

ETIOPATOGENEZA I EPIDEMIOLOGIA AUTOIMMUNIZACYJNEGO ZAPALENIA TARCZYCY TYPU HASHIMOTO

ETIOPATHOGENESIS AND EPIDEMIOLOGY
OF HASHIMOTO AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Małgorzata TAPOLSKA, Sandra SZŁAPKA,
Maciej SPAŁEK, Maciej OWECKI

Zakład Zdrowia Publicznego,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie: Autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy zwane chorobą Hashimoto jest najczęstszym typem zapalenia tarczycy oraz jedną z najczęstszych przyczyn niedoczynności tarczycy. Klinicznie jawne przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy występuje w populacji z częstością szacowaną na 0,1 do 2%, stanowiąc powszechny i istotny problem zdrowotny. Choć charakterystyczne dla choroby zmiany morfologiczne, takie jak nacieki zapalne z limfocytów, zanik nabłonka pęcherzykowego i włóknienie opisano przeszło sto lat temu, a spektrum prawdopodobnych czynników stale się poszerza, sekwencja zdarzeń prowadząca do zainicjowania i rozwinięcia się choroby wciąż nie została w pełni zrozumiana. Genetyczne czynniki predysponujące do zachorowania wydają się być odpowiedzialne za genezę choroby w około 80%, a wśród nich wymienić można polimorfizmy genów układu głównej zgodności tkankowej, genów związanych z odpowiedzią immunologiczną oraz genów specyficznych dla komórek tarczycy. Również wpływ czynników środowiskowych został opisany, uwzględniając styl życia, czynniki dietetyczne oraz zakaźne. W niniejszej pracy dokonujemy podsumowania doniesień z ostatnich lat z zakresu epidemiologii i etiopatogenezy choroby Hashimoto oraz podkreślamy potrzebę dalszej identyfikacji przyczyn choroby.

Słowa kluczowe: autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, choroba Hashimoto, etiologia, epidemiologia

Summary: Autoimmune thyroiditis, or Hashimoto disease is the most common type of thyroiditis and one of the most common causes of hypothyroidism. Clinically overt chronic autoimmune thyroiditis occurs in the population at an estimated frequency of 0.1 to 2%, representing a common and significant health problem. Although the histopathological changes characteristic for the disease, such as lymphocyte infiltration, thyroid follicular cell damage and fibrosis were described more than

W pracy wykorzystano, po adaptacji, fragmenty pracy magisterskiej S.S.

a century ago and the spectrum of probable factors is constantly extending, the sequence of events leading to the initiation and development of the disease is still not fully understood. The susceptibility genes, which appear to be responsible for the genesis of the disease in about 80%, comprise the polymorphisms of the major histocompatibility complex genes, genes related to immune response and thyroid-specific genes. Also, the impact of environmental factors has been described, including lifestyle, dietary and infectious factors. In this paper, we summarize the reports from recent years concerning epidemiology and etiopathogenesis of Hashimoto disease and emphasize the need for further investigation of its causes.

Keywords: thyroiditis, autoimmune, Hashimoto thyroiditis, etiology, epidemiology

Wykaz stosowanych skrótów: **TPO** – tyreoperoksydaza; **Tg** – tyreoglobulina; **APC** – komórka prezentująca antygen; **MHC** – główny układ zgodności tkankowej; **HLA** – ludzkie antygeny leukocytarne.

WSTĘP

Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nazywane również chorobą Hashimoto, jest chorobą z autoagresji, w której komórki pęcherzykowe tarczycy niszczone są przez procesy immunologiczne, a wśród nich zarówno mechanizmy komórkowe, jak i humoralne. Jednocześnie choroba Hashimoto jest najczęstszym typem zapalenia tarczycy i jedną z najczęstszych przyczyn niedoczynności tarczycy. Częścią obrazu patogenetycznego choroby jest udział przeciwciał skierowanych przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) oraz przeciwko tyreoglobulinie (anty-Tg). Pomimo iż typowe dla choroby nacieki zapalne z limfocytów, włóknienie i zanik nabłonka pęcherzykowego opisano po raz pierwszy już przeszło sto lat temu, dokładne mechanizmy inicjujące odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciwko własnemu antygenom obecnym w komórkach tarczycy nie zostały jak dotąd jednoznacznie określone [6]. Uważa się, że w 80% choroba Hashimoto determinowana jest przez czynniki genetyczne, a w 20% przez oddziaływanie środowiska [6, 25]. Choroba występuje przeciętnie u około 2% populacji, stanowiąc często spotykany problem zdrowotny [56]. Niniejsza praca poświęcona jest podsumowaniu doniesień z ostatnich lat na temat etiopatogenezy oraz epidemiologii przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy.

EPIDEMIOLOGIA CHOROBY HASHIMOTO

Niedoczynność tarczycy jest rozpowszechniona na całym świecie, a niedobór jodu oraz choroba Hashimoto stanowią wspólnie zdecydowaną większość jej przypadków [50]. Uważa się, że w obszarach, na których nie występuje niedobór jodu, częstość występowania niedoczynności tarczycy stanowi od 1 do 2% popu-

lacji [57] i wzrasta z wiekiem, osiągając nawet 7% u osób od 85 do 89 roku życia [20]. W Europie częstość występowania niedoczynności tarczycy w populacji ogólnej wynosi od 0,2% do 5,3%. Nieco mniejszy odsetek chorych odnotowuje się w USA, ponieważ częstość szacuje się między 0,3% a 3,7% [50].

Częstość klinicznie jawnej choroby Hashimoto w populacji kaukaskiej szacuje się na 0,1 do 2%, a przypadków subklinicznych na nawet 10-15% populacji [42,56]. Zapadalność na chorobę Hashimoto wynosi około 0,3-1,5/1000 osób/rok [18]. Ponadto około 15- 25% dorosłych kobiet i 5-10% mężczyzn bez objawów niedoczynności tarczycy i u 30% kobiet po 70 roku życia stwierdza się obecność wysokiego miana przeciwciał przeciwtarczycowych. W badaniach autopsyjnych nacieki limfocytarne w gruczole tarczowym stwierdzane są u 20-40% badanych [41].

ETIOPATOGENEZA

Mechanizmami leżącymi u podłoża rozwoju choroby Hashimoto wydają się być skomplikowane i długotrwałe procesy immunologiczne, składające się na obraz przewlekłego zapalenia. Prawdopodobnie, pod wpływem oddziaływania czynników zewnętrznych i genetycznych dochodzi do prezentacji antygenów tarczycowych za pomocą komórek APC (ang. *Antigen Presenting Cell*) oraz tyreocytów wykazujących ekspresję MHC klasy II. Poprzez ich działanie dochodzi do przełamania tolerancji wobec własnych antygenów, co prowadzi do pobudzenia komórek T DC4+, limfocytów cytotoksycznych CD8+ i limfocytów B, przekształcających się następnie w komórki plazmatyczne, które zaczynają produkować przeciwciała. W dalszym etapie limfocyty gromadzą się w tarczycy i rozpoczynają tworzenie trzeciorzędowej tkanki limfatycznej [6]. W wyniku działania przeciwciał przeciwtarczycowych, w szczególności anti-TPO oraz anti-Tg, dochodzi do niszczenia gruczołu, zachodzą zjawiska apoptozy i włóknienia [60]. Końcowym skutkiem powstałych zaburzeń jest subkliniczna, a następnie pełnoobjawowa niedoczynność tarczycy.

CZYNNIKI GENETYCZNE

Według piśmiennictwa główną rolę w patogenezie choroby ogrywiają czynniki genetyczne, a czynniki środowiskowe są drugorzędne [6, 25]. Wśród czynników genetycznych wymienić należy kilka grup w zależności od roli ich produktów białkowych [61].

Geny głównego układu zgodności tkankowej

Szczególną rolę w predyspozycji genetycznej do zachorowania przypisuje się genom głównego układu zgodności tkankowej (MHC – ang. *major histocompatibility complex*, określanym również mianem HLA – ang. *human leukocyte*

antigens – ludzkie antygeny leukocytarne). Geny układu MHC kodujące między innymi liczne białka związane z autoprezentacją antygenów, cechują się znacznym polimorfizmem i jako jedne z pierwszych zaczęły być wiązane z występowaniem chorób autoimmunologicznych, w tym autoimmunologicznych chorób tarczycy [34, 53, 60]. Wiele badań asocjacyjnych całego genomu pozwoliło na wytypowanie licznych genów z układu HLA mogących odpowiadać za podatność na zachorowanie na chorobę Hashimoto [5, 17, 25, 26, 36, 39, 53, 62]. Warto zauważyć, że obecność polimorfizmów układu HLA powiązanych z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy jest zróżnicowana geograficznie. O ile u rasy kaukaskiej potwierdzono podatność u chorych będących nosicielami alleli HLA-DR3, HLA-DR5 czy HLA-DQB1 [5, 39, 53, 62], to w grupie pacjentów pochodzących z Japonii obserwowano związek z HLA-DRw53, natomiast w grupie osób pochodzących z Chin HLA-DR9 [22, 23, 53]. W jednym z najnowszych badań sugerowano, że istnieje silna zależność pomiędzy ryzykiem zachorowania na chorobę Hashimoto a nosicielstwem co najmniej jednego z czterech alleli HLA klasy I (HLA-A* 02:07, B*35:01, B*40:02, B*40: 06), jak również że około 58% pacjentów z chorobą Hashimoto ma co najmniej jeden ze wspomnianych alleli [44].

Geny związane z odpowiedzią immunologiczną

Swój udział w patogenezie mają również polimorfizmy genów PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non receptor type 22) oraz CTLA4 (cytotoxic-lymphocyte-associated protein 4). Produkty obydwu genów znane są jako czynniki hamujące aktywację limfocytów T [25].

Prawdopodobnie ważnym czynnikiem rozwoju przewlekłego zapalenia tarczycy jest również zwiększona ekspresja cytokin prozapalnych, które uczestniczą w indukowaniu i regulacji odpowiedzi zapalnej. Posiadają one wpływ na aktywację limfocytów T czy stymulację komórek B oraz na ekspresję kompleksów MHC na komórkach [19,38]. Przykładem może być zaobserwowana w jednym z badań zwiększona ilość mRNA kodującego interleukinę 1 β (IL-1 β) w tarczycy objętej przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem oraz w komórkach krwi obwodowej [49].

Geny specyficzne dla komórek tarczycy

W ostatniej grupie genów wymienić należy przede wszystkim gen kodujący tyreoglobulinę (Tg), stanowiącą jeden z najważniejszych autoantygenów w chorobie Hashimoto. Gen Tg umiejscowiony jest w locus 8q24 i został ściśle powiązany z chorobami z autoagresji. Dotychczas spośród czternastu wykrytych polimorfizmów, aż trzy wykazują zwiększone ryzyko zapadalności na choroby autoimmunologiczne. Wśród genów powiązanych ze skłonnością do zachorowania na chorobę Hashimoto, to właśnie geny specyficzne dla tkanki nabłonkowej tarczycy mogą odgrywać decydującą rolę [34, 61]. Zaobserwowano również mo-

nogenowy wariant choroby Hashimoto, związany z genem tyreoglobuliny [33]. Warto wspomnieć również o interesującym doniesieniu polskiej grupy badaczy, w którym oszacowano za pomocą modelu matematycznego, że poznane do tej pory genetyczne czynniki predyspozycji do zachorowania na chorobę Hashimoto jedynie w niewielkim stopniu odzwierciedlają rzeczywiste ryzyko zachorowania, należy zatem przypuszczać, że spektrum genetycznych zmian leżących u podłoża choroby jest znacznie szersze [24].

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

Etiologia choroby jest wieloczynnikowa i do rozwinięcia się procesu zapalnego oprócz predyspozycji genetycznej przyczyniają się również czynniki środowiskowe, odpowiedzialne za genezę choroby w około 20% [6]. Wśród czynników ryzyka wymienić należy wiek, gdyż często choroba występuje w 45-55 roku życia [32]. Ponadto choroba Hashimoto występuje od 4 do 10 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn [32]. W świetle ostatnich doniesień wydaje się, że palenie tytoniu zmniejsza ryzyko choroby Hashimoto [32]. Obserwowano zmniejszoną częstość występowania przeciwciał anti-Tg, anti-TPO i niedoczynności tarczycy u osób palących. [29, 45]. Sugerowano również, że zaprzestanie palenia może wiązać się ze zwiększeniem miana przeciwciał anti-TPO lub anti-Tg [7,47], a nawet ujawnieniem lub zaostrzeniem choroby [2, 9, 12, 13].

Przedmiotem badań pozostaje także wpływ spożycia alkoholu na przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. W niektórych badaniach dowodzą protekcyjnego wpływu alkoholu dla rozwoju choroby Hashimoto lub związku między mniejszym rozpowszechnieniem spożycia alkoholu a występowaniem choroby [10, 14, 16].

Kolejnym czynnikiem mogącym mieć wpływ na rozwój choroby jest nadmierna podaż jodu. Zauważono zwiększoną częstość niedoczynności tarczycy na podłożu autoimmunologicznego zapalenia u osób ze zwiększonym spożyciem jodu [1, 6, 31, 51, 61].

Przedmiotem zainteresowania badaczy stał się również możliwy wpływ niedoboru selenu na rozwój autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Według systematycznego przeglądu Cochrane z 2013r. zebrane dane nie pozwalały na pewne potwierdzenie korzyści ze stosowania suplementacji selenu w chorobie Hashimoto [58]. W kilku nowszych badaniach potwierdzono wpływ suplementacji selenu na zmniejszenie się miana przynajmniej jednego rodzaju przeciwciał anti-TPO lub anti-Tg [28, 30, 59], w innej pracy tego związku nie obserwowano [48]. Warto również wspomnieć o badaniu, w którym zaobserwowano, że 4-miesięczna suplementacja selenometioniną jest związana z normalizacją stężenia TSH w surowicy, które utrzymuje się 6 miesięcy po odstawieniu selenu u 50% pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy z powodu przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy [40].

Ze względu na działanie przeciwzapalne i immunomodulujące badano również możliwy wpływ witaminy D na rozwój chorób autoimmunologicznych [8]. W kilku badaniach zauważono związek pomiędzy niedoborem witaminy D i chorobą Hashimoto [4, 35, 37, 46].

Wśród możliwych czynników przyczyniających się to rozwoju przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy wymienia się także czynniki zakaźne [6, 16, 61]. Zaobserwowano m.in. wysoką częstość zakażeń wirusem EBV u osób z chorobą Hashimoto i zasugerowano możliwy udział utajonej infekcji wirusem Epsteina-Barr w etiologii choroby [27]. O związek z chorobą Hashimoto podejrzewa się także inne mikroorganizmy, takie jak Enterowirusy [21] czy wirus zapalenia wątroby typu C [54].

Rozważano również stres jako jeden z czynników przyczyniających się do rozwoju choroby. Przedłużający się stres związany jest z uwalnianiem zwiększonej ilości glikokortykosteroidów i zaburzeniem funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-tarczyca. W badaniu prospektywnym nie wykazano jednak związku pomiędzy ekspozycją na stres a rozwojem autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy [15]. Zwiększone ryzyko choroby Hashimoto może być również wynikiem stosowania niektórych leków, takich jak interferon α [43, 55], lub lit [61].

PODSUMOWANIE

Choroba Hashimoto, jako jedna z najczęstszych endokrynopatii, stanowi powszechny problem zdrowotny i przedmiot wielu badań. Pomimo iż pierwotny opis choroby powstał już przeszło sto lat temu, natura zaburzenia wciąż budzi ciekawość. Od czasu pierwszych obserwacji przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy zakres wiedzy na temat jej etiologii i patogenezы znacznie się poszerzył. Choć zidentyfikowano wiele czynników genetycznych i środowiskowych mogących odgrywać rolę w zapoczątkowaniu i rozwoju choroby Hashimoto, wydaje się, że dostępne dane wciąż nie są wystarczające do pełnego zrozumienia etiologii choroby. Stale dokonujący się postęp w technikach diagnostyki molekularnej być może umożliwi w przyszłości poznanie czynników odpowiedzialnych za naturalny rozwój choroby i zaproponowanie skutecznej profilaktyki lub przyczynowego leczenia.

LITERATURA

- [1] AGHINI LOMBARDI F, FIORE E, TONACCHERA M, ANTONANGELI L, RAGO T, FRIGERI M, PROVENZALE AM, MONTANELLI L, GRASSO L, PINCHERA A, VITTI P. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 1031-1039.

- [2] ANDERSEN SL, OLSEN J, WU CS, LAURBERG P. Smoking reduces the risk of hypothyroidism and increases the risk of hyperthyroidism: evidence from 450842 mothers giving birth in Denmark. *Clin Endocrinol* 2014; **80**: 307-314.
- [3] ASVOLD BO, BJORO T, NILSEN TI, VATTEN LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Archives of Internal Medicine* 2007; **167**: 1428-1432.
- [4] BAKR HG, MEAWED TE. Relevance of 25 (OH) Vitamin D deficiency on Hashimoto's Thyroiditis. *Egypt J Immunol* 2017; **24**: 53-62.
- [5] BAN Y, DAVIES TF, GREENBERG DA, CONCEPCION ES, TOMER Y. The influence of human leucocyte antigen (HLA) genes on autoimmune thyroid disease (AITD): results of studies in HLA-DR3 positive AITD families. *Clin Endocrinol* 2002; **57**:81-88.
- [6] BARETIĆ M. 100 years of Hashimoto thyroiditis, still an intriguing disease. *Acta Med Croatica* 2011; **65**: 453-457.
- [7] BULOW PEDERSEN I, LAURBERG P, KNUDSEN N, JORGENSEN T, PERRILD H, OVESEN L, RASMUSSEN LB. Smoking is negatively associated with the presence of thyroglobulin autoantibody and to a lesser degree with thyroid peroxidase autoantibody in serum: a population study. *Eur J Endocrinol* 2008; **158**: 367-373.
- [8] CAPRIO M, INFANTE M, CALANCHINI M, MAMMI C, FABBRI A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord* 2017; **22**: 27-41.
- [9] CARLE A, BULOW PEDERSEN I, KNUDSEN N, PERRILD H, OVESEN L, RASMUSSEN LB, JORGENSEN T, LAURBERG P. Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism – a population-based, case–control study. *Clin Endocrinol* 2012; **77**: 764-772.
- [10] CARLE A, BULOW PEDERSEN I, KNUDSEN N, PERRILD H, OVESEN L, RASMUSSEN LB, JORGENSEN T, LAURBERG P. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case–control study. *Eur J Endocrinol* 2012; **167**: 483-490.
- [11] DONG YH, FU DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; **18**: 3611-3618.
- [12] EFFRAIMIDIS G, TIJSEN JG, WIERSINGA WM. Discontinuation of smoking increases the risk for developing thyroid peroxidase antibodies and/or thyroglobulin antibodies: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 1324-1328.
- [13] EFFRAIMIDIS G, STRIEDER TG, TIJSEN JG, WIERSINGA WM. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2011; **164**: 107-113.
- [14] EFFRAIMIDIS G, TIJSEN JG, WIERSINGA WM. Alcohol consumption as a risk factor for autoimmune thyroid disease: a prospective study. *European Thyroid Journal* 2012; **1**: 99-104.
- [15] EFFRAIMIDIS G, TIJSEN JG, BROSSCHOT JF, WIERSINGA WM. Involvement of stress in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 2012; **37**: 1191-1198.
- [16] EFFRAIMIDIS G, WIERSINGA WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players, *Eur J Endocrinol* 2014; **170**: 241-252.
- [17] FARID NR, SAMPSON L, MOENS H, BARNARD JM. The association of goitrous autoimmune thyroiditis with HLA-DR5. *Tissue Antigens* 1981; **17**: 265-268.
- [18] GIERACH M, GIERACH J, SKOWROŃSKA A, RUTKOWSKA E, SPYCHALSKA M, PUJANEK M, JUNIK R. Hashimoto's thyroiditis and carbohydrate metabolism disorders in patients hospitalised in the Department of Endocrinology and Diabetology of Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz between 2001 and 2010. *Endokrynol Pol* 2012; **63**: 14-7.
- [19] GJÖRLOFF-WINGREN A, SAXENA M, WILLIAMS S, HAMMI D, MUSTELIN T. Characterization of TCR-induced receptor-proximal signaling events negatively regulated by the protein tyrosine phosphatase PEP. *Eur J Immunol*. 1999; **29**: 3845-54.
- [20] GUSSEKLOO J, VAN EXEL E, DE CRAEN AJ, MEINDERS AE, FRÖLICH M, WESTENDORP RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; **292**: 2591-2599.

- [21] HAMMERSTAD SS, JAHNSEN FL, TAURIAINEN S, HYOTY H, PAULSEN T, NORHEIM I, DAHL-JORGENSEN K. Inflammation and increased myxovirus resistance protein A expression in thyroid tissue in the early stages of Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2013; **23**: 334-341.
- [22] HAWKINS BR, LAM KSL, MA JTC, WANG C, YEUNG RTT. Strong association between HLA-DRw9 and Hashimoto's thyroiditis in Southern Chinese. *Acta Endocrinol* 1987; **114** :543-546.
- [23] HONDA K, TAMAI H, MORITA T, KUMA K, NISHIMURA Y, SASAZUKI T. Hashimoto's thyroiditis and HLA in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; **69**: 1268-1273.
- [24] JABROCKA-HYBEL A, SKALNIAK A, PIĄTKOWSKI J, TUREK-JABROCKA R, VYHOUSKAYA P, LUDWIG-SŁOMCZYŃSKA A, MACHLOWSKA J, KAPUSTA P, MAŁECKI M, PACH D, TROFIMIUK-MÜLDNER M, LIZIS-KOŁUS K, HUBALEWSKA-DYDEJCZYK A. How much of the predisposition to Hashimoto's thyroiditis can be explained based on previously reported associations? *J Endocrinol Invest* 2018; **41**: 1409-1416.
- [25] JACOBSON EM, TOMER Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. *J Autoimmun* 2007; **28**: 85-98.
- [26] JACOBSON EM, HUBER A, TOMER Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: From epidemiology to etiology. *J Autoimmun* 2008; **30**: 58-62.
- [27] JANEGOVA A, JANEGA P, RYCHLY B, KURACINOVA K, BABAL P. The role of Epstein-Barr virus infection in the development of autoimmune thyroid diseases. *Endokrynol Pol* 2015; **66**: 132-136.
- [28] KRYSIAK R, SZKRÓBKA W, OKOPIEŃ B. The effect of vitamin D and selenomethionine on thyroid antibody titers, hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity and thyroid function tests in men with Hashimoto's thyroiditis: A pilot study. *Pharmacol Rep*. 2019; **71**: 243-247.
- [29] KURDYBACHA P, CZARNYWOJTEK A, WARMUZ-STANGIERSKA I, WALIGÓRSKA J, STANGIERSKI A, FLOREK E. Smoking and other goitrogens as significant risk factors of thyroid diseases. *Przeł Lek* 2011; **68**: 1002.
- [30] KYRGIOS I, GIZA S, KOTANIDOU EP, KLEISARCHAKI A, TSINOPOULOU VR, PAPADOPOULOU A, MARKANTONATOU AM, KANELLIDOU E, GIANNAKOU A, GALLI-TSINOPOULOU A. I-selenomethionine supplementation in children and adolescents with autoimmune thyroiditis: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Pharm Ther* 2019; **44**: 102-108.
- [31] LATROFA F, FIORE E, RAGO T, ANTONANGELI L, MONTANELLI L, RICCI D, PROVENZALE MA, SCUTARI M, FRIGERI M, TONACCHERA M, VITTI P. Iodine contributes to thyroid autoimmunity in humans by unmasking a cryptic epitope on thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 1768-1774.
- [32] LIONTIRIS MI, MAZOKOPAKIS EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med* 2017; **20**: 51-56.
- [33] LO MS, TOWNE M, VANNOY GE, BROWNSTEIN CA, LANE AA, CHATILA TA, AGRAWAL PB. Monogenic Hashimoto thyroiditis associated with a variant in the thyroglobulin (TG) gene. *J Autoimmun* 2018; **86**: 116-119.
- [34] ŁĄCKA K, MACIEJEWSKI A. Współczesne poglądy na temat etiopatogenezy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (choroby Hashimoto). *Pol Merkuriusz Lek* 2011; **30**: 136.
- [35] MAZOKOPAKIS EE, PAPADOMANOLAKI MG, TSEKOURAS KC, EVANGELOPOULOS AD, KOTSIRIS DA, TZORTZINIS AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med* 2015; **18**: 222-227.
- [36] MOENS H, FARID NR, SAMPSON L, NOEL EP, BARNARD JM. Hashimoto's thyroiditis is associated with HLA-DRw3. *N Engl J Med* 1978; **299**: 133-134.
- [37] MUSCOGIURI G, MARI D, PROLO S, FATTI LM, CANTONE MC, GARAGNANI P, AROSIO B, DI SOMMA C, VITALE G. 25 Hydroxyvitamin D deficiency and its relationship to autoimmune thyroid disease in the elderly. *Int J Environ Res Public Health* 2016; **13**: 850.
- [38] MYŚLIWIEC J, KRĘTOWSKI A. Apoptoza w patogenezie autoimmunologicznych chorób tarczycy: rola cytokin. *Endokrynologia Polska* 2001; **52**: 275-276.
- [39] PETRONE A, GIORGI G, MESTURINO CA, CAPIZZI M, CASCINO I, NISTICO L, OSBORN J, DI MARIO U, BUZZETTI R. Association of DRB1*04-DQB1*0301 haplotype and lack of association of two polymorphic sites at CTLA-4 gene with Hashimoto's thyroiditis in an Italian population. *Thyroid* 2001; **11**: 171-175.

- [40] PIROLA I, ROTONDI M, CRISTIANO A, MAFFEZZONI F, PASQUALI D, MARINI F, COPERCHINI F, PAGANELLI M, APOSTOLI P, CHIOVATO L, FERLIN A, CAPPELLI C. Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019.
- [41] PRZYBYLIK-MAZUREK E, HUBALEWSKA-DYDEJCZYK A, HUSZNO B. Niedoczynność tarczycy na tle autoimmunologicznym. *Immunologia* 2007; **4**: 65.
- [42] PYZIK A, GRYWALSKA E, MATYJASZEK-MATUSZEK B, ROLIŃSKI J. Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far? *J Immunol Res* 2015; **2015**: 979167.
- [43] ROCCO A, GARGANO S, PROVENZANO A, NARDONE M, DE SANCTIS GM, ALTAVILLA N, CHIRCU LV, GRIMALDI F. Incidence of autoimmune thyroiditis in interferon-alpha treated and untreated patients with chronic hepatitis C virus infection. *Neuro Endocrinol Lett* 2001; **22**: 39-44.
- [44] SASAZUKI T, INOKO H, MORISHIMA S, MORISHIMA Y. Gene Map of the HLA Region, Graves' Disease and Hashimoto Thyroiditis, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Adv Immunol* 2016; **129**: 175-249.
- [45] SAWICKA-GUTAJ N, GUTAJ P, SOWIŃSKI J, WENDER-OŻEGOWSKA E, CZARNYWOJTEK A, BRĄZERT J, RUCHAŁA M. Influence of cigarette smoking on thyroid gland — an update. *Endokrynologia Polska* 2014; **65**: 54-62.
- [46] SÖNMEZGÖZ E, OZER S, YILMAZ R, ÖNDER Y, BÜTÜN I, BILGE S. Hypovitaminosis D in children with Hashimoto thyroiditis. *Rev Med Chil* 2016; **144**: 611-616.
- [47] STRIEDER TG, PRUMMEL MF, TIJSEN JG, ENDERT E, WIERSINGA WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2003; **59**: 396-401.
- [48] STUSS M, MICHALSKA-KASICZAK M, SEWERYNEK E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynol Pol* 2017; **68**: 440-465.
- [49] SUN L, ZHANG X, DAI F, SHEN J, REN C, ZUO C, ZHANG Q. Elevated interleukin-1 β in peripheral blood mononuclear cells contributes to the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases, especially of Hashimoto thyroiditis. *Endocr Res* 2016; **41**: 185-92.
- [50] TAYLOR PN, ALBRECHT D, SCHOLZ A, GUTIERREZ-BUEY G, LAZARUS JH, DAYAN CM, OKOSIEME OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018; **14**: 301-316.
- [51] TENG X, SHAN Z, CHEN Y, LAI Y, YU J, SHAN L, BAI X, LI Y, LI N, LI Z, WANG S, XING Q, XUE H, ZHU L, HOU X, FAN C, TENG W. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol* 2011; **164**: 943-950.
- [52] TOMER Y. Genetic dissection of familial autoimmune thyroid diseases using whole genome screening. *Autoimmun Rev* 2002; **1**: 198-204.
- [53] TOMER Y, DAVIES TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003; **24**: 694-717.
- [54] TOMER Y. Interferon induced thyroiditis. *J Autoimmun* 2010; **34**: 322-326.
- [55] TOMER Y, MENCONI F. Interferon induced thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; **23**: 703-712.
- [56] TUNBRIDGE WM, VANDERPUMP MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; **29**: 239-253.
- [57] VANDERPUMP MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 2011; **99**: 39-51.
- [58] VAN ZUUREN EJ, ALBUSTA AY, FEDOROWICZ Z, CARTER B, PIJL H. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; **6**: CD010223.
- [59] WANG W, MAO J, ZHAO J, LU J, YAN L, DU J, ZHAOHUI L, HAI W, MINGTONG X, XUE B, LIN Z, FAN C, WANG H, ZHANG H, SHAN Z, TENG W. Decreased Thyroid Peroxidase Antibody Titer in Response to Selenium Supplementation in Autoimmune Thyroiditis and the Influence of a SEPP Gene Polymorphism: A Prospective, Multicenter study in China. *Thyroid* 2018.
- [60] WEETMAN AP. Autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity* 2004; **37**: 337-340.
- [61] WEETMAN AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. *Eur Thyroid J* 2013; **1**: 243-250.

- [62] WU Z, STEPHENS HAF, SACHS JA, BIRO PA, CUTBUSH S, MAGZOUB MM, BECKER C, SCHWARTZ G, BOTAZZO GF. Molecular analysis of HLA-DQ and -DP genes in caucasoid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Tissue Antigens* 1994; **43**: 116-119.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 29.05.2019

Przyjęto: 25.06.2019

Maciej Owecki

Zakład Zdrowia Publicznego

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Rokietnicka 4, 60-806 Poznań

tel.: 61 658 42 75

e-mail: mowecki@ump.edu.pl