

Povezanost Hashimotovog tireoiditisa sa celijakijom

Salacan, Ivana

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:333849>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-04**



Repository / Repozitorij:

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



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

Ivana Salacan
0058218112

**POVEZANOST HASHIMOTOVOG TIREOIDITISA S CELIJAKIJOM
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

Povezanost Hashimotovog tireoiditisa sa celijakijom

Ivana Salacan, 0058218112

Sažetak:

Hashimotov tireoiditis i celijakija (glutenska enteropatija) su autoimune bolesti koje imaju više sličnih značajki te iz tog razloga postaju zanimljiva tema za istraživanja. Na prevalenciju bolesti osim genskih faktora utječu i okolišni čimbenici poput bakterija, virusa, stresa i lijekova te epigenetski faktori. Oboljelima od celijakije jedini je lijek doživotna bezglutenska prehrana. S obzirom na to da se od nedavno sve više govori o utjecaju bezglutenske prehrane na smanjenje simptoma i poboljšanje kliničke slike oboljelih od Hashimotovog tireoiditisa, cilj ovog rada bio je istražiti poveznice između te dvije bolesti uzevši u obzir sličnosti genetske prirode, kliničke slike i u konačnici, dijetoterapije. S obzirom na to da dosad provedena istraživanja nisu dala dovoljno dokaza o pozitivnom utjecaju na oboljele, potrebno ih je ponoviti i proširiti kako bi dala valjane rezultate.

Ključne riječi: Hashimotov tireoiditis, celijakija, autoimune bolesti, dijetoterapija

Rad sadrži: 21 stranica, 5 slika, 2 tablice, 25 literaturnih navoda

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

Datum obrane:

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

Association between Hashimoto's thyroiditis and coeliac disease

Ivana Salacan, 0058218112

Abstract: Hashimoto's thyroiditis and coeliac disease (gluten enteropathy) are autoimmune diseases that have many similar characteristics and therefore represent an interesting research topic. In addition to genetic factors, the prevalence of diseases is also influenced by environmental factors such as bacteria, viruses, stress and medication, as well as epigenetic factors. For people with coeliac disease, the only cure is a lifelong gluten-free diet. As more has been said about the influence of a gluten-free diet on reducing symptoms and improving the clinical picture of patients with Hashimoto's thyroiditis, the aim of this work was to investigate the association between these two diseases, taking into account the similarities in genetic predisposition, clinical picture and diet therapy. As the studies carried out to date have not provided sufficient evidence of a positive effect on patients, it is necessary to repeat and extend them in order to obtain valid results.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, celiac disease, autoimmune diseases, diet therapy

Thesis contains: 21 pages, 5 figures, 2 tables, 25 references

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

Thesis defended: September,

Sadržaj

1.UVOD	1
2.TEORIJSKI DIO.....	2
2.1. HASHIMOTOV TIREOIDITIS	2
2.1.1. DEFINICIJA I ETIOPATOGENEZA	2
2.1.2. DIJAGNOSTIKA	3
2.1.3. KLINIČKA SLIKA	4
2.1.4. LIJEČENJE I DIJETOTERAPIJA	5
2.2. CELIJAKIJA	7
2.2.1. DEFINICIJA I ETIOPATOGENEZA	7
2.2.3. KLINIČKA SLIKA	12
2.3. POVEZANOST HASHIMOTOVOG TIREOIDITISA I CELIJAKIJE	14
2.3.1. ETIOPATOGENEZA I KLINIČKA SLIKA	14
2.3.2. DIJETOTERAPIJA	16
3.ZAKLJUČCI.....	17
4.POPIS LITERATURE	18

1. UVOD

Hashimotov tireoiditis i celijakija dvije su kronične autoimune bolesti koje se često pojavljuju zajedno. Hashimotov tireoiditis najčešći je uzrok hipotireoze u razvijenim zemljama. Karakterizira ga prisutnost antitijela protiv tireoidne peroksidaze (anti-TPO) i/ili tireoglobulina (anti-Tg), što dovodi do progresivnog uništavanja štitnjače i smanjene proizvodnje hormona štitnjače. Simptomi mogu varirati od umora, povećanja tjelesne mase i depresije do ozbiljnih komplikacija ukoliko se bolest ne liječi.

Celijakija, s druge strane, je kronična autoimuna bolest uzrokovana unosom glutena kod genetski predisponiranih osoba. Kliničke manifestacije celijakije uključuju gastrointestinalne simptome poput proljeva, bolova u trbuhu, malapsorpcije, ali i sistemske manifestacije poput anemije, osteoporoze i neuroloških poremećaja. Dijagnoza se potvrđuje histološkim nalazom atrofije crijevnih resica u tankom crijevu te prisutnošću specifičnih seroloških markera kao što su antitijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG).

Povezanost između Hashimotovog tireoiditisa i celijakije istražena u studijama pokazuje povećan rizik od razvoja jedne bolesti kod pacijenata koji već boluju od druge. Genetski čimbenici, poput HLA-DQ2 i HLA-DQ8 alela, imaju ključnu ulogu u predispoziciji za obje bolesti. Imunološki mehanizmi, uključujući disregulaciju T-stanica i povećanu propusnost crijevne barijere, također doprinose razvoju ovih bolesti.

Pravovremena dijagnoza i liječenje ovih bolesti ključni su za sprječavanje komplikacija i poboljšanje kvalitete života pacijenata. Posebnu ulogu u liječenju ima dijetoterapija, osobito kod pacijenata s celijakijom, gdje je striktna bezglutenska prehrana jedini učinkovit tretman. Izbacivanje glutena iz prehrane dovodi do oporavka crijevne sluznice i smanjenja sistemske upale, čime se smanjuje rizik od daljnjih autoimunih reakcija. Kod pacijenata koji istodobno boluju od Hashimotovog tireoiditisa i celijakije, pridržavanje bezglutenske dijeta može poboljšati kontrolu hipotireoze i smanjiti potrebe za lijekovima.

Razumijevanje zajedničkih patogenetskih mehanizama i primjena dijetoterapije od presudne su važnosti za rano otkrivanje i liječenje ovih bolesti.

Cilj ovog rada je pregledom dostupne literature istražiti povezanost između dviju autoimunih bolesti: Hashimotovog tireoiditisa i celijakije, pri čemu se želi utvrditi sličnosti genetske prirode, kliničke slike te u konačnici, dijetoterapije

2. TEORIJSKI DIO

2.1. HASHIMOTOV TIREOIDITIS

2.1.1. Definicija i etiopatogeneza

Hashimotov tireoiditis, kronična autoimuna bolest štitnjače, najčešća je autoimuna bolest čija prevalencija varira ovisno o dobi, spolu, etničkoj pripadnosti, prehrani i prisutnosti drugih autoimunih bolesti.

Trenutno je prihvaćeno da genetska osjetljivost, okolišni čimbenici, uključujući čimbenike prehrane, i imunološki poremećaji doprinose razvoju autoimunih bolesti štitnjače (Rayman, 2019). Štitnjača je vitalna endokrina žlijezda u obliku leptira koja se nalazi u donjem dijelu vrata. Sastoji se od desnog i lijevog režnja međusobno spojenih međustrukturama, vratom štitnjače. Štitna žlijezda podijeljena je na režnjiće koji se sastoje od folikula, strukturnih i funkcionalnih jedinica štitnjače (Khan i Farhana, 2022). U njima se sintetiziraju hormoni trijodtironin (T3) i tiroksin (T4) (Rotim i sur., 2017). Folikuli štitnjače služe kao skladište tvari koja se naziva koloid, koja predstavlja tireoglobulin. Tireoglobulin je protein na kojem se sintetiziraju hormoni štitnjače jodiranjem njegovih tirozinskih ostataka (Rayman, 2019). Između folikula ili unutar stijenke folikula nalaze se C-stanice, točnije parafolikularne stanice, koje izlučuju kalcitonin (Khan i Farhana, 2022). Kako bi se hormoni mogli neometano sintetizirati, potrebno je prehranom unijeti dovoljno joda i tirozina (Christianson i Bender, 2020). Nakon što se prehranom osiguraju njihove adekvatne količine, stanice štitnjače sintetiziraju tireoidnu peroksidazu (TPO) i tireoglobulin (Tg) (Rousset i sur., 2015). Tireoidna peroksidaza je enzim koji sadrži prostetsku skupinu hem te je njezina aktivnost ovisna o količini dostupnog željeza. TPO katalizira reakciju oksidacije jodida u jod pomoću vodikovog peroksida. Lučenje trijodtironina i tiroksina kontrolira se mehanizmom negativne povratne sprege. Niska koncentracija hormona štitnjače u krvi stimulira tireotropin-oslobađajući hormon (TRH) iz neurona hipotalamusa na lučenje tireotropina (TSH) koji zatim potiče štitnjaču na stvaranje i oslobađanje tiroksina i trijodtironina u krv.

Antitireoidna protutijela imaju sposobnost fiksiranja komplementa ako pripadaju odgovarajućoj podklasi IgG (Pyzik i sur., 2015). Na taj način dolazi do većeg oštećenja tkiva štitnjače od apoptoze uzrokovane T-stanicama i posredovane citokinima. Važno je naglasiti da gen za tireoglobulin može biti uzročnik autoimunog tireoiditisa na način da kodira za više varijanti tireoglobulina s različitom imunogenosti. Budući da se nakon operacije štitnjače dogodi pad koncentracije antitireoidnih antitijela, zaključeno je da štitnjača može biti glavno mjesto njihovog lučenja.

Poznato je da pretjerano stimulirane T stanice CD4+ imaju glavnu ulogu u patogenezi Hashimotovog tireoiditisa (Pyzik i sur., 2015). Oboljeli od Hashimotovog tireoiditisa u tkivima štitnjače imaju uglavnom pomoćničke stanice, Th1. One aktiviraju citotoksične limfocite i makrofage koji uništavaju folikularne stanice štitnjače.

Polimorfizmi u humanom leukocitnom antigenu (HLA), CTLA-4 proteinu, enzimu PTPN22 te obrasci inaktivacije X kromosoma dovode do neravnoteže mehanizama samotolerancije koje održavaju regulatorni B i T limfociti. Osim toga, genetski polimorfizmi u vlastitim antigenima, citokinima i njihovim receptorima (npr. receptor za interleukin 2 [IL2R]), estrogenskim receptorima, adhezijskim molekulama (CD14, CD40), promotorskoj regiji selenoproteina S i genskim produktima povezanim s apoptozom povezani su s autoimunošću štitnjače (Klubo-Gwiedzinska i Wartofsky, 2022). Prethodno navedeni genetski čimbenici koji mogu uzrokovati Hashimotov tireoiditis predstavljaju podlogu za razvoj epigenetskih čimbenika koji uvelike pridonose pojavi bolesti. Epigenetika se odnosi na promjene u ekspresiji gena koje nisu povezane s promjenama na DNA. Genetski čimbenici, ranije opisani, mogu stvoriti osnovu na kojoj epigenetski čimbenici dodatno pogoršavaju ili aktiviraju bolest. To uključuje promjene u načinu na koji geni rade bez promjene same DNA.

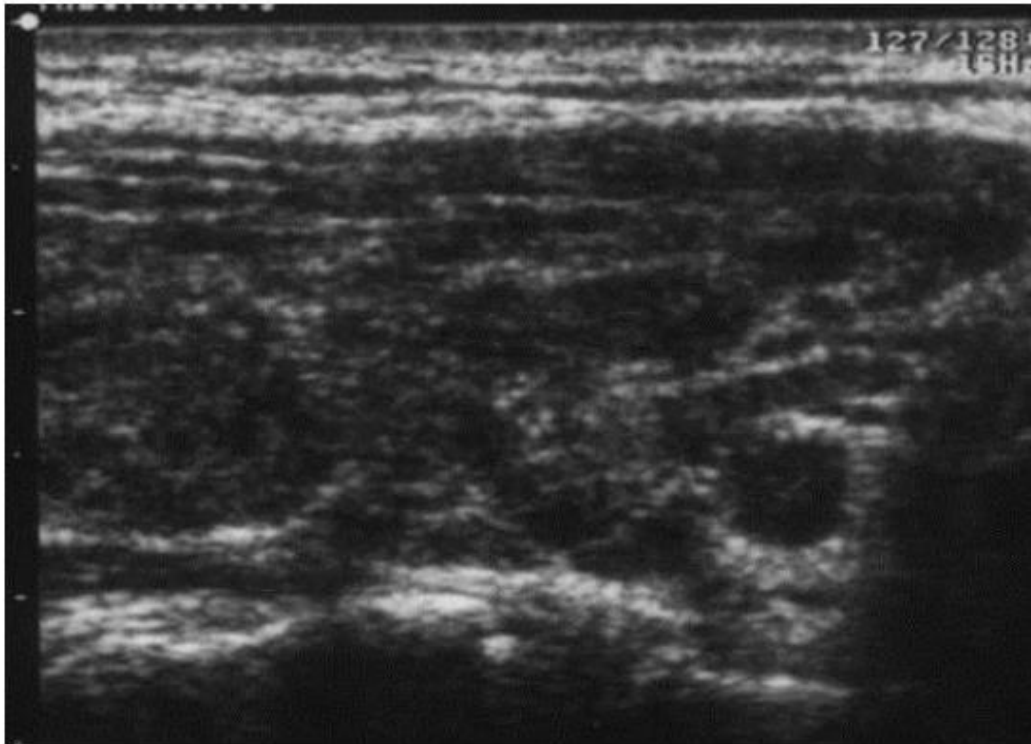
Protutijela na tireoidnu peroksidazu (TPO), enzim koji katalizira proizvodnju hormona štitnjače i antitijela na receptor za tireotropin (TSH), karakteristična su za HT (Rayman, 2019). Anti-TPO protutijela su induktori oksidativnog stresa što se očituje smanjenim antioksidativnim potencijalom te mogu djelovati toksično na tireocite u HT-u. Također mogu prijeći placentalnu barijeru u različitoj mjeri, ali učinak na novorođenče nije jasan. Zabrinutost o mogućem negativnom učinku na kognitivni razvoj djeteta do sada nije potvrđena (Fröhlich i Wahl, 2017).

Hashimotov tireoiditis može biti kombiniran s nekoliko autoimunih bolesti, a najčešće je povezan s gastrointestinalnim autoimunim poremećajima, uključujući celijakiju (CD) i stanja povezana s glutenom (Piticchio i sur., 2023).

2.1.2. Dijagnostika

Prema Akamizu i Aminu (2017) dijagnoza Hashimotovog tireoiditisa može se uspostaviti na temelju dvije značajke; lezije štitne žlijezde ili procjene metaboličkog stanja oboljele osobe. Ultrazvučnim pregledom može se ustanoviti veličina štitnjače, a od laboratorijskih pretraga potrebni su testovi na specifična autoantitijela (antitireoglobulin – antiTg i antitijela protiv tireoidne peroksidaze – anti-TPO) te određivanje koncentracije TSH i slobodnog tiroksina (fT4) u krvi. Budući da koncentracija TSH u krvi dobivena laboratorijskim pretragama predstavlja

prosječnu vrijednost posljednjih 2-3 mjeseca, na temelju nje se ne može postaviti dijagnoza. Suprotno tome, antitijela na tireoidnu peroksidazu prisutna su kod većine oboljelih te se smatra da njihova prisutnost potvrđuje da je riječ o pojavi bolesti. Ipak, u otprilike 10 % oboljelih antitijela nisu prisutna, stoga se dijagnoza može uspostaviti i bez njihove prisutnosti, na temelju ultrazvučnog pregleda.



Slika 1. Karakteristični ultrazvučni nalaz štitnjače u bolesnika s Hashimotovim tireoiditisom (Brčić, 2018)

2.1.3. Klinička slika

Hashimotov tireoiditis često ima postupan početak i može biti asimptomatski u ranoj fazi, što otežava dijagnozu. Klinički pregled, laboratorijski testovi za procjenu koncentracije hormona štitnjače i antitijela, te ultrazvučni pregled štitnjače, ključni su za postavljanje točne dijagnoze i upravljanje bolešću. Budući da se tijekom razvoja bolesti štitnjača uglavnom poveća, jedan od simptoma koji se razvije jest lagani pritisak u vratu. Najčešća posljedica Hashimotovog tireoiditisa je subklinička hipotireoza, koja se daljnjim autoimunim procesima i preskakanjem terapije može razviti do primarne hipotireoze. Subklinička hipotireoza je asimptomatsko stanje

pojačanog lučenja tireotropina (TSH) uzrokovano sniženom koncentracijom tiroksina (T4) i trijodtironina (T3) u krvi. Primarna hipotireoza je stanje smanjene funkcionalnosti štitne žlijezde uzrokovano poremećajem u izlučivanju hormona. Klinička slika ove bolesti može varirati, ali uobičajeno uključuje nekoliko ključnih simptoma. Glavni simptomi uključuju umor, porast na tjelesnoj masi i osjećaj hladnoće, dok se često javljaju i suha koža, suha kosa i opća slabost. Simptomi hipotireoze povezani su s usporenim metabolizmom, što može uzrokovati značajne promjene u tjelesnoj težini i razini energije. Osim simptoma vezanih uz hipotireozu, oboljeli mogu iskusiti simptome kao što su mentalna magla, depresija i poteškoće s koncentracijom. U nekim slučajevima, pacijenti prijavljuju bolove u mišićima i zglobovima. Hashimotov tireoiditis može uzrokovati gušavost, tj. povećanje štitnjače, što može dovesti do kompresije okolnih struktura i uzrokovati poteškoće s gutanjem ili disanjem. (Barić i sur., 2019).

2.1.4. Liječenje i dijetoterapija

Kontinuirano uništavanje parenhima štitnjače u Hashimotovom tireoiditisu dovodi do hipotireoze, a oboljeli zahtijevaju kroničnu terapiju s pripravcima levotiroksina (Pobłocki i sur., 2021). Sintetskim pripravkom levotiroksina nastoji se vratiti i održati normalna razina hormona T4 te na taj način postići bolja klinička slika kod hipotireoze. Terapija je doživotna zbog ireverzibilnih oštećenja štitne žlijezde i uzima se jednom dnevno natašte, prije obroka, a njezina učinkovitost može biti smanjena zbog interferencija s hranom ili kavom za doručak. Osim farmakološkog pristupa liječenju, dijetoterapija s fokusom na kritične nutrijente može značajno promijeniti kvalitetu života pacijenta. Kritični nutrijenti kod ove bolesti su jod, selen i vitamin D, od kojih se selen smatra najznačajnijim (Ihnatowicz i sur., 2021).

Važno je naglasiti da niske zalihe željeza mogu suprimirati utjecaj terapije odgovarajućim dozama sintetskog levotiroksina te je u takvim slučajevima potrebno uvesti suplementaciju željeza kako bi se smanjili simptomi hipotireoidizma (Rayman, 2019).

Prije uvođenja suplementacije svakako se preporuča u prehranu uvrstiti namirnice koje će pomoći u podizanju zaliha željeza u krvi. Prema EFSA-inim smjernicama (EFSA, engl. *The European Food Safety Authority*, Europska agencija za sigurnost hrane), namirnice s visokom koncentracijom željeza su meso, riba, žitarice, grah, orašasti plodovi, žumanjak, tamnozeleno povrće, krumpir i namirnice obogaćene željezom. Bioraspoloživost željeza iz pojedinih namirnica se razlikuje pa o tome ovisi i njegova apsorpcija. Hemska željeza koje se nalazi u namirnicama životinjskog podrijetla bolje se apsorbira od nehemskog željeza. Smanjenju

apsorpciju mogu uzrokovati fitati, polifenoli i kalcij, dok askorbinska kiselina poboljšava apsorpciju željeza iz hrane (Rayman, 2019).

Budući da su Fröhlich i Wahl (2017) utvrdili da previsok unos joda (400-600 µg/day) povećava imunogenost tireoglobulina, potrebno je biti oprezan s njegovim unosom.

Selen je ključan za ugradnju u selenoproteine, a mnogi enzimi štitnjače su selenoproteini, kao što su dejodinaze koje metaboliziraju hormone štitnjače i glutation peroksidaze (GPX) (Huwiler i sur., 2024). Glutation peroksidaze uklanjaju višak vodikovog peroksida nakon jodiranja tireoglobulina i stvaranja hormona štitnjače tako da ga pretvore u vodu (Rayman, 2019). Razine unosa selena razlikuju se ovisno o geografskom području i na njih, među ostalim čimbenicima, utječu sadržaj selena u tlu i dostupnost selena u prehranbenom lancu (Huwiler i sur., 2024).

S obzirom na to da su najbolji izvori selena meso i morski plodovi, vegani i vegetarijanci su posebno izloženi riziku nedovoljnog unosa selena. Iako je selen esencijalan nutrijent, previsoke doze mogu biti toksične. Neki od toksičnih učinaka su alopecija, dermatitis, dijabetes tipa 2, a može doći i do malignih oboljenja, stoga treba biti oprezan s unosom, naročito kod provođenja suplementacije (Rayman, 2019).

Za razliku od celijakije, kod Hashimotovog tireoiditisa ne postoji konkretna namirnica koja predstavlja okidač za imunološku reakciju.

Tablica 1. Primjer namirnica za osobe oboljele od Hashimotovog tireoiditisa

Doručak	Ručak	Večera
Jaja s avokadom i integralnim tostom	Pileća prsa s kuhanom kvinojom i pečenim batatom i mrkvom	Pečeni losos s prilogom od kuhanog kelja i krumpirom
Smoothie s povrćem, bobičastim voćem i chia sjemenkama	Salata s tunom, avokadom, krastavcem, rajčicom i dresingom od maslinovog ulja	Tjestenina od cjelovitih žitarica s umakom od rajčice i povrćem

Prehrana može imati važnu ulogu u upravljanju simptomima kod Hashimotovog tireoiditisa, stoga je preporučljivo usmjeriti se na namirnice bogate kritičnim nutrijentima, primjerice koristiti jodiranu sol kao začim i izbjegavati one namirnice koje mogu utjecati na funkciju

štitnjače, poput soje i prehrambenih aditiva. U tablici 1. prikazana su po dva primjera za tri glavna obroka; zajuttrak, ručak i večeru.

2.2. CELIJAKIJA

2.2.1. Definicija i etiopatogeneza

Celijakija ili glutenska enteropatija je upalna bolest tankog crijeva s autoimunim karakteristikama koja se pokreće i održava unosom glutena (Kahaly i sur., 2018).

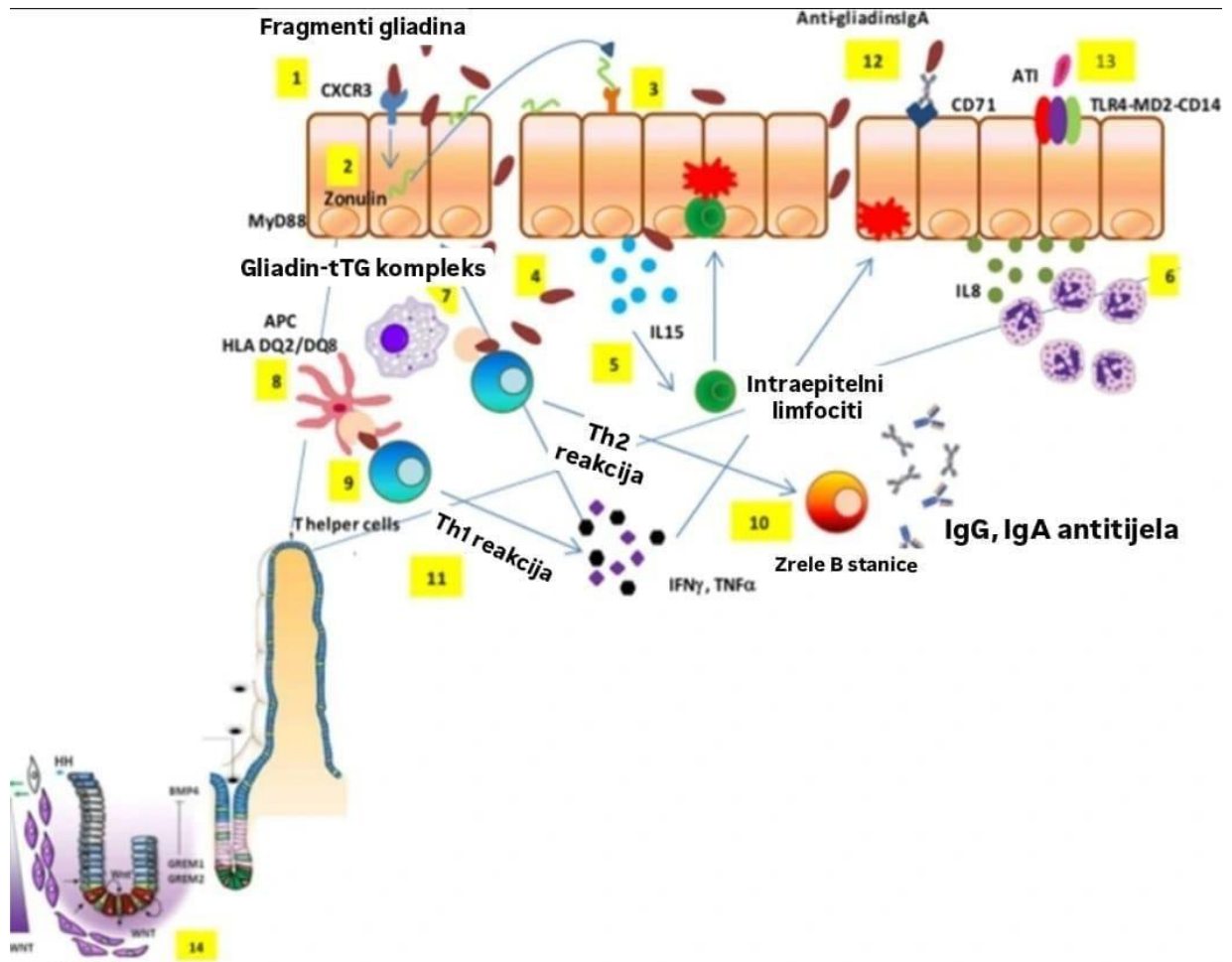
Tanko crijevo je dio probavnog sustava koji se proteže od otvora pilorusa do ileocekumskog spoja, između želuca i debelog crijeva. Sastoji se od tri dijela: dvanaesnika, jejunuma i ileuma, gdje se odvija konačna probava hrane, apsorpcija hranjivih tvari i endokrina sekrecija. Tanko crijevo ima specifične strukture koje povećavaju njegovu apsorpcijsku površinu: *plicae circulares* (nabori sluznice i submukoze) koje povećavaju površinu tri puta, crijevne resice (vili) koje povećavaju površinu deset puta i mikrovile (mikrovili) na apsorpcijskim stanicama koje povećavaju površinu dvadeset puta, što povećava ukupnu površinu 600 puta. Epitel tankog crijeva sadrži različite vrste stanica, uključujući apsorpcijske stanice, vrčaste stanice koje proizvode sluz, enteroendokrine stanice koje izlučuju hormone, Panethove stanice koje imaju antibakterijsku funkciju i M-stanice koje sudjeluju u imunološkom odgovoru. Ove strukture i stanice omogućuju učinkovitu probavu i apsorpciju hranjivih tvari, što je ključno za održavanje zdravlja organizma.

Prevalencija celijakije je oko 1 %, s tim da se kod žena javlja češće nego kod muškaraca (Caio i sur., 2019). Gluten je zajednički naziv za skupinu proteina koji se nalaze u pšenici, ječmu, raži i kontaminiranim zobnim proizvodima (Ihnatowicz i sur., 2021). Frakcije glutena koje izazivaju imunološku reakciju kod oboljelih nazivaju se prolamini. Prolamin prisutan u pšenici je glijadin, u ječmu hordein, u raži sekalin, a u zobi avenin te su oni odgovorni za oštećenje crijevne sluznice (Lammers i sur., 2008). Budući da ih crijevni enzimi ne mogu u potpunosti probaviti, njihovom djelomičnom probavom nastaje mješavina peptida koja izaziva imunološku reakciju. Kod osoba koje su nositelji gena HLA-DQ2 ili DQ8, poremećaj u propusnosti crijevne barijere omogućava prolaz glijadina u krv zbog čega dolazi do imunološke reakcije koja inicira patološka stanja oboljelih od celijakije (Lammers i sur., 2008). Dolaskom u lumen tankog crijeva, glijadin se veže na kemokinski receptor CX3C (Smith, 2017). Nastali peptid uzrokuje aktivaciju humoralne i stanične imunosti. Humoralna imunost predstavlja aktivaciju B stanica koje potiču plazma stanice na lučenje antiglijadinskih (AGA) i antinuklearnih (ANA) antitijela te antitivne transglutaminaze (α TG) dok staničnu imunost stvaraju prirodne stanice ubojice

koje uništavaju epitelne stanice oslobađanjem citokina (Smith, 2017). Međudjelovanje urođene i stečene imunosti dovodi do autoimunih procesa koji uzrokuju celijakiju (Smith, 2017). HLA DQ2 ili DQ8 aleli nalaze se u preko 95 % oboljelih od celijakije te je za razvoj bolesti njihova prisutnost nužna. Budući da oboljeli mogu biti homozigoti i heterozigoti za navedene gene, simptomi i klinička slika su različiti kod jednih i drugih. Homozigoti zbog većeg broja alela imaju izraženije simptome i veći rizik za progresiju bolesti. Budući da je HLA-DQ2/HLA-DQ8 čest među općom populacijom (25 - 35 %), a 3 % ovih HLA-kompatibilnih pojedinaca će razviti celijakiju, nije iznenađujuće da su studije identificirale više od 100 gena povezanih s celijakijom koji nisu povezani s HLA genima (Caio i sur., 2019).

Izbacivanjem glutena iz prehrane snižava se koncentracija zonulina u krvi (protein koji regulira propusnost crijevne barijere), „čvrsti spojevi“ (engl. „*tight junctions*“) osiguravaju normalnu propusnost crijevne barijere, crijevni epitel ponovno vrši svoju funkciju. Uslijed svega navedenoga autoimuni odgovor se stišava i dolazi do smanjenja simptoma bolesti, a u nekim slučajevima i do remisije (Smith, 2017). Većina autoimunih bolesti nije do kraja razjašnjena zbog čega oboljeli ne traže na vrijeme liječničku pomoć, a posljedice uzrokovane bolešću su ponekad nepovratne (Smith, 2017).

Kod celijakije, tanko crijevo pokazuje značajne histološke promjene kao odgovor na unos glutena. Te promjene uključuju atrofiju crijevnih resica, hiperplaziju kripti, povećan broj intraepitelnih limfocita i oštećenje enterocita. Ovi patološki procesi narušavaju normalnu strukturu sluznice tankog crijeva i dovode do smanjenja dužine i broja resica, što smanjuje ukupnu površinu za apsorpciju nutrijenata i ometa funkciju crijevne barijere, čineći sluznicu osjetljivijom na upalne reakcije (Fasano, 2014).



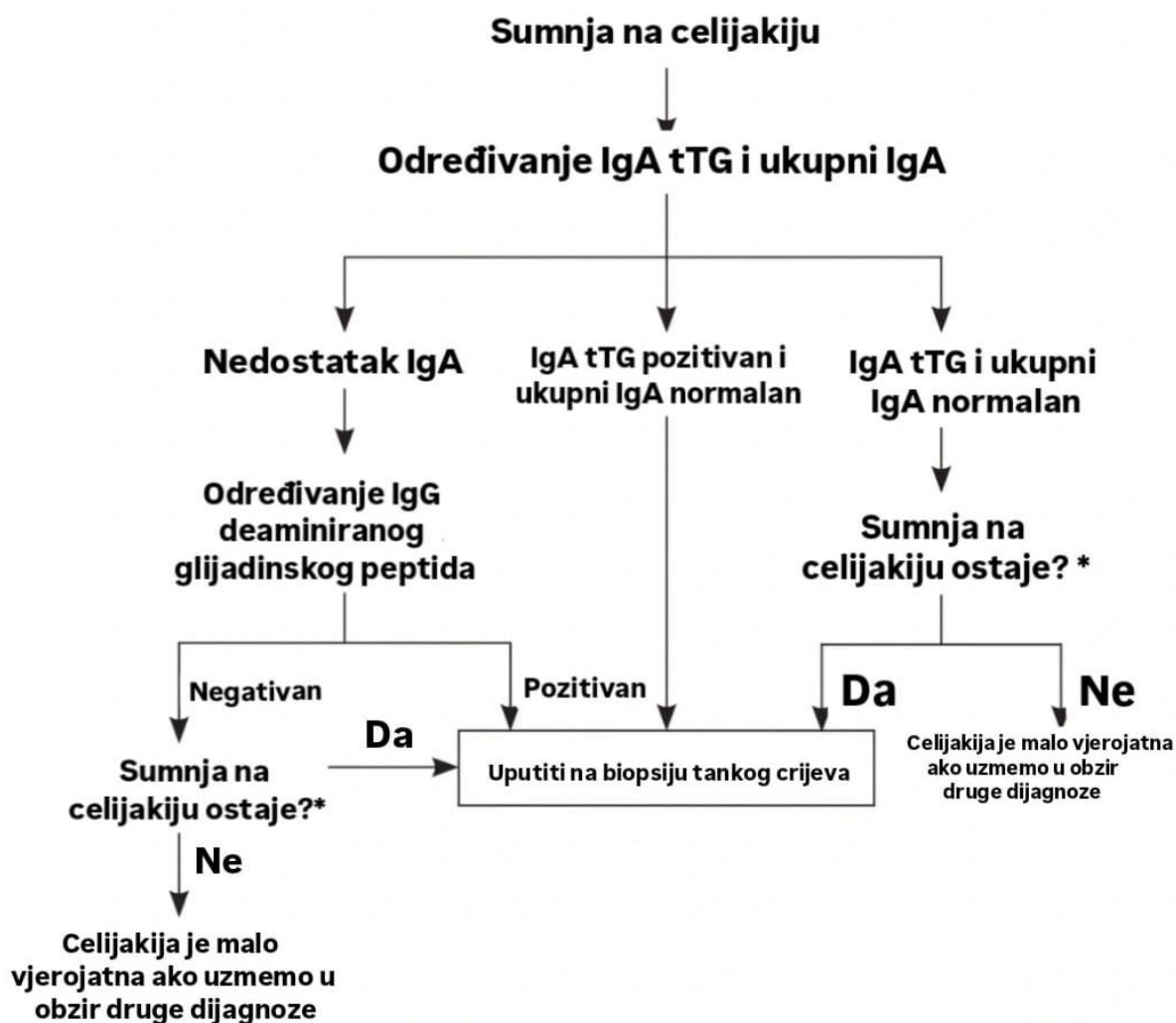
Slika 2. Patogeneza celijakije (Caio i sur., 2019)

Kao što je vidljivo na slici 2, unosom glutena u organizam, osoba oboljela od celijakije stvara kompleksan odgovor koji izaziva imunološku reakciju. Prvo se gluten djelomično razgrađuje na fragmente koji prolaze kroz lumen crijeva i reagiraju s receptorom CXCR3 na površini enterocita (stanica crijevnog epitela). Ta interakcija dovodi do oslobađanja zonulina, proteina koji regulira propusnost crijevne barijere. Povećanje koncentracije zonulina uzrokuje disrupciju veza među epitelnim stanicama i omogućava prolaz fragmenata gliadina kroz epitelnu barijeru do lamine proprie. Fragmenti gliadina nakon prolaza epitelnog sloja mogu stimulirati intraepitalne limfocite i izazvati oštećenje epitela. Gliadin stimulira proizvodnju interleukina 5 (IL-5), koji ima ključnu ulogu u aktivaciji intraepitalnih limfocita te zbog toga dolazi do njihovog proliferiranja i napada na crijevne stanice. Intraepitalni limfociti uzrokuju apoptozu enterocita i na taj način oštećenje crijevne barijere. Interleukin 8 (IL-8) koji nastaje kao odgovor na upalni proces, privlači neutrofile u područje upale i pojačava oštećenje epitela. Unutar lamina proprie, fragmenti gliadina se deaminiraju enzimom tkivnom transglutaminazom (tTG), stvarajući stabilan gliadin-tTG kompleks. Ovaj kompleks je ključni antigen koji pokreće

autoimuni odgovor u celijakiji. Antigen-prezentirajuće stanice (APCs), poput dendritičnih stanica, prepoznaju gliadin-tTG kompleks te ga prezentiraju na površini pomoću HLA-DQ2 ili HLA-DQ8 molekula. Ove molekule su kritične za autoimuni odgovor u celijakiji i prisutne su kod većine pacijenata s ovom bolešću. Antigen-prezentirajuće stanice prezentiraju antigen T-helper stanicama (CD4+ T stanice), što dovodi do njihove aktivacije. Aktivirane T-helper stanice diferenciraju se u Th1 i Th2 podtipove, koji reguliraju daljnji imuni odgovor. Th2 stanice stimuliraju B stanice koje se diferenciraju u plazma stanice i proizvode specifična antitijela protiv gliadina i tTG (IgA, IgG antitijela). Ova antitijela su prisutna u serumu bolesnika s celijakijom i koriste se kao dijagnostički marker. Th1 stanice oslobađaju proinflamatorne citokine poput interferona-gama (IFN- γ) i tumorskog nekroznog faktora alfa (TNF- α), koji dodatno oštećuju crijevnu sluznicu i pojačavaju upalni odgovor. Antiglijadinska IgA antitijela vežu se na gliadin u crijevu i cirkuliraju u krvi, što je još jedan ključni dijagnostički marker za celijakiju. Antiglijadinska antitijela mogu vezati kompleks CD71 na površini enterocita i TLR4-MD2-CD14 receptorni kompleks, što dovodi do pojačane imunološke reakcije i oštećenja epitela. Kao rezultat svih ovih procesa dolazi do atrofije crijevnih resica, što smanjuje apsorpcijsku površinu crijeva i dovodi do simptoma malapsorpcije karakterističnih za celijakiju (Caio i sur., 2019).

2.2.2. Dijagnostika

Prvi korak kod sumnje na celijakiju je serološko testiranje u kojem se određuju imunoglobulin A (IgA), protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTg) i endomizijska antitijela (EMA). Zlatni standard za potvrdu dijagnoze glutenske enteropatije kod svih dobnih skupina predstavlja pozitivan histopatološki pregled sluznice dvanaesnika, koji dokazuje atrofiju crijevnih resica (vila) (Pobłocki i sur., 2021). Za postavljanje konačne dijagnoze potrebni su pozitivni nalazi na sva testiranja i promjena kliničke slike tijekom prakticiranja bezglutenske dijeta. Važno je napomenuti da se prije postavljanja dijagnoze ne preporuča samoinicijativan prelazak na bezglutensku prehranu kako bi dobiveni nalaz bio valjan.



* Sumnja može ostati zbog kliničkih obilježja, kao što je obiteljska povijest celijakije, inače neobjašnjiva anemija uzrokovana nedostatkom željeza ili zastoje u razvoju djeteta. Sumnja također može ostati jer je početno testiranje obavljeno na dijete sa smanjenim unosom glutena.

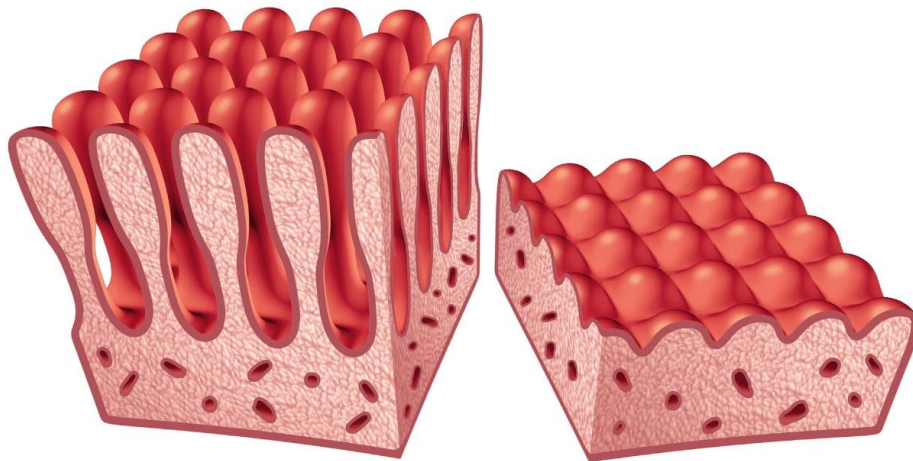
Slika 2. Pristup dijagnostici celijakije (prema Williams i sur., 2022)

Slika 3 prikazuje dijagnostički postupak za celijakiju. Prvo, ako postoji sumnja na celijakiju, određuju se razine IgA tTG i ukupni IgA. U slučaju nedostatka IgA, testiranje se provodi na IgG deaminirani glijadinski peptid. Ako je rezultat pozitivan, pacijent se upućuje na biopsiju tankog crijeva, a ako je negativan, celijakija je malo vjerojatna. Ako su razine IgA tTG pozitivne i ukupni IgA normalan, također se radi biopsija. Kada su oba testa normalna, ali sumnja i dalje postoji, tada se dodatno razmatra biopsija. Ako nema daljnje sumnje, celijakija je malo vjerojatna.

2.2.3. Klinička slika

Celijakija se u većini slučajeva očituje gastrointestinalnim simptomima, malapsorpcijom, gubitkom tjelesne mase i/ili kašnjenjem u razvoju kod djece. Odrasli su uglavnom asimptomatski s pozitivnim serumskim pokazateljima i nalazom biopsije. Atipična obilježja celijakije su izvanintestinalni znakovi kao što su herpetiformni dermatitis ili *amelogenesis imperfecta* (Ashok i sur., 2022). Gastrointestinalni simptomi celijakije su proljev, nadutost, povremeno pražnjenje crijeva, konstipacija i GERB. Kod djece je veća vjerojatnost da će pokazati „klasične“ malapsorpcijske simptome bolesti nego kod odraslih (McAllister i sur., 2019).

Studija koju su proveli Dochar i suradnici ispitala je obrasce perzistentnih simptoma i njihovu povezanost s upravljanjem bolešću i blagostanjem među odraslim osobama u SAD-u s celijakijom. Pojavila su se 4 profila simptoma oboljelih. Profil 1, koji je obuhvaćao najveći dio uzorka (37 %), karakterizirao je nisku razinu simptoma i izvrsno subjektivno zdravlje, no s konstantnim umorom i glavoboljama. Profili 2 (33%) i 3 (24%) izvještavali su o umjerenom opterećenju simptomima, pri čemu je Profil 2 imao veću ekstraintestinalnu simptomatologiju, dok je Profil 3 imao veću gastrointestinalnu simptomatologiju. Profil 4, s najmanjim brojem oboljelih (tek 6 %), bio je obilježen najtežim simptomima, uključujući bolove u trbuhu, mučninu, nadutost i bolove u crijevima, uz najnižu razinu psihičkog blagostanja i kvalitete života. Unatoč niskom subjektivnom zdravlju u Profilu 3, ovaj profil je izvještavao o najmanje psihičkih simptoma i najboljoj kvaliteti života. Istraživanje sugerira da opterećenje simptomima može imati različite učinke na kvalitetu života te da poboljšanje spavanja i upravljanje glavoboljama može poboljšati energetske status i psihičko zdravlje. Razlike u prihodima i obrazovanju u Profilu 4 ukazuju na važnost sociodemografskih čimbenika u simptomatologiji i subjektivnom zdravlju. Dodatna istraživanja su potrebna za razumijevanje odnosa između simptoma i sociodemografskih varijabli.



Slika 4. Prikaz normalnih crijevnih resica (lijevo) i atrofije crijevnih resica kod oboljelih od celijakije (desno)

2.2.4. Liječenje i dijetoterapija

Do danas nije patentiran nikakav lijek kojim bi se mogla spriječiti ili izliječiti ova autoimuna bolest osim pridržavanja stroge bezglutenske prehrane. Osobe koje se pridržavaju stroge bezglutenske dijetne prehrane ne osiguravaju dovoljne količine određenih nutrijenata, poput vitamina B i C, folata, željeza, cinka i magnezija (Ihnatowicz i sur., 2021). Osim toga da oboljeli moraju u potpunosti isključiti gluten iz prehrane, potrebno je naglasiti da se umjesto glutenskih žitarica smiju konzumirati riža, kukuruz, heljda, proso, kvinoja, amarant, sve namirnice prirodno bez glutena te one na kojima je jasno naznačeno da su bez glutena (bilo to natpisom ili znakom prekriženog klasa). Uloga educiranog nutricionista u njezi bolesnika s celijakijom je ključna. Oni možda igraju najvažniju ulogu u praćenju bolesnika i mogu biti ključna osoba u bilo kojem centru za celijakiju. Njihova uloga uključuje opće obrazovanje o celijakiji, podučavanje čitanja etiketa, davanje savjeta o prehrani izvan kuće i izbjegavanje unakrsne kontaminacije namirnica. Osim toga, obučeni nutricionist služi kao dodatni resurs kod pacijenata s ograničenim odgovorom ili izostankom odgovora na dijetu bez glutena. Prema podacima nutricionista, nereagirajući pacijenti na celijakiju obično budu nenamjerno izloženi proizvodima bez glutena (McAllister i sur., 2019). Zbog toga je važno naglasiti da se nikako ne preporuča prelazak na bezglutensku prehranu prije potvrde dijagnoze.

Tablica 2. Primjer namirnica za osobe oboljele od celijakije

Doručak	Ručak	Večera
Zobene pahuljice bez glutena s bobičastim voćem i jogurtom (pripaziti na potencijalnu laktoza intoleranciju)	Salata od crvenog graha s kukuruzom, rajčicama i crvenim lukom uz dresing od maslinovog ulja i limunovog soka, poslužena s bezglutenskim kruhom	Tofu stir-fry s mješavinom povrća (mrkva, brokula, paprika) u kokosovom mlijeku
Omlet sa špinatom i mekim sirom	Pečena govedina s prilogom od povrtnog rižota	Punjene paprike s mljevenom puretinom, rižom i začinima, uz prilog zeleni grašak začinen maslinovim uljem, soli i paprom

Prilikom planiranja obroka za osobe s celijakijom, ključno je izbjegavati namirnice koje sadržavaju gluten, uključujući pšenicu, raž, ječam i njihove derivate. Preporučuje se korištenje proizvoda s oznakom „bez glutena“ ili znakom prekriženog klasa. Potrebno je pripaziti na kontaminaciju tijekom pripreme hrane jer oboljelima i najmanje količine mogu izazvati imunološku reakciju. U tablici 2 navedeni su primjeri namirnica koje se mogu koristiti kod planiranja obroka za osobe oboljele od celijakije.

2.3. POVEZANOST HASHIMOTOVOG TIREOIDITISA I CELIJAKIJE

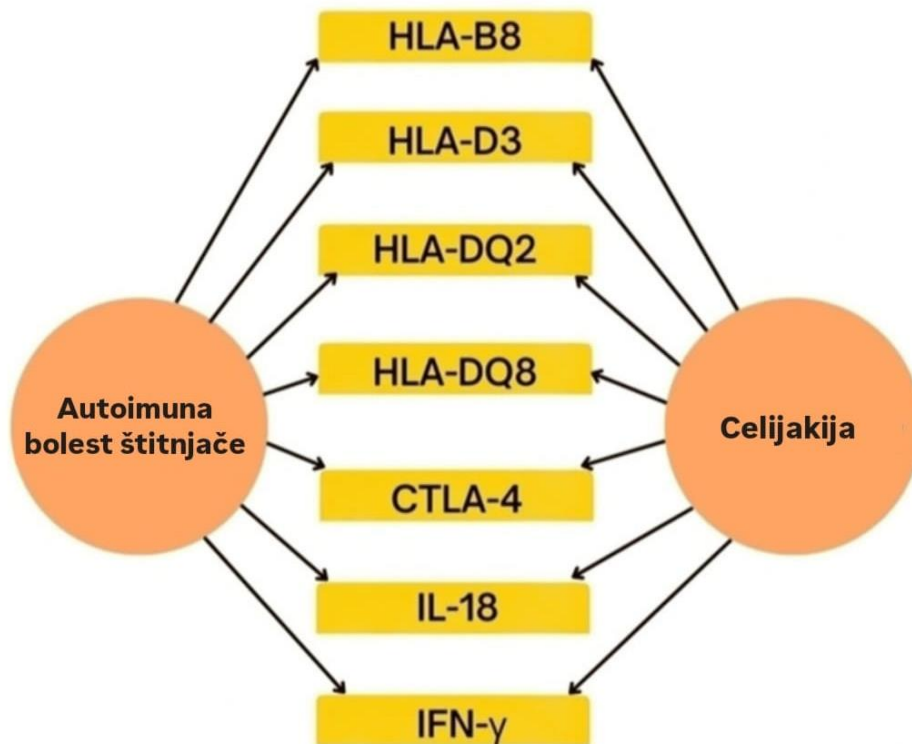
2.3.1. Etiopatogeneza i klinička slika

Smatra se da je temeljni mehanizam ovog čestog suživota zajednička genetska pozadina (Ashok i sur., 2022). Hashimotov tireoiditis i celijakija su autoimune bolesti koje povezuju slični osjetljivi HLA haplotipi i povećana propusnost crijeva zbog koje dolazi do prodiranja antigena kroz crijevnu barijeru, aktivacije imunološkog sustava i reakcije s tkivom izvan crijeva (Piticchio i sur., 2023). Propusnost crijeva ovisi o prehrani, zdravlju sluznice i crijevno-moždanoj osi koja omogućuje dvosmjernu komunikaciju živčanog sustava crijeva i središnjeg živčanog sustava. Protein zonulin je fiziološki regulator međustaničnih „čvrstih spojeva“ (engl. „*tight junctions*“) u

crijevima. Budući da je njegova uloga povećati propusnost „čvrstih spojeva“, povećanjem koncentracije zonulina dolazi do povećane crijevne propusnosti, što kod genetski predisponiranih osoba može značiti pojavu autoimune bolesti. Najnovija istraživanja ispituju učinkovitost inhibitora zonulina, larazotid acetata na liječenje autoimunih bolesti poput celijakije (Smith, 2017). Prema eksperimentu provedenom 2015. godine, 50 % oboljelih od celijakije je tjednima nakon oralne primjene larazotid acetata osjetilo smanjenje abdominalne boli (Smith, 2017).

Kako se komunikacija osi crijevo-mozak odvija pomoću središnjeg i crijevnog živčanog sustava, te endokrinog i imunološkog sustava, tako poremećaj u radu bilo kojeg od navedenih može imati patološke posljedice (Smith, 2017).

Prema meta-analizi Piticchia i sur. iz 2023. bolesnici s HT-om i/ili CD-om dijelili su zajedničku genetsku osjetljivost u pogledu gena koji kodiraju glavni histokompatibilni kompleks (HLA-B8, HLA-D3, HLA-DQ2 i HLA-DQ8), citotoksični antigen-4 povezan s T-limfocitima (CTLA-4), IL-18 i IFN- γ (slika 3).



* HLA: *humani leukocitni antigen*, CTLA: *citotoksični antigen povezan s T-limfocitima*, IL: *interleukin*, IFN: *interferon*

Slika 5. Zajednički geni kod celijakije i autoimune bolesti štitnjače (prema Ashok i sur., 2022)

2.3.2. Dijetoterapija

Prema Piticchiu i suradnicima (2023) prehrana bez glutena bi oboljelima od Hashimotovog tireoiditisa mogla pomoći u smanjenju cirkulirajućih razina proupalnih citokina i smanjenju propusnosti crijeva.

Osim što bezglutenska prehrana može pomoći oboljelima od Hashimotovog tireoiditisa zbog smanjenog lučenja proupalnih citokina, može dovesti do poboljšane apsorpcije kritičnih nutrijenata kod oboljelih, primjerice apsorpcije joda, selena, cinka, vitamina D i ostalih nutrijenata esencijalnih za rad štitnjače. Također je uočena poboljšana apsorpcija lijeka za oboljele od hipotireoze, levotiroksina. Za razliku od TSH i T4, čije su vrijednosti tijekom bezglutenske prehrane značajno poboljšane, u koncentraciji slobodnog T3 nije uočena značajna promjena (Piticchio i sur., 2023). Suprotno tome, Poblocki i sur. (2021) smatraju da pozitivni učinci na autoimune procese kod HT-a nisu rezultat bezglutenske prehrane nego promicanje zdravih prehrambenih navika, poput većeg unosa vlakana. Danas je dostupno mnoštvo procesiranih bezglutenskih proizvoda koji su siromašni proteinima, vlaknima i mikronutrijentima, ali su visokog glikemijskog indeksa te je prisutna velika koncentracija soli i trans-masnih kiselina. Dugoročna konzumacija takvih proizvoda mogla bi izazvati rizik od metaboličkih bolesti (Piticchio i sur., 2023).

Prema Ashoku i suradnicima (2022), 74,0 % sudionika studije koji su uzimali suplementaciju selena uz bezglutensku prehranu postiglo je eutiroidno stanje, dok je samo 58,3 % sudionika skupine koji su suplementirali selen bez izbacivanja glutena postiglo isti rezultat. Rezultati meta-analize Piticchia i suradnika iz 2023. godine pokazali su pozitivne promjene na upalne procese kod oboljelih od Hashimotovog tireoiditisa, ali su potrebna daljnja randomizirana istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se takva prehrana sa sigurnošću mogla preporučiti oboljelima od HT-a koji nemaju celijakiju.

3. ZAKLJUČCI

- 1) Rezultati istraživanja pokazuju povezanost između Hashimotovog tireoiditisa i celijakije, pri čemu pacijenti s jednom od ovih bolesti imaju povećan rizik od razvoja druge, no mehanizam nije u potpunosti razjašnjen.
- 2) Obje bolesti, Hashimotov tireoiditis i celijakija, uključuju autoimuni mehanizam u svojoj patogenezi. Dok Hashimotov tireoiditis uzrokuje destrukciju tkiva štitnjače zbog autoimunih odgovora na tireoidnu peroksidazu i tireoglobulin, celijakija je uzrokovana autoimunim odgovorom na gluten, što dovodi do oštećenja crijevnih resica.
- 3) Pacijenti koji boluju od jedne autoimune bolesti imaju povećan rizik za razvoj drugih autoimunih bolesti, što naglašava potrebu za kontinuiranim praćenjem i pravovremenim intervencijama.
- 4) Prehrana ima ključnu ulogu u upravljanju stanjem bolesti. Dok kod Hashimotovog tireoiditisa prehrana bogata jodom, selenom i vitaminom D može značajno poboljšati simptome, kod celijakije je striktno isključivanje glutena iz prehrane ključno za smanjenje simptoma i poboljšanje crijevne funkcije. Prehrambene preporuke za oba poremećaja mogu se međusobno usklađivati, što može pomoći u poboljšanju ukupnog zdravstvenog stanja pacijenata i smanjenju upalnih procesa.
- 5) Ne postoji dovoljan broj dokaza o utjecaju bezglutenske prehrane na simptome oboljelih od Hashimotovog tireoiditisa. S obzirom na to da se takvom prehranom ne unose dovoljne količine nekih nutrijenata, treba biti oprezan pri njezinu uvođenju.
- 6) Pacijenti s koegzistencijom Hashimotovog tireoiditisa i celijakije često imaju složenu kliničku sliku, što zahtijeva multidisciplinarni pristup liječenju, uključujući endokrinologa, gastroenterologa i dijetetičara.
- 7) Edukacija pacijenata o prirodi bolesti, mogućnostima liječenja i važnosti pridržavanja terapije, osobito bezglutenske dijeta, ključna je za uspješno upravljanje oboljenjima i smanjenje rizika od komplikacija.
- 8) Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjeli mehanizmi povezani s koegzistencijom Hashimotovog tireoiditisa i celijakije te razvile nove terapijske strategije.

4. POPIS LITERATURE

- Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B (2011) Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol.* 29:493-525. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-040210-092915>
- Akamizu T, Amino N (2017) Hashimoto's Thyroiditis. U: Endotext [online] (Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder Wi sur.), MDText.com, Inc., South Dartmouth. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557> Pristupljeno 25.8.2024.
- Ashok T, Patni N, Fatima M, Lamis A, Siddiqui SW (2022) Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease: The Two Peas in a Pod. *Cureus.* **14**, 6. <https://doi.org/10.7759/cureus.26243>
- Barić A, Brčić L, Gračan S, Škrabić V, Brekalo M, Šimunac M i sur. (2019) Thyroglobulin Antibodies are Associated with Symptom Burden in Patients with Hashimoto's Thyroiditis: A Cross-Sectional Study. *Immunol Invest*, **48**, 2. <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1529040>
- Brčić L (2018) Hashimotov tireoiditis: Otkrivanje genetskih varijanti uključenih u razvoj bolesti (doktorska disertacija), Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split.
- Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C i sur. (2019) Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine.* **17**,1. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>.
- Diamanti A, Capriati T, Bizzarri C, Ferretti F, Ancinelli M, Romano F i sur. (2015). Autoimmune diseases and celiac disease which came first: genotype or gluten? *Expert Review of Clinical Immunology*, **12**, 1. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1095091>
- Dochat C, Afari N, Satherley RM, Coburn S, McBeth JF (2024) Celiac disease symptom profiles and their relationship to gluten-free diet adherence, mental health, and quality of life. *BMC Gastroenterol.* **24**,1 <https://doi.org/10.1186/s12876-023-03101-x>.
- Eschler DC, Hasham A, Tomer Y (2011) Cutting Edge: The Etiology of Autoimmune Thyroid Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **41**,2. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8245-8>
- Fasano A (2014) Fasano's Clinical Guide to Gluten-Related Disorders. Prvo izdanje.

- Fröhlich E, Wahl R (2017) Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol.* **8**, 521.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00521>.
- Ghani, M (2005). Small intestine.
<https://www.medicine.uodiyala.edu.iq/uploads/lectures/histology/dr.mustafa%20ghani/Dr%20mustafa%20ghani%20%20%20GIT%206.pdf>. Pristupljeno 25.08.2024.
- Huwiler V, Maissen-Abgottspon S, Stanga Z, Mühlebach S, Trepp R, Bally L, Bano A (2024) Selenium Supplementation in Patients with Hashimoto Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Thyroid.* **34**, 3. 295-313.
<https://doi.org/10.1089/thy.2023.0556>.
- Ilnatowicz P, Wątor P, Drywień ME (2021) The importance of gluten exclusion in the management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med.* **28**, 4. 558-568.
<https://doi.org/10.26444/aaem/136523>.
- Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D (2018) Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev.* **17**,12.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.013>
- Khan YS, Farhana A (2022) Histology, Thyroid Gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)
- Lammers KM, Lu R, Brownley J. i sur. (2008) Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3, *Gastroenterology*, **135**, 1.194–204
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.023>.
- Liu Y, Yao N, Wang Y, Dong Y, Wang L, Wang F i sur. (2024) The association of gluten-free diet with thyroid autoimmunity in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Food Funct*, **15**, 3.
<https://doi.org/10.1039/d3fo01573d>.
- McAllister BP, Williams E, Clarke K (2019) A Comprehensive Review of Celiac Disease/Gluten-Sensitive Enteropathies. *Clin Rev Allergy Immunol.* **57**, 2. 226-243.
<https://doi.org/10.1007/s12016-018-8691-2>.
- Piticchio T, Frasca F, Malandrino P, Trimboli P, Carrubba N, Tumminia A i sur. (2023) Effect of gluten-free diet on autoimmune thyroiditis progression in patients with no

symptoms or histology of celiac disease: a meta-analysis. *Front. Endocrinol.* **14**, 23.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1200372>

- Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J (2015) Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far?, *Journal of Immunology Research*.
<https://doi.org/10.1155/2015/979167>
- Pobłocki J, Pańka T, Szczuko M, Telesiński A, Syrenicz A (2021) Whether a Gluten-Free Diet Should Be Recommended in Chronic Autoimmune Thyroiditis or Not?-A 12-Month Follow-Up. *J Clin Med.* **10**,15
<https://doi.org/10.3390/jcm10153240>.
- Rayman, MP (2019) Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society.* **78**,1
<https://doi.org/10.1017/S0029665118001192>
- Smyth, MC (2017) Intestinal permeability and autoimmune diseases, *Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research.* **10**
<https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzx015>
- Williams PM, Harris DO LM, Odom MR (2022) Celiac Disease: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician.* **106**, 1.

Izjava o izvornosti

Ja Ivana Salacan izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristila drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Vlastoručni potpis