

## CORELAȚII ÎNTRE VITAMINA D ȘI OBEZITATE, ÎN TIROIDITA CRONICĂ AUTOIMUNĂ

### CORRELATIONS BETWEEN VITAMIN D LEVELS AND OBESITY IN CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Oana Cristina Cîmpeanu<sup>1</sup>, Monica Tarcea<sup>2</sup>, Septimiu Voidazan<sup>2</sup>, Liliana Rogozea<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Spitalul "Dr. Gheorghe Marinescu" Târnăveni, România

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină, Farmacie, Știință și Tehnologie Târgu-Mureș, România

<sup>3</sup>Universitatea Transilvania Brașov, România

*Autor corespondent:* Monica Tarcea, email [monica.tarcea@umftgm.ro](mailto:monica.tarcea@umftgm.ro)

#### Abstract:

**Aim:** Assessing vitamin D status in patients with chronic autoimmune thyroiditis, and establishing correlations between obesity, vitamin D levels and anti-thyroid-peroxidase antibody titers.

**Methods.** A total of 109 patients were prospectively studied; they were registered at the Endocrinology Cabinet of the Municipal Hospital "Dr. Gheorghe Marinescu" from Târnăveni, and diagnosed for the first time with chronic autoimmune thyroiditis, with normal thyroid status, with or without obesity.

**Results.** Our study enrolled patients ranging from 18 to 87 years of age (one third of them under 50 years old), and 91 of whom were women (83.48%); 66.97% were overweight or obese. Titer of anti-thyroid-peroxidase antibodies showed significantly higher levels in patients with low vitamin D. In the studied group, in 50.4% of the people the vitamin D level was inadequate and the vitamin D deficiency appears in 38.2% of the investigated patients. Anti-thyroid peroxidase antibody titers were higher in older patients. Also, as patients had a BMI closer to obesity, the deficiency of vitamin D was increasing.

**Conclusions.** Based on our observations, vitamin D status correlates negatively with anti-thyroid peroxidase antibody levels, body mass index and age of patients.

#### Rezumat:

**Scop** studiul a fost de a evalua vitamina D la pacienții cu tiroidită cronică autoimună și stabilirea corelațiilor dintre obezitate, nivelul de vitamina D și titluri de anticorpi anti-tiroid-peroxidază.

**Metode.** Au fost studiați în mod prospectiv 109 pacienți diagnosticați pentru prima dată la Cabinetul de Endocrinologie al Spitalului Municipal „Dr. Gheorghe Marinescu” din Târnăveni cu tiroidită cronică autoimună, cu statut tiroidian normal, cu sau fără obezitate.

**Rezultate.** Studiul a înscris pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 87 de ani (o treime dintre ei sub 50 de ani), iar 91 dintre ei erau femei (83,48%); 66,97% erau supraponderali sau obezi. Titrul anticorpilor anti-tiroid-peroxidază a arătat niveluri semnificativ mai mari la pacienții cu vitamina D. scăzută. În grupul studiat, la 50,4% dintre persoane nivelul de vitamina D a fost inadecvat, iar insuficiența de vitamina D apare la 38,2% dintre pacienții investigați. Titrurile de anticorpi anti-tiroidă peroxidază au fost mai mari la pacienții mai în vârstă. De asemenea, pe măsură ce pacienții aveau un IMC mai aproape de obezitate, deficiența de vitamina D era mai mare.

**Concluzii.** Pe baza observațiilor noastre, statutul de vitamină D se corelează negativ cu nivelul anticorpilor anti tiroid peroxidază, indicele de masa corporala și vârsta pacienților.

**Key-words:** *vitamin D, obesity, anti-thyroid peroxidase antibodies, chronic autoimmune thyroiditis*

**Cuvinte cheie:** *vitamina D, obezitate, anticorpi anti-tiroid peroxidază, tiroidită cronică autoimună*

#### Introducere

Vitamina D este o moleculă steroidică, în principal produsă pe piele, care reglează expresia a peste 200 de gene, inclusiv genele responsabile de reglarea proliferării, diferențierii, apoptozei și angiogenezei (Kmiec P, Sworczak K, 2015). Există

două forme de vitamină D, vitamina D3 (sau colecalciferol) și vitamina D2 (sau ergocalciferol). Colecalciferolul este în principal sintetizat în piele de către 7-dehidrocolesterol, prin expunerea la radiația ultravioletă B (UVB), dar poate fi procurat și din alimente de origine

animală (pește gras, ouă, unt, ficat, lapte). Ergocalciferolul provine din surse alimentare de origine vegetală (cereale integrale, ciuperci, nuci, etc.) (Prietl B, et al, 2013).

Ambele forme de vitamina D sunt transportate la ficat, unde sunt transformate în 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D sau calcidiol) prin 25-hidroxilază (CYP27A1 și CYP2R1). 25(OH)D este convertită în rinichi, de către 1  $\alpha$ -hidroxilaza (CYP27B1) la forma biologic activă 1,25(OH)2D (sau calcitriol). Activitatea 1  $\alpha$ -hidroxilazei este controlată strict de hormonul paratiroidian și este inhibată de niveluri ridicate de 1,25(OH)2D și de factorul de creștere FGF23 (Bikle DD., 2014). Vitamina D poate fi depozitată și eliberată din celulele grase și este legată de proteina de legare a vitaminei D. Receptorul de vitamina D (VDR) se găsește în majoritatea țesuturilor și celulelor din organism (Simsek Y et al, 2016).

Principalul rol al vitaminei D este reglarea metabolismului osos și a homeostaziei calciului și fosforului. Pe lângă alte funcții biologice importante, vitamina D este implicată în procesul de self-toleranță, având un rol important în etiologia bolilor autoimune așa cum este tiroidita cronică autoimună. Calcitriolul inhibă dezvoltarea celulelor Th1, inducând formarea populației celulelor CD4+, inclusiv a celor reglatoare Th2. Statusul inadecvat al vitaminei D tinde să stimuleze dezvoltarea liniei celulare Th1-self reactivă și autoimunitatea (Kim D., 2017). Pielea mai închisă la culoare permite să treacă o mică doză de radiații UV, producția de vitamina D3 fiind scăzută, pe când o piele albă produce o cantitate mai mare de vitamină. În zilele însorite, pielea unui om poate produce 200 micrograme de vitamina D prin expunere la soare, în timp ce prin alimentație organismul produce aproximativ 5 micrograme de vitamină D (Wacker M, Holick MF., 2013). 25 (OH) D este forma principală circulantă și stocată a vitaminei D, iar nivelele serice ale acestei forme sunt considerate cel mai bun marker pentru măsurarea statusului vitaminei D din organism. Deficitul de vitamina D este considerat a fi la o valoare a 25(OH) D <20 ng/mL, iar insuficiența de vitamina D este definită între valorile 20–30 ng/mL a 25(OH) D (Institute of Medicine. Washington, DC, 2011; Rosen CJ, Abrams SA, et al., 2012). Datele publicate în literatura de

specialitate au arătat faptul ca nivelurile scăzute ale vitaminei D au fost asociate cu boli tiroidiene autoimune, cum ar fi tiroidita Hashimoto (Kivity S, 2011).

Tiroidita Hashimoto sau tiroidita cronică autoimună reprezintă o problemă importantă de sănătate publică a populației din zonele cu aport suficient de iod, care afectează toate grupele de vârstă: copiii, adolescenții și adulții, ultimii chiar într-o proporție semnificativă de 3%, mai ales la persoanele de gen feminin, raportul fiind de 7:1. (Zaletel K, Gaberscek S., 2011)

Descrisă încă din 1912, de un medic japonez (de unde și numele Hashimoto, după Hakaru Hashimoto), afecțiunea are o etiologie multifactorială, fiind implicați factori genetici și epigenetici, apariția bolii fiind favorizată de genul feminin, antecedentele heredo-colaterale sau cele personale patologice de boală autoimună (Syrenicz A., 2013; Tomer Y., 2014)

Modificările de structură ale tiroiditei Hashimoto sunt complexe, constatându-se apariția unei infiltrații cu limfocite T, limfocite B și plasmocite, celule Hürthle (celule foliculare de dimensiuni mari, cu citoplasmă eozinofilă).

Fiind o boală autoimună, elementul esențial rămâne reacția de tip antigen - autoanticorp, ultimii fiind secretați de limfocitele B intratiroidiene; la aceștia se adaugă celulele T antigen specifice.

Titul anticorpilor contra antigenelor - tireoglobulina (Tg), tiroid peroxidaza (TPO) - este ridicat încă din fazele inițiale, dar evoluția acestora în timp e diferită: dacă anticorpii anti TG au o evoluție descendentă până la dispariție, cei anti TPO persistă foarte mulți ani.

Citotoxicitatea majoră asupra tireocitelor nu aparține însă acestor anticorpi, ci este rezultatul acțiunii limfocitelor T helper CD4+, care produc distrucția apoptică prin interleukina-2 (IL-2), interferon gamma și TNF- $\beta$  (tumor necrosis factor-beta) (Rydzevska M, 2018)

În Europa mai mult de jumătate din populația între 35 și 65 de ani este obeză, iar în întreaga lume există 650 de milioane de oameni care suferă de obezitate. În 2016, peste 1,9 miliarde de adulți din întreaga lume erau supraponderali (WHO, 2018). Obezitatea este o boală complexă, multifactorială și eterogenă datorată interacțiunii complexe dintre factorii genetici și de mediu, boală prevenită în mare

măsură, care afectează, împreună cu supraponderabilitatea, peste o treime din populația lumii astăzi (Hruby A, Hu FB., 2015).

Scopul acestei lucrări este de a evalua statutul vitaminei D la pacienții cu tiroidită autoimună cronică și stabilirea unor corelații între obezitate, nivelul de vitamină D și titrul anticorpilor anti tiroid peroxidază.

### Material și metode.

Studiul de față este unul prospectiv, desfășurat în perioada noiembrie 2017 – decembrie 2018, în cadrul cabinetului de Endocrinologie din Ambulatorul de Specialitate al Spitalului Municipal „Dr. Gheorghe Marinescu” din Târnăveni. În această perioadă au fost investigați 109 pacienți nou diagnosticați cu tiroidită cronică autoimună.

Criterii de includere: pacienți adulți cu vârsta de peste 18 ani, anticorpi antitiroid peroxidază (ATPO)  $\geq 35$  UI/mL, fără tratament anterior cu calciu și/sau vitamina D.

Criterii de excludere: pacienți cu tiroidită cronică autoimună anterior diagnosticată, cei cu afecțiuni renale, paratiroidiene, suprarenaliene, hepatice sau cardiace, malignitate, tuberculoză, epilepsie, imunodeficiență și cei cu medicamente cronice care ar putea interfera cu metabolismul vitaminei D.

Consimțământul informat a fost obținut de la toți pacienții înscriși în studiu, iar protocolul a fost aprobat de Comitetul de Etică al Spitalului Municipal din Târnăveni, respectându-se toate criteriile legate de elaborarea documentației etice și a modului de derulare a studiului (Rogozea L et al, 2014, Rogozea LM et al, 2015, Rogozea L et al, 2008; Purcaru D, 2014)

Toate cazurile au fost evaluate prin măsurarea anticorpilor anti-tiroidieni peroxidază, TSH, FT4, valorile inițiale ale 25 OH D și măsurarea indicelui de masă corporală (IMC).

Am folosit software-ul statistic SPSS versiunea 20. Am utilizat testele statice, valoarea p (nivelul de semnificație considerat a fost de 5%, testul non-parametric Wilcoxon și Mann Whitney, comparând mediana celor două eșantioane, mediile celor două eșantioane. Pragul de semnificație statistică este p 0,05, sub această valoare există o diferență statistic semnificativă. Am folosit de asemenea corelații Spearman, precum și corelații pe axele XY Scatter.

### Rezultate

În studiul efectuat au fost înrolați 109 pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 87 de ani (29,5% având vârsta  $\geq 65$  ani), iar 91 dintre aceștia au fost femei (83,48%); 66,97% au prezentat supraponderalitate sau obezitate (IMC  $\geq 25$  kg / m<sup>2</sup>), dintre care 45% au fost afectați de obezitate (IMC  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>)

În lotul studiat, deficitul de vitamina D apare într-un procent de 50,4%, iar insuficiența de vitamina D apare la 38,2% din pacienții investigați. La pacienții vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani) insuficiența sau deficitul de vitamina D apare cu o prevalență de 95% în lotul studiat.

Din datele studiate am obținut corelații negative ( $\rho = -0.793$ ), puternice și înalt semnificative statistic ( $p=0.0$ ) între nivelul 25(OH)D și titrul ATPO, valori mai scăzute ale 25(OH)D se întâlnesc la titruri mai crescute ale ATPO.

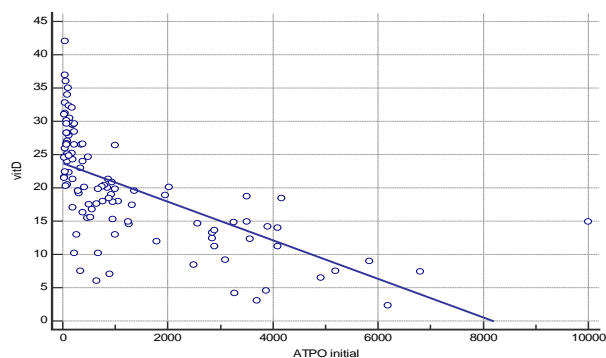


Figura 1. Corelații între nivelul de 25(OH)D și titrul ATPO în lotul studiat

Vârsta pacienților se corelează negativ ( $\rho=-0.253$ ) și semnificativ statistic ( $p=0.008$ ) cu nivelul 25(OH)D, valori mai scăzute ale 25(OH)D se întâlnesc la vârste mai înaintate.

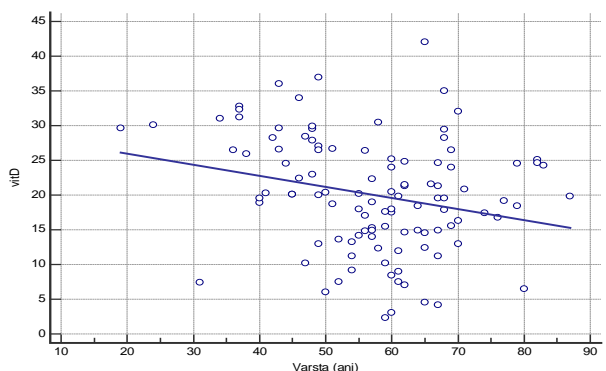


Figura 2. Corelații între vârsta pacienților monitorizați și nivelul de 25(OH)D

De asemenea, există corelații negative între IMC și nivelul 25 (OH) D, valori mai scăzute ale 25(OH) D se întâlnesc la un nivel al IMC mai crescut.

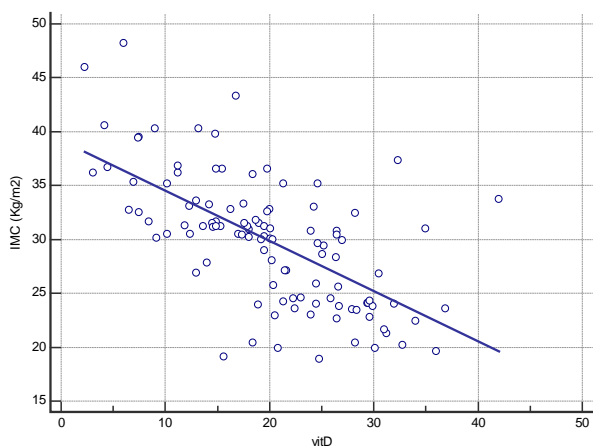


Figura 3. Corelații între Indicele de masa Corporală și nivelul de 25(OH)D

În eșantionul studiat, există corelații pozitive ( $\rho=0,582$ ), puternice și înalt semnificative statistic ( $p=0.0$ ) între IMC și titrul ATPO, valori mai crescute ale ATPO se corelează cu un IMC mai crescut.

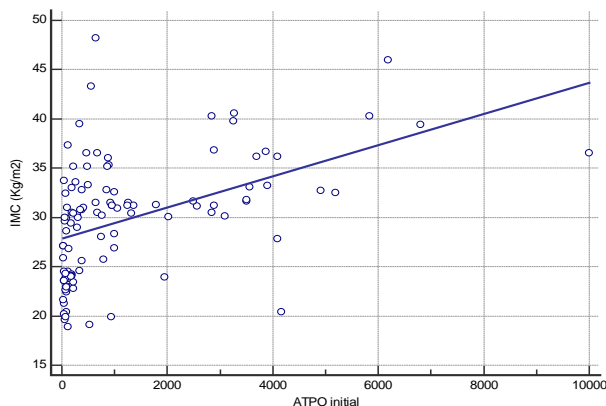


Figura 4. Corelații între Indicele de masa Corporală și titrul de ATPO la grupul analizat

## Discuții

Asocierea dintre scorurile scăzute ale vitaminei D și bolile autoimune a fost general acceptată de către cercetători, iar obezitatea rămâne încă la cote alarmante în rândul populației.

Tiroidita Hashimoto reprezintă cea mai frecventă tulburare autoimună organ specifică, caracterizată printr-o agresiune a organismului de

către propriul său sistem imunitar. Patogenia tiroiditei cronice autoimune este multifactorială, combinând influențe genetice, imune, de mediu și hormonale precum vitamina D. Forma biologic activă a vitaminei D, esențială pentru homeostazia osoasă și minerală, posedă proprietăți imunoregulatorie și antiinflamatoare.

Tiroidita cronică autoimună este o boală mediată de celulele T, caracterizată prin prezența anticorpilor anti-tiroidieni și / sau anti-tiroglobulină, un grad variabil de hipofuncție tiroidiană și infiltrarea intratiroidiană a limfocitelor B și T cu predominanța subtipului de celule CD4+. Vitamina D joacă un rol semnificativ în modularea sistemului imunitar, sporind răspunsul imun înăscut în timp ce exercită o acțiune inhibitorie asupra sistemului imunitar adaptiv (Bikle D., 2009).

Cele mai multe celule imune, inclusiv celulele T, celulele B și celulele prezentatoare de antigen (CPA), cum ar fi celulele dendritice (DC) și macrofagele, exprimă receptori pentru vitamina D și 1 $\alpha$ -hidroxilaza. La nivelul CPA, 1,25 (OH) 2D inhibă exprimarea antigenelor complexului major de histocompatibilitate clasa II și a moleculelor co-stimulatoare și previne diferențierea și maturarea CD, precum și activarea și supraviețuirea acestora, conducând la scăderea antigenului și activarea celulelor T. Mai mult, 1,25 (OH) 2D modulează de asemenea expresia citokinelor derivate de la DC prin inhibarea producției de interleukină (IL) -12 și IL-23 (citokine majore care determină diferențierea Th1 și diferențierea celulelor T helper (Th17)) și îmbunătățirea eliberării IL-10. Astfel, 1,25 (OH) 2D schimbă indirect polarizarea celulelor T de la un fenotip Th1 și Th17 către un fenotip Th2 (Conesa-Botella A, et al, 2009, Sibaii H et al, 2016).

Mai multe studii clinice au raportat un nivel scăzut de vitamina D în tiroidita cronică autoimună, indicând o asociere între deficitul de vitamina D și autoimunitatea tiroidiană (Kivity S., et al, 2011, Muscogiuri G, et al, 2016, Wang J, et al, 2015, Shin DY, et al, 2014, Wang X et al, 2015, Choi YM et al, 2014, Unal AD et al, 2014). În studiul nostru, nivelul vitaminei D a fost în limite normale numai la un procent de 5% în rândul pacienților în vârstă, iar în populația adultă de sub 65 de ani prevalența valorilor normale ale 25(OH)D a fost ceva mai ridicată de



14%, rezultate asemănătoare fiind raportate în studiile de specialitate (Kweder H, Eidi H, 2018).

Pacienții vârstnici cu deficit sau insuficiență de vitamina D (95%), au avut o prevalență semnificativ mai mare a titrurilor de anticorpi anti tiroid peroxidază (media ATPO), comparativ cu pacienții vârstnici cu niveluri normale ale vitaminei D (5%). Aceste rezultate au fost în concordanță cu studii anterioare similare (Muscogiuri G, et al, 2016, Tarcea M et al, 2017, Rus V et al, 2018, Meehan M, Penckofer S.2014). Mai mult, nivelurile de 25 (OH) D au fost corelate în mod semnificativ cu nivelurile ATPO în cohorta pacienților cu tiroidită cronică autoimună.

### Concluzii

În concluzie, studiul nostru demonstrează o strânsă corelație între nivelurile scăzute ale 25(OH)D, indicele de masă corporală ridicat și titrurile crescute ale anticorpilor anti tiroid peroxidază în rândul pacienților afectați de tiroidita cronică autoimună, sugerând că deficitul de vitamina D joacă un rol în dezvoltarea autoimunității tiroidiene. De asemenea, pacienții vârstnici și cei obezi prezintă un scor mai avansat al anticorpilor anti tiroid peroxidază.

### Bibliografie:

- [1] Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94:26-34.
- [2] Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014; 21(3): 319-329.
- [3] Choi YM, Kim WG, Kim TY, Bae SJ, Kim HK, Jang MJ, et al. low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. *Thyroid.* 2014; 24(4):655-661.
- [4] Conesa-Botella A, Mathieu C, Colebunders R, Moreno-Reyes R, Elten E, Lynen L, et al. Is vitamin D deficiency involved in the immune reconstitution inflammatory syndrome? *AIDS Res Ther.* 2009; 6:4.
- [5] Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics* 2015; 33(7): 673-689.
- [6] Institute of Medicine. Dietary reference intakes: calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
- [7] Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(9): 1949.
- [8] Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Danko K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011; 8(3): 243-247.
- [9] Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Danko K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011; 8(3): 243-247.
- [10] Kmiec P, Sworczak K. Vitamin D in thyroid disorders. *Exp Clin Endocrinol. Diabetes.* 2015; 123: 386-393.
- [11] Kweder H, Eidi H. Vitamin D deficiency in elderly; risk factors and drugs impact on vitamin D status. *Avicenna J Med.* 2018; 8(4):139-146.
- [12] Meehan M, Penckofer S. The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging Gerontol.* 2014; 2(2): 60-71.
- [13] Muscogiuri G, Mari D, Prolo S, Fatti LM, Cantone MC, Garagnani P, et al. 25 hydroxyvitamin D deficiency and its relationship to autoimmune thyroid disease in the elderly. *Int J Envir Res Public Health.* 2016; 13(9): 850.
- [14] Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 5(7): 2502-2521.
- [15] Purcaru D., Preda A., Popa D., Moga M. A., Rogoza L. (2014). Informed consent: how much awareness is there?. *PloS one*, 9(10), e110139.
- [16] Rogoza L. M., Diaconescu D. E., Dinu E. A., Badea O., Popa D., Andreescu O., Leășu, F. G. (2015). Bioethical dilemmas in using animal in medical research. Challenges and opportunities. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 56(3), 1227-1231.
- [17] Rogoza L., Diaconescu D. E., Dinu E. A., Badea O., Popa D., Andreescu O., Leășu F. G. (2014). Biomedical research ethics. *Rom J Morphol Embryol*, 55(2 Suppl), 719-722.
- [18] Rogoza L., Repanovici A., Cristea L., Baritz M., Miclăuș R., Pascu A. (2008). Ethics and human behaviour—two topics for medical engineering students. In *Proceedings of the 4th WSEAS/IASME International conference on Educational Technologies (EDUTE'08)*, Corfu, Greece (pp. 87-90).
- [19] Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4): 1146-1152.

- [20] Rus V, Ruța F, Sălcudean M, Tarcea M, Șerban C, Avram C, Simion I, Benedek T. Adherence to the DASH-style Diet and the Presence of Cardiovascular Risk Factors in Adults from Targu Mures, *J Interdisciplinary Medicine*, 2018; 3(3):134-140.
- [21] Rydzewska M, Jaromin M, Pasierowska IE, Stozek K, Bossowski A. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Thyroid Res*. 2018; 11:2.
- [22] Shin DY, Kim KJ, Kim D, Hwang S, Lee EJ. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Med J*. 2014; 55(2): 476-481.
- [23] Sibaii H, El-Zayat SR, El-Shaheed AA, Mahfouz NN, Sallam SF, El Azma MH. The hidden function of vitamin D. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016; 4(4): 591-595.
- [24] Simsek Y, Cakir I, Yetmis M, Dizdar OS, Baspinar O, Gokay F. Effects of vitamin D treatment an thyroid autoimmunity. *J Res Med Sci*. 2016; 21: 85
- [25] Syrenicz A. Hashimoto's disease – from theory to practice. *Thyroid Res*. 2013; 6(Suppl 2): A60.
- [26] Tarcea M, Fazakas Z, Szucs V, Kovacs Zs, Nemes-Nagy E, Olah P, Tilinca M, Guine R. Mean dietary fiber intake of Romanian adults – results of a survey questionnaire, *Rev Chim (Bucharest)*, 2017; 68(9):2083-2087.
- [27] Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu Rev Pathol*. 2014; 9: 147-156.
- [28] Unal AD, Tarcin O, Parildar H, Cigerli O, Eroglu H, Demirag NG. Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Cent Eur J Immunol*. 2014; 39(4):493-497.
- [29] Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D – a global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. 2013; 5(1): 51-108.
- [30] Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*. 2015; 7(4): 2485-2498.
- [31] Wang X, Zynat J, Guo Y, Osiman R, Tuhuti A, Zhao H, et al. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid-globulin antibody in female individuals. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015:285290.
- [32] World Health Organization. Obesity and overweight. Key facts., 2018, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Date accessed: February 28, 2019.
- [33] Zaletel K, Gaberscek S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Curr Genomics*. 2011; 12(8): 576-588.

Contribuția autorilor: conceptualizare: CO; designul cercetării: CO, TM; validarea metodologiei: VS; culegerea datelor: CO; analiza și interpretarea datelor: VS, CO; scriere-pregătirea textului inițial: CO, TM; revizuire: RL.

Conflict de interese: nu există.