

Complementaire behandelopties bij hyperthyroïdie deel 1

Hyperthyroïdie is een aandoening waarbij de schildklier te veel schildklierhormoon produceert of waarbij het schildklierhormoon te veel actief is. Dit leidt tot een breed scala aan klachten, zoals hartkloppingen, onrust, gespannenheid, zweten, diarree, trillen, brok in de keel, vermoeidheid, menstruatieproblemen en onvruchtbaarheid. Lang niet altijd wordt er bij deze klachten gedacht aan een schildklierprobleem.

In **deel 1 van dit artikel** wordt dieper ingegaan op de diverse vormen van hyperthyroïdie en oorzaken/triggers. **Volgende week volgt deel 2 van dit artikel** en worden complementaire behandelmogelijkheden via voeding, suppletie en leefstijl besproken.

Hoe vaak komt hyperthyroïdie voor?

Hyperthyroïdie komt voor bij ongeveer 1% van de Nederlandse bevolking. In 80% van de gevallen gaat het om de ziekte van Graves.

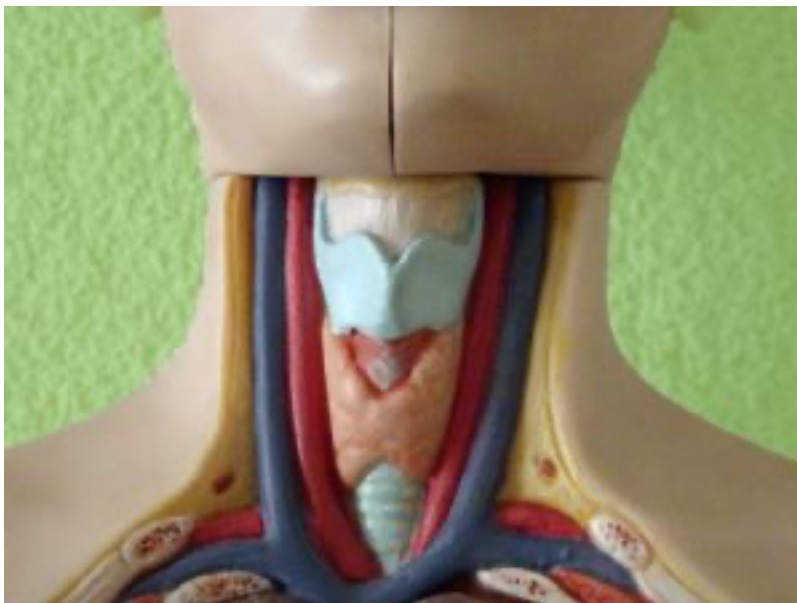
In de overige gevallen gaat het om:

- een (goedaardig) schildkliergezwel (multi-nodulair struma ofwel ziekte van Plummer of een solide goedaardig of kwaadaardig gezwel)
- een gezwel in de hypofyse (thyreotropinoom)
- een ontsteking van de schildklier (thyroiditis)
- inname van een te hoge dosering schildklierhormoon
- gebruik van jodiumhoudende medicatie (w.o. sommige contrastvloeistoffen).

Bij **thyreoiditis** (ziekte van De Quervain en de ziekte van Hashimoto) ontstaat er vanwege een (virus)infectie of een auto-immuunproces een ontsteking van het schildklierweefsel. De al geproduceerde en opgeslagen schildklierhormonen komen vrij, waardoor er een hyperthyreïdie ontstaat.

Na een korte fase van 1 tot 2 maanden met te veel schildklierhormoon in het bloed zorgt de ontsteking voor een verminderde werking van de schildklier. Hierdoor ontstaat een tekort aan schildklierhormoon (hypothyreïdie).

Ziekte van Graves: auto-immuunaandoening



De ziekte van Graves is een auto-immuunaandoening waarbij de schildklier te snel werkt en te veel schildklierhormoon produceert. Het lichaam maakt antistoffen tegen de TSH-receptor op de schildkliercellen. Deze antistoffen zetten de schildklier aan om meer schildklierhormoon te maken. Hierdoor versnelt het metabolisme en ontstaan er allerlei, soms hevige, klachten.

De ziekte van Graves is de meest voorkomende oorzaak van een te snel werkende schildklier (hyperthyreïdie). Bij 80% van de mensen met een te snel werkende schildklier wordt dit veroorzaakt

door de ziekte van Graves.

De ziekte komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Het openbaart zich vooral tussen het 20e en 50e

levensjaar. De ziekte van Graves komt voor zonder of met een struma, een zwelling van de schildklier. Soms komt de ziekte voor in combinatie met de oogziekte van Graves (oftalmopathie) en/of een specifieke huidaandoening aan de scheenbenen. Dit wordt 'Pretibiaal Myxoedeem' genoemd.

Meest voorkomende klachten bij hyperthyroïdie

De meest voorkomende klachten bij hyperthyroïdie zijn een **verhoogde hartslag en gewichtsverlies**, maar dit hoeft niet. Andere klachten die veel voorkomen zijn een opgejaagd gevoel en het warm hebben.

Bij te veel schildklierhormoon in het lichaam (hyperthyreoïdie) komt de stofwisseling in een hogere versnelling. Omdat schildklierhormonen een rol spelen bij de stofwisseling van alle cellen in ons lichaam kunnen heel diverse klachten voorkomen. Hieronder staan de meest voorkomende genoemd. Hyperthyreoïdie gaat ook vaak gepaard met een zwelling van de schildklier (struma), maar dit hoeft niet.

Klachten die kunnen optreden bij hyperthyroïdie:

- Vermoeidheid, gevoel van uitputting
- Gewichtsverlies, niet kunnen aankomen
- Gewichtstoename (bij 10% van de mensen met de ziekte van Graves komt gewichtstoename voor i.p.v. afname!)
- Verhoogde eetlust
- Snel te warm hebben, warmte-intolerantie
- Transpireren, een warme, klamme huid hebben
- Verhoogde en/of onregelmatige hartslag, hartkramp in rust
- Verhoogde bloeddruk
- Diarree, zachte kleverige ontlasting
- Bevende handen (tremor)
- Inwendig 'trillerig' gevoel
- Slapte
- Onrustig bewegen
- Struma (zwelling) in de hals (vergroete schildklier)
- Brok in de keel of globusgevoel
- Onrustig slapen, niet in slaap kunnen vallen
- Spierzwakte in armen en benen
- Kortademigheid na inspanning
- Verminderde menstruatie of wegblijven ervan
- Miskramen, onvruchtbaarheid
- Verminderd libido, erectiestoornis
- Haaruitval
- Afbrokkelende nagels
- Neiging tot hard werken
- Gevoelig voor geluid
- 'Bollende' ogen
- Starende 'schrikachtige' ogen ook als er geen echte oogziekte is. Dit komt door de spierspanning
- Rode geïrriteerde ogen 'allergie' (beginnende oogziekte)
- 'Zandkorrels' in ogen (beginnende oogziekte)
- Opgejaagd gevoel, geïrriteerdheid, ongeduld, agressie
- Wisselende stemmingen, verminderde stressbestendigheid
- Zenuwachtigheid
- Snel denken en praten
- Niet kunnen stoppen met werken
- 'Burn-out'
- Angsten

Auto-immuunaandoeningen die vaak samen voorkomen met de ziekte van Graves zijn:

- Pernicieuze anemie (bloedarmoede door een verminderde opname van vitamine B12)
- Vitiligo

- Type-1 diabetes
- Myasthenia gravis
- Reumatische artritis
- Lupus Erythematoses
- Ziekte van Addison
- Coeliakie

Van overactief naar moe en uitgeput



Omdat bij hyperthyreoïdie de stofwisseling in een hogere versnelling komt, hebben sommige mensen in het begin veel energie. Maar in de loop van het ziekteproces raakt het lichaam uitgeput en is vermoeidheid een veel gehoorde klacht.

Veel van de genoemde klachten komen ook voor bij andere aandoeningen. Alleen een bloedonderzoek in combinatie met eventueel een echo van de schildklier geeft aan of de schildklier de oorzaak is van deze klachten.

Schildklierstorm: een zeer ernstige toestand

Een thyreotoxische crisis of 'schildklierstorm' is een zeer ernstige toestand waarbij de verschijnselen zeer heftig zijn. Verschijnselen van zo'n thyreotoxische crisis zijn koorts, hartkloppingen, misselijkheid en braken, diarree, hartfalen en in ernstige gevallen geelzucht. Mensen kunnen in coma raken. Behandeling op een intensive care unit (IC) is dan nodig. Gelukkig komt dit maar heel weinig voor.

Complicaties bij hyperthyroïdie

Als hyperthyroïdie niet wordt behandeld, kan dit leiden tot heftige gezondheidsproblemen. Denk hierbij aan o.a. **hartfalen, vergroting van de linker hartkamer, hartritmestoornis, hartaanval, herseninfarct, botontkalking, spieraandoeningen, versnelde veroudering, insulineresistentie, diabetes, neuro-psychiatrische klachten (o.a. angst, psychose, nervositeit), onvruchtbaarheid en zwangerschapscomplicaties.** Daarom is het belangrijk om hyperthyroïdie tijdig en goed te behandelen.

Vaststellen van hyperthyroïdie

Om er zeker van te zijn dat de klachten veroorzaakt worden door een hyperthyroïdie is nader onderzoek nodig. Onderzoeken die een hyperthyroïdie vaststellen zijn een echo en bloedbepaling van de volgende stoffen: TSH, totaal T4, vrij T4, totaal T3 en vrij T3, anti TSH-receptor, anti thyreoglobuline en anti TPO.

Om uit te sluiten dat een overmaat of een tekort aan jodium de oorzaak is van een hyperthyroïdie is de jodiumuitscheiding in de 24-uurs urine zinvol. Deze test wordt in Nederland (bijna) niet meer gedaan. De jodiumuitscheiding in de ochtendurine is dan een (iets minder betrouwbaar) alternatief.

De optimale waarden voor bovenstaande bepalingen zijn:

TSH: 0,5-2,5 mU/l

vrij T4: 12-20 pmol/l

vrij T3: 4-8 pmol/l
anti TSH-receptor: 0-1,5 IU/ml
anti thyroglobuline: 0- 39 IU/ml
anti TPO: 0-34 IU/ml
jodium 24-uurs urine: 100-200 mcg/l

Wanneer de TSH verlaagd is en de fT4 en fT3 verhoogd, is er sprake van een hyperthyroïdie.

Wanneer dit samenvalt met een **verhoogde waarde van antistoffen tegen TSH-receptor** is er sprake van **de ziekte van Graves**. Wanneer dit samenvalt met **verhoogde antistoffen tegen thyreoglobuline en/of TPO** gaat het om een thyroïditis ten gevolge van de **ziekte van Hashimoto**.

Wanneer TSH verlaagd is, fT4 verhoogd, maar fT3 normaal, is er sprake van een T4-toxicose. Deze vorm van hyperthyroïdie komt vooral voor bij **mensen met inflammatoire aandoeningen en chronische infecties**. Door het ontstekingsproces wordt de **omzetting van T4 naar T3 in het lichaam geremd**.

Ondanks de normale T3 waarde is er toch sprake van een hyperactiviteit van de schildklier. T4 toxicose komt voor bij ongeveer 10% van de oudere mensen met hyperthyroïdie.

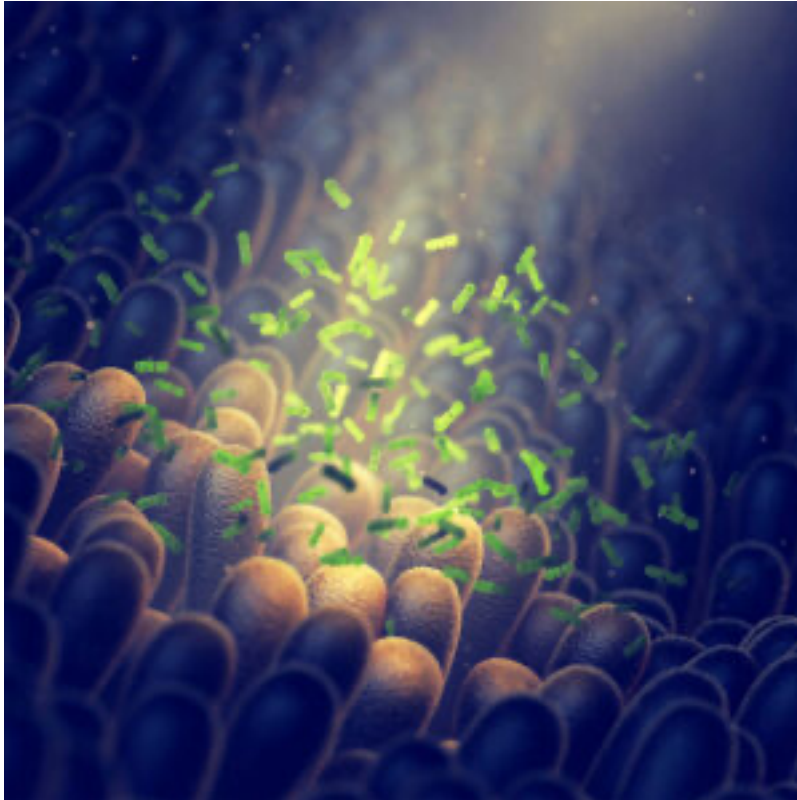
Bij verdenking van een hyperthyroïdie kan een **verhoogde leverenzymwaarde ASAT en/of ALAT** een extra aanwijzing zijn voor de ziekte van Graves.

Onderliggende oorzaken van hyperthyroïdie

Er zijn verschillende factoren die een hyperthyroïdie kunnen uitlokken. De meest voorkomende zijn:

- Darmdysbiose
- Chronische infecties
- Glutenintolerantie
- Verstoring van de hypofyse-hypothalamus-bijnier-as
- Belasting met toxische stoffen (zware metalen, pseudohormonen)
- Tekort aan voedingsstoffen: vitamine D, jodium en selenium
- Verschuiving in het immuunsysteem na zwangerschap

Darmdysbiose: een belangrijke rol bij ziekte van Graves



Een groeiend aantal onderzoeken wijst in de richting, dat het darmmicrobioom een belangrijke rol speelt bij het ontwikkelen en voortduren van de ziekte van Graves. Mensen met de ziekte van Graves hebben een minder divers darmmicrobioom (minder verschillende soorten darmbacteriën), een **hogere aanwezigheid van Prevotella en Haemophilus** en een **verminderde aanwezigheid van Allistipes en Faecalibacterium**. Deze bacteriën spelen een rol bij de **aanmaak van regulerende T-cellen**, cellen die het lichaam beschermen tegen auto-immuniteit.

In rattenstudies kwam naar voren, dat darmbacteriën invloed hebben op de opname van jodium, de afbraak van schildklierhormonen en de **enterohepatische kringloop van schildklierhormonen**. Het is

waarschijnlijk dat vergelijkbare processen ook bij mensen plaats vinden.

Bij mensen met de ziekte van Graves zijn er hogere antistoffen aangetroffen tegen de schadelijke bacteriën **Yersinia enterocolitica** en **Heliobacter pylori**. Dit suggereert, dat een darminfectie met deze bacteriën het immuunsysteem kan ontregelen en kan bijdrage aan de ontwikkeling van hyperthyroidie.

Een [darmmicrobioom ontlastingsonderzoek](#) geeft meer zicht op de mogelijke relatie tussen hyperthyroidie en het darmmicrobioom en handvatten voor een passende behandeling.

Chronische infecties & ziekte van Graves

Verschiede chronische infecties worden in verband gebracht met de ziekte van Graves. Hierboven werden al de bacteriën **Yersinia enterocolitica** en **Heliobacter pylori** genoemd. Maar ook andere infecties, zoals een **infectie met het Epstein-Barr virus en het Hepatitis C virus** spelen mogelijk een rol. Deze schadelijke micro-organismen produceren eiwitten die lijken op de eiwitten van de TSH-receptor. Bij het bestrijden van deze infecties valt het immuunsysteem niet alleen de schadelijke micro-organismen aan, maar ook de TSH-receptor.

Glutenintolerantie



Een aanzienlijke hoeveelheid studies wijst op een **relatie tussen glutenintolerantie en auto-immuunziekten, waaronder auto-immuunziekten van de schildklier**. In een studie onder 280 mensen met de ziekte van Graves en 120 mensen met de ziekte van Hashimoto werden er bij 5,5% van de mensen verhoogde antistoffen aangetroffen tegen anti-gliadine. Meer onderzoek is wenselijk, omdat verhoogde anti-gliadinewaardes slechts één van de manieren is om een glutenintolerantie vast te stellen.

Een deel van de mensen met de **ziekte van Graves heeft verhoogde antistoffen tegen het enzym glutaminezuur decarboxylase**. Dit wijst ook in de richting van een **glutensensitiviteit**.

Gliadine, het eiwit in gluten zou de ziekte van Graves kunnen triggeren, omdat gliadine dezelfde eiwitstructuur heeft als schildklierweefsel. Wanneer de darmslijmvliesbarrière is aangetast, komt gliadine vanuit de darm in de bloedstroom terecht. Dit komt bijvoorbeeld voor bij het gebruik van antibiotica, stress of een verstoring van het darmmicrobioom. Het immuunsysteem ziet het gliadine als een bedreiging en maakt zowel tegen gliadine als het schildklierweefsel antistoffen aan

Om te onderzoeken of gluten een rol spelen bij hyperthyroïdie zijn er verschillende onderzoeken mogelijk, waaronder:

- IgG antistoffen tegen gluten (bloed)
- IgA en IgG anti-transglutaminase (bloed)
- antigliadine IgA en IgG (bloed)
- anti-DMG (anti-deaminated gliadine) (bloed)
- anti-EMA (anti-endomysium) IgA (bloed)
- IgA en IgG antistoffen tegen gliadine en transglutaminase (ontlasting).

Verstoring van de hypofyse-hypothalamus-bijnier-as

De hypofyse, hypothalamus en bijnieren werken samen bij het reguleren van de schildklierhormoonproductie. Verstoring van deze hormoonas kan daarmee een negatieve invloed uitoefenen op de schildklierhormoonhuishouding en leiden tot hyperthyreoïdie. Chronische stress is een mogelijke trigger van een onbalans in de **hypofyse-hypothalamus-bijnier-as**. Stressmanagement is hiermee één van de manieren om hyperthyroïdie te behandelen.

Belasting met toxische stoffen

Een groeiend aantal onderzoeken laat zien, dat **toxische stoffen in onze leefomgeving** de schildklierfunctie negatief kunnen beïnvloeden. Zo verstoort de belasting met kwik uit vis of amalgaamvullingen de activiteit van de deiodinases, enzymen die schildklierhormoon activeren en afbreken.

Tekort aan voedingsstoffen

Voor een goede werking van het immuunsysteem en schildklierhormoonhuishouding zijn diverse voedingsstoffen noodzakelijk. Er zijn relaties gelegd tussen een tekort aan vitamine D, jodium en selenium en het voorkomen van hyperthyroïdie.

Vitamine D: tekort link met ziekte van Graves



Observatiestudies laten een link zien tussen een tekort aan vitamine D en het ontstaan van de ziekte van Graves. Vitamine D is een belangrijke immuunmodulator. Lage vitamine D spiegels leiden mogelijk bij mensen met een aanleg voor auto-immuunaandoeningen tot een verstoring van het immuunsysteem en daarmee tot een auto-aandoening van de schildklier.

Jodium: te laag en te hoog triggert de schildklier

Om de schildklier goed te laten functioneren heeft het lichaam voldoende jodium nodig. Een te lage of hoge inname kan een schildklierhormoonaanandoening triggeren.

Bij een langdurig mild of matig jodiumtekort gaat de schildklier compenseren voor dit tekort. Het activeert de enzymen en jodiumtransporters om toch nog voldoende schildklierhormoon te produceren met normale TSH en FT4 en FT3 waarden. Deze continue stimulering van de schildklier heeft een prijs: er is een verhoogd risico op het ontstaan van een autonome productie van schildklierhormoon. Dit verhoogt het risico op hyperthyroïdie.

In landen en regio's waar een mild en matig jodiumtekort veel voorkomt komt hyperthyreoïdie vaker voor dan in landen met een ruime jodiuminname. Hierover is meer te lezen in een overzichtsartikel van Zimmermann (Iodine deficiency and thyroid disorders. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Apr;3(4):286-95).

Wanneer mensen met een vergrote knobbelige schildklier (multinodulair struma), de ziekte van Graves of schildklierkanker extra jodium innemen, lopen zij risico op een door jodium getriggerde hyperthyreoïdie. Dit wordt ook wel het Jod-Basedow-effect genoemd. Bij multinodulair struma bevat de vergrote schildklier autonome schildklierknopen, die zich onttrekken aan de normale regulatie van de schildklierhormoonproductie via TSH. Bij gebruik van jodium zorgen zij voor een overproductie van schildklierhormonen, leidend tot hyperthyreoïdie.

In een normaal werkende schildklier vindt het Jod-Basedow-effect niet plaats. Na een overdosering jodium reageert de schildklier met het zogenaamde Wolff-Chaikoff-effect. Hierbij wordt een hyperthyreoïdie voorkomen door de aanmaak van schildklierhormonen (tijdelijk) stil te leggen. Het Wolff-Chaikoff-effect veroorzaakt bij een normale schildklierfunctie gedurende enkele dagen een hypothyreoïdie. Bij subklinische schildklierproblemen kan dit effect veel langer aanhouden. Daarna volgt er een geleidelijke normalisering van de jodiumopname en de schildklierhormoonproductie. Dit wordt het 'escape' van Wolff-Chaikoff-effect genoemd.

Selenium: nodig bij aanmaak schildklierhormoon

Selenium is een belangrijke cofactor voor verschillende antioxidantsystemen, waaronder de productie van SOD en glutathion. Antioxidanten beschermen de schildklier tegen schade door infecties, ontstekingen en toxines. Verder is selenium betrokken bij de aanmaak van schildklierhormonen. Een tekort aan selenium verhoogt hierdoor mogelijk het risico op een auto-immuunaandoening van de schildklier, waaronder de ziekte van Graves.

Verschuivingen in het immuunsysteem na de zwangerschap

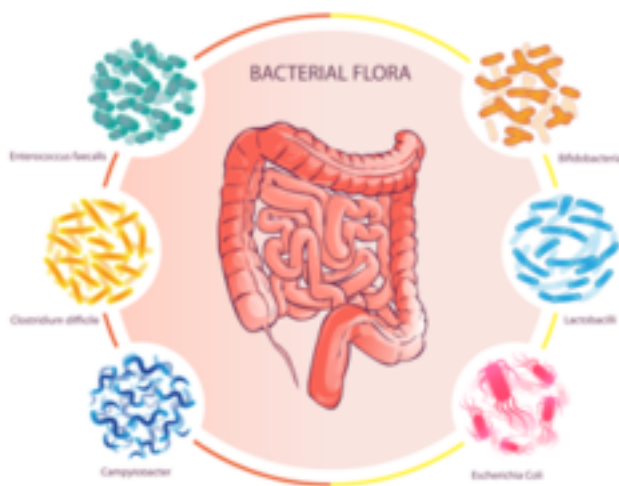


Bij een deel van de vrouwen met een auto-immuunaandoening van de schildklier ontwikkelt dit zich na de zwangerschap. In de zwangerschap is de aanmaak van regulerende T-cellen verhoogd. Dit om ervoor te zorgen dat het immuunsysteem de groei van de baby in de baarmoeder tolereert. Na de zwangerschap daalt de aanmaak van regulerende T-cellen en kan het immuunsysteem in een overactieve stand komen te staan. Dit triggert een verminderde tolerantie en productie van antistoffen tegen het eigen lichaam, waaronder de schildklier. Dit verklaart waarom sommige vrouwen na de zwangerschap de ziekte van Hashimoto of Graves ontwikkelen.

Behandeling hyperthyroïdie

In de reguliere geneeskunde wordt een hyperthyroïdie behandeld met schildklierremmende medicatie, een radioactieve behandeling van de schildklier of verwijdering van (een deel van) de schildklier. Het nadeel van deze behandelingen is, dat ze bijwerkingen kunnen geven en niets doen aan de onderliggende oorzaak. Hierdoor kunnen nieuwe klachten ontstaan of kan de aandoening terugkomen.

Medicatie en bifidobacteriën



Medicatie die de schildklierfunctie afremt zijn methimazol en propylthiouracil. Ze remmen het enzym thyroïd peroxidase (TPO) af, waardoor er minder jodium aan het aminozuur tyrosine wordt gekoppeld. Hierdoor neemt de productie van het schildklierhormoon T4 en T3 af. De schildklierhormoonhuishouding komt tot rust en acute klachten verminderen.

Gebruik van het **probioticum Bifidobacterium longum samen met methimazol** kan mogelijk helpen om de schildklierfunctie bij mensen met de ziekte van Graves

te normaliseren.

In een studie van Huo et al. kregen 27 mensen met de ziekte van Graves 6 maanden lang of methimazol met zware bonenextract of alleen methimazol of methimazol met het probioticum. Alleen in de groep die methimazol met probioticum kreeg, daalde de hoeveelheid antistoffen tegen de schildklier. De onderzoekers vermoeden, dat dit te maken heeft met het moduleren van de **darm-schildklier-as door het probioticum**.

Tanja Visser & Monique van Iwaarde

Volgende week leest u in deel 2 meer over de behandelmogelijkheden.

Referenties

- Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Apr;3(4):286-95.
- Benvenega S. et al. Usefulness of L-Carnitine, A Naturally Occurring Peripheral Antagonist of Thyroid Hormone Action, in Iatrogenic Hyperthyroidism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 86, Issue 8, 1 August 2001, Pages 3579–3594.
- Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Feb;78(2):155-64.
- Duntas LH. The evolving role of selenium in the treatment of graves' disease and ophthalmopathy. *J Thyroid Res.* 2012;2012:736161.
- Marcocci C. et al. European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011 May 19;364(20):1920-31.
- Vonhoff C et al. Extract of *Lycopus europaeus* L. reduces cardiac signs of hyperthyroidism in rats. *Life Sci.* 2006 Feb 2;78(10):1063-70.
- Beer A.M. et al. *Lycopus europaeus* (Gypsywort): effects on the thyroidal parameters and symptoms associated with thyroid function. *Phytomedicine.* 2008 Jan;15(1-2):16-22.
- Vonhoff C. et al. Extract of *Lycopus europaeus* L. reduces cardiac signs of hyperthyroidism in rats. *Life Sci.* 2006 Feb 2;78(10):1063-70.
- Auf'mkolk M. et al. Extracts and auto-oxidized constituents of certain plants inhibit the receptor-binding and the biological activity of Graves' immunoglobulins. *Endocrinology.* 1985 May;116(5):1687-93.
- Yasuda T. et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. *Endocrine.* 2013 Feb;43(1):230-2. doi: 10.1007/s12020-012-9789-6. Epub 2012 Sep 15. PMID: 22983830; PMCID: PMC3536951.
- <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/hypothyroidism>
- <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/hyperthyroidism>
- <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/graves-disease>
- <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/graves-disease#statistics>
- https://www.researchgate.net/publication/14275699_Magnesium_Metabolism_in_Hyperthyroidism
- https://www.researchgate.net/publication/26948174_The_Effects_of_Hyperthyroidism_on_Lipid_Peroxidation_Erythrocyte_Glutathione_and_Glutathione_Peroxidase
- https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2017/07280/myopathy_in_hyperthyroidism_as_a_consequence_of.39.aspx
- https://www.researchgate.net/publication/275609967_Vitamin_E_supplementation_in_the_treatment_of_Graves'_disease
- Jawa A. et al. Turmeric use is associated with reduced goitrogenesis: Thyroid disorder prevalence in Pakistan (THYPAK) study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015 May-Jun;19(3):347-50.
- Donangelo I. et al. Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment, *Am Fam Physician.* 2017;95(11):710-716.
- Yaron Tome1, Mechanisms of Autoimmune Thyroid Diseases: From Genetics to Epigenetics ANNUAL REVIEW OF PATHOLOGY: MECHANISMS OF DISEASE Volume 9, 2014 Vol. 9:147-156.
- Wémeau JL et al. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018 Dec;79(6):599-607.
- Ludgate M., A Role for the Microbiome in Graves' Disease and Orbitopathy? *Endocrine Abstracts* (2018) 59 S7.3 | DOI: 10.1530/endoabs.59.S7.3, Symposia The microbiome in endocrine disease.
- de Herder WW. et al. On the enterohepatic cycle of triiodothyronine in rats; importance of the intestinal microflora. *Life Sci.* 1989;45(9):849-56.
- Hou Y. et al. Meta-analysis of the correlation between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid diseases. *Oncotarget.* 2017 Dec 4;8(70):115691-115700.
- Akçay MN, Akçay G. The presence of the antigliadin antibodies in autoimmune thyroid diseases. *Hepatogastroenterology.* 2003 Dec;50 Suppl 2.
- Dittfeld A. et al. A possible link between the Epstein-Barr virus infection and autoimmune thyroid disorders.

Cent Eur J Immunol. 2016;41(3):297-301.

Soldin OP. et al. Thyroid hormones and methylmercury toxicity. Biol Trace Elem Res. 2008 Winter;126(1-3):1-12.

Hatch-McChesney A. et al. Iodine and Iodine Deficiency: A Comprehensive Review of a Re-Emerging Issue. Nutrients. 2022 Aug 24;14(17):3474.

Mangaraj S. et al. Evaluation of Vitamin D Status and its Impact on Thyroid Related Parameters in New Onset Graves' Disease- A Cross-sectional Observational Study. Indian J Endocrinol Metab. 2019 Jan-Feb;23(1):35-39.

Zheng H. et al. Effects of Selenium Supplementation on Graves' Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Evid Based Complement Alternat Med. 2018 Sep 26;2018:3763565.

Woderyesh K. et al. The Gluten- Grave's Connection: Is There One?, Endocrine and Metabolic Science, Volume 1, Issues 1-2, 2020, 100048, ISSN 2666-3961,

Mangaraj S, Choudhury AK, Swain BM, Sarangi PK, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Evaluation of Vitamin D Status and its Impact on Thyroid Related Parameters in New Onset Graves' Disease- A Cross-sectional Observational Study. Indian J Endocrinol Metab. 2019 Jan-Feb;23(1):35-39.

Sanna A. et al. Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2018; 10(1):68.

Toljan K, Vrooman B. Low-Dose Naltrexone (LDN)-Review of Therapeutic Utilization. Med Sci (Basel). 2018 Sep 21;6(4):82.