

# Hashimotov tireoiditis

---

**Grgić, Damara**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:827750>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-21**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Science](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



Sveučilište u Splitu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Odjel za biologiju

Damara Grgić

# **Hashimotov tireoiditis**

Završni rad

Split, 2023

# Temeljna dokumentacijska kartica

Završni rad

Sveučilište u Splitu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za biologiju

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

## HASHIMOTOV TIREOIDITIS

Damara Grgić

### SAŽETAK

Hashimotov tireoiditis (HT) najčešći je autoimuni tiroidni poremećaj koji je vodeći uzrok hipotireoze u područjima svijeta s dovoljnim unosom joda. Češći je kod žena nego kod muškaraca. Iako su identificirani mnogi genetski i okolišni čimbenici koji bi mogli potaknuti autoimuni odgovor, točni patogeni mehanizmi HT-a još uvijek nisu poznati. Odgovarajući unos joda, selen i željeza ključan je za zdravlje štitne žlijezde. Liječenje HT, koje je trenutno usmjereno na kliničke simptome bolesti te se liječi nadomjesnom terapijom levotiroksinom, trebalo bi u budućnosti djelovati na autoimuni mehanizam koji uzrokuje destrukciju parenhima štitnjače i posljedičnu hipotireozu. Bolje razumijevanje epigenetskih modifikacija i autoimunih patogenih mehanizama moglo bi pridonijeti točnijoj dijagnozi HT-a, adekvatnijem izboru pristupa liječenju i preciznijem predviđanju ishoda liječenja.

**Ključne riječi:** Hashimoto, autoimuna bolest, hipotireoza, štitna žlijezda

**Rad sadrži:** 25 stranica , 5777 riječi , 5 slika , 29 literaturnih navoda

**Mentor:** Prof. dr. sc. Ivana Bočina

**Ocjenjivači:** Doc. dr. sc. Ivica šamanić

Doc. dr. sc. Željana Fredotović

## Basic documentation card

Thesis

University of Split

Faculty of science

Department of Biology

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

# HASHIMOTO'S THYROIDITIS

Damara Grgić

## SUMMARY

Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common autoimmune thyroid disorder that is the leading cause of hypothyroidism in areas of the world with sufficient iodine intake. It is more common in women than in men. Although many genetic and environmental factors have been identified that could enhance the autoimmune response, the exact pathogenic mechanisms of HT are still unknown. Adequate intake of iodine, selenium and iron is essential for thyroid health. The treatment of HT, which is currently focused on the clinical symptoms of the disease and is treated with levothyroxine replacement therapy, should in the future act on the autoimmune mechanism that causes the destruction of the thyroid parenchyma and consequent hypothyroidism. A better understanding of epigenetic modifications and autoimmune pathogenic mechanisms could contribute to a more accurate diagnosis of HT, an adequate choice of treatment approach and a more precise prediction of the treatment outcome.

**Key words:** Hashimoto, autoimmune disease, hypothyroidism, thyroid gland

**Thesis includes:** 5 pages , 5777 words , 5 pictures , 29 references

**Mentor: Prof. Ivana Bočina, PhD**

**Supervisors:** Assist. Prof. Ivica Šamanić, PhD

Assist. Prof. Željana Fredotović, PhD

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. RAZRADA TEME .....	2
2.1 POVIJEST .....	2
2.1.1. Autoimune bolesti .....	2
2.2 GRAĐA ŠTITNJACE .....	3
2.2.1 Anatomska građa štitnjače .....	3
2.2.2 Histološka građa štitnjače .....	4
2.2.3 Fiziologija štitnjače .....	5
2.3 HORMONI ŠTITNJACE .....	6
2.3.1 Hipertireoza i hipotireoza .....	7
2.4 EPIDEMIOLOGIJA .....	9
2.5 ETIOLOGIJA .....	10
2.6 MIKRONUTRIJENTI .....	11
2.6.1 Jod .....	11
2.6.2 Željezo .....	12
2.6.3 Selen .....	12
2.7 DIJAGNOZA .....	13
2.8 LIJEČENJE .....	15
2.8.1 Hormonska nadomjesna terapija levotiroksinom .....	15
2.8.1 Budućnost liječenja .....	16
3. SAŽETAK .....	18
4. LITERATURA .....	19

## 1. UVOD

Hashimotov tireoiditis (HT) je kronična upala štitne žlijezde koja je prvobitno opisana prije više od jednog stoljeća, ali još uvijek nepotpuno definirane etiopatogeneze. HT je prvi opisao u Japanu 1912. godine dr. Hakaru Hashimoto, koji je pregledao uzorke štitnjače četiri žene srednjih godina koje su bile podvrgnute tireoidektomiji zbog simptoma kompresije (Caturegli, 2014.). Otprilike pola stoljeća kasnije, 1956., Roitt sur. identificirali su autoantitijela na tireoglobulin u serumima pacijenata s HT-om te je tako HT postao prva opisana autoimuna bolest. Hashimotov sindrom se smatrao rijetkošću do kasnih 1950-ih, a sada je najčešća autoimuna bolest. HT se, zajedno s Gravesovom bolešću (GD), smatra autoimunim poremećajem štitnjače (Autoimmune thyroid disorder, AITD) čija je učestalost značajno porasla posljednjih godina. HT i GD su autoimune bolesti štitnjače (AITD) uzrokovane autoimunim odgovorima na štitnjaču, ali koje se manifestiraju suprotnim kliničkim značajkama: točnije, HT je povezana s hipotireozom, a GD je povezana s hipertireozom. Hipotireoza u HT najvjerojatnije je posljedica razaranja folikularnih stanica štitnjače (tireocita), uključujući apoptozu. Češće se javlja kod žena nego kod muškaraca. Mikronutrijenti koje unosimo prehranom kao što su jod, željezo i selen imaju utjecaj na zdravlje štitnjače. Jod je ključni sastojak hormona štitnjače, tiroksina (T4) i trijodtironina (T3). Nedovoljan unos joda može dovesti do gušavosti. Gušavost je posljedica povećanja štitne žlijezde. Dijagnoza se postavlja kada se uoči gušavost, s izrazito pozitivnim titrom tireoglobulinskih protutijela (TG Ab) i/ili protutijela na antitiroidnu peroksidazu (TPO Ab) te eutireoidnim ili hipotireoidnim metaboličkim nalazom. Bolesniku s malom gušom i eutireozom nije potrebna terapija osim ako je razina TSH povišena. Prisutnost uvećane žlijezde, progresivni rast guše ili hipotireoza ukazuje na potrebu za nadomjestkom hormona štitnjače. Liječi se sintetskim hormonom levotiroksinom koji djeluje poput hormona T4 koji prirodno proizvodi štitnjača. Cilj liječenja je vratiti i održati odgovarajuću razinu hormona T4 i poboljšati simptome hipotireoze. Liječenje Hashimotove bolesti gotovo uvijek je doživotno. Također je potrebno napomenuti da u 10% slučajeva dijagnoza Hashimotove bolesti povlači za sobom povećani rizik za razvoj drugih autoimunih bolesti (celijakije, šećerne bolesti tip 1, autoimune upale jetre, autoimune anemija, multiple skleroze, reumatoidnog artritisa itd. U novoj eri precizne medicine, pokušava se personalizirati terapiju u odnosu na osobne karakteristike svakog pacijenta, kako bi se postiglo stabilno i trajno stanje biokemijske eutireoze (Ragusa, 2019).

## 2. RAZRADA TEME

### 2.1 POVIJEST

HT je prvi opisao japanski liječnik Haraku Hashimoto 1912. godine. On je pregledao uzorke štitnjače četiri žene srednjih godina koje su bile podvrgnute tireoidektomiji zbog simptoma kompresije. Utvrdio je da je tkivo štitnjače infiltrirano limfocitima s povećanim volumenom žlijezde, nazvavši tu bolest "struma lymphomatosa". Hashimotova struma lymphomatosa nije se smatrala posebnim kliničkim entitetom sve do 1931. godine, kada je Allen Graham opisao stanje kao autonomnu patologiju. Godine 1956. Rose i Witebsky pokazali su da imunizacija kunića ekstraktima štitnjače kunića izaziva histološku modifikaciju tkiva štitnjače sličnu HT, identificirajući antitijela protiv tireoglobulina u serumu. Iste godine, Roitt i sur. izolirali su antitireoglobulinska protutijela iz seruma bolesnika s HT-om i utvrdili da bolesnici s HT-om mogu imati imunološku reakciju na tireoglobulin, zaključivši da Hashimotovu gušavost treba smatrati autoimunom bolešću štitnjače ( Ralli i sur. 2020).

#### 2.1.1 Autoimune bolesti

Autoimune bolesti odnose se na bolesti u kojima imunološki sustav napada zdrave stanice u tijelu. Izloženost antigenima iz bakterija, virusa, toksina te krvi i tkiva iz vanjskih izvora pokreće imunološki odgovor u kojem tijelo pogrešno napada zdrave stanice u pokušaju da se riješi štetnih tvari. Kao rezultat toga, mogu se pojaviti razni štetni događaji kao što su oštećenje tkiva, smetnje u rastu organa i disfunkcija organa. Nakon raka i srčanih bolesti, autoimune bolesti su treća najčešća kategorija bolesti, pogađajući približno 8% stanovništva. Žene su pogođene u približno 75% višoj stopi nego muškarci, a početak bolesti često se javlja od puberteta pa do 50-ih godina. Autoimune bolesti uzrokovane su disfunkcijom stečenog imunološkog sustava. Ove bolesti mogu utjecati na bilo koji sustav u tijelu, a pokreću se kada imunološki sustav postane preaktivan te umjesto da uništava stanice napadače, cilja na vlastite zdrave stanice i tkiva. Za razliku od urođenog imunološkog sustava, koji je prisutan pri rođenju i ne koristi antitijela za aktivaciju, antitijela i imunološke stanice stečenog imunološkog sustava neprikladno ciljaju vlastita zdrava tkiva tijela, signalizirajući imunološkim stanicama da ih napadnu i unište. Ne postoji točno definiran uzrok autoimunih poremećaja. Međutim, utvrđeno je da su autoimuni odgovori povezani s genetskom predispozicijom koja povećava vjerojatnost razvoja bolesti kada su izloženi okidačima iz okoliša. U većini slučajeva, kombinacija genetske predispozicije, organskih utjecaja kao što je stres i hormonska aktivnost, te okolišni čimbenici

utječu na razvoj autoimune bolesti. Postoji gotovo sto autoimunih bolesti, a dva najčešća tipa su dijabetes melitus tipa 1 (T1DM) i autoimuna bolest štitnjače (AITD) (Richard-Eaglin i Smallheer,2018). AITD je uobičajeni autoimuni poremećaj specifičan za organe koji se viđa uglavnom u žena između 30-50 godina starosti. Autoimunost štitnjače može uzrokovati nekoliko oblika tireoiditisa u rasponu od hipotireoze (Hashimotov tireoiditis) do hipertireoze (Gravesova bolest). Stopa prevalencije autoimuno posredovane hipotireoze je oko 0,8 na 100, a među njima 95% su žene. Gravesova bolest je otprilike za jednu desetinu češća od hipotireoze i češće se javlja kod mlađih osoba. Oba ova poremećaja dijele mnoge imunološke karakteristike i bolest može napredovati iz jednog stanja u drugo kako se autoimuni proces mijenja. Genetski, okolišni i endogeni čimbenici odgovorni su za početak autoimunosti štitnjače. Trenutno jedini potvrđeni genetski čimbenik leži u HLA kompleksu (HLA DR-3) i regulatornom genu T stanica (CTLA 4). Niz okolišnih čimbenika poput virusne infekcije, pušenja, stresa i unosa joda povezani su s napredovanjem bolesti. Razvoj antitijela na peroksidazu štitnjače (TPO), tireoglobulin (TG) i receptor hormona koji stimulira štitnjaču (TSH R) glavno je obilježje AITD-a (Swain i sur., 2005).

## 2.2 GRAĐA ŠTITNJAČE

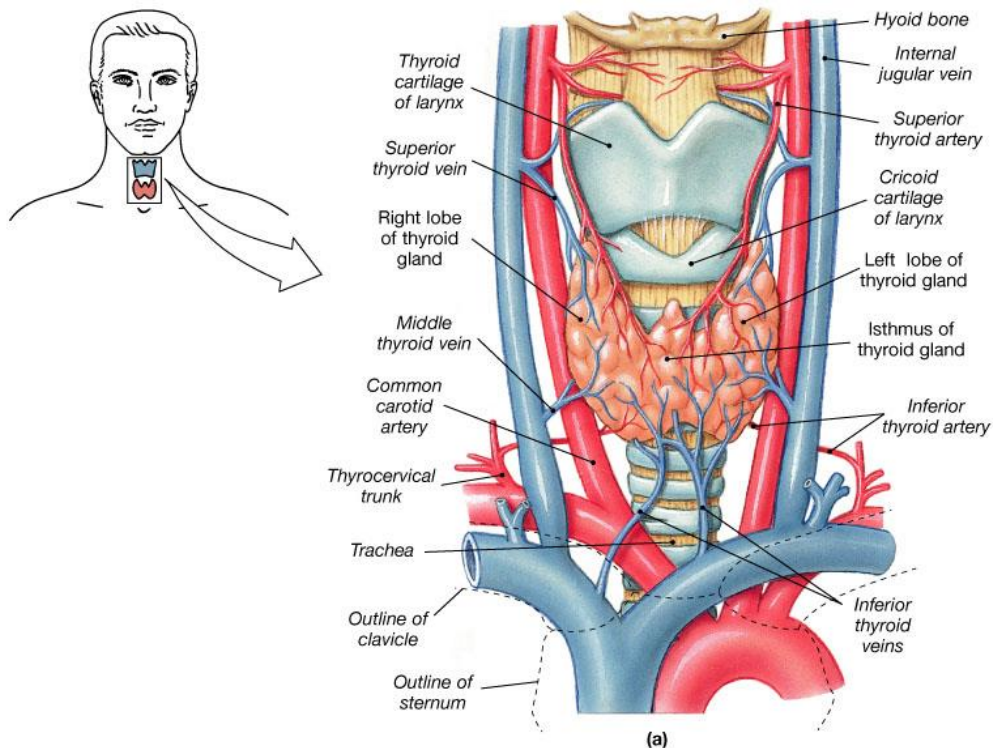
### 2.2.1 Anatomska građa štitnjače

Štitnjača (lat. *glandula thyroidea*) je najveća žlijezda s unutarnjim izlučivanjem čija prosječna masa u odraslih ljudi iznosi od 15 do 20 grama, a prosječni volumen od 15 do 30 cm<sup>3</sup> (Bumber i sur., 2004). Štitnjača je organ smješten ispod grkljana i s obje strane dušnika (Guyton i Hall , 2012).

Štitnjača se sastoji od lijevog i desnog režnja (lat. *lobus sinister* i *lobus dexter*) koji su međusobno povezani tankim i uskim dijelom, istmusom (lat. *isthmus glandulae thyroideae*), što žlijezdi daje karakterističan oblik slova H ili leptira (Slika 1) (Krpmotić-Nemanić i sur., 2007). Svaki režanj je u prosjeku duljine 4 cm, širine 2 cm i debljine 2-3 cm, dok je prosječna duljina istmusa otprilike 2 cm, širina također 2 cm, a debljina 2-6 mm. U otprilike 50% slučajeva, u štitnjači je prisutan i treći, piramidalni režanj (lat. *lobus pyramidalis*) koji polazi od istmusa ili jednog od režnjeva i proteže se sve do jezične kosti (Benvenga i sur., 2018). Štitnjača je izrazito dobro prokrvljena, te je volumen krvi koji kroz štitnjaču proteče u minuti otprilike pet puta veći od njezine mase (Guyton i Hall , 2012). Štitnjaču krvlju opskrbljuju dvije parne



arterije, donja i gornja štitasta arterija (lat. a. *thyroidea inferior* i a. *thyroidea superior*) (Krpmotić-Nemanić i sur., 2007).

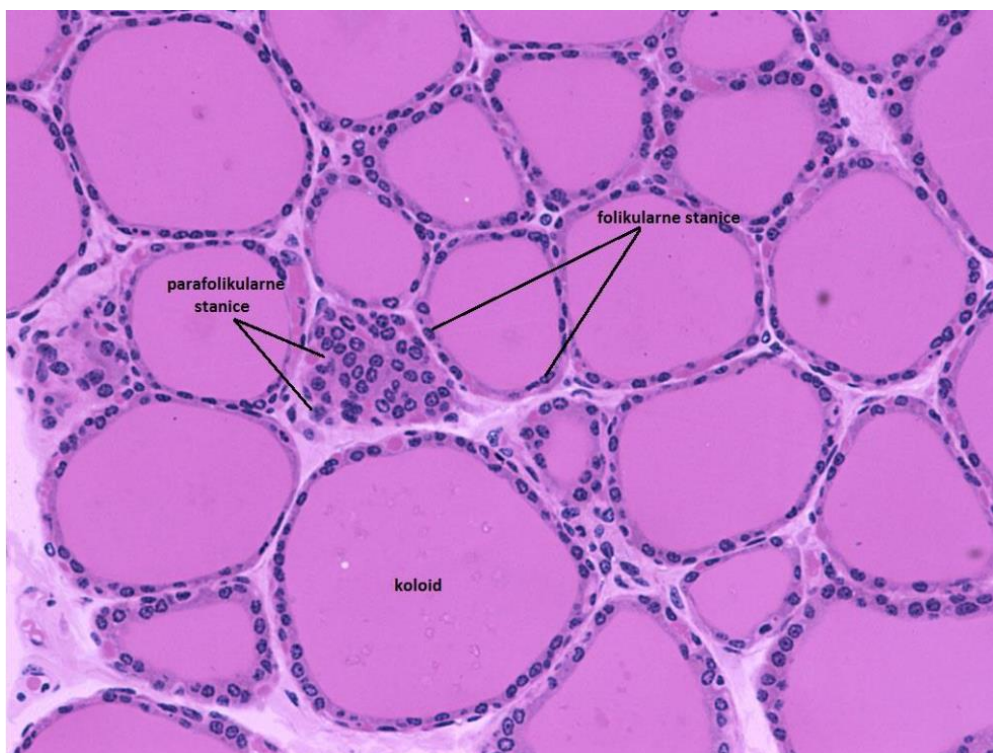


Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Slika 1 Anatomska građa štitnjače (<https://thyroid.com.au/thyroid-cancer/papillary-thyroid-cancer>)

## 2.2.2 Histološka građa štitnjače

Osnovna jedinica histološke građe tkiva štitnjače jest folikul. Folikuli su okrugle zatvorene strukture različite veličine, promjera od 100 do 300  $\mu\text{m}$ , obavijene gustom mrežom krvnih i limfnih kapilara. Folikuli su obloženi kubičnim epitelom i ispunjeni su koloidom, koji sadržava glikoprotein tireoglobulin (Slika 2). Prokrvljenost je četiri puta veća od njene mase. Folikularne stanice mogu biti pločaste, kubične ili niske cilindrične. Izgled folikularnog epitela štitnjače ovisi o aktivnosti štitnjače. Ukoliko je štitnjača aktivna prevladavat će folikularne cilindrične stanice, dok će u slučaju smanjene aktivnosti žlijezde, folikuli pretežno biti izgrađeni od pločastih ili kubičnih stanica (Guyton i Hall, 2012.). Posebna vrsta stanica u štitnoj žlijezdi su parafolikularne ili C-stanice. One mogu biti uključene u folikularni epitel ili čine odvojene nakupine između folikula. Najznačajnija osobina C-stanica su brojna malena zrnca koja sadržavaju hormon kalcitonin. Kalcitonin utječe na sniženje razine kalcija u krvi zbog inhibicije resorpcije kosti (Junqueira i Carneiro, 2005).



Slika 2 Histološka građa štitnjače ([http://medcell.org/systems\\_cell\\_biology/endocrine\\_systems\\_lab.php](http://medcell.org/systems_cell_biology/endocrine_systems_lab.php))

### 2.2.3 Fiziologija štitnjače

Najvažnija funkcija štitnjače jest izlučivanje dvaju hormona, trijodtironina (T<sub>3</sub>) i tiroksina (T<sub>4</sub>). Oba hormona pohranjena su u koloidu, vezani na tireoglobulin. Na tireoglobulinu odvija se i proces sinteze hormona štitnjače. Jedna molekula tireoglobulina sadrži oko 70 aminokiselina tirozina koje vezanjem s oksidiranim jodom stvaraju hormone štitnjače (Guyton i Hall, 2012).

Tireoglobulin se sintetizira u folikularnim stanicama, a zatim se izlučuje u lumen folikula. Sinteza tireoglobulina započinje u hrapavoj endoplazmatskoj mrežici, zatim se u endoplazmatskoj mrežici i Golgijevom kompleksu dodaju ugljikohidrati te se u konačnici iz sekretnih mjehurića tireoglobulin izlučuje u lumen folikula (Bradamante i sur., 2005.). Drugi važan korak u stvaranju hormona štitnjače jest prijenos jodida iz krvi u folikularne stanice pomoću membranskog proteinskog nosača. Taj protein istodobno prenosi dvije molekule -natrij i jodid te je nazvan natrij-jodni sunosač (engl. *symporter*). Nalazi se na bazolateralnom dijelu stanične membrane folikularnih stanica. Zbog niske razine joda povećava se količina natrij-jodnog sunosača koji povećanim unosom joda nadoknađuje njegovu nisku serumsku

koncentraciju. Tjedno je potrebno 1 mg ili godišnje 50 mg joda u obliku jodida, koji se apsorbira u probavnom sustavu. Jodid se dalje oksidira djelovanjem peroksidaze i prenosi u šupljinu folikula ionskim nosačem koji se naziva pendrin. Folikularne stanice također uzimaju hormone iz koloida štitnjače procesom pinocitoze. To je proces kojim stanice unose tekućinu i čestice izvanstaničnog prostora putem formiranja vezikula ili mjehurića. Kad koncentracija hormona u krvi raste, folikularne stanice obavljaju više pinocitoze kako bi uzimale više hormona iz koloida (Junqueira i Carneiro, 2005).

## 2.3 HORMONI ŠTITNJAČE

Od ukupne količine metabolički aktivnih hormona štitnjače, 93% čini tiroksin (T<sub>4</sub>), a 7% trijodtironin (T<sub>3</sub>). No gotovo se sav tiroksin naposljetku u tkivima pretvori u trijodtironin, pa su funkcionalno važna oba hormona. Funkcije tih dvaju hormona kvalitativno su jednake, ali se hormoni razlikuju brzinom i intenzitetom djelovanja. Djelovanje trijodtironina četiri je puta jače od djelovanja tiroksina, ali je u krvi prisutan u mnogo manjim količinama i zadržava se mnogo kraće od tiroksina (Guyton i Hall, 2012). Osim T<sub>4</sub> i T<sub>3</sub> štitnjača izlučuje i kalcitonin koji ima ulogu u reguliranju razine kalcija i fosfata u krvi, što je važno za zdravlje i održavanje kostiju. Hormoni štitnjače potiču transkripciju mnogih gena u jezgri gotovo svih stanica u tijelu, a novostvoreni proteini na brojne načine utječu na organizam. Općenito, povećava se stanična metabolička aktivnost u cijelom tijelu. Hormoni štitnjače povećavaju prokrvljenost većine tkiva u tijelu, posebice kože, a povećavaju i srčani minutni volumen te srčanu kontraktilnost. Također, djeluju i na živčani sustav, pri čemu pretjerano izlučivanje hormona može uzrokovati anksioznost i nervozu, dok nedovoljno izlučavanje hormona može usporiti mentalne funkcije. Izlučavanje hormona štitnjače kontrolirano je izlučivanjem tireotropina (TSH) iz prednjeg režnja hipofize (adenohipofiza) mehanizmom povratne sprege. Kod mehanizma povratne sprege razina hormona utječe na daljnju proizvodnju tog hormona te omogućava preciznu regulaciju hormona u tijelu. TSH povećava lučenje T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> iz štitnjače na način da pospešuje proteolizu tireoglobulina u folikularnim stanicama, povećava prijenos jodida iz krvi u folikularne stanice te povećava broj folikularnih stanica, njihov volumen i njihovu sekrecijsku djelatnost (Guyton i Hall, 2012).

### 2.3.1 Hipertireoza i hipotireoza

U većine bolesnika oboljelih od hipertireoze štitnjača se poveća dva do tri puta, uz izrazitu hiperplaziju i nabiranje folikularnog epitela u unutrašnjost folikula, pa se broj stanica znatno poveća. Izlučivanje svake pojedine stanice također se pojača nekoliko puta. Istraživanja pomoću radioaktivnog joda pokazala su da neke hiperplastične žlijezde izlučuju čak pet do petnaest puta više hormona nego što je uobičajeno.

*Gravesova bolest*, najčešći je oblik hipertireoze. Prvi put je opisao Graves 1835. godine. To je autoimuna bolest u kojoj se stvaraju protutijela protiv receptora za TSH na stanicama štitnjače koja se nazivaju *imunoglobulinima* koji potiču štitnjaču (TSl, engl. *thyroid-stimulating immunoglobulins*). Ta se protutijela vežu za iste membranske receptore kao i TSH, te tako potiču trajnu aktivaciju sustava cAMP u stanici i razvoj hipertireoze. Protutijela TSl imaju dugotrajni poticajni učinak na štitnjaču koji traje i do 12 sati, za razliku od djelovanja TSH koje traje samo malo više od jednoga sata. Visoka razina hormona štitnjače potaknuta s TSl potiskuje stvaranje TSH u adenohipofizi. Dakle, u gotovo svih bolesnika oboljelih od Gravesove bolesti koncentracija TSH je snižena (često je ravna nuli), a ne povišena.

Gotovo je sigurno da protutijela koja uzrokuju hipertireozu nastaju kao posljedica autoimunosti zbijanja koja se razvijaju protiv tkiva štitnjače. Pretpostavlja se da se jednom u tijeku bolesnikova života iz stanica njegove štitnjače oslobodila velika količina antigena, koji su potaknuli stvaranje protutijela protiv tkiva štitnjače. Simptomi hipertireoze očiti su iz razmatranja fiziologije hormona štitnjače: povećana razdražljivost, nepodnošenje vrućine, pojačano znojenje, umjeren ili znatan gubitak tjelesne mase, mišićna slabost, nervoza ili drugi psihički poremećaji, umor, a unatoč tome nesanica, te tremor ruku.

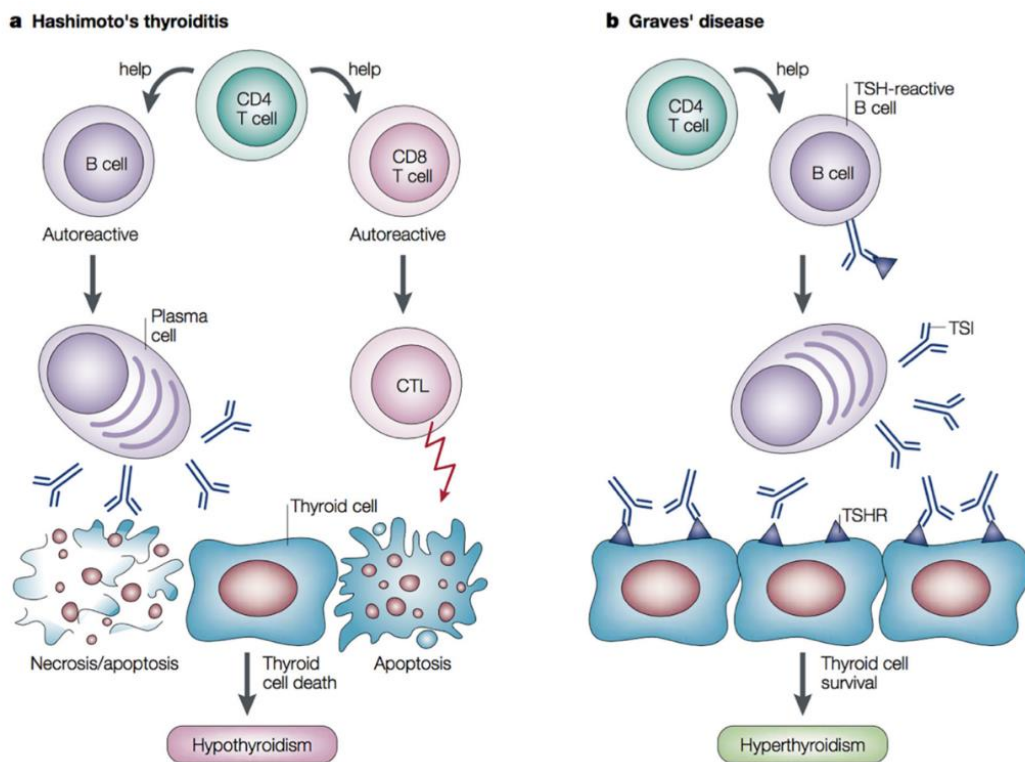
Promjene u hipotireozi općenito su suprotne onima u hipertireozi, uz neke dodatne fiziološke mehanizme koji su osobitost same hipotireoze. Kod osoba s Hashimotovom bolešću imunološki sustav stvara protutijela koja napadaju štitnu žlijezdu, veliki broj bijelih krvnih stanica, koje su dio imunološkog sustava, nakuplja se u štitnjači. Štitnjača postaje oštećena i ne može proizvesti dovoljno hormona štitnjače. Hormoni štitnjače kontroliraju kako tijelo koristi energiju, pa utječu na gotovo svaki organ u tijelu - čak i na način na koji srce kuca (Wartofsky, 2021).

Poput hipertireoze, i hipotireoza često nastaje zbog autoimunih procesa protiv štitnjače, no taj oblik autoimunosti razara, a ne potiče žlijezdu. U štitnjači većine bolesnika s hipotireozom

najprije se razvije autoimuni tireoiditis, dakle upala štitnjače. Zbog toga žljezdano tkivo sve više propada i na kraju postaje fibrozno, pa se izlučivanje hormona štitnjače smanji ili posve obustavi. Tipični simptomi hipotireoze su: debljanje, sporiji rad srca, umor i zaboravnost, češće i jače menstruacije, suha koža i kosa, netolerancija na hladnoću, povećanje štitnjače poznato kao gušavost (Guyton i Hall, 2012).

Autoimunost štitnjače proizvodi dva suprotna patogenetska procesa i klinička ishoda.

Tijekom Hashimotovog tireoiditisa, samoreaktivni CD4<sup>+</sup> T limfociti regrutiraju B stanice i CD8<sup>+</sup> T stanice u štitnjaču. Progresija bolesti dovodi do smrti stanica štitnjače i hipotireoze. Pretpostavlja se da su i autoantitijela i citotoksični limfociti T (CTL) specifični za štitnjaču odgovorni za autoimuno smanjenje tirocita. Kod Gravesove bolesti, aktivirane CD4<sup>+</sup> T stanice induciraju B stanice da izlučuju imunoglobuline koji stimuliraju štitnjaču (TSI) protiv receptora hormona koji stimulira štitnjaču (TSHR), što dovodi do neobuzdane proizvodnje hormona štitnjače i hipertireoze (slika 3.) (Ralli i sur., 2020).



Slika 3

## 2.4 EPIDEMIOLOGIJA

Učestalost HT-a uvelike je porasla u posljednjih 30 godina. Trenutačno je HT jedna od najčešćih bolesti štitnjače, a incidencija joj je 0,3–1,5 slučajeva na 1000 ljudi (Caturegli i sur., 2013).

Hashimotova bolest je četiri do deset puta češća kod žena nego kod muškaraca (Guyton i Hall, 2012). Iako se bolest može pojaviti kod tinejdžera ili mladih žena, češće se razvija kod žena u dobi od 30 do 50 godina. Šanse za razvoj Hashimotove bolesti povećavaju se ako drugi članovi obitelji imaju tu bolest (Wartofsky, , 2021).

Iako mnogi pojedinci koji tehnički imaju HT ne pokazuju simptome, drugi imaju kliničke znakove tipične za usporavanje metabolizma: depresiju, zaboravnost, slabost mišića, lomljivu kosu, osjetljivost na hladnoću i stres, umor, debljanje i suhu, grubu kožu. Menstrualni ciklus i ovulacija također mogu biti pogođeni, povećavajući mogućnost pobačaja. U težim slučajevima, štitnjača je znatno povećana (guša) jer pokušava proizvesti više tireoglobulina kako bi nadoknadila nedostatak tiroksina (Tak W. i sur., 2006).

Iako su razlozi prevalencije ženskog spola još uvijek nepoznati, moguća objašnjenja mogu se pronaći u ulozi ženskih spolnih hormona, kao što je pokazano na životinjskim modelima mnogih autoimunih bolesti (Lee i Chiang 2012), ili nakon inaktivacije kromosoma X. U istraživanju Simmondsa i sur. (2016). na 490 pacijenata zahvaćenih HT-om, nisu primijećene značajne razlike u inaktivaciji kromosoma X u usporedbi s normalnim subjektima, ali četiri druge meta-analize pokazale su da bi inaktivacija kromosoma X mogla biti relevantna. Patogeneza HT-a također je povezana s klimatskim uvjetima, budući da žene u Sibiru imaju veći broj protutijela na peroksidazu štitnjače (TPO) od opće populacije (Weetmann, 2013).

HT može imati veću prevalenciju u nekim stanjima kao što su Myasthenia gravis (MG) – autoimune bolesti koja dovodi do slabosti mišića i sistemske skleroze. Nedavna meta-analiza na 39 studija pokazala je pouzdane dokaze da HT, zajedno s drugim poremećajima štitnjače, ima veću prevalenciju u bolesnika s MG-om i identificirala MG kao faktor rizika za autoimunost štitnjače (Song i sur., 2019). Meta-analiza koju su proveli Yao i sur. (2019) na 46 studija, pokazala je znatno visoku prevalenciju autoimunih stanja štitnjače u ispitanika sa sistemskom sklerozom, te da je ovo stanje povezano s povećanim rizikom od patologija štitnjače. Iako patogeni mehanizmi povezanosti između autoimunosti štitnjače i ovih stanja nisu jasni, postoji hipoteza da imunološki defekti, hormoni, genetski čimbenici i čimbenici okoliša mogu igrati središnju ulogu u poliautoimunosti.

## 2.5 ETIOLOGIJA

Etiologija Hashimotove bolesti vrlo je slabo shvaćena. Većina bolesnika razvije protutijela na različite antigene štitnjače, od kojih je najčešći antitireoidna peroksidaza (anti-TPO). Mnogi također stvaraju antitireoglobulin (anti-Tg) i protutijela za blokiranje TSH receptora (TBII). Ova protutijela napadaju tkivo štitnjače, što na kraju dovodi do neodgovarajuće proizvodnje hormona štitnjače (Spencer i sur., 2007).

Ruggeri i sur. (2017) otkrili su da je Hashimotova bolest povezana s nizom različitih netireoidnih autoimunih bolesti (NSAID). Bolest je povezana s promjenama u genima HLA-DR5, PTPN22, genu za tireoglobulin i receptor vitamina D, kao i mutacijom gena CTLA-4 (engl. Cytotoxic T-lymphocyte Antigen-4). Mutacije gena CTLA-4 dovode do smanjenja inhibitorne aktivnosti upalnih stanica (T-limfocita), što rezultira njihovom prekomjernom aktivnošću u razaranju vlastite štitnjače. Može biti potaknuta psihičkim stresom, trudnoćom, kroničnim upalnim procesima i primjenom lijekova i cjepiva. Iako je još uvijek uglavnom nepoznata, patogeneza HT-a povezana je s genetskim utjecajima, okidačima iz okoline i epigenetskim učincima. Trenutno jedini potvrđeni genetski čimbenik leži u HLA kompleksu (HLA DR-3) i regulatornom genu T stanica (CTLA4). Povezanost između specifičnih HLA-DR alela i Hashimotovog tireoiditisa bila je tema rasprava. Različita istraživanja su izvijestila o proturječnim rezultatima te su istraživanja u različitim populacijama također pokazale različite povezanosti. Razlike u metodama proučavanja i genetske varijacije među populacijama mogu pridonijeti tim razlikama. Čimbenici okoliša i interakcije s genetskim čimbenicima također mogu igrati ulogu. Istraživanje Tandon i sur. otkrilo povezanost s alelima DR3 i DQw2 kod engleskih bijelaca. Ovi nalazi sugeriraju da DR3 može imati nespecifičan učinak na razvoj Hashimotovog tireoiditisa pojačavanjem autoimunog procesa. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se te povezanosti u potpunosti razumjele. Ovi rezultati ne podupiru razliku između gušavog i atrofičnog tireoiditisa na temelju odgovarajućih povezanosti s HLA-DR5 i DR3, ali potvrđuju istraživanje u kojem je HLA-DR3 bio povezan s Hashimotovim tireoiditisom (Weissel i sur., 1980). Međutim, moguće je da telomerni geni za DR3 mogu biti uključeni u određivanje vrste tireoiditisa kod bolesnika s autoimunom hipotireozom (Tandon i sur., 1991).

## 2.6 MIKRONUTRIJENTI

Nutritivni faktori koji utječu na funkciju štitnjače uključuju mikronutrijente kao što su jod, željezo i selen (Rayman i sur., 2018).

### 2.6.1 Jod

Jod je ključni sastojak hormona štitnjače, tiroksina (T4) i trijodtironina (T3). Unos joda ispod ili iznad preporučene razine može povećati prisutnost cirkulirajućih protutijela štitnjače. Cirkulirajuća TPO-protutijela i Tg-protutijela česta su kako u populacijama sa stabilno visokim unosom joda tako i u onima s blagim i umjerenim nedostatkom joda (ID). Nedovoljan unos joda može dovesti do nodularne gušavosti u kojoj se antigeni štitnjače oslobađaju iz abnormalne žlijezde, što rezultira prisutnošću protutijela štitnjače u cirkulaciji. Međutim, prekomjerni unos joda ili porast unosa nakon obogaćivanja jodom populacije s nedostatkom joda također povećava rizik od autoimunosti štitnjače, što potvrđuju studije u mnogim zemljama. Međutim, unatoč kratkoročnim štetnim učincima na autoimunost štitnjače, povećanje unosa joda s deficitarne na optimalnu razinu unosa u konačnici rezultira smanjenom prevalencijom AITD-a (Rayman, 2018).



### 2.6.2 Željezo

Enzim ovisan o hemu, tireoidna peroksidaza (TPO), koji ima željezo u svom aktivnom središtu, potreban je za sintezu hormona štitnjače. TPO postaje aktivan na apikalnoj površini tireocita tek nakon što se veže za prostetičku hemsku skupinu, stoga je potreban odgovarajući unos željeza za sintezu hormona štitnjače. U krvi 30 – 40 % oboljelih nalaze se snižene vrijednosti željeza uz ili bez razvijenih simptoma slabokrvnosti. Važno je prepoznati da niske zalihe željeza mogu pridonijeti postojanosti simptoma kod pacijenata liječenih od hipotireoze. U 5-10 % oboljelih od kojih simptomi ostaju unatoč liječenju levotiroksinom (L-T4). Primjer je mala studija provedena na dvadeset pet finskih žena s trajnim simptomima hipotireoze unatoč odgovarajućoj terapiji L-T4, koje su izliječile svoje simptome uzimanjem oralnih dodataka željeza tijekom 6-12 mjeseci (Soppi E., 2015). Nijedna od ispitivanih žena nije imala anemiju ili indekse eritrocita izvan referentnog raspona, iako su sve imale serumski feritin <60 µg/l. Ponovno uspostavljanje serumskog feritina iznad 100 µg/l ublažilo je simptome u dvije trećine žena (Rayman, 2018).

### 2.6.3 Selen

Selen je esencijalni element u tragovima kojeg naše tijelo treba u malim količinama za uredno funkcioniranje imunološkog sustava i štitne žlijezde. Štitnjača sadrži najveću koncentraciju selena u ljudskom tijelu i sposobna ga je zadržati čak i u uvjetima ozbiljnog nedostatka. Selen se ugrađuje u više proteina u tijelu, koje nazivamo selenoproteinima (npr. glutation-peroksidaza i razni selenoproteini) koji imaju brojne funkcije u organizmu, a najviše antioksidacijske i protuupalne. Brojni selenoproteini izraženi su u tireocitima, a posebno važni za funkciju štitnjače su dejodinaze.

Dejodinaza 1 (DIO1) i dejodinaza 2 (DIO2) mogu aktivirati T4 pretvarajući ga u T3 uklanjanjem 5'-joda, dok DIO1 i DIO3 mogu spriječiti aktiviranje T4 pretvarajući ga u neaktivni reverzni T3. DIO3 također može inaktivirati T3 5-dejodinacijom u diiodtironin. DIO2 je u velikoj mjeri odgovoran za lokalnu konverziju T4 u T3 u ekstratireoidnim ciljnim tkivima. Glavna uloga DIO3 je zaštita osjetljivih stanica, poput fetalnog tkiva, placente i središnjeg živčanog sustava, od prekomjernih koncentracija aktivnog hormona T3. Selen također štiti od postporođajne autoimune bolesti štitnjače (Rayman, 2018).

## 2.7 DIJAGNOZA

Najčešći ishod HT je hipotireoza. HT obično nije opasan po život. Učestali fizički znak koji se vidi kod HT-a je povećanje štitnjače. Povećanje je često simetrično i na opip štitnjača je vrlo čvrsta, s prisutnim čvorovima. Veličina povećane štitnjače i broj čvorova su različiti, ovisno o količini limfocitne infiltracije, formiranju fibroze i stupnju hiperplazije. Limfni čvorovi koji okružuju štitnu žlijezdu često se povećavaju.

Opći laboratorijski nalazi nisu od velike koristi u postavljanju dijagnoze HT osim provođenja testova statusa štitnjače. Međutim, testovi za specifična autoantitijela protiv štitnjače (antitireoglobulin i antitireoidni TPO) mogu biti od pomoći. U ranoj fazi bolesti razine hormona štitnjače mogu biti normalne, visoke ili niske. Povišeni TSH u prisutnosti normalnih hormona štitnjače (T4 i T3) može nagovijestiti kliničku hipotireozu. Bolesnici s HT-om s hipertireozom razlikuju se od onih s GD-om po pokazivanju nejednakog ili smanjenog unosa radioaktivnog joda koji se akumulira u štitnoj žlijezdi. Bolesnici s Hashimotovim tireoiditisom ponekad razviju druge autoimune bolesti, uključujući pernicioznu anemiju, miasteniju gravis ili endokrine poremećaje.

Kako bi se utvrdilo da je hipotireoza uzrok simptoma, trebaju se napraviti krvne pretrage koje uključuju:

**TSH test.** Hormon TSH koji stimulira štitnjaču proizvodi hipofiza. Kada hipofiza otkrije niske razine hormona štitnjače u krvi, šalje TSH u štitnjaču kako bi potaknula povećanje proizvodnje hormona štitnjače. Visoka razina TSH u krvi ukazuje na hipotireozu.

**T4 testovi.** Glavni hormon štitnjače je tiroksin (T4). Niska razina T4 u krvi potvrđuje nalaze testa TSH i ukazuje da je problem u samoj štitnjači. Više od jednog procesa bolesti može dovesti do hipotireoze. Da bi smo utvrdili je li Hashimotova bolest uzrok hipotireoze, potrebno je napraviti test na protutijela. Svrha protutijela je označiti strane agense koji uzrokuju bolest koje moraju uništiti drugi čimbenici u imunološkom sustavu. Kod autoimunog poremećaja, imunološki sustav proizvodi lažna protutijela koja ciljaju na zdrave stanice ili proteine u tijelu (Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2022).

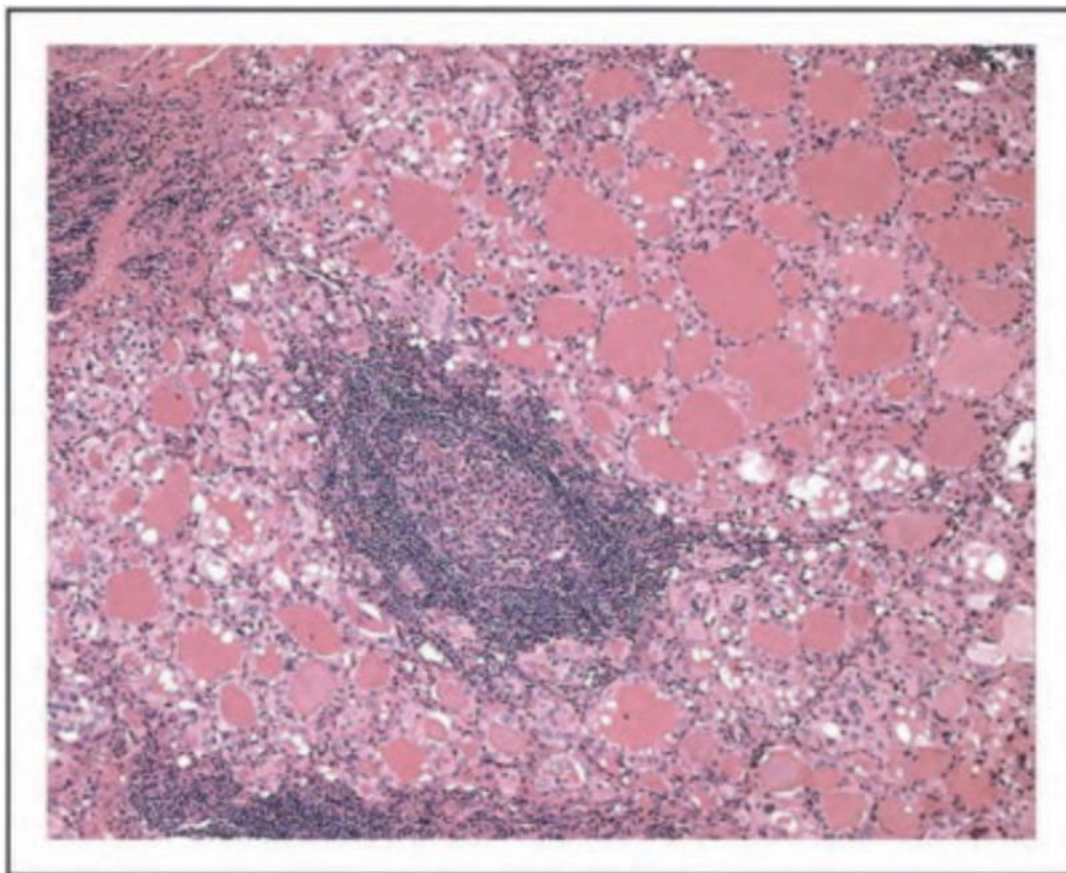
U Hashimotovoj bolesti, imunološki sustav najčešće proizvodi protutijela na peroksidazu štitnjače (TPO), protein koji ima važnu ulogu u proizvodnji hormona štitnjače. Većina ljudi s

Hashimotovom bolešću imat će protutijela na TPO u krvi. Također, možda će biti potrebno napraviti laboratorijske testove za druga protutijela povezana s Hashimotovom bolešću.

Dijagnostički postupak također obuhvaća i ultrazvučni pregled štitnjače(Slika 4). Pregledom se utvrđuje veličina štitnjače, promjene u strukturi štitnjače, akutne upale, kronične upale, postojanje dobroćudnih i zloćudnih promjena te prokrvljenost (Ceylan i sur., 2014). Hashimotova bolest može se potvrditi i postoperativnom patohistološkom dijagnostikom (Slika 5).



Slika 4 Ultrazvuk (Ceylan i sur., 2014)



*Slika 5 Prerez štitne žlijezde kod oboljelog od HT-a (Mak & Saunders, 2006)*

## 2.8 LIJEČENJE

Većina ljudi s Hashimotovom bolešću treba uzimati lijekove za liječenje hipotireoze. Ako se radi o blagom obliku hipotireoze, možda neće trebati nikakvo liječenje osim redovitog testiranja TSH za praćenje razine hormona štitnjače.

### 2.8.1 Hormonska nadomjesna terapija levotiroksinom

Hipotireoza povezana s Hashimotovom bolešću liječi se sintetskim hormonom levotiroksinom (Levoxyl, Synthroid, drugi). Sintetski hormon djeluje poput hormona T4 koji prirodno proizvodi štitnjača. Cilj liječenja je vratiti i održati odgovarajuću razinu hormona T4 i poboljšati simptome hipotireoze. Doza koja se koristi za zamjenu T4 kod odraslih osoba prosječno iznosi 1,6 mg/kg (112 mg/dan za prosječnu osobu mase 70 kg). Liječnici oboljelima od HT-a odrede početnu dozu levotiroksina koja je odgovarajuća prema njihovoj masi, dobi, trenutnoj

proizvodnji štitnjače te drugim čimbenicima. Nakon šest do deset tjedana potrebno je ponovno testirati razinu TSH i po potrebi prilagoditi dozu. Nakon što se odredi najbolja doza, lijek se nastavlja uzimati jednom dnevno. Za daljnje praćenje razine TSH kontrolni testovi se trebaju napraviti jednom godišnje ili u slučaju kada liječnik promijeni dozu. Općenito, progresija od eutireoze do hipotireoze smatra se ireverzibilnim procesom zbog oštećenja stanica štitnjače i gubitka zaliha joda u štitnjači tako da pacijent treba uzimati terapiju tijekom cijelog života. Postoje terapijski pokušaji da se uz levotiroksin (T4) uvede i T3 kao nadomjesni hormon. Prirodno proizvedeni T4 se pretvara u drugi hormon štitnjače koji se zove trijodtironin (T3). Nadomjesni hormon T4 također se pretvara u T3, a za većinu ljudi nadomjesna terapija T4 rezultira odgovarajućom opskrbom tijela T3. Osobama kojima je potrebna bolja kontrola simptoma, liječnik također može propisati sintetski T3 hormon ili sintetičku kombinaciju T4 i T3. Nuspojave koje mogu nastati tijekom zamjene hormona T3 uključuju ubrzan rad srca, nesanicu i tjeskobu. Ovi se tretmani mogu testirati s probnim razdobljem od tri do šest mjeseci, ali praksa je pokazala da ovakva terapija nije dovela do značajnih poboljšanja u usporedbi s uzimanjem samo levotiroksina (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021).

### 2.8.1 Budućnost liječenja

Do danas je postignut velik napredak u poznavanju i razumijevanju AIT-a. Ipak, još uvijek nisu razjašnjeni mehanizmi koji dovode do narušavanja tolerancije imunološkog sustava, s posljedičnim autoimunim odgovorom prema štitnjači i nastankom bolesti. Kod oboljelih s genetskom predispozicijom, i okolišni čimbenici mogu pridonijeti početku anomalije imunološkog sustava, ali molekularni mehanizmi koji reguliraju tu interakciju još nisu jasni. Bilo bi primjereno, kao i za druge autoimune bolesti, proučiti glavni put koji uzrokuje autoimuni napad kako bi se otkrile nove molekule koje dovode do zaustavljanja autoimunog procesa. Nedavno su dvije nove oralne formulacije L-T4 (tekuća i mekana gel kapsula) uvedene u farmakološko liječenje AIT hipotireoze.

Tek u nekoliko do sada provedenih studija pokazalo se da gel kapsula može poboljšati apsorpciju L-T4 kod pacijenata s poremećajima poput gastritisa ili malapsorpcije, dok bi tekuća kapsula mogla biti bolja za pacijente koji se podvrgavaju barijatrijskom kirurškom zahvatu ili s povišenim želučanim pH, stanjem koje se može pojaviti kada pacijenti koriste inhibitore protonske pumpe ili boluju od atrofičnog gastritisa (Hiromatsu i sur., 2013).

U bolesnika s hipotireozom s interferencijom lijekova, malapsorpcijom ili želučanim poremećajima, tekuća formulacija omogućuje bolju kontrolu razine TSH nego formulacija u obliku tableta; nadalje, povećava apsorpciju LT-4 u usporedbi s formulacijom u tableti, gdje je malapsorpcija posljedica interferencije s kavom ili hranom za doručak. U novoj eri precizne medicine, različite formulacije nastoje personalizirati terapiju u odnosu na osobne karakteristike svakog pacijenta, kako bi se postiglo stabilno i trajno stanje biokemijske eutireoze (Ragusa i sur., 2019).

### **3. SAŽETAK**

Hashimotov tireoiditis je najčešći autoimuni tiroidni poremećaj koji je vodeći uzrok hipotireoze u područjima svijeta s dovoljnim unosom joda. Češći je kod žena nego kod muškaraca. Iako su identificirani mnogi genetski i okolišni čimbenici koji bi mogli potaknuti autoimuni odgovor, točni patogeni mehanizmi HT-a još uvijek nisu poznati. Odgovarajući unos joda, selen i željeza ključan je za zdravlje štitne žlijezde. Liječenje HT, koje je trenutno usmjereno na kliničke simptome bolesti, trebalo bi u budućnosti djelovati na autoimuni mehanizam koji uzrokuje destrukciju parenhima štitnjače i posljedičnu hipotireozu. Bolje razumijevanje epigenetskih modifikacija i autoimunih patogenih mehanizama moglo bi pridonijeti točnijoj dijagnozi HT-a, adekvatnijem izboru pristupa liječenju i preciznijem predviđanju ishoda liječenja.

## 4. LITERATURA

1. Bumber Ž, Katić V, Nikšić-Ivančić M, Pegan B, Petric V, Šprem N. Otorinolaringologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004.
2. Benvenga S, Tuccari, G., Ieni, A., Vita, R. Thyroid Gland: Anatomy and Physiology: Elsevier; 2018.
3. Bradamante Ž, Kostović-Knežević L. Osnove histologije. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
4. C. A. Spencer et al. National Health and Nutrition Examination Survey III Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)-Thyroperoxidase Antibody Relationships Demonstrate That TSH Upper Reference Limits May Be Skewed by Occult Thyroid Dysfunction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007; 92: 11, 4236–4240
5. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid* 2013;23:142–50.
6. Ceylan I, Yener S, Bayraktar F, Secil M. Roles of ultrasound and power Doppler ultrasound for diagnosis of Hashimoto thyroiditis in anti-thyroid marker-positive euthyroid subjects. *Quant Imaging Med Surg.* 2014 Aug;4(4):232-8. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2014.07.13. PMID: 25202658; PMCID: PMC4137176.
7. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
8. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)*. 2013 Jan-Mar;12(1):12-8. doi: 10.1007/BF03401282. PMID: 23624127.
9. Krmpotic-Nemanic J, Marušić A. *Anatomija čovjeka*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
10. Lee TP, Chiang BL. Sex differences in spontaneous versus induced animal models of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;11:A422–9.
11. *Osnove histologije - Udžbenik i atlas*, Luiz Carlos Junqueira, José Carneiro, 2005.
12. P. Caturegli, A. De Remigis, N.R. Rose, Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria, *Autoimmunity Reviews*, Volume 13, Issues 4–5, 2014, Pages 391–397, ISSN 1568-9972, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>.
13. Qiuming Yao, Zhenyu Song, Bin Wang, Jin-an Zhang, Kaida Mu, Thyroid disorders in patients with systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis, *Autoimmunity*



Reviews, Volume 18, Issue 6, 2019, Pages 634-636, ISSN 1568-9972, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.01.003>.

14. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, Ferrari SM, Antonelli A. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31812326.
15. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, de Vincentiis M, Greco A. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020 Oct;19(10):102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32805423.
16. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, de Vincentiis M, Greco A. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020 Oct;19(10):102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32805423.
17. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc Nutr Soc.* 2019 Feb;78(1):34-44. doi: 10.1017/S0029665118001192. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30208979.
18. Richard-Eaglin A, Smallheer BA. Immunosuppressive/Autoimmune Disorders. *Nurs Clin North Am.* 2018 Sep;53(3):319-334. doi: 10.1016/j.cnur.2018.04.002. PMID: 30099999.
19. Rong-hua Song, Qiu-ming Yao, Bin Wang, Qian Li, Xi Jia, Jin-an Zhang, Thyroid disorders in patients with myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis, *Autoimmunity Reviews*, Volume 18, Issue 10, 2019, 102368, ISSN 1568-9972, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102368>.
20. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, Campennì A, Alibrandi A, De Luca F, Wasniewska M. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2017 Feb;176(2):133-141.
21. Soppi E (2015) Iron deficiency is the main cause of symptom persistence in patients treated for hypothyroidism. In 15th International Thyroid Congress, Thyroid 25, A-74.

22. Swain M, Swain T, Mohanty BK. Autoimmune thyroid disorders-An update. *Indian J Clin Biochem.* 2005 Jan;20(1):9-17. doi: 10.1007/BF02893034. PMID: 23105486; PMCID: PMC3454167.
23. Tak W. Mak, Mary E. Saunders, *Autoimmune Disease, The Immune Response*, Academic Press, 2006, stranice 963-1023
24. Tandon N, Zhang L, Weetman AP. HLA associations with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991 May;34(5):383-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb00309.x. Erratum in: *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994 May;40(5):702. PMID: 1676351.
25. Weetman, Anthony P. "The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto." *European thyroid journal* 1.4 (2013): 243-250.
26. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/hashimotos-disease#diet>
27. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hashimotos-disease/diagnosis-treatment/drc-20351860>
28. <https://thyroid.com.au/thyroid-cancer/papillary-thyroid-cancer> (Slika 1)
29. [http://medcell.org/systems\\_cell\\_biology/endocrine\\_systems\\_lab.php](http://medcell.org/systems_cell_biology/endocrine_systems_lab.php) (Slika 2)