

# Uloga vitamina D u regulaciji inzulinske rezistencije kod osoba oboljelih od Hashimotovog tireoiditisa

---

Mandurić, Karla

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:435355>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-12**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

**Karla Mandurić**  
0058218544

**ULOGA VITAMINA D U REGULACIJI INZULINSKE REZISTENCIJE KOD OSOBA  
OBOLJELIH OD HASHIMOTOVOG TIREOIDITISA**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Osnove dijetoterapije

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Ivana Rumora Samarin

**Zagreb, 2024.**

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

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

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Nutricionizam

## Uloga vitamina D u regulaciji inzulinske rezistencije kod osoba oboljelih od Hashimotovog tireoiditisa Karla Mandurić, 0058218544

### Sažetak:

Hashimotov tireoiditis je autoimuna bolest koja uzrokuje napad imunološkog sustava na stanice štitne žlijezde, dovodeći do hipotireoze. Inzulinska rezistencija je stanje povezano s pretilošću pri kojem inzulin ne može učinkovito obavljati svoje funkcije, što može dovesti do dijabetesa tipa 2 i drugih komplikacija. Poznato je da je vitamin D ključan za zdravlje kostiju, ali također vrlo važnu ulogu ima u moduliranju imunoloških funkcija i održavanju metaboličkog zdravlja. Cilj ovog rada je pregledom dostupne znanstvene literature istražiti učinkovitost vitamina D na inzulinske rezistencije i Hashimotovog tireoiditisa te na poboljšanje kvalitete života oboljelih. U navedenu svrhu pretražene su baze podataka „*Web of Science*“ i „*PubMed*“ pretragom ključnih riječi obuhvaćenih u ovom radu. Rezultati većine pregledanih radova ukazuju da nedostatak vitamina D može doprinijeti razvoju inzulinske rezistencije, osobito kod oboljelih od Hashimotovog tireoiditisa te da suplementacija vitaminom D, u nekim slučajevima, može poboljšati osjetljivost na inzulin i smanjiti rizik od dijabetesa tipa 2. Zbog nekonzistentnosti rezultata potrebna su daljnja istraživanja za određivanje optimalnih doza i trajanja suplementacije.

**Ključne riječi:** vitamin D, inzulinska rezistencija, Hashimoto tireoiditis

**Rad sadrži:** 29 stranica, 0 slika, 1 tablica, 45 literaturnih navoda, 0 priloga

**Jezik izvornika:** hrvatski

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

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Ivana Rumora Samarin

**Pomoć pri izradi:** /

**Datum obrane:** 16.07.2024.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

**Undergraduate thesis**  
**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**  
**University undergraduate study Nutrition**

**Department of Food Quality Control**  
**Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry**

**Scientific area: Biotechnical Sciences**  
**Scientific field: Nutrition**

**The role of vitamin D in the regulation of insulin resistance in patients with  
Hashimoto's thyroiditis**

**Karla Mandurić, 0058218544**

### **Abstract:**

Hashimoto's thyroiditis is an autoimmune disease in which the immune system attacks the cells of the thyroid gland, leading to hypothyroidism. Insulin resistance is an obesity-related condition in which insulin cannot fulfil its functions effectively, which can lead to type 2 diabetes and other complications. Vitamin D is known to be crucial for bone health, but it also plays a very important role in modulating immune functions and maintaining metabolic health. The aim of this work is to review the available scientific literature to investigate the effectiveness of vitamin D in treating symptoms of insulin resistance in patients with Hashimoto's thyroiditis and improving quality of life. For this purpose, the databases "Web of Science" and "PubMed" were searched for the keywords contained in this article. Most results suggest that vitamin D deficiency may contribute to the development of insulin resistance, particularly in patients with Hashimoto's thyroiditis, and that vitamin D supplementation may in some cases improve insulin sensitivity and reduce the risk of type 2 diabetes. Due to the inconsistent results, further research is needed to determine the optimal dose and duration of supplementation.

**Keywords:** vitamin D, insulin resistance, Hashimoto thyroiditis

**Thesis contains:** 29 pages, 0 figures, 1 table, 45 references, 0 supplements

**Original in:** Croatian

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

**Mentor:** Ivana Rumora Samarin PhD, Associate Professor

**Technical support and assistance:** /

**Thesis defended:** July 16, 2024

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. TEORIJSKI DIO</b> .....	3
<b>2.1. HASHIMOTOV TIREOIDITIS</b> .....	3
2.1.1. DIJETOTERAPIJA KOD HASHIMOTOVOG TIREOIDITISA .....	4
<b>2.2. INZULINSKA REZISTENCIJA</b> .....	7
2.2.1. DIJETOTERAPIJA KOD INZULINSKE REZISTENCIJE .....	8
<b>2.3. POVEZANOST HASHIMOTOVOG TIREOIDITISA S INZULINSKOM REZISTENCIJOM</b> .....	11
<b>2.4. VITAMIN D</b> .....	12
2.4.1. ULOGE VITAMINA D .....	13
2.4.2. NEDOSTATAK VITAMINA D .....	14
<b>2.5. UTJECAJ VITAMINA D NA INZULINSKU REZISTENCIJU</b> .....	16
<b>2.6. UTJECAJ VITAMINA D NA HASHIMOTOV TIREOIDITIS</b> .....	19
<b>2.7. UTJECAJ KONCENTRACIJA VITAMINA D NA INZULINSKU REZISTENCIJU KOD PACIJENATA S HASHIMOTOVIM TIREOIDITISOM</b> .....	21
<b>3. ZAKLJUČAK</b> .....	24
<b>4. POPIS LITERATURE</b> .....	25

## 1. UVOD

Hashimotov tireoiditis autoimuna je bolest kod koje imunološki sustav napada vlastite stanice štitne žlijezde, što dovodi do njihovog uništenja (Mincer i Jialal, 2023). Posljedično dolazi do pogoršanja rada štitnjače, čiji hormoni višestruko djeluju na druge organe i tkiva (Osowiecka i Myszkowska-Ryciak, 2023). Ovo stanje je glavni razlog za pojavu hipotireoze u industrijaliziranim zemljama, dok je globalno gledano, nedostatak joda u prehrani najčešći uzrok. Poznat i kao kronični autoimuni tireoiditis ili kronični limfocitni tireoiditis, ovaj poremećaj karakterizira stvaranje antitijela koja ciljaju štitnjaču, uzrokujući postupnu fibrozu. Dijagnosticiranje može biti složeno i često se odgađa do naprednijih faza bolesti. Uobičajeni laboratorijski rezultati uključuju visoke koncentracije TSH (tiroidnog stimulirajućeg hormona) i niske koncentracije slobodnog tiroksina (fT4), te povišene koncentracije antitijela na tireoperoksidazu (TPO). U ranijim fazama, pacijenti mogu iskusiti simptome hipertireoze ili imati normalne laboratorijske vrijednosti zbog povremenog uništavanja stanica štitnjače (Mincer i Jialal, 2023). Između ostalog, simptomi Hashimotovog tireoiditisa uključuju kronični umor, nervozu, promjene raspoloženja te gastrointestinalne ili kardiovaskularne probleme (Osowiecka i Myszkowska-Ryciak, 2023).

Inzulinska rezistencija predstavlja stanje u kojem inzulin gubi sposobnost u obavljanju metaboličkih funkcija, što dovodi do potrebe za većim količinama inzulina kako bi se postigao isti učinak. Kao rezultat toga, inzulinska rezistencija često je karakterizirana hiperinzulinemijom, ukoliko su beta stanice gušterače netaknute i sposobne odgovoriti na povećanu potrebu, bilo u bazalnom stanju ili kao odgovor na opterećenje glukozom (Muscogiuri i sur., 2022). Pogađa oko 25 % do 35 % stanovništva zapadnih zemalja i dosljedno se povezuje s pretilošću i njenim komplikacijama, uključujući dijabetes tipa 2, kardiovaskularne bolesti, određene vrste raka, neplodnost, nealkoholnu masnu bolest jetre i kognitivna oštećenja (Mirabelli i sur., 2020). Liječenje bi trebalo biti usmjereno na smanjenje tjelesne mase putem prehrane koja ograničava unos ugljikohidrata, uz osiguranje adekvatnog unosa masti, proteina i esencijalnih nutrijenata (Govers i sur., 2015).

Vitamin D je esencijalni nutrijent topiv u mastima s djelovanjem sličnom hormonima (Taheriniya i sur., 2021). Tijelo ga koristi za normalan razvoj i održavanje koštanog tkiva povećanjem apsorpcije kalcija, magnezija i fosfata. Primarni izvor vitamina D je izlaganje suncu, a sekundarni hrana i dodaci prehrani. Za procjenu koncentracije vitamina D koristi se testiranje 25-hidroksivitamina D u serumu, a njegova koncentracija veća od 30 ng/mL smatra se zadovoljavajućom za održavanje dovoljne količine vitamina D (Chauhan i sur., 2023, Holick, 2005). Niska koncentracija vitamina D globalno je rasprostranjena i povezana s brojnim

negativnim posljedicama za zdravlje. Tijekom posljednjih desetljeća brojne su studije pokazale da su niske koncentracije vitamina D u serumu povezane s nizom bolesti poput visokog krvnog tlaka, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa 2, inzulinske rezistencije, nekih vrsta raka, poremećaja raspoloženja, multiple skleroze i autoimunih bolesti (Taheriniya i sur., 2021).

Ovaj rad ima za cilj analizirati dostupna znanstvena istraživanja kako bi se ocijenila učinkovitost vitamina D u terapiji inzulinske rezistencije, Hashimotovog tireoiditisa te njegovog djelovanja na inzulinsku rezistenciju u pacijenata s Hashimotovim tireoiditisom kao i utjecaj na unapređenje kvalitete života oboljelih.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. HASHIMOTOV TIREOIDITIS

Hashimotov tireoiditis danas se smatra jednom od najraširenijih autoimunih bolesti, najčešćim endokrinim poremećaj te najčešćim uzrokom hipotireoze. Ovu je bolest prvi puta opisao dr. Hakaru Hashimoto 1912. godine opisavši četiri slučaja kronične bolesti štitnjače, koju je imenovao *struma lymphomatosa*, obilježenu rasprostranjenom limfocitnom infiltracijom s formiranjem germinativnih centara, fibrozom, smanjenjem tkiva štitnjače i eozinofilnim promjenama u nekim od folikularnih stanica (Caturegli i sur., 2013). Tipična obilježja Hashimotovog tireoiditisa su postojanje antitijela na tireoperoksidazu (TPO), enzim odgovoran za sintezu tiroidnih hormona, i antitijela koja ciljaju receptor hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) (Rayman, 2019). U ovom stanju stanice štitnjače se ili smanjuju ili pretvaraju u tip folikularnih stanica s velikim brojem mitohondrija poznatih kao Hürthleove stanice (Caturegli i sur., 2014). Hürthleove stanice su rezultat metaplazije, gdje se tireociti uvećavaju i imaju ružičastu, zrnastu citoplazmu i tamnu jezgru. Zrnata tekstura citoplazme je posljedica povećanog broja mitohondrija koji se na analizi elektronskom mikroskopijom čine abnormalni po veličini, obliku i strukturi (Caturegli i sur., 2013). Hashimotov tireoiditis je i organ-specifična bolest, obilježena difuznom gušavošću s limfocitnom infiltracijom i prisutnošću autoantitijela specifičnih za štitnjaču (Hiromatsu i sur., 2013). Uz klasični oblik Hashimotovog tireoiditisa poznati su i drugi kliničko-patološki entiteti poput fibrozne varijante, varijante povezane s IgG4, juvenilnog oblika, Hashitoksikoze i bezbolnog tireoiditisa. Važno je napomenuti kako je svaka varijanta bolesti patološki definirana nakupljanjem hematopoetskih mononuklearnih stanica, primarno limfocita, u prostoru između folikula štitnjače, ali se u svakoj mogu uočiti specifične karakteristike (Caturegli i sur., 2014). Kao posljedica Hashimotovog tireoiditisa, štitnjača se postupno uništava što rezultira smanjenom proizvodnjom hormona štitnjače i izaziva popratne simptome (Rayman, 2019). Lokalni simptomi proizlaze iz pritiska na strukture vrata u blizini štitnjače, uključujući promuklost, otežano disanje zbog suženja dušnika i poteškoće pri gutanju zbog pritiska na jednjak, dok su sistemske posljedice rezultat smanjene funkcije štitnjače i posljedične primarne hipotireoze (Caturegli i sur., 2014). Iako točna etiologija nije potpuno razjašnjena, vjeruje se da Hashimotov tireoiditis nastaje zbog interakcija genetske predispozicije, epigenetskih faktora i raznih okolišnih čimbenika poput pušenja, infekcija ili nedostatka mikronutrijenata (Hiromatsu i sur., 2013). Dijagnoza Hashimotovog tireoiditisa utvrđuje se nalazom antitijela na antigene štitnjače, tipično tireoperoksidaze i tireoglobulina, i niskom ehogenošću na ultrazvuku štitnjače kod pacijenata s tipičnim kliničkim simptomima. Učestalost Hashimotovog tireoiditisa je u porastu s incidencijom od oko 0,3-1,5 slučajeva na 1000 stanovnika, a pogađa više od 15 % žena starijih od 60 godina i 2 % muškaraca. Terapija



je usmjerena na simptome i uključuje upotrebu sintetskih tiroidnih hormona za korekciju hipotireoze po potrebi. Kirurški zahvat se primjenjuje kod značajnog povećanja guše koje pritišće okolne strukture vrata ili kada se pojave sumnjiva područja u štitnjači koja se citološki ne mogu potvrditi kao benigna.

Većina slučajeva Hashimotovog tireoiditisa s vremenom dovodi do hipotireoze, iako pacijenti na početku mogu biti eutireozni ili čak hipertireozni. Kod pacijenata s dijagnozom hipotireoze javljaju se razne tegobe i problemi različite prirode, a najčešća od njih je zatvor zbog smanjene peristaltike crijeva. Još neki od tegoba s kojima se nose pacijenti su suha i hladna koža popraćena atrofijom znojnih žlijezda, tanki i krhki nokti, smanjenje minutnog volumena srca, bradipneja, hipoksija i hipokromna, mikrocitna ili megaloblastična anemija. Menstrualni ciklusi su anovulacijski zbog poremećaja u pretvorbi prekursora estrogena, a ako je hipotireoza prisutna u trudnoći dolazi do povećanja stope pobačaja. Pacijenti s Hashimotovim tireoiditisom često prijavljuju nedostatak koncentracije, gubitak pamćenja i simptome depresije. Kao često prisutna popratna anomalija javlja se i Hashimoto encefalopatija koju karakterizira kognitivno oštećenje u epizodnom pamćenju, pažnji, izvršnoj funkciji i vizualno-prostornoj sposobnosti (Caturegli i sur., 2014).

#### 2.1.1. Dijetoterapija kod Hashimotovog tireoiditisa

U slučaju Hashimotovog tireoiditisa, važno je prilagoditi energijsku vrijednost prehrane pojedincu i njegovim simptomima. Oksidacijski stres, upalni procesi i autoimuni mehanizmi mogu dodatno utjecati na metabolizam i tjelesnu masu pa individualni pristup u određivanju energijske vrijednosti pomaže u postizanju optimalne ravnoteže (Ihnatowicz i sur., 2020). Provođenje dijeta je neinvazivna metoda koja uvelike može doprinijeti poboljšanju simptoma Hashimotovog tireoiditisa. Nutrijenti s protuupalnim svojstvima, kao što su vitamin D, antioksidansi, mononezasićene i polinezasićene masne kiseline, magnezij i cink, igraju važnu ulogu u smanjenju upale štitnjače, a jod i selen sudjeluju u sintezi i metabolizmu hormona štitnjače. Adekvatna opskrba željezom, folnom kiselinom i vitaminom B<sub>12</sub> također je bitna, posebno zbog čestih anemija i kardiovaskularnih problema kod osoba s Hashimotovim tireoiditisom. Protuupalna prehrana, poput mediteranske, može pomoći u smanjenju upalnog procesa kod bolesti poput Hashimotovog tireoiditisa, a mikronutrijenti selen, vitamin D, jod, gluten, cink, željezo, kao i antinutrijenti – goitrogeni, izdvojeni su kao kritični nutrijenti u ovom stanju (Osowiecka i Myszkowska-Ryciak, 2023). Veći unos kompletnih proteina iz neprerađenih namirnica može pomoći u smanjenju prekomjerne tjelesne mase (Ihnatowicz i sur., 2020). Budući da je intolerancija na laktozu dijagnosticirana kod 75,9 % bolesnika s Hashimotovim tireoiditisom, izbacivanje mliječnih proizvoda koji sadrže laktozu često je dio

dijete usmjerene na liječenje. Ova intervencija je posebno važna za osobe koje uzimaju levotiroksin, lijek koji se koristi za liječenje nedostatka hormona štitnjače, jer intolerancija na laktozu može smanjiti bioraspodivnost lijeka i zahtijevati više doze. Također, isključivanje glutena iz prehrane oboljelih često je korisno, posebno zbog toga što se celijakija kod pacijenata s Hashimotovim tireoiditisom javlja do 10 puta češće nego u zdravoj populaciji, no dijetetičar bi trebao pratiti primjenu bezglutenske prehrane kako bi se izbjegli mogući nedostaci u prehrani, posebno nutrijenata poput željeza, kalcija, cinka, mangana, selena, vitamina D, vitamina B<sub>12</sub>, folne kiseline i magnezija. Iako postoje studije koje sugeriraju blagotvoran učinak bezglutenske prehrane kod Hashimotovog tireoiditisa, važno je napomenuti da su potrebna daljnja istraživanja kako bi se uspostavile pouzdane preporuke, pa se, ukoliko celijakija nije prisutna, u dijetoterapiji ne preporuča bezglutenska prehrana (Ihnatowicz i sur., 2020).

U ljudskom organizmu, štitnjača ima najvišu koncentraciju selena i sposobnost njegovog zadržavanja čak i kada je prisutan značajan deficit. U tireocitima se nalazi mnoštvo selenoproteina, koji su od iznimne važnosti za funkciju štitnjače. Nedostatak selena može dovesti do neželjenih stanja, uključujući različite oblike hipotireoze, povećanje štitnjače, karcinom i autoimune bolesti štitnjače. Iako još uvijek nema konkretnih dokaza da suplementacija selena klinički poboljšava autoimuni tireoiditis, preporučuje se osigurati dovoljan unos selena zbog njegove ključne uloge u zdravlju ljudi, a posebno u funkciji štitnjače. Klinički, suplementacija selenom pokazuje potencijal u redukciji koncentracije tireotropnog hormona (TSH), osobito u osoba s eutireoidnim stanjem i subkliničkom hipotireozom. Preporuka za dnevni unos selena kreće se 50 -1 00 µg/dan (Huwiler i sur., 2024). Budući da je jod esencijalni element za sintezu tiroidnih hormona, tiroksina (T<sub>4</sub>) i trijodtironina (T<sub>3</sub>), količina njegovog unosa iznimno je povezana s funkcijom štitnjače. Veza između unosa joda i pojave antitijela na štitnjaču je kompleksna, pri čemu su i niski i visoki unos joda povezani s povećanjem koncentracije antitijela u krvi (Rayman, 2019). Najočitiiji znak nedostatka joda je povećanje volumena štitnjače, tzv. guše, koja može nastati djelovanjem goitrogena. Goitrogeni su prirodne tvari koje mogu ometati funkciju štitnjače smanjenjem njene sposobnosti da apsorbira jod iz krvotoka i inhibirati tireoperoksidazu (TPO), enzim odgovoran za sintezu hormona T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> u štitnjači. Neki goitrogeni, poput tiocijanata, natječu se s jodom na razini tireoperoksidaze, ometajući ugradnju joda u tireoglobulin. Opisani mehanizmi mogu dovesti do smanjenih koncentracija hormona štitnjače, potičući hipofizu da oslobađa više hormona koji stimulira štitnjaču (TSH), što može uzrokovati povećanje štitnjače i razvoj guše. Mnoge biljne namirnice uobičajene u prehrani sadrže goitrogene, uključujući kupus, cvjetaču, rotkvice, senf i batat koji su prehrambeni izvori cijanogenih glukozida i glukozinolata, te soja, proso, zeleni čaj, luk, jabuke, kelj, crno vino, tofu i sok od grejpa kao izvore flavonoida. Iako suplementacija jodom ne pomaže uvijek u smanjenju djelovanja goitrogena, termička obrada, poput kuhanja

na pari, može smanjiti njihovu aktivnost. Savjetuje se umjerena konzumacija ovih namirnica umjesto njihovog potpunog izbacivanja iz prehrane uz prikladnu termičku obradu (Chandra, 2010). Preporučeni unos joda za djecu i odrasle osobe prema EFSA-i je 150 µg/dan, dok su tijekom trudnoće i dojenja potrebe povećane na 200 - 250 µg/dan (Rayman, 2019). Potrebno je pripaziti na prekomjeren unos joda jer čak i u dozama većim od 1 mg dnevno, može doći do slabljenja funkcije štitnjače što posljedično može dovesti do hipotireoze (Ihnatowicz i sur., 2020). Još jedan važan mikronutrijent je željezo jer je za proizvodnju hormona štitnjače neophodan enzim tireoperoksidaza (TPO), ovisan o hemu s aktivnim centrom koji sadrži željezo (Rayman, 2019). U slučaju nedostatka željeza opaža se smanjenje sinteze hormona štitnjače, povećanje koncentracije TSH i volumena žlijezde, a može doći i do razvitka anemije (Ihnatowicz i sur., 2020). Kako je manjak željeza česta pojava kod oboljelih od Hashimotovog tireoiditisa potrebno je povećati unos hrane koja je bogati izvor željeza poput mesa, ribe, žitarica, graha, orašastih plodova i tamnozelenog povrća (Rayman, 2019).

Zaključno, prehrana oboljelih od Hashimotovog tireoiditisa trebala bi osiguravati ugljikohidrate iz cjelovitih žitarica bogatih nutritivnim tvarima i prehrambenim vlaknima jer povećanjem unosa topivih vlakana može se poboljšati rad crijeva, što je čest problem kod hipotireoze. Također, važno je brinuti o zdravlju crijevne mikrobiote putem prehrane bogate povrćem, voćem, prehrambenim vlaknima i fermentiranim mliječnim proizvodima. Također, preporučuje se ograničiti konzumaciju prerađenih proizvoda, uključujući slastice rashlađena pića i druge izvore saharoze ili jednostavnih šećera (Ihnatowicz i sur., 2020).

## 2.2. INZULINSKA REZISTENCIJA

Inzulinska rezistencija, definira se kao oslabljen biološki odgovor ciljnih tkiva na stimulaciju inzulinom (Freeman i sur., 2023, Govers, 2015). Iako sva tkiva koja imaju inzulinske receptore mogu postati inzulinski rezistentna, jetra, skeletni mišići i masno tkivo su glavna tkiva koja prvenstveno pokreću inzulinsku rezistenciju (Freeman i sur., 2023). Smanjena osjetljivost na inzulin može proizaći iz poremećenog funkcioniranja i signalizacije inzulinskih receptora, povećanih koncentracija protutijela koja se vežu za inzulin ili nepravilne strukture same inzulinske molekule (Gołębek i Regulska-Iłlow, 2019). Kao odgovor na to,  $\beta$ -stanice gušterače proizvode više inzulina kako bi održale ravnotežu glukoze u krvi pa se kao posljedica na to javlja hiperinzulinemija koja, povezana s prekomjernim unosom kalorija može potaknuti metaboličku disfunkciju te dovesti do povećanja tjelesne mase, posebno u području abdomena i oko struka (Freeman i sur., 2023, Govers, 2015). Metaboličke posljedice inzulinske rezistencije obuhvaćaju hiperglikemiju, hipertenziju, dislipidemiju, hiperurikemiju, povišene upalne markere, endotelnu disfunkciju i protrombotičko stanje. Dijabetes tipa 2 često je dominantna posljedica inzulinske rezistencije, a smatra se da inzulinska rezistencija prethodi njegovom razvoju za 10 do 15 godina (Freeman i sur., 2023). Kratkoročno povišena koncentracija inzulina može uzrokovati simptome poput naglo nastale slabosti, drhtavice i osjećaja gladi, posebno nakon obroka bogatih ugljikohidratima. Inzulinska rezistencija često se javlja kod pretilih osoba, jer višak masnog tkiva izlučuje tvari poput adipokina i citokina koji potiču upalu koja može dovesti do poremećaja u signalizaciji inzulina, što rezultira smanjenom osjetljivošću stanica na inzulin. Inzulinska rezistencija povezana je s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti zbog pojave hiperinzulinemije i kardiometaboličkih abnormalnosti, dok svaka od prije navedenih komponenti neovisno povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti (Muscogiuri i sur., 2022). Iako ne postoji test za inzulinsku rezistenciju, dijagnoza se obično postavlja metodom euglikemijske hiperinzulinske stezaljke, koja je zlatni standard za određivanje inzulinske rezistencije, te mjerenjem omjera glukoze i inzulina natašte (HOMA-IR), iako dijagnostički granice nisu u potpunosti ujednačene, HOMA-IR < 1,0 indikativan je za optimalnu osjetljivost na inzulin, dok se HOMA-IR > 3,0 podrazumijeva inzulinskom rezistencijom (Freeman i sur., 2023, Govers, 2015). Metoda euglikemijske hiperinzulinske stezaljke uključuje stavljanje pacijenta na stalnu infuziju inzulina, kako bi se spriječila proizvodnja glukoze u jetri, i istovremeno davanje 20 %-tne otopine dekstroze. Izračun inzulinske rezistencije temelji se na ukupnom odlaganju glukoze u tijelu i veličini tijela (Freeman i sur., 2023). Prekomjerna tjelesna masa često dovodi do inzulinske rezistencije, a što je osoba dulje pretila i što ima veći indeks tjelesne mase, inzulinska rezistencija postaje izraženija. Posljednjih godina primijećen je značajan porast u broju pretilih osoba pa tako i u otkrivanju inzulinske rezistencije, a njezina pojavnost često ovisi o načinu života, stresu i

pretjeranoj stimulaciji simpatičkog živčanog sustava dok upala igra ključnu ulogu u njejoj pojavi i razvoju.

Prevalencija inzulinske rezistencije varira između 10 % i 30 %, iako se stvarne razlike u prevalenciji između različitih populacija mogu pripisati različitim načinima života, genetskim faktorima i demografskim karakteristikama (Gołąbek i Regulska-Ilow, 2019, Cameron i sur., 2004). Rizični čimbenici za nastanak inzulinske rezistencije podrazumijevaju ITM  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ , te dijagnoze kardiovaskularnih bolesti, sindroma policističnih jajnika, nealkoholne masne bolesti jetre, obiteljsku povijest dijabetesa tipa 2, hipertenzije ili kardiovaskularnih bolesti, sjedilački način života, crna rasa te starosna dob veću od 40 godina (Freeman i sur., 2023).

### 2.2.1. Dijetoterapija kod inzulinske rezistencije

Glavni fokus u liječenju inzulinske rezistencije su promjene u načinu života, a prehrambena intervencija, koja uključuje smanjenje kalorija i izbjegavanje ugljikohidrata s visokim glikemijskim indeksom je ključna (Freeman i sur., 2023). Važno je održavati uravnoteženu prehranu i pratiti redovite obroke kako bi se poboljšala homeostaza glukoze i inzulina (Gołąbek i Regulska-Ilow, 2019). Fokus na gubitku tjelesne mase ključan je za poboljšanje komorbiditeta i dugoročnu kvalitetu života, a nutritivni pristup ima za svrhu poboljšanje i normalizaciju metaboličkog i kardiovaskularnog zdravlja uz poticanje samokontrole pacijenata i redovite tjelesne aktivnosti (Govers, 2015). Pridržavanje mediteranske dijeta, koja se koristi kao obrazac pravilne prehrane i u zdravih ljudi, osigurava zaštitu od popratnih komorbiditeta povezanih s inzulinskom rezistencijom i kao pomoć u smanjenu prekomjerne tjelesne mase (Mirabelli i sur., 2020). Mediteranska se dijeta uglavnom temelji na namirnicama biljnog podrijetla te podrazumijeva dnevnu konzumaciju cjelovitih žitarica, orašastih plodova, sjemenki i mliječnih proizvoda te maslinovo ulje kao glavni, i gotovo jedini izvor prehrambenih masti. Preporuča se konzumacija ribe i plodova mora dva do tri puta tjedno, dok se slastice i crveno prerađeno meso konzumiraju rijetko. Glavni napitak u mediteranskoj dijeti je voda koja je neophodan sastojak za normalno funkcioniranje metabolizma čovjeka. Osnovna karakteristika ovog prehrambenog obrasca je temelj na hrani prirodnog podrijetla koja nije značajno prerađena te promicanje konzumacije nutritivno bogatih namirnica (Dominguez i sur., 2023). Uz provođenje mediteranske dijeta poželjno je uvesti dodatne promjene kako bi se spriječila hiperinzulinemija. Ovisno o razini inzulinske rezistencije i dosadašnjim prehrambenim navikama, potrebno je smanjiti unos ugljikohidrata u prehrani. Tablica 1 daje pregled ograničenja ugljikohidrata za pacijente s različitim profilima. Dijeta s niskim udjelom ugljikohidrata obično je bogata proteinima i mastima, a osigurava optimalne mikronutrijente i vlakna. Preporučuje se ograničiti unos ugljikohidrata na proizvode s niskim glikemijskim indeksom (ispod 55) ili niskim glikemijskim opterećenjem (ispod 10), te ih konzumirati zajedno

s vlaknima. Dijeta s niskim udjelom ugljikohidrata pokazala se učinkovitom u poboljšanju glikemijskog i lipidnog profila kod inzulinske rezistencije, a zamjena ugljikohidrata proteinima i mastima doprinosi većem osjećaju sitosti. Ove smjernice su prilagodljive za svakog pacijenta, uzimajući u obzir dijagnostičke parametre prehrane, uključujući antropometrijska mjerenja i povijest prehrane. Ovisno o stupnju ograničenja unosa ugljikohidrata, masti mogu činiti 35 % do 50 % ukupne energijske vrijednosti prehrane, ali je važno napomenuti da se masti se ne bi trebale unositi nekontrolirano, već je potrebno uzeti u obzir ukupni energijski unos kako bi se postigao gubitak tjelesne mase. Preporučuje se konzumacija mononezasićenih masnih kiselina, kao što su maslinovo ulje i avokado, te polinezasićenih masnih kiselina koje se nalaze u orašastim plodovima. Zasićene masti mogu se zamijeniti omega-3 masnim kiselinama prisutnima u ribi ili  $\alpha$ -linolnom kiselinom pronađenom u orašastim plodovima i sjemenkama. Prehrana bogata proteinima pridonosi većoj zasićenosti i održavanju mišićne mase pa bi prehrana trebala sadržavati 1 - 1,5 g proteina po kilogramu tjelesne mase pacijenta. Najbolje ih je rasporediti ravnomjerno kroz tri obroka dnevno, s ciljem unosa 3 grama esencijalne aminokiseline leucina po obroku, koju možemo pronaći u životinjskim proteinima, mliječnim proizvodima, orašastim plodovima, sjemenkama i mahunarkama, a koje imaju povoljan učinak na koncentraciju glukoze natašte (Govers, 2015). Tjelesna aktivnost također pomaže povećati potrošnju energije i poboljšati osjetljivost skeletnih mišića na inzulin pa se preporuča 150 min/tjedan umjerene tjelesne aktivnosti ili 75 min/tjedan intenzivne tjelesne aktivnosti (Freeman i sur., 2023, WHO, 2024).

**Tablica 1.** Razina ograničenja ugljikohidrata povezana s ITM i opsegom struka, prema Govers, 2015

<p>ITM &gt; 35 kg/m<sup>2</sup>          Opseg struka- muškarci &gt; 102 cm, žene &gt; 88 cm          Masno tkivo &gt; 50 kg          Visceralna mast &gt; 20 %</p> <p><b>Vrlo snažno ograničenje ugljikohidrata na &lt; 20 grama (VLCKD).</b>  <b>Dijeta je prikladna za osobe s pretilošću 3. stupnja ili 2. stupnja s popratnim bolestima.</b></p>
<p>ITM &gt; 35 kg/m<sup>2</sup>          Opseg struka- muškarci &gt; 94 - 102 cm, žene &gt; 88 cm          Masno tkivo &gt; 40 - 50 kg          Visceralna mast 13 - 20 %</p> <p><b>Snažno ograničenje ugljikohidrata na 20 - 50 grama.</b></p>
<p>ITM &gt; 30 - 35 kg/m<sup>2</sup>          Opseg struka- muškarci &gt; 94 - 102 cm, žene &gt; 80 - 88 cm          Masno tkivo &gt; 30 - 40 kg          Visceralna mast &gt; 13 %</p> <p><b>Umjereno ograničenje ugljikohidrata na 50 - 75 grama.</b></p>
<p>ITM &gt; 25 - 30 kg/m<sup>2</sup>          Opseg struka - muškarci &gt; 102 cm, žene &gt; 80-88 cm          Masno tkivo &gt; 25 - 30 kg          Visceralna mast 10 - 13 %</p> <p><b>Blago ograničenje ugljikohidrata na 75 - 125 grama ili &lt; 26 % dnevnog energijskog unosa.</b></p>
<p>ITM &gt; 25 - 30 kg/m<sup>2</sup>          Opseg struka- muškarci &gt; 102 cm, žene &gt;80-88 cm          Masno tkivo &gt; 20 - 25 kg          Visceralna mast 10 - 13 %</p> <p><b>Lagano ograničenje ugljikohidrata na 125 - 175 grama ili 26 - 45 % dnevnog energijskog unosa.</b></p>

### **2.3. POVEZANOST HASHIMOTOVOG TIREOIDITISA S INZULINSKOM REZISTENCIJOM**

Budući da je otkrivena prisutnost inzulinskog receptora i receptora inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF1) na folikularnim stanicama štitnjače, pokazalo se da TSH potiče ekspresiju inzulinskog receptora i aktivira inzulin/IGF1 signalizaciju u tireocitima. Stoga, moglo bi se zaključiti da sustav inzulin/IGF ima značajnu ulogu u kontroli rasta i funkcije štitnjače. Iako je veza između inzulinske rezistencije i Hashimotovog tireoiditisa još uvijek nejasna, važno je napomenuti da su oba poremećaja povezana s kroničnim upalnim stanjem niske aktivnosti i povećanim oksidativnim stresom. Usporedbom parametara koji obilježavaju oba poremećaja zaključeno je da je koncentracija antitijela na tireoperoksidazu (anti-TPO) bila u pozitivnoj korelaciji s HOMA-IR što ukazuje na potencijalnu povezanost navedenih stanja (Gontarz-Nowak i sur., 2023). Blaslov i sur. (2020) također su pronašli snažnu povezanost između HOMA-IR indeksa i anti-TPO, što ukazuje na mogući doprinos inzulinske rezistencije u razvoju Hashimotovog tireoiditisa. Između ostalog otkrivena je i visoka učestalost IR-a među eutireoidnim pacijentima s Hashimotovim tireoiditisom, za koju se vjeruje kako bi povećano abdominalno masno tkivo pacijenata mogao biti razlog tome. Značajno veće koncentracije inzulina u krvi natašte i visoke koncentracije anti-TPO primijećene su kod pacijenata s Hashimotovim tireoiditisom, što može podržati hipotezu da inzulinska rezistencija ima ulogu u nastajanju autoimune reakcije. Kod pojedinaca s inzulinskom rezistencijom javljaju se povišene koncentracije proupalnih citokina, koji su često povezani s koncentracijama antitijela na tireoperoksidazu, što posljedično može dovesti do stvaranja imunološkog kompleksa koji aktivira put komplementa, i zatim aktivira T-stanice što dovodi do povećane proizvodnje antitijela usmjerenih na antigene specifične za štitnjaču. Na temelju rezultata ove studije smatra se da prisutnost inzulinske rezistencije potiče stvaranje antitijela na štitnjaču i razvoj Hashimotovog tireoiditisa, te da bi čak mogla uzrokovati napredovanje prema hipotireozu, što bi trebalo dodatno istražiti u budućim opsežnijim istraživanjima (Blaslov i sur., 2020). Yang i sur. (2018) u osoba oboljelih od Hashimotovog tireoiditisa ispitali su koncentraciju glukoze u krvi natašte i postprandijalnu koncentraciju inzulina nakon 30 i 120 minuta te uočili značajno veće vrijednosti u odnosu na zdrave osobe što ukazuje na prisutnost inzulinske rezistencije kod ispitanika. Također su zabilježene povišene koncentracije proupalnih citokina i T-stanica u krvi oboljelih. Iako se smatra da je hipotireoza primarni razlog povezanosti Hashimotovog tireoiditisa (HT) s inzulinskom rezistencijom, postoji mogućnost da se nepravilnosti u imunološkom sustavu kod HT-a mogu izravno povezati s inzulinskom rezistencijom (Yang i sur., 2018).



## 2.4. VITAMIN D

Vitamin D ili kalciferol je steroidni hormon, topiv u mastima, koji ima važnu ulogu u metabolizmu čovjeka, a posebice u homeostazi kalcija i metabolizmu kostiju (Chauhan i sur., 2023, Sizar i sur., 2023). Nazvan je i „vitaminom sunca“ budući da se u ljudi aktivira putem izlaganja sunčevoj svjetlosti (Charoenngam i sur., 2019, Chauhan i sur., 2023). Postoje dva oblika vitamina D, vitamin D3 (kolekalciferol) koji se prirodno sintetizira u koži te vitamin D2 (ergokalciferol) koji se sintetizira iz ergosterola (Charoenngam i sur., 2019). Vitamin D možemo unijeti i putem hrane i dodataka prehrani, a namirnice koje su prirodni izvori vitamina D su masna riba poput lososa, sardine i skuše te namirnice obogaćene vitaminom D poput mlijeka, kruha i žitarica. Budući da je mali broj namirnica izvor vitamina D, glavčinu dobivamo putem sunčeve svjetlosti (Chauhan i sur., 2023). Tijekom izlaganja sunčevoj svjetlosti, 7-dehidrokolesterol (7-DHC), koji je prisutan u svim slojevima ljudske kože, pretvara se u previtamin D3, čija je proizvodnja strogo kontrolirana. Više od 95 % previtamina D3 koji se proizvodi nalazi se u održivom epidermisu i stoga se ni na koji način ne može ukloniti s kože. Jednom kada se previtamin D3 sintetizira u koži, prolazi kroz toplinom induciranu membranski pojačanu izomerizaciju u vitamin D3. Tada se integrira u hilomikrone, koji se oslobađaju u limfni sustav i uz pomoć veznog proteina vitamina D za transport ulazi u dermalni kapilarni sloj, gdje se veže za lipoproteine i transportira se u jetru (Hossein-Nezhad i Holick, 2013). U jetri ga enzim 25-hidroksilaza (CYP2R1) metabolizira u 25-hidroksivitamin D [25(OH)D], koji se potom u bubrezima enzimom 25-hidroksivitamin D-1 $\alpha$ -hidroksilaza (CYP27B1) pretvara u aktivni oblik, 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D]. Ovaj aktivni oblik veže se za unutarstanični nuklearni receptor vitamina D (VDR) kako bi izvršio svoje fiziološke funkcije i regulirao vlastitu koncentraciju putem negativne povratne sprege i indukcije vlastitog uništenja pomoću 25-hidroksivitamin D-24-hidroksilaze (CYP24A1). 1,25-dihidroksivitamin D izravno i neizravno inhibira bubrežnu 1 $\alpha$ -hidroksilazu smanjujući ekspresiju i proizvodnju paratiroidnog hormona (PTH) (Charoenngam i sur., 2019). Sinteza vitamina D3 odvija se samo 10 - 15 sati na dan jer na njegovu proizvodnju u koži utječu čimbenici poput doba dana, pigmentacije kože, upotrebe krema za sunčanje, godišnjeg doba, geografske širine, nadmorske visine i zagađenja zraka (Hossein-Nezhad i Holick, 2013). Melanin u koži apsorbira UVB zračenje i sprječava pretvorbu 7-dehidrokolesterola u vitamin D, zbog čega osobe s tamnijom pigmentacijom kože proizvode manje vitamina D i trebaju dulje izlaganje UVB zračenju. Također, krema za sunčanje sa zaštitnim faktorom 15 apsorbira UVB zračenje i smanjuje proizvodnju vitamina D u koži za više od 98 % (Chauhan i sur., 2023). Tijekom provjere koncentracije vitamina D u serumu koristi se 25-hidroksivitamin D, a kao nedostatak definira se koncentracija manja od 30 ng/mL (Chauhan i sur., 2023, Hossein-Nezhad i Holick, 2013). Endokrino društvo preporučuje ciljani raspon od 40 do 60 ng/mL, a kako bi se postigla i održala ova koncentracija, preporučuje se dnevni unos od 400 do 1000 internacionalnih jedinica (IU) za dojenčad mlađu od godinu dana, 600 do 1000

IU za djecu i adolescente od 1 do 18 godina, te 1500 do 2000 IU za odrasle osobe. Budući da se vitamin D skladišti u masnom tkivu, kod pretilih je osoba većina vitamina D pohranjena pa je samo mali ostatak dostupan za biološke funkcije, stoga su takvim osobama potrebe za vitaminom D povećane zbog održavanja odgovarajuće koncentracije u serumu (Chauhan i sur., 2023). Trovanje vitaminom D je vrlo rijetko. Intoksikacija ne može nastati zbog izlaganja suncu, jer koža razgrađuje višak vitamina D. Jedini način za postizanje toksičnih koncentracija vitamina D je konzumacija izuzetno visokih doza tokom duljeg perioda. Koncentracije iznad 150 ng/mL mogu izazvati trovanje i povezane su s hiperkalcemijom, a simptomi koji prate toksičnost vitamina D i hiperkalcemiju uključuju zatvor, intenzivnu žeđ, učestalo mokrenje i zbunjenost (Sizar i sur., 2023).

#### 2.4.1. Uloge vitamina D

Vitamin D ostvaruje svoje mnoge biološke funkcije reguliranjem genske transkripcije putem nuklearnog receptora za vitamin D visokog afiniteta (VDR), a otkrićem njegovog postojanja u gotovo svim tkivima i tisuća veznih mjesta VDR-a u genomu, samo je potvrđen njegov širok utjecaj na različite biološke procese (Bikle, 2014, Hossein-Nezhad i Holick, 2013). Jedna od glavnih fizioloških funkcija vitamina D je održavanje kalcija i fosfora u serumu unutar zdravog fiziološkog raspona, što je ključno za razne metaboličke funkcije, regulaciju transkripcije i metabolizam kostiju. 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) igra ključnu ulogu u održavanju ravnoteže kalcija i fosfata u tijelu tako da povećava apsorpciju ovih minerala u crijevima, potiče njihovo vraćanje u bubrežnim tubulima i utječe na metabolizam kostiju. Kroz te procese, 1,25(OH)<sub>2</sub>D neizravno podržava mineralizaciju kostiju, osiguravajući da se kalcij i fosfat u dovoljnim količinama ugrađuju u kosti pa tako u tankom crijevu povećava efikasnost apsorpcije kalcija s otprilike 10 % - 15 % na 30 % - 40 % te apsorpcije fosfora s oko 60 % na 80 % (Charoenngam i Holick, 2020, Hossein-Nezhad i Holick, 2013). Oko 2000 gena koji su direktno ili indirektno regulirani od strane 1,25-dihidroksivitamina D pokazuju raznovrsne potvrđene biološke aktivnosti, kao što su smanjenje stanične proliferacije i poticanje terminalne diferencijacije, poticanje proizvodnje inzulina, poticanje programirane stanične smrti te smanjenje proizvodnje renina (Hossein-Nezhad i Holick, 2013). Važno je istaknuti kako vitamin D utječe na imunološki sustav poticanjem proizvodnje katelicidina, antimikrobnog peptida koji se bori protiv bakterijskih i gljivičnih infekcija narušavajući njihove stanične membrane. Također, vitamin D ometa razvoj mnogih virusa koji uzrokuju respiratorne bolesti, narušavajući strukturu njihovih ovojnica i utječući na sposobnost preživljavanja stanica domaćina. Postoje studije koje dokazuju da vitamin D može utjecati na imunološke reakcije povezane s razvojem multiple skleroze, ali je potrebno još istraživanja kako bi se dokazalo njegovo djelovanje (Charoenngam i Holick, 2020). Uzimajući u obzir navedeno, upotreba vitamina D dokazano

pomaže u liječenju psorijaze, suzbijanju razvoja nekih vrsta tumora, potiskivanju markera srčane hipertrofije i u poticanju urođenog i stečenog imunološkog odgovora (Bikle, 2014). Također, stupanjem u interakciju s VDR-om u osteoblastima vitamin D stimulira nastanak zrelih osteoklasta koji resorbiraju kost, dok u bubrezima stimulira reapsorpciju kalcija iz glomerularnog filtrata. Osim navedenih, vitamin D ima važnu ulogu i u održavanju zdravlja, prevenciji kroničnih bolesti uključujući autoimune i zarazne bolesti te dijabetesa tipa 2, metabolizmu i biološkim funkcijama te u regulaciji genske ekspresije, što objašnjava njegovu raznoliku zdravstvenu korist (Hosseini-Nezhad i Holick, 2013).

#### 2.4.2. Nedostatak vitamina D

Nedostatak vitamina D predstavlja globalni javnozdravstveni problem. Oko milijardu ljudi širom svijeta pati od nedostatka vitamina D, dok polovica populacije pati od njegove nedovoljne koncentracije. Najveća prevalencija nedostatka vitamina D zabilježena je među starijim osobama, pretilim pacijentima, korisnicima domova za njegu i hospitaliziranim pacijentima (Sizar i sur., 2023). Trudnice, osobe s tamnijom pigmentacijom melanina na koži, pretila djeca i odrasli te pojedinci koji se suzdržavaju od izravnog izlaganja suncu posebno su pod velikim rizikom (Holick, 2017). U pretilih ispitanika, bez obzira na geografsku širinu i dob, prevalencija nedostatka vitamina D bila je za 35 % veća od ostale populacije pa je zbog toga odraslim osobama s ITM većim od 30 preporučeno uzimati dva do tri puta više vitamina D kako bi tretirali i spriječili njegov manjak (Sizar i sur., 2023, Holick, 2017). Najvažniji čimbenik nedostatka vitamina D je smanjena izloženost suncu jer je sunčevo izlaganje i dalje glavni izvor vitamina D za većinu djece i odraslih. Za dostatnu koncentraciju vitamina D osobama svjetlije puti se preporuča 20 minuta sunčeve svjetlosti na dan s više od 40 % izložene kože, dok je osobama s tamnijom pigmentacijom potrebno duže izlaganje suncu jer melanin u koži apsorbira UVB zračenje i sprječava pretvorbu 7-dehidrokolesterola u vitamin D (Chauhan i sur., 2023, Sizar i sur., 2023). Prilikom smanjenog unosa ili apsorpcije hranom zbog određenih sindroma malapsorpcije poput celijakije, sindroma kratkog crijeva, želučane premosnice, upalnih bolesti crijeva, kronične insuficijencije gušterače ili cistične fibroze može doći do nedostatka vitamina D. Osobe s kroničnim bolestima jetre, poput ciroze, mogu imati poremećenu 25-hidroksilaciju, što rezultira manjkom aktivnog vitamina D. Poremećaji u 1 $\alpha$ -25-hidroksilaciji mogu se uočiti kod hiperparatireoidizma, bubrežnog zatajenja i nedostatka 1 $\alpha$ -hidroksilaze. Budući da vitamin D ima ključnu ulogu u održavanju ravnoteže kalcija i metabolizma kostiju, kod kroničnog i/ili ozbiljnog nedostatka vitamina D, smanjenje apsorpcije kalcija i fosfora u crijevima uzrokuje hipokalcemiju, što dovodi do sekundarnog hiperparatireoidizma. Sekundarni hiperparatireoidizam uzrokuje fosfaturiju i ubranu demineralizaciju kostiju, što može dovesti do osteomalacije i osteoporoze kod odraslih te osteomalacije i rahitisa kod djece. Većina

pacijenata s nedostatkom vitamina D ne pokazuje simptome. Međutim, čak i blagi kronični nedostatak vitamina D može izazvati kroničnu hipokalcemiju i hiperparatireozu, što povećava rizik od osteoporoze, padova i prijeloma, posebno kod starijih osoba (Sizar i sur., 2023). Nedostatak vitamina D tijekom trudnoće povećava rizik od preeklampsije, inzulinske rezistencije i potrebe za carskim rezom, kao i rizik od pojave poremećaja piskanja u plućima i zubnog karijesa kod djeteta (Holick, 2017). Kako bi se spriječile moguće abnormalnosti, preporuka za unos vitamina D kod trudnica je 2000 IU, a u nekim slučajevima i više (Kurmangali i sur., 2024). Simptomi nedostatka vitamina D kod djece mogu uključivati razdražljivost, letargiju, kašnjenje u razvoju, promjene na kostima ili prijelome (Sizar i sur., 2023). Preporučuje se provjeravati koncentraciju cirkulirajućeg oblika vitamina D (25-hidroksivitamin D) najmanje dvaput godišnje, jednom u proljeće, kada su koncentracije obično niže nakon zime, i jednom u jesen, kada su koncentracije više nakon ljeta, te prema tim rezultatima prilagoditi dozu vitamina D (Chauhan i sur., 2023). Za održavanje zdrave koncentracije vitamina D, neophodno je održavati koncentraciju 25-hidroksivitamina D u krvi iznad 30 ng/mL (Sizar i sur., 2023). Postoji nada da obogaćivanje hrane može igrati ključnu ulogu u sprječavanju nedostatka vitamina D. Kao dobra alternativa predlaže se povećanje unosa vitamina D i smanjenje njegovog nedostatka kroz strategije koje uključuju obogaćivanje različitih vrsta hrane, kao i biofortifikaciju. Primjerice, obogaćivanjem hrane za kokoši vitaminom D ili dodavanjem vitamina D u prehranu stoke, mogao bi se povećati njegov sadržaj u životinjskim proizvodima poput govedine, svinjetine, janjetine, piletine i jaja (Hayes i Cashman, 2017). S obzirom na brojne dokaze koji ukazuju na raznovrsne zdravstvene prednosti adekvatne koncentracije vitamina D, nema negativnih posljedica u nastojanju da se poveća koncentracija vitamina D kod svih ljudi (Holick, 2017).

## 2.5. UTJECAJ VITAMINA D NA INZULINSKU REZISTENCIJU

Dokazano je da vitamin D regulira izvanstaničnu koncentraciju kalcija i njegov protok kroz  $\beta$ -stanice gušterače, kao i funkciju kalbindina, citosolnog proteina koji veže kalcij i modulira oslobađanje inzulina u  $\beta$ -stanicama gušterače. Stoga se vjeruje da postoji pozitivan učinak vitamina D na smanjenje inzulinske rezistencije. Nedavne studije ukazuju na postojanje obrnutog odnosa između količine vitamina D u organizmu čovjeka i mogućnosti pojave inzulinske rezistencije te sugeriraju da povećanje koncentracije vitamina D u serumu može u određenoj mjeri ublažiti i inhibirati razvoj IR. Međutim, literatura je pokazala da su nekonzistentni rezultati uobičajeni. U meta-analizi koja je obuhvatila 18 studija, suplementacija vitaminom D kod osoba s dijabetesom dovela je do značajnog smanjenja inzulinske rezistencije. Ovi rezultati ukazuju ne samo na to da suplementacija vitaminom D može učinkovito ublažiti inzulinsku rezistenciju, već i izravno utjecati na dijabetes. Iz navedene meta-analize jasno je da postoje značajne inverzne korelacije između intervencijskih i placebo skupina, što pokazuje da suplementacija vitaminom D može poboljšati razine HOMA-IR, sugerirajući biološki značajne trendove koji favoriziraju suplementaciju vitaminom D. Procjena koncentracije vitamina D u serumu je pouzdanija i manje podložna pogreškama u mjerenju u usporedbi s procjenom unosa vitamina D putem hrane i dodataka prehrani. Prema pretkliničkim istraživanjima i studijama na životinjama, dokazano je da suplementacija vitaminom D poboljšava inzulinsku osjetljivost i ima važnu ulogu u regulaciji lučenja inzulina i preživljavanja  $\beta$ -stanica. S druge strane, nedostatak vitamina D smanjuje lučenje inzulina potaknuto glukozom i narušava funkciju  $\beta$ -stanica gušterače. Iz većine istraživanja proizlazi da postoji značajna inverzna veza između serumske koncentracije vitamina D i inzulinske rezistencije (IR), što sugerira da su sudionici s višim koncentracijama vitamina D imali niži indeks inzulinske rezistencije, što je u skladu s nalazima ove studije. Ispitanici u preostalim studijama nisu pokazali dosljedne rezultate, a veza između serumske koncentracije vitamina D i inzulinske rezistencije nije bila značajna. Prema Lei i sur. (2023) proizlazi da je IR značajno smanjena kod osoba koje su uzimale suplemente vitamina D u usporedbi s onima koji to nisu činili. Dok većina kliničkih studija nije uspjela pronaći značajnu vezu, nekoliko meta-analiza sugerira da suplementacija vitaminom D može smanjiti IR. Važno je uzeti u obzir sve dostupne dokaze i individualne varijacije. Prospektivna studija Vijeća za medicinska istraživanja Ely otkrila je da su početne koncentracije vitamina D u serumu obrnuto proporcionalne 10-godišnjem riziku od hiperglikemije. Stoga bi praćenje koncentracije vitamina D u serumu moglo biti korisno za predviđanje IR-a, a osobe s niskim koncentracijama vitamina D mogle bi imati koristi i od dodataka prehrani. Očekuje se da će suplementacija vitaminom D postati dio konvencionalnih medicinskih pristupa kao obećavajuća pomoćna terapija za pacijente s dijabetesom tipa 2 i za smanjenje tereta dijabetesa za pojedince i društvo (Lei i sur., 2023). Istraživanje provedeno na ženama južnoazijskog etničkog podrijetla pokazalo je da

suplementacija vitaminom D tijekom 6 mjeseci poboljšava inzulinsku rezistenciju (procijenjenu pomoću HOMA2-IR) u skupinama nedijabetičara. Međutim, druge intervencijske studije na osobama koje nisu oboljele od dijabetesa nisu potvrdile sličan učinak suplementacije vitamina D na inzulinsku rezistenciju. U bolesnika s dijabetesom tipa 2, pet studija nije pokazalo značajan učinak primjene vitamina D na inzulinsku rezistenciju, dok su tri studije ukazale na poboljšanje lučenja inzulina i osjetljivosti na inzulin nakon intravenozne primjene vitamina D. Iako dokazi iz opservacijskih studija sugeriraju da status vitamina D može biti povezan s dijabetesom tipa 2, veza s inzulinskom rezistencijom ostaje manje jasna (Wallace i sur., 2016). Ipak, prema Lemieux i sur. (2019), kod osoba s visokim rizikom od dijabetesa ili s novodijagnosticiranim dijabetesom tipa 2, suplementacija vitaminom D tijekom 6 mjeseci značajno je poboljšala perifernu osjetljivost na inzulin i funkciju  $\beta$ -stanica što sugerira da bi suplementacija vitaminom D mogla usporiti metaboličko pogoršanje u ovoj populaciji. Provođenjem istraživanja u kojem se proučavao učinak oralnog unosa vitamina D3 na funkciju  $\beta$ -stanica kod osoba prekomjerne tjelesne mase ili pretilih sudionika s visokim rizikom od dijabetesa dobiveni su nekonzistentni rezultati. Iako nije bilo razlike između suplementacije vitaminom D i placeba u promjeni funkcije  $\beta$ -stanica procijenjene indeksima iz OGTT podataka, primijećeno je poboljšanje funkcije  $\beta$ -stanica kod osoba s osnovnom koncentracijom 25-hidroksivitamina D manjom od 12 ng/mL. Rezultati ove meta-analize nisu potvrdili pozitivan učinak suplementacije vitaminom D na indeks inzulinske rezistencije (HOMA-IR) i glukozu u plazmi nakon oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT). Važno je napomenuti da su sudionici uključeni u tu meta-analizu imali visoki indeks tjelesne mase (ITM), jer je inzulinska rezistencija često povezana s višim ITM. Budući da je vitamin D topiv u mastima, skladišti se u tjelesnoj masnoći pa kod pretilih osoba to može rezultirati smanjenom bioraspoloživošću vitamina D. Zanimljivo je da su neka istraživanja pokazala da se koncentracije vitamina D nakon suplementacije vitaminom D manje povećavaju kod osoba s visokim ITM u usporedbi s onima s nižim ITM pa uključivanje osoba s predijabetesom koje imaju prekomjernu tjelesnu masu ili su pretili može anulirati potencijalni učinak vitamina D. Kratkotrajno liječenje vitaminom D mogao bi biti jedan od čimbenika koji objašnjava nedostatak blagotvornog učinka na inzulinsku rezistenciju i kontrolu glikemije. Suplementacija vitaminom D tijekom  $\leq 6$  mjeseci mjeseci nije pokazala značajan učinak na HOMA-IR i OGTT. Zbog takvih rezultata, optimalne koncentracije vitamina D za prevenciju dijabetesa još uvijek nisu potpuno razjašnjene (Rasouli i sur., 2022). U studiji Ehrampoush i sur. (2021) utvrđen je značajan obrnuti odnos između koncentracija vitamina D i različitih parametara povezanih s inzulinskom rezistencijom. To uključuje koncentraciju glukoze u krvi natašte, inzulin natašte, koncentraciju glukoze 2 sata nakon obroka, inzulin 2 sata nakon obroka i indeks inzulinske rezistencije (HOMA2-IR). Također, primijećeno je da nedostatak vitamina D ima visoku prevalenciju u proučavanoj zajednici.

Planiranje poboljšanja statusa vitamina D u populaciji može biti korisno za prevenciju inzulinske rezistencije i njezinih ozbiljnih posljedica. Iz pregledanih istraživanja i meta-analiza može se zaključiti kako je napredovanje u saznavanju pozitivnog utjecaja vitamina D na pojavu i liječenje inzulinske rezistencije poraslo s godinama istraživanja, ali dobiveni rezultati nisu bili konzistentni. Zaključno, potrebno je još dodatnih istraživanja uključujući duže provođenje i veći broj ispitanika različitih profila i stadija bolesti kako bi se sa sigurnosti mogao donijeti zaključak o postavljenoj hipotezi.

## 2.6. UTJECAJ VITAMINA D NA HASHIMOTOV TIREOIDITIS

Prva studija koja je istraživala vezu između vitamina D i autoimunih bolesti štitnjače objavljena je 2009. godine, gdje su Goswami i sur. otkrili da postoji obrnuta veza između koncentracije vitamina D (25 (OH) D) i antitijela na štitnjaču (TPOAB) (Goswami i sur., 2009). Od tog vremena, brojne studije su pokušale utvrditi odnos između vitamina D i Hashimotovog tireoiditisa (HT), uspoređujući koncentracije vitamina D među oboljelima od HT i kontrolnim skupinama (Cvek i sur., 2021). Utvrđeno je da nedostatak vitamina D može doprinijeti većoj prevalenciji autoimunih poremećaja štitnjače među specifičnim skupinama kao što su djeca, adolescenti i osobe s prekomjernom tjelesnom masom. Budući da se suplementacija vitaminom D pokazala korisnom u smanjenju antitijela na štitnjaču, poboljšanju njezine funkcije te poboljšanju drugih markera autoimunosti, uključujući citokine, vjeruje se da postoji mogućnost da vitamin D, utječući na razne imunološke procese, može pridonijeti regulaciji autoimunih reakcija, poboljšanju funkcije štitnjače i potencijalno boljim kliničkim rezultatima kod pacijenata s Hashimotovim tireoiditisom. Iako su brojna istraživanja analizirala ovu vezu u različitim skupinama ljudi, rezultati nisu dosljedni. Primjerice, neka istraživanja nisu pokazala jasnu povezanost između koncentracije vitamina D i učestalosti HT-a, dok su istraživanja velikih razmjera, uključujući sustavne preglede i meta-analize, potvrdile vezu između niskih koncentracija vitamina D i HT-a (Lebiedziński i Lisowska, 2023). Lebiedziński i Lisowska (2023) u svojoj su meta-analizi prikazali velik broj studija koje prikazuju negativnu korelaciju između koncentracija vitamina D i koncentracija protutijela na štitnjaču. Osim što postoji povezanost između koncentracije vitamina D i učestalosti HT-a, istraživanja su otkrila i vezu između vitamina D i drugih imunoloških pokazatelja u HT-u, kao što su citokini i T-limfociti, pa neka istraživanja ukazuju na značajnu negativnu korelaciju između koncentracije 25(OH)D i upalnih citokina. Studije o učincima suplementacije vitaminom D kod osoba s HT-om pokazale su poboljšanja u imunološkim markerima nakon intervencije, iako su neka istraživanja pokazala suprotne rezultate. Taheriniya i sur. (2021) kroz 12 studija potvrđuju da su niske koncentracije vitamina D u serumu češće kod pacijenata s HT-om nego kod zdravih osoba, uz primjetnu raznolikost u rezultatima. Isto su dokazali i Wang i sur. (2015) u meta-analizi, povezujući koncentracije 25(OH)D manje od 50 ng/mL s većim rizikom od nastanka antitijela na tireoperoksidazu i tireoglobulin te Štefanić i Tokić (2020) naglasivši kako je potrebno detaljnije istraživanje potencijalnih utjecaja koncentracija 25(OH)D kod osoba s HT u budućim istraživanjima. S druge strane Cvek i sur. (2021) pregledom CROHT biobanke nisu pronašli razlike u koncentracijama vitamina D kod oboljelih od HT-a, ali su zaključili kako bi moglo doći do smanjenja njegove koncentracije s progresijom bolesti te predložili kako bi se za buduća istraživanja trebala postaviti kategorizacija bolesnika prema težini bolesti. Između ostalih, Xu i sur. (2018) pokazuju važnu vezu između koncentracije vitamina D u krvi i kognitivnih oštećenja



kod pacijenata s HT-om, ali se preporučuje provesti dodatna istraživanja s većim brojem sudionika i detaljnijim testovima usmjerenim na specifične kognitivne funkcije kako bi se potvrdili ovi rezultati. Nadalje, istraživanje Li i sur. (2022) pokazuje da postoji negativna korelacija između koncentracije hormona TSH i vitamina D (25(OH)D), dok su koncentracije hormona T3 i T4 pozitivno povezane s koncentracijom vitamina D. Ova povezanost je posebno uočena kod žena, gdje su studije identificirale veze između TSH, TPOAb, TgAb i vitamina D. Međutim, trenutni podaci o ulozi vitamina D u Hashimotovom tireoiditisu (HT) su nejasni, s obzirom na to da većina studija ima ograničenja poput malog broja ispitanika i sezonskih varijacija koje mogu utjecati na rezultate. Unatoč tome, jedno je istraživanje otkrilo da dugotrajna suplementacija vitaminom D može smanjiti učestalost autoimunih bolesti za čak 22 %. Dodatno, kratkoročna suplementacija vitaminom D može smanjiti serumske koncentracije antitijela TPO kod pacijenata s HT-om. Ipak, dok suplementacija vitaminom D pokazuje određenu korist za HT, potrebno je provesti više sveobuhvatnijih istraživanja kako bi se jasnije razumjela uloga vitamina D u liječenju i prevenciji HT-a (Li i sur., 2022).

U cjelini, trenutni dokazi sugeriraju da suplementacija vitaminom D može imati pozitivne imunomodulacijske i kognitivne učinke kod osoba s HT-om, no potrebno je više istraživanja za utvrđivanje optimalne doze, trajanja i mogućih interakcija s drugim terapijama ili prehrambenim faktorima (Lebiedziński i Lisowska, 2023).

## **2.7. UTJECAJ KONCENTRACIJA VITAMINA D NA INZULINSKU REZISTENCIJU KOD PACIJENATA S HASHIMOTOVIM TIREOIDITISOM**

Nedostatak vitamina D i porast inzulinske rezistencije (IR) pri sistemskoj upali mogu zajedno djelovati kao faktori rizika za bolesti štitnjače kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom. Studije koje su ukazale na negativnu korelaciju između koncentracija vitamina D i indeksa tjelesne mase (ITM), navode da svako povećanje ITM za 1 kg/m<sup>2</sup> može dovesti do smanjenja koncentracije vitamina D za 1,15 %. Budući da je nedostatak vitamina D jedini neovisni čimbenik povezan s prisutnošću Hashimotovog tireoiditisa, redovita provjera koncentracije vitamina D kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom i pravovremeno nadoknađivanje njegovog nedostatka može doprinijeti unapređenju metaboličkog zdravlja i spriječiti dodatne zdravstvene probleme. Nedostatak vitamina D može biti povezan s raznim autoimunim poremećajima, uključujući one koji utječu na štitnjaču i karakterizirani su upalnim procesima što se izravno povezuje s inzulinskom rezistencijom koju također karakterizira sistemska upala i veća prevalencija Hashimotovog tireoiditisa. U istraživanju koje su proveli Răcățăianu i sur. (2018) analizirano je 158 pretilih osoba (91 % žena) s obzirom na koncentraciju vitamina D, metaboličke parametre i potencijalne disfunkcije štitnjače. Većina sudionika patila je od lakšeg oblika pretilosti (prvi i drugi stupanj, 87 %) i imala je umjerenu inzulinsku rezistenciju (IR). Najčešći poremećaj štitnjače bio je Hashimotov tireoiditis (25 %), a zatim hipotireoza (18 %). Primijećena je blaga, ali značajna korelacija između niskih vrijednosti vitamina D i učestalosti Hashimotovog tireoiditisa pa se nedostatak vitamina D pokazao kao važan čimbenik koji utječe na pojavu ove bolesti. Također, dokazano je da nedostatak vitamina D može potaknuti razvoj upalnih procesa u tijelu smanjivanjem stvaranja protuupalnih tvari i aktiviranjem upalnih puteva što posljedično dovodi do inzulinske rezistencije i poremećaja rada štitnjače. S druge strane, postoji mogućnost da je nedostatak vitamina D posljedica, a ne uzrok, što bi moglo objasniti zašto se nedostatak vitamina D često pojavljuje u mnogim bolestima i stanjima te zašto suplementacija vitamina D ne poboljšava upalu i tijek bolesti u svim stanjima.

Međutim, Anaraki i sur. (2017) u svom su kliničkom ispitivanju istraživali učinak vitamina D u liječenju inzulinske rezistencije i pacijenata s autoimunim poremećajem štitnjače s nedostatkom vitamina D i pozitivnim antitijelima na tireoperoksidazu. Rezultati koje su predstavili nisu identificirali značajne promjene u koncentracijama glukoze u krvi, otpornosti na inzulin i  $\beta$ -stanične funkcije u ispitanika, unatoč primjetnom porastu koncentracije vitamina D u serumu. Navedeno istraživanje potvrđuje kako uzimanje 50 000 IU vitamina D3 jednom tjedno tijekom 12 tjedana nije dovelo do poboljšanja metaboličkih pokazatelja, osjetljivosti na inzulin ili funkcije izlučivanja inzulina kod pacijenata s manjkom vitamina D i autoimunim tireoiditisom (Anaraki i sur., 2017).

Vondra i sur. (2017) tvrde da postoji obrnuta povezanost između koncentracije vitamina D i sekrecije inzulina, uključujući C-peptid i inzulin, te njihove efikasnosti mjerene indeksom inzulinske rezistencije (HOMA IR), što se posebno uočava nakon što se prekine s dodatkom vitamina D. Pozitivna korelacija također je uočena između anti-TPO i inzulinemije, omjera inzulina i C-peptida, kao i HOMA-IR indeksa i anti-Tg u odnosu na C-peptid. Proučavanjem povezanosti autoimunog tireoiditisa, inzulinske rezistencije i vitamina D, literatura ne pruža detaljne podatke. Dostupni su samo podaci o vezi autoimunog tireoiditisa s inzulinskom rezistencijom, dok informacije o vitaminu D izostaju. Nadalje, u praćenju koncentracije glukoze u krvi, inzulina ili HOMA IR indeksa, nije uočena razlika između osoba s autoimunim tireoiditisom i kontrolne skupine. Ipak, kod pacijenata s autoimunim tireoiditisom koji su imali visoke koncentracije anti-TPO, zabilježene su povišene koncentracije bazalnog inzulina. Nakon nadoknađenog nedostatka vitamina D, veza između vitamina D i pokazatelja metabolizma glukoze više nije prisutna. Umjesto toga, otkriven je obrnuti odnos između koncentracije vitamina D i otpornosti jetre na inzulin (omjer inzulina i C-peptida), sugerirajući da povećana suplementacija vitaminom D može smanjiti jetrenu inzulinsku rezistenciju. (Vondra i sur., 2017).

U istraživanju koje su proveli Krysiak i sur. (2020), proučavani su učinci metformina, lijeka za dijabetes tipa 2, u kombinaciji s vitaminom D na populacijskoj skupini od 32 žene s Hashimotovim tireoiditisom i predijabetesom. Rezultati su pokazali da je ova kombinirana terapija poboljšala kontrolu glukoze i smanjila inzulinsku rezistenciju. Zabilježeno je smanjenje koncentracije tireotropina i antitijela na štitnjaču, kao i povećanje koncentracije vitamina D. Promjene u inzulinskoj rezistenciji, glukozi, inzulinu, tireotropinu i vitaminu D, te titrima antitijela TPOAb i TgAb, bile su posebno izražene kod pacijenata koji su uzimali metformin i vitamin D. Ovo istraživanje naglašava važnost početnih vrijednosti tireotropina, antitijela, HOMA1-IR indeksa i 25-hidroksivitamina D u predviđanju odgovora na terapiju. Metformin je značajno snizio tireotropin, a taj učinak je bio pojačan kod onih koji su uzimali vitamin D, što ukazuje na potencijalnu korist kombinacije ovih dvaju sredstava u liječenju pacijenata s dijabetesom ili predijabetesom i autoimunim bolestima štitnjače, te na mogućnost smanjenja autoimunosti normalizacijom funkcije tireotropa. Navedeno istraživanje dokazuje da kombinirana terapija metforminom i vitaminom D, može značajno utjecati na poboljšanje funkcije štitnjače, smanjujući koncentracije tireotropina i antitijela, što može umanjiti rizik od razvoja tumora štitnjače i guše. Metformin, poznat kao antagonist inzulina, može inhibirati rast tumora i smanjiti veličinu čvorova u štitnjači, dok istovremena upotreba s vitaminom D dodatno smanjuje koncentraciju glukoze u plazmi i povećava osjetljivost na inzulin. Vitamin D ima ključnu ulogu u regulaciji glukoze, potičući sintezu inzulina i ekspresiju njegovih receptora, što može biti presudno u liječenju i prevenciji čvorova u štitnjači. Dnevna doza metformina u opisanom istraživanju (3 g) bila je viša nego u Projektu prevencije dijabetesa (1,7 g dnevno), jer se

pokazalo da veće doze imaju izraženiji učinak na hormone poput tireotropina i prolaktina. Ova kombinacija se pokazala posebno učinkovitom u smanjenju antitijela na štitnjaču i poboljšanju inzulinske osjetljivosti kod pacijenata s autoimunim tireoiditisom, no daljnje studije su potrebne kako bi se potvrdili ovi preliminarni nalazi (Krysiak i sur. 2020). U istraživanju koje je obuhvatilo žene s autoimunim tireoiditisom, podijeljene u tri skupine, proučavan je utjecaj mioinozitola, koji se koristi u liječenju sindroma policističnih jajnika, i vitamina D na različite parametre štitnjače i inzulinsku osjetljivost. Skupine A i C su tretirane mioinozitolom, dok su skupine A i B primale vitamin D. Nakon šest mjeseci, vitamin D je pokazao poboljšanje inzulinske osjetljivosti i povećanje koncentracije 25-OH-D, posebice u skupini A, gdje je također smanjio TSH i povećao SPINA-GT (sekretorni kapacitet štitnjače). Kontrolni titri antitijela bili su niži, a utjecaj na tireoperoksidazu i antitijela na tireoglobulin bio je izraženiji u skupini A. Nije bilo značajnih promjena u koncentracijama glukoze, hormona štitnjače, prolaktina i SPINA-GD. U skupini C, parametri su ostali stabilni. Rezultati sugeriraju da vitamin D ima jači učinak na autoimunost štitnjače i hipotalamus-hipofiza-štitnjača os kod pacijenata koji primaju mioinozitol (Krysiak i sur., 2022).

Važno je naglasiti da integriranje statusa vitamina D u sveobuhvatni pristup liječenju i upravljanju ovim stanjem, uzimajući u obzir individualne potrebe i karakteristike pacijenata, neće uzrokovati štetne učinke. Međutim, odnos između vitamina D i inzulinske rezistencije kod HT-a je složen i na njega utječu različiti čimbenici, uključujući genetsku predispoziciju, okolišne čimbenike i prisutnost drugih metaboličkih poremećaja. Stoga, iako suplementacija vitaminom D obećava kao terapijska strategija, treba je personalizirati i razmotriti unutar šireg konteksta kliničkog profila svakog pacijenta. Bez obzira što trenutni dokazi podupiru potencijalne dobrobiti održavanja odgovarajuće koncentracije vitamina D u upravljanju HT-om i s njim povezanim metaboličkim poremećajima postoje i studije koje to opovrgavaju te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se u potpunosti razumjeli mehanizmi i optimizirali protokoli liječenja.

### 3. ZAKLJUČAK

Na temelju dostupne literature istražena je uloga vitamina D u regulaciji inzulinske rezistencije, Hashimotovog tireoiditisa te u regulaciji IR kod osoba oboljelih od HT, naglašavajući multifaktorijalnu prirodu ovog odnosa i njegovu važnost u trenutnom istraživačkom pogledu, može se zaključiti sljedeće:

1. Vitamin D, kao ključni nutrijent, ima važnu ulogu u moduliranju imunoloških funkcija i održavanju metaboličkog zdravlja.
2. Nedostatak vitamina D identificiran je kao potencijalni rizični faktor u razvoju inzulinske rezistencije, što je posebno izraženo kod pacijenata s Hashimotovim tireoiditisom, gdje se često javlja kao komorbiditet.
3. Trenutni znanstveni dokazi podupiru potencijalne dobrobiti održavanja odgovarajuće koncentracije vitamina D u upravljanju HT-om i IR no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se u potpunosti razumjeli mehanizmi i optimizirali protokoli liječenja
4. Suplementacija vitaminom D istaknuta je kao obećavajući terapijski pristup, s potencijalom za poboljšanje inzulinske osjetljivosti i smanjenje rizika od razvoja dijabetesa tipa 2, no učinkovitost navedene metode potrebno je dodatno ispitati kako bi se utvrdile optimalne doze, trajanje suplementacije i sigurnost liječenja, kao i specifični mehanizmi kroz koje vitamin D djeluje u kontekstu Hashimotovog tireoiditisa i inzulinske rezistencije u kliničkoj praksi, s ciljem poboljšanja kvalitete života pacijenata.

#### 4. POPIS LITERATURE

- Anaraki PV, Aminorroaya A, Amini M, Feizi A, Iraj B, Tabatabaei A (2017) Effects of Vitamin D deficiency treatment on metabolic markers in Hashimoto thyroiditis patients. *J Res Med Sci*, **22**, 5. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.199090>
- Bikle DD (2014) Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*, **21**, 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
- Blaslov K, Gajski D, Vucelić V, Gaćina P, Mirošević G, Marinković J, i sur. (2020) The association of subclinical insulin resistance with thyroid autoimmunity in euthyroid individuals. *Acta Cin Croat*, **59**, 696–702. <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.04.16>
- Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama, S (2013) Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid*, **23**, 142–150. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0554>
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR (2014) Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun rev*, **13**, 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>
- Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF (2019) Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*, **10**, 1082–1093. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.07.004>
- Charoenngam N, Holick MF (2020) Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, **12**, 2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
- Chauhan K, Shahrokhi M, Huecker MR (2023) Vitamin D. StatPearls izdanje; dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441912/>
- Cvek M, Kaličanin D, Barić A, Vuletić M, Gunjača I, Torlak Lovrić V, i sur.(2021) Vitamin D and Hashimoto's Thyroiditis: Observations from CROHT Biobank. *Nutrients*, **13**, 2793. <https://doi.org/10.3390/nu13082793>
- Ehrampoush E, Mirzay Razzaz J, Arjmand H, Ghaemi A, Raeisi Shahraki H, Ebrahim Babaei A, i sur. (2021) The association of vitamin D levels and insulin resistance. *Clin Nutr ESPEN*, **42**, 325–332. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.01.012>
- Gołębek KD, Regulska-Iłlow B (2019) Dietary support in insulin resistance: An overview of current scientific reports. *Adv Cin Exp Med*, **28**, 1577–1585. <https://doi.org/10.17219/acem/109976>

Gontarz-Nowak K, Szklarz M, Szychlińska M, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz E (2023) A Brief Look at Hashimoto's Disease, Adrenal Incidentalomas, Obesity and Insulin Resistance-Could Endocrine Disruptors Be the Other Side of the Same Coin?. *Med Lith*, **59**, 1234. <https://doi.org/10.3390/medicina59071234>

Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, Tandon N, Sreenivas V, Tomar N, i sur. (2009) Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *Brit J Nutr*, **102**, 382–386. <https://doi.org/10.1017/S0007114509220824>

Govers E, Slof E, Verkoelen H, Ten Hoor-Aukema NM (2015) Guideline for the Management of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, **1**. <http://dx.doi.org/10.16966/2380-548X.115>

Hayes A, Cashman KD (2017) Food-based solutions for vitamin D deficiency: putting policy into practice and the key role for research. *Proc Nutr Soc*, **76**, 54–63. <https://doi.org/10.1017/S0029665116000756>

Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N (2013) Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones*, **12**, 12–18. <https://doi.org/10.1007/BF03401282>

Holick MF (2005) Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J*, **98**, 1024–1027. <https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000140865.32054.DB>

Holick MF (2017) The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Dis*, **18**, 153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>

Hosseini-nezhad A, Holick MF (2012) Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr*, **15**, 567–579. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283594978>

Hosseini-nezhad A, Holick MF (2013) Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*, **88**, 720–755. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>

Huwiler VV, Maissen-Abgottspon S, Stanga Z, Mühlebach S, Trepp R, Bally L, i sur. (2024) Selenium Supplementation in Patients with Hashimoto Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Thyroid*, **34**, 295–313. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0556>

Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J (2020) The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agr Env Med*, **27**, 184–193. <https://doi.org/10.26444/aaem/112331>

- Krysiak R, Kowalcze K, Okopień B (2020) The impact of combination therapy with metformin and exogenous vitamin D on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in women with autoimmune thyroiditis and high-normal thyrotropin levels. *J Clin Pharm Ther*, **45**, 1382-1389. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13730>
- Krysiak R, Kowalcze K, Okopień B (2022) The impact of vitamin D on thyroid autoimmunity and hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in myo-inositol-treated and myo-inositol-naïve women with autoimmune thyroiditis: A pilot study. *J of Clin Pharm Ther*, **47**, 1759–1767. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13730>
- Kurmangali Z, Abdykalykova B, Kurmangali A, Zhantagulov D, Terzic M (2024) The influence of vitamin D on pregnancy and outcomes: Current knowledge and future perspectives. *Gynecol obstet inves*. <https://doi.org/10.1159/000538085>
- Lebiedziński F, Lisowska KA (2023) Impact of Vitamin D on Immunopathology of Hashimoto's Thyroiditis: From Theory to Practice. *Nutrients*, **15**, 3174. <https://doi.org/10.3390/nu15143174>
- Lei X, Zhou Q, Wang Y, Fu S, Li Z, Chen Q (2023) Serum and supplemental vitamin D levels and insulin resistance in T2DM populations: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep*, **13**, 12343. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39469-9>
- Li Q, Yang W, Li J, Shan Z (2022) Emerging trends and hot spots in autoimmune thyroiditis research from 2000 to 2022: A bibliometric analysis. *Front Immunol*, **13**, 953465. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953465>
- Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FS, Maggisano V, i sur.(2020) Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients*, **12**, 1066. <https://doi.org/10.3390/nu12041066>
- Mincer DL, Jialal I (2023) Hashimoto Thyroiditis. StatPearls izdanje; dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>
- Muscogiuri G, Barrea L, Caprio M, Ceriani F, Chavez AO, El Ghoch M, i sur. (2022) Nutritional guidelines for the management of insulin resistance. *Crit Rev Food Sci*, **62**, 6947–6960. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1908223>
- Osowiecka K, Myszkowska-Ryciak J (2023) The Influence of Nutritional Intervention in the Treatment of Hashimoto's Thyroiditis-A Systematic Review. *Nutrients*, **15**, 1041. <https://doi.org/10.3390/nu15041041>
- Poolsup N, Suksomboon N, Plordplong N (2016) Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and glycaemic control in prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*, **33**, 290–299. <https://doi.org/10.1111/dme.12893>



Răcățăianu N, Leach NV, Bolboacă SD, Cozma A, Dronca E, Valea A, i sur. (2018) Vitamin D deficiency, insulin resistance and thyroid dysfunction in obese patients: is inflammation the common link?. *Scand j clin lab inv*, **78**, 560–565. <https://doi.org/10.1080/00365513.2018.1517420>

Rasouli N, Brodsky IG, Chatterjee R, Kim SH, Pratley RE, Staten MA, i sur. (2022) Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Secretion in Prediabetes. *J Clin Endocr*, **107**, 230–240. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab649>

Rayman MP (2019) Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc Nutr Soc*, **78**, 34–44. <https://doi.org/10.1017/S0029665118001192>

Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A (2023) Vitamin D Deficiency. StatPearls izdanje; dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>

Štefanić M, Tokić S (2020) Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to Hashimoto's thyroiditis: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of observational studies. *Eur J Nutr*, **59**, 859–872. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01991-w>

Taheriniya S, Arab A, Hadi A, Fadel A, Askari G (2021) Vitamin D and thyroid disorders: a systematic review and Meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr Disord* **21**, 171. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00831-5>

Vondra K, Bílek R, Matucha P, Salátová M, Vosátková M, Stárka L, i sur. (2017) Vitamin D supplementation changed relationships, Not Levels of metabolic-hormonal parameters in autoimmune thyroiditis. *Physiol Res*, **66**, 409-417. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933727>

Wallace IR, Wallace HJ, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ (2016) Vitamin D and insulin resistance. *Clin endocrinol*, **84**, 159–171. <https://doi.org/10.1111/cen.12760>

Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, i sur. (2015) Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*, **7**, 2485–2498. <https://doi.org/10.3390/nu7042485>

WHO (2024) Physical activity. WHO-World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>. Pristupljeno 28. lipnja 2024.

Xu J, Zhu XY, Sun H, Xu XQ, Xu SA, Suo Y, i sur. (2018) Low vitamin D levels are associated with cognitive impairment in patients with Hashimoto thyroiditis. *BMC Endocr Disord*, **18**, 87. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0314-7>

Yang M, Su L, Tao Q, Zhang C, Wu Y, Liu J (2018) Depletion of Regulatory T Cells in Visceral Adipose Tissues Contributes to Insulin Resistance in Hashimoto's Thyroiditis. *Front Physiol*, **9**, 136. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00136>

## Izjava o izvornosti

Ja Karla Mandurić izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

---

Vlastoručni potpis