

# IL LEGAME STRETTO TRA TIROIDE E MICROBIOTA INTESTINALE:

## Asse-Intestino-Tiroide

Diana YEDID, Senior Scientific and Managing Director of DyD Medicina Integrativa®; Gianfranco DI PAOLO, Medico chirurgo, esperto in Omeopatia



immagine fonte: Ordine Professioni Infermieristiche – Bologna - <https://www.ordineinfermieribologna.it/2017/con-tiroidite-autoimmune-rischio-piu-alto-di-comparsa-altre-malattie-autoimmuni.html>

### INTRODUZIONE

Sappiamo ancora poco sul ruolo della componente microbica intestinale nel regolare la funzionalità della **ghiandola tiroidea** e quindi **sul rapporto tra microbiota e tiroide**.

Si avanza l'ipotesi che possa esistere un **asse-intestino-tiroide** così come esistono:

- un **asse-intestino-cervello**,
- un **asse-intestino-fegato**,
- un **asse-intestino-cuore**,
- un **asse-intestino-polmone**.

Analizziamo le attuali conoscenze sui collegamenti tra **microbiota intestinale e tiroide**:

- **Tiroide, ormoni e patologie**

La ghiandola tiroidea è responsabile del rilascio di due importanti ormoni, la tiroxina (T4) e la triiodotironina (T3), che si distinguono dagli altri ormoni circolanti per il loro contenuto in **iodio**. La T3 è la forma attiva dell'ormone e costituisce il 20% del prodotto totale della tiroide. L'80% viene mantenuto nella forma T4, pronta ad essere convertita in T3 secondo le necessità dell'organismo.

**La tiroidite** cronica è la malattia autoimmune più frequente al mondo, causata da un processo infiammatorio che porta alla distruzione dei follicoli tiroidei che interessa dal 5 al 15% della popolazione femminile e dall' 1 al 5% della popolazione maschile. Fa parte delle cosiddette ATD (Autoimmune Thyroid Diseases) che distinguono due forme principali: il morbo di Basedow e la tiroidite cronica autoimmune (TCA).

- **Collegamento tra microbiota intestinale e tiroide**

Il collegamento tra microbiota intestinale e tiroide fu ipotizzato per la prima volta nei primi dello scorso secolo quando il ricercatore **A. Lane** che si soffermò sugli effetti tiroidei dell'accumulo di tossine conseguente alla **stipsi**.

In tempi più recenti sono state dimostrate alterazioni del **microbiota** in relazione a casi di ipotiroidismo.

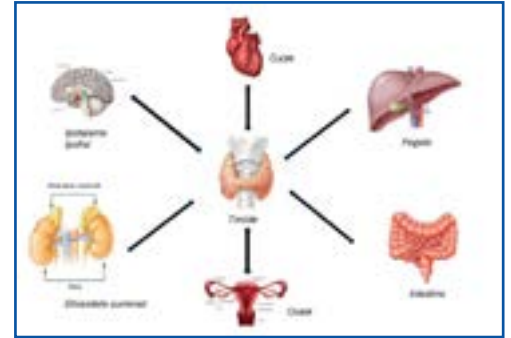


immagine fonte: Microbiologia Italia - <https://www.microbiologiaitalia.it/batteriologia/microbiota-intestinale-e-funzione-tiroidea/>

L'assorbimento dello iodio sembrerebbe legato alla composizione del microbiota: studi condotti su animali dimostrano come questo micronutriente sia assorbito più lentamente a livello intestinale in presenza di un trattamento antibiotico, tuttavia, tale dato, non è risultato uniforme nei vari studi condotti. Sembrerebbe esistere anche un rapporto fra *microbiota intestinale* e **selenio**; il **selenio**, assorbito principalmente nel duodeno e nel cieco, è presente a concentrazioni sensibilmente più alte nella tiroide rispetto al resto dell'organismo. Il **selenio** non assorbito nell'intestino tenue viene metabolizzato dai batteri residenti nel colon, uno studio recente mostra come una dieta arricchita con selenio sia in grado di aumentare la **biodiversità** del *microbiota intestinale*.

Più dibattuta, invece, è l'influenza del microbiota sui processi metabolici legati alle iodotironine: l'affinità di questi ormoni con i batteri intestinali è stata dimostrata fin dagli anni sessanta e confermata più tardi attraverso studi su animali. Quando la barriera intestinale non funziona bene si può verificare una permeabilità che potrebbe essere alla base di numerose malattie **autoimmuni**.

Alcuni studi hanno messo in evidenza come le persone con problemi di tiroide abbiano più facilmente un'inclinazione a soffrire di **malattia celiaca** (alcuni studi hanno evidenziato che il Morbo di Graves aumenti di cinque volte il rischio di soffrirne) o di sindrome da **intestino irritabile** (collegata con chi soffre di tiroidite di Hashimoto).

- **Microbiota e tiroide: ipertiroidismo e ipotiroidismo**

I clinici hanno da tempo riconosciuto come gli ormoni tiroidei abbiano alcuni effetti sul tratto gastrointestinale. Una ricerca del 2014 ha mostrato come le persone che soffrono di ipertiroidismo abbiano in media molti meno **Bifidobatteri e Lattobacilli** (buoni) e molti più **Enterococchi** (dannosi) rispetto alle persone sane. Questo studio mostra la caratterizzazione del microbiota intestinale **nell'ipertiroidismo**. La natura dell'**ipotiroidismo** è nella maggioranza dei casi di tipo autoimmune, e dato che il microbiota è coinvolto in numerose altre malattie autoimmuni, è molto probabile che la **disbiosi** svolga un ruolo importante anche nelle malattie della tiroide.

Si evidenzia come l'intestino sia un sito importante per la produzione di ormoni tiroidei bioattivi e come la **disbiosi** possa determinare un malfunzionamento del normale **asse intestino-fegato** ed una minore conversione dei precursori ormonali nella forma attiva  $T_3$ ; questa è una delle evidenze che suggeriscono un collegamento tra microbiota intestinale e tiroide. Alcune evidenze, inoltre, indicano come il **microbiota** sia in grado di provocare direttamente la **deiodinazione** degli stessi ormoni tiroidei come avviene fisiologicamente nel nostro corpo. Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che l'esposizione a molecole batteriche dette **LPS**, componente della parete cellulare dei batteri, durante le infezioni può contribuire ad un abbassamento dei livelli ormonali tiroidei inibendo la conversione della forma inattiva  $T_4$  nella forma attiva  $T_3$ .

Quando si presenta un'inflammatione intestinale, come per esempio nella disbiosi, i villi si atrofizzano e non sono più in grado di assorbire nutrienti essenziali per l'organismo umano. Nel momento in cui l'intestino diventa più permeabile, perdendo la sua selettività, l'LPS di origine microbica può infiltrarsi nel flusso sanguigno danneggiando la tiroide. Una delle azioni dell' LPS è quella di diminuire uno speciale enzima, l'enzima deiodinasi, deputato alla produzione di  $T_3$  libero che va in circolo.

Questi effetti sono mediati da processi complessi non solo a livello tiroideo, dove avviene la captazione dello iodio necessario per la sintesi degli ormoni, ma anche a livello del fegato, dove avviene la conversione dell'ormone  $T_4$  in  $T_3$ , e del sistema nervoso, da cui partono gli stimoli per la sintesi del TSH. Affinché le ghiandole del nostro organismo funzionino bene, è necessario che vi sia un buon assorbimento intestinale dei nutrienti. Infatti, elementi come lo **iodio** e il **selenio**, fondamentali per la salute della tiroide, vengono assorbiti dall'organismo tramite i villi intestinali, che sono la struttura funzionale di assorbimento che caratterizza l'intestino.

**La tiroide** possiede la più alta concentrazione per grammo di selenio dell'intero organismo, ma è stato stimato che  $\frac{1}{4}$  dei batteri intestinali possiede i geni che codificano per le selenio-proteine (*E. coli*, *Clostridia*, *Enterobacteria*). Uno studio del 2016, ha messo in evidenza come il selenio non assorbito a livello del piccolo intestino venga metabolizzato a livello colico dai batteri ivi residenti (meccanismo di competizione per substrato tra ospite e ospitante). Un incremento della captazione di selenio ad opera dei batteri intestinali può influenzare negativamente la sintesi di selenio proteine da parte dell'ospite.

In questo caso la tiroide sarà esposta ad un maggiore stress ossidativo (per carenza della tioredossina reductasi) mentre a livello periferico si avrà un deficit di conversione dell'FT4 in FT3 per carenza di deiodinasi. La metabolizzazione degli acidi biliari prodotti nella cistifellea da parte dei batteri intestinali invece aumenterebbe l'attività di questo enzima. Gli acidi grassi a catena corta (SCFA), tra i principali prodotti del metabolismo microbico a livello intestinale, sono coinvolti nella formazione e nella funzione degli ormoni tiroidei, dimostrando in maniera chiara come vi sia una correlazione tra microbiota intestinale e tiroide.

## ANALISI DI UNO STUDIO RECENTE

È stata pubblicata una revisione della letteratura dedicata alla relazione fra *microbiota* e *malattie della tiroide*. Fra

gli argomenti trattati c'è quello dell'influenza delle modificazioni del **microbiota** su patologie come la tiroidite di **Hashimoto** e la malattia di **Graves**.

Varie linee di ricerca mirate hanno valutato gli effetti di fattori ambientali sullo sviluppo e sull'andamento delle malattie autoimmuni. Se inizialmente si è puntata l'attenzione soprattutto su fattori relativi all'ambiente esterno all'organismo, più di recente si è cominciato a considerare quello interno e, in particolare, sull'insieme di microrganismi che costituiscono il microbiota intestinale. È ormai noto come il microbiota sviluppi rapporti stretti, e in continua evoluzione, con il sistema immunitario dell'organismo umano *fin dai primi mesi di vita*, modulando ad esempio, l'attività dei linfociti T e il rilascio delle **citochine** dalle quali dipende la risposta immunitaria, normale o patologica. Molte evidenze hanno posto in relazione le alterazioni del microbiota con la comparsa di malattie autoimmuni di vari organi e apparati. Le due principali patologie autoimmuni della tiroide sono la tiroidite di Hashimoto e la malattia di Graves. Nella prima i danni a carico delle cellule della ghiandola provocano ipotiroidismo, a volte con **andamento subclinico**. Nella malattia di Graves gli **autoanticorpi** si legano ai recettori della tireotropina, stimolando la produzione di quantità eccessive di ormoni della tiroide. Ricerche di laboratorio hanno dimostrato come modificazioni della quantità o del tipo dei microrganismi che compongono il microbiota siano in grado di modificare i meccanismi di autoimmunità caratteristici della tiroidite di Hashimoto e, secondo alcuni autori, influirebbero sulla risposta della malattia di Graves ai farmaci antitiroidei. Un'altra relazione generale che è stata individuata è quella fra *microbiota* e *cancro*. Infatti, le alterazioni dei microrganismi presenti nell'intestino, oltre a favorire l'inflammatione, possono anche promuovere modificazioni cellulari che sono alla base dello sviluppo delle neoplasie. Se per alcuni tipi di **tumori** si sono raccolte evidenze convincenti in proposito, non sono conclusive quelle che riguardano il carcinoma della tiroide.

I meccanismi che sono stati proposti sono due: l'effetto di ceppi di batteri sulla stabilità del DNA delle cellule

- effetto di ceppi di batteri sulla stabilità del DNA delle cellule,
- la capacità di certi microrganismi di influenzare le risposte del sistema immunitario che distruggono le cellule neoplastiche.

Nella revisione si citano due studi che hanno valutato il rapporto fra microbiota e noduli benigni o maligni della tiroide. I riscontri raccolti suggerirebbero come specifiche modificazioni qualitative e quantitative del microbiota caratterizzino i soggetti normali e quelli con noduli benigni o maligni.

Nelle conclusioni gli autori hanno segnalato come molte evidenze concordino nell'indicare che alle malattie autoimmuni della tiroide e alle neoplasie della ghiandola si associno specifiche modificazioni del microbiota e che future ricerche dovranno chiarire se si possa intervenire su quest'ultimo per prevenire o curare le patologie in questione.



immagine fonte: Dica33- <https://www.dica33.it/notizie/38175/microbiota-disbiosi-gli-effetti-positivi-del-peperoncino.asp>

## CONCLUSIONI

Se è vero che i batteri intestinali possono interferire con la captazione dello iodio e del selenio, allora la ricerca di uno stato di **ebiosis** riveste un ruolo chiave nel trattamento dei soggetti con patologie tiroidee. I disturbi intestinali con un incremento della permeabilità intestinale ed infiltrazione immunitaria possono aumentare il rischio di tiroidite autoimmune.

In merito, i meccanismi ipotizzati riguardano l'attivazione dei linfociti e l'amplificazione dei processi autoimmuni a causa dello stato infiammatorio, che a sua volta è sostenuto anche dal microbiota intestinale.

Inoltre si ipotizza come in condizioni di disbiosi avvenga la modificazione delle proteine intestinali da parte degli enzimi batterici con la formazione di *nuove strutture potenzialmente immunogeniche e, quindi, promotrici dell'autoimmunità*. Un altro meccanismo potrebbe risiedere nella forte somiglianza tra gli antigeni esterni e quelli tiroidei, e come il sistema immunitario potrebbe confondere con i primi.

Secondo i ricercatori, in definitiva, il rapporto fra *microbiota intestinale* e tiroide è ben lontano dall'essere com-

preso del tutto: se da un lato esistono numerose evidenze a sostegno di un ruolo del microbiota nel metabolismo delle iodotironine, dall'altro sono necessarie maggiori indagini per comprenderne l'influenza sull'equilibrio della tiroide nel suo complesso.

### La disbiosi intestinale indotta da fattori esterni come:

- la dieta,
- le infezioni,
- l'uso eccessivo di antibiotici

porti a una risposta infiammatoria che influenza l'esito di diverse malattie autoimmuni come la malattia di Graves e la tiroidite di Hashimoto,

In conclusione, affrontare le disfunzioni della tiroide non vuol dire semplicemente concentrare l'attenzione solo sulla ghiandola, ma prendere in considerazione i numerosi fattori che ne sono alla base.

### E' importante capire la funzione delle molecole conosciute come acidi grassi a catena corta (SCFA) come:

- il butirrato,
- il propionato
- l'acetato di produzione microbica

modulino il sistema immunitario promuovendo un'azione antinfiammatoria e modificando la composizione del microbiota che, in tal modo, influenza l'equilibrio delle cellule Treg e Th17 nell'intestino. Quindi, alla luce di tutte le considerazioni fatte, possiamo concludere che, la modulazione del microbiota intestinale in un paziente che soffre di malattia tiroidea, potrebbe essere considerata una *interessante strategia terapeutica promuovendo una risposta antinfiammatoria da parte dell'ospite*.

**Fonte:** The Human Microbiota in Endocrinology: Implications for Pathophysiology, Treatment, and Prognosis in Thyroid Diseases; *Frontiers in Endocrinology*, 11:586529.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ebert E.C. "The thyroid and the gut". *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44 (6):402-6
2. Lauritano C, et al. "Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth". *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007. 92, 4180-4184.
3. Mori K, et al. "Does the gut microbiota trigger Hashimoto's Thyroiditis?" *Discov Med*. 2012; 14 (78): 321-6.
4. Virili C, Centanni M. "Does microbiota composition affect thyroid homeostasis?" *Endocrine* 2015; 49:583-587.
5. Zhou L., Li X. "Gut Microbe Analysis Between Hypothyroid and Healthy Individuals" *Curr Microbiol*. 2014; 69 (5): 675-80.
6. Petrillo F, Pignataro D, Lavano MA, Santella B, Folliero V, Zannella C, et al. Current Evidence on the Ocular Surface Microbiota and Related Diseases. *Microorganisms* (2020) 8(7):1033. doi: 10.3390/microorganisms8071033 [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
7. Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czejek M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature* (2010) 464(7290):908-12. doi: 10.1038/nature08937 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
8. Turnbaugh PJ, Gordon JL. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Physiol* (2009) 587(Pt 17):4153-8. doi: 10.1113/jphysiol.2009.174136 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
9. Relman DA. The human microbiome, ecosystem resilience and health. *Nutr Rev* (2012) 70(Suppl 1):S2-9. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00489.x [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
10. Baldridge MT, Nice TJ, McCune BT, Yokoyama CC, Kambal A, Wheaton M, et al. Commensal microbes and interferon-lambda determine persistence of enteric murine norovirus infection. *Science* (2015) 347(6219):266-9. doi: 10.1126/science.1258025 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
11. Geddes K, Rubino SJ, Magalhaes JG, Streutker C, Le Bourhis L, Cho JH, et al. Identification of an innate T helper type 17 response to intestinal bacterial pathogens. *Nat Med* (2011) 17(7):837-44. doi: 10.1038/nm.2391 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#) 12. Dachao L, Ross Ka-Kit L, Wenda G, William WA. Involvement of gut microbiome in human health and disease, brief overview, knowledge gaps and research opportunities. *Path Gutch* (2018) 10:3. doi: 10.1186/s13099-018-0230-4 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
13. Sinha R, Ahsan H, Blaser M, Caporaso JG, Carmical JR, Chan AT, et al. Next steps in studying the human microbiome and health in prospective studies, Bethesda. *Microbiome* (2018) 6(1):210. doi: 10.1186/s40168-018-0596-z [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
14. Pasolli E, Asnicar F, Manara S, Zolfo M, Karcher N, Armanini F, et al. Extensive Unexplored Human Microbiome Diversity Revealed by Over 150,000 Genomes from Metagenomes Spanning Age, Geography, and Lifestyle. *Cell* (2019) 176(3):649-62. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.001 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
15. Huiting S, Jiaojiao H, Yanyan L, Chenyang L, Jun Z, Ye L, et al. Different host-specific responses in thyroid function and gut microbiota modulation between diet-induced obese and normal mice given the same dose of iodine. *Appl Microbiol Biotechnol* (2019) 103(8):3537-47. doi: 10.1007/s00253-019-09687-1 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
16. Fröhlich E, Wahl R. Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease. *Trends Endocrinol Metab* (2019) 30(8):479-90. doi: 10.1016/j.tem.2019.05.008 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
17. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* (2014) 16(7):1024-33. doi: 10.1111/cmi.12308 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
18. Kriss M, Hazleton KZ, Nusbacher NM, Martin CG, Lozupone CA. Low diversity gut microbiota dysbiosis, drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol* (2018) 44:34-40. doi: 10.1016/j.mib.2018.07.003 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
19. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* (2016) 16(6):341-52. doi: 10.1038/nri.2016.42 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
20. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* (2015) 26:26191. doi: 10.3402/mehd.v26.26191 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
21. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriou PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* (2015) 7(307):ra152. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271 [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
22. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol* (2016) 138(4):1122-30. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.041 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
23. Nishida K, Nishida A, Inoue R, Kawada Y, Ohno M, Sakai S, et al. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* (2018) 53(1):95-106. doi: 10.1007/s00535-017-1384-4 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
24. Cao SS. Cellular Stress Responses and Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract* (2018) 2018:7192646. doi: 10.1155/2018/7192646 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
25. Schwirtz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obes (Silver Spring)* (2010) 18(1):190-5. doi: 10.1038/oby.2009.167 [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
26. Sircana A, De Micheli F, Parente R, Framarin L, Leone N, Berrutti M, et al. Gut Microbiota, Hypertension and Chronic Kidney Disease, recent advances. *Pharmacol Res* (2018) 144:390-408. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.013 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
27. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* (2017) 8(1):845. doi: 10.1038/s41467-017-00900-1 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
28. Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM. Beyond gut feelings, how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol* (2018) 15(1):20-32. doi: 10.1038/nrcardio.2017.120 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)



29. Clark RI, Walker DW. Role of gut microbiota in aging-related health decline, insights from invertebrate models. *Cell Mol Life Sci* (2018) 75(1):93–101. doi: 10.1007/s00018-017-2671-1 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
30. O'Toole PW, Jeffery IB. Microbiome-health interactions in older people. *Cell Mol Life Sci* (2018) 75(1):119–28. doi: 10.1007/s00018-017-2673-z [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
31. G, Vatanen T, Droit L, Park A, Kostic AD, Poon TW, et al. Intestinal virome changes precede autoimmunity in type 1 diabetes-susceptible children. *Proc Natl Acad Sci USA* (2017) 114(30):E6166–75. doi: 10.1073/pnas.1706359114 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
32. Cantalupo PG, Katz JP, Pitas JM. Viral sequences in human cancer. *Virology* (2018) 513:208–16. doi: 10.1016/j.virol.2017.10.017 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
33. Pasquali D, Maiorino N II, Renzullo A, Bellastella G, Accardo G, Esposito D, et al. Female sexual dysfunction in women in thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* (2013) 36:729–33. doi: 10.3275/8933 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
34. Baleria G, Bonomi M, Giagulli VA, Lanfranco F, Rochira V, Giambersio A, et al. Thyroid function in Klinefelter syndrome: a multicentre study from KING group. *J Endocrinol Invest* (2019) 42(10):1199–204. doi: 10.1007/s40618-019/01037-2 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
35. Pasquali D, Notaro A, Bonavolontà G, Vassallo P, Bellastella A, Sinisi AA. Somatostatin receptor genes are expressed in lymphocytes from retroorbital tissues in Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* (2002) 87(11):5525–129. doi: 10.1210/jc.2002-020790 [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
36. Esposito D, Rotondi M, Accardo G, Vallone G, Conzo G, Docimo G, et al. Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's Thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial. *J Endocrinol Invest* (2017) 40(1):83–9. doi: 10.1007/s40618-016-0535-4 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
37. Pirola I, Rotondi M, Cristiano A, Maffezzoni F, Pasquali D, Marini F, et al. Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study. *Endocrinol Diabetes Nutr* (2020) 67(1):2835. doi: 10.1016/j.endien.2019.12.002 [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
38. Croce L, De Martinis L, Pinto S, Coperchini F, Dito G, Bendotti G, et al. Compared with classic Hashimoto's Thyroiditis, chronic autoimmune serum-negative thyroiditis requires a lower substitution dose of L-thyroxine to correct hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* (2020) 43(11):1631–6. doi: 10.1007/s40618-020-01249-x [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
39. Ruggiero R, Gubitosi A, Conzo G, Gili S, Bosco A, Pierozzi R, et al. Sutureless thyroidectomy. *Int J Surg* (2014) 12:189–93. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.05.011 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
40. Docimo G, Tolone S, Pasquali D, Conzo G, D'Alessandro A, Casalino G, et al. Role of pre and post-operative oral calcium and vitamin D supplements in prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *J Surg* (2012) 33(11–12):974–8. [Google Scholar](#)
41. Pezzoli A, Docimo G, Ruggiero R, Monacelli M, Cirocchi R, Parmeggiani D, et al. Incidental thyroid carcinoma: a multicentric experience. *Recenti Prog Med* (2010) 101(5):194–8. doi: 10.1701/493.5851 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
42. Docimo G, Tolone S, Ruggiero R, Gubitosi A, Pasquali D, De Bellis A, et al. Total thyroidectomy without prophylactic central neck dissection combined with routine oral calcium and vitamin D supplement: Is it a good option to achieve a low recurrence rate avoiding hypocalcemia? A retrospective study. *Minerva Chirurgica* (2013) 68(3):321–8. [PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)
43. Docimo G, Ruggiero R, Casalino G, Del Genio G, Docimo L, Tolone S. Risk factors for postoperative hypocalcemia. *Updates Surg* (2017) 69(2):255–60. doi: 10.1007/s13304-017-0452-x [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
44. Ajayi T, Innes CL, Grimm SA, Rai P, Finethy R, Coers J, et al. Crohn's disease IRGM risk alleles are associated with altered gene expression in human tissues. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* (2019) 316:G95–G105. doi: 10.1152/ajpgi.00196.2018 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
45. Batura V, Muisse AM. Very early onset IBD, Novel genetic aetiologies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2018) 18:470–80. doi: 10.1097/ACI.0000000000000486 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
46. Zhang J, Meng Y, Wu H, Wu Y, Yang B, Wang L. Association between PPP2CA polymorphisms and clinical features in southwest Chinese systemic lupus erythematosus patients. *Medicine* (2018) 97(27):e11451. doi: 10.1097/MD.00000000000011451 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
47. Wu YL, Ding YP, Gao J, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *Int J Biol Sci* (2013) 9:666–79. doi: 10.7150/ijbs.6610 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
48. Barbeau WE. What is the key environmental trigger in type 1 diabetes—Is it viruses, or wheat gluten, or both? *Autoimmun Rev* (2012) 12:295–9. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.003 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
49. Lindoso L, Mondal K, Venkateswaran S, Sominen HK, Ballengee C, Walters TD, et al. The Effect of Early-Life Environmental Exposures on Disease Phenotype and Clinical Course of Crohn's Disease in Children. *Am J Gastroenterol* (2018) 113:1524–9. doi: 10.1038/s41395-018-0239-9 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
50. Giancchetti E, Fierabracci A. On the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus, The role of microbiota. *Immunol Res* (2017) 65:242–56. doi: 10.1007/s12026-016-8832-8 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
51. Giancchetti E, Fierabracci A. Recent Advances on Microbiota Involvement in the Pathogenesis of Autoimmunity. *Int J Mol Sci* (2019) 20(2):283. doi: 10.3390/ijms20020283 [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
52. Henschel AM, Cabrera SM, Kaldunski ML, Jia S, Geoffrey R, Roethle MF, et al. Modulation of the diet and gastrointestinal microbiota normalizes systemic inflammation and -cell chemokine expression associated with autoimmune diabetes susceptibility. *PLoS One* (2018) 13(1):e0190351. doi: 10.1371/journal.pone.0190351 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
53. Huang Y, Li SC, Hu J, Ruan HB, Guo HM, Zhang HH, et al. Gut microbiota profiling in Han Chinese with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* (2018) 141:256–63. doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.032 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
54. Mullaney JA, Stephens JE, Costello ME, Fong C, Geeling BE, Gavin PG, et al. Correction to, Type 1 diabetes susceptibility alleles are associated with distinct alterations in the gut microbiota. *Microbiome* (2018) 6:51. doi: 10.1186/s40168-018-0438-z [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
55. Sato K, Takahashi N, Kato T, Matsuda Y, Yokoji M, Yamada M, et al. Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered Porphyromonas gingivalis through modulation of the gut microbiota and gut immune system. *Sci Rep* (2017) 7:6955. doi: 10.1038/s41598-017-07196-7 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
56. Teng F, Felix KM, Bradley CP, Naskar D, Ma H, Raslan WA, et al. The impact of age and gut microbiota on Th17 and Th cells in K/BxN autoimmune arthritis. *Arthritis Res Ther* (2017) 19(1):188. doi: 10.1186/s13075-017-1398-6 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
57. Jubair WK, Hendrickson JD, Severs EL, Schulz HM, Adhikari S, Ir D, et al. Modulation of Inflammatory Arthritis in Mice by Gut Microbiota Through Mucosal Inflammation and Autoantibody Generation. *Arthritis Rheumatol* (2018) 70:1220–33. doi: 10.1002/art.40490 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
58. Picchiandri-Diamanti A, Panebianco C, Salemi S, Sorgi ML, Di Rosa R, Tropea A, et al. Analysis of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis Patients, Disease-Related Dysbiosis and Modifications Induced by Etanercept. *Int J Mol Sci* (2018) 19:2938. doi: 10.3390/ijms19102938 [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
59. Calderaro DC, Ferreira GA, de Mendonça SMS, Corrêa JD, Santos FX, Sanção JGC, et al. Há associação entre o lúpus eritematoso sistêmico e a doença periodontal? *Rev Bras Reumatol* (2016) 56:280–4. doi: 10.1016/j.rbr.2015.03.011 [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
60. Corrêa JD, Calderaro DC, Ferreira GA, Mendonça SM, Fernandes GR, Xiao E, et al. Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus, Association with periodontal status. *Microbiome* (2017) 5:34. [PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)
61. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD, Causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2017) 14:573–84. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
62. Zi Y, Ni Z, Chunyan W, Xinyuan Z, Qingfeng W, Xinyue H, et al. A metagenomic study of the gut microbiome in Behcet's disease. *Microbiome* (2018) 6:135. [PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)
63. Ganju P, Nagpal S, Mohammed MH, Nishal Kumar P, Pandey R, Natarajan VT, et al. Microbial community profiling shows dysbiosis in the lesional skin of Vitiligo subjects. *Sci Rep* (2016) 13(6):18761. doi: 10.1038/srep18761 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
64. Kim MH, Choi SJ, Choi HI, Choi JP, Park HK, Kim EK, et al. Lactobacillus plantarum-derived Extracellular Vesicles Protect Atopic Dermatitis Induced by Staphylococcus aureus-derived Extracellular Vesicles. *Allergy Asthma Immunol Res* (2018) 10:516–32. doi: 10.4168/aaair.2018.10.5.516 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
65. Suzuki S, Campos-Alberto E, Morita Y, Yamaguchi M, Toshimitsu T, Kimura K, et al. Low Interleukin 10 Production at Birth Is a Risk Factor for Atopic Dermatitis in Neonates with Bifidobacterium Colonization. *Int Arch Allergy Immunol* (2018) 111:1–8. doi: 10.1159/000492130 [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
66. Chang HW, Yan D, Singh R, Liu J, Lu X, Ucmak D, et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome* (2018) 6:154. doi: 10.1186/s40168-018-0533-1 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
67. Berer C, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* (2017) 114:10719–24. doi: 10.1073/pnas.1711233114 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
68. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, Debelius JW, Singh S, Nelson CA, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA* (2017) 114:10713–8. doi: 10.1073/pnas.1711235114 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
69. Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet* (2017) 18(11):690–9. doi: 10.1038/nrg.2017.63 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
70. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, Siljander H, Franzosa EA, Yassour M, et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell* (2016) 165(6):1551. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.056 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
71. Iddah MA, Macharia BN. Autoimmune thyroid disorders. *ISRN Endocrinol* (2013) 26:509764. doi: 10.1155/2013/509764 [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
72. Marfella R, Ferraraccio F, Rizzo MR, Portoghese M, Barbieri M, Basilio C, et al. Innate immune activity in plaque of patients with untreated and L-thyroxine-treated subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* (2011) 96(4):1015–20. doi: 10.1210/jc.2010-1382 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
73. Masetti G, Moshkelgosha S, Köhling HL, Covelli D, Banga JP, Berchner-Pfannschmidt U, et al. Gut microbiota in experimental murine model of Graves' orbitopathy established in different environments may modulate clinical presentation of disease. *Microbiome* (2018) 6(1):97. doi: 10.1186/s40168-018-0478-4 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
74. Penhale WJ, Young PR. The influence of the normal microbial flora on the susceptibility of rats to experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol* (1988) 72(2):288–92. [PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)
75. Köhling HL, Plummer SF, Marchesi JR, Davidge KS, Ludgate M. The microbiota and autoimmunity, Their role in thyroid autoimmune diseases. *Clin Immunol* (2017) 183:63–74. doi: 10.1016/j.clim.2017.07.001 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
76. Ishaq HM, Mohammad IS, Guo H, Shahzad M, Hou YJ, Ma C, et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *BioMed Pharmacother* (2017) 95:865–74. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.101 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
77. Zhao F, Feng J, Li J, Zhao L, Liu Y, Chen H, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Thyroid* (2018) 28(2):175–86. doi: 10.1089/thy.2017.0395 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
78. Peirce C, Ippolito S, Lanas A, Pesce M, Pontieri G, Arpaia D, et al. Treatment of refractory and severe hypothyroidism with sublingual levothyroxine in liquid formulation. *Endocrine* (2018) 60(1):193–6. doi: 10.1007/s12020-017-1367-5 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
79. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benavenga S, Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev* (2019) 40(1):118–36. doi: 10.1210/er.2018-0016 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
80. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* (2016) 388(10047):906–18. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
81. Salvi M, Colucci G, Masetti G, Covelli D, Müller I, Köhling H, et al. The randomised probiotic trial of indigo study (investigation of novel biomarkers and definition of role of the microbiome in Graves' orbitopathy). *Endocr Abstracts* (2019) 63:GP71. doi: 10.1530/endoabs.63.GP71 [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
82. Vivarelli S, Salemi R, Candido S, Falzone L, Santagati M, Stefani S, et al. Gut Microbiota and Cancer, From Pathogenesis to Therapy. *Cancers* (2019) 11(1):38. doi: 10.3390/cancers11010038 [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
83. Feng J, Zhao F, Sun J, Lin B, Zhao L, Liu Y, et al. Alterations in the gut microbiota and metabolite profiles of thyroid carcinoma patients. *Int J Cancer* (2019) 144(11):2728–45. doi: 10.1002/ijc.32007 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
84. Zhang J, Fanghua Z, Zhang F, Zhao C, Xu Q, Liang C, et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with thyroid cancer and thyroid nodules and correlated with clinical index of thyroid function. *Endocrine* (2019) 64:564–74. doi: 10.1007/s12020-018-1831-x [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)