

Czynniki związane z etiopatogenezą choroby Hashimoto

OLGA GRABOWSKA^{A,B,C,D}, JULIA NOSKO^{A,B,C,D}

ORCID 0000-0001-9969-6949, ORCID 0000-0002-0740-226X

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.11/o.grabowska/j.nosko

STRESZCZENIE

Czynniki związane z etiopatogenezą choroby Hashimoto

Grabowska O., Nosko J.

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Choroba Hashimoto, określana również jako limfocytowe zapalenie tarczycy, jest przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem. W następstwie zaburzonego funkcjonowania układu immunologicznego dochodzi do powstawania nacieków limfocytarnych, które powodują destrukcję gruczołu tarczowego i postępujące upośledzenie jego funkcji endokrynnej, przejawiającej się niedoczynnością tarczycy. Częstość występowania choroby Hashimoto ulega zwiększeniu i dotyczy najczęściej kobiet. Limfocytowe zapalenie tarczycy jest chorobą uwarunkowaną przez wiele czynników, w tym genetycznych i środowiskowych. Czynniki związane z etiopatogenezą choroby Hashimoto są polimorfizm wielu genów, nadmierne spożycie jodu, niedobór seleniu, witaminy D, żelaza, cynku, magnezu, infekcje, terapie cytokinami, stosowanie soli litu i niektórych leków. Wykazano ochronny wpływ palenia papierosów i spożywania alkoholu na chorobę Hashimoto.

Słowa kluczowe: choroba Hashimoto, niedoczynność tarczycy, etiopatogeneza, jod, selen

Choroba Hashimoto po raz pierwszy została opisana w 1912 roku w czasopiśmie *Archiv für klinische Chirurgie* przez japońskiego chirurga *Hakaru Hashimoto* (1881-1934). Przedstawił on obraz kliniczny i histologiczny czterech przypadków, wprowadzając termin wola limfocytarnego, który określa intensywny naciek limfocytów z tworzeniem grudek chłonnych w miększu tarczycy [38].

PATOMECHANIZM CHOROBY HASHIMOTO

Układ immunologiczny ma zdolność rozróżniania antygenów obcych od własnych [62]. Następstwem niewłaściwego jego funkcjonowania jest wytwarzanie przeciwciał skierowanych przeciwko własnym tkankom, co

SUMMARY

Factors associated with etiopathogenesis of Hashimoto's disease

Grabowska O., Nosko J.

Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Hashimoto's disease, also known as lymphocytic thyroiditis, is a chronic autoimmune inflammation. As a result of disturbed functioning of the immune system, lymphocytic infiltrations occur, which cause destruction of the thyroid gland and progressive impairment of its endocrine function, manifested by hypothyroidism. The incidence of Hashimoto's disease is increasing and affects mostly women. Lymphocytic thyroiditis is a disease determined by many factors, including genetic and environmental ones. Factors associated with the etiopathogenesis of Hashimoto's disease include polymorphisms of many genes, excessive iodine intake, deficiencies of selenium, vitamin D, iron, zinc, and magnesium, infections, cytokine therapies, use of lithium salts and certain medications. Cigarette smoking and alcohol consumption have been shown to have a protective impact on Hashimoto's disease.

Key words: Hashimoto's disease, hypothyroidism, etiopathogenesis, iodine, selenium

jest obserwowane w chorobach autoimmunologicznych, które przebiegają z ostrym lub przewlekłym stanem zapalnym [76]. Odpowiedź autoimmunizacyjna może być skierowana przeciwko antygenom jednego narządu lub przeciwko wielu tkankom i narządom, co ma charakter wieloukładowy [64,80]. Choroba Hashimoto zaliczana jest do narządowo-swoistych chorób autoimmunizacyjnych tarczycy [97].

Patomechanizm choroby Hashimoto wciąż nie jest do końca poznany. Największą rolę przypisuje się wewnątrz-tarczycowym cytotoksycznym limfocytom T, które wykazują ekspresję CD8 oraz limfocytom B, wytwarzającym przeciwciała przeciw-tarczycowe [9,33,47,82]. Ponadto stwierdza się aktywację reakcji autoimmunologicznych w zakresie odporności komórkowej i humoralnej [1].

Limfocyty T regulatorowe, pełniące funkcje supresorowe, są strażnikami tolerancji immunologicznej [62]. Komórki te tłumią odpowiedź immunologiczną bezpośrednio poprzez kontakt komórka-komórka lub za pośrednictwem wytwarzania TGF- β (*transforming growth factor*) oraz IL-10 [75,87]. Zaburzenia czynności limfocytów T regulatorowych (Tregs), poprzez obniżenie ich aktywności, w procesie odpowiedzi komórkowej prowadzi do niepoprawnej aktywacji systemu odpornościowego, która w szczególności przyczynia się do destrukcji tkanki tarczycowej [60]. Innym potencjalnym mechanizmem rozwoju choroby *Hashimoto* jest obniżona wrażliwość komórek T CD4+ na działanie hamujące TGF- β [66].

U chorych na chorobę *Hashimoto* wykazano zwiększoną liczbę folikularnych pomocniczych limfocytów T [107]. Limfocyty te produkują cytokinę IL-21, która bierze udział w promocji swoistych antygenowo limfocytów B do produkcji przeciwciał przeciwtarczycowych [81]. Cytotoksyczne komórki T CD8+ skierowane przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) i tyreoglobulinie (anty-TG) są odpowiedzialne za uszkodzenie tyreocytów, co prowadzi do rozwoju niedoczynności tarczycy [28,89]. Największe znaczenie w chorobie *Hashimoto* mają przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) oraz tyreoglobulinie (anty-TG) [98]. W przebiegu choroby mogą być wykrywane również antygeny tarczycowe takie jak symporter sodowo-jodowy (NIS – *sodium iodide symporter*) oraz pendryna, jednak występują one rzadko [11].

Patogeneza choroby *Hashimoto* jest złożonym procesem autoimmunizacyjnym [97]. W pierwszej fazie czynniki genetyczne i środowiskowe prowadzą do pojawienia się autoantygenów i kumulacji komórek prezentujących antygen (APC – *antigen presenting cells*). APC prezentują autoantygeny tarczycy komórkom T pomocniczym. Upośledzona tolerancja immunologiczna prowadzi do uwalniania cytokin oraz proliferacji limfocytów T CD4+ pomocniczych – subpopulacji Th1 i/lub Th2 [31,68]. Aktywowane limfocyty CD4+ kostymulują limfocyty B do wytwarzania przeciwciał przeciwtarczycowych [41]. Autoreaktywne komórki T CD8+ w reakcji cytotoksyczności prowadzą do uszkodzenia komórek pęcherzykowych tarczycy. W ostatniej fazie dochodzi do wytwarzania dużej ilości cytokin. Uwolnione cytokiny wraz z przeciwciałami prowadzą do śmierci komórek na drodze apoptozy, co skutkuje zanikiem gruczołu, a w konsekwencji niedoczynnością tarczycy [13,58].

W patogenezie choroby dominuje przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy [34], określane jako limfocytowe zapalenie tarczycy, z obecnością autoreaktywnych limfocytów naciekających tkankę tarczycy oraz autoprzeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) i tyreoglobulinie (anty-TG)

[20]. W konsekwencji zaburzonego funkcjonowania układu immunologicznego dochodzi do powstawania nacieków limfocytarnych przy jednoczesnej utracie immunologicznej tolerancji na własne tkanki [85]. Prowadzi to do zaniku komórek pęcherzykowych tarczycy, co w efekcie doprowadza do stopniowej destrukcji struktury gruczołu i postępującego upośledzenia jego funkcji endokrynnej [23].

Zapalenie tarczycy może występować jako postać zanikowa, z prawidłową objętością tarczycy lub z wolem [34]. Choroba *Hashimoto* może przebiegać z eutyreozą, jednak w większości przypadków prowadzi do stopniowego rozwoju niedoczynności tarczycy [18,36]. Zdarza się, że na początku choroby dochodzi do łagodnej lub umiarkowanej nadczynności tarczycy z powodu nadmiernego uwolnienia hormonów z uszkodzonych komórek pęcherzykowych tarczycy lub pojawienia się przeciwciał stymulujących receptor TSH [57,70].

EPIDEMIOLOGIA CHOROBY HASHIMOTO

Tarczyca jest narządem, w którym najczęściej rozwija się zapalenie autoimmunologiczne [22,35], a choroba *Hashimoto* jest uważana za jedną z najbardziej rozpowszechnionych, przewlekłych chorób endokrynnych o podłożu autoimmunologicznym [77] i jest najczęstszą, niejatrogeną przyczyną niedoczynności gruczołu tarczycowego. Niedoczynność tarczycy występuje u ponad 90% chorych na chorobę *Hashimoto* [19]. Zapadalność na limfocytowe zapalenie tarczycy oceniana jest na 0,3-1,5 przypadków/1000 na rok [100].

Częstość występowania choroby *Hashimoto* wykazuje tendencję wzrostową i szacuje się ją na około 5% populacji [71]. Jawna postać niedoczynności tarczycy dotyczy około 0,1-2% populacji, natomiast postać subkliniczna odnosi się do 10-15% populacji [21,39]. Kobiety w wieku od 35 do 50 lat chorują 10-20 razy częściej niż mężczyźni [92,104]. Może mieć to związek z udziałem estrogenów w patogenezie chorób autoimmunologicznych. Najwięcej zachorowań przypada w okresach dojrzewania, ciąży i menopauzy, co wiąże się ze zmianami hormonalnymi, które mogą inicjować chorobę autoimmunologiczną [99]. Występowanie choroby *Hashimoto* jest zróżnicowane w zależności od rasy oraz położenia geograficznego [3].

OBRAZ CHOROBY HASHIMOTO

Przebieg choroby *Hashimoto* jest przewlekły i postępujący. W początkowym stadium choroby obserwuje się prawidłowe stężenia autoprzeciwciał tarczycowych przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) i tyreoglobulinie (anty-TG) oraz prawidłowe stężenia

hormonów – hormonu tyreotropowego (TSH), trój-jodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4) w surowicy. Choczący są w stanie eutyreozy i nie obserwuje się u nich jakichkolwiek objawów klinicznych [52].

W kolejnej fazie stężenie hormonów jest prawidłowe, natomiast pojawia się podwyższone stężenie jednego lub obu typów auto przeciwciał tarczycowych. W dalszym ciągu nie obserwuje się znaczących zmian w obrazie klinicznym. Zdarza się, że w tej fazie choroby może wystąpić przejściowa tyreotoksykoza, która jest związana z nadmiernym uszkodzeniem mięszu tarczycy i uwolnieniem dużej ilości hormonów tarczycowych, co objawia się chwilową nadczynnością gruczołu [72].

W trzeciej fazie następuje podwyższenie stężenia TSH w surowicy. Stężenia hormonu trój-jodotyroniny oraz tyroksyny pozostają w normie. Jest to stan subklinicznej niedoczynności tarczycy. Występują objawy kliniczne, a ich nasilenie jest zmienne osobniczo. W ostatniej fazie choroby, gdy stężenie przynajmniej jednego z hormonów tarczycowych obniży się, stwierdza się jawną niedoczynność tarczycy. Przebieg choroby jest indywidualny, a czas trwania poszczególnych faz może wahać się od tygodni do wielu lat [40].

Objawy kliniczne choroby *Hashimoto* mają zróżnicowany charakter. Niedoczynność tarczycy w przebiegu choroby może prezentować szereg nieswoistych objawów, takich jak zwiększona masa ciała, zmęczenie, zmniejszona tolerancja wysiłku, senność, zaparcia, wypadanie włosów, sucha skóra, depresja [73].

Czas, który upływa od uruchomienia reakcji autoimmunologicznych do ustalenia rozpoznania choroby *Hashimoto* wynosi około 7 lat [40]. O rozpoznaniu choroby *Hashimoto* świadczą wyniki badań laboratoryjnych – podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH), podwyższone miano przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) i tyreoglobulinie (anty-TG) oraz wyniki badań obrazowych, a w tym wykazanie obecności hipoechogenicznego miąższu gruczołu tarczowego w USG [18].

CZNNIKI ETIOPATOGENETYCZNE

Choroba *Hashimoto* jest chorobą o podłożu wieloczynnikowym, na którą składają się czynniki genetyczne i środowiskowe, których współwystępowanie prowadzi do dysregulacji tolerancji immunologicznej [37]. Badania duńskich bliźniąt jedno- i dwujajowych udowodniły większe znaczenie genetycznych predyspozycji niż czynników środowiskowych w rozwoju choroby *Hashimoto* [12].

Czynniki genetyczne

W patogenezie choroby *Hashimoto* wśród czynników genetycznych wymienia się polimorfizmy w głównym układzie zgodności tkankowej (HLA – *human*

leukocyte antigen) [106]. Wśród nich wykazano geny predysponujące do rozwoju choroby (HLA-A*02:07 i HLA-DRB4) oraz geny przejawiające efekt ochronny (HLA-A*33:03-C*14:03-B*44:03-DRB1*13:02-DQB1*06:04- -DPB1*04:01) [91]. Kolejnym genem mającym udowodnione znaczenie w rozwoju limfocytowego zapalenia tarczycy ma również polimorfizm w genie cytotoksycznego antygeny 4 limfocytów T (CTLA-4) [74]. Gen CTLA-4 koduje białko regulacyjne, które chroni przed nadmiernym rozwojem odpowiedzi immunologicznej. Zmienność w obrębie genu CTLA-4 przyczynia się do zmniejszenia hamowania proliferacji limfocytów T, co zwiększa podatność na odpowiedź autoimmunologiczną [45].

Polimorfizm genu *MAGI3 (membrane associated guanylate kinase)* wiąże się ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby od stanu eutyreozy do niedoczynności tarczycy u osób z podwyższonym stężeniem auto przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) [65]. Na ryzyko rozwoju choroby *Hashimoto* ma wpływ szereg innych genów ulegających ekspresji lub zaburzeniu funkcji takich jak *STAT3*, kodującego białko odpowiedzialne za przekaźnictwo sygnałów i aktywatorów transkrypcji, geny kodujące cytokiny *IL-1*, *IL-6*, *IFN- γ* , *TGF- β* czy tyreoglobulinę [43,59,102,103].

Czynniki środowiskowe

Na rozwój limfocytowego zapalenia tarczycy ma wpływ wiele czynników środowiskowych.

Nadmierne spożycie jodu jest potwierdzonym czynnikiem środowiskowym w rozwoju zapalenia *Hashimoto*, co zostało wykazane w licznych badaniach naukowych [10]. Jod pełni kluczową rolę w procesie syntezy hormonów tarczycowych. Symporter sodowo-jodowy (NIS) gromadzi jod w komórkach pęcherzykowych gruczołu tarczowego w stężeniu 30-40 krotnie wyższym niż w ich otoczeniu. Nadmiar jodu zwiększa immunogenność tyreoglobuliny, powodując wytworzenie neoantygenowego czynnika, wobec którego zachodzi nadmierna reakcja immunologiczna. W drugim mechanizmie nadmiar jodu może indukować proces apoptozy komórek tarczycy, przez zwiększoną stymulację prezentacji antygenów tarczycowych powodujących aktywację autoreaktywnych limfocytów T [16,56,88].

W wielu regionach świata występują niedobory jodu. W krajach, w których profilaktycznie wprowadzono wzbogacenie żywności jodem, zaobserwowano częstsze występowanie autoimmunologicznych chorób tarczycy [14,27].

Znaczenie selenu

W badaniach z ostatnich lat zauważono większe znaczenie odpowiedniej podaży selenu w prawidłowym funkcjonowaniu tarczycy [26,79,84]. Tarczycza absorbuje i magazynuje selen w wyższych stężeniach niż inne narządy [53]. Wynika to z faktu, iż pierwia-

stek ten wchodzi w skład centrum aktywnego wielu enzymów – selenoprotein, które biorą udział w metabolizmie hormonów tarczycy [26]. Enzymem, który w swojej budowie posiada selen jest dejodynaza jodotyroninowa (DIO), która bierze udział w konwersji tyroksyny (T4) do aktywnego hormonu, jakim jest trój-jodotyronina (T3). Niedobór selenu przyczynia się do obniżenia T3 w krążeniu [79,84]. Kolejnym enzymem, który w swoim składzie ma selen jest peroksydaza glutationowa (GPx), która wykazuje właściwości antyoksydacyjne [26,84].

Stres oksydacyjny

Tarczycza jest narządem, na który nieustannie oddziałuje zjawisko stresu oksydacyjnego. Fakt ten wynika z ciągłego powstawania nadtlenu wodoru w procesie produkcji hormonów tarczycy [46]. Nadtlenek wodoru (H_2O_2) jest jedną z reaktywnych form tlenu, która jest źródłem stresu oksydacyjnego. H_2O_2 jest niezbędny do produkcji peroksydazy tarczycowej (TPO), uczestniczy w procesie powstawania tyrozyny (T4) i trójjodotyroniny (T3) oraz odpowiada za neutralizację patogenów. W fizjologicznych warunkach nadmiar H_2O_2 jest neutralizowany przez peroksydazę glutationową, reduktazę tioredoksyny i katalazy. W sytuacji niedoboru selenu następuje zaburzenie funkcji peroksydazy glutationowej, co w konsekwencji doprowadza do uszkodzenia komórek tarczycy [67].

Do wytworzenia stresu oksydacyjnego może również doprowadzić niedobór jodu. W tej sytuacji brak wykorzystania nadmiaru H_2O_2 w procesie tworzenia hormonów tarczycowych, może doprowadzić do zwiększenia produkcji tyreotropiny (TSH) [78].

Do prawidłowego funkcjonowania tarczycy niezbędne są odpowiednie stężenia obu pierwiastków. Jod i selen wzajemnie modyfikują swoją aktywność i wpływają na czynność tarczycy [84]. W badaniu eksperymentalnym przeprowadzonym na myszach wykazano, iż prawidłowe spożycie selenu może chronić przed niekorzystnym wpływem jodu na funkcjonowanie tarczycy [46]. Niedobór selenu może sprzyjać inicjacji lub progresji choroby autoimmunologicznej tarczycy u osób z predyspozycjami genetycznymi [53,101].

Stres oksydacyjny stymuluje również uwalnianie cytokin zapalnych, co nasila destrukcję komórkową i ostatecznie może prowadzić do zaprogramowanej śmierci komórki – apoptozy [5,27]. Odpowiednia ilość selenu zwiększa zdolność proliferacji limfocytów T CD4+ do zwiększenia aktywności Treg i przyczynia się do supresji uwalniania cytokin zapobiegając apoptozie komórek pęcherzykowych tarczycy [27].

Badania wykazały pozytywny efekt suplementowania organicznej formy selenu – selenometioniny na obniżenie poziomu przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) u chorych z autoimmunolo-

gicznymi chorobami tarczycy, jednak bez wpływu na morfologię tarczycy [27,29,63,90,93].

Rola witaminy D

Główną rolą witaminy D jest utrzymywanie odpowiedniej mineralizacji tkanki kostnej oraz oddziaływanie na homeostazę wapnia i fosforanów w surowicy [49,50]. Jak wykazują ostatnie badania, witamina D odgrywa istotną rolę w chorobach autoimmunologicznych, co wskazuje na jej działanie pozaszkieletowe [61,69].

Zauważono, że u chorych na chorobę *Hashimoto* stężenie witaminy D we krwi jest niższe niż u zdrowych. Wykazano, że im większy jest deficyt witaminy D, tym hormon tyreotropowy (TSH) osiąga wyższą wartość [51]. Istnieją dowody wskazujące na związek polimorfizmu receptora dla witaminy D z występowaniem choroby *Hashimoto* [30,96]. W badaniach eksperymentalnych udowodniono bezpośrednie działanie ochronne aktywnej postaci witaminy D ($1,25(OH)_2D$) która działa poprzez autoimmunologiczną supresję stanu zapalnego, wpływając na limfocyty T oraz komórki prezentujące antygen, zwłaszcza komórki dendrytyczne [94]. Witamina D zmniejsza wytwarzanie cytokin prozapalnych i stymuluje wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały istotne znaczenie suplementacji witaminą D w zapobieganiu rozwojowi chorób autoimmunologicznych [32].

Inne pierwiastki

Istotnymi pierwiastkami, które odgrywają rolę w prawidłowym funkcjonowaniu gruczołu tarczowego są żelazo, cynk, magnez [42].

Żelazo stanowi składnik peroksydazy tarczycowej, która jest enzymem biorącym udział w syntezie hormonów tarczycy, poprzez aktywację konwersji tyreoglobuliny do T4 i T3. Niedobór żelaza blokuje aktywność peroksydazy tarczycowej, co w konsekwencji przyczynia się do zwiększonego wydzielania hormonu tyreotropowego (TSH) przy jednoczesnym obniżeniu stężenia trójjodotyroniny (T3) i zwiększenia objętości gruczołu tarczycowego [84]. Niedokrwistość z niedoboru żelaza może zwiększać ryzyko choroby *Hashimoto*, więc odpowiednia ilość tego pierwiastka w organizmie poprawia funkcjonowanie tarczycy [48].

Cynk uczestniczy w prawidłowym funkcjonowaniu układu immunologicznego. Wykazuje właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne. Pierwiastek ten jest elementem białek receptorowych dla trójjodotyroniny (T3). Niedobór cynku wpływa na upośledzone wiązanie hormonu T3, co przekłada się na obniżenie stężenia hormonów T3 i T4 i w konsekwencji rozwoju niedoczynności tarczycy. Niewystarczająca ilość cynku w organizmie prowadzi do obniżenia tempa metabolizmu hormonów i zwiększenia miana przeciwciał przeciw tarczycowym [8,84]. Wzbogacenie diety o ten składnik mineralny u chorych na

chorobę *Hashimoto* przywraca prawidłową funkcję tarczycy spowodowaną jego niedoborem [48,105].

Magnez wykazuje działanie przeciwzapalne. Obniża stężenie białka C reaktywnego oraz miano przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie. Ciężki niedobór magnezu zwiększa ryzyko rozwoju choroby *Hashimoto*, a u chorych może nasilać objawy choroby w wyniku zaburzeń układu immunologicznego [95].

ZNACZENIE ZAKAŻENIA

Istotną rolę w patogenezie choroby *Hashimoto* mogą odgrywać także zakażenia, terapie cytokinami, stosowanie soli litu lub leków [57].

Najczęstszym zakażeniem przyczyniającym się do rozwoju autoimmunologicznego limfocytowego zapalenia tarczycy jest wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C). Obecność wirusa HCV w tyreocytach powodując zwiększenie uwalniania cytokin prozapalnych uruchamia odpowiedź autoimmunologiczną [6]. Podstawowym lekiem stosowanym w terapii WZW typu C jest interferon α , który dodatkowo przyczynia się do zaburzeń w układzie immunologicznym. Interferon α zwiększa ekspresję MHC I na komórkach, zwiększa aktywność komórek NK (*natural killers*) i makrofagów, hamuje aktywność limfocytów T regulatorowych oraz wykazuje bezpośrednie toksyczne działanie na tyreocyty [2,15].

Wirusami, które również mogą przyczyniać się do zapalenia tarczycy są parwowirusy, wirus różyczki, wirus opryszczki pospolitej, wirus *Epsteina-Barra*, ludzki wirus T limfotropowy typu 1 [24].

LEKI A CHOROBA HASHIMOTO

Najczęściej opisywanym lekiem mającym istotny wpływ na zaburzenia czynności tarczycy jest amiodaron [55,57,106], który jest lekiem antyarytmicznym i jest pochodną benzofuranu bogatą w jod [44]. Wywołuje zaburzenia funkcji tarczycy w 15-20% przypadków, powodując niedoczynność lub nadczynność tarczycy [7].

Innymi lekami, które przyczyniają się do rozwoju choroby *Hashimoto* wpływając na stężenie całkowitej i wolnej trójjodotyroniny są alemtuzumab, ipilimumab, propranolol, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kortykosteroidy, terapia antyretrowirusowa stosowana w przypadku zakażenia HIV (HAART), interferon α i inne cytokiny [54,83,86].

WPŁYW PALENIA TYTONIU

W ostatnich latach zauważono protekcyjny wpływ palenia tytoniu na rozwój chorób autoimmunologicznych. W badaniu NAHNES III udowodniono, iż u pa-

lących stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) jest niższe niż u niepalących [4]. U aktywnie palących zmniejszone jest ryzyko zwiększenia liczby przeciwciał przeciwarczycowych (anty-TPO, anty-TG), a tym samym chroni przed rozwojem niedoczynności tarczycy. Efekt ochronny zanika po paru latach od zaprzestania palenia. W badaniu eksperymentalnym wykazano, że antabina, strukturalny analog nikotyny zmniejsza częstość i stopień intensywności autoimmunologicznego zapalenia tarczycy [17].

WPŁYW ALKOHOLU

Badanie przeprowadzone w Danii wykazało efekt ochronny alkoholu w rozwoju chorób autoimmunologicznych [25]. Umiarkowane spożycie alkoholu wydaje się mieć korzystny wpływ na układ odpornościowy w porównaniu z nadużywaniem alkoholu lub abstynencją, ale mechanizmy stojące za efektem ochronnym nie są jasne [33].

PODSUMOWANIE

Choroba *Hashimoto* jest złożonym procesem autoimmunizacyjnym, w którym układ odpornościowy wytwarza przeciwciała przeciw własnym tkankom, przyczyniając się do rozwoju przewlekłego zapalenia i destrukcji gruczołu tarczowego. U osób z predyspozycjami genetycznymi, przy wystąpieniu czynnika środowiskowego może dojść do nieprawidłowego pobudzenia aktywności układu odpornościowego, utraty tolerancji na własne tkanki, a w konsekwencji rozwoju niedoczynności tarczycy. Najczęściej opisywanymi czynnikami etiopatogenetycznymi predysponującymi do rozwoju przewlekłego limfocytowego zapalenia tarczycy są nadmiar jodu, niedobór selenu, infekcje oraz stosowane leki.

Choroba *Hashimoto* jest powszechnie występującą chorobą, która wykazuje tendencję wzrostową, dlatego tak ważne jest zwiększenie wiedzy i świadomości na temat tej choroby wśród społeczeństwa. Właściwe rozpoznanie choroby oraz odpowiednio prowadzona terapia przyczyniają się do ustąpienia objawów klinicznych i zminimalizowania konsekwencji choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res.* 2015;47(10):702-10. doi: 10.1055/s-0035-1548832.
2. Akeno N, Smith EP, Stefan M, et al.: IFN- α mediates the development of autoimmunity both by direct tissue toxicity and through immune cell recruitment mechanisms. *J Immunol.* 2011;186(8):4693-706. doi: 10.4049/jimmunol.1002631.
3. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al.: Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015;14(2):174-80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016

4. Belin RM, Astor BC, Powe NR, et al.: Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(12): 6077-86. doi: 10.1210/jc.2004-0431.
5. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, et al.: Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012; 5(1):9-19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
6. Blackard JT, Kong L, Huber AK, et al.: Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis. *Thyroid.* 2013; 23(7):863-70. doi: 10.1089/thy.2012.0507.
7. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6):2529-35. doi: 10.1210/jc.2010-0180.
8. Borawska M, Markiewicz-Zukowska R, Dziemianowicz M, i wsp.: Wpływ nawyków żywieniowych i palenia papierosów na stężenie cynku w surowicy krwi kobiet z chorobą Hashimoto. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2015; XLVIII(2):117-127.
9. Bossowski A, Czarnocka B, Stasiak-Barmuta A, i wsp.: Analiza ekspresji cząsteczek Fas, FasL oraz kaspazy 8 w tkance gruczołu tarczowego u młodych pacjentów z chorobami immunologicznymi i nieimmunologicznymi gruczołu tarczowego. *Endokrynol Pol.* 2007; 58(4):303-13.
10. Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, et al.: Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57(4): 859-862, doi: 10.1210/jcem-57-4-859.
11. Brix TH, Hegedus L, Weetman AP et al.: Pendrin and NIS antibodies are absent in healthy individuals and rare in autoimmune thyroid disease: evidence from Danish twin study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 81: 440-444.
12. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L.: A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(2): 536-539, doi: 10.1210/jcem.85.2.6385.
13. Brown R, Francis GL.: Autoimmune thyroid disorders. *J Thyroid Res* 2011; 2011: doi 10.4061/2011/432890.
14. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carle A, et al.: A cautious iodization program bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75: 120-126.
15. Caraccio N, Cuccato S, Pratesi F, et al.: Effect of type I interferon(s) on cell viability and apoptosis in primary human thyrocyte cultures. *Thyroid.* 2009; 19(2):149-155.
16. Carayanniotis G.: Molecular parameters linking thyroglobulin iodination with autoimmune thyroiditis. *Hormones (Athens).* 2011; 10(1):27-35.
17. Caturegli P, De Remigis A, Ferlito M, et al.: Antabine ameliorates experimental autoimmune thyroiditis. *Endocrinology* 2012; 153:4580-4587.
18. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5):391-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
19. Chistiakov DA, Turakulov RI. CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. *J Mol Endocrinol.* 2003; 31(1):21-36. doi: 10.1677/jme.0.0310021.
20. Cho BY, Shong YK, Lee HK, et al.: Role of blocking TSH receptor antibodies on the development of hypothyroidism and thyroid atrophy in primary myxedema. *Korean J Intern Med.* 1989; 4(2): 108-117.
21. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2003; 2(3):119-25. doi: 10.1016/s1568-9972(03)00006-5.
22. Delemer B, Aubert JP, Nys P, et al.: An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDÉE study. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167(6): 817-823, doi: 10.1530/EJE-11-1041.
23. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, et al.: Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71(3):451-4. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03501.x
24. Desaillood R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 2009; 6:5. doi: 10.1186/1743-422X-6-5.
25. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18(23):3611-8.
26. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 78(2):155-64. doi: 10.1111/cen.12066.
27. Duntas LH. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. *Horm Metab Res.* 2015; 47(10):721-6. doi: 10.1055/s-0035-1559631.
28. Ehlers M, Thiel A, Bernecker C, et al.: Evidence of a combined cytotoxic thyroglobulin and thyroperoxidase epitope-specific cellular immunity in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1347-1354.
29. Fan Y, Xu S, Zhang H, et al.: Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol.* 2014; 904573, doi: 10.1155/2014/904573.
30. Feng M, Li H, Chen SF, et al.: Polymorphism in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid disease, *Endocrine*, 2013; 43:318-326.
31. Fountoulakis S, Tsatsoulis A.: On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60(4): 397-409, doi: 10.1046/j.1365-2265.2004.01978.x.
32. Friedman M.: Thyroid autoimmune disease. *Journal of Restorative Medicine.* ND Journal Compilation, 2013; 2:70-81, AARM DOI 10.14200/jrm.2013.2.0112
33. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol.* 2017; 8:521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521.
34. Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków* 2018, 1335-1336.
35. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al.: Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(6): 1853-1878, doi: 10.1210/jc.2008-2291.
36. Grani G, Carbotta G, Nesca A, et al.: A comprehensive score to diagnose Hashimoto's thyroiditis: a proposal. *Endocrine.* 2015; 49(2):361-5. doi: 10.1007/s12020-014-0441-5.
37. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunol Res.* 2012; 54(1-3):204-13. doi: 10.1007/s12026-012-8302-x.
38. Hashimoto H.: Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir.* 1912; 97: 219-248.
39. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens).* 2013; 12(1):12-8. doi: 10.1007/BF03401282.
40. Hutfless S, Matos P, Talor MV, et al.: Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(9):E1466-71. doi: 10.1210/jc.2011-0228.
41. Iddah MA, Macharia BN. Autoimmune thyroid disorders. *ISRN Endocrinol.* 2013; 509764. doi: 10.1155/2013/509764.
42. Ilnatowicz P, Drywień M, Wątor P, i wsp.: The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med.* 2020; 27(2):184-193. doi: 10.26444/aaem/112331.
43. Inoue N, Watanabe M, Morita M, et al.: Association of functional polymorphism in promoter regions of IL5, IL6 and IL13 genes with development and prognosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol.* 2011; 163: 318-323.
44. Jabrocka-Hybel A, Bednarczyk T, Bartalena L, i wsp.: Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol.* 2015; 66(2):176-86. doi: 10.5603/EP.2015.0025.
45. Ji R, Feng Y, Zhan WW. Updated analysis of studies on the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 gene A49G polymorphism and Hashimoto's thyroiditis risk. *Genet Mol Res.* 2013; 12(2):1421-30. doi: 10.4238/2013.
46. Karbownik-Lewińska M, Kokoszko-Bilska A. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid – experimental evidence. *Thyroid Res.* 2012; 5(1):25. doi: 10.1186/1756-6614-5-25.
47. Kawakami A, Eguchi K. Involvement of apoptotic cell death in autoimmune diseases. *Med Electron Microsc.* 2002; 35(1):1-8. doi: 10.1007/s007950200000.
48. Kawicka A, Regulska-Ilow B, Regulska-Ilow B. Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015; 69:80-90. doi: 10.5604/17322693.1136383.
49. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones (Athens).* 2016; 15(3):385-393. doi: 10.14310/horm.2002.1681.

50. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(9):1949. doi: 10.3390/ijms18091949.
51. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappi M, et al.: Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011; 8(3):243-7. doi: 10.1038/cmi.2010.73.
52. Kochman M, Zapalenia tarczyc, [w:] Zgliczyński W. (red.), *Endokrynologia. cz. 1, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011; 280-285, seria: Wielka Interna t. 11.*
53. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23(6): 815-827, doi: 10.1016/j.beem.2009.08.002.
54. Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, Ghosh A. The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2012; 32(1):73-8. doi: 10.1007/s00296-010-1556-5.
55. Kyritsi EM, Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:543. doi: 10.3389/fendo.2020.00543.
56. Li HS, Jiang HY, Carayanniotis G. Modifying effects of iodine on the immunogenicity of thyroglobulin peptides. *J Autoimmun.* 2007; 28(4):171-6. doi: 10.1016/j.jaut.2007.01.001.
57. Luty J, Bryl E.: Choroba Hashimoto – aspekt genetyczny i środowiskowy, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2017; 11(1):1-6.
58. Łącka K, Maciejewski A.: Rola procesu apoptozy w etiopatogenezie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy; *Pol Merk Lek.* 2012; XXXII(188): 87-91..
59. Łącka K, Maciejewski A.: Współczesne poglądy na temat etiopatogenezy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (choroby Hashimoto), *Pol Merk Lek.* 2011; XXX(176):132-138.
60. MacDonald TT. Suppressor T cells, rebranded as regulatory T cells, emerge from the wilderness bearing surface markers. *Gut.* 2002;51(3):311-2. doi: 10.1136/gut.51.3.311.
61. Makariou S, Liberopoulos EN, Elisaf M, et al.: Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011? *Eur J Intern Med.* 2011; 22(4):355-62. doi: 10.1016/j.ejim.2011.04.012.
62. Martin A, Davies TF. T cells and human autoimmune thyroid disease: emerging data show lack of need to invoke suppressor T cell problems. *Thyroid.* 1992; 2(3): 247-261, doi: 10.1089/thy.1992.2.247.
63. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, et al.: Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2007; 17(7):609-12. doi: 10.1089/thy.2007.0040.
64. McCoy L, Tsunoda I, Fujinami RS. Multiple sclerosis and virus induced immune responses: autoimmunity can be primed by molecular mimicry and augmented by bystander activation. *Autoimmunity.* 2006; 39(1):9-19. doi: 10.1080/08916930500484799.
65. Medici M, Porcu E, Pistis G, et al.: Identification of novel genetic Loci associated with thyroid peroxidase antibodies and clinical thyroid disease. *PLoS Genet.* 2014; 10(2):e1004123. doi: 10.1371/journal.pgen.1004123.
66. Mirandola P, Gobbi G, Masselli E, et al.: Protein kinase C β regulates proliferation and cell sensitivity to TGF-1 α of CD4+ T lymphocytes: implications for Hashimoto thyroiditis. *J Immunol.* 2011; 187(9):4721-32. doi: 10.4049/jimmunol.1003258.
67. Negro R. Selenium and thyroid autoimmunity. *Biologics.* 2008; 2(2):265-73. doi: 10.2147/btt.s2746.
68. Parvathaneni A, Fischman D, Cheryath P. Hashimoto's Thyroiditis. In: *Drahomira S. ed. A New Look at Hypothyroidism. InTech, Rijeka.* 2012; 47-68.
69. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9(12):941-55. doi: 10.1038/nrd3318.
70. Przybylik-Mazurek E, Hubalewska-Dydejczyk A, Huszno B.: Niedoczynność tarczycy na tle autoimmunologicznym. *Alergologia*, 2007; 4(3-4):76-80.
71. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J.: Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Re.* 2015; 1-8.
72. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, et al.: Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr.* 1975; 86(5):675-82. doi: 10.1016/s0022-3476(75)80350-7.
73. Ratajczak A., Moszak M., Grzymisławski M. Zalecenia żywieniowe w niedoczynności tarczycy i chorobie Hashimoto *Piel Zdr Publ.* 2017;7(4):305-311. doi: 10.17219/pzpp/76716.
74. Saverino D, Brizzolara R, Simone R, et al.: Soluble CTLA-4 in autoimmune thyroid diseases: relationship with clinical status and possible role in the immune response dysregulation. *Clin Immunol.* 2007; 123(2):190-8. doi: 10.1016/j.clim.2007.01.003.
75. Shevach EM. Suppressor T cells: Rebirth, function and homeostasis. *Curr Biol* 2000; 10: R572-R575.
76. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al.: Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation.* 2005; 112(21): 3337-3347, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507996.
77. Słowińska-Klencka D, Sporny S, Klencki M, Popowicz B, Lewiński A.: Przewlekłe zapalenie tarczycy – aktualny problem w diagnostyce cytologicznej tarczycy. *Endokrynol. Pol J Endocrinol.* 2006; 57: 299-306.
78. Smyth PP. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease. *Biofactors.* 2003;19(3-4):121-30. doi: 10.1002/biof.5520190304.
79. Socha K, Dziemianowicz M, Omeljanuk W. i wsp.: Nawyki żywieniowe a stężenie selenu w surowicy u pacjentów z chorobą Hashimoto. *Probl Hig Epidemiol.* 2012; 93(4): 824-827.
80. Söderberg-Nauclér C. Autoimmunity induced by human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(1): 101, doi: 10.1186/ar3525.
81. Spolski R, Leonard WJ. IL-21 and T follicular helper cells. *Int Immunol.* 2010 Jan;22(1):7-12. doi: 10.1093/intimm/dxp112.
82. Stassi G, Zeuner A, Di Liberto D, et al.: Fas-FasL in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Immunol.* 2001; 21(1):19-23. doi: 10.1023/a:1006732713634.
83. Stathatos N, Daniels GH. Autoimmune thyroid disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24(1):70-5. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834ddb27.
84. Stolińska H, Wolańska D.: Składniki pokarmowe istotne w niedoczynności tarczycy. *Żyw Czł Metabol.* 2012; 39: 221-231.
85. Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. *Am Fam Physician.* 2014; 90(6):389-96.
86. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, et al.: Thyroid autoimmunity and environment. *Horm Metab Res.* 2009; 41(6):436-42. doi: 10.1055/s-0029-1215568.
87. Tang Q, Bluestone JA. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol.* 2008; 9(3):239-44. doi: 10.1038/ni1572.
88. Teng X, Shan Z, Teng W, Fan C, Wang H, Guo R. Experimental study on the effects of chronic iodine excess on thyroid function, structure, and autoimmunity in autoimmune-prone NOD.H-2h4 mice. *Clin Exp Med.* 2009; 9(1):51-9. doi: 10.1007/s10238-008-0014-0.
89. Tomczyńska M, Salata I, Saluk J, Autoimmunizacyjne choroby tarczycy jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, *Via Medica* 2017; 14(1):30-38; 1733-2346.
90. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, et al.: Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid.* 2010;20(10):1163-73. doi: 10.1089/thy.2009.0351.
91. Ueda S, Oryoji D, Yamamoto K, et al.: Identification of independent susceptible and protective HLA alleles in Japanese autoimmune thyroid disease and their epistasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(2):E379-83. doi: 10.1210/jc.2013-2841.
92. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99:39-51. doi: 10.1093/bmb/ldr030.
93. Van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, et al.: Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J.* 2014; 3(1):25-31. doi: 10.1159/000356040.
94. Vondra K, Stárka L, Hampl R.: Vitamin D and thyroid diseases. *Physiol Res.* 2015;64 (Suppl 2):S95-S100. doi: 10.33549/physiolres.933083.
95. Wang K, Wei H, Zhang W, et al.: Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive anti-thyroglobulin antibody and hypothyroidism: A cross-sectional study. *Sci Rep.* 2018; 8(1):9904. doi: 10.1038/s41598-018-28362-5.
96. Wang X, Cheng W, Ma Y, et al.: Vitamin D receptor gene FokI but not TaqI, Apal, BsmI polymorphism is associated with Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7: 41540. doi: 10.1038/srep41540.
97. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(1):1-9. doi: 10.1530/eje.0.1480001.
98. Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(4):405-13. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02085.x.
99. Wentz I, Nowosadzka M. Zapalenie tarczycy Hashimoto. Jak znaleźć i wyeliminować źródłową przyczynę choroby.2013.

100. Włochal M, Kucharski MA, Grzymiślawski M. The effects of vitamins and trace minerals on chronic autoimmune thyroiditis. *J Med Sci.* 2014; 2(83):167-172.
101. Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al.: *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(11): 4037-4047, doi: 10.1210/jc.2015-2222.
102. Xiao L, Muhali FS, Cai TT, et al.: Association of single-nucleotide polymorphisms in the STAT3 gene with autoimmune thyroid disease in Chinese individuals. *Funct Integr Genomics.* 2013;13(4):455-61. doi: 10.1007/s10142-013-0337-0.
103. Zaaber I, Mestiri S, Marmouch H, et al.: Polymorphisms in TSHR and IL1RN genes and the risk and prognosis of Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity.* 2014; 47(2):113-8. doi: 10.3109/08916934.2013.866101.
104. Zagrodzki P, Kryczyk J. Znaczenie selenu w leczeniu choroby Hashimoto [The importance of selenium in Hashimoto's disease]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2014; 68:1129-37. doi: 10.5604/17322693.1120989.
105. Zakrzewska E, Zegan M, Michota-Katulska E.: Dietary recommendations in hypothyroidism with coexistence of Hashimoto's disease. *Bromat Chem Toksykol.* 2015; 18: 117-127.
106. Zaletel K, Gaberscek S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr Genomics.* 2011;12(8):576-88. doi: 10.2174/138920211798120763.
107. Zhu C, Ma J, Liu Y, et al.: Increased frequency of follicular helper T cells in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):943-50. doi: 10.1210/jc.2011-2003.

Adres do korespondencji:

Olga Grabowska, Julia Nosko
Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego
02-662 Warszawa, ul. Świeradowska 43
Tel.: 882 772 186
e-mail: 41681@lazarski.pl
