



EEN VERHOOGDE JODIUMINTAKE LIJKT DE AUTO-
IMMUNITEIT VAN DE SCHILDKLIER TE KUNNEN
VERERGEREN.

Samenvatting

De schildklierziekte van Hashimoto is de meest voorkomende auto-immuunziekte met een incidentie van ongeveer 4,5 per 1000 vrouwen per jaar en 0,9 per 1000 per jaar voor mannen. De reguliere behandeling omvat het suppleren van schildklierhormoon. Veel patiënten kampen ondanks een goede biochemische instelling op schildklierhormoon nog met restklachten. Middels integrale bijstelling van de verschillende leefstijlfactoren kan ook de auto-immuuninflammatie aangepakt worden, waardoor patiënten weer grip op hun gezondheid krijgen en hun klachten kunnen verminderen.



Integrale behandeling van Hashimoto's thyreoïditis

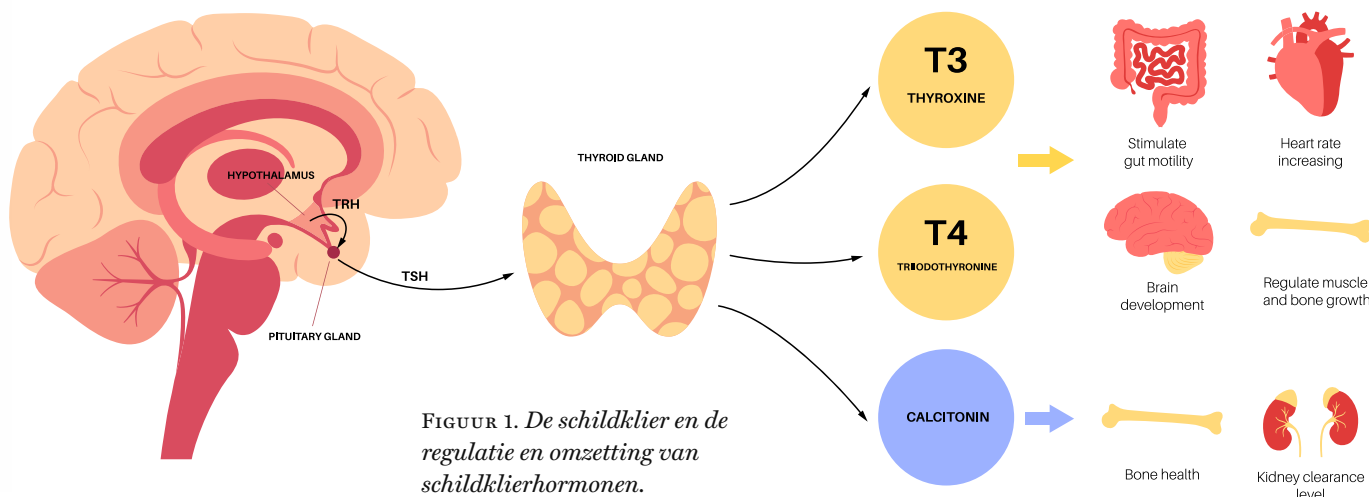
In 1912 ontdekte dr. Hakaru Hashimoto de ziekte die later naar hem werd genoemd en die ook Hashimoto's thyreoïditis (HT) heet. Het is een auto-immuunontsteking van de schildklier; de meest voorkomende oorzaak van hypothyreoïdie én de meest voorkomende auto-immuunziekte. Soms duurt het jaren voor de juiste diagnose is gesteld en de behandeling met schildklierhormoon is lang niet altijd bevredigend. Maar met een integrale aanpak van diverse leefstijlfactoren kunnen patiënten weer grip krijgen op hun gezondheid.

Er is sprake van een toename van de incidentie van HT – momenteel 4,5 per 1000 vrouwen per jaar en 0,9 per 1000 per jaar voor mannen^[1] – en de ziekte ontstaat ook op steeds jongere leeftijd.^[2] Het kan lang duren voor de diagnose wordt vastgesteld. Het merendeel van de patiënten heeft schildklierantistoffen, met name tegen thyroidperoxidase (TPO) of thyreoglobuline (Tg). De prevalentie van TPO-antistoffen in de bevolking ligt rond de 14-20%.^[1,3] Andersom komen TPO-antistoffen bij 95% van de HT-patiënten voor.^[4] Tg-antistoffen zijn minder sensitief; ze zijn bij 60-80% van de patiënten positief. Zeldzamer zijn antistoffen tegen de natrium-jodium-symporter (17-31%) of pendrine (9-11%).

Het ontstaan van auto-antistoffen kan vele jaren voorafgaan aan het ontwikkelen van de klinische manifestaties van een auto-immuunziekte.^[5] Na het stadium van stille

auto-immuniteit (antistoffen positief, zonder symptomen of weefselverlies) volgt auto-immuun-reactiviteit (met symptomen, nog normaal TSH: schildklier stimulerend hormoon) en vervolgens een auto-immuunziekte met meetbare weefselschade en verhoogd TSH. De auto-immuun-inflammatie zorgt daarnaast ook voor verminderde omzetting van het schildklierhormoon thyroxine (T4) naar tri-joodthyronine (T3). Dit komt door remming van het enzym 5'-deiodinase en door een verstoorde werking van de schildklierreceptor en transcriptie van T3-gecontroleerde genen (zie figuur 1).^[6,7]

De meeste HT-patiënten weten niet dat ze een auto-immuunziekte hebben; het wordt ze niet verteld en de auto-antistoffen worden meestal niet bepaald. Omdat de klachten soms vaag zijn en in de beginfase de schildklierhormonen nog in het normale gebied vallen kan het jaren duren voordat de diagnose gesteld is.



FIGUUR 1. De schildklier en de regulatie en omzetting van schildklierhormonen.

De oorzaak van HT is multifactorieel. Er is sprake van een genetische aanleg, met daarnaast omgevingsfactoren en existentiële factoren.^[8,9] Er zijn vele genen die betrokken kunnen zijn bij auto-immuunschildklierziekten. En er worden er steeds meer ontdekt. De best gekarakteriseerde genen zijn o.a. humaan leukocytenantigeen DR, de eiwitreceptor CTLA-4, eiwit tyrosine fosfatase-22 (PTPN22), CD40 en de thyroglobuline- en TSH-receptorgenen.

Als het om omgevingsfactoren gaat is de verbeterde hygiëne en het gebrek aan infecties een trigger. Ze verhogen het risico op allergieën en auto-immuunziekten, door verschuiving van microbiële reacties naar allergieën en auto-immuunziekten. Een andere factor die betrokken is bij de oorzaak en de progressie van HT is jodium. Een verhoogde jodiumintake lijkt de auto-immuniteit van de schildklier te kunnen verergeren. Meerdere klinische en epidemiologische studies laten een relatie zien tussen verhoging van de jodiumintake en toename van de TPO-antistoffen en auto-immuun schildklierontstekingen.^[9]

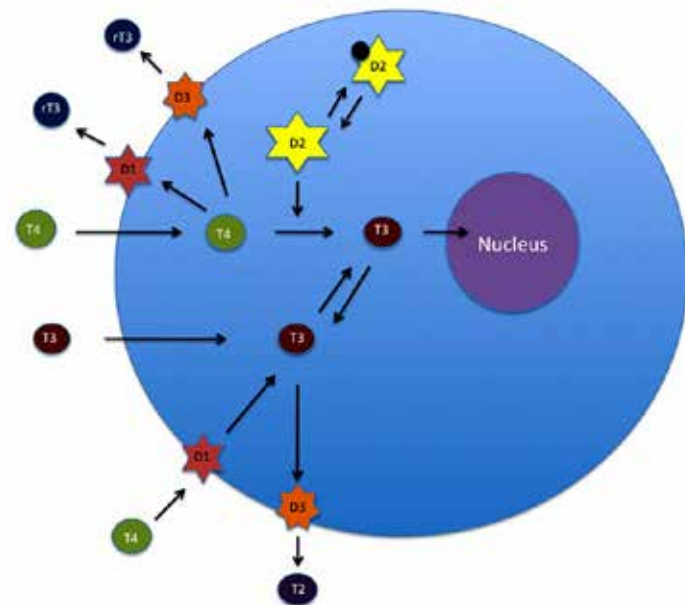
Daarentegen is een lage seleniumintake geassocieerd met een hogere prevalentie van schildklierauto-immuniteit.^[10,11] De schildklier bevat meer selenium per gram weefsel dan elk ander orgaan. Een seleniumtekort vermindert de expressie van selenoproteïnen, waaronder glutathion peroxidases, thioredoxin reductases en deiodinases. Deze zijn betrokken bij cellulaire antioxidant-verdedigingssystemen en redoxcontrole. Uit onderzoek is gebleken dat seleniumsuppletie bij een deel van de patiënten de TPO-antistoffen zouden kunnen verlagen.

Lage serumspiegels vitamine D zijn geassocieerd met een hogere prevalentie van TPO-antistoffen. Vitamine D-suppletie kan mogelijk de auto-immuniteit van de schildklier verminderen.^[12,13]

Verder katalyseert ijzer de activiteit van TPO; een ijzertekort resulteert in een verminderde schildklierfunctie. Daarnaast bestaat er een duidelijke associatie tussen vitamine B12-tekort op basis van pernicioze anemie en auto-immuunschildklierziekten. Ten slotte is er een sterke samenhang met specifieke voedingsstoffen en HT.^[14] Deze relatie wordt uitgewerkt in het artikel Het Hashimoto eliminatiedieet (pag. 18-21).

Te sterke bloedglucose- en insulineschommelingen kunnen de auto-immuniteit verergeren. Andersom kan HT iemand gevoeliger maken voor hypoglycemie en insulineresistentie. Hyperglykemie voorziet in de productie van voortgeschreden versuikeringseindproducten (advanced glycation end products: AGEs) en binding van AGEs aan RAGE-receptoren en verergert de auto-immuuninflammatie.

Bij auto-immuunziekten is er een duidelijke relatie met het bestaan van dysbiose en verminderde diversiteit van het darmmicrobioom. Bij HT wordt ook vaak verhoogde intestinale permeabiliteit oftewel leaky gut gezien.^[15] Het darmmicrobioom heeft daarnaast ook invloed op de opname van het schildklierhormoon. Dit komt uit medicatie en daarnaast ook uit de enterohepatische kringloop



FIGUUR 2. De verschillende deiodinases en hun werking bij de omzetting van schildklierhormonen. D2 = 5' deiodinase

van het lichaamseigen hormoon. Schildklierhormoon zelf heeft weer invloed op de darmmotiliteit, de galblaasfunctie, de ontwikkeling van darmepitheelcellen en de samenstelling van het darmmicrobioom. U leest meer over deze relatie in het artikel Schildklier en de darm (pag. 22-27).

Bij de integrale benadering van HT kijken we ook naar andere 'omgevingsfactoren', zoals medicatie en infecties. Bepaalde medicatie kan een auto-immuun-thyreoïditis uitlokken, zoals interferon-alfa, interferon-gamma, interleukin-2 (IL-2), granulocyt-macrofaag koloniestimulerende factor (GM-CSF), tyrosinekinaseremmers, checkpoint inhibitors (anti-programmed cell death 1 antibodies: PD1-remmers).

Van virale, bacteriële en parasitaire infecties is bekend dat ze HT kunnen veroorzaken.^[16] Dit is beschreven voor o.a. Epstein-Barrvirus, *Yersinia enterocolitica*, humaan T-lymfotroop virus type 1 (HLTV1), hepatitis C (HCV), humaan herpes virus 6 (HHV-6), parvovirus B-19, rubella, herpes simplex, *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii*, *Candida albicans*, cytomegalovirus, *Borrelia burgdorferi* en het severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Er zijn veel milieutoxische en hormoon versturende stoffen met effecten op de schildklier. Verhoogde auto-antistoffen en schildklierontsteking zijn beschreven bij o.a. bisfenol-A en structurele analogen, ftalaten, pesticiden, perchloraat, brandvertragers (zoals PBDE's), luchtvervuiling, benzeen, pcb's, kwik, polycyclische aromatische koolwaterstoffen (paks), organochloorverbindingen en fenolen.^[17] Straling (therapeutisch of vanuit de omgeving) kan schade aan de schildkliercellen en schildklierauto-immuniteit veroorzaken. Tabaksrook bevat verschillende krachtige goitrogenen. Stoppen met roken is echter weer gerelateerd aan een verhoogd risico op het stijgen van anti-TG en anti-TPO-antistoffen.

Bij HT wordt vaak verhoogde intestinale permeabiliteit oftewel leaky gut gezien.

Iets soortgelijks zien we bij alcohol; een matig gebruik lijkt een gunstig effect te hebben op het immuunsysteem en zo mogelijk te beschermen tegen AI-ziekten. En daarmee zijn we bij leefstijlfactoren aangekomen. Beweging heeft een positieve invloed op het immuunsysteem en verlaagt inflammatie. Door de vrije radicalen die geproduceerd worden bij fysieke inspanning worden enzymen geactiveerd die antioxidanten produceren. Ook zorgt beweging voor een stijging van regulerende T-cellen, verminderde afgifte van immuunglobulinen en verminderde Th1 cel-productie. Overtraining daarentegen kan inflammatie juist verergeren.^[18]

Een goed circadiaans ritme is belangrijk voor modulatie van het immuunsysteem. Gebrek aan slaap zorgt voor verstoring van het immuunsysteem, verminderde diversiteit van het darmmicrobioom en voor een verstoorde bijnierfunctie, welke de auto-immuniteit weer verergeren.

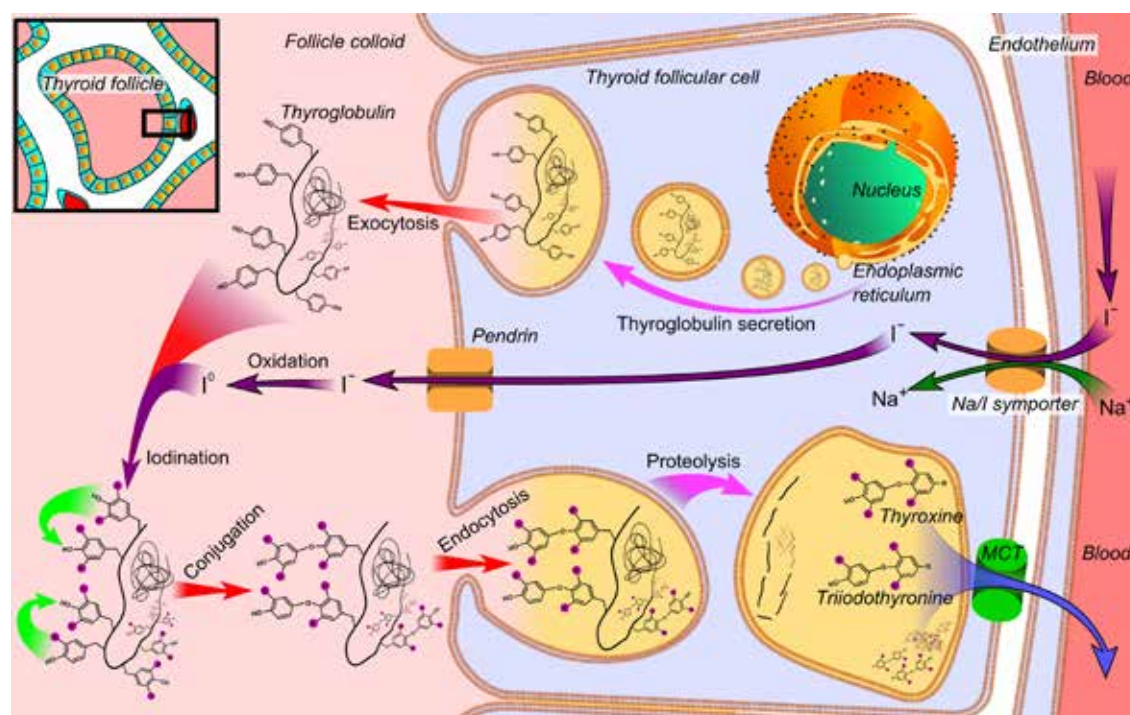
Studies laten zien dat er een relatie bestaat tussen stress-gerelateerde aandoeningen en auto-immuunziekten. Adverse childhood experiences (ACE's) en trauma's op latere leeftijd geven een verhoogde kans op auto-immuunziekten. Het mechanisme hiervoor is nog niet volledig vastgesteld. Stress beïnvloedt het immuunsysteem via het zenuwstelsel (sympatisch/parasympatisch) en via het endocriene systeem (o.a. hypothalamus-hypofyse-bijnieras).

Vrouwen zijn bij bijna alle auto-immuunziekten in de meerderheid, voor HT is dit zeer uitgesproken. Een reden zouden de immuun-modulerende effecten van oestrogenen kunnen vormen. Ook het X-chromosoom zelf en microchimerie – het aanwezig zijn van foetale cellen in het lichaam – lijken een rol te spelen. Tijdens een zwanger-

schap stijgen de regulerende T-cellen en dalen de schildklierantistoffen. Vanaf ongeveer zes weken postpartum kan er opvlamming van de auto-immuniteit optreden.

De NHG-standaard schildklier-aandoeningen adviseert huisartsen om bij het vermoeden van een schildklierfunctiestoornis een TSH-waarde te laten bepalen en als deze afwijkend is ook het vrije T4.^[19] TPO-antistoffen hoeven niet bepaald te worden voor de diagnose hypothyreoïdie, omdat deze onvoldoende onderscheidend vermogen zouden hebben om te differentiëren tussen de onderliggende oorzaken. Daarnaast geeft de standaard aan dat levenslange substitutietherapie met levothyroxine nodig is en dat bij aanvang van de behandeling benadrukt moet worden dat sommige patiënten restklachten blijven houden. Een combinatiebehandeling van levothyroxine met liothyronine (T3) wordt niet aanbevolen, omdat er geen voordelen aangetoond zijn boven behandeling met alleen levothyroxine en gegevens over de veiligheid op lange termijn ontbreken.

In de tweede lijn worden door internisten meestal wel de schildklierantistoffen bepaald, alhoewel de richtlijn dit alleen adviseert teneinde bij een subklinische hypothyreoïdie het risico van manifeste hypothyreoïdie te kunnen inschatten.^[20] Bij persisterende klachten wordt er vaak uitgebreider onderzoek naar andere aandoeningen ingezet (diabetes mellitus type 1, bijnierschorsinsufficiëntie, pernecieuze anemie, coeliakie) en zal een deel van de internisten combinatietherapie met liothyronine voorschrijven, aangezien de richtlijn sinds 2012 aangeeft dat dit kan worden overwogen als experimentele behandeling. Het gebruik van dierlijke schildklierhormoonpreparaten wordt ontraden. >



FIGUUR 3. Weergave van de schildklierhormoonsynthese, waarbij thyroid peroxidase (TPO) zorgt voor de oxidatie van jodium (I_2) oxidatie en de iodinatie van de tyrosylresiduen van het thyroglobuline molecuul



Bij de integrale aanpak van HT echter wordt er naast het voorschrijven van schildklierhormoon ook gewerkt aan de verschillende triggers van de auto-immuunontsteking. De belangrijkste hiervan zijn voeding en darmgezondheid, (gebrek aan) beweging, slaapkwaliteit/ circadiaans ritme, blootstelling aan toxinen/hormoon verstorende stoffen en chronische stress waaronder doorgemaakte ACE's.

Het is van belang om allereerst te streven naar euthyreoïdie, vanwege de regulerende werking van schildklierhormoon op het immuunsysteem. In overleg met de patiënt kan dit met monotherapie levothyroxine, of middels een combinatiebehandeling met liothyronine.

Bij de meeste patiënten spelen voeding en darmgezondheid een belangrijke rol. De spijsvertering moet van 'mond tot kont' geoptimaliseerd worden. Dat start met een goede mondgezondheid en voldoende kauwen. Vervolgens moet er voldoende maagzuur zijn voor de vertering van eiwitten en bescherming tegen pathogene micro-organismen. Een goede werking van de galblaas en pancreas is belangrijk voor de vet- en koolhydraatvertering. De motiliteit van het maag-darmstelsel staat onder invloed van schildklierhormoon; andersom is een goede motiliteit belangrijk voor het voorkomen van problemen zoals Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) of dysbiose.

Het microbioom kan onderzocht worden op diversiteit, dysbiose, de immuniteit van het darmslijmvlies en aanwijzingen voor inflammatie en verhoogde doorlaatbaarheid ervan. Verstoringen hierin kunnen behandeld worden met aanpassingen in de voeding en leefstijl, pre- en probiotica en ondersteunende supplementen.

Bij de integrale aanpak van HT wordt ook gewerkt aan de verschillende triggers van de auto-immuunontsteking.

Daarnaast is het belangrijk om voedingsmiddelen te vermijden die inflammatie en/of kruisreactiviteit met de schildklier veroorzaken, waarvan gluten en zuivel de meest voorkomende zijn. Dit kan met behulp van een eliminatiedieet zoals het auto-immuun paleo protocol^[21], of een IgG voedingsintolerantietest. Ook dient gestreefd te worden naar een stabiele bloedsuikerspiegel, dus met name naar het vermijden van toegevoegde suikers en het behandelen van insulineresistentie. Een overmatige jodiumintake dient vermeden worden. Als basissupplementen worden selenium en vitamine D geadviseerd.

Patiënten krijgen het advies om dagelijks voldoende te bewegen. Sportief bewegen moet ontspannend zijn, zoals yoga en wandelen, en niet te belastend. Intensievere sportbeoefening kan opgepakt worden zodra de inflammatie verbeterd is. Bij patiënten met slaapproblemen worden strategieën toegepast om het circadiaans ritme te herstellen, zoals verminderen van kunstmatig licht, eten en intensieve beweging voor het slapen gaan.

Patiënten krijgen tips om toxinen en hormoon verstorende stoffen te vermijden; eten en drinken niet in plastic opwarmen bijvoorbeeld, kiezen voor biologische voeding en natuurlijke cosmetica.

Bij chronische stress worden body-mindtechnieken geadviseerd, zoals meditatie en mindfulness. Verbindende contacten en zingeving zijn ook hier onmisbaar. Eventueel dient er traumaverwerking plaats te vinden bij een daarvoor geschikte therapeut.

Bij deze integrale aanpak is het belangrijk om uit te leggen dat er gestreefd wordt naar het in remissie brengen van de ziekte, maar dat de ziekte altijd weer kan opvlammen. Het gaat hier dan ook om een verandering naar een permanente gezonde, natuurlijke leefstijl, met kennis over de persoonlijke triggers en handvatten om bij een opvlaming weer snel rust in het systeem te kunnen brengen. Acceptatie, geduld en zelfcompassie zijn hierbij onmisbaar.

www.hashimotospecialist.nl

www.hormoonpoli.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

U vindt de bronvermelding op pagina 50 van dit tijdschrift en op www.orthofyto.com bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen daar inloggen