

# Karakteristike prehrane oboljelih od dijabetesa tipa 1 s Hashimoto tiroiditisom

---

Nožica, Anamarija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:109:736876>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-08**

REPOZITORIJ

PTF OS

PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

dabar  
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK**

**Anamarija Nožica**

**KARAKTERISTIKE PREHRANE OBOLJELIH OD DIJABETESA TIP 1  
S HASHIMOTO TIROIDITISOM**

DIPLOMSKI RAD

Osijek, srpanj, 2019.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku  
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek  
Zavod za ispitivanje hrane i prehrane  
Katedra za prehranu  
Franje Kuhača 20, 31000 Osijek, Hrvatska

**Diplomski sveučilišni studij Znanost o hrani i nutricionizam****Znanstveno područje:** Biotehničke znanosti**Znanstveno polje:** Nutricionizam**Nastavni predmet:** Dijetoterapija**Tema rada** je prihvaćena na II. redovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek u akademskoj godini 2018./19. održanoj 29. studenog 2018.**Mentor:** izv. prof. dr. sc. *Ines Banjari***Karakteristike prehrane oboljelih od dijabetesa tipa 1 s Hashimoto tiroiditisom***Anamarija Nožica, 0011155750***Sažetak:**

Dijabetes mellitus tipa 1 (DMT1) i bolesti štitnjače su dva najčešća endokrinološka poremećaja koja se često javljaju istovremeno. Ističu se Hashimoto tiroiditis (HT) odnosno stanje hipotireoze i Gravesova bolest (GB) koju odražava stanje hipertireoze. Specifičnost je ta što se ova dva stanja mogu međusobno izmjenjivati. Etiologija autoimune bolesti štitnjače vrlo je kompleksna i nedovoljno razjašnjena te stoga ne čudi što ne postoje službene smjernice za prehranu kod ovih stanja. Provedeno je opažajno istraživanje primjenom anonimnog upitnika koje je imalo za cilj analizirati karakteristike prehrane oboljelih od DMT1 s razvijenim HT (DMT1+HT, N=23) u odnosu na kontrolnu skupinu (samo DMT1, N=31). Samo jedan ispitanik je imao GB a 22 HT, 95,6 % su žene, a prosječna starost oboljelih  $27,5 \pm 10,1$  godina. Pretilost je utvrđena samo kod DMT1+HT (10,5 %) što se može dovesti u vezu s usporenim metabolizmom kod hipotireoze. Nisu utvrđene značajne razlike u konzumaciji osnovnih šest skupina hrane, no DMT1+HT ispitanici su češće isključivali mlijeko i/ili gluten iz prehrane a kao rezultat vlastitog istraživanja na internetu. DMT1+HT ispitanici jedu više povrća pri tome se bazirajući uglavnom na zeleno lisnatom povrću koje je važan izvor goitrogena. Oni također češće dosoljavaju hranu i prije nego ju probaju (17,4 % u odnosu na 16,1 %;  $p=0,008$ ), a kuhinjska sol predstavlja važan izvor joda u prehrani (mandatorno obogaćivanje). Stručna edukacija o izvorima joda i goitrogena u hrani za oboljele s bolesti štitnjače je prijeko potrebna kako bi se izbjeglo posezanje za alternativnim i često neprovjerenim informacijama.

**Ključne riječi:** Dijabetes tip 1, autoimune bolesti štitnjače, Hashimoto tiroiditis, karakteristike prehrane, prehrambeni izvori joda**Rad sadrži:** 50 stranica  
6 slika  
7 tablica  
0 priloga  
80 literaturnih referenci**Jezik izvornika:** Hrvatski**Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu diplomskog rada i diplomskog ispita:**

- |   |               |
|---|---------------|
| 1. doc. prim. dr. sc. <i>Silvija Pušeljić, dr. med.</i> | predsjednik   |
| 2. izv. prof. dr. sc. <i>Ines Banjari</i>               | član-mentor   |
| 3. izv. prof. dr. sc. <i>Ivica Strelec</i>              | član          |
| 4. prof. dr. sc. <i>Daniela Čačić Kenjerić</i>          | zamjena člana |

**Datum obrane:** 19. srpnja 2019.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u** Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

**University Josip Juraj Strossmayer in Osijek**  
**Faculty of Food Technology Osijek**  
**Department of Food and Nutrition Research**  
**Subdepartment of Nutrition**  
Franje Kuhača 20, HR-31000 Osijek, Croatia

### Graduate program Food Science and nutrition

**Scientific area:** Biotechnical sciences

**Scientific field:** Nutrition

**Course title:** Diet Therapy

**Thesis subject** was approved by the Faculty of Food Technology Osijek Council at its session no. II held on November 29, 2018.

**Mentor:** *Ines Banjari*, PhD, associate prof.

### **Dietary Characteristics of Type 1 Diabetics with Hashimoto Thyroiditis**

*Anamarija Nožica, 0011155750*

#### **Summary:**

Type 1 diabetes mellitus (DMT1) and thyroid disease are the two most common endocrine disorders which often coexist in the same patient. Hashimoto's thyroiditis (HT), characterized with hypothyroidism and Graves' disease (GD), characterized by hyperthyroidism are especially interesting due to the fact that they can interchange. Etiology of autoimmune thyroid disease is very complex and still not fully understood, therefore it is not surprising that we still do not have official nutrition recommendations. An observational study was conducted by using the anonymous questionnaire with the aim to assess dietary characteristics of DMT1 patients diagnosed with HT (DMT1+HT, N=23) in comparison to control (only DMT1, N=31). Only one patient had GD and 22 HT, 95.6 % are women, average age  $27.5 \pm 10.1$  years. Obesity was detected only among DMT1+HT patients (10.5 %) which indicates potential role of slowed metabolism in hypothyroidism. No significant difference was found in dietary intake of six main food groups. However, DMT1+HT patients more often excluded milk and/or gluten from their diet as a result of self-education on the Internet. DMT1+HT patients eat more vegetables, especially green leafy vegetables which are important sources of goitrogens. They also tend to add salt to their food even before tying it more often (17.4 % in comparison to 16.1 %;  $p=0.008$ ), and kitchen salt is important source of iodine (due to mandatory fortification). Professional education on dietary sources of iodine and goitrogens for people with thyroid disease is much needed in order to avoid search for alternative and often unverified information.

**Key words:** Type 1 diabetes, autoimmune thyroid disease, Hashimoto thyroiditis, dietary characteristics, dietary iodine

**Thesis contains:** 50 pages  
6 figures  
7 tables  
0 supplements  
80 references

**Original in:** Croatian

#### **Defense committee:**

- |   |              |
|---|--------------|
| 1. <i>Silvija Pušeljić</i> , PhD, MD, assistant prof. | chair person |
| 2. <i>Ines Banjari</i> , PhD, associate prof.         | supervisor   |
| 3. <i>Ivica Strelec</i> , PhD, associate prof.        | member       |
| 4. <i>Daniela Čačić Kenjeric</i> , PhD, prof.         | stand-in     |

**Defense date:** July 19, 2019

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of the Faculty of Food Technology Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ines Banjari na savjetima, pomoći i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem svim svojim kolegama i prijateljima koji su učinili da moj studentski put pamtim kao jedno predivno iskustvo.

Posebnu zahvalnost iskazujem cijeloj svojoj obitelji na pomoći, podršci i povjerenju koje su mi ukazali tokom cijelog mog školovanja.

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1. ŠTITNJAČA I KONTROLA NJENE FUNKCIJE</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2. POREMEĆAJI U RADU ŠTITNJAČE</b> .....	<b>8</b>
2.2.1. Hipotireoza .....	8
2.2.2. Hipertireoza .....	9
<b>2.3. DIJABETES I BOLESTI ŠTITNJAČE</b> .....	<b>10</b>
<b>2.4. EPIDEMIOLOGIJA HASHIMOTO TIROIDITISA</b> .....	<b>11</b>
<b>2.5. DIJAGNOSTIČKA PROCJENA</b> .....	<b>12</b>
<b>2.6. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA HASHIMOTO TIROIDITISA</b> .....	<b>12</b>
2.6.1. Propusnost crijeva i veza s autoimunim poremećajima .....	14
2.6.2. Genetski čimbenici .....	15
2.6.3. Okolišni čimbenici .....	16
<b>2.7. LIJEČENJE</b> .....	<b>18</b>
<b>2.8. DIJETOTERAPIJA HASHIMOTO TIROIDITISA</b> .....	<b>19</b>
2.8.1. Jod .....	19
2.8.2. Goitrogene tvari .....	20
2.8.3. Mediteranska prehrana .....	21
2.8.4. Selen .....	22
2.8.5. Vitamin D .....	23
2.8.6. Cink .....	23
2.8.7. Željezo .....	24
2.8.8. Gluten .....	24
2.8.9. Laktoza .....	25
2.8.10. Probiotici .....	25
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1. ZADATAK</b> .....	<b>27</b>
<b>3.2. ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>27</b>
3.2.1. Anketa .....	27
3.2.2. Statistička analiza .....	28
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>29</b>
<b>4.1. OPĆI PODACI O ISPITANICIMA</b> .....	<b>30</b>
<b>4.2. PREHRAMBENE NAVIKE ISPITANIKA</b> .....	<b>33</b>
<b>5. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>39</b>
<b>6. LITERATURA</b> .....	<b>42</b>

## Popis oznaka, kratica i simbola

BPA	Bisfenol A
CVD	Kardiovaskularne bolesti (eng. <i>cardiovascular diseases</i> )
CTLA-4	Citotoksični T limfocitni antigen A - 4
DIT	Dijodtirozin
DMT1	Diabetes mellitus tipa 1
FT3	Slobodni trijodtironin
FT4	Slobodni tiroksin
HDL	Lipoprotein visoke gustoće (eng. <i>High - Density Lipoprotein</i> )
HLA	Sustav proteina tkivne podudarnosti (eng. <i>Human Leukocyte Antigen</i> )
HT	Hashimoto tiroiditis
IGF-1	Inzulinu sličan faktor rasta 1 (eng. <i>Insulin-like Growth Factor 1</i> )
ITM	Indeks tjelesne mase
LDL	Lipoprotein niske gustoće (eng. <i>Low - Density Lipoprotein</i> )
LT4	Levotiroksin sintetski lijevi oblik tiroksina
MIT	Monojodtirozin
PBDE	Polibromirani difenileteri
TBG	Tiroksin vezajući globulin (eng. <i>Thyroxine - Binding Globuline</i> )
Tg	Tireoglobulin
TgAt	Antitijelo na tireoglobulin
TPO	Tirodina peroksidaza
TpoAt	Antitijelo na tiroidnu peroksidazu
TRH	Hormon koji oslobađa tireotropin (eng. <i>Tyrotropin - Releasing Hormone</i> )
TSH	Tireotropin (eng. <i>Thyroid - Stimulating Hormone</i> )
TTR	Transtiretin
T3	Trijodotironin
rT3	Rezevrzni (obrnuti) trijodotironin
T4	Tiroksin

## **1. UVOD**



Najčešće autoimune endokrinološke bolesti su dijabetes melitus tipa 1 (DMT1) i Hashimoto tiroiditis koje se često javljaju zajedno. Ova se povezanost klasificira kao varijanta autoimunog poliglandularnog sindroma tipa 3. Incidencija među djecom i adolescentima je značajno porasla zadnjih pedeset godina u cijelom svijetu što ukazuje na važnu ulogu okolišnih čimbenika obzirom da se samo genetičkim čimbenicima ne može objasniti tako brzi porast incidencije (Rojnić Putarek, 2015).

DMT1 je autoimuna destrukcija  $\beta$  stanica gušterače koje je uzrokovano poremećenom imunološkom regulacijom, postojećom genetskom predispozicijom za bolest u kombinaciji s određenim utjecajima okoline (Martinov i Fife, 2019). Posljedica je smanjena sinteza inzulina ili potpuni izostanak sinteze inzulina (tzv. inzulinopenija) zbog čega dolazi do trajne potrebe za supstitucijskim liječenjem inzulinom (Pavlič Renar, 2009; Lebastchi i Herold, 2012). Od ukupnog broja oboljelih od dijabetesa, svega 5 % ima ovaj tip bolesti koji se najčešće se javlja do 25 godine života (IDF, 2017).

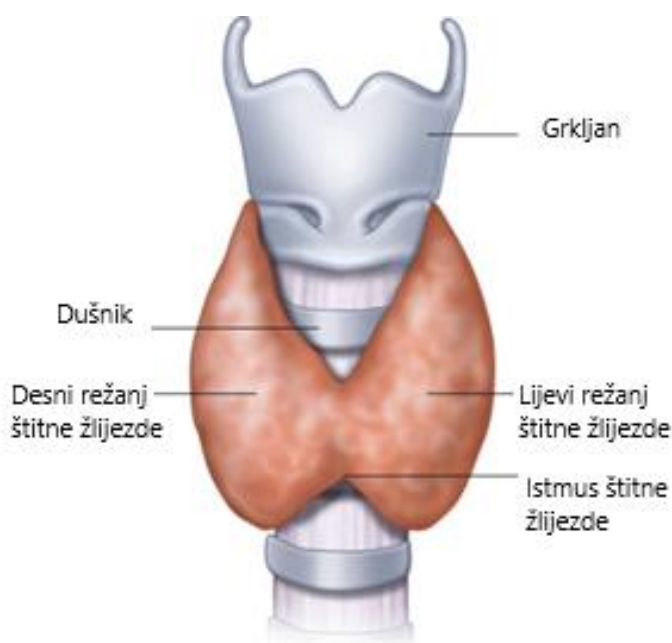
Kod Hashimoto tiroiditisa dolazi do stvaranja antitijela i imunološke upale. Antitijela su usmjerena na nekoliko tiroidnih antigena od kojih su najčešći tireoglobulin koji se sintetizira u tireocitima i tiroidna peroksidaza, enzim koji sudjeluje u sintezi hormona štitnjače. Genetski čimbenici utječu sa 80 % na pojavnost autoimune bolesti štitnjače dok okolišni čimbenici te različita fiziološka stanja doprinose sa 20 % (Baretić, 2011). Kod žena se javlja šest do osam puta češće nego kod muškaraca, najčešće u srednjim godinama života, no oboljeli mogu biti i djeca. Reaktivne T i B stanice se infiltriraju u štitnjaču, B stanice izlučuju antitijela dok citotoksične T stanice dovode do postupnog uništenja parenhima štitnjače. Posljedica toga je stanje hipotireoze odnosno smanjenje ili prestanak sinteze hormona štitnjače (Anić, 2017).

Cilj ovog diplomskog rada bio je analizirati karakteristike prehrane oboljelih od dijabetesa tipa 1 s razvijenim Hashimoto tiroiditisom. Napravila se analiza prehrane obzirom na trenutno zdravstveno stanje, odnosno kontrolu dijabetesa kao primarne dijagnoze. Uz analizu unosa hrane s obzirom na preporuke, odnosno dijabetičke jedinice, poseban naglasak je bio stavljen na učestalost konzumacije hrane koja je bogata jodom.

## **2. TEORIJSKI DIO**

## 2.1. ŠTITNJAČA I KONTROLA NJENE FUNKCIJE

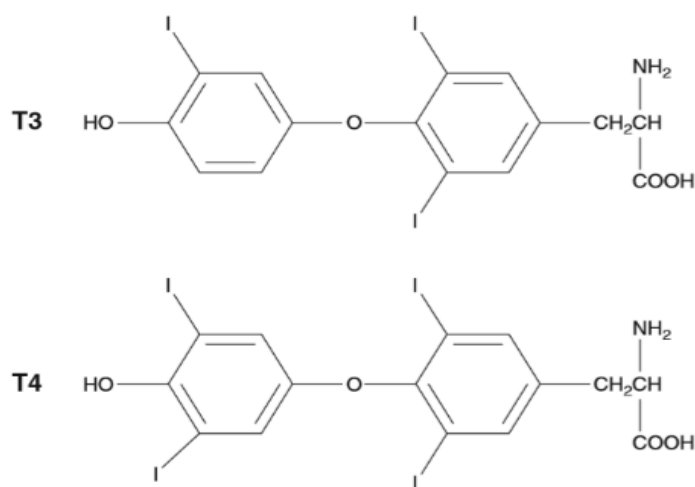
Štitna žlijezda je organ građen od dva režnja spojena središnjim suženim dijelom i ima oblik leptira (**Slika 1**). Nalazi se na prednjoj strani vrata te leži uz i oko grkljana i dušnika. Smještena je odmah ispod istaknutog dijela vrata ili "Adamove jabučice" i proteže se u donjem dijelu do petog ili šestog trahealnog prstena. Kod novorođenčadi težine je 2 - 3 g, a kod odraslih od 18 - 60 g. Epitelne stanice štitnjače raspoređene su u folikule koje su ispunjene koloidom. Na površini se nalaze četiri mala čvorića poznata kao paratiroidne žlijezde. Osim epitelnih stanica u štitnjači se nalazi još jedna važna endokrina žlijezda smještena između folikula koja luči hormon kalcitonin važan za metabolizam kalcija (Imam i sur., 2016).



**Slika 1** Ilustrativni prikaz štitne žlijezde  
(prilagođeno prema Imam i sur., 2016)

Štitna žlijezda je jedna od najvećih i najvažnijih endokrinih žlijezda koja oslobađa hormone trijodotironin (T3) i tiroksin (T4). Hormoni štitnjače djeluju na gotovo svaku stanicu u tijelu, usmjeravaju stanične aktivnosti, od kontrole diferencijacije stanica, regulacije metabolizma ugljikohidrata, masti, proteina i vitamina i energetskeg metabolizma stanica. Hormoni djeluju na povećanje bazalnog metabolizma, neurološko sazrijevanje i neophodni su za normalan rast i razvoj (Imam i sur., 2016).

Jod je esencijalni element za sintezu hormona štitnjače. Sinteza se zbiva u folikularnim stanicama štitne žlijezde posredstvom enzima tiroidne peroksidaze (TPO). Jod ulazi iz krvi u folikularne stanice. TPO pretvara anorganski jod u reaktivni oblik koji se veže na tirozilne ostatke tireoglobulina (Tg) koji je pohranjen u koloidu. Tako nastaju monodijodtirozin (MIT) i diiodtirozin (DIT), a njihovim spajanjem posredstvom enzima TPO nastaju T4 i T3 (**Slika 2**). Spajanjem MIT-a i DIT-a nastaje T3, a spajanjem 2 DIT-a nastaje T4 (Jukić i sur., 2015).



**Slika 2** Kemijske strukture hormona štitnjače, trijodotironina (T3) i tiroksina (T4)

(Hargreaves, 2016)

Aktivnost štitne žlijezde regulirana je serumskim tireotropinom (eng. *Thyroid - Stimulating Hormone*, TSH) koji izlučuje hipofiza u vrlo uskim granicama stoga je njegova analiza najosjetljiviji parametar funkcije štitnjače (Solter, 2007). Nakon izlučivanja, TSH se veže za receptore na tireocitima te potiče transport joda u tireocit, aktivnost TPO, proteolizu tireoglobulina te lučenje hormona štitnjače (Jukić i sur., 2015).

TSH je heterodimer sastavljen od  $\alpha$  i  $\beta$  podjedinice, a upravo je  $\beta$  podjedinica odgovorna za njegovo vezanje za receptor. Na oslobađanje TSH djeluje hormon TRH (eng. *Tyrotropin - Releasing Hormone*, TRH) odnosno oslobađajući hormon hipotalamusa koji svojim sudjelovanjem u glikolizaciji TSH omogućuje pravilnu aktivnost hormona (**Slika 3**). Koncentracija hormona štitnjače T3 i T4 predstavlja glavni regulator za proizvodnju TSH (Solter, 2007). T4 nastaje isključivo sintezom u štitnjači, dok oko 80 % hormona T3 nastaje

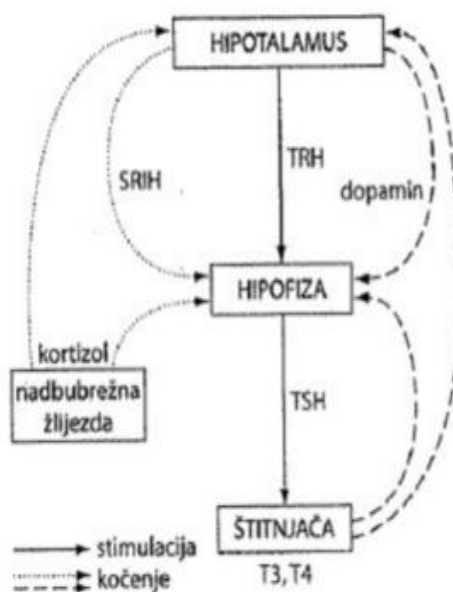
perifernom konverzijom odnosno dejodinacijom tiroksina. Preostalih 20 % T3 je intratireoidnog podrijetla, prilikom čega se izravno sintetizira ili nastaje intratireoidnom konverzijom iz tiroksina. Dnevno se izluči deset puta više tiroksina nego trijodotironina. Dejodinacijski postupak T4 se odvija paralelno na periferiji (5' položaj) u kalorigeno djelotvoran T3 i na unutrašnjem prstenu (5 položaj) u nedjelotvoran obrnuti rT3 (Solter, 2014).

Zbog svoje hidrofobne naravi, hormoni štitnjače nakon izlučivanja iz štitne žlijezde koriste transportne proteine u cirkulaciji kako bi mogli doći do ciljanih organa i stanica. Transportne bjelančevine poput albumina, transtiretina i globulina vežu hormone štitnjače i prenose ih do različitih stanica u tijelu (Hargreaves, 2016).

Globulin koji veže tiroksin (eng. *Thyroxine - Binding Globuline*, TBG) je glavni transportni protein hormona štitnjače. Nakon što lizosomske proteaze razdvoje T4 i T3 od TBG-a hormoni se otpuštaju u krv (Solter, 2007). Također dolazi i do oslobađanja monojodtirozina (MIT) i dijodtirozina (DIT), koji se zatim dejodiniraju. Nakon toga započinje novi ciklus stvaranja hormona. Unos joda se povećava aktivnim transportom joda pomoću jodne crpke (Vrhovac i sur., 2008).

Mala količina hormona nije vezana za proteine a u korelaciji je s funkcijskim stanjem štitnjače. Među njih spadaju slobodni trijodtironin (engl. *free Triiodothyronine*, fT3) i slobodni tiroksin (engl. *free Tyroksin*, fT4) i predstavljaju biološki aktivne oblike. FT3 i fT4 djeluju inhibicijski na sintezu TSH, odnosno vežu se na nuklearne receptore hipofize te na taj potiču sintezu inhibicijskog proteina koji zatim utječe na sintezu i lučenje TRH (Solter, 2007).

Nedostatkom hormona štitnjače narušen je rad i razvoj cijelog organizma. Štitna žlijezda kod fetusa ne izlučuje hormone štitnjače u prva četiri mjeseca trudnoće stoga fetus ovisi o opskrbi majke. Tijekom fetalnog i perinatalnog razvoja nedostatak hormona može dovesti do metalne retardacije djeteta i drugih neuroloških posljedica kao što su poremećaj pažnje i hiperaktivnost te oštećenja kognitivnih sposobnosti (Hargreaves, 2016).



**Slika 3** Regulacija sinteze i izlučivanja hormona štitnjače (Čvorišćec i sur., 2009)

Štitnjača značajno utječe na metabolizam lipoproteina kao i na ukupni rizik od kardiovaskularnih bolesti. Suvišak hormona štitnjače uzrokuje zadebljanje lijeve klijetke što povećava rizik od zatajenja srca i smrti (Imam i sur., 2016). Kod teškog hipotireoidizma sastav i transport lipoproteina teško su poremećeni, ovakvo stanje karakterizira hiperkolesterolemija i značajno povećanje lipoproteina niske gustoće (eng. *Low-Density Lipoprotein*, LDL) i apolipoproteina B. Uzrok tome je smanjen broj LDL receptora u jetri kao i transport lipoproteina, katabolizam i izlučivanje kolesterola. Ukupni kolesterol je kod subkliničke hipotireoze normalan ili blago povišen, a lipoprotein visoke gustoće (eng. *High-Density Lipoprotein*, HDL) snižen, posljedično tome povećan je rizik za koronarnu bolest srca. Ove osobe često imaju i povišena antitijela štitnjače (Duntas, 2002).

## 2.2. POREMEĆAJI U RADU ŠTITNJAČE

Bolesti štitnjače su sve učestalije diljem svijeta. Na sintezu hormona štitnjače utječu brojna fiziološka i patološka obilježja. Poremećaji hormona štitnjače uzrokuju značajne promjene u homeostazi. Neki literaturni izvori ukazuju na to kako oko 50 % ljudi u populaciji imaju mikroskopske čvorove, 15 % razvija opipljive guše, 10 % pokazuje abnormalnosti u razini TSH, 5 % žena ima hipotireozu ili hipertireozu te oko 3,5 % okultni papilarni karcinom (Imam i sur., 2016).

Danas je najčešći način razvrstavanja oboljelih prema rezultatima testova funkcije štitnjače, prema toj klasifikaciji hipotiroidizam odnosi se na osobe s povišenim TSH i niskom razinu T4. Hipertireoza se odnosi se na nizak TSH a povišen T3 ili T4. Subklinički hipertireoidizam opisuje stanje s niskim TSH te normalnim razinama T3 i T4. Pojam subklinički hipotireoidizam odnosi se na stanje s povišenim TSH i normalnom razinom T4 (Imam i sur., 2016).

### 2.2.1. Hipotireoza

Hipotireoza je stanje u kojem dolazi do smanjenje proizvodnje hormona štitnjače ili njihovog djelovanja na ciljna tkiva. Uspostavljanje dijagnoze u ranim faza omogućuje pravodobno liječenje. Hipotireoza se klasificira kao primarna i sekundarna. Uzrok primarnog hipotiroidizma je poremećaj funkcije štitnjače koje doprinosi smanjenju izlučivanja hormona. Ukoliko je prisutna visoka razina TSH u serumu i niska razina serumskog fT4 riječ je o hipotireozu, dok visoki TSH i normalna razina serumskog fT4 ukazuje na subkliničku hipotireozu. Sekundarni hipotiroidizam je uzrokovan smanjenim otpuštanjem TSH iz hipofize odnosno povezan je sa smanjenim izlučivanjem TRH iz hipotalamusa. Hashimoto tiroiditis (HT) je najčešći uzrok hipotireoze iako su tu i drugi uzroci poput nedostatka joda, suviška joda, lijekovi, infekcije štitne žlijezde, tiroidna infiltracija, prijelazni hipotiroidizam (subakutna ili poslijeporođajna hipotireoza), otpornost na hormone štitnjače, kongenitalna hipotireoza itd (Vara Luiz i sur.,2016).

Simptomi hipotireoze su posljedica usporenog metabolizma i smanjenog djelovanja hormona štitnjače na tkiva. Najčešći simptomi su umor, usporenost pokreta i govora, iznemoglost, osjećaj hladnoće, smanjeno znojenje, pospanost, opstipacija i porast tjelesne mase. Također dolazi do poremećaja menstrualnog ciklusa, anemije, hiperlipidemije te povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (Franceschi, 2014).

Kod oboljelih od hipotireoze koža je suha, blijeda i hladna, nokti su tanki i krhki, kosa pojačano ispada, lomljiva je i nema sjaja. Dugotrajna hipotireoza može dovesti do razvoja miksedema. Miksedemi se mogu pojaviti u predjelu očiju ili na rukama i stopalima, a rezultat je nakupljanja hijaluronske kiseline i drugih glikozaminoglikana (Vara Luiz i sur., 2016). Nedijagnosticirana subklinička hipotireoza u trudnoći povećava rizik za pobačaj, rođenje djeteta niske porođajne mase koja slabije napreduju (Hassan, 2016).

### **2.2.2. Hipertireoza**

Hipertireoza je stanje okarakterizirano povećanom sintezom i izlučivanjem hormona štitnjače. Ova bolest uključuje brojne uzroke i kliničke manifestacije, ali najčešći uzrok je Gravesova bolest. Hipertireoza je jedan oblik tireotoksikoze kod koje može doći do prekomjernog utjecaja hormona štitnjače na organe i ciljna tkiva (Imam, 2016).

Mlađi oboljeli često imaju simptome poput anksioznosti, hiperaktivnosti i tremora, dok stariji oboljeli imaju više kardiovaskularnih simptoma uključujući tahikardiju, dispneju te gubitak tjelesne mase unatoč povećanom apetitu. Ostali simptomi i znakovi karakteristični za hipertireozu su nervoza, pojačano znojenje, neuravnotežen menstrualni ciklus, učestale defekacije, palpitacije, multinodularna struma, topla i vlažna koža (Imam, 2016).

Disfunkcije štitnjače su vrlo česte u općoj populaciji stoga je važno na vrijeme dijagnosticirati poremećaj i liječiti ga kako bi se spriječile razne komplikacije i značajni zdravstveni problemi (Imam i sur., 2016).



### 2.3. DIJABETES I BOLESTI ŠTITNJAČE

Najčešća dva endokrinološka poremećaja koja se istovremeno pojavljuju kod bolesnika su DMT1 i bolesti štitnjače. Hormoni štitnjače su izravno uključeni u kontrolu izlučivanja inzulina i homeostazu glukoze te održavanje vitalnosti i proliferacije  $\beta$  stanica. U kohortnoj studiji provedenoj u Nizozemskoj utvrđeno je da su veće razine TSH i niže razine FT4 povezane s većim rizikom od dijabetesa i progresijom bolesti iz preddijabetesa u dijabetes (Chaker i sur., 2016). Također, cilj jednog istraživanja je bio odrediti prevalenciju tiroidnih antitijela kod djece i mladih s dijabetesom tipa 1 (DMT1) te prema rezultatima se čini kako je autoimuna bolest štitnjače posebice česta kod djevojčica s dijabetesom u drugom desetljeću života i povezana je s povišenom razinom TSH i subkliničkom hipotireozom (Kordonouri i sur., 2002). Patofiziologija dijabetesa i bolesti štitnjače je povezana i leži u složenoj interakciji zajedničkih signalnih puteva te u oba slučajeva postoji genetska osjetljivost. Povezanost se temelji na regulaciji 5 - adenzin monofosfat aktivirane protein kinaze, ne samo u modulaciji osjetljivosti na inzulin već i za povratne informacije hormona štitnjače o apetitu i potrošnji energije. Provedeno je istraživanje u kojem se određivala prevalencija različitih antitijela u populaciji od 814 osobe s DMT1. Antitijela tiroidne peroksidaze (TpoAt) i antitijela na tireoglobulin (TgAt) su bila najčešće eksprimirana, dosegnuvši udio od 29 % (Duntas i sur., 2011).

TPO je ključni enzim u sintezi hormona štitnjače, a Tg je glikoprotein kojeg folikularne stanice štitnjače izlučuju u folikularni lumen. Svaka molekula Tg ima oko 100 tirozinskih ostataka od kojih je četvrtina jodirana i njihovim spajanjem nastaju hormoni štitnjače T3 i T4. TpoAt su pronađena u 90 % oboljelih od autoimune bolesti štitnjače, dok su TgAt pronađena kod 60 % oboljelih od HT-a i kod 30 % oboljelih od Gravesove bolesti (Swain i sur., 2005).

Također je poznato da je učestalost postporođajnog autoimunog tiroiditisa kod bolesnika s DMT1 tri puta veća nego kod zdravih osoba. Prisutnost DMT1 i autoimunog tiroiditisa kod iste osobe je poznato pod nazivom poliglandularni sindrom tipa 3. Obje bolesti su organ–specifične autoimune bolesti posredovane T stanicama (Duntas i sur., 2011).

Nekoliko studija je pokazalo utjecaj HLA gena s nastankom autoimunog poliglandularnog sindroma tipa 3. Istraživanja su pokazala da jedna trećina oboljelih od DMT1 ne razvijaju autoantitijela samo protiv  $\beta$  - stanica Langerhansovih otočića već napadaju i druga tkiva (Bošnjak, 2017). Glavni genetski čimbenik za zajedničku dijagnozu se pokazao i citotoksični T limfocitni antigen A - 4 (CTLA-4). CTLA-4 regulira T stanice, a bilo kakve strukturne promjene

ovog antigena dovode do inhibicije njegove funkcije što rezultira aktivacijom T stanica i razvoja autoimunih bolesti (Duntas i sur., 2011).

Izlučivanje inzulina je pod izravnom kontrolom hormona štitnjače. Hipotireoidizam je povezan sa smanjenom ekspresijom transportera glukoze, GLUT5. Kod hipotireoze dolazi do smanjenog izlučivanja inzulina od strane  $\beta$ -stanica. Inzulinska osjetljivost se poboljšava s većom koncentracijom hormona štitnjače, a koncentracija hormona štitnjače ovisi i o pretvorbi T4 u T3. Stoga polimorfizmi gena za dejodinaciju 2 prema najnovijim podacima povećavaju rizik od nastanka DMT1. Promjene u metabolizmu lipida uzrokovane hormonima štitnjače, također se povezuje s inzulinskom rezistencijom (Duntas i sur., 2011).

#### **2.4. EPIDEMIOLOGIJA HASHIMOTO TIROIDITISA**

HT je jedna od najraširenijih autoimunih i endokrinoloških bolesti današnjice. Japanski liječnik Hakaru Hashimoto je davne 1912. godine prvi put opisao četiri bolesnika s kroničnom bolešću štitnjače iako je tek 40-tak godina kasnije prepoznata povezanost dugotrajne hipotireoze s autoimunim poremećajem (Baretić, 2011).

Upotreba aspiracijske biopsije i mjerenje tiroidnih antitijela doprinijelo je tome da je sve veći broj dijagnosticiranih. Prema istraživanjima godišnja incidencija HT-a za žene iznosi 3,5 a muškarce 0,6 na 1000 stanovnika. Kod žena je najmanje šest do osam puta veća vjerovatnost za razvoj bolesti od muškaraca što se može objasniti iskrivljenom inaktivacijom X kromosoma, ulogom spolnih steroida i fetalnim mikrokimerizmom (Vara Luiz i sur., 2016).

Najčešće se javlja kod žena u dobi od 40 do 60 godina iako je pojavnost bolesti moguća u bilo kojoj drugoj dobnoj skupini. Smatra se da je uzrokovan kombinacijom genetske predispozicije i okolišnih čimbenika. Tiroidnu upalu karakteriziraju i T i B limfociti. T stanice imaju važnu ulogu u nastajanju bolesti induciranjem proizvodnje antitijela, aktiviranjem citotoksičnih T stanica s apoptotičkim uništenjem štitnjače i reguliranjem imunološkog odgovora. Oboljeli mogu imati disfunkcionalne regulatorne T stanice no s obzirom da mogu producirati B stanice svi imaju visoke serumske koncentracije TgAt i TpoAt (Vara Luiz i sur., 2016).

Procjenjuje se kako autoimune bolesti pogađaju 5-8 % ljudi diljem svijeta iako sa predviđa da je stvarna prevalencija daleko veća. Također, 75 % oboljelih su žene (Bolon, 2012).

Prevalencija HT-a je 0,8 na 100 osoba a 95 % među njima su žene srednjih godina i starije dobi (Swain i sur., 2005). Jedna studija provedena u Coloradu je utvrdila da su kod 10 % inače zdravih ispitanika utvrđene disfunkcija i abnormalnosti u radu štitnjače što bi moglo značiti da je u SAD-u, gledajući odraslu populaciju moguće da 13 milijuna odraslih osoba ima neotkriven poremećaj rada štitnjače. Ovi rezultati upućuju na to da bi liječnici diljem svijeta trebali razmotriti praćenje TSH kod svih bolesnika, a osobito onih kojim imaju neke od simptoma disfunkcije štitnjače (Friedman, 2013).

## **2.5. DIJAGNOSTIČKA PROCJENA**

Kod osobe s HT-om štitnjača postupno gubi funkciju. Oko 75 % osoba u trenutku otkrivanja bolesti imaju normalnu funkciju štitnjače. Kod pojedinih osoba u ranom periodu bolesti može biti prisutan i očiti ili subklinički hipertiroidizam koji se javlja povećanjem razine T4 u odnosu na T3. Pojedini oboljeli mogu se oporaviti i postići eutiroidizam a objašnjenje vjerovatno leži u smanjenju antitijela koji blokiraju TSH receptore. Međutim, kod većine se s vremenom razvije hipotireoza koja je najčešće trajna. Oko 95 % oboljelih je pozitivno na TpoAt i TgAt. Ultrazvukom se najčešće vidi povećana žlijezda i vrlo niska ehogenost te višestruki neispravni čvorovi. Iako i dalje predmet kontroverzi, oboljelima od HT-a se pripisuje trostruko veći rizik od papilarnog karcinoma štitnjače u usporedbi s osobama bez HT-a (Vara Luiz i sur., 2016).

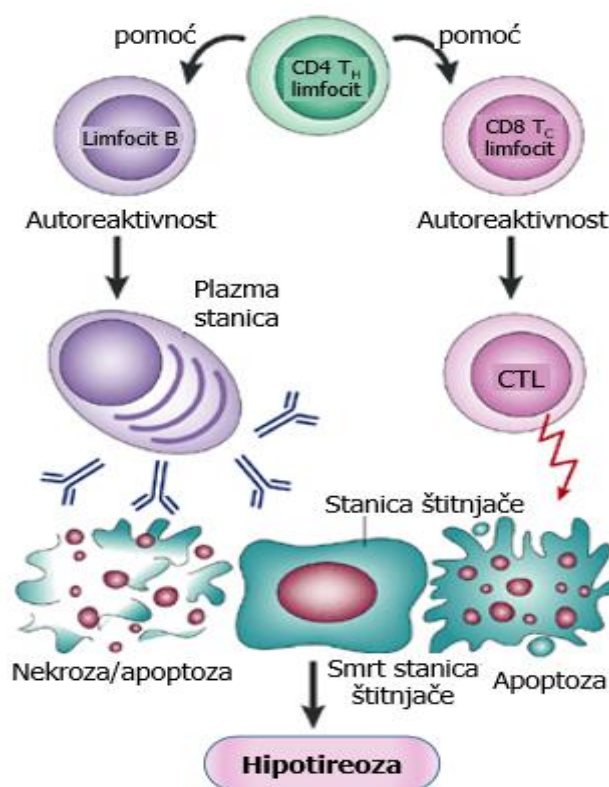
## **2.6. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA HASHIMOTO TIROIDITISA**

Složenost tiroidne žlijezde čini je osjetljivom na autoimune poremećaje i disfunkciju. Autoimuna bolest štitnjače nastaje kada imunološki sustav napada vlastite stanice žlijezde što može rezultirati uništenjem cijelog tkiva (Friedman, 2013).

Autoimune bolesti štitnjače mogu uzrokovati nekoliko oblika tireoiditisa u rasponu od hipotireoze (HT) do hipertireoze (Gravesova bolest). Etiologija autoimunih bolesti štitnjače uključuje više čimbenika koji utječu na njihov razvoj. Oba tipa bolesti dijele neke zajedničke patogene značajke (Swain i sur., 2005).

Doprinos genetskih čimbenika u razvoju autoimune bolesti je 80 %, dok okolišni čimbenici te različita fiziološka stanja (pubertet, rast, ženski spol, trudnoća, menopauza) doprinose sa 20 % (Baretić, 2011).

Oboljeli od HT-a stvaraju autoantitijela i TDTH stanice (efektorske T limfocite kasne preosjetljivosti) specifične za antigene štitnjače. Zbog odgođene imunoreaktivnosti ili preosjetljivosti dolazi do nagomilavanja limfocita, makrofaga i plazma stanica u štitnu žlijezdu (**Slika 4**) te stvaranja limfnih folikula i zametnih središta. Kao posljedica dolazi do upalnog procesa i može doći do povećanja štitne žlijezde (Kuby, 1997).



**Slika 4** Kod Hashimotovog tireoiditisa autoreaktivni limfociti T CD4+ potiču aktivaciju limfocita B i citotoksičnih limfocita T CD8+ te se pretpostavlja kako su autoantitijela i citotoksični limfociti T (CTL) specifični za stanice štitnjače odgovorni su za propadanje tireocita i razaranje tkiva (Stassi i sur., 2002)

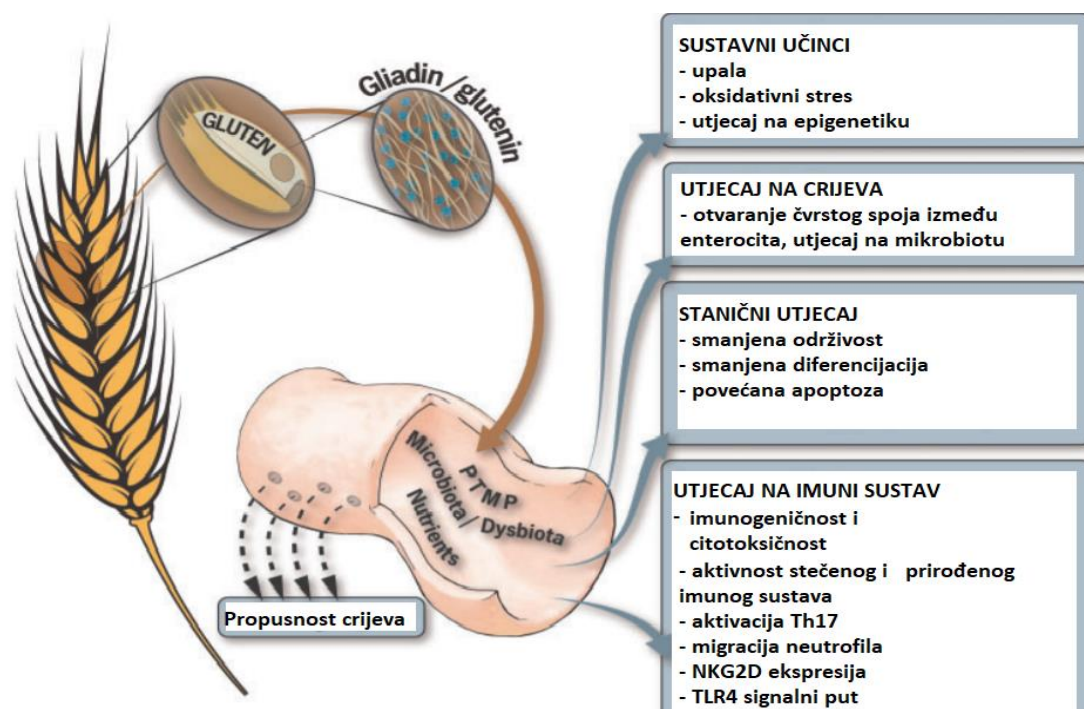
Bolest se obično javlja kao bezbolno, difuzno i postepeno povećanje štitne žlijezde. Štitnjača također može ostati nepromijenjena godinama te neki oboljeli ne razvijaju gušavost već imaju atrofičnu žlijezdu. Stoga postoje dva tipa HT-a; kod jednog dolazi do gušavosti a kod drugog do atrofije. Pacijentima se utvrdi dijagnoza ukoliko su prisutne kliničke manifestacije i imaju povišene razine tiroidnih antitijela (Vara Luiz i sur. 2016).

### **2.6.1. Propusnost crijeva i veza s autoimunim poremećajima**

Mikrobiota utječe na mnoge fiziološke mehanizme i ukoliko dođe do promjene njenog sastava posljedično dolazi i do promjene imunološkog sustava crijeva. Rezultat toga je osjetljivost na različite antigene iz hrane, upala i povećana propusnost crijeva. Oštećenjem crijeva i barijere sluznice može doći do ulaska mikroorganizama u sistematsku cirkulaciju te neravnoteže u imunološkoj homeostazi. Interes za mikrobiotu crijeva i uključenost u različite patološka stanja, uključujući i autoimune bolesti kontinuirano raste (Giancchetti i sur., 2019).

Dugotrajni unos hrane utječe na strukturu i aktivnost mikrobiote u ljudskim crijevima. Prehrana bogata jednostavnim ugljikohidratima i zasićenim mastima doprinose rastućim epidemijama kroničnih bolesti u razvijenom svijetu, uključujući pretilosti i upalne bolesti crijeva (Cormody i sur., 2013). Sve češće se kao problem ističe hrana koja sadrži gluten jer raste broj istraživanja koja upućuju na to da je gluten povezan s rastućim brojem autoimunih bolesti. Gluten inhibira proliferaciju stanica i potiče apoptozu stanica (**Slika 5**). Također uzrokuje disbiozu crijeva što može doprinjeti aktivaciji određenih upalnih puteva (Lerner i sur., 2017). Glijadin, glavni antigen glutena povećava propusnost crijeva tj. veže se za receptore na epitelnim stanicama crijeva, utječe na preraspodjelu enterocitnog citoskeleta te izaziva izlučivanje zonulina (Lerner i sur., 2017). Zonulin je jedini ljudski protein za kojeg se zna da regulira propusnost crijeva moduliranjem uskih međustaničnih spojeva (eng. *tight junctions*) (Fasano, 2012). Osim što regulira uske međustanične spojeve crijeva odgovorne za paracelularni transport tekućina, makromolekula i leukocita između crijevnog lumena i krvotoka te obrnuto, zonulin štiti crijeva od kolonizacije mikroorganizmima. Interakcijom mikroorganizama sa crijevnom sluznicom dolazi do oslobađanja zonulina koji uzrokuje otvaranje uskih spojeva između stanica te otpuštanja vode u crijevni lumen prilikom čega se bakterije "ispiru" iz tankog crijeva (Fasano, 2001). U serumu oboljelih od autoimunih bolesti

pronađene su veće koncentracije zonulina od onih kod zdravih osoba, što ukazuje na povećanu propusnost crijeva i povezanost s autoimunim oboljenjima (Fasano, 2012).



**Slika 5** Štetni učinci glutena na crijeva, imuni sustav, stanice i sustavne domene (prilagođeno prema Lerner i sur., 2017)

### 2.6.2. Genetski čimbenici

Studije su omogućile identifikaciju nekoliko genetskih regija koji su povezane sa autoimunim bolestima štitnjače. Određene regije su jedinstvene za Gravesovu bolest i HT dok su neke zajedničke za obje bolesti. Brojne studije su pokazale da je veća učestalost autoimunih bolesti štitnjače kod članova obitelji u kojoj već postoji navedena dijagnoza (Swain i sur., 2005). Rezultati istraživanja pokazuju da 40 do 50 % oboljelih prijavljuju još jednog člana obitelji s poremećajem u radu štitnjače (Manji i sur., 2006).

Za kontrolu i regulaciju imunskog sustava odgovoran je visokospecijaliziran genetski sustav HLA (eng. *Human Leucocyte Antigen*), otkriven na bijelim krvnim stanicama. Geni sustava HLA su najvažniji genetski čimbenici uključeni u razvoj autoimunih bolesti, organizirani u tri regije, a

za imunski odgovor najvažniji produkti su antigeni razreda I lokusa HLA-A, HLA-B i HLA-C te antigeni razreda II lokusa HLA-DR i HLA-DQ (Žunec, 2008).

### **2.6.3. Okolišni čimbenici**

Poznavanje okolišnih čimbenika koji potiču razvoj autoimunih bolesti je važno kako bi se smanjio rizik od njihovog nastanka. Okolišni čimbenici koji utječu na razvoj bolesti uključuju izloženost zračenju, teškim metalima i kemijskim kontaminantima, a na nastanak bolesti utječe i nedostatak hranjivih tvari (Friedman, 2013). Smatra se da na učestalost i napredovanje ove bolesti utječu i stres, određeni lijekovi, zarazne bolesti i razni polutanti (Duntas, 2008).

#### **Kemijski kontaminanti**

Kemijski spojevi iz okoliša mogu utjecati na funkcije hipotalamusa i hipofize, inhibirati TPO i na taj način poremetiti sintezu hormona i izazvati tiroiditis.

Populacija koja je dugo bila izložena polikloriranim bifenilima u pozitivnoj je korelaciji s povećanim razinama T<sub>po</sub>At, TSH i hipogenosti štitnjače na ultrazvučnim snimcima. Onečišćenja iz automobila i industrija te otapala kao što su benzen i dioksini mogu potaknuti autoimuni tireoiditis ometanjem transporta jodida i izazivanjem oksidativnog stresa (Duntas, 2008).

#### **Teški metali**

Teški metali poput olova, kadmija i žive utječu na funkcije štitnjače. Živa je u pozitivnoj korelaciji s autoimunosti i T<sub>g</sub>At. Organska i anorganska živa inhibiraju jodinaciju tireoglobulina, inducira promjene u proteinima što rezultira specifičnom staničnom antigenošću. Također postoji teorija da je formiranje poliklonalnih B limfocita i antitijela rezultat stimulacije T stanica izazvanih živom (Friedman, 2013).

#### **Halogeni elementi**

Halogeni elementi poput perklorata, klora, fluora i broma utječu na jodinaciju tireoglobulina i natrij / jodid simporter koji posreduje u transportu jodida iz krvotoka u stanice štitnjače. Ti se spojevi nalaze u našoj okolini i proizvodima koje koristimo u kućanstvu, uključujući pića, pitku vodu, zubne paste i sredstva za čišćenje a imaju štetne učinke na štitnjaču samo kod izloženosti velikim količinama. Svaki od njih različito utječu na štitnjaču jer se razlikuju u mehanizmima

djelovanja. Perklorat i klor inhibiraju unos jodida u natrij / jodid simporter te istiskuje T4 iz seruma, fluorid smanjuje T3 i T4 i povećava razinu TSH u krvi. Brom istiskuje jod i povećava razinu TSH u plazmi te inhibicijski utječe na aktivnost štitnjače. Organoklorni pesticidi također su povezani s eutiroidnom strumom i hipotireozom (Friedman, 2013).

### **Halogenirani ugljikovodici**

Polibromirani bifenili su otporni na razgradnju i topljivost u mastima te se nakon ispuštanja u okoliš nakupljaju u prehrambenim uljima te masnom tkivu životinja, no mogu se naći i u jajima, mesu, mesnim proizvodima, mlijeku i mliječnim proizvodima. Njihova toksičnost je zabilježena i na ljudima a uključuju neurotoksične i reproduktivno toksične učinke te endokrinu disrupciju odnosno remete razine hormona štitnjače (Šarkanj i sur., 2010). Polibromirani difenileteri (PBDE) i bisfenol A (BPA) su također endokrini disruptori i povezani su s modulacijom hormona štitnjače. PBDE je po strukturi sličan hormonu T4 i može ga istisnuti s transtiretina (TTR) (Friedman, 2013).

Bisfenol A se koristi kao monomer i plastifikator odnosno aditiv plastici te može migrirati u namirnice iz plastičnih ambalaža (Klapec i sur., 2018). Vjeruje se da BPA pronađen u hrani ometa signalne puteve T3 te da ga može pomjeriti s receptora štitnjače i rezultirati supresijom gena (Friedman, 2013).

### **Stres**

Stresori su endogene i egzogene sile koje remete homeostazu organizma. Kada se homeostaza poremeti ili postoji mogućnost za to, aktivira se odgovor za stres. Tipičan odgovor na stres je povećanje proizvodnje kortizola, smanjenje proizvodnje TSH, smanjenje T3 i povećanje rT3. Mehanizmi kojima se utječe na mehanizam rada štitnjače ovise o vrsti stresora. Neki od različitih stresora za koje se u literaturi navodi da utječu na razine kortizola i hormone štitnjače su intenzivna tjelovježba, nedostatak sna i kalorijska restrikcija (Friedman, 2013).



## 2.7. LIJEČENJE

Osobe koje boluju od HT-a moraju ići na redovite preglede i raditi testove kojima se prate funkcije štitnjače jer u tijeku bolesti promjene razina fT4 i T3 variraju i obično prethode promjenama TSH. Liječenje ovisi o stanju štitnjače i prisutnim simptomima. Kod asimptomatskih i eutiroidnih pacijenata nije potrebno liječenje. U slučaju da se razvije hipotiroidizam potrebno je nadomjesno liječenje s levotiroksinom (L-T4), a doza ovisi o individualnim slučajevima i nalazima (Vara Luiz i sur., 2016). Na hrvatskom tržištu se najčešće pripisuje lijek Euthyrox, a riječ je o sintetskom obliku hormona tiroksina.

Apsorpcija L-T4 se odvija duž cijelog tankog crijeva i zahtijeva kiseli pH kako bi apsorpcija u crijevima bila adekvatna. Stoga, lijek treba uzimati na prazan želudac odnosno preporuča se barem 30 minuta prije doručka (Vara Luiz i sur., 2016).

Ukoliko liječnik prema nalazima sumnja na hipotireozu, potrebno je odmah uspostaviti dijagnozu i početi s pravilnim liječenjem. Primjenom odgovarajuće hormonske nadomjesne doze dolazi do normalizacije funkcije štitnjače u gotovo svim slučajevima (Vara Luiz i sur., 2016).

Starijim oboljelim i onima s koronarnom bolesti srca treba dati nisku početnu dozu pa dozu postupno povećavati, dok zdrave mlade osobe i one u srednjim godinama mogu odmah uzimati preporučenu dozu terapije. Neki autori također preporučuju terapiju levotiroksinom kod gušavosti, prilikom čega se veličina štitne žlijezde smanji za oko 30 % u polovice liječenih osoba. Kirurški zahvati se ne rade ukoliko se ne pojave simptomi poput boli, pritiska, naglog oticanja vrata te ukoliko citologija ne upućuje na malignost. Cilj hormonske nadomjesne terapije je rješavanje simptoma i normalizacija izlučivanja TSH (Vara Luiz i sur., 2016).

## 2.8. DIJETOTERAPIJA HASHIMOTO TIROIDITISA

Štitnjača ima kompleksne potrebe za nutrijentima kako bi mogla funkcionirati i olakšano proizvoditi hormone (Friedman, 2013). Za procjenu nutritivnog statusa tijekom dijagnosticiranja i liječenja bolesti štitnjače koriste se antropometrijski, biokemijski i fizikalno-kemijski parametri. Osobe sa HT-om i hipotireozom su često pretile dok su one sa hipotireozom često pogođene naglim gubitkom kilograma. Autoimune bolesti štitnjače su povezane s abnormalnostima metabolizma glukoze i samim time s povećanim rizikom od nastanka dijabetesa tipa 1 i 2 (Kawicka i sur., 2015).

Istraživanja pokazuju da prehrana i restrikcija energetske unosa utječu na metabolizam štitnjače. Kada se ograniči energetska unosa, razina T3 se smanjuje a rT3 povećava, međutim nakon tri tjedna uzastopne dijeta, hormoni štitnjače se opet vrte u normalu. S obzirom da su hormoni štitnjače povezani s unosom i potrošnjom energije, ravnoteža između unosa kalorija i potrošnje ključna je za održavanje normalnog metabolizma hormona štitnjače (Friedman, 2013). Visoke razine hormona štitnjače povećavaju potrošnju energije dok je organizam u stanju mirovanja, a niske razine hormona smanjuju. U stanju kroničnog gladovanja kao kod anoreksije nervoze, povećana sekrecija kortizola može rezultirati smanjenim otpuštanjem TSH. Dolazi do smanjenja ukupnog i slobodnog T4 i T3 i povećanja rT3 (Douyon i sur., 2002).

Brojni nutritivni deficiti mogu biti uzrok poremećaja rada štitnjače, a najčešće se radi o nedostacima joda, selena, željeza i cinka. Kod oboljelih se također često uočava manjak proteina, vitamina (A, C, B6, B5 i B1) i drugih minerala (fosfor, magnezij, kalij, natrij i krom). Pravilna prehrana može ublažiti simptome bolesti, održavati preporučenu tjelesnu masu i smanjiti rizik od pothranjenosti (Kawicka i sur., 2015).

### 2.8.1. Jod

Jod je važan mikronutrijent za funkcionalnost štitnjače i sintezu njenih hormona. Glavni izvori joda u prehrani su plodovi mora poput školjki, sardina, škampi, lososa i tune. Jod se može pronaći i u namirnicama životinjskog podrijetla poput jogurta, kravljeg mlijeka i jaja, zastupljen je i u voću poput brusnica i jagoda (Liontiris i sur., 2017).

Među vodeće svjetske zdravstvene probleme ubraja se i nedovoljan unos joda te se smatra da više od dvije milijarde ljudi živi u područjima s nedostatkom joda. Da bi se procijenila koncentracija joda u organizmu mjeri se određivanje joda u urinu, određivanje stope gušavosti

te koncentracije TSH i tireoglobulina (Duraković i sur., 2017). Potrebe za jodom u organizmu su male, za dojenčad i djecu do šest godina preporučeni dnevni unos je 90 µg, za djecu od šest do dvanaest godina 120 µg, za adolescente i odrasle 150 µg, a za trudnice i dojilje 200 µg (WHO, 2005).

Jodiranje kuhinjske soli je povećalo unos joda u mnogim zemljama i kao posljedicu promijenilo učestalost različitih poremećaja štitnjače. Epidemiološka istraživanja početkom 1990-ih pokazala su blagi do umjereni nedostatak joda u Hrvatskoj, stoga je 1996. godine uveden pravilnik kojim je povećana količina kalij jodida u soli s prijašnjih 10 na 25 mg/kg (Kusić, 1996). Međutim prema studijama provedenim diljem svijeta, povećani unos joda može značajno utjecati na pojavu autoimunog tireoiditisa i hipotireoze (Duntas, 2008). Hipotireoza inducirana jodom kod autoimunog tireoiditisa može biti posljedica trajnog inhibicijskog utjecaja joda na sintezu i sekreciju hormona štitnjače. Nedavna studija upućuje na to da apoptoza folikularnih stanica štitnjače koja se pojavljuje kod HT, može biti i posljedica viška joda koji dovodi do supresije autofagije stanica. S obzirom na navedeno, visok unos joda nije koristan kod autoimunih bolesti štitnjače i može biti vrlo štetan (Liontiris i sur., 2017).

### **2.8.2. Goitrogene tvari**

Osobe koje imaju genetsku predispoziciju za manjak nakupljanja joda u organizmu ili osobe s hipotireozom ne bi smjele pretjerivati s konzumacijom namirnica koji sadrže goitrogene tvari. Goitrogene tvari izazivaju gušavost a najvažniji predstavnici su glukozinalati, izoflavoni i cijanogeni glikozidi. Cijanogeni glikozidi kao i glukozinolati tek razgradnjom daju potencijalno štetne spojeve (Šarkanj i sur., 2010).

Goitrogene tvari mogu izravno djelovati na štitnjaču ali i neizravno utjecajem na njene regulatorne mehanizme i izlučivanje hormona. Antitroidni spojevi mogu putem vode, zraka i hranjivih tvari postati okolišni goitrogeni za čovjeka. Kod zdravih osoba njihov utjecaj nema nikakvog značaja međutim u stanju manjka joda mogu remetiti rad štitnjače i dovesti do gušavosti i sličnih poremećaja (Duraković i sur., 2017).

Soja ili hrana obogaćena sojom može pogoršati funkcioniranje štitnjače smanjujući djelovanje hormona štitnjače i apsorpciju T4 te potiče nastanak autoimune bolesti štitnjače. Jedna studija je izvijestila o razvoju gušavosti i hipotireodizma kod destomjesečnog djeteta koje je konzumiralo sojine proizvode. Sirovi i kuhani ekstrakti cijanogenih biljnih namirnica poput

kupusa, cvjetače, repe, kasave pokazuju TpoAt aktivnost. Različitim postupcima poput pranja, namakanja i kuhanja smanjuje se količina goitrogena u hrani. Oboljeli od hipotireoze ne bi smjeli pretjerivati s konzumacijom križonosnog povrća poput kupusa, kelja, brokule, cvjetača, gorušice i repe (Bajaj i sur., 2016).

### **2.8.3. Mediteranska prehrana**

Poremećaji u radu štitnjače mogu uzrokovati različite promjene u metabolizmu i povećati rizik od kardiovaskularnih bolesti. Mediteranska prehrana se smatra jednom od najzdravijih i smanjuje smrtnost od kardiovaskularnih bolesti. Kod izbora povrća mora se voditi računa o prisutnosti tiocijanata i selena. Tiocijanati su goitrogene tvari i blokiraju prolazak joda iz krvi u štitnjaču. Stoga bi hipotireoidne osobe trebale izbjegavati hranu bogatu tiocijanatima a konzumirati hranu bogatu selenom i jodom. Ukoliko se mediteranska prehrana prilagodi oboljelima od poremećaja štitnjače može pomoći kod metaboličkih i kroničnih bolesti te u održavanju tjelesne mase (Romano i sur., 2017).

Mediteranska prehrana ima protuupalne učinke te sprječava promjene u sastavu mikrobiote (Santangelo i sur., 2018). Za pozitivne učinke mediteranske prehrane zaslužan je visok unos povrća, mahunarki, voća i žitarica, umjeren do visok unos ribe, nizak unos mesa te zasićenih lipida a visok unos nezasićenih lipida, posebno maslinovog ulja (López-Guarnido i sur., 2018). Za pozitivno djelovanje ekstra djevičanskog maslinovog ulja zaslužni su bioaktivni spojevi poput fenola koji djeluju antioksidativno, protuupalno i imunomodulatorno (Santangelo i sur., 2018).

Ovakvu prehranu karakterizira i umjeren unos mliječnih proizvoda te umjereno konzumiranje alkohola, osobito crnog vina. Crno vino sadrži visoke koncentracije polifenola i snažan je antioksidans. Voće i povrće je bogato vlaknima, mikronutrijentima i fitokemikalijama dok su žitarice i mahunarke glavni izvori energije kod mediteranske prehrane. Visoka konzumacija svih spomenutih namirnica povećava unos biljnih vlakana što dovodi do smanjenog glikemijskog opterećenja, poboljšanja osjetljivosti na inzulin i smanjenje koncentracije IGF-1. Mediteranska prehrana je bogata i drugim antioksidansima poput vitamina C i E. Glavni izvori vitamina E su voće, povrće, orašasti plodovi i ulja, dok se vitamin C nalazi se u izobilju u voću, kao što su naranče, grejp i limun, također sadrži ga i zeleno lisnato povrće, rajčice, jagode te crvene ili zelene paprike. Prehrambeni izvori selena su riba, meso, jaja i cjelovite žitarice a

nalazi se i u morskim plodovima koji su sastavni dio mediteranske prehrane. Također karakterističan za mediteransku prehranu je likopen tj. karotenoid koji se nalazi u rajčici, marelici, šipku ili lubenici, tvori crveni pigment te pokazuje protuupalna svojstva i antioksidativno djelovanje (López-Guarnido i sur., 2018).

#### **2.8.4. Selen**

Štitnjača sadrži najveću koncentraciju selena po gramu tkiva, što ukazuje na njegovu važnost u radu štitne žlijezde. Selen je potreban za biosintezu selenoproteina koji štite štitnjaču od viška vodikovog peroksida koji nastaje zbog proizvodnje tiroidnih hormona (Rayman i sur., 2015). Nedostatak selena doprinosi nastanku autoimunog tiroiditisa kod osjetljivih pojedinaca zbog smanjenja aktivnosti glutathion peroksidaze što dovodi do povećanja razine vodikovog peroksida i drugih reaktivnih kisikovih vrsta koji mogu oštetiti štitnjaču (Duntas, 2008). Selen je također važan jer veže kadmij koji se zatim izbacuje iz organizma mehanizmom izlučivanja putem žuči (Friedman, 2013).

Nekoliko studija je pokazalo da selen ima ključnu ulogu u fiziologiji štitnjače te da suplementacija selenom može biti vrlo korisna kod oboljelih od HT-a. Smanjuje razine tiroidnih antitijela i doprinosi smanjenju terapije sintetskog oblika hormona (van Zuuren i sur., 2014).

Za selen je dokazano da ima sposobnost reguliranja prekomjernog imunološkog odgovora i kronične upale. U Poljskoj je rađeno istraživanje kod žena sa HT-om koje su šest mjeseci uzimale suplementaciju selena prilikom čega se značajno smanjilo oslobađanje limfocitnih citokina i upala štitne žlijezde. Također je praćen rizik obolijevanja od bilo koje bolesti štitnjače na područjima sa nedovoljnim unosom selena i na područjima sa adekvatnim unosom selena. Rizik je bio 69 % veći na područjima sa niskim razinama selena (Rayman i sur., 2015).

Jodotironin dejodinaze koje sudjeluju u konverziji T4 u T3 su selenoproteini stoga nedostatak selena negativno utječe na ovu konverziju. Selen se nalazi u tlu te ulazi u prehrambeni lanac preko biljaka. Prehrambeni izvori bogati selenom su brazilski oraščići, gljive, kamenice, tuna, pšenični kruh, suncokretove sjemenke, raž te različite vrste mesa. Preporučeni dnevni unos selena kod odraslih je od 55 µg do 75 µg kako bi se postigla maksimalna aktivnost glutathion peroksidaze u plazmi i eritocitima (Liontiris i sur., 2017).

### 2.8.5. Vitamin D

Vitamin D se može sintetizirati unutar tijela na dva načina: izlaganjem kože sunčevoj svjetlosti i unosom putem hrane. Vitamin D3 je najviše zastupljen u ribljim uljima kao što je ulje jetre bakalara, zatim u sardinama, svježem divljem lososu te mliječnim proizvodima. Njegov normalan raspon u serumu je između 30 i 80 ng/mL (Liontiris i sur., 2017).

Za autoimune bolesti preporučuje se suplementacija vitaminom D, a njegov nedostatak je povezan s disfunkcijom štitnjače. Osim toga, modulira T stanice i inhibira Th1 citokine (Friedman, 2013). Oko milijardu ljudi na svijetu se suočava sa manjkom vitamina D. U posljednjih dvadeset godina sve je više studija koji govore u prilog tome da vitamin D igra važnu ulogu u imunološkom sustavu. Receptori vitamina D nisu samo pronađeni u kostima, bubrezima i crijevima već se nalaze i u imunološkom sustavu, reproduktivnom, endokrinom sustavu te u mišićima, mozgu i jetri. Utvrđeno je da osobe sa autoimunim poremećajem štitnjače imaju nedostatak vitamina D. Pacijenti koji boluju od HT-a imaju visok udio Th1 stanica koje izlučuju citokine IFN- $\gamma$ , a IFN- $\gamma$  citokini su uključeni u patofiziologiju autoimunih bolesti štitnjače. Vitamin D igra važnu ulogu u reguliranju Th1, Th2 i Th17 stanica kao i kod izlučivanja IFN- $\gamma$ , IL-4 i IL-17, stoga ovo objašnjava zašto niže razine vitamina D doprinose imunološkom poremećaju štitne žlijezde. Ispitivanja su također pokazala da je suplementacija vitaminom D značajno smanjila razine TpoAt i TgAt za razliku od placeba kod oboljelih od autoimunih bolesti štitnjače (Wangi sur., 2015). Razine vitamina D između 30 do 40 ng/mL su dovoljne za izbjegavanje autoimunih poremećaja u više od 97 % populacije, međutim zbog prevelike suplementacije vitaminom D može doći do hiperkalcemije i nastanka bubrežnih kamenaca. Stoga je tijekom suplementacije vitaminom D važno kontrolirati razine kalcija (Liontiris i sur., 2017).

### 2.8.6. Cink

Cink ima važnu ulogu u metabolizmu štitnjače i temeljnu ulogu u sintezi proteina. Potreban je za vezanje T3 na nuklearni receptor i sudjeluje u formiranju i djelovanju TRH (Al-Juboori i sur., 2009). Cink je potreban za pravilnu funkciju enzima koji provodi dejodinaciju odnosno pretvorbu T4 u T3. Rezultati istraživanja ukazuju na to da je unos cinka putem hrane često neadekvatan, pogotovo za žene koje se bave sportom. Kod nedostatka cinka dolazi do značajnog smanjenja razine hormona štitnjače i bazalnog metabolizma (Maxwell i sur., 2007).

### 2.8.7. Željezo

Teška anemija može ugroziti metabolizam štitnjače tako što utječe na otpuštanje TSH, smanjuje aktivnost TPO koja katalizira jodiranje tireoglobulina, ograničava pretvorbu T4 u T3, povećava cirkulirajući T3 i smanjuje vezivanje T3 na nuklearne receptore (Duraković., 2017).

### 2.8.8. Gluten

Povezanost celijakije i HT-a se može objasniti zajedničkim imunogenetskim sastavom i interakcijom antitijela aktivne transglutaminaze 2-IgA s folikulima štitnjače te niskim statusom selena i vitamina D zbog malapsorpcije nutrijenata. Provedeno je istraživanje u kojem je cilj bio ispitati utjecaj bezglutenske prehrane kod žena s HT-om (Krysiak i sur., 2018). Prije studije su svi sudionici bili upućeni u prednosti i rizike takve prehrane te niti jedan sudionik nije prijevremeno odustao od istraživanja. Osobe su bile podijeljene u dvije skupine. Pacijenti iz prve skupine su se pridržavali prehrane bez glutena prilikom čega su dobivali upute od liječnika i dijetetičara dok je druga skupina konzumirala uobičajenu prehranu. Tijekom studije nitko od pacijenata nije razvio kliničke simptome celijakije. Laboratorijska ispitivanja su se provodila na početku i na kraju studije, a testirali su se serumske razine tireotropina, slobodnog tiroksina i trijodotironina, vitamina D te TpoAt i TgAt. Prehrana bez glutena je smanjila razine TpoAt i TgAt te povisila razina vitamina D dok na razine tireotropina, slobodnog tiroksina i trijodotironina nije utjecala. U drugoj skupini pacijenata, rezultati laboratorijskog ispitivanja su ostali slični tijekom cijele studije te se nisu značajnije mijenjali. Ovo istraživanje je pokazalo da je jedan od povoljnih učinaka bezglutenske prehrane poboljšanje statusa vitamina D. Prehrana bez glutena također može smanjiti razine proupalnih citokina te odgoditi razvoj hipofunkcije štitnjače kod eutiroidnih žena s Hashimoto tireoiditisom (Krysiak i sur., 2018).

Provedeno je i istraživanje kod osoba kod kojih je isključena alergija na pšenicu odnosno celijakija, ali postoji sumnja na necelijakijsku osjetljivost na gluten i duodenalnu sliku mikroskopskog enteritisa. Necelijakijska osjetljivost na gluten je sindrom potaknut unosom glutena te praćen simptomima poput umora, glavobolje, nadutosti, bolova u zglobovima i mišićima, ukočenosti ruku i nogu. Kod oboljelih utvrđena je prevalencija autoimunih bolesti od 25 % što je značajno više od one u kontrolnoj skupini (4 %). Od toga je 72 % oboljelo od HT-a dok je 28 % imalo neka druga autoimuna oboljenja. Štoviše kod oboljelih su pronađeni neki zajednički genetski polimorfizmi za obje bolesti, međutim nedovoljno je provedenih

istraživanja i ne može se sa sigurnošću utvrditi uzročna posljedična veza između autoimunog tireoiditisa i razvoja necelijakijske osjetljivosti na gluten (Losurdo i sur., 2018).

### **2.8.9. Laktoza**

Kod osoba koje su intolerantne na laktozu čak i male količine mogu utjecati na poremećaj probave i apsorpcije. Podaci iz literature ukazuju na negativan utjecaj laktoze na apsorpciju lijekova kao što je L-T4 odnosno levotiroksin. Primjer za to je pacijentica koja se liječila od hipotireoze lijekovima koji sadrže levotiroksin. Povećanje doze L-T4 i dodatne terapije trijodotironinom nije rezultiralo postizanjem eutiroidizma dok se intravenoznom terapijom postigla normalizacija koncentracije tiroidnih hormona. Od gastrointestinalnih simptoma bile su prisutne česte dijareje te je naknadno utvrđena intolerancija na laktozu. Tri mjeseca nakon prelaska na prehranu i pripravke bez laktoze, simptomi su se smanjili i postignut je biokemijski eutiroidizam (Ruchala i sur. 2012).

### **2.8.10. Probiotici**

Crijevna mikrobiota ima značajnu ulogu u metabolizmu i imunitetu, uključena je u probavu hrane, sintezu vitamina, bioaktivnih spojeva te hormona. Sudjeluje u proliferaciji stanica crijeva i u obrani imunološkog sustava od patogenih mikroorganizama. Način života i okolišni čimbenici mijenjaju sastav mikrobiote a upravo se disbioza spominje u kontekstu mnogih bolesti, posebice autoimunih. Za raznolikost mikrobiotu potrebna je prehrana s niskim udjelom masti te unos prehrambenih vlakana. Istraživanja ukazuju na to da disbioza može utjecati na propusnost epitelne barijere. Slično opažanje je primijećeno i kod oboljelih od HT-a pri čemu je značajno povećan prostor između susjednih mikrovila (Opazo i sur., 2018). Probiotici mogu potaknuti imunološke procese, uključujući sintezu citokina i imunoglobulina i pomoći obrani od patogenih mikroorganizama. Istraživanja su otkrila i njihov koristan učinak na zonulin koji je marker integriteta crijevne sluznice. Najčešće korišteni sojevi su vrste *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* (Shmitz i sur., 2019). Postoje dokazi kako probiotici i prebiotici mogu povećati proizvodnju mucina, sloja sluzi u gastrointestinalnom traktu koja doprinosi očuvanju barijere i sprječava prijanjanje i prolazak patogena kroz crijevnu barijeru (Opazo i sur., 2018; Schley i sur., 2007).



### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

### 3.1. ZADATAK

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati karakteristike prehrane oboljelih od dijabetesa tipa 1 s razvijenim Hashimoto tiroiditisom, s posebnim naglaskom na unos hrane bogate jodom i goitrogenima.

### 3.2. ISPITANICI I METODE

Provedeno je opazajno istraživanje na oboljelim od DMT1 s područja RH. Anketa je kreirana uporabom internetskog javno-dostupnog programa (Google Forms) što je omogućilo pristup svima koji su zainteresirani za sudjelovanje u istraživanju. Primjenom ovog alata osigurana je potpuna anonimnost ispitanika s obzirom da su se odgovori automatski spremali u tablični dokument (Google Sheets dokument) pod jedinstvenom šifrom (vremenska oznaka). Ti su podatci korišteni kao baza podataka za daljnju analizu.

Regrutacija ispitanika je provedena putem objave na društvenim mrežama u grupama oboljelih od DMT1 (Mlade osobe s dijabetesom u RH, Roditelji mladih dijabetičara, Mlade osobe s dijabetesom Osijek, Dianet, Udruga Slatki život i Mellitus Rijeka). U istraživanju je sudjelovalo ukupno 101 oboljelih od DMT1, od čega 23 ima poremećaj u radu štitnjače: 22 oboljelih od Hashimoto tireoiditisa (21,8 %) i 1 oboljeli od Gravesove bolesti (0,1 %).

#### 3.2.1. Anketa

Anketa se sastojala od dva dijela. Prvi dio ankete obuhvaćao je pitanja o općim i socioekonomskim karakteristikama ispitanika, tjelesnoj masi i visini, kao i općim pitanjima vezanim uz dijagnozu, tijek i liječenje bolesti. Pitanja su uključivala obiteljsku anamnezu, povijest komplikacija, prisustvo drugih bolesti, subjektivni doživljaj ispitanika o znanju o DMT1.

Drugi dio ankete obuhvatio je pitanja o prehrambenim i životnim navikama ispitanika, s naglaskom na pridržavanje dijabetičkim jedinicama odnosno dijabetičkoj dijeti prema trenutno važećim smjernicama (Vrca Botica i sur., 2012; Evert i sur., 2014; ADA, 2015). Karakteristike prehrane su analizirane s obzirom na učestalost konzumacije osnovnih šest skupina hrane te učestalost konzumacije brze hrane, slatkiša, sokova, kave, čaja i alkohola. Deskriptivno su opisane namirnice u skupinama hrane koja predstavlja važan izvor joda i goitrogenih tvari.

### 3.2.2. Statistička analiza

Statistička analiza napravljena je programskim sustavom Statistica (inačica 13.3, StatSoft Inc., USA), uz odabranu razinu značajnosti od  $p=0,050$ . Grafička obrada podataka je napravljena pomoću MS Office Excel tabličnog alata (inačica 2013., Microsoft Corp., USA).

Primjenom neparametrijskog Kolmogorov-Smirnov testa uz usporedbu medijana i aritmetičkih sredina te izradu histograma utvrđeno je kako podaci izdvojeni za ovaj rad prate normalnu razdiobu te su upotrijebljeni parametrijski statistički testovi.

Kategorički podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama, dok su numerički podatci opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, uz raspon vrijednosti.

Za usporedbu kategoričkih podataka unutar i među skupinama korišten je Hi-kvadrat test, dok je T-test za zavisna odnosno nezavisna mjerenja korišten za usporedbu numeričkih varijabli. Za izračun korelacija numeričkih podataka korišten je Pearsonov test korelacije.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

#### 4.1. OPĆI PODACI O ISPITANICIMA

Anketu je ispunilo 101 ispitanika, od čega je 22 oboljelih od HT-a (21,8 %) i 1 oboljeli od Gravesove bolesti (0,1 %). Od toga 22 ženskog (95,6 %) i 1 muškog spola (4,3 %) prosječne dobi od  $27,5 \pm 10,1$  godina (7 do 50 godina, **Tablica 1**). Ispitanici imaju dijagnozu dijabetesa u prosjeku 10 godina, a samo je jedan ispitanik naveo kako mu je HT tek dijagnosticiran i nema nikakvu terapiju. Nema značajnih razlika u promatranim karakteristikama ispitanika s DMT1 i bolesti štitnjače u odnosu na kontrolnu skupinu (N=30, 30 ženskog spola i 1 muškog spola) (**Tablica 1**). Ipak, vidljivo je kako su prosječan ITM i vrijednost HbA1c niže u skupini dijabetičara s bolesti štitnjače što upućuje bolju kontrolu bolesti.

**Tablica 1** Osnovne karakteristike ispitanika s DMT1 i bolesti štitnjače (N=23) i kontrolne skupine (N=31)

	DMT1 + HT			KONTROLA		
	Sr. vrij. $\pm$ SD	Min	Maks	Sr. vrij. $\pm$ SD	Min	Maks
<b>Dob</b> (godine)	$27,5 \pm 10,1$	7	50	$24,5 \pm 8,0$	6	40
<b>ITM</b> (kg/m <sup>2</sup> )	$23,1 \pm 3,9$	15,0	31,4	$22,4 \pm 3,2$	16,3	29,9
<b>Dijagnoza dijabetesa</b> (godina)	$10,0 \pm 8,6$	1	39	$11,2 \pm 7,4$	2	29
<b>HbA1c</b> (%)	$7,0 \pm 1,1$	5,3	9,1	$7,1 \pm 1,2$	5,1	11,5

ITM – indeks tjelesne mase, HbA1c – glikozilirani hemoglobin; Sr. vrij. – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Min – minimalna vrijednost; Maks – maksimalna vrijednost

Ovi rezultati su u skladu sa istraživanjima u kojima se navodi da su oko 95 % oboljelih od HT-a žene (Swain i sur., 2005). U prospektivnoj studiji na 102 oboljela od DMT1 koju su proveli Hwang i suradnici (2018) ukupno 31 oboljelih je imalo povišena tiroidna antitijela. U tri slučaja je postavljena dijagnoza Gravesove bolesti a kod preostalih 28 HT (Hwang i sur., 2018). Treba imati na umu kako HT-a i Gravesova bolest dijele neka zajedničke karakteristike te bolest može prelaziti iz jednog stanja u drugo s obzirom na promjene u autoimunom procesu (Swain i sur., 2005).

Na osnovu samoprijavljene tjelesne visine i mase izračunat je ITM ispitanika koji je zatim korišten za kategorizaciju ispitanika s obzirom na stanje uhranjenosti prema kriterijima

Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, 2006). Prosječni indeks tjelesne mase ispitanika s HT iznosi  $23,1 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$  (**Tablica 1**). Podaci za djecu (osobe ispod 18 godina starosti;  $n=3$ ) su uspoređivani prema percentilnim krivuljama za dob i spol (IOTF, 2016). Vidljivo je kako je većina ispitanika oboljelih od DMT1 s bolesti štitnjače normalnog statusa uhranjenosti no posebnu pozornost je potrebno usmjeriti na ispitanike povećane tjelesne mase (ITM 25,0 – 29,9  $\text{kg/m}^2$ ; 21,0 %) i pretilost (ITM 30,0 – 34,9  $\text{kg/m}^2$ ; 10,5 %) (**Tablica 2**). S druge strane, vidljivo je kako u kontrolnoj skupini nema pretilih (**Tablica 2**). Treba napomenuti kako je utvrđena statistički značajna korelacija između dobi i ITM-a ( $r=0,604$ ) dok je u kontrolnoj skupini razina korelacije između dobi i ITM-a značajno niža ( $r=0,377$ ) (**Tablica 3**).

**Tablica 2** Stanje uhranjenosti ispitanika s obzirom na izračunati ITM  
(WHO, 2006.; IOTF, 2016.)

Populacijska skupina	Kategorija stanja uhranjenosti	DMT1 + HT		KONTROLA	
		n	%	n	%
Djeca	Pothranjeni	0	0	0	0
	Normalno uhranjeni	3	100	4	100
Odrasli	Pothranjeni	0	0	0	0
	Normalno uhranjeni	13	68,4	22	81,5
	Povećana tjelesna masa	4	21	5	18,5
	Pretilost 1. stupnja	2	10,5	0	0

**Tablica 3** Koeficijenti korelacija za odabrane karakteristike ispitanika s DMT1 i bolesti štitnjače (N=23) i kontrolnu skupinu (N=31)

	<b>DMT1 + HT</b> <b>Dob</b> (godine)	<b>Kontrola</b> <b>Dob</b> (godine)
<b>ITM</b> (kg/m <sup>2</sup> )	0,604*	0,377*
<b>Dijagnoza dijabetesa</b> (godina)	0,504*	0,415*
<b>HbA1c</b> (%)	-0,161	-0,019

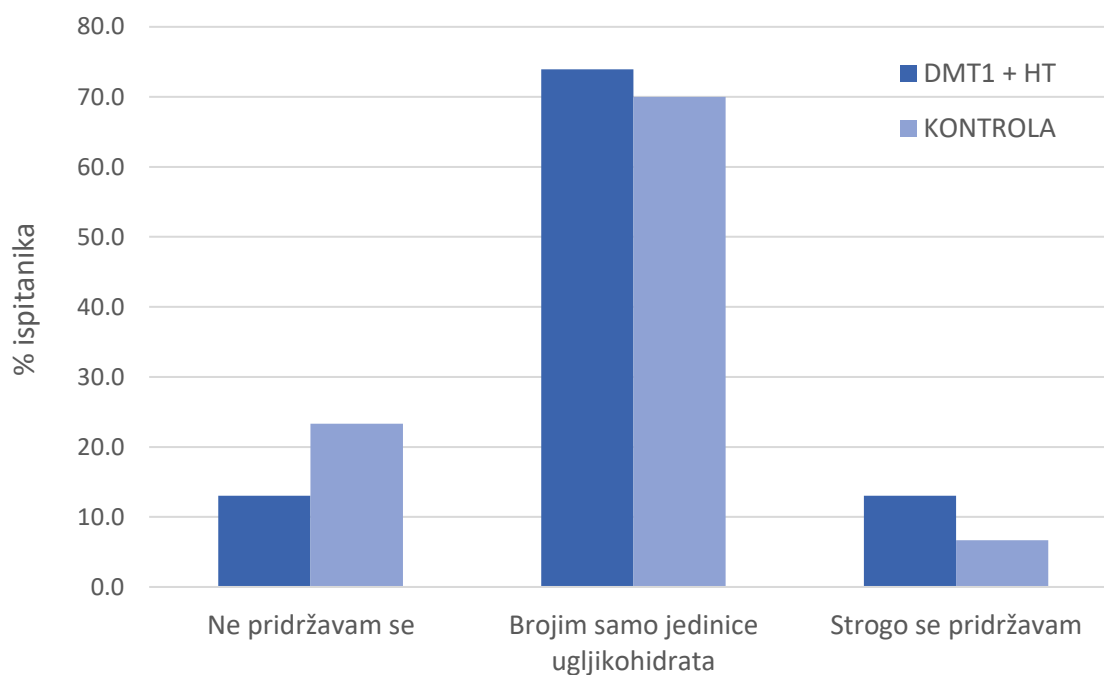
ITM – indeks tjelesne mase, HbA1c – glikozilirani hemoglobin; Pearsonov koeficijent korelacija  
\*označava statističku značajnost kod  $p < 0,05$

HT najčešće prati smanjeno izlučivanje hormona štitnjače odnosno stanje hipotireoze kod kojeg kao posljedica usporenog metabolizma dolazi do porasta tjelesne mase (Franceschi, 2014), a na što upućuju i ovi rezultati.

## 4.2. PREHRAMBENE NAVIKE ISPITANIKA

Edukacija o prehrani i pridržavanje dijabetičke dijeta koja se bazira na dijabetičkim jedinicama integralni je dio liječenja dijabetesa, a posebice je to slučaj kod DMT1 (Vrca Botica i sur., 2012). Pridržavanje dijabetičkim jedinicama preduvjet je dobre kontrole glikemije a posebice je važna kod djece i adolescenata kod kojih je od iznimne važnosti osigurati normalan rast i razvoj, odnosno cilj je izbjeći tzv. Mauriacov sindrom (Kim i Quintos, 2008). Istraživanje Demira i sur. (2010) je utvrdilo blagi negativan utjecaj vrijednosti HbA1c na rast djece s DMT1, što ponovno govori u prilog važnosti kontrole glikemije.

Ispitanicima je postavljeno pitanje u kojoj mjeri se pridržavaju danim uputama o dijabetičkoj dijeti, odnosno broje li dijabetičke jedinice (**Slika 6**). Zabrinjavajuće je kako najveći dio ispitanika broji samo jedinice ugljikohidrata (73,9 % DMT1 + HT i 70,0 % kontrola) dok ih se svega 13,0 % iz skupine DMT1 s bolesti štitnjače i 6,7 % iz kontrolne skupine strogo pridržava brojanja dijabetičkih jedinica.



**Slika 6** Pridržavanje dijabetičkim jedinicama među ispitanicima s DMT1 i bolesti štitnjače (N=23) i kontrolne skupine (N=31)



Zadnje preporuke Američkog dijabetičkog društva iz 2017. godine (Chamberlain i sur., 2017) navode kako je od iznimne važnosti oboljele educirati o načinu kako adekvatno prilagoditi dozu prandijalnog inzulina unosu ugljikohidrata, razini GUK-a prije obroka te očekivanoj razini fizičke aktivnosti. Ističu kako je kod oboljelih koji su savladali brojanje ugljikohidratnih jedinica potrebno uključiti i brojanje masti i proteina (Chamberlain i sur., 2017) jer dokazano utječu na postprandijalnu glikemiju (Bell i sur., 2015), a bolja kontrola glikemije smanjuje rizik od razvoja komplikacija (Fullerton i sur., 2016).

Dijabetička ketoacidoza je najozbiljnija akutna komplikacija DMT1 koja se u prosjeku javlja kod 30–46 % djece s novodijagnosticiranom bolešću (Duca i sur., 2017). Iako je smrtnost uslijed dijabetičke ketoacidoze manja od 1 %, ona je povezana s vrlo lošim neurokognitivnim ishodima (Cameron i sur., 2014). Nije utvrđena značajna razlika u učestalosti ketoacidoze i pridržavanja dijabetičkim jedinicama između ove dvije skupine ispitanika s DMT1 (**Tablica 4**). Ipak, neočekivano je bilo što je u skupini koja se strogo pridržava brojanja dijabetičkih jedinica ketoacidoza zabilježena samo kod ispitanika s DMT1 i bolesti štitnjače. U literaturi se navodi kako je u oboljelih od DMT1 s bolesti štitnjače ketoacidoza moguća uz hipertiroidizam, odnosno Gravesovu bolest (Hage i sur., 2011). U ovom slučaju, radi se o ispitaniku koji je naveo kako ima novodijagnosticiranu HT bez terapije.

**Tablica 4** Učestalost ketoacidoze kod ispitanika s DMT1 i bolesti štitnjače (N=23) i kontrolne skupine (N=31)

Pridržavanje dijabetičkim jedinicama	DMT1 + HT		KONTROLA		p
	Ketoacidoza		Ketoacidoza		
	Ne (%)	Da (%)	Ne (%)	Da (%)	
Ne pridržavam se	13,0	0,0	16,6	6,7	0,556
Brojim samo jedinice ugljikohidrata	43,5	30,4	40,0	30,0	
Strogo se pridržavam	8,7	4,3	6,7	0,0	

Hi kvadrat test

Usporedbom konzumacije osnovnih šest skupina hrane između oboljelih s bolesti štitnjače i kontrolne skupine nisu utvrđene značajne razlike (**Tablica 5**).

**Tablica 5** Prosječni unosi šest osnovnih skupina hrane ispitanika s DMT1 i bolesti štitnjače (N=23) i kontrolne skupine (N=31)

Konzumacija (g/dan)	DMT1 + HT Sr. vrij. ± SD	KONTROLA Sr. vrij. ± SD	p
<b>Kruh i zamjene</b>	107,0 ± 53,2	104,5 ± 60,8	0,879
<b>Meso i zamjene</b>	116,1 ± 68,8	117,8 ± 74,8	0,934
<b>Mlijeko i zamjene</b>	374,6 ± 285,8	392,3 ± 225,0	0,800
<b>Povrće i zamjene</b>	337,0 ± 172,7	291,7 ± 169,7	0,344
<b>Voće i zamjene</b>	241,3 ± 135,4	246,8 ± 163,3	0,897
<b>Masnoće i zamjene</b>	11,1 ± 6,2	10,4 ± 7,3	0,628

Od povrća, obje skupine ističu kako se baziraju na zelenom lisnatom povrću dok gomoljasto povrće i mahunarke izbjegavaju „zbog visokog sadržaja škroba“ kako navode. Ranije je spomenuto kako mahunarke i kruciferno povrće poput kupusa, cvjetače i brokule sadrže goitrogene tvari koje mogu utjecati na morfologiju i funkciju štitnjače, djelujući izravno na žlijezdu ili na njene mehanizme djelovanja. Njihov unos je povezan i s rizikom od nastanka raka štitnjače te je potreban oprez kod osoba s genetskom predispozicijom za smanjeno nakupljanje joda u štitnjači i osobe s hipotireozom. Posljedice štetnog učinka goitrogena ovise o unosu joda i prisutnosti bolesti štitnjače, ukoliko je unos joda adekvatan, sinteza hormona štitnjače može biti dostatna (Gaitan, 1988; Šarkanj i sur., 2010).

Iz skupine meso i zamjene obje skupine navode kako najčešće konzumiraju piletinu, riba se jede jednom u dva tjedna dok ostale vrste mesa (puretina, svinjetina, govedina, junetina i sl.) se konzumiraju na mjesečnoj bazi. Upravo su namirnice životinjskog podrijetla najvažniji izvor joda u ljudskoj prehrani, ponajprije morska riba i plodovi mora poput školjki, sardina, škampi, lososa i tune, kao i mlijeko i mliječni proizvodi i jaja (Liontiris i sur., 2017). Treba napomenuti kako su jedino u skupini ispitanika s dijagnozom HT-a dva ispitanika navela kako su u

potpunosti isključili mlijeko i mliječne proizvode iz prehrane. Oba ispitanika navode kako su na internetu pročitali kako bi kod hipotireoze trebalo isključiti ove proizvode i oba ispitanika navode poboljšanje simptoma.

U stanju dugotrajnog nedostatnog unosa joda (ispod preporučenog unosa od 150 µg/dan za odrasle osobe) dolazi do smanjenja sinteze hormona štitnjače i povećanja koncentracije TSH. Smatra se da više od dvije milijardi ljudi živi na područjima s nedostatkom joda. Danas je kuhinjska sol u Hrvatskoj najvažniji izvor joda u svakodnevnoj prehrani zbog vrlo visokog dnevnog unosa koji u odrasloj populaciji, ovisno o regiji iznosi 11,6 g (Jelaković i sur., 2009). Jodiranje kuhinjske soli se provodi od 1953. godine (Jukić i sur., 2008) a 1996. godine je nakon niza epidemioloških istraživanja na prostoru Hrvatske donesen novi pravilnik kojim se propisuje viša količina kalij jodida kojom se obogaćuje kuhinjska sol (Duraković i sur., 2017; Liontiris i sur., 2017; Kusić, 1996). U **Tablici 6** prikazana je učestalost konzumacije soli u skupini ispitanika s bolesti štitnjače.

**Tablica 6** Praksa dosoljavanja hrane među ispitanicima s DMT1 i bolesti štitnjače (N=23) i kontrolne skupine (N=31)

Dodajete li sol svojim obrocima?	DMT1 + HT		KONTROLA	
	n	%	n	%
Gotovo uvijek i prije nego probam jelo	4	17,4	5	16,1
Samo kad jelo nije dovoljno slano	16	69,6	23	74,2
Nikada	3	13,0	3	9,7

Ispitanici s bolesti štitnjače u usporedbi s kontrolnom skupinom češće dosoljavaju jelo i prije nego su ga probali (17,4 % u odnosu na 16,1 %,  $p=0,008$ , Hi kvadrat test). Ovi rezultati ukazuju na potrebu edukacije oboljelih od DMT1 s bolesti štitnjače u pogledu izvora joda u svakodnevnoj prehrani.

Promatranjem odabranih karakteristika ispitanika i njihove prehrane utvrđeno je kako je kod ispitanika s DMT1 i bolesti štitnjače češća konzumacija brze hrane povezana s višim ITM-om ( $r=0,735$ ) dok je konzumacija alkohola povezana s nižom vrijednosti HbA1c ( $r=-0,556$ ) (**Tablica**

7). Rezultati za konzumaciju alkohola su očekivani s obzirom da su ispitanici naveli da konzumiraju crveno vino. Umjerena konzumacija alkohola ima pozitivne metaboličke učinke kod dijabetesa (Bantle i sur., 2008) a crveno vino se posebno ističe zbog svog sastava, posebice polifenola (Snopek i sur., 2018; Al-Awwadi i sur., 2004).

**Tablica 7** Korelacija između odabranih karakteristika ispitanika s DMT1 i bolesti štitnjače (N=23) i kontrolne skupine (N=31)

	DMT1 + HT		KONTROLA			
	Konzumacija/dan		Konzumacija/dan			
	Brza hrana	Alkohol	Slatkiši	Sokovi	Meso	Kruh
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,735*	0,003	0,153	0,439*	-0,518*	-0,481*
<b>Dijagnoza dijabetesa (godina)</b>	-0,216	0,062	0,121	0,012	-0,281	-0,200
<b>HbA1c (%)</b>	-0,211	-0,556*	0,500*	-0,043	-0,006	0,222

ITM – indeks tjelesne mase, HbA1c – glikolizirani hemoglobin; Pearsonov koeficijent korelacija, \*označava statističku značajnost kod  $p < 0,05$

S druge strane, u kontrolnoj skupini je utvrđeno kako su viša konzumacija mesa ( $r = -0,518$ ) i kruha ( $r = -0,481$ ) povezani s nižim ITM-om, dok je češća konzumacija sokova povezana s višim ITM-om ( $r = 0,439$ ). Češća konzumacija slatkiša je povezana s višim HbA1c ( $r = 0,500$ ) (**Tablica 7**).

Iako se većina ispitanika s autoimunom bolesti štitnjače, njih 81,8 % pridržava samo dijabetičke dijete i navedenih principa, 13,6 % ispitanika je na prehrani bez glutena dok je jedan ispitanik na drugim režimima prehrane (tzv. autoimuni protokol). Treba istaknuti kako su svi ovi ispitanici naveli da su se odlučili na promjenu prehrane nakon vlastitog istraživanja na internetu.

Uzimajući u obzir autoimunu etiologiju DMT1 i njezinu koegzistenciju s nizom autoimunih bolesti, među kojima je i celijakija (Kurien i sur., 2016) danas ipak nema dovoljno dokaza koji bi išli u korist isključivanja glutena iz prehrane kod asimptomatskih osoba (Vyas i Jain, 2017). Treba imati u vidu da ukoliko se gluten isključi iz prehrane, dodatno se komplicira kontrola nad

prehranom a to može negativno utjecati na njihov nutritivni status (Niland i Cash, 2018; Vyas i Jain, 2017).

Rezultati pokazuju kako se oboljeli u značajnoj mjeri okreću alternativnim rješenjima koja pronalaze na internetu. Upravo su subjektivna i anegdotalna svjedočanstva ljudi koji svoje savjete o prehrani objavljuju na različitim portalima i društvenim mrežama opasna jer su često neprovjerena, djelomična pa čak i lažna. Istraživanje koje je provelo Sveučilište u Birminghamu je pokazalo kako „influenseri“ koji daju savjete o prehrani nemaju formalno obrazovanje iz nutricionizma ili sličnog područja - svega dva od devet imaju formalno obrazovanje, a samo jedan je certificiran u području prehrane. Osim toga, prijedlozi recepata, posebice onih koje preporučuju za gubitak tjelesne mase daleko premašuju preporučene unose i energije i makronutrijenata (Southey, 2019).

## **5. ZAKLJUČCI**

---

Na osnovu dobivenih rezultata može se zaključiti slijedeće:

- Među oboljelima od DMT1 utvrđeno je da 22/101 (21,8 %) ima HT, dok 1/101 (0,1 %) ima Gravesovu bolest. Rezultati potvrđuju literaturne podatke o većoj učestalosti među ženskim spolom. Oboljeli su niže prosječne dobi ( $27,5 \pm 10,1$  godina; 7 do 50 godina) od one koja se navodi kao najrizičnija u literaturi (40 – 60 godina).
- Prema izračunatom ITM-u, 21 % oboljelih s bolesti štitnjače spada u kategoriju povećane tjelesne mase (ITM 25,0 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>), dok za razliku od ispitanika koji nemaju vezanu autoimunu bolest štitnjače uz DMT1, čak je 10,5 % pretilih. Ovo može biti rezultat HT-a kojeg najčešće prati smanjeno izlučivanje hormona štitnjače odnosno stanje hipotireoze uslijed čega se usporava metabolizam te dolazi do porasta tjelesne mase.
- Dvije trećine ispitanika iz obje skupine se pridržava isključivo brojanja jedinica ugljikohidrata. Ipak 13,0 % ispitanika s DMT1 i bolesti štitnjače u usporedbi sa 6,7 % ispitanika s DMT1 se strogo pridržava brojanja dijabetičkih jedinica. U skupini ispitanika koji se strogo pridržavaju brojanja dijabetičkih jedinica, ketoacidoza je zabilježena samo kod ispitanika s DMT1 i bolesti štitnjače (4,3 %).
- Nisu utvrđene razlike u konzumaciji osnovnih šest skupina hrane, iako ispitanici s DMT1 i bolesti štitnjače jedu više povrća ( $337,0 \pm 172,7$  g/dan u odnosu na  $291,7 \pm 169,7$  g/dan) pri tome navodeći kako glavninu unosa odlazi na zeleno lisnato povrće koje je najvažniji izvor goitrogenih tvari iz prehrane. Također, samo su ispitanici s DMT1 i bolesti štitnjače naveli da su u potpunosti isključili mlijeko i mlječne proizvode iz prehrane. Osim toga, oni češće pribjegavaju prelasku na bezglutensku prehranu, za koju kod asimptomatskih dijabetičara nema dokaza koji bi govorili u korist njezine primjene, a za sobom nosi cijeli niz rizika poglavito u pogledu lošeg nutritivnog statusa. Ispitanici navode internet kao mjesto informiranja o isključenju mlijeka i/ili glutena.
- Utvrđena je značajna razlika u dosoljavanju jela i prije nego se isto proba; 17,4 % ispitanika s DMT1 i bolesti štitnjače u usporedbi s 16,1 % ispitanika s DMT1 ( $p=0,008$ ).

Dobiveni rezultati, iako na malom broju ispitanika daju uvid u karakteristike prehrane oboljelih od DMT1 s autoimunom bolesti štitnjače. Potreba za edukacijom ove skupine oboljelih od DMT1 je od iznimne važnosti jer su rezultati pokazali nedovoljnu informiranost o izvorima joda u prehrani (posebice joda u kuhinjskoj soli), kao i izvorima goitrogenih tvari u različitom povrću. Internetski izvori često nisu adekvatan izvor informacija te bi stoga dobiveni rezultati mogli poslužiti u edukaciji ove ranjive skupine DMT1



## **6. LITERATURA**

- Al-Juboori I, Rafi AR, Hussein A: Estimation of Serum Copper, Manganese, Selenium, and Zinc in Hypothyroidism Patients. *European Journal of Biology* 68(2): 121-126, 2009.
- Altabas V, Berković M, Bečejac B, Solter M: Bone Remodeling and Thyroid Function. *Acta Clinica Croatica* 46(1): 41-47, 2007.
- Al-Awwadi N, Azay J, Poucheret P, Cassanas G, Krosniak M, Auger C, Gasc F, Rouanet JM, Cros G, Teissèdre PL: Antidiabetic activity of red wine polyphenolic extract, ethanol, or both in streptozotocin-treated rats. *Journal of agricultural and food chemistry* 52(4): 1008-1016, 2004.
- ADA, American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2015: Summary of revision. *Diabetes Care* 38:1:S4, 2015.
- Anić I: *Fenotipska karakterizacija ispitanika oboljelih od Hashimotovog tireoiditisa*. Doktorska disertacija. Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet, 2017.
- Bajaj JK, Poonam S, Salwan S: Various possible toxicants involved in thyroid dysfunction: A Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 10(1): FE01, 2016.
- Bantle AE, Thomas W, Bantle JP: Metabolic effects of alcohol in the form of wine in persons with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 57(2): 241-245, 2008.
- Baretić M: 100 godina Hashimotova tireoiditisa, bolesti koja još uvijek intrigira – prikaz bolesnice. *Acta medica Croatica* 65(5): 453-456, 2012.
- Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA: Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* 38(6): 1008-1015, 2015.
- Bolon B: Cellular and molecular mechanisms of autoimmune disease. *Toxicologic pathology* 40(2): 216-229, 2012.

- Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J, Neil JJ, Wellard RM, Mackay M, Inder TE: Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* 37(6): 1554-1562, 2014.
- Chaker L, Lightart S, Korevaar TIM, Hofman A, Franco OH, Peeters RP, Denghan A: Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *BMC Medicine* 14: 150, 2016.
- Chamberlain JJ, Kalyani RR, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N, Herman WH: Treatment of type 1 diabetes: synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Annals of Internal Medicine* 167(7): 493-498, 2017.
- Čvorišćec D, Čepelak I: *Štrausova medicinska biokemija*. Medicinska naklada: Zagreb, 2009.
- Demir K, Altıncık A, Abacı A, Büyükgebiz A, Böber E: Growth of children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2(2): 72, 2010.
- Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A: Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. *Diabetes Care* 40(9): 1249-1255, 2017.
- Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G: The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 75: 1-9, 2011.
- Duntas LH: Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nature Reviews Endocrinology* 4(8): 454, 2008.
- Duraković D, Jašić M, Avdić A: Utjecaj unosa joda sa soli i goitrogena iz hrane na poremećaj funkcije štitne žlijezde. *Hrana u zdravlju i bolesti: znanstveno – stručni časopis za nutricionizam i dijetetiku* 6: 15 -21, 2017.
- Douyon L, Schteingart DE: Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 31(1): 173-189, 2002.

- 
- Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS: Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 37: 1, 2014.
- Fasano A: Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1258(1): 25-33, 2012.
- Friedman M: Thyroid autoimmune disease. *Journal of Restorative Medicine* 2(1): 70-81, 2013.
- Franceschi D: Dijagnoza i terapija hipotireoze. *Diplomski rad*. Medicinski fakultet, Zagreb, 1-8, 2014.
- Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A: Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2): CD009122, 2014.
- Giancchetti E, Fierabracci A: Recent Advances on Microbiota Involvement in the Pathogenesis of Autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences* 20(2): 283, 2019.
- Hage M, Zantout MS, Azar ST: Thyroid disorders and diabetes mellitus. *Journal of Thyroid Research* 2011: 439463, 2011.
- Hargreaves AJ: The Role of Thyroid Hormones in Neural Development. U *Thyroid Disorders*. Springer, pp. 45- 59, 2016.
- Hassan A: Subclinical Hypothyroidism. U *Thyroid Disorders*. Springer, pp. 203-224, 2016.
- Hnrique Vara L, Manita I, Portugal J: Thyroiditis. U *Thyroid Disorders*. Springer, pp. 87-116, 2016.
- Hwang GB, Yoon JS, Park KJ, Lee HS, Hwang JS: Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with type 1 diabetes: a long-term follow-up study. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 23(1): 33–37, 2018.
- IDF, International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.

- IOTF, International Obesity Task Force: Extended International (IOTF) Body Mass Index CutOffs for Thinness, Overweight and Obesity in Children. IOTF, 2016. <http://www.worldobesity.org/resources/child-obesity/newchildcutoffs/> [02.07.2019.]
- Imam SK: Thyroid: A General Overview. U *Thyroid Disorders*. Springer, pp. 3-9, 2016.
- Jelaković B, Premužić V, Čvorišćec D, Erceg I, Fuček M, Jelaković M, Jovanović A, Kaić-Rak A, Laganović M, Lederer P, Pećin I, Perković M, Reiner Ž, Sertić J, Špišić T: Salt mapping in Croatian. Croatian action on salt and health (CRASH). *Lječnički vjesnik* 131(3-4): 87-92, 2009.
- Jukić T, Dabelić N, Rogan SA, Nöthig-Hus D, Lukinac L, Ljubičić M, Kusić Z: The story of the Croatian village of Rude after fifty years of compulsory salt iodination in Croatia. *Collegium antropologicum* 32(4): 1251-1254, 2008.
- Jukić T, Punda M, Franceschi M, Staničić J, Granić R, Kusić Z: Amiodaron i funkcija štitnjače. *Lječnički vjesnik* 137(5-6): 181-8, 2015.
- Lawrence AD, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Alisha VL, Sloan Devlin A, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ: Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505(7484): 559, 2014.
- Lebastchi J, Herold KC: Immunologic and metabolic biomarkers of  $\beta$ -cell destruction in the diagnosis of type 1 diabetes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2(6): 2012.
- Lerner A, Shoenfeld Y, Matthias T: Adverse effects of gluten ingestion and advantages of gluten withdrawal in nonceliac autoimmune disease. *Nutrition Reviews* 75(12): 1046-1058, 2017.
- Liontiris MI, Elias EM: A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine* 20(1): 51-56, 2017.

- 
- López-Guarnido O, Urquiza-Salvat N, Saiz M, Lozano-Paniagua D, Rodrigo L, Pascual-Geler M, Lorente JA, Alvarez-Cubero MJ, Rivas A: Bioactive compounds of the Mediterranean diet and prostate cancer. *The Aging Male* 21(4): 251-260, 2018.
- Losurdo G, Principi M, Iannone A, Amoroso A, Ierardi E, Di Leo A, Barone M: Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm. *World Journal of Gastroenterology* 24(14): 1521, 2018.
- Kawasaki E: Type 1 Diabetes and Autoimmunity. *Clinical Pediatric Endocrinology* 23(4): 99–105, 2014.
- Kawicka A, Regulska-Ilow B: Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej* 69: 80-90, 2015.
- Kim MS, Quintos JB: Mauriac syndrome: growth failure and type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Endocrinology Review* 5 (Suppl. 4): 989-993, 2008.
- Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grütters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW: Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 25(8): 1346-1350, 2002.
- Krysiak R, Witold S, Bogusław O: The Effect of Gluten-Free Diet on Thyroid Autoimmunity in Drug-Naïve Women with Hashimoto's Thyroiditis: A Pilot Study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 127(7): 417-422, 2018.
- Kurien M, Mollazadegan K, Sanders DS, Ludvigsson JF: Celiac disease increases risk of thyroid disease in patients with type 1 diabetes: a nationwide cohort study. *Diabetes Care* 39(3): 371-375, 2016.
- Kusić Z, Novi hrvatski propis o jodiranju soli. *Liječnički vjesnik* 118: 306, 1996.
- Martinov T, Brian TF: Type 1 diabetes pathogenesis and the role of inhibitory receptors in islet tolerance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2019. doi: 10.1111/nyas.14106.
-

- 
- Maxwell Christy, Volpe SL: Effect of zinc supplementation on thyroid hormone function. *Annals of Nutrition and Metabolism* 51(2): 188-194, 2007.
- Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, Lazarus JH, Pearce SHS, Vaidya B, Gough SC, Franklyn JA: Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(12): 4873-4880, 2006.
- Niland B, Cash BD: Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non-celiac disease patients. *Gastroenterology & Hepatology* 14(2): 82, 2018.
- Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I, Bonifaz LC, Boudin H, Neunlist M, Bueno SM, Kalergis AM, Riedel CA: Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. *Frontiers in Microbiology* 9: 432, 2018.
- Pavlić Renar I: Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 1. *Medix* 80(81): 100-106, 2009.
- Romano L, De Santis GL, Gualtieri P, Merra G: Thyroid disorders and Mediterranean diet: which way to prevent metabolic complications. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 21(16): 3531, 2017.
- Rojnić Putarek N: Povezanost biljega polimorfizma gena HLA razreda II, CTLA-4 i PTPN22 te specifičnih autoantitijela protiv beta stanica Langerhansovih otočića s nastankom dijabetesa melitusa tipa 1 u bolesnika s autoimunom bolešću. *Doktorska disertacija*. Sveučilište u Zagrebu, 2015.
- Ruchała M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A: The influence of lactose intolerance and other gastro-intestinal tract disorders on L-thyroxine absorption. *Endokrynologia Polska* 63(4): 318-323, 2012.
- Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, De Sanctis P, Giovannini C, D'Archivio M, Masella R: Anti-inflammatory activity of extra virgin olive oil polyphenols: which role in the prevention and treatment of immune-mediated inflammatory diseases? *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets* 18(1): 36-50, 2018.

- 
- Schley PD, Field CJ: The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. *British Journal of Nutrition* 87(2): 221-230, 2002.
- Schmitz L, Ferrari N, Schwiertz A, Rusch K, Woestmann U, Mahabir E, Graf C: Impact of endurance exercise and probiotic supplementation on the intestinal microbiota: a cross-over pilot study. *Pilot and Feasibility Studies* 5(1): 76, 2019.
- Snopek L, Mlcek J, Sochorova L, Baron M, Hlavacova I, Jurikova T, Kizek R, Sedlackova E, Sochor J: Contribution of red wine consumption to human health protection. *Molecules* 23(7): 1684, 2018.
- Solter M: *Bolesti štitnjače – klinička tireoidologija*. Medicinska naklada: Zagreb, pp. 1-143, 2007.
- Solter D: Osjetljivost osi hipofiza-hormoni štitnjače u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika. *Doktorska disertacija*. Sveučilište u Zagrebu, 2014.
- Southey F: Social media influencers unfit for weight management advice: 'Misinformation can undermine public health campaigns'. Nutraingredients.com William Reed Business Media Ltd, Objavljeno: 30.04.2019.
- Stassi G, De Maria R: Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nature Reviews Immunology* 2(3): 195, 2002.
- Swain M, Swain T, Mohanty BK: Autoimmune thyroid disorders—An update. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 20(1): 9, 2005.
- Šarkanj B, Delaš F, Klapac T, Rački ĐV: *Kemijske i fizikalne opasnosti u hrani*. Hrvatska agencija za hranu, 2010.
- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET: The incidence of thyroid disorders in the community; a twenty-year follow up of the Whickahm survey. *Clinical Endocrinology* 43: 55-68, 1995.



- Van Zuuren EJ: Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis: summary of a Cochrane Systematic Review. *European Thyroid Journal* 3(1): 25-31, 2014.
- Vara Luiz H, Manita I, Portugal J: Thyroiditis. U *Thyroid Disorders*, Springer, pp. 87-116, 2016.
- Vrca Botica M, Pavlić Renar I i sur.: *Šećerna bolest u odraslih*. Školska knjiga: Zagreb, 2012.
- Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B: *Interna Medicina*. Naklada Ljevak: Zagreb, 2008.
- Vyas V, Jain V: Celiac disease & type 1 diabetes mellitus: Connections & implications. *The Indian Journal of Medical Research* 145(1): 4, 2017.
- World Health Organization: BMI classification, 2006.  
[http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html) [02.07.2019.]
- WHO, World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, Second edition. WHO: Geneva, 2005.
- Žunec R, Grubić Z, Balen S: Važnost imunogenetike u transplantaciji organa. *Medix* 17(92/93): 208-213, 2011.