

mgr inż. Joanna Szczepanik

Rozprawa doktorska

**Stan zapalny w chorobie Hashimoto na tle diety
i poziomu aktywności fizycznej**



AKADEMIA KALISKA
im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego

Promotor

Prof. Akademii Kaliskiej, dr hab. Katarzyna Domaszewska

Poznań 2022

Calisia University - Kalisz

Joanna Szczepanik MSc

Doctoral dissertation

**Inflammation in Hashimoto's disease related to diet
and level of physical activity**



AKADEMIA KALISKA
im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego

Supervisor

Prof. Calisia University, Dr Habil. Katarzyna Domaszewska

Poznań 2022

SPIS TREŚCI

I. AUTOREFERAT	4
1. WSTĘP	5
2. CEL BADAŃ I HIPOTEZY	8
3. METODY BADAWCZE	8
3.1 Uczestnicy badania	8
3.2 Schemat badań	9
3.2.1 Stężenie IL-1 β , IL-6 oraz TNF- α w surowicy krwi.....	9
3.2.2 Stężenie cynku, miedzi, TBARS oraz polifenoli.....	9
3.2.3 Ocena częstości stosowania diety bezlaktozowej u kobiet z chorobą Hashimoto.....	9
3.2.4 Ocena częstości występowania chorób i dolegliwości towarzyszących wśród chorych z Hashimoto	10
3.2.5 Ocena wpływu aktywności fizycznej na pracę tarczycy.....	10
3.3 Pobieranie i analiza krwi.....	10
3.4 Analiza statystyczna.....	10
4. WYNIKI	11
4.1 Stężenie IL-1 β , IL-6 oraz TNF- α w surowicy krwi.....	11
4.2 Stężenie cynku, miedzi, TBARS oraz polifenoli.....	11
4.3 Częstość stosowania diety bezlaktozowej u kobiet z chorobą Hashimoto.....	12
4.4 Częstość występowania chorób i dolegliwości towarzyszących wśród chorych z Hashimoto	12
4.5 Ocena wpływu aktywności fizycznej na pracę tarczycy.....	13
5. DYSKUSJA	
5.1 Główne ustalenia.....	14
5.2 Hipoteza 1	15
5.2.1 Odpowiedź prozapalna.....	15
5.2.2 Stres oksydacyjny.....	16
5.3 Hipoteza 2.....	19
5.4 Hipoteza 3.....	20
5.5 Hipoteza 4.....	20
5.6 Mocne strony i ograniczenia badań	22
6. WNIOSKI.....	22
6.1 Implikacje praktyczne.....	22
II. BIBLIOGRAFIA	23
III. STRESZCZENIE	29
III. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	30
IV. PUBLIKACJE I OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW.....	31

I. AUTOREFERAT

Niniejsza rozprawa doktorska została przygotowana w formie cyklu publikacji pod wspólnym tytułem: „Stan zapalny w chorobie Hashimoto na tle diety i poziomu aktywności fizycznej”, na które składają się poniższe jednotematyczne publikacje własne:

1. **Szczepanik J.**, Podgórski T., Domaszewska K. (2021). The level of zinc, copper and antioxidant status in the blood serum of women with Hashimoto's thyroiditis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, Jul 23;18(15):7805. (IF 4,614 . MEiN 140).
2. **Szczepanik J.**, Domaszewska K. (2021). Does physical activity improve the functioning of the thyroid gland among people with subclinical or overt hypothyroidism? Rozdział w monografii naukowej pt.: “Advances in Biomedical Research – From Cell-in-Cell to Skin Disease” Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., Warszawski Uniwersytet Medyczny (20 pkt. MEiN)
3. **Szczepanik J.**, Graczyk S., Domaszewska K. (2020). Level of selected pro-inflammatory markers in middle-aged women with Hashimoto’s disease. *J Health Inequal* 2020; 6 (1): 75-78 (100 pkt. MEiN).
4. **Tomczewska J.**, Domaszewska K. (2019). Ocena częstości stosowania diety bezlaktozowej u kobiet z chorobą Hashimoto – rozdział w monografii naukowej *Biomedycyna i zagadnienia pokrewne*. Tom 2, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., Warszawski Uniwersytet Medyczny (20 pkt. MEiN).
5. **Tomczewska J.** (2019). Choroba Hashimoto a współistnienie innych chorób, w tym dermatoz. *Gabinet Prywatny* 26 (1); 7-12. (5 pkt. MEiN)

SUMARYCZNIE: IF: 4,614 MEiN: 285 pkt.

1. WSTĘP

Choroba Hashimoto najczęściej związana jest z niedoczynnością tarczycy, a niedobór hormonów tego gruczołu objawia się: złym samopoczuciem oraz ciągłym odczuwaniem zimna, wzrostem ryzyka nadwagi i otyłości, zaburzeniami gospodarki lipidowej (prowadzącym do zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego), obniżeniem energii życiowej, pogorszeniem sprawności intelektualnej oraz osłabieniem włosów, paznokci i suchością skóry [Szwajkosz 2017].

Świat naukowy coraz częściej podejmuje próby oceny współwystępowania chorób o podłożu autoimmunologicznym, gdyż sądzi się, że wystąpienie jednej może zwiększać ryzyko pojawienia się kolejnej [Krysiak 2008, Galicka-Latała 2007, Male 2006, Szczebłowska 2011]. I tak przykładowo u pacjentów z niedokrwistością złośliwą stwierdzono częstsze występowanie przeciwciał przeciw-tarczycowych. A u osób z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy częściej stwierdza się przeciwciała przeciwko błonie śluzowej żołądka [Szczebłowska 2011]. Podobnie w cukrzycy typu 1. U pacjentów z cukrzycą (20-40%) częściej pojawia się podniesione miano przeciwciał przeciw-tarczycowych. A współwystępowanie cukrzycy typu 1 i dodatniego miana przeciwciał anti-TPO powoduje znaczący wzrost ryzyka rozwoju niedoczynności tarczycy [Przybilyk-Mazurek 2017, Krysiak 2008]. Współwystępowanie cukrzycy typu 1 oraz autoimmunologicznej choroby tarczycy przyczynia się do szybszego rozwoju makroangiopatii u pacjentów z cukrzycą (nawet przy eutyrozii) [Przybilyk-Mazurek 2017], a zaburzona funkcja tarczycy pogarsza gospodarkę węglowodanową [Krysiak 2008]. Zanikowe zapalenie żołądka, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, celiakia, niedokrwistość złośliwa, łysienie plackowe, pokrzywka to przykłady chorób, z którymi współistnieją autoimmunologiczne choroby tarczycy [Pachiadakis 2009, Szczebłowska 2011].

Zaburzenia odpowiedzi immunologicznej, zwłaszcza wysokie miano przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (aTPO) i tyreoglobulinie (aTG) odgrywa znaczącą rolę w patogenezie choroby Hashimoto. Przeciwciała, których miano jest podwyższone jednocześnie stają się czynnikami cytotoksycznymi oraz aktywatorami cytotoksycznych limfocytów T, prowadząc do niszczenia (apoptozy) komórek pęcherzykowych tarczycy [Przybilyk-Mazurek 2007]. Oprócz wspomnianej aktywacji, dochodzi do zwiększenia ilości komórek plazmatycznych, a skutkiem nieprawidłowej aktywności limfocytów jest zwiększone wydzielanie cytokin o charakterze zapalnym: IL-1, IL-2, IL-6 (interleukiny 1, 2 i 6), czynnika martwicy nowotworów (TNF)- α , interferonu (IFN)- γ , przy jednoczesnym zmniejszeniu

cytokin kształtujących immunotolerancję: IL-4, IL-5, IL-10 (interleukiny 4, 5 i 10). Zwiększona apoptoza komórek nabłonka tarczycy jest wynikiem wzmożonej aktywności cytokin prozapalnych [Przybylik-Mazurek 2007].

Na podstawie badań tkanki tarczycowej stwierdzono podwyższone stężenie IL-1, IL-6 i TNF- α w komórkach pęcherzykowych tarczycy. A w hodowlach komórkowych IL-1 i IL-6 odpowiedzialne są za proliferację komórek pęcherzykowych tarczycy, jak również hamują tyreocyty, stymulowane przez TSH [Ajjan 1996]. Cytokiny zależnie od rodzaju i miejsca docelowego działania wykazują bardzo szerokie działanie, mogą pełnić funkcje zarówno immunostymulujące jak i immunosupresyjne.

Cytokiny takie jak: IL-1 β , IL-6 i TNF- α pobudzają stan zapalny i autoimmunizację [Nakagawa 2010]. Ich rola polega na zwiększaniu reakcji zapalnej na skutek stymulacji limfocytów T, jak i B, powodując wytwarzanie przeciwciał i uszkodzenia tkanki tarczycowej na drodze śmierci komórkowej, szczególnie w chorobie Hashimoto [Palazzo 2000].

Toczący się w obrębie tarczycy proces zapalny, będący wynikiem przebiegu choroby Hashimoto, jest jednocześnie promotorem zwiększania ilości reaktywnych form tlenu i azotu (RONS). Najczęściej w przypadku RONS wymienia się: tlen singletowy, anionorodnik ponadtlenkowy, rodnik hydroksylowy, nadtlenek wodoru, tlenek azotu [Valko 2007]. A zwiększona ilość RONS oraz osłabienie mechanizmów ochrony antyoksydacyjnej powoduje zaburzenia w równowadze oksydacyjno-antyoksydacyjnej [Tomczyńska 2016]. Brak równowagi może pogorszyć stan zapalny i uszkodzenie komórek poprzez zwiększenie uwalniania prozapalnych cytokin i zmianę funkcji enzymatycznych [McCord 1993, Valko 2007]. Dostępność cynku oraz miedzi (SOD) może wpływać na zdolność organizmu do obrony przed RONS [Włochal 2014]. Jak wykazano w chorobach tarczycy poziom tych pierwiastków może być obniżony u osób z chorobami tarczycy [Kandhro 2009, Rasic-Milutinovic 2017]. Całkowity status antyoksydacyjny (TAS) czyli sumaryczna zdolność organizmu do zmiatania RONS według wielu autorów jest niższy u osób z chorobą Hashimoto [Ruggeri 2019, Ruggeri 2016, Ates 2015]. Polifenole natomiast jako fitozwiązki mają właściwości antyoksydacyjne czyli chronią organizm przed wolnymi rodnikami i zabezpieczają go przed stresem oksydacyjnym [Koszowska 2013].

Wielu autorów sugeruje, że u osób z chorobami tarczycy występuje podwyższony poziom związków powstałych na skutek peroksydacji lipidów [Baskol 2007, Chakrabarti 2016, Lakshmi 2013]. Substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) są to związki powstałe na skutek utleniania przede wszystkim wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, stanowiących integralny składnik błon biologicznych. Reakcje peroksydacji nasilają się w

czasie infekcji, w stanach zapalnych, w procesach starzenia, chorobach neurodegeneracyjnych i nowotworowych [Agha 1995, Banerjee 1999, Bartsch 1999, Uchida 2003]. Ponieważ proces ten ma charakter wolnorodnikowy, dlatego też TBARS (głównie MDA- dialdehyd malonowy) może być wskaźnikiem narażenia organizmu na działanie wolnych rodników czyli oceny stresu oksydacyjnego.

Wielu autorów postuluje, iż prawidłowe żywienie i dbałość o odpowiednią podaż składników odżywczych może nie tylko mieć wpływ na powstanie, ale i przebieg choroby [Mezzamo 2016, Ratajczak 2017, Wojtasik 2015]. Wśród czynników zaburzających przebieg choroby wymienia się laktozę – cukier obecny przede wszystkim w produktach mlecznych [Mezzamo 2016]. Jest ona także składnikiem syntetycznie podawanej tyroksyny i może wchodzić w reakcje lub też upośledzać wchłanianie leków stosowanych w leczeniu niedoczynności tarczycy, które są jedyną metodą leczenia farmakologicznego choroby Hashimoto [Deiana 2012, Lilja 2005].

Występowanie nietolerancji laktozy u osób z chorobą Hashimoto jest bardzo częste, jak podają niektórzy autorzy dotyczy ono nawet 75,9% chorych [Asik 2014]. Ograniczenie laktozy w diecie osób z Hashimoto prowadzi do obniżenia poziomu TSH. Diagnostykę w kierunku nietolerancji laktozy należy rozważyć u tych pacjentów, u których wymagane jest zwiększenie dawek substytucyjnie podawanej tyroksyny, mających nieregularne poziomy TSH, którzy są odporni na leczenie farmakologiczne oraz u tych pacjentów, u których występują takie objawy jak: ból brzucha, dyskomfort w jego okolicy, wzdęcia, zaparcia lub biegunki [Munoz-Torres 2016]. U tych właśnie osób po stwierdzeniu nietolerancji laktozy, zastosowanie diety eliminacyjnej może przynieść potencjalne, wyżej wymienione korzyści.

Aktywność fizyczna może zapobiegać wielu chorobom cywilizacyjnym, m.in. otyłości, nadciśnieniu, chorobie wieńcowej i cukrzycy. Osoby prowadzące aktywny fizycznie tryb życia rzadziej chorują [Wojtasik, 2015]. WHO zaleciła 150–300 min aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności lub 75–150 min intensywnej lub równoważną kombinację obu [WHO, 2020].

Subkliniczną niedoczynność tarczycy definiujemy, gdy poziom TSH przekracza górną granicę normy, a poziomy tyroksyny i trójiodotyroniny są prawidłowe. Jawna niedoczynność tarczycy odnosi się do podwyższonych poziomów TSH i obniżonych poziomów T3 i T4. W niedoczynności tarczycy występuje niewystarczająca produkcja lub niewłaściwe działanie hormonów odpowiedzialnych za wiele ważnych funkcji, w tym udział w metabolizmie białek, węglowodanów, tłuszczów i cholesterolu, stymulację serca, układ nerwowy i mózgu [Ponichtera, 2008]. Hormony tarczycy odpowiadają za regulację przemian metabolicznych w

organizmie, dlatego odgrywają również rolę w procesach energetycznych podczas wysiłku. Mogą warunkować sprawność fizyczną poprzez udział w adaptacji ciała podczas wysiłku fizycznego [Kanaka-Gantenbein, 2005]. Osoby z chorobami tarczycy mają gorszą tolerancję wysiłku fizycznego [Sabini, 2015]. Leczenie substytucyjne w niedoczynności tarczycy może poprawić tą tolerancję, ale potrzeba więcej badań, aby potwierdzić ten związek [Lankhaar, 2014].

2. CEL BADAŃ i HIPOTEZY

Celem niniejszej pracy była analiza wybranych wskaźników stresu oksydacyjnego oraz stanu zapalnego u osób z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto w porównaniu do osób zdrowych. Jak również odpowiedź na pytanie, w jaki sposób aktywność fizyczna wpływa na poziom hormonów tarczycy i jaki jej rodzaj jest szczególnie polecany w niedoczynności tarczycy. Ponadto celem opracowania była również ocena częstości stosowania diety bezlaktozowej oraz najczęściej pojawiające się dolegliwości zdrowotne wśród chorych z Hashimoto.

Hipotezy badawcze:

1. U osób z chorobą Hashimoto stwierdza się większą odpowiedź prozapalną oraz zwiększony stres oksydacyjny w porównaniu do osób zdrowych.
2. Osoby z chorobą Hashimoto wykluczają laktozę ze swojej diety.
3. Choroba Hashimoto współistnieje z chorobami dermatologicznymi.
4. Aktywność fizyczna wpływa na poziom hormonów tarczycy u osób z chorobą Hashimoto.

3. METODY BADAWCZE

3.1 Uczestnicy badań

Badania odpowiedzi prozapalnej oraz stresu oksydacyjnego przeprowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Adama Mickiewicza im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (numer zgody: 326/16). Zweryfikowano do badań 44 kobiety ze stwierdzoną chorobą Hashimoto (na podstawie badań lekarskich, z podniesionym mianem przeciwciał przeciwtarczycowych) oraz 38 kobiet zdrowych. Z grupy kontrolnej wyeliminowano te kobiety, u których występowały jakiegokolwiek choroby, była ona dobrana do grupy badanej

pod względem płci, wieku i masy ciała. Kryterium wzięcia udziału w badaniu było ponadto: niepalenie tytoniu, brak ciąży oraz nie przyjmowanie leków czy suplementów diety zawierających cynk lub miedź. Do grupy kontrolnej ostatecznie zakwalifikowało się 30 osób, a do grupy badanej 41. Natomiast w ocenie częstości współwystępowania najczęstszych dolegliwości wśród badanych wykorzystano 42 osoby (jedna osoba została wykluczone z końcowej analizy z powodu hemolizy, która zaszła podczas poboru krwi i opracowania materiału badawczego). Natomiast stosowanie diety bezlaktozowej oceniono u 113 kobiet ze stwierdzoną chorobą Hashimoto. Wszyscy badani wyrazili uprzednią zgodę na wzięcie w nim udziału. Uczestnictwo w badaniach było dobrowolne, uprzedzone pełną i rzetelną informacją o istocie, celu i przebiegu badania oraz o korzyściach i ryzyku, które wiąże się z uczestnictwem (zgodnie z Deklaracją Helsińską).

Oceny wpływu aktywności fizycznej na pracę tarczycy dokonano na podstawie przeszukania baz naukowych: PubMed (NCBI), ScienceDirect, SpringerLink.

3.2 Schemat badań

3.2.1 Stężenie IL-1 β , IL-6 oraz TNF- α w surowicy krwi

Stężenia interleukiny 1 (IL-1 β), interleukiny 6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów alfa α (TNF) - α były mierzone za pomocą metody immunoenzymatycznej ELISA (DRG International, Inc. USA).

3.2.2 Stężenie cynku, miedzi, TBARS oraz polifenoli

Stężenie cynku (Cu) i miedzi (Zn) w surowicy został oznaczony metodą atomowej spektrometrii absorpcyjnej (ang. *Atomic Absorption Spectrometry*, AAS). Wartości referencyjne: cynk 70-120 $\mu\text{g/dl}$, miedź 85-155 $\mu\text{g/dl}$ [Jakubowski 1993]. Natomiast w celu określenia stężeń całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza została zastosowana metoda kalorymetryczna (zdolność do obniżania stężenia żelaza w osoczu, FRAP, wartości referencyjne: 600-1600 $\mu\text{mol/l}$) [Benzie & Strain 1996], stężenie substancji reaktywnych z kwasem tiobarbiturowym (TBARS, wartości referencyjne: 1-6 $\mu\text{mol / L}$) [Ohkawa 1979] i całkowite związki fenolowe (wartości referencyjne: 2,8-4,0 (g GAE / L) [Singleton 1965].

3.2.3 Ocena częstości stosowania diety bezlaktozowej u kobiet z chorobą Hashimoto

Ocenę częstości stosowania diety bezlaktozowej wśród osób z chorobą Hashimoto została wykorzystana metoda ankietowa (własna ankieta autorska).

3.2.4 Ocena częstości występowania chorób i dolegliwości towarzyszących wśród chorych z Hashimoto

Do oceny częstości występowania chorób towarzyszących i najczęściej pojawiających się dolegliwości wśród pacjentów z chorobą Hashimoto posłużyła krótka autorska ankieta. Zawierała ona pytania dotyczące występowaniu innych chorób poza chorobą Hashimoto oraz stosowanie leków oraz najczęściej pojawiającymi się dolegliwości.

3.2.5 Ocena wpływu aktywności fizycznej na pracę tarczycy

Oceny dokonano na podstawie przeszukania baz naukowych, takich jak: PubMed (NCBI), ScienceDirect, SpringerLink oraz witryny Światowej Organizacji Zdrowia (ang. WHO, World Health Organization) z zaleceniami i rekomendacjami. Użyto słów wyszukiwania: „aktywność fizyczna i choroby tarczycy”, „aktywność fizyczna i niedoczynność tarczycy”, „wysiłek fizyczny i niedoczynność tarczycy”. Ocenie podlegały badania nie starsze niż 10 lat (do 12.2020), na pacjentach z jawną/subkliniczną, pierwotną niedoczynnością tarczycy, z wykluczeniem innych chorób.

3.3 Pobieranie i analiza krwi

Próbki krwi służące do oceny statusu antyoksydacyjnego o odpowiedzi zapalnej pobrano z żyły łokciowej za pomocą strzykawki S-Monovette (SARSTEDT, Niemcy), następnie umieszczono w probówkach zawierających aktywator skrzepu i odwirowano (1500 g, 4°C, 4 minuty) w celu oddzielenia surowicy. Próbkę zamrażano i przechowywano w -75°C do czasu przeprowadzenia analiz.

3.4 Analiza statystyczna

Dane dotyczące statusu antyoksydacyjnego oraz czynników zapalnych przedstawiono jako średnie, odchylenie standardowe (SD). Normalność rozkładu testowano testem Shapiro-Wilka. Różnice między zmiennymi były badane za pomocą testu U Manna-Whitneya została użyta dla zmiennych o rozkładzie innym niż normalny. Analiza rang Spearmana została wykorzystana do obliczenia współczynników korelacji. Poziom istotności statystycznej ustalono na $p < 0,05$. Uzyskane wyniki analizowano statystycznie za pomocą oprogramowania Dell Inc. (2016) Dell Statistica 13 (Tulsa, Oklahoma, USA). W pozostałych pracach wykonano analizy na podstawie diagramów lub opisowe.

4. WYNIKI

4.1 Stężenie IL-1 β , IL-6 oraz TNF- α

W tabeli 1 przedstawiona została charakterystyka badanych oraz wyniki badań prozapalnych wskaźników we krwi osób z chorobą Hashimoto oraz osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną.

Tabela 1. Średnie stężenia badanych wskaźników prozapalnych we krwi.

	Grupa z Hashimoto (n=41)	Grupa kontrolna (n=30)	Poziom istotności p
Wiek [lata]	40.2 \pm 10.6	43.5 \pm 14.2	NS
Masa ciała [kg]	63.6 \pm 11.8	65.3 \pm 8.8	NS
Wysokość ciała [cm]	167.6 \pm 6.6	167.2 \pm 5.4	NS
BMI [kg/m ²]	22.8 \pm 5.0	23.3 \pm 2.3	NS
IL-1 β [pg/ml]	5.47 \pm 7.82	1.67 \pm 2.37	<0,001
IL-6 [pg/ml]	18.05 \pm 20.76	4.97 \pm 4.21	<0,001
TNF- α [pg/ml]	3.31 \pm 2.09	2.53 \pm 1.77	NS

Dane o rozkładzie normalnym podano jako średnią \pm SD. Stosowane testy istotności to test U Manna-Whitneya dla zmiennych o rozkładzie normalnym.

W porównaniu z grupą kontrolną, kobiety z zapaleniem tarczycy Hashimoto charakteryzowały się istotnie wyższym stężeniem IL-1 β oraz IL-6 we krwi oraz nieistotnie wyższym stężeniem TNF- α (Tabela 3). Analiza korelacji uzyskanych wyników badań biochemicznych krwi dla obu badanych grup wykazała istotną zależność pomiędzy stężeniem IL-1 β a IL-6 ($r=0.4696$, $p<0.0001$), IL-1 β a TNF- α ($r=0.2969$, $p<0.05$) oraz IL-6 i TNF- α ($r=0.3126$, $p<0.01$). Istotną zależność pomiędzy IL-6 a TNF- α na poziomie ($r=0.4844$, $p<0.01$) wykazano tylko w grupie kobiet zdrowych, a w grupie kobiet z chorobą Hashimoto pomiędzy wiekiem, a stężeniem we krwi IL-6 ($r=-0.3191$, $p<0.05$).

4.2 Stężenie cynku, miedzi, TBARS oraz polifenoli

W tabeli 2 przedstawiona została charakterystyka antropometryczna badanych kobiet oraz średnie stężenia badanych mikropierwiastków, polifenoli jak również stężenia wskaźników stresu oksydacyjnego organizmu.

Tabela 2. Porównanie poziomu cynku i miedzi oraz potencjału antyoksydacyjnego w surowicy krwi kobiet obu badanych grup

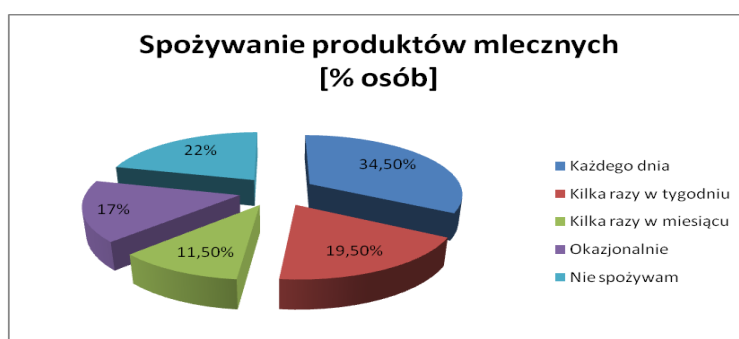
Średnia ±SD			
	Grupa badana (n=41)	Grupa kontrolna (n=30)	Poziom istotności p
Wiek (lata)	40,2 ± 10,6	43,5 ± 14,2	0.3391
Masa ciała (kg)	63,6 ± 11,8	65,3 ± 8,8	0.1914
Wysokość ciała (cm)	167,6 ± 6,6	167,2 ± 5,4	0.9905
BMI (kg·m ⁻²)	22,8 ± 5,0	23,3 ± 2,3	
Zn (µg·dL ⁻¹)	89.1 ±21.2	91.5 ±9.1	0.7217
Cu (µg·dL ⁻¹)	114.4 ±24.4	116.2 ±23.8	0.6908
FRAP (µmol·L ⁻¹)	721.9 ±192.3	751.1 ±201.6	0.4949
TBARS (µmol·L ⁻¹)	28.7 ±16.3	3.6 ±1.3	0.0000
Całkowite związki fenolowe (g GAE·L ⁻¹)	2.95 ±0.37	3.03 ±0.31	0.1857

Opracowanie na podstawie badań własnych. Skróty: FRAP = metoda oznaczania zdolności redukcji jonów Fe(III), TBARS = substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym, GAE- kwas galusowy

Analiza porównawcza poziomu wskaźników biochemicznych oznaczanych we krwi w spoczynku pomiędzy dwoma grupami wykazała istotną różnicę w stężeniu TBARS ($p < 0.0001$), bez istotnych różnic w stężeniu Zn, Cu, FRAP oraz całkowitej zawartości polifenoli. Analiza korelacji uzyskanych wyników badań biochemicznych dla obu badanych grup wykazała wysoką istotną zależność stężenia FRAP oraz całkowitą zawartością polifenoli we krwi badanych osób ($r = 0,5283$, $p = 0.0003$).

4.3 Częstość stosowania diety bezlaktozowej u kobiet z chorobą Hashimoto

Wyniki prezentuje rycina 1.



Ryc. 1. Spożywanie produktów mlecznych wśród kobiet z chorobą Hashimoto. Źródło: opracowanie na podstawie badań własnych

W niniejszych badaniach wykazano, że 22% badanych nie spożywa w ogóle produktów mlecznych, a 17% w swoim menu stosuje je jedynie okazjonalnie.

4.4 Częstość występowania chorób i dolegliwości towarzyszących wśród chorych z Hashimoto

Tylko 11,9% badanych kobiet stwierdziło, iż nie choruje na żadne inne przewlekłe choroby. 88,1% udzieliło twierdzącej odpowiedzi dotyczącej występowania innych chorób, w tym dermatoz. Wśród chorób skóry najczęściej wymieniano: bielactwo, atopowe zapalenie skóry i łuszczycę. Diagram 1 prezentuje zestawienie najczęściej występujących dermatoz spośród wszystkich chorób skóry.

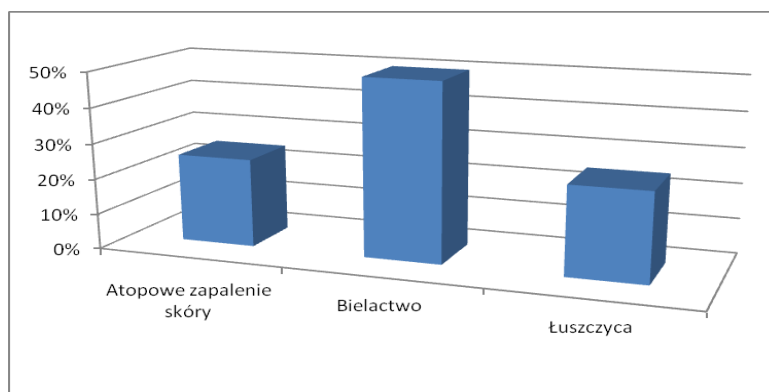


Diagram 1. Dermatozy wśród pacjentów z chorobą Hashimoto.

Opracowane na podstawie badań własnych.

Najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami wśród pacjentów z chorobą Hashimoto były zaburzenia koncentracji i zmęczenie(88,1%), następnie senność (83,3%), osłabienie (81%), problemy z pamięcią (59,5%), spadki nastroju (40,5%), osłabienie włosów i paznokci (38,1%), ból głowy (23,8%) oraz suchość skóry (23,1%).

4.5 Ocena wpływu aktywności fizycznej na pracę tarczycy

Roa i współpracownicy oceniali na podstawie populacyjnych badań kohortowych, czy istnieje związek pomiędzy aktywnością fizyczną, a wartościami TSH oraz FT4. Nie zaobserwowano istotnych różnic w poziomach hormonów odpowiedzialnych za regulację pracy tarczycy i autorzy sugerują, iż wymaga się większej liczby badań by zweryfikować ewentualną zależność, również w odniesieniu do leczenia substytucyjnego [Roa, 2020]. Werneck i współpracownicy natomiast w badaniach populacyjnych wykazali, iż intensywność wysiłku była ujemnie skorelowana z TSH i dodatnio skorelowana ze zdolnością wydzielniczą tarczycy i wskaźnikiem wrażliwości tarczycy na T4 u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy [Werneck, 2018]. Kilka badań interwencyjnych [Ahn, 2019; Onsoni, 2015; Rahimi, 2013] wskazuje iż, wysiłkowy program treningowy nie ma istotnego wpływu na poziom hormonów tarczycy. Jednak w literaturze odnaleźć można wyniki badań

potwierdzające istotnie statycznie różnice w pracy tarczycy pod wpływem wysiłku fizycznego. Masaki potwierdził, iż spadki TSH przed i po ćwiczeniach był większy w grupie z subkliniczną niedoczynnością tarczycy niż w grupie w stanie eutyreozy [Masaki, 2019]. Cinar natomiast zaobserwował, że istnieją istotne różnice w poziomie hormonów TSH, fT3 i fT4 u wszystkich osób, zarówno niećwiczących, suplementowany cynkiem, treningowych oraz suplementowanych cynkiem i treningowych, z wyjątkiem grupy kontrolnej. Co pozwoliło wysunąć przez autorów wnioski, iż regularny trening oporowy wraz z suplementacją cynku prowadzi do znacznych zmian w hormonach tarczycy i może pozytywnie wpływać na wyniki sportowe [Cinar, 2017]. Jednocześnie podkreśla się, że młode osoby z niedoczynnością tarczycy powinny regularnie ćwiczyć w celu poprawy funkcjonowania tarczycy i zmniejszenia dawki substytucyjnej tyroksyny [Bansal, 2015]. Ćwiczenia interwałowe o wysokiej intensywności tłumią obwodową konwersję T4 do T3, co oznacza dłuższy okres regeneracji po wysiłku w celu przywrócenia normalnego poziomu hormonów u osób z chorobami tarczycy [Hackney, 2012]. Według Beyleroglu ćwiczenia nie prowadziły do zwiększonej konwersji T3 do T4, ponieważ nie było istotnych zmian w poziomach fT3 w surowicy bezpośrednio po wysiłku [Beyleroglu, 2011].

5. DYSKUSJA

5.1 Główne ustalenia

W prezentowanej dysertacji oceniono odpowiedź zapalną i status antyoksydacyjny osób z chorobą Hashimoto. Oceniono częstość stosowania diety bezlaktozowej, występowania współistniejących dolegliwości oraz sprawdzono na podstawie najnowszej literatury czy aktywność fizyczna może wpływać na pracę tarczycy u osób, u których pojawiają się zaburzenia w jej funkcjonowaniu. Główne ustalenia wynikające z badań są następujące: (1) W porównaniu z grupą kontrolną, kobiety z zapaleniem tarczycy Hashimoto charakteryzowały się istotnie wyższym stężeniem IL-1 β oraz IL-6 we krwi oraz nieistotnie wyższym stężeniem TNF- α . (2) Stężenie cynku, miedzi, polifenoli oraz wskaźnik FRAP w surowicy krwi osób z chorobą Hashimoto nie różni się od wartości w surowicy krwi osób zdrowych. (3) U osób z chorobą Hashimoto w porównaniu z osobami zdrowymi istnieje podniesione stężenie substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS). (4) Jedynie 22% osób z chorobą Hashimoto stosuje rutynowo dietę ograniczającą spożycie laktozy. (5) Z chorobą Hashimoto najczęściej współistnieją choroby skóry, w tym bielactwo, atopowe zapalenie skóry i

łuszczyca. (6) Aktywność fizyczna może poprawiać pracę tarczycy oraz wpływać na zmniejszenie dawki substytucyjnie podawanej tyroksyny.

5.2 Hipoteza 1

U osób z chorobą Hashimoto stwierdza się większą odpowiedź prozapalną oraz zwiększony stres oksydacyjny w porównaniu do osób zdrowych.

5.2.1 Odpowiedź prozapalna

W niniejszych badaniach wykazano, iż w porównaniu z grupą kontrolną, kobiety z zapaleniem tarczycy Hashimoto charakteryzowały się istotnie wyższym stężeniem IL-1 β oraz IL-6 we krwi oraz nieistotnie wyższym stężeniem TNF- α . Interleukina 6 może mieć działanie prozapalne, jak i przeciwzapalne. Jej działanie przeciwzapalne wynika z zdolności do hamowania odpowiedzi zapalnej przez zmniejszanie syntezy TNF- α , IL-1 β i wpływ na ekspresję chemokin. TNF- α i IL-1 β są natomiast czynnikami, które powodują istotne zwiększenie ekspresji IL-6, a także innych cytokin z jej rodziny [Rose-John, 2006]. W ostrym zapaleniu rola IL-6 polega na ograniczaniu reakcji zapalnej, jednak w przewlekłym zapaleniu ma zaś głównie działanie prozapalne. Co może tłumaczyć jej podwyższony wynik w naszych badaniach, gdyż choroba Hashimoto związana jest z przewlekłym stanem zapalnym w obrębie tarczycy [Przybylik-Mazurek, 2007]. Również inni autorzy potwierdzają, iż w chorobach tarczycy o podłożu autoimmunologicznym występuje podwyższone stężenie interleukiny 6, która produkowana jest przez komórki pęcherzykowe tarczycy [Weetman, 199; Ruggeri, 2009, Soha, 2011]. W badaniach populacji indyjskiej, chińskiej i japońskiej wykazano, iż niektóre polimorfizmy w obrębie genów cytokin, takich jak: IFN gamma, IL6 lub TNF mają pozytywną korelację wraz z rozwojem zapalenia tarczycy Hashimoto [Chen, 2006, Rekha, 2006, Inoue, 2009]. W naszej pracy, nie ocenialiśmy polimorfizmów, jednak podwyższone stężenie wybranych cytokin może wskazywać, iż czynniki genetyczne odpowiedzialne za ich produkcję mają duże znaczenie w chorobie Hashimoto. Co wskazują również polscy badacze [Lacka, 2014].

IL-1 β uwalniana jest przez monocyty krwi obwodowej, pobudza limfocyty T do syntezy innych cytokin prozapalnych, wpływa na proliferację i różnicowanie limfocytów B. Dodatkowo stymuluje uwalnianie czynników wzrostu i chemotaktycznych, indukując migrację komórek żernych i promuje miejscowy proces zapalny. Poprzez podwyższenie temperatury ciała, działa ogólnoustrojowo i zwiększa wytwarzanie białek ostrej fazy [Rasmussen&Bendtzen, 2000]. IL-1 może odgrywać rolę w stanach fizjologicznych (eutyroza), jak i patofizjologicznych, wpływając na rozwój chorób autoimmunizacyjnych

tarczycy, gdyż pobudza ona lub nasila ekspresję wielu innych immunologicznie aktywnych cząsteczek (cząsteczki adhezyjne, cytokiny i białka regulatorowe) w komórkach nabłonkowych tarczycy [Rasmussen, 2000]. Co potwierdzają również wyniki naszych badań odnoszące się do istotnych zależności pomiędzy stężeniem cytokin prozapalnych. Wykazano, że IL-1 β odgrywa ważną, patogenetyczną rolę w autoimmunizacji tarczycy, gdyż modyfikuje szczelność nabłonka tyreocytów, zmieniając ekspresję i lokalizację białek łączących [Rasmussen&Bendtzen, 2000].

TNF- α (czynnik martwicy guza alfa) jest białkiem ostrej fazy, które inicjuje kaskadę cytokin, zwiększając przepuszczalność naczyń, odgrywa rolę w odpowiedzi zapalnej i immunologicznej. W wyniku stymulacji przez inne cytokiny np. IL-1 β dochodzi również do bezpośredniego uwalniania TNF- α . Lei Y i współpracownicy oceniali poziom wybranych czynników prozapalnych u osób z chorobami autoimmunologicznymi tarczycy, w stanie eutyrozy oraz niedoczynności w porównaniu z osobami zdrowymi. Wykazali oni, iż stężenie TNF- α było wyższe dla osób z niedoczynnością tarczycy w porównaniu z osobami z wyrównanym poziomem hormonów tarczycowych. Co ciekawe stężenie to wykazywało zależność malejącą kolejno dla niedoczynności, eutyrozy w grupie osób chorych oraz wśród osób zdrowych [Lei, 2019]. Już wyniki z lat dziewięćdziesiątych sugerują, że TNF- α jest obecny w tkance tarczycy różnych jej chorób. A limfocyty pochodzące z tarczycy są potencjalnymi producentami TNF- α , mogąc lokalnie wpływać na czynność tarczycy [Aust, 1996].

Cytokiny, takie jak IL-1beta, TNF-alfa i IL-6 odgrywa kluczową rolę w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej w autoimmunologicznej zaburzenia i dlatego są uważane za markery niedoczynności tarczycy[Mikos, 2014].

5.2.2. Stres oksydacyjny

Hipoteza odnosząca się do nasilonego stresu oksydacyjnego została potwierdzona tylko częściowo, gdyż poziom cynku, miedzi, stężenie polifenoli oraz FRAP nie różniły się w grupie osób z chorobą Hashimoto w porównaniu do osób zdrowych. Natomiast znaczące różnice pomiędzy osobami z chorobą Hashimoto, a osobami zdrowymi dotyczyły poziomu substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym, czyli powstających w wyniku peroksydacji (uszkodzenia) lipidów. Wykazaliśmy znaczące statystycznie różnice w poziomie TBARS w obu grupach. A u osób chorobą Hashimoto poziom związków powstających w wyniku uszkodzenia lipidów był znamienne wyższy.

W niniejszych badaniach najbardziej znaczące różnice pomiędzy osobami z chorobą Hashimoto, a osobami zdrowymi dotyczyły poziomu substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym czyli tych powstających w wyniku peroksydacji (uszkodzenia) lipidów. Wykazaliśmy znaczące statystycznie różnice w poziomie TBARS w obu grupach. A u osób chorobą Hashimoto poziom związków powstających w wyniku uszkodzenia lipidów był znamienne wyższy.

Największe znaczenie spośród TBARS ma dialdehyd malonowy – *MDA*. W tkankach obserwuje się wzrost stężenia *MDA* zależnie od zwiększonego wytwarzania RONS, a powstały aldehyd wykazuje działanie cytotoksyczne, mutagenne i kancerogenne [Kulbacka, 2009]. Chakrabarti i współ. jako marker stresu oksydacyjnego wykorzystali również ocenę stężenia *MDA* [Chakrabarti, 2016]. Autorzy ci stwierdzili, że poziom *MDA* był wyższy u pacjentów z niedoczynnością tarczycy przed leczeniem lewotyroksyną i/ lub suplementacją selenem niż w grupie kontrolnej. Stwierdzono również, że poziomy *MDA* uległy zmniejszeniu po leczeniu i/lub suplementacji u pacjentów z niedoczynnością tarczycy. Ponadto uzyskali oni istotną dodatnią korelację między poziomem *MDA* a wyjściowymi wartościami TSH [Chakrabarti, 2016]. Również inni autorzy uzyskali wyniki świadczące o wyższym poziomie *MDA* u pacjentów z niedoczynnością tarczycy [Lakshmi, 2013, Baskol, 2007] oraz postulowali rolę nadmiaru TSH w bezpośrednim wytwarzaniu stresu oksydacyjnego [Haribabu, 2013].

W naszych badaniach poziom cynku był niższy w grupie osób z chorobą Hashimoto w porównaniu z osobami zdrowymi, jednak różnice te nie były znaczące statystycznie. Polscy badacze sugerują, że obniżony poziom cynku w surowicy krwi chorych z Hashimoto może być związany z toczącym się procesem zapalnym w obrębie tarczycy oraz może wynikać z niedostatecznego spożycia tego pierwiastka z diety. Jednocześnie uzyskali oni wyniki wskazujące, iż wzrost miana *aTPO* był odwrotnie skorylowany z poziomem cynku w surowicy krwi badanych kobiet [Borawska, 2012]. Zatem wraz z obniżaniem się stężenia cynku w surowicy krwi, rośnie miano przeciwciał przeciwtarczycowych, co może potwierdzić rolę cynku w funkcjonowaniu obrony immunologicznej organizmu [Wieleba&Pasternak 2001, Borawska, 2012]. Wolna trijodotyronina i *fT4* potrzebują cynku, by spełnić swoją biologiczną aktywność (podobnie jak selenu i jodu), a niedobór tego pierwiastka wpływa negatywnie na aktywność metaboliczną tych hormonów [Freake, 2001]. Możliwe jest również, że zmiany w puli zmagazynowanych pierwiastków, takich jak: cynk, selen i jod w tarczycy mogą wpływać na czynność tego gruczołu w zależności od wydzielania TSH przez przysadkę, odpowiedzialnego za regulację hormonów T3 i T4 [Bellisola, 1998]. Nasze

badania sugerują ponadto, że poziom miedzi w grupie badanej był niższy niż w grupie kontrolnej, jednak bez istotnych statystycznie różnic. Rasic-Milutinovic i współ. wykazali natomiast, że stężenie miedzi u osób z chorobą Hashimoto było znacząco wyższe w porównaniu z osobami zdrowymi. Jednocześnie autorzy ci sugerują, iż stosunek miedzi i selenu może mieć wpływ na poziom hormonów tarczycy, a wyższy poziom selenu i obniżony miedzi może sprzyjać redukcji stosowanej L-tyroksyny lub też powodować stan eutyrozy przy niższych wartościach fT4 [Rasic-Milutinovic, 2016]. Mittag i wsp. uznali, iż stosunek między miedzią i selenem w surowicy krwi może stanowić marker oporności na hormony tarczycy (RTH) u osób dorosłych [Mittag, 2012]. Al-Juboori i współ. nie stwierdzili natomiast różnic w poziomie miedzi we krwi osób z niedoczynnością i osób zdrowych. Sugerują oni, iż wymaga się więcej badań by ustalić czy poziom miedzi może mieć wpływ na poziom hormonów tarczycy [Al-Juboori, 2009].

Najnowsze badania zaprezentowane przez Ruggeri i współ. wykazują, że u osób z chorobą Hashimoto biologiczny potencjał antyoksydacyjny jest obniżony, a poziom reaktywnych metabolitów tlenowych jest podniesiony, w porównaniu z osobami zdrowymi. Powyżsi autorzy wykazali, iż wskaźnik stresu oksydacyjnego (oceniany jako stosunek całkowitej ilości oksydantów i antyoksydantów) u osób z Hashimoto był statystycznie wyższy w porównaniu z grupą kontrolną [Ruggeri, 2019]. Wyniki z 2019 roku potwierdzają te uzyskane wcześniej przez wyżej wymienionych autorów [Ruggeri, 2016], co sugeruje wyraźny brak równowagi pomiędzy endogenną produkcją wolnych rodników, a obroną antyoksydacyjną czyli występowaniem stresu oksydacyjnego u pacjentów z chorobami tarczycy, szczególnie autoimmunologicznym zapaleniem tego gruczołu [Ruggeri, 2019]. Zwiększenie ilości RONS w organizmie osób z chorobą Hashimoto może wynikać z obniżenia się syntezy enzymów o działaniu antyoksydacyjnym (dysmutazy ponadtlenkowej i glutationu), będącej wynikiem obniżenia poziomu hormonów tarczycy. Ponadto wiadomo również, że hiperlipidemia, która rozwija się wraz ze spadkiem poziomu hormonów tarczycy, prowadzi do wzrostu RONS [Ruggeri, 2016]. Całkowity status antyoksydacyjny (ang. total antioxidant status, TAS) oraz całkowity status oksydacyjny (ang. total oxidant status, TOS) odzwierciedlają ogólny stan równowagi redox w organizmie [Ruggeri, 2016]. Badanie Ates i współ. porównywali poziom TAS, TOS oraz wskaźnik stresu oksydacyjnego (ang. oxidative stress index, OSI) w grupie osób z chorobą Hashimoto przy jawnej i subklinicznej niedoczynności, z eutyrozą i u osób zdrowych. Uzyskali oni wyniki, w których w każdej z faz choroby TOS i OSI znacząco wzrastało, a TAS zmniejszało się. Ponadto wystąpiła ujemna korelacja pomiędzy poziomem antyprzeciwciał przeciwtarczycowych, a ogólnym poziomem

oksydacyjnym [Ates, 2015, Baser, 2014, Nanda, 2008]. Autorzy sugerują, że jest to pierwsze badanie, które ocenia stres oksydacyjny na różnych poziomach zaawansowania choroby Hashimoto [Ates, 2015]. Podobne wyniki uzyskali inni badacze. Baser i in. doszli do wniosku, że u osób z chorobą Hashimoto w stanie eutyrozy obserwuje się niższe TAS i wyższe poziomy TOS w porównaniu z osobami zdrowymi, co sugeruje rolę stresu oksydacyjnego w autoimmunizacji tarczycy [Baser, 2014]. W badaniu Wanga i wsp. przeprowadzony w celu określenia poziomu stresu oksydacyjnego u pacjentów z rakiem tarczycy, chorobą Gravesa-Basedowa, chorobą Hashimoto i grupą kontrolną, poziom TAS był niższy, podczas gdy TOS i OSI były wyższe w niedoczynności tarczycy niż w zdrowej grupie kontrolnej [Wang, 2011]. Badacze sugerują, iż rolę stanu zapalnego w stresie oksydacyjnym można wytłumaczyć na dwa sposoby: po pierwsze, zapalenie bezpośrednio zwiększa poziom nadtlenu wodoru w komórkach nabłonka tarczycy, a po drugie aktywuje enzymy z rodziny oksydazy NADPH w limfocytach T i B, które zwiększają produkcję RONS [Wang, 2011]. Inną możliwą przyczyną jest fakt, że niedoczynność tarczycy jest związana z mniejszą produkcją hormonów wydzielanych przez ten gruczoł, a jak wiadomo hormony te mają wpływ na syntezę i aktywność biologiczną enzymów antyoksydacyjnych [Pereira, 1994, Fernandez&Videla 1996]. Zwiększenie poziomu hormonów poprzez podawanie syntetycznej lewotyroksyny może zmniejszać stres oksydacyjny [Ates, 2016]. W badaniu przeprowadzonym przez Reddy'ego i wsp. oceniono obronę antyoksydacyjną w subklinicznej i jawnej niedoczynności tarczycy i uznano, iż zmniejszenie obrony antyoksydacyjnej w jawnej niedoczynności tarczycy wynika zarówno ze zmniejszenia syntezy enzymów antyoksydacyjnych, jak i niskiej aktywności tych enzymów [Reddy, 2013]. Zatem w takim przypadku, poprzez dostarczanie egzogennych antyoksydantów, należy rozważyć możliwość zapobiegania rozwojowi jawnej niedoczynności tarczycy u osób z chorobą Hashimoto, jednocześnie należy zaplanować przyszłe badania w tym kierunku [Ates, 2016]. Wymaga się również badań oceniających czy stres oksydacyjny jest przyczyną czy rezultatem choroby Hashimoto [Ates, 2016].

5.3 Hipoteza 2

Osoby z chorobą Hashimoto wykluczają laktozę ze swojej diety.

Hipoteza nie została potwierdzona. W niniejszych badaniach wykazano, że 22% badanych nie spożywa w ogóle produktów mlecznych, a 17% w swoim menu stosuje je jedynie okazjonalnie. Stosowanie diety bezlaktozowej wśród pacjentów z Hashimoto może pozytywnie wpłynąć na przebieg choroby. Konieczne z punktu widzenia całościowej

diagnostyki badanych byłoby wykonanie badań medycznych potwierdzających lub wykluczających występowanie nietolerancji pokarmowej. Wówczas zastosowanie diety eliminacyjnej może pomóc w regulacji przebiegu choroby (brak konieczności zwiększania dawek leków [Asik, 2014; Cellini, 2014], wyregulowanie poziomów TSH czy zmniejszenie objawów żołądkowo-jelitowych[Heckl, 2016]).

5.4 Hipoteza 3

Choroba Hashimoto współlistnieje z chorobami dermatologicznymi.

Ta hipoteza uzyskała potwierdzenie. W naszej pracy wykazaliśmy, iż najczęściej współlistniejącymi chorobami są zmiany skórne, a wśród nich: bielactwo, AZS i łuszczyca.

Większość autorów sugeruje, iż wystąpienie jednej choroby o podłożu autoimmunologicznym może zwiększać ryzyko pojawienia się kolejnej [Galicka-Latała, 2007; Krysiak, 2008; Pachiakadis, 2009]. Przykładowo przeciwciała przeciwarczycowe częściej występują również u pacjentów z niedokrwistością złośliwą czy cukrzycą typu 1 [Galicka-Latała, 2007; Krysiak, 2008]. A u osób z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy częściej stwierdza się przeciwciała przeciwko błonie śluzowej żołądka [Pachiakadis, 2009]. Celiakia, łysienie plackowe, pokrzywka to przykłady chorób, z którymi współlistnieją autoimmunologiczne choroby tarczycy [Piwowar, 2014].

Choroba Hashimoto najczęściej związana jest z niedoczynnością tarczycy, a niedobór hormonów tego gruczołu może manifestować się poprzez: złe samopoczucie, stałe odczuwanie zimna, wzrost ryzyka zwiększonej masy ciała, zaburzenia gospodarki lipidowej (co za tym idzie zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych), obniżenie energii życiowej, pogorszenie sprawności intelektualnej oraz osłabienie włosów, paznokci i suchość skóry [Szwajkosz, 2017].

5.5 Hipoteza 4

Aktywność fizyczna wpływa na poziom hormonów tarczycy u osób z chorobą Hashimoto.

Na podstawie przedstawionego przeglądu literatury ciężko jest wysunąć jednoznaczne wnioski. Odnosząc się do starszej literatury również możemy znaleźć sprzeczne wyniki badań.

W chorobach tarczycy, szczególnie niedoczynności obserwuje się zmniejszenie zdolności utleniania substratów energetycznych (ATP i fosfokreatyny). Zmniejszona wydolność mięśniowa i szybsze pojawienie się zmęczenia ze względu na wewnątrzkomórkowy spadek pH i wcześniejsze zubożenia glikogenu. Ponadto w

niedoczynności obserwuje się redukcję VO_{2max} (maksymalny pułap tlenowy), obniżoną pojemność minutową serca, zwiększoną ilość mleczanu, co również przyczynia się do gorszej tolerancji wysiłku fizycznego [Sabini, 2015]. Zastosowanie w niedoczynności tarczycy leczenia substytucyjnego może poprawić tolerancję do wysiłku, jednak potrzeba większej liczby badań naukowych by potwierdzić tę zależność [Jeannette, 2014].

Natomiast badania dotyczące metabolizmu hormonów tarczycy podczas wysiłku fizycznego dają niejednorodne wyniki. Badania Ciloqlu i współ. [Ciloqlu, 2005] sugerują, iż wraz ze wzrostem intensywności treningu wzrasta poziom TSH. Natomiast zmiany hormonalne dotyczące tarczycy są widoczne najbardziej przy umiarkowanym wysiłku fizycznym, a zwiększanie intensywności prowadzi do dalszego wzrostu TSH, fT4 i T4 i obniżania się poziomu fT3 i T3. Jednak inni autorzy nie potwierdzają tych wyników. Onsori i Galedari w swych badaniach wnioskują, iż ćwiczenia aerobowe o umiarkowanej intensywności nie zmieniają znacząco poziomu TSH w osoczu [Onsori, 2015]. Wyniki uzyskane przez Hackney i Dobridge, pokazują, że po wyczerpujących ćwiczeniach następuje zwiększony poziom TSH, fT3 i fT4, ale po 90 minutowym odpoczynku wracają one do wartości wyjściowych, a dopiero po 24 godzinach wartości są mniejsze niż wyjściowe [Hackney&Dobridge, 2009].

Duży przegląd literatury [Jeannette, 2014] dotyczący wpływu zarówno jawnej jak i subklinicznej niedoczynności na zdolność do adaptacji wysiłku pokazuje, że choroba ma niekorzystne skutki dla dobrego samopoczucia fizycznego. Co dotyczy zarówno nieleczonych, jak i leczonych pacjentów z niedoczynnością. Jednocześnie chorzy cechują się większą nietolerancją na ćwiczenia fizyczne niż osoby zdrowe. Ta nietolerancja przyczynia się do odmawiania aktywności fizycznej, pogorszeniem kondycji fizycznej (zanik i osłabienie mięśni, zmęczenie, zwiększenie otyłości ciała) i zwiększonego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Jak podkreślają autorzy, regularna aktywność fizyczna przyczynia się do poprawy jakości życia (zwiększenie adaptacji fizycznej i psychicznej). Według tego przeglądu istnieją niespójne dane dotyczące skutków programów treningowych u pacjentów z pierwotną niedoczynnością tarczycy, co utrudnia również ustalenie rekomendacji dotyczących profilaktyki wtórnej. Dlatego potrzebne są badania z naciskiem na wdrażanie aktywnego trybu życia i profilaktyki schorzeń poprzez efektywne programy ćwiczeń dla tej grupy pacjentów [Jeannette, 2014].

5.6 Mocne strony i ograniczenia badań

Mocną stroną zrealizowanych badań było niewątpliwie zastosowanie analiz laboratoryjnych w części publikacji (1 i 3) oraz odniesienie wyników badań do grupy kontrolnej. Szeroki kontekst badań można również uznać za mocną stronę. Zrealizowane badania zawierają pewne ograniczenia. Brak w nich odniesienia do wartości hormonów tarczycy. Badania populacyjne na większej liczbie respondentów generują większą dokładność. A wyniki badań na podstawie ankiet mogą generować błędy ze strony respondenta.

6. WNIOSKI

1. Nie ma istotnych różnic w stężeniu cynku i miedzi w surowicy krwi osób z chorobą Hashimoto w porównaniu z osobami zdrowymi.
2. U osób z chorobą Hashimoto w porównaniu z osobami zdrowymi istnieje podniesione stężenie substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS). Mimo iż, nie ma natomiast istotnie statystycznych różnic w FRAP i stężeniu polifenoli między grupami.
3. Jedynie 22% osób z chorobą Hashimoto nie spożywa produktów mlecznych. Dieta bezlaktozowa nie jest rutynowo stosowana u chorych.
4. Najczęściej z chorobą Hashimoto współistnieją choroby skóry, w tym bielactwo, atopowe zapalenie skóry i łuszczyca.
5. Wymaga się większej liczby badań celem potwierdzenia, iż poziom aktywności fizycznej wpływa na poprawę funkcjonowania osób z chorobą Hashimoto.

6.1 Implikacje praktyczne

Jak wynika z wyników naszych badań, nie ma istotnych różnic w stężeniu cynku i miedzi w surowicy krwi osób z chorobą Hashimoto w porównaniu z osobami zdrowymi. Wydaje się zatem, że rutynowe przyjmowanie suplementów cynku i miedzi u osób z chorobą Hashimoto nie jest wskazane. Jednak zawsze należy rozważyć ocenę poziomu tych pierwiastków u osób z chorobami tarczycy, celem stwierdzenia ewentualnych niedoborów.

Podniesione stężenie substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) oznacza, że u osób z chorobą Hashimoto obserwuje się nasilony proces peroksydacji lipidów, co sugeruje zwrot ku diecie o działaniu przeciwzapalnym. Mimo iż, nie ma natomiast istotnie statystycznych różnic w FRAP i stężeniu polifenoli między grupami.

Nietolerancja laktozy może zmniejszać wchłanianie substytucyjnie podawanej lewotyrosyny i pogłębiać niekorzystne objawy. Dlatego każdą osobę z chorobą Hashimoto i współwystępowaniem dolegliwości żołądkowo-jelitowych należy diagnozować w kierunku nietolerancji laktozy (również w sytuacji braku efektów leczenia).

Osoby z chorobą Hashimoto szczególnie powinny zwrócić uwagę na stan swojej skóry i konsultować niekorzystne objawy skórne z lekarzem dermatologiem. W tym również prowadzić ewentualną diagnostykę w kierunku autoimmunologicznych chorób skóry.

Wydaje się, że regularnie prowadzona aktywność fizyczna może przynieść poprawę pracy tarczycy i zmniejszyć dawkę substytucyjnej tyrosyny.

II. BIBLIOGRAFIA

1. Agha A.M., Gad M.Z. (1995) Lipid peroxidation and lysosomal integrity in different inflammatory models in rats: the effects of indomethacin and naftazone. *Pharmacol. Res.* 32: 279–285.
2. Ahn N. et al. (2019) Exercise training-induced changes in metabolic syndrome parameters, carotid wall thickness, and thyroid function in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Pflugers Arch.* 471(3):479-489.
3. Ajjan RA, Watson PF, McIntosh RS, et al. (1996) Intrathyroidal cytokine gene expression in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol.* 105(3): 523-528.
4. Al-Juboori I.A. et al. (2009): Estimation of Serum Copper, Manganese, Selenium, and Zinc in Hypothyroidism Patients. *IUFS J Biol.* 68(2): 121-126
5. Asik M. et al. (2014) Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. *Endocrine.* 46, 279–284.
6. Ates I et al. (2016) The impact of levothyroxine sodium treatment on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis. *European Journal of Endocrinology* 174, 727–734.
7. Aust G., et al. (1996) Expression of tumour necrosis factor-alpha (TNF-®) mRNA and protein in pathological thyroid tissue and carcinoma cell lines. *Clin Exp Immunol* 1996;105:148–154
8. Banerjee B.D. et al. (1999) Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free-radical scavengers. *Toxicol. Lett.*; 107: 33–47.
9. Bansal A. et al. (2015) 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.* 3:244-6.

10. Bartsch H. (1999) Keynote address: exocyclic adducts as new risk markers for DNA damage in man. *IARC Sci. Publ.*; 150: 1–16.
11. Baskol G et al. (2007) Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patient with hypothyroidism and after treatment. *Exo Clin Endocrinol Diabetes*; 115: 522-526
12. Bellisola G. et al. (1998): The TSHdependent variation of the essential elements iodine, selenium and zinc within human thyroid tissues. *J Trace Elem Med Biol.* 12(3):177–82.
13. Benzie, I. and Strain, J. (1996) The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of “Antioxidant Power: The FRAP Assay”. *Analytical Biochemistry.* 239, 70-76.
14. Beyleroglu M. (2011) The effects of maximal aerobic exercise on cortisol and thyroid hormones in male field hockey players *Afr J Pharm Pharmacol.* 5(17): 2002-2006.
15. Borawska M. et al.: Wpływ nawyków żywieniowych i palenia papierosów na stężenie cynku w surowicy krwi kobiet z chorobą Hashimoto. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2012;3: 759–765
16. Cellini M. et al. (2014): Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. *JCEM.* <https://academic.oup.com/jcem/article/99/8/E1454/2537424> (dostęp: 17.10.2018).
17. Chakrabarti S.K. et al. (2016) Oxidative stress in hypothyroid patients and the role of antioxidant supplementation. *Indian J Endocr Metab*;20:674-678.
18. Chen R.H. et al. (2006): Proinflammatory cytokine gene polymorphisms among Hashimoto's thyroiditis patients. *J Clin Lab Anal.* 20 : 260 – 265
19. Ciloqlu F et all. (2005): Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. *Neuro Endocrinol Lett.* 26(6):830-4.
20. Cinar V. et al. (2017) Effect of Zinc Supplement and Weight Lifting Exercise on Thyroid Hormone Levels. *Indian J Physiol Pharmacol.* 61(3):232-236.
21. Deiana L, et al. (2012) Ingestion of large amounts of papaya fruit and impaired effectiveness of levothyroxine therapy. *Endocrine Practice* 18, 98–100.
22. Fernandez V & Videla LA. (1996): Hepatic glutathione biosynthetic capacity in hyperthyroid rats. *Toxicol Lett.* 89: 85-89
23. Freake HC. et al. (2001): Actions and interactions of thyroid hormone and zinc status in growing rats. *J Nutr.* 131:1135–41.
24. Galicka-Latała D., Trofimiuk M. (2007) Choroba Hashimoto (struma lymphomatosa) u chorych z cukrzycą typu 1. *Alergologia Immunologia* 4: 9-12.

25. Hackney A., Dobridge J. (2009): Thyroid hormones and the interrelationship of cortisol and prolactin: influence of prolonged, exhaustive exercise. *Endocrinol Pol.* 60(4): 252-257.
26. Hackney A. C. (2012) Thyroid hormonal responses to intensive interval versus steady-state endurance exercise sessions. *Hormones (Athens)*. 11(1):54-60.
27. Haribabu A. et al. Evaluation of protein oxidation and its association with lipid peroxidation and thyrotropin levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine* 2013;44:152-7.
28. Heckl S et al. (2016): Evidence of impaired carbohydrate assimilation in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis, *Eur J Clin Nutr.* 70: 222–228. <https://www.nature.com/articles/ejcn2015167> (dostęp 16.10.2018)
29. Inoue N. et al. (2009): Involvement of functional polymorphisms in the TNFA gene in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases and production of anti-thyrotropin receptor antibody . *Clin Exp Immunol.* 156: 199 – 204
30. Jakubowski Z. et al. (1993) Badania laboratoryjne w codziennej praktyce. Wartości referencyjne i interpretacje, MAKmed, Gdańsk
31. Jeannette A. C. et all. (2014): Impact of Overt and Subclinical Hypothyroidism on Exercise Tolerance: A Systematic Review, *Research Quarterly for Exercise and Sport.* 85:3, 365-389.
32. Kanaka–Gantenbein C. (2005) The Impact of Exercise on Thyroid Hormone Metabolism in Children and Adolescents. *Thyroid Hormones and Sport. Horm Metab Res.* 37:563-565.
33. Kandhro G.A. et al. (2009) Effect of zinc supplementation on the zinc level in serum and urine and their relation to thyroid hormone profile in male and female goitrous patients. *Clin Nutr.* 28, 2, 162-168.
34. Koszowska A. et al. (2013) Polifenole w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. *Postępy Fizjoterapii* 4: 263-266
35. Krysiak R., et al. (2008) Autoimmunologiczne zespoły wielogruzołowe. *Przegl. Lek.* 65: 393-400.
36. Kulbacka J., Saczko J., Chwiłkowska A. Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek. *Pol. Merk. Lek.*, 2009, XXVII, 157, 44- 47 (online, dostęp: 20.02.2019)
37. Lacka K et al. (2014): Interleukin 1 Beta (IL1beta) Gene Polymorphisms (SNP-511 and SNP + 3953) in Hashimoto's Thyroiditis among the Polish Population *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 122: 544–547

38. Lakshmi LJ. et al. (2013) Serum lipids and oxidative stress in hypothyroidism. *J Adv Res Biol Sci*; 5: 63-66.
39. Lankhaar J. et al. (2014) Impact of overt and subclinical hypothyroidism on exercise tolerance: a systematic review. *Res Q Exerc Sport*. 85(3):365-89.
40. Lei Y., et al. (2019): Changes in glucose-lipid metabolism, insulin resistance, and inflammatory factors in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Anal*. e22929. <https://doi.org/10.1002/jcla.22929> (online, dostę: 1.08.2019)
41. Lilja J.J. et al. (2005) Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine. *British Journal Clinical Pharmacology* 60, 337–341.
42. Masaki M. et al. (2019) Effect of acute aerobic exercise on arterial stiffness and thyroid-stimulating hormone in subclinical hypothyroidism. *Heart Vessels*. 34(8):1309-1316.
43. McCord JM. (1993) Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 26:351-357.
44. Mezzamo R.T. et al. (2016) Effect of nutrients and dietary substances on thyroid function and hypothyroidism. *Demetra: Food, Nutrition & Health*, 11(2), 427-443.
45. Mikos H. et al. (2014): The clinical role of serum concentrations of selected cytokines: IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 in diagnosis of autoimmune thyroid disease (AITD) in children. *Autoimmunity*. 47(7):466-472
46. Mittag J. et al. (2012): Serum copper as a novel biomarker for resistance to thyroid hormone. *Biochem J*. 443: 103–109
47. Munoz-Torres M, et al. (2016) Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid* 16, 1171–1173.
48. Nakagawa T. et al. (2010) IL-6 positively regulates Foxp3+CD8+ T cells in vivo. *Int Immunol*. 22(2): 129-139.
49. Nanda N. et al. (2009): Oxidative stress and protein glycation in primary hypothyroidism. Male/female difference. *Clin Exp Med*. 8: 101-108.
50. Ohkawa H et al. (1979) Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*. 95(2):351-8.
51. Onori M., Galedari M. (2015) Effects of 12 weeks aerobic exercise on plasma level of TSH and thyroid hormones in sedentary women. *Euro J Sports Exerc Sci*. 4(1):45-49.
52. Pachiadakis I. et al. (2009).: Simultaneous occurrence of hyperthyroidism and fistulizing Crohn's disease complicated with intra-abdominal fistulas and abscess: a case report and review of the literature. *Cases J*. 25: 8541.

53. Palazzo FF. et al. (2000) Death of the autoimmune thyrocyte: is it pushed or does it jump? *Thyroid*. 10(7): 561-572.
54. Piwowar W. (2014): Zaawansowane produkty utleniania białek jako potencjalny czynnik diagnostyczny i prognostyczny w chorobach o wskazywanym udziale stresu oksydacyjnego. *Postepy Hig Med Dosw*. 68: 446-458. (online, dostęp: 30.12.2018).
55. Ponichtera A., Borowiak E. (2008) Choroby tarczycy jako poważny problem medyczny. *Probl Pielęg*.16(1,2):192-198
56. Przybylik-Mazurek E. et al. (2007) Niedoczynność tarczycy na tle autoimmunologicznym *Alergologia.Immunologia*. 3-4, 64-69
57. Rahimi E. et al. (2013) The effect of resistance training on thyroid hormones. *Euro J Exp Biol*. 3(2):443-447
58. Rasic-Milutinovic et al. (2017) Potential Influence of Selenium, Copper, Zinc and Cadmium on L-Thyroxine Substitution in Patients with Hashimoto Thyroiditis and Hypothyroidism *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. Feb;125(2):79-85.
59. Rasmussen A.K., Bendtzen K., Feldt-Rasmussen U. (2000): Thyrocyte-interleukin-1 interactions. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108(2): 67-71.
60. Rasmussen A.K. (2000): Cytokine actions on the thyroid gland. *Dan Med Bull*. 47(2): 94-114.
61. Ratajczak A.E. et al. (2017) Zalecenia żywieniowe w niedoczynności tarczycy i chorobie Hashimoto. *Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne* 7(4), 305–311.
62. Reddy VS. et al. (2013): Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism. *Horm Metab Res*. 45: 754- 758.
63. Rekha P. L., Ishaq M., Valluri V. (2006): A differential association of interferon gamma high-producing allele T and low-producing allele A (+ 874 A/T) with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease . *Scand J Immunol* 64 : 438 – 443
64. Roa Dueñas O. H. et al. (2020) Thyroid Function and Physical Activity: A Population-Based Cohort Study. *Thyroid*. Epub ahead of print. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33198599/>)
65. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA (2006): Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol*. 80(2): 227-236
66. Ruggeri R. M. et al. (2016) Oxidative stress and advanced Glycation End Products (AGES) in Hashimotos thyroiditis. *Thyroid*. 26(4):504-511.

67. Ruggeri R. M. et al. (2019) Increased serum interleukin-37 (IL-37) levels correlate with oxidative stress parameters in Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* Feb;42(2): 199-205.
68. Ruggeri R. M. et al. (2009): Serum hepatocyte growth factor (HGF) is increased in Hashimoto's thyroiditis either or nor associated with nodular goiter as compared with healthy non-goitrous individuals. *J Endocrinol Invest.* 32: 465–469.
69. Sabini E, et al. (2015) Thyroid dysfunction and physical activity: clinical and therapeutic implications. *JSA.* 1:20-24.
70. Singleton, V. and Rossi, J. (1956) Colorimetry of Total Phenolic Compounds with Phosphomolybdic-Phosphotungstic Acid Reagents. *American Journal of Enology and Viticulture.* 16: 144-158.
71. Soha Z. et al. (2011): Serum Levels Of Proinflammatory Cytokines (Interleukin 6 & Interleukin 15) And Adiponectin In Hashimoto's Thyroiditis With Different Thyroid Function States *Journal of American Science.* 7(6): 1156-1162.
72. Szczebłowska D. et al. (2011) Choroby autoimmunizacyjne w praktyce lekarskiej. *Pediatr Med Rodz.* 7 (3): 218-222
73. Sz wajkosz K., et al. (2017) Niedoczynność tarczycy jako skutek przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia gruczołu tarczowego, *Journal of Education, Health and Sport.* 7(5):41-54.
74. Tomczyńska M. et al. (2016) Zaburzenia procesów hemostazy w autoimmunizacyjnych chorobach tarczycy. *Choroby Serca i Naczyń* 13 (3): 214–221
75. Valko M. et al. (2007) Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39:44-84.
76. Uchida K. (2003) 4-Hydroxy-2-nonenal: a product and mediator of oxidative stress. *Prog. Lipid Res.*; 42: 318–343.
77. Wang D. et al. (2011): Total oxidant/antioxidant status in sera of patients with thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer.* 18: 773-782
78. Weetman A.P., Bright-Thomas R., Freeman M. (1990): Regulation of interleukin-6 release by human thyrocytes. *J Endocrinol* 127(2): 357-361.
79. Werneck F. Z. et al. (2018) Exercise training improves quality of life in women with subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial. *Arch Endocrinol Metab.* 62(5):530-536.
80. Wieleba E, Pasternak K. Pierwiastki śladowe w systemie antyoksydacyjnym zwierząt. *Med Wet* 2001; 57(11): 788-791.

81. Włochal M. et al. (2014) The effects of vitamins and trace minerals on chronic autoimmune thyroiditis. *Journal of Medical Science* 2 (83): 167-172.
82. WHO Global Recommendations (2020): <https://www.who.int/teams/health-promotion/physical-activity/developing-guidelines-on-physical-activity-and-sedentary-behaviour> (dostęp: 31.05.2021)
83. Wojtasik W. et al. (2015) A. Selected issues concerning the impact of physical exercise on the human organism. *J Edu Health Sport*. 5(10):350-372.

III. STRESZCZENIE

Cel: Celem niniejszej pracy była analiza wybranych wskaźników stresu oksydacyjnego oraz stanu zapalnego u osób z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto w porównaniu do osób zdrowych. Jak również odpowiedź na pytanie, w jaki sposób aktywność fizyczna wpływa na poziom hormonów tarczycy i jaki jej rodzaj jest szczególnie polecany w niedoczynności tarczycy. Ponadto celem opracowania była również ocena częstości stosowania diety bezlaktozowej oraz najczęściej pojawiające się dolegliwości wśród chorych z Hashimoto.

Metody: W badaniu wzięły udział osoby ze stwierdzoną chorobą Hashimoto oraz grupa kontrolna, osób zdrowych. Stężenia interleukiny 1 (IL-1 β), interleukiny 6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów alfa ~~alfa~~ (TNF) - α były mierzone za pomocą metody immunoenzymatycznej ELISA. Stężenie cynku (Cu) i miedzi (Zn) w surowicy został oznaczony metodą atomowej spektrometrii absorpcyjnej. W celu określenia stężeń całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza została zastosowana metoda kalorymetryczna (zdolność do obniżania stężenia żelaza w osoczu, FRAP), stężenie substancji reaktywnych z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) i całkowite związki fenolowe. Ocenę częstości stosowania diety bezlaktozowej oraz częstości występowania chorób towarzyszących i najczęściej pojawiających się dolegliwości wśród pacjentów z chorobą Hashimoto posłużyła krótka autorska ankieta. Oceny wpływu aktywności fizycznej dokonano na podstawie przeglądu literatury.

Wyniki: W porównaniu z grupą kontrolną, kobiety z zapaleniem tarczycy Hashimoto charakteryzowały się istotnie wyższym stężeniem IL-1 β oraz IL-6 we krwi oraz nieistotnie wyższym stężeniem TNF- α . Analiza porównawcza poziomu wskaźników biochemicznych oznaczanych we krwi w spoczynku pomiędzy dwoma grupami wykazała istotną różnicę w stężeniu TBARS ($p < 0.0001$), bez istotnych różnic w stężeniu Zn, Cu, FRAP oraz całkowitej zawartości polifenoli. Jedynie 22% badanych stosuje rutynowo dietę bezlaktozową.

Najczęściej zgłaszanymi wśród pacjentów z Hashimoto to choroby skórne. Aktywność fizyczna może wpływać na pracę tarczycy.

Wnioski: Choroba Hashimoto związana jest ze zwiększoną odpowiedzią zapalną. Wymaga się diagnostyki pacjentów w kierunku innych chorób, w tym dermatoz czy nietolerancji laktozy.

IV. SUMMARY

Aim: The aim of this study was to analyze selected indicators of oxidative stress and inflammation in people with autoimmune Hashimoto's thyroiditis compared to healthy people. As well as the answer to the question of how physical activity affects the level of thyroid hormones and what type of activity is especially recommended in hypothyroidism. In addition, the aim of the study was also to assess the frequency of using a lactose-free diet and the most common complaints among patients with Hashimoto's.

Methods: People with diagnosed Hashimoto's disease and a control group of healthy people participated in the study. Concentrations of interleukin 1 (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF) - α were measured by an enzyme immunoassay ELISA method. The concentration of zinc (Zn) and copper (Cu) in the serum was determined by atomic absorption spectrometry. The calorimetric method (ability to lower plasma iron concentration, FRAP), concentration of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) and total phenolic compounds were used to determine the concentrations of total antioxidant capacity of the plasma. A short proprietary questionnaire was used to assess the frequency of using a lactose-free diet and the frequency of comorbidities and the most common ailments among patients with Hashimoto's disease. The impact of physical activity was assessed on the basis of a literature review.

Results: Compared to the control group, women with Hashimoto's thyroiditis were characterized by a significantly higher concentration of IL-1 β and IL-6 in the blood and a significantly higher concentration of TNF- α . The comparative analysis of the level of biochemical indicators determined in blood at rest between the two groups showed a significant difference in TBARS concentration ($p < 0.0001$), without significant differences in the concentration of Zn, Cu, FRAP and the total content of polyphenols. Only 22% of respondents routinely follow a lactose-free diet. The most commonly reported among Hashimoto's patients are skin diseases. Physical activity can affect how the thyroid gland works.

Conclusions: Hashimoto's disease is associated with an increased inflammatory response. Patients must be diagnosed for other diseases, including dermatoses or lactose intolerance.

