



**Universitat**  
de les Illes Balears

## **TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

# **EFFECTOS DE UNA DIETA ANTIINFLAMATORIA EN PACIENTES CON TIROIDITIS DE HASHIMOTO**

**Silvia González Belchí**

**Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana**

**(Especialidad/Itinerario *Nutrición Clínica*)**

**Centro de Estudios de Postgrado**

**Año Académico 2020-21**

# **EFFECTOS DE UNA DIETA ANTIINFLAMATORIA EN PACIENTES CON TIROIDITIS DE HASHIMOTO**

**Silvia González Belchí**

**Trabajo de Fin de Máster**

**Centro de Estudios de Postgrado**

**Universidad de las Illes Balears**

**Año Académico 2020-21**

Palabras clave del trabajo:

Tiroiditis de Hashimoto, dieta antiinflamatoria, autoinmunidad tiroidea, inflamación,  
trastorno autoinmune

*Nombre Tutor/Tutora del Trabajo Antoni Sureda Gomila*



# ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	8
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	11
HIPÓTESIS.....	11
OBJETIVOS .....	12
<b>Objetivos generales</b> .....	12
<b>Objetivos específicos</b> .....	12
METODOLOGÍA .....	13
<b>Población de referencia y de estudio</b> .....	13
<b>Criterios de inclusión y exclusión</b> .....	13
<b>Tamaño muestral y procedimiento de muestreo</b> .....	13
<b>Diseño del estudio</b> .....	14
<i>Intervención dietética</i> .....	15
<b>Variables (dependientes e independientes)</b> .....	16
<i>Variables independientes</i> .....	16
<i>Variables dependientes</i> .....	16
<b>Recogida de datos y fuentes de información</b> .....	17
<i>Medidas antropométricas</i> .....	17
<i>Parámetros bioquímicos</i> .....	17
<i>Calidad de vida y manifestaciones clínicas</i> .....	17
<i>Valoración de hábitos dietéticos</i> .....	18
<b>Análisis de datos</b> .....	19
<b>Dificultades y limitaciones del estudio</b> .....	20
<b>Consideraciones éticas</b> .....	20
PLAN DE TRABAJO .....	22
<i>Primera fase</i> .....	22
<i>Segunda fase</i> .....	22
<i>Tercera fase</i> .....	22
<i>Cuarta fase</i> .....	23
<i>Quinta fase</i> .....	23
<i>Sexta fase</i> .....	23
ANEXOS.....	24
<b>ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO</b> .....	24

CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	27
<i>ANEXO II: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS</i> .....	28
<i>ANEXO III: CFCGA</i> .....	26
<i>ANEXO IV: CUESTIONARIO "MEDAS"</i> .....	27
<i>ANEXO V: CUESTIONARIO "THYPRO"</i> .....	28
<i>ANEXO VI: REGISTRO DE 24H</i> .....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32

## **RESUMEN**

La tiroiditis de Hashimoto (TH), también llamada tiroiditis linfocítica crónica o autoinmune, es una enfermedad tiroidea autoinmune caracterizada por un aumento del volumen tiroideo, infiltración de linfocitos del parénquima y la presencia de anticuerpos específicos contra los antígenos tiroideos. Es la enfermedad autoinmune más frecuente y la causa más común de hipotiroidismo. La etiología de la TH está influenciada por factores genéticos, ambientales y epigenéticos, entre otros.

Diversos estudios han evidenciado que algunos nutrientes, sobre todo los relacionados con un perfil pro-inflamatorio, están relacionados con la autoinmunidad tiroidea. Además, un estado redox alterado influye en la patogenia de las enfermedades autoinmunes.

El tratamiento actual de esta enfermedad consiste en el reemplazo hormonal con levotiroxina (L-T4). En muchas ocasiones, a pesar del tratamiento médico, las personas con TH persisten con numerosos síntomas, como fatiga crónica e irritabilidad, piel seca, caída del cabello, nerviosismo y deterioro de la calidad de vida.

El objetivo del presente estudio es evaluar el impacto de una dieta con perfil antiinflamatorio en las manifestaciones clínicas, los marcadores bioquímicos y en la calidad de vida, de una población entre 18 y 65 años que sufre TH.

## **PALABRAS CLAVE**

Tiroiditis de Hashimoto, dieta antiinflamatoria, autoinmunidad tiroidea, inflamación, trastorno autoinmune.

## **ABSTRACT**

Hashimoto's thyroiditis (HT), also called autoimmune or chronic lymphocytic thyroiditis, is an autoimmune thyroid disease characterised by increased thyroid volume, parenchymal lymphocyte infiltration and the presence of specific antibodies against thyroid antigens. It is the most common autoimmune disease and the most common cause of hypothyroidism. The etiology of HT is influenced by genetic, environmental, and epigenetic factors, among others.

Several studies have shown that some nutrients, especially those related to a pro-inflammatory profile, are associated with thyroid autoimmunity. In addition, an altered redox state influences the pathogenesis of autoimmune diseases.

Current treatment for this disease consists of hormone replacement with levothyroxine (L-T4). In many cases, despite medical treatment, people with HT persist with numerous symptoms, such as chronic fatigue and irritability, dry skin, hair loss, nervousness and impaired quality of life.

The objective of the present study is to evaluate the impact of a diet with an anti-inflammatory profile on clinical manifestations, biochemical markers and quality of life in a population aged 18-65 years with HT.

## **KEYWORDS**

Hashimoto's thyroiditis, anti-inflammatory diet, thyroid autoimmunity, inflammation, autoimmune disorder.

## ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La tiroiditis de Hashimoto (TH), también llamada tiroiditis linfocítica crónica o autoinmune, es una enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) caracterizada por un aumento del volumen tiroideo, infiltración de linfocitos del parénquima y la presencia de anticuerpos específicos contra los antígenos tiroideos (1). Su nombre se debe al médico que la describió por primera vez en 1912, Hakaru Hashimoto, quien informó de pacientes con infiltración por linfocitos en la glándula tiroidea, atrofia de células foliculares, bocio y fibrosis (2).

Tanto la TH con la enfermedad de Graves (EG), son las AITD más frecuentes (3). La TH es la enfermedad autoinmune más frecuente y la causa más habitual de hipotiroidismo, siendo más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación 8:1 (4). La presencia de anticuerpos antitiroideos es muy común y está relacionada con el desarrollo de hipotiroidismo; además, su frecuencia aumenta con la edad. Existe una heterogeneidad geográfica, aunque se ha observado que la patología es más frecuente en países con suficiencia de yodo en comparación con los que tienen deficiencia (3). También se han observado diferencias en la prevalencia de anticuerpos tiroideos según la raza. Curiosamente, el tabaquismo, aunque aumenta la incidencia de la enfermedad de Graves, disminuye los anticuerpos tiroideos y el riesgo de desarrollar hipotiroidismo (3).

El diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto se establece actualmente por una combinación de características clínicas, presencia de anticuerpos séricos contra antígenos tiroideos, principalmente contra tiroperoxidasa (TPO-Ab) y tiroglobulina (Tg-Ab); un parénquima de la glándula hipoecogénico y dishomogéneo en la ecografía; niveles elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH), con hormonas tiroideas (LT4) en suero normales o bajas (solo en una fracción de pacientes). La captación tiroidea de yodo radiactivo y el examen citológico del aspirado tiroideo se utilizan con menos frecuencia (5).

El objetivo principal del tratamiento de la TH es el control del hipotiroidismo y consiste en la administración oral de una hormona sintética, la Levotiroxina 4 (L-T4), a una dosis de 1,6-1,8 microgramos por kilo. La terapia de sustitución debe prolongarse durante toda la vida para lograr niveles normales de tirotrópica circulante (TSH). En casos



seleccionados, el tratamiento con L-T4 puede no ser necesario y solo se requiere observación clínica (6,7).

La tiroiditis de Hashimoto provoca una destrucción progresiva de la glándula, lo que conlleva a una disminución en la producción de hormonas tiroideas y desencadena síntomas que incluyen cambios en el estado de ánimo: depresión, concentración, confusión mental; así como cambios biológicos: piel seca, caída del cabello, fatiga, cambios en el peso corporal o alteraciones en las deposiciones (8).

En un estudio de Winther y cols. se observó que los marcadores de calidad de vida de 78 individuos con diagnóstico reciente de TH eran notablemente más bajos que los controles sanos. Tras 6 meses de tratamiento con L-T4, aunque se obtuvieron mejoras en la calidad de vida, esta seguía siendo más baja que en el grupo de control (9). Otro estudio demostró que, en pacientes eutiroides, los niveles elevados de anti-TPO se asociaron a una disminución de la calidad de vida y síntomas como fatiga crónica, piel seca, caída del cabello, irritabilidad crónica y nerviosismo (10).

La etiología de la TH está influenciada por factores genéticos, ambientales y epigenéticos (11). Se ha demostrado una susceptibilidad genética a la enfermedad por TH en estudios epidemiológicos que se centraron en la predisposición familiar y basados en gemelos, relacionada principalmente con variaciones en el genotipo del antígeno leucocitario humano (HLA) de un individuo, así como variaciones en numerosas citocinas y el receptor de vitamina D (12,13).

En numerosos estudios se ha evidenciado que el estilo de vida occidental es uno de los responsables del aumento de enfermedades autoinmunes (EA), en especial en niveles socioeconómicos altos. Esto se debe a un aumento de las condiciones higiénicas, las cuales reducen la carga de infecciones, pero también pueden limitar la exposición a patógenos que son potencialmente beneficiosos para el funcionamiento adecuado del sistema inmunológico (14); mayor exposición a la contaminación, estrés psicológico, sedentarismo y cambios en los hábitos alimentarios (15,16).

La dieta tipo occidental suele ser rica en calorías, proteínas y grasas, con un consumo alto de sal, azúcares refinados y productos ultraprocesados, a la vez que un bajo consumo de fibra, frutas y verduras. Este patrón alimentario puede influir en el desarrollo de EA, ya sea aumentando la inflamación y alterando el equilibrio inmunológico (células Treg y efectoras CD 4+) y la composición de la microbiota intestinal (15,17–21), o bien a través

de un aumento de la masa grasa y la obesidad. Se ha demostrado una correlación entre el aumento de estrés oxidativo y el consumo de este tipo de dieta (22,23). En el caso de la enfermedad de Hashimoto, se puede observar una ingesta inadecuada o desnutrición con los siguientes nutrientes: hierro, zinc, magnesio, selenio, ingesta excesiva o insuficiente de yodo, vitamina A, vitamina D, vitaminas antioxidantes y vitaminas del grupo B, así como la calidad y cantidad adecuadas de ácidos omega-3 (24,25).

La glándula tiroides es un órgano que se encuentra afectado constantemente por el fenómeno del estrés oxidativo. Este hecho resulta de la formación continua de peróxido de hidrógeno en la producción de hormonas tiroideas (26). En concreto, hay estudios que han encontrado un estrés oxidativo aumentado en la TH, aunque no está claro si esto es causa o efecto de la enfermedad (21,26–30) Asimismo, se ha observado la existencia de disbiosis de la microbiota intestinal en pacientes con Hashimoto, lo cual contribuye a una desregulación del sistema inmune (31,32).

## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Se han observado efectos beneficiosos tras la aplicación de una dieta antiinflamatoria (por ejemplo, la dieta mediterránea) en diversas enfermedades crónicas que cursan con inflamación, así como en algunas patologías autoinmunes (33–36). No obstante, si bien se han realizado estudios acerca del efecto de determinados alimentos o nutrientes específicos sobre la TH (24,25,37–40), así como de algunas intervenciones dietéticas completas (41,42); existe poca evidencia sobre el impacto de una dieta con perfil antiinflamatorio (21). Un estudio de casos y controles reveló que el consumo frecuente de alimentos antiinflamatorios (verduras, frutas secas, nueces y muesli) se asocia con el hallazgo negativo de TPO-Ab y / o Tg-Ab plasmáticos (43). También se ha asociado la dieta vegana con un menor riesgo de hipotiroidismo (44).

## **HIPÓTESIS**

La hipótesis del presente estudio es que una dieta antiinflamatoria podría mejorar las manifestaciones clínicas, la calidad de vida y los marcadores bioquímicos en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos generales**

El objetivo principal del presente estudio es evaluar el impacto de una dieta con perfil antiinflamatorio en las manifestaciones clínicas, los marcadores bioquímicos y en la calidad de vida, de una población entre 18 y 65 años que sufre tiroiditis de Hashimoto.

### **Objetivos específicos**

El objetivo general del proyecto puede desglosarse en los siguientes objetivos específicos:

- Analizar el estado de salud de pacientes con TH y relacionar las diferencias en este estado de salud tiroidea según los hábitos alimentarios.
- Evaluar si una dieta rica en antioxidantes mejora la calidad de vida, manifestaciones clínicas y los marcadores bioquímicos de pacientes con TH.
- Establecer unas recomendaciones dietéticas básicas para pacientes con TH.

## **METODOLOGÍA**

### **Población de referencia y de estudio**

El estudio está dirigido a una población de entre 18 y 65 años con diagnóstico de TH, residentes en la Región de Murcia. Se reclutarán sujetos en seguimiento por el servicio de endocrinología del Hospital Universitario Reina Sofía, a través de propuesta durante la consulta y mediante cartas de invitación.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluirán en el estudio hombres o mujeres en un rango de edad entre 18 y 65 años, con un IMC entre 18,5 y 29,9, diagnosticados de TH desde hace más de 5 años, con hipotiroidismo subclínico o manifiesto, que en el último año hayan presentado valores de TSH y LT4 estables y, en el caso de estar recibiendo tratamiento con L-T4, no haya cambios en la dosis administrada ni falta de adherencia al tratamiento. Para poder evaluar si el cambio de hábitos dietéticos influye en la TH, se considerarán como sujetos del estudio los que obtengan una puntuación inferior a 9 en el cuestionario MEDAS, que implica una baja adherencia a la dieta mediterránea.

Quedarán excluidos todos los sujetos que no cumplan los criterios de inclusión, mujeres embarazadas o en lactancia, embarazos en el último año, pacientes con neoplasias tiroideas o bocio, así como la presencia de comorbilidades u otros trastornos autoinmunes. También se considerará como motivo de exclusión el consumo de drogas, alcohol o tabaco.

### **Tamaño muestral y procedimiento de muestreo**

En primer lugar, de los pacientes que se inscriban al estudio, elegiremos a los que cumplan los criterios de inclusión. Posteriormente serán citados para las mediciones y cuestionarios iniciales, tras lo que se asignarán de forma aleatoria al grupo control (C) o al grupo de intervención (DA, de dieta antiinflamatoria), a través de un muestreo probabilístico de tipo simple.

Según datos recogidos anualmente del propio hospital, se diagnostican una media de unos 401 pacientes/año desde el año 2000 hasta la actualidad, lo que resulta en un tamaño poblacional (N) de 842. En base a esto, hemos calculado el tamaño muestral ( $n$ ), estableciendo un nivel de confianza del 95%, un poder estadístico del 80% y un error máximo admitido del 5%. Esto nos da como resultado un  $n=62$  para cada grupo, que, suponiendo un 15% de abandono, resultaría en 72.

### **Diseño del estudio**

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, en el cual, durante 12 semanas, se aplicará una intervención dietética con un patrón antiinflamatorio para el grupo DA, y se mantendrán los hábitos dietéticos habituales de C. Los evaluadores de los resultados estarán cegados.

Previo al inicio de la intervención y tras el periodo de intervención de 12 semanas, todos los participantes se citarán en consulta, donde deberán rellenar el CFCGA, un recordatorio de 24h y el cuestionario *ThyPRO*. Asimismo, realizaremos las medidas antropométricas y la extracción de sangre periférica. Ambos grupos seguirán tomando la suplementación de L-T4 y notificarán a los investigadores si hay algún cambio en su tratamiento durante el periodo de intervención. El grupo C deberá seguir los mismos hábitos alimentarios que tenía hasta el momento del reclutamiento, no obstante, se les asesorará y se les dará pautas para que puedan llevar una dieta equilibrada. Al grupo DA se le citará con el dietista-nutricionista, donde se le darán instrucciones verbales acerca de las recomendaciones dietéticas, y se le dará una planilla con alimentos antiinflamatorios y su frecuencia de consumo recomendada, así como una lista con los alimentos a evitar o moderar su consumo. Se realizará un seguimiento telefónico quincenal para resolver dudas y reforzar el cumplimiento, además, tendrán a su disposición un número de teléfono donde se podrán poner en contacto con el equipo en cualquier momento. Para evaluar la adherencia al plan dietético, los participantes deberán rellenar un recordatorio de 24h 2 veces a la semana.

Los participantes que decidan abandonar el ensayo no serán considerados para el análisis de resultados.

## *Intervención dietética*

La intervención dietética consistirá en un asesoramiento nutricional, en el que se les dará a los pacientes las siguientes recomendaciones para promover e incrementar el consumo de alimentos con propiedades antiinflamatorias, extraídas de la bibliografía (34,37,45–48):

- **Frutas y verduras:** Al menos 2 porciones de verdura y 3 de fruta al día. Se intentará que al menos 1 porción sean vegetales de hoja verde (espinacas, kale, acelgas, rúcula...) y de 1 a 2 porciones de una de las siguientes frutas: arándano, fresa, ciruela, cereza, granada, naranja, kiwi y frutos rojos.
- **Cereales y tubérculos:** De 1 a 3 porciones al día. Ejemplos: arroz, quinoa, patata, boniato, avena, trigo integral, trigo sarraceno, etc. Evitar el consumo de harinas refinadas y sustituirlas por su versión integral.
- **Legumbres:** De 3 a 6 porciones a la semana. Ejemplo: garbanzos, lentejas, alubias, tofu.
- **Frutos secos y semillas:** 1-2 porciones diarias, deberán ser crudos o tostados sin sal, evitar los fritos. Ejemplo de frutos secos: nueces, nueces de Brasil, avellanas, anacardos, almendra. Ejemplo de semillas: chía, lino, sésamo, calabaza, girasol...
- **Pescado:** De 2 a 6 porciones a la semana. Al menos 2 de las porciones deberán ser de pescado azul (Sardinas, anchoas, salmón, caballa, atún...). Los pescados enlatados deberán ser al natural o en aceite de oliva.
- **Huevos:** De 1 a 7 porciones a la semana. Priorizar los huevos camperos o ecológicos, si es posible.
- **Carne:** De 1 a 3 porciones a la semana. Priorizar la carne blanca (pollo, pavo, conejo...), limitar el consumo de carne roja (máximo 1 vez a la semana) y evitar carnes procesadas (salchichas, chorizo, embutidos con un porcentaje inferior al 90% de carne...).
- **Lácteos:** De 1 a 3 porciones al día. Al menos 1 porción debe ser de lácteos fermentados (yogur, kéfir...).
- **Grasas:** De 1 a 3 porciones diarias de aceite de oliva virgen extra, evitando el uso de aceites de semillas. Esporádicamente podrá usar mantequilla, aceite de coco virgen y aceite de aguacate.

- **Especias y hierbas:** Se recomienda un uso diario de jengibre y/o cúrcuma (combinada con pimienta negra). Puede consumir la cantidad de especias y hierbas que desee. Limitar el consumo de sal, en especial en el que se encuentra en productos procesados (salsas, platos preparados, etc.).
- **Dulces:** Chocolate negro con un mínimo de 80% de cacao, postres caseros sin azúcar y con harina integral. Limitar al máximo el consumo de azúcares simples: azúcar de cualquier tipo, miel, zumos, etc. y de bollería industrial.
- **Bebidas:** Café de tueste natural, té verde, blanco o negro e infusiones. Evitar bebidas azucaradas y el alcohol.
- **Métodos de preparado y cocción:** Cocinar preferiblemente a la plancha, al vapor, hervido o al horno. Evitar las frituras. Usar aceite de oliva virgen o virgen extra para cocinar. Evitar un exceso de sal.

## **Variables (dependientes e independientes)**

### *Variables independientes*

- Sexo: Cualitativa nominal dicotómica, definida como masculino (M) o femenino (F).
- Edad: Cuantitativa continua, medida en años.
- IMC, porcentaje de grasa corporal, grasa visceral, agua total y masa muscular: Cuantitativas continuas
- Adherencia a la dieta mediterránea: Cualitativa nominal dicotómica: Buena, mala.
- Frecuencia de consumo de grupos de alimentos: Cualitativa nominal: diaria (1), semanal (2), mensual (3) o nunca (4).

### *Variables dependientes*

- Parámetros bioquímicos: variable cuantitativa continua
- Calidad de vida y manifestaciones clínicas (ThyPRO): variable cuantitativa discreta.



## Recogida de datos y fuentes de información

### *Medidas antropométricas*

Mediante la Báscula *Tanita BC-545N*, recogeremos los datos de composición corporal de los participantes. Con ella mediremos los siguientes parámetros: estatura, peso, IMC, porcentaje de grasa corporal, grasa visceral, agua total y masa muscular.

### *Parámetros bioquímicos*

Se extraerán muestras de sangre periférica tras 8 horas de ayuno nocturno y previo a la toma de levotiroxina. Se medirá el perfil metabólico: glucosa, niveles de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos; el perfil tiroideo: TSH, LT4, LT3, T4 total, T3 total, T3 inversa, TPO-Ab y / y Tg-Ab; marcadores inflamatorios: proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas); y actividad de enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa (SOD), tiorredoxina reductasa (TRxR), glutatión reductasa (GR), glutatión peroxidasa (GPx). Además, se determinarán por ELISA los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias como son la interleuquina 6 (IL-6), la IL-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), además de la antiinflamatoria IL-10.

Los parámetros serán analizados en el laboratorio de análisis clínicos del Hospital Reina Sofía, siguiendo los protocolos estándares de la práctica clínica.

### *Calidad de vida y manifestaciones clínicas*

Para evaluar la calidad de vida y las manifestaciones clínicas, se aplicará un cuestionario específico de tiroides, el ThyPRO (49), en su versión en español (46). Este cuestionario es el instrumento más utilizado para medir la calidad de vida en pacientes con enfermedades tiroideas benignas (51–53). El ThyPRO consta de 85 ítems, resumidos en 13 escalas más un ítem individual sobre el impacto general de la enfermedad tiroidea en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Cuatro de las 13 escalas cubren síntomas físicos (bocio, hipertiroidismo, hipotiroidismo y síntomas oculares), dos escalas se centran en síntomas mentales, tres en función y bienestar y cuatro en participación y función social. Las respuestas para cada ítem se puntuarán con puntos en una escala Likert

de cinco puntos: nada (0), un poco (1), algo (2), bastante (3) y muchísimo (4). La puntuación de cada escala se dividirá por cuatro y se multiplicará por 100, obteniendo 13 escalas que van de 0 a 100 puntos, donde una puntuación más alta significa peor calidad de vida (42).

### *Valoración de hábitos dietéticos*

Para valorar los hábitos dietéticos de los participantes usaremos un cuestionario de frecuencia de consumo de grupos de alimentos CFCGA, dividido en 19 ítems con 4 opciones de respuesta (diaria, semanal, mensual o nunca), cada uno correspondiente a un grupo de alimentos básicos de la dieta: lácteos enteros, lácteos semidesnatados y desnatados, huevos, carnes magras y fiambres, carnes grasas y embutidos, pescado blanco y mariscos, pescado azul, verduras y hortalizas, frutas, frutos secos, legumbres, aceite de oliva, otras grasas, cereales refinados, cereales integrales, repostería industrial, azúcares, alcohol y agua (54). Se compararán los resultados del cuestionario *ThyPRO* y de los parámetros bioquímicos con la frecuencia de consumo de cada grupo de alimentos.

Por otra parte, se valorará la adhesión a la dieta mediterránea a través del cuestionario validado (MEDAS), derivado del estudio ‘‘Prevención con Dieta Mediterránea’’ (PREDIMED) (55). Se utilizará la versión modificada que aparece en la ‘‘ Guía de recomendaciones sobre hábitos saludables en atención primaria’’, la cual elimina el zumo natural del ítem número 4 relacionado con el consumo de fruta y el ítem completo número 8 relacionado con el consumo de vino (56). El cuestionario consta de 14 preguntas, 12 ítems sobre la frecuencia del consumo de alimentos y 2 sobre los hábitos de consumo de alimentos característicos de la dieta mediterránea; cada respuesta afirmativa suma un punto. El cálculo del grado de adherencia se realiza sumando la puntuación obtenida en las 14 preguntas. Se considera que existe una buena adherencia la obtención de una puntuación superior o igual a 9 puntos, y una mala adherencia una puntuación inferior.

Se realizará un registro dietético a través de recordatorios de 24 horas. En ellos los participantes deberán indicar los alimentos y bebidas ingeridas a lo largo del día anterior y su forma de preparación. Se analizarán a través de un software nutricional especializado PRODI © (Nutri - Science GmbH, Hausach, Alemania).

## Análisis de datos

El análisis estadístico se realizará a través del software informático SPSS 22.0 para Windows.

Se realizará un análisis descriptivo para todas las variables, mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes. Las mediciones cuantitativas se resumirán en torno a valores centrales (media, mediana) y desviación típica, acompañados del rango o amplitud.

Antes del análisis estadístico, verificaremos la normalidad de la distribución de las variables con la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. Para analizar las variables cuantitativas continuas utilizaremos la t-Student para los parámetros que presenten distribución normal, y la prueba de Mann-Whitney para los que no sigan una distribución normal. Para evaluar si ha habido cambios desde el inicio hasta el final del estudio, se realizará un análisis ANOVA de 2 factores, considerando el grupo de estudio y el tiempo. En aquellos grupos de datos en los que se muestren diferencias significativas, se realizará un análisis post-hoc Bonferroni para ver los grupos implicados en las diferencias. Se aplicará un modelo de regresión múltiple (con procedimiento paso a paso) para evaluar la relación entre los hábitos alimentarios (CFCGA y MEDAS), la calidad de vida y los parámetros bioquímicos. Se aplicará la correlación de Spearman para evaluar la interdependencia entre los marcadores de estrés oxidativo estudiados. Se calcularán los Odds ratios (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%. Un nivel de  $p < 0,05$  será considerado estadísticamente significativo.

## **Dificultades y limitaciones del estudio**

Es posible que no se consiga una muestra suficiente para el estudio en el Hospital Universitario Reina Sofía, para lo cual solicitaríamos apoyo de otros servicios de endocrinología de la región.

Por otra parte, al tratarse de cuestionarios autoinformados, puede que exista el sesgo de memoria por parte de los participantes, o que estos sobrevaloren el consumo de alimentos saludables e infravaloren el de los no saludables. Un equipo de dietistas-nutricionistas asesorarán a los sujetos a la hora de rellenar los cuestionarios, proporcionándoles información acerca de tamaños de raciones y de a qué grupo pertenece cada alimento.

Al tratarse de una intervención dietética, puede que algunos participantes encuentren dificultad para seguir las pautas dietéticas. Nuestro equipo les brindará apoyo y el asesoramiento necesario para el seguimiento, además, dispondrán de un teléfono de contacto al que podrán llamar siempre que lo necesiten.

Otra limitación podría ser el factor de confusión por la falta de información acerca de actividad física, apoyo social, estrés y calidad del sueño.

## **Consideraciones éticas**

El presente proyecto de investigación se rige por las Normas de Buena Práctica Clínica vigentes en la Unión Europea y respetará los principios recogidos en la Guía de Buenas Prácticas en Investigación. Se garantizará la confidencialidad, el anonimato y la autonomía de los participantes. Previa a la inclusión en el estudio, se le informará de forma verbal y escrita sobre los objetivos del proyecto y de sus posibles riesgos. Será requisito indispensable la firma del consentimiento informado.

Una vez aprobada la financiación del estudio, el protocolo de estudio se presentará al Comité de Ética de la Investigación del Hospital General Universitario Reina Sofía para su aprobación y teniendo en cuenta los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y los diferentes requisitos tanto éticos como legales que se establecen en el reglamento español.

El paciente tiene derecho en todo momento, en cualquier fase del tratamiento a abandonar el proyecto de investigación.

## PLAN DE TRABAJO

Calculamos una duración aproximada de la totalidad del proyecto de 3 años. El plan de trabajo se dividirá en las siguientes fases:

### *Primera fase*

Duración estimada de 5 meses:

- Solicitud de permisos al hospital Reina Sofía y al comité de ética para la realización del estudio
- Búsqueda de recursos económicos
- Elaboración de la hoja de recogida de datos e impresión de los diferentes cuestionarios a realizar y de la hoja de consentimiento informado

### *Segunda fase*

Duración estimada de 12 meses:

- Captación de los participantes, explicación del proyecto, firma del consentimiento informado y cumplimentación de la hoja de recogida de datos y del cuestionario MEDAS
- Asignación de los sujetos al grupo control o al de intervención.
- Elección de los sujetos a través de un muestreo aleatorio simple

### *Tercera fase*

Duración estimada de 3 meses:

- Extracción de muestras de sangre y análisis bioquímicos
- Consulta individual con cada uno de los participantes, donde se les explicará la intervención dietética y se cumplimentarán los cuestionarios.

### *Cuarta fase*

Duración estimada de 5 meses:

- Seguimiento telefónico cada 2 semanas
- Atención a las consultas telefónicas de los participantes
- Nueva recogida de información al finalizar la intervención (medidas antropométricas, análisis bioquímicos y cuestionarios)

### *Quinta fase*

Duración estimada de 8 meses:

- Tabulación, análisis y estudio estadístico de los datos obtenidos
- Interpretación y redacción de los resultados
- Comparación de los resultados obtenidos con otros estudios
- Elaboración de la discusión y conclusiones

### *Sexta fase*

Duración estimada de 3 meses:

- Entrega de memoria al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) para su aprobación, previo a la publicación del estudio
- Informe final y publicación de los resultados del estudio

## ANEXOS

### ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se le ofrece la posibilidad de participar en el estudio clínico de investigación titulado “Efectos de una dieta antiinflamatoria en pacientes con tiroiditis de Hashimoto” que está siendo realizado por el personal médico del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Reina Sofía (HURS), dirigido por la investigadora Silvia González Belchí. Este estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del HURS.

#### **¿Cuál es el objetivo de este estudio?**

El objetivo del presente estudio es evaluar el impacto de una dieta con perfil antiinflamatorio en las manifestaciones clínicas, los marcadores bioquímicos y en la calidad de vida, de una población entre 18 y 65 años que sufre tiroiditis de Hashimoto.

#### **¿Por qué se le ha pedido que participe?**

Se le pide su participación en este estudio, ya que ha sido diagnosticado de tiroiditis de Hashimoto desde hace más de 5 años. Se pretende estudiar si su evolución puede verse afectada por sus hábitos dietéticos, por tanto, es importante comparar la calidad de vida y los parámetros bioquímicos de diferentes pacientes con tiroiditis de Hashimoto, en función de su tipo de alimentación.

#### **¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?**

Se le solicita permiso para utilizar con fines científicos los resultados de incluirlo al azar en el estudio. La participación en el presente proyecto no supone ninguna alteración del tratamiento que esté llevando. Se recabarán datos de su historia clínica relativos a su edad, sexo, peso, estatura, antecedentes patológicos y parámetros bioquímicos (perfil metabólico, perfil tiroideo y marcadores de inflamación).

Se le hará rellenar una hoja de recogida de datos, donde averiguaremos si es candidato para participar en el estudio. Si resulta seleccionado, le citaremos para extracción de una muestra de sangre tras 8 horas de ayuno nocturno y previo a la toma de levotiroxina. El



mismo día, tendrá que rellenar 3 tipos de cuestionario, siendo asesorado por los investigadores. Este mismo proceso será repetido a las 12 semanas, tras la intervención.

Se le asignará uno de los 2 grupos de trabajo. En el caso de pertenecer al grupo control, se le pedirá que siga con sus hábitos alimentarios habituales. Si, por el contrario, se le asigna el grupo de intervención, deberá seguir una serie de recomendaciones dietéticas durante un periodo de 12 semanas.

### **¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?**

El único riesgo podría ser derivado de la punción venosa para la obtención de muestra sanguínea (sangrado, desmayo o mareo, hematoma, infección local). No se prevé ningún riesgo adicional para usted.

La intervención dietética consiste en una alimentación saludable, avalada por las sociedades científicas.

### **¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?**

Es muy posible que los resultados obtenidos en esta investigación tengan poco valor diagnóstico o predictivo para usted, pero podrá ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

### **¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

### **¿Existen intereses económicos en este estudio?**

El investigador no recibirá retribución por su dedicación al estudio. Usted no será retribuido por participar.

### **¿A quién puedo preguntar en caso de duda?**

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación. Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del

estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, doña Silvia González Belchí en el teléfono 610696358.

**Confidencialidad:**

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación. Tal y como contempla la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del Proyecto:** Efectos de una dieta antiinflamatoria en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto

**Investigador principal:** Silvia González Belchí

**Servicio:** Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Reina Sofía

Yo, \_\_\_\_\_ he sido informado por el Dr. \_\_\_\_\_, colaborador/a del citado proyecto de investigación, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente
- Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

El DNI y la fecha deben ser escritos a mano por el voluntario, junto con la firma

DNI del paciente:

Fecha:

Firma:

Fecha:

Firma del investigador:

---

## APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, \_\_\_\_\_ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

ANEXO II: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

**NHC:**

**EDAD:**

**SEXO:**

**PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS:**

PESO:

GRASA VISCERAL:

ESTATURA:

AGUA TOTAL:

IMC:

MASA MUSCULAR:

GRASA CORPORAL:

**ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:**

**MEDICACIÓN HABITUAL:**

¿EMBARAZO EN EL ÚLTIMO AÑO O ACTUALMENTE?    SÍ / NO

AÑOS DE EVOLUCIÓN CON TIROIDITIS DE HASHIMOTO:

DOSIS DE LEVOTIROXINA:

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO: Olvida la toma (marcar con una X):

Nunca

1 vez al mes

1 vez por semana

Más de 1 vez por semana

ANEXO III: CFCGA

Grupo de alimentos	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO														
	Nunca o casi nunca	Al mes			A la semana						Al día				
		1	2	3	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5
Lácteos enteros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lácteos semi/desnatados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Huevos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carnes magras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carnes grasas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pescado blanco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pescado azul	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verduras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frutas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frutos secos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Legumbres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aceite de oliva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras grasas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cereales refinados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cereales integrales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Repostería industrial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Azúcares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agua	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Figura 1.**

Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Grupos de Alimentos (CFCGA) empleado.

ANEXO IV: CUESTIONARIO ‘MEDAS’

<b>1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?</b>	
No	<input type="checkbox"/>
Sí	<input type="checkbox"/> 1 punto
<b>2. ¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)?</b>	
Menos de cuatro cucharadas	<input type="checkbox"/>
Cuatro o más cucharadas	<input type="checkbox"/> 1 punto
<b>3- ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día (las guarniciones o acompañamientos se contabilizan como ½ ración)? 1 ración = 200gr.</b>	
Menos de dos al día	<input type="checkbox"/>
Dos o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas) = 1 punto	<input type="checkbox"/> 1 punto
<b>4. ¿Cuántas piezas de fruta consume al día?</b>	
Menos de tres al día	<input type="checkbox"/>
Tres o más al día	<input type="checkbox"/> 1 punto
<b>5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (1 ración equivale a 100-150 gr)?</b>	
Una o más de una al día	<input type="checkbox"/>
Menos de una al día	<input type="checkbox"/> 1 punto
<b>6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día (1 porción individual equivale a 12 gr)?</b>	
Una o más de una al día	<input type="checkbox"/>
Menos de una al día	<input type="checkbox"/> 1 punto
<b>7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?</b>	
Una o más de una al día	<input type="checkbox"/>
Menos de una al día	<input type="checkbox"/> 1 punto
<b>8. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (una ración o plato equivale a 150 gr)?</b>	
Menos de tres a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más a la semana	<input type="checkbox"/> 1 punto
<b>9. ¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado ó 4-5 piezas de marisco)?</b>	
Menos de tres a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más a la semana	<input type="checkbox"/> 1 punto
<b>10. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?</b>	
Dos o más a la semana	<input type="checkbox"/>
Menos de dos a la semana	<input type="checkbox"/> 1 punto
<b>11. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30 gr)?</b>	
Menos de tres a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más a la semana	<input type="checkbox"/> 1 punto
<b>12. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100-150 gr)?</b>	
No	<input type="checkbox"/>
Sí	<input type="checkbox"/> 1 punto
<b>13. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?</b>	
Menos de dos a la semana	<input type="checkbox"/>
Dos o más a la semana	<input type="checkbox"/> 1 punto

\* Cuestionario modificado de la versión de 14 ítems validada en español por Schröder et al (2011). La modificación ha consistido en la eliminación del ítem número 4 relacionado con el consumo de fruta y del ítem número 8 relacionado con el consumo de vino.

ANEXO V: CUESTIONARIO "THYPRO"

<b>ÍTEM</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Síntomas de bocio</b>						
Hinchazón en cuello						
Bulto visible						
Presión en garganta						
Dolor delante de la garganta						
Dolor irradia a oídos						
Nudo en la garganta						
Aclararse la voz a menudo						
Molestias al tragar						
Dificultad al tragar						
Sensación de ahogamiento						
<b>Síntomas de hipertiroidismo</b>						
Temblor en las manos						
Tendencia a sudar mucho						
Palpitaciones						
Falta de aire						
Intolerancia al calor						
Aumento de apetito						
Heces líquidas o blandas						
Malestar de estómago						
<b>Síntomas de hipotiroidismo</b>						
Intolerancia al frío						
Hinchazón de manos o pies						
Piel seca						
Picor en la piel						
<b>Síntomas oculares</b>						
Lagrimo u ojos llorosos						
Párpados hinchados						
Sequedad o "arenilla" en en ojos						
Empeoramiento en la visión						
Presión en los ojos						
Visión doble						
Dolor ocular						
Sensibilidad a la luz						
<b>Cansancio</b>						
Sentirse cansado						
Sentirse exhausto						
Poca iniciativa						
Sentirse agotado						
Sentirse lleno de vida						

Sentirse con energía						
Afrontar demandas de la vida cotidiana						
<b>Quejas cognitivas</b>						
Dificultad para recordar						
Pensamiento lento o poco claro						
Dificultad para encontrar palabras						
Sentirse confuso						
Dificultades para aprender cosas						
Dificultades para concentrarse						
<b>Ansiedad</b>						
Sentirse nervioso						
Sentir miedo o ansiedad						
Sentirse tenso						
Preocupación por estar muy enfermo						
Sentirse incómodo						
Sentirse inquieto						
<b>Depresión</b>						
Sentirse triste						
Sentirse deprimido						
Sentirse desanimado						
Llorar a menudo						
Sentirse infeliz						
Sentirse feliz						
Tener confianza en sí mismo						
<b>Susceptibilidad emocional</b>						
Dificultad para superar problemas						
Sentirse extraño consigo mismo						
Estresarse con facilidad						
Cambios de ánimo						
Sentirse irritable						
Sentirse frustrado						
Sentirse enfadado						
Tener el control de la vida						
Sentirse equilibrado						
<b>Social</b>						
Dificultad para estar con otros						
Sentirse una carga						
Tener conflictos con otras personas						
Sentir que no le comprenden						
<b>Deterioro de la vida diaria</b>						
Dificultad para manejar vida diaria						
Limitación actividades de ocio						
No participar en vida alrededor						
Dificultad para desplazarse						



Tardar en hacer las cosas						
Cumplir con el trabajo						
<b>Deterioro de la vida sexual</b>						
Influencia en vida sexual						
Disminución del deseo sexual						
<b>Quejas cosméticas</b>						
Afecta a su aspecto						
Insatisfacción con aspecto						
Intentar disimular o esconder						
Incomodidad por miradas de otros						
Influencia en la ropa						
Sentirse demasiado gordo						

ANEXO VI: REGISTRO DE 24H

HORA	COMIDA

## BIBLIOGRAFÍA

1. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. Vol. 14, Autoimmunity Reviews. Elsevier; 2015. p. 174–80.
2. AMINO N, TADA H, HIDAKA Y, HASHIMOTO K. History of Hashimoto's Disease. Endocrine Journal. 2002;49(4).
3. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Endocrine. 2012 Oct 29;42(2).
4. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clinical Endocrinology. 1995 Jul;43(1).
5. Caturegli P, de Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. Vol. 13, Autoimmunity Reviews. Elsevier; 2014. p. 391–7.
6. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Vol. 33, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Bailliere Tindall Ltd; 2019. p. 101367.
7. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. Hormone research. 2001;56 Suppl 1.
8. Kawicka A, Regulska-Ilow B, Regulska-Ilow B. Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. 2015 Jan 2;69.
9. Winther KH, Cramon P, Watt T, Bjorner JB, Ekholm O, Feldt-Rasmussen U, et al. Disease-Specific as Well as Generic Quality of Life Is Widely Impacted in Autoimmune Hypothyroidism and Improves during the First Six Months of Levothyroxine Therapy. PLOS ONE. 2016 Jun 3;11(6).
10. Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, et al. Hashimoto's Thyroiditis Affects Symptom Load and Quality of Life Unrelated to Hypothyroidism: A Prospective Case–Control Study in Women Undergoing Thyroidectomy for Benign Goiter. Thyroid. 2011 Feb;21(2).
11. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. Immunologic Research. 2012 Dec 29;54(1–3).
12. Kust D, Matesa N. The impact of familial predisposition on the development of Hashimoto's thyroiditis. Acta Clinica Belgica. 2020 Mar 3;75(2).
13. Zaletel K, Gaberscek S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. Current Genomics. 2011 Dec 1;12(8).
14. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach J-F. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. Clinical & Experimental Immunology. 2010 Mar 11;160(1).
15. Manzel A, Muller DN, Hafler DA, Erdman SE, Linker RA, Kleinewietfeld M. Role of "Western Diet" in Inflammatory Autoimmune Diseases. Current Allergy and Asthma

- Reports [Internet]. 2014 Jan 15;14(1):404. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s11882-013-0404-6>
16. Ruggieri RM, Giuffrida G, Campenni A. Autoimmune endocrine diseases. *Minerva Endocrinology*. 2018 Jul;43(3).
  17. Procaccini C, Carbone F, Galgani M, la Rocca C, de Rosa V, Cassano S, et al. Obesity and susceptibility to autoimmune diseases. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2011 May 10;7(3).
  18. Choi IY, Lee C, Longo VD. Nutrition and fasting mimicking diets in the prevention and treatment of autoimmune diseases and immunosenescence. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017 Nov;455.
  19. Richards JL, Yap YA, McLeod KH, Mackay CR, Mariño E. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clinical & Translational Immunology*. 2016 May 13;5(5).
  20. Willebrand R, Kleinewietfeld M. The role of salt for immune cell function and disease. *Immunology*. 2018 Jul;154(3).
  21. Ruggieri RM, Giovinazzo S, Barbalace MC, Cristani M, Alibrandi A, Vicchio TM, et al. Influence of Dietary Habits on Oxidative Stress Markers in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2021 Jan 1;31(1).
  22. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical Biochemistry*. 1993 Oct;26(5).
  23. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007 Jan;39(1).
  24. Ichnatowicz P, Drywien M, Wator P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of hashimoto's thyroiditis. Vol. 27, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. Institute of Agricultural Medicine; 2020. p. 184–93.
  25. Rayman MP. Conference on "Nutrient-nutrient interaction" Symposium 2: Nutrient interactions and their role in protection from chronic diseases Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1017/S0029665118001192>
  26. Karbownik-Lewińska M, Kokoszko-Bilska A. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid - experimental evidence. *Thyroid Research* [Internet]. 2012 Dec 27;5(1):25. Available from:  
<https://thyroidresearchjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-6614-5-25>
  27. Ates I, Yilmaz FM, Altay M, Yilmaz N, Berker D, Güler S. The relationship between oxidative stress and autoimmunity in Hashimoto's thyroiditis. *European Journal of Endocrinology*. 2015 Dec 1;173(6):791–9.
  28. Rostami R, Aghasi MR, Mohammadi A, Nourooz-Zadeh J. Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: Inter-relationships to biomarkers of thyroid function. *Clinical Biochemistry* [Internet]. 2013 Mar;46(4–5):308–12. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912012006571>

29. Baskol G, Atmaca H, Tanriverdi F, Baskol M, Kocer D, Bayram F. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2007 Sep;115(8):522–6.
30. Burek CL, Rose NR. Autoimmune thyroiditis and ROS. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2008 Jul;7(7):530–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997208000505>
31. Virili C, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S, Centanni M. Microbiota intestinal y tiroiditis de Hashimoto.
32. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients*. 2020 Jun 12;12(6).
33. Vadell AKE, Bärebring L, Hulander E, Gjertsson I, Lindqvist HM, Winkvist A. Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)—a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2020 Jun 1;111(6).
34. Winkvist A, Bärebring L, Gjertsson I, Ellegård L, Lindqvist HM. A randomized controlled cross-over trial investigating the effect of anti-inflammatory diet on disease activity and quality of life in rheumatoid arthritis: the Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA) study protocol. *Nutrition Journal* [Internet]. 2018 Dec 20;17(1):44. Available from: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-018-0354-x>
35. Sears B. Anti-inflammatory Diets. *Journal of the American College of Nutrition*. 2015 Sep 15;34:14–21.
36. Haß U, Herpich C, Norman K. Anti-Inflammatory Diets and Fatigue. *Nutrients* [Internet]. 2019 Sep 30;11(10):2315. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2315>
37. Pang KL, Lumintang JN, Chin KY. Thyroid-modulating activities of olive and its polyphenols: A systematic review. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021. p. 1–14.
38. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. The Effect of Gluten-Free Diet on Thyroid Autoimmunity in Drug-Naïve Women with Hashimoto’s Thyroiditis: A Pilot Study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2019 Jul 30;127(07).
39. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016 Dec 1;26(12):1681–92.
40. Wang S, Wu Y, Zuo Z, Zhao Y, Wang K. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine* [Internet]. 2018 Mar 31;59(3):499–505. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-018-1532-5>
41. Abbott RD, Sadowski A, Alt AG. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet as Part of a Multi-disciplinary, Supported Lifestyle Intervention for Hashimoto’s Thyroiditis. *Cureus*

- [Internet]. 2019 Apr 27 [cited 2021 Jun 28]; Available from:  
<https://www.cureus.com/articles/18455-efficacy-of-the-autoimmune-protocol-diet-as-part-of-a-multi-disciplinary-supported-lifestyle-intervention-for-hashimotos-thyroiditis>
42. Wojtas N, Wadolowska L, Bandurska-Stankiewicz E. Evaluation of Qualitative Dietary Protocol (Diet4Hashi) Application in Dietary Counseling in Hashimoto Thyroiditis: Study Protocol of a Randomized Controlled Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2019 Dec 2;16(23):4841. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/23/4841>
  43. Matana A, Torlak V, Brdar D, Popović M, Lozić B, Barbalić M, et al. Dietary Factors Associated with Plasma Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin Antibodies. *Nutrients*. 2017 Oct 28;9(11).
  44. Tonstad S, Nathan E, Oda K, Fraser G. Vegan Diets and Hypothyroidism. *Nutrients*. 2013 Nov 20;5(11).
  45. Jovanović GK, Mrakovcic-Sutic I, Udović IŠ, Majanović SK. Evaluating the effect of an energy-restricted anti-inflammatory diet on weight loss, body composition, cardiometabolic risk factors and immune system response in younger adults with obesity: Study protocol for a randomized controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine*. 2020 Aug 1;37:101165.
  46. Ken G, Jovanovi del, Mrakovcic-Sutic I, Pavić S, Šuša B, Raheli D, et al. The Efficacy of an Energy-Restricted Anti-Inflammatory Diet for the Management of Obesity in Younger Adults. Available from: <https://www.random.org/>
  47. Woelber JP, Gärtner M, Breuninger L, Anderson A, König D, Hellwig E, et al. The influence of an anti-inflammatory diet on gingivitis. A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019 Apr 2;46(4).
  48. Tolkien K, Bradburn S, Murgatroyd C. An anti-inflammatory diet as a potential intervention for depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*. 2019 Oct 1;38(5):2045–52.
  49. Watt T, Bjorner JB, Groenvold M, Rasmussen ÅK, Bonnema SJ, Hegedüs L, et al. Establishing construct validity for the thyroid-specific patient reported outcome measure (ThyPRO): an initial examination. *Quality of Life Research*. 2009 May 14;18(4).
  50. Boronat M, González-Lleó A, Rodríguez-Pérez C, Feldt-Rasmussen U, López-Plasencia Y, Rasmussen ÅK, et al. Adaptation and cross-cultural validation of the Spanish version of the Thyroid-Related Quality-of-Life Patient-Reported Outcome questionnaire. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2018 Nov 1;65(9):500–7.
  51. Watt T, Hegedüs L, Groenvold M, Bjorner JB, Rasmussen ÅK, Bonnema SJ, et al. Validity and reliability of the novel thyroid-specific quality of life questionnaire, ThyPRO. *European Journal of Endocrinology*. 2010 Jan;162(1).
  52. Watt T, Groenvold M, Deng N, Gandek B, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen ÅK, et al. Confirmatory factor analysis of the thyroid-related quality of life questionnaire ThyPRO. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014 Dec 10;12(1).

53. Watt T, Cramon P, Hegedüs L, Bjorner JB, Bonnema SJ, Rasmussen ÅK, et al. The Thyroid-Related Quality of Life Measure ThyPRO Has Good Responsiveness and Ability to Detect Relevant Treatment Effects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014 Oct;99(10).
54. Hosp N, Martínez A, Mateos LG, Miranda MA, Cuervo Zapatel M. Nutrición Hospitalaria Trabajo Original Correspondencia: Validation of a food groups frequency questionnaire based in an exchange system. Available from: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.800>
55. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A Short Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women. *The Journal of Nutrition*. 2011 Jun 1;141(6).
56. Guia\_Habitos\_Saludables\_AP\_060820. [cited 2021 Sep 27]; Available from: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/salud-vida/adulta/paginas/consejo-dietetico.html#toc-enlaces->