

Prevenecija autoimune bolesti štitnjače prehranom

Butula, Nika

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:508222>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Prehrambena tehnologija

Nika Butula

7674/PT

Prevenecija autoimune bolesti štitnjače prehranom

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Kemija i biokemija hrane

Mentor: prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

Zagreb, 2020.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotrhnološki fakultet
Preddiplomski studij Prehrambena tehnologija

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija

PREVENCIJA AUTOIMUNE BOLESTI ŠTITNJAČE PREHRANOM

Nika Butula, 0058213574

Sažetak: Hashimotov tireoiditis (HT), koji se naziva i kronični limfocitni ili autoimuni tireoiditis, kronična je autoimuna bolest štitnjače i povezana je s različitim stupnjevima hipofunkcije štitnjače, s proizvodnjom autoantitijela štitnjače poput najčešćih antitijela na štitnjaču peroksidazu (anti-TPO) i antitijela na tiroglobulin (anti-Tg). Hashimotova bolest je, najčešći, ali ne i jedini uzročnik pojave hipotireoza, stanja smanjene aktivnosti štitnjače. Rizična skupina ovog poremećaja su žene, a i razvitak poremećaja nakon trudnoće. Problemi Hashimotovog tireoiditisa su neraspoznavanje simptoma bolesti, kao i nekonstantna kontrola razina hormona štitnjače. Svrha ovog rada je uputiti i naglasiti kako se pravilnim, dnevnim unosom joda, selena, cinka, i vitamina D može utjecati na progresivnost ove bolesti.

Ključne riječi: autoantitijela, Hashimotov tireoiditis, hipotireoza, prehrana

Rad sadrži: 26 stranica, 6 slika, 40 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen je u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

Datum obrane: 1. srpnja 2020.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Food Technology

Department of Food Quality Control
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Food Technology

PREVENTION OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASE BY DIET

Nika Butula, 0058213574

Abstract: Hashimoto's thyroiditis (HT), also called chronic lymphocytic or autoimmune thyroiditis, is a chronic autoimmune thyroid disease and is associated with varying degrees of thyroid hypofunction, with the production of thyroid autoantibodies such as the most common antibodies to thyroid peroxidase (anti-TPO) and antibodies (anti-Tg). Hashimoto's disease is, the most common, but not the only cause of hypothyroidism, a condition of reduced thyroid activity. The risk group for this disorder is women, and the development of the disorder after pregnancy. The problems of Hashimoto's thyroiditis are not recognizing the symptoms of the disease, as well as inconsistent control of thyroid hormone levels. The purpose of this paper is to point out and emphasize how excessive, daily intake of iodine, selenium, zinc, and vitamins can affect the progression of this disease.

Keywords: autoantibodies, Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, diet

Thesis contains: 26 pages, 6 figures, 40 references

Original in: Croatian

Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: PhD. Irena Landeka Jurčević, Full professor

Defence date: July 1st 2020.

Sadržaj

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. TEORIJSKI DIO | 2 |
| 2.1. ŠTITNJAČA..... | 2 |
| 2.1.1. Hormoni štitnjače | 3 |
| 2.1.2. Regulacija štitnjače | 7 |
| 2.2. IMUNOSNI SUSTAV | 8 |
| 2.2.1. Antitijela | 9 |
| 2.2.2. Autoantitijela | 9 |
| 2.3. AUTOIMUNE BOLESTI..... | 10 |
| 2.3.1. Hashimotov tireoiditis | 11 |
| 2.3.2. Mehanizam i karakteristike bolesti Hashimoto-vog tireoiditisa..... | 12 |
| 2.3.3. Hashimotov tireoiditis – prirodno liječenje | 14 |
| 2.3.4. Nutrijenti i način prehrane kod bolesnika sa Hashimoto tireoiditisom | 15 |
| 2.4. HIPOTIREOZA | 19 |
| 3. ZAKLJUČAK | 22 |
| 4. LITERATURA | 23 |

1. UVOD

Imunosni sustav svakog organizma čini harmoničnu organizaciju niza molekula i stanica koje imaju funkciju obavljanja naizgled jednostavnog, no ipak u potpunosti kompliciranog zadatka, a to je zaštititi organizam od bolesti i "voditi borbu" sa patogenim organizmima poput virusa, bakterija, gljivica ili parazita, njihovih toksina, pa i čak vlastitih stanica tj. tumorskih stanica.

Prekomjeren, odnosno preintenzivan rad imunskog sustava organizma dovodi do pojava autoimunih bolesti, kada imunski sustav zamjeni bolesno tkivo zdravim i napadne ga, točnije protiv njega kontinuirano stvara antitijela. S proizvodnjom auto-antitijela štitnjače poput najčešćih antitijela na enzim tiroid-peroksidazu, anti-TPO i antitijela na tiroglobulin, anti-Tg dolazi do razvika poremećaja u radu organa štitnjače, stoga vezanje hormona štitnjače koji utječu gotovo na sve organe i tkiva zamjenjuju razvijena antitijela (Caturegli i De Remigis, 2014).

Hashimotov tireoiditis jest jedna od najčešćih autoimunih bolesti, ali i endokrinoloških bolesti današnjice. Davne 1912., japanski liječnik Hakuru Hashimoto opisao je 4 bolesnika s kroničnom bolešću štitnjače u čijemu su patohistološkom nalazu navedeni limfocitna infiltracija, fibroza i atrofija parenhima te eozinofilne promjene nekih acinarnih stanica. Međutim, povezanost tih promjena štitnjače i autoimunosti prepoznata je tek 40-tak godina kasnije (Baretić, 2011).

Na pojavu bolesti osim loših navika poput pušenja, konzumacije alkohola, droga, izlaganja stresu, trudnoća, jedan od faktora je i genetička predispozicija i okoliš npr. unos joda i stres, a kombinacija ta dva faktora uvjetuje razvoj autoimune bolesti.

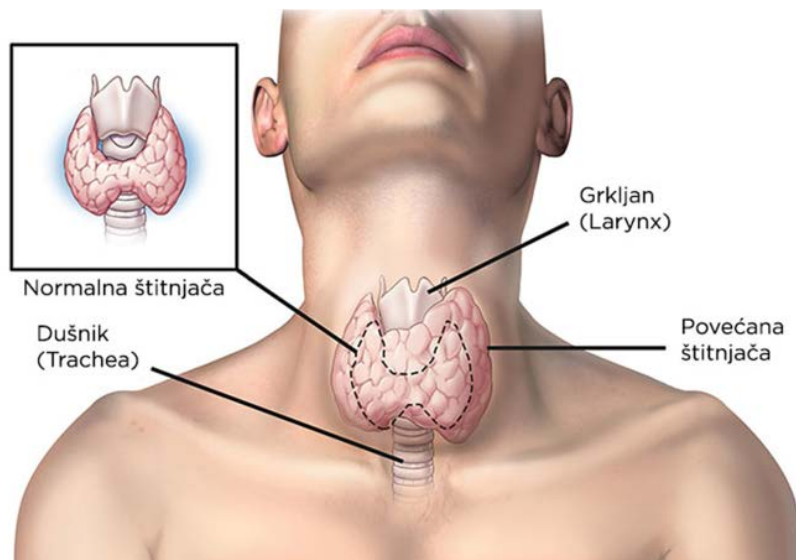
Važnost uviđanja simptoma Hashimoto bolesti i liječenje te regulacija hormona štitnjače vrlo je bitna jer u oboljelih osoba, neravnoteža ovih hormona povećava rizik za pojavu niza bolesti, pogoršava kliničku sliku štitnjače i najčešće dovodi do razvika hipotireoze.

Cilj ovoga rada je istražiti može li se određenim nutrijentima koji su prisutni u hrani suspregnuti razvitak autoimune bolesti, ako ne, može li se zaustaviti razvitak hipotireoze.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. ŠTITNJAČA

Štitnjača (lat. *glandula thyroidea*) neparna je endokrina žljezda koja svoje hormone izlučuje uvijek u krv, ima dva režnja, leptirastog je oblika i smještena je u donjem dijelu vrata ispred dušnika (slika 1). Štitnjača u odraslih teži do 20 grama. Sastoji se od desnog i lijevog režnja (lat. *lobus dexter et sinister*) koji su povezani središnjim suženim dijelom (lat. *isthmus glandulae thyroideae*). Površina štitnjače je neravna izgleda, izbrazdana mnogobrojnim arterijskim i venskim žlijebovima. Središnji suženi dio štitnjače nalazi se neposredno ispred dušnika u visini 2. do 3. trahealne hrskavice. Na režnjevima se razlikuju medijalna, stražnja i lateralna površina. Medijalne površine režnjeva oblikuju duboki žlijeb u kojem se nalaze jednjak i dušnik. Lateralnu površinu pokrivaju infrahioidni mišići. Uz stražnju površinu režnjeva nalaze se doštitne žlijezde, povratni grkljanski živac i žilno-živčani snop vrata. Štitnjaču obavijaju dvije ovojnice, vanjska i unutarnja. Vanjska ovojnica je dio srednjeg lista vratne fascije, a unutarnja je ovojnica građena od gustog vezivnog tkiva od kojeg se odvajaju tanki vezivni tračci koji pregrađuju tkivo žlijezde. Između dvije ovojnice nalaze se doštitne žlijezde (Krpmotić- Nemanić, 1993).



Slika 1. Štitnjača (Anonymous 1, 2020)

Samo tkivo štitnjače sastoji se od puno malih pojedinačnih lobula koji su zatvoreni u tanke slojeve vezivnog tkiva. Ove lobule sadrže veliki broj malih vezikula (vreća), folikula, koji pohranjuju hormone štitnjače u obliku malih kapljica. Folikule su ispunjene koloidom u kojem je glavni sastojak tireoglobulin, veliki glikoprotein koji u svojoj molekuli sadrži hormone štitnjače, a sintetiziraju ga endoplazmatski retikulum i Golgijev aparat štitne žlijezde (Guyton, 1995).

Žljezdane stanice luče tri hormona, tiroksin (T4), trijodtironin (T3) i kalcitonin i oni utječu gotovo na sve organe i tkiva te igraju veliku ulogu u metabolizmu, rastu i razvoju ljudskog tijela. Upravo štitnjača je ta koja regulira mnoge tjelesne funkcije ispuštanjem stalne količine hormona štitnjače u krvotok. Ako tijelu treba više energije u određenim situacijama, na primjer, ako raste ili je prehladeno ili tijekom trudnoće, štitnjača proizvodi više hormona.

Do problema u radu štitnjače dolazi čak i pri manjim poremećajima njene funkcije u različitoj životnoj dobi jer se i očituju na potpuno drugačije načine (Baretić, 2011).

2.1.1. Hormoni štitnjače

Endokrini hormoni predstavljaju kemijske tvari koje žlijezde ili specijalizirane stanice otpuštaju u krvotok, utječući potom na brojne funkcije u ljudskom i životinjskom organizmu. Mogu djelovati generalizirano na cijeli organizam ili specijalizirano samo na tkiva koja posjeduju njihove receptore. Različiti hormonski sustavi imaju ključnu ulogu u regulaciji gotovo svih tjelesnih funkcija kao što su: metabolizam, rast i razvoj, ravnoteža vode i elektrolita, razmnožavanje i ponašanje (Samarđija i sur, 2018).

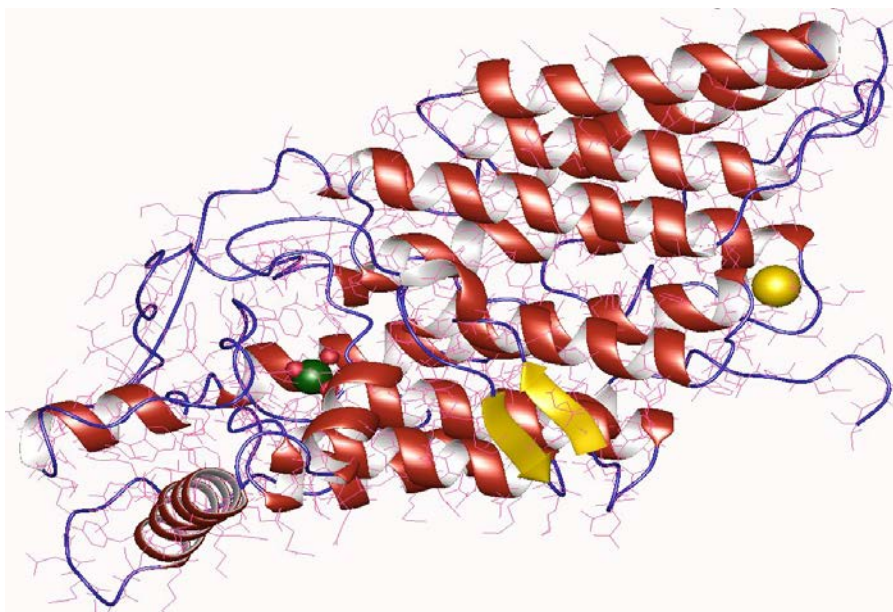
Hormoni štitnjače potiču funkciju svih tkiva i organa. Utječu na održavanje tjelesne temperature, normalnu aktivnost centra za disanje, povećavaju potrošnju energije, kisika i stvaranje slobodnih radikala. Ubrzavaju srčanu frekvenciju i pojačavaju srčanu kontraktilnost. Povećavaju stvaranje eritropoetina i olakšavaju otpuštanje kisika s hemoglobina, pojačavaju crijevnu pokretljivost, resorpciju kosti i gubitak mišićne mase. Također, ubrzavaju mišićnu kontrakciju i relaksaciju, povećavaju procese glukoneogeneze i glikolize, ubrzavaju apsorpciju glukoze iz crijeva i snižavaju razinu kolesterola u krvi.

Fiziologija hormona štitnjače:

Tetraiodtironin (tiroksin, T4) i trijodtironin (T3) su hormoni štitne žlijezde koji se izlučuju nakon stimulacije s tireotropinom (TSH) iz hipofize.

T4 i T3 su derivati aminokiseline tirozina (amini) koje luče folikularne stanice štitne žlijezde. Svoj učinak ostvaruju interakcijom s nuklearnim receptorima, gdje potiču transkripciju velikoga broja gena. Posljedično se u gotovo svim stanicama tijela sintetizira veliki broj enzima, te građevnih i prijenosnih proteina. Konačni učinak tih promjena je povećanje funkcionalne aktivnosti u cijelome tijelu. Na periferiji se glavnina tiroksina izlučenog iz štitne žlijezde pretvara u trijodtironin, pa su funkcionalno važna oba hormona. Funkcija tih dvaju hormona kvalitativno je jednaka, no razlikuje se brzinom i intenzitetom djelovanja. Djelovanje trijodtironina četiri je puta jače od djelovanja tiroksina, ali je u njegova koncentracija u krvi značajno manja i zadržava se mnogo kraće od tiroksina. Bitno je napomenuti da je štitnjače odgovorna za lučenje kalcitonina, hormona koji regulira koncentraciju Ca u krvi.

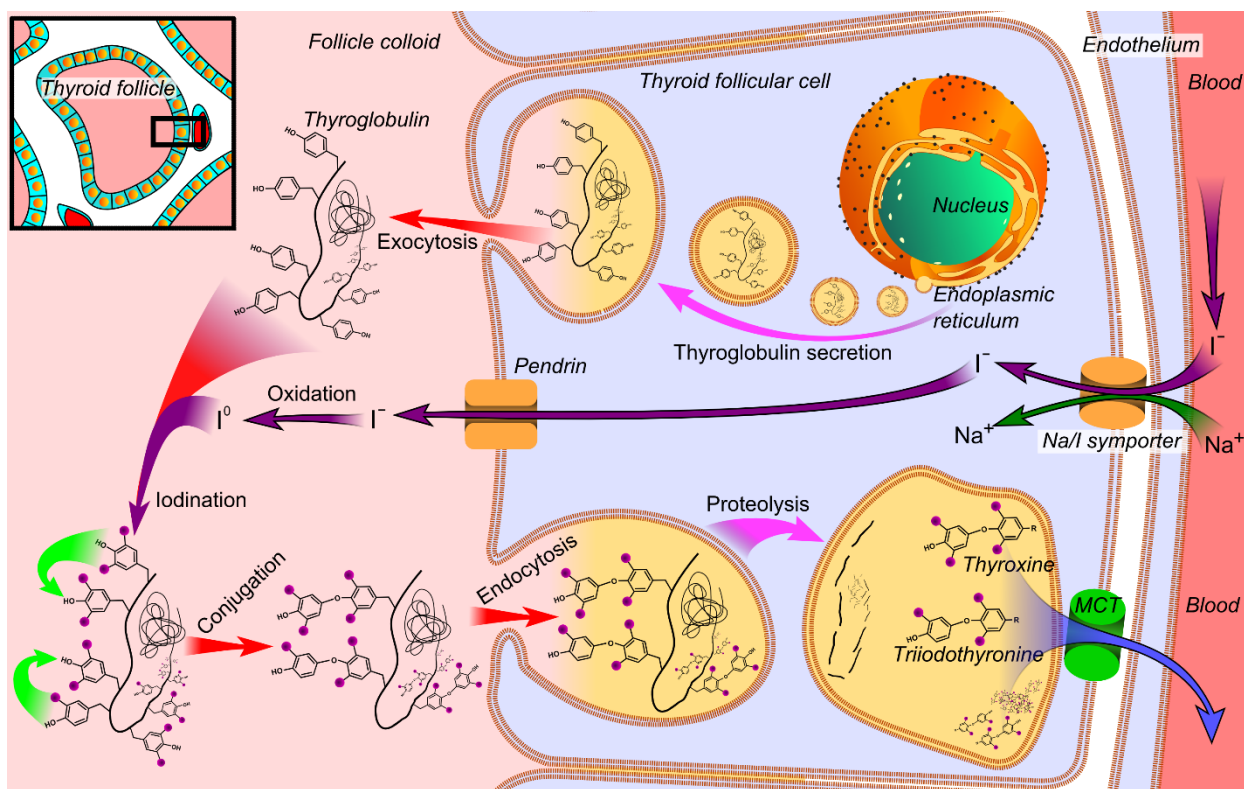
Sinteza hormona štitnjače: *Štitna peroksidaza (TPO)*, enzim koji se obično nalazi u štitnjači, igra važnu ulogu u proizvodnji hormona štitne žlijezde (slika 2). Za stvaranje hormona potreban je jodid koji se prenosi iz izvanstanične tekućine u folikule. Jod je oligoelement ključan za funkciju štitnjače. Preporučeni dnevni unos joda je 150- 200 µg i takvim unosom održava se optimalna razina TSH u serumu (Kusić i sur., 2000).



Slika 2. Štitna peroksidaza (TPO) (Anonymous 2, 2020))

Ljudska štitna peroksidaza (hTPO) je membranski glikozilirani protein tipa I koji se sastoji od 933 aminokiseline (veliĉine 105 kDa). Enzim katalizira jodiranje ostataka tirozina, ĉime se dobiva monojodotirozin (MIT) i diiodotirozin (DIT) i spajanje hormonskih ostataka jodotirozina u molekulu tireoglobulina (Tg), ĉime nastaje trijodtironin (T3) i tiroksin (T4). Stoga je TPO neophodan za normalno funkcioniranje štitnjaĉe. Trodimenzionalnu strukturu TPO još treba istraŹiti i opisati jer potpuno razumijevanje preciznog rasporeda domena na membrani površine i organizacija TPO dimera odreĉuje trodimenzionalnu strukturu TPO. Stoga, trenutno nije moguće preslikati toĉne lokacije autoepitopa koji meĉusobno djeluju na anti-TPO i imunodominantne regije (IDR) hTPO (Czarnocka i sur., 2014).

Unos joda u štitnjaĉu energetski je ovisan proces koji se odvija protiv koncentracijskog gradijenta zahvaljujući aktivnom transportu jodida putem transportera (ATP ovisan Na/I kotransporter ili simporter) na bazolateralnoj membrani folikularne stanice štitnjaĉe (slika 3).



Slika 3. Sinteza hormona štitnjaĉe (tireoglobulin) - od proizvodnje unutar endoplazmatskog retikuluma do proteolitiĉkog oslobaĉanja hormona štitnjaĉe (Anonymous 3, 2020)

Sadržaj joda u normalnoj štitnjači je 20-50 puta viši nego u krvi. Nekoliko čimbenika utječe na brzinu hvatanja jodida u štitnoj žlijezdi od kojih je najvažniji koncentracija TSH. Stimulacija štitnjače TSH-om povećava unos joda i transport koloida u stanicu, sekreciju T3 i T4, dok naprotiv hipofizektomija znatno smanjuje aktivnost jodidne crpke u stanicama štitnjače. Unutarstanični se jod brzo oksidira uz pomoć 7 enzima peroksidaze, kako bi se dalje mogao izravno vezati na tirozilske ostatke molekule tireoglobulina (TG).

Tireoglobulin (Tg) je protein koji se nalazi u štitnoj žlijezdi, a služi za sintezu hormona štitnjače, T3 i T4. Svaka molekula tireoglobulina sadrži oko 70 molekula aminokiseline tirozina, koje su glavni supstrati za udruživanje s jodom u stvaranju hormona štitnjače. Proces vezanja oksidiranog joda s molekulom tireoglobulina naziva se organifikacija tireoglobulina. Taj se proces zbiva odmah po otpuštanju tireoglobulina iz Golgijeva aparata, a jodirane molekule TG-a se skladište u koloidnom prostoru. Ti procesi zahtijevaju nazočnost joda, peroksidaze i TG te odgovarajuću građu i funkciju stanice. Peroksidaza također regulira vezanje joda na tirozilske ostatke te spajanje jodtirozina. Kad je sustav peroksidaze zakočen, ili postoji nasljedni nedostatak tog sustava u stanicama, obustavlja se stvaranje hormona štitnjače. Tirozin se najprije jodira u monojodtirozin, a zatim u dijodtirozin. Tiroksin je glavni hormonski produkt reakcije udruživanja dva dijodtirozina. Ako se jedna molekula monojodtirozina udruži s jednom molekulom dijodtirozina, nastaje trijodtironin, oblik hormona koji čini 1/15 ukupne količine konačnih hormona. Nakon završetka sinteze hormona unutar štitnjače, svaka molekula tireoglobulina sadrži i do 30 molekula tiroksina i nekoliko molekula trijodtironina. U tom se obliku hormoni štitne žlijezde pohranjuju u folikulima u količinama koje su dostatne za opskrbu tijela hormonima dva do tri mjeseca. To je i razlog što se fiziološki učinci manjka hormona štitne žlijezde očituju tek mjesecima poslije prestanka njihove sinteze (Melmed i sur., 2011).

Prilikom oslobađanja T3 i T4 u krv, prvo mora doći do odvajanja od Tg-a, tada se stanice štitnjače na apikalnoj površini svojim izdancima pružaju u koloidnu šupljinu folikula, obavijaju dijelove koloida i tvore pinocitozne mjehuriće. Do razgradnje Tg-a dolazi na način da se lizosomi stapaju sa pinocitoznim mjehurićima i tvore probavne mjehuriće koji sadrže probavne enzime lizosoma. Jedan od tih enzima je i proteinaza koja razgrađuje Tg i omogućuje oslobađanje hormona štitnjače (Guyton, 1995).

Nakon oslobođenja, hormoni T3 i T4 prolaze kroz bazalni dio stanice i odlaze u okolne kapilare, dok dolazi do dejodinacije jodtirozina i ponovnog iskorištavanja slobodnog joda (Kusić i sur., 2000).

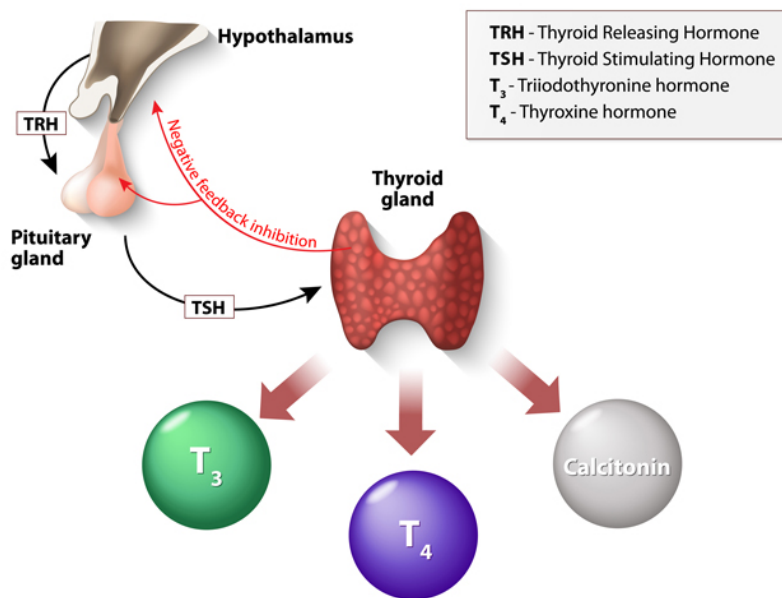
Pri ulasku u krv vežu se s proteinima koji ih prenose do mjesta djelovanja te se pri ulasku u tkivne stanice otpuste. Proteini koji su glavni prenositelji su globulin, transtiretin i albumin. Zbog slabije veze T3 s proteinima on se otpusti u stanice ranije. Kad uđu u stanicu opet se vežu sa proteinima i na taj način se pohranjuju u samoj stanici i iskorištavaju (Guyton, 1995).

Vrlo malen dio (0.02 % T4 i 0.3% T3) nalazi se u slobodnu, nevezanu obliku, ali upravo taj dio određuje metaboličku aktivnost (Melmed i sur., 2011).

2.1.2. Regulacija štitnjače

Aktivnost žlijezda nadzire živčani sustav (hipotalamus) mehanizmom povratne sprege. Regulatorna os putuje živčanim impulsima koji dolaze do hipotalamusa te ga potiču na lučenje neurohormona koji krvotokom dolaze do adenohipofize i potiču je na smanjeno ili pojačano lučenja tzv. tropnih hormona.

Supraoptičke i supraventricularne jezgre hipotalamusa luče hormon koji oslobađa tireotropin (TRH, eng. thyrotropin releasing hormone), koji portalnim krvotokom dolazi u adenohipofizu. Tamo se veže na receptore za TSH tireotropnih stanica i potiče stvaranje i izlučivanje tireotropina (TSH, eng. thyroid-stimulating hormone) (slika 4).



Slika 4. Fiziologija štitne žlijezde (Anonymous 4, 2020)

Tireotropin (TSH) je najznačajniji kontrolni faktor za funkciju štitnjače. Humani TSH je glikoprotein, prosječne molekularne mase 28 000, koji povećava lučenje tiroksina i trijodtironina iz štitnjače. Sintetizira se u anteromedijalnom dijelu adenohipofize, u bazofilnim stanicama koje čine 5% stanica prednjeg režnja hipofize. Normalna serumska koncentracija je između 0.4 i 4.2 mU/L. Specifični učinci TSH-a na štitnjaču očituju se u povećanoj proteolizi tireoglobulina, što za posljedicu ima oslobađanje trijodtironina i tiroksina, povećanom unosu joda i transportu koloida u stanice, povećanom jodiranju tirozina te povećanju broja stanica u štitnjači (Melmed i sur., 2011).

2.2. IMUNOSNI SUSTAV

Jedan od mnogih sustava u organizmu čovjeka je imunosni sustav koji štiti organizam od štetnog djelovanja stranih čestica (antigena bakterija, virusa gljivica i dr.) koje se u staničnoj tekućini na povoljnoj temperaturi brzo razmnožavaju, narušavaju fiziološku ranotežu i često otpuštaju toksine. Imunosna reakcija predstavlja odgovor organizma na napad antigena, odnosno na proteine koje prepoznaju organi i tkiva poput timusa, limfnih čvorova, koštane slezene i dr. Glavni protagonisti imunskih reakcija su limfociti T i limfociti B, a ono što je karakteristično u borbi protiv antigena je zaostanak limfocita T s memorijom i odgovarajuća specifična antitijela stvorena za svaki antigen, stoga je sekundarna imunosna reakcija organizma uvijek burnija i kraća nego primarna.

Postoje dvije temeljno različite vrste reakcija na invaziju mikroba. Urođeni (prirodni) odgovori pojavljuju se u istoj mjeri iako se puno puta susreće s uzročnikom infekcije, dok se stečeni (adaptivni) odgovori poboljšavaju pri ponovljenom izlaganju određenoj infekciji. Urođeni odgovori koriste fagocitne stanice (neutrofili, monociti i makrofagi), stanice koje oslobađaju upalne posrednike (bazofile, mastociti i eozinofili) i prirodne stanice ubojice. Molekularne komponente urođenih odgovora uključuju komplemente, proteine akutne faze i citokine poput interferona (Delves i Roitt, 2000).

Izraz "citokin" potječe od kombinacije dviju grčkih riječi - "cito" što znači stanica i "kinos" što znači kretanje i oni su molekularne stanice koje pomažu u staničnoj komunikaciji u imunološkim odgovorima i potiču kretanje stanica prema mjestima upale, infekcije i traume.

Kritična funkcija imunološkog sustava jest razlikovati sebe od samoga sebe. Tolerancija na samo-antigene je visoko reguliran proces, a da bi ga održao, imunološki sustav mora biti u stanju razlikovati samoreaktivne limfocite dok se razvijaju (Shoenfeld i sur., 2014).

Smatra se da bi određene genetske razlike u proizvodnji citokina mogle biti uzrokom poremećene imunoregulacije, a time i poticaj autoimunoj bolesti. Ostala moguća objašnjenja supresorskog učinka uključuju idiopatsko djelovanje između T staničnih receptora, izravnu citotoksičnost i sekreciju antigenspecifičnih supresorskih čimbenika. B-limfociti proizvode različita tireoidna antitijela, a sastav teških i lakih lanaca antitijela na tireoglobulin (anti-Tg) i tireoidnu peroksidazu (anti-TPO) upućuje na poliklonski odgovor (Vrhovac i sur., 2008).

2.2.1. Antitijela

Antitijela su glikoproteini koji se nalaze u tjelesnim tekućinama, i izlučuju se u krv, mlijeko i sluznicu, a ključnu ulogu imaju u imunološkom sustavu koji štiti organizme od infekcije ili citotoksičnih učinaka stranih spojeva. Antitijela će se s visokim afinitetom vezati za invazivnu molekulu. Obično se antigeni vežu za dio neke velike molekule (epitop) i tako može postojati mnogo različitih antitijela za određene spojeve. Antitijela su postala osnovno sredstvo za biološka istraživanja zbog njihove vrlo specifične prepoznatljivosti i afiniteta za jedan spoj (antigen). To nije dovelo samo do korištenja antitijela u prepoznavanju specifičnih staničnih komponenti, već i do razvoja rutinskih dijagnostičkih medicinskih testova. U novije vrijeme antitijela se koriste kao terapijska sredstva za liječenje bolesti ljudi. Svaki B-limfocit može proizvesti jednu vrstu antitijela kao odgovor na određeni antigen koji djeluje na receptoru stanične površine. Stimulacija antigenom uzrokuje rast i širenje stanične populacije sposobne stvarati odgovarajuće antitijelo. Raznolikost prisutnih antitijela odražava populaciju B-limfocita koje su potaknute prethodnom izloženošću nizu antigena (Butler, 2003).

2.2.2. Autoantitijela

Autoantitijela su autoreaktivni limfociti koji pogrešno ciljaju i napadaju vlastita tkiva ili organizme. Jedno ili više autoantitijela može proizvesti čovjekov imunološki sustav kad ne uspije razlikovati između "sebe" i "ne-sebe". Međutim, kada imunološki sustav prestane prepoznavati

jedan ili više tjelesnih zdravih stanica kao "sebe", proizvodi autoantitijela koja onda uzrokuju upalu, oštećenje i/ili disfunkciju organa ili sustava i u konačnici do razvoja autoimunih bolesti.

Ipak, mehanizmi uključeni u slom tolerancije još uvijek je u velikoj mjeri nepoznat. Imunosni sustav ima izvanrednu sposobnost za sprečavanje samo-antigena da stimuliraju upalnu reakciju. Stoga je prisutnost autoantitijela posljedica raspada ili neuspjeha tolerancije B-stanica prema odgovarajućim autoantigenima (Leo, 2014).

Otkrivanje autoantitijela u serumu u kliničkoj praksi postalo je dostupnije kliničarima širom svijeta, istovremeno pružajući moćan dijagnostički alat (Shoenfeld i sur., 2014).

Postoje različite vrste autoantitijela na štitnjaču. Neka autoantitijela uništavaju tkivo štitnjače, dok druga uzrokuju da štitnjača stvara previše određenih hormona štitnjače.

Glavna autoantitijela su:

- anti-TPO – antitijelo usmjereno na blokiranje enzima tiroidne peroksidaze, a koji je važan za proizvodnju hormona štitnjače (T4 i T3)
- anti-TG – antitijelo usmjereno na tireoglobulin koji je dio stanica štitne žlijezde, glavni protein štitnjače koji je odgovoran za nakupljanje joda
- Trab – antitijelo usmjereno protiv receptora za mjesto vezivanja TSH hormona štitnjače

2.3. AUTOIMUNE BOLESTI

Imunološki poremećaj stvaranja autoantitijela koja uništavaju stanice i organe oblikuju autoimunu bolest. U bolesti dolazi do oblikovanja toksičnih čvorića koji rastu u štitnoj žlijezdi i luče hormone ili zaustavljaju lučenje hormona štitnjače. Do oštećenja stanica dolazi kada se senzibilizirani T-limfociti i/ili autoantitijela vežu na stanične membrane štitnjače uzrokujući staničnu lizu i upalne reakcije. Promjene u funkciji štitne žlijezde rezultat su djelovanja stimulacije ili blokiranja autoantitijela na receptore stanične membrane.

Gravesova bolest (GD) i Hashimoto tireoiditis (HT) dva su autoimuna poremećaja koja najčešće pogađaju štitnjaču. Peroksidaza štitnjače (TPO) i tiroglobulin (Tg) dva su ključna antigena štitnjače koje cilja imunološki sustav kod autoimune bolesti štitnjače (AITD), uz treći postojeći antigen TSH receptor. Anti-TPO nalaze se kod većine bolesnika sa GD i HT, a nedavno je otkriveno da reagiraju s dva imunodominantna epitopa smještena na A i B domenama koji se preklapaju. Anti-Tg su manje osjetljiva i specifična antitijela od anti-TPO u GD i HT. Međutim, gen

za Tg je jedan od glavnih osjetljivih gena autoimune bolesti štitnjače (AITD) i vjeruje se da je ključni antigenski AITD. Na antigenost Tg mogu utjecati posttralacijske modifikacije. Predlaže se da se širenje epitopa iz Tg na TPO može dogoditi u AITD-u, pri čemu je Tg primarni antigen odgovoran za razbijanje tolerancije na T- i B-stanicu, a TPO je odgovoran za održavanje autoimunosti u AITD-u (Czarnocka i sur., 2014).

2.3.1. Hashimotov tireoiditis

Dr. Hakaru Hashimoto, rođen 5. svibnja 1881., bio je treći sin ugledne obitelji medicinara u Japanu. Bio je jedan od prvih diplomiranih studenata koji su diplomirali u Fukuoki, na Medicinskom fakultetu carskog sveučilišta u Kyotu 1907. godine. Hakaru Hashimoto je primao tutorstvo i obuku od profesora Miyakea s Odjela za kirurgiju. Profesor Miyake je Hashimota također naučio mikroskopsku tehniku procjenjivanja isječenih štitnih žlijezda (Hashimoto, 2002).

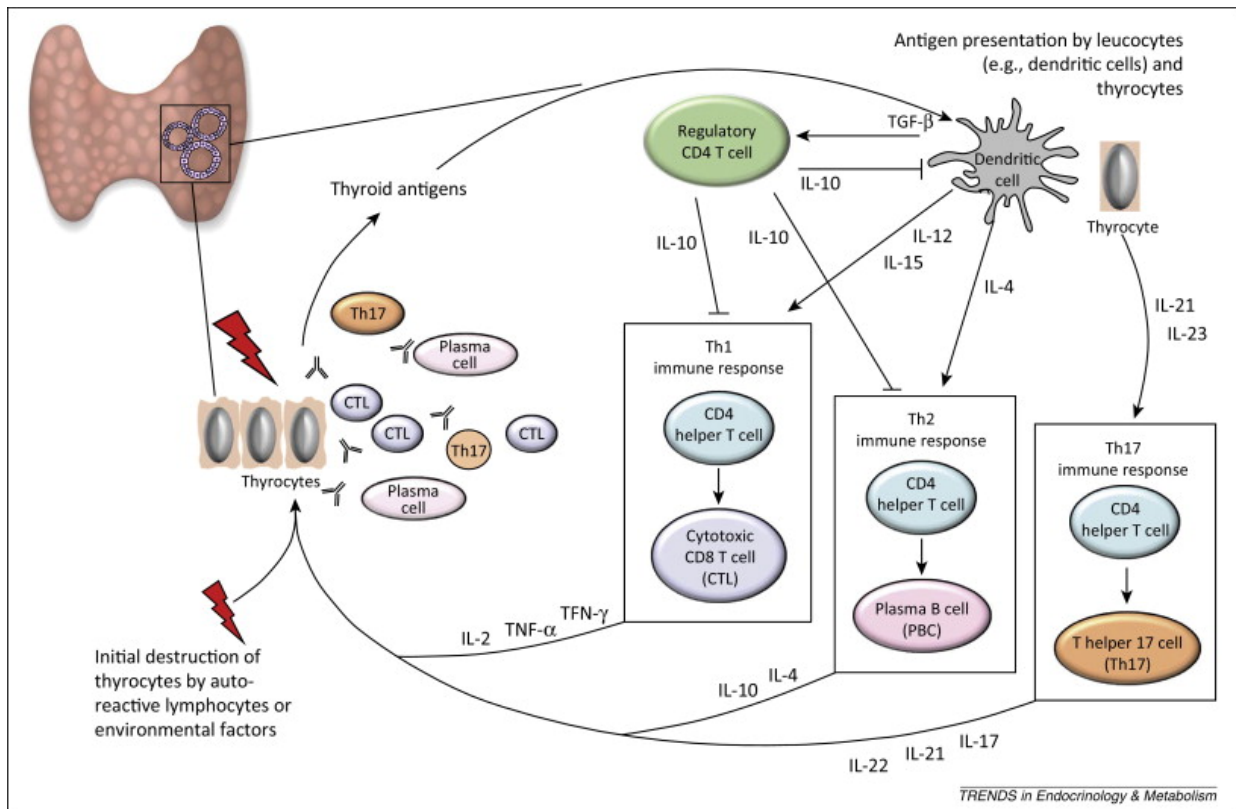
U 1912., u dobi od 30 godina, Hakaru Hashimoto izvijestio je o izrazito novoj bolesti u njemačkom časopisu kliničke kirurgije (*Archiv für Klinische Chirurgie*). Njegov rad, koji se sastojao od 30 stranica i 5 ilustracija je usredotočen na histološke promjene u tkivu štitnjače, u kojemu je progovorio o rezultatima pregleda štitnjače i uzorcima tkiva uzetih od četiri žene. Hakaru Hashimoto je dalje u svom izvješću objasnio da je nove patološke karakteristike koje je identificira. Naime, infiltracija limfoidnih i plazma stanica, stvaranje limfoidnih folikula sa germinalnim centrima, fibroza, degenerirane epitelne stanice štitnjače i leukociti u lumenu, su histološki slični onima Mikuličeve bolesti. Izrazio je uvjerenje da je otkrio novu bolest, koju je nazvao "struma limfomatoza", naglašavajući infiltraciju limfoidnih stanica i stvaranje limfoida folikula s germinalnim centrima. Umro je od tifusne groznice 9. siječnja 1934. u 52. godini života, nažalost bez primanja priznanja koje je zaslužio za svoje otkriće, koje je kasnije u njegovu čast nazvano po njemu, Hashimotova bolest.

Njemačka škola tvrdila je da je Hašimotova struma limfomatoza rana faza Riedeljevog tiroiditisa. Hashimotova struma limfomatoza bila je zatim ignorirana i zaboravljena do 1931. godine, kada su Allen Graham i ostali iz Clevelanda izvijestili o strumi limfomatoza kako ju je detaljno opisao Hakaru Hashimoto i podržao Hashimotov zaključak, da je to bolest sama po sebi. Otada je ta bolest istoimeno nazivana Hashimotov tireoiditis (Hiromatsu i sur., 2013).

2.3.2. Mehanizam i karakteristike Hashimoto-vog tireoiditisa

Tijekom Hashimotovog tireoiditisa, autoreaktivni pomoćnički CD4⁺ limfociti T pomažu pri aktivaciji limfocita B i citotoksičnih CD8⁺ limfocita T na stanice štitnjače. Progresija bolesti vodi do smrti stanica štitnjače i kronične bolesti hipotireoze. Pretpostavlja se da autoantitijela i citotoksični limfociti T(CTL) specifični za stanice štitnjače su odgovorni za gubitak tireocita (slika 5) (Stassi i De Maria, 2002).

Stvorena autoantitijela su usmjerena na nekoliko tipičnih tireoidnih stanica, autoantigena, najčešće na tireoglobulin, koji se sintetizira u tireocitima, tireoidnu peroksidazu, poznatu kao mikrosomalni antigen, drugi autoantigen od najveće vrijednosti za kliničku praksu i TSH receptor, kao treći autoantigen, glikoprotein od 764 aminokiselina. Antitijela na taj receptor imitiraju funkciju samog TSH, tj. uzrokuju stimulaciju ili suspresiju funkcije žljezde (Baretić, 2011.).



Slika 5. Autoimuni odgovor na Hashimotov tireoiditis. Kratice: IFN-g (interferon-g); IL (interleukin); TGF-b (faktor rasta tumora b); Th (T pomagač); TNF-a (faktor nekroze tumora). (Ehlers i Schott, 2014)

Na pitanje je li autoimuna bolest štitnjače određena genetski ili okolišno, odgovorila je velika danska studija s monozigotnim blizancima, obavljena 2000. godine. U ispitivanje je iz nacionalnog registra uključeno 2945 parova blizanaca, žena rođenih između 1953. i 1972. godine. Rezultati su pokazali je da je dominantna genetska osnova bolesti jer je pojavnost hipotireoze, tj. autoimunog tireoiditisa veća u monozigotnih nego dizigotnih blizanaca (Brix i sur., 2000).

Iako genetski faktori dominiraju (izračunato je da sa 80% utječu na pojavu autoimunosti štitnjače), i okolišni čimbenici imaju svoj veliki utjecaj. Od okolišnih čimbenika na koje se može utjecati identificirani su pušenje, veliki unos joda, nedostatak selena, onečišćenje, infektivna stanja, fizički i emocionalni stres, a od fizioloških stanja pubertet, nagli rast, trudnoća, menopauza, starenje i ženski spol (Baretić, 2011). Naime, upravo se stres najviše povezuje sa razvojem HT-a jer tokom izlaganja organizma stresu imunosti sustav registrira ga kao napad i štitnjača kreće lučiti pretjerano hormone, a kasnije usporava svoj rad.

Simptomi Hashimotovog tireoiditisa mogu varirati ovisno o stupnju hormonske neravnoteže, a prije konačne dijagnoze često se pogrešno pripisuju drugim bolestima. U početku se javljaju simptomi hipotireoze (usporenog rada štitnjače), poput: zadebljanih i lomljivih noktiju, tanke kose, usporenog govora, javljanja umora i iscrpljenosti te nepodnošenja hladnoće. Dok su ostali simptomi suha i blijeda koža, usporen srčani ritam, stalni osjećaj hladnoće/drhtavica, nedostatak koncentracije, debljanje, smanjen apetit, mogući razvitak kroničnog umora itd.

Anti-TPO su prisutni u 10% žena u općoj populaciji (Amino i sur., 1979.) i jedno je od obilježja autoimunih bolesti štitnjače (AITD, otkrivaju se u serumima većine bolesnika s GD (~85%), HT (> 90%), postporođajnog tiroiditisa (PPT) (~67%). Prevalencija anti-TPO-a u općoj populaciji raste s godinama. Ta antitijela uglavnom proizvode B limfociti koji infiltriraju štitnjaču, a njihovi titri odražavaju ozbiljnost limfocitne infiltracije.

Sekvenciranjem gena za Tg identificirana su tri nesimonomna nukleotidna polimorfizma (SNPs) koji uzrokuju promjene aminokiselina i jedan promotor SNP koji je pokazao jaku povezanost s AITD-om (Tomer i Huber, 2009).

Polimorfizmi Tg, u kombinaciji s eksplozivnom mješavinom joda, TPO i H₂O₂ potrebnim za sintezu hormona štitnjače, nehotice daju okidač za autoimuni odgovor štitnjače (McLachan i Rapoport, 2004).

Općenito, izmjerena koncentracija Tg u serumu mjera je za procjenu aktivnosti štitnjače. Koncentracija tireoglobulina u serumu ponajprije odražava veličinu štitne žlijezde. Međutim, svako fizičko oštećenje štitnjače (biopsija, operacija, upala, oštećenje radiojodom ili stimulacija TSH

receptora s anti-TSHR = antitijela protiv tirotropinskog receptora) dovodi do porasta serumskog Tg nezavisno od promjena u staničnoj masi štitnjače. Povišena razine Tg u serumu nespecifičan je znak razvitka mnogih bolesti štitnjače.

Anti-Tg prisutan je u 20–90% bolesnika s HT-om, u 50–60% bolesnika s GD-om i u 10–26% zdravih odraslih. Dakle, anti-Tg manje predviđa jaku disfunkciju štitnjače u odnosu na anti-TPO i ima manje prediktivnu vrijednost za razvoj hipotireoze. Zbog toga mjerenje razine anti-Tg ne može biti potreban za dijagnozu AITD-a na područjima koja imaju pristup jodiranoj hrani. Međutim, u bolesnika s visokom kliničkom sumnjom na AITD i negativni anti-TPO, mjerenje anti-Tg korisno je za utvrđivanje prisutnosti autoimunosti štitnjače.

Provode se ispitivanja i praćenja koncentracije autoantitijela pomoću rendgena, analiza i biopsijama kako bi se dijagnosticirao autoimuni poremećaj. U nekim se slučajevima koriste za procjenu težine stanja, praćenje napretka bolesti i procjenu učinkovitosti tretmana. Testovi za autoantitijela obavljaju se kada osoba ima kronične, progresivne artritične simptome, vrućicu, umor, mišićnu slabost i/ili osip koji se ne može lako objasniti.

2.3.3. Hashimotov tireoiditis – prirodno liječenje

Bolesti štitnjače neadekvatnom prehranom, odnosno nedostatkom unosa ili pak pretjeranim unosom određenih nutrijenata dodatno ostaju podržane. Nutrijenti koji se nalaze u hrani moraju se unositi kako bi se očuvao pravilan rad štitnjače. Također, briga za zdravlje ljudi i konzumacija dizajniranih prehrambenih proizvoda i dodataka prehrani sve je popularnija. Suplementi i ostalih proizvodi koji se nalaze na granici između lijeka i hrane ima rastući trend. Da bismo zadovoljili potrebe za poželjnim komponentama, nužno ih je hranom svakodnevno unositi u organizam, a učinak je bolji ako hrana koja se konzumira ima njihov povećan udio (Kralik i sur., 2014).

2.3.4. Nutrijenti i način prehrane kod bolesnika sa Hashimoto tireoiditisom

Selen (lat. *selenium*, prema grč. *σελήνη*: Mjesec), simbola Se, kemijski je element srodan sumporu i teluru. U prirodi se većinom nalazi u obliku selenida uz sulfidne rude željeza, olova, srebra i bakra. Jedan je od mikroelemenata koji ulaze u sastav organskih tvari. Otkrio ga je 1817. J. J. Berzelius. Za organizam je bitan jer se ugrađuje u proteine i pohranjuje u različitim organima u organizmu: štitnjači, jetri, mišićima, bubrezima te muškim i ženskim spolnim žlijezdama. Štitnjača ima najveću koncentraciju selena po jedinici mase među svim tkivima.

Selen je prisutan u specifičnim selenoproteinima, kao što je selenocistein, koji je bitan za enzimsku aktivnost. Glavni selenoproteini u štitnjači su glutathion peroksidaza (GPXs), tioredoksin reduktaze (TRs) i tri deiodinaze izoforme (D1, D2 i D3), čija je glavna funkcija zaštita od oštećenja i antioksidacijsko djelovanje (Pirola, 2016).

Pretpostavljeno je da ovi spojevi aktiviraju složenu obranu u sustavu koji održava normalnu funkciju štitnjače zaštitom žlijezda od vodikovog peroksida (H_2O_2), koji je proizveden od tirocita i reaktivni je međuprodukt kisika (Sturniolo i Mesa, 2013).

Otkriće polimorfizama povezanih s bolestima u genima selenoproteina u posljednjih 10 godina skrenulo je pozornost na važnost selenoproteina za zdravlje. Nizak selenski status povezan je s povećanim rizikom od smrtnosti, lošom imunološkom funkcijom i padom kognitivnih funkcija. Viši status selena ili dodatak selena ima antivirusne učinke, neophodan je za uspješnu reprodukciju muškaraca i žena te smanjuje rizik od autoimune bolesti štitnjače (Rayman, 2012).

Selen je prisutan u tlu i kroz biljke ulazi u prehrambeni lanac. Ovisno gdje biljke rastu i konzumiraju li životinje krmiva bogata selenom rezultat će koliko selena će ljudski organizam unijeti hranom u organizam. Trenutno preporučeni unos selena u prehrani kod odraslih, kako bi se postigla maksimalna aktivnost GPX u plazmi ili u eritrocitima iznosi između 55 i 75 μg dnevno. Hrana bogata selenom su brazilski orasi, kamenice, tunjevina, kruh od cjelovite pšenice, suncokretove sjemenke, različita vrsta mesa (svinjetina, govedina, janjetina, puretina, piletina), gljive i raž.

Korištenje suplemenata, odnosno dodatak selena u obliku selenometionina bio bi povoljan za bolesnike s HT-om koji imaju manjak selena i odgovarajući unos joda. No, potrebna je pažljiva suplementacija selena kod HT bolesnika sa T2DM jer kronični unos velike količine selena može imati štetne efekte po ljudsko zdravlje (Liontris i Mazokopakis, 2017).

Brojni su literarni podaci o učinku selena dodanog u hrani na njegov sadržaj u mesu, mlijeku i jajima. Proizvodi obogaćeni selenom ili nekim drugim nutriceinom mogu se svrstati u „funkcionalnu hranu“. Činjenice pokazuju da je moguće proizvesti animalni proizvod obogaćen različitim poželjnim nutriceinima, stoga su Kralik i sur. proveli pokus na 120 muških pilića hibrida Ross 308, a to je trajao 42 dana. Do 21. dana svi pilići konzumirali su hranu starter istoga kemijskoga sastava, koja je sadržavala 22% sirovih proteina i 13,90 MJ/ kg ME. Od 21. dana do kraja tova pilići su podijeljeni u 6 pokusnih skupina s 20 pilića po skupini. Cilj rada bio je prikazati utjecaj dizajniranih smjesa za tov na njihovu koncentraciju u krvi pilića. Nakon provedenog pokusa donesen je zaključak da su rezultati optimalni kod pilića koji su hranjeni s uljem lana (6%) i selenom u količini od 0,3 mg/kg (Kralik i sur., 2014).

Postpartalni tireoiditis je model slike pogoršanja autoimune bolesti, koji je morfološki sličan Hashimotovom tireoiditisu s fokalnom limfocitnom infiltracijom, a ultrazvukom se prezentira multifokalnim hipoehogenostima. Žene koje su razvile postpartalni tireoiditis imale su veći omjer CD4⁺/CD8⁺ te su bile anti-TPO pozitivne, što upućuje da je nedostatak očekivane supresije imune funkcije u trudnoći razlog nastanka bolesti. Zanimljivo je i ispitivanje u kojem se pokazalo da primjena selena u anti-TPO pozitivnih trudnica značajno reducira pojavu antitijela (Baretić, 2011).

Jod je vrlo važan esencijalni mikroelement, nužan za sintezu hormona štitne žlijezde, pa manjak joda u organizmu uzrokuje ozbiljne zdravstvene probleme (gušavost, srčanu i mišićnu slabost, kretenizam u djece); zato se jod redovito dodaje kuhinjskoj soli. Dugotrajna primjena jodnih preparata može uzrokovati jodizam, kronično trovanje organizma. Ovisno o regiji prebivanja, ali i prisutnosti određenih bolesti, unos joda znatno varira među populacijama i pojedincima. Jod se u najvećoj količini nalazi u oceanima i drugi je najzastupljeniji element potreban za biološke funkcije. Jod je prisutan i u podzemnim vodama kao i u tlu, stoga količina joda u biljkama varira ovisno o količini joda u tlu. Nedovoljan unos joda drugi je najveći prehrambeni deficit, nakon nedovoljnog unosa željeza i pretpostavlja se da utječe na dvije milijarde ljudi na svijetu (Pennington i sur., 1995).

Iako višak unosa joda izravno blokira sintezu hormona ili je direktno toksična za tirocite, jod može izazvati autoimunitet štitnjače povećavajući imunogenost tiroglobulina molekule i/ili oslobađanje slobodnih radikala kisika putem enzimske reakcija tireoidne peroksidaze. Povećani slobodni radikali induciraju povišenu ekspresiju intracelularne adhezijske molekule-1. Međutim,

precizan mehanizam jodne indukcije autoimunosti u štitnjači nije u potpunosti razjašnjen (Hiromatsu i sur., 2013).

Problem nedostatka joda u mnogim zemljama svijeta riješen je programima jodirane soli, a danas oko dvije trećine svjetskog stanovništva (71%) ju koristi. U područjima koja sadrže jod, većina osoba s poremećajima štitnjače ima autoimunu bolest u rasponu od primarne atrofične hipotireoze, Hashimotove bolesti do tirotoksikoze uzrokovane Gravesovom bolešću.

Preporučeni dnevni unos joda za odrasle osobe je 150 µg, što se povećava na 250 µg u trudnoći i dojenju. Izvori joda su morski plodovi (npr. morske trave, ljuske, bakalar, sardine, škampi, losos i tuna), životinjski proizvodi (jogurt, kravlje mlijeko, jaja) i voće (brusnice i slame) (Liontiris i Mazokopakis, 2017).

Jod se najčešće unosi u obliku jodida, a u potpunosti se apsorbira i to najvećim djelom u tankom crijevu. Nakon ulaska u krvotok nakuplja se u štitnjači ili se izlučuje bubrezima iz tijela van, a otprilike jedna petina joda ostaje u štitnjači. Čimbenici koji utječu limitirajuće na apsorpciju joda su glukozidi koji u svojoj strukturi posjeduju sumpor, a nalazimo ih u kupusnjačama (brokula, prokulice, kelj, kupus, rotkvica, koraba, hren), kao i hemaglutinin iz leguminoza (grah, grašak, soja), polifenoli prisutni u voću, kikirikiju i crvenom kupusu, cijanogeni glikozidi iz badema, nitrati, floridi, kalcij, magnezij, željezo, kobalt i mangan koji se većinom unose vodom. Do inhibicijskog djelovanja spomenutih spojeva dolazi jer se blokira formiranje tiroksina iz tirozina.

Željezo je esencijalan mineral koji je moguće naći u svakoj stanici u tijelu, ključan je za stvaranje hemoglobina i mioglobina. Hemoglobin je protein koji se nalazi u crvenim krvnim stanicama i sudjeluje u transportu kisika kroz tijelo, dok mioglobin ima sličnu funkciju u mišićima. Željezo je sastavni i potrebn dio mnogih enzima, kao što je i potreban u pravilnom radu imunskog sustava i rada mozga te je potreban za sintezu ATP molekula.

Kada spominjemo enzime i željezo bitno je naglasiti da i u metabolizmu rada štitnjače enzim, tireoidna peroksidaza, sadrži prostetku skupinu hem, i aktivnost enzima i koliko će on sintetizirati hormona štitnjače usko je povezano sa dovoljnom količinom željeza u tijelu. Osim što nedostatak smanjuje aktivnost tireoidne peroksidaze, uzrokuje povišenje TSH u plazmi, potiče povećanje štitnjače (Duraković i sur., 2017).

Hrana u kojoj se nalazi željezo je raznovrsna, od skoro svih vrsta mesa (svinjetina, piletina, govedina, jetrica, janjetina itd.), u morskim plodovima (kozicama, kamenicama), ali i u ribama

(tuni, sardinama), također prisutno je u voću i povrću, potom u cjelovitim žitaricama, kruhu i tjestenini, sve do sjemenka graha i različitim prerađevinama rajčice te javorovom sirupu.

Cink je još jedan mineral potreban za pravilnu funkciju štitnjače. Kofaktor je enzima dejodinaze koja vrši pretvorbu T4 u T3. Nedovoljan unos cinka uzrokuje smanjenu stopu metabolizma i smanjenu aktivnost štitne žlijezde. Pokazalo se njegovo pozitivno djelovanje na aktivnost T3 hormona ukoliko se unosi u preporučenim količinama, a u stanju nedostatka smanjena je sinteza T3 (Kawicka i Regulska-Ilow, 2015).

Cink je dostupan u mesu, mahunarkama, školjkašima, cjelovitim žitaricama, tamnoj čokoladi itd.

Vitamin D je vitamin topljivi u mastima i steroidni hormon koji ima središnju ulogu u regulaciji homeostaze kalcija/fosfata. Namirnice koje sadrže velike količine vitamina D3 su ribe (ulje jetre bakalara, divlji svježi losos, sardine) i mliječni proizvodi. Normalni mu je serumski raspon između 30 i 80 ng mL⁻¹ i razine ispod 30 ng mL⁻¹ većina znanstvenika smatra pokazateljem nedostatka vitamina D (Mazokopakis i Kotsiris, 2014).

Nekoliko studija pokazalo je povezanost između vitamina D i stupnjeva autoimunosti štitnjače, kao i činjenica da se ova povezanost primjenjuje na sve uzraste i da su suplementi kolekalciferola efikasni u smanjenju anti-TPO među HT pacijentima s nedostatkom vitamina D. Redovito izlaganje sunčevoj svjetlosti moglo bi pridonijeti prevenciji i upravljanje postojanom i potrebitom količinom vitamina D kod HT pacijenata (Liontiris i Mazokopakis, 2017).

Osim navedenih nutrijenata koje se redovito i dnevno moraju unositi u organizam, pri sprječavanju stanja hipotireoze koje se može razviti iz Hashimotova tireoiditisa pomaže i pravilna prehrana. No, naravno do potpune promjene u prehrani ne mora doći, već je potrebno jesti što zdravije obroke sa što više povrća kako bi se izbjegle nove autoimune bolesti do kojih može doći, primjerice celijakija, dijabetes tipa 1 i lupus.

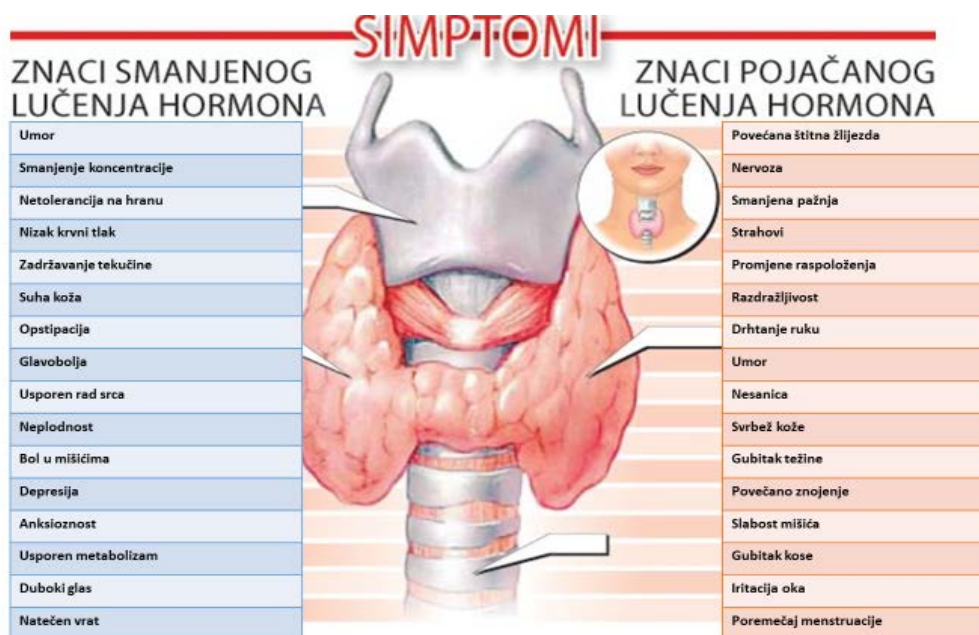
Gluten - Celijakija je autoimuni poremećaj koje je okarakteriziran kroničnim uništavanjem vilusne strukture tankog crijeva. Potaknuta je unosom glutena, proteinskog kompleksa koji se nalazi u pšenici i srodnim zrnima poput ječma, raži i zobi. Celijakija sve više se smatra poremećajem koji često predstavlja dijareju, sindrom malapsorpcije i gubitak težine, a povezan je s većim brojem bolesti uključujući autoimune poremećaje (Liontiris i Mazokopakis, 2017).

Prema međunarodnoj medicinskoj bibliografiji, autoimune bolesti štitnjače i celijakija su jasno povezani. Prema najnovijoj metaanalizi, svi bolesnici s autoimunim poremećajem trebali bi biti pregledani na celijakiju, s obzirom na povećanu prevalenciju koegzistencije ova dva poremećaja. Ova studija zagovara to da bolesnici s HT-om moraju proći celijakijska serološka ispitivanja na antitijela na serumske IgA i IgG gliadin (AGA-IgA, AGA-IgG), IgA antitijela za transglutaminazu (TGA) i antitijela na serumski IgA endomizije u serumu (EMA), te da ako je bilo koji od celijakijskih seroloških ispitivanja pozitivan, bolesnike treba istražiti s gastroduodenoskopijom i biopsijom dvanaesnika (Roy i sur., 2016).

Iako još uvijek nije jasno može li smanjeni unos glutena spriječiti autoimune bolesti, vrijedno je spomenuti da su HT pacijenti sa ili bez celijakije imaju puno benefita iz dijeta s malo glutena (Liontiris i Mazokopakis, 2017).

2.4. HIPOTIREOZA

Smanjenu funkciju štitnjače (hipotireoza) prati nizak bazalni metabolizam uz porast tjelesne težine, dok povišenu funkciju (hipertireoza) prati povišen bazalni metabolizam i gubitak tjelesne težine (slika 6).



Slika 6. Simptomi hipotireoze i hipertireoze (Anonymous 5, 2020)

Za razliku od Hashimotovog tireoiditisa, hipotireoza nije bolest već stanje štitnjače u kojem ona više ne sintetizira i izlučuje svoje visokopotrebne hormone. No, povezanost između Hashimoto autoimune bolesti i hipotireoze je značajna, odnosno, nije pravilo da svaki čovjek koji boluje od Hashimota nužno mora razviti stanje hipotireoze, no neodgovornim ponašanjem, nepravilnim i neaktivnim načinom života, i nekontroliranjem stanja autoimune bolesti dolazi do manifestacije hipotireoze.

Hipotireoza je poremećaj hipometabolizma nastao zbog smanjene funkcije štitnjače ili izostanka učinka hormona štitnjače u stanicama. To je najčešći poremećaj funkcije štitnjače uz prevalenciju 1-2% u žena i 0,2% u muškaraca (Vanderpump i sur., 1995).

Simptomi se mogu pogrešno pripisati drugim bolestima, posebno kod žena nakon porođaja i starijih osoba. U bijelim zajednicama koje imaju dostupan jod u hrani najčešći je uzrok kronična autoimuna bolest, Hashimotov tiroiditis (Vanderpump i Tunbridge, 2002).

Hipotireoza je većinom uzrokovana bolešću štitnjače ili postupkom koji dovodi do razaranja žljezdanog parenhima i/ili uzrokuje poremećaj sinteze i izlučivanja hormona štitnjače. U takvom obliku se naziva primarnom hipotireozom, a obilježena je visokom razinom TSH i sniženom razinom FT4 u serumu. Primarna hipotireoza je uzrok oko 95% svih slučajeva hipotireoze. Zbog toga je određivanje TSH u serumu odličan test probira na hipotireozu u bolesnika s nespecifičnim simptomima kao što su umor, depresija ili poremećaji menstrualnog ciklusa. U više od 50% slučajeva uzrok je autoimuna bolest štitnjače. Najčešći uzrok primarne hipotireoze je kronični autoimuni tireoiditis. Primarna se hipotireoza često javlja i kao posljedica liječenja Gravesove hipertireoze jodom-131.

Opći simptomi i znakovi hipotireoze posljedica su usporenog metabolizma i uključuju osjećaj hladnoće, smanjeno znojenje, porast tjelesne težine, opstipaciju, slabost, iznemoglost, pospanost, usporene pokrete i govor. Koža je suha, gruba, blijeda i hladna, a u dugotrajnoj hipotireozu može biti žuto obojena. Kosa pojačano ispada, a nokti su tanki, krhki, deformirani. Poremećaji menstrualnog ciklusa, parestezije se također mogu javiti u bolesnika s hipotireozom.

Za dijagnozu hipotireoze i odluku kada započeti terapiju važan je klinički pregled i ciljana obiteljska i osobna anamneza, pregled štitnjače ultrazvukom i određivanje tireotropina u serumu i protutijela na tiroidnu peroksidazu.

Ultrazvučnim pregledom štitnjače možemo odrediti veličinu štitnjače, ehostrukturu koja može biti uredna (uniformno ehogena), difuzno ili nodozno promijenjena. Autoimune bolesti štitnjače mogu se prepoznati zbog karakterističnog ultrazvučnog nalaza hipoehogene štitnjače s

ehogenim tračcima i nepravilnim konturama režnjeva. Uz štitnjaču se mogu vidjeti reaktivni limfni čvorovi, najčešće uz donje polove režnjeva i istmus, tako da se već na temelju pregleda štitnjače ultrazvukom može postaviti dijagnoza autoimune bolesti štitnjače. U autoimunim bolestima folikuli štitnjače sadržavaju malo ili ništa koloida, može biti prisutna veća proliferacija folikularnog epitela i limfocitna infiltracija. U ovakvim tkivima je zbog visoke celularnosti slabija refleksija zvuka što rezultira hipoehogenim prikazom u odnosu na normalno tkivo štitnjače (Kusić i Bence Žigman, 2012).

3. ZAKLJUČAK

Od prvog spomena autoimune bolesti štitnjače do danas prošlo je već 118 godina i tokom tih godina postignut je napredak u razumijevanju, te kako u njenom razvitku uvjetuju genske predispozicije, točnije gen za tiroglobulin koji je primarni gen koji pokreće autoimunitet štitnjače.

Naravno, uz gensku predispoziciju na razvitak utječu i čimbenici okoliša i načina življenja, no, kako se u konačnici to manifestira kao pojava bolesti još nije utvrđeno. Razvitak i napredak molekularnih tehnologija danas, osigurati će bolje razumijevanje genetskih i okolišnih čimbenika u razvitku Hashimotovog tireoiditisa i kako najbolje terapijski pristupiti oboljelima. Buduće studije o funkcioniranju mehanizmima između HT i ostalih autoimunih poremećaja od ključne su važnosti.

Kontinuirani pregledi i mjerenje autoantitijela na TPO i Tg ima kliničku vrijednost, uključujući predviđanje disfunkcija štitnjače u rizičnim skupinama.

Nažalost, ništa se ne može učiniti da se pojava autoimune bolesti spriječi, no progresivnost te bolesti kao i dovođenja u stanje hipotireoze svakako može, a među ostalim to je i pravilna prehrana i konzumacija i dovoljni unos nutrijenata poput proteina, joda, selena, cinka, željeza i vitamina D. Jod je kritičan element u radu štitnjače, stoga unos joda kod već dijagnosticirane autoimune bolesti u organizam je vrlo važno kako ne bi njegov nedostatak razvio i podržao kasnije hipotireozu.

Zaključno, sadašnji dokazi ukazuju na dobročinstvo uloga prehrane u autoimunom statusu i kliničkom tijeku bolesnika od HT-a. Razine joda u serumu, selena i vitamina D, kod HT pacijenata su nužni, a i moguća je i pažljiva suplementacija.

4. LITERATURA

- Amino N., Hagen S. R., Yamada N., Refetoff S. (1976) Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Clinical Endocrinology* **5**: 115-125.
- Amino N., Mori H., Iwatani Y. (1984) High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *New England Journal of Medicine* **306**: 849-852.
- Anonymous 1, (2020) Štitnjača <https://biobalans.hr/2020/01/05/upoznajmo-stitnjacu/>. Pristupljeno 20. svibnja 2020.
- Anonymous 2, (2020) Štitna peroksidaza (TPO) https://en.wikipedia.org/wiki/Thyroid_peroxidase#/media/File:4cit.jpg. Pristupljeno 20. svibnja 2020.
- Anonymous 3, (2020) Sinteza hormona štitnjače (tireoglobulin) - od proizvodnje unutar endoplazmatskog retikuluma do proteolitičkog oslobađanja hormona štitnjače https://en.wikipedia.org/wiki/Thyroglobulin#/media/File:Thyroid_hormone_synthesis.png. Pristupljeno 20. svibnja 2020.
- Anonymous 4, (2020) Fiziologija štitne žlijezde https://www.google.com/search?q=Fiziologija+hormona+%C5%A1titnja%C4%8De+&tbm=isch&ved=2ahUKEwjcy4GrhpiqAhWgkKQKHd2FBycQ2cCegQIABAA&oq=Fiziologija+hormona+%C5%A1titnja%C4%8De+&gs_lcp=CgNpbWcQA1Cwh0hYsldiYL6MSGgAcAB4AIABU4gBU5I BATGYAQCgAQQgAQtnD3Mtd2l6LWltZw&scient=img&ei=gwTyXpz-IYahkgXdi564Ag&bih=800&biw=1707#imgrc=5p4Zc4ezBsF_nM. Pristupljeno 20. svibnja 2020.
- Anonymous 5, (2020) Simptomi hipotireoze i hipertireoze <https://poliklinika-irac.ba/2019/01/04/stitna-zlijezda-bolesti-stitne-zlijezde/>. Pristupljeno 20. svibnja 2020.
- Baretić M. (2011) 100 godina Hashimotova tireoiditisa, bolesti koja još uvijek intrigira – prikaz bolesnice. *Acta Medica Croatica* **65**: 453-457.
- Brix T. H., Kyrik K. O., Hegedus L. (2000) A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **85**: 536-539.

- Butler M. (2003) Genetic Engineering of Hybridomas. U: Encyclopedia of Physical Science and Technology, 3. izd. Elsevier Science Ltd.
- Caturegli P., De Remigis A., Rose N. R. (2014) Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews* **13**: 391-397.
- Czarnocka B., Cocks Eschler D., Godlewska M., Tomer Y. (2014) Thyroid Autoantibodies: Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin. *Antibodies* **44**: 365-371.
- Delves P. J., Roitt I. (2000) The Immune System. *New England Journal of Medicine* **343**: 37-49.
- Kusić Z., Bence Žigman, Z. (2012) Dijagnostika i liječenje bolesti štitnjače. U: Klinička nuklearna medicina. Dodig, D., Kusić, Z., ur., Medicinska naklada. str. 55-80.
- Duraković D., Jašić M., Avdić A. (2017) Utjecaj unosa joda sa soli i goitrogena iz hrane na poremećaj funkcije štitne žlijezde. *Hrana u zdravlju i bolesti* **6**: 15 – 21.
- Ehlers, M., Schott, M. (2014) Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends in Endocrinology and Metabolism* **25**: 656-664.
- Guyton A. C. (1995) Fiziologija čovjeka i mehanizmi bolesti, 5. izd., Medicinska naklada. str. 526 – 545.
- Hashimoto K. (2002) My father and his teacher. *Endocrine Journal* **49**: 389-391.
- Hiromatsu Y., Satoh H., Amino N. (2013) Hashimoto's Thyroiditis: History and Future Outlook. *Hormones* **12**: 12-18.
- Kawicka A., Regulska-Ilow B. (2015) Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* **69**: 80 – 90.
- Kralik Z., Kralik G., Šperanda M. (2014) Utjecaj razine selena i izvora ulja u hrani na koncentraciju hormona štitaste žlijezde i elektrolita u krvi pilića. *Poljoprivreda* **20**: 43-48.
- Krmpotić-Nemanić J. (1993) Anatomija čovjeka. Medicinska naklada.
- Kusić Z. (200) Gušavost u Hrvatskoj. Prošireni zbornik radova, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“.
- Liontiris M. I., Mazokopakis E. E. (2017) A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the

autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine* **20**: 51-56.

- Lleo A. (2014) What is Autoantibody? Center for Autoimmune Liver Diseases, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (MI), Italy. str.13-15.
- Mazokopakis E. E., Kotsiris D. A. (2014) Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine* **17**: 37-40.
- McLachlan S. M., Rapoport B. (2004) Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid* **14**: 510–520.
- Pennington, J. A. T., Schoen, S. A., Salmon, G. D., Young, B., Johnson, R. D., Marts, R. W. (1995) Composition of core foods of the U.S. food supply, 1982-1991. III. Copper, manganese, selenium, iodine. *Journal of Food Composition and Analysis* **8**: 171-217.
- Pirola I., Gandossi E., Agosti B., Delbarba A., Cappelli C. (2016) Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis. *Endokrynologia Polska* **67**: 567-571.
- Rayman M. P. (2012) Selenium and human health. *Lancet* **379**: 1256–1268.
- Roy A., Laszkowska M., Sundström J., Lebwohl, B., Green, P. H. R., Kampe, O., Ludvigsson, J. F. (2016) Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *Thyroid* **26**: 880-90.
- Samardžija M., Magaš T., Radmanić L., Pleadin J. (2018) Primjena testosterona u domaćih životinja - terapeutsko i anaboličko djelovanje. *Veterinarska stanica* **49**: 287-296.
- Melmed, S., Polonsky, K. P., Larsen, R., Kronenberg H. (2011) Williams textbook of Endocrinology, Philadelphia, Saunders.
- Shoenfeld Y., Meroni P. L., Gershwin M. E. (2014) Autoantibodies, 3. izd., Elsevier Science Ltd. str. 13-20.
- Stassi G., De Maria R. (2002) Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nature Reviews Immunology* **2**: 195 – 204.
- Sturniolo G., Mesa J. (2013) Selenium supplementation and autoimmune thyroid diseases. *Endocrinology and Nutrition* **60**: 423-426.
- Tomer Y., Huber A. (2009) The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *Journal of Autoimmunity* **32**: 231–239.

- Vanderpump M. P. J., Tunbridge W. M. G., French J. M., Appleton D., Bates D., Clark F., Grimley Evans J., Hasan D. M., Rodgers H., Tunbridge F., Young E. T. (1995) The incidence of thyroid disorders in the community; a twenty-year follow up of the Whickahm survey. *Clinical of Endocrinology* **43**: 55-68.
- Vanderpump M. P. J., Tunbridge W. Michael G. (2002) Epidemiology and Prevention of Clinical and Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* **12**: 839-847.
- Vrhovac B., Jakšić B., Reiner Ž., Vucelić B. (2008) Interna Medicina. Zagreb: Naklada Ljevak.