

# INTEGRATIVNI PRISTUP U LIJEČENJU HASHIMOTOVE BOLESTI

---

**Vidović, Toni**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:830059>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**  
**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Toni Vidović**

**INTEGRATIVNI PRISTUP U LIJEČENJU**  
**HASHIMOTOVE BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Rijeka, 2020.**

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Toni Vidović

**INTEGRATIVNI PRISTUP U LIJEČENJU  
HASHIMOTOVE BOLESTI**

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: **doc. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.**

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Tatjana Bogović Crnčić, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)

2. doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med.

3. izv. prof. dr. sc. Dijana Detel, dr. med.

Rad sadrži 55 stranica te 73 literaturna navoda.

## ZAHVALA

Veliko hvala mojoj majci, ocu, sestri i prijateljima na podršci koju sam osjećao kao budući liječnik. Nadam se da ću od sada tu podršku moći i opravdati svojim radom i zalaganjem prema pacijentima i općenito prema svim ljudima.

Dragoj, dr. sc. Silviji Zec Sambol, dr. med, hvala na svim prenešenim vizijama za budućnost i vodiljama u učenju i pretraživanju znanstvenih dokaza u svrhu promocije integrativnog načina liječenja. Neizmjerne je čast biti Vaš učenik i nadam se da će ovakvi pogledi na medicinu postati vodilja za postavljanje novih protokola u liječenju mnogih kroničnih bolesti pa tako i Hashimotovog tireoiditisa.

Mentorici, doc. dr. sc. Sanji Klobučar Majanović, dr. med., također neizmjerne i veliko hvala na podršci i pomoći pri pisanju rada, a pogotovo pri odabiru teme koja izlazi iz okvira konvencionalnog kliničkog pristupa u liječenju Hashimotovog tireoiditisa. Bio je veliki izazov pisati o području koje je i u znanstvenim krugovima vrlo izazovno te iz godine u godinu obogaćeno novim spoznajama.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	7
2. SVRHA RADA.....	9
3. HASHIMOTOVA BOLEST.....	9
3.1. IMUNOPATOFIZIOLOŠKI ASPEKTI HASHIMOTOVE BOLESTI.....	13
3.2. KLINIČKA SLIKA.....	16
3.3. DIJAGNOZA.....	18
3.3.1. SERUMSKA RAZINA TSH.....	19
3.3.2. SERUMSKE RAZINE T4 I T3.....	19
3.3.3. ODREĐIVANJE SERUMSKIH RAZINA PROTUTIJELA.....	20
3.3.4. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA.....	21
4. LIJEČENJE HASHIMOTOVE BOLESTI – KLASIČNI PRISTUP.....	21
4.1. NADOMJESNA TERAPIJA LEVOTIROKSINOM (LT4).....	22
5. MIKRONUTRIJENTI I SUPLEMENTACIJA.....	24
5.1. JOD.....	24
5.2. SELEN.....	26
5.3. CINK.....	27
5.4. ŽELJEZO.....	29
5.5. VITAMIN D.....	30
5.6. VITAMIN B12 I OMEGA 3 MASNE KISELINE.....	32
6. UTJECAJ PREHRANE NA TIJEK HASHIMOTOVOG TIREOIDITISA.....	33
7. MIKROBIOTA I HASHIMOTOVA BOLEST.....	35
8. PSIHOLOŠKI PRISTUP U LIJEČENJU HASHIMOTOVE BOLESTI.....	38
8.1. MODEL ZDRAVSTVENIH UVJERENJA.....	39

8.2. TEORIJA PLANIRANOGA PONAŠANJA.....	40
8.3. KOGNITIVNO – BIHEVIORALNI MODEL.....	40
8.4. MOTIVACIJA.....	40
9. RASPRAVA .....	44
10. ZAKLJUČAK .....	46
11. SAŽETAK.....	47
12. SUMMARY .....	48
LITERATURA.....	49
ŽIVOTOPIS .....	55

## POPIS KRATICA

AIP – autoimuni protokol (eng. *Autoimmune Protocol*)

ATA – Američko društvo za štitnjaču (eng. *American Thyroid Association*)

anti-TG – antitijela protiv tireoglobulina (eng. *anti-thyroglobulin antibody*)

anti-TPO – antitijela protiv tireoidne peroksidaze (eng. *anti-thyroid peroxidase antibody*)

CD – celijakija (eng. *Celiac disease*)

DM TIP 1 – šećerna bolest tipa 1 (eng. *type 1 diabetes mellitus*)

GMO – genetički modificirani organizam (eng. *Genetically Modified Organism*)

GWAS – studija izučavanja genomske povezanosti (eng. *genome – wide association study*)

HepC – hepatitis C (eng. *Hepatitis C*)

HLA – antigen humanih leukocita (eng. *human leucocyte antigen*)

HSP – protein toplinskog šoka (eng. *heat shock protein*)

HT – Hashimotov tireoiditis (eng. *Hashimoto's thyroiditis*)

IFN- $\alpha$  – interferon alfa (eng. *Interferon alpha*)

HCV – virus hepatitisa C (eng. *hepatitis C virus*)

MHC – molekule tkivne kompatibilnosti (eng. *major histocompatibility complex*)

RA – reumatoidni artritis (eng. *Reumatoid arthritis*)

SIBO – sindrom bakterijskog prerastanja u tankom crijevu (eng. *small intestine bacterial overgrowth*)

SLE – sistemski eritematozni lupus (eng. *Systemic lupus erythematoides*)

T3 – trijodtironin (eng. *tryodthyronine*)

T4 – tiroksin (eng. *thyroxine*)

TSH – tiroidni stimulirajući hormon (eng. *thyroid – stimulating hormone*)



## 1. UVOD

Kada sam započeo studij medicine moj fokus bio je okrenut kirurgiji i upoznavanju metoda koje mogu riješiti probleme bolesti brzo i efikasno. Tada sam smatrao da je jedino kirurgija ta koja pruža takve mogućnosti, a pritom sam se tijekom studija jako zainteresirao i za druga područja u medicini koja su sada za mene jako izazovna. Jedno od takvih područja u medicini je i područje autoimunih bolesti koje sam upoznao učeći patofiziologiju, patologiju i internu medicinu tijekom studija. Tada se to činilo nevjerojatno komplicirano i nemoguće za shvatiti, a tijekom godina nije se činilo puno jasnije. Stoga sam osjetio potrebu pretražiti znanstveno – medicinske baze podataka i probati otkriti granice znanosti kada se radi o jednoj od najčešćih autoimunih bolesti – Hashimotovom tireoiditisu.

Godine 1912. japanski liječnik Hakaru Hashimoto opisao je 4 bolesnika s kroničnom bolešću štitnjače i kliničkom slikom guše u čijem su patohistološkom nalazu navedeni limfocitna infiltracija, fibroza, atrofija parenhima te eozinofilne promjene nekih acinarnih stanica – tada je tu bolest nazvao *struma lymphomatosa*. (1) Hashimotova bolest se često naziva i Hashimotov tireoiditis, kronični limfocitni tireoiditis, autoimuni tireoiditis ili Hashimotov sindrom, a jedna je od najčešćih autoimunih bolesti te endokrinoloških bolesti današnjice. Radi se o godinama poznatoj bolesti čija je patofiziologija već odavna poznata znanstvenicima i stručnjacima, ali i dalje uspjeva iznenaditi i najveće stručnjake svojim raznolikim kliničkim slikama. (2) Postoje varijante da niti postoji guša, niti atrofija štitnjače, niti simptomi hiper ili hipotireoze, ali u krvnoj slici mogu se kvantificirati antitireoidna protutijela koja su dovoljna za dijagnozu Hashimotove bolesti. (1)

Štitnjača je važan endokrinološki organ i žlijezda koja regulira niz metaboličkih procesa u organizmu čovjeka, a s obzirom da je njeno djelovanje rašireno na cijeli organizam, čak i manji poremećaji njene funkcije očituju se na potpuno drugačije načine, s obzirom na različitu osjetljivost receptora na tireoidne hormone u različitim dijelovima tijela. (1)

Štitnjača je važna u regulaciji bazalnog metabolizma pa promjena funkcije dovodi do promjena tjelesne težine, a kako utječe na rast i razvoj organizma, slabiji rad štitnjače u djetinjstvu dovodi do ireverzibilnih psihičkih i somatskih retardacija. Vrlo često poremećaji štitnjače i u odrasloj dobi dovode do različitih stupnjeva promjena raspoloženja i psihičkih poremećaja. Štitnjača utječe i na niz fizioloških procesa (poboljšava inotropiju miokarda, pojačava motilitet crijeva, utječe na brzinu i snagu mišićne kontrakcije) pa su kod bolesti štitnjače, ove funkcije često poremećene. (3)

Ovaj je endokrinološki organ vrlo podložan imunološkim reakcijama, a najčešća patologija u područjima s dovoljnom konzumacijom joda, su autoimuni poremećaji. (2)

Posebno osjetljivo razdoblje u životu žena kada se često javljaju poremećaji štitnjače i tireoidnih hormona u smislu imunoloških poremećaja, a time utječu na razvoj ploda i zdravlje majke, jesu trudnoća i postpartalno razdoblje. (3)

Iako štitnjača nije vitalni organ, itekako utječe na vitalnost svakog pojedinog pacijenta koji boluje od nekog od širokog spektra poremećaja štitnjače i time jako utječe na kvalitetu života i smanjuje osjećaj vlastite dobrobiti i životnosti. (1)

Cilj ovog rada je pregledati recentnu literaturu i sagledati Hashimotovu bolest na integrativan način koji pokušava pronaći rješenja kako bi pogled na ovu bolest promijenili iz «neizlječiva i cjeloživotna» u samo trenutno i promjenjivo stanje koje se može popraviti pa čak i izliječiti. Znanstvena se zajednica kroz zadnjih 10-ak godina okrenula istraživanjima mikronutrijenata koji bi mogli biti predispozicijski čimbenici za razvoj ove bolesti, ali ne samo to – službena «medicina temeljena na dokazima» također je ponukana da ponovno istražuje ponekad vrlo zanemarene čimbenike poput psihološkog stanja pacijenta, razine motivacije bolesnika za rješavanjem zdravstvenih problema, ali i korištenje nemedicinskih i psiholoških tehnika poput neuro-lingvističkog programiranja i drugih motivacijskih i psihoanalitičkih tehnika da bi u pacijentu pokrenula promjenu. Zašto je to ključno?

Već se desecima godina pokušava otkriti ključ u kojemu leži rješenje patofiziologije autoimunih bolesti. Suvremena imunologija i patofiziologija već je istražila mnoge mehanizme razvoja autoimunih bolesti, ali misterij nastanka i trigera za razvoj nije pronađen niti u genima.

(1) Logika razvoja autoimunih bolesti vrlo je kontroverzna, a dosadašnja istraživanja patofizioloških mehanizama ne mogu u cijelosti objasniti razloge nastajanja autoimunih bolesti.

(3)

Stoga, u posljednje vrijeme fokus istraživanja našao se izvan molekula imunološkog sustava jer je dobro pitanje – je li ljudski organizam zbilja sposoban napadati sam sebe ili ipak postoje zasada neistraženi mehanizmi okolišnih čimbenika koji zajedno potiču razvoj kako Hashimotove bolesti, tako i drugih autoimunih bolesti. (1)

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovoga rada je prikazati važnost integrativnog pristupa u liječenju Hashimotove bolesti kroz pregled recentne medicinske literature. Pregled literature izvršen je tijekom travnja, svibnja i lipnja 2020. u znanstvenim bazama podataka PubMed, UpToDate, Google Scholar i Cohrane.

## **3. HASHIMOTOVA BOLEST**

Iako je nedostatak joda i dalje vodeći uzrok hipotireoze u svijetu, Hashimotova bolesti ili Hashimotov tireodiditis je najčešći uzrok hipotireoidizma u područjima u svijetu gdje ljudi u prehrani konzumiraju dovoljno joda, odnosno gdje nema jodne insuficijencije. (3) Hashimotov tireodiditis je jedna od najčešćih autoimunih bolesti, ali i endokrinoloških bolesti današnjice, a posebno se javlja u žena srednje životne dobi. Prezentira se limfocitnom infiltracijom tkiva štitnjače, a u čast autoru koji ju je prvi opisao 1912. godine, naziva se i Hashimotova bolest. (1)

Incidencija ove bolesti procjenjuje se na 19-27 slučajeva na 1000 žena godišnje te 1,6-2,3 na 1000 muškaraca godišnje, dok je povišenje TSH zamijećeno u 7,5% žena i 2,8% muškaraca svih dobnih skupina. (4)

Prevalencija autoimunih poremećaja štitnjače procjenjuje se na oko 5%, a obuhvaća i Gravesovu i Hashimotovu bolest. Smatra se da je prevalencija povišene razine antitireoidnih protutijela u populaciji još i veća, a svi ti pacijenti spadaju u subkliničke oblike autoimunih bolesti štitnjače. (5) U studiji prevalencije bolesti štitnjače u državi Colorado, SAD, koja je uključila 25 862 odrasla sudionika, prevalencija povišenog TSH kod simptomatskih i asimptomatskih sudionika je iznosila 9,5%, s većim udjelom žena. (6)

Mnogi su rizični čimbenici povezani s nastankom Hashimotove bolesti. Kao što je već napomenuto žene više obolijevaju i to 10 – 15 puta češće nego muškarci. Ovo se stanje može javiti u svim dobnim skupinama, ali najčešće kod sredovječnih ljudi oko 40-te godine života ili nešto ranije već u 30-ima, tako da možemo reći da je najveća incidencija zapažena između 30-te i 50-te godine života. Također, zaključeno je da se prevalencija hipotireoidizma povećava s godinama i kod muškaraca i kod žena te da je vrlo je često povezana s drugim autoimunim bolestima kao što su celijakija, reumatoidni artritis, perniciozna anemija, Adisonova bolest, vitiligo, itd., i to s prevalencijom od 14,3%. (4) Pojavu više autoimunih bolesti istovremeno nazivamo pojmom poliautoimunost. Takve kliničke slike kod sve više pacijenata dovele su do stvaranja novih hipoteza koje pojavu poliautoimunosti povezuju s generaliziranom disregulacijom imunološkog sustava koja dovede do istovremene pojave više autoimunih bolesti kod jednog pacijenta. HT se češće javlja unutar obitelji u kojima postoje članovi koji već imaju HT ili neku drugu autoimunu bolest (RA, DM tip 1, SLE). (7) Osim toga, osobe koje su bile izložene velikim količinama radioaktivnog zračenja također imaju povećan rizik za razvoj HT-a. (8)

Autoimune bolesti štitnjače veću pojavnost imaju u područjima gdje stanovništvo ima veću stopu deficijencije joda, a osim toga sve značajniju ulogu u patogenezi dobivaju i selen i cink jer je pokazano da u područjima gdje odraslo stanovništvo i djeca imaju smanjene koncentracije ovih mikronutrijenata, češće razvijaju autoimune poremećaje štitnjače. To se događa zato što je štitnjača organ koji sadrži najveće koncentracije selena i cinka u ljudskom tijelu, zbog velike količine proteina koji ugrađuju te mikronutrijente, koji su vrlo važni u funkciji samog organa (selenoproteini, cinkoproteini). (1) Osim toga pušenje je povezano s većim rizikom za oboljenje od Gravesove bolesti, a kontradiktorno tome cigaretni dim smanjuje rizik od hipotireoze i sudjeluje kao čimbenik smanjenja prevalencije antitireoidnih protutijela. (3) Također, neki lijekovi potiču razvoj autoimunih bolesti štitnjače. Primjerice litij se povezuje s povećanom prevalencijom tireoidnih protutijela i hipotireoze. Uzimanje amiodarona povezuje se s indukcijom tireotoksikoze koja može biti triger za nastanak tireoidne autoimunosti. Nadalje, brojne studije istražuju povezanost akutnih i kroničnih virusnih infekcija s razvojem autoimunih bolesti štitnjače, iako do sada rezultati nisu bili dovoljno uvjerljivi i nisu dokazali direktnu povezanost. Recentne studije dokazale su jaku povezanost između kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) i razvoja autoimunosti u štitnjači, kako kod odraslih (9, 10), tako i kod djece. (11) Poremećaji štitnjače promatrani kod osoba s HCV infekcijom, karakterizirani su visokim rizikom za razvoj autoimunosti i visokim koncentracijama anti-tireoperoksidaznih antitijela (anti-TPO). U pacijenata s miješanom krioglobulinemijom i hepatitisom C (HepC) studije su pokazale visoki rizik za razvoj tireoidne autoimunosti. Jedna case – control studija pokazala je da se pozitivitet na anti-TPO i/ili anti-TG javlja češće kod HCV – seropozitivnih pacijenata nego kod HCV – negativnih kontrola. (12) Kod takvih pacijenata, kao i kod pacijenata s kroničnim HepC učestalije se javljao papilarni karcinom štitnjače. (13-15) Također, kod pacijenata s kroničnim HepC pronađen je HCV u stanicama štitnjače. (16, 17) In vitro studija pokazala je da se humani tireociti mogu inficirati HCV-om te to snažno upućuje na

moгуćnost da HCV kronična infekcija moųe dovesti do autoimunih bolesti Ńtitnjaće, a i odigrati ključnu ulogu u njihovom razvoju. (18) Osim toga, čak i lijećenje pacijenata interferonom  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) moųe dovesti do razvoja tireoidne autoimunosti jer se pokazalo da otprilike 40% pacijenata na toj terapiji razvije neki od poremećaja Ńtitnjaće. IFN- $\alpha$  - inducirani tireoiditis moųe se manifestirati kao ne autoimuni destruktivni tireoiditis, uzrokovan toksićnim ućinkom lijeka, ali i kao autoimuni tireoiditis, uzrokovan stimulacijom imunoloŃkog sustava (bilo da se radi o Gravesovoj ili o Hashimotovoj bolesti). (19-21) Osim okoliŃnih ćimbenika koji mogu biti rizićni faktori za razvoj tireoidne autoimunosti i genetski ćimbenici igraju vaųnu ulogu, a mnoge su studije pokuŃavale odgovoriti na vjećno pitanje genetske podloge Hashimotove bolesti. Velika danska studija s monozigotnim blizancima, objavljena 2000. godine, dala je jedan od ključnih odgovora. U ispitivanje je bilo ukljućeno 2945 parova blizanaca roćenih izmeću 1953. i 1972. godine. Rezultati su pokazali da je pojavnost hipotireoze, odnosno autoimunog tireoiditisa znaćajno veća kod monozigotnih nego u dizigotnih blizanaca. (1) I brojne su druge studije pokuŃale razjasniti o kojim se genima toćno radi. Tako je identificirano nekoliko gena povezanih s većim rizikom za razvoj HT-a i s većom prevalencijom antitireoidnih protutijela. Osim klasićne homo ili heterozigotnosti, utvrćeno je da čak i polimorfizmi pojedinih nukleotida mogu biti trigeri za razvoj bolesti. (5) PPTN22 gen je ukljućen u T-stanićno signaliziranje kroz pojedine molekule koje sudjeluju u stvaranju T stanićnog receptora (TCR). CTLA4 gen igra ključnu ulogu u blokiranju T-stanićnog signaliziranja. (5) HLA klasa 2 molekula sudjeluje u prezentiranju egzogenih antigena koje prepoznaju CD4+ T-pomagaćke stanice. (22) IL2RA kodira CD25 molekulu na T-reg stanicama, a njezina uloga je smanjenje T-stanićne aktivnosti. (23) U case-control studijama, genome-wide association studijama (GWAS) i s Immunochip tehnikom pronaćeni su i drugi geni koji se povezuju s razvojem tireoidne autoimunosti. FCRL3 gen je vaųan kod sazrijevanja B limfocita i smatra se da moųe utjecati na ekspresiju B-stanićnog signaliziranja. (5) HLA klasa

I molekula igra ključnu ulogu u prezentiranju endogenih antigena, kao što su virusni antigeni, a prezentiraju se CD8+ T limfocitima. Tako je utvrđeno da HLA-DR 3 povećava vjerojatnost za oboljenje od Gravesove ili Hashimotove bolesti za 2-6x, a HLA-DR 4 i 5 povećavaju vjerojatnost od strumogene hipotireoze za 5x. Osim toga HLA-DR 5 je povezan s češćom pojavom postpartalnog tireoiditisa. Nasuprot tome HLA-DR B107 povezuje se s protektivnom ulogom za pojavnost tireoidne autoimunosti. (22) GDCG4p14 je molekula prezentirana od CD4+ T – pomoćničkih limfocita i CD8+ T limfocita. (5) BACH2 gen je izražen u maturaciji B limfocita i smatra se da sudjeluje u kontroli razvoja B limfocita i produkciji antitijela pa tako i tireoidnih autoantitijela. (24) RNASET2 gen je izražen kod CD4+ i CD8+ T limfocita. FOXE1 gen je uključen u morfogenezu štitne žlijezde tako da veže elemente u promotorskim regijama za tireoglobulin (Tg) i tireoidnu peroksidazu. (23) Zanimljivo je da od 11 gena povezanih s razvojem tireoidne autoimunosti, čak 7 je uključeno u funkcioniranje T stanične imunosti, a to snažno sugerira važnost T limfocita u imunopatogenezi kako svih autoimunih bolesti štitnjače, tako i Hashimotove bolesti. (5)

### **3.1. IMUNOPATOFIZIOLOŠKI ASPEKTI HASHIMOTOVE BOLESTI**

Hashimotova bolest je autoimuna upala štitne žlijezde obilježena limfocitnom infiltracijom tkiva štitnjače i stvaranjem autoantitijela usmjerenih na nekoliko tipičnih antigena u tkivu štitnjače. Najčešće je to tireoglobulin, protein veličine 670kD koji ima važnu ulogu u sintezi tireoidnih hormona, tiroksina (T4) i trijodtironina (T3). Osim tireoglobulina, drugi najčešći antigen od najveće kliničke važnosti kod HT na koji se stvaraju autoantitijela je tireoidna peroksidaza (TPO), poznata još i kao mikrosomalni antigen. Pokazalo se da postoje dva epitopa na koje se razvijaju monoklonska antitijela, A i B epitop. Za imunološku reaktivnost je više odgovoran B epitop, za koji je pronađena genetska povezanost. (3) Treći autoantigen na koji se razvijaju autoantitijela je TSH receptor. Razvijaju se dvije vrste protutijela kod tireoidne

autoimunosti, stimulirajuća (TSI – eng. *Thyroid Stimulating Immunoglobulins*) i blokirajuća (TBII - eng. *Thyrotrophin Binding Inhibitory Immunoglobulins*) protutijela, gdje prva aktiviraju i potenciraju rad štitnjače, a druga blokiraju i uzrokuju hipotireozu. (5) Identificirani su i drugi autoantigeni od kojih su značajniji Na/I simporter, pendrain (apikalni protein koji regulira ulazak joda u tireocit) i dr. Osim humoralnog, razvija se i stanični tip autoimunosti. Tireociti su specifični jer su ujedno i antigen prezentirajuće stanice, a u ekspresiji MHC molekula uspješni su kao i makrofagi. Interferoni izlučeni od strane limfocita T stimuliraju ekspresiju tih molekula na tireocitima čime aktiviraju CD4+ T limfocite, a kada dođe do ekspresije MHC klase 1 molekula na membranama tireocita, budu prepoznate i od strane CD8+ T limfocita. (3) Na pitanje o isključivo nasljednoj ili okolišnoj osnovi Hashimotove bolesti nema jednoznačnog odgovora. Sve osobe koje imaju genetsku predispoziciju ne razviju autoimunost, isto kao što i osobe koje imaju mnoge rizične faktore, sa ili bez genetske podloge, također nužno ne razviju bolest. Iako je izračunato da genetski faktori dominiraju, s oko 80% utjecaja na razvoj autoimunih bolesti štitnjače, i okolišni čimbenici ostvaruju veliki utjecaj. Neki od najvažnijih su pušenje, preveliki unos joda, nedostatak selena i cinka, onečišćenje okoliša, manjak vitamina D, infektivna stanja, fizički i emocionalni stres, a od fizioloških stanja ističu se vrlo stresni životni periodi kao što su: nagli rast, pubertet, trudnoća, menopauza i starenje. (24) Postoji nekoliko mogućih mehanizama koji su odgovorni za razvoj Hashimotovog tireoiditisa. Oni uključuju najvažnije mehanizme koji opisuju nastanak i drugih autoimunih bolesti. To su: molekularna mimikrija, lokalna aktivacija stanične imunosti, povećana ekspresija HLA antigena u štitnjači i apoptoza tireocita uvjetovana Fas ligand-Fas interakcijom. (1)

1. MOLEKULARNA MIMIKRIJA – prema ovoj teoriji bolest nastaje reakcijom na neki od stranih antigena (virusi, bakterije, proteinske molekule iz hrane) koji su slični endogenim supstancama u tijelu – u ovom slučaju slični su molekulama na membranama tireocita. Npr. bakterije i ljudi na membranama imaju heat-shock proteine (HSP) te se tijekom bakterijske



infekcije može dogoditi reakcija T limfocita na bakterijske proteine, a nakon toga stvorena antitijela mogu križno reagirati s ljudskim heat-shock proteinima. Ako je pritom križna reakcija nastala na proteinu koji se nalazi u štitnjači nastat će tireoiditis. Ovakve reakcije češće su kod HLA predisponiranih osoba.

2. LOKALNA AKTIVACIJA – ukoliko se virusna reakcija dogodi u štitnjači ili nespecifični limfociti unutar tkiva štitnjače spontano budu aktivirani doći će do otpuštanja citokina, koji će moći aktivirati lokalne tireoidno-specifične T limfocite. Ovakav efekt dokazan je na animalnim modelima inzulitisa te autoimunog tireoiditisa.

3. POVEĆANA EKSPRESIJA HLA ANTIGENA – HLA molekule razreda 2 pojavljuju se na membranama tireocita u osoba s Hashimotovim tireoiditisom, ali ne i kod zdravih osoba – takvu ekspresiju mogu primjerice inducirati IFN-gama i neki drugi produkti T limfocita ili mogu biti inducirani od strane virusa. Dokazi snažno podupiru hipotezu da infekcije mogu inducirati ovakvu promjenu na tireocitima, a ukoliko do njih dođe, tireociti mogu reagirati kao antigen – prezentirajuće stanice i kao takve inducirati tireoidnu autoimunost.

4. APOPTOZA TIREOCITA – je središnji patohistološki fenomen kod Hashimotove bolesti. Ukoliko dođe do razvoja autoimunog tireoiditisa, tireociti počnu izražavati različite receptore apoptoze, uključujući Fas i Fas ligand – kao posljedicu citokinske aktivacije od strane antigen-prezentirajućih stanica i Th1 stanica. Aktivacija sustava Fas – Fas ligand uzrokuje apoptozu, a u ovom slučaju obje molekule budu stvorene od strane tireocita i na taj način se inducira auto-apoptoza. Studije su pokazale da svaki događaj koji dovede do produkcije IL-1b može inicirati apoptozu tireocita izazvanu samim tireocitima. Ovaj je mehanizam vrlo važan za razvoj autoimunosti, destrukcije tkiva štitnjače i progresiju same bolesti. (2) Gotovo svi pacijenti s visokim serumskim koncentracijama protutijela protiv jednog ili više tireoidnih antigena pokazuju sljedeće patohistološke promjene štitnjače: difuznu limfocitnu infiltraciju tkiva

(predominantno tireoidno specifičnih B i T limfocita), destrukciju folikula štitnjače i limfoidne germinative centre. Limfociti T i plazma stanice pogotovo se mogu vidjeti između folikularnih stanica unutar folikula štitnjače, a taj fenomen zovemo peripoleza. Za razvoj samih limfoidnih folikula i limfnih žila unutar tkiva štitnjače posebno su važni lokalni citokini i kemokini. Također, može se vidjeti i fibroza tkiva, a osim toga vrlo se često pojavljuje i hiperplazija folikularnih stanica, koja se povezuje s povećanom razinom TSH. Takva slika pogotovo se često može vidjeti kod pacijenata s težim oblikom bolesti, a fibrozna reakcija može biti i dominantna promjena koja je česta kod pacijenata s Reidelovim tireoiditisom. (2) Ovi znakovi su patognomonični za tireoiditis, a uz povišene serumske razine antitijela, odmah možemo potvrditi da se radi o autoimunome tireoiditisu. S obzirom na prethodno uzetu anamnezu, fizikalni pregled i laboratorijske nalaze, zaključujemo radi li se o Gravesovoj ili o Hashimotovoj bolesti. (1)

### **3.2. KLINIČKA SLIKA**

Bilo da se radi primarno o bolesti štitnjače ili bolesti koja je nastala kao rezultat poremećaja na razini hipotalamusa ili hipofize, klinička slika hipotireoze gotovo uvijek varira s obzirom na serumsku razinu hormona te brzinu razvoja i destrukcije parenhima štitnjače. Općenito se svi simptomi mogu lakše tolerirati kada se gubitak funkcije štitnjače događa postepeno (kao kod većine primarnih bolesti štitnjače), za razliku od akutnih događaja poput totalne tireidektomije ili kod abruptnog snižavanja doze nadomjesne hormonske terapije, kod kojih uslijed naglog smanjenja koncentracije hormona dolazi do brze i nagle dekompenzacije što osobe teško podnose.

Simptomi i znakovi hipotireoze većinom su posljedica jedne od sljedećih dviju promjena uzrokovanih sniženom razinom hormona štitnjače:

1. Generalizirano usporavanje metabolizma – umor, usporeni govor i pokreti, poremećaj koncentracije i pamćenja, intolerancija hladnoće, konstipacija, porast tjelesne mase (ne ekstremna pretilost), oslabljeni duboki tetivni refleksi, bradikardija

2. Nakupljanje glikozaminoglikana u intersticiju mnogih tkiva i organa – oslabljena kosa, koža i nokti, podbuhlost lica, makroglosija – ovi simptomi i znakovi češće se vide kod mlađih pacijenata, a kod starijih se pojavljuju u kasnijoj dobi nakon duljeg trajanja bolesti.

Simptomi, znakovi i promjene prema organskim sustavima:

1. KOŽA – hladna i suha, zbog smanjenog protoka u krvnim žilama. U epidermisu postoji sloj atrofičnih keratinocita, a zbog hiperkeratoze koža postaje gruba i suha. Ostale promjene: smanjeno znojenje, diskoloracije kože, miksedem, gruba kosa koja pojačano opada, lomljivi nokti

2. OČI – periorbitalni edemi

3. KRVOTVORNI SUSTAV – sklonost krvarenju zbog hipokoagulabilnog stanja induciranog hipotireozom, najčešće uzrokovanog stečenim von Willebrandovim sindromom tipa 1; normocitna normokromna hipoproliferativna anemija, rjeđe perniciozna (makrocitna) anemija

4. KARDIOVASKULARNI SUSTAV – smanjeni udarni volumen srca (smanjena kontraktilnost i frekvencija srca), hipertenzija, perikardijalni izljevi, hiperkolesterolemija, hiperhomocisteinemija

5. RESPIRATORNI SUSTAV – umor, dispneja, kratkoća daha, hipoventilacija (slabost mišića), smanjena moć kompenzacije pluća u hipoksiji ili hiperkapniji, sleep apneja (makroglosija), češći rinitisi

6. GASTROINTESTINALNI SUSTAV – konstipacija (smanjena pokretljivost crijeva), smanjeni prag osjećaja za okuse, atrofija sluznice želuca, celijakija (češća pojavnost kod pacijenata s HT), nealkoholna masna promjena jetre, porast tjelesne težine, ascites (rijetko)

7. REPRODUKTIVNI SUSTAV – oligoamenoreja, hipermenoreja, menoragija i nepravilni ciklusi kod žena (ostaju nepravilni čak i nakon uvođenja nadomjesne hormonske terapije), infertilitet, povećana vjerojatnost spontanog abortusa, snižena razina spolnih hormona, sniženi libido, erektilna disfunkcija, odgođena ejakulacija, alterirani spermogram
8. ŽIVČANI SUSTAV – kognitivni poremećaji, demencija, Hashimotova encefalopatija (konvulzivni napadaji, poremećaj svijesti), poremećaji pokreta, poremećaji pamćenja, polineuropatije, miopatije, distonije, gubitak sluha, disfonija, glavobolje, sindrom karpalnog tunela, miksedemska koma (životno ugrožavajuće stanje precipitirano traumom, hladnoćom, infekcijom ili predoziranjem opijatima ili hipnoticima; hipotermija, hiperkapnija, hiponatrijemija)
9. MUSKULOSKELETNI SUSTAV – slabost mišića, mijalgije, grčevi – povišena razina CK; bolovi u zglobovima, zakočenost

### **3.3. DIJAGNOZA**

Simptomatologija Hashimotove bolesti vrlo je nespecifična i raznolika te se samo na temelju kliničke slike i fizikalnog pregleda ne može sa sigurnošću reći o kojoj se dijagnozi radi. Stoga, u potvrdi dijagnoze važnu ulogu ima laboratorijska dijagnostika, a ponekad i druge dijagnostičke metode poput ultrazvuka (UZV), scintigrafije i/ili iglene biopsije. (3)

Kod sumnje na hipotireozu, potrebno je odrediti serumsku razinu TSH (tireotropin-stimulirajući hormon) i slobodnog tiroksina (fT4). Primarnu hipotireozu karakterizira nalaz povišenog TSH i sniženog T4. Ukoliko pacijent ima povišeni TSH, a normalnu razinu T4, može se raditi o subkliničkoj hipotireozu. Osim toga u početnim fazama bolesti TSH može biti snižen, a T4 povišen jer uslijed razaranja tireocita može doći do oslobađanja ranije stvorenih hormona štitnjače i prolazne hipertireoze. Nalaz snižene razine fT4 uz snižen ili neprimjereno «normalan» TSH, ukazuje na sekundarnu hipotireozu. (26)

### **3.3.1. SERUMSKA RAZINA TSH**

Normalna serumska razina TSH varira s obzirom na promatranu populaciju te s obzirom na dob. Mlađe odrasle osobe imat će razinu TSH u serumu na nižim vrijednostima između 0,3 – 3,63 mU/L (26). Studija provedena u SAD-u pokazala je da se normalne razine TSH u serumu kreću između 0,4 – 2,5 mU/L. Rezultati NHANES III studije ukazuju da starija populacija ima razinu TSH višu nego populacija u dobi od 20 do 29 godina te su na uzorku od 16 533 odrasle jedinice, s isključivanjem onih čije su razine autoantitijela bile povišene ustanovili, da se vrijednosti TSH kreću između 3,56 – 7,49 mU/L. Većina laboratorija za gornju granicu razine TSH uzima vrijednosti 4,5 – 5 mU/L. Ali ostaje upitno, treba li osobe sa serumskim razinama TSH između 5 – 10 mU/L smatrati subklinički hipotireoidnim ili ne. Zasiurno vrijednosti TSH više od 10 mU/L treba smatrati povišenima, a sve ostale treba promatrati u kontekstu referentnih vrijednosti pojedinih laboratorija, a liječenje individualizirati prema svakom pacijentu zasebno, odnosno treba dobro razmotriti uvođenje nadomjesne terapije hormonima štitnjače osobama, koje se laboratorijski smatraju hipotireoidnim, a nemaju većih simptoma ili problema. (27)

### **3.3.2. SERUMSKE RAZINE T4 I T3**

Tiroksin (T4) je hormon štitnjače koji je 99,97% vezan za proteine plazme i to većinom za TBG (tiroksin-vezajući globulin), a samo ostatak u obliku slobodnog T4 je biološki aktivan, tj. sposoban vezati se za odgovarajuće receptore. Laboratorijski se mogu odrediti koncentracije obje frakcije, no klinički je značajnije odrediti slobodni T4 u serumu. Trijodtironin (T3) je hormon štitnjače koji se također nalazi u krvi vezan za proteine plazme, ali je za razliku od T4, vezan većinom na albumine. T3 je biološki aktivniji i dominantno nastaje dejodinacijom T4 na periferiji. Normalne razine hormona T4 i T3 također variraju među laboratorijima. Tipična referentna vrijednost za T4 je 4,6 – 11,2 mcg/dL (60 – 145 nmol/L), a razina T3 normalno varira između 75 – 195 ng/dL (1,1 – 3 nmol/L).

Mjerenje koncentracije rT3 koristi se za procjenu rijetkih stanja poput potrošne hipotireoze ili mutacija MCT8 ili SPB2 gena te je u praksi njegova vrijednost vrlo ograničena. Mjeri se također da bi se opravdalo korištenje preparata za ubrzavanje konverzije T4 u T3. (28)

### **3.3.3. ODREĐIVANJE SERUMSKIH RAZINA PROTUTIJELA**

Rutinski se serumska razina anti-TPO (antitireoperoksidazna protutijela) ne određuje jer većina pacijenata s primarnom hipotireozom ima povišen titar protutijela uslijed kronične autoimune upale štitnjače. Čak i pacijenti s normalnim nalazima hormona ponekad mogu imati povišene razine anti-TPO. Takvi pacijenti imaju kroničnu autoimunu upalu štitnjače bez kliničkog hipotireoidizma.

Mjerenje anti-TPO od najveće je važnosti kod pacijenata sa subkliničkim hipotireodizmom, koji imaju povišenu razinu TSH, a normalnu serumsku koncentraciju T4. Ukoliko se kod takvih pacijenata otkrije pozitivitet na anti-TPO, tada sa sigurnošću možemo reći da se radi o Hashimotovoj bolesti.

Osim anti-TPO mogu se mjeriti i anti-TG (antitireoglobulinska protutijela). Mjerenje nije nužno za dijagnozu Hashimotove bolesti. Kod osoba s karcinomom štitnjače koje nakon totalne tireoidektomije moraju učestalo kontrolirati razine tireoglobulina u serumu, ponekad razine anti-TG mogu interferirati s tim nalazom pa je mjerenje koncentracije tireoglobulinskih protutijela nužno kod takvih pacijenata.

Važno je napomenuti da oko 5-10% osoba s Hashimotovim tireoiditisom nema povišeni titar niti anti-TPO niti anti-TG, ali ima jasne ultrazvučne promjene koje ukazuju na autoimunu bolest štitnjače. (3)

### **3.3.4. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA**

Ultrazvučne promjene štitnjače najčešće se pojavljuju sukladno s razvojem kliničke slike HT-a. Što su laboratorijski nalazi više poremećeni, a razina anti-tireoidnih antitijela viša, to i UZV nalaz pokazuje veća odstupanja. (26)

Ultrazvučnim pregledom štitnjače možemo odrediti veličinu štitnjače, ehostrukturu koja može biti uredna (uniformno ehogena), difuzno ili nodozno promijenjena. Autoimune bolesti štitnjače mogu se prepoznati zbog karakterističnog ultrazvučnog nalaza hipoehogene štitnjače s ehogenim tračcima i nepravilnim konturama režnjeva. (3) Uz štitnjaču se mogu vidjeti reaktivni limfni čvorovi, najčešće uz donje polove režnjeva i istmus, tako da se već na temelju pregleda štitnjače ultrazvukom može postaviti dijagnoza autoimune bolesti štitnjače. (26)

U autoimunim bolestima folikuli štitnjače često sadržavaju malo ili ništa koloida te može biti prisutna veća proliferacija folikularnog epitela i limfocitna infiltracija. Zbog toga na UZV-u se vidi hipoehogeno tkivo štitnjače, a često se registriraju i ograničena mjesta hiperehogenosti koja nastaju kada histološke promjene nisu zahvatile cijelu štitnjaču, već su pojedina područja zadržala urednu folikularnu strukturu. (3)

UZV nalaz je naročito važan u dijagnostici HT-a sa slikom subkliničke hipotireoze, odnosno kada kliničar nije siguran treba li pacijent uzimati nadomjesnu hormonsku terapiju ili ne. Također, u slučajevima kada osoba nema povišenu razinu protutijela, za dijagnozu je dovoljno da UZV slika pokaže karakteristične promjene. (25)

## **4. LIJEČENJE HASHIMOTOVE BOLESTI – KLASIČNI PRISTUP**

Dosadašnja liječnička praksa je pokazala da većina osoba s hipotireozom i dijagnozom Hashimotove bolesti zahtjeva cjeloživotno liječenje. Ono se sastoji od neprekidne hormonske nadomjesne terapije, osim ako se radi o prolaznom subakutnom tireoiditisu ili reverzibilnom hipotireoidizmu, primjerice uzrokovanim uzimanjem nekog tireotoksičnog lijeka. Cilj terapije

je postići eutireoidno stanje, koje se ostvari u većine pacijenata uzimanjem sintetski proizvedenog hormona štitnjače, levotiroksina (LT4). Iako se smatra da adekvatno liječenje s postignutim eutireoidnim stanjem rješava sve kliničke manifestacije bolesti, mnogim pacijentima potrebno je dugo vremena da to postignu, a neki nažalost nikada u potpunosti ne riješe kronične tegobe uzrokovane hipotireoidizmom. Liječenje se provodi u skladu sa smjericama za liječenje hipotireoidizma referentnih stručnih društava, kao što je primjerice Američko društvo za štitnjaču. (29)

Ciljevi liječenja hipotireoze pa tako i HT-a su: umanjene simptoma, normalizacija serumske razine TSH, umanjene razine gušavosti i izbjegavanje predoziranja (jatrogena tireotoksikoza). Ciljne vrijednosti serumske koncentracije TSH kod nadomjesnog hormonskog liječenja su između 0,5 – 5,0 mU/L. Većina svjetskih laboratorija smatra da se normalnim vrijednostima TSH smatraju rezultati do 5 mU/L. U posljednje vrijeme pokazalo se da 95% mladih, eutireoidnih ljudi ima vrijednosti TSH između 0,4 i 2,5 mU/L. Stoga se razvio trend da se hipotireozom smatraju svi rezultati TSH iznad vrijednosti od 2,5 mU/L. Treba znati da su koncentracije TSH povišene u starijih osoba, stoga se kod starijih pacijenata toleriraju više vrijednosti TSH, gdje gornju granicu predstavlja vrijednost od 7,5 mU/L kod 80-godišnjaka. Upitno je treba li vrijednost TSH između 2,5 i 5 mU/L označiti kao hipotireoidizam ili ne. (8) Gušavost se nakon hormonskog nadomjesnog liječenja smanji u oko 80% pacijenata, što se povezuje s padom razine TSH zbog smanjene sekrecije do koje dolazi zbog inhibirajućeg učinka levotiroksina na hipotalamus i hipofizu (negativna povratna sprega). (3)

#### **4.1. NADOMJESNA TERAPIJA LEVOTIROKSINOM (LT4)**

Terapija izbora kod liječenja hipotireoidizma je sintetski proizvedeni nadomjestak tiroksina – levotiroksin (LT4). T4 je prohormon, koji ima vrlo nisku intrinzičnu aktivnost. U perifernim tkivima događa se dejodinacija T4 koji se na taj način pretvori u trijodtironin – T3, čija je



biološka aktivnost vrlo visoka. U procesu dejodinacije nastane 80% dnevno stvorenog T3 u zdravih ljudi. Prilikom peroralnog uzimanja lijeka apsorbira se između 70 – 80% doze sintetskog T4, a s obzirom na to da je vrijeme poluraspada vrlo dugačko, oko 7 dana, dovoljno je terapiju uzimati jednom dnevno u odgovarajućoj dozi. Lijek je dostupan u obliku tablete ili u tekućem obliku. Većina pacijenata uzima lijek u obliku tablete, a tekući oblik se preporuča pacijentima s malapsorpcijom ili nakon barijatrijske kirurgije jer je apsorpcija tekućeg oblika levotiroksina nešto veća nego onoga u obliku tablete. (8)

Puna doza nadomjestka T4 za odrasle tireoidektomirane osobe prosječno iznosi 1,6 mcg/kg (112 mcg/dan za prosječnu osobu mase 70 kg). Navedeni izračun bolje korelira sa stvarnim potrebama kod osoba normalnog indeksa tjelesne mase (ITM). Ovakva doza najčešće pomaže u vraćanju razine TSH na normalne vrijednosti unutar 6 do 8 tjedana. Kod bolesnika s HT-om nadomjesno liječenje obično se započinje s dozom od 25-50 mcg LT4 te se postupno titrira. Brzina prilagodbe doze ovisi o dobi, težini kliničke slike i komorbiditetima. Nakon što je postignuta eutireoza, dovoljno je razinu TSH provjeravati svakih 6-12 mjeseci. Ako pacijent ima visoku životnu dob, arterijsku hipertenziju, zatajivanje srca, dijabetes ili je prethodno doživio infarkt te ima bolest koronarnih krvnih žila, od posebne je važnosti terapiju započeti nižom dozom, a potom dozu postupno povećavati dok se srce i kardiovaskularni sustav ne kondicioniraju na nove razine hormona. Nadomjesna hormonska terapija najčešće ne uzrokuje nuspojave, pogotovo ako se doza precizno i polako titrira. Previsoke doze levotiroksina mogu uzrokovati neke ozbiljne smetnje kao što su primjerice aritmije ili ekcesivni gubitak koštane mase. Vrlo je važno pacijentu objasniti da ne smije preskakati pojedine doze, već redovito svakodnevno uzimati preporučenu terapiju. Također, pacijenta treba upozoriti da neke tvari iz hrane mogu smanjiti apsorpciju lijeka poput željeza ili multivitamina koji ga sadrže, kalcija, hrane bogate vlaknima te lijekova poput alumijevog hidroksida i sukralfata, koji se koriste u terapiji dispepsije. Stoga se lijek uzima ujutro natašte najmanje 30 minuta prije prvog obroka,

odnosno prve jutarnje kave ili čaja ili bilo kojeg proizvoda koji u sebi sadrži kofein ili teine.  
(29)

Postoje terapijski pokušaji da se uz levotiroksin (LT4) uvede i T3 kao nadomjesni hormon, ali je praksa pokazala da takva terapija nije dovela do značajnih poboljšanja u usporedbi s uzimanjem samo levotiroksina. Kombinacije T3 i T4 kao nadomjesne hormonske terapije mogu dovesti do značajnog porasta aktivnog hormona T3, što može uzrokovati palpitacije, nemir, osjećaj anksioznosti i probleme sa spavanjem. Postoje i neki «prirodni» nadomjesci hormona štitnjače, odnosno ekstrakti štitnjača nekih životinja, primjerice svinja, koji najčešće sadrže i T3 i T4, ali takve vrste preparata mogu biti vrlo nepredvidljivog djelovanja s obzirom na neustaljene količine hormona te činjenicu da hormoni dolaze iz jedinki druge vrste, stoga se uzimanje takvih «prirodnijih» verzija, ne preporuča. (8)

## **5. MIKRONUTRIJENTI I SUPLEMENTACIJA**

### **5.1. JOD**

Jod je esencijalan za proizvodnju hormona štitnjače, a manjak joda može dovesti do poremećaja rada štitnjače u smislu hiper ili hipotireoidizma. Jod je naročito važan kod dojenčadi i djece u najranijim fazama razvoja jer kada u tome razdoblju postoji deficijencija nastaju poremećaji u razvoju kognitivnih sposobnosti i fizičkog rasta. (30)

U zapadnjačkoj prehrani glavni izvor joda se nalazi u jodiranoj morskoj soli, koja se svakodnevno koristi u pripremanju obroka. S obzirom na veliku količinu soli koja se koristi u kućanstvima, vrlo je neobično da se u razvijenome svijetu javi deficijencija ili manjak joda. (31) Vrlo je važno pritom znati da potpuna ili izrazita deficijencija joda može uzrokovati gušu i hipotireoidizam jer unatoč pokušaju kompenzacije štitnjača neće moći sintetizirati dovoljno tireoidnih hormona. Također, treba uzeti u obzir rezultate epidemioloških istraživanja koja su pokazala da je uzimanje nadomjestaka joda u populaciji s jodnom deficijencijom dovelo do

povećanja prevalencije subkliničkog hipotireoidizma i tireoidne autoimunosti, no ostalo je nejasno je li se pritom radilo o trajnim ili o prolaznim promjenama. (32) Kod blage deficijencije joda, štitnjača uspijeva kompenzirati taj nedostatak, ali pritom zbog kronične hiperstimulacije može doći do razvoja hipertireoidizma i toksične nodularne gušavosti te je prevalencija hipotireoidizma u takvim populacijama puno manja nego u populacijama s normalnim ili prekomjernim unosom joda. (31) S druge strane previše joda također može djelovati negativno i to tako da čak može i pogoršati već postojeće stanje hipotireoidizma. (30) Osim toga, neke su studije pokazale da nadomjestak joda ne smanjuje incidenciju Gravesove bolesti, ali korekcija jodne deficijencije može djelovati povoljno u smislu smanjenja incidencije malignih tumora štitnjače. (33)

Preporučeni unos joda iznosi 150 µg/dan, prosječna vrijednost unosa joda iznosi oko 250 µg/dan, dok je gornja granica dnevnog unosa postavljena na 1100 µg. Joda najviše ima u namirnicama poput morskih plodova (bakalar i losos), jajima, mahunarkama i grahoricama te u voću (šljive) i povrću. (32)

Posljednje studije pokazale su da suvišak joda također može biti povezan s razvojem autoimunog tireoiditisa, nodula štitnjače i hipotireoidizma, moguće zbog povećanja autoimunogeničnosti tireoglobulina. (34) Nadalje, pokazale su da bi povećano uzimanje joda moglo biti uzrokom povećanih stopa subkliničkog i autoimunog tireoiditisa. (35) Nekoliko cross-sectional studija je pokazalo da je deficijencija joda povezana s većom pojavnosću nodularne guše i većom prevalencijom osoba s pozitivnim titrom tireoidnih autoantitijela. (30) Protivno tome, u SAD-u se već desetljećima provodi ekscesivni unos joda u kućanstvima, a prevalencija tireoidnih autoantitijela se unatoč tome nije povećala u populaciji. (31) Zaključno, veza između razine joda u organizmu i razvoja autoimunih bolesti štitnjače vrlo je kompleksna. Do povećanja rizika za razvoj bolesti štitnjače mogu dovesti i deficijencija i suvišak joda, što znači da količine joda koje se uzimaju kroz hranu i suplemente moraju biti pažljivo titrirane,

jer u suprotnome mogu djelovati nepovoljno. (30) Za objašnjenje kako se to može regulirati na razini cijele države, treba proučiti primjer Danske. Danskim pacijentima se savjetuje da u prehrani ne koriste prehrambene izvore joda (morski plodovi, bakalar, losos, škampi, jaja, jodirana morska sol) te da nadomjeste nedostatak joda dnevnim uzimanjem između 140 – 150 mcg joda kroz suplemente za protekciju štitnjače i to posebno kod planiranja trudnoće. Na taj se način koncentracija joda u prehrani može titrirati na optimalne vrijednosti. (36) Stoga, korekcija jodne deficijencije u populaciji i postizanje optimalne razine joda, ostaje jedna od najvažnijih preventivnih mjera u redukciji prevalencije poremećaja štitnjače. (31)

## 5.2. SELEN

Koncentracija selena u ljudskom organizmu je najviša u štitnjači. Nalazimo ga u obliku selenoproteina, a tako ostvaruje svoje strukturne i enzimatske uloge (dejdinaze) te služi kao antioksidans (glutation peroksidaza) i katalizator za proizvodnju hormona štitnjače. Selenoprotein S je uključen u kontrolu upalnog odgovora tireocita kroz retrotranslokaciju nepravilno stvorenih proteina iz endoplazmatskog retikuluma u citosol. Polimorfizmi gena za selenoprotein S, povezani su s većim koncentracijama upalnih citokina (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) za koje se zna da su uključeni u patogenezu Hashimotove bolesti. (30)

Količina selena koja se unosi putem hrane varira s obzirom na različite količine selena koje se nalaze u tlu u različitim geografskim područjima. (37)

Niske razine selena povezane su s čestim infekcijama, a mogu povećati stopu javljanja mentalne retardacije kod djece koja također imaju i deficijenciju joda. Studija provedena u Kini, uspoređivala je populaciju s nižim razinama selena s onom s normalnim vrijednostima, a rezultati su dokazali zaštitnu ulogu dovoljne količine selena u organizmu, kroz manju stopu prevalencije bolesti štitnjače kod te populacije. Zaključeno je da se više serumske vrijednosti selena povezuju s manjim omjerom šansi za razvoj tireoidne autoimunosti, subkliničkog

tireoiditisa i guše. Istovremeno u obje su kineske populacije ispitanici imali više nego dovoljnu razinu joda u serumu, za što se smatra da je također moglo igrati ulogu u visokoj prevalenciji bolesti štitnjače kod tih ispitanika. (30)

Najveće količine selena nalazimo u brazilskim oraščićima (20  $\mu\text{g/g}$ ), stoga već nekoliko oraščića tjedno može poslužiti kao dostatan izvor selena. (38) Selen također nalazimo u školjkama, tuni, suncokretovim sjemenkama te u raznim vrstama mesa. (30)

Suplementacija selenom preporuča se u obliku selenometionina, kod pacijenata s HT-om, a kronična terapija selenom ili doza veća od 900  $\mu\text{g/dan}$  mogu dovesti do toksičnih nuspojava.

(34) Nedavna meta-analiza pokazala je da suplementacija selenometioninom od 200  $\mu\text{g}$  dnevno kod pacijenata s Hashimotovim tireoiditisom, dovodi do smanjenja razine anti-TPO. (39)

Izrađene su i druge meta-analize i sistemski pregledi literature u smislu učinkovitosti suplementacije selenom te je u svima zaključeno da se poboljšala kvaliteta života ispitanika, a neke su pokazale da je kroz 12 mjeseci došlo i do snižavanja razine anti-TG. Nažalost, mnogim studijama nedostaje metodičnosti jer su provedene na malom broju ispitanika, nisu dvostruko slijepo niti placebo-kontrolirane, a osim toga razlike u serumskim koncentracijama joda nisu bile uzimane u obzir. (30)

Za sada se ne može sa sigurnošću reći koja bi bila optimalna koncentracija selena za suplementaciju kod pacijenata s tireoidnom autoimunošću, ali se preporuča da dnevni unos ne prelazi 55  $\mu\text{g}$ , dok je gornja granica tolerancije postavljena na 400  $\mu\text{g/dan}$ . (40)

### **5.3. CINK**

Cink (Zn) je element koji ima važnu ulogu u mnogim tjelesnim funkcijama i to u normalnom funkcioniranju imunološkog sustava, reparaciji sluznice crijeva i reparaciji tkiva općenito. S aspekta funkcije, cink igra ključnu ulogu u regulaciji TSH i konverziji T4 u T3. Pri stvaranju TSH troše se velike količine cinka, a kod osoba s hipotireoidizmom još puno lakše dođe do

deplecije njegovih vrijednosti jer se cink pojačano troši s obzirom na povećanu potrebu za stvaranjem TSH, u smislu kompenzacije hipotireoidizma. Studija provedena 2015. godine na skupini pretilih žena s hipotireozom pokazala je da kombinirana suplementacija selenom i cinkom te suplementacija samo cinkom dovodi do značajnog porasta serumske koncentracije T3. U skupini ispitanica koje su uzimale i selen i cink, došlo je do sniženja serumske razine TSH i do porasta T4. (41) Osim utjecaja na funkciju štitnjače, značajna uloga cinka je i u održavanju integriteta crijevne sluznice, odnosno sprečavanju crijevne permeabilnosti, koja je jedan od rizičnih faktora za razvoj autoimunosti generalno. Cink također sudjeluje u preveniranju oksidativnog stresa, smanjuje sklonost infekcijama te povećava detoksikaciju bakterijskih i drugih toksina. Cink nalazimo u namirnicama poput kamenica i drugih školjaka, govedini, svinjetini, rakovima i piletini. Dokazano je da se cink puno lakše apsorbira iz mesa nego iz biljne hrane, što objašnjava veći rizik za deficijenciju cinka kod vegetarijanaca i vegana. Približno 17% svjetske populacije ima određenu razinu deficijencije cinka. Preporučeni dnevni unos (RDA) za cink razlikuje se s obzirom na dob, spol te trudnoću i laktaciju. (42) Preporučeni dnevni unos cinka za muškarce iznosi 11 mg/dan, za žene 8 mg/dan, za trudnice 14 – 18 mg/dan, a za dojilje 11 mg/dan. (40) U pacijenata s blagom deficijencijom cinka preporuča se uzimati trostruku vrijednost preporučenog dnevnog unosa (RDA) cinka u trajanju od 6 mjeseci. Kod srednje do teške deficijencije preporuča se dozu povećati na peterostruku vrijednost RDA za cink, također kroz 6 mjeseci. Za suplementaciju se mogu koristiti različiti preparati cinka poput elementarnog cinka, cinkovog acetata te cinkovog glukonata. Rezultati jedne studije koja je ispitivala učinkovitost cinka kod liječenja prehlade pokazali su da je prilikom uzimanja cinkovog acetata došlo do 40% skraćenja trajanja prehlade, a prilikom uzimanja cinkovog glukonata do 28% skraćenja. Prilikom suplementacije cinkom, pacijenti trebaju biti upozoreni da ga uzimaju isključivo uz obrok i to najmanje 2 sata prije ili poslije uzimanja preparata za nadomjestak željeza, da bi se spriječio utjecaj Fe na smanjenje apsorpcije cinka. (42)

## 5.4. ŽELJEZO

Željezo (Fe) u štitnjači ima vrlo važnu ulogu i to kroz funkciju enzima tireoidne peroksidaze (TPO), koji je odgovoran za sintezu hormona štitnjače. Aktivnost TPO-a se ostvaruje tek nakon što se Fe veže za hem unutar same molekule enzima, stoga je Fe od presudne važnosti za normalan rad štitnjače.

Manjak Fe je vrlo česta pojava kod osoba s autoimunim bolestima, a s obzirom da se HT često javlja s celijakijom za očekivati je da će zbog toga i sama apsorpcija kako Fe tako i drugih tvari biti nedovoljna. Stoga je ovdje od presudne važnosti stanje crijeva, odnosno sposobnost apsorpcije s obzirom da se Fe jako troši u proizvodnji eritrocita jer ono najznačajniju ulogu u organizmu upravo ima u prenošenju kisika vezanog za molekulu Fe unutar eritrocita. Osim toga T3 je hormon koji je značajan pozitivni čimbenik u indukciji eritropoeze, jer osim direktnim utjecajem, predstavlja i poticaj za lučenje eritropoetina. (30)

Osobe s dijagnozama subkličičkog hipotireoidizma i HT vrlo često imaju smanjene vrijednosti Fe, odnosno feritina u serumu i to puno češće nego zdravi pojedinci. U američkoj studiji se kod žena s blagom anemijom pokazalo da imaju značajno snižene vrijednosti serumskog T3 i T4 u usporedbi s osobama s normalnim razinama Fe. U kineskoj studiji na 3340 trudnica i 1052 žene koje nisu trudne pokazano je da su razine T4 bile značajno niže kod žena s deficijencijom Fe nego kod onih s normalnim serumskim koncentracijama Fe. (43)

Vrlo je važno nadomjestiti Fe kod deficijentnih osoba s perzistirajućim simptomima hipotireoidizma čak i uz redovno uzimanje nadomjesne hormonske terapije levotiroksinom. Finska studija na 25 žena s perzistentnim simptomima pokazala je da je nakon odgovarajuće oralne suplementacije željezom nakon 6 – 12 mjeseci došlo do regresije simptoma HT-a. Svi parametri za anemiju bili su negativni osim što je serumska razina feritina kod svih bila <60 mcg/L, a postizanje razina feritina iznad >100 mcg/L dovelo je do regresije simptoma. Kod svih pacijenata s hipotireoidizmom potrebno je odrediti status i zalihe Fe. Ukoliko je razina

feritina <70 mcg/L, treba razmotriti uzroke poput celijakije i autoimunog gastritisa u sklopu sindroma poliautoimunosti. Osim toga, lijekovi poput blokatora protonske pumpe (IPP) mogu zbog smanjenja kiselosti želuca uzrokovati smanjenu apsorpciju Fe. (30)

U suplementaciji se koriste Fe soli poput sulfata, glukonata, fumarata i saharata, a daju se 30 minuta prije jela i to 1-2x dnevno u početnoj dozi od 60 mg elementarnog željeza. Askorbinska kiselina (vitamin C) u dozi od 500 mg uvijek se preporuča tijekom uzimanja Fe jer povećava njegovu apsorpciju, a ne potiče probavne smetnje poput opstipacije, koje se mogu pojaviti prilikom davanja većih doza željeza. (44)

## 5.5. VITAMIN D

Iako povezanost vitamina D s autoimunosti nije jasno utvrđena, smatra se da određenu ulogu ostvaruje svojim protuupalnim i imunomodulacijskim djelovanjem.

Niža razina vitamina D pronađena je kod pacijenata s HT, nego u zdravih ispitanika, a također pronađena je i inverzna povezanost između serumske razine vitamina D i razine anti-TPO/Tg u serumu. (45) Studije o utjecaju vitamina D u prevenciji i razvoju autoimunih bolesti pokazale su različite rezultate. Dok je kod nekih studija pokazan povoljan učinak vitamina D na smanjenje upalnih promjena (Chronova bolest, multipla skleroza, dijabetes tipa 1, SLE, reumatoidni artritis), druge su pokazale neutralan učinak, utvrdivši da nije došlo do značajnih promjena tijekom bolesti. Tako, dokazi o terapijskom učinku vitamina D ostaju nepotpuni i preostaje vidjeti kakve će rezultate pokazati veće randomizirane studije. Osim toga, moguće je da deficijencija vitamina D nastaje kao posljedica autoimunih procesa, koji rezultiraju disfunkcijom receptora za vitamin D. (46) Brazilska studija na 88 ispitanika pokazala je da su razine vitamina D u skupini oboljelih od HT i u kontrolne skupine bile podjednake, ali je također pokazala pozitivnu korelaciju između razine T4 i razine vitamina D s obzirom na to da su pacijenti bili na nadomjesnoj hormonskoj terapiji levotiroksinom, što ponovno ne



rasvjetljava ulogu vitamina D s jedne strane kao uzroka, a s druge kao posljedice bolesti. Osim toga razina citokina TNF- $\alpha$  bila je snižena kod ispitanika oboljelih od HT-a (vjerojatno zbog uzimanja nadomjesne hormonske terapije), što se ne slaže s podacima iz literature koji govore da se deficijencija vitamina D češće pronalazi kod pacijenata s višim koncentracijama proupalnih citokina, koji ujedno i sudjeluju u patogenezi same bolesti. (45)

Razina vitamina D nikako ne bi smjela biti niža od 30-40 ng/mL, a 97% ljudi održava te vrijednosti samo aktivacijom vitamina D u koži UV-B zrakama. Smjernice za suplementaciju kod HT-a nisu jasne, a smatra se da je 4000 IU/dan dovoljna doza za održavanje normalnih razina vitamina D. Zbog svoje uloge u patogenezi HT-a, hipofunkcije štitnjače i autoimunosti preporuča se suplementacija uz povremene provjere razine kalcija i kolekalciferola. Bubrežni bolesnici trebaju dobiti suplementaciju u aktivnom obliku - kalcitriol. Smatra se da je nadomjesna hormonska terapija levotiroksinom esencijalni faktor u održavanju normalnih razina serumskog vitamina D, zbog dokazane pozitivne korelacije između razine T4 i vitamina D u organizmu. (46) Vitamin D se preporuča i kao suplementacija za prevenciju razvoja dijabetesa tipa 1 zajedno s omega-3 masnim kiselinama, a poznato je da se ta bolest može javiti zajedno s HT-om te zbog toga zasigurno dijele patofiziološke mehanizme, a tako moguće i vitamin D kao jedan od mogućih faktora za razvoj i održavanje stanja autoimunosti. Preliminarna istraživanja ukazuju da ovakva suplementacija može zaustaviti razvoj autoimunosti, zadržati rezidualnu aktivnost beta stanica gušterače i smanjiti potrebu za izlučivanjem inzulina. (47) Kanadska studija temeljena na programu provedenom unutar zajednice od 11 017 ispitanika (2% ispitanika imalo je manifestnu hipotireozu, 21% ispitanika subkliničku hipotireozu) pokazala je da su serumske koncentracije vitamina D >125 nmol/L bile povezane s 30%-tnim smanjenjem rizika za razvoj hipotireoidizma te 32%-tnim smanjenjem rizika za povišenje antitireoidnih antitijela. Udio hipotireoidnih ispitanika u periodu praćenja značajno se smanjio, na ukupno 6% uključujući i subkliničke i manifestne

slučajeve, uz porast vrijednosti serumske razine vitamina D, što je bio važan pozitivni prediktor poboljšanja funkcije štitnjače. Ovi rezultati ukazuju da bi optimalne razine vitamina D za normalno funkcioniranje štitnjače moguće trebale biti iznad 125 nmol/L te da bi suplementacija vitamina D mogla ponuditi siguran i ekonomičan alat u popravljanju poremećaja funkcije štitnjače te da bi mogla djelovati kao protektivni faktor u razvoju tireoidnih bolesti. (48)

## **5.6. VITAMIN B12 I OMEGA 3 MASNE KISELINE**

Kompleks vitamina B je zbirka od osam u vodi topivih vitamina (B1, B2, B3, B6, folna kiselina, B12, pantotenska kiselina i biotin) koji se u prirodi nalaze zajedno. Djeluju u svrhu poboljšanja metabolizma, imunološkog i živčanog sustava, čuvaju kožu i mišiće, potiču rast i podjelu stanica te imaju mnoge druge pozitivne učinke na zdravlje organizma, a osim toga utječu i na rad štitnjače. (49)

Povezanost između tireoidne autoimunosti i niže razine vitamina B12 utvrđena je u studiji na 115 ispitanika, u kojoj je deficijenciju vitamina B12 imalo 28% ispitanika s dijagnozom HT-a. (50) Samo praćenje simptoma deficijencije vitamina B12 nije dovoljno da bi se ustanovio njegov manjak zbog preklapanja simptoma hipotireoze i vitaminske deficijencije. Testiranje razina vitamina B skupine i posebno vitamina B12 sugerira se kod svih pacijenata s autoimunim tireoiditisom, bez obzira na status protutijela. (50)

Sve novije studije govore i o povezanosti koncentracije homocisteina u plazmi i statusa vitamina B skupine, budući da su oni kofaktori enzima uključenih u metabolizam homocisteina. Homocistein kao i hipotireoidizam, dodatno povećavaju kardiovaskularni rizik. Stoga, kod pacijenata s HT-om i pernicioznom anemijom obavezno treba evaluirati razinu vitamina B12, kako ne bi došlo do porasta razine homocisteina. Osim toga, liječenje nadomjesnom hormonskom terapijom pokazalo se učinkovito u smanjenju razine homocisteina, dok s druge strane kod eutireoidnih pacijenata s HT-om bez terapije ne dolazi do porasta razina

homocisteina. (51) Normalne razine vitamina B12 kreću se između 200 – 350 pg/mL, dok sve vrijednosti manje od 200 pg/mL rezultiraju deficijencijom i razvojem simptoma poput gastrointestinalnih lezija, neuroloških ispada, gubitka pamćenja, opće slabosti, promjena raspoloženja te kognitivnih poremećaja. Nadomjesci vitamina B12 mogu se uzimati u obliku tableta, lingvaleta, tekućina ili injekcija. Sublingvalne doze koje se koriste za suplementaciju iznose 5 mg vitamina B12 dnevno prvih 10 dana, zatim još 5 mg jednom tjedno u sljedećih 4 tjedna i nakon toga 5 mg jednom mjesečno. (50) Posljednja istraživanja potvrđuju da uzimanje omega-3 masnih kiselina kao suplementne terapije dovodi do smanjenja koncentracije inflamatornih citokina, modulira T-limfocitnu diferencijaciju, smanjuje antigensko predočavanje preko MHC II molekula i raspon patoloških stanja kod pacijenata oboljelih od reumatoidnog artritisa. Također, poznato je da poremećaji funkcije T – stanične imunosti imaju najveću ulogu u patogenezi Hashimotovog tireoiditisa, stoga bi modulacija tog tipa imunosti potaknuta suplementacijom omega-3 masnim kiselinama mogla imati značajne učinke u biologiji te bolesti. (47) Studije na životinjama oboljelih od SLE-a pokazuju da bi omega-3 masne kiseline mogle imati terapijski učinak, čak i kod malih doza, u reduciranju koncentracije proinflamatornih citokina te da tako mogu dovesti do smanjenja simptoma i usporavanja progresije bolesti.

Smanjenje konzumacije omega-6 i veća zastupljenost omega-3 masnih kiselina u prehrani mogli bi biti ključni za prevenciju i terapiju dijabetesa tipa 1, pokazale su posljednje kliničke studije i studije na animalnim modelima, a također su pokazale i učinkovitost kod uzimanja visokih doza EPA/DHA kod oboljelih od multiple skleroze. (52)

## **6. UTJECAJ PREHRANE NA TIJEK HASHIMOTOVOG TIREOIDITISA**

Autoimuni protokol (AIP) varijanta je paleo prehrane koja podrazumijeva izbacivanje proupalnih namirnica iz prehrane. U dijete kod autoimunih bolesti treba potpuno izbjegavati

crveno meso, rafinirane šećere, umjetne zaslađivače, transmasne kiseline, alkohol, aditive u hrani, kofein te procesuiranu i brzu hranu, mlijeko i mliječne proizvode, mahunarke, žitarice, jaja, soju i biljke iz porodice Solanacea (krumpir, patlidžan, rajčica, paprika) jer pridonose razvoju upalnog procesa. (53)

Opisani su mnogi mehanizmi koji povezuju gluten s razvojem autoimunosti. Zbog genetskih modifikacija pšenice danas u njoj pronalazimo količinski više glutena, koji je osim toga više toksičan i imunogeničan. Tako danas znamo da primjena glutena rezultira sistemskim i crijevnim nuspojavama, zbog uništenja spojeva (eng. *tight junctions*) između enterocita i razvoja sindroma propusnog crijeva. Osim toga, takav gluten podliježe posttranslacijskoj modifikaciji unutar crijevnog lumena što dodatno mijenja njegova svojstva. Gluten također utječe na broj i omjer crijevne mikrobiote što utječe na razvoj brojnih AI bolesti. Ovakvo stanje crijeva potaknuto konzumiranjem industrijski procesuirane hrane s brojnim aditivima može biti važan poticaj za autoimunost potaknutu glutenom. (54)

Uvođenje stroge dijeta bez glutena (eng. *gluten free diet* – GDF) provodi se kod autoimunih bolesti povezanih s glutenom kao što su celijakija, dermatitis herpetiformis i glutenska ataksija. Kod autoimunih bolesti kod kojih pronalazimo pozitivna protutijela protiv glutena (anti-endomizijska, anti-transglutaminazna, anti-glijadinska) također se preporuča dijeta bez glutena. Još nije jasno treba li kod svih autoimunih bolesti primjenjivati GFD, ali zna se da ona može dovesti do manjka nekih nutrijenata kao što su vitamini B skupine, folati, kalcij, vitamin D, željezo, cink, magnezij, karnitin i vlakna pa svaki pacijent na GFD treba biti savjetovan da bi dijete provodio na ispravan način bez negativnih posljedica. (54) Mlijeko i mliječni proizvodi sadrže kazein, antibiotike i hormone koji pridonose razvoju autoimunosti. A1 beta kazein kojega nalazimo u kravljem mlijeku povezuje se s razvojem šećerne bolesti tipa 1, što su pokazale animalne studije, dok su humane studije pokazale pojačanu aktivaciju T-staničnog odgovora i stvaranje antitijela koja mogu doprinijeti razvoju ove bolesti. A1 se za razliku od

A2 tipa beta kazeina razlaže na peptid od 7 aminokiselina,  $\beta$ -kazomorfin-7, koji se kao takav apsorbira u krv i aktivira opioidne  $\mu$ -receptore, kako u crijevu tako i u ostatku tijela. Gluten se također razgrađuje na gliadorfin-7, peptid koji se apsorbira u krv i aktivira  $\mu$ -receptore, što implicira da bi gluten i kazein mogli djelovati kao antigeni iz hrane u razvoju šećerne bolesti tipa 1. Takvu tezu također potvrđuje činjenica da se A2 beta kazein iz majčina mlijeka, koji se ne razlaže na  $\beta$ -kazomorfin-7, ne povezuje s razvojem dijabetesa tipa 1. (55)

Studije su također potvrdile da konzumacija kravljeg mlijeka kod dojenčadi povećava rizik za razvoj šećerne bolesti tipa 1, dok dojenje majčinim mlijekom prevenira razvoj te bolesti. Još uvijek treba utvrditi imaju li ključnu ulogu u razvoju šećerne bolesti proteini u mlijeku ili su odgovorne i masne kiseline, poput miristinske, palmitinske i drugih mono-nezasićenih masnih kiselina te omega omega-9 i konjugirane linolenske kiseline.

Treba izbjegavati i ostale žitarice te mahunarke koje djeluju slično glutenu. Genetički modificirani kukuruz i soja povezuju se s razvojem dvadeset i dvije autoimune bolesti, dok se izoflavonoidi u soji povezuju s povećanim koncentracijama estrogena. Crijevna propusnost potaknuta je i lizozimima iz jaja, kao i alkaloidima koje nalazimo u biljkama iz porodice Solanaceae. (53) U autoimunom protokolu prehrana se temelji na namirnicama s protuupalnim djelovanjem kao što su svo zeleno lisnato povrće, voće niskog glijemijskog opterećenja, riba i meso iz organskog uzgoja te ulja poput maslinovog i kokosovog, ali i namirnicama te začинима poput đumbira, cimeta i kurkumina, koji ima najjači protuupalni indeks općenito. (53)

## **7. MIKROBIOTA I HASHIMOTOVA BOLEST**

Poznato je da prehrana utječe na sastav i funkciju crijevne mikrobiote, što modulira urođenu i adaptivnu imunost domaćina. Interakcije crijeva i mikrobiote utječu na zdravlje i imunološke funkcije čovjeka tako da održavaju integritet limfnog tkiva pridruženog sluznici, štiteći time od invazije patogena te održavajući integritet crijevne barijere. O sastavu mikrobiote također ovisi

stanje niske razine upale u organizmu, a dokazi upućuju da utječe i na razvoj autoimunih bolesti. Određeni sojevi bakterija potiču razvoj autoantitijela koja moduliraju djelovanje nekih hormona kao što su leptin, grelin ili peptid YY. (56)

Povezanost mikrobiote i autoimunosti prikazana je u dva eksperimentalna modela. U dva različita modela miševa koloniziranih sa SFB (gram pozitivne bakterije koje formiraju spore) razvio se autoimuni poliartritis zbog aktivacije T staničnog receptora K/BxN i autoimuni encefalitis zbog prekomjerne aktivacije Th17 limfocita i njihovog nakupljanja u crijevu i leđnoj moždini, dok do takvog efekta nije došlo kod germ-free miševa. (56)

Veza između štitnjače i gastrointestinalnog sustava poznata je odavno. T3 utječe na rast i diferencijaciju epitelnih stanica intestinalne sluznice. Osim toga, i hipo i hipertireoidizam uzrokuju gastrointestinalne poremećaje tako da utječu na neuro-muskularne funkcije, mijenjajući brzinu i jačinu intestinalnih kontrakcija, a unutar muskularnog sloja dolazi do edema zbog nakupljanja glikozaminoglikana. (57) Poremećaji funkcije štitnjače, također mogu uzrokovati i poremećaje sastava cijevne mikrobiote. Tako je studija iz 2007. godine pokazala da osobe s hipotireoidizmom imaju veći rizik za razvoj sindroma prerastanja bakterija u tankome crijevu (SIBO) i to za više od  $10^6$  CFU/ml. Osim toga smatra se da približno 50% osoba koje boluju od HT-a imaju razvijeni SIBO. (58) Regulacija farnesoid X receptora i TGR5 žučnim kiselinama, koje se enterohepatičkom cirkulacijom vraćaju u jetru i čija se količina i profil mijenjaju pod utjecajem probiotika, polifenola i vlakana koji mijenjaju mikrobnu aktivnost crijeva, pojavljuje se kao još jedna od ključnih poveznica između ekstraintestinalnih imunoloških funkcija i mikrobiote. (59) Iako se utjecaj mikrobiote dosta istraživao na drugim autoimunim modelima, recentne studije proučavale su i disbiozu kod HT-a. Kod takvih pacijenata detektirane su promjene morfologije enterocita u distalnom duodenumu, kao i poremećaj mikrovila enterocita u smislu njihovog zadebljanja i međusobne veće razmaknutosti, što je utvrđeno elektronskim mikroskopom. Iz tog je razloga proveden laktuloza/manitol test,

koji je dokazao postojanje propusnosti crijeva kod pacijenata s HT, za razliku od kontrolne skupine gdje nije ustanovljena propusnost. Iz razloga što takvo stanje crijeva može omogućiti prolaz toksinima, raznim antigenima i bakterijskim metabolitima iz crijeva u krv, postavljeno je pitanje može li takvo stanje biti poticaj za razvoj autoimunosti. (57)

Prva studija koja je proučavala mogući utjecaj mikrobiote na razvoj HT-a je studija iz 1988. godine, u kojoj je zaključeno da je prijenos mikrobiote iz konvencionalnih štakora u germ-free štakore povećao njihovu sklonost za razvoj tireoidne autoimunosti (60). Osim toga, dokazano je da neki sojevi bakterija poput *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* dijele neke amino-kiselinske sekvence s tireoidnom peroksidazom i tireoglobulinom te da specifično vežu humana antitireoidna antitijela, što je utvrđeno *in vitro* i *in silico* (61)

Druge dvije recentne studije pokazale su da je kod hipotireoidnih pacijenata smanjen broj bakterija iz porodice *Firmicutes*, dok bakterije iz porodice *Bacteroidetes* mogu biti prisutne u povećanom, ali i u smanjenom broju. Obje su studije pokazale da su bakterije soja *Prevotella\_9* manje zastupljene kod pacijenata s Hashimotovim tireoiditisom, neovisno o hormonskom statusu i kontroli bolesti. Za ovaj se soj bakterija zna da potiče protuupalni odgovor i to tako da smanjuje Th17 polarizaciju te potiče sazrijevanje anti-inflamatornih Treg limfocita na intestinalnoj razini. Niti u jednoj od ovih studija pacijenti s drugim autoimunim poremećajima nisu bili isključeni, dok su u samo jednoj studiji isključeni pacijenti s prethodnim gastrointestinalnim poremećajima. Također, treba uzeti u obzir da iako su obje studije provedene u Kini, postoji udaljenost od 2000 km između tih dvaju gradova, što zbog različite klime i prehrambenih navika može uvelike utjecati na kompoziciju mikrobiote između te dvije populacije ispitanika. (57) Za neke je sojeve bakterija potvrđeno da djeluju probiotički u miševa. (74) Nekoliko je studija evaluiralo utjecaj suplementacije probioticima, gdje je ustanovljeno da je došlo do porasta razine tiroksina i trijodtironina. (62) Također, jedna je studija iz 2014. pokazala povoljni utjecaj soja *Lactobacillus reuterii* na homeostazu štitnjače u

miševa. Došlo je do oporavka tkiva štitnjače u smislu normalizacije folikularnog epitela i povećanja mase žlijezde. Izmjerena je viša koncentracija T4 te su miševi bili živahniji i mršaviji. Navedeno se objašnjava utjecajem ovog soja bakterija na povećanje produkcije IL-10 te time na povećanje broja Treg limfocita dok do takvog učinka nije došlo u CD25 deficitarnih miševa. (57)

Raznolikost crijevne mikrobiote povezana je s boljim zdravljem i poboljšanom crijevnom funkcijom. Kod suplementacije probioticima preporuča se uzimati one preparate s više sojeva crijevnih bakterija (kombinacije sojeva *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Streptococcus*) te ukoliko osoba nikada nije uzimala probiotike preporuča se započeti s dozom od 10 milijardi CFU, a ciljane doze mogu ići i do oko 50 milijardi CFU. (58)

Konzumacija fermentirajućih vlakana i povrća može utjecati na sastav crijevne mikrobiote tako da produkti razgradnje butirat, acetat i propionat potiču sazrijevanje dendritičkih stanica, aktiviraju regulacijske T limfocite, utječu na kemotaksiju neutrofila, inhibiraju upalne interakcije makrofaga i adipocita te smanjuju proupalni odgovor adipocita. (59)

## **8. PSIHOLOŠKI PRISTUP U LIJEČENJU HASHIMOTOVE BOLESTI**

Promjena navika i pridržavanje preporuka bi se u vrlo malog broja pacijenata dogodili spontano bez motivacije i spremnosti na te promjene. Stoga je presudna psihološka podrška pacijentu i utjecaj na sve glavne odrednice, potrebne da bi pacijent prihvatio preporuke, razvio motivaciju za promjenom i započeo s terapijom u kojoj je on središnja osoba odgovorna za poboljšanje zdravlja. Nekoliko teorija bavilo se psihologijom promjene navika u svrhu poboljšanja zdravlja: model zdravstvenih uvjerenja, teorija planiranoga ponašanja i socio-kognitivna teorija. (63)



## 8.1. MODEL ZDRAVSTVENIH UVJERENJA

Model zdravstvenih uvjerenja jedan je od najstarijih modela zdravstvenog ponašanja, a pretpostavka je da su zdravstvena ponašanja određena percepcijom prijetnje razvoja bolesti te analizom prednosti i nedostataka određenog ponašanja kako bi se razvoj neke bolesti spriječio. Model je usmjeren na razvoj motivacije za vlastito zdravlje, a posebno ona stanja koja uzrokuju teške zdravstvene poteškoće. U planiranju zdravstvenog programa, stručnjak mora razumijevati stupanj u kojem je pacijent osjetljiv na određeni problem te utjecati na uvjerenje da je taj zdravstveni problem dovoljno ozbiljan da se poduzmu odgovarajuće mjere kako bi rizik za razvoj bolesti bio na prihvatljivoj razini za pacijenta i liječnika. (64) Postoji šest temeljnih konstrukata ovoga modela. Percepcija podložnosti određenoj bolesti obuhvaća definiranje rizične populacije te praćenje ponašanja i karakteristika pojedinaca, kojima treba pomoći, u razvoju percepcije osobnog rizika za razvoj bolesti. Percipirana ozbiljnost bolesti obuhvaća svijest o težini bolesti i njezinim posljedicama. Percipirana korist podrazumijeva uvjeravanje o učinkovitosti poduzimanja mjera koje mogu smanjiti rizik za razvoj ili težinu bolesti, gdje pacijent treba dobiti pojašnjenja kako, gdje i kada poduzeti neku akciju. Pacijent također mora percipirati gubitke, odnosno biti svjestan materijalne i psihološke cijene aktivnosti, a na ovoj razini treba biti umiren i potaknut ispravnim informacijama. Znakovi za akciju su znakovi koji dolaze iz okoline, a u pacijentu treba promovirati svjesnost o ozbiljnosti problema navođenjem primjera. Samoefikasnost je posljednji i najvažniji segment gdje trebamo osigurati da je pacijent uvjeren u vlastitu sposobnost djelovanja, a strategija promjene može biti kroz pružanje treninga, vođenje kroz akcije, uvođenjem ciljeva te demonstracijom poželjnog ponašanja. Osobe više razine samoefikasnosti uključit će se s većom vjerojatnošću u specifično ponašanje, ustrajat će u njemu i održavati ga. Osim toga, istraživanja o komunikaciji temeljenoj na strahu pokazala su da je strah umjereno učinkovit u izazivanju promjena u ponašanju te može navoditi na odabir ponašanja kojima će se smanjiti prijetnja. (65)

## **8.2. TEORIJA PLANIRANOGA PONAŠANJA**

Teorija planiranoga ponašanja definira ljudsko ponašanje kao rezultat namjere izvođenja ponašanja. Na namjeru utječu subjektivne norme, stavovi i samoeфикаsnost. Prema ovoj teoriji vjerojatnost angažmana pojedinca u smanjenju zdravstvenog rizika ovisi o mjeri u kojoj je osoba uvjerena da zdravo ponašanje sprječava rizik te da će percipirana dobit nadjačati gubitak te o osjećaju samoeфикаsnosti koji će osobi dati sigurnost da neku promjenu može ostvariti. (65)

## **8.3. KOGNITIVNO – BIHEVIORALNI MODEL**

Socio – kognitivna teorija također pretpostavlja da osim što ljudi uče iz vlastitih, uče i iz tuđih iskustava, sagledavajući pozitivne i negativne učinke, stoga su povratne informacije o izvođenju i promjeni životnog stila bitne u izgradnji osjećaja samoeфикаsnosti kao ključnog osjećaja potrebnog za poduzimanje određene promjene.

Kognitivno – bihevioralni model ujedno je i najčešće korišten model u psihološkom pristupu pacijentu oboljelom od kronične bolesti. (66)

## **8.4. MOTIVACIJA**

Motivacija je «proces iniciranja i usmjeravanja napora i aktivnosti u svrhu ostvarivanja osobnih i organizacijskih ciljeva». (67) Prema definiciji Leksikona psihologije motivacija je usmjereno ponašanje prema ostvarivanju nekog cilja koji je pobuđen zbog zadovoljenja nekih potreba.

Ona je također i psihološki proces te je možemo promatrati kao reakciju pojedinca koja polazi od nezadovoljene potrebe koja stvara napetost i potiče određeno ponašanje ili djelovanje pomoću kojeg će se nastojati zadovoljiti potreba što će dovesti do smanjenja napetosti. (68)

Proces motivacije objašnjen je na različite načine u mnogim teorijama, ali općenito možemo reći da ima četiri osnovne faze: fazu potrebe, uzbuđenja, ponašanja te točku zadovoljstva. (67)

Nerijetko se kod pacijenata događaju velika razočaranja nakon spoznaje da dijagnoza Hashimotovog tireoiditisa podrazumijeva trajno i doživotno stanje, u kojemu će doživotno biti potrebno uzimanje hormonske nadomjesne terapije radi sprečavanja progresije bolesti i simptoma.

Glasserova teorija izbora (69) govori o tome da motivacija u čovjeku dolazi iznutra te se sastoji o nekoliko stavki, koje moraju biti uravnotežene da bi se pojedinac osjećao motivirano i subjektivno dobro. Prva stavka je osjećaj pripadanja, za čije je zadovoljenje potrebno osjećati se voljeno, imati bezuvjetnu ljubav i skrb, imati prijatelje, ali i osjećati pripadnost nekoj društvenoj skupini. Osobe s dijagnozama kroničnih bolesti često osjećaju da više nisu i ne mogu biti jednakopravni članovi svojih obitelji ili društvene zajednice jer se osjećaju slabije i moguće misle da više neće moći pridonositi zajednici pa odmah sami sebe zapravo izbace iz skupina u kojima su do prije bili aktivni članovi. U tom smislu pacijent treba osvijestiti da i dalje postoje ljudi koji njega/nju vole te da i dalje mogu biti vrijedni članovi društvene zajednice kroz neki drugi oblik aktivnosti. Druga stavka prema Glasseru je sloboda izbora i odlučivanja. U tome smislu bi svaki pacijent trebao paziti na zadržavanju osjećaja slobode kretanja, mišljenja i djelovanja, ograditi se od osude ili prisile drugih te bi trebao razvijati novi osjećaj nezavisnosti, unatoč moguće zavisnosti od pomoći bližnjih. Također, u procesu liječenja svaki pacijent treba imati mogućnost biranja između više terapijskih rješenja, a isto tako i mogućnost biranja u svom životu koji se itekako nastavlja u punom jeku unatoč postojećoj bolesti. Treća stavka je uvažavanje i priznanje. Svaki pojedinac, a tako i bolesnik s dijagnozom kronične bolesti, treba osvijestiti da mu priznanje i uvažavanje neće lako moći dati bliski ljudi jer i oni prolaze kroz faze pomirenja i usklađivanja s novim uvjetima s obzirom na postojeću bolest. Potrebno je osvijestiti i pokušati poduzeti korake da uvažavanje i priznanje u svakome mora doći iz njega samoga, ali naravno treba biti svjestan da bolesna osoba ne može tako nešto postići s lakoćom. Upravo su zato tu stručnjaci, prije svega klinički psiholozi, ali i ostali članovi

multidisciplinarnog tima u liječenju, koji imaju obavezu razvijati ovaj osjećaj u pacijentu, s kojim će kvaliteta života bolesnika biti značajno bolja te da bi se vještine i kompetencije svakog pojedinca i unatoč bolesti nastavile razvijati. Posljednja stavka važna za razvoj motivacije u čovjeku je zabava. Niti jedan pacijent ne smije zaboraviti da u sebi unatoč bolesti može imati osjećaj sreće i zadovoljstva te da će to vrlo lako moći postići kroz zabavne segmente svoga života. Smijanje, radost, stvaranje, opuštanje i učenje pomaže nam u ostvarivanju takvog osjećaja, ali u pacijentu treba razviti i težnju da u novonastalim okolnostima pronade one osobe u svome životu koje mu pružaju najviše ovakvih iskustava te da treba aktivno razmišljati o tome koje su to stvari koje utječu na povećanje osjećaja užitka u njemu/njoj. Prema ovoj teoriji izbora postoje neke ubojite navike koje pacijenta mogu još više spriječiti u namjeri da si pomogne i da se bori protiv svoje bolesti, a one su: kritiziranje, okrivljavanje, prigovaranje, žaljenje, prijetnja, kažnjavanje te potkupljivanje ili nagrađivanje radi kontrole. S druge strane tu su i skrbne navike poput podržavanja, ohrabrivanja, slušanja, prihvaćanja, vjerovanja, usklađivanja i poštovanja koje bi trebale biti puno više zastupljene. Svaki pojedinac treba biti motiviran da u svome životu razvija puno više skrbnih, nego ubojitih navika te da se u teškim trenucima okruži ljudima koji su puni afirmativnih i skrbnih navika jer jedino potaknut njima može preokrenuti tijek bolesti i napraviti sve da bi i dalje nastavio s funkcionalnim i visoko kvalitetnim načinom života. (69)

Svaki kliničar treba u pacijentu pobuditi osjećaj borbe za vlastito zdravlje i nadu da će uz pridržavanje svih uputa, uzimanje suplementacije i promjenu životnog stila uključujući promjenu prehrane te radom na sebi moguće ostvariti značajna poboljšanja. Svaki pacijent pritom mora znati da je on najvažnija karika koja je odgovorna za vlastito stanje i zbog toga je prijeko potrebno da svaki pacijent osjeća podršku od strane medicinskog tima u borbi protiv svoje bolesti. Prije svega potrebno je da svaki pacijent osjeti smisao življenja čak i s takvom kroničnom dijagnozom. U tome uvelike može pomoći i korištenje tehnike logoterapije.

Logoterapija je psihoterapijski pravac kojim se pomaže ljudima da pronađu smisao života, a razvio ju je austrijski neurolog i psihijatar, Viktor Frankl. U fokusu logoterapije je pomaganje ljudima da pronađu smisao koji im vraća vjeru u život, a bez obzira na stanje i situaciju ono što uvijek treba biti sačuvano je dostojanstvo svakog čovjeka.

Tehnika komunikacije koja se može koristiti kako bi pacijent postavio cilj poboljšanja simptoma ili čak i izlječenja je neurolingvističko programiranje (NLP) – pristup u komunikaciji, osobnom razvoju i psihoterapiji. Tvorci ovog pristupa su Richard Bandler i John Grinder, a nastao je 70-ih godina prošloga stoljeća. Cilj je upotrijebiti moć sugestija i jezika na moždane sinapse i promjene ponašanja uz upotrebu određenih izraza kako bi se postigli željeni ciljevi u promjeni sadašnjeg stanja u životu. (71) Svaki bi kliničar morao pronaći vremena da u pacijentu koji dobije dijagnozu kronične bolesti pokuša razviti osjećaj motiviranosti i snage da se nastavi boriti sa svojom bolešću. Također, postavljanje ciljeva treba istaknuti kao najvažniji segment psihološkog rada i motivacije pacijenta. Takve alate trebali bi znati koristiti svi stručnjaci u doticaju sa svojim pacijentima, a ukoliko ima potrebe u liječenje bi trebali biti uključeni klinički psiholozi, koji su u pogledu psihološkog pristupa definitivno stručniji.

Osim rješavanja neposrednih zdravstvenih problema kao i dubljih uzroka bolesti, integrativnom strategijom u liječenju usredotočuje se na prevenciju i poticanje te razvoj zdravog ponašanja i vještina za učinkovitu samopomoć koju pacijenti mogu koristiti tijekom svog života. Integrativni pristup u skrbi znači da se pacijenta stavlja u središte i obrađuje ga u čitavom nizu fizičkih, emocionalnih, mentalnih, socijalnih, duhovnih i okolišnih utjecaja koji utječu na zdravlje osobe. Koristeći personaliziranu strategiju koja uzima u obzir pacijentove potrebe, treba koristiti najprikladnije metode iz niza znanstvenih disciplina za liječenje bolesti i na taj način pomoći ljudima povratiti i održati optimalno zdravlje. (73)

## 9. RASPRAVA

Integrativni pristup novi je pogled na liječenje kako Hashimotovog tireoiditisa, tako i drugih kroničnih stanja. Kroz mnoge je studije dokazan utjecaj brojnih faktora u razvoju ove bolesti te ih zasigurno treba uzeti u obzir tijekom dijagnostičko – terapijskog postupka.

Nadomjesna hormonska terapija je osnova liječenja HT-a, ali iako mnogi pacijenti doživljavaju poboljšanje simptoma, svakako postoji značajan broj onih koji se unatoč postizanju stanja eutireoze i dalje bore sa simptomima. Mnogi su mogući uzroci toga. Primjerice 30 – 50% hipotireoidnih pacijenata unatoč adekvatnoj nadomjesnoj terapiji levotiroksinom, može imati okultnu deficijenciju Fe. Dvije kontrolirane randomizirane studije pokazale su da se koegzistirajuća anemija i subklinički hipotireoidizam puno bolje liječe kad uz nadomjestak željeza uvedemo i hormonsku nadomjesnu terapiju. (43)

Kako je prethodno također objašnjeno, mnogi su mikronutrijenti važni u oporavku ili održavanju normalne funkcije štitnjače. Osim spomenutog željeza tu su i selen, jod i cink. Razina mnogih od ovih mikronutrijenata vrlo je često nedostatna. Deficijencija joda često se pojavljuje u zemljama koje ne provode jodiranje kuhinjske soli, dok je status selena vrlo često poremećen u populaciji Europljana, kao i u mnogim dijelovima Kine. Zapadnjački način života i neadekvatna prehrana, deficitarna u mnogim namirnicama poput povrća, mahunarki, voća i ostalih protuupalnih nutrijenata poput orašastih plodova te ribe doveo je do toga da se u široj populaciji promijeni nutritivni status pojedinih mikronutrijenata, što do prije 30-ak godina nije bio problem, pogotovo u zemljama u tranziciji, iz razloga što hrana nije mogla biti nabavljena u velikim trgovinama, već su ljudi konzumirali namirnice uzgojene u vlastitim vrtovima i poljima. Ekološko podrijetlo namirnica je bilo neupitno te su negativni utjecaju bili svedeni na minimum zbog prirodnog načina uzgoja. Tridesetak godina kasnije, stanje populacije i zdravlje generalno poprima neke potpuno drugačije razmjere. (30, 35, 39) Pristup pacijentu s jasnim simptomima i laboratorijskim nalazima koji pokazuju povišen serumski TSH i smanjenu

vrijednost T4 uglavnom ne predstavlja dijagnostičko – terapijski problem. No, nerijetko se događa da je potrebno razmišljati o pacijentima koji s jedne strane imaju laboratorijska odstupanja bez pratećih simptoma ili s druge strane imaju simptome bolesti uz uredne laboratorijske parametre. U prvom slučaju, najprije treba utvrditi postoje li i najmanji simptomi koji bi ukazivali na prisutnost bolesti. Vrlo često pacijenti imaju simptome koji su toliko blagi da ih ne zamjećuju ili ih jako dobro kompenziraju ili pak potpuno ignoriraju. Pitanje je treba li započeti liječenje kod ovakvih pacijenata. Većina liječnika započne terapiju odmah jer se vrlo često pokaže da pacijenti nakon što počnu uzimati nadomjesnu hormonsku terapiju uvide veliko poboljšanje te shvate da su se prije osjećali lošije i da su zapravo imali simptome koje su dobro kompenzirali i zanemarivali. U simptomatskih pacijenata treba razmisliti o ponavljanju laboratorijskih nalaza, a ukoliko se ne utvrde odstupanja, nalaze treba ponoviti u roku od nekoliko mjeseci. Također, može se razmišljati o postojanju deficijencije nekih od mikronutrijenata te se u tome smislu može sugerirati terapija suplementima. Klinička praksa je pokazala da će se pacijenti osjećati bolje kada uzimaju terapiju, ali naravno bilo bi vrijedno provjeriti u kojoj je to mjeri odraz placebo efekta te u budućim istraživanjima provjeriti bi li se takav utjecaj ostvario i prilikom uzimanja suplementacije, probiotika i/ili nakon promjene prehrane, a da ne govorimo o rješavanju psiholoških problema te stresa, kao važnih uzročnih čimbenika u razvoju Hashimotove bolesti. Ponekad je jako teško uvjeriti kliničare u stvarno postojanje simptoma te vrlo često takvi simptomi mogu biti okarakterizirani kao psihogeni, dok stvarno može postojati neki tjelesni poremećaj. (72) Kao što je prije objašnjeno moguće je da uzrok ovakvih stanja budu i deficijencija mikronutrijenata (selen, cink, jod, željezo) čija se koncentracija, izuzev željeza, rutinski ne određuje. Osim toga i deficijencija vitamina B12 može uzrokovati osjećaj umora jer taj vitamin ima vrlo važnu ulogu prilikom sazrijevanja eritrocita, a ukoliko eritrociti ne sazrijevaju kako je potrebno, između ostaloga i zbog deficijencije drugih vitamina B skupine, može doći do nemogućnosti vezivanja kisika za hemoglobin pa pacijenti

mogu osjećati umor zbog relativne hipoksije, što se kompenzira pojačanom produkcijom eritrocita pa se može javiti i blaga policitemija. (49)

Ukoliko nakon sveobuhvatne i temeljite obrade nije pronađen drugi uzrok tegoba, neki se liječnici ipak odluče na uvođenje hormonske nadomjesne terapije, posebno ukoliko nalaz TSH nije unutar za dob optimalnih okvira. Ukoliko se simptomi smanje ili nestanu to je dokaz da štitnjača usprkos izmjerenim vrijednostima hormona koje su bile unutar referentnih vrijednosti, radi suboptimalno. Također, treba imati na umu i hipotalamičke poremećaje, odnosno uzroke sekundarnog hipotireoidizma, ali i poremećaje nadbubrežne žlijezde, koji mogu imati neke preklapajuće simptome te ih je potrebno isključiti u sklopu dijagnostičke obrade. (3)

Kroz personaliziranu skrb integrativni pristup u medicini nadilazi liječenje simptoma već ima za cilj utjecati na uzroke bolesti. Pri tome, prije svega, treba uzeti u obzir neposredne zdravstvene potrebe, ali da bi pristup pacijentu bio potpun potrebno je razmotriti i dugotrajne, složene interakcije između bioloških, bihevioralnih, psihosocijalnih i okolišnih utjecaja. (73)

## **10. ZAKLJUČAK**

Integrativni pristup u liječenju Hashimotove bolesti dobiva na sve većem značaju od kako se kroz proteklih 5 – 10 godina radilo na proučavanju rizičnih čimbenika za pojavu i razvoj ovoga stanja. Kliničari trebaju biti svjesni svih etioloških čimbenika da bi pravilno liječili pacijente s tireoidnom autoimunošću. (30)

Svjesnost o stilu života i zapadnjačkoj prehrani, koja i dalje uvelike utječe na povećanje rizika ne samo za HT nego i prije svega za kardiovaskularne bolesti, treba biti u fokusu kod promišljanja o uzrocima kroničnih bolesti i autoimunosti. Pored toga što je kvaliteta namirnica zbog potrebe za njihovom masovnom proizvodnjom u industrijskim procesima rapidno pala, sjedilački način života i kalorijski suficit u prehrani, dovode do nakupljanja masti u tijelu i do razvoja debljine, kao i do poremećaja mikrobiote. U procesu probave hrane zbog prevelikog



unos a i prebrzog svakodnevnog konzumiranja, ne mođe niti doći do kvalitetnog probavljanja. Neprobavljena hrana tijekom duljeg vremenskog perioda ostaje u crijevima i tamo postaje potencijalni antigen na koji mogu biti stvorena protutijela što mođe biti patofiziološki mehanizam za razvoj autoimunosti, zajedno sa svim drugim čimbenicima rizika, poput raznih gena odgovornih za pravilno funkcioniranje imunološkog sustava. (54, 55)

Potrebna su daljnja klinička ispitivanja pojedinih terapijskih shema da bi se sa sigurnošću moglo reći koji je pristup optimalan, što na kraju mođe biti i manje bitno, ako pacijent dođivi olakšanje u smislu smanjenja simptoma ili ako dođe do ozdravljenja od bolesti koja glasi za kroničnu i cjeloživotnu. Nikako se ne smije zaboraviti da pacijent treba biti postavljen u ulogu partnera u liječenju, kako bi ta suodgovornost potakla pozitivne promjene, prije svega u psihološkom smislu. Osim toga, svaki liječnik i kliničar treba biti svjestan čimbenika koji utječu na zdravlje i bolest te u obzir svakako uzeti osim tijela i um, duh i socijalno okruženje. (73)

## 11. SAŽETAK

Hashimotov tireoiditis je kronična autoimuna upala štitne žlijezde koja se najčešće javlja u žena srednje i starije životne dobi, a smatra se za najčešću autoimunu bolest i jedan od najučestalijih endokrinih poremećaja.

Najčešće se prezentira simptomima hipotireoze kao što su umor, suhoća kože, konstipacija, grčevi u mišićima i povećana osjetljivost na hladnoću, a vrlo se često javlja zajedno s drugim AI bolestima te tada govorimo o poliautoimunosti. Takva povezanost objašnjava se pojačanom imunosenzitivnošću kod pacijenata s deficijencijom mikronutrijenata te s postojanjem autoantitijela protiv različitih tkiva.

U početnoj fazi liječenja potrebno nadomjestiti hormone štitnjače koji su u manjku, a nakon toga je potrebno pristupiti liječenju tako da pacijent uzima svu potrebnu suplementaciju: selen, cink, jod, probiotike, vitamin D, vitamine B, omega 3 i dr. Pacijente treba motivirati i poticati

na promjenu životnog stila kroz promjenu prehrane u smislu konzumacije protuupalnih namirnica te bezglutenske prehrane, što je i najznačajnije u samom terapijskom pristupu.

Da bi se to sve ostvarilo potrebno je pacijentu pružati podršku u životnoj promjeni, koja je prijeko potrebna da bi uopće moglo doći do zadovoljavajuće kontrole bolesti i smanjenja simptoma. Preporuča se korištenje više pravaca u psihološkom pristupu da se u pacijentu probudi motivacija i želja za promjenom koja će moguće dovesti do značajnog poboljšanja, ako ne i do izlječenja od Hashimotove bolesti.

Ključne riječi: Hashimotov tireoiditis, integrativni pristup, suplementacija, AIP, probiotici

## **12. SUMMARY**

Hashimoto's thyroiditis is a chronic autoimmune inflammation of the thyroid gland which most commonly occurs in the middle-aged and elderly women, being considered the most common autoimmune disease and one of the most common endocrine disorders in general.

Most often HT presents with symptoms of hypothyroidism such as fatigue, dry skin, constipation, muscle cramps and increased sensitivity to coldness. Very often it occurs together with other AI diseases, which is known as polyautoimmunity. Such an association is explained by increased immunosensitivity in patients with micronutrient deficiency and the presence of autoantibodies against various tissues.

In the initial phase of treatment it is important to replace the deficient thyroid hormones with levothyroxine. Furthermore, the therapeutic approach should be upgraded with all necessary supplements: selenium, zinc, iodine, probiotics, vitamin D, vitamins B, omega 3, etc. The patients have to be motivated to change their lifestyle through dietary modifications and encouraged to follow the anti-inflammatory and gluten-free diet, representing the most important part of the therapeutic approach.

Moreover, it is necessary to insist in developing patient's ability to achieve better control of the disease and reduction of symptoms. It is recommended to use multiple directions in the psychological approach to achieve motivation and desire to change that will possibly lead to significant improvement, if not the complete healing from Hashimoto's disease.

Key words: Hashimoto's thyroiditis, integrative approach, supplements, AIP, probiotics

## LITERATURA

1. Baretić M. 100 godina Hashimotova tireoiditisa, bolesti koja još uvijek intrigira - prikaz bolesnice. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 453-457
2. Terry F Davies. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis). Jean E Mulder (ed.), UpToDate. Douglas S Ross (Pristupljeno 28. travnja 2020.)
3. Stephanie L Lee. Hashimoto Thyroiditis. George T Griffing (ed.), Medscape. (Pristupljeno 28. travnja 2020.)
4. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R i sur. The spectrum of thyroid disease in a community. The Whickam Survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481-93
5. A. Antonelli et al., Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews* 14. Elsevier 2015; 174–180
6. Gay J. Canaris et al., The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4): 526-534
7. Bliddal S. et al., Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. *F1000 Research* 2017; 6: 1776
8. Majo Clinic Staff, Hashimoto's disease. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hashimotos-disease/symptoms-causes/syc-20351855>; Pristupljeno: 3. svibnja 2020.
9. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Ferrari SM, Ghinai A, Rotondi M, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid* 2006; 16: 563–72
10. Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA* 2007; 297: 2010–7
11. Indolfi G, Stagi S, Bartolini E, Salti R, de Martino M, Azzari C, et al. Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 117–21

12. Antonelli A et al. Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinaemia. *QJM* 2004;97:499-506
13. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Barani L, et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid* 2007; 17: 447-51
14. Montella M, Crispo A, de Bellis G, Izzo F, Frigeri F, Ronga D, et al. HCV and cancer: a case-control study in a high-endemic area. *Liver* 2001; 21: 335-41
15. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, et al. B-cells and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun Rev* 2007; 7: 114-20
16. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Nesti C, Zignego AL, Maccheroni M. Thyroid cancer in HCV-related mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:693-6
17. Gowans EJ. Distribution of markers of hepatitis C virus infection throughout the body. *Semin Liver Dis* 2000; 20:85-102
18. Bartolomé J, Rodríguez-Iñigo E, Quadros P, Vidal S, Pascual-Miguelañez I, Rodríguez - Montes JA, et al. Detection of hepatitis C virus in thyroid tissue from patients with chronic HCV infection. *J Med Virol* 2008; 80: 1588-94
19. Blackard JT, Kong L, Huber AK, Tomer Y. Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis. *Thyroid* 2013;23:863-70
20. Menconi F, Hasham A, Tomer Y. Environmental triggers of thyroiditis: hepatitis C and interferon- $\alpha$ . *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 78-84
21. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 13-21
22. Gough SC, Simmonds MJ. The HLA region and autoimmune disease: associations and mechanisms of action. *Curr Genomics* 2007; 8: 453-65
23. Lowe CE, Cooper JD, Brusko T, Walker NM, Smyth DJ, Bailey R, et al. Large-scale genetic finemapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39: 1074-82
24. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga MW. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 605-18
25. Terry F Davies. Clinical presentation and evaluation of goiter in adults. Jean E Mulder (ed.), UpToDate. Douglas S Ross (Pristupljeno 15. svibnja 2020.)
26. Terry F Davies. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. Jean E Mulder (ed.), UpToDate. Douglas S Ross (Pristupljeno 16. svibnja 2020.)
27. C. A. Spencer et al. National Health and Nutrition Examination Survey III Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)-Thyroperoxidase Antibody Relationships Demonstrate That TSH

- Upper Reference Limits May Be Skewed by Occult Thyroid Dysfunction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007; 92: 11, 4236–4240
28. Terry F Davies. Laboratory assessment of thyroid function. Jean E Mulder (ed.), UpToDate. Douglas S Ross (Pristupljeno 18. svibnja 2020.)
29. Terry F Davies. Treatment of primary hypothyroidism in adults. Jean E Mulder (ed.), UpToDate. Douglas S Ross (Pristupljeno 18. svibnja 2020.)
30. Margaret P. Rayman. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society* 2019; 78:34-44
31. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 14, 70: 25–36
32. Gaberšček S, Zaletel K. Epidemiological trends of iodine-related thyroid disorders: an example from Slovenia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2016; 67: 93-98
33. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 2008; 372: 1251-62
34. Liotiris, M.I., Mazokopakis, E.E. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine* 2017; 20; 1, 51-56
35. Duntas L.H. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. *Hormone and Metabolic Research*, 2015; 47, 721-726
36. Laurberg P et al. The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *European Journal of Endocrinology* 2006; 155: 219–228
37. Rayman, M.P. The importance of selenium to human health. *The Lancet* 2000;356:233-241
38. Walsh, S. *Plant-based nutrition and health*. St. Leonards on Sea: The Vegan Society. 2003
39. Wichman, J. et al. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2016; 26,12: 1681-1692
40. Institute of Medicine (US). Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington (DC): National Academies Press (US) 2000; Retrieved on 10/5/2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225483/>
41. Mahmoodianfard S, Vafa M, Golgiri F, Khoshniat M, Gohari M, Solati Z, et al. Effects of Zinc and Selenium Supplementation on Thyroid Function in Overweight and Obese Hypothyroid Female Patients: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Am Coll Nutr* 2015; 34, 5: 391-9

42. Wentz I. The Surprising Effect of Zinc Deficiency on Hashimoto's. *Thyroid Pharmacist*, April 22<sup>nd</sup> 2020. Pristupljeno 28. svibnja 2020. Dostupno na: <https://thyroidpharmacist.com/articles/hashimotos-and-zinc-deficiency/>
43. Yu X, Shan Z, Li C et al. Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100, 1594-1601
44. MSD priručnik. Sideropenična anemija. Pristupljeno 29. svibnja 2020. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/diseritropoetske-anemije/sideropenicna-anemija>
45. Botelho et al. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status. *Endocrine Journal* 2018; 65 (10): 1029-1037
46. Nagar M. et al. Chapter 11: Vitamin D and Autoimmunity. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases*. Elsevier 2019; 203–216
47. Ricordi, C. et al.; Vitamin D and Omega 3 Field Study on Progression of Type 1 Diabetes. *CellR4- repair, replacement, regeneration, & reprogramming*, 2019; 7: e2737
48. Mirhosseini N. et al. Physiological serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with improved thyroid function—observations from a community-based program. *Endocrine* 2017; 58: 563–573
49. Hrg S. Vitamini B skupine – uloga, važnost i preporučene količine. *InPharma* 2019. Pristupljeno 1. lipnja 2020. Dostupno na :<http://www.inpharma.hr/index.php/news/59/19/Vitamini-B-skupine-uloga-vaznost-i-preporucene-kolicine>
50. Kostiukow et al. Autoimmune Diseases and Vitamin Deficiencies on Autoimmune Thyroiditis, With Special Attention to Hashimoto Thyroiditis. *Fam Med Med Sci Res* 2018; 7:3
51. Owecki M. et al. Serum homocysteine levels are decreased in levothyroxine-treated women with autoimmune thyroiditis. *BMC Endocrine Disorders* 2014, 14: 18-23
52. Li X. et al. Therapeutic Potential of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Human Autoimmune Diseases. *Front. Immunol*; 10: 2241
53. Karim, N. Impact of dietary measures in autoimmune diseases. *JBUMDC* 2019; 9: 1-2
54. Aaron, L.; Torsten, M. Going gluten free in non-celiac autoimmune diseases: the missing ingredient. *Expert Review of Clinical Immunology* 2018; 14, 11: 873-875
55. Chia, J.; McRae, J.; Kukuljan, S.; Woodford, K.; Elliott, R.; Swinburn, B.; Dwyer, K. A1 beta-casein milk protein and other environmental pre-disposing factors for type 1 diabetes. *Nutrition and Diabetes* 2017; 7: e274

56. Vieira, S.M.; Pagovich, O.E.; Kriegel, M.A. Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus* 2014; 23 (6): 518–526
57. Virili C. et al. Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord* 2018; 19: 293–300
58. Wentz I. The Best Probiotics for Hashimoto's. *Thyroid Pharmacist*, July 21<sup>st</sup> 2019. Pristupljeno 2. lipnja 2020. Dostupno na: <https://thyroidpharmacist.com/articles/the-four-best-probiotics-for-hashimotos/>
59. Minihane, A.M.; Vinoy, S.; Russell, W.R.; Baka, A.; Roche, H.M.; Tuohy, K.M.; Teeling, J.L.; Blaak, E.E.; Fenech, M.; Vauzour, D.; McArdle, H.J.; Kremer, B.H.; Sterkman, L.; Vafeiadou, K.; Benedetti, M.M.; Williams C.M.; Calder P.C. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *British Journal of Nutrition* 2015; 114: 999–1012
60. Penhale WJ, Young PR. The influence of the normal microbial flora on the susceptibility of rats to experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol.* 1988; 7: 288–92
61. Kiseleva EP, Mikhailopulo KI, Sviridov OV, Novik GI, Knirel YA, Szwajcer DE. The role of components of bifidobacterium and lactobacillus in pathogenesis and serologic diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Benef Microbes.* 2011; 2: 139–54
62. SohailMU, Ijaz A, YousafMS, Ashraf K, Zaneb H, AleemM, et al. Alleviation of cyclic heat stress in broilers by dietary supplementation of mannan-oligosaccharide and Lactobacillus-based probiotic: dynamics of cortisol, thyroid hormones, cholesterol, C-reactive protein, and humoral immunity. *Poult Sci.* 2010; 89: 1934–8
63. Pokrajac-Bulian, A. (2010). *Pretilost-spremnost za promjenu načina življenja*. Jastrebarsko: Naklada Slap
64. Redding, C.A., Rossi, J.S., Rossi, S.R., Velicer, W.F., Prochaska, J.O. Health behaviour models: *The International Electronic Journal of Health Education* 2003; 3: 180-193
65. Baranowski, T., Cullen, K.W., Nicklas, T., Thompson, D., Baranowski, J. Are current healths behavioral change models helpful in guiding prevention of weight gain efforts?. *Obesity Research* 2003; 11: 23-43
66. Baranowski, T., Perry C.L., Parcel, G. How individuals, environment, and health behaviour interact: social cognitive theory. U K. Glanz, B. Rimer, F.M. Lewis (Ur.), *Health behaviour and health education: theory, research, and practice*; Sanfrancisco: Jossey-Bass 2002; 246-279
67. Buntak et al. Materijalna motivacija u funkciji upravljanja ljudskim potencijalima. *Tehnički glasnik* 7, 2013; 1: 56-63

68. A. Brnad, A. Stilin, Lj. Tomljenović: Istraživanje motivacije i zadovoljstva zaposlenika u Republici Hrvatskoj. Zbornik Veleučilišta u Rijeci 2016; 4 (1): 109-122
69. Glasser, W. Choice theory: A new psychology of personal freedom. HarperPerennial, 1999.
70. Frankl V. The Doctor and the Soul: From Psychotherapy to Logotherapy. Random House Digital, Inc.; 1986; Pristupljeno 3. lipnja 2020. Dostupno na: [https://books.google.hr/books?id=v\\_qiURM2r2MC&printsec=frontcover&hl=hr#v=onepage&q&f=false](https://books.google.hr/books?id=v_qiURM2r2MC&printsec=frontcover&hl=hr#v=onepage&q&f=false)
71. Dilts, R., Grinder, J., Delozier, J., and Bandler, R. Neuro-Linguistic Programming: Volume I: The Study of the Structure of Subjective Experience. Meta Publications; 1980, Cupertino
72. Rothfeld GS, Romaine DS. Thyroid balance. Avon, USA, 2003
73. Jakoliš H. Zdravo i slasno bez glutena II - Sve bolesti započinju u crijevima. Brodarica, 2020.



## ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime	<b>Toni Vidović</b>
Adresa	A.G. Matoša 1, 51000 Rijeka
Telefon	051226780 / 0996801830
E-mail	vidovic.toni@yahoo.com
Državljanstvo	hrvatsko
Datum rođenja	4. svibnja 1995.

### ŠKOLOVANJE

Datum	2014. – danas
Mjesto	Rijeka
Ustanova	Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka
Zvanje	student medicine

Datum	2010.-2014
Mjesto	Rijeka
Ustanova	Prva sušačka hrvatska gimnazija, Gajeva 1, 51000 Rijeka
Zvanje	opća gimnazija

Datum	2010. – 2014.
Mjesto	Rijeka
Ustanova	Glazbena škola «Ivana Matetića Ronjgova», Laginjina 1, 51000 Rijeka
Zvanje	glazbenik gitarist

### OSOBNJE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE

Materinji jezik – <b>HRVATSKI JEZIK</b>
---

RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
SLUŠANJE	ČITANJE	GOVORNA INTERAKCIJA	GOVORNA PRODUKCIJA	

### ENGLJSKI JEZIK

B2	B2	B2	B2	B2
----	----	----	----	----

### NJEMAČKI JEZIK

B2	B2	B2	B2	B2
----	----	----	----	----

### SOCIJALNE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE

<ul style="list-style-type: none"><li>komunikativnost, smirenost i strpljivost stečena u radu sa studentima, pacijentima i turistima</li><li>upornost i elokventnost stečena tijekom istovremenog obrazovanja u Prvoj sušačkoj hrvatskoj gimnaziji u Rijeci i Srednjoj glazbenoj školi «Ivana Matetića Ronjgova» u Rijeci</li><li>voditeljsko iskustvo stečeno u višegodišnjem vođenju programa natjecanja LiDraNo</li><li>ambasador udruge «Tić» Rijeka</li></ul>
--

### **ORGANIZACIJSKE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE**

- vođenje apartmanske kuće, iznajmljivanje, organizacija smještaja i vođenje turista, 2016. - danas
- vještina vođenja i organizacija nastave stečena obnašanjem dužnosti demonstratora, 2015. - danas

### **TEHNIČKE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE**

- poznavanje i korištenje računala (Word, Excel, Power Point)
- osnove rada u glazbenim računalnim programima

### **UMJETNIČKE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE**

- sviranje gitare – završena osnovna i srednja glazbena škola; zvanje: glazbenik gitarist; sudjelovanje na međunarodnim natjecanjima; Međunarodno natjecanje «Daleki akordi», kategorija: gitara, 1. nagrada; Međunarodno natjecanje International Guitar Festival "Enrico Mercatali Prize" - Gorizia (Italy), 2. i 3. nagrada
- sviranje glasovira – završena osnovna i srednja glazbena škola
- zbarsko pjevanje – PZM «Josip Kaplan», sudjelovanje na brojnim natjecanjima i koncertima revijalnog i humanitarnog karaktera diljem Hrvatske i Europe
- sportski ples – standardni i latinsko-američki plesovi; sudjelovanje i osvajanje nagrada na brojnim natjecanjima diljem Hrvatske

### **OSTALE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE**

- suradnik u istraživanjima na Zavodu za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju na Medicinskom fakultetu u Rijeci – znanstveni rad: «Eksperimentalni model aktivacije BV – 2 mikroglija in – vitro uz pomoć fetalnog goveđeg seruma», simpozij: MEDRI znanstveni PIKNIK 2016, nagrada za najuspješniji rad prema ocjeni Znanstvenog odbora
- Kongres prehrane i kliničke dijetoterapije 2019. – nagrada za najbolju oralnu prezentaciju – prezentacija: Hrana kao lijek za Hashimotov tireoiditis – prikaz dva slučaja
- demonstrator na Zavodu za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Medicinski fakultet u Rijeci
- demonstrator na Zavodu za anatomiju, Medicinski fakultet u Rijeci
- demonstrator na Zavodu za opću patologiju i patološku anatomiju, Medicinski fakultet u Rijeci
- brzo čitanje

### **VOZAČKA DOZVOLA**

B kategorija

### **DODATNI PODACI**

- volonter u KBC Rijeka na Zavodu za anesteziologiju i intenzivno liječenje
- volonter u ordinaciji integrativne medicine, dr.sc. Silvija Zec Sambol, dr.med.
- dobrovoljni darivatelj krvi
- učenik generacije OŠ «Srdoči» Rijeka, izabran kao predstavnik učenika generacije svih osnovnih škola grada Rijeke i dobitnik nagrade grada Rijeke za učenika generacije 2010. godine
- izabran kao jedan od šest najboljih učenika generacije Prve sušačke hrvatske gimnazije 2014. godine