
47. Adamson LA, Fowler LJ, Clare-Salzler MJ, Hobbs JA. Parvovirus B19 infection in Hashimoto's thyroiditis, papillary thyroid carcinoma, and anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid. 2011 Apr;21(4):411-7.
48. Wang J, Zhang W, Liu H, Wang D, Wang W, Li Y, Wang Z, Wang L, Zhang W, Huang G. Parvovirus B19 infection associated with Hashimoto's thyroiditis in adults. J Infect. 2010 May;60(5):360-70.
49. Patrick L. Thyroid disruption: mechanism and clinical implications in human health. Altern Med Rev. 2009 Dec;14(4):326-46.
50. Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. The Association of Serum Bisphenol A with Thyroid Autoimmunity. Int J Environ Res Public Health. 2016 Nov 17;13(11).
51. Duan J, Kang J, Deng T, Yang X, Chen M. Exposure to DBP and high iodine aggravates autoimmune thyroid disease through increasing the levels of IL-17 and thyroid binding globulin in Wistar rats. Toxicol Sci. 2018 Jan 27.
52. Park C, Choi W, Hwang M, Lee Y, Kim S, Yu S, Lee I, Paek D, Choi K. Associations between urinary phthalate metabolites and bisphenol A levels, and serum thyroid hormones among the Korean adult population - Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012-2014. Sci Total Environ. 2017 Apr 15;584-585:950-957.
53. Keil DE, Berger-Ritchie J, McMillin GA. (2011) Testing for toxic elements: a focus on arsenic, cadmium, lead, and mercury. Lab Medicine 42: 735-742.
54. Crowe W, Allsopp PJ, Watson GE, Magee PJ, Strain JJ, Armstrong DJ, Ball E, McSorley EM. Mercury as an environmental stimulus in the development of autoimmunity - A systematic review. Autoimmun Rev. 2017 Jan;16(1):72-80.
55. Ursinyova M, Uhnakova I, Serbin R, Masanova V, Husekova Z, Wsolova L. The relation between human exposure to mercury and thyroid hormone status. Biol Trace Elem Res. 2012 Sep;148(3):281-91.
56. Chen A, Kim SS, Chung E, Dietrich KN. Thyroid hormones in relation to lead, mercury, and cadmium exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2008. Environ Health Perspect. 2013 Feb;121(2):181-6.
57. Gallagher CM, Meliker JR. Mercury and thyroid autoantibodies in U.S. women, NHANES 2007-2008. Environ Int. 2012 Apr;40:39-43.

58. Laura J Raymond, PhD; Nicholas VC Ralston, PhD. Mercury: selenium interactions and health implications. SMDJ Seychelles Medical and Dental Journal, Special Issue, Vol 7, No 1, November 2004.
59. Queiroz ML, Pena SC, Saltes TS, et al. Abnormal antioxidant system in erythrocytes of mercury-exposed workers. Human Exp. Toxicol. 17: 225-230, 1998.
60. Rachmawati D, Muris J, Scheper RJ, Rustemeyer T, Kleverlaan CJ, Feilzer AJ, von Blomberg BM, van Hoogstraten IM. Continuing the quest for autoimmunity due to oral metal exposure. Autoimmunity. 2015;48(7):494-501.
61. Gundacker C, Komarnicki G, Jagiello P, Gencikova A, Dahmen N, Wittmann KJ, Gencik M. Glutathione-S-transferase polymorphism, metallothionein expression, and mercury levels among students in Austria.Sci Total Environ. 2007 Oct 15;385(1-3):37-47.
62. Lee YM1, Hong YC, Ha M, Kim Y, Park H, Kim HS, Ha EH. Prenatal Bisphenol-A exposure affects fetal length growth by maternal glutathione transferase polymorphisms, and neonatal exposure affects child volume growth by sex: From multiregional prospective birth cohort MOCEH study. Sci Total Environ. 2018 Jan 15;612:1433-1441. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.08.317. Epub 2017 Sep 25.
63. Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, Xu Y. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. Nutrients. 2015 Apr 3;7(4):2485-98.
64. Diane L. Kamen and Vin Tangpricha. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. J Mol Med (Berl). 2010 May; 88(5): 441-450.
65. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, Lebwohl B, Green PH, Kämpe O, Ludvigsson JF. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis. Thyroid. 2016 Jul;26(7):880-90.
66. Karin de Punder and Leo Pruimboom. The Dietary Intake of Wheat and other Cereal Grains and Their Role in Inflammation. Nutrients 2013, 5, 771-787.
67. Bharat Rakeshkumar Sharma, Ameya S. Joshi, Premlata K. Varthakavi, Manoj D. Chadha, Nikhil M. Bhagwat, and Pratibha S. Pawal. Celiac autoimmunity in autoimmune thyroid disease is highly prevalent with a questionable impact. Indian J Endocrinol Metab. 2016 Jan-Feb; 20(1): 97-100.
68. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity - A new disease with gluten intolerance. Clin Nutr. 2015 Apr;34(2):189-94.
69. Carroccio A, D'Alcamo A, Cavataio F, Soresi M, Seidita A, Sciumè C, Geraci G, Iacono G, Mansueto P. High Proportions of People With Nonceliac Wheat Sensitivity Have Autoimmune Disease or Antinuclear Antibodies. Gastroenterology. 2015;149:596-603.
70. Papanastasiou L. Vatalas I-A. Koutras DA. Mastorakos G. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. Thyroid. 2007;17:729-739.
71. Burek CL. Talor MV. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. J Autoimmun. 2009;33:183-189.
72. Yuqian Luo, Akira Kawashima, Yuko Ishido, Aya Yoshihara, Kenzaburo Oda Naoki Hiroi, Tetsuhide Ito, Norihisa Ishii and Koichi Suzuki. Iodine Excess as an Environmental Risk Factor for Autoimmune Thyroid Disease. Int. J. Mol. Sci. 2014, 15, 12895-12912.
73. Laurberg P. Jorgensen T. Perrild H. Ovesen L. Knudsen N. Pedersen IB. Rasmussen LB. Carle A. Vejbjerg P. The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. Eur J Endocrinol. 2006;155:219-228.
74. Golbidi S1, Laher I. Antioxidant therapy in human endocrine disorders. Med Sci Monit. 2010 Jan; 16(1):RA9-24.
75. Xu J, Liu XL, Yang XF, Guo HL, Zhao LN, Sun XF. Supplemental selenium alleviates the toxic effects of excessive iodine on thyroid. Biol Trace Elem Res. 2011 Jun;141(1-3):110-8.
76. Xu J, Yang XF, Guo HL, Hou XH, Liu LG, Sun XF. Selenium supplement alleviated the toxic effects of excessive iodine in mice. Biol Trace Elem Res. 2006 Summer;111(1-3):229-38.
77. Xue H et al. Selenium upregulates CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in iodine-induced autoimmune thyroiditis model of NOD.H-2(h4) mice. Endocr J. 2010 Jul 30;57(7):595-601.

78. Sakaguchi S et al. Foxp3+CD25+CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. Immunol Rev. 2006 Aug;212:8-27.
79. Ram B Jain. Thyroid Profile of the Reference United States Population: Data from NHANES 2007-2012. Int Arch Endocrinol Clin Res 2015, 1:1.
80. S.T. Ngo, F.J. Steyn, P.A. McCombe. Review: Gender differences in autoimmune disease. Frontiers in Neuroendocrinology 35 (2014) 347-369.
81. Ajjan, R.A.; Watson, P.F.; Weetman, A.P. Cytokines and thyroid function. Adv. Neuroimmunol, 1996, 6, 359-386.
82. Smyth PP, Wijeyaratne CN, Kaluarachi, WN, Smith D.F, Premawardhana LD, Parkes A.B, Jayasinghe A, de Silva DG, Lazarus JH. Sequential studies on thyroid antibodies during pregnancy. Thyroid, 2005, 15, 474-477.
83. Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in then Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. Endocrinol Metab (Seoul). 2016 Jun;31(2):213-22.
84. Weetman, A.P. Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. Nat. Rev. Endocrinol., 2010, 6, 311-318.
85. González DA, Díaz BB, Rodríguez Pérez Mdel C, Hernández AG, Chico BN, de León AC. Sex hormones and autoimmunity. Immunol Lett. 2010 Sep 6;133(1):6-13.
86. Vanderpump MP, French JM, Appleton D, Tunbridge WM & Kendall-Taylor P. The prevalence of hyperprolactinaemia and association with markers of autoimmune thyroid disease in survivors of the Whickham Survey cohort. Clinical Endocrinology 1998 (48): 39-44.
87. Ljudmila Stojanovich. Stress and autoimmunity. Autoimmunity Reviews; 9 (2010): A271-A276.
88. Leclère J, Weryha G. Stress and auto-immune endocrine diseases. Horm Res 1989;31:90-3.
89. Elenkov IJ & Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. Annals ofthe New York Academy of Sciences 2002 966 290-303.
90. Martin-du Pan RC. Triggering role of emotional stress and childbirth. Unexpected occurrence of Graves' disease compared to 96 cases of Hashimoto thyroiditis and 97 cases of thyroid nodules. Ann Endocrinol 1998;59:107-12.
91. Oretti, R.G., Harris, B., Lazarus, J.H., Parkes, A.B., Crownshaw, T., 2003. Is there an association between life events, postnatal depression and thyroid dysfunction in thyroid antibody positive women? Int. J. Soc. Psychiatry 49, 70-76.
92. Grigoris Effraimidis, Jan G.P. Tijssen, Jos F. Brosschot, Wilmar M. Wiersinga . Involvement of stress in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: A prospective study. Psychoneuroendocrinology (2012) 37, 1191-1198.
93. Tsatsoulis A. The role of stress in the clinical expression of thyroid autoimmunity Ann N Y Acad Sci. 2006 Nov;1088:382-95.
94. Bános C, Takó J, Salamon F, Györgyi S, Czikkely R. Effect of ACTH-stimulated glucocorticoid hypersecretion on the serum concentrations of thyroxine-binding globulin, thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine and on the TSH-response to TRH. Acta Med Acad Sci Hung. 1979;36(4):381-94.
95. Smith SM, Johnson PE, Lukaski HC. In vitro hepatic thyroid hormone deiodination in iron-deficient rats: effect of dietary fat.Life Sci. 1993;53(8):603-9.
96. Stangl GI, Schwarz FJ, Kirchgessner M.Cobalt deficiency effects on trace elements, hormones and enzymes involved in energy metabolism of cattle. Int J Vitam Nutr Res. 1999 Mar;69(2):120-6.
97. Mazokopakis EE, Kotsiris DA. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects. Hell J Nucl Med. 2014 Jan-Apr;17(1):37-40.
98. Keshavarz SA, Eshraghian M, Ostadrahimi A, Saboor-Yaraghi AA. The effect of vitamin A supplementation on thyroid function in premenopausal women. J Am Coll Nutr. 2012 Aug;31(4):268-74
99. Farhangi MA Limpach A, Dalton M, Miles R, Gadson P. Homocysteine inhibits retinoic acid synthesis: a mechanism for homocysteine-induced congenital defects. Exp Cell Res. 2000 Oct 10;260(1):166-74.

100. Intensity of the humoral response to cytomegalovirus is associated with the phenotypic and functional status of the immune system. Alonso Arias R, Moro-García MA, Echeverría A, Solano-Jaurrieta JJ, Suárez-García FM, López-Larrea. J Virol. 2013 Apr;87(8):4486-95.
101. Denno DM, VanBuskirk K, Nelson ZC, Musser CA, Hay Burgess DC, Tarr PI. Use of the lactulose to mannitol ratio to evaluate childhood environmental enteric dysfunction: a systematic review. Clin Infect Dis. 2014 Nov 1;59 Suppl 4:213-9.
102. J Asha Mishra and Govind K Makharia. Techniques of Functional and Motility Test: How to Perform and Interpret Intestinal Permeability. Neurogastroenterol Motil 2012; 18(4): 443-447.
103. Salles Teixeira TF, Boroni Moreira AP, Silva Souza NC, Frias R, Gouveia Peluzio Mdo C. Intestinal permeability measurements: general aspects and possible pitfalls. Nutr Hosp. 2014 Feb 1;29(2):269-8.
104. Farhadi A, Keshavarzian A, Fields JZ, et al. Resolution of common dietary sugars from probe sugars for test of intestinal permeability using capillary gas chromatography. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2006;836(1-2):63-68.
105. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. Tissue Barriers. 2016 Oct 21;4(4).
106. Orna Mizrahi-Man, Emily R. Davenport, Yoav Gilad .Taxonomic Classification of Bacterial 16S rRNA Genes Using Short Sequencing Reads: Evaluation of Effective Study Designs. PLoS one 8 (1): e53608
107. C. Casén, H. C. Vebø, M. Sekelja, F. T. Hegge, M. K. Karlsson, E. Ciemniejewska, S. Dzankovic, C. Frøyland, R. Nestestog, L. Engstrand, P. Munkholm, O. H. Nielsen, G. Rogler, M. Simrén, L. Öhman, M. H. Vatn, K. Rudi. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 45: 71-83.
108. Ruha AM. Recommendations for provoked challenge urine testing. J Med Toxicol. 2013 Dec;9(4):318-25.
109. Deborah E. Keil, Jennifer Berger-Ritchie, Gwendolyn A. McMillin. Testing for Toxic Elements: A Focus on Arsenic, Cadmium, Lead, and Mercury. Laboratory Medicine, Volume 42, Issue 12, 1 December 2011, Pages 735-742.
110. Kern JK, Geier DA, Bjørklund G, King PG, Homme KG, Haley BE, Sykes LK, Geier MR. Evidence supporting a link between dental amalgams and chronic illness, fatigue, depression, anxiety, and suicide.
Neuro Endocrinol Lett. 2014;35(7):537-52.
111. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Morreale de Escobar G. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine or a combination of levothyroxine plus L-triiodothyronine. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015 Jan;29(1):57-75.
112. Bernadette Biondi, Leonard Wartofsky. Combination Treatment with T4 and T3: Toward Personalized Replacement Therapy in Hypothyroidism? European Journal of Endocrinology and Metabolism (2012), 97(7):2256-71.
113. Penny R, Frasier SD. Elevated serum concentrations of triiodothyronine in hypothyroid patients. Values for patients receiving USP thyroid. American Journal of Diseases of Children (1980). 134 (1): 16-8.
114. Gaby AR. Sub-laboratory hypothyroidism and the empirical use of Armour thyroid. Altern Med Rev. 2004 Jun;9(2):157-79.
115. Crinnion WJ. Organic foods contain higher levels of certain nutrients, lower levels of pesticides, and may provide health benefits for the consumer. Altern Med Rev. 2010 Apr;15(1):4-12.
116. BP Baker, CM Benbrook, E Groth III & K Lutz Benbrook. Pesticide residues in conventional, integrated pest management (IPM)-grown and organic foods: insights from three US data sets. Journal Food Additives & contaminants. Volume 9, 2002 - Issue 5.
117. Średnicka-Tober D, Barański M, Seal C, Sanderson R, Benbrook C, Steinshamn H, Gromadzka-Ostrowska J, Rembiałkowska E, Skwarło-Sońta K, Eyre M, Cozzi G, Krogh Larsen M, Jordon T, Niggli U, Sakowski T, Calder PC, Burdge GC, Sotiraki S, Stefanakis A, Yolcu H, Stergiadis S, Chatzidimitriou E, Butler G, Stewart G, Leifert C. Composition differences between organic and conventional meat: a systematic literature review and meta-analysis. Br J Nutr. 2016 Mar 28; 115(6): 994-1011.

118. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. Thyroid. 2006 Mar;16(3):249-58.
119. Wichman J, Winther KH, Bonnema , Hegedüs L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. 2016 Dec;26(12):1681-1692.
120. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. Thyroid. 2010 Oct;20(10):1163-73.
121. Fan Y, Xu S, Zhang H, Cao W, Wang K, Chen G, Di H, Cao. Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. Int J Endocrinol. 2014;2014:904573.
122. Van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. Eur Thyroid J. 2014 Mar;3(1):25-31.
123. Winther KH, Wichman JE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Insufficient documentation for clinical efficacy of selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis, based on a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2017 Feb;55(2):376-385.
124. Pirola I, Gandossi E, Agosti B, Delbarba A, Cappelli C. Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis. Endokrynol Pol. 2016;67(6):567-571.
125. WHO/UNICEF. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children. Joint statement of the World Health Organization and the United Nations Children's Fund.
126. FAO/WHO. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2005. Vitamin and mineral requirements in human nutrition.
127. American Thyroid Association (ATA) Issues Statement On The Potential Risks Of Excess Iodine Ingestion And Exposure. Disponible en: https://www.thyroid.org/american-thyroid-association-ata-issues-statement-on-the-potential-risks-of-excess-iodine-ingestion-and-exposure/
128. WHO, UNICEF and ICCIDD 2001. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. WHO publ., Geneva. WHO/NHD/01.1.
129. Ryoko Katagiri, Xiaoyi Yuan, Satomi Kobayashi y Satoshi Sasaki. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. PLoS One. 2017; 12(3): e0173722.
130. Weng W, Dong M, Zhan J, Yang J, Zhang B, Zhao X. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of the relationship between thyroid disease and different levels of iodine intake in mainland China. Medicine (Baltimore). 2017 Jun;96(25).
131. Shrestha U, Gautam N, Agrawal KK, Jha AC, Jayan A. Iodine Status among Subclinical and Overt Hypothyroid Patients by Urinary Iodine Assay: A Case-Control Study. Indian J Endocrinol Metab. 2017 Sep-Oct;21(5):719-723.
132. Jin X, Jiang P, Liu L, Jia Q, Liu P, Meng F, Zhang X, Guan Y, Pang Y, Lu Z, Shen H.The application of serum iodine in assessing individual iodine status.Clin Endocrinol (Oxf). 2017 Dec;87(6):807-814.
133. Peter N Taylor, Onyebuchi E Okosieme, Colin M Dayan and John H Lazarus. Therapy of endocrine disease: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. January 1, 2014 170R1-R15.
134. Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, Yap CM, Payne BA, Ota E, De-Regil LM. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 5;3:CD011761.
135. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekoura. KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? Hell J Nucl Med. 2015 Sep-Dec;18(3):222-7.

136. Simsek Y, Cakır I, Yetmis M, Dizdar OS, Baspinar O, Gokay F. Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. J Res Med Sci. 2016 Oct 18;21:85.
137. Sandeep Chaudhary, Deep Dutta, Manoj Kumar, Sudipta Saha, Samim Ali Mondal, Ashok Kumar, and Satinath Mukhopadhyay. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial. Indian J Endocrinol Metab. 2016 May-Jun; 20(3): 391-398.
138. Hossein-nezhad A1, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Clin Proc. 2013 Jul;88(7):720-55.
139. Holick MF, Binkley NC, Bischo-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1911-30.
140. Heaney RP. The case for improving vitamin D status. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 103:635-41.
141. Mayer O Jr, Seidlerová J, Wohlfahrt P, Filipovský J, Cífková R, Černá V, Kučerová A, Pešta M, Fuchsová R, Topolčan O, Jardon KMC, Drummen NEA, Vermeer C. Synergistic effect of low K and D vitamin status on arterial stiffness in a general population. J Nutr Biochem. 2017 Aug;46:83-89.
142. Caprio M, Infante M, Calanchini M et al. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal efects. Eat Weight Disord 2016.
143. Schöttker B, Jorde R, Peasey A, et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. The BMJ. 2014;348:g3656.
144. Papadimitriou DT. The Big Vitamin D Mistake. Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2017;50(4):278-281.
145. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. 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 Apr;125(4):229-233.
146. Chen K, Yan B, Wang F, Wen F, Xing X, Tang X, Shi Y, Le G. Type 1 5'-deiodinase activity is inhibited by oxidative stress and restored by alpha-lipoic acid in HepG2 cells. Biochem Biophys Res Commun. 2016 Apr 8;472(3):496-501.
147. Bao Y, Gao C, Hao W, Ji C, Zhao L, Zhang J, Liu T, Ma Q. Effects of Dietary L-carnosine and Alpha-lipoic Acid on Growth Performance, Blood ThyroidHormones and Lipid Profiles in Finishing Pigs. Asian-Australas J Anim Sci. 2015 Oct;28(10):1465-70.
148. Hamano Y. Alleviative effects of α-lipoic acid supplementation on acute heat stress-induced thermal panting and the level of plasma nonesterified fatty acids in hypothyroid broiler chickens. Br Poult Sci. 2012;53(1):125-33.
149. Segermann J, Hotze A, Ulrich H, Rao GS. Effect of alpha-lipoic acid on the peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine and on serum lipid-, protein- and glucose levels. Arzneimittelforschung. 1991 Dec;41(12):1294-8.
150. Kelly, G.S. Peripheral metabolism of thyroid hormons: a review. Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutics 5.4 (2000): 306-333.
151. Shu XL,et al. Effects of glutamine on markers of intestinal inflammatory response and mucosal permeability in abdominal surgery patients: A meta-analysis. Exp Ther Med. 2016.
152. Mottaghi A, Yeganeh MZ, Golzarand M, Jambarsang S, Mirmiran P. Efficacy of glutamine-enriched enteral feeding formulae in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Asia Pac J Clin Nutr. 2016;25(3):504-12.
153. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. Crit Care Med. 2005 May;33(5):1125-35.
154. Diling C, Chaoqun Z, Jian Y, Jian L, Jiyan S, Yizhen X, Guoxiao L. Immunomodulatory Activities of a Fungal Protein Extracted from Hericium erinaceus through Regulating the Gut Microbiota. Front Immunol. 2017 Jun 12;8:666.

155. Diling C, Xin Y, Chaoqun Z, Jian Y, Xiaocui T, Jun C, Ou S, Yizhen X. Extracts from Hericium erinaceus relieve inflammatory bowel disease by regulating immunity and gut microbiota. Oncotarget. 2017 Sep 6;8(49):85838-85857.
156. Qin M, Geng Y, Lu Z, Xu H, Shi JS, Xu X, Xu ZH. Anti-Inflammatory Effects of Ethanol Extract of Lion's Mane Medicinal Mushroom, Hericium erinaceus (Agaricomycetes), in Mice with Ulcerative Colitis. Int J Med Mushrooms. 2016;18(3):227-34.
157. Xu CP, Liu WW, Liu FX, Chen SS, Liao FQ, Xu Z, Jiang LG, Wang CA, Lu XH. A double-blind study of effectiveness of hericium erinaceus pers therapy on chronic atrophic gastritis. A preliminary report. Chin Med J (Engl). 1985 Jun;98(6):455-6.
158. Petschow BW, Talbott RD. Response of Bifidobacterium species to growth promoters in human and cow milk. Pediatr Res. 1991;29(2):208-213.
159. Ghannoum MA, Abu-Elteen K, Ibrahim A, Stretton R. Protection against Candida albicans gastrointestinal colonization and dissemination by saccharides in experimental animals. Microbios. 1991;67(271):95-105.
160. Burton AF, Anderson FH. Decreased incorporation of 14C-glucosamine relative to 3H-N-acetyl glucosamine in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 1983;78(1):19-22.
161. Rhodes JM, Black RR, Savage A. Altered lectin binding by colonic epithelial glycoconjugates in ulcerative colitis and Crohn's disease. Dig Dis Sci. 1988;33(11):1359-1363.
162. Burton AF, Anderson FH. Decreased incorporation of 14C-glucosamine relative to 3H-N-acetyl glucosamine in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 1983;78(1):19-22.
163. Salvatore S, Heuschkel R, Tomlin S, et al. A pilot study of N-acetyl glucosamine, a nutritional substrate for glycosaminoglycan synthesis, in paediatric chronic inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14(12):1567-1579.
164. Dial EJ, Zayat M, Lopez-Storey M, et al. Oral phosphatidylcholine preserves gastrointestinal mucosal barrier during LPS-induced inflammation. Shock.2008;30(6):729-733.
165. Parlesak A, Schaeckeler S, Moser L, Bode C. Conjugated primary bile salts reduce permeability of endotoxin through intestinal epithelial cells and synergize with phosphatidylcholine in suppression of inflammatory cytokine production. Crit Care Med. 2007;35(10):2367-2374.
166. Mitzscherling K, Volynets V, Parlesak A. Phosphatidylcholine reverses ethanol induced increase in transepithelial endotoxin permeability and abolishes transepithelial leukocyte activation. Alcohol Clin Exp Res. 2009;33(3):557-562.
167. Shimizu N. Effect of EPA-rich fat emulsion on the permeability of the rat intestinal mucosa. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 1995 Jun;92(6):932-8.
168. Usami M, Muraki K, Iwamoto M, Ohata A, Matsushita E, Miki A. Effect of eicosapentaenoic acid (EPA) on tight junction permeability in intestinal monolayer cells. Clin Nutr. 2001 Aug;20(4):351-9.
169. Willemsen LE, Koetsier MA, Balvers M, Beermann C, Stahl B, van Tol EA. Polyunsaturated fatty acids support epithelial barrier integrity and reduce IL-4 mediated permeability in vitro. Eur J Nutr. 2008 Jun;47(4):183-91.
170. Husby S, Jensenius JC, Svehag SE. Passage of undegraded dietary antigen into the blood of healthy adults. Further characterization of the kinetics of uptake and the size distribution of the antigen. Scand J Immunol. 1986;24(4):447-455.
171. Husby S, Foged N, Host A, Svehag SE. Passage of dietary antigens into the blood of children with coeliac disease. Quantification and size distribution of absorbed antigens. Gut. 1987;28(9):1062-1072.
172. Mancilla A, Madrid S, Hurtado H, et al. [Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis]. Rev Med Chil. 2008;136(8):976-980.
173. Hvatum M, Kanerud L, Hallgren R, Brandtzaeg P. The gut-joint axis: cross reactive food antibodies in rheumatoid arthritis. Gut. 2006;55(9):1240-1247.

174. Medow MS, Thek KD, Mewman LJ, et al. Beta-galactosidase tablets in the treatment of lactose intolerance in pediatrics. Am J Dis Child. 1990;144(11);1261-1264.
175. Roberts IM. Enzyme therapy for malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency. Pancreas.1989;4(4):496-503.
176. Mack DR, Flick JA, Durie PR, et al. Correlation of intestinal lactulose permeability with exocrine pancreatic dysfunction. J Pediatr. 1992;120(5):696-701.
177. Suzuki T, Hara H. Quercetin enhances intestinal barrier function through the assembly of zonula [corrected] occludens-2, occluding, and claudin-1 and the expression of claudin-4 in Caco-2 cells. J Nutr. 2009;139(5):965-974.91
178. Penissi AB, Rudolph MI, Piezzi RS. Role of mast cells in gastrointestinal mucosal defense. Biocell. 2003;27(2):163-172.
179. Park HH, Lee S, Son HY, et al. Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells. Arch Pharm Res. 2008;31(10):1303-1311.
180. Chao JC, Hung HC, Chen SH, Fang CL. Effects of Ginkgo biloba extract on cytoprotective factors in rats with duodenal ulcer. World J Gastroenterol. 2004;10(4):560-566.
181. Mustafa A, El-Medany A, Hagar HH, El-Medany G. Ginkgo biloba attenuates mucosal damage in a rat model of ulcerative colitis. Pharmacol Res.2006;53(4):324-330.
182. Mustafa A, El-Medany A, Hagar HH, El-Medany G. Ginkgo biloba attenuates mucosal damage in a rat model of ulcerative colitis. Pharmacol Res. 2006;53(4):324-330.
183. Otamiri T, Tagesson C. Ginkgo biloba extract prevents mucosal damage associated with small-intestinal ischaemia. Scand J Gastroenterol. 1989;24(6):666-670.
184. Pehlivan M, Dalbeler Y, Hazinedaroglu S, et al. An assessment of the effect of Ginkgo biloba EGb 761 on ischemia reperfusion injury of intestine. Hepatogastroenterology. 2002;49(43):201-204.
185. Beno I, Staruchova M, Volkovova K. Ulcerative colitis: activity of antioxidant enzymes of the colonic mucosa. Presse Med. 1997;26(31):1474-1477.
186. Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender, et al. The effect of vitamin C and vitamin E supplementation on bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common-bile-duct-ligated rats. Eur Surg Res. 1997;29(3):187-194.
187. Amit-Romach E, Uni Z, Cheled S, Berkovich Z, Reifen R. Bacterial population and innate immunity-related genes in rat gastrointestinal tract are altered by vitamin A-deficient diet. J Nutr Biochem. 2009;20:70-77.
188. Warden RA, Noltorp RS, Francis JL, Dunkley PR, O'Loughlin EV. Vitamin A deficiency exacerbates methotrexate-induced jejunal injury in rats. J Nutr. 1997;127:770-776.
189. Lima AA, Soares AM, Lima NL, Mota RM, Maciel BL, Kvalsund MP, Barrett LJ, Fitzgerald RP, Blaner WS, Guerrant RL. Effects of vitamin A supplementation on intestinal barrier function, growth, total parasitic, and specific Giardia spp infections in Brazilian children: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;50:309-315.
190. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, Bissonnette M, Li YC. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;294:208-216.
191. Sun Z, Lasson A, Olanders K, et al. Gut barrier permeability, reticuloendothelial system function and protease inhibitor levels following intestinal ischaemia and reperfusion—effects of pretreatment with N-acetyl-L-cysteine and indomethacin. Dig Liver Dis. 2002;34(8):560-569.
192. Finamore A, Massimi M, Conti Devirgiliis L, Mengheri E. Zinc may contribute to the host defense by maintaining the membrane barrier. J Nutr. 2008;138(9):1664-1670.
193. Davison G, Marchbank T, March DS, Thatcher R, Playford RJ. Zinc carnosine works with bovine colostrum in truncating heavy exercise-induced increase in gut permeability in healthy volunteers. Am J Clin Nutr. 2016 Aug;104(2):526-36.

194. Ploger S, Stumpff F, Penner GB, Schulzke JD, Gäbel G, Martens H, Shen Z, Günzel D, Aschenbach JR. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. Ann N Y Acad Sci. 2012;1258:52-59.
195. Venkatraman A, Ramakrishna BS, Pulimood AB, Patra S, Murthy S. Increased permeability in dextran sulphate colitis in rats: time course of development and effect of butyrate. Scand J Gastroenterol. 2000;35:1053-1059.
196. Searle LE, Cooley WA, Jones G, Nunez A, Crudgington B, Weyer U, Dugdale AH, Tzortzis G, Collins JW, Woodward MJ, La Ragione RM. Purified galactooligosaccharide, derived from a mixture produced by the enzymic activity of Bifidobacterium bifidum, reduces Salmonella enterica serovar Typhimurium adhesion and invasion in vitro and in vivo. J Med Microbiol. 2010;59:1428-1439.
197. Zhong Y, Cai D, Cai W, Geng S, Chen L, Han T. Protective effect of galactooligosaccharide-supplemented enteral nutrition on intestinal barrier function in rats with severe acute pancreatitis. Clin Nutr. 2009;28:575-580.
198. Pachikian BD, Essaghir A, Demoulin JB, Catry E, Neyrinck AM, Dewulf EM, Sohet FM, Portois L, Clerbaux LA, Carpentier YA, Possemiers S, Bommer GT, Cani PD, Delzenne NM. Prebiotic approach alleviates hepatic steatosis: implication of fatty acid oxidative and cholesterol synthesis pathways. Mol Nutr Food Res. 2013;57:347-359.
199. Blum S, Schiffrin EJ. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal response: implications for probiotic bacteria? Curr Issues Intest Microbiol. 2003;4(2):53-60.
200. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. J Pediatr. 2004;145(5):612-616.
201. Salvini F, Granieri L, Gemmellaro L, Giovannini M. Probiotics, prebiotics and child health: where are we going? J Int Med Res. 2004;32(2):97-108.
202. Chen CC, Walker WA. Probiotics and prebiotics: role in clinical disease states. Adv Pediatr. 2005;52:77-113.
203. Salminen S, Isolauri E, Salminen E. Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges. Antonie Van Leeuwenhoek. 1996;70(2-4):347-358.
204. Fujimori S, Gudis K, Mitsui K, et al. A randomized controlled trial on the efficacy of symbiotic versus probiotic and prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. Nutrition. 2009;25(5):520-525.
205. Zeng J, Li YQ, Zhen YB, et al. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28(8):994-1002.
206. Wada M, Nagata S, Saito M, et al. Effects of the enteral administration of Bifidobacterium breve on patients undergoing chemotherapy for pediatric malignancies. Support Care Cancer. 2009 Aug 14.
207. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, et al. Effect of probiotic mix Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Pediatr Allergy Immunol. 2009 Oct 14.
208. Fang SB, Lee HC, Hu JJ, et al. Dose-dependent effect of Lactobacillus rhamnosus on quantitative reduction of faecal rotavirus shedding in children. J Trop Pediatr. 2009;55(5):297-301.
209. Salminen S, Isolauri E, Salminen E. Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges. Antonie Van Leeuwenhoek. 1996;70(2-4):347-358.
210. Stephan C Bischoff, Giovanni Barbara, Wim Buurman, Theo Ockhuizen, Jörg-Dieter Schulzke, Matteo Serino, Herbert Tilg, Alastair Watson, and Jerry M Wells. Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterol. 2014; 14: 189.
211. Mohammed AT, Khattab M, Ahmed AM, Turk T, Sakr N, M Khalil A, Abdelhalim M, Sawaf B, Hirayama K, Huy NT. The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. Clin Rheumatol. 2017 Sep 15.

212. Godhia ML, Patel N. Colostrum - its composition, benefits as a nutraceutical: A review. Curr Res Nutr Food Sci 2013;1:37-47.
213. Hałasa M, Maciejewska D, Baśkiewicz-Hałasa M, Machaliński B, Safranow K, Stachowska E. Oral Supplementation with Bovine Colostrum Decreases Intestinal Permeability and Stool Concentrations of Zonulin in Athletes. Nutrients. 2017 Apr 8;9(4).
214. Morrison SA, Cheung SS, Cotter JD. Bovine colostrum, training status, and gastrointestinal permeability during exercise in the heat: a placebo-controlled double-blind study. Appl Physiol Nutr Metab. 2014 Sep;39(9):1070-82.
215. Buckley JD, Butler RN, Southcott E, Brinkworth GD. Bovine colostrum supplementation during running training increases intestinal permeability. Nutrients. 2009 Feb;1(2):224-34.
216. Playford RJ, MacDonald CE, Calnan DP, Floyd DN, Podas T, Johnson W, Wicks AC, Bashir O, Marchbank T. Co-administration of the health food supplement, bovine colostrum, reduces the acute non-steroidal anti-inflammatory drug-induced increase in intestinal permeability. Clin Sci (Lond). 2001 Jun;100(6):627-33.
217. Kim JW, Jeon WK, Kim EJ. Combined effects of bovine colostrum and glutamine in diclofenac-induced bacterial translocation in rat. Clin Nutr. 2005 Oct;24(5):785-93.
218. Lamprecht M, Bogner S, Steinbauer K, Schuetz B, Greilberger JF, Leber B, Wagner B, Zinser E, Petek T, Wallner-Liebmann S, Oberwinkler T, Bachl N, Schippinger G. Effects of zeolite supplementation on parameters of intestinal barrier integrity, inflammation, redoxbiology and performance in aerobically trained subjects. J Int Soc Sports Nutr. 2015 Oct 20;12:40.
219. Muthukumaran Jayachandran, Jianbo Xiao, and Baojun Xu. A Critical Review on Health Promoting Benefits of Edible Mushrooms through Gut Microbiota. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18(9):1934.
220. Cristina Lull, Harry J. Wichers and Huub F. J. Savelkoul. Antiinflamatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. Mediators of Inflamation. 2005:2 (2005) 63-80.
221. Kim YS, Eo SK, Oh KW and Han SS. Antiherpetic activities of acidic protein bound polysaccharides isolated from Ganoderma lucidum alone and in combinations with interferons. J Ethnopharmacol 2000; 72: 451-8.
222. Eo SK, Kim YS, Lee CK and Han SS. Possible mode of antiviral activity of acidic protein bound polysaccharides isolated from Ganoderma lucidum on herpes simplex virus. J Ethnopharmacol 2000; 72: 475-81.
223. Liu J, Yang F,Ye L, Yang XG et als. Possible mode of action of antiherpetic activities of a proteoglican isolated from micelia of Ganoderma lucidum in vitro. J Ethnopharmacol 2004; 95: 265-72.
224. Li Z, Liu J and Zhao Y. Possible mechanism underlying the antiherpetic activity of a proteoglycan aislated from the mycelia of Gandoerma lucidum in vitro. J Biochem Mol Biol. 2005; 38: 34 - 40.
225. Akihisa T1, Nakamura Y, Tagata M, Tokuda H, Yasukawa K, Uchiyama E, Suzuki T, Kimura Y. Anti-inflammatory and anti-tumor-promoting effects of triterpene acids and sterols from the fungus Ganoderma lucidum. Chem Biodivers. 2007 Feb;4(2):224-31.
226. Iwatsuki K1, Akihisa T, Tokuda H, Ukiya M, Oshikubo M, Kimura Y, Asano T, Nomura A, Nishino H. Lucidenic acids P and Q, methyl lucidenate P, and other triterpenoids from the fungus Ganoderma lucidum and their inhibitory effects on Epstein-Barr virus activation. J Nat Prod. 2003 Dec;66(12):1582-5.
227. Zhang Y, Lin Z, Hu Y, Wang F. Effect of Ganoderma lucidum capsules on T lymphocyte subsets in football players on "living high-training low". Br J Sports Med. 2008 Oct;42(10):819-22.
228. Donatini B. Control of oral human papillomavirus (HPV) by medicinal mushrooms, Trametes versicolor and Ganoderma lucidum: a preliminary clinical trial. Int J Med Mushrooms. 2014;16(5):497-8.
229. Gu CQ, Li J, Chao FH. Inhibition of hepatitis B virus by D-fraction from Grifola frondosa: Synergistic effect of combination with interferon-α in HepG2 2.2.15. Antiviral Research. Volume 72, Issue 2, November 2006, Pages 162-165.

230. Gu CQ, Li JW, Chao F, et al. Isolation, identification and function of a novel anti-HSV-1 protein from Grifola frondosa. Antiviral Res 2007;75(3):250-257.
231. Razumov IA, Kazachinskaia EI, Puchkova LI, Kosogorova TA, Gorbunova IA, Loktev VB, Tepliakova TV. Protective activity of aqueous extracts from higher mushrooms against Herpes simplex virus type-2 on albino mice model]. Antibiot Khimioter. 2013;58(9-10):8-12.
232. Matsuhisa K, Yamane S, Okamoto T, Watari A, Kondoh M, Matsuura Y, Yagi K. Anti-HCV effect of Lentinula edodes mycelia solid culture extracts and low-molecular-weight lignin. Biochem Biophys Res Commun. 2015 Jun 19;462(1):52-7.
233. Dai X, Stanilka JM, Rowe CA, Esteves EA, Nieves C Jr, Spaiser SJ, Christman MC, Langkamp-Henken B, Percival SS. Consuming Lentinula edodes (Shiitake) Mushrooms Daily Improves Human Immunity: A Randomized Dietary Intervention in Healthy Young Adults. J Am Coll Nutr. 2015;34(6):478-87.
234. Choi JY, Paik DJ, Kwon DY, Park Y. Dietary supplementation with rice bran fermented with Lentinus edodes increases interferon-γ activity without causing adverse effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Nutr J. 2014 Apr 22;13:35.
235. Gaullier JM, Sleboda J, Øfjord ES, Ulvestad E, Nurminiemi M, Moe C, Tor A, Gudmundsen O. Supplementation with a soluble β-glucan exported from Shiitake medicinal mushroom, Lentinus edodes (Berk.) singer mycelium: a crossover, placebo-controlled study in healthy elderly. Int J Med Mushrooms. 2011;13(4):319-26.
236. Avtonomova AV, Krasnopolskaya LM. Antiviral properties of basidiomycetes metabolites. Antibiot Khimioter. 2014;59(7-8):41-8.
237. Wong CK, Tse PS, Wong EL, Leung PC, Fung KP, Lam CW. Immunomodulatory effects of yun zhi and danshen capsules in health subjects--a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Int Immunopharmacol. 2004 Feb;4(2):201-11.
238. Tsukagoshi S., Hashimoto Y., Fujii G., Kobayashi H., Nomoto K., Orita K. Krestin (PSK). Cancer Treatment Reviews. 1984;11:131-155.
239. Sakagami H., Aoki T., Simpson A., Tanuma S.I. Induction of immunopotentiation activity by a protein-bound polysaccharide, PSK (review) Anticancer Research. 1991;11:993-1000.
240. Godhia ML, Patel N. Colostrum - its composition, benefits as a nutraceutical: A review. Curr Res Nutr Food Sci 2013;1:37-47.
241. El-Fakharany EM, Uversky VN,Redwan EM. Comparative Analysis of the Antiviral Activity of Camel, Bovine, and Human lactoperoxidases Against Herpes Simplex Virus Type 1. Appl Biochem Biotechnol. 2017 May;182(1):294-310.
242. El-Fakharany EM, Sánchez L, Al-Mehdar HA, Redwan EM. Effectiveness of human, camel, bovine and sheep lactoferrin on the hepatitis C virus cellular infectivity: comparison study. Virol J. 2013 Jun 19;10:199.
243. Redwan EM1, El-Fakharany EM, Uversky VN, Linjawi MH. Screening the anti infectivity potentials of native N- and C-lobes derived from the camel lactoferrin against hepatitis C virus. BMC Complement Altern Med. 2014 Jul 3;14:219.
244. El-Fakharany EM, Abedelbaky N, Haroun BM, Sánchez L, Redwan NA, Redwan EM.Anti-infectivity of camel polyclonal antibodies against hepatitis C virus in Huh7.5 hepatoma. Virol J. 2012 Sep 16;9:201.
245. Nikolic I, Stojanovic I, Vujicic M, Fagone P, Mangano K, Stosic-Grujicic S, Nicoletti F, Saksida T. Standarized bovine calostrum derivative impedes development of type 1 diabetes in rodents. Immunobiology. 2017 Feb;222(2):272-279.
246. Diego Jacques Grauwet. Infecciones genitales debidas al virus del papilloma humano tratadas por microinmunoterapia. Revista Médica de Homeopatía. Volume 4, Issue 3, September-December 2011, Pages 103-105.
247. Glady G, Reig L: Estudio de los efectos del tratamiento de Micro-Inmunoterapia específica. EHK 2005; 54: 248 – 260.

248. US Environmental Protection Agency. Mercury Study report to Congress. Volume III: Fate and Transport of Mercury in the Environment. December 1997. EPA-452/R-97-005.
249. Mercury concentrations in fish: FDA monitoring program (1990-2012) : https://www.fda.gov/Food/FoodbornelllnessContaminants/Metals/ucm191007.htm.
250. Recomendaciones de consumo de pescado para poblaciones sensibles debido a la presencia de Mercurio. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (Aecosan). 14/04/2011.
251. 2017 EPA-FDA Advice about Eating Fish and Shellfish. https://www.fda.gov/downloads/Food/FoodbornelllnessContaminants/Metals/UCM537166.pdf.
252. Park J-D, Zheng W. Human Exposure and Health Effects of Inorganic and Elemental Mercury. Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2012;45(6):344-352.
253. Mutter J, Naumann J, Walach H, Daschner F. Amalgam risk assessment with coverage of references up to 2005. Gesundheitswesen. 2005 Mar;67(3):204-16.
254. Lund Håheim L, Dalen K, Eide R, Karlsson S, Bentung Lygre G, Lyngstadaas SP, Nordmo AM. Effect of Replacing Amalgam Fillings on the Suspicion of Adverse Health Effects from Amalgam. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2006 Aug.
255. Sterzl I, Prochazkova J, Hrda P, Matucha P, Bartova J, Stejskal V. Removal of dental amalgam decreases anti-TPO and anti-Tg autoantibodies in patients with autoimmune thyroiditis. Neuro Endocrinol Lett. 2006 Dec;27 Suppl 1:25-30.
256. Hybenova M, Hrda P, Procházková J, Stejskal V, Sterzl I. The role of environmental factors in autoimmune thyroiditis. Neuro Endocrinol Lett. 2010;31(3):283-9.
257. Colson DG. A safe protocol for amalgam removal. J Environ Public Health. 2012:517391.
258. Lindh U, Hudecek R, Danersund A, Eriksson S, Lindvall A. Removal of dental amalgam and other metal alloys supported by antioxidant therapy alleviates symptoms and improves quality of life in patients with amalgam-associated ill health. Neuro Endocrinol Lett. 2002 Oct-Dec;23(5-6):459-8.
259. Frisk P, Danersund A, Hudecek R, Lindh U. Changed clinical chemistry pattern in blood after removal of dental amalgam and other metal alloys supported by antioxidant therapy. Biol Trace Elem Res. 2007;120(1-3):163-70.
260. Mehrdad Rafati-Rahimzadeh, Mehravar Rafati-Rahimzadeh, Sohrab Kazemi and Ali Akbar Moghadamnia. Current approaches of the management of mercury poisoning: need of the hour. Daru. 2014; 22(1): 46.
261. Sears ME. Chelation: Harnessing and Enhancing Heavy Metal Detoxification—A Review. The Scientific World Journal. 2013;2013:219840.
262. Kosnett MJ. The Role of Chelation in the Treatment of Arsenic and Mercury Poisoning. Journal of Medical Toxicology. 2013;9(4):347-354.
263. Patrick L. Mercury toxicity and antioxidants: Part 1: role of glutathione and alpha-lipoic acid in the treatment of mercury toxicity. Ltern Med Rev. 2002 Dec;7(6):456-71.
264. Sinha R1, Sinha I, Calcagnotto A, Trushin N, Haley JS, Schell TD, Richie JP Jr. Oral supplementation with liposomal glutathione elevates body stores of glutathione and markers of immune function. Eur J Clin Nutr. 2018 Jan;72(1):105-111. doi: 10.1038/ejcn.2017.132. Epub 2017 Aug 30.
265. Campolo J, Bernardi S, Cozzi L, Rocchiccioli S, Dellanoce C, Cecchettini A, Tonini A, Parolini M, De Chiara B, Micheloni G, Pelosi G, Passino C, Giannattasio C, Parodi O. Medium-term effect of sublingual l-glutathione supplementation on flow-mediated dilation in subjects with cardiovascular risk factors. Nutrition. 2017 Jun;38:41-47. doi: 10.1016/j.nut.2016.12.018. Epub 2017 Jan 7.
266. Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hagen TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. Med Chem. 2004 May;11(9):1135-46.
267. Peters, B.A., M.N. Hall, X. Liu, et al. 2015. Folic acid and creatine as therapeutic approaches to lower blood arsenic: a randomized controlled trial. Environ. Health Perspect. 123: 1294-1301.
268. Sears ME, Kerr KJ, Bray R. Arsenic, cadmium, lead, and mercury in sweat: a systematic review. J Environ Public Health. 2012;2012:184745.

269. Genuis SJ, Birkholz D, Rodushkin I, Beesoon S. Blood, urine, and sweat (BUS) study: monitoring and elimination of bioaccumulated toxic elements. Arch Environ Contam Toxicol. 2011 Aug;61(2):344-57.
270. Genuis SJ. Human excretion of bisphenol A: Blood, Urine, and Sweat (BUS) Study. Journal of the Environment and Public Health. Published online 2012. Article ID 185731.
271. Suthar H. Green tea potentially ameliorates BPA-induced oxidative stress: an in vitro and in silico study. Biochemistry Research International. August 2014. Article ID 259763.
272. Verma RJ. The ameliorative effect of black tea extract and quercetin on bisphenol A-induced cytotoxicity. Acta Poloniae Phamaceutica. January-February 2009;66(1):41-44.
273. Dolinoy DC. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA. August 2007;104(32):13056-13061.
274. El-Beshbishy HA. Lipoic acid mitigates bisphenol A-induced testicular mitochondrial toxicity in rats. Toxicology and Industrial Health. November 2013;29(10):875-887.
275. Yamanaka H. Degradation of BPA by Bacillus pumilus isolated from kimchi, a traditionally fermented food. Applied Biochemistry and Biotechnology. January 2007;136(1):39-51.
276. Oishi K. Effect of probiotics, Bifidobacterium breve and Lactobacillus casei on bisphenol A exposure in rats. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry. June 2008;72(6):1409-1415.
277. Choi SM, Lee BM. An alternative mode of action of endocrine-disrupting chemicals and chemoprevention. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2004 Nov-Dec;7(6):451-63.
278. Genuis SJ, Beesoon S, Birkholz D. ISRN Toxicol. 2013 Sep 3;2013:483832. Biomonitoring and Elimination of Perfluorinated Compounds and Polychlorinated Biphenyls through Perspiration: Blood, Urine, and Sweat Study.
279. Genuis SJ, Beesoon S, Lobo RA, Birkholz D. Human elimination of phthalate compounds: blood, urine, and sweat (BUS) study. ScientificWorldJournal. 2012;2012:615068.
280. Thong-Ngam D, Samuhasaneeto S, Kulaputana O, Klaikeaw N. N-acetylcysteine attenuates oxidative stress and liver pathology in rats with non-alcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol. 2007;13:5127-5132.
281. Dodd S, Dean O, Copolov DL, Malhi GS, Berk M. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: Pharmacology and clinical utility. Expert Opin Biol Ther. 2008;8:1955-1962.
282. Shen H, Li M, Wang B, Lai IK, Robertson LW, Ludewig G. Environ Sci Pollut Res Int. 2014 May;21(10):6384-99. Dietary antioxidants (selenium and N-acetylcysteine) modulate paraoxonase 1 (PON1) in PCB 126-exposed rats.
283. Zhu Y, Kalen AL, Li L, et al. POLYCHLORINATED BIPHENYL (PCB)-INDUCED OXIDATIVE STRESS AND CYTOTOXICITY CAN BE MITIGATED BY ANTIOXIDANTS FOLLOWING EXPOSURE. Free radical biology & medicine. 2009;47(12):1762-1771.
284. Senthil kumar J, Banudevi S, Sharmila M, Murugesan P, Srinivasan N, Balasubramanian K, Aruldhas MM, Arunakaran J. Effects of Vitamin C and E on PCB (Aroclor 1254) induced oxidative stress, androgen binding protein and lactate in rat Sertoli cells. Reprod Toxicol. 2004 Dec;19(2):201-8.
285. Murugesan P, Muthusamy T, Balasubramanian K, Arunakaran J. Studies on the protective role of vitamin C and E against polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254)--induced oxidative damage in Leydig cells. Free Radic Res. 2005 Nov; 39(11):1259-72.
286. Banudevi S, Krishnamoorthy G, Venkataraman P, Vignesh C, Aruldhas MM, Arunakaran J. Role of alpha-tocopherol on antioxidant status in liver, lung and kidney of PCB exposed male albino rats. Food Chem Toxicol. 2006 Dec;44(12):2040-6.
287. Venkataraman P, Krishnamoorthy G, Vengatesh G, Srinivasan N, Aruldhas MM, Arunakaran J. Protective role of melatonin on PCB (Aroclor 1,254) induced oxidative stress and changes in acetylcholine esterase and membrane bound ATPases in cerebellum, cerebral cortex and hippocampus of adult rat brain. Int J Dev Neurosci. 2008 Oct;26(6):585-91.

288. Venkataraman P, Selvakumar K, Krishnamoorthy G, Muthusami S, Rameshkumar R, Prakash S, Arunakaran J. Effect of melatonin on PCB (Aroclor 1254) induced neuronal damage and changes in Cu/Zn superoxide dismutase and glutathione peroxidase-4 mRNA expression in cerebral cortex, cerebellum and hippocampus of adult rats. Neurosci Res. 2010 Feb; 66(2):189-97.
289. Newsome, B.J., M.C. Petriello, S.G. Han, et al. 2014. Green tea diet decreases PCB 126-induced oxidative stress in mice by up-regulating antioxidant enzymes. J. Nutr. Biochem. 25: 126-135.
290. Pascoe MC, Thompson DR, Jenkins ZM, Ski CF. J Psychiatr Res. Mindfulness mediates the physiological markers of stress: Systematic review and meta-analysis. 2017 Dec;95:156-178.
291. Khoury B, Knäuper B, Schlosser M, Carrière K, Chiesa A. Effectiveness of traditional meditation retreats: A systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res. 2017 Jan;92:16-25. 18.
292. Parsons CE, Crane C, Parsons LJ, Fjorback LO, Kuyken W. Home practice in Mindfulness-Based Cognitive Therapy and Mindfulness-Based StressReduction: A systematic review and meta-analysis of participants' mindfulness practice and its association with outcomes. Behav Res Ther. 2017 Aug;95:29-41..
293. Pascoe MC, Thompson DR, Jenkins ZM, Ski CF. J Psychiatr Res. Mindfulness mediates the physiological markers of stress: Systematic review and meta-analysis. 2017 Dec;95:156-178.
294. Simpson R, Booth J, Lawrence M, Byrne S, Mair F, Mercer S. Mindfulness based interventions in multiple sclerosis-a systematic review. BMC Neurol. 2014 Jan 17;14:15.
295. Senders A, Wahbeh H, Spain R, Shinto L. Mind-body medicine for multiple sclerosis: a systematic review. Autoimmune Dis. 2012;2012:567324.
296. Graninger M. Behavioral training as additional therapy approach for rheumatoid arthritis. Z Rheumatol. 2015 Sep;74(7):579-83.
297. Dissanayake RK, Bertouch JV. Psychosocial interventions as adjunct therapy for patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. Int J Rheum Dis. 2010 Oct;13(4):324-34.
298. A.Panossiana, G.Wikmana, J.Sarrisbc. Rosenroot (Rhodiola rosea): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. Phytomedicine. Volume 17, Issue 7, June 2010, Pages 481-493.
299. Shao Kang Hung; Rachel Perry, Edzard Ernst. The effectiveness and efficacy of Rhodiola rosea L.: A systematic review of randomized clinical trials. Phytomedicine. Volume 18, Issue 4, 15 February 2011, Pages 235-244.
300. Cropley M, Banks AP, Boyle J. The Effects of Rhodiola rosea L. Extract on Anxiety, Stress, Cognition and Other Mood Symptoms. Phytother Res. 2015 Dec;29(12):1934-9.
301. Jay D. Amsterdama, Alexander G. Panossianb. Rhodiola rosea L. as a putative botanical antidepressant. Phytomedicine. Volume 23, Issue 7, 15 June 2016, Pages 770-783.
302. Amico AP, Terlizzi A, Damiani S, Ranieri M, Megna M, Fiore P. Immunopharmacology of the main herbal supplements: a review. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2013 Dec;13(4):283-8.
303. A.Panossiana, G.Wikmana, J.Sarrisbc .Rosenroot (Rhodiola rosea): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. Phytomedicine. Volume 17, Issue 7, June 2010, Pages 481-493.
304. Yenisetti SC, Manjunath MJ, Muralidhara C. Neuropharmacological Properties of Withania somnifera - Indian Ginseng: An Overview on Experimental Evidence with Emphasis on Clinical Trials and Patents. Recent Pat CNS Drug Discov. 2016;10(2):204-215.
305. Pratte MA, Nanavati KB, Young V, Morley CP. An alternative treatment for anxiety: a systematic review of human trial results reported for the Ayurvedic herb ashwagandha (Withania somnifera). J Altern Complement Med. 2014 Dec;20(12):901-8.
306. Ashok Kumar Sharma, MD, Indraneel Basu, MD, and Siddarth Sigh, MBBSD. Efficacy and safety of aswagandha root extract in subclinical hypothyroid pacients: a double blind, randomized placebo-controlled trial. J Altern Complement Med. 2017 Aug 22.
307. Long SJ, Benton D. Effects of vitamin and mineral supplementation on stress, mild psychiatric symptoms, and mood in nonclinical samples: a meta-analysis. Psychosom Med. 2013 Feb;75(2):144-53.

308. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. Nutrients. 2017 Apr 26;9(5).
309. McCabe D, Lisy K, Lockwood C, Colbeck M.The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. Rep. 2017 Feb;15(2):402-453.
310. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Lichtbroun M, Amital H, Shoenfeld Y. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease. Autoimmunity Reviews. Volume 17, Issue 1, January 2018, Pages 53-72.
311. Di Giuseppe D, Bottai M, Askling J, Wolk A. Physical activity and risk of rheumatoid arthritis in women: a population-based prospective study. Arthritis Res Ther 2015; 17(1).
312. K.S. Dorans, J. Massa, T. Chitnis, A. Ascherio, K.L. Munger. Physical activity and the incidence of multiple sclerosis. Neurology, 87 (17) (2016), pp. 1770-1776.
313. P.G. Persson, C.E. Leijonmarck, O. Bernell, G. Hellers, A. Ahlbom. Risk indicators for inflammatory bowel disease. Int J Epidemiol, 22 (2) (1993), pp. 268-272.
314. I. Klein, S. Reif, H. Farbstein, A. Halak, T. Gilat. Preillness non dietary factors and habits in inflammatory bowel disease. Ital J Gastroenterol Hepatol, 30 (3) (1998), pp. 247-251.
315. H.C. Frankel, J. Han, T. Li, A.A. Qureshi. The association between physical activity and the risk of incident psoriasis. Arch Dermatol, 148 (8) (2012), pp. 918-924.
316. Ciloglu F, Peker I, Pehlivan A, Karacabey K, Ilhan N, Saygin O, Ozmerdivenli R. Neuro Endocrinol Lett. 2005 Dec; 26(6):830-4. Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. Neuro Endocrinol Lett. 2005 Dec;26(6):830-4.
317. Kanaka-Gantenbein C. The impact of exercise on thyroid hormone metabolism in children and adolescents. Horm Metab Res. 2005 Sep; 37(9):563-5.
318. Bansal A, Kaushik A, Singh C M, Sharma V, Singh H. The effect of regular physical exercise on the thyroid function of treated hypothyroid patients: An interventional study at a tertiary care center in Bastar region of India . Arch Med Health Sci 2015;3:244-6.