

# Opravdanost nutritivnih intervencija u oboljelih od Hashimotovog tireoditisa

---

**Matković Melki, Karmen**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:662832>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Karmen Matković Melki

**OPRAVDANOST NUTRITIVNIH INTERVENCIJA U OBOLJELIH OD  
HASHIMOTOVOG TIREOIDITISA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.



Poslijediplomski specijalistički studij: „Fitofarmacija s dijetoterapijom“

Mentor specijalističkog rada: prof. dr. sc. Dubravka Vitali Čepo.

Specijalistički rad obranjen je dana 7. listopada 2021. godine na Farmaceutsko - biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Dubravka Vitali Čepo
2. prof. dr. sc. Sanda Vladimir - Knežević
3. dr. sc. Ivana Kraljević

Rad ima 143 lista.

## **Predgovor**

Specijalistički rad je izrađen pod vodstvom prof. dr. sc. Dubravke Vitali Čepo, na Zavodu za kemiju prehrane Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Dubravki Vitali Čepo na stručnom vodstvu i prijateljskoj atmosferi koju mi je pružala tijekom izrade specijalističkog rada.*

*Veliko hvala voditeljici specijalističkog studija, prof. dr.sc. Sandi Vladimir - Knežević na pristupačnosti i pomoći tijekom specijalističkog studija.*

*Također, puno hvala Poliklinici Leptir, Editi i Anti Škaro na podršci tijekom mog čitavog profesionalnog rada i specijalističkog studija.*

*Hvala od srca mojoj Teni na stručnoj pomoći i prijateljskim savjetima.*

*Hvala obitelji, posebno suprugu Deanu na strpljenju i podršci.*

*Ovaj rad posvećujem najdražim osobama na svijetu, mojoj Karli Dei i Antoniu kao podsjetnik da se stjecanje znanja i upornost uvijek isplate i da je najvažnije raditi ono što te ispunjava.*

## SAŽETAK

Hashimotov tireoiditis (HT) je organ-specifična autoimuna bolest koju karakterizira kronična upala štitne žlijezde s limfocitnom infiltracijom tkiva i pozitivnim nalazom tiroidnih antitijela. Za optimalan rad štitnjače ključni su specifični mikronutrijenti; u prvom redu jod, selen, željezo i vitamin D, zbog čega se sve više istražuje njihova uloga u etiologiji, prevenciji i podršci liječenju HT-a. Istraživani su i učinci različitih obrazaca prehrane, iako još uvijek ne postoje službene smjernice za nutritivnu podršku oboljelih od HT-a.

Cilj ovog rada je dati sustavni pregled rezultata istraživanja o mogućnostima nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a te ju vrednovati kao opravdanu komplementarnu strategiju u prevenciji i liječenju hipotireoze uzrokovane HT-om, ali i samog HT-a.

Metode rada uključivale su pregled dostupne znanstvene literature na temu utjecaja mikronutricije i prehrane na razvoj HT-a i komorbiditeta. Također su pregledani radovi koji su istraživali značajne interakcije hrane i dodataka prehrani s levotiroksinom kao terapijom izbora kod hipotireoze uzrokovane HT-om i radovi koji su analizirali sastav i utjecaj crijevne mikrobiote u oboljelih od HT-a na razvoj i tijek bolesti.

Utvrđena je opravdanost individualne suplementacije u cilju korekcije dokazanih deficita specifičnih vitamina i mineralnih tvari, kao i opravdanost primjene probiotika s ciljem prevencije ili podrške liječenju disbioze crijeva u oboljelih od HT-a. Potvrđena je preporuka vremenski odvojenog uzimanja levotiroksina i hrane/dodataka prehrani zbog prevencije klinički značajnih interakcija. Od nutritivnih intervencija najperspektivnijom se pokazala opravdanost provođenja mediteranske prehrane zbog visoke adherencije i koristi u prevenciji i podršci liječenju HT-a i komorbiditeta. Djelomično su opravdane mogućnosti individualne primjene i ostalih nutritivnih intervencija poput veganske/vegetarijanske prehrane te različitih eliminacijskih prehrana (bezglutenske, prehrane niskog FODMAP-a, LCHF/ ketogene, Paleo prehrane, autoimunog protokola). Naglasak je na preporuci provođenja navedenih prehranbenih modela isključivo nakon individualne procjene, pod strogom kontrolom stručnjaka. Nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a trebale bi biti pod nadzorom multidisciplinarnog tima (liječnik, nutricionist, farmaceut, psiholog), a u kliničkoj praksi treba poticati nutricionističko savjetovanje.

Zaključci rada potvrđuju postavljenu hipotezu da se primjenom specifičnih obrazaca prehrane i ciljanom individualnom suplementacijom može doprinijeti prevenciji ili ublažavanju simptoma HT-a, hipotireoze uzrokovane HT-om i simptoma najčešćih sekundarnih komorbiditeta.

**Ključne riječi:** autoimuna bolest štitnjače, Hashimotov tireoiditis, hipotireoza, nutritivna intervencija, mikronutricija, mediteranska prehrana

## SUMMARY

Hashimoto's thyroiditis (HT) is an organ-specific autoimmune disease characterized by chronic inflammation of the thyroid gland with lymphocytic tissue infiltration and serum positive thyroid autoantibodies. For optimal thyroid function, emphasis is set on specific micronutrients; iodine, selenium, iron and vitamin D, with increasing number of studies regarding their role in etiology, prevention and treatment of HT. Application of different dietary models has also been investigated, although there are still no official guidelines for nutritional support in HT patients.

The aim of this literature review is to give a systematic overview of the latest research results on possibilities of nutritional intervention in patients with HT and to evaluate them as a justified complementary strategy for the prevention and treatment of hypothyroidism caused by HT and HT itself.

Methods included a review of the available scientific literature on the influence of vitamin/mineral supplementation and nutrition on the development of HT and its comorbidities. Occurrence of significant food/dietary supplements - levothyroxine interactions, and significance of the intestinal microbiota on disease development and course were also investigated.

Tailored micronutrient supplementation for the correction of proven micronutritive deficiencies, as well as probiotic supplementation for the prevention or treatment of intestinal dysbiosis in patients with HT was justified. The recommendation of time-separate administration of levothyroxine and food / dietary supplements to prevent clinically significant interactions that reduce drug absorption and effectiveness was confirmed. The most promising and justified nutritional intervention is Mediterranean diet, due to high patient adherence and proven benefits in the prevention and support in treatment of HT and its comorbidities. Application of other nutritional interventions such as vegan / vegetarian diet, and various elimination diets (gluten-free, low FODMAP diet, LCHF / ketogenic, Paleo diet, autoimmune protocol) was found to be only partially justified. When recommending elimination diet, emphasis should be set on comprehensive individual counselling of HT patient, and conduction of therapy under strict expert supervision. Nutritional interventions in HT patients should be implemented by a multidisciplinary team (physician, dietitian, pharmacist, psychologist) and nutrition counselling should be encouraged in clinical practice.

Hypothesis that the application of specific dietary patterns and targeted individual supplementation can contribute to the prevention or alleviation of symptoms of HT, hypothyroidism caused by HT and the symptoms of the most common secondary comorbidities was confirmed.

**Keywords:** autoimmune thyroid disease, Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, nutritional intervention, micronutrition, Mediterranean diet

## SADRŽAJ

SAŽETAK .....	III
SUMMARY .....	IV
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
<b>1.1. Štitna žlijezda.....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Anatomija i fiziologija štitne žlijezde.....	1
1.1.2. Hormoni štitnjače.....	2
1.1.3. Poremećaji rada štitne žlijezde.....	5
<b>1.2. Hashimotov tireoiditis (HT) .....</b>	<b>6</b>
1.2.1. Etiologija i patofiziologija HT-a.....	6
1.2.2. Klinička slika bolesti.....	8
1.2.3. Dijagnostika HT-a.....	9
1.2.4. Čimbenici rizika za razvoj HT-a.....	10
1.2.5. Prevalencija HT-a.....	10
1.2.6. Utjecaj HT-a i HT-om uzrokovane hipotireoze na organske sustave.....	11
<b>1.3. Liječenje HT -a.....</b>	<b>14</b>
<b>1.4. Prehrana i HT.....</b>	<b>17</b>
1.4.1. Nutritivni status oboljelih od HT-a.....	17
1.4.2. Službene smjernice za prehranu i suplementaciju u pacijenata s HT-om.....	20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	24
3. MATERIJAL I METODE.....	25
4. REZULTATI - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	26
<b>4.1. Crijevna mikrobiota i zdravlje štitnjače.....</b>	<b>26</b>
4.1.1. Profil crijevne mikrobiote u oboljelih od HT-a.....	26
4.1.2. Disbioza, imuni odgovor i gastrointestinalni simptomi HT-a.....	29
4.1.3. Disbioza i aktivnost štitnjače.....	30
4.1.4. Disbioza i mikronutricija.....	30
4.1.5. Učinkovitost suplementacije probioticima kod HT-a.....	31
<b>4.2. Suplementacija/mikronutricija kod HT-a.....</b>	<b>32</b>
4.2.1. Jod (I).....	32
4.2.1.1. Status joda u oboljelih od HT-a.....	34
4.2.2. Selen (Se).....	36
4.2.2.1. Status selena u oboljelih od HT-a.....	37
4.2.3. Željezo (Fe).....	40
4.2.3.1. Status željeza u oboljelih od HT-a.....	42
4.2.4. Vitamin D.....	44
4.2.4.1. Status vitamina D u oboljelih od HT-a.....	45



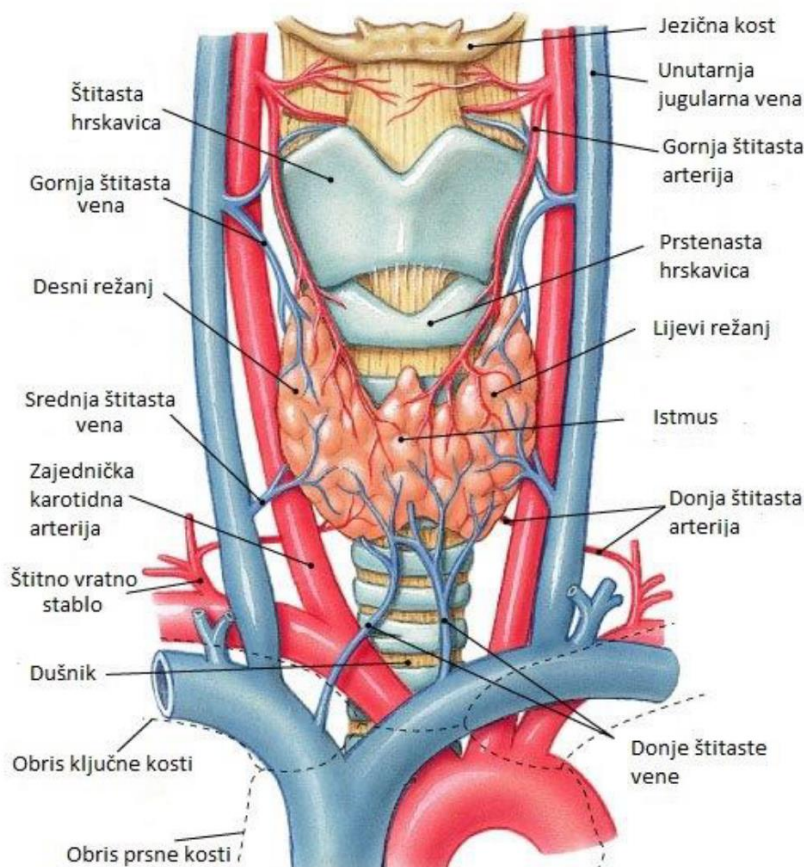
4.2.5.	Ostali mikronutrijenti.....	48
4.2.5.1.	<i>Vitamini B skupine</i> .....	48
4.2.5.2.	<i>Cink (Zn)</i> .....	49
<b>4.3.</b>	<b>Pregled nutritivnih intervencija za oboljele od HT-a</b> .....	<b>51</b>
4.3.1.	Goitrogeni.....	52
4.3.2.	Bezglutenska prehrana.....	56
4.3.3.	Low FODMAP prehrana.....	60
4.3.4.	Mediteranska prehrana.....	63
4.3.5.	Vegetarijanska/ veganska prehrana.....	66
4.3.6.	Ostale nutritivne intervencije.....	67
4.3.6.1.	<i>Paleo prehrana</i> .....	67
4.3.6.2.	<i>LCHF/ketogena prehrana</i> .....	69
4.3.6.3.	<i>Intermitentni post</i> .....	71
4.3.6.4.	<i>Autoimuni protokol (AIP)</i> .....	73
<b>4.4.</b>	<b>Interakcije hrana/dodatak prehrani - lijek kod pacijenata s HT-om</b> .....	<b>76</b>
4.4.1.	Interakcije LT4 s lijekovima.....	77
4.4.2.	Interakcije LT4 s hranom i dodacima prehrani.....	80
4.4.3.	Gastrointestinalni poremećaji i apsorpcija LT4.....	82
5.	RASPRAVA.....	84
<b>5.1.</b>	<b>Prevenција i/ili odgađanje razvoja HT-a prehranom i mikronutricijom</b> .....	<b>84</b>
5.1.1.	Crijevna mikrobiota i HT.....	84
<b>5.2.</b>	<b>Mikronutricija i HT</b> .....	<b>86</b>
<b>5.3.</b>	<b>Prehrambeni obrasci i HT</b> .....	<b>91</b>
5.3.1.	Zapadnjačka prehrana.....	92
5.3.2.	Nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a.....	94
6.	ZAKLJUČAK.....	106
7.	LITERATURA.....	114
8.	ŽIVOTOPIS.....	137

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

## 1.1. Štitna žlijezda

### 1.1.1. Anatomija i fiziologija štitne žlijezde

Štitnjača ili štitna žlijezda (*lat. glandula thyroidea*), neparna je endokrina žlijezda, smještena ispod grkljana i štitnjačine hrskavice u prednjoj strani vrata, ispred i sa strana dušnika. Ukupne je prosječne mase 15 do 25 g te je teža u muškaraca nego u žena. Ova žlijezda leptirastog je odnosno štitastog oblika od kud joj i potječe ime, a građena je od dva vaskularizirana spužvasta parenhimska režnja. Na posteriornoj strani žlijezde smještene su četiri paratiroidne (doštitne) žlijezde. Lijevi i desni režanj štitne žlijezde spojeni su istmusom (tkivnom premosnicom) (1) dok u 50% pojedinaca štitnjača anatomski sadrži i srednji, tzv. piramidalni režanj (Slika 1).



**Slika 1.** Anatomija i fiziologija štitne žlijezde, prilagođeno prema Sharma, A.N., Levy, D.L., 2013. (2)

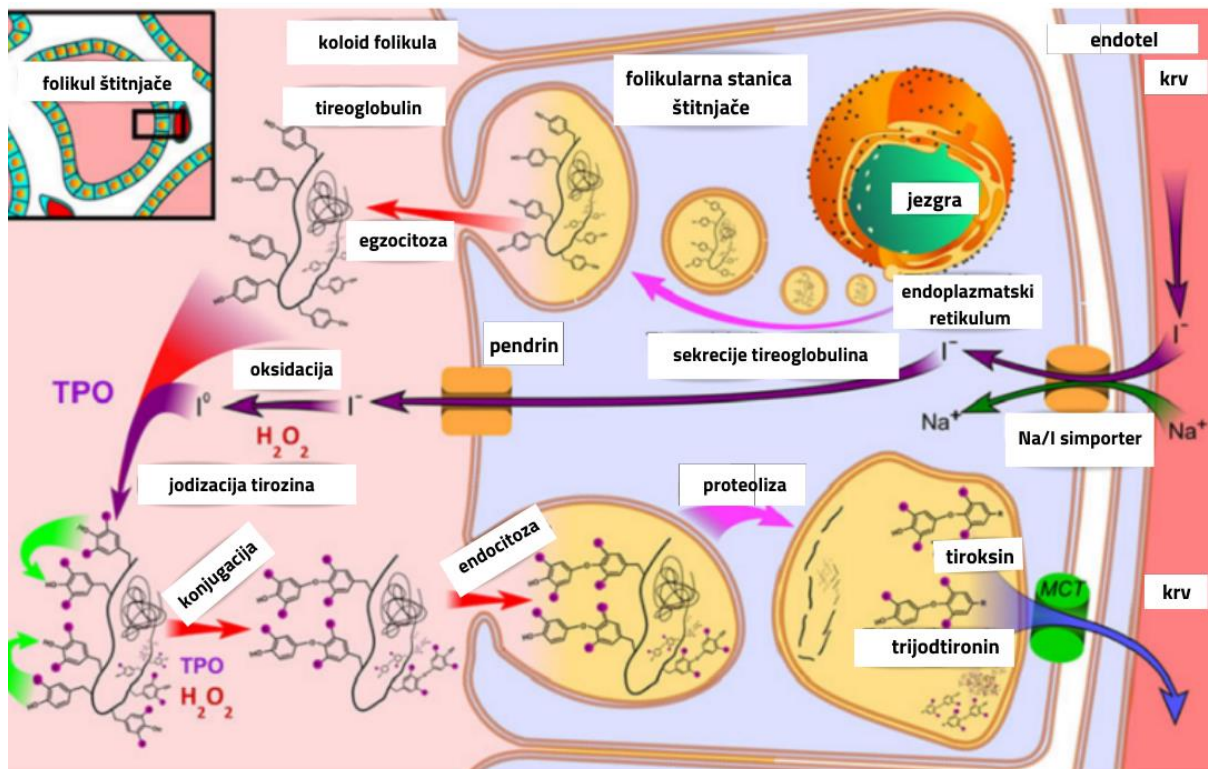
Režnjevi su građeni od folikula ispunjenih koloidom. Svaki režanj sadrži 20 do 40 folikula, a svaki pojedini folikul gradi monosloj kubičnih epitelnih stanica, tireocita, koje okružuju folikularni lumen ispunjen acidofilnom koloidnom tekućinom. Tireociti su polarizirane stanice s bazolateralnom površinom okrenutom prema ektrafolikularnom prostoru i apikalnom površinom prema folikularnom lumenu (3).

U tireocitima nalaze se lizosomska tijela i sekretorne vakuole. Izlučivanje hormona štitnjače iz tireocita odvija se na apikalnoj strani čime je štitnjača jedina ljudska žlijezda u kojoj se sintetizirani hormoni pohranjuju izvanstanično u koloidu. Folikuli su ugrađeni u labavo vezivno tkivo kroz koju prolaze živci i limfa i mreža kapilara do kojih nutrijente dovode tiroidne arterije (3, 4). Glavni glikoprotein kojeg sintetiziraju tireociti i luče ga u koloid je tireoglobulin (Tg). On čini do 80% proteina štitnjače, a njegova dimerna proteinska molekula mjesto je sinteze i skladištenja hormona štitnjače. Tg u svojoj strukturi sadrži četiri hormonogena mjesta gdje se na tri N-kraja proizvodi hormon 3,5,3',5'-tetrajod -L- tironin ili tiroksin (T4), dok se na četvrtom, C-terminalnom mjestu proizvodi hormon 3,3',5' -trijod -L- tironin ili trijodtironin (T3) (1).

### 1.1.2. Hormoni štitnjače

Sinteza hormona (Slika 2) u tireocitima može se podijeliti u tri glavna koraka: unos jodida, oksidacija jodida i izlučivanje hormona štitnjače. Organski jod iz hrane se reducira do jodida (I<sup>-</sup>), oblika potrebnog za biosintezu hormona štitnjače. Štitnjači je potrebno oko 150 mg jodida za svakodnevnu aktivnost te ga aktivno akumulira iz krvotoka. Akumulacija joda iz cirkulacije odvija se pomoću Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> crpke, (eng. *sodium/iodide symporter* - NIS), smještene u bazolateralnoj membrani tireocita (1). Jodid se iz citoplazme tireocita pasivno translocira u folikularni lumen gdje se djelovanjem multienzimskog kompleksa - tiroidne peroksidaze (eng. *thyroid peroxidase*; TPO) oksidira uz H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> do joda ili hipojodita i kovalentno veže na tirozinske ostatke Tg-a. Ovisno o broju ugrađenih jodidnih vrsta, jodiranje Tg-a rezultira nastankom jodotirozina, prekursora hormona štitnjače: monoiodotirozina (3-jod-L-tirozin; MIT) i diiodotirozina (3,5 -dijod - L- tirozin; DIT). Spajanjem dva DIT-a sintetizira se T4, a spajanjem susjednih MIT i DIT nastaje T3. Spajanjem nejodiranog tirozina s DIT nastaje 3,5-dijodotironin (T2), a dodatno na Tg nastaje i mala količina biološki inaktivnog 3,3',5'-trijodtironina, tzv. reverzni T3 (rT3). Svi sintetizirani hormoni štitnjače u ovoj fazi su još uvijek vezani na Tg polipeptidni lanac (3). Jodirani Tg, koji sadrži vezane ostatke MIT, DIT,

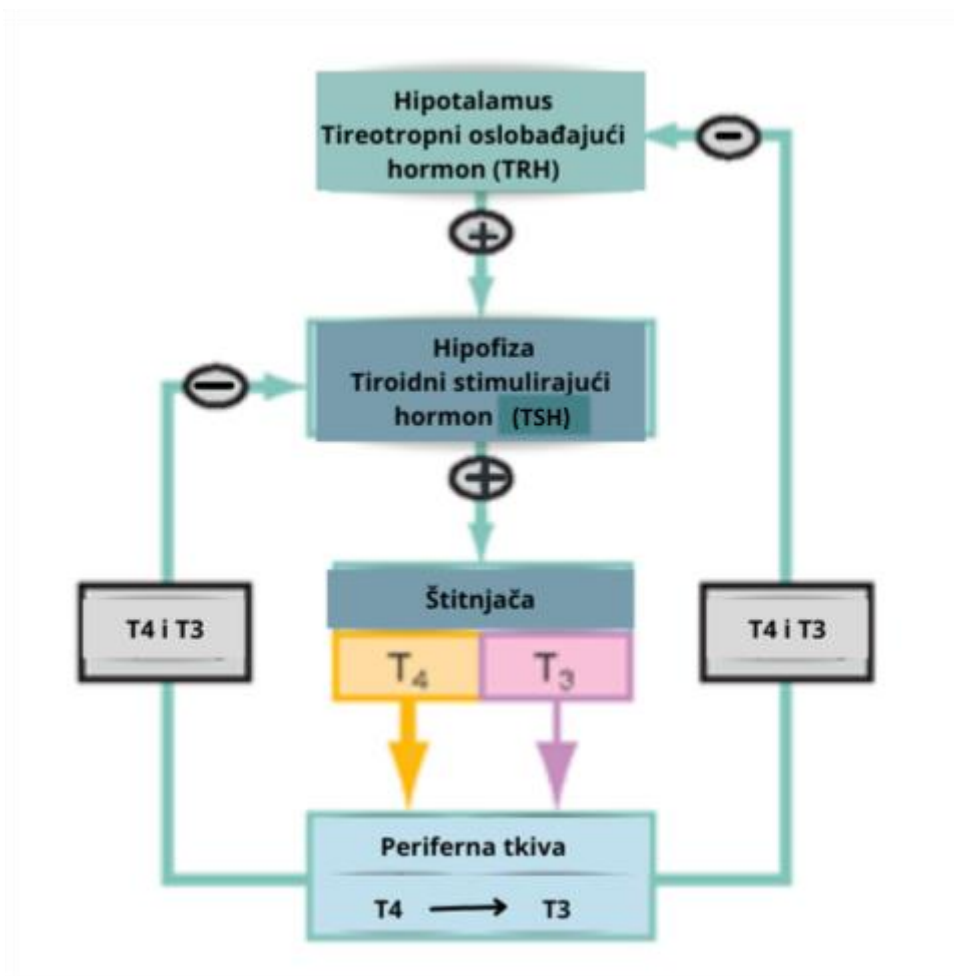
T3 i T4 može se taložiti i polimerizirati, formirajući kompaktne čvrste globule u kojima vezani hormoni štitnjače mogu biti pohranjeni i do nekoliko mjeseci čineći rezervu u slučaju zatajenja rada štitnjače. Međutim, Tg se djelovanjem selenoproteina glutation peroksidaze 3 (*eng. glutathione peroxidase 3; GPx3*) može transferirati natrag u citoplazmu tireocita i osloboditi vezane hormone i jod. Tijekom razgradnje jedne Tg jedinice oslobađaju se do četiri molekule T4 i jedna T3 i puštaju se u cirkulaciju preko monokarboksilat transportera 8 (MCT8), transmembranskog transportera hormona štitnjače smještenog u bazolateralnoj membrani tireocita (1).



**Slika 2.** Biosinteza hormona štitnjače, prilagođeno prema Rayman, 2018. (5)

Biosintezu hormona štitnjače u prvom redu regulira hipofiza. Hormon koji oslobađa tireotropin (*engl. thyrotropin-releasing hormone, TRH*) se proizvodi u hipotalamusu i portalnim krvotokom dolazi do tireotropnih stranica adenohipofize (prednjeg režnja hipofize) gdje sudjeluje u sintezi tireotropina (*eng. thyroid-stimulating hormone, TSH*) (6). TSH, dostupnost joda i aktivnost dejodinaza osnovni su faktori regulacije biosinteze i metabolizma hormona štitnjače. TSH također utječe i na proliferaciju folikularnih stanica štitnjače (1).

Kako bi se spriječila hiperstimulacija TSH-om i osigurala homeostaza osi hipotalamus-hipofiza-štitnjača (*eng. hypothalamic-pituitary-thyroid axis: HPT os*), proces kontroliraju višestruke negativne povratne veze. Kada je razina joda niža, T3 i T4 se nedovoljno sintetiziraju te hipofiza povećava proizvodnju TSH koji se veže na tireocite i potiče lučenje hormona štitnjače, odnosno pretvorbu T4 u T3. Povišene cirkulirajuće razine T3 i T4 smanjuju proizvodnju TRH u hipotalamusu i TSH u hipofizi što je klasičan primjer endokrine negativne povratne sprege (7). Regulacija sinteze hormona štitnjače prikazana je na Slici 3.



**Slika 3.** Sustav negativne povratne sprege u regulaciji sinteze hormona štitnjače, prilagođeno prema Sharma, A.N., Levy, D.L., 2013. (2)

Pod pojmom hormona štitnjače prvenstveno se misli na dva glavna sekretorna produkta štitnjače, hormone T4 i T3 (8). Dominantan hormon štitnjače u krvnoj plazmi je T4, a izlučuje se u količini od 90-110 µg/dan (60-150 nmol/L) te čini preko 90% otpuštenih hormona iz

štitnjače. T3 se luči u količini od oko 10-20 µg/dan (1,2-2,8 nmol/L). T3 se smatra fiziološki aktivnim oblikom hormona štitnjače na staničnoj razini, jer se T4 i rT3 ne vežu na jezgrene tiroidne receptore (*eng. thyroid receptors; TR; TRa i TRb*) pa nisu fiziološki aktivni. Međusobne konverzije hormona štitnjače reguliraju enzimi dejodinaze tipa 1 (DIO1) i tipa 2 (DIO2) koje ubrajamo u skupinu selenoproteina. Pod njihovim utjecajem se iz T4 dnevno sintetizira dodatnih 30-40 mg hormona T3, dijelom u samom tireocitu prije otpuštanja u krvotok, a dominantno dejodinacijom u ciljnim tkivima (1). Nasuprot tome, tip 3 dejodinaza (DIO3) inaktivira T4 i T3, dejodinirajući njihov unutarnji prsten i pretvara ih slijedom u biološki inaktivan rT3 i u T2. Najveći dio hormona štitnjače se vezuje na proteinske nosače u krvi i transportira do tkiva (oko 99%). Tri glavna transportna proteina u krvi su: tiroksin vezujući globulin (*eng. thyroxine binding globulin; TBG*), transtiretin i albumin (3). Slobodni hormoni štitnjače, tzv. slobodni T3 (fT3) i slobodni T4 (fT4) koji nisu vezani za proteinske nosače čine manje od 1% ukupnih hormona štitnjače u cirkulaciji. fT3 i fT4 inhibiraju sintezu TSH djelujući izravno na hipofizu, ali i neizravno na hipotalamus gdje utječu na sintezu i lučenje TRH (6). Tiroidni hormoni unose se u stanice ciljnih tkiva olakšanom difuzijom i aktivnim transportom uz pomoć transportera monokarboksilata (*eng. monocarboxylate transporters, MCT*) (8). Nakon ulaska u stanicu, vezujući se za jezgrene receptore (*eng. thyroid receptor; TR*) i mitohondrije, T3 potiče potrošnju kisika, kontrolira brzinu bazalnog metabolizma i termogenezu, regulira ekspresiju gena koji pozitivno ili negativno utječu na sintezu proteina, regulira stanični rast i aktivnost (9). Na taj način posredno i neposredno utječu na sve organske sustave u tijelu, među kojima se ističu gastrointestinalni, krvožilni, imunološki i živčani sustav. Navedeni hormoni, T4, odnosno T3, djeluju u uskoj suradnji s drugim hormonskim, neurološkim i nutritivnim čimbenicima (3).

### **1.1.3. Poremećaji rada štitne žlijezde**

Poremećaji rada štitne žlijezde uključuju: eutiroidnu strumu, netireoidnu bolest štitnjače (*eng. euthyroid sick syndrome*), hipertirozu (tzv. tireotoksikoza, u koju se ubraja i Graves-ova bolest ili toksična difuzna guša), hipotireozu (tzv. miksedem, u koje se ubrajaju subklinička hipotireoza, primarna i sekundarna hipotireoza te miksedemska koma), zatim subakutne, akutne i kronične tireoiditise (upale štitnjače) u koje se ubraja autoimuni poremećaj štitnjače; Hashimotov tireoiditis te različite neoplazme štitnjače (papilarni, folikularni, anaplastični i solidni karcinomi) (10).

## 1.2. Hashimotov tireoiditis (HT)

Hashimotova bolest ili Hashimotov tireoiditis (HT) je organ-specifična autoimuna bolest koja je karakterizirana infiltracijom limfocita u tkivo štitnjače i pozitivnim serumskim nalazom tiroidnih protutijela na tiroidnu peroksidazu (*eng. thyroid peroxidase antibody/TPOAb; antimikrosomalna/ antitiroidna peroksidazna antitijela; anti-TPO*) (11) i protutijela na Tg (*eng. thyroglobulin antibodies/TgAb; antitijela na tireoglobulin; anti-Tg*). Sinonimi za HT koji se koriste u kliničkoj praksi su i kronični limfocitni tireoiditis, kronični autoimuni tireoiditis ili autoimuni hipotireoidizam. Bolest je prvi put opisao japanski liječnik Hakaru Hashimoto davne 1912.godine (5,12). HT je kronična autoimuna upala štitnjače te se smatra najčešćom autoimunom bolesti (13), najčešćim endokrinim poremećajem, kao i najčešćim uzrokom hipotireoze (12,14).

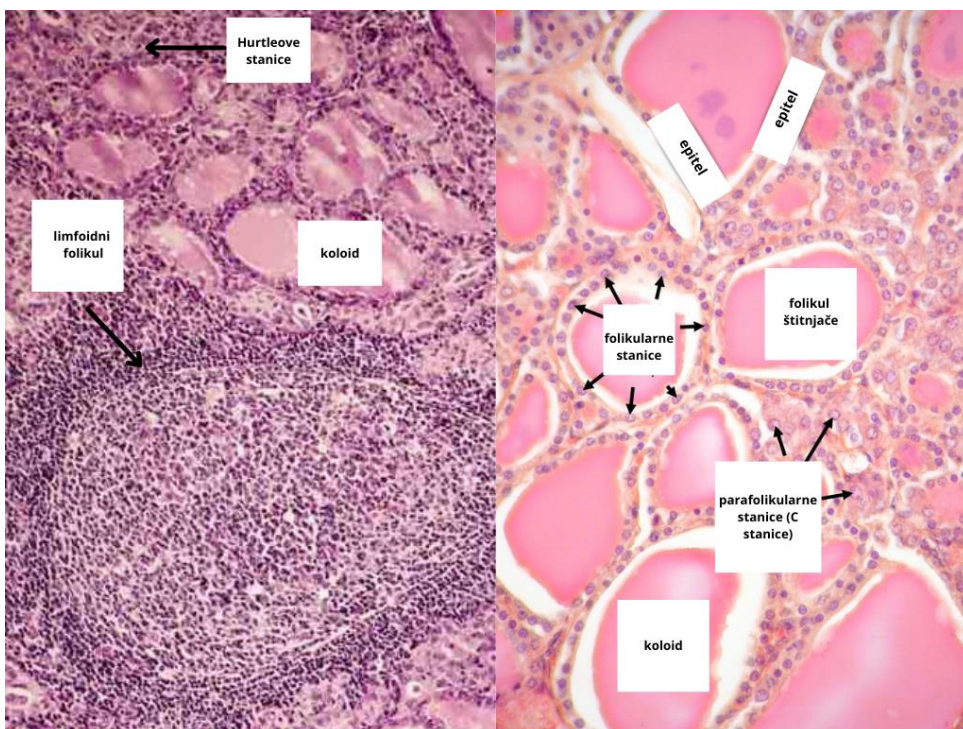
### 1.2.1. Etiologija i patofiziologija HT-a

Iako točni mehanizmi etiologije i patogeneze HT-a nisu u potpunosti razumljivi, genetska osnova potvrđena je u obiteljskim studijama i studijama na blizancima. Pretpostavljeni model razvoja HT-a je da u genetski predisponiranih pojedinaca (najčešće u osoba s haplotipovima HLA-DR3, -DR4, -DR5 i HLA-B8) određeni okolišni čimbenici mogu potaknuti autoimuni proces u štitnjači prilikom čega povećavaju imunogenost autoantigena štitnjače i smanjuju toleranciju tkiva štitnjače na antigene (15). Smatra se da su uz citokine, geni za humani leukocitni antigen (*engl. human leukocyte antigen; HLA*), citotoksični T-limfocitni antigen 4 (CTLA-4), protein tirozin fosfatazu non-receptor tip 22 (PTPN22), tireoglobulin, receptor vitamina D (*eng. vitamin D receptor; VDR*) od najveće važnosti (16). Kako bi dešifirali genetske odrednice HT-a, u Hrvatskoj je nedavno izvedena prva tzv. GWAS studija (*eng. single genome-wide association study*) s ukupno 1443 ispitanika u kojoj su prvi put otkrivene tri genetske varijacije sugestivno povezane s HT-om, što je dobar temelj za daljnja istraživanja (17). Na temelju etiologije HT se može svrstati u primarni ili sekundarni oblik. Primarni HT najčešći je oblik tireoiditisa koji obuhvaća kliničko-patološki spektar šest glavnih podoblika: klasični oblik, fibrozni oblik, IgG4 oblik, juvenilni oblik, Hashitoksikozu i bezbolan (ili tihi) tireoiditis. Sekundarni oblici najčešće se odnose na stanja koja nastaju uslijed terapije određenim lijekovima.

HT je patološki karakteriziran infiltracijom tkiva štitnjače T limfocitima i serološki cirkulacijom autoantitijela štitnjače; anti-TPO i anti-Tg. Navedena antitijela djeluju



citotoksično i izazivaju oštećenje tkiva štitnjače uz nastanak ožiljkastog tkiva i posljedično razvoj hipotireoze (12). Autoimuni proces HT-a podrazumijeva pretežni Th1 i Th17 odgovor s povišenim omjerom Th1 / Th2 gdje dolazi do pojačanog stvaranja proapoptotičkih citokina koji potiču apoptozu tireocita i, konačno, razaranje tkiva štitnjače (16). Važnu ulogu u patogenezi HT-a ima i smanjeni broj i oslabljena funkcija regulatornih T stanica (Treg) koje su inače ključne za održavanje periferne tolerancije i suzbijanje prekomjernog imunološkog odgovora (9). Rezultat autoimunog procesa je uvećana štitnjača uz intersticijsku infiltraciju limfoidnih stanica (Slika 4). Limfociti se udružuju u limfoidne folikule, dolaze u bliski kontakt s tireocitima te se smatra da su posrednici u njihovom razaranju. U nekim područjima tireociti atrofiraju i okružuju male folikule koji sadrže vrlo malo koloida dok su drugdje povećani i zadebljani (Hürthleove stanice). Osim toga, i intersticijski prostor pokazuje fibrozne promjene koje utječu na konzistenciju štitnjače (12). Konačno, dolazi do atrofije folikula štitnjače, difuzne infiltracije mononuklearnih stanica, formacije limfoidnih folikula, metaplazije Hurtleovih stanica i povećanja intersticijskog vezivnog tkiva. U danas manje uobičajenoj gušavoj varijanti HT-a štitnjača je difuzne strukture i čvrstog gumenog oblika, a guša se vrlo često ne smanjuje unatoč terapiji (11).



**Slika 4.** Usporedba citopatološkog presjeka štitnjače s HT-om i zdrave štitnjače, prilagođeno prema [www.pathologystudent.com](http://www.pathologystudent.com) (18)



### 1.2.2. Klinička slika bolesti

U početnoj fazi autoimune bolesti i prije postavljanja same dijagnoze, preko 70% oboljelih je u stanju eutireoze (stanje normalne razine hormona štitnjače), nemaju nikakvih ili značajnih simptoma i njihov status hormona štitnjače je unutar referentnih vrijednosti (11). Ovakvo stanje se može dugoročno održati ciljanim djelovanjem na okolišne okidače HT-a, prvenstveno na stil života i prehranu (5). Iako su mnogi pacijenti s kroničnim autoimunim tireoiditisom biokemijski eutiroidni, oko 75% ih ima povišene titre antitiroidnih antitijela. Postavlja se pitanje da li stoga treba liječiti eutiroidne osobe kojima je dijagnosticiran HT, u cilju usporavanja autoimunog destruktivnog procesa i posljedičnog razvoja primarne hipotireoze. Rezultati preliminarnih studija ukazuju na pozitivne učinke profilaktičke terapije LT4 u eutiroidnih bolesnika s HT-om, ali je dugoročnu kliničku korist potrebno utvrditi daljnjim istraživanjima (19). Direktna posljedica imunoloških reakcija produkcije anti-TPO i anti-Tg je razaranje pogođenih stanica štitnjače na čijem mjestu nastaje ožiljak, a do tada proizvedeni i uskladišteni hormoni štitnjače nekontrolirano se izlijevaju u krvotok pacijenta, što za posljedicu, ovisno o jačini upalnog procesa, može imati tranzijentni višak hormona u krvi pacijenta. Stoga dio pacijenata ima početni prolazni stadij hipertireoze označen kao hashitoksikoza koja nestaje za nekoliko mjeseci (11).

Subklinička hipotireoza predstavlja kompenzacijsko asimptomatsko stanje u kojem dolazi do pojačanog lučenja TSH kako bi se održale normalne razine cirkulirajućih hormona štitnjače. Stoga je povišeni serumski TSH dovoljno osjetljiv pokazatelj određenog stupnja zatajenja štitnjače (20). Zbog visoke prevalencije subkliničke hipotireoze potrebno je uspostaviti politiku probira na temelju mjerenja razine TSH u serumu (21), od blago povišene razine TSH (4,0–10,0 mU / l) do ozbiljnije povećane vrijednosti TSH (> 10 mU / l). Najčešći uzrok subkliničke hipotireoze u populaciji s dostatnim unosom joda je upravo HT (20). Subklinička hipotireoza neovisni je faktor rizika za razvoj ateroskleroze i infarkta miokarda u starijih žena (22). U cilju poboljšanja kvalitete života subkliničkih bolesnika i sprječavanja razvoja kronične bolesti štitnjače sa svim njenim komorbiditetima potrebno je uključiti terapiju LT4. Čak i u nedostatku simptoma, zamjenska terapija LT4 preporučuje se za osobe ispod 65 god sa značajnije povišenim vrijednostima TSH-a. Dodatno, u osoba s blago povišenim razinama TSH, a koje prijavljuju simptome hipotireoze, unatoč hormonalnom stanju subkliničke hipotireoze, potrebno je uzeti u razmatranje uvođenje terapije LT4 (23).

Ukoliko se s terapijom ne započne pravovremeno, postepena degradacija hormonski aktivnog i funkcionalnog tkiva štitnjače dovodi do pojave primarne hipotireoze, stanja smanjenog rada štitnjače uslijed nedostatne produkcije i djelovanja hormona štitnjače. Kod primarne hipotireoze serumski TSH je povišen ( $> 4$  mU/L), dok je fT4 snižen ( $<12$  pmol/L). Smanjena sinteza hormona štitnjače dovodi do odgovora hipofize koja povećano stvara TSH koji zatim povećava sintezu Tg što posljedično može dovesti do povećanja štitnjače i nastanka guše. Težina bolesti varira od već opisane subkliničke hipotireoze do miksedemske kome koja podrazumijeva nastajanje tjestastih edema zbog nakupljanja glikozaminoglikana u supkutanom tkivu bolesnika (najčešće uzrokovano neuspješnom regulacijom kronične hipotireoze hormonalnom terapijom) (24).

Primarna hipotireoza čini oko 95% svih slučajeva hipotireoze. Iako je na svjetskoj razini najčešći uzrok hipotireoze još uvijek nutritivni manjak joda (14), u područjima s dovoljnim unosom joda glavni uzročnik nejatrogene hipotireoze je autoimuni tireoiditis, odnosno HT (11). Hipotireoza se može javiti i kao rezultat endemskog nedostatka joda (gušavost), radiojodnog ili kirurškog liječenja hipertireoze, korištenja antitireoidnih lijekova, raka štitnjače ili benignog nodularnog oboljenja štitnjače i nakon zračenja vanjskim snopovima za malignitete glave i vrata koji nisu povezani sa štitnjačom, uključujući limfom koji posljedično mogu oštetiti štitnjaču (25). Sekundarna i tercijarna hipotireoza nisu poremećaji štitnjače već se promjene odvijaju na razini hipofize ili hipotalamusa i javljaju se rjeđe u kliničkoj praksi.

### **1.2.3. Dijagnostika HT-a**

Dijagnostika HT-a uključuje ultrazvuk štitnjače, određivanje statusa hormona štitnjače i TSH-a, laboratorijsko određivanje prisutnosti anti-TPO i anti-Tg antitijela te rjeđe i citološku punkciju. Ultrazvučni nalaz može prethoditi konačnoj dijagnozi HT-a praćenjem pacijenata u kojih se tek s vremenom primijeti i poremećaj funkcionalnog statusa te porast tiroidnih protutijela. Na taj način, se HT može „uhvatiti“ u ranijem stadiju bolesti, prije nego nastupi hipotireoza kao posljedica autoimunog procesa. Štitnjača u HT-u može biti normalne veličine, povećana ili smanjena, ovisno o fazi bolesti (26). Potvrda dijagnoze HT-a uključuje laboratorijsko utvrđivanje prisutnosti povišenih titara anti-TPO i anti-Tg (25), (5) čija povišena serumska koncentracija pozitivno korelira sa simptomima bolesti (27). Prisutnost anti-TPO u serumu u korelaciji je s prisutnošću žarišnog tireoiditisa u biopsijskom materijalu stoga se anti-TPO smatra pouzdanim markerom kroničnog autoimunog tireoiditisa (11). Naime, preko 90% bolesnika ima serumski pozitivne anti-TPO vrijednosti stoga se prema smjernicama za

dijagnostiku HT-a smatra da anti-TPO ima superiorniju dijagnostičku vrijednost od anti-Tg-a (28). U kliničkoj praksi, pozitivna vrijednost anti-TPO dovoljna je za potvrdu HT-a te se treba uzeti u obzir prilikom dijagnostike bolesnika sa subkliničkom hipotireozom (25). Međutim, postoje pacijenti kod kojih je pozitivan anti-Tg jedini serološki marker autoimunosti štitnjače, stoga, ukoliko postoje perzistentni simptomi, unatoč negativnim nalazima anti-TPO, treba uzeti u obzir pozitivan nalaz anti-Tg (12). Citološka punkcija provodi se ukoliko postoje žarišne točke u tkivu štitnjače. U citološkoj slici punktata štitnjače vidljiva je polimorfna populacija limfatičnih stanica: mali, zreli limfociti, transformirane limfatične stanice, plazma stanice, histociti, limfohistiocitni agregati, multinuklearne histiocitarne i epiteloidne stanice, folikularne stanice (tireociti) i Hürthleove stanice (onkociti) te nešto koloida (29).

#### **1.2.4. Čimbenici rizika za razvoj HT-a**

Prema dosadašnjim spoznajama, razvoju HT-a doprinose u prvom redu genetska predispozicija, spol (reproduktivna dob, trudnoća, poremećaj metabolizma estrogena), poremećaj imuniteta posredovanog T-stanicama i okolišni čimbenici s naglaskom na oksidativni stres i prehranu (5,30,31,32) koji djeluju na aktivnost HPT-a (33). Zanimljivo je da okolišni čimbenici imaju gotovo jednaku važnost u razvoju HT-a kao i genetska osnova (9), a to su u prvom redu stres, bakterijske i virusne infekcije, toksini iz okoliša, disbioza te neuravnotežena prehrana (27). Iznenadujuće, ne čini se da pušenje štiti od razvoja HT-a dok prestanak pušenja povećava rizik od povećanja razine antitijela štitnjače (31, 34), a protektivne učinke ima i umjerena konzumacija alkohola (12).

#### **1.2.5. Prevalencija HT-a**

HT se smatrao rijetkom bolesti sve do pedesetih godina 20. stoljeća, a danas predstavlja jednu od najčešćih autoimunih bolesti s prosječnom godišnjom incidencijom od oko 1 slučaj na 1000 osoba (14) (0,8 muškaraca do 3,5 žena na 1000 osoba godišnje (35) i prevalencijom od oko 1 do 5% populacije odnosno od 8 do čak 46 slučajeva na 1000 osoba što uvelike ovisi o metodologiji studija (12,36). Primarni HT (klasični oblik) obično se manifestira tijekom petog desetljeća života i statistički je češći u ženskoj populaciji. Njegova prevalencija primarno ovisi o dobi (češće se pojavljuje između 45.- 65. godine života), spolu (4-20 puta češća je u žena (15-24%) nego u muškaraca (2-3%)) (11) i rasi (češća u bijelaca nego u Afroamerikanaca, Latinoamerikanaca i Azijaca) (13). Zanimljivo je da je čak 2/3 bolesnika eutiroidno dok

preostala manjina pokazuje raspon disfunkcija od subkliničke hipotireoze sve do primarne hipotireoze (eng. *overt hypothyroidism*) (37). Prevalencija subkliničke hipotireoze u općoj odrasloj populaciji je 5 do 10% (s incidencijom od 75 na 1000 žena i 28 na 1000 muškaraca (11) s većim zastupljenosti u žena i raste s godinama starosti (23). Prevalencija primarne hipotireoze u odraslih je 1-2 % (s incidencijom od 18 na 1000 žena i 1 na 1000 muškaraca (11) slučajeva godišnje, s većom zastupljenosti je među ženama i starijim osobama te kod određenih rasnih i etničkih grupa (14). Dodatno, recentna meta analiza koja je istraživala pojavnost hipotireoze u Europi ukazuje da je prevalencija nedijagnosticirane hipotireoze oko 4.70% (subkliničke 4.11%, primarne 0.65%) (38).

### **1.2.6. Utjecaj HT-a i HT-om uzrokovane hipotireoze na organske sustave**

Klinička obilježja HT-a uključuju i lokalne i sistemske manifestacije. Lokalne manifestacije potječu od kompresije struktura koje su anatomske blizu štitne žlijezde, a uključuju disfoniju - promuklost (zbog zahvaćanja živca larinksa), dispneju - ograničeno disanje (zbog ograničenja prohodnosti traheje) i disfagiju (otežano gutanje zbog djelomične blokade jednjaka). Sistemske manifestacije potječu od gubitka funkcije štitnjače i posljedične primarne hipotireoze. S obzirom na širok spektar učinaka hormona štitnjače, simptomi hipotireoze su nespecifični, brojni i promjenjivi. Hipotireoza najčešće se spominje u kontekstu nepovoljnog djelovanja na metabolizam makronutrijenata, odnosno iskorištavanje ugljikohidrata, masti i proteina u svrhu dobivanja energije i izgradnje tkiva i organa. Pojačano izlučivanje hormona štitnjače povećava energijsku potrošnju bazalnog metabolizma za čak 60 do 100% od normalne vrijednosti. S druge strane, smanjeno lučenje hormona ili situacija kad se hormoni štitnjače ne stvaraju dovode do značajnog pada u potrošnji energije bazalnog metabolizma za čak 50% od normalne potrošnje energije (39). Hormoni štitnjače utječu na lučenje ostalih hormona u organizmu poput inzulina, paratiroidnog hormona i glukokortikoida, sve redom važnih metaboličkih regulatora (40, 41).

Dosadašnja istraživanja prokazala su povećanu prevalenciju i relativni rizik od drugih autoimunih bolesti u osoba oboljelih od HT-a što ukazuje na važnost zajedničke genetske predispozicije. Tako s HT-om povezujemo pojavnost dijabetes melitusa tip 1 (DM1), celijakije, reumatoidnog artritisa, vaskulitisa, vitiliga i psorijaze (42). Prevalencija autoimunih poremećaja štitnjače veća je u oboljelih od DM1, posebice u žena (43). Isto vrijedi i obrnuto, hipotireoza je faktor rizika za razvoj inzulinske rezistencije (44). Oboljeli od HT-a i hipotireoze su skloniji razvoju poremećaja metabolizma masti. Razina hormona štitnjače u uskoj je

korelaciji s čimbenicima upale te djeluje inhibitorno na enzimsku aktivnost lipaza u procesima lipogeneze i lipolize zbog čega se javlja dislipidemija uz naglasak na hiperkolesterolemiju (41) što predstavlja rizik za razvoj ateroskleroze i ostalih kardiovaskularnih bolesti, čestih komorbiditeta hipotireoze (12). Bradikardija i smanjen puls klasični su znakovi hipotireoze.

Nutritivni status u hipotireozi karakterizira niža razina željeza, vitamina B<sub>12</sub> i folata (45) što za posljedicu nerijetko ima anemiju (12). Ove hemodinamičke promjene uzrokuju smanjenu potrošnju kisika uslijed smanjene cirkulacije u tkivima što u slučaju mikrocirkulacije kože uzrokuje hladnoću i blijedu kožu (pogotovo u ekstremitetima) te pojačava osjetljivost na hladnoću. Kombinacija kardiomegalije, hemodinamičkih i elektrokardiografskih i promjena serumskih parametara predstavlja miksedem srca. U slučaju da ne postoji organska bolest srca u podlozi, liječenje primarne hipotireoze uz adekvatnu suplementaciju normalizira navedne promjene (46). Na mokraćni sustav hipotireoza djeluje usporavanjem protoka krvi kroz bubrege, čime je smanjena glomerularna filtracija, tubularna reapsorpcija i sekrecijski kapacitet bubrega. Ukupni volumen tjelesnih tekućina je povećan unatoč već spomenutoj činjenici da je volumen krvne plazme smanjen. Smanjena je i limfna cirkulacija što sve redom uzrokuje, za hipotireozu tipičnu, tkivnu retenciju tekućine (12,46).

Osobe s hipotireozom prijavljuju i gastrointestinalne smetnje. Peristaltička aktivnost crijeva često je smanjena, što uz atrofiju crijevne sluznice uzrokuje čestu pojavu konstipacije ili zatvora. Dodatno usporavanje probave može biti uzrokovano smanjenom produkcijom želučane kiseline uz atrofiju želuca. Promjene u gastrointestinalnom sustavu utječu i na promjene bioraspoloživosti i terapijskog odgovora na LT<sub>4</sub>. Iako su stope apsorpcije za mnoge tvari smanjene, ukupna apsorbirana količina tvari (hrane, lijekova) može biti normalna ili čak povećana, jer smanjena pokretljivost crijeva osigurava i više vremena za apsorpciju. Zbog poremećaja metabolizma masti hipotireoza je prepoznata kao rizični faktor za bezalkoholnu bolest masne jetre (41,46). Moguća je hipotonija žučnog mjehura koji se sporije prazni te se uslijed promjene sastava žući povećava rizik za razvoj kolelitijaze.

Koža hipotiroidnih pacijenata je tipično suha, hladna, blijeda ili žučkasta i zadebljana zbog subkutane vazokonstrikcije i nakupljanja hidrofilnih mukoproteina u dermisu s posljedičnim napuhnutom izgledom odnosno miksedemom lica (oko očiju) i tijela (ekstremiteti). Naime, dolazi do zadržavanja tekućine u hidrofilnim naslagama glikoproteina u tkivima koje općenito ne prelazi 10% tjelesne mase. Kosa nerijetko slabi, suha je i otpada (moguća je alopecija), a nokti su tanki i lomljivi (12). Rane sporije zacjeljuju, a sklonost nastanku modrica je povećana uslijed veće krhkosti potkožnih kapilara. Oboljeli od HT-a mogu također imati vitiligo, s prepoznatljivim zonama depigmentacije primarno na ekstremitetima i

licu. Pojava vitiliga kod pacijenata oboljelih od HT odražava autoimunu povezanost te dvije bolesti (46).

Usporen metabolizam utječe i na aktivnost endokrinog sustava što se manifestira povećanim rizikom za razvoj insuficijencije nadbubrežne žlijezde (45), nepravilnostima u menstrualnom ciklusu te pojavom seksualne disfunkcije i oligospermije u muškaraca. Za hipotireozu karakteristično je usporeno disanje i hipoksija koje nastaju uslijed opstrukcije gornjih dišnih putova. Volumen pluća je obično normalan, ali maksimalni kapacitet disanja je smanjen. Jezik je povećan, a sluznica ždrijela i grkljana zadebljana. Prisutna je veća pojavnost opstruktivne apneje za vrijeme spavanja (46). Respiratorni mišići slabe, povećana je propusnost kapilara pa raste rizik od pleuralnog izljeva. Zatajenje dišnog sustava može se pojaviti u bolesnika miksedomskom komom.

S obzirom da hormoni štitnjače sudjeluju u razvoju središnjeg živčanog sustava, manjak hormona štitnjače tijekom fetalnog razvoja i pri rođenju nepovratno narušava neurološki razvoj djeteta. U odraslih manjak hormona štitnjače uz HT uzrokuje manje ozbiljne manifestacije koje međutim ozbiljno mogu narušiti kvalitetu života. Bolesnici nerijetko navode umor, iscrpljenost, nedostatak koncentracije i probleme s pamćenjem, anksioznost, emocionalnu nestabilnost, česte glavobolje, poteškoće sa spavanjem, usporen govor, letargiju te demenciju koja u starijih bolesnika može biti pogrešno pripisana staračkoj senilnosti. Pokreti tijela i refleksi su spori, a često se javljaju trnci u ekstremitetima i sindrom karpalnog tunela. Cerebralni protok krvi je smanjen te u teškim slučajevima može doći do cerebralne hipoksije. Vrlo je kontroverzno pitanje tzv. hašimotovske encefalopatije koja se teško dijagnosticira, a uzrokuje kognitivne poremećaje. Neki pacijenti dobro reaguju i oporavljaju se liječeni glukokortikoidima; drugi doživljavaju kontinuirano propadanje. Hipertrofija mišića i miopatija kod hipotireoze nastaju zbog infiltracije miksedema vezivnog tkiva. Kontrakcija i relaksacija mišića i refleksi su usporeni te mišići mogu biti nateknuti, bolni, ukočeni ili u grču (12,45).

### 1.3. Liječenje HT –a

Liječenje HT-a je primarno simptomatsko i temelji se na primjeni sintetskih hormona štitnjače. Najčešće se liječi hipotireoza koja se javlja kao posljedica razaranja štitne žlijezde (12). Točan protokol liječenja HT-a ovisi o njegovim kliničkim manifestacijama (32), međutim u većini slučajeva liječenje zahtijeva dugotrajnu hormonsku supstituciju i kontinuirano prilagođavanje terapijske doze radi postizanja optimalnih razina TSH u cirkulaciji. Tireidektomija (djelomično ili potpuno uklanjanje štitnjače) se izvodi ukoliko je guša dovoljno velika da uzrokuje značajnu kompresiju okolnih cervikalnih struktura ili kada neka područja štitne žlijezde oponašaju značajke nodula čija se citologija ne može utvrditi kao benigna (12). Zlatni standard i prvi izbor terapije kod primarne hipotireoze je monoterapija sintetskim levotiroksinom (LT4) (25). U Hrvatskoj je sintetski LT4 registriran u više dozirnih oblika od dva proizvođača: Euthyrox®, Merck (25, 50, 100 i 150 µg) te Letrox®, Berlin Chemie (50, 100, 150 µg). Navedena monoterapija je u pravilu svakodnevna i cjeloživotna. Uobičajene terapijske doze su 1,6 - 1,8 µg LT4/kg (12) uz individualno prilagođavanje doze (doze od 25 do 75 µg dnevno obično su dovoljne za postizanje eutireoze). LT4 je potrebno popiti natašte (na prazan želudac) s vodom 60 minuta prije doručka ili prije spavanja 2 do 4 sata nakon posljednjeg obroka. Terapija je jednostavna, učinkovita i sigurna, a većina pacijenata uočava poboljšanje simptoma i hormonalne slike ubrzo nakon uvođenja terapije (28).

Zamjenska terapija s LT4 ima tri glavna cilja:

- smanjenje ili uklanjanje simptoma hipotireoze, odnosno postizanje potpune kliničke remisije (uključujući biološke i fiziološke markere hipotireoze, ali i nespecifične smetnje poput umora)
- normalizacija serumskih razina TSH-a na 0,5 - 2 mIU/L i poboljšanje serumskih razina hormona štitnjače
- izbjegavanje pretjeranog liječenja (jatrogena tireotoksikoza), posebno kod starijih osoba.

Kontrola TSH-a nakon postizanja optimalne terapijske doze LT-4 ili nakon promjene terapijske doze, provodi se prvo nakon 6 mjeseci i zatim u jednogodišnjim intervalima, a ukoliko se javljaju određeni klinički simptomi i ranije (25).

Manji, ali značajan dio pacijenata nastavlja imati izražene simptome usprkos postizanju odgovarajuće korekcije biokemijskih parametara. Pacijenti s HT-om češće osjećaju kronični umor, razdražljivost, nervozu i navode lošiju kvalitetu života u odnosu na osobe kojima nije dijagnosticiran autoimuni tireoiditis (47). Upravo je liječenje navedenih slučajeva predmet

prijepora struke u kontekstu komplementarnih metoda liječenja (20). Upitno je i kada započeti s liječenjem u oboljelih od HT-a, s obzirom na nedovoljna znanja o regulaciji lučenja TSH-a i hormona štitnjače u eutiroidnoj fazi HT-a. Rezultati novijih studija ukazuju na razliku u hormonalnom statusu eutiroidnih pacijenata, posebno onih sa „visokim normalnim“ vrijednostima TSH, i zdravih osoba, što sugerira da bolest napreduje čak i kad su TSH i hormoni štitnjače još uvijek u granicama normale (25). Cilj liječenja eutiroidnih pacijenata s HT-om trebao bi biti usmjeren na usporavanje autoimunog procesa (smanjenje anti-TPO) i odgađanje hipotireoidizma te je predloženo kratkotrajno liječenje s LT4. Također, ova skupina oboljelih je pogodna za ispitivanje učinka suplementacije na klinički progres bolesti, konkretno suplementacije selenom, a u svrhu smanjenja upalno- autoimunih oštećenja tireocita. Obje metode liječenja (sintetski nadomjesni hormon i selen) zasebno ili zajedno poboljšavaju hemostatske poremećaje u eutiroidnih HT bolesnika (48).

Od drugih metoda liječenja, kao alternativna metoda monoterapijskom standardu, najviše se spominje kombinirana LT4 i liotironin (LT3) terapija.

Prema Američkom društvu za štitnjaču (eng. *American Thyroid Association; ATA*) i Europskom društvu za štitnjaču (eng. *European Thyroid Association; ETA*) smjernice i preporuke za liječenje hipotireoze su većim dijelom usuglašene te snažno preporučuju LT4 kao superiorniju terapiju izbora i ne podržavaju rutinsku uporabu kombinirane LT4 / LT3 terapije zbog nedovoljno konzistentnih dokaza iz kliničkih studija (23, 25, 49), te nedostatka dugoročnih podataka o sigurnosti LT3 i nedostupnosti formulacija LT3 zadovoljavajućih farmakokinetičkih parametra (20, 50). Pomak od prijašnjih isključivih stavova koji se primjećuje u ATA i ETA smjernicama jest prepoznavanje podskupine bolesnika koji dobivaju terapiju LT4, no i dalje imaju trajne simptome usprkos odgovarajućem biokemijskom statusu štitnjače. Iako se oba udruženja slažu da bi uvođenje terapije LT3 moglo biti indicirano kod takvih skupina oboljelih, postoje razlike u smjernicama oko provedbe takve terapije u subkliničkoj i općoj hipotireozu (23, 25, 49, 50).

Sve do 1970-ih glavna nadomjesna terapija hormona štitnjače bili su sušeni ekstrakti štitnjače. Izolacijom i sintezom T4 i razvojem saznanja o učinkovitoj konverziji T4 u biološki aktivan T3 *in vivo*, započinje era konvencionalne terapije s LT4. Međutim, u novije vrijeme sve se više ponovno koristi terapija tzv. prirodnim hormonima štitnjače – pulveriziranim ekstraktom štitnjače koji je mješavina T4, T3 i tireoglobulina izoliranim iz goveđe ili svinjske štitnjače. Upotreba sušenih ekstrakata štitnjače za terapiju hipotireoze temelji se na hipotezi da i druge molekule prirodno prisutne u štitnjači mogu imati važne učinke na sintezu hormona (49). Najčešće korišteni oblik prirodnih hormona štitnjače, komercijalno poznat kao Armour®,



kombinacija je LT4 i LT3 u omjeru od približno 4: 1 (25) što je znatno niže od 14: 1 (omjer prirodno izlučenih hormona u zdravih ljudi). Ovaj relativni višak T3 u prirodnim hormonima štitnjače dovodi do suprafizioloških razina T3 tijekom uzimanja takve terapije. Dodatno, sadržaj i omjer T4 i T3 mogu varirati u takvim preparatima, ovisno o proizvođaču i porijeklu ekstrakta štitnjače što povećava rizik u smislu sigurnosti dugoročnog korištenja takvih preparata (20). Unatoč određenim studijama koje pokazuju da je bioraspoloživost T3 u ekstraktima štitnjače usporediva s oralno primijenjenom sintetičkim L-T3, razina dokaza o učinkovitosti/sigurnosti primjene takvih preparata je niska te se ne preporučuju za liječenje hipotireoze (25).

Monoterapija sintetskim LT3 kao bioaktivnim oblikom hormona štitnjače ima određene teoretske prednosti u odnosu na monoterapiju LT4, posebice u hipotiroidnih pacijenata s pridruženom pretilosti i dislipidemijom, međutim problem je kratki poluživot LT3 u plazmi, rizik od razvoja hipertireoze i nedovoljna istraženost lijeka (50). Randomiziranom, dvostruko slijepom studijom uspoređena je učinkovitost monoterapije LT3 u odnosu na LT4. Primjenom obje monoterapije u ispitanika postignute su usporedive razine TSH-a, blagi gubitak tjelesne mase i smanjenje razina ukupnog i LDL kolesterola, međutim bez značajne razlike u kardiovaskularnoj funkciji, osjetljivosti na inzulin ili poboljšanju kvalitete života (51). Mali broj ispitanika, kratko trajanje istraživanja te problem lošije adherencije uslijed višestrukog dnevnog doziranja LT3 dodatni su razlozi zašto ATA monoterapiju LT3 i dalje ne smatra adekvatnom alternativom monoterapiji LT4 (25). Monoterapija LT3 stoga se zbog nedostatka dokaza ne preporuča kao sigurna i učinkovita terapija hipotireoze uz pridruženu pretilost i dislipidemiju (50).

Uz sve navedene terapijske mogućnosti spominju se i analozi hormona štitnjače koji bi selektivno i blagotvorno utjecali na kontrolu tjelesne mase, lipoproteine i supresiju TSH bez izazivanja hipotireoze. Do sada proučavani spojevi uključuju D-tiroksin, tiratricol, eprotirom i diodotiropropionsku kiselinu (25).

Tiroidektomija se izvodi samo ukoliko postoje znakovi i simptomi jake kompresije grkljana, ili, češće kada pacijent uz HT ima čvoriće sa citološkim nalazom malignih stanica (12), a zbog niza komplikacija nije preporučena metoda liječenja HT-a.

## 1.4. Prehrana i HT

Iako su saznanja o važnosti prehrane u oboljelih od HT-a nedostatna, važnost održavanja optimalnog statusa specifičnih mikronutrijenata u oboljelih od HT-a je neupitna. Nedostatak mineralnih tvari poput joda (I), željeza (Fe), selena (Se) i cinka (Zn) može narušiti funkciju štitnjače. Dodatno, u pacijenata s HT-om moguć je i suboptimalan status proteina, vitamina D, A, C i B skupine i mineralnih tvari; fosfora, magnezija, kalija, natrija, kroma (5,11, 20, 30,32). Stoga je važno utvrditi nutritivni status oboljelih i ukoliko postoji određeni nutritivni deficit potrebno ga je korigirati adekvatnom prehranom i/ili suplementacijom (52). Kad je riječ o nutritivnim intervencijama pacijenata sa HT-om, sve je veći broj znanstvenih istraživanja učinkovitosti bezglutenske prehrane, prehrane niskog FODMAP-a, mediteranske prehrane i drugih nutritivnih intervencija u prevenciji i liječenju autoimunih bolesti, uključujući i HT (40). Nutritivne intervencije u pacijenata s HT-om usredotočene su na prevenciju ili podršku u liječenju hipotireoze, prisutnih komorbiditeta (anemije, necelijakijske osjetljivosti na gluten, sindroma iritabilnog crijeva i metaboličkog sindroma) te pridruženih autoimunih bolesti (DM1, celijakije, reumatidnog artritisa) (42). Individualizirani pristup prehrani pacijenata sa HT-om obećavajuća je komplementarna strategija zdravstvene skrbi pacijenata u smislu prevencije i ublažavanja simptoma HT-a, hipotireoze uzrokovane HT-om te sekundarnih komorbiditeta.

### 1.4.1. Nutritivni status u oboljelih od HT-a

Procjena nutritivnog statusa pacijenata s HT-om ključna za svako uspješno provođenje nutritivne intervencije i osnova je za praćenje njene učinkovitosti. Da bi se utvrdio nutritivni status u oboljelih od HT-a, poželjna je uz liječničku i nutricionističku obradu (52). Četiri ključne metode za procjenu nutritivnog statusa su antropometrijska mjerenja, biokemijske analize, klinički pregled i prehrambeni upitnici (53).

Liječnička obrada uključuje biokemijsku analizu krvnih parametara i fizikalni pregled te bi trebala sadržavati uvid u dijagnoze, povijest bolesti, korištenje lijekova i dodataka prehrani te obiteljsku anamnezu. Nutricionistička obrada uključuje provedbu antropometrijskih mjerenja, (tjelesna masa, visina, izračunavanje indeksa tjelesne mase (BMI), mjerenja debljine kožnog nabora i opsega struka) i/ili analizu sastava tijela metodom bioelektrične impedance (BIA) (52). Ostale dijetetičke metode procjene uključuju ispunjavanje upitnika koji definiraju obrasce prehrane pacijenta: poznavanje hrane, prehrambene preferencije, troškove prehrane, ritam konzumacije hrane i korištene metode kuhanja. Dodatno, dijetetička analiza treba utvrditi

vrstu hrane za koju se percipira da izaziva određene simptome. Primjeri nutricionističkih alata koji se koriste u tom kontekstu su dnevnik prehrane, 24 satno prisjećanje (povijest prehrane) i upitnik o učestalosti konzumacije hrane (eng. *Food Frequency Questionnaire; FFQ*). Postoje validirani upitnici o učestalosti prehrane specijalizirani za specifične nutrijente ključne za rad štitnjače (54). Prikupljanjem navedenih podataka nutricionist daje procjenu i svoj stručni savjet uz individualnu preporuku za specifičnu nutritivnu intervenciju (53, 55).

Malnutricija u HT-u prisutna je najčešće kao mikronutritivna pothranjenost često praćena i pretilošću (56) gdje mnogi pacijenti imaju mikronutritivne deficite (5, 27), a zbog usporenog bazalnog metabolizma i povećan BMI (52, 57). Nutritivne potrebe u oboljelih od HT-a povećane su iz više razloga:

- zbog osnovnih potreba za mikronutrijentima koji nisu zadovoljeni uslijed neadekvatne prehrane, ali i neadekvatne apsorpcije hranjivih tvari (uslijed potencijalne disbioze u podlozi bolesti).
- uslijed same aktivnosti HT-a kao autoimune bolesti. Upalni procesi i povećan oksidativni stres prisutni su kod svih autoimunih bolesti te stoga takva stanja zahtijevaju povećane potrebe za specifičnim nutrijentima.

U bolesnika s HT-om pretilost je faktor od kliničkog značaja jer je jedan od glavnih okolišnih čimbenika koji doprinosi razvoju i napredovanju autoimune bolesti stoga je prevencija razvoja pretilosti ili njeno liječenje od iznimne važnosti za oboljele od HT-a (56). Pretilost je povezana s potenciranjem osnovnih simptoma bolesti koji rezultiraju lošijom zdravstvenom kvalitetom života (eng. *health related quality of life; HRQL*) i povećanjem rizika od razvoja komorbiditeta poput metaboličkog sindroma i dijabetesa tipa 2 (47, 56, 58). Prema recentnoj metaanalizi utvrđena je značajna povezanost anti-TPO i pretilosti gdje pretile osobe imaju preko 90% veći rizik za razvoj HT-a (59). Promjene u razini hormona štitnjače mogu pridonijeti povećanoj rezistenciji na inzulin (41, 44), debljanju i razvoju centralne pretilosti (60) pa stoga velik broj oboljelih od HT-a, ima prosječno veći TSH, viši BMI i povećan opseg struka (centralnu pretilost) u odnosu na zdravu populaciju (52). Razlog navedenom je činjenica da hormoni štitnjače reguliraju brojne metaboličke puteve koji utječu na rad bazalnog metabolizma, termogenezu i metabolizam glukoze. Smanjenje razine hormona štitnjače u stanju hipotireoze uzrokuje snižavanje energetske potrošnje tijela u mirovanju (engl. *resting energy expenditure; REE*) što potencira porast tjelesne mase čak i kada su tjelesna aktivnost i prehrana pacijenta jednaki kao i prije razvoja hipotireoze (39). Posljedice pretilosti uključuju promjene u aktivnosti hormona štitnjače, dok gubitak težine dovodi do njihove normalizacije. Stoga je osnovni cilj nutritivne intervencije optimizacija nutritivnog statusa i redukcija tjelesne mase.

Budući da su metabolički procesi u hipotireozu usporeni, važno je da dnevni energijski unos ne bude niži od REE kako se ionako usporen metabolizam ne bi još dodatno usporio (25).

Oboljeli od HT-a često imaju disbiozu (61) kojoj značajno doprinosi i “zapadnjačka prehrana“. Radi se o uglavnom hiperkaloričnoj prehrani, na bazi prerađene hrane životinjskog i biljnog podrijetla, siromašne vlaknima i bogate zasićenim masnoćama te jednostavnim šećerima (karakteristike proupalne prehrane). Upravo je upala niskog stupnja (eng. *low grade inflammation*) rezultat utjecaja takve prehrane na mikrobiotu i organizam u cijelosti (62, 63). Zapadnjačka prehrana dodatno potencira neželjene simptome HT-a i hipotireoze, posebice slabosti, umora i probavnih smetnji, ali i utječe na razvoj inzulinske rezistencije (41, 44), dislipidemije te u konačnici može rezultirati razvojem pretilosti, stvarajući začaran krug bolesti i njezinih posljedica (52).

Analiza sastava tijela metodom biometrijske impedance u 53 oboljelih od HT-a pokazala je da oboljeli imaju podjednaku razinu mišićne mase i REE uz značajno višu tjelesnu masu (72%), viši BMI ( $>27\text{kg/m}^2$ ), veći omjer opsega struka i bokova (WHR) te viši udio masnog tkiva (od 38%) u odnosu na zdrave kontrole (64). U nedavnoj studiji koja je ispitala nutritivni status i metabolički profil u eutiroidnih pacijenata s HT-om dokazana je značajna pozitivna korelacija između razina TSH i inzulina, glukoze natašte i BMI; antropometrijski i metabolički parametri bili su slični i u oboljelih od HT-a i u kontrolnoj grupi ispitanika, s prosječnom prevalencijom metaboličkog sindroma od 30% u obje skupine, prosječnim udjelom masnog tkiva od oko 33% i naglašenim povišenim indeksom visceralne masti (60). Dodatno, recentna metaanaliza utvrdila je niži status selena i cinka u hipotiroidnih pacijenata u usporedbi sa zdravim kontrolama (65).

S obzirom na sve navedeno, jasno je su u pacijenata oboljelih od HT-a nužne individualne nutritivne intervencije. Uz uravnoteženu prehranu ključna je i adekvatna tjelesna aktivnost koja doprinosi ubrzavanju metaboličkih procesa, stimulira rad štitnjače, povećava osjetljivost tkiva na hormone štitnjače te smanjuje stres koji je važan čimbenik rizika za razvoj i tijek HT-a (66). Nutritivne intervencije u HT-u često se temelje na redukcijskim dijetoterapijskim pristupima kako bi se ili prevenirao ili usporio neželjeni porast tjelesne mase. Sve češće se u kontekstu dijetoterapije spominju i mikronutricija te protuupalna prehrana (39, 40, 67).

## 1.4.2. Službene smjernice za prehranu i suplementaciju u pacijenata s HT-om

Usprkos porastu saznanja o važnosti normalizacije nutritivnog statusa u liječenju HT, službene smjernice za prehranu pacijenata s HT-om su vrlo šture. ATA i ETA usuglašeni su oko farmakoterapije HT-a, subkliničke (23) i primarne hipotireoze, dok o komplementarnom djelovanju dodataka prehrani i funkcionalne hrane kod eutoridnih i hipotiroidnih pacijenata s HT-om ne postoje jasne smjernice. U sklopu ATA smjernica za liječenje hipotireoze (49) stavovi koji se tiču hrane, dodataka prehrani, interakcija s terapijom, gastrointestinalnih stanja i pretilosti navedeni su redom:

### 1. *Administriranje LT4 s obzirom na unos hrane*

Istodobna primjena hrane i LT4 će vjerojatno smanjiti apsorpciju lijeka stoga se preporučuje da se za postizanje optimalne i ujednačene apsorpcije LT4 uzima 60 minuta prije doručka ili prije spavanja (3 ili više sati nakon večernjeg obroka). *Slaba preporuka na temelju umjerenih razina dokaza daje na razmatranje i još jedan razuman režim 30 minuta prije doručka kojeg se moguće dosljedno pridržavati. Da bi ovaj potonji režim održavao stabilni TSH u serumu, vjerojatno bi također bilo važno konzumirati doručak sa sličnim dnevnim odabirom hrane i izbjegavati hranu za koju je najviše poznato da ometa apsorpciju LT4 (detaljno opisano u poglavlju Interakcija hrana - lijek).*

### 2. *Istovremena primjena LT4 s lijekovima i dodacima prehrani*

Preporuka je da tamo gdje je to moguće, LT4 treba uzimati odvojeno od ostalih potencijalno ometajućih lijekova i dodataka prehrani (npr. kalcijevog karbonata i željezovog sulfata) stoga je istovremenu primjenu potrebno izbjegavati kako bi se spriječila lošija apsorpcija lijeka. Odvajanje LT4 od drugih lijekova i dodataka prehrani od 4 sata je tradicionalna, ali neprovjerena preporuka. *Slaba preporuka, niska razina dokaza*

### 3. *Prepoznavanje pridruženih gastrointestinalnih poremećaja*

U bolesnika u kojih su potrebne doze LT4 veće od očekivane, potrebno je uzeti u obzir moguće gastrointestinalne poremećaje poput gastritisa povezanog s *H. pylori*, atrofičnog gastritisa ili celijakije. Ukoliko se takvi poremećaji otkriju i učinkovito liječe, preporuča se ponovna procjena funkcije štitnjače i korekcija doziranja LT4. *Snažna preporuka, umjerena razina dokaza*

#### 4. ***Opravdanost upotrebe LT4 za liječenje eutiroidnih bolesnika s pretilošću***

Zbog nedostatka dokaza o djelotvornosti liječenja pretilosti s LT4 ovakva se terapija ne preporuča. *Snažna preporuka, umjerena razina dokaza.*

5. Konačno, na pitanje postoji li ***uloga ili svrha korištenja dodataka prehrani, nutraceutika ili bezreceptnih proizvoda*** u hipotiroidnih i eutiroidnih pojedinaca, ATA naglašava da se ne preporučuje upotreba dodataka prehrani, nutraceutika ili drugih bezreceptnih proizvoda u eutiroidnih osoba ili kao sredstvo za liječenje hipotireoze. Ova preporuka ima *nisku razinu dokaza, ali status snažne preporuke zbog potencijalnih rizika, a premalo dokazanih benefita.*

U tom kontekstu smjernice ATA se fokusiraju na suplementaciju jodom pri čemu se pozivaju na smjernice Američkog udruženja kliničkih endokrinologa (68) i navode:

1. Osobiti oprez kod suplementacije jodom (primjena farmakoloških doza) zbog rizika razvoja tireotoksikoze i hipotireoze u rizičnih skupina. Veći unos joda smanjuje razine hormona štitnjače i povisuje TSH u plazmi, odnosno izaziva stanje poznato kao Wolff–Chaikoffljev efekt. Višak joda može potaknuti disfunkciju štitnjače u osoba osjetljivih na poremećaje regulacije (zbog osnovnih patologija štitnjače; HT-a ili multinodularne štitnjače) (49). Poseban je naglasak na preparatima sušenih algi (npr. kelp) koje sadrže veće količine joda od preporučenih dnevnih vrijednosti i varijabilan sadržaj joda (najčešće se radi o nestandardiziranim preparatima), stoga se takva suplementacija ne preporuča kod liječenja hipotireoze. Neželjeni metabolički učinci nekontrolirane suplementacije jodom prije svega se prijavljuju kod bolesnika s HT-om kod kojih dolazi do teške hipotireoze koja se još naziva i „jodidni miksedem“ (25). U nedostatku dokaza da bi farmakološke doze joda mogle poboljšati funkciju štitnjače u eutiroidnih pojedinaca AACE smjernice navode: „Nijedan podatak ne podupire ulogu joda u poboljšanju funkcije štitnjače te da se pacijentima savjetuje prekid korištenja“ (68). Jednoglasan zaključak je da ne postoje klinički podaci koji bi podržali suplementaciju jodom, izvorima joda ili korištenje funkcionalne hrane koja sadrži jod u liječenju hipotireoze u regijama u kojima je unos joda dostatan, osim u slučaju individualnog klinički i biokemijski potvrđenog nedostatka joda (20, 25, 49). Selen je esencijalni mineral koji je sastavni dio selenoproteina, velike skupine proteina koji, između ostalog, sudjeluju i u sintezi hormona štitnjače. Selen se stoga istražuje kao potencijalni modulator autoimune bolesti štitnjače i kofaktor u optimizaciji sinteze hormona

štitnjače. Recentna metaanaliza utvrdila je da je suplementacija selenom povezana sa smanjenim anti-TPO titrima i poboljšanim općim stanjem ispitanika, ali nije bilo značajnih promjena u ultrazvučnoj morfologiji štitne žlijezde ili doziranju LT4 (25, 69). U drugoj preglednoj studiji navodi se da rezultati randomiziranih kliničkih ispitivanja još uvijek nisu jednoglasni vezano uz benefite suplementacije selenom u pacijenata s HT-om (12). Stoga je zaključak ATA-e da u ovom trenutku nema dovoljno dokaza o opravdanosti rutinske suplementacije selenom u prevenciji ili liječenju hipotireoze (25).

2. Spomenute smjernice daju osvrt i na uzimanje dodataka prehrani koji se na tržištu komuniciraju kao „proizvodi za podršku zdravlju štitnjače“ (eng. *thyroid-enhancing preparations/supplement*). AACE navodi konkretnu listu tvari koje se koriste kao dodaci prehrani u eutiroidnih osoba: uz organski jodid i selen navode cink; vitamine A, D i E; linolnu i omega-3 masne kiseline; metionin i L-tirozin; karnozičnu kiselinu, biljne droge *Withania somnifera* (ashwagandu) i *Commiphora molmol* (miru); ekstrakt suhe životinjske štitnjače te hormonski analog tiratrikol (TRIAC) (68). Tu su nabrojani još i vitamini B kompleksa, magnezij, mangan, kalij, češnjak, đumbir, gingko, sladić, valerijana i mnogi drugi mikronutrijenti i biljne vrste koji su često sastavni dio dodataka prehrani „za poboljšanje rada štitnjače“. Međutim, tiromimetička svojstva navedenih tvari također nisu utvrđena.

Primjerice, pretpostavljalo se da bi suplementacija L- tirozinom (aminokiselinom koja ima gradivnu ulogu u sintezi hormona štitnjače) u eutiroidnih osoba mogla poboljšati rad štitnjače, međutim, ne postoje pretklinička ili klinička ispitivanja koja pokazuju da L-tirozin ima tiromimetička svojstva (25). Konačno, smjernice navode da nijedan objavljeni podatak ne podržava tvrdnju da unos tirozina povećava proizvodnju hormona štitnjače te se takva suplementacija ne preporuča (68). Poznato je i da dio pacijenata na terapiji s LT4 nije zadovoljan terapijom i ima trajne simptome usprkos normalnom serumskom TSH. BTA (eng. *British Thyroid Association*) tako navodi da deficit vitamina B<sub>12</sub>, folata, vitamina D i Fe može uzrokovati pojavu trajnih simptoma kod eutiroidnih pacijenata unatoč stabilnoj terapiji LT4. Prema BTA takve simptome treba pažljivo utvrditi ali i napraviti temeljitu obradu na druga potencijalna zdravstvena stanja (dijabetes, celijakiju, anemiju, adrenalnu insuficijenciju, pretilost i dr.) (43). BTA smjernice zaključuju da je potrebno osigurati adekvatnu podršku koja će pomoći upravljati simptomima i/ili ih olakšati simptome te uvesti korektivne mjere za poboljšanje životnog stila (eng. *lifestyle management*), uz moguću dodatnu prilagodbu doze primarne terapije (LT4) (47), (20). Hipotiroidni pacijenti koji uzimaju dodatke prehrani trebaju

biti adekvatno savjetovani i informirani da preparati koji se komuniciraju kao podrška zdravlju štitnjače nisu lijek za hipotireozu. Pacijenti se trebaju posavjetovati sa liječnikom/ljekarnikom oko potencijalnih nuspojava brojnih tržišno dostupnih preparata, posebice onih koji sadrže jod kao i onih deklariranih kao „podrška štitnjači“ jer navedeni dodaci prehrani mogu biti patvoreni i nedeklarirano sadržavati čak i sintetske hormone štitnjače (LT4 i LT3) (25). Dodaci prehrani, nutraceutici i funkcionalna hrana ne mogu se koristiti za liječenje hipotireoze te se u navedenu svrhu ne preporučuju pacijentima. Suplementacija pojedinim mikronutrijentima opravdana je u slučaju dokazanih deficita.



## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

S obzirom da su se istraživanja učinkovitosti nutritivnih intervencija kod pacijenata sa HT-om intenzivirala u posljednjih nekoliko godina, cilj ovog specijalističkog rada je procijeniti stvarne mogućnosti dijetoterapije u poboljšanju liječenja pacijenata sa HT-om.

**Opći/osnovni cilj** ovog stručnog rada je utvrditi opravdanost različitih nutritivnih intervencija u oboljelih od HT-a pregledom recentnih istraživanja na temu utjecaja mikronutricije i prehrane na HT i njegove simptome i komorbiditete.

**Ostali/specifični ciljevi** su:

1. odrediti opravdanost suplementacije specifičnim mikronutrijentima u prevenciji i komplementarnoj terapiji u oboljelih od HT-a
2. utvrditi opravdanost primjene različitih specifičnih obrazaca prehrane kod pacijenata s HT-om (bezglutenske prehrane, prehrane niskog FODMAP-a, mediteranske prehrane i ostalih prehrambenih modela)
3. utvrditi važnost crijevne mikrobiote i eubioze u prevenciji i liječenju HT
4. utvrditi potencijalno značajne interakcije hrana/dodatak prehrani - lijek kod pacijenata s HT-om

**Hipoteza istraživanja:** Primjena specifičnih obrazaca prehrane i ciljana individualna suplementacija vitaminima/mineralima može doprinijeti prevenciji ili ublažavanju simptoma HT-a, hipotireoze uzrokovane HT-om i simptoma najčešćih sekundarnih komorbiditeta.

### 3. MATERIJAL I METODE

Za potrebe istraživanja korištene su elektroničke baze podataka PubMed (Medline), Science Direct, Wiley Online Library, Cochrane Library i Scopus i Mendeley. Pretragom su obuhvaćeni prikazi slučajaja, klinička istraživanja (RTC, PCRCT) i pregledni radovi, sistematski pregledni radovi, meta analize, preporuke i smjernice te znanstvena i stručna mišljenja objavljena na engleskom jeziku, objavljena u periodu od 1980 do 2021 godine.

U specijalistički rad su uključena istraživanja koja istražuju dijetoterapiju i mikronutriciju autoimunih bolesti s posebnim naglaskom na HT, a ostala istraživanja su isključena. Poseban naglasak u pregledu literature stavljen je na suplementaciju mikronutrijentima, posebice jodom (I), selenom (Se), željezom (Fe) i vitaminom D3. Također, pregledani su radovi koji istražuju ulogu različitih obrazaca prehrane na kliničku sliku HT-a kako bi se stekao uvid u mogućnosti nutritivnih intervencija kod kliničkih manifestacija HT-a. Prilikom pretrage koristile su se ključne riječi „thyroid“ ili „Hashimoto thyroiditis“ ili „autoimmune thyroiditis“ ili „autoimmune disease“ ili „hypothyroidism“ u kombinaciji s terminima: „nutrition“ ili „diet“ ili „diet therapy“ i „micronutrition“, „micronutrients“, „iodine“, „selenium“, „vitamin D“, „iron“, „vitamin B“, „zinc“, „probiotics“, „microbiota“, „dysbiosis“, „gluten“, „low FODMAP“, „Mediterranean diet“, „Paleo“, „ketogenic diet“, „LCHF“, „intermittent fasting“, „vegetarian diet“.

Nakon uklanjanja duplikata studija, pregledani su naslovi i sažeci filtriranih članaka. Radovi uključeni u istraživanje odabrani su na temelju relevantnosti naslova, sažetaka i konačno cjelokupnog rada te su značajni zaključci i rezultati istih sistematizirani u ovom specijalističkom radu. Fokus istraživanja bili su pacijenti s HT-om i posljedično primarnom hipotireozom, a istraživanjem nisu obuhvaćene posebne skupine pacijenata (djeca, trudnice, pacijenti liječeni od raka štitnjače ili sekundarnog hipotireoidizma).

## 4. REZULTATI – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

### 4.1. Crijevna mikrobiota i zdravlje štitnjače

Zdrava crijeva sadrže stabilnu i zdravu mikrobiotu i imunološke stanice koje podržavaju normalno funkcioniranje probave, imuniteta i živčanog sustava. Naime, zdrava mikrobiota sudjeluje u sintezi hranjivih tvari (vitamina K, vitamina B skupine; posebice B<sub>12</sub>), probavi prebiotičkih vlakana, regulaciji imunološkog odgovora, hormonalnog statusa te povoljno djeluje zdravlje brojnih organskih sustava uključujući i štitnjaču (70). Funkcija štitnjače usko je povezana s gastrointestinalnim sustavom (od embrionalnog podrijetla folikularnih stanica štitnjače koje se razvijaju iz stanica pracrijeva (71) do kompleksne povezanosti crijevne mikrobiote sa aktivnošću imunološkog sustava i zdravljem štitnjače). Crijevna mikrobiota modulira urođeni i stečeni imunološki odgovor, čak i izvan crijeva (72). Jedan od osnovnih mehanizama postizanja navedenih učinaka je produkcija kratkolančanih masnih kiselina (eng. *short chain fatty acid, SCFA*) koje nastaju u značajnoj količini djelovanjem zdrave mikrobiote na prebiotička vlakna. Imaju brojne pozitivne učinke na zdravlje, a između ostalog djeluju protuupalno te ojačavaju međustanične čvrste spojeve (eng. *tight junction*) što ih čini značajnim čimbenikom u terapiji komorbiditeta HT-a (71). Istraživanjima je utvrđena značajna pozitivna korelacija između produkcije SCFA, posebno maslačne kiseline, i povećanja broja regulatornih T-stanica (T-reg) te nižih koncentracija proupalnih Th-17 stanica. S druge strane, važno je napomenuti da imunološki sustav bitno utječe na sastav crijevne mikrobiote, što podcrtava simbiotski odnos (70). U okviru velikih recentnih istraživačkih projekata ljudskog mikrobioma utvrđeno je da na sastav crijevne mikrobiote značajno utječu prehrana, okoliš, genetika domaćina i drugi čimbenici. U okviru projekta Human Microbiome (73) definirano je preko 80% od ukupnog broja rodova koji pripadaju „zdravom zapadnjačkom mikrobiomu“ te je utvrđeno da se zdrave osobe međusobno značajno razlikuju po sastavu mikrobiote. Također je dokazano da brojne bolesti dovode do nepovoljnih promjena u sastavu crijevne mikrobiote ali i da promjene u mikrobioti potiču razvoj bolesti (74).

#### 4.1.1. Profil crijevne mikrobiote u oboljelih od HT-a

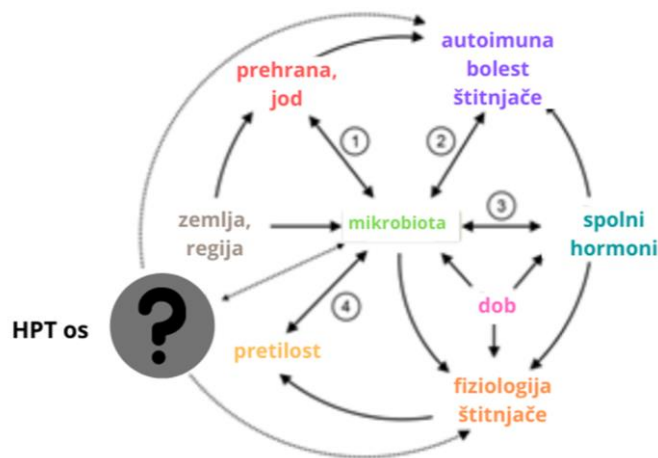
Na temelju komparativne analize sastava mikrobiote utvrđen je bitno drugačiji profil mikrobiote u oboljelih od HT-a. u odnosu na zdravu populaciju. Profil crijevne mikrobiote pacijenata s HT je heterogeniji, a ukupan broj mikroorganizama je veći te oboljeli često imaju

određena gastrointestinalna stanja i tegobe koja upućuju na disbiozu (75, 76) Udio Firmicutesa i Actinobacteria je veći u pacijenata s HT-om nego u zdravih kontrola, dok je udio Bacteroidetes i Proteobacteria manji (61). Omjer Firmicutesa i Bacteroidetes (eng. *F/B ratio*; F/B) se smatra markerom zdravstvenog statusa gdje niži F/B odražava stanje eubioze. U osoba oboljelih od HT-a detektiran je značajno povišen F/B u odnosu na zdrave osobe te postoji korelacija F/B s težinom simptoma HT-a (Tablica 1). Štoviše, sličan profil mikrobiote s višim koncentracijama Firmicutesa i nižim koncentracijama Bacteroidetes pronaden je i u pretilih osoba, te pacijenata oboljelih od sindroma iritabilnog crijeva (eng. *irritable bowel syndrome*; IBS) i multiple skleroze (MS) (77,78,79).

**Tablica 1.** Profil crijevne mikrobiote oboljelih od HT-a

<b>AUTOR (GODINA)</b>	<b>RODOVI/KLASE BAKTERIJA VIŠE ZASTUPLJENI</b>	<b>RODOVI/KLASE BAKTERIJA MANJE ZASTUPLJENI</b>	<b>SIBO</b>	<b>POVEĆAN F/B</b>	<b>DISBIOZA</b>
Ishaq i sur. (2017)	<i>Escherichia, Parasutterella, Shigella,</i>	<i>Prevotella_9, Dialister, Enterobacteriaceae, Veillonellaceae, Rikenellaceae</i>	ND	DA	DA
Zhao i sur. (2018)	<i>Blautia, Roseburia, Romboutsia, Dorea, Fusicatenibacter, Ruminococcus torques, Eubacterium hallii</i>	<i>Fecalibacterium, Bacteroides, Prevotella_9, Lachnoclostridium, Bifidobacteria, Lactobacillaceae</i>	ND	DA	DA
Liu i sur. (2020)	<i>Lachnospiraceae_incertae_sedis, Lactonifactor, Alistipes, Subdoligranulum</i>	<i>Phascolarctobacterium</i>	ND	DA/NE (povećan kod HT s hipotireozom, smanjen kod HT s normalnom funkcijom štitnjače)	DA
Cayres i sur. (2021)	<i>Bacteroides, Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	DA	NE	DA

U oboljelih od HT-a pronađen je smanjen broj određenih rodova koje sintetiziraju SCFA među kojima se ističu *Bacteroides*, *Phascolarctobacterium*, *Faecalibacterium* te *Prevotella*, *Oscillibacter* i *Parabacteroides* koje proizvode protuupalne metabolite. Slično je ustanovljeno i u pacijenata koji boluju od upalne bolesti crijeva (eng. *inflammatory bowel disease*; IBD), MS-a i DM 1 (61, 76). Utvrđeno je da su u oboljelih od HT-a smanjene i koncentracije *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* za koje je poznato da povoljno djeluju na normalan rad imunološkog sustava (75, 80). Promjena mikrobne konfiguracije crijeva također je praćena na razini vrste, što je pokazalo povećanu brojnost oportunističkih bakterija (nekoliko vrsta *Bacteroidesa*, *Shigella* i *E. coli*.) u bolesnika s HT-om (61, 75, 76). S druge strane, promjene u sastavu mikrobiote također povećavaju prevalenciju HT-a. Disbioza i posljedična povećana propusnost crijeva (eng. *leaky gut*) uz pojačanu produkciju proupalnih tvari, doprinose autoimunom oštećenju štitnjače. Štoviše, narušena crijeva mikrobiota u oboljelih može utjecati na smanjenje koncentracije hormona štitnjače uslijed smanjenja iskorištenja joda, ali i na smanjenje biorasploživosti LT4 (71). Upravo iz ovog razloga vezu crijevne mikrobiote i štitnjače možemo sagledati kao začarani krug, tzv. *circulus vitiosus* (Slika 5.)



**Slika 5.** Povezanost crijevne mikrobiote i HT-a, prilagođeno prema Fröhlich E, Wahl R., 2019. (71).

- 1) Jod može nepovoljno utjecati na mikrobiotu, a mikrobiota utječe na apsorpciju joda.
- 2) Osobe oboljele od HT-a imaju izmijenjenu crijevu mikrobiotu. S druge strane, sindrom propusnih crijeva induciran disbiozom povećava prevalenciju HT-a.
- 3) Sastav mikrobiote različit je u muškaraca i žena, a mikrobiota utječe na metabolizam spolnih hormona.
- 4) Pretilost doprinosi disbiozi, a promjena mikrobiote ometa apsorpciju hranjivih tvari i doprinosi razvoju pretilosti.

#### 4.1.2. Disbioza, imuni odgovor i gastrointestinalni simptomi HT-a

Hormoni štitnjače utječu na osovinu štitnjača - crijevo odnosno na gastrointestinalnu neuro-motoričku funkciju. Fluktuacije u koncentracijama hormona štitnjače za posljedicu imaju promjene u ritmu i brzini peristaltike crijeva (usporena ili pak ubrzana pasaža crijeva), a mogu dovesti i do nastanka edema mišićnog sloja crijeva (81). Novija istraživanja potvrdila su da promjene u funkciji štitnjače i razini hormona (stanja hipo/hipertireoze) dodatno mogu utjecati na zdravlje i sastav crijevne mikrobiote (82) pomicanjem ravnoteže u smjeru disbioze. Disbioza dodatno doprinosi poremećaju gastrointestinalne živčano-mišićne funkcije i pojavi gastrointestinalnih simptoma karakterističnih za HT (od opstipacije do proljeva) (83). Dodatno, utvrđeno je da preko polovice ispitanika s hipotireozom kao i dio pacijenata sa HT-om pokazuju simptome bakterijskog prerastanja tankog crijeva (eng. *small intestine bacterial overgrowth*, SIBO) - prekomjernog rasta bakterija debelog crijeva unutar tankog crijeva (75, 76, 84) koje najčešće nastaje uslijed usporene gastrointestinalne motorike (85). Nastala disbioza uzrokuje probavne smetnje (nadutost i proljev) jer utječe na narušavanje integriteta crijevne sluznice. Povećana propusnost crijeva uslijed oštećenja čvrstih spojeva među enterocitima, pronađena je u bolesnika s HT-om (80) što ukazuje na povezanost disbioze, funkcije crijeva i štitnjače (Virili et al. 2018). Propusno crijevo dozvoljava prolaz makromolekula u krvotok zbog čega u genetski predisponiranih pojedinaca može doći do aktivacije autoimunog odgovora uslijed doticaja sa antigenima stranih tvari (bakterija, virusa, hrane i dr.) koje su slične peptidnoj strukturi stanica štitnjače. Ovaj fenomen naziva se molekularna mimikrija i spominje se kao etiološki čimbenik HT-a (74, 86). Postoje dokazi o molekularnoj mimikriji uzrokovanoj bakterijskim vrstama (*Yersinia enterocolitica*, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*), a temeljeni su na prisutnosti bakterijskih antitijela u bolesnika s HT-om (72) gdje dolazi do pojave autoreaktivnih T i B limfocita koji su rezultat unakrsne imunosti na homologne bakterijske ili virusne antigene. Dakle, disbioza u oboljelih od HT-a vodi ka razaranju crijevne mukozne barijere što rezultira bakterijskom translokacijom i, posljedično, aktivacijom imunološkog odgovora mehanizmom molekularne mimikrije (76).

Sve je više dokaza da su upravo oslabljeni obrambeni mehanizmi sluznice crijeva (uzrokovani između ostalog i disbiozom) i povećana propusnost crijeva uključeni u patogenezu funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja (eng. *functional gastrointestinal disorders*; FGID) (87) koji su često prisutni u oboljelih od HT-a (70). S druge strane, kad se poremeti integritet sluznice crijeva, neodgovarajuća imunološka aktivacija može dovesti do veće pojave autoimunih poremećaja u bolesnika s FGID-om, u usporedbi s kontrolama bez FGID-a. U

velikom uzorku pacijenata primarne zdravstvene zaštite zabilježena je značajno veća prevalencija autoimunih poremećaja među onima sa sindromima IBS-a, funkcionalne dispepsije, kroničnog idiopatskog zatvora i višestrukih FGID-ova (87).

#### **4.1.3. Disbioza i aktivnost štitnjače**

Crijevna mikrobiota može utjecati na razinu hormona štitnjače djelujući na enterohepatičku cirkulaciju i aktivaciju hormona štitnjače. Nekoliko je pretpostavljenih mehanizama djelovanja narušene mikrobiote; jedan je utjecaj disbioze na proizvodnju neurotransmitera (npr. dopamina) koji suprimiraju proizvodnju TSH (70), a drugi djelovanje disbioze na apsorpciju i metabolizam mineralnih tvari važnih za normalan rad štitnjače (joda, selen, željeza, cinka, magnezija i dr.) (70, 71, 88). Postoji jasna veza između disfunkcije štitnjače, HT-a i promijenjenih razina spomenutih mineralnih tvari (5, 9, 89).

#### **4.1.4. Disbioza i mikronutricija**

Poznato je da pojedini probiotički sojevi mogu utjecati na apsorpciju željeza, selen, cinka i bakra, a s druge strane mineralne tvari utječu na promjenu sastava mikrobiote. Primjerice, selen u životinjskim modelima pospješuje mikrobiološku raznolikost mikrobiote u smjeru porasta rodova *Bacterioides* i *Bifidobacterium*, a suplementacija cinkom ima pozitivan učinak na rast probiotičkih *Lactobacillus* sojeva. Suplementacija željezom povećava udio rodova *Enterobacteriaceae* i *Bacteroidetes*, a smanjuje udio *Lactobacillaceae* i *Bifidobacteriuma* (71). Navedeno sugerira negativnu korelaciju između zastupljenosti probiotskih sojeva *Lactobacillus* i *Bifidobacterium spp.* i statusa/nutritivnog unosa željeza te pozitivnu korelaciju s unosom Se i Zn. Budući da su spomenute probiotičke bakterije također manje zastupljene u mikrobioti oboljelih od HT-a, može se pretpostaviti da regulacija razine minerala može pridonijeti disbiozi i razvoju bolesti. Narušen nutritivni status može biti jedan od čimbenika razvoja HT-a, stoga se u ovom slučaju disbioza može sagledati iz kuta mogućeg posrednog uzroka nastanku HT-a. Uzimajući u obzir da djeluju različitim metaboličkim putevima, potencijalan je sinergijski učinak probiotskih sojeva i mineralnih tvari na zdravlje štitnjače, posebno u stanjima mineralnih deficita (70).

#### 4.1.5. Učinkovitost suplementacije probioticima kod HT-a

##### *Animalne studije*

U manjem broju animalnih studija suplementacija probioticima (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) pokazala je blagotvorne učinke na rad štitnjače (90). Suplementacija s *L. reuteri* poboljšala je funkciju štitnjače kod miševa povećavajući fT4 i te je rezultirala smanjenjem tjelesne mase pokusnih životinja. Suplementacija pilića probiotskim bakterijama mliječno-kiselinskog vrenja povećala je razinu hormona štitnjače u krvi pokusnih životinja (71).

##### *Kliničke studije*

Kako postoje dokazi o učinkovitosti probiotika, prebiotika i njihovih kombinacija (sinbiotika) u liječenju drugih autoimunih bolesti (91) pretpostavlja se da bi blagotvoran učinak mogli imati i u oboljelih od HT-a. Suplementacija smjesom više vrsta probiotičkih bakterija (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* i *Streptococcus thermophilus*) u pacijenata na terapiji LT4 poboljšala je terapijski odgovor na LT4 (nije bila potrebna prilagodba doze kod značajno većeg broja pacijenata u odnosu na kontrolnu grupu). Zaključeno je da modifikacija sastava mikrobiote uslijed suplementacije probioticima povećava iskoristivost LT4 i ima pozitivnu ulogu u sprečavanju oscilacija serumskih razina hormona štitnjače (70, 92). Suplementacija mješavinom probiotičkih sojeva i fruktooligosaharida (500 mg sinbiotika kroz 8 tjedana) značajno je smanjila serumske razine TSH i povećala fT3 te dovela do smanjenja potrebne doze LT4 uz ublažavanje simptoma umora. Međutim, nije primijećen utjecaj na anti-TPO (71, 93). Kako bi se procijenila sigurnost i učinkovitost primjene probiotika i prebiotika u oboljelih od HT-a potrebna su velika i kvalitetna klinička ispitivanja s točno definiranim dozama i vrstama/sojevima istraživanih probiotika.



## **4.2. Suplementacija / mikronutricija kod HT -a**

Brojni nutritivni čimbenici igraju ulogu u optimizaciji funkcije štitnjače stoga nedostatak hranjivih tvari, ali i njihov višak mogu potaknuti ili pogoršati simptome HT-a (9). U kontekstu etiologije i liječenja HT-a najviše se istražuju Se, I, Fe i vitamin D (5, 31, 94).

Jod je ključan nutrijent u sintezi hormona štitnjače, a u slučaju u slučaju prekomjernog unosa može biti čimbenik rizika za pojavnost HT-a. Naime, dostupna istraživanja ukazuju na povezanost povećanog unosa joda u populaciji s inače dostatnim unosom i veće prevalencije HT-a (11) Iako istraživanja u ovom trenutku ne pružaju dovoljno dokaza za uvođenje rutinske suplementacije, brojna istraživanja suplementacije selena u pacijenata oboljelih od HT-a ukazuju na potencijalni benefit optimizacije njegovog statusa (95) te utjecaj na ublažavanje simptoma i snižavanja razine antitijela (96). Željezo katalizira aktivnost hem enzima TPO, a nedostatak željeza dokazano dovodi do oštećenja funkcije štitnjače i hipotireoze. Povezanost statusa vitamina D i pojavnosti autoimunih bolesti (uključujući i HT) dokazana je brojnim epidemiološkim studijama. Međutim, još uvijek nije jasno da li je nizak status vitamina D u oboljelih od HT-a posljedica same bolesti ili je etiološki čimbenik nastanka bolesti (9). Suplementacija vitaminom D pokazala se učinkovitom u svrhu smanjenja anti- TPO u pacijenata s HT-om i deficitom vitamina D (97). Preporučeni dnevni unos (PDU) mineralnih tvari važnih za zdravlje štitnjače nalazi se u Tablici 2.

### **4.2.1. Jod (I)**

Jod koji ubrajamo u elemente u tragovima, esencijalan je mineral potreban za normalan rad štitne žlijezde i ujedno sastavni dio hormona štitnjače. Oko 70- 80% tjelesnih zaliha joda skladišti se u štitnjači koja u prosjeku sadrži 15-20 mg joda (52). Optimalan status joda iznimno je važan za održavanje zdravlja štitnjače kojoj ne pogoduju ni deficit ni suficit joda (5). Glavni nutritivni izvori joda su plodovi mora (morske alge, školjkaši, bakalar, srdele, škampi, losos i tuna), dok je u manjoj koncentraciji zastupljen u kravljem mlijeku, jogurtu, jajima, ali i u voću poput brusnica i jagoda (32). U osoba kod kojih je dokazan deficit joda ili kod rizičnih skupina može se koristiti kao suplementacija za postizanje optimalnog statusa, međutim rutinska suplementacija se ne preporučuje (25). U medicinskoj praksi koristi se u liječenju hipertireoze te kao radiojod u liječenju karcinoma štitnjače.

**Tablica 2.** Preporučeni dnevni unos mineralnih tvari važnih za zdravlje štitnjače

Hranjiva tvar	baza podataka	dobna skupina							
		19-30		31-50		51-70		>70	
		ž	m	ž	m	Ž	m	ž	m
selen (Se)/(mg/d)	IOM (DRI)	55		55		55		55	
	EFSA	70		70		70		70	
	D-A-CH	60	70	60	70	60	70	60	70
cink (Zn)/(mg/d)	IOM (DRI)	8	11	8	11	8	11	8	11
	EFSA	10,1	12,8	10,1	12,8	10,1	12,8	10,1	12,8
	D-A-CH	8,3	13,6	8,3	13,6	8,3	13,6	8,3	13,6
jod (I)/( µg/d)	IOM (DRI)	150		150		150		150	
	EFSA	150		150		150		150	
	D-A-CH	200		200		180		180	
željezo (Fe)/(mg/d)	IOM (DRI)	18	8	18	8	8		8	
	EFSA	16	11	16	11	11	11	11	11
	D-A-CH	15	10	15	10	10		10	
magnezij (Mg)/(mg/d)	IOM (DRI)	310	400	320	420	320	420	320	420
	EFSA	300	350	300	350	300	350	300	350
	D-A-CH	310	400	300	350	300	350	300	350

IOM- eng. *Institute of Medicine* - Američki medicinski institut; DRI-eng. *Dietary Reference Intakes* - Prehrambeni referentni unos; EFSA- eng. *European Food Safety Authority* - Europska agencija za sigurnost hrane; D-A-CH Referenzewerte – prehrambene reference njemačkog, austrijskog i švicarskog društva za prehranu

Javnozdravstveni problem globalnog nedostatka joda u prehrani u mnogim je državama, uključujući i Hrvatsku, rješavan programima univerzalnog jodiranja soli (USI) te danas oko dvije trećine svjetskog stanovništva koristi upravo jodiranu sol kao najvažniji izvor joda u suvremenoj prehrani (98). Hrvatska je u prošlosti bilježila blagi do umjereni nedostatak joda, a danas pripada regiji s dostatnim unosom joda jer prema zakonskim propisima RH (NN 70/19) sol namijenjena za konzumaciju mora sadržavati 15 – 23 mg I/kg proizvoda (99). Značajnije količine joda hrvati unose direktnim dosoljavanjem hrane i konzumacijom industrijskih gotovih i polugotovih jela, konzervirane hrane i pekarskih proizvoda (100).

PDU za jod, za odraslu dob, prema američkim (USDA) i europskim smjernicama je 150 µg (Tablica 2) odnosno do 250 µg u trudnoći i laktaciji (101).dok je podnošljiva gornja granica 1100 µg/dan (9). Ukoliko se kroz duži vremenski period unosi količina joda koja je blizu granice podnošljivog, (1500-1800 µg/dan) postoji opasnost od pojave štetnih učinaka, s naglaskom da rizične doze mogu u pojedinaca značajno varirati. (100). Osnovni mehanizmi toksičnosti joda su njegov prooksidativni učinak na stanice štitnjače i inhibicija antioksidativnih

selenoenzima (što može dovesti do progresivnog razaranja tkiva i atrofije štitnjače) te imunomodulatorni učinci (indukcija autoimunog tireoiditisa). Iako mehanizam imunomodulatornog djelovanja joda nije u potpunosti razjašnjen, smatra se da kod genetski osjetljivih osoba kronična visoka izloženost jodu može povećati imunogenost Tg-a, potaknuti aktivnost prezentacije autoantigena tireocita i dentritičnih stanica, oslabiti perifernu toleranciju inhibicijom T-reg, uzrokovati oksidativni stres koji dovodi do ozljede tkiva štitnjače, aktivirati autoreaktivne T stanice koje povećavaju izlučivanje citokina i na kraju pokreću signalne putove apoptoze, što dovodi do uništenja štitnjače (9).

Za procjenu statusa joda koristi se nekoliko metoda: određivanje koncentracije u urinu, serumske koncentracije TSH i T4 te određivanje stope gušavosti. Ovi pokazatelji su komplementarni, s tim da je urinarni jod osjetljiv pokazatelj nedavnog unosa joda (dani), T4 pokazuje srednji odgovor (tjedan do mjesec dana), a promjene u stopi gušavosti odražavaju dugoročnu manjkavost joda u prehrani (mjeseci do godina dana) (102). Unos joda značajno varira među populacijama i pojedincima, a epidemiološke studije u EU ukazuju da je preko 52% europske populacije u nutritivnom deficitu joda (103), najvjerojatnije zbog neadekvatnih zapadnjačkih obrazaca prehrane (40). U regijama s nedostatnim unosom joda poremećaji štitnjače su učestaliji, posebice u novorođenčadi, male djece, adolescenata, trudnica i dojilja. Nedostatak joda manifestira se širokim rasponom kliničkih simptoma: od gušavosti do kretenizma (52). S druge strane, i kronični suvišak joda u prehrani također može povećati rizik od pojave autoimunih bolesti štitnjače i subkliničke hipotireoze, posebice u starijoj populaciji (104). Dakle, iako učinkoviti, programi jodiranja soli, ukoliko doprinose prekomjernom unosu joda, mogu biti povezani s povećanom prevalencijom pojave anti-TPO i učestalosti hipotireoze (5, 9).

#### *4.2.1.1. Status joda u oboljelih od HT-a*

U područjima s dostatnim unosom joda većina pacijenata s poremećajima rada štitnjače ima autoimunu etiologiju nastanka hipotireoze, odnosno HT u podlozi. Međutim, povezanost unosa joda i prisutnosti antitijela na štitnjaču je složena i ovisi o unosu joda ispod i iznad preporučene vrijednosti. Cirkulirajuća anti-TPO i anti-Tg antitijela uobičajena su u populaciji sa stabilnim visokim unosom joda, ali i u osoba s blagim do umjerenim nedostatkom joda (5). U određenim slučajevima zbog prekomjernog unosa joda može doći do razvoja hipotireoze uzrokovane jodom kao posljedice trajnog inhibicijskog učinka joda na sintezu i izlučivanje hormona štitnjače, tj. razvoja patološkog Wolf-Chaikovljevog efekta (27). Trenutno

raspoložemo s više dokaza o povezanosti pojave HT-a s prekomjernim unosom joda nego s njegovim nedostatkom, posebice kod genetski osjetljivih osoba (94). U *in vitro* studijama dokazano je da izlaganje stanica prekomjernim količinama joda rezultira suzbijanjem autofagocitnih procesa, stimulacijom apoptotičkih procesa i povećanjem produkcije slobodnih radikala (27). Stoga je važno osigurati da dnevni unos joda ostane unutar PDU. U Danskoj je istražen utjecaj USI programa na status joda populacije na početku studije (prije uvođenja USI) i 11 godina kasnije. Studije statusa joda i utjecaja joda u oboljelih od HT-a prikazane su u Tablici 3.

**Tablica 3.** Utjecaj joda u oboljelih od HT-a

Studija	Zemlja	Veličina uzorka (Ž/M)	Suplementacijski režim	Trajanje suplementacije (mjeseci)	Razina I	Razina TPO	UVZ štitnjače
Reinhardt i sur. (1998)	Njemačka	40(37/3)	KI 250 µg/dan	4 (2-13)	/	nema statistički značajne promjene	+ (ulazni kriterij)
Pedersen i sur. (1993)	Danska	54 (54/0)	I 200 µg/dan	18	+	/	/
Nøhr i sur. (2000)	Danska	72 (72/0)	I 150 µg/dan	1. tijekom trudnoće (od 11. tjedna ) do kraja trudnoće 2. trudnoća + postpartum	+	nema statistički značajne promjene	/
Censi i sur. (2019)	Italija	65 (65/0)	KI 225 µg/dan	10	+	/	+
Kasagi i sur. (2003)	Japan	33 (25/8)	restrikcija unosa joda	2	+	nema statistički značajne promjene	+ (ulazni kriterij)
Mizukami i sur. (1993)	Japan	28 (24/4)	restrikcija unosa joda, isključena terapija za štitnjaču	6	+	TSH u granicama normale kod svih pacijenata	/
Thomson i sur. (2008)	Novi Zeland	96 (ND)	1. 100 µg/dan Se-Met 2. 80 µg/dan I 3. placebo 4. 100 µg/dan Se-Met + 80 µg/dan I	3	+	/ (značajan pad koncentracije tireoglobulina 24 % u 2. grupi, 13 % u 4. grupi)	/
Camargo i sur. (2008)	Brazil	1085 (678/407)	35,6 ± 8,9 mg/kg soli	/	+	16,87 % žena i 21,53 % muškaraca koji su inicijalno imali povišene vrijednosti TSH, razvili su autoimunu bolest štitnjače	+ (ulazni kriterij)
Yoon i sur. (2002)	Kina	45 (42/3)	restrikcija joda (1. grupa <100 µg/dan; 2. grupa bez restrikcija)	3	+	statistički značajni porast fT4 u grupi 1.	/
Rink i sur. (1999)	Njemačka	377 (ND)	1. I 50-150 µg/dan + hormonska terapija 2. I 200 µg/dan 3. bez terapije 4.hormonska terapija	28	+	statistički značajno smanjenje u grupi 1.	/

Danska je u prošlosti imala blagi do umjereni deficit unosa joda te je kroz 5 godina od započinjanja programa jodiranja došlo do značajnog poboljšanja statusa joda kod ispitanika. Istovremeno u ispitanika dolazi i do porasta anti-TPO sa 14 na 24% (> 30 IU / ml) i anti-Tg sa 14 na 20% (> 20 IU / ml) (105). Ipak utjecaj porasta unosa joda na anti-TPO i anti-Tg bio je prolazan i kratkotrajan, a optimizacija statusa joda u konačnici je rezultirala smanjenom incidencijom autoimunih bolesti štitnjače (5, 102). Ipak, dugotrajni visoki unos joda može dovesti do pojave bolesti štitnjače, kao što su HT, nodularne guše i hipertireoze. U Kineskim regijama s niskim, odgovarajućim ili prekomjernim unosom joda, kumulativna incidencija HT-a bila je 0,2%, 1%, odnosno 1,3 (5, 12).

#### **4.2.2. Selen (Se)**

Selen ubrajamo u element u tragovima ključan za biosintezu hormona štitnjače. Biološke učinke ostvaruje kao sastavni dio selenoproteina (89) koji su uključeni u niz metaboličkih procesa, od staničnih redoks reakcija (npr. tioredoksin reduktaza; TR, glutation peroksidaze; GPx), kontrole kvalitete ribosomalne biosinteze proteina, stanične signalizacije i konačno, sinteze aktivnih hormona štitnjače (jodtironin-dejodinaze (DIO 1 i 2) i transporta (selenoprotein P) (106). Kad je unos selena hranom dovoljan, selenoproteini štite tireocite od oksidativnog stresa te kataliziraju pretvorbu T4 u aktivni T3 u perifernim tkivima i stanicama. U zdravih osoba, štitnjača održava homeostazu selena čak i onda kada je unos prehranom nedovoljan. Štitnjača akumulira selen i organ je s najvišom koncentracijom ovog elementa (0,2–2 µg/g) po gramu tkiva. Selen je u vrlo varijabilnim koncentracijama (ovisno o geografskoj lokaciji) prisutan u tlu kao selenit ili selenat, gdje ulazi u biljke (osobito se akumulira u nekim biljnim vrstama) i na taj način ulazi u prehrambeni lanac. Koncentracije selena u hrani, a time i njegov nutritivni unos, stoga su izrazito varijabilni i ovise o njegovom sadržaju u tlu i obrascima prehrane (zastupljenosti namirnica bogatih selenom u prehrani). Brazilski orasi su namirnica s generalno najvećim, ali vrlo varijabilnim sadržajem selena. Najvažniji izvori u prehrani su crveno meso i tamno meso peradi (svinjetina, govedina, janjetina, puretina, piletina) te mesne prerađevine, ribe i školjkaši (tunjevina, oštrige), kvasac, cjelovite žitarice, sjemenke i gljive (107).

PDU za Se za odraslu populaciju prema EU smjernicama iznosi 70 µg/dan (101), a prema USDA 55 µg/dan (Tablica 2). Unos do 400 µg Se /dan je siguran za odrasle osobe, međutim, kronični unos većih količina (preko 400 µg /dan) može utjecati nepovoljno na sintezu

hormona štitnjače. Unos od 850-900  $\mu\text{g}$  Se /dan smatra se granicom minimalne toksičnosti. Nutritivni unos značajno varira ovisno o zemljopisnom položaju, sastavu tla i obrascima prehrane te se kreće u rasponu od preniskog (7  $\mu\text{g}$ /dan) do toksičnog (4990  $\mu\text{g}$ /dan). Procjenjuje se da je unos selena u EU nizak (40  $\mu\text{g}$ /dan), posebice u istočnoj Europi, u usporedbi s SAD-om i Kanadom gdje je taj unos značajno viši (93 - 134  $\mu\text{g}$ /dan) (9, 106). Osim unosa hranom, na koncentracije selena u plazmi utječu spol, dob i pušenje, ali ti su učinci minimalni te je nutritivni unos glavna odrednica serumskog statusa. Prosječna razina selena u serumu je 75 - 110  $\mu\text{g}$ /L dok se laboratorijski rasponi kreću od 50 - 120  $\mu\text{g}$ /L (108).

U Hrvatskoj je serumski status selena oko 80  $\mu\text{g}$ /L što odgovara europskom prosjeku koji je značajno niži od vrijednosti u istraživanjima iz SAD-a i Kanade (110-170  $\mu\text{g}$ /L). Optimalan status je 90-100  $\mu\text{g}$ /L jer omogućava optimalnu aktivnost GPx-e (109). Koncentracije ispod 60  $\mu\text{g}$  / L i iznad 140  $\mu\text{g}$  / L povećavaju rizik od bolesti uzrokovanih nedostatkom (maligne i autoimune bolesti uključujući HT) odnosno previsokim statusom Se (hiperlipidemija, dijabetes) (94). Međutim, koncentracije Se u serumu iznimno su varijabilne i ovise o kemijskom obliku Se iz hrane stoga se ovaj parametar ne smatra idealnim biomarkerom statusa selena (108). Za realniju procjenu statusa obično se određuju serumske koncentracije selenoproteina P i GPx (110). Osnovni način korekcije statusa je adekvatna prehrana, ali i suplementacija selenom u dozama od 50 – 200  $\mu\text{g}$ /dan (9).

#### *4.2.2.1. Status selena u oboljelih od HT-a*

Blagi do umjeren deficit selena povezan je s poremećajima rada štitnjače, uključujući i povećan rizik od razvoja HT-a u ženskoj populaciji, osobito u populaciji s genetskom predispozicijom (89), (9), (107). Utvrđeno je da status selena utječe na imunološku funkciju, konkretno diferencijaciju T stanica i usmjeravanje imunološkog odgovora (111) te je pretpostavka da se čak blagi do umjereni nedostatak može smatrati čimbenikom rizika za nastupanje autoimunih promjena štitnjače u genetski suspektnih pojedinaca (89). U bolesnika s autoimunim bolestima štitnjače utvrđene su niže razine selena u serumu (27, 109), a prevalencija bolesti štitnjače veća je u regijama s niskim unosom u odnosu na regije s adekvatnim unosom selena (112). U kombinaciji s deficitom selena povećava se potrošnja joda, ali i njegov nepovoljan učinak na štitnjaču, dok s druge strane optimalan status selena može inhibirati toksični učinak suviška joda koji vodi u autoimuni proces (27, 89). Smatra se da prehrana bogata selenom može pomoći proizvodnju  $\text{fT}_3$  i smanjiti produkciju antitijela (39) te prevenirati oksidativno oštećenje i fibrozu tkiva štitnjače. Osim korekcijom prehrane,

adekvatan unos selena može se postići i suplementacijom čija učinkovitost se istražuje kao podrška liječenju HT-a (Tablica 4).

Određeni broj prikazanih studija je slabije kvalitete, prvenstveno zbog nedostatka podataka o statusu (u većini studija nije mjerena koncentracija serumskog Se prije, tijekom i nakon suplementacije). Stoga kod bolesnika liječenih LT4-om nije bilo moguće dokazati eventualnu povezanost između promjene statusa selena i smanjenja razine anti-TPO u serumu (113). Ipak, dio kvalitetnih kliničkih studija dokazao je učinkovitost suplementacije selenom prvenstveno u korekciji deficita te kao suportivne terapije u kombinaciji s LT4, u smislu smanjenja razine anti-TPO, značajnije modifikacije upalnog i imunološkog odgovora, ublažavanja simptoma te čak i sniženja potrebne doze primarne terapije LT4. U istraživanjima koja su pratila status selena u ispitanika, početni status je bio oko donjih granica preporučenih vrijednosti (70–75 mg/l) koje su se nakon 3 do 6 mjeseci suplementacije značajno popravile (na 86–125 mg/L) (89). U okviru recentnijeg istraživanja suplementacije selenom na razine TSH i različitih kemokina u bolesnika s HT-om u stanju subkliničke hipotireoze koji nisu bili na hormonalnoj terapiji. Ispitanici su uzimali 83 µg selenometionina/dan kroz 4 mjeseca. Na kraju studije nije došlo do značajnih promjena u razinama anti-TPO i razini kemokina ali je stanje eutireoze (korekcija TSH) uspostavljeno u polovice ispitanika dok preostala polovica pacijenta nije reagirala na suplementaciju (eng. *non responders*) (114). ETA je provela online istraživanje među svojim članovima s ciljem utvrđivanja učestalosti primjene selena u liječenju HT-a. Iako je samo manjina ispitanika izjavila da dostupni dokazi opravdavaju upotrebu selena u bolesnika s HT-om, statistički značajna većina (95 od 147; 65%,  $p < 0,001$ ) povremeno je ili rutinski koristila selen (unatoč trenutnim smjernicama ETA-e koje suplementaciju selenom ne preporučuju). Selen se uglavnom preporučao pacijentima s HT-om koji nisu primali LT4 (102 od 147; 69%) u cilju smanjenja razine autoantitijela u štitnjači (115).

**Tablica 4.** Suplementacija selenom u oboljelih od HT-a prilagođeno prema Santos i sur. 2018.

(107)

Veličina uzorka (Ž/M)	Suplementacijski režim	Trajanje (mjeseci)	Razina Se	razina anti TPO	UZV štitnjače	Zemlja	Studija
71 (71/0)	200 µg Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> /dan	3	+	smanjeno za 36%	+	Njemačka	Gartner i sur. (2002)
36 (36/0)	200 µg Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> /dan	3	-	bez učinka.	-	Austrija	Karanikas i sur. (2008)
70 (45/25)	200 µg Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> /dan	3	+	bez učinka.	-	Iran	Kachouei i sur. (2018)
61 (NA)	200 µg Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> /dan	6	+	bez učinka.	+	Nizozemska	Eskes i sur. (2014)
86 (53/33)	200 µg SeMet /dan	3; +3 (6)	*	smanjen anti tg.	*	Grčka	Anastasikakis i sur. (2012)
55 (50/5)	200 µg SeMet /dan	3;+3 (6)	+	smanjeno za 5% nakon 3mj i 20% nakon 6 mj.	+	Brazil	De Farias i sur. (2015)
65 (56/9)	200 µg SeMet /dan	6	+	smanjeno za 56%.	-	Grčka	Duntas i sur. (2003)
80 (80/0)	200 µg SeMet /dan	6;+6 (12)	-	smanjeno za 21%.	-	Grčka	Mazokopakis i sur. ( 2007)
76 (76/0)	166 µg SeMet /dan	6	-	bez učinka.	+	Italija	Esposito i sur. (2016)
76 (65/11)	80 µg SeMet /dan	6; +6 (12)	-	smanjeno nakon 12 mj.	+	Italija	Nacamulli i sur.(2010)
60 (60/0)	80 µg SeMet vs. 160 µg /dan	12	-	bez učinka.	+	Italija	Pilli i sur. (2015)
253 (ND)	100 µg yeast derived Se	12	-	bez učinka.	-	Češka	Kvicala i sur. (2009)
47 (47/0)	200 µg /dan Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub>	6	-	smanjeno >40%.	+	Njemačka	Gartner i Gasnier (2003)
50(50/0)	200 µg /dan Se/dan	3	-	smanjeno kod >70% ispitanica.	+	BIH	Velija-Ašimi
98 (98/0)	200 µg SeMet /dan +-GF prehrana	6	-	smanjeno za 49/34%.	-	BIH	Velija Asimi i sur. (2020)
50 (43/7)	83 µg SeMet /dan	4	+	bez značajne promjene.	+ (uključujući kriterij)	Italija	Pirola i sur. (2020)
500 (ND) 181 eutiroidni i subklinički (samo suplementacija) 319 hipotireozni (uz terapiju LT4)	1.Se 3 × 50 µg/dan za TPO > 1,000 IU/mL 2.Se 2 × 50 µg/dan za TPO 500 - 1,000 IU/mL 3. Se 1 × 50 µg/dan za TPO 50 - 500 IU/mL	12	-	smanjenja u svim skupinama (1.p < 0.04 2. p < 0.02 3 p < 0.03)	+	Makedonija	Manevska i sur. (2019)
170 (170/0)	SeMet 200 µg/dan	3; +3 (6)	-	bez statistički značajne promjene.	+ (ulazni kriterij)	Poljska	Krysiak i sur. (2011)
169 (169/0)	SeMet 200 µg/dan	20 w/trudnoće, 30 w/trudnoće, 40/w trudnoće	-	smanjeno za 62,4 %.	+	Italija	Negro i sur. (2007)
88 (88/0)	1.SeMet 200 µg/dan*, 2.SeMet 200 µg/dan ili 100 µg/dan (+3 mj) 3. SeMet 200 µg/dan ili 100 µg/dan (+3 mj)	3; +3 (6); +3 (9)	-	statistički značajno smanjeno za 26% isključivo kod skupine koja je u prva tri mj. primala dozu 200 µg/dan*.	-	Turska	Turker i sur. (2006)
50 (43/7)	83 µg/dan	4	+	bez statistički značajne promjene.	+ (ulazni kriterij)	Italija	Pirola i sur. (2019)
32 (20/12)	200 µg/dan selenious yeast	3	-	statistički značajno smanjenje (81 %).	+ (ulazni kriterij)	Kina	Tian i sur. (2020)
30 (0)	200 µg/dan sodium selenite	6	+	bez statistički značajne promjene.	-	Njemačka	Eskes i sur. (2013)
84 (75/9)	16,6 mg SeMet+600 mg MI	6	-	p<0,05 (pre-treatment 733,7, after-treatment 614,4)	-	Italija	Nordio i Basciani (2017)
37 (0/37)	SeMet 200 µg/dan	6	-	- 229 u/ml (statistički značajno smanjenje)	+ (ulazni kriterij)	Poljska	Krysiak i sur. (2018)
102 (77/25)	Sodium selenit 200 µg/dan	3	+	p=0,005 (pre-treatment 928.64; post-treatment 790.28±653.32)	-	Iran	Karimi i sur. (2018)

Ž, žene; M, muškarci; NA, nije dostupno; Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>, natrijev selenit; SeMet selenometionin; TPOab; antitijela tireoidne peroksidaze; – nije određeno; +određeno.



Do danas, na temelju relativno malog broja kvalitetnih objavljenih studija nije moguće potvrditi učinkovitost odnosno neučinkovitost suplementacije selenom u osoba s HT-om, stoga nema pouzdanih podataka za stvaranje za kliničkih preporuka ili smjernica (96, 113, 116). Dodatnom revizijom dostupnih podataka (ukupno 22 RTC-a na 1636 pacijenata) pokazano je da suplementacija selenometioninom u dozama od 80–200 µg koja se provodi 3 do 12 mjeseci, statistički značajno snižava anti-TPO (u 3., 6. i 12. mj. suplementacije) i snižava razine anti-Tg (nakon 12 mj. suplementacije). Prijavljena su i poboljšanja općeg stanja i/ili raspoloženja nakon 6 mj. suplementacije. Rezultati smanjenja razine antitijela, iako statistički značajni, nemaju klinički značaj te su potrebna buduća kvalitetna, randomizirana i kontrolirana multicentrična istraživanja kako bi se procijenili potencijalni korisni učinci suplementacije Se u bolesnika s HT-om (117).

#### **4.2.3. Željezo (Fe)**

U elemente esencijalne za učinkovitu sintezu, metabolizam i djelovanje hormona štitnjače svakako ubrajamo i željezo koje je sastavni dio hem enzima tireoperoksidaze (TPO), čija je produkcija ovisna o adekvatnom statusu željeza (9, 52). Aktivirani TPO katalizira tri koraka oksidacije joda: jodiranje tirozinskih ostataka na tireoglobulinu (Tg), spajanje jodiranih tirozinskih ostataka i sintezu hormona štitnjače. Stoga su iskorištenje joda i biosinteza hormona štitnjače učinkovitiji ukoliko postoji odgovarajuća opskrba željezom (103).

Namirnice s relativno visokim sadržajem željeza uključuju crveno meso, iznutrice, žumanjke, tamnozeleno povrće, integralne žitarice, mahunarke, orašaste plodove, krumpir i obogaćenu (funkcionalnu) hranu (118). Međutim, željezo se prosječno slabo apsorbira, posebice iz biljnih izvora, a njegova bioraspoloživost iz različitih namirnica je izrazito varijabilna; procjenjuje se da je u rasponu od 14–18% iz standardne prehrane i 5–12% iz vegetarijanske prehrane. Željezo u hrani i dodacima prehrani može biti vezano na proteine, anorgansko; u obliku soli, elementarno ili kelirano. Hem željezo (iz životinjskih izvora) znatno se bolje apsorbira, čak 25-40%, od ne-hem željeza (uglavnom iz biljnih izvora) čija je apsorpcija oko 5-15% (119). Nutritivni čimbenici koji smanjuju apsorpciju željeza uključuju fitinsku kiselinu, polifenole, proteine soje, mlijeka i jaja te kalcij, dok oni koji povećavaju apsorpciju željeza uključuju askorbinsku kiselinu, mliječnu kiselinu, peptide mesa, hem oblik željeza i alkohol (120). Za adekvatnu apsorpciju željeza važno je i pravilno kombiniranje hrane. Namirnice bogatije željezom potrebno je konzumirati uz namirnice bogate vitaminom C te dodatno izbjegavati kombinaciju s namirnicama koje onemogućuju apsorpciju željeza (fitati,

kalcij i polifenoli). Primjerice, cjelovite žitarice i mahunarke sadrže fitinsku kiselinu koja veže željezo te na taj način usporava i/ili onemogućuje njegovu apsorpciju iz hrane i dodataka prehrani. Kalcij iz mlijeka i mliječnih proizvoda te fenolni spojevi u čaju, kakau i kavi imaju sličan učinak (119). Željezo se apsorbira uglavnom u dvanaesniku (pH~6,0), manje u distalnijim dijelovima tankog crijeva, dok je u debelom crijevu apsorpcija željeza niska. Ipak, sastav mikrobiote može utjecati na povećanje apsorpcije stvaranjem SCFA odnosno snižavanjem pH. Utvrđeno je da suplementacija željezom povećava razinu patogenih vrsti iz porodica *Enterobacteriaceae* i *Bacteroidetes*, a smanjuje zastupljenost probiotičkih rodova *Lactobacillaceae* i *Bifidobacterium*. Kako patogeni sojevi bakterija iskorištavaju neprobavljeno željezo jer sadrže veći udio enterobaktina (visoko afinitetnih bjelančevina za Fe) koje probiotički sojevi ne sadrže, ravnoteža mikrobiote se pomiče prema disbiozi i upalnom stanju (71). Stoga bi suplementacija probiotika uz suplementaciju željeza bila racionalan pristup (121), posebice u oboljelih od HT-a kod kojih je dokazana disbioza i anemija.

Dodaci prehrani sa željezom sadrže različite oblike željeza: anorgansko željezo u obliku fero ( $\text{Fe}^{2+}$ ) ili feri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) soli (sulfata, hidroksida, fumarata, glukonata, bisglicinata) koji se donekle razlikuju po farmakokinetičkim svojstvima (122). Značajan udio željeza iz dodataka prehrani (npr. Fe sulfat) se ne iskoristi jer zaostaje u probavnom sustavu gdje često uzrokuje nuspojave (konstipacija, mučnina, nadutost, bol, tamna stolica) (123) stoga su na tržištu sve prisutniji inovativni oblici željeza (Fe vezano na organske spojeve, aminokiselinski kelati, probiotički koncepti, formulacije s produljenim oslobađanjem i dr.) čijom je primjenom cilj postići manju pojavu gastrointestinalnih nuspojava i bolju iskoristivost željeza (121, 124). Važno je naglasiti kako različiti oblici željeza imaju i različitu bioraspoloživost (122). Primjerice, podnošljivost anorganskih oblika s produljenim oslobađanjem je veća (125) dok je bioraspoloživost u usporedbi s kelatima s organskim kiselinama podjednaka (124). Veća bioraspoloživost kelata s organskim kiselinama u odnosu na klasične anorganske soli nije utvrđena kliničkim studijama ali je U studiji liječenja anemije utvrđena je podjednaka bioraspoloživost Fe-fumarata i aminokiselinskog kelata u kojoj je zaključeno da kelat željeza ima prednost zbog boljeg podnošenja uslijed značajno manje pojavnosti gastrointestinalnih nuspojava (konstipacije i abdominalnih kolika) (126).

Prema D-A-CH referencama (Tablica 2) dnevni unos željeza je 10 mg odnosno 15 mg slijedom kod muškaraca i žena čime se osigurava 1.5–2.2 mg Fe/dan. Iznimno se unos povećava na 30mg /dan za trudnice (127). WHO i USDA smjernice navode da je PDU 8- 9.1 mg/dan za muškarce i stariju dob, zatim 18-19.6 mg/dan za žene reproduktivne dobi, te 27 mg dnevno za trudnice. U zdravoj odrasloj populaciji metabolizam željeza strogo je reguliran stopama

apsorpcije kako bi se održala homeostaza (118).

Nedostatak željeza dovodi do smanjenog transporta kisika i oslabljene aktivnosti hem ovisnih enzima, dok s druge strane, višak može predisponirati bolesti preopterećenja željezom, infekcije i maligna oboljenja (9). Uz serumske vrijednosti Fe vrijednosti hemoglobina i feritina su klinički relevantniji pokazatelji statusa željeza (119). Optimalni status serumskog Fe je, ovisno o dobi, u muškaraca 11-32  $\mu\text{mol/L}$ , a u žena 8-30  $\mu\text{mol/L}$ . Vrijednosti feritina kreću se od 30 – 400  $\mu\text{g/L}$  u muškaraca do 13 – 150  $\mu\text{g/L}$  u žena. Nedostatak željeza globalni je problem, a najčešći u žena reproduktivne dobi (20-30%) (128); u populacijama nerazvijenih zemalja s malim unosom životinjskih proteina te u vegana i vegetarijanaca (119, 129). Deficit željeza nastaje uslijed nedovoljnog unosa prehranom, smanjenja apsorpcije zbog potencijalnih gastrointestinalnih stanja, te zbog pojačanih gubitaka krvarenjem. Teški deficit željeza uzrokuje pojavu hipokromne, mikrocitične anemije, koju nazivamo sideropenična anemija i vrlo često se javlja u pacijenata oboljelih od HT-a. Razlozi velike incidencije sideropenične anemije u oboljelih od HT-a leže u činjenici da hormoni štitnjače izravno stimuliraju sintezu i sazrijevanje eritrocita te povećavaju proizvodnju eritropoetina (130). Jedina klinička indikacija za primjenu pripravaka željeza je liječenje i prevencija sideropenične anemije (124). Nedostatak željeza je povezan s porastom TSH-a, smanjenom proizvodnjom hormona štitnjače, subkliničkom hipotireozom i posljedičnim povećanjem tkiva štitnjače (1, 100).

#### *4.2.3.1. Status željeza u oboljelih od HT-a*

Ispitanici s HT-om i subkliničkom hipotireozom često imaju suboptimalni status željeza (131) i veću prevalenciju sideropenične anemije (prisutna kod čak 60% pacijenata s hipotireozom) u odnosu na zdrave osobe (9, 52). Naime, osim nedovoljnog prehranbenog unosa deficit željeza može se javiti kao posljedica malapsorpcije uslijed učestalih komorbiditeta HT-a poput celijakije i/ili autoimunog gastritisa (130). Stoga se u oboljelih od HT-a preporuča inicijalna provjera statusa željeza (132, 133). Studije statusa/suplementacije željeza prikazane su u Tablici 5.

**Tablica 5.** Studije utjecaja suplementacije željezom na HT i terapije LT4 na status željeza

Studija	Zemlja	Veličina uzorka (Ž/M)	Suplementacijski režim	Trajanje suplementacije (mjeseci)	Razina Fe i/ili feritina	Razina TPO
Erdal i sur. (2008)*	Turska	43 (39/4)	/ (LT4 50 µg/dan)	/ (4)	+ (povećanje od 23 %)	/ (samo prije tretmana)
Nekrasova i sur. (2013)	Rusija	53 (53/0)	/ (LT4)	/ (12)	+ (blago povećanje)	/
Ravanbod i sur. (2013)	Iran	60 (30/30)	1. Fe-sulfat 65 mg/dan + placebo 2. LT4 50 µg/dan + placebo 3. Fe- sulfat 65 mg/dan + LT4 50 µg/dan	3	1.povećanje feritina za 4,6 % 2. povećanje feritina za 2,9% 3. povećanje feritina za 37,%	/
Cinemre i sur. (2008)	Turska	51 (ND)	1. Fe-sulfat 80 mg/dan 2. Fe-sulfat 80 mg/dan + LT4 2,5 µg/dan + 60-70 g crvenog mesa/dan (svi)	3	1. povećanje Fe za 33,3 % 2. povećanje Fe za 70,1 % 1. povećanje feritina za 20 % 2. povećanje feritina za 51,5 %	+
Beard i sur. (1990)	SAD	10 (10/0)	Fe-sulfat 78/mg/dan	13	+	/
Mehmet i sur. (2012)	Turska	200 (173/27)	/	/	+	+
Eftekhari i sur. (2003)	Iran	94 (94/0)	/	/	+ (8,9 ± 1,0 feritin)	/
Eftekhari i sur. (2006)	Iran	103 (103/0)	/	/	+ (8,9 ± 1,0 feritin)	/
Ameen i sur. (2019)	Irak	50 (23/27)	/	/	+ (84,78 ± 205,14 feritin; 45,57 ± 61,87 Fe)	+
Shiravand i sur. (2019)	Iran	94 (94/0)	Fe 100 mg/dan + LT4	2	+	/

\*nije suplementirano željezo, no prikazan je status nakon terapije LT4

U žena s blagom anemijom serumski T3 i T4 su znatno niži nego u kontrolnim skupinama s optimalnim statusom željeza (5), a suboptimalan status može pridonijeti perzistirajućim simptomima (134) u 5–10% osoba s hipotireozom, unatoč terapiji LT4 i rezultirati većoj učestalosti hiperadrenergičnih stanja (u takvih bolesnika LT4 uzrokuje palpitacije, nervozu i nemir). Korekcija anemije u bolesnika s hipotireozom rezultira boljim podnošenjem i učinkovitošću LT4, uz uvjet vremenskog odvajanja LT4 i suplementa željeza zbog moguće interakcije (135). U studiji na malom broju (n=25) ispitanica s hipotireozom koje su bile na terapiji LT4 s perzistentnim simptomima hipotireoze, u 2/3 ispitanica je suplementacija željeza kroz 6–12 mjeseci utjecala na normalizaciju serumskog feritina (sa < 60 µg/l na >100 µg/l) te dovela do značajnog smanjenja intenziteta simptoma bolesti (134). Eftekharii i sur. (2003.) proveo je presječno istraživanje na ispitanicama s nedostatkom željeza

kako bi utvrdio hoće li suplementacija željeza poboljšati funkcioniranje štitnjače. Autori su utvrdili su pozitivnu korelaciju serumskog T4 i feritina ( $p < 0,001$ ) i obrnutu korelaciju statusa željeza i omjera T3 / T4 ( $p < 0,001$ ) (136). Do sličnih zaključaka da nedostatak željeza može pogoršati status hormona štitnjače, odnosno da ga suplementacija željezom može korigirati došli su i Kawicka i Regulska-Ilow (2015) (52).

Interesantno je da u slučaju subkliničke hipotireoze privremena terapija LT4 poboljšava status željeza. U žena s nedostatkom željeza i subkliničkom hipotireozom terapija LT4 tijekom jedne godine dovela je do smanjenja učestalosti anemije (porast vrijednosti feritina, željeza i Hb) dok je kod neliječenih žena primijećen je trend daljnjeg smanjenja razine feritina (porast stupnja anemije) (5). Također, u pacijenata s koegzistirajućom sideropeničnom anemijom i subkliničkom hipotireozom, suplementacija željezom uz LT4 bila je znatno učinkovitija u poboljšanju statusa Fe nego isključiva suplementacija ili isključiva terapija LT4 (137).

#### **4.2.4. Vitamin D**

Vitamin D je vitamin iz skupine vitamina topljivih u mastima. Prekursor je steroidnih hormona, ima središnju ulogu u regulaciji homeostaze Ca, P i zdravlja kostiju, a sve više je u fokusu njegov pleiotropni učinak na kardiovaskularni, neurološki i imunološki sustav, osobito u kontekstu protuupalnog i imunomodulatornog učinka odnosno utjecaja na autoimune procese, uključujući i one koji zahvaćaju štitnjaču (9, 138). Vitamin D3 se proizvodi u koži prilikom izlaganja ultraljubičastoj svjetlosti (UVB) sunca ili umjetnih izvora te je doprinos endogene sinteze u prosjeku 80% preporučenog dnevnog unosa. Glavni nutritivni izvori vitamina D su ulje jetre bakalara, riba (divlji svježi losos, haringa, tuna, sardine, skuša) i plodovi mora, zatim mliječni proizvodi, gljive shiitake, goveđa jetra i žumanjak jajeta (139). Međutim, ukupni unos vitamina D hranom u populaciji prosječno je nizak (20% PDU) zbog neizlaganja suncu, povećanih potreba ili kroničnih bolesti u podlozi. Visoka incidencija nedostatka vitamina D javnozdravstveni je problem koji se može korigirati edukacijom stanovništva o važnosti optimalne suplementacije (138). Metabolit vitamina D, 25-hidroksivitamin D [25 (OH) D, kalcidiol] koristi se kao marker serumskog statusa vitamina D te ga se preporuča pratiti u rizičnih skupina, time i u oboljelih od HT-a. Nedostatna serumska koncentracija vitamina D (Tablica 6.) prisutna je u preko 40 % populacije te je učestalija kod brojnih zdravstvenih stanja uključujući i autoimune bolesti (IBD, MS, RA, lupus, DM1) (140).

**Tablica 6.** Rasponi vitamina D u serumu i preporuke dnevnog unosa, prilagođeno prema Vranešić i sur., 2016 (138).

	Dobna Skupina	opća populacija				bolesnici s rizikom od nedostatka vitamina D	
		RDA (IOM)	UI (IOM)	D-A-CH	EFSA	RDA (IOM)	UI (IOM)
Preporuke za preventivnu primjenu vitamina D	m/ž >18	600 IJ	4000 IJ	800 IJ	600 IJ	1500-2000 IJ	4000 IJ
	m/ž >70	800 IJ	4000 IJ	800 IJ	600 IJ	1500-2000 IJ	4000 IJ
	trudnoća i laktacija	600 IJ	4000 IJ	800 IJ	600 IJ	1500-2000 IJ	4000 IJ
	pretilost	/	/	/	600 IJ	2-3x više od preporuka za pojedinu dob	4000 IJ
	< 30	teški nedostatak	Terapijska primjena vitamina D kod dokazanog nedostatka	Dob/ komorbiditet	Preporuka (IJ/dan)		
<50	nedostatak	>18		tijekom 8 tjedana: 6000 održavanje: 1500-2000			
<75	manjak	pretilost, malapsorpcija, lijekovi koji utječu na metabolizam vitamina D		min. 6000-10000 do koncentracije 25-OH D >75 nmol/L održavanje: 3000-6000			
≥75	adekvatna razina	ekstrarenalna produkcija 1,25 (OH)2D		terapija vitaminom D do postizanja koncentracije 25-OH D 50-75 nmol/L			
100-125	potencijalno povoljni učinak kod malignih bolesti	Primarni hiperparatiroidizam		po potrebi, uz praćenje koncentracije kalcija u krvi			
>250	suvišak						
>375	intoksikacija						
IOM- eng. <i>Institute of Medicine</i> - Američki medicinski institut; EFSA- eng. <i>European Food Safety Authority</i> - Europska agencija za sigurnost hrane; D-A-CH Referenzewerte – prehrambene reference njemačkog, austrijskog i švicarskog društva za prehranu RDI- eng. <i>Recommended Dietary Allowances</i> - Preporučene dnevne količin/unos = PDU UI- eng. <i>Tolerable Upper Intake Level</i> - Podnošljiva gornja razina unosa							
*u svrhu dijagnoze nedostatka ili poželjne vrijednosti vitamina D							

#### 4.2.4.1. Status vitamina D u oboljelih od HT-a

Suboptimalan status vitamina D u negativnoj je korelaciji s povišenim vrijednostima TSH-a i antitijela štitnjače te većim rizikom od razvoja HT-a i hipotireoze (9, 32, 141). Manjak vitamina D često je prisutan u oboljelih od HT-a gdje je u većem broju studija utvrđena značajno

veća učestalost suboptimalnog statusa vitamina D u usporedbi sa zdravom populacijom (139, 142). Promjene u razinama vitamina D dijelom su posljedica obrazaca prehrane i stila života ali mogu biti i posljedica same bolesti (27), odnosno rezultat poremećene crijevne apsorpcije te slabije pretvorbe u aktivni oblik ( $1\alpha, 25$ -dihidroksivitamin D [ $1\alpha, 25$  (OH)  $2D$ , kalcitriol]). U osoba s HT-om zbog pridružene hipotireoze često dolazi i do porasta tjelesne mase odnosno povećanja udjela masnog tkiva, ali i do pojave povezanih autoimunih bolesti (poliglandularni sindrom) što dodatno povećava potrebe za vitaminom D (9). Vitamin D je također važan nutrijent kod autoimunih komorbiditeta HT-a, inzulinske rezistencije i celijakije (140). Stoga je važno svakodnevno osigurati potrebne količine vitamina D (52). optimalnim i redovitim izlaganjem kože sunčevoj svjetlosti (egzogeni sinteza) ali i prehranom, odnosno ciljanom suplementacijom. Studije statusa i interventne studije vitamina D u oboljelih od HT-a prikazane su u Tablici 7. Oboljeli od HT -a, u usporedbi sa zdravim ispitanicima, mogu imati čak dvostruko nižu razinu vitamina D u krvi. Primjerice, u jednoj od navedenih opservacijskih studija, u skupini oboljelih od autoimune bolesti štitnjače zabilježena je značajno veća prevalencija ( $P,0.001$ ) nedostatka vitamina D (72%) u usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika (30, 6%). Deficit vitamina D korelirao je s prisutnošću antitijela štitnjače te je u oboljelih od HT u odnosu na skupinu oboljelih od hipotireoze koji nisu imali autoimunu bolest u podlozi prevalencija bila 79% naspram 52% (142). U novijem interventnom istraživanju utvrđen je značajan nedostatak vitamina D u ispitanika oboljelih od HT-a (186/218 ispitanika). Razina anti-TPO bila je značajno viša u ispitanika s HT-om i pridruženim nedostatkom vitamina D u usporedbi s oboljelima od HT-a s normalnim statusom vitamina D (32/218 ispitanika). Nakon 4-mjesečne suplementacije vitaminom D3 (1200 - 4000 IU/ dan) u ispitanika u kojih je primarno utvrđen deficit vitamina D došlo je do normalizacije statusa vitamina D. Razina anti-TPO je pala za 20,3% što sugerira da suplementacija vitaminom D može biti učinkovita nutritivna intervencija u smanjenju antitijela u osoba s HT-om i dokazanim deficitom vitamina D (97). U preliminarnoj kliničkoj studiji 48 ispitanica s HT-om dobivalo je suplementaciju vitaminom D u dozi od 50,000 IU tjedno ili placebo (u intervalu od 3mj). Suplementacija D3 značajno je snizila Th17/Treg1 i u manjoj mjeri razinu IL-10, odnosno modulirala je vrstu imunološkog odgovora u žena s HT-om (143).

**Tablica 7.** Studije suplementacije vitamina D u oboljelih od HT-a

Studija	Zemlja	Veličina uzorka (Ž/M)	Suplementacijski režim	Trajanje suplementacije (mjeseci)	Razina vit D (25-OH D)	Razina TPO	UVZ štitnjače
Kivity i sur. (2011)	Izrael	58 (46/12)	/	/	+ (ND)	/	/
Bozkurt i sur. (2013)	Turska	180 (13/57)	/	/	+ (12,2 ± 5,6)	/	+
Muscogiuri i sur. (2018)	Italija	160 (ND)	/	/	+ (ND)	/	+ (ulazni kriterij)
Unal i sur. (2014)	Turska	254 (ND)	/	/	+ (19,4 ± 10,1)	117,68	/
Maciejewski i sur. (2015)	Grčka	62 (ND)	/	/	+ (18,4 ± 6,3)	889,00	/
Kim i sur. (2016)	Južna Koreja	221 (ND)	/	/	+ (36,9 ± 23)	/	/
Chao i sur. (2020)	Kina	5230 (2087/3143)	/	/	+ (15,81 ± 6,82)	/	/
Anaraki i sur. (2017)	Iran	65 (ND)	5000 IJ/tjedno 25(OH) 2D3	3	+	/	/
Simsek i sur. (2016)	Turska	82 (13/69)	1000 IJ/dan vitamin D	1	+	smanjeno za 5,8%	/
Chaudhary i sur. (2016)	Indija	102 (78/24)	60 000 IJ/tjedan 25(OH) 2D3+ 1250 mg CaCO3/dan	2	+	smanjenje za 47%	+ (ulazni kriterij)
Krysiak i sur. (2017)	Poljska	34(34/0)	2000 IJ/dan vitamin D	6	+	smanjenje za 4,2%	+ (ulazni kriterij)
Krysiak i sur. (2019)	Poljska	47 (47/0)	4000 IJ/dan vitamin D	6	+	smanjenje za 38,5% u grupi žena koje su uz vitamin D primale i SeMet (200 µg/dan); 21,5% u kontrolnoj grupi žena koje su imale adekvatan status selena	+ (ulazni kriterij)
Mirhosseini i sur. (2017)	Kanada	11 017 (6378/4649)	4000 IJ/dan 25(OH) 2D3	12	+	smanjenje za 32 %	+ (ulazni kriterij)
Chahardoli i sur. (2019)	Iran	42 (42/0)	50 000 IJ/tjedan 25(OH) 2D3	3	+	smanjenje za 10,12 %	/
Talaei i sur. (2018)	Iran	201 (ND)	50 000 IJ/tjedan vitamin D	3	+	/	/
Krysiak i sur. (2018)	Poljska	20 (20/0)	4000 IJ/dan vitamin D	6	+	smanjenje za 23,7 %	+ (ulazni kriterij)
Krysiak i sur. (2018)	Poljska	20 (0/20)	4000 IJ/dan vitamin D	6	+	smanjeno za 23,69 %	+ (ulazni kriterij)
Villa i sur. (2020)	Italija	198 (ND)	3 grupe: 1. 0-25 000 IJ/mjesečno; 2. 26 000-99 000 IJ/mjesečno; 3. 100 000 IJ/mjesečno	1. 12 2. 12,1-24 2. >24	+	/	+



## 4.2.5. Ostali mikronutrijenti

### 4.2.5.1. Vitamini B skupine

Vitamini B skupine esencijalni su mikronutrijenti ključni za metabolizam makronutrijenata (ugljikohidrata, masti i proteina), a koji je pod regulacijom štitne žlijezde. Njihov optimalan unos za zdravu populaciju osigurava raznolika i uravnotežena prehrana, međutim, u slučaju HT-a mogući su deficiti pojedinih predstavnika ove skupine vitamina, u prvom redu vitamina B<sub>12</sub> (52) ali i vitamina B<sub>1</sub> i B<sub>9</sub>.

Najviše istraživani vitamin B skupine u kontekstu etiologije HT-a je upravo B<sub>12</sub>. Važno je naglasiti da su njegovi nutritivni izvori isključivo životinjskog podrijetla (meso, jetra, riba, škampi, školjkaši i jaja), a nedostatak uzrokuje megaloblastičnu (pernicioznu) anemiju (kao i nedostatak folne kiseline). Megaloblastična anemija i atrofični gastritis česta su popratna stanja u oboljelih od HT-a (23, 144, 145). Autoimuni atrofični gastritis (AG) je kronična upalna bolest autoimune patogeneze, s progresivnim smanjenjem i / ili nestankom želučanih žlijezda u tijelu i fundusu želuca. Posljedično u oboljelih dolazi do smanjenja proizvodnje klorovodične kiseline i intrinzičnog faktora što dovodi do hipokloridije (najčešće asimptomatske) (46), smanjene apsorpcije vitamina B<sub>12</sub>, željeza i folata te razvoja perniciozne anemije uz napredovanje atrofije želučane sluznice (133). 35 - 40% ispitanika s autoimunom bolešću štitnjače ima atrofični gastritis (132) dok je perniciozna anemija utvrđena u 12% oboljelih (145). Navedena stanja su povezana s HT-om te se, na temelju embriomorfološke povezanosti štitnjače i želuca, u literaturi spominju kao tirogastrični sindrom (133). U dvije kliničke studije na 115 i 350 bolesnika s HT-om utvrđena je smanjena razina B<sub>12</sub>, slijedom u 28% i 45,5% ispitanika dok je prevalencija perniciozne anemije u bolesnika s niskim statusom B<sub>12</sub> bila 31% (146) ali nije utvrđena korelacija niskog statusa vitamina B<sub>12</sub> i povišenih antitijela (147). Međutim, recentna retrospektivna studija statusa vitamina D i B<sub>12</sub> i njihove korelacije s anti-TPO, TSH i fT4 u bolesnika (n=130) s autoimunim hipotireoidizmom utvrdila je nedostatak vitamina B<sub>12</sub> u 46% ispitanika i postojanje značajne negativne korelacije niskog statusa B<sub>12</sub> i vitamina D u odnosu na vrijednosti anti-TPO (145). Utvrđivanje i adekvatno liječenje atrofičnog gastritisa i perniciozne anemije dodatni su opravdani pristupi korekcije deficita vitamina B<sub>12</sub> u oboljelih od HT-a (141). Preporuča se stoga povremeno kontroliranje statusa vitamina B<sub>12</sub> u rizičnih skupina oboljelih od HT-a (osobe koje provode vegansku prehranu, starije osobe, osobe koje boluju od gastritisa) te ukoliko se dokaže deficit, individualna suplementacija (oralno ili parenteralno). Za suboptimalan status preporučena oralna suplementacija u dozi od 1000- 2000

µg/dan, a kod težih manjaka, vitamin B<sub>12</sub> se obično primjenjuje u dozi od 1 mg intramuskularno, 1 do 4 puta/tj. tijekom nekoliko tjedana, sve dok se ne isprave hematološki poremećaji; nakon toga se primjenjuje jednom/ mj. (148).

Što se ostalih vitamina B skupine tiče, nisu pronađene studije koje su utvrdile suboptimalan status u oboljelih od HT-a i njihov značajan utjecaj na HT. Tek je malim brojem studija pokazano da pojedini vitamini B skupine mogu imati povoljan učinak na komorbiditete u osoba s hipotireozom. U retrospektivnoj studiji statusa folata i odnosa s razinama TSH u rutinskim nalazima pacijenata (n=946) iz primarne zdravstvene skrbi nije utvrđena povezanost niskog statusa folata s vrijednostima TSH te je zaključeno da nema potrebe za rutinskim ispitivanjem statusa folata u subkličkoj hipotireozu (149). Učinak suplementacije folata ispitan je u hipotiroidnih pacijenata na terapiji s LT4 gdje je utvrđeno da kombinacija terapije i suplementacije folnom kiselinom doprinosi značajnijem smanjenju serumskog homocisteina u odnosu samo na terapiju LT4 što potencijalno može smanjiti rizik od kardiovaskularnih bolesti u oboljelih (150). Dodatno, postavljena je i hipoteza da kronični umor kao čest simptom u oboljelih od HT-a, može biti posljedica suboptimalnog statusa vitamina B1 (151). Prikazi slučajeva tri ispitanice s HT-om koje su suplementirale vitamin B1 (oralno i subkutano) je pokazalo da tiamin može dovesti do djelomične ili potpune regresije umora i s njim povezanih poremećaja (141).

#### **4.2.5.2. Cink (Zn)**

Cink je esencijalni mikronutrijent koji posjeduje antioksidativna i protuupalna svojstva te je važan za sintezu i metabolizam hormona štitnjače. Zajedno sa selenom i bakrom važan je kofaktor regulacije aktivnosti enzima uključenih u antioksidativnu obranu organizma (152). Također, Zn je važna sastavnica receptorskih proteina za T3 te sudjeluje u aktivaciji DIO2 čime potiče konverziju T4 u T3. Procjenjuje se da je 17,3% svjetske populacije u riziku od neadekvatnog prehranbenog unosa cinka (153). Nedostatak cinka utječe na aktivnost štitnjače što se manifestira usporavanjem bazalnog metabolizma (52) smanjenja razine serumskih vrijednosti T4 i T3 i do povećanja koncentracije antitijela štitnjače u serumu, povećanim rizikom od razvoja hipotireoze (71, 141). Prehrana bi se u osoba s deficitom cinka trebala korigirati dodatnim unosom namirnica koje ga prirodno sadrže; bućine i lanene sjemenke, orašasti plodovi, cjelovite žitarice i cinka pseudožitarice (heljda) te crveno meso i jaja (58). PDU u odrasloj dobi je 8 mg za žene te 14 mg za muškarce (uz korekcije doza prema prosječnom unosu fitata u prehrani) (154).

Povezanost statusa cinka i etiologije HT-a nije dovoljno istražena. Cink doprinosi aktivnosti imunološkog sustava crijeva i zdravlju crijevne mikrobiote jer inhibira rast patogena (npr. *E. coli*) i potiče rast probiotičkih sojeva poput *Lactobacillus spp.* (71, 155). Direktni učinak cinka na status hormona štitnjače i parametre HT-a, nije dobro istražen iako postoje naznake pozitivnih učinaka (103). U prikazu studije slučaja suplementacijom 26 mg Zn/dan korigiran je suboptimalni status cinka kod dvije pacijentice s HT-om te je došlo do porasta vrijednosti T3 i RMR (156). 12 tjedana suplementacije cinkom i selenom (30 mg Zn kao cink-glukonat i 200 µg Se) u ispitanica s HT-om (n=68) s prekomjernom tjelesnom masom /ili pretilosti i hipotireozom došlo je do povećanja FT3 u skupini koja je uzimala kombiniranu suplementaciju ili suplementaciju cink i placebo (157). Karakteristični simptom hipotireoze je pojačano ispadanje kose. U prikazu slučaja u hipotiroidne pacijentice s difuznom alopecijom, utvrđen je niski status cinka. Suplementacijom cinkom (140 mg) u multimineralnom kompleksu kroz 4 mjeseca, došlo je do značajnog poboljšanja kliničkih znakova deficita cinka (slabost, nedostatak apetita, alopecija) (158). Na temelju malobrojnih istraživanja može se zaključiti da korekcija nutritivnog statusa Zn u oboljelih od HT-a doprinosi uspostavi normalne funkcije štitnjače, a u eutiroidnih osoba doprinosi prevenciji razvoja subkliničke hipotireoze (39, 159). Slično vrijedi i za status ostalih mineralnih tvari u oboljelih od HT-a - važno je uravnoteženom prehranom i ukoliko je potrebno, suplementacijom održavati optimalan nutritivni status. Nema dovoljno znanstveno utemeljenih dokaza za rutinsku suplementaciju cinka u svrhu prevencije ili podrške liječenju HT-a.

### 4.3. Pregled nutritivnih intervencija za oboljele od HT-a

Sve se više istražuju mogućnosti primjene različitih prehrambenih obrazaca kao nutritivne podrške pacijenata oboljelih od autoimunih bolesti, uključujući i HT. U tom kontekstu najviše se istražuju mediteranska prehrana (67, 160), bezglutenska prehrana (161), nisko ugljikohidratna prehrana (eng. *low carb*) (162) te različiti tipovi eliminacijskih dijeta poput autoimunog protokola (163). Prehrambene intervencije koje se spominju kod HT-a načelno se temelje na unosu odgovarajuće količine deficitarnih makro i mikronutrijenata i protuupalnih komponenti hrane (npr. polifenola) te eliminaciji onih komponenti hrane koje moguće mogu utjecati na napredovanje autoimunog procesa i razvoj hipotireoze (npr. goitrogeni, gluten i dr.). Unatoč saznanjima o povezanosti statusa pojedinih mikronutrijenata s normalnim funkcioniranjem štitne žlijezde, vrlo je mali broj interventnih studija koje su istraživale utjecaj suplementacije ili primjene određenih obrazaca prehrane na HT (67, 164, 165). Posljedica navedenog je nepostojanje službenih smjernica za dijetoterapiju i mikronutriciju HT-a i hipotireoze u ovom trenutku. U nastavku su opisana dosadašnja saznanja o učinkovitosti nutritivnih intervencija na tijek bolesti, uspješnost liječenja i komorbiditete kod pacijenata sa HT-om. Recentna velika studija prehrambenih navika pacijenata s HT-om pokazala je da je prosječna energijska vrijednost u preko 80% procijenjenih jelovnika bila 1600 kilokalorija (kcal) ( $\pm 600$  kcal), što je ispod preporučenih vrijednosti za ispitivane skupine. Među ispitanicima je bio sličan broj žena s normalnom i prekomjernom tjelesnom masom te pretilošću, što omogućuje zaključak da je, bez obzira na tjelesnu masu, unos energije u ovoj skupini mogao biti neadekvatan. Uz to, primijećena je nešto veća konzumacija proteina i nedovoljna konzumacija masti (uključujući polinezasićene masne kiseline, posebno omega-3 kiseline) i dijetalnih vlakana u odnosu na preporuke, uz pretjeranu konzumaciju jednostavnih ugljikohidrata (27). U sličnom istraživanju provedenom u Hrvatskoj utvrđena je značajno povećana konzumaciju masti životinjskog porijekla ( $p < 0,0001$ ) i prerađenog mesa ( $p = 0,0012$ ) u oboljelih, dok su kontrole znatno češće konzumirale crveno meso ( $p < 0,0001$ ), nealkoholna pića ( $p < 0,0001$ ), cjelovite žitarice ( $p < 0,0001$ ) i biljna ulja ( $p < 0,0001$ ). Na temelju provedenih studija provedenih na pacijentima s HT-om utvrđena je povezanost konzumacije biljnog ulja s povećanom razinom T3 i povezanost konzumacije maslinovog ulja sa smanjenim sistoličkim krvnim tlakom. Zanimljivo je da u Hrvatskoj populaciji osobe s HT-om i bez LT4 terapije ne teže mijenjati prehranu nakon postavljenje dijagnoze (166). Autori studija smatraju da bi većina ispitivanih pacijenata trebala modificirati prehranu uz podršku nutricionista koji može dati adekvatne prehrambene preporuke za primjenu mogućih nutritivnih intervencija.

### 4.3.1. Goitrogeni

Na funkciju štitnjače mogu nepovoljno utjecati brojne komponente hrane i dodataka prehrani koji mogu dovesti do povećanja volumena štitnjače uslijed usporavanja njenog rada. Takve tvari nazivamo goitrogenim tvarima ili goitrogenima, a radi se o biološki aktivnim spojevima iz hrane koji ometaju metabolizam joda te su na njih posebno osjetljive osobe koje imaju deficit joda (167).

Goitrogeni uzrokuju smanjivanje iskorištenja i pohrane joda iz hrane jer inhibiraju transport joda i ugradnju jodida u Tg, a time inhibiraju sintezu T4 (52) čime se povećava lučenje TSH-a (100) i posljedično štitnjača hipertrofira sve do formiranja guše. U goitrogene se ubrajaju različiti sekundarni metaboliti biljaka poput glukozinolata, cijanogenih glikozida i flavonoida, koji imaju dvojake zdravstvene učinke. „Anti-jodna“ aktivnost posljedica je njihove razgradnje i djelovanja produkata hidrolize; glukozinolata (spojeva koji sadrže sumpor), poput tiocijanata, izotiocijanata i goitrina, izoflavona (genisteina i daidzeina), oksazolidina, i dr. (168). Najpoznatiji goitrogeni su spojevi iz roda krstašica u koje spadaju brokula, cvjetača, prokulice, kelj, kineski kupus, raštika, crveni i zeleni kupus, repa, rotkvica, koraba, hren, radič i dr. Nakon enzimskog raspada, određeni glukozinolati u krstašicama stvaraju sulforafan, fenetil i indolilne izotiocijanate koji posjeduju povoljno, antikarcinogeno djelovanje. Suprotno tome, progoitrin i indolilni glukozinolati razgrađuju se na goitrin i tiocijanat koji mogu smanjiti proizvodnju hormona štitnjače.

Postoje dokazi, prvenstveno iz studija na životinjama, o nepovoljnim učincima goitrina na štitnjaču, međutim, nema dovoljno podataka o inhibirajućim koncentracijama goitrina u ljudskom serumu nakon konzumacije krstašica na temelju kojih bi se postavile smjernice o sigurnim dozama za unos hranom. Do sada je samo u jednom istraživanju istraženo da inhibitornu aktivnost na rad štitnjače pokazuju koncentracije goitrina iznad 194  $\mu\text{mol}/100\text{g}$  namirnice. Na temelju navedenog, sibirski kelj, raštika i prokulice koje u odnosu na druge krstašice sadrže veće koncentracije goitrina ( $>100 \mu\text{mol}/100\text{g}$ ) mogu potencijalno smanjiti unos joda u štitnjaču. Najkonzumiranije namirnice iz porodice *Brassica olerace*; brokula, kelj i repa, sadrže  $<70 \mu\text{mol}$  goitrina na 100g namirnice i njihova se konzumacija može smatrati zanemarivim rizikom za metabolizam štitnjače. Zanimljivo je da se istraživao i goitrogeni učinak kravljeg mlijeka u ljudskoj prehrani zbog hipoteze o prisutnosti goitrogena u stočnoj hrani krava, ali dodavanje tiocijanata u kravlje mlijeko ispitanika kroz 12 tjedana nije pokazalo nepovoljan učinak na serumske vrijednosti hormona štitnjače (169).

Soja je mahunarka koja ima visoku nutritivnu gustoću zbog sadržaja lako probavljivih proteina, sastava polinezasićenih masnih kiselina te sadržaja oligo- i polisaharida. Sastavni je dio veganske, vegetarijanske i azijske prehrane te se naveliko koristi u prehrambenoj industriji (cjelovito zrno, klice, tofu, sojini napitci, umaci i dr. i ), i agronomiji (kao stočna hrana). Gledano na sastav biološki aktivnih tvari, soja je bogat izvor proteina, saponina i fitoestrogena; izoflavona genisteina i daidzeina zbog kojih može imati goitrogeni učinak. Goitrogeni iz soje ometaju rad štitnjače različitim mehanizmima: smanjuju apsorpciju joda, inhibiraju njegov unos u štitnu žlijezdu i ugradnju u hormone; povećavaju gubitak T4 u enterohepatičkoj cirkulaciji; utječu na sintezu hormona štitnjače inhibirajući TPO; natječu se s T4 za vezivanje s TBG i interferiraju se s DIO1 (167). Istraživanja na animalnim modelima pokazuju da je primarni nedostatak joda preduvjet da soja izazove antitireoidne učinke. Nasuprot tome, u kliničkim studijama zabilježeni su pokazatelji hipotireoze uslijed konzumacije soje u zdravih pojedinaca bez dokazanog nedostatka joda (170). Pronađena je povezanost svakodnevne konzumacije soje i rizika od razvoja autoimune bolesti štitnjače (52). Studija Sathyapalan-a i sur. (2011) pokazuje da postoji povećani rizik od razvoja primarne hipotireoze u pacijenata na vegetarijanskoj prehrani (koja sadrži 30 g sojinih proteina i 16 mg fitoestrogena) u usporedbi s zapadnjačkom prehranom (30 g sojinih proteina/ 2 mg fitoestrogena) (171) što može bitno ukazuje na negativan učinak fitoestrogena soje. Iako je broj studija na ljudima ograničen, postojeća saznanja o goitrogenim učincima soje iz in vitro istraživanja i animalnih studija postavljaju bojazan da će osobe s oslabljenom funkcijom štitnjače i / ili čiji je unos joda nedostatan, vjerojatnije razviti hipotireozu zbog konzumacije soje. Stoga je važno potrošači hrane na bazi soje, u prvom redu vegani i vegetarijanci, budu sigurni da je njihov unos joda adekvatan (172)(165).

Prema mišljenju Europske agencije za sigurnost hrane (EFSA), konzumiranje sojinih proteina, daidzeina i genisteina u postmenopausalnih žena s normalnom funkcijom štitnjače ne dovodi do klinički relevantnih promjena u funkciji štitnjače (33). Dodatno, u eutiroidnih pojedinaca s nedostatkom joda literatura pruža malo dokaza da konzumiranje hrane od soje ili izoflavona ima štetan učinak, (39). Visoke doze određenih flavonoida, iz drugih namirnica mogu također imati goitrogeni učinak, primjerice kvercetin (prirodno prisutan u bobičastom voću, jabukama, luku). Njegov učinak istraživan in vitro i na animalnim modelima pokazuje da može inhibirati vezanje jodida na Tg i djelovati na aktivnost TPO (100). Studije utjecaja različitih goitrogena na rad štitnjače prikazani su u Tablici 8.

U kategoriju goitrogena ubrajaju se i hemaglutinini iz mahunarki (soje, graška, graha), n-propil disulfidi prisutni u luku i češnjaku te brojni drugi polifenoli (iz kikirikija, špinata, zelene salate i dr.). Cijanogeni glikozidi (amigdalini, linamarin, durin) iz gorkih badema,

sjemenki voća (marelica, breskva, jabuka), sjemenki lana, krumpira, kukuruza, lima graha, prosa (sijerka) kasave (tapioka ili manioka) također inhibiraju unos joda i ometaju metabolizam Tg (52). Učinci prosa i manioke utvrđeni su u epidemiološkim studijama u ruralnim zajednicama s nedostatnim unosom joda kojima su navedene namirnice dominantne u prehrani te doprinose razvoju endemske gušavosti (173). Goitrogeni učinci različitih glukozinolata i izoflavona uočeni su u istraživanjima na pokusnim životinjama, ali nema kliničkih studija koje su utvrdile sličan učinak na ljudima (168). Vrlo je važno napomenuti da svi spomenuti antinutrijenti ispoljavaju svoj goitrogeni učinak samo prilikom redovite konzumacije velikih količina hrane u kojoj se prirodno nalaze i to prvenstveno u sirovom obliku (169). Ako razmišljamo u kontekstu uravnoteženosti, umjerenosti i raznolikosti kao osnovnim postulatima pravilne prehrane onda je scenarij njihovog nepovoljnog utjecaja na rad štitnjače malo vjerojatan. Dodatno, nepovoljan utjecaj goitrogena iz hrane najviše je uočen kod pojedinaca i u populacijama s deficitom joda, što u slučaju Hrvatske zbog obaveznog jodiranja soli nije pravilo već iznimka. Stoga na oprezu potencijalno trebaju biti osobe s rizikom od suboptimalnog statusa joda; osobe koje prakticiraju vegansku prehranu i one koje isključivo konzumiraju neprerađenu sol (himalajsku, cvijet soli i slične soli koje ne podliježe zakonskom jodiranju) (100, 168).

**Tablica 8.** Studije utjecaja goitrogena na rad štitnjače

AUTOR (GODINA)	NAMIRNICA	AKTIVNA TVAR	TIP STUDIJE	ZAKLJUČAK
Pasko i sur. (2018)	koraba	glukozinolati	studija na životinjama	nema utjecaja na funkciju štitnjače kod zdravih životinja, kod životinja s hipotireozom pojačan negativan utjecaj nedostatka joda
Pasko i sur. (2018)	klice brokule	glukorafanin	studija na životinjama	veći prehrambeni unos glukozinolata, negativno je ometao rad jetre štakora
Chu i sur. (2010)	bok choy kupus	glukozinolati	studija slučaja	nastanak teške hipotireoza s miksedemom
Truong i sur. (2010)	kupus, kineski kupus	glukozinolati	eksperimentalna studija	pozitivna korelacije između konzumacije povrća bogatog glukozinolatima i nastanka karcinoma štitnjače
Chartoumpakis i sur. (2020)	napitak klica brokule	glukorafanin	randomizirana kontrolirana studija	nema utjecaja na funkciju štitnjače
McMillan i sur. (1986)	klice brokule	glukozinolati	eksperimentalna studija	nema utjecaja na funkciju štitnjače
Banerjee i sur. (1997)	kravlje mlijeko	tiocijanati	eksperimentalna studija	snižena razina T4, povišena razina TSH; inhibicija sinteze T4
Chon i sur. (2018)	kravlje mlijeko	/	eksperimentalna studija	redukcija apsorpcije levotiroksina
Gaitan i sur. (1989)	proso	glikozilflavoni	eksperimentalna studija	inhibicija organifikacije jodida in vitro
Šarkanj i sur. (2008)	voće/povrće	kvercetin	studija na životinjama	moгуća disrupcija funkcije štitnjače (preko thyroid restricted gene sodium/iodine transporter)
Paunkov i sur. (2019)	/	fenolni spojevi, spojevi koji sadrže sumpor, kinoni, terpenoidi	pregledna studija	fenolni spojevi često pokazuju potencijal da utječu na proizvodnju hormona štitnjače; spojevi koji sadrže sumpor utjecali su na patogenezu guše i na širenje stanica raka štitnjače; dok su kinoni i terpenoidi modificirali Nrf2 signalizaciju u staničnim linijama štitnjače
Xiao i sur. (2004)	soja	izoflavoni	studija na životinjama	značajno povećanje razine T4 nakon suplementacije,
Messina i sur. (2006)	soja	izoflavoni	pregledna studija eksperimentalnih studija na ljudima	bez efekta na funkcije štitnjače (13/14 studija), inhibicija apsorpcije hormona štitnjače u jednoj studiji kod pacijenata koji su imali hipotireozu
Otun i sur. (2019)	soja	izoflavoni	pregledna studija	nema učinka na hormone štitnjače, blago podizanje razine TSH
HAMPL i sur. (2008)	soja	izoflavoni	eksperimentalna studija	kod žena nema stat. značajne promjene, kod muškaraca stat značajno povećanje tireotropina
Habza-Kowalska i sur. (2019)	/	polifenoli (kolorogenska kiselina, kvercetin	pregledna studija	inhibicija anti TPO
Gaitan i sur. (1989)	proso	glikozilflavoni	studija na životinjama	povećana koncentracije glikozilflavona uzrokuje povećanje aktivnosti inhibicije TPO



### 4.3.2. Bezglutenska prehrana

Bezglutenska prehrana predstavlja prehrambeni model kojeg karakterizira izbjegavanje i najmanjih količina glutena u hrani. Iz prehrane je potrebno isključiti svu hranu koja sadržava izvore glutena; pšenicu, ječam, raž, pir, kamut te njihove hibride i prerađevine. Dodatno, iz prehrane je potrebno eliminirati i prehrambene proizvode koji sadrže gluten kao aditiv ili su kontaminirani manjim količinama glutena. Bezglutenska prehrana sadrži samo prirodno bezglutenske prehrambene proizvode (npr. voće i povrće, mahunarke, neprerađeno meso, ribu, jaja, mlijeko i jednostavne jednostavne mliječne proizvode, masti i ulja) i specijaliziranu industrijski proizvedenu bezglutensku hranu. Bezglutenska prehrana službena je nutritivna intervencija za oboljele od celijakije te predstavlja jedinu terapiju za njeno liječenje (174). Celijakija ili glutenska enteropatija je imunološki posredovana bolest uzrokovana reakcijom T-stanica na prehrambeni gluten. Međutim, bezglutenska prehrana često se spominje, a nerijetko i primjenjuje u bolesnika s drugim autoimunim bolestima, osobito u slučaju autoimunih bolesti štitnjače (27, 175, 176).

Osnova za primjenu bezglutenske prehrane u ovih bolesnika leži u činjenici da autoimune bolesti štitnjače, s naglaskom na HT, imaju genetsku povezanost s celijakijom (175, 177, 178). 10-30% bolesnika s celijakijom ima pozitivna antitijela na štitnjaču i / ili DM1, a s druge strane oko 5-9% bolesnika s autoimunom bolesti štitnjače i / ili DM1 pozitivna su na antitijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG IgA) (39, 175). U osoba s HT-om prevalencija celijakije je 2-5% što je dvostruko više nego u općoj populaciji (179, 180). Prema recentnim metaanalizama, zbog sve veće incidencije koegzistencije celijakije i autoimune bolesti štitnjače, pacijentima kojima je dijagnosticiran HT bi se moglo sugerirati testiranje na celijakiju (181, 182).

Novija istraživanja ukazuju da gluten može imati značajan utjecaj na zdravlje probavnog i imunološkog sustava, međutim, točni mehanizmi djelovanja na autoimunost još nisu razjašnjeni (178). Jedna od teorija mehanizma djelovanja je da gluten nepovoljno djeluje na intestinalnu barijeru i time postaje potencijalni okidač HT-a. Čini se da su gluten, odnosno gliadin strukturalno slični autoantitijelima štitnjače te su sposobni aktivirati T-staničnu imunost i pokrenuti odgovor na antitijela koji djeluju na tkiva van crijeva. Također, gluten može utjecati na promjene u crijevnoj mikrobioti te uzrokovati gubitak barijerskog učinka crijevne sluznice, odnosno povećati permeabilnost crijevne sluznice. Povećana propusnost crijeva je biološka promjena koja često prethodi autoimunoj bolesti pa tako i nastanku celijakije (74, 183). Gluten se veže na intestinalni receptor (CXCR3), čime utječe na oslobađanje veće količine zonulina.

Zonulin ili prehaptoglobin-2 je fiziološki modulator propusnosti međustaničnih čvrstih spojeva, uključen u promet makromolekula i ravnotežu između tolerancije i imunološkog odgovora na oralne antigene. Zonulin povećava propusnost crijeva rastavljanjem međustaničnih čvrstih spojeva u epitelu tankog crijeva omogućujući stranim tvarima (eng. *non self antigens*), pa tako i fragmentima glutena, da dođu do baznog vezivnog tkiva, tzv. lamine proprie. U tom temeljnom vezivnom tkivu povećana koncentracija zonulina izaziva imunološki odgovor i posljedično oštećenje tkiva kod genetski osjetljivih pojedinaca. Oštećena mukozna barijera omogućuje izlaganje prehrambenih antigena submukoznim imunološkim stanicama što dovodi do nepovoljne imunološke aktivacije, već spomenutim mehanizmom molekularne mimikrije, i posljedično, do razvoja autoimune bolesti. Ultrastrukturne promjene enterocita povezane s funkcionalnim promjenama crijevnog barijere otkrivene su i u bolesnika s HT-om. Utvrđeno je da anti-tTG u serumu neliječenih celijakičara reagira s transglutaminazom u tkivu štitnjače, što pruža dokaz molekularne mimikrije u razvoju HT-a (164).

Uz celijakiju, s HT-om se povezuje i novootkriveno upalno stanje, tzv. necelijakijaska osjetljivost na pšenicu (NCOP) (eng. *nonceliac wheat sensitivity; NCWS*) (184). Radi se o sindromu sistemske aktivacije urođenog imuniteta te se referira na nepodnošenje pšenice, a ne isključivo glutena, budući da se najvjerojatnije radi o nepodnošenju više različitih komponenti pšenice. Osim glutena, kao potencijalni trigeri NCOP spominju se i inhibitori alfa-amilaze/proteaze (eng. *amylase/trypsin inhibitors ATI*), fruktani i fermentirajući oligosaharidi, disaharidi, monosaharidi i polioli (FODMAP) (179, 185). NCOP se može razviti u bilo kojoj dobi iako je pojavnost najučestalija u dobi između 30. i 40. godine života, primarno u žena. Ovaj sindrom dokazuje se prije svega isključivanjem celijakije i alergije na gluten, a dodatno i serološki gdje se može pojaviti prisutnost antitijela (IgG na gliadin) i imunoloških stanica (u 50% ispitanika), međutim nema promjene mukoze tankog crijeva koje se događaju u osoba koje imaju celijakiju (186). Za sada ne postoje specifični serološki dijagnostički biomarkeri te se kao dijagnostički postupak vrlo često provodi dvostruko slijepa placebo kontrolirana provokacija (184). NCOP je karakterizirana nizom gastrointestinalnih simptoma nalik sindromu IBS-a, ali i ekstraintestinalnim simptomima. Simptomi koji ne zahvaćaju GI sustav obuhvaćaju širok spektar simptoma i često se preklapaju i sa simptomima HT-a, među kojima se ističu neurološke tegobe: poput glavobolje, depresije, anksioznosti i slabosti te kognitivne poteškoće, tzv. 'foggy mind' koji pogađaju oko 30% do 50% pacijenata. Fibromijalgija je zabilježena u do 30% slučajeva. Kožni osip i dermatitis (herpatoformis i psorijatični tip) ima do 30% pacijenata. Bez obzira na odsutnost oštećenja crijeva, čini se da značajan udio bolesnika s NCOP pokazuje blagu crijevnu malapsorpciju što rezultira niskom razinom vitamina D3,

ferritina, folne kiseline, kalcija te posljedičnom anemijom i osteopenijom (185). Slično kao i u IBS pacijenata velik dio osoba s NCOP ima intoleranciju na laktozu i fruktozu, a oko 20% bolesnika ima pozitivna IgE antitijela na inhalante i hranu. Kad je riječ o mikrobioti, kod osoba koje pate od NCOP, postoji jasan dokaz o smanjenom udjelu Bacteroidetes i povećanom udjelu Firmicutesa što je slično kao i u pacijenata koji imaju IBS te HT (186). NCOP se vrlo često veže uz autoimune bolesti, te je prisutan u čak 29% osoba koje boluju od nekog autoimunog poremećaja što je 7 puta više nego u zdravih pojedinaca (4%,  $p < 0.001$ ). Dodatno, u 46% osoba koje imaju NCOP detektirana su pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), čest marker autoimune aktivnosti. Najčešći autoimuni poremećaj povezan s NCOP je HT prilikom čega se navodi da je upravo HT okidač za nastajanje NCOP-a (Losurdo et al. 2018) (179). Istraživanja utjecaja bezglutenske prehrane u bolesnika s prethodno dijagnosticiranom autoimunom bolesti štitnjače pokazala su da pacijenti oboljeli od HT-a (s ili bez celijakije) koji su provodili bezglutensku prehranu, imaju značajno usporavanje progresije bolesti i bilježe ublažavanje simptoma (178). Istraživanja su utvrdila poboljšanje laboratorijskih parametara HT-a i smanjenje doze LT4 te poboljšanje parametara subkliničke hipotireoze (164, 180, 187). Studije utjecaja bezglutenske prehrane u oboljelih od HT-a prikazane su u Tablicama 9 i 10.

**Tablica 9.** Utjecaj bezglutenske prehrane na simptome u autoimunih bolesti štitnjače (HT) prilagođeno prema Passali i sur., 2020. (188)

autor (godina)	veličina uzorka (ž/m)	trajanje BGP (mjeseci)	učinak na simptome i parametre HT
Valentino i sur. (1999)	3 (3/0)*	6	nema statistički značajnog smanjenja anti TPO, osim kod jednog pacijenta nakon 18 mjeseci praćenja; oporavak intestinalne mukoze
Krysiak i sur. (2018)	34 (34/0)*	6	smanjenje od 21,6 % anti TPO, povećanje razine vit D za 25 %
Sategna-Guidetti i sur.(2001)	16 (ND)*	12	poboljšanje funkcije štitnjače u 18 % pacijenata (u vidu oporavka intestinalne mukoze)
Metso i sur.(2012)	27 (ND)*	12	smanjenje medijana volumena štitnjače za 0,5 cm <sup>3</sup> , nema statistički značajne promjene u razini anti TPO
Mainardi i sur. (2002)	2 (ND)*	12	nema statistički značajne promjene u razini anti TPO serološka remisija celijakije
**prisutnost antitijela tkivne transglutaminaze i/ili biopsijom potvrđena dijagnoza celijakije BGP- bezglutenska prehrana			

Valentino i sur. (189) su u svojoj kliničkoj studiji otkrili da su se klinička stanja ispitanika poboljšala kako su se poboljšavali histološki nalazi zacjeljivanja jejunalne mukoze zbog uvođenja BGP, što je rezultiralo smanjenjem potrebne doze LT4 i smanjenjem razine antitijela štitnjače. Krysiak i suradnici (161) pokazali su da bezglutenska prehrana može značajno smanjiti antitijela (posebice anti-TPO), doprinijeti poboljšanju kliničkog stanja u eutiroidnih žena oboljelih od HT-a te potencijalno odgoditi razvoj hipotireoze. S druge strane, neki autori navode da je još uvijek premalo dokaza da bi se tvrdilo da bi bezglutenska prehrana mogla imati pozitivne učinke na autoimune bolesti štitnjače (39, 190, 191). Određena istraživanja pokazuju da se HT javlja usprkos provođenju bezglutenske prehrane te se čini da duljina izloženosti glutenu ipak nema značajnog utjecaja na pojavnost HT-a (187) (Tablica 10).

**Tablica 10.** Utjecaj bezglutenske prehrane na pojavnost autoimunih bolesti štitnjače

autor (godina)	veličina uzorka (N)	Ima li BGP protektivan učinak na pojavnost autoimunih bolesti štitnjače?
Ventura i sur. (2000)	909	ne
Toscano i sur. (2000)	44	da
Oderda i sur. (2002)	66	da
Ansaldi i sur. (2003)	343	ne
Meloni i sur. (2009)	324	ne
Cassio i sur. (2010)	135	ne
Diamanti i sur. (2011)	545	ne
Van der Pals i sur. (2014)	335	ne
BGP – bezglutenska prehrana		

Kad je riječ o preklapanju celijakije s autoimunim bolestima štitnjače zaključak je da je genotip, a ne gluten ipak najsnažniji čimbenik (164). Ukratko, iako se čini da bezglutenska prehrana ne može spriječiti razvoj autoimunih bolesti štitnjače važno je spomenuti da su pacijenti s HT-om (s ili bez celijakije) koji su provodili bezglutensku prehranu, imali značajna poboljšanja kod usporavanja progresije bolesti i smanjenja simptoma. Dosadašnja saznanja ukazuju na potencijalno korisnu ulogu bezglutenske prehrane u pojedinim pacijenata oboljelih od HT-a (32). Stoga je, ukoliko se u oboljelih od HT-a primjenjuje bezglutenska prehrana,

poželjno da se za njeno provođenje zatraži stručan savjet nutricionista (192). Ukoliko se ne provodi na pravilan način, bezglutenska prehrana, može uzrokovati potencijalne nutritivne deficite među kojima se ističu nedostatak željeza, kalcija, cinka, mangana, selen i magnezija te vitamina D, B<sub>12</sub> i folata. Cjeloživotnu, ekskluzivnu bezglutensku prehranu (koja je indicirana isključivo kod dijagnosticirane celijakije) nije jednostavno provoditi jer uslijed stresa provođenja takve vrste prehrane određenom postotku osoba dugoročno može smanjiti kvalitetu života. Bezglutenska prehrana nije optimalan model prehrane kod oboljelih od HT-a (27), osim u slučaju postojanja dijagnosticirane celijakije. Kod pojedinaca s HT-om koji se žale na gastrointestinalne simptome koji nalikuju IBS-u ili NCOP-u, unatoč isključivanju glutena iz prehrane može doći do perzistiranja simptoma (193) zbog upale niskog stupnja u crijevnoj mukozici uslijed drugih prehrambenih čimbenika. U tom slučaju potrebno je provoditi modificiranu bezglutensku prehranu u kombinaciji s prehranom s niskim udjelom fermentabilnih oloigosaharida (186).

#### **4.3.3. Low FODMAP prehrana**

Low FODMAP prehrana podrazumijeva prehranu s niskim udjelom kratkolančanih ugljikohidrata, odnosno fermentabilnih oligosaharida, disaharida, monosaharida i poliola (Tablica 11). Ovaj protokol se razvijao još od 60-tih godina prošlog stoljeća da bi se konačno formirao i dobio svoj naziv 2004. god. (Monash grupa s istoimenog sveučilišta se složila oko imena Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides and Monosaccharides and Polyols - "FODMAP") (194).

Djelotvornost ove nutritivne intervencije u najvećoj mjeri se ispituje u poboljšanju funkcionalnih gastrointestinalnih simptoma koji se javljaju kod pacijenata s IBS-om. Kako su simptomi IBS-a često uzrokovani SIBO-om koji je ujedno prisutan i u oboljelih od HT-a, smatra se da se IBS, odnosno tegobe vezane za IBS mogu povezati s HT-om (85). Stoga se LOW FODMAP prehrana potencijalno može primijeniti u i oboljelih od HT-a koji imaju gastrointestinalne simptome nalik IBS-u.

**Tablica 11.** Vrste FODMAP-a prilagođeno prema Whelan i sur., 2018. (55).

kategorije FODMAP*-a		najčešći izvori	probava i apsorpcija
OLIGOSAHARIDI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fruktani (oligofruktoza, inulin, frukto-oligosaharidi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ pšenica</li> <li>○ raž</li> <li>○ luk</li> <li>○ češnjak</li> <li>○ artičoka</li> <li>○ nisko masni mliječni proizvodi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ nedostatak enzima koji uzrokuje hidrolizu oligosaharida onemogućuje probavu</li> <li>○ dolaskom u debelo crijevo, probava od strane crijevnih bakterija uz nastanak plinova</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• galakto-oligosaharidi (rafinoza, stahioza)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ mahunarke</li> <li>○ povrće</li> <li>○ pojedini orašasti plodovi</li> </ul>	
DISAHARIDI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• laktoza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ mlijeko i mliječni proizvodi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ enzim laktaza sudjeluje u probavi i apsorpciji u tankome crijevu</li> <li>○ ekspresija laktaze smanjuje se starenjem, što uzrokuje slabiju hidrolizu laktoze i nemogućnost probavljanja mlijeka i mliječnih proizvoda</li> <li>○ genetski uvjetovana ekspresija laktaze s obzirom na etnicitet</li> <li>○ probava u debelom crijevu od strane crijevnih bakterija uz nastanak plinova i nadimanje</li> </ul>
MONOSAHARIDI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fruktoza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ mango</li> <li>○ smokva</li> <li>○ med</li> <li>○ fruktozni sirup</li> <li>○ zaslađivači u mliječnim proizvodima</li> <li>○ džem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ apsorpcija pomoću GLUT5 i GLUT2 transportnih proteina</li> </ul>
POLIOLI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sorbitol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ konzervirano voće</li> <li>○ jabuka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ pasivna apsorpcija duž tankog crijeva ovisi o veličini molekula, veličini pora tankog crijeva, prisutnosti gastrointestinalne bolesti i vremena probave u tankom crijevu</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• manitol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ gljive</li> <li>○ karfiol</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• laktitol</li> <li>• ksilitol</li> <li>• eritritol</li> <li>• maltitol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ žvakaće gume bez šećera</li> </ul>	/

\*FODMAP: fermentirajući oligosaharidi, disaharidi, monosaharidi i polioli (eng. *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides and Monosaccharides and Polyols*)

IBS je multisimptomski funkcionalni gastrointestinalni poremećaj karakteriziran bolom u abdomenu, nadutošću, nepravilnim motilitetom crijeva bolnim i izmijenjenim ritmom defekacije (od proljeva do opstipacije) (81), (55). Upravo se disbioza i SIBO smatraju osnovnim uzrokom tegoba kod IBS-a (195) te se pokazalo da čak 56% osoba koje pate od IBS-a imaju pozitivan izdisajni test na SIBO (85). Pojava SIBO-a utvrđena je analizom mikrobiote i u oboljelih od HT-a (61, 75, 76) - preko polovice pacijenata koji imaju hipotireozu (oko 54%) također imaju SIBO (84). Također, disfunkcija štitnjače s naglaskom na subkliničku hipotireozu

u značajnoj mjeri je pronađena među pacijentima s IBS-om. Štoviše, testiranje hormona štitnjače u pacijenata s IBS-om smatra se preporučljivim kliničkim pristupom (83). Kao glavni generator simptoma u 50–84% bolesnika s IBS-om navodi se prehrana. U slučaju odabira prikladne nutritivne intervencije, u novije vrijeme fokus istraživanja je na prehrani s niskim udjelom FODMAP-a o čijem su učinku na IBS do danas provedeni deseci kliničkih randomiziranih istraživanja. LOW FODMAP prehrana pokazala se učinkovitom u 50–80% bolesnika s IBS-om kod kojih je najčešće prijavljeno značajno smanjenje abdominalnih bolova i nadutosti. LOW FODMAP prehrana svrstana je u sam vrh nutritivnih intervencija za liječenje IBS-a iako je prije provođenja takve prehrane uputno pacijente savjetovati najprije o osnovama zdravih obrazaca prehrane, pridržavanje kojima se u pojedinim istraživanjima pokazalo jednako učinkovito u smanjenju određenih simptoma IBS-a (55).

Dodatno, već spomenuti sindrom necelijakijske preosjetljivosti na pšenicu povezan s HT-om često ima simptome koji se podudaraju s onima IBS-a. Upravo iz ovog razloga, osim eliminacije glutena, NCOP se tretira i LOW FODMAP nutritivnom intervencijom. Naime, dio pojedinaca s NCOP imao je poboljšanje probavnih simptoma prilikom provođenja LOW FODMAP prehrane te je samo 16% pacijenata s postavljenom dijagnozom NCOP ponovno razvilo simptome nakon provokacije s čistim glutenom. Dodatno, dvostruko slijepa istraživanja pokazuju značajno poboljšanje gastrointestinalnih simptoma kad se u ovih pacijenata provodi LOW FODMAP nutritivna intervencija. Štoviše, NCOP pacijenti često imaju teže gastrointestinalne simptome nakon konzumacije fruktana nego nakon konzumacije glutena. Učinak kombinirane bezglutenske i LOW FODMAP prehrane u pojedinaca s NCOP može dovesti do još značajnijeg smanjenja simptoma (186).

LOW FODMAP prehrana nije doživotni princip prehrane već se radi o nutritivnoj intervenciji čiji je cilj u nekoliko faza smanjiti intenzitet i učestalost gastrointestinalnih simptoma. Sastoji od tri faze: eliminacije ili ograničenja (restrikcija) FODMAP-a, provokacije ili ponovnog uvođenja FODMAP-a i FODMAP personalizacije. Osnovna ideja ove prehrane jest značajna redukcija unosa hrane bogate FODMAP-m, nakon čega slijedi postupni postupak ponovnog uvođenja i personalizacije prehrane. Istraživanja pokazuju da 50–80% pacijenata s IBS-om provođenjem LOW FODMAP prehrane ima značajno smanjenje simptoma. Jedan od razloga neučinkovitosti kod dijela pacijenata može biti slabo pridržavanje i neadekvatno provođenje LOW FODMAP prehrane (najčešće bez stručnog vodstva). Kod ostalih treba pokušati s drukčijim nutritivnim pristupom, eventualnom suplementacijom i psihološkom podrškom (55).

#### 4.3.4. Mediteranska prehrana

Mediteransku prehranu karakterizira visok unos povrća, voća, orašastih plodova, sjemenki, mahunarki, ribe i plodova mora te peradi i kompleksnih ugljikohidrata (cjelovite žitarice, krumpir) s naglaskom na povećan unos polinezasićenih i mononezasićenih masnih kiselina (primarno iz maslinovog ulja i plave ribe), uz umjeren unos jaja i mliječnih proizvoda (uglavnom fermentiranih - jogurta i sira) te mali unos crvenog mesa, zasićenih masti uz zanemariv unos prerađene hrane, posebice mesnih prerađevina i rafiniranih žitnih proizvoda (196, 197). Zbog visoke zastupljenosti maslinovog ulja, sadrži relativno visoki unos masti (40% -50% ukupnih dnevnih energijskih potreba), od kojih zasićene masne kiseline (SFA) čine ispod 8%, a mononezasićene masne kiseline (MUFA), 15% -25% ukupnog energijskih unosa (kcal). Karakterizira je visok unos omega-3 masnih kiselina iz ribe i biljnih izvora, odnosno nizak omjer omega-6: omega-3 od 2: 1 do 1: 1 u usporedbi s standardnom prehranom gdje je u Europi omjer omega-6 naspram omega-3 oko 14: 1. Velika potrošnja dijetalnih vlakana, nizak glikemijski indeks i glikemijsko opterećenje, protuupalni učinci i antioksidativni spojevi djeluju sinergistički na opće zdravlje i prevenciju bolesti. Crno vino se konzumira svakodnevno ali umjereno i uz obrok, a hidracija je važna komponenta prehrane (voda i biljni infuzi) kao i svakodnevna tjelesna aktivnost nevjebajućeg tipa uz redoviti odmor i kulturu blagovanja za stolom. Sezonalnost, bioraznolikost, nutritivna gustoća i upotreba tradicionalnih i lokalnih prehrambenih proizvoda, kao i kulinarske tradicije, važni su dodani elementi. Radi se ne samo o stilu prehrane već i o stilu života (198). Mediteranska prehrana smatra se jednim od najzdravijih i najjednostavnijih prehrambenih modela koji je dugoročno lako provoditi (197, 199). Struktura mediteranske prehrane prikazana je na Slici 6.

Pridržavanje mediteranskoj prehrani ima snažan učinak na smanjenje broja i odgodu pojave čimbenika kardiovaskularnog rizika, uključujući pretilost, inzulinsku rezistenciju, hipertenziju, dislipidemiju, endotelnu disfunkciju, oksidativni stres i sistemsku upalu niskog stupnja istodobno potičući povećanje koncentracije cirkulirajućih lipoproteina velike gustoće (HDL), vitamina D i antiaterogenih podvrsta lipida (201).



## Piramida mediteranske prehrane: smjernice za odraslu populaciju



**Slika 6.** Piramida mediteranske prehrane, prilagođeno prema Bach-Faig i sur, 2011. (200)

Na temelju povezanosti mediteranske prehrane s nižim stupnjem biomarkera upale, dolazi se do pretpostavke da se mediteranska prehrana može koristiti kao nutritivna intervencija za kronične bolesti uzrokovane upalom niskog stupnja (eng. *low grade inflammation*) (141, 198, 202, 203) u koje se ubraja i HT. Uloga ove nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a bila bi snižavanje biomarkera oksidativnog stresa i sistemske upale (204) te odgađanje razvoja bolesti prema hipotireozu i s njom povezanih komorbiditeta (41, 46). Mehanizam povoljnog djelovanja mediteranske prehrane temelji se na antioksidativnim i protuupalnim učincima njenih nutritivnih sastavnica uz snažan epigenetski potencijal i povoljan imunomodulatorni učinak na crijevnu mikrobiotu (197, 205-208) i prevenciju funkcionalnih gastrointestinalnih simptoma (209). Crijevna disbioza naime predstavlja još jedan patogenetski mehanizam HT koji povezuje mediteransku prehranu s autoimunosti (67) te kroz povoljan utjecaj mediteranske prehrane na crijevnu mikrobiotu odnosno na parametre drugih autoimunih bolesti (199, 202, 205, 210) samo podcrtava opravdanost korištenja ove nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a.

Studija utjecaja prehrambenih navika na markere oksidativnog stresa u 200 ispitanika utvrdila je povećani rizik od razvoja autoimunosti u osoba koje su prijavile veću konzumaciju mesa (suhomesnatih proizvoda) i rafiniranih ugljikohidrata te niži unos mahunarki, povrća i voća. Prehrambeni obrasci ispitanika s HT-om odgovarali su zapadnjačkoj prehrani te su

dovedeni u vezu s povećanim markerima oksidativnog stresa. Ispitanici s HT-om imali su znatno nižu adherenciju mediteranskoj prehrani u usporedbi sa zdravim kontrolama što upućuje na utjecaj mediteranske prehrane na smanjenje rizika od razvoja HT-a (67). Jednako tako, mediteranska prehrana dokazano ima povoljan učinak na regulaciju glikemije i prevenciju dijabetesa tipa 2, pretilosti i metaboličkog sindroma (198, 211, 212), komorbiditeta HT-a i hipotireoze (56).

Subklinička i klinička hipotireoza kojoj je uzrok najčešće HT, povezana je s povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti upravo zbog posljedične dislipidemije koja nastaje uslijed abnormalnosti u lipidnom metabolizmu oboljelih (41). Hiperkolesterolemija je jedna od dobro poznatih značajki hipotireoze (213) i isto tako jedan od najispitivanijih parametara kardiovaskularnog rizika kojeg dokazano prevenira upravo mediteranska prehrana (214, 215).

Velika interventna PREDIMED studija (PREvención con DIeta MEDiterránea) dokazala je da mediteranska prehrana smanjuje rizik od kardiovaskularnih oboljenja za 30% u usporedbi s prehranom s niskim udjelom masti u rizičnih pojedinaca, što ju čini prikladnom nutritivnom intervencijom u prevenciji kardiovaskularnih bolesti (216, 217). Studijom provedenom na 20 738 ispitanika utvrđeno je da pri povećanju serumske razine TSH lipidni profil postaje manje povoljan (porast ukupnog i LDL, uz smanjenje HDL kolesterola), unatoč činjenici da se radi o porastu TSH unutar referentnih vrijednosti (već pri povećanju iznad 2.57 mU/l) (218) što postavlja dobre temelje za studije povezanosti adherencije mediteranskoj prehrani u službi regulacije razine TSH i slobodnih hormona štitnjače. Utjecaj mediteranske prehrane na status hormona štitnjače istražen je do danas samo jednom studijom na pacijentima s prekomjernom tjelesnom masom kojima su razine TSH i hormona štitnjače bile u višim referentnim vrijednostima. Utvrđeno je da je veća adherencija mediteranskoj prehrani obrnuto povezana s razinama fT3 ( $p < 0,01$ ) i fT4 ( $p < 0,01$ ). Ispitanici koji su svakodnevno konzumirali najmanje četiri žlice ekstra djevičanskog maslinovog ulja kao i oni koji konzumiraju najmanje dvije porcije povrća, imali su niže razine slobodnih hormona unutar referentnih intervala, bez utjecaja na TSH. Rezultati studije otvaraju mogućnost da ista ta veća adherencija mediteranskoj prehrani povećava osjetljivost perifernih tkiva i organa na hormone štitnjače, uz posljedično sniženje koncentracije slobodnih hormona štitnjače bez značajnijeg mijenjanja funkcije štitnjače (201). Ova studija je polazna točka za daljnja prijeko potrebna prospektivna istraživanja utjecaja mediteranske prehrane na funkcioniranje štitnjače i HT.

#### 4.3.5. Vegetarijanska/ veganska prehrana

Vegetarijanska odnosno veganska prehrana temeljena je na konzumaciji namirnica biljnog porijekla, a uključuje više podvrsta prehrambenih obrazaca; dok veganska prehrana isključuje sve namirnice životinjskog porijekla, lakto- i/ili lakto-ovo-vegetarijanska prehrana uključuje mlijeko i mliječne proizvode ili / i jaja, zatim pesco-vegetarijanska prehrana uz navedene namirnice uključuje još i ribu te plodove mora. Konačno, semi-vegetarijanska prehrana (u koju se često svrstava i mediteranska prehrana) uključuje i povremenu konzumaciju peradi ali i crvenog mesa (219). Redovita konzumacija veganske prehrane osigurava visok unos fitokemikalija i nezasićenih masnih kiselina ima povoljan utjecaj na dugovječnost smanjenjem rizika od koronarnih bolesti i dijabetesa, čestih komorbiditeta HT.-a (220). Ipak, njome se iz prehrane eliminira velik broj namirnica, pa je važno je uzeti u obzir moguće (mikro)nutritivne deficite i/ili suficite pacijenata.

U tom kontekstu važno je znati da kod provođenja ovog oblika prehrane postoji povećan rizik od razvoja deficita vitamina D, vitamina B<sub>12</sub> te omega -3 masnih kiselina, željeza, kalcija i cinka (221). Provođenjem veganske prehrane može doći ili do deficita joda zbog eliminacije mlijeka i mliječnih proizvoda te ribe i plodova mora iz prehrane (104). S druge strane, u određenim slučajevima može doći čak i do suficita joda prilikom redovite konzumacije algi koje su česti dio veganske prehrane, a sadrže visok udio joda (165). U zemljama u kojima je provedeno zakonsko jodiranje soli ne uočava se teški deficit joda u veganskoj populaciji iako je status joda blago deficitaran te u pojedinaca na veganskoj prehrani može značajno varirati. Ukoliko osoba koja provodi vegansku prehranu ima utvrđen deficit joda, važno je da u prehrani ne dominira kruciferno povrće u sirovoj formi (raštica, kelj, prokulice i dr.) koje zbog prisutnih tiocijanata (goitrina) može smanjiti sintezu hormona štitnjače (169). Međutim, ukoliko se kupusnjače u veganskoj prehrani konzumiraju umjereno i termički obrađene (posebice uz korekciju statusa joda) nema bojazni od goitrogenog učinka. Jednako vrijedi i za soju i njene prerađevine, koje su neizostavne namirnice u vegetarijanskoj prehrani. Soja je također poznata goitrogena namirnica zbog fitoestrogenskog i izoflavonskog sastava (genistein i daidzein). Međutim, ukoliko je status joda optimalan ni soja kao sastavni dio uravnotežene veganske prehrane ne bi trebala izazivati inhibicijske učinke na sintezu hormona štitnjače (165, 222, 223).

Za sada postoji manji broj znanstvenih studija o veganskoj ili vegetarijanskoj prehrani kao nutritivnoj intervenciji u osoba koje boluju od HT-a i/ili pridružene hipotireoze (27, 165, 222). Usporedba različitih vrsta prehrane na miševima ukazuje na povoljan učinak veganske prehrane na metaboličko zdravlje, konkretno veganske prehrane s niskim udjelom metionina

(aminokiselina prirodno prisutna u namirnicama životinjskog porijekla; eng. *methionine restricted diet*), u odnosu na prehranu s visokim udjelom masti (koja je u studiji rezultirala metaboličkim poremećajima i disfunkcijom štitnjače). Niskometioninska veganska prehrana u miševa rezultirala je poboljšanjem inzulinske osjetljivosti, smanjenjem taloženja masnog tkiva, snižavanjem parametara oksidativnog stresa i upalnih procesa. Prema autorima, ova studija pruža važnu teorijsku osnovu za razvoj strategija korištenja veganske prehrane kao nutritivne intervencije u poboljšanju metaboličkog zdravlja i prevenciji disfunkcije štitnjače (220). Prema nedavnom istraživanju hrvatskih znanstvenika, ispitanici s visokim unosom životinjskih masti i maslaca imaju povećane vrijednosti antitijela štitnjače dok ispitanici koji često konzumiraju „protuupalnu“ hranu bogatu polifenolima (povećana konzumacija povrća i mahunarki te sušenog voća, orašastih plodova i cjelovitih žitarica) imaju niže vrijednosti anti-TPO i anti-Tg ( $p = 0,048$  i  $p = 0,02$ ) (224) što govori u prilog provođenju vegetarijanske/veganske prehrane. Iako mehanizam učinka nije poznat, vegani imaju nižu prevalenciju hipotireoze u odnosu na laktoovegetarijance i omnivore uz prosječno nižu razinu upalnih markera (CRP-a) i prosječno niži BMI te može doprinijeti smanjenju rizika od razvoja autoimunih bolesti (222). Slična opažanja vrijede i za druge autoimune bolesti: istraživanje u oboljelih od reumatoidnog artritisa pokazalo je da nevegetarijanci imaju za preko 50% veći rizik od razvoja ove autoimune bolesti, a semivegetarijanci povećani rizik oko 15% u usporedbi s vegetarijancima (225). Rizik od Crohnove bolesti smanjen je za preko 70% u ispitanika na vegetarijanskoj prehrani (165).

Povoljan učinak vegetarijanske i veganske prehrane na autoimune bolesti temelji se, kako je vidljivo, na malom broju studija i eksperimentalnih podataka te, iako postoje obećavajući rezultati, još nema dovoljno saznanja o učincima veganske i vegetarijanske u oboljelih od HT-a.

#### **4.3.6. Ostale nutritivne intervencije**

##### **4.3.6.1. Paleo prehrana**

Paleolitska (ili Paleo) prehrana temelji se na hipotezi evolucijske nesukladnosti koja hipotetizira da je tjelesna evolucija ljudske vrste “stala” u kamenom dobu te da je ljudska genetika nekompetentna nositi se s modernom prehranom i suvremenim stilom života što rezultira razvojem različitih kroničnih bolesti (226). Paleo prehrana uglavnom uključuje konzumaciju organskog mesa, peradi, jaja, velike količine polinezasićenih masnih kiselina kroz unos ribe, plodova mora, orašastih plodova i sjemenki, povrće i voće, a isključuje konzumaciju

mlijeka i mliječnih proizvoda, mahunarki te žitarica i njihovih proizvoda. Bogata je proteinima i sadrži umjerenu količinu, dominantno, nezasićenih masti. Unos ugljikohidrata je nizak jer ova vrsta prehrane ograničava ugljikohidrate visokog glikemijskog indeksa. Paleo prehrana sadrži značajan udio vlakana i ne sadrži rafinirane šećere, hidrogenirane masti i dodanu sol (227, 228).

Malo je kliničkih ispitivanja koja su istražila utjecaj Paleo prehrane na zdravlje (u usporedbi s standardnim obrascima prehrane) a studije su uglavnom usmjerene na smanjenje tjelesne mase i poboljšanje osjetljivosti na inzulin kod pacijenata sa (pred)dijabetesom. Usporedbom Mediteranske i Paleo prehrane kod pacijenata s ishemijskom bolešću srca i inzulinskom rezistencijom primijećeno je smanjenje tjelesne mase u obje skupine pacijenata međutim, ispitanici na Paleo prehrani imali su značajno smanjenje u opsegu struka i poboljšanu osjetljivost na glukozu (229). Paleo prehrana, u odnosu na one standardnu prehranu za dijabetičare značajnije poboljšava HbA1c, dijastolički krvni tlak, lipidni profil, tjelesnu masu i opseg struka (230). Paleo prehrana kao nutritivna intervencija kod autoimunih bolesti nije dobro istražena. Modificirana Paleo prehrana istražuje se za ublažavanje simptoma umora i slabosti te poboljšanje kvalitete života pacijenata s MS-om (231). Nadalje, i mediteranska i Paleo prehrana mogu sniziti razinu sistemske upale i oksidativnog stresa (232) pa se otvara mogućnost istraživanja njene učinkovitosti i kod pacijenata s HT-om. U prikazu slučaja iz 2018. Upravo je Paleo prehrana u kombinaciji s bezglutenskom prehranom bila prehrambena intervencija izbora za osobu koja boluje od HT-a. Radilo se o ženskoj osobi kojoj je bio dijagnosticiran HT uz izraženu simptomatiku izrazitog umora, iscrpljenosti, anksioznosti i gubitka kose. Uz povišena antitijela ispitanica je imala normalan TSH te se radilo o stanju eutireoze. Kroz 15 mj. došlo je do kliničkog poboljšanja simptoma kao i do značajnog smanjenja anti-TPO (233).

Najveći problem Paleo prehrane je sužen izbor namirnica i relativno zahtjevna organizacija obroka te viši financijski troškovi prehrane što otežava adherenciju pacijenata. Dodatan nutritivni rizik predstavlja smanjen unos kalcija i posljedično povećan rizik od razvoja osteoporoze (226). Pokazano je da dugoročno (dvogodišnje) provođenje Paleo prehrane može dovesti do razvoja deficita joda gdje se kao mogući uzrok navodi izbacivanje jodirane soli i mliječnih proizvoda iz prehrane. Iz ovog razloga savjetuje se suplementacija joda u rizičnih skupina (npr. postmenopauzalne žene) prilikom provođenja Paleo prehrane, zbog rizika od razvoja hipotireoze i multinodalne guše (234).

#### 4.3.6.2. LCHF / ketogena prehrana

Prehrana s niskim unosom ugljikohidrata (<130g/dan) i visokim unosom masnoća (eng. *low carbohydrate, high fat diet* - LCHF), fokusirana je prvenstveno na konzumaciju neobrađene, cjelovite hrane; zelenog lisnatog povrća, krstašica, orašastih plodova i sjemenki, jaja, mesa, mliječnih proizvoda i prirodnih biljnih ulja i masti (avokado, kokosova mast i maslinovo ulje). LCHF prehrana obuhvaća i već opisanu, Paleo prehranu (Tablica 12), ali i prehrane kao što su ketogena prehrana, Atkinsova dijeta i South Beach prehrana (235).

**Tablica 12.** Razlike između Paleo i LCHF prehrane

	PALEO prehrana	LCHF prehrana
PRINCIP	<ul style="list-style-type: none"> <li>prehrana koja se temelji na namirnicama koje su bile dostupne „prvom čovjeku“ u razdoblju paleolitika</li> <li>moderni načini pripreme hrane imaju nepovoljan utjecaj na zdravlje čovjeka</li> <li>važnost provođenja tjelesne aktivnosti i tehnika meditacije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prehrana koja se temelji na niskom unosu ugljikohidrata, visokom unosu masti i umjerenom unosu proteina</li> <li>udio makrohranjenata u dnevnom energijskom unosu nije striktno definiran kao kod ketogene prehrane</li> <li>dnevni unos ugljikohidrata između 20-100 g smatra se prihvatljivim</li> </ul>
NAMIRNICE KOJE JE POTREBNO IZBJEGAVATI /KORISTITI U MALIM KOLIČINAMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>žitarice i proizvodi od žita</li> <li>mahunarke</li> <li>procesirane namirnice</li> <li>gomoljasto povrće</li> <li>margarin</li> <li>soja</li> <li>većina namirnica iz skupine mlijeka i mliječnih proizvoda</li> <li>zaslađena pića i napitci</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zaslađeni napitci i pića</li> <li>međ, javorov sirup, kokosov šećer</li> <li>žitarice i proizvodi od žita</li> <li>mahunarke</li> <li>margarin</li> <li>kupovni suhomesnati proizvodi</li> <li>škrobno povrće (grah, grašak, kukuruz)</li> <li>voće s visokim udjelom ugljikohidrata, sušeno voće</li> <li>pivo</li> </ul>
DOPUŠTENE NAMIRNICE	<ul style="list-style-type: none"> <li>meso, riba, jaja</li> <li>orašasti plodovi, sjemenke</li> <li>voće</li> <li>povrće</li> <li>kokosovo ulje, maslinovo ulje, ulje avokada, maslac, ghee, svinjska mast</li> <li>međ, javorov sirup, kokosov šećer, stevija</li> <li>kava, čaj</li> <li>čokolada s visokim udjelom kakaa (više od 70 %)</li> <li>nepreradeni i fermentirani mliječni proizvodi (kefir, jogurt, kozji, ovčji sir)</li> <li>luk, češnjak, đumbir, začinsko bilje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>meso, riba, jaja</li> <li>suho meso bez dodatka nitrata i nitrita</li> <li>povrće (zeleno lisnato, kupusnjače)</li> <li>voće (bobičasto, agrumi, kokos)</li> <li>orašasti plodovi i sjemenke</li> <li>sir, vrhnje, maslac</li> <li>masti i ulja</li> <li>čokolada s visokim udjelom kakaa (više od 70 %)</li> <li>luk, češnjak, đumbir, začinsko bilje</li> </ul>
PREDNOSTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>pozitivan učinak kod oboljelih od autoimunih bolesti</li> <li>poboljšanje kvalitete života i zdravlja</li> <li>kontrola glikemije i apetita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>gubitak kilograma</li> <li>poboljšanje kvalitete života i zdravlja</li> <li>kontrola glikemije</li> <li> smanjenje rizika obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti</li> </ul>
SLIČNOSTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ naglašavanje važnosti unosa cjelovitih namirnica u izvornom obliku koje su minimalno procesirane</li> <li>➢ zagovaranje eliminacije visoko procesiranih namirnica iz prehrane</li> <li>➢ naglasak na eliminaciji žitarica i mahunarki iz prehrane</li> <li>➢ eliminacija dodanih šećera iz prehrane</li> <li>➢ naglašavanje važnosti unosa nerafiniranih masti</li> <li>➢ često se provode zbog gubitka tjelesne mase</li> <li>➢ nije definiran točan udio makrohranjenata u dnevnom energijskom unosu</li> </ul>	
RAZLIKE	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ PALEO prehrana može biti bogata ugljikohidratima, s obzirom da unos makrohranjenata nije definiran, za razliku od LCHF prehrane, gdje unatoč tome što unos makrohranjenata nije definiran točno, preporučuje se nizak unos ugljikohidrata</li> <li>➢ PALEO prehrana preporučuje izbjegavanje procesiranih vrsta mesa, dok LCHF prehrana dopušta upotrebu istih, no naglašava važnost domaće proizvodnje</li> </ul>	
LCHF- eng. <i>low carbohydrate, high fat diet</i> ; prehrana s niskim unosom ugljikohidrata i visokim unosom masti		

Zbog visokog unosa proteina i masti ovakva prehrana utječe na pojačani osjećaj sitosti i manju postprandijalnu glad uzrokovanu boljom regulacijom glikemije. Upravo iz ovog razloga često se koristi za redukciju tjelesne mase te se uobičajeno provodi u strogim energijskim okvirima (500 - 1700 kcal/dan) Prema dostupnim dokazima iz kliničkih i pretkliničkih studija LCHF prehrana bi u određenim slučajevima mogla biti učinkovita prehrambena intervencija, posebice u redukciji tjelesne mase u bolesnika s pretilošću, poboljšanju zdravstvenog stanja/ krvnih parametara u osoba s KVB (aterogenom dislipidemijom), inzulinskom rezistencijom, DM2 i često pridruženom nealkoholnom masnom jetrom te u osoba s metaboličkim sindromom (235). Kako su neka od navedenih stanja, u prvom redu kardiovaskularne bolesti, česti komorbiditeti HT-om uzrokovane hipotireoze, nije na odmet razmotriti utjecaj LCHF na KVB profil bolesnika s HT-om. Istraživanja pokazuju da LCHF prehrana dosljedno poboljšava markere kardiovaskularnog rizika snižavajući povišene koncentracije glukoze u krvi, inzulina, triglicerida i zasićenih masti (naročito palmitoleinske kiseline), smanjujući HbA1c, CRP, krvni tlak i tjelesnu masu uz manji utjecaj na LDL kolesterol i povećanje koncentracija HDL-kolesterola (236). HT pacijenti nerijetko imaju povišenu tjelesnu masu i s time povezane već spomenute komorbiditete stoga je jedna od najčešćih dijetetskih intervencija redukcija tjelesne mase, koja, nažalost, često nije uspješna. Upravo iz ovog razloga provedeno je intervencijsko istraživanje s modificiranom LCHF prehranom na 108 oboljelih od HT-a kroz 3 tjedna koje je pokazalo da LCHF prehrana uz eliminaciju reaktivnih i goitrogenih namirnica, vodi ne samo do smanjenja tjelesne mase, već i smanjenja postotka masnog tkiva u odnosu na kontrolnu skupinu, i do značajnog pada razine autoantitijela u osoba koje boluju od HT-a (162).

Keto prehrana je vrsta LCHF prehrane koja se u medicini primjenjuje kao dijetoterapija za osobe koje boluju od epilepsije i tumora mozga (237), a njen osnovni cilj je dovesti organizam u stanje ketoze. Ketoza se obično javlja kod ljudi koji ograničavaju unos ugljikohidrata na 20–50g/dan. Kako se sadržaj ugljikohidrata u prehrani znatno smanjuje, povećava se relativni udio energije dobivene iz proteina i masti (235). U standardnoj ketogenoj dijeti omjer masti, proteina i ugljikohidrata je 75% : 20% : 5%, a osnovnu prehrane čine meso, riba, jaja, povrće s niskim udjelom škroba i sve vrste masnoća (237). U novije vrijeme nalazi se da ketogena prehrana ima pozitivan učinak kod ljudi oboljelih od neurodegenerativnih bolesti – MS-a, autizma, depresije, migrena, policističnih jajnika te dijabetesa (DMT 1 i 2) (235)(238). U ovom trenutku postoje određene spoznaje o mogućem povoljnom učinku ketogene prehrane u pacijenata s MS-om (239) ali i kontroverznom korištenju u oboljelih od DMT1 (240). Naime, poremećaji u cirkulacijskoj razini hormona štitnjače povezani su s inzulinskom rezistencijom

(58, 241). S obzirom da imaju genetsko preklapanje (poligalndularni sindrom tip 3), nije iznenađujuće da su HT i DM1 dvije najčešće povezane endokrine bolesti u medicinskoj praksi (39) te da potencijalno mogu imati koristi od ketogene prehrane što se do sad tek istražuje na animalnim modelima (240).

Iako učinak ketogene prehrane nije istražen na oboljelima od HT-a, pojedina istraživanja koja su pratila učinak ketogene prehrane u drugim stanjima zabilježila su učinke i na hormone štitnjače. Kliničko istraživanje provedeno na djeci koja su zbog dijagnoze epilepsije bila podvrgnuta ketogenoj prehrani zaključilo je da ketogena prehrana uzrokuje subkliničku hipotireozu unatoč stabilnoj ultrazvučnoj slici i izostanku kliničkih simptoma, te je uvedena terapija L-tiroksinom koja je normalizirala hormonalnu sliku (238). Studija objavljena davne 1982. godine u časopisu *Diabetes, Obesity and Metabolism*, pokazala je na manjem broju zdravih ispitanika da je ketogena prehrana rezultirala smanjenjem T3 i povišenom koncentracijom rT3, dok je razina T4 ostala nepromijenjena. Slična situacija se događa i u stanju gladovanja kada organizam smanjuje REE (242). Objavljena je i randomizirana kontrolirana studije učinka ketogene prehrane na kvalitetu sna, kardiovaskularno zdravlje, kogniciju i funkciju štitnjače u zdravih pojedinaca te je zaključeno da nema značajnih učinaka na ispitivane parametre u odnosu na kontrole koje su primjenjivale LCHF prehranu (243).

#### **4.3.6.3. Intermitentni post**

Post se može definirati kao dobrovoljno suzdržavanje ili smanjenje konzumacije neke ili svih vrsta hrane ili pića, ili oboje, na određeno vremensko razdoblje. Kratkoročni, odnosno dugoročni post uobičajeno traju između 12 h i 3 tjedna ali može se provoditi i oblik isprekidanog, tzv. intermitentnog posta (eng. *intermittent fasting*) (244). Post se značajno razlikuje od gladovanja koje predstavlja kronični i ozbiljni nedostatak unosa energije ispod razine potrebne za održavanje vitalnih funkcija. Post utječe na metabolizam i zdravstveni status pojedinca, a trenutno su u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima i opservacijskim studijama najistraživaniji zdravstveni učinci intermitentnog posta, posebice u kombinaciji s mediteranskom prehranom kojom se prekida post (245). Kalorijska restrikcija koja je rezultat posta dokazano utječe na redukciju tjelesne mase, sprječava kronične degenerativne i upalne bolesti te ima neizravne učinke na dugovječnost putem brojnih mehanizama (modulacijom neuroendokrinog sustava, smanjenjem oksidativnog stresa i proupalne proizvodnje citokina, poticanjem autofagije) (244). Dugotrajni post također je povezan s pozitivnim učincima na raspoloženje (uslijed povećanja dostupnosti endogenih neurotransmitera - opioida i



endokanabinoida) te kod malignih bolesti gdje tzv. dijeta koja oponaša post (eng. *fasting mimicking diet*; FMD), snižava GUK, inzulin i inzulinski faktor rasta (IGF-1) uz povećanje ketonskih tijela (246).

Post mijenja funkciju HPT osi na više razina. Smanjuje proizvodnju hormona štitnjače, prvenstveno snižava T3 (33) i mijenja metabolizam hormona te blago smanjuje proizvodnju TSH uslijed izostanka odgovora na TRH. Ovaj adaptivni hormonalni odgovor štitnjače na post usporava metabolizam radi uštede energije tijekom perioda nedostatka hrane. Iako je mehanizam još uvijek nerazjašnjen, pretpostavlja se da do sniženja hormonske aktivnosti dolazi zbog inhibicije periferne konverzije T4 u T3 u stanju gladovanja i stvaranja rT3 (247), ali moguće i zbog nedostatnog unosa selena i hipoproteinemije kao posljedice provođenja posta (238, 241). Prekid posta odnosno ponovno hranjenje, bilo uravnoteženim obrokom ili obrokom bogatim ugljikohidratima nakon razdoblja posta, vraća razine T3 i rT3 na razine prije posta, smanjenjem proizvodnje rT3 Osobe koje provode intermitentni post s različitim intervalima gladovanja (10/ 12/ 16/ 18 ili 20h) dobar su model za ispitivanje učinka posta na metabolizam štitnjače. Studije su pokazale da ciklusi intermitentnog posta ne mijenjaju značajno funkciju štitnjače. Naime, javljaju se tek neznatne promjene razina hormona štitnjače zabilježene u posljednjim danima produljenog posta kod žena (248).

Najčešće se ispitivao utjecaj vjerskoga posta za vrijeme Ramadana, koji traje mjesec dana. U islamu post podrazumijeva suzdržavanje od jedenja i pijenja između zore i zalaska sunca te takva vrsta intermitentnog posta zbog specifičnog obrasca konzumacije hrane drukčije utječe na TSH od kratkotrajnog posta. Ovisno o godišnjem dobu i zemljopisnoj poziciji dnevni post može trajati čak i preko 18 sati (249). U jednom takvom istraživanju na 114 ispitanika utvrđeno je da su razine TSH značajno više u periodu posta u odnosu na one postprandijalno. Razine slobodnog T4 nisu se razlikovale značajno s obzirom na razine tijekom posta i nakon jela (250).

Utjecaj posta na razine hormona štitnjače u osoba koje su uzimale LT4 terapiju istraživalo također nekoliko studija. U randomiziranom prospektivnom istraživanju provedenom na 96 hipotiroidnih ispitanika (uglavnom žene 85/96) od kojih je veliki dio imao i komorbiditete poput DM2 i dislipidemije, ispitivao se učinak terapije LT4 obzirom na post i na fluktuacije TSH. Grupa A (n= 50) je uzimala LT4 30 min prije večernjeg prekida posta dok su u grupi B uzimali terapiju 30 min prije ranojutarnjeg obroka. Rezultati su pokazali značajno (dvostruko veće) povećane razine TSH nakon posta u odnosu na period prije početka posta. Razine TSH nisu ovisile o vremenu uzimanja terapije LT4 (prije posta ili poslije posta) (251). U istraživanju provedenom na 120 pacijenata od kojih je 10% imalo hipotireozu različite

etiologije svi pacijenti su dobivali LT4. I u ovom istraživanju pokazalo se da su razine TSH prije i poslije perioda posta značajno različite gdje je tijekom perioda posta došlo do značajnog povećanja razine TSH (TSH dvostruko veći) (249). Slične rezultate potvrdile su i druge studije (252), (253). Važno je naglasiti da nakon prekida posta dolazi do pada TSH, tako da navedeni fenomen porasta TSH uslijed intermitentnog posta ne utječe značajno na funkciju štitnjače. Zabilježeno je da bolesnici s bolesti štitnjače zbog osobnih razloga mogu intermitentno postiti bez potrebe za prilagodbom liječenja i bez značajnih zdravstvenih rizika (248).

#### **4.3.6.4. Autoimuni protokol (AIP)**

Autoimuni protokol (AIP) prehrambeni je model koji se posljednjih godina sve više spominje kao moguća nutritivna intervencija u osoba koje boluju od autoimunih bolesti (HT, DM1, RA, MS, lupus, psorijaza i dr.) AIP prehrana temelji se na pretpostavci da je ishodište svih autoimunih bolesti u crijevima, točnije da sindrom propusnih crijeva aktivira autoimunost stoga ova prehrana ima za cilj „izliječiti“ propusnost crijeva (254).

AIP je zapravo modificirana Paleo prehrana koja podrazumijeva eliminaciju namirnica koje imaju proupalni potencijal, prehrambenih aditiva, emulgatora i općenito zapadnjačkog prehrambenog stila za koji je pokazano da nepovoljno djeluje na crijevnu mikrofloru, intestinalnu barijeru posljedično dovodeći do poremećenog imunološkog odgovora i razvoja autoimunosti. Prema AIP protokolu potrebno je izbjegavati sve žitarice (posebice one koje sadrže gluten), mlijeko i mliječne proizvode, jaja, mahunarke, orašaste plodove i sjemenke, povrće iz porodice Solanaceae (rajčica, patlidžan, paprika i krumpir), sve rafinirane šećere, maslac, sva biljna ulja, alkohol i kavu. Dodatno, AIP promovira unos hrane visoke nutritivne gustoće poput povrća, voća, mono i poli nezasićenih masnih kiselina, divljači, gomoljike, peradi, organskog mesa i neprocesuiranog mesa (Tablica 13) (163). Provodi se u nekoliko faza: eliminacijska faza, faza održavanja (do povlačenja ili smirenja simptoma /poboljšanja općeg stanja) koji traje od minimalno 6-8 tjedana pa čak do 2 godine te, konačno, faza personalizacije u kojoj se eliminirane namirnice postepeno uvode u prehranu tijekom čega se prate reakcije organizma temeljem čega se kreira individualna lista dozvoljenih/nedozvoljenih namirnica koje bi držale stanje autoimune bolesti u remisiji (254). Osim prehrane, AIP navodi i promjenu životnog stila koji uključuje eliminaciju cigareta i alkohola, nesteroidnih protuupalnih lijekova i drugih bezreceptnih lijekova te izbjegavanje nekontroliranog uzimanja antibiotika, upotrebe kemikalija u kozmetici i slično (255, 256). Od suplementacije se preporuča individualna dopuna prehrane, najčešće s L-glutaminom, cinkom, omega-3 masnim kiselinama te vitaminima A, C,

D i E, probioticima, probavnim enzimima, i prebioticima (topljivim vlaknima). Također je naglašena higijena spavanja, upravljanje stresom, i redovita tjelesna aktivnost.

AIP prehrambeni je model novijeg datuma zbog čega još uvijek ne broji značajnu količinu istraživanja koje bi potkrijepile njegov učinak. Istraživanje iz 2017. godine pokazalo je da AIP može ublažiti simptome kod pacijenata koji pate od upalnih bolesti, često povezanih i s HT-om. U navedenoj studiji klinička remisija postignuta je u 6. tjednu AIP prehrane u 73% pacijenata (11/15), a isti broj je ostao u remisiji tijekom 5 tjedana faze održavanja. Svi pacijenti, uključujući i one koji nisu postigli kliničku remisiju, iskusili su mjerljivo poboljšanje simptoma bolesti (bol u abdomenu, frekvenciju pokretljivosti crijeva i stolice, opće stanje) tijekom provođenja AIP (254).

**Tablica 13.** Autoimuni protokol – prilagođeno prema Abbot, Sadowski, Alt i sur., 2019. (163)

DOPUŠTENE NAMIRNICE	ZABRANJENE NAMIRNICE
<ul style="list-style-type: none"> <li>POVRĆE (artičoka, blitva, šparoge, brokula, bundeva, češnjak, celer, kelj, kupus, karfiol, krastavci, gljive, špinat, zelena salata, cikla, celer, luk, repa, rotkvice, mrkva, batat)</li> <li>VOĆE (jabuke, marelice, avokado, banane, bobičasto voće, trešnje, citrusi, kokos, datulje, grejp, kivi, mango, lubenica, breskva, kruška, , šljiva, ananas, dinja)</li> <li>ZAČINSKO BILJE I ZAČINI (bosiljak, lovorov list, vlasac, korijander, cimet, đumbir, češnjak, metvica, peršin, ružmarin, šafran, timijan, kurkuma, kadulja, kopar)</li> <li>MESO (piletina, puretina, junetina, govedina, svinjetina, janjetina, riba, plodovi mora)</li> <li>MASNOĆE (ulje avokada, kokosovo ulje, maslinovo ulje, palmino ulje, svinjska mast)</li> <li>OSTALO (jabučni ocat, aru prah, rogač, kokosovo brašno, kokosov šećer, sušeno voće, med, tapioka, želatina, kimchi, kombucha)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ŽITARICE I PROIZVODI OD ŽITA (amarant, ječam, heljda, bulgur, kukuruz, proso, zob, kvinoja, riža, raž, pir, pšenica)</li> <li>ORAŠASTI PLODOVI I SJEMENKE (badem, brazilski orah, , indijski oraščić, chia, kava, kakao, lan, lješnjak, industrijska konoplja, pekan orah, pistacija, bučine sjemenke, sezam, suncokretove sjemenke, orah)</li> <li>MLIJEKO I MLIJEČNI PROIZVODI (maslac, sir, mlijeko, vrhnje, ghee, jogurt)</li> <li>JAJA</li> <li>MAHUNARKE (grah, slanutak, leća, kikiriki, soja)</li> <li>NAMIRNICE IZ SKUPINE PONOĆNICA (patlidžan, goji, paprika, krumpir, rajčica)</li> <li>OSTALO (alkohol, senf, mušklatni oraščić, umjetni zaslađivači, biljna ulja)</li> </ul>

\*voće ograničiti na 15-20 g fruktoze/dan

U kliničkoj studiji iz 2019. godine u pacijenata s Chronovom bolesti i ulceroznim kolitisom do poboljšanja simptoma dolazi već tijekom trećeg tjedna eliminacijske faze što se nastavilo i u periodu održavanja AIP prehrane. Studija provedena na 17 žena s HT-om osmišljena je u cilju utvrđivanja djelotvornosti AIP prehrane kao nutritivne i lifestyle intervencije u svrhu poboljšanja kvalitete života, smanjenja težine i jačine simptoma i poboljšanja funkcije štitnjače). Ispitanice su provodile je prehranu prema modelu AIP uz

vodstvo i podršku multidisciplinarnog tima. Zabilježeno je statistički i klinički značajno poboljšanje simptoma i parametara kvalitete života te je došlo i do redukcije tjelesne mase i BMI-a u ispitanica s prekomjernom tjelesnom masom; značajnog smanjenja razine CRP-a i smanjenja broja leukocita međutim, nije došlo do značajnih kliničkih poboljšanja u vrijednostima TSH, fT3 i fT4 niti do smanjenja u razinama antitijela (anti-Tg i anti-TPO) (163). S obzirom na činjenicu da AIP ima potencijalno povoljno djelovanje na simptome i ishode liječenja autoimunih bolesti među kojima je i HT, potiče se provoditi nepristrane randomizirane studije na većem broju ispitanika i s kontrolnim skupinama.

Krajem 2019. godine objavljen je protokol randomizirane kontrolirane studije o evaluaciji primjene kvalitativnog prehranbenog protokola nutritivne intervencije naziva Diet4HAshi. Cilj je procijeniti učinak diet4Hashi (u odnosu na konvencionalno nutricionističko savjetovanje) na kvalitetu prehrane i života, adipozitet i metaboličke parametre te osobama oboljelim od HT-a ponuditi prehranbeni protokol koji će dijetetičarima i liječnicima pružiti korisne podatke o pacijentima u cilju ublažavanja simptoma, prevencije pretilosti i poboljšanja metaboličkih parametara i kvalitete života. Studija je osmišljena kao nutritivna intervencija u trajanju od 6 mjeseci na 100 žena s dijagnosticiranim HT-om tijekom koje će se prikupljati brojeni podaci (kvaliteta prehrane i životnog stila, funkcija štitnjače, sastav tijela, tlak, glukoza i lipidni profil) na početku i kraju ispitivanja. Diet4Hashi protokol temeljen je na standardnim nutricionističkim smjernicama, ali se razlikuje u pristupu pacijentu; jednostavan je grafičko tekstualni alat fokusiran na rješavanje glavnog nedostataka konvencionalnog savjetovanja; manjka adherencije planu prehrane zbog izostanka razumijevanja i motivacije pacijenta te poteškoća u dugoročnoj praktičnoj primjeni preporuka. Dok konvencionalni pristup pasivizira pacijenta u preuzimanju odgovornosti, novi protokol bi trebao povećati angažiranost pacijenta u provođenju plana prehrane korištenjem lista (ne)dozvoljenih namirnica i vođenjem evidencije o učestalosti konzumacije, životnog stila i kvalitete života (257)

#### 4.4. Interakcije hrana/dodatak prehrani-lijek kod pacijenata s HT-om

Primarni lijek izbora za liječenje HT-om uzrokovane hipotireoze je natrijev levotiroksin; LT4, čiju bioraspodjivost mogu narušiti brojni fiziološki, farmakološki, nutritivni i patološki čimbenici (144). Naime, LT4 je lijek uske terapijske širine i primjenjuje se *per os* što znači da male varijacije doze mogu dovesti do značajnih varijacija terapijskog odgovora. Eutiroidno stanje obično se postiže sa srednjom dozom LT4 od 1,6 µg/kg tjelesne težine na dan. Početna doza i vrijeme potrebno za potpuni nadomjestak treba odrediti individualno prema godinama, težini i kardiovaskularnom statusu pacijenta. Početna dnevna doza LT4 je 25-100 µg. Mjerenje TSH nakon 6-8 tjedana ukazati će na potrebu za prilagodbom doze dodavanjem 25-50 µg. Vrijednost TSH između 0,5 i 2,0 mIU/L općenito se smatra optimalnim terapijskim ciljem za nadomjesnu dozu LT4 kod primarne hipotireoze (28). Cilj svakog kliničara je postići optimalnu dozu LT4 za pacijenta, međutim, značajan broj pacijenata ne postiže potpuni terapijski odgovor unatoč primjeni referentnih doza. U posljednje vrijeme sve se češće raspravlja o pouzdanosti TSH-a kao kriterija za titiranje doze LT4 ali i o gastrointestinalnoj malapsorpciji te interakcijama u koje stupa LT4 kao mogućim uzrocima nedjelotvornosti oralne terapije (144). Naime, drugi lijekovi, biološki aktivne tvari iz hrane i dodaci prehrani, nutritivni i hormonalni status pacijenta uz postojanje autoimune bolesti štitnjače (genetski faktori) mogu utjecati na apsorpciju i metabolizam LT4 (46), a mogu i direktno djelovati na HPT-os i izlučivanje TSH te imati izravne i neizravne učinke na štitnjaču (unos joda, proizvodnja i izlučivanje hormona) (25).

Zbog svega navedenog terapija s LT4 zahtijeva češće kontrole, prilagodbe doze ili upute pacijentima da održavaju vremenski razmak od uzimanja LT4 s drugim lijekovima, hranom i dodacima prehrani. Stoga LT4 treba uzimati prije jela, uvijek u isto vrijeme dana i najmanje 4 sata od uzimanja ostalih lijekova ili vitaminsko-mineralnih pripravaka. Uzimanje prije spavanja treba biti 2 sata nakon zadnjeg obroka (28). Kontrola doze LT4 se preporuča obično kada se dodaju ili ukidaju lijekovi koji utječu na apsorpciju, vezivanje ili metabolizam LT4. U tom slučaju potrebno je provjeriti razinu TSH unutar 4-8 tjedana nakon uvođenja ili ukidanja drugih lijekova, uz daljnje kontrole hormonalnog statusa svaka 4-8 tjedana dok se ne dokumentiraju stabilni eutiroidni indeksi na istoj dozi L-tiroksina (49).

#### 4.4.1. Interakcije LT4 s lijekovima

Različite skupine lijekova djeluju na intestinalnu apsorpciju levotiroksina najčešće stvarajući netopljive komplekse koji smanjuju biodostupnost lijeka. Klinički značajno smanjenje apsorpcije LT4 utvrđeno je prilikom istodobne primjene s lijekovima za snižavanje kolesterola (kolestiramin, kolesevelam), nekim antibioticima (ciprofloksacin, rifampin), antacidima s AlOH, inhibitorima protonske pumpe; s kromom (pikolinatom), te solima kalcija i željeza (144). Pacijenti koji uzimaju antiepileptike (poput karbamazepina i fenitoina) također mogu trebati povećanu dozu LT4 kako bi se TSH održao unutar terapijskoga ciljnog intervala (28). Dugotrajno korištenje litijevih soli (lijek za neurološke poremećaje) može izazvati hipotireozu, jer nakupljanjem u štitnjači inhibira apsorpciju joda i sintezu hormona štitnjače. Glukokortikoidi, amiodaron, estrogen i brojni endokrini disruptori mogu imati višestruko djelovanje na metabolizam hormona štitnjače, a furosemid (diuretik), salicilati (analgetik, antipiretik), klofibrat (hipolipemik), dikumarol, antikonvulzivi te posebno heparin kompetitivno inhibiraju vezanje hormona štitnjače na proteinske nosače jer se natječu se za vezno mjesto na proteinima plazme. Veće koncentracije ovih lijekova, akutno povisuju udio fT4 i fT3 te dolazi do lažnog povećanja slobodne frakcije hormona štitnjače (24). S druge strane, LT4 može smanjiti hipoglikemijski učinak antidijabetika, a pojačati antikoagulativni učinak varfarina (8). Detaljan popis interakcija s LT4 nalazi se u Tablici 14. Iako su potrebna daljnja istraživanja o kliničkom značaju opisanih interakcija, na temelju dosadašnjih saznanja poseban se oprez preporučuje prilikom istodobne primjene navedenih lijekova kod pacijenata s trajno povišenom razinom TSH unatoč terapiji LT4. U pacijenata čiji lijekovi uključuju LT4 i neke od lijekova s kojima LT4 stupa u klinički značajne interakcije, primjenu treba odvojiti najmanje 4-6 h (258).

Uz lijekove, rad štitnjače ometaju i razne kemikalije koji djeluju kao endokrini disruptori (eng. *endocrine-disrupting chemicals*; EDC) poput pesticida, perklorata, perfluorata, kemikalija komponenti duhanskog dima, zatim aditivi poput nitrata, antinutrijenti tiocijanati i sintetički spojevi (npr. plastifikatori: ftalati, bisfenol A; PBA, poliklorirani bifenili; PCB) (1). Obilna industrijska uporaba kemikalija u širokom spektru proizvoda koje svakodnevno koristimo uzrokuje stalnu izloženost ljudi i životinja (koje se prerađuju u hranu) sintetičkim kemikalija s potencijalom ometajućim djelovanjem na rad štitnjače. EDC mogu ometati rad štitnjače direktnim i/ili indirektnim učincima na biosintezu, distribuciju, transport i signaliziranje hormona štitnjače (259).

**Tablica 14.** Lijekovi, gastrointestinalna stanja i dodaci prehrani koji ometaju apsorpciju LT4 i metabolizam hormona štitnjače, prilagođeno prema Garber i sur., 2012. (25)

Lijekovi i uvjeti koji utječu na terapiju LT4 i hormone štitnjače	
<b>Interferencija s apsorpcijom LT4</b>	
<p>Sekvestranti žučne kiseline (kolestiramin, kolestipol, kolesevelam)            Kationske izmjenjivačke smole (kajeksalat)            Oralni bisfosfonati            Inhibitori protonske pumpe (Raloksifen)            Fosfatna veziva (sevelamer, aluminijev hidroksid)            Ugljen</p> <p>Željezov sulfat            Kalcijeve soli (karbonat, citrat, acetat)            Multivitamini (koji sadrže željezni sulfat ili kalcijev karbonat)            Krom pikolinat</p>	<p>Orlistat<sup>b</sup>            Ciprofloksacin            Antagonisti H2 receptora<sup>a</sup></p> <p>Malapsorpcijski sindromi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Celijakija</li> <li>• IBD</li> <li>• Laktoza intolerancija</li> <li>• H.pylori infekcija (gastritis)</li> <li>• Barijatrijska operacija/resekcija crijeva</li> <li>• Ciroza (bilijarna)</li> <li>• Aklorhidrija</li> <li>  Konzumacija uz obrok</li> <li>• Sok od grejpa<sup>a</sup></li> <li>• Espresso kava</li> <li>• Prehrambena vlakna</li> <li>• Soja i prerađevine</li> </ul>
<p><b>Proizvodnja hormona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jod (uključujući dodatke prehrani, alge)</li> <li>• Amiodaron</li> <li>• Etionamid</li> <li>• Tionamidi (karbimazol, metimazol, propiltiouracil)</li> <li>• Radiološki kontrasti (ipodat <sup>c</sup>, iopanoična kiselina <sup>c</sup>)</li> <li>• Sulfoniluree</li> <li>• Sulfonamidi</li> <li>• Perklorati</li> </ul> <p><b>Izlučivanje hormona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Litij</li> <li>• Jod</li> <li>• Amiodaron</li> <li>• Radiološki kontrasti (ipodat <sup>c</sup>, iopanoična kiselina <sup>c</sup>)</li> </ul>	<p><b>Tireoidiis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Amiodaron</li> <li>– Inhibitori tirozin kinaze (sunitinib, sorafenib)</li> <li>– Interferon alfa</li> <li>– Interleukini</li> <li>– Antiangiogeni (lenalidomid, talidomid)</li> <li>– Litij</li> <li>– Alemtuzumab</li> <li>– Denileukin diftitoksin</li> <li>+ Glukokortikoidi</li> </ul>

**Tablica 14.** nastavak

<b>Direktni i indirektni utjecaj na HPT os</b>		
<b>Izlučivanje TSH</b>	<b>Povećani klirens</b>	<b>Periferni metabolizam</b>
<p><b>Smanjuje</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beksaroten</li> <li>• Dopamin</li> <li>• Dopaminergički agonisti (bromokriptin, kabergolin)</li> <li>• Glukokortikoidi</li> <li>• Analози hormona štitnjače</li> <li>• Analози somatostatina (oktreotid, lanreotid)</li> <li>• Metformin</li> <li>• Opijati (npr. heroin)</li> <li>• Interleukin-6</li> <li>• Analози somatostatina (oktreotid, lanreotid)</li> <li>• Metformin</li> <li>• Opijati (npr. Heroin)</li> <li>• Interleukin-6</li> </ul> <p><b>Povećava</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blokatori dopaminskih receptora (metoklopramid)</li> <li>• Hipoadrenalizam</li> <li>• Interleukin 2</li> <li>• Amfetamin</li> <li>• Ritonavir</li> <li>• Gospina trava</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenobarbital</li> <li>• primidon</li> <li>• Fenitoin</li> <li>• Karbamazepin</li> <li>• Oksakarbazepin</li> <li>• Rifampin</li> <li>• Hormon rasta</li> <li>• Sertralineb</li> <li>• Inhibitori tirozin kinaze</li> <li>• Quetiapineb</li> <li>• Stavudineb</li> <li>• Nevirapinea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukokortikoidi</li> <li>• Amiodaron</li> <li>• Propiltiouracil</li> <li>• Beta blokatori (npr. Propranolol, nadolol)</li> <li>• Radiološki kontrasti (ipodat<sup>c</sup>, iopanoična kiselina<sup>c</sup>)</li> <li>• Interleukin-6</li> <li>• Klomipramin</li> </ul>
<p><sup>a</sup> nejasan utjecaj <sup>b</sup> nejasan mehanizam                      - inducira + ublažava</p>		

<b>Čimbenici koji mijenjaju vezivanje T4 i T3 u serumu</b>		
<b>Povećani TBG</b>	<b>Smanjeni TBG</b>	<b>Inhibitori vezanja</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Naslijeđeno</li> <li>• Trudnoća</li> <li>• Neonatalno stanje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Naslijeđeno</li> <li>• Androgeni</li> <li>• Anabolički steroidi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salicilati</li> <li>• Furosemid</li> <li>• Slobodne masne kiseline</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrogeni</li> <li>• Hepatitis</li> <li>• Porfirija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukokortikoidi</li> <li>• Teška bolest</li> <li>• Otkazivanje jetre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenitoin</li> <li>• Karbamazepin</li> <li>• NSAID (varijabilni, prolazni)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Heroin</li> <li>• Metadon</li> <li>• Mitotan</li> <li>• 5-fluorouracil</li> <li>• SERMS (npr. Tamoksifen, raloksifen)</li> <li>• Perfanazin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefroza</li> <li>• Nikotinska kiselina</li> <li>• L-asparaginaza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Heparin</li> </ul>
<p>TBG = T4-vežući globulin; NSAID = nesteroidni protuupalni lijekovi</p>		



Primjerice, tiocijanati i perklorati inhibiraju prijenos joda u tireocite (8), odnosno inhibiraju dejodinaze. PBC modificiraju metabolizam hormona štitnjače putem genske ekspresije enzimskog sustava citokroma P-450 (CYP450) ili upalnim djelovanjem na tkivo štitnjače. Drugi EDC-ovi (hidroksilirani polibromnirani difenil eteri (HO-PBDE) i drugi polihalogenirani aromatski spojevi) imaju strukturnu sličnost s transportnim proteinima hormona štitnjače (TTR i TBG) te djeluju konkurentskim vezanjem hormona štitnjače (260). Mehanizmi djelovanja endokrinih disruptora proučavani su *in vitro* na endokrinim staničnim linijama i u pokusima na životinjama što ostavlja nerazjašnjenim klinički značaj njihovog utjecaja na ljudski endokrini sustav. Međutim, podaci epidemioloških studija okolišne ili profesionalne izloženosti endokrinim disruptorima pružaju određene dokaze o povezanosti navedenih sredstava i poremećaja u radu štitnjače što postavlja temelje za daljnja istraživanja i kreiranje preventivnih alata u cilju smanjenja kronične izloženosti endokrinim disruptorima u oboljelih (255, 261).

Hormoni igraju posebnu ulogu u povećanju prevalencije HT, što potvrđuje činjenica da žene obolijevaju od HT-a i posljedične hipotireoze češće od muškaraca. Najčešće su pogođene žene reproduktivne dobi što upućuje na činjenicu da estrogeni mogu biti važan čimbenik u etologiji HT-a ali i postmenopauzalne žene na zamjenskoj terapiji estrogenima pri čemu estrogen može stupiti u interakciju s LT4 (27). Kombinirana terapija oralnim estrogenom i LT4 podiže razinu cirkulirajućeg globulina koji veže tiroksin (TBG), smanjujući bioaktivnu frakciju fT4. Kao posljedica toga može doći do povećanja potrebne doze LT4 u žena koje se liječe od primarne hipotireoze. Budući da transdermalni estrogen ne utječe na razinu TBG i ne bi se očekivalo da promijeni funkciju štitnjače, to bi mogao biti poželjniji način primjene estrogena za žene u postmenopauzi kojima je potrebno istodobno liječenje estrogenom i LT4 (262).

#### **4.4.2. Interakcije LT4 s hranom i dodacima prehrani**

Prisutnost hrane u gastrointestinalnom traktu može smanjiti apsorpciju LT4 stoga je za postizanje optimalne apsorpcije prema službenim smjernicama preporuka uzimati lijek natašte (odnosno 60 min prije obroka (doručka)) ili 3 h nakon večernjeg obroka (49). Iako su prema službenim smjernicama, interakcije između LT4 i hrane značajne i mogu utjecati na sigurnost i učinkovitost liječenja, one nisu dovoljno prepoznate od strane pacijenata i liječnika. Prema anketnom ispitivanju pacijenata s hipotireozom, McMillan i sur. (263) utvrdili su da je 51,8% pacijenata na terapiji LT4 koristilo je dodatke prehrani za koje je poznato da stupaju u interakciju s LT4, posebno kalcij (47,5%) i željezo (11,9%), dok je 68% izvijestilo da s

terapijom često konzumira hranu i pića bogata vlaknima, hranu bogatu jodom i soju. 20% ispitanika uzima LT4 zajedno s obrokom, a 21,5% uzima lijek manje od 30 minuta prije obroka. Ovi podaci su zabrinjavajući s obzirom na usku terapijsku širinu lijeka i činjenicu da hrana može smanjiti njegovu apsorpciju za 15-40% (264). Studije koje su ispitivale interakciju hrane i dodataka prehrani s LT4 prikazane su u Prilogu 1.

Istraživanja pokazuju da ukoliko primjena terapije nije adekvatna, nakon mjesec dana odvajanja obroka od terapije (barem 60 min od uzimanja LT4 natašte) razina TSH se stabilizira (258). Određene namirnice dodatno narušavaju apsorpciju LT4, a osobito mlijeko i mliječni proizvodi, kava, soja te prehrambena vlakna (23, 264). Kombinacijom terapije LT4 s kravljim mlijekom (koje sadrži 450 mg kalcija) koncentracije serumskog T4 se snižavaju za 7,8%. Pretpostavka je da do smanjenja apsorpcije LT4 dolazi zbog interferencije sa sastojcima mlijeka (prvenstveno kalcija i laktoze) ali i zbog promjene pH uvjeta uslijed unosa veće količine mlijeka čiji je  $\text{pH} > 6$ , a na koje je LT4 iznimno osjetljiv (265). Naime, apsorpcija tiroksina je u obrnutoj korelaciji s pH želuca, podržavajući hipotezu da varijacije pH želučanog soka mogu utjecati na potrebu za povećanjem doze lijeka (144). Kava značajno mijenja farmakokinetičke parametare LT4 (produljuje vrijeme maksimalnog porasta serumskog T4 i smanjuje apsorpciju) te konzumaciju kave treba odvojiti od vremena uzimanja lijeka barem 60 za min. (266, 267). Prehrambena vlakna mogu značajno utjecati na bioraspoloživost LT4 koji se nespecifično adsorbira na vlakna, što dovodi do malapsorpcije lijeka (258). U osoba na terapiji LT4 prehrana obogaćena vlaknima rezultirala je porastom razine TSH odnosno, potrebom za povećanjem terapijske doze. U prikazima slučaja ispitanika s hipotireozom na terapiji LT4 konzumacija prehrambenih proizvoda obogaćenih vlaknima (npr. kruh od cjelovite pšenice, mekinje, granola, psyllium) dovela je do značajnog smanjenja učinkovitosti lijeka (u rasponu doza 50–470  $\mu\text{g}$  / dan). Još uvijek nije poznato imaju li sve vrste prehrambenih vlakana jednake učinke na apsorpciju LT4, te se za sada preporuča održavanje adekvatnog razmaka (1h) između terapije LT4 i obroka bogatog prehrambenim vlaknima (264). Papaja stupa u klinički značajne interakcije sa LT4 te dovodi do pogoršanja hormonskog statusa pacijenata s HT (268). Nakon prestanka konzumacije papaje dolazi do poboljšanja statusa hormona štitnjače bez potrebe za povećanjem doze LT4. Potencijalni mehanizam međudjelovanja (osim inhibitornog utjecaja papaina na lučenje želučane kiseline) je učinak prehrambenih vlakana na mikrobiotu i peristaltiku crijeva koja može povećati fekalni gubitak LT4 (144). Istraživanja konzumacije soje i proizvoda na bazi soje uz lijek daju dvojake rezultate ali zaključak je da mogu utjecati na razine potrebne terapijske doze LT4 u pacijenata s hipotireozom i na povišenje TSH, vjerojatno

zbog interakcija LT4 sa izoflavonima i proteinima soje koji mogu djelovati kao sekvestranti lijeka (33, 85).

I pojedinačni mikronutrijenti mogu djelovati inhibitorno na apsorpciju LT4. Dvo- i trovalentni elementi, posebno kalcij i željezo, mogu smanjiti biorasploživost LT4, čineći liječenje manje učinkovitim (Prilog 1). Predloženi mehanizmi interakcije uključuju nespecifičnu adsorpciju i stvaranje netopivih kompleksa u crijevima. Stoga bi pacijente trebalo bolje informirati o potencijalno štetnim učincima nekontrolirane suplementacije. Prehrana iznimno bogata kalcijem ili suplementacija kalcijem (> 2 g / dan) također smanjuje apsorpciju LT4. Osobe s hipotireozom, osobito žene u postmenopauzi, često uzimaju kalcij kako dodatak prehrani za prevenciju osteoporoze. Singh i sur. (269) dokazali su da istovremena konzumacija kalcijevog karbonata s terapijom HT-a značajno smanjuje apsorpciju LT4. Nakon tromjesečne primjene 1200 mg/dan elementarnog kalcija u kombinaciji s LT4 razine fT4 su se značajno smanjile, dok je 20% ispitanika imalo povišeni TSH, a koncentracije hormona štitnjače su se normalizirale nakon prekida suplementacije kalcijem. Dio pacijenata na terapiji LT4 koji istodobno koriste suplemente kalcija i željeza nakon godine dana bilježe značajan porast serumskog TSH (4,4- 7,5% bolesnika). Na temelju provedenih studija može se zaključiti da suplementi kalcija (karbonati, acetati, citrati) i željeza (fero-sulfat) mogu smanjiti apsorpciju LT4 (264) stoga ih treba uzimati odvojeno u razmaku najmanje 2h (8).

#### **4.4.3. Gastrointestinalni poremećaji i apsorpcija LT4**

Gastrointestinalni poremećaji, poput upalnih bolesti crijeva, celijakije, atrofičnog gastritisa, netolerancije na laktozu, perniciozne anemije i infekcije *H. pylori* također mogu smanjiti biorasploživost LT4 (23) (144). Čini se da je povezanost malapsorpcije LT4 najjače povezana s gastritisom (gdje dolazi do poremećaja lučenja želučane kiseline i promjene pH uvjeta na što je LT4 iznimno osjetljiv) (133), celijakijom i disbiozom uzrokovanoj SIBO-m (85) gdje narušen integritet crijevne sluznice što povećava potrebu za višim dozama LT4) (46). Često ova stanja ostaju neprepoznata u oboljelih od HT na terapiji LT4 jer im jedini simptom može biti rezistentna hipotireoza odnosno perzistiranje simptoma unatoč stabilnoj terapiji (258).

Mehanizmi koji dovode do povećane potrebe za LT4 u bolesnika s celijakijom mogu biti motilitetne i malapsorpcijske prirode uslijed smanjenja površine crijeva (atrofija vilija) i limfocitne infiltracije čime se smanjuje apsorpcija velikog broja hranjivih tvari (Fe, Zn, D3, B<sub>12</sub> i folne kiseline), pa time i lijekova (144, 193). U slučajevima malapsorpcije LT4 u bolesnika s

HT-om i potvrđenom celijakijom ili necelijakijskom preosjetljivošću na pšenicu, nutritivna intervencija bezglutenskom prehranom rezultirala je smanjenjem potreba za dozom L-T (161). Budući da celijakija može biti i asimptomatska, a genetski je povezana s HT-om (175) mnogi autori predlažu probir s anti-gliadinskim antitijelima u bolesnika s HT-om i hipotireozom, posebice u pacijenata kojima su potrebne veće doze levotiroksina od očekivanih (180).

U slučaju atrofičnog gastritisa, dolazi do postepene atrofije želučanih žlijezda što rezultira hipokloridijom, smanjenjem apsorpcije B<sub>12</sub>, željeza i folata te razvojem perniciozne anemije uz napredovanje atrofije želučane sluznice. Također, smanjena kiselost želuca znatno smanjuje oslobađanje lijeka i bioraspoloživost LT4 (144).

Netolerancija na laktozu (eng. *lactose intolerance*; LI) predstavlja poremećaj smanjene enzimske aktivnosti laktaze koja razgrađuje mliječni šećer laktozu na glukozu i galaktozu. LI smanjuje bioraspoloživost LT4 i nameće upotrebu većih (gotovo dvostrukih) terapijskih doza. Mehanizam koji dovodi do povećane potrebe za LT4 u bolesnika s LI još uvijek je nejasan ali se pretpostavlja da prisutnost neprobavljene laktoze povećava količinu tekućine u lumenu crijeva, a ta osmotska promjena ubrzava tranzitno vrijeme crijeva, smanjujući time i apsorpciju LT4. Dodatno, promijenjena mikrobiota u osoba s LI također doprinosi smanjenju apsorpcije LT4 (270). Prehrana kod oboljelih od HT-a stoga često zahtijeva i (djelomičnu) eliminaciju mliječnih proizvoda koji sadrže laktozu jer se LI dijagnosticira u 75,9% bolesnika s HT-om. Ova nutritivna intervencija tim je važnija kod osoba koje uzimaju LT4, jer u bolesnika s HT-om eliminacija laktoze smanjuje razinu TSH bez modificirane doze LT4. Stoga bi pacijenti na stabilnoj terapiji LT4 s povišenim TSH trebali provesti test tolerancije na laktozu i po potrebi ju eliminirati iz prehrane (27, 39, 271). Pridržavanje prehrane bez laktoze često je otežana zbog „skrivenih“ laktoze sadržane u mnogim namirnicama i lijekovima gdje se laktoza nalazi kao konzervans ili pomoćna tvar. Donedavno je u svom sastavu i konvencionalni LT4 (Euthyrox) imao laktozu kao pomoćnu tvar, međutim, na tržište je izašla reformulirana, bezlaktozna varijanta ovog lijeka koja je sada u širokoj upotrebi (272). Za konačnu procjenu učinkovitosti i rutinsku preporuku prehrane bez laktoze u pacijenata s LI na terapiji TSH još uvijek nedostaju sustavne studije koje bi procjenjivale točnu potrebu za LT4 u bolesnika s hipotireozom i LI u podlozi (270).

## **5. RASPRAVA**

### **5.1. Prevencija HT-a i/ili odgađanje razvoja HT-a prehranom i mikronutricijom**

Kao što je prikazano u prethodnom dijelu rada, utjecaj prehrambenih navika na razvoj HT-a nije dovoljno istražen. Stoga trenutne službene smjernice ne integriraju nutritivnu podršku u plan zdravstvene skrbi pacijenata s HT-om, međutim daju mišljenje o suplementaciji specifičnim mikronutrijentima (Se, I) i pripravcima za podršku rada štitne žlijezde (25). Osnovni cilj nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a jest prevenirati ili odgoditi razvoj autoimunog procesa u štitnjači te ublažiti autoimune procese u organizmu čak i prije razvoja prvih znakova bolesti (u slučaju pozitivne obiteljske anamneze). U osoba s HT-om koje su u eutireozu to bi značilo prevenciju hipotireoze te prevenciju ili odgodu uvođenja nadomjesne hormonske terapije modifikacijom prehrane i suplementacijom. Ukoliko je pacijent u fazi hipotireoze, nutritivna intervencija bi trebala doprinijeti terapijskim ishodima hormonske terapije što podrazumijeva postizanje ciljanih razina hormona i smanjenja razine antitijela. ublažavanje simptoma bolesti, prevenciju komorbiditeta te, ukoliko je moguće, smanjenje doze propisane terapije. Nutritivna intervencija esencijalna je u kontekstu korekcije različitih posljedica bolesti među kojima je i loš nutritivni status (27). Normalan nutritivni status osnovni je preduvjet za bolje djelovanje primarne terapije i/ili pravilnu sintezu i konverziju hormona štitnjače u aktivni oblik te veću perifernu osjetljivosti tkiva i stanica za ulazak aktivnog hormona štitnjače. Dodatno, protuupalno djelovanje različitih sastavnica hrane može usporiti autoimuni proces i djelovati na oksidativne procese koji oštećuju tkivo štitnjače (5, 32, 52).

#### **5.1.1. Crijevna mikrobiota i HT**

Potencijalna uloga crijevne mikrobiote kao okolišnog čimbenika koji utječe na zdravstveno stanje domaćina sve je više u fokusu znanosti (76). Brojni su čimbenici koji utječu na sastav crijevne mikrobiote, a jedan od važnijih čimbenika jest prehrana (205). Promjena prehrane mijenja sastav crijevne mikrobiote već unutar 24 sata, dok se prvobitni mikrobní profil uspostavlja već nakon 48 sati od prekida provođenja te iste prehrane (240). Upravo je ovo dokaz da prehrana ima izrazito visoki potencijal u prevenciji i/ili liječenju disbioze, a time i HT-a. Iako su još uvijek i sastav mikrobiote i utjecaj prehrambenih intervencija na status mikrobiote u oboljelih od HT-a nedovoljno istraženi važnost eubioze je istražena u drugim autoimunim

bolestima te je utvrđen njen utjecaj na prevenciju autoimunog odgovora (164). Pretpostavljeni mehanizmi nastanka autoimunog odgovora u oboljelih od HT-a su disfunkcija crijevne barijere, mikrobnna translokacija i molekularna mimikrija kao posljedica prisutne disbioze (76).

Profil crijevne mikrobiote oboljelih od HT-a značajno je drugačiji od onoga u zdrave populacije i sličan je profilima mikrobiote osoba oboljelih od drugih upalnih i autoimunih bolesti, a karakterizira ga prvenstveno povećan omjer Firmicutesa u odnosu na Bacteroidetes (71). Navedeno sugerira da bi se podaci o sastavu mikrobiote mogli koristiti za dijagnostiku HT-a, međutim za ovakav pristup potrebna su dodatna istraživanja koja će doprinijeti boljem razumijevanju uloge crijevne mikrobiote u patogenezi HT-a (61, 76). Nepovoljan sastav mikrobiote u oboljelih od HT-a može se objasniti učincima oksidativnog stresa i upale koji se javljaju uslijed autoimunog procesa što uzrokuje sporu obnovu stanica, nizak redoks potencijal i dugo tranzitno vrijeme crijevnog sadržaja (posebice u pridruženoj hipotireozu) (71). Svi ovi čimbenici doprinose promjeni sastava mikrobiote u smjeru disbioze: izmijenjenom sastavu mikrobiote i većoj raznolikosti mikrobiote što upućuje na SIBO, vrlo često kod pacijenata oboljelih od HT-a (75). Još uvijek nije u potpunosti razjašnjeno je li disbioza etiološki čimbenik ili posljedica HT-a. Istraživanja upućuju da disbioza može biti okidač za pojavu bolesti jer utječe na propusnost crijeva i aktivaciju imunološkog odgovora (71, 76). S druge strane, postoje i dokazi da geneza i napredovanje HT-a utječu na promjenu mikrobiote i razvoj disbioze (81). Bez obzira na nepotpuno razjašnjene uzročno-posljedične veze, u kliničkom smislu bitno je naglasiti da „liječenje“ disbioze ciljanom nutritivnom intervencijom i suplementacijom probioticima i drugim terapijama usmjerenima na mikrobiotu, može povoljno djelovati na gastrointestinalne poremećaje i simptome u oboljelih od HT-a, ali i preventivno utjecati na razvoj i progresiju HT-a (70). Naime, periferna homeostaza hormona štitnjače dokazano je osjetljiva na promjene u sastavu mikrobiote, stoga, postizanjem eubioze u oboljelih od HT-a utječemo na tijek bolesti (75).

Probiotici pomažu u obnovi crijevne mikrobiote, potiču rast “dobrih” bakterija, kontroliraju populaciju oportunističkih sojeva, inhibiraju prekomjerni rast kvasaca. Poboljšavanjem integriteta crijevne barijere, poboljšavaju imunotoleranciju, smanjuju translokaciju bakterija kroz crijevnju sluznicu i preveniraju gastrointestinalne infekcije i simptome IBS-a. Fokus daljnjih istraživanja trebao bi ići u smjeru optimizacije prehrane i suplementacije oboljelih koja bi djelovala terapijski na mikrobiotu te istraživanja utjecaja probiotika na sastav mikrobiote u oboljelih s posebnim naglaskom na važnost pojedinih sojeva i terapijskih režima nužnih za postizanje klinički značajnih učinaka (70).

## 5. 2. Mikronutricija i HT

Nedostatan prehrambeni unos mikronutrijenata i crijevna disbioza mogu rezultirati suboptimalnim vitaminsko–mineralnim statusom, odnosno mikronutritivnim deficitama u oboljelih od HT-a (88). Iako prema službenim smjericama suplementacija mikronutrijentima apriori nije potrebna, ista se savjetuje u slučaju korekcije nutritivnih deficita (25). Prema istraživanjima nutritivnog statusa pacijenata oboljelih od HT-a čini se da postoje specifični mikronutritivni deficiti karakteristični upravo za tu bolest (5, 9, 27, 52, 89). Za sada nema službenih preporuka za rutinsku vitaminsko-mineralnu suplementaciju oboljelih od HT-a (25), no veliki broj istraživanja pokazao je da suplementacija, određenim mikronutrijentima povoljno djeluje ne samo na korekciju deficita već i na zdravlje crijevne mikrobiote, na razine antitijela i ublažavanje simptoma HT-a (93, 107, 135, 273).

Iz tih razloga, racionalan pristup skrbi za bolesnika je učiniti procjenu vitaminsko-mineralnog statusa i propisati personaliziranu mikronutriciju koja uz korekciju dokazanih deficita i postizanje optimalnog statusa i prevenciju komorbiditeta uzrokovanih nutritivnim deficitima, može imati i potencijalne benefite na tijek i težinu autoimune bolesti. U oboljelih od HT-a najčešće se radi o vitaminu D, selenu, željezu i vitaminu B<sub>12</sub> (5, 27, 145). Primjerice, u oboljelih od HT- a, u kojih je status vitamina D nerijetko suboptimalan, osim što je prema smjericama potrebno korigirati deficit i postići adekvatan serumski status vitamina D (> 75 nmol/L), važno je nakon perioda korekcije deficita nastaviti suplementaciju s najmanje 1500-2000IU vitamina D dnevno. Na taj se način osigurava tzv. doza održavanja i prevenira rizik od novog nedostataka. Međutim, ukoliko je osoba dodatno i pretila ili ima druge komorbiditete koji predstavljaju rizik od malapsorpcije, te se doze povećavaju na 3000 do 6000IU/dan (138). Oboljeli od HT-a mogu imati komorbiditete koji smanjuju apsorpciju željeza (9). Status željeza vrlo je važno optimizirati jer njegov nedostatak utječe na sintezu hormona štitnjače stoga, ukoliko je prisutna anemija, istu je potrebno korigirati suplementacijom preparatima željeza (5). Važno je postići optimalnu razinu serumskog feritina definiran za osobe s upalnim bolestima (> 70 µg/L;) kojom će se osigurati bolji rad štitnjače, ali i veća učinkovitost terapije LT4 (133, 134).

S obzirom da su selenoproteini ključni za sintezu hormona štitnjače, u oboljelih od HT-a ključno je održavati i optimalnu razinu selena u serumu. Opservacijska i randomizirana kontrolirana istraživanja su pokazala da suplementacija selenom, osim korekcije deficita, može smanjiti koncentraciju anti-TPO i ublažiti simptome hipotireoze (5, 9). Optimizacija statusa mikronutrijenata može doprinijeti i smanjenju oksidativnog stresa kao važnog etiološkog

faktora pojave i progresije bolesti. Slobodni radikali se prirodno stvaraju u tijelu kao rezultat staničnih procesa (52) ali njihove koncentracije povećavaju se konzumacijom procesuirane industrijske hrane, cigareta, alkohola, djelovanjem ionizirajućeg zračenja i drugih čimbenika (31). Antioksidativni potencijal plazme kao i razina glutationa, glavnog antioksidansa u organizmu značajno su niži u osoba s HT-om u usporedbi sa zdravim pojedincima (274, 275). Oksidativni stres povezan je s napredovanjem HT-a (276) dok je u bolesnika s poboljšanom funkcijom štitnjače primijećeno istodobno poboljšanje antioksidativnog potencijala (27, 141). Ne postoje smjernice o upotrebi antioksidansa (vitamina A, C, E, cinka i selena) u sklopu nutritivnih intervencija u HT-u, međutim istražuje se njihov utjecaj na antioksidativni potencijal plazme pacijenata i razine hormona štitnjače u HT-u (274, 276). Pojedini mikronutrijenti mogu utjecati samo na pojedine aspekte oksidativne kaskade *in vivo* stoga ih je važno promatrati u sklopu cjelovitog nutritivnog pristupa (233), svakodnevno osiguravati prehranom i tek ukoliko je potrebno u slučaju dokazanih deficita, nadopunjavati ciljanom suplementacijom (141).

(i) Jod

Na pojavu HT-a može utjecati prenizak, ali i previsoki unos joda. Iz tog razloga izuzetno je važno osigurati optimalan status ovog mikroelementa kao i drugih nutrijentata o kojima ovisi metabolizam joda (103). Istovremeni nedostatak joda i selena može biti važan čimbenik poremećaja rada štitnjače. Prehrana bogata selenom podržava sintezu hormona štitnjače te pruža antioksidativnu zaštitu od prekomjerne izloženosti jodu (52). Bakar sudjeluje u proizvodnji estrogena, endokrinog antagonista hormonima štitnjače, ali i smanjuje apsorpciju i bioraspoloživost joda, cinka i željeza kompetitivnim mehanizmima. Na jednak način apsorpciju joda smanjuju brom i fluor koji dodatno usporavaju transport i ugradnju jodida u štitnjaču i sintezu hormona. Vitamin B<sub>12</sub>, kobalt i molibden inhibiraju unos joda i ometaju djelovanje dejodinaza (167). Nužan je oprez od prekomjernog kumulativnog unosa joda redovitom konzumacijom prekomjerne količine jodirane soli, industrijski procesirane hrane, pekarskih proizvoda, (što su tipične karakteristike zapadnjačke prehrane) (100), ali i nekontroliranom suplementacijom algama i jodnim otopinama. Naime, s obzirom da su bogat izvor joda, redovita konzumacija smeđih algi (npr. dulse, fukus kelp/kombu/wakame) ili dodataka prehrani koje ih sadrže ne preporuča se zbog nestandardiziranog i varijabilnog sadržaja joda (5, 25). Prekomjerni unos joda može rezultirati značajnim povećanjem razine TSH, razvojem hipotireoze i „jodidnog miksedema“. Ne postoje klinički dokazi koji podržavaju upotrebu algi ili druge funkcionalne hrane i dodataka prehrani koja sadrži jod u liječenju hipotireoze, osim



ako se ozbiljno sumnja i potvrdi nedostatak joda. Općenito, u područjima s dostatnim sadržajem joda u prehrani suplementacija jodom se ne preporuča (25, 40). Suplementacija jodom u dnevnim dozama iznad 1100 µg može dovesti do hipotireoze u oboljelih od HT-a (20, 27).

*(ii) Selen*

Prosječan unos seleno u općoj populaciji u EU je nizak, što rezultira suboptimalnim statusom seleno u velikom dijelu populacije (9, 108) i predstavlja čimbenik rizika za razvoj HT-a. U slučaju kroničnog niskog statusa remeti se sinteza selenoenzima što inducira nepravilnosti u sintezi T4 i dovodi do pojave oksidacijskog stresa te oštećenja stanica štitnjače. Dolazi do povećanja mase štitnjače (111) i degradacije folikularnog tkiva koje se zamjenjuje fibroznim tkivom. Osim već poznatog antioksidativnog i protuupalnog djelovanja seleno, postoje indicije da selen može neposredno utjecati na bolju imunotoleranciju smanjenjem autoimunosti štitnjače (9).

Iako razine dokaza o učinkovitosti suplementacije selenom nisu visoke, čini se da ona može smanjiti razinu anti-TPO (5) pri čemu je važna dnevna doza i oblik seleno u pripravku. Naime, značajno smanjenje razine anti-TPO u serumu primijećeno upravo u skupinama bolesnika koji su primali 200 µg selenometionina, ali ne i u onih koji su uzimali 200 µg natrijevog-selenita (što se može objasniti slabijom apsorpcijom selenita u odnosu na selenometionin). Ono što se ne zna jest da li sniženje razine antitijela zaista utječe na upalni proces u štitnjači ili samo na poboljšanje funkcije imunološkog odgovora. Također, još uvijek je upitno je li smanjenje anti-TPO klinički relevantan parametar ili samo dijagnostički biomarker u kontekstu HT-a (89), iako je dosadašnjim istraživanjima utvrđena povezanost visoke razine anti-TPO i razvoja simptoma povezanih s HT-om za koje se zna da smanjuju kvalitetu života pacijenata s naglaskom na opće stanje i raspoloženje (277). Međutim, za širu kliničku upotrebu Se potrebno je učiniti istraživanja koja će pokazati jasnu povezanost razine anti-TPO, kvalitete života i suplementacije Se u oboljelih od HT-a (278). Za sada možemo zaključiti da je suplementacija selenom u obliku selenometionina opravdana za pacijente s HT-om koji imaju utvrđen manjak seleno (32) i povećanu upalnu aktivnost, primjerice u perimenopauzi, uslijed oslabljenog imuniteta ili tijekom povećane izloženosti stresu (89) te djelomično opravdana za pacijente koji dobivaju terapiju LT4 zbog hipotireoze uzrokovane HT-om. Iako suplementacija Se još uvijek nije preporuka u službenim smjernicama liječenja HT-a (25), u pojedinim zemljama preporuča se kao adjuvantna terapiju u svakodnevnoj kliničkoj praksi (115, 279). Unatoč nedovoljnoj količini istraživanja predstavlja potencijalan

mikronutritivni suplement za poboljšanje kliničkih markera i kvalitete života u oboljelih od HT-a. Za preporuku rutinske suplementacije Se u osoba s HT-om potrebna su kvalitetna klinička istraživanja (107, 110).

### *(iii) Željezo*

U stanju hipotireoze smanjena razina hormona štitnjače rezultira smanjenjem eritropoeze te se u laboratorijskim pretragama uočava snižena ukupna masa eritrocita, odnosno smanjen volumen krvi, te često nizak status željeza, vitamina B<sub>12</sub> i folata u serumu snižena što rezultira pojavom anemije (12, 45). Mogući uzročnik deficita željeza i sideropenične anemije u osoba s autoimunim bolestima štitnjače može biti i autoimuni gastritis. Pokazano je da čak 1/3 pacijenata s autoimunom bolesti štitnjače ima autoimuni gastritis (132), a upravo deficit željeza može biti njegov jedini klinički znak, stoga se status željeza u oboljelih od HT-a treba redovito provjeravati. Uz pretpostavku da ne postoji osnovni klinički uzrok nedostatka (npr. celijakija ili autoimuni gastritis), neadekvatan status potrebno je korigirati preparatima željeza (lijekovima ili dodacima prehrani, ovisno o težini stanja) a pacijentima treba dati upute za optimizaciju unosa željeza prehranom. Nakon inicijalnog liječenja i korekcije obrazaca prehrane status Fe i feritina u serumu potrebno je redovito provjeravati (5, 9).

### *(iv) Vitamin D*

Suboptimalan status vitamina D može remetiti imunološku ravnotežu i biti jedan od okolišnih čimbenika razvoja HT-a (9). S druge strane, poznato je da upravo polimorfizmi gena za receptore koji kodiraju sintezu proteina uključenih u metabolizam i transport vitamina D mogu biti jedan od genetskih čimbenika etiologiji HT-a (141) te utječu na status vitamina D i njegovo djelovanje u autoimunim bolestima. S obzirom da se polimorfizmi VDR gena najčešće povezuju s autoimunim i infektivnim bolestima, povezanost niskog statusa vitamina D i HT-a vjerojatno je rezultat disfunkcije VDR receptora u oboljelih (280). Stoga se suboptimalni status vitamina D može smatrati posljedicom autoimunog procesa u oboljelih od HT-a (9). Iako se još uvijek raspravlja da li je niska razina vitamina D u oboljelih od HT-a jedan od njenih uzroka ili posljedica same bolesti, ova druga hipoteza je vjerojatnija. U kontekstu urođenog imuniteta, vitamin D inducira antimikrobnu aktivnost regulirajući ekspresiju antimikrobnih peptida katelicidina i defenzina. U slučaju stečenog imuniteta, vitamin D djeluje protuupalno i imunomodulatorno čime potencijalno utječe na autoimuni odgovor u oboljelih od HT-a jer

inhibira upalni proces slabljenjem aktivnosti stanica imunološkog sustava uključenih u autoimune reakcije (32). Naime, vitamin D utječe na proliferaciju i diferencijaciju imunoloških stanica, kao i na inhibiciju proupalnog učinka Th1 i Th17 limfocita, odnosno aktivaciju protuupalnog učinka Th2 i Treg limfocita koji doprinosi suprimiraju autoimunog odgovora (9, 281).

Potrebna su daljnja opsežna randomizirana, kontrolirana ispitivanja kako bi se potpuno rasvijetlila povezanost vitamina D i HT-a i njegov potencijalni protuupalni i imunomodulatorni učinak suprimiranja autoimunosti štitnjače. Tek kada se konačno u potpunosti razjasne uzročno posljedične veze između statusa vitamina D i HT-a moći će se dati konačne smjernice utemeljene na dokazima i zaključiti utječe li korekcija nedostatka vitamina D na prevenciju ili / i napredovanje autoimunog procesa (141). Do tada, redovito umjereno izlaganje sunčevoj svjetlosti uz ciljanu suplementaciju moglo bi doprinijeti prevenciji ili korekciji nepovoljnog statusa vitamina D u oboljelih od HT-a (9). Stoga se kontrolirana suplementacija vitaminom D s redovitim kontrolama serumskog vitamina D mogu preporučiti pacijentima s HT-om koji imaju dokazani deficit vitamina D (32, 52).

#### *(v) Vitamini B skupine*

Kliničke manifestacije nedostatka B<sub>12</sub> mogu biti hematološke (anemija) ili neurološke (neuralgije) prirode, a mogu koegzistirati. Čak i kod asimptomatskih bolesnika, prvi znak može biti otkrivanje nedostatka B<sub>12</sub> u serumu. Nedostatak B<sub>12</sub> može proći nezapaženo u oboljelih od HT-a s hipotireozom zbog preklapajućih simptoma (umor, slabost, demencija, depresija, oštećenje pamćenja, letargija i trnci u ekstremitetima). Nedostatak vitamina B<sub>12</sub> povećava razinu homocisteina, a poznato je da postoji veza između hiperhomocisteinemije i razvoja ateroskleroze koja je čest komorbiditet i u slučaju hipotireoze (22). Stoga, ako se kod pacijenata s hipotireozom previdi nedostatak B<sub>12</sub>, to može povećati kardiovaskularni rizik. Ness-Abramof i sur. (146) preporučuju provjeru razine vit B<sub>12</sub> u vrijeme dijagnoze autoimune bolesti štitnjače, s intervalima od 3 do 5 godina. Također se preporuča provjera nedostatka B<sub>12</sub> u bolesnika s hipotireozom u vrijeme dijagnoze i u intervalno nakon dijagnoze (145). Potrebna su randomizirana kontrolirana ispitivanja kako bi se dodatno istražio učinak nedostatka B<sub>12</sub> u etiopatogenezi HT-a i utvrdio učinak nadomjesne terapije na klinički tijek HT-a.

### 5.3. Prehrambeni obrasci i HT

Prehrana je prvi alat izbora za korekciju postojećih nutritivnih deficita u oboljelih od HT-a, a primjenjuje se samostalno ili u kombinaciji s mikronutritivnom suplementacijom. Osim korekcije nutritivnih deficita, dodatni ciljevi nutritivne intervencije uključuju i liječenje disbioze i smanjenje upale antioksidativnim i protuupalnim djelovanjem (27). Temeljno je pitanje je možemo li prehranom prevenirati HT ili odgoditi pojavu i usporiti i ublažiti tijek bolesti i ako da, kojim bi se to nutritivnim intervencijama moglo postići? Može li promjena prehrane utjecati na sastav i zdravlje mikrobiote, smanjiti parametre upale, razinu antitijela, i ublažiti simptome HT-a? Sve navedeno cilj je sveobuhvatnog nutricionističkog pristupa; primarno prevencija i odgoda HT-a ili podrška liječenju HT-a i komorbiditeta.

Konvencionalan pristup liječenju HT-a usmjeren je na liječenje hipotireoze te najčešće zapostavlja autoimunu bolest u podlozi. Nutritivni faktori rizika od razvoja HT-a već su ranije spomenuti; suficit ili prekomjerni unos joda, nizak unos selena i niske serumske razine vitamina D3 i B<sub>12</sub> samo su neki od njih (52, 224). U ovom trenutku istraživanja utjecaja različitih prehrambenih obrazaca na pojavnost i tijek HT-a su vrlo ograničena, stoga zasad ne postoje snažne studije koje bi rezultirale preporukom službenih institucija (39, 58). Većina istraživanja na temu nutritivnih intervencija u oboljelih od HT-a imaju mali broj ispitanika, studije nisu kontrolirane niti randomizirane te postoji rizik od pristranosti te se trenutna saznanja temelje na ograničenom broju opservacijskih i manje kvalitetnih interventnih studija (pilot studije, prikazi slučajeva i sl.). Upravo zato službene institucije (ATA, ETA) još uvijek nisu dale zaključna mišljenja i službene smjernice za komplementarnu nutritivnu terapiju HT-a (25). Liječnici, ljekarnici i nutricionisti nemaju službeni protokol komplementarne dijetoterapije koju bi mogli koristiti u svakodnevnom radu s pacijentima oboljelim od HT-a i imaju poteškoće u sumiranju rezultata studija koje bi im pomogle u oblikovanju prehrambenih preporuka. Danas postoji mnogo prehrambenih protokola koji najčešće podrazumijevaju neki oblik eliminacije pojedinih namirnica ili skupina namirnica, međutim treba imati na umu da provođenje bilo koje od njih dugoročno može uzrokovati veći rizik od benefita u oboljelih od HT-a. Ipak, eliminacijske dijetete, ukoliko se provode pod nadzorom stručnjaka, mogu dovesti do značajnog poboljšanja općeg stanja nekih pacijenata, prvenstveno ublažavanjem GI smetnji i ostalih komorbiditeta (55, 163, 188). Na temelju dosadašnjih saznanja nutritivna terapija i mikronutricija individualno se primjenjuju u kliničkoj praksi u oboljelih od HT-a.

Kao najsigurniji vid nutritivne intervencije u ovom trenutku sigurno se može navesti mediteranska prehrana i opravdo je ova prehrana idealna opća preporuka za oboljele od HT-a.

Mediteranska prehrana u odnosu na sve druge prehrane jedina ne predstavlja dugoročni rizik, a ujedno može imati značajne učinke na opće stanje, kvalitetu života i kliničku sliku bolesti velikog dijela pacijenata (160, 197).

Istraživanje učinaka prehrane na zdravstvena stanja i bolesti općenito je izazovno područje istraživanja prvenstveno zato što ne može biti dvostruko slijepo kontrolirano tj. ograničeno je nužno otvorenim tipom dizajna. Osim toga prehrana je dio cjelokupnog životnog stila stoga je teško rezultate istraživanja odvojiti od ostalih čimbenika poput pušenja, uzimanja lijekova, komorbiditeta, razine tjelesne aktivnosti, vrste posla, obiteljske i socioekonomske situacije i dr. Limitirajući faktori se mogu uzeti u obzir prilikom statističke obrade rezultata, no radi se o metodama gdje uvijek postoji mogućnost neključivanja svih faktora koji utječu na korelacije i konačne rezultate (39). Klinička istraživanja učinaka prehrane na HT trebala bi biti dizajnirana poput onih za ispitivanje lijekova, što je gotovo nemoguće, izrazito izazovno i teško provedivo. Ispitanici moraju biti voljni biti randomizirani u ispitivanu ili kontrolnu skupinu što znači da osobe dodijeljene u kontrolnu skupinu mogu odustati zbog toga jer se od njihove prehrane ne očekuje promjena. Definiranje krajnjih ishoda istraživanja predstavlja dodatan izazov (186).

Dok čekamo dobro dizajnirana istraživanja i službeni stav institucija, važno je pratiti sva trenutna saznanja o nutritivnim čimbenicima koji, ne samo da mogu poboljšati odgovor na konvencionalno liječenje, već se mogu koristiti i kao preventivni ili terapijski alat u oboljelih od HT-a.

### **5.3.1. Zapadnjačka prehrana**

Epidemiološka istraživanja već duže vrijeme ukazuju na značajan porast prevalencije kroničnih autoimunih bolesti pa tako i HT-a i to osobito u zapadnim zemljama što se uvelike povezuje s promjenama životnog stila, posebice prehrane (30). Tijekom proteklih desetljeća dogodile su se značajne promjene u razvijenijim društvima koje uključuju povećani stupanj higijene, povećanu izloženost zagađenju i kroničnom stresu, manjak tjelesne aktivnosti i značajne promjene u prehranbenim navikama (67). Zapadnjačka prehrana bogata rafiniranim ugljikohidratima, omega-6 masnim kiselinama, zasićenim masnim kiselinama, solju, siromašna prehranbenim vlaknima, omega-3 masnim kiselinama, vitaminima i mineralnim tvarima sigurno ne doprinosi povoljnom zdravstvenom statusu oboljelih od HT-a (224). Ova prehrana potencijalno utječe na rizik od HT-a izravno (povećavanjem upale i mijenjanjem imunološkog odgovora i sastava crijevne mikrobiote) ili neizravno (povećanjem masne mase i razvojem pretilosti) (56, 62, 71). Drugi mogući mehanizam je pojačani oksidativni stres uzrokovan

takvom prehranom gdje prekomjerni prehrambeni unos zasićenih masti i rafiniranog šećera rezultira prekomjernom proizvodnjom slobodnih radikala, dok nizak unos voća i povrća uzrokuje nedostatak egzogenih antioksidansa (67).

Pojedine sastavnice zapadnjačke prehrane od posebnog su značaja za razvoj HT-a i komorbiditeta prema Abbotu i sur. (163):

- slatkiši, šećer i ostala sladila kao izvori jednostavnih šećera čija se konzumacija preporuča ograničiti ( $\leq 1x$  tjedno). U cilju prevencije pretilosti i dijabetesa obzirom da je rizik od razvoja dijabetesa veći kod bolesnika s HT-om (43). Iako autoimuni karakter HT-a predisponira dijabetesu tipa 1, proupalni citokini također imaju utjecaj na receptore inzulina što može dovesti do oštećenja njihove funkcija i razvoj inzulinske rezistencije (44) i DM2.
- zaslađena pića i energetska napitci za koje se također preporuča ograničavanje konzumacije ( $\leq 1x$  tjedno), bez obzira na vrstu zaslađivača (šećer, glukozno-fruktozni sirup ili umjetna zaslađivači, itd.). Zaslađeni napitci mogu utjecati na povećanje T4 i snižavanje razine T3. Energetska pića sadrže umjetna sladila (saharin, aspartam, sukraloza, acesulfam K i dr), a istraživanja pokazuju da unos umjetnih zaslađivača može igrati ulogu u razvoju autoimunosti štitnjače i dovesti do povećanog TSH.
- brza hrana čiju konzumaciju treba ograničiti ( $\leq 1x$  tjedno) ili u potpunosti izbjegavati. Sve je veći trend konzumiranja brze hrane povezan s pogoršanjem kardiometaboličkih ishoda uključujući inzulinsku rezistenciju i pretilost
- konzumacija alkohola se također ne odobrava (preporuka je ograničiti istu  $\leq 1x$  mj.). Naime, pokazalo se da iako povremena konzumacija alkohola može imati zaštitnu ulogu u razvoju HT-a, redovita konzumacija alkohola može predstavljati rizik za razvoj hipotireoze.

Iako smjernice službenih institucija o liječenju bolesti štitnjače ne preporučaju izbjegavanje zapadnjačkog prehrambenog obrasca te ne naglašavaju njen nepovoljan učinak na zdravlje, ovakav prehrambeni obrazac je u mnogo navrata jasno opisan kao neprihvatljiv. Nezdrav životni stil faktor je rizika za razvoj svih nezaraznih kroničnih bolesti pa tako i HT-a, ali je i razlog lošem ishodu liječenja i razvoju komorbiditeta (41, 44, 52). Održavanje zdravlja štitnjače zahtijeva opskrbu pravom količinom hranjivih sastojaka, od makro do mikronutrijenata, stoga holistički pristup liječenju bolesti štitnjače, uz farmakološko liječenje uključuje primjenu pravilno uravnotežene prehrane i korekcije životnog stila (141).

### 5.3.2. Nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a

U ovom trenutku nema službenih preporuka i smjernica za prehranu pacijenata s HT-om. Međutim, kao i za opću populaciju, preporučuje se zdravi način života koji uključuje uravnoteženu prehranu temeljenu na smjernicama pravilne prehrane za opću populaciju (282) i adekvatnu tjelesnu aktivnost. Cilj uravnotežene, umjerene i raznolike prehrane za eutiroidne pojedince s HT-om je optimizirati razinu svih ključnih nutrijenata uz održavanje zdrave funkcije crijeva (71). Iako je jasno da će uravnotežena prehrana uvelike pozitivno djelovati na cjelokupno zdravlje osobe oboljele od HT-a, pitanje je da li za oboljele od HT-a postoji prikladniji prehrambeni obrazac (mediteranska prehrana, bezglutenska prehrana, low FODMAP i dr.) koji će imati značajniji utjecaj na prevenciju razvoja subkliničke hipotireoze odnosno za prelazak u stanje aktivnog autoimunog procesa. U stanju nedostatka hormona štitnjače metabolizam se usporava i suvišak energije iz hrane pohranjuje se u masnom tkivu što pridonosi pojavi prekomjerne tjelesne mase i pretilosti, stoga se u slučaju pretilosti i debljine u oboljelih od HT-a preporučuje uvođenje redukcijske uravnotežene prehrane. Iako oboljeli od HT-a s posljedičnom hipotireozom često imaju problem s regulacijom tjelesne mase zanimljivo je da se apetit u hipotireozu obično smanjuje ne bi li se prirodno postigao niži energetske unos čime bi organizam nadoknadio učinak usporavanja bazalnog metabolizma. U praksi je ovaj prirodni regulatorni mehanizam često ometen suvremenim načinom prehrane i stila života zbog čega nažalost ne utječe značajno na održavanje optimalne tjelesne mase. Ukoliko se hipotireoza javlja zajedno s drugim bolestima (kardiovaskularnim, dislipidemija, dijabetes, gastrointestinalni poremećaji) preporučuje se nutritivna intervencija koja bi bila prikladna dijetoterapija za komorbiditete.

Nutritivna potpora pacijenata s HT-om zahtjeva multidisciplinarni pristup koji uključuje liječnika, nutricionista i psihologa. Na ovaj način provest će se sveobuhvatna evaluacija oboljelog i razviti adekvatan plan prehrane u skladu s protokolom liječenja i psihološkom podrškom (66). Integriranje i koordiniranje skrbi može omogućiti učinkovito praćenje i provođenje modifikacije prehrane tijekom vremena u skladu s jedinstvenim ciljevima liječenja pacijenta. U čitavom je procesu redovita kontrola i reedukacija pacijenta od iznimne važnosti, a ona uključuje preporuke za korekciju životnog stila i uz prehrambene smjernice sadrži i preporuke za prilagođenu tjelesnu aktivnost. Prehrana bolesnika s hipotireozom trebala bi se temeljiti na povećanom unosu kvalitetnih proteina, polinezasićenih masnih kiselina i ugljikohidrata s niskim glikemijskim indeksom. U pojedinim podskupinama pacijenata trebala bi isključivati ili ograničavati unos nutritivnih antigena ili intolerabilnih komponenti iz hrane

(goitrogeni, gluten, FODMAP, laktoza i dr.) (58). Uz to, potrebno je obratiti pažnju na optimalan unos energije, vitamina i mineralnih tvari važnih za rad štitnjače i adekvatnu aktivnost imunološkog sustava i antioksidativne obrane organizma (jod, željezo, cink, bakar, magnezij, kalij te vitamini A, C, D i B skupine, omega -3 masne kiseline) (27, 52).

#### *i) Goitrogeni i HT*

U kontekstu optimizacije prehrane u oboljelih od HT-a često se naglašava važnost goitrogena, U tom kontekstu važno je naglasiti da učinci dugotrajne izloženosti goitrogenima nisu dovoljno istražena, a većina zaključaka o negativnim učincima temelji se na animalnim modelima ili prikazima slučajeva izloženosti visokim koncentracijama spornih spojeva (168, 169). Prema mišljenju Instituta za medicinu osim ako ne postoji dokazan nedostatak joda, nepovoljan učinak goitrogena iz hrane nema klinički značaj za oboljele od HT-a (39, 40). Opravdana preporuka koja se može dati jest da treba izbjegavati dugotrajnu prekomjernu konzumaciju sirovih namirnica bogatih goitrogenima te da bolesnici s hipotireozom uzrokovanom nedostatkom joda trebaju dodatno ograničiti unos hrane (jednom tjedno ili manje) koja je bogati izvor goitrogena, posebice u sirovom obliku (169). S obzirom da smanjuje bioraspoloživost joda, hranu koja sadrži goitrogene ne preporuča se konzumirati zajedno s proizvodima koji su dobar izvor joda (riba, plodovi mora, jodirana sol). Uočeno je da se koncentracija glukozinolata u povrću povećava usitnjavanjem namirnica dok smrzavanje, fermentacija i termička obrada, posebice kuhanje spornih namirnica, djelomično inaktivira goitrogene (168) i u tom slučaju njihovo djelovanje na metabolizam joda je oslabljeno u prosjeku za do 30% (39, 167). Stoga, nema potrebe u potpunosti eliminirati sporne namirnice iz svakodnevne prehrane. Naime, ove namirnice sadrže brojne biološke aktivne tvari, vitamine i mineralne tvari poput, primjerice najpoznatije krstašice, brokule koja sadrži goitrogene u zanemarivoj koncentraciji u odnosu na druge metabolite glukozinolata poput sulfofarana koji ima dokazan značajan antitumorski učinak (52, 169). Edukacija pacijenata o pravilnoj pripremi i kontroliranom unosu hrane bogate goitrogenima stoga je ključna (40).

#### *ii) Bezglutenska prehrana i HT*

Bezglutenska prehrana je do danas jedina službena terapija za celijakiju koja se sve više smatra multiorganskim poremećajem genetski povezanim prvenstveno s autoimunim bolestima štitnjače (133, 175), s obzirom na činjenicu da su upravo Gravesova bolest i HT celijakiji



najčešće pridružene autoimune bolesti (32) U tu skupinu ubrajamo još i DM1 gdje klinički dokazi podupiru genetsku podlogu kao glavni faktor istovremene pojavnosti navedenih bolesti u tzv. poliglandularni sindrom tip 3 (283). Uz prepoznatu genetsku poveznicu, još uvijek nije u potpunosti razjašnjeno javlja li se razvoj povezanih stanja zbog deficita ključnih tvari poput selena i joda uslijed malapsorpcije ili uslijed destruktivnih učinaka antitijela na ciljna tkiva. U istraživanju ovisnosti celijakije i autoimunosti dva su vrlo bitna pitanja. Prvo, vodi li celijakija izravno u druge vrste autoimunosti, prvenstveno u razvoj HT-a i drugo, može li se klinički tijekom autoimunosti promijeniti u pacijenta s celijakijom koji je na strogoj bezglutenskoj prehrani.

Idealne studije za rješavanje ovih pitanja bile bi slijede opservacijske prospektivne studije u kojima se pojedincima s celijakijom nasumično dodjeljuju bezglutenska dijeta ili kontrolna prehrana, ili bi se trebala provoditi placebom kontrolirana, dvostruko slijepa interventna istraživanja. Međutim, iz etičkih razloga takva istraživanja nisu moguća. Do danas, nekoliko studija pokušalo je riješiti ta pitanja, međutim u provedenim istraživanjima manjak statističke snage predstavlja njihov nedostatak (178). U multicentričnom istraživanju kod bolesnika s celijakijom ( $n = 909$ ) sugerirano je da je prevalencija drugih autoimunih poremećaja povezana s duljinom trajanja izlaganju glutenu. Dob dijagnosticiranja celijakije bila je jedina statistički značajna varijabla koja je mogla predvidjeti razvoj autoimunog poremećaja (284). Međutim, u drugom opservacijskom istraživanju koje je uključivalo ispitanike s kasnom dijagnozom celijakije ( $n = 422$ ) i kontrolnu skupinu ( $n = 605$ ) izvijestili su o drukčijim nalazima. Naime, pronađena je povezanost između dobi u trenutku dijagnoze i razvoja autoimune bolesti, ali nije utvrđena povezanost sa stvarnom izloženosti glutenu (187). Zaključak te studije je da eliminacija glutena ne štiti pacijente s kasnom dijagnozom celijakije od drugih autoimunih bolesti. U retrospektivnoj studiji provedenoj u Finskoj potvrđen je ovaj rezultat: pacijenti s celijakijom imali su veći rizik za razvoj drugih autoimunih bolesti, ali trajanje izloženosti glutenu nije se činilo presudno važnim za razvoj istih (285). Ipak, postoje studije koje pokazuju povoljne učinke eliminacije glutena iz prehrane pacijenata s HT-om (176). U multicentričnoj studiji iz Italije, visoka učestalost bolesti štitnjače otkrivena je u bolesnika s celijakijom. Nakon uvođenja bezglutenske prehrane, većem dijelu ispitanika sa subkliničkom hipotireozom (koji su se strogo pridržavali bezglutenske prehrane) poboljšali su se hormoni u smjeru eutireoze (187). Pilot studija iz 2018 utvrdila je pozitivan učinak bezglutenske prehrane u eutiroidnih žena s dijagnosticiranim HT-om i pozitivnim antitijelima na transglutaminazu (bez kliničkih znakova celijakije) koje do tada nisu bile na bezglutenskoj prehrani. Šestomjesečno provođenje bezglutenske prehrane smanjilo je antitijela štitnjače i blago poboljšalo status vitamina D3 te donijelo klinički značajni benefit ispitanicima.

Zaključak studije je da provođenje bezglutenske prehrane rezultira smanjenjem antitijela štitnjače te može odgoditi razvoj hipotireoze kod eutiroidnih žena s HT-om (161). S druge strane, određena prospektivna istraživanja nisu utvrdila utjecaj na klinički i radiološki razvoj autoimunog tireoiditisa kod pacijenata sa celijakijom nakon što su bile na bezglutenskoj dijeti godinu dana (178, 191). O tome da li bezglutenska prehrana može biti terapijski pristup u oboljelih od HT-a još uvijek nema konačnog zaključka. Međutim, čini se da terapijski pristup koji uključuje bezglutensku prehranu i liječenje s LT4, može kod dijela pacijenata ublažiti ili potpuno ukloniti simptome autoimune bolesti štitnjače. Naravno, kad je riječ o bezglutenskoj prehrani nutricionisti trebaju individualno prilagoditi prehranu pacijentu da bi se izbjegle komplikacije povezane s mikronutritivnim deficitima (52). U preglednom radu iz 2017. autori su zaključili da bezglutenska prehrana može biti od koristi u pacijenata s HT-om neovisno o komorbidnoj dijagnozi celijakije. No, unatoč potencijalnoj koristi, neki autori navode da bi smanjena kvaliteta života s obzirom na restriktivnu prirodu bezglutenske prehrane mogla negativno utjecati na oboljele od HT-a (32). Dodatno, slaba adherencija također može uzrokovati pogoršanje simptoma HT-a. Iako postoji sve veći interes stručne zajednice, ali i samih oboljelih za provođenjem bezglutenske prehrane, ona ne predstavlja univerzalnu nutritivnu intervenciju prikladnu za sve oboljele od HT-a. Za sada ne postoje službene preporuke za opravdanost eliminacije glutena u oboljelih od HT te je provođenje bezglutenske prehrane opravdano samo u slučaju pridružene dijagnostificirane celijakije (27). U slučaju oboljelih od HT-a koji prijavljuju perzistiranje simptoma IBS-a i/ili simptoma NCOP, unatoč visokoj adherenciji bezglutenskoj prehrani, potrebno je modificirati nutritivnu intervenciju u smjeru kombinacije bezglutenske i LOW FODMAP prehrane (186).

### *iii) Low FODMAP prehrana i HT*

IBS i NCOP se vrlo često vežu uz autoimune bolesti, posebice uz HT. Kako su simptomi IBS-a često uzrokovani disbiozom koja je dokazana i u oboljelih od HT-a (75), smatra se da se tegobe vezane za IBS mogu povezati s HT-om (85). Podaci iz literature o simptomima NCGS-a sugeriraju da ovaj sindrom, slično kao celijakija, može biti povezan s autoimunom štitnjače te se spominje da HT može biti okidač za nastajanje NCOP-a (179, 185). Za sada se može reći da je multifaktorijalna etiologija NCOP rezultat funkcionalnog učinka uzrokovanog FODMAP-om, u kombinaciji s blagom imunološkom reakcijom na gluten i postojećom disbiozom (186). U ovom trenutku nema dostupnih interventnih studija Low FODMAP prehrane u pacijenata s HT-om i/ili NCOP (185); istražena je jedino učinkovitost ove nutritivne intervencije u

poboljšanju funkcionalnih gastrointestinalnih simptoma kod pacijenata s IBS-om. Za sada, strategija nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a koji pokazuju simptome IBS-a i/ili NCOP ide u smjeru prehrane s niskim udjelom FODMAPA koja uz gluten eliminira upravo sve navedene sporne namirnice koje uzrokuju gastrointestinalne ali i izvancrijevne simptome u oboljelih. Kao i kod drugih vrsta eliminacijske prehrane, glavni problem low FODMAP prehrane je niska adherencija i samostalno provođenje prehrane bez stručnog nadzora što rezultira potencijalnim razvojem nutritivnih deficita, izostankom poboljšanja simptoma i konačno odustajanjem od provođenja prehrane, stoga se ovakva vrsta nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a preporuča provoditi uz podršku nutricionista (55).

#### *iv) Mediteranska prehrana i HT*

Mediteranska prehrana je jedna od najistraživijih i za sada najperspektivnijih nutritivnih intervencija u kontekstu pravilne i uravnotežene prehrane, koja se u prvom redu i preporuča eutiroidnim pacijentima s HT-om. Provođenjem mediteranske prehrane unose se velike količine nezasićenih masti, nerafiniranih ugljikohidrata, prehrambenih vlakana i antioksidansa koji su povezani s postizanjem ili održavanjem povoljnog kliničkog odgovora kod kroničnih nezaraznih bolesti (197, 212).

Utjecaj mediteranske prehrane na autoimune bolesti štitnjače još uvijek je neistraženo istraženo područje. Međutim, mediteranska prehrana predstavlja općeprihvaćeni zlatni standard pravilne i uravnotežene prehrane s već prethodno dokazanim zdravstvenim učincima u kroničnim nezaraznim i autoimunim bolestima (56, 198, 210 - 212), pa samim time nije zanimljiv istraživački materijal ili je nedovoljno prepoznata kao moguća prva linija nutritivne intervencije i u slučaju oboljelih od HT-a. Iako djelovanje mediteranske prehrane nije istraženo u pacijenata s HT-om, pokazalo se da je ovaj prehrambeni obrazac, koji ujedinjuje prehranu i životni stil, povezan sa smanjenim rizikom od razvoja autoimunih bolesti (67, 200, 208). Pacijenti s HT-om imaju u određenoj mjeri i poremećaj glukozno- lipidnog metabolizma (41), a upravo bi mediteranska prehrana mogla biti ključna za prevenciju navedenih komorbiditeta HT-a. Nadalje, zapadnjačka prehrana može uzrokovati aktiviranje urođenog imunološkog sustava, najvjerojatnije prekomjernom proizvodnjom proupalnih citokina te se povezuje s povećanjem koncentracije upalnih biomarkera, dok su pravilni prehrambeni obrasci poput mediteranske prehrane obrnuto povezani s upalnim parametrima (205). Mediteranska prehrana smanjuje upalne parametre u bolesnika koji boluju od drugih kroničnih bolesti (kardiovaskularnih, dijabetesa, MS) pa se može zaključiti da njeni protuupalni učinci mogu biti

korisni i kod HT-a (198, 232). U tom kontekstu važno je naglasiti da povećan unos omega -3 masnih kiselina suprimira autoimuni upalni odgovor redukcijom diferencijacije Th17 stanica za koje je pokazano da imaju važnu ulogu u patogenezi autoimunih bolesti te pozitivno koreliraju s anti-TPO i anti-Tg (37). Dodatna podrška daljnjem istraživanju mediteranske prehrane u oboljelih od HT-a proizlazi iz njenog povoljnog učinka na prevenciju kardiovaskularnih i neuroloških poremećaja te zdravlja mikrobiote (160, 206). Adherencija mediteranskoj prehrani povećava se s dobi ispitanika koja se poklapa s dobi veće incidencije HT-a što je dodatan motiv u implementaciji ove vrste nutritivne intervencije u rizičnih skupina za razvoj HT-a (209). Opservacijsko istraživanje adherencije mediteranskoj prehrani u oboljelih od HT-a sugerira da nizak unos hrane životinjskog porijekla ima potencijalno zaštitni učinak na autoimunost štitnjače kao rezultat antioksidativnog utjecaja mediteranske prehrane. Povećani unos hrane biljnog porijekla može predstavljati korisnu strategiju životnog stila za smanjenje rizika od autoimunih poremećaja štitnjače. Mediteranska prehrana je ujedno i optimalan nutritivni model za regulaciju tjelesne mase, metaboličkih komorbiditeta HT-a. Mediteranska prehrana dominantno biljnog sastava može predstavljati model pravilne prehrane za oboljele od HT-a (67) jer se smatra najpravičnijim i najzdravijim prehranbenim obrascem na svijetu, stoga bi modificirana mediteranska prehrana, kalibrirana za specifične namirnice i nutrijente ključne za zdravlje štitnjače mogla biti optimalna nutritivna intervencija za oboljele od HT-a te sigurno može doprinijeti prevenciji ili biti podrška liječenju hipotireozi.

#### *v) Vegetarijanska/veganska prehrana i HT*

Vegetarijanska/veganska prehrana podrazumijeva dominantnu ili isključivu konzumaciju hrane biljnoga porijekla te je posljednjih desetljeća u fokusu istraživanja, ali i u sve većoj primjeni u zdravlju i bolesti (219). Razlozi za izbor ovog prehranbenog modela uglavnom uključuju etičke, ekološke i zdravstvene motive. Zdravstveni učinci vegetarijanske ili veganske prehrane često su znanstveno dokazani (221) u kontekstu smanjenja rizika od razvoja kroničnih nezaraznih bolesti (165). Provođenje vegetarijanske prehrane povezano je s nižim razinama upalnih parametara, međutim, malo se zna o autoimunim učincima vegetarijanske prehrane. Pretpostavljeni mehanizmi djelovanja na autoimunost temelje se na antioksidativnim i protuupalnim aktivnostima prehranbenih sastavnica vegetarijanske/veganske prehrane i smanjenom unosu glavnih nutritivnih proupalnih čimbenika (224). Naime, zasićene masne kiseline životinjskog porijekla, povećavaju upalne parametare i imaju negativan učinak na autoimunost izravnim povećavanjem oksidativnog stresa i upale

mijenjanjem imunološkog odgovora promjenama u sastavu crijevne mikrobiote u smjeru disbioze ili neizravno povećanjem tjelesne mase i pretilosti (67). Vegetarijanska/veganska prehrana pokazala je suprotan, odnosno povoljan učinak u patogenezi reumatoidnog artritisa, multiple skleroze i sistemskog lupusa čime se uputilo na protuupalno djelovanje ovog prehranbenog obrasca (222). Oksidativni stres koji predstavlja neravnotežu između stvaranja slobodnih radikala i uklanjanja antioksidativnim mehanizmima jedan je od čimbenika rizika za razvoj HT-a koji se smanjuje provođenjem vegetarijanske/veganske prehrane gdje visok unos voća i povrća osigurava dodatani unos antioksidansa. Ispitujući utjecaj prehrane na promjene parametara oksidoredukcijskog potencijala (razina peroksida u plazmi), utvrđena je obrnuta korelacija između konzumacije povrća i voća i količine izmjerenog oksidativnog oštećenja (67).

Veganska prehrana odnosno povećana konzumacija biljne hrane povezana je s nižom koncentracijom oksilipida u krvi i smanjenjem BMI (27, 57) U kontekstu povezanosti konzumacije hrane biljnog porijekla i HT-a, čini se da je učestala konzumacija protuupalnih namirnica (povrće, orašasti plodovi, sušeno voće i cjelovite žitarice) povezana s negativnim nalazima anti-Tg i anti-TPO. Pretpostavlja se da protuupalni i antioksidativni učinak nezasićenih masnih kiselina, polifenola i ostalih sastavnica ovakve prehrane utječe na suprimiranje autoimunog procesa (224). U longitudinalnoj studiji velike kohortne skupine (n=65 981) utvrđen je zaštitni učinak veganske prehrane na pojavu hipotireoze, te veganske i vegetarijanske prehrane na pojavu hipertireoze (222) što ukazuje na moguće benefite veganske prehrane za pacijente s hipotireozom, prvenstveno autoimune etiologije (67). Ipak, važno je naglasiti da su određene komponente vegetarijanske/veganske prehrane povezane su s povećanim rizikom od razvoja hipotireoze (u osoba koje imaju deficit joda ili HT). U prvom redu to je preniski ili pak prekomjerni unos joda te konzumacija veće količine goitrogenih namirnica (soja i proizvodi od soje, krstašice) (169). Međutim, ukoliko se optimizira status joda i ograniči unos navedenih skupina namirnica vegetarijanska prehrana ne povećava rizik od hipotireoze (222). Važniji rizik u provođenju vegetarijanske/veganske prehrane predstavlja veća vjerojatnost pojave specifičnih mikronutritivnih deficita koje je potrebno kontrolirati i korigirati odgovarajućom suplementacijom ili optimizacijom prehrane (219). Poznato je da su osobe koje provode vegetarijansku, te još više one koje provode vegansku prehranu u nutritivnom riziku za razvoj deficita esencijalnih aminokiselina, željeza, vitamina D3, omega-3 masnih kiselina, kalcija i vitamina B<sub>12</sub> (165, 223). Smanjenje rizika od razvoja HT-a i hipotireoze pretežito biljnom prehranom dijelom je opravdana nutritivna intervencija. Dodatno, vegetarijanska prehrana posebno je korisna za prevenciju komorbiditeta HT-a, a ukoliko se pravilno provodi pod vodstvom i kontrolom stručnjaka, smatra se sigurnim prehranbenim

odabirom. Međutim, preventivna korist biljne prehrane bi u kontekstu hipotireoze bila veća da ne postoji rizik od suboptimalnog statusa joda u osoba na veganskoj prehrani kao i potencijalnih deficita ostalih kritičnih nutrijenata, ali i rizika od nepovoljnog učinka povećane konzumacije goitrogenih namirnica (165). Stoga je za oboljele od HT-a najsigurnija vrsta vegetarijanske prehrane upravo semivegetarijanska prehrana koja može spriječiti razvoj suboptimalnog statusa joda, selen, željeza, vitamina D, kalcija i vitamina B<sub>12</sub>. Konačno, upravo se mediteranska prehrana karakterizira kao semivegetarijanska prehrana i optimalni model za oboljele od HT-a, posebice za one koji su u stanju eutireoze na koje ovakav tip prehrane može djelovati u smislu prevencije razvoja hipotireoze i usporavanja progresu autoimunog procesa.

*vi) Paleo, LCHF/keto prehrana i HT*

Paleo, LCHF i ketogena prehrana sve su popularniji prehrambeni modeli koje osobe s HT-om najčešće samoinicijativno primjenjuju ili su zainteresirani za provođenje, motivirani brojnim informacijama na koje naiđu na internetu. Informacije o navedenim vrstama prehrane kontroverzne su prvenstveno zbog načina komunikacije i senzacionalizma u kontekstu zdravstvenih učinaka (kojeg propagiraju wellness blogeri, slavni kuhari i samoprozvani stručnjaci za navedene protokole). U ovom trenutku, Paleo i LCHF prehrana su iznimno popularne, ali još uvijek nedovoljno istražene, posebice u kontekstu utjecaja na HT (162, 232, 233). Međutim, postoje određena istraživanja koja sugeriraju benefit Paleo i LCHF prehrane, prvenstveno u redukciji tjelesne mase i kao potencijalne nutritivne intervencije u upravljanju metaboličkim poremećajima (230) koji su često povezani s HT-om. Rastuće razumijevanje da brojni komorbiditeti HT-a i pridružene hipotireoze (pretilost, hipertenzija, inzulinska rezistencija, DM2, nealkoholna bolest masne jetre, aterogena dislipidemija i metabolički sindrom) mogu biti u značajnoj mjeri potaknuti konzumacijom zapadnjačke prehrane, otvara prostor za mogućnost nutritivnih intervencija poput Paleo i LCHF prehrane (220, 229, 235).

Primjena LCHF/ketogene prehrane zbog restrikcije ugljikohidrata, odnosno energije, rezultira redukcijom tjelesne mase (162, 235) te time mijenja status hormona štitnjače. Razlog tome je što organizam bilo koji oblik energetske restrikcije tumači kao znak gladi, što dovodi do usporavanja metaboličkih procesa smanjenjem potrošnje energije u mirovanju za 5-15% da bi se sačuvala zalihe energije (238). U slučaju provođenja LCHF prehrane ne treba nužno biti energetske restrikcije, no nizak unos ugljikohidrata ili prisutnost ketonskih tijela smanjuje koncentraciju aktivnog hormona štitnjače u cirkulaciji (242). U slučaju ketogene prehrane gdje je unos ugljikohidrata još više ograničen, efekt usporavanja metabolizma čini se neizbježan,

međutim, unatoč nižoj produkciji aktivnih hormona, zbog stanja ketoze organizam uspijeva normalno funkcionirati na nižim razinama T3 bez snižavanja potrošnje energije u mirovanju. Drugim riječima, čini se da dobro osmišljena ketogena prehrana, prilagođena za HT (restrikcijom reaktivne hrane; glutena, mliječnih proizvoda, soje), može rezultirati poboljšanom tkivne osjetljivosti na hormone štitnjače, jednako kao što poboljšava osjetljivost stanica na inzulin i hormon sitosti leptin (46). Nadalje, ketogena prehrana siromašna je ugljikohidratima, odnosno gotovo ih uopće ne uključuje, stoga može pomoći u regulaciji glikemije u dijabetičara s prekomjernom tjelesnom masom (286) s obzirom da postoji snažna povezanost udjela masnog tkiva i intenziteta oksidativnog stresa, upalnih i autoimunih procesa i često prisutne prekomjerne tjelesne mase ili pretilosti kod HT-a, zbog čega je važan element nutritivne intervencije individualno određen reducirani energetske dnevnog unosa (27). Dodatni zahtjev nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a je osigurati i optimalan unos proteina i masti koji odgovara dnevnim potrebama u stanju bolesti. Povećan unos esencijalnih masnih kiselina i aminokiselina (posebice tirozina, važnog za sintezu hormona štitnjače), odnosno nerafiniranih masti i ulja te cjelovitih proteina specifičnosti su i Paleo i LCHF prehrane. U slučaju HT-a, povećanje unosa kompletnih proteina iz neprerađenih proizvoda životinjskog porijekla može biti od korisno u smislu redukcije prekomjerne tjelesne mase (39). Paleo i LCHF prehrana učinkovito postižu kontrolu energetske ravnoteže povećanjem sitosti i smanjenim unosom energije uz istovremeno poticanje unosa namirnica s visokom nutritivnom gustoćom kao zamjene za rafinirane namirnice, siromašne hranjivim sastojcima. Sve navedeno rezultira redukcijom tjelesne mase i jedinstvenim metaboličkim promjenama, uključujući poboljšanje kontrole glikemije i lipidograma (236). U ovom smislu Paleo i LCHF prehrana bi mogli biti učinkoviti prehranbeni modeli kod tretiranja inzulinske rezistencije i pretilosti kao čestih komorbiditeta u oboljelih od HT-a (235). Dodatni argument za primjenu Paleo i LCHF prehrane je protuupalna i antioksidativna zaštita i modifikacija crijevne mikrobiote koju osigurava provođenje ovakvog tipa prehrane, a koja je provođenjem zapadnjačke prehrane u oboljelih od HT-a često narušena (287) Tako primjerice, ketogena prehrana može smanjiti produkciju slobodnih radikala povećanjem razine antioksidansa, posebice glutaciona (276), a Paleo prehrana koja sadrži obilje protuupalnih namirnica može doprinijeti smanjenju kronične upale niskog stupnja (226). Disbioza utječe na razvoj autoimunosti, a prehrana s visokim unosom rafiniranih ugljikohidrata povezana je s nižim stupnjem raznolikosti mikroflore u usporedbi s prehranom s visokim udjelom vlakana i nižim udjelom upalnih masti. Dodatno, zapadnjačka prehrana utječe na smanjenje Bacteroidetes-a i povećanje Firmicutes-a, kako u studijama na animalnim modelima i u ljudi (240), što se poklapa i s profilom mikrobiote u osoba s HT-om

(76), ali i s njihovim prehrabnim navikama (224). Suprotno tome, Bacteroidetes prevladavaju kada se provodi prehrana bogata proteinima i mastima. Promjene u sastavu mikrobiote mogu se u značajnoj mjeri potaknuti dugotrajnim promjenama prehrabnih navika i posljedičnom regulacijom tjelesne mase koji također utječe na F/B omjer (71). Konačno, ketogena prehrana dokazano utječe na neurokognitivne funkcije te može pomoći u poboljšanju čestih simptoma HT-a poput manjka koncentracije i budnosti, fenomena poznatom pod nazivom „brain fog“, ali i poboljšanju drugih simptoma poput glavobolje, migrena, vrtoglavice, tjeskobe, depresije, umora i nesanice. Poboljšanje simptoma i mentalna jasnoća posljedica su regulacije razine glukoze u krvi i stvaranja ketonskih tijela koje mozak koristi kao izvor energije (235, 237).

Glavni nedostaci provođenja Paleo i LCHF/ ketogene prehrane su u prvom redu manjak adhezencije koji je čest kad su u pitanju ovako zahtjevni prehrabni režimi na dulji vremenski period. Nadalje, preopterećena jetra uslijed prehrane s visokim udjelom masti može biti jedan od čimbenika lošije konverzije T4 u T3 i/ili iskoristivosti terapije LT4, ali i otežane probave masti. Problemi s jetrom i žući nerijetka su stanja u oboljelih od HT-a što rezultira probavnim smetnjama, kožnim manifestacijama i hormonskom neravnotežom (12, 46). Provođenje LCHF/ ketogene prehrane uz suplementaciju probavnih enzima i fitoterapijskih pripravaka za podršku radu jetre može pomoći tijelu u razgradnji proteina i masti i boljoj apsorpciji hranjivih tvari. U slučaju da se provode zbog osobnog odabira ili preporuke stručnjaka, Paleo, LCHF ili ketogena prehrana trebaju biti prilagođene individualnim potrebama, a osobe treba stručno pratiti kroz duže vremensko razdoblje. Što se tiče jasnih dokazanih učinka ovih nutritivnih intervencija na oboljele od HT-a potrebna su daljnja, dugotrajna, dobro osmišljena randomizirana ispitivanja da bi se procijenila njihova dugoročna sigurnost i djelotvornost.

#### *vii) Intermittentni post i HT*

Prilagođavanje tijela na post ili hipokalorijsku prehranu je izuzetno složen mehanizam i uključuje različite hormonske sustave. U postu je smanjeno stvaranje T3 iz T4 u perifernim tkivima zbog smanjenja aktivnosti deiodinaze što je homeostatski adaptivni odgovor usmjeren na štednju energije, odnosno smanjenje energetske potrošnje i sprječavanje katabolizma mišića. Bazalni TSH je normalan ili neznatno smanjen tijekom posta, jer je odgovor na TRH smanjen. Uz hormone štitnjače, adipocitokini (leptin, grelin, adiponektin i rezistin), hormoni proizvedeni iz masnog tkiva, također reguliraju energetske metabolizam (213). Nutritivna intervencija karakterizirana velikim unosom masti, poput ketogene prehrane, potiče aktivnost deiodinaze i



stvaranje T3 te povećava leptin, dok ih kalorijsko ograničenje smanjuje. Također, porast kortizola i pad razine adrenalnih hormona dovodi do smanjenja razine T3. Pod uvjetima smanjenog unosa kalorija, rT3 se udvostručuje dok T4 ostaje nepromijenjen, što rezultira stanjem hipotireoze. Studije na miševima pokazale su da leptin regulira središnju prilagodbu između izgladnjelog i uhranjenog stanja i da pad razine leptina, povezan s gladovanjem, dovodi do supresije osi štitnjače (46). Suprotno tome, prejedanje za kratka razdoblja određuje porast pretvorbe T4 u T3 (167). Dugotrajni post nije prikladna nutritivna intervencija u pacijenata s HT- om jer neće rezultirati povoljnim učincima, međutim, određene povoljne učinke na HT i inzulinsku rezistenciju moglo bi dati provođenje tzv. intermitentnog (povremenog) posta.

U tom kontekstu potrebna su daljnja istraživanja jer su do sada najviše istraživani učinci ramadanskog posta na HPT os (248, 249, 252, 253). Dodatno, glavna ograničenja dosadašnjih istraživanja su raznoliki raspon vremena gladovanja (2–40 dana); različite antropometrijske kategorije bolesnika, nedostatak zdravih kontrola te primjena LT4 tijekom razdoblja gladovanja. Studije na miševima koji su stavljani na prehranu koja oponaša post pokazali su smanjenje tkivne infiltracije imunoloških stanica, konkretno smanjenje razine i reaktivnosti autoimunih stanica, smanjenje razine proinflammatoryh citokina i broja Th1 i Th17 stanica te povećanje Treg stanica u miševa koji su bili hranjeni FMD u usporedbi s kontrolama (205, 288). Što bi to potencijalno značilo za oboljele od HT-a tek se treba utvrditi. Naime, redoviti obroci povećavaju iskorištavanje energije i proteina te bolji postprandijalni odgovor hormona štitnjače dok dugotrajno nedovoljan unos prehrambenih esencijalnih aminokiselina nepovoljno mijenja aktivnost osi štitnjače (33). Provedbom intermitentnog posta potencijalno bi moglo doći do smanjenja tihe upale i podrške normalnom funkcioniranju imunološkog sustava, bez rizika od kroničnog nedostatka esencijalnih nutrijenata neophodnih za normalan rad štitnjače, ali samo i isključivo ukoliko je prehrana kojom se prekida post energetski i nutritivno izbalansirana. U dijagnostičkom smislu trebalo bi obratiti pažnju na kontrolu TSH u oboljelih koji provode intermitentni post. Naime, kod njih može doći do već opisanih oscilacija u TSH tijekom posta i nakon prekida posta gdje laboratorijski nalazi TSH natašte i nakon obroka mogu značajnije varirati što može potencijalno utjecati na dijagnostiku ali i na doziranje LT4 ukoliko se primjenjuje (249, 251-253). U oboljelih od HT-a, posebice s pridruženim DM i/ili pretilosti, intermitentni post s prilagodbom sastava prehrane kojom se prekida post i s optimiziranim kalorijskim unosom, mogla bi biti jedna od mogućih nutritivnih intervencija isključivo ukoliko se provodi uz stručno vodstvo. U cilju postizanja istih rezultata postoje druge nutritivne intervencije koje bi imale komparativnu prednost.

Disbioza i posljedična povećana propusnost crijeva smatraju se bitnim čimbenicima rizika za razvoj HT- a. Propusna crijeva ne samo da smanjuju učinkovitost apsorpcije hranjivih tvari, već omogućuju neprobavljenoj hrani, alergenima i mikrobima izazivanje imunološkog odgovora, stoga je važno utvrditi uzročnike narušenog integriteta crijeva. Prehrambeni alergeni, aditivi, redovita upotreba antibiotika, određeni lijekovi, nepravilna prehrana i životni stil redom mogu dovesti do promjena u sastavu mikrobiote i utjecati na autoimunost u genetski osjetljivih pojedinaca (71, 74). Nutritivna intervencija koja ima za zadatak eliminirati čimbenike rizika, osigurati oporavak crijevne mikrobiote je upravo autoimuni protokol u kojem se navode četiri koraka s ciljem zacjeljivanja crijeva: 1) uklanjanje teških metala iz organizma (kadmij, živa, arsen, olovo itd.) koji narušavaju probavni okoliš, 2) obnavljanje probavnih enzima u probavnom sustavu, 3) obnavljanje probiotičke populacije u crijevima i 4) obnavljanje sluznice crijeva. Pretpostavka ovakve nutritivne intervencije je da eliminacija hrane s proupalnim učinkom poput glutena, žitarica, mliječnih proizvoda, jaja, orašastih plodova i mahunarki te sve industrijski prerađene hrane omogućuje crijevima oporavak sluznice i uspostavu zdrave mikrobiote. Jednom kada je probavni sustav zdrav i sposoban pravilno probavljati hranu, suspektne namirnice se mogu postepeno ponovo uvoditi u prehranu. Modifikacija prehrane usredotočena na eliminaciju potencijalno imunogenih ili netolerabilnih skupina hrane može poboljšati simptome i smanjiti upalu kod pacijenata s upalnom bolesti crijeva, a za dio ispitanika bi već sama promjena prehrane i načina života mogla biti dovoljna za kontrolu temeljne upale (254). Abbott i sur. (163) izvijestili su o značajnom poboljšanju HRQL i ublažavanju težine simptoma u sredovječnih žena s HT-om nakon primjene AIP uz stručno online vodstvo multidisciplinarnog tima i lifestyle program podrške. Unatoč tome što nisu utvrđene statistički značajne promjene u razini antitijela i funkciji štitnjače, rezultati studije sugeriraju da AIP može smanjiti sistemsku upalu i modulirati imunološki odgovor što je dokazano sniženjem CRP-a i leukocita. Potrebne su daljnje veće kliničke studije utjecaja AIP u oboljelih od HT-a. Kako je IBS često povezan s HT-om (42, 87). AIP može biti opravdan je u pojedinaca s preklapajućim simptomima obiju bolesti. Preporuka je da se u slučaju provođenja ovakve nutritivne intervencije osigura podrška multidisciplinarnog tima (nutricionist, liječnik, psiholog) jer samostalno provođenje ovakve vrste prehrane značajno smanjuje adherenciju i može utjecati na razvoj niza nutritivnih deficita. Stoga se pacijentima koji žele provoditi AIP preporuča podrška stručnog tima i zajednice drugih pacijenata koje provode isti protokol (u svrhu izmjene iskustava i praktičnih savjeta oko pripreme jelovnika) (163).

## 6. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem utvrđena su najnovija saznanja o učinkovitosti mikronutritivne suplementacije i nutritivnih intervencija u prevenciji i podršci liječenju HT-a i komorbiditeta. Na temelju navedenog, u nastavku su prikazane preporuke za dijetoterapiju pacijenata sa HT-om s posebnim osvrtom na trenutne razine dokaza o učinkovitosti pojedinih obrazaca prehrane, predložene režime suplementacije (s obzirom na nutritivni status pacijenata) te smjernice za prevenciju interakcija hrane i dodataka prehrani s terapijom izbora u oboljelih od HT-a i pridružene hipotireoze. Konvencionalna terapija u oboljelih od HT-a još uvijek nije povezana sa specifičnom nutritivnom intervencijom i protokolom suplementacije. Razlog ovome je nedostatak snažnih dokaza o učincima različitih nutritivnih intervencija na simptome i tijek bolesti. Unatoč izostanku službenih smjernica, značajan broj oboljelih od HT-a koristi komplementarne metode liječenja, u prvom redu suplementaciju i prehranu. Iako je interes za nutricionističkim savjetovanjem u porastu, brojni pacijenti koriste alternativne tretmane na temelju neprovjerenih izvora (internet, društvene mreže, savjeti bližnjih, tradicionalni savjeti) bez konzultacije stručnjaka što može dovesti do pojave ili pogoršanja simptoma te razvoja nutritivnih deficita/suficita. Zbog toga je važno naglasiti da bi nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a trebale biti individualizirane, pod nadzorom multidisciplinarnog tima (liječnik, nutricionist, farmaceut, psiholog), odnosno da u kliničkoj praksi treba poticati nutricionističko savjetovanje. Dijetoterapija za oboljele od HT-a trebala bi se temeljiti na obnavljanju imunološke tolerancije i ublažavanju/usporavanju upalnog i autoimunog procesa. Nutritivna intervencija i suplementacija bi trebala biti preventivni alat ili komplementarna podrška konvencionalnoj medikamentnoj terapiji, a ne alternativa liječenju HT-a.

*Ciljevi nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a su:*

- a) personalizacija prehrane ovisno o statusu oboljelog; prevencija i odgoda HT-a ili podrška liječenju HT-a i komorbiditeta.
- b) prevencija suboptimalnog mikronutritivnog statusa i nutritivnih deficita
- c) korekcija statusa deficitarnih mikronutrijenata važnih za optimalan rad štitnjače
- d) eliminacija nutritivnih komponenti koje djeluju upalno, alergeno, metabolički blokiraju sintezu hormona štitnjače, remete probavu i ravnotežu crijevne mikroflore
- e) prevencija ili liječenje disbioze te obnavljanje mikrobiote i sluznice crijeva
- f) redukcija i/ili održavanje optimalne tjelesne mase
- g) prevencija razvoja komorbiditeta HT-a
- h) edukacija i stručna podrška pacijenata za pravilno provođenje plana prehrane

*Potencijalni ishodi utjecaja nutritivnih intervencija u oboljelih od HT-a uključuju;*

- a) modulaciju imunološkog odgovora (smanjenje razine antitijela)
- b) korekciju disbioze odnosno održavanje „zdrave“ mikrobiote
- c) protuupalno i antioksidativno djelovanje
- d) doprinos boljoj sintezi hormona štitnjače
- e) odgađanje ili prevenciju prijelaza iz eutireoze u hipotireozu
- f) ublažavanje težine i broja simptoma; poboljšanje kvalitete života
- g) regulaciju tjelesne mase i optimiziranje nutritivnog statusa

Redoslijed intervencije trebao bi biti individualan, a u većini slučajeva potrebno je (p)održati zdravlje crijevne mikrobiote i korigirati nutritivne deficite te primjenom adekvatne prehrane i suplementacije djelovati na ublažavanje simptoma.

### *1. Mikrobiota*

Mikrobiotski profil u oboljelih od HT-a karakterizira disbioza stoga je primarni cilj nutritivne intervencije imperativno očuvanje mikrobiote djelovanjem nutritivnih sastavnica prehrane na smanjenje upale i održavanje integriteta gastrointestinalnog trakta.

Opravdana je prevencija ili liječenje disbioze uz pomoć terapija usmjerenih na mikrobiotu:

- provođenjem protuupalne prehrane bogate prehranbenim vlaknima
- suplementacijom probioticima i prebioticima (sinbioticima)
- suplementacijom deficitarnim mikronutrijentima

### *2. Mikronutrijenti*

Nedostatan unos mikronutrijenata i disbioza rezultiraju suboptimalnim vitaminsko - mineralnim statusom u oboljelih od HT-a, stoga je potrebno obratiti pažnju na:

- optimalan prehranbeni unos mikronutrijenata
- opravdanost ciljane suplementacije u slučaju korekcije dokazanih deficita

#### *Jod*

- povećani prehranbeni unos i/ili suplementacija joda se ne preporuča u osoba s HT-om u područjima s dostatnim sadržajem joda u prehrani
- povećani prehranbeni unos i/ili suplementacija joda opravdani su isključivo u osoba s dokazanim nedostatkom joda, uz strogu kontrolu stručnjaka
- preporuča se konzumirati prehranbene izvore joda u sklopu uravnotežene prehrane
- ograničiti prekomjerni kumulativni unos joda i nekontroliranu suplementaciju

- održavati optimalni status joda, posebice u rizičnih skupina (vegana, vegetarijanaca, trudnica, dojilja)
- kontrolirati unos goitrogenih namirnica koje potencijalno blokiraju apsorpciju joda u rizičnih skupina sa suboptimalnim statusom joda

### *Selen*

- rutinska upotreba selena u prevenciji ili liječenju HT-a i pridružene hipotireoze nije opravdana, uslijed nedostatka dokaza
- suplementacija selena u pacijenata sa HT-om isključivo na individualnoj razini, uz kontrolu stručnjaka djelomično je opravdana:
  - u preventivne svrhe u osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom HT-a
  - u terapijske svrhe u osoba s HT-om
    - u cilju poboljšanja kliničkih markera HT-a i kvalitete života
    - u stanjima povećane upalne i autoimune aktivnosti štitnjače
    - kod terapije LT4 u HT-om izazvane hipotireoze, posebice u pacijenata s perzistirajućim simptomima
- opravdana je korekcija deficita ili suboptimalnog statusa selena u oboljelih od HT-a prehranom i racionalnom suplementacijom
- preporučene suplementacijske doze i oblik:
  - 0-200 µg/dan, u obliku selenometionina

### *Željezo*

- opravdana je optimizacija unosa željeza prehranom i suplementacija preparatima željeza u oboljelih od HT-a s utvrđenom anemijom ili suboptimalnim statusom
  - preporuča se inicijalna provjera statusa željeza u oboljelih od HT-a
  - vrijednost serumskog feritina poželjno je održavati > 70 µg /L
- vrstu i dozu suplementa željeza potrebno je individualno prilagoditi i strogo nadzirati od strane stručne osobe (liječnik, ljekarnik, nutricionist)
- ukoliko postoji dijagnosticirani klinički uzrok nedostatka željeza (npr. celijakija ili autoimuni gastritis) isti je potrebno adekvatno liječiti
- nakon inicijalnog liječenja anemije i/ili pridruženih stanja, status željeza potrebno je redovito provjeravati

### *Vitamin D*

- opravdana je suplementacija vitaminom D u pacijenata s HT-om koji imaju dokazani deficit ili suboptimalni status, uz strogu kontrolu stručnjaka
  - suplementacijski režim u svrhu korekcije deficita:

- 6000 IU/dan kroz 8 tjedana; održavanje: 1500-2000 IU/dan
- u formi kolekalciferola (vitamin D3)
- kontrolirana suplementacija vitaminom D se preporuča i za održavanje optimalnog statusa vitamina D u oboljelih od HT-a
  - suplementacijski režim za prevenciju deficita: 1500-2000 IU/dan
- status vitamina D u oboljelih od HT-a potrebno je kontrolirati; prije uvođenja i tri mjeseca nakon uvođenja suplementacije te periodički u fazi održavanja

#### *Vitamin B<sub>12</sub>*

- rutinska suplementacija vitamina B<sub>12</sub> i ostalih vitamina B skupine u oboljelih od HT-a se nije opravdana
- suplementacija B<sub>12</sub> je opravdana u slučaju dokazanog nedostatka (perniciozne anemije i/ili atrofičnog gastritisa) u oboljelih od HT-a
- opravdana je suplementacija vitamina B<sub>12</sub> u osoba s HT-om koje spadaju u rizične skupine (vegani/ vegetarijanci, starije osobe), zbog prevencije deficita
  - vrsta i doza suplementacije određuje se individualno, od strane stručne osobe
- djelomično je opravdana provjera statusa vitamina B<sub>12</sub> u vrijeme dijagnoze HT-a i intervalno nakon dijagnoze, posebice u oboljelih od HT-a s pridruženim stanjima poput anemije, atrofičnog gastritisa i kardiovaskularnih bolesti

#### *Cink*

- preporuča se uravnoteženom prehranom održavati optimalan status cinka
- rutinska suplementacija cinka u oboljelih od HT-a nije opravdana
- ukoliko postoji suboptimalan status ili deficit cinka u oboljelih od HT-a, isti je opravdano korigirati suplementacijom
  - vrsta i doza suplementacije određuje se individualno, od strane stručne osobe

### 3. *Goitrogeni*

- ukoliko ne postoji suboptimalan status ili nedostatak joda, nepovoljan učinak goitrogena iz hrane nema klinički značaj za oboljele od HT-a
- preporuča se umjerena i redovita konzumacija hrane koja sadrži goitrogene u kuhanom i fermentiranom obliku, odvojeno od hrane koja je izvor joda
- opravdano je izbjegavati dugotrajnu prekomjernu konzumaciju sirovih namirnica bogatih goitrogenima u osoba sa suboptimalnim statusom joda i/ili osoba na veganskoj prehrani

#### 4. Interakcija hrana/ dodaci prehrani i LT4

- istovremena primjena LT4 s lijekovima, hranom i dodacima prehrani se ne preporuča zbog klinički značajnih interakcija
- odvajanje LT4 od drugih lijekova i dodataka prehrani u razmaku od 4 sata je tradicionalna preporuka
- odvajanje terapije 30-60 min od hrane zbog bolje adherencije i apsorpcije LT4 je tradicionalna preporuka
- u bolesnika u kojih su potrebne doze LT4 veće od očekivane, potrebno je uzeti u obzir moguće gastrointestinalne poremećaje poput gastritisa povezanog s *H. pylori*, atrofičnog gastritisa ili celijakije te anemije
  - ukoliko se takvi poremećaji otkriju i učinkovito liječe, preporuča se ponovna procjena funkcije štitnjače i korekcija doziranja LT4

#### 5. Nutritivne intervencije

Nema jednoznačnih dokaza ni mišljenja službenih institucija za ni jedan prehrambeni model i isključivu preporuku bilo koje od opisanih nutritivnih intervencija. Međutim, na temelju postojećih dokaza, ono što je u ovom trenutku sigurno opravdano jest uključivanje nutritivne intervencije u prevenciju i liječenje HT-a. Prehranu u oboljelih od HT-a potrebno je provoditi isključivo individualnim pristupom (ovisno o fazi autoimune bolesti, terapijskom režimu i komorbiditetima), pod nadzorom stručne osobe. Svijest o mogućnostima nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a predstavlja dodatnu strategiju u rukama kliničara na korist pacijenata.

##### a) Mediteranska prehrana je zlatni standard pravilne prehrane stoga je:

- opravdano koristiti kao primarnu nutritivnu intervenciju u oboljelih od HT-a u prevenciji ili podršci liječenju disbioze i usporavanju autoimunog procesa
- opravdano koristiti u prevenciji ili podršci liječenju hipotireze i metaboličkih komorbiditeta HT-a
  - prehrambeni model s vrlo dobrom adherencijom, ne predstavlja dugoročni rizik za oboljele
- preporuča se mediteranska prehrana kalibrirana za specifične nutrijente važne za normalan rad štitnjače
  - dominantnog biljnog sastava uz redovitu konzumaciju namirnica bogatih selenom i izbjegavanje istovremene konzumacije goitrogenih namirnica s hranom bogatom jodom

**b) Vegetarijanska/veganska prehrana** bila bi sljedeća nutritivna intervencija djelomično opravdana u oboljelih od HT-a zbog:

- dokazanog blagotvornog učinka na zdravlje mikrobiote, ublažavanja oksidativnog stresa i upalnih procesa
- potencijalnog preventivnog učinka na razvoj HT-a i kardiovaskularnih komorbiditeta
- održivosti i ekološkog aspekta

Nedostatci vegetarijanske/veganske prehrane su:

- potencijali mikronutritivni deficiti uslijed izostavljanja izvora kritičnih mikronutrijenata iz prehrane (jod, željezo i vitamin B<sub>12</sub>)
- previsok unos joda konzumacijom algi
- konzumacija veće količine goitrogenih namirnica koje potencijalno mogu usporiti rad štitnjače u osoba sa suboptimalnim statusom joda

Za oboljele od HT-a optimalna vrsta vegetarijanske prehrane je semivegetarijanska prehrana što opet implicira na mediteransku prehranu kao optimalnu nutritivnu intervenciju.

**c) Paleo/LCHF/ketogena prehrana** srodni su prehrambeni modeli te su djelomično opravdane nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a zbog:

- unosa protuupalnih i antioksidativnih namirnica visoke nutritivne gustoće
- potencijalnog učinka na redukciju tjelesne mase i regulaciju
- upravljanja metaboličkim poremećajima koji su često povezani s HT-om (disbioza, neurokognitivni simptomi HT-a, inzulinska rezistencija i pretilost)

Nedostatak navedenih prehrambenih modela su:

- potencijalno smanjenje aktivnosti štitnjače uslijed kalorijskog suficita
- deficit nutrijenata zbog ograničenja unosa cijelih skupina namirnica
- samoinicijativno i nestručno provođenje
- slaba adherencija

Provođenje Paleo, LCHF i posebice ketogene prehrane u oboljelih od HT-a može se smatrati samo djelomično opravdanim, na individualnoj razini, u prilagođenom obliku (restrikcija reaktivne hrane; glutena, mliječnih proizvoda i soje), pod strogim nadzorom stručnjaka na kontroliran vremenski period uz praćenje željenih rezultata.



**d) Intermitentni post:**

- nije opravdana nutritivna intervencija u oboljelih od HT-a jer postoje druge manje invazivne nutritivne intervencije kojima se postiže jednaki ili bolji ciljani učinak
- ukoliko se prakticira, zbog vjerskih ili drugih razloga preporuča se provoditi prema tradicionalnim vjerskim preporukama ili pod stručnim nadzorom zbog prilagodbe sastava prehrane kojom se prekida post, u cilju prevencije mikronutritivnih i proteinskih deficita

**e) Bezglutenska prehrana** je razmatrana kao nutritivna intervencija zbog genetske povezanosti HT-a s celijakijom, međutim:

- oboljelima od HT-a bez dijagnosticirane celijakije ili NCOP nije opravdano rutinski savjetovati provođenje bezglutenske prehrane
- opravdano je provođenje doživotne ekskluzivne bezglutenske prehrane isključivo u slučaju dijagnosticirane celijakije
- u slučaju NCOP-a djelomično je opravdana primjena bezglutenske/niskoglutenske prehrane pod kontrolom stručne osobe, na kontroliran vremenski period, uz praćenje željenih rezultata
- nedostaci provođenja bezglutenske prehrane u oboljelih od HT-a:
  - potencijalni nutritivni deficita
  - slabija adherencija na dulji vremenski period

**f) Low FODMAP prehrana i AI protokol** su individualizirane eliminacijske prehrane s ciljem korekcije disbioze, ublažavanja upalnog procesa i poboljšanja općeg stanja oboljelih, te se smatraju „drugom linijom“ izbora nutritivne intervencije u oboljelih od HT-a.

- u oboljelih od HT-a sa simptomima SIBO-a/ IBS-a ili ostalih FGID-ova djelomično je opravdano provođenje LOW FODMAP prehrane
- u slučaju teže disbioze i značajnijih simptoma (GI, kožnih, neurokognitivnih), djelomično je opravdano provođenje AI protokola
  - obje vrste nutritivnih intervencija potrebno je provoditi pod strogim nadzorom stručnjaka, na kontroliran vremenski period, uz praćenje željenih rezultata

Nedostatci Low FODMAP i AI protokola su:

- značajno manja adherencija u eliminacijskom procesu prehrane u odnosu na druge prehrambene modele
- dugoročno veći rizik u odnosu na benefite u oboljelih od HT-a ukoliko se provode bez kontrole stručnjaka
- razvoj nutritivnih deficita i smanjenje kvalitete života uslijed nestručnog provođenja i restriktivne prirode takvih vrsta prehrane.

**g) Zapadnjačka prehrana** se sa sigurnošću ne preporuča u oboljelih od HT-a zbog niskog unosa hranjivih tvari, upalnog potencijala i mogućeg energetskeg suficita te povećanja rizika od razvoja autoimunih procesa štitnjače, posljedične hipotireoze i niza komorbiditeta na čelu s KVB i metaboličkim sindromom. Dodatno, mikronutritivni deficiti, kronična upala i disbioza crijeva kao posljedice provođenja zapadnjačke prehrane ukazuju na nezdrave prehrambene navike suvremenog životnog stila i na nedovoljan unos hrane koja posjeduje antioksidacijski i protuupalni učinak.

- preporuča se eliminacija hrane s niskom hranjivom vrijednošću (zaslađena pića, ultraprerađena hrana, brza hrana itd.) i hrane koja bi mogla rezultirati imunološkim odgovorom ili štetno utjecati na mikrobiom crijeva i integritet gastrointestinalne barijere

Unatoč značajnim razlikama, zajedničko svim prethodno opisanim vrstama prehrambenih modela (izuzev zapadnjačke prehrane) preporuka je smanjenog unosa/izbjegavanja visoko procesirane hrane, hrane s visokim glikemijskim indeksom i hrane s visokim udjelom zasićenih masti te povećani unos protuupalne hrane visokog udjela nezasićenih masnih kiselina i antioksidansa. Uz prehranu, naglašena je i važnost holističkog pristupa u promjeni životnog stila; prakticiranje redovite tjelesne aktivnosti, metode upravljanja stresom, prilagodba bioritmu, briga o psihoemotivnom zdravlju.

Iako se na temelju znanstvenih dokaza tek trebaju definirati službene smjernice i protokoli prehrane i suplementacije za oboljele od HT-a koji bi se primjenjivali u kliničkoj praksi, ipak se već u ovom trenutku sa sigurnošću može zaključiti da se primjena specifičnih obrazaca prehrane (s naglaskom na mediteransku prehranu) i ciljana individualna suplementacija smatra opravdanom jer može doprinijeti prevenciji ili ublažavanju simptoma HT-a, hipotireoze uzrokovane HT-om i simptoma najčešćih sekundarnih komorbiditeta.

## 7. LITERATURA

1. Köhrle J, Huhtaniemi I, ur. Thyroid Gland and Thyroid Hormones. Encyclopedia of Endocrine Diseases. 2nd ed. Elsevier Inc.; 2018, str.787–92.
2. Sharma, A.N., Levy, D.L. Thyroid and Adrenal Disorders. 2013, poglavlje 128. Dostupno na: <https://www.semanticscholar.org/paper/CHAPTER-128-Thyroid-and-Adrenal-Disorders-Sharma-Levy/d924e83794a8a9aa4ec2c715d35e8ab7dc3b195a> Pristupljeno 1.6.2021.
3. Benvenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R, Huhtaniemi I, Martini L., ur. Thyroid Gland: Anatomy and Physiology. 2nd ed. Encyclopedia of Endocrine Diseases. Elsevier Inc.; 2018, str. 382–390.
4. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development*. 2017;144(12):2123-2140.
5. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(1):34-44.
6. Hoermann R, Midgley JE, Larisch R, Dietrich JW. Homeostatic Control of the Thyroid Pituitary Axis: Perspectives for Diagnosis and Treatment. *Front Endocrinol*. 2015;6:177.
7. van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 15;458:29-38.
8. Modrić, M., Perković, I., Zorc, B. Funkcija štitnjače i tiroidni lijekovi *Farmaceutski glasnik: glasilo Hrvatskog farmaceutskog društva*, 65. 2009; 6; 347-35.
9. Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2017;27(5):597-610.
10. Ivančević, Ž., Rumboldt, Z., Bergovec, M. & Silobrčić, V. *MSD - priručnik dijagnostike i terapije*. Split, Placebo. 2000.
11. Effraimidis G., Feldt-Rasmussen U., Huhtaniemi I., Martini L., ur. Hashimoto's Thyroiditi. Encyclopedia of Endocrine Diseases 2nd ed. Academic Press. 2018, str.613-615,
12. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):391-397.
13. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012;42(2):252-265.
14. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39-51.

15. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis.* 2005;2(1):1.
16. Zaletel K, Gaberšček S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr Genomics.* 2011;12(8):576-588.
17. Brčić L, Barić A, Gračan S, et al. Genome-wide association analysis suggests novel loci for Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(5):567-576.
18. Histology Thyroid. Dostupno na: <https://www.pathologystudent.com/anti-tsh-receptor-antibodies/#more-9142> Pristupljeno 7.5.2021.
19. Padberg S, Heller K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit?. *Thyroid.* 2001;11(3):249-255.
20. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(6):799-808.
21. Jukić T, Labar Ž, Kusić Z. Subclinical Hypothyroidism. *Acta clinica Croatica* [Internet]. 2001;40(4):313-317. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/14885> Pristupljeno 24.06.2021
22. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000;132(4):270-278.
23. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):215-228.
24. Kusić, Z., Jukić, T., Franceschi, M., Dabelić, N., Rončević, S., Lukinac, L., Labar, Ž., Mateša, N., Solter, M. & Dodig, D. Smjernice Hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače. *Liječ Vjesn,* 2009;131, 328-338.
25. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association [published correction appears in *Endocr Pract.* 2013;19(1):175]. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988-1028.
26. Bence-Žigman z. Ultrazvučna dijagnostika bolesti štitnjače. I.Znanstveni simpozij bolesti štitnjače. 2006. Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/281323> Pristupljeno 7.5.2021.

27. Ilnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med.* 2020;27(2):184-193.
28. Zaninović, L., Petrik, J. Smjernice za laboratorijsko-medicinsku praksu - Laboratorijska podrška dijagnozi i praćenju bolesti štitnjače. *Biochemia Medica*, 2004; 14 (1-2), 63-80.
29. Domaćinović, M. Citodijagnostika Hashimotovog tireoiditisa. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, 2018. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:981693> Pristupljeno 2.5.2021.
30. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: Autoimmune thyroid disease: Old and new players. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6).
31. Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016;31(2):213-222.
32. Lontiris MI, Mazokopakis EE. 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. *Hell J Nucl Med.* 2017;20(1):51-56.
33. Pałkowska-Goździk E, Lachowicz K, Rosołowska-Huszcz D. Effects of Dietary Protein on Thyroid Axis Activity. *Nutrients.* 2017;10(1):5. Objavljeno 22 prosinca 2017.
34. Perricone C, Versini M, Ben-Ami D, et al. Smoke and autoimmunity: The fire behind the disease. *Autoimmun Rev.* 2016;15(4):354-374.
35. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(5):687-696.
36. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-499.
37. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far?. *J Immunol Res.* 2015;2015:979167.
38. Mendes D, Alves C, Silverio N, Batel Marques F. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J.* 2019;8(3):130-143.

39. Mendes D, Alves C, Silverio N, Batel Marques F. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J*. 2019;8(3):130-143.
40. Motohashi N, Vadapalli J, Vanam A, Gollapudi R. The Impact of Nutrition on Hashimoto ' s Thyroiditis Patients : An Overview. *J Clin Nutr Metab*. 2018;2–7.
41. Lei Y, Yang J, Li H, Zhong H, Wan Q. Changes in glucose-lipid metabolism, insulin resistance, and inflammatory factors in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(7):e22929.
42. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):133-141.
43. Nderstigt C, Corssmit EP, de Koning EJ, Dekkers OM. Incidence and prevalence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016;30(3):420-425.
44. Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulin resistance and thyroid disorders. *Endokrynol Pol*. 2014;65(1):70-76.
45. SOLTER, M. Zagreb: Bolesti Štitnjače : Klinička Tireoidologija. Medicinska naklada. Zagreb.2007.
46. Brent GA, Weetman AP. Hypothyroidism and Thyroiditis. 13th. *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier Inc.; 416–448 p.
47. Ott J, Promberger R, Kober F, et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter [published correction appears in *Thyroid*. 2011;21(4):467]. *Thyroid*. 2011;21(2):161-167.
48. Solter D, Solter M. Thyrotropin and thyroid hormone economy in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin Croat*. 2015;54(1):52-56.
49. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-1751.
50. Naik V. Using T3 For Treatment of Hypothyroidism - What the Evidence Say? *J Endocrinol Thyroid Res*. 2017;2(2):2–5.
51. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3466-3474.

52. Kawicka A, Regulska-Ilow B, Regulska-Ilow B. Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. *Postepy Hig Med Dosw.* 2015;69:80-90.
53. Reber E, Gomes F, Vasiloglou MF, Schuetz P, Stanga Z. Nutritional Risk Screening and Assessment. *J Clin Med.* 2019;8(7):1065.
54. Klapac T. Uloga unosa selenija hranom u etiologiji endemske nefropatije (Disertacija). 2001. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:109:534512> Pristupljeno: 7.6.2021
55. Whelan K, Martin LD, Staudacher HM, Lomer MCE. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J Hum Nutr Diet.* 2018;31(2):239-255.
56. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):981-1000.
57. Giannakou M, Saltiki K, Mantzou E, et al. The effect of obesity and dietary habits on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Connect.* 2018;7(9):990-997.
58. Irena P, Edyta G, Iwona S, Aleksandra Role B, Puszkarcz I, Guty E, et al. Role of food and nutrition in pathogenesis and prevention of Hashimoto's thyroiditis Stanisław Tarnowski State Vocational Academy Tarnobrzeg. 2018;8(7):394–401.
59. Song RH, Wang B, Yao QM, Li Q, Jia X, Zhang JA. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2019;10:2349.
60. Mousa U, Bozkuş Y, Kut A, Demir CC, Tutuncu NB. Fat distribution and metabolic profile in subjects with Hashimoto's thyroiditis. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2018;14(1):105-112.
61. Liu S, An Y, Cao B, Sun R, Ke J, Zhao D. The Composition of Gut Microbiota in Patients Bearing Hashimoto's Thyroiditis with Euthyroidism and Hypothyroidism. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:5036959.
62. Ruiz-Núñez B, Pruijboom L, Dijk-Brouwer DA, Muskiet FA. Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context. *J Nutr Biochem.* 2013;24(7):1183-1201.
63. Rizzetto L, Fava F, Tuohy KM, Selmi C. Connecting the immune system, systemic chronic inflammation and the gut microbiome: The role of sex. *J Autoimmun.* 2018;92:12-34.

64. Poplawska-Kita A, Siewko K, Telejko B, Kosciuszko-Zdrodowska M, Hryniewicka J, Szelachowska M, et al. Body mass analysis in patients with Hashimoto thyroiditis. *Endocr Abstr.* 2014;4(1):18–23.
65. Talebi S, Ghaedi E, Sadeghi E, et al. Trace Element Status and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2020;197(1):1-14.
66. McCray CJ, Agarwal SK. Stress and Autoimmunity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(1):1–18.
67. Ruggeri RM, Giovinazzo S, Barbalace MC, Cristani M, Alibrandi A, Vicchio TM, et al. Influence of Dietary Habits on Oxidative Stress Markers in Hashimoto’s Thyroiditis. *Thyroid.* 2021;31(1):96–105.
68. Mechanick JI, Brett EM, Chausmer AB, Dickey RA, Wallach S; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical use of dietary supplements and nutraceuticals [published correction appears in *Endocr Pract.* 2008 Sep;14(6):802-3. Mechanick, Jeffrey I, Brett, Elise M, Chausmer, Arthur B, Dickey, Richard A, Wallach, Stanley. *Endocr Pract.* 2003;9(5):417-470.
69. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid.* 2010;20(10):1163-1173.
70. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function?. *Nutrients.* 2020;12(6):1769.
71. Fröhlich E, Wahl R. Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30(8):479-490.
72. Köhling HL, Plummer SF, Marchesi JR, Davidge KS, Ludgate M. The microbiota and autoimmunity: Their role in thyroid autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2017;183:63-74.
73. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207-214.
74. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-69.
75. Ishaq HM, Mohammad IS, Guo H, et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *Biomed Pharmacother.* 2017;95:865-874.



76. Zhao F, Feng J, Li J, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Thyroid*. 2018;28(2):175-186.
77. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des*. 2009;15(13):1546-1558.
78. Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):75-91.
79. Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms*. 2020;8(11):1715.
80. Cayres LCF, de Salis LVV, Rodrigues GSP, et al. Detection of Alterations in the Gut Microbiota and Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis. *Front Immunol*. 2021;12:579140.
81. Virili C, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S, Centanni M. Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(4):293-300.
82. Zhao S. Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid 2 axis 3. *J Chem Inf Model*. 2021;53(9):1689–99.
83. Khadka M, Kafle B, Sharma S, Khadga PK. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Irritable Bowel Syndrome. *J Univers Coll Med Sci*. 2018;4(2):1–5.
84. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4180-4184.
85. Patil AD. Link between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(3):307-309.
86. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2018;95:100-123.
87. Ford AC, Talley NJ, Walker MM, Jones MP. Increased prevalence of autoimmune diseases in functional gastrointestinal disorders: case-control study of 23471 primary care patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(7):827-834.
88. Skrypnik K, Suliburska J. Association between the gut microbiota and mineral metabolism. *J Sci Food Agric*. 2018;98(7):2449-2460.
89. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(6):815-827.
90. Kunc M, Gabrych A, Witkowski JM. Microbiome impact on metabolism and function of sex, thyroid, growth and parathyroid hormones. *Acta Biochim Pol*. 2016;63(2):189-201.

91. de Oliveira GLV, Leite AZ, Higuchi BS, Gonzaga MI, Mariano VS. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*. 2017;152(1):1-12.
92. Spaggiari G, Brigante G, De Vincentis S, et al. Probiotics Ingestion Does Not Directly Affect Thyroid Hormonal Parameters in Hypothyroid Patients on Levothyroxine Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:316.
93. Talebi S, Karimifar M, Heidari Z, Mohammadi H, Askari G. The effects of synbiotic supplementation on thyroid function and inflammation in hypothyroid patients: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020;48:102234.
94. Duntas LH. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. *Horm Metab Res*. 2015;47(10):721-726.
95. Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Is selenium supplementation in autoimmune thyroid diseases justified?. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(5):348-355.
96. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016;26(12):1681-1692.
97. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis?. *Hell J Nucl Med*. 2015;18(3):222-227.
98. Dold S, Zimmermann MB, Jukic T, et al. Universal Salt Iodization Provides Sufficient Dietary Iodine to Achieve Adequate Iodine Nutrition during the First 1000 Days: A Cross-Sectional Multicenter Study. *J Nutr*. 2018;148(4):587-598.
99. PRAVILNIK O SOLI. NN 70/2019-1472 Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2019\\_07\\_70\\_1472.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2019_07_70_1472.html) Pristupljeno: 3.6.2021.
100. 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*, 2017;6:15–21.
101. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Overview on Dietary Reference Values for the EU population as derived by the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA J*. 2017;4:1–15.
102. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251-1262.

103. O'Kane SM, Mulhern MS, Pourshahidi LK, Strain JJ, Yeates AJ. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review. *Nutr Rev.* 2018;76(6):418-431.
104. Choi WJ, Kim J. Dietary factors and the risk of thyroid cancer: a review. *Clin Nutr Res.* 2014;3(2):75-88.
105. Rasmussen LB, Carlé A, Jørgensen T, et al. Iodine intake before and after mandatory iodization in Denmark: results from the Danish Investigation of Iodine Intake and Thyroid Diseases (DanThyr) study. *Br J Nutr.* 2008;100(1):166-173.
106. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet.* 2012;379(9822):1256-1268.
107. Santos LR, Neves C, Melo M, Soares P. Selenium and Selenoproteins in Immune Mediated Thyroid Disorders. *Diagnostics (Basel).* 2018;8(4):70. Published 2018 Oct 4.
108. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium. *EFSA J.* 2014;12(10): 3846, 67 pp on Dietary Reference Values for selenium. *EFSA Journal* 2014;12(10):
109. Stoffaneller R, Morse NL. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients.* 2015;7(3):1494-1537.
110. Benvenga S, Feldt-Rasmussen U, Bonofiglio D, Asamoah E. Nutraceutical Supplements in the Thyroid Setting: Health Benefits beyond Basic Nutrition. *Nutrients.* 2019;11(9):2214.
111. Benvenga S, Feldt-Rasmussen U, Bonofiglio D, Asamoah E. Nutraceutical Supplements in the Thyroid Setting: Health Benefits beyond Basic Nutrition. *Nutrients.* 2019;11(9):2214.
112. Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4037-4047.
113. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J.* 2014;3(1):25-31.
114. Pirola I, Rotondi M, Cristiano A, et al. Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020;67(1):28-35.
115. Winther KH, Papini E, Attanasio R, Negro R, Hegedüs L. A 2018 European Thyroid Association Survey on the Use of Selenium Supplementation in Hashimoto's Thyroiditis. *Eur Thyroid J.* 2020;9(2):99-105.

116. Winther KH, Wichman JE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Insufficient documentation for clinical efficacy of selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis, based on a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(2):376-385.
117. Gianopoulou E, Margaritis K, Karampasi E, Grammatikopoulou MG, Chourdakis M. Selenium supplementation and Hashimoto's thyroiditis: An update. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;24(2018):177.
118. Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst KI, et al. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron. *EFSA J*. 2015;13(10).
119. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1461S-1467S.
120. Milman NT. A Review of Nutrients and Compounds, Which Promote or Inhibit Intestinal Iron Absorption: Making a Platform for Dietary Measures That Can Reduce Iron Uptake in Patients with Genetic Haemochromatosis. *J Nutr Metab*. 2020;2020:7373498.
121. Axling U, Önning G, Combs MA, Bogale A, Högström M, Svensson M. The Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on Iron Status and Physical Performance in Female Iron-Deficient Athletes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(5):1279.
122. Jašić M, Dedić L, Vukoja I, Čačić-Kenjerić D, Banjari I. Farmaceutske forme željeza u dodacima prehrani. *Hrana u Zdravlju i bolesti*. 2019;82–88.
123. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117383.
124. Brozović M. Suvremeni farmaceutski oblici željeza za oralnu i parenteralnu primjenu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, 2018.
125. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:846824.
126. Abdel Moety GAF, Ali AM, Fouad R, Ramadan W, Belal DS, Haggag HM. Amino acid chelated iron versus an iron salt in the treatment of iron deficiency anemia with pregnancy: A randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;210:242-246.
127. D-A-CH referenzewerte. Dostupno na: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/?L=0> Pristupljeno 17.5.2021.
128. Report of a Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. WHO. 2007;90(6):655–66.

129. Pawlak R, Berger J, Hines I. Iron Status of Vegetarian Adults: A Review of Literature. *Am J Lifestyle Med.* 2016;12(6):486-498.
130. Lippi G, Montagnana M, Targher G, Salvagno GL, Guidi GC. Prevalence of folic Acid and vitamin B12 deficiencies in patients with thyroid disorders. *Am J Med Sci.* 2008;336(1):50-52.
131. Erdal M, Sahin M, Hasimi A, Uckaya G, Kutlu M, Saglam K. Trace element levels in hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res.* 2008;123(1-3):1-7.
132. Centanni M, Marignani M, Gargano L, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med.* 1999;159(15):1726-1730.
133. Cellini M, Santaguida MG, Virili C, et al. Hashimoto's Thyroiditis and Autoimmune Gastritis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:92.
134. Soppi E.T. Iron deficiency is the main cause of symptom persistence in patients treated for hypothyroidism. 15th International Thyroid Congress, *Thyroid 2015*; 25,A-74.
135. Mohamed Shakir KM, Türton D, Aprill BS, Drake AJ, Eisold JF. Anemia: A cause of intolerance to thyroxine sodium. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(2):189-92.
136. Eftekhari MH, Simondon KB, Jalali M, et al. Effects of administration of iron, iodine and simultaneous iron-plus-iodine on the thyroid hormone profile in iron-deficient adolescent Iranian girls. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(4):545-552.
137. Ravanbod M, Asadipooya K, Kalantarhormozi M, Nabipour I, Omrani GR. Treatment of iron-deficiency anemia in patients with subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2013;126(5):420-424.
138. Vranešić Bender, D., Giljević, Z., Kušec, V., Laktašić Žerjavić, N., Bošnjak Pašić, M., Vrdoljak, E., Krznarić, Ž. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. *Liječnički vjesnik.* 2016; 138 (5-6), 0-0.
139. Mazokopakis EE, Kotsiris DA. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects. *Hell J Nucl Med.* 2014;17(1):37-40.
140. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol.* 2008;68(3):261-269.
141. Kostiukow A., Romanowski M.W., Ignaszak E., Poniewierski P., Jajor J., Samborski W. Autoimmune Diseases and Vitamin Deficiencies on Autoimmune Thyroiditis, With Special Attention to Hashimoto Thyroiditis. *Fam Med Med Sci Res.* 2018;07(03).

142. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(3):243-247.
143. Nodehi M, Ajami A, Izad M i sur. Effects of vitamin D supplements on frequency of CD4(+) T-cell subsets in women with Hashimoto's thyroiditis: a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73:1236–1243.
144. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenga S, Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev*. 2019;40(1):118-136.
145. Aktaş HŞ. Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. *Med Princ Pract*. 2020;29(4):364-370.
146. Ness-Abramof R, Nabriski DA, Braverman LE, et al. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci*. 2006;332(3):119-122.
147. Jaya Kumari S, Bantwal G, Devanath A, Aiyar V, Patil M. Evaluation of serum vitamin B12 levels and its correlation with anti-thyroperoxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disorders. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(2):217-220.
148. Vitamin B12 - MSD priručnici. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/poremecaji-prehrane/manjak-vitamina-ovisnost-ovijima-i-toksicnost/vitamin-b12> Pristupljeno: 19.6.2021.
149. Lippi G, Montagnana M, Targher G, Salvagno GL, Guidi GC. Prevalence of folic Acid and vitamin B12 deficiencies in patients with thyroid disorders. *Am J Med Sci*. 2008;336(1):50-52.
150. Ziaee A, Hajibagher Tehrani N, Hosseinkhani Z, Kazemifar A, Javadi A, Karimzadeh T. Effects of folic acid plus levothyroxine on serum homocysteine level in hypothyroidism. *Caspian J Intern Med*. 2012;3(2):417-420.
151. Costantini A, Pala MI. Thiamine and Hashimoto's thyroiditis: a report of three cases. *J Altern Complement Med*. 2014;20(3):208-211.
152. Rasic-Milutinovic Z, Jovanovic D, Bogdanovic G, Trifunovic J, Mutic J. Potential Influence of Selenium, Copper, Zinc and Cadmium on L-Thyroxine Substitution in Patients with Hashimoto Thyroiditis and Hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(2):79-85.
153. Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS One*. 2012;7(11):e50568.

154. DGE Referenzwerte Zink. Dostupno na :  
<https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/zink/?L=Pristupljeno:16.6.2021>.
155. Usama U, Jaffar Khan M, Fatima S, Fatima S. Role of Zinc in Shaping the Gut Microbiome; Proposed Mechanisms and Evidence from the Literature. *J Gastrointest Dig Syst.* 2018;08(01):8–11.
156. Maxwell C, Volpe SL. Effect of zinc supplementation on thyroid hormone function. A case study of two college females. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(2):188-194.
157. Mahmoodianfard S, Vafa M, Golgiri F, et al. Effects of Zinc and Selenium Supplementation on Thyroid Function in Overweight and Obese Hypothyroid Female Patients: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Am Coll Nutr.* 2015;34(5):391-399.
158. Betsy A, Binitha M, Sarita S. Zinc deficiency associated with hypothyroidism: an overlooked cause of severe alopecia. *Int J Trichology.* 2013;5(1):40-42.
159. Ertek S, Cicero AF, Caglar O, Erdogan G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens).* 2010;9(3):263-268.
160. Romano L, De Santis GL, Gualtieri P, Merra G. Thyroid disorders and Mediterranean diet: which way to prevent metabolic complications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(16):3531-3532.
161. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. The Effect of Gluten-Free Diet on Thyroid Autoimmunity in Drug-Naïve Women with Hashimoto's Thyroiditis: A Pilot Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(7):417-422.
162. Esposito T, Lobaccaro JM, Esposito MG, et al. Effects of low-carbohydrate diet therapy in overweight subjects with autoimmune thyroiditis: possible synergism with ChREBP. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2939-2946.
163. Abbott RD, Sadowski A, Alt AG. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet as Part of a Multi-disciplinary, Supported Lifestyle Intervention for Hashimoto's Thyroiditis. *Cureus.* 2019;11(4):e4556.
164. Diamanti A, Capriati T, Bizzarri C, Ferretti F, Ancinelli M, Romano F, et al. Autoimmune diseases and celiac disease which came first: Genotype or gluten? *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(1):67–77.
165. Rose S, Strombom A. Preventing Thyroid Diseases with a Plant-Based Diet, While Ensuring Adequate Iodine Status. *Glob J Oto,* 2020; 21(4): 556069.

166. Kaličanin D, Brčić L, Ljubetić K, et al. Differences in food consumption between patients with Hashimoto's thyroiditis and healthy individuals. *Sci Rep.* 2020;10(1):10670.
167. Tubili C, Morviducci L, Nardone MR, Tubili F, De Falco D, Di Folco U. Thyroid and food: A Mediterranean perspective. *Med J Nutrition Metab.* 2012;5(3):195–203.
168. Šarkanj B, Kipčić D, Vasić-Rački Đ, Delaš F, Galić K, Katalenić M, et al. Kemijske i fizikalne opasnosti u hrani. *HAH.* 2010. 56–58 p.
169. Felker P, Bunch R, Leung AM. Concentrations of thiocyanate and goitrin in human plasma, their precursor concentrations in brassica vegetables, and associated potential risk for hypothyroidism. *Nutr Rev.* 2016;74(4):248-258.
170. Doerge DR, Sheehan DM. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect.* 2002;110 Suppl 3(Suppl 3):349-353.
171. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ, et al. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1442-1449.
172. Yeliosof O, Silverman LA. Veganism as a cause of iodine deficient hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(1):91-94.
173. Gaitan E, Lindsay RH, Reichert RD, et al. Antithyroid and goitrogenic effects of millet: role of C-glycosylflavones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(4):707-714.
174. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients.* 2019;11(1):170. Published 2019 Jan 15.
175. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev.* 2018;17(12):1169-1175.
176. McKnight G. The Use of a Gluten-Free Diet as Treatment for Hashimoto's Thyroiditis. *Capstone Showc.* 2020;(c):5–6.
177. Wémeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones (Athens).* 2013;12(1):39-45.
178. Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(9):507-515.
179. Volta U, De Giorgio R, Caio G, Uhde M, Manfredini R, Alaedini A. Nonceliac Wheat Sensitivity: An Immune-Mediated Condition with Systemic Manifestations. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(1):165-182.



180. Volta U, De Giorgio R, Caio G, Uhde M, Manfredini R, Alaedini A. Nonceliac Wheat Sensitivity: An Immune-Mediated Condition with Systemic Manifestations. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(1):165-182.
181. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016;26(7):880-890.
182. Sun X, Lu L, Yang R, Li Y, Shan L, Wang Y. Increased Incidence of Thyroid Disease in Patients with Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168708.
183. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1165:195-205.
184. Potter M, Walker MM, Talley NJ. Non-coeliac gluten or wheat sensitivity: emerging disease or misdiagnosis?. *Med J Aust.* 2017;207(5):211-215.
185. Losurdo G, Principi M, Iannone A, et al. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm. *World J Gastroenterol.* 2018;24(14):1521-1530.
186. Dieterich W, Schuppan D, Schink M, et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clin Nutr.* 2019;38(2):697-707.
187. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut.* 2001;49(4):502-505.
188. Passali M, Josefsen K, Frederiksen JL, Antvorskov JC. Current Evidence on the Efficacy of Gluten-Free Diets in Multiple Sclerosis, Psoriasis, Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Diseases. *Nutrients.* 2020;12(8):2316.
189. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, et al. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Horm Res.* 1999;51(3):124-127.
190. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res.* 2007;5(3):184-192.
191. Metso S, Hyytiä-Ilmonen H, Kaukinen K, et al. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(1):43-48.
192. Dennis M, Lee AR, McCarthy T. Nutritional Considerations of the Gluten-Free Diet. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(1):53–72.

193. Usai-Satta P, Oppia F, Lai M, Cabras F. Motility Disorders in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity: The Impact of a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2018;10(11):1705.
194. Gibson PR. History of the low FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32 Suppl 1:5-7.
195. Pimentel M, Morales W, Pokkunuri V, et al. Autoimmunity Links Vinculin to the Pathophysiology of Chronic Functional Bowel Changes Following *Campylobacter jejuni* Infection in a Rat Model. *Dig Dis Sci*. 2015;60(5):1195-1205.
196. Casas R, Sacanella E, Urpí-Sardà M, et al. The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS One*. 2014;9(6):e100084.
197. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and Vascular Effect of the Mediterranean Diet. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4716.
198. Casas R, Sacanella E, Estruch R. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14(4):245-254.
199. Sedaghat F, Jessri M, Behrooz M, Mirghotbi M, Rashidkhani B. Mediterranean diet adherence and risk of multiple sclerosis: a case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(2):377-384.
200. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14(12A):2274-2284.
201. Zupo R, Castellana F, Panza F, et al. Adherence to a Mediterranean Diet and Thyroid Function in Obesity: A Cross-Sectional Apulian Survey. *Nutrients*. 2020;12(10):3173.
202. Yannakoulia M, Kontogianni M, Scarmeas N. Cognitive health and Mediterranean Diet: Just diet or lifestyle pattern? *Ageing Res Rev*. 2015;20:74–8.
203. Romagnolo DF, Selmin OI. Mediterranean Diet and Prevention of Chronic Diseases. *Nutr Today*. 2017;52(5):208-222.
204. Savas E, Sahin AZ, Aksoy SN, Tascan A, Sayiner ZA, Ozkaya M. Serum levels of inflammatory markers in patients with thyroid dysfunction and their association with autoimmunity status. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(2):4485–90.
205. Katz Sand I. The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(3):150-160.

206. Jin Q, Black A, Kales SN, Vatter D, Ruiz-Canela M, Sotos-Prieto M. Metabolomics and Microbiomes as Potential Tools to Evaluate the Effects of the Mediterranean Diet. *Nutrients*. 2019;11(1):207. Published 2019 Jan 21.
207. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020;12(2):381. Published 2020 Jan 31.
208. Merra G, Noce A, Marrone G, et al. Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2020;13(1):7.
209. Zito FP, Polese B, Vozzella L, et al. Good adherence to mediterranean diet can prevent gastrointestinal symptoms: A survey from Southern Italy. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(4):564-571.
210. Forsyth C, Kouvari M, D'Cunha NM, et al. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatol Int*. 2018;38(5):737-747.
211. Babio N, Bulló M, Basora J, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(8):563-570.
212. Vitale M, Masulli M, Calabrese I, et al. Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study. *Nutrients*. 2018;10(8):1067.
213. Chen WH, Chen YK, Lin CL, Yeh JH, Kao CH. Hashimoto's thyroiditis, risk of coronary heart disease, and L-thyroxine treatment: a nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):109-114.
214. Mekki K, Bouzidi-bekada N, Kaddous A, Bouchenak M. Mediterranean diet improves dyslipidemia and biomarkers in chronic renal failure patients. *Food Funct*. 2010;1(1):110-115.
215. Anagnostis P, Paschou SA, Goulis DG, Athyros VG, Karagiannis A. Dietary management of dyslipidaemias. Is there any evidence for cardiovascular benefit?. *Maturitas*. 2018;108:45-52.
216. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*. 2014;5(3):330S-6S. Published 2014 May 14.

217. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
218. Santos-Palacios S, Brugos-Larumbe A, Guillén-Grima F, Galofré JC. A cross-sectional study of the association between circulating TSH level and lipid profile in a large Spanish population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(6):874-881.
219. Bakaloudi DR, Halloran A, Rippin HL, et al. Intake and adequacy of the vegan diet. A systematic review of the evidence. *Clin Nutr*. 2021;40(5):3503-3521.
220. Yang Y, Zhang J, Wu G, Sun J, Wang Y, Guo H, et al. Dietary methionine restriction regulated energy and protein homeostasis by improving thyroid function in high fat diet mice. *Food Funct*. 2018;9(7):3718–31.
221. Craig WJ, Mangels AR; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(7):1266-1282.
222. Tonstad S, Nathan E, Oda K, Fraser G. Vegan diets and hypothyroidism. *Nutrients*. 2013;5(11):4642-4652.
223. Rizzo G, Baroni L. Soy, Soy Foods and Their Role in Vegetarian Diets. *Nutrients*. 2018;10(1):43.
224. Matana A, Torlak V, Brdar D, et al. Dietary Factors Associated with Plasma Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin Antibodies. *Nutrients*. 2017;9(11):1186.
225. Rojahn R. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Am J Nurs*. 2011;111(3):69.
226. Pitt CE. Cutting through the Paleo hype: The evidence for the Palaeolithic diet. *Aust Fam Physician*. 2016;45(1):35-38.
227. Mische LJ, Mowry EM. The Evidence for Dietary Interventions and Nutritional Supplements as Treatment Options in Multiple Sclerosis: a Review. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(4):8. Published 2018 Mar 17.
228. Altowajri G, Fryman A, Yadav V. Dietary Interventions and Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(3):1–10.
229. Lindeberg S, Jönsson T, Granfeldt Y, et al. A Palaeolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease. *Diabetologia*. 2007;50(9):1795-1807.
230. Jönsson T, Granfeldt Y, Ahrén B, et al. Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:35.

231. Wahls TL, Chenard CA, Snetselaar LG. Review of Two Popular Eating Plans within the Multiple Sclerosis Community: Low Saturated Fat and Modified Paleolithic. *Nutrients*. 2019;11(2):352.
232. Whalen KA, Judd S, McCullough ML, Flanders WD, Hartman TJ, Bostick RM. Paleolithic and Mediterranean Diet Pattern Scores Are Inversely Associated with All-Cause and Cause-Specific Mortality in Adults. *J Nutr*. 2017;147(4):612-620.
233. Avard N, Grant SJ. A case report of a novel, integrative approach to Hashimoto's thyroiditis with unexpected results. *Adv Integr Med*. 2018;5(2):75–9.
234. Manousou S, Stål M, Larsson C, et al. A Paleolithic-type diet results in iodine deficiency: a 2-year randomized trial in postmenopausal obese women. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(1):124-129.
235. Noakes TD, Windt J. Evidence that supports the prescription of low-carbohydrate high-fat diets: a narrative review. *Br J Sports Med*. 2017;51(2):133-139.
236. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol*. 2019;13(5):689-711.e1.
237. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 8:3-5.
238. Kose E, Guzel O, Demir K, Arslan N. Changes of thyroid hormonal status in patients receiving ketogenic diet due to intractable epilepsy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(4):411-416.
239. Katz Sand I. The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(3):150-160.
240. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2019;11(5):962.
241. Martinez B, Ortiz RM. Thyroid Hormone Regulation and Insulin Resistance: Insights From Animals Naturally Adapted to Fasting. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(2):141-151.
242. Fery F, Bourdoux P, Christophe J, Balasse EO. Hormonal and metabolic changes induced by an isocaloric isoproteinic ketogenic diet in healthy subjects. *Diabete Metab*. 1982;8(4):299-305.
243. Iacovides S, Goble D, Paterson B, Meiring RM. Three consecutive weeks of nutritional ketosis has no effect on cognitive function, sleep, and mood compared with a high-

- carbohydrate, low-fat diet in healthy individuals: a randomized, crossover, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(2):349-357.
244. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, et al. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(8):1203-1212.
  245. Panizza CE, Lim U, Yonemori KM, et al. Effects of Intermittent Energy Restriction Combined with a Mediterranean Diet on Reducing Visceral Adiposity: A Randomized Active Comparator Pilot Study. *Nutrients.* 2019;11(6):1386. Published 2019 Jun 20.
  246. Lessan N, Ali T. Energy Metabolism and Intermittent Fasting: The Ramadan Perspective. *Nutrients.* 2019;11(5):1192. Published 2019 May 27.
  247. Boelen A, Wiersinga WM, Fliers E. Fasting-induced changes in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Thyroid.* 2008;18(2):123-129.
  248. Azizi F. Islamic fasting and thyroid hormones. *Hepat Mon.* 2015;15(4):14–6. Azizi F. Islamic fasting and thyroid hormones. *Int J Endocrinol Metab.* 2015;13(2):e29248. Published 2015 Apr 25.
  249. Sheikh A, Mawani M, Mahar SA. Impact of Ramadan fasting on thyroid status and quality of life in patients with primary hypothyroidism: a prospective cohort study from Karachi, Pakistan. *Endocr Pract.* 2018;24(10):882-888.
  250. Patel VI, B. K. A. A comparative study on outcomes of preprandial versus postprandial thyroid function test. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2019;5(6):1662.
  251. Dabbous Z, Alowainati B, Darwish S, Ali H, Farook S, Al Malaheem M, et al. A Prospective Study Comparing Two-Time Points of Thyroid Hormone Replacement during the Holy Month of Ramadan. *Int J Endocrinol.* 2019;2019.
  252. Zaboon IA, Alidrisi HA, Hussein IH, et al. Best Time for Levothyroxine Intake in Ramadan (THYRAM): Basrah Experience. *Int J Endocrinol Metab.* 2020;18(2):e94325.
  253. Or Koca A, Dağdeviren M, Altay M. Should the dose of levothyroxine be changed in hypothyroidism patients fasting during Ramadan?. *Turk J Med Sci.* 2020;50(4):784-788.
  254. Konijeti GG, Kim N, Lewis JD, et al. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(11):2054-2060.
  255. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.
  256. Soon TK, Ting PW. Thyroid Diseases and Diet Control. *J Nutr Disord Ther.* 2018;08(01):8–12.

257. Wojtas N, Wadolowska L, Bandurska-Stankiewicz E. Evaluation of Qualitative Dietary Protocol (Diet4Hashi) Application in Dietary Counseling in Hashimoto Thyroiditis: Study Protocol of a Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 2;16(23):4841.
258. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(6):781–92.
259. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;355(2):240–8.
260. Schweizer U, Towell H, Vit A, Rodriguez-Ruiz A, Steegborn C. Structural aspects of thyroid hormone binding to proteins and competitive interactions with natural and synthetic compounds. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;458:57-67.
261. Murthy MB, Murthy BK. Thyroid disruptors and their possible clinical implications. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(4):542-543.
262. Mazer NA. Interaction of estrogen therapy and thyroid hormone replacement in postmenopausal women. *Thyroid*. 2004;14 Suppl 1:S27-S34.
263. McMillan M, Rotenberg KS, Vora K, et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs R D*. 2016;16(1):53-68.
264. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements-A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3):206.
265. Chon DA, Reisman T, Weinreb JE, Hershman JM, Leung AM. Concurrent Milk Ingestion Decreases Absorption of Levothyroxine. *Thyroid*. 2018;28(4):454-457.
266. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, Amital H, Shoenfeld Y. Coffee and autoimmunity: More than a mere hot beverage!. *Autoimmun Rev*. 2017;16(7):712-721.
267. Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid*. 2008;18(3):293-301.
268. Deiana L, Marini S, Mariotti S. Ingestion of large amounts of papaya fruit and impaired effectiveness of levothyroxine therapy. *Endocr Pract*. 2012;18(1):98-100.
269. Singh N, Weisler SL, Hershman JM. The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid*. 2001;11(10):967-971.
270. Cellini M, Santaguida MG, Gatto I, et al. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):E1454-E1458.

271. Asik M, Gunes F, Binnetoglu E, et al. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. *Endocrine*. 2014;46(2):279-284.
272. Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(1):147–50.
273. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. The Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Levothyroxine-Treated Women with Hashimoto's Thyroiditis and Normal Vitamin D Status. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(4):229-233.
274. Rostami R, Aghasi MR, Mohammadi A, Nourooz-Zadeh J. Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function. *Clin Biochem*. 2013;46(4-5):308-312.
275. Ruggeri RM, Vicchio TM, Cristani M, et al. Oxidative Stress and Advanced Glycation End Products in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2016;26(4):504-511.
276. Ates I, Yilmaz FM, Altay M, Yilmaz N, Berker D, Güler S. The relationship between oxidative stress and autoimmunity in Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):791-799.
277. Bektas Uysal H, Ayhan M. Autoimmunity affects health-related quality of life in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32(8):427-433.
278. Winther KH, Watt T, Bjørner JB, et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:115.
279. Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, Marcocci C, Guglielmi R, Papini E. A 2016 Italian Survey about the Clinical Use of Selenium in Thyroid Disease. *Eur Thyroid J*. 2016;5(3):164-170.
280. Jolliffe DA, Walton RT, Griffiths CJ, Martineau AR. Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: Review of genetic association studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:18-29.
281. Mele C, Caputo M, Bisceglia A, et al. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Nutrients*. 2020;12(5):1444.
282. Harper AE. Dietary guidelines for Americans. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(1):121-123.
283. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:82-90.



284. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 1999;117(2):297-303.
285. Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):753-758.
286. Yancy WS Jr, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)*. 2005;2:34. Published 2005 Dec 1.
287. Leech B, McEwen B, Sekyere EO. Diet, Digestive Health, and Autoimmunity: The Foundations to an Autoimmune Disease Food Pyramid - Part 2. *Altern Complement Ther*. 2020;26(4):158–67.
288. Choi IY, Piccio L, Childress P, et al. A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Rep*. 2016;15(10):2136-2146.

## Prilog 1. Interakcija hrane/dodataka prehrani s LT4

AUTOR (GODINA)	ISPITANICI	LT4 DOZA ( $\mu\text{g}/\text{dan}$ )	LT4 OBLIK	VRSTA HRANE	OPAŽENI UTJECAJ	MEHANIZAM INTERAKCIJE	PREPORUKE ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE
Wenzel i sur. (1977)	ND	100	tableta	ND	smanjenje apsorpcije LT4 za 15 %	ND	ND
Lamson i sur. (2004)	48, zdravi	600	tableta	doručak, 950 kcal	smanjenje AUC0-48h za 38-40 %, smanjenje Cmax za 40-49 %	ND	ND
Perez i sur. (2013)	42, hipotireoza	98 ± 35	tableta	doručak, 162-381 kcal	povećanje razine TSH za 64 %	ND	ND
Liel i sur. (1996)	13, hipotireoza	50-470	ND	preh. vlakna (kruh od cjelovitih žitarica, granola, psyllium)	povećanje razine TSH (7,4 – 50 mU/L); malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	ne-specifična adsorpcija prehrambenih vlakana za LT4	preporuka odvajati unos prehrambenih vlakana i LT4 barem za jedan sat, nadzirati parametre štitnjače, prilagoditi unos LT4 po potrebi
Chiu i sur. (1998)	8, zdravi	600	tableta	vlakna (psyllium)	smanjenje apsorpcije LT4 za 8 %; malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	ne-specifična adsorpcija prehrambenih vlakana za LT4	preporuka odvajati unos prehrambenih vlakana i LT4 barem za jedan sat, nadzirati parametre štitnjače, prilagoditi unos LT4 po potrebi
Bell i sur. (2001)	1, hipotireoza	200	tableta	napitak na bazi proteina soje	poteškoće prilikom smanjivanja razine TSH; malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	adsorpcija LT4 na površinu proteina soje	preporuka odvajati unos sojinih proteina i LT4 barem za jedan sat, nadzirati parametre štitnjače, prilagoditi unos LT4 po potrebi
Persiani i sur. (2015)	12, hipotireoza	25-125	tableta	suplement na bazi soje	nema statistički značajne promjene razine hormona	ND	ND
Chon i sur. (2018)	10, zdravi	1000	tableta	kravlje mlijeko	smanjenje TT4 u serumu za 7,8 %, smanjenje AUC za 8 %; smanjena bioraspoloživost LT4	vjerojatna adsorpcija LT4 na kazein	ND
Benvenga i sur. (2008)	6, hipotireoza 9, zdravi	200	tableta	espresso	prosječno smanjenje razine T4 za 36 %, vrhunac T4 za 30 %, tmax odgođeno za 38 minuta; malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	sekvestracija LT4	odgoda uzimanja kave jedan sat nakon primjene LT4, promjena formulacije iz tablete u tekućinu/gel/kapsulu
		200	tableta	espresso	prosječno smanjenje razine T4 za 24 %, vrhunac T4 za 19 %, tmax odgođeno za 43 minuta; malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	sekvestracija LT4	odgoda uzimanja kave jedan sat nakon primjene LT4, promjena formulacije iz tablete u tekućinu/gel/kapsulu
Sindoni i sur. (2009)	6, hipotireoza	1,6-2,2/kg	tableta	espresso, kavovina (ječam)	vrjednosti TSH nisu uspješno dovedene u normalne razine vrjednosti; malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	sekvestracija LT4	odgoda uzimanja kave jedan sat nakon primjene LT4, promjena formulacije iz tablete u tekućinu/gel/kapsulu
Wegrzyn i sur. (2016)	1, zdravi	175	tableta	filter kava	klinički znakovi hipotireoze (razina TSH 8,27 mU/L); malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	sekvestracija LT4	odgoda uzimanja kave jedan sat nakon primjene LT4, promjena formulacije iz tablete u tekućinu/gel/kapsulu
Tesic i sur. (2018)	1, hipotireoza	200-700	tableta	sok i čaj od mente	povećanje razine TSH (> 100 mU/L), smanjenje razine fT4 (5,9 pmol/L), nemoguće detektirati razinu fT3	ND	ND
Dejana i sur. (2012)	1, hipotireoza 1, hipotireoza	1,6/kg	ND	papaya	povećanje razine TSH (25 mU/L); malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nepoznat mehanizam djelovanja	nedovoljno dokaza za sastavljanje preporuka; izbjegavati prekomjeran unos
		1,6/kg	ND	papaya	povećanje razine TSH (0,8 do 15 mU/L), smanjenje razine fT3 i fT4; malapsorpcija	nepoznat mehanizam djelovanja	nedovoljno dokaza za sastavljanje preporuka; izbjegavati prekomjeran unos

					LT4, oslabljena učinkovitost liječenja		
Singh i sur. (2000)	7, zdravi	1000	tableta	CaCO <sub>3</sub>	smanjenje apsorpcije LT4 (83,7 % do 53,7 %), tmax odgođeno (2 na 4 h)	ND	ND
Schneyer i sur. (1998)	3, hipotireoza	125-325	ND	CaCO <sub>3</sub>	povećanje razine TSH (7,3 do 13,3 mU/L); malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2-4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće
Csako i sur. (2001)	1, hipotireoza	175-188	ND	CaCO <sub>3</sub>	povećanje razine TSH (41,4 mU/L); malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2-4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće
Butner i sur. (2000)	1, hipotireoza	150	ND	CaCO <sub>3</sub>	povećanje razine TSH (21,85 mU/L); malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2-4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće
Mazokopakis i sur. (2008)	1, hipotireoza	88	ND	CaCO <sub>3</sub>	povećanje razine TSH (9,8 mU/L), smanjenje razine fT4 (0,2 ng/dl); malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2-4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće
Irving i sur. (2015)	450, hipotireoza	ND	tableta	CaCO <sub>3</sub>	povećanje razine TSH do 5 mU/L kod 4,4 % pacijenata; malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2-4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće
Diskin i sur. (2007)	65, hipotireoza	95-98	ND	CaCO <sub>3</sub>	povećanje razine TSH (23,8 ± 19,5 mU/L); malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2-4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće
Zamfirescu i sur. (2011)	8, zdravi	1000	tableta	CaCO <sub>3</sub> , kalcijev citrat, kalcijev acetat	smanjenje apsorpcije LT4 za 20-25 %; malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2-4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće
Morini i sur. (2019)	50, hipotireoza	1,47/kg	tableta	kalcijevi suplementi	povećanje razine TSH (3,33 ± 1,93 mU/L); malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2-4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće

Benvenega i sur. (2017)	12, hipotireoza	1,7/kg	tekuća forma i tableta	CaCO3	smanjenje razine TSH kod tekuće forme u odnosu na tabletu ( $2,15 \pm 1,4$ mU/L vs. $8,74 \pm 7,2$ mU/L); malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2–4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće
Campbell i sur. (1992)	14, hipotireoza	75-150	ND	željezo sulfat	povećanje razine TSH ( $1,6$ do $5,4$ mU/L); malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2–4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće
Shakir i sur. (1997)	1, hipotireoza	150	ND	željezo sulfat	povećanje razine TSH ( $56$ mU/L), smanjenje razine fT4 ( $0,48$ ng/dL); malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2–4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće
Leger i sur. (1999)	1, hipotireoza	ND	ND	željezo fumarat	povećanje razine TSH ( $243$ mU/L), smanjenje razine fT4 ( $< 0,52$ pmol/L)	ND	ND
Irving i sur. (2015)	429, hipotireoza	ND	tableta	suplementi željeza	povećanje razine TSH kod 7,5 % pacijenata	ND	ND
Benvenega i sur. (2017)	8, hipotireoza	1,7/kg	tekuća forma i tableta	željezov sulfat	smanjenje razine TSH kod tekuće forme u odnosu na tabletu ( $1,68 \pm 0,9$ mU/L vs. $8,74 \pm 7,2$ mU/L)	ND	ND
Pinchera i sur. (1965)	ND	ND	ND	sojini proizvodi (napitci na bazi sojinih proteina, dojenačke formule na bazi soje)	malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	adsorpcija LT4 na površinu proteina soje	preporuka odvajati unos sojinih proteina i LT4 barem za jedan sat, nadzirati parametre štitnjače, prilagoditi unos LT4 po potrebi
Chorazy i sur. (1995)	ND	ND	ND	sojini proizvodi (napitci na bazi sojinih proteina, dojenačke formule na bazi soje)	malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	adsorpcija LT4 na površinu proteina soje	preporuka odvajati unos sojinih proteina i LT4 barem za jedan sat, nadzirati parametre štitnjače, prilagoditi unos LT4 po potrebi
Jabbar i sur. (1997)	ND	ND	ND	sojini proizvodi (napitci na bazi sojinih proteina, dojenačke formule na bazi soje)	malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	adsorpcija LT4 na površinu proteina soje	preporuka odvajati unos sojinih proteina i LT4 barem za jedan sat, nadzirati parametre štitnjače, prilagoditi unos LT4 po potrebi
Fruzza i sur. (2021)	ND	ND	ND	sojini proizvodi (napitci na bazi sojinih proteina, dojenačke formule na bazi soje)	malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	adsorpcija LT4 na površinu proteina soje	preporuka odvajati unos sojinih proteina i LT4 barem za jedan sat, nadzirati parametre štitnjače, prilagoditi unos LT4 po potrebi
Conrad i sur. (2004)	ND	ND	ND	sojini proizvodi (napitci na bazi sojinih proteina, dojenačke formule na bazi soje)	malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	adsorpcija LT4 na površinu proteina soje	preporuka odvajati unos sojinih proteina i LT4 barem za jedan sat, nadzirati parametre štitnjače, prilagoditi unos LT4 po potrebi
Vita i sur. (2013)	ND	ND	ND	kava (espresso, filter kava, kavovina (ječam))	malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	sekvencijalno LT4	odgoda uzimanja kave jedan sat nakon primjene LT4, promjena formulacije

							iz tablete u tekućinu/gel/kapsulu
Capelli i sur. (2014)	ND	ND	ND	kava (espresso, filter kava, kavovina (ječam))	malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	sekvestracija LT4	odgoda uzimanja kave jedan sat nakon primjene LT4, promjena formulacije iz tablete u tekućinu/gel/kapsulu
Singh i sur. (2000)	ND	ND	ND	kalcij (karbonat, acetat, citrat)	malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2-4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće
Fiaux i sur. (2010)	ND	ND	ND	željezo (citrat, fumarat)	malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2-4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće
Atruksang i sur. (2019)	ND	ND	ND	željezo (citrat, fumarat)	malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2-4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće
Mazokopakis i sur. (2006)	ND	ND	ND	željezo (citrat, fumarat)	malapsorpcija LT4, oslabljena učinkovitost liječenja	nespecifična adsorpcija LT4, stvaranje netopivih ili teško topljivih kompleksa u crijevima	preporuka odgode unosa za 2-4 sata nakon LT4 administracije, promjena formulacije iz tablete do tekućine /gela/kapsule, pratiti parametre štitnjače češće

## Prilog 2. Opći prehrambeni savjeti za oboljele od HT-a

### OPĆI PREHRAMBENI SAVJETI ZA OBOLJELE OD HASHIMOTO TIREOIDITISA

provođenje uravnotežene, raznolike i umjerene prehrane temeljene na smjernicama pravilne prehrane za opću populaciju

redovita konzumacija 3-5 obroka /dan koji osiguravaju deficitarne hranjive tvari i stabilnu kontrolu glikemije

prilagodavanje energetske vrijednosti individualnim potrebama pacijenta

unos kompletnih proteina :

- povećanje unosa od preporučenih 10–15% energije na 15–25% PDU riba,
- jaja iz organskog uzgoja, perad i organsko meso

unos nezasićenih masnih kiselina :

- maslinovo ulje, avokado, uljana repica, orašasti plodovi i sjemenka, riba

unos složenih ugljikohidrata i prehrambenih vlakana:

- cjelovite žitarice, sjemenke, mahunarke, povrće i voće

u rizičnih skupina s dijagnosticiranim komorbiditetima preporuča se isključiti ili ograničiti unos prehrambenih antigena ili intolerabilnih komponenti iz hrane

- goitrogena ukoliko je prisutan suboptimalan status joda
- glutena ukoliko je utvrđena celijakija ili NCOP
- laktoze ukoliko je utvrđena laktoza intolerancija
- FODMAP ukoliko je utvrđen SIBO/ IBS i/ili drugi FGID-ovi.

- suplementacija mikronutrijentima kod suboptimalnog statusa ili dokazanog deficita

- suplemenacija probiotskim kulturama u slučaju disbioze; kod simptoma tipičnih za SIBO/IBS i/ili druge FGID-ove

- izbjegavanje ili ograničenje konzumacije šećera, zaslađenih i energetskih pića ( $\leq 1x$  tjedno)
- ograničenje konzumacije alkohola
- izbjegavanje ili ograničenje konzumacije hrane bogate zasićenim mastima i rafiniranim ugljikohidratima brze i tzv. ultraprerađene hrane ( $\leq 1x$  tjedno)
- ograničiti prekomjerni kumulativni unos joda (veće količine jodirane soli, industrijski procesiranu hranu)
- izbjegavati nekontroliranu suplementaciju joda zbog rizika od prekomjernog unosa
- (preparati sušenih algi, jodne otopine, dodaci prehrani koji sadrže jod)

uravnotežen i raznolik unos prehrambenih izvora ključnih mikronutrijenata (navedene namirnice ubrajaju se u najveće izvore pojedinih nutrijenata):

vitamini B skupine:  
iznutrice, meso, riba, jaja, integralne žitarice, mahunarke, zeleno lisnato povrće

cink: bučine i lanene sjemenke, orašasti plodovi, cjelovite žitarice i pseudožitarice, crveno meso i jaja

selen: brazilski orah, crveno meso i tamno meso peradi, ribe i školjkaši, kvasac, cjelovite žitarice, sjemenke i gljive

vitamin D:  
ulje jetre bakalara, riba (divlji svježi losos, haringa, tuna, sardine, skuša) i plodovi mora, mliječni proizvodi, gljive shiitake, goveđa jetra i žumanjak

željezo: crveno meso, iznutrice, žumanjak, tamnozeleno povrće, integralne žitarice, mahunarke, orašasti plodovi, krumpir  
pripaziti na kombiniranje namirnica zbog apsorpcije

jod:  
bakalar, srdele, škampi, školjkaši, losos i tuna, mlijeko i mliječni proizvodi, jaja, brusnica, jagoda