Analiza prehrambenih navika i imunološkog odgovora na proteine iz hrane u ispitanika s Hashimotovim tireoiditisom

Kaličanin, Dean

Doctoral thesis / Disertacija

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:335862

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

DEAN KALIČANIN

ANALIZA PREHRAMBENIH NAVIKA I IMUNOLOŠKOG ODGOVORA NA PROTEINE IZ HRANE U ISPITANIKA S HASHIMOTOVIM TIREOIDITISOM

DISERTACIJA

SPLIT, 2022.

Disertacija je izrađena na Zavodu za biologiju i humanu genetiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Istraživanje je provedeno u sklopu projekta financiranog od Hrvatske zaklade za znanost „Cjelogenomska analiza povezanosti Hashimotovog tireoiditisa“ pod vodstvom prof. dr. sc. Vesne Boraska Perica (broj 4950). Dio istraživanja je proveden u sklopu projekta „Analiza imunološkog odgovora na proteine iz hrane u nastanku Hashimotovog tiroiditisa“ financiranog od Zaklade Adris voditeljice prof. dr. sc. Vesne Boraska Perica.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Vesna Boraska Perica

Želio bih se zahvaliti svim kolegama sa Zavoda za biologiju i humanu genetiku te kolegama s Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu koji su znatno pridonijeli provedbi ove disertacije, kako u znanstvenom dijelu i provedbi istraživanja, tako i u potpori za vrijeme svakodnevnog rada na fakultetu.

Posebno bih se zahvalio svojoj mentorici profesorici Vesni Boraski Perici na strpljivom usmjeravanju, nesebičnoj pomoći i prenošenju znanja tijekom izrade ove disertacije.

Želio bih istaknuti i nemjerljivi doprinos svojih bližnjih, koji su kao u Authors' contributions odigrali svoju ulogu, ali životnu. Zahvaljujem se Materi i Ćaći koji su osmislili i nadzirali te Barbari i Adrianu koji su analizirali. Zahvaljujem se i onima koji su revidirali i obogatili Teki, Zoki, Neni i Danielu. Hvala Mihaeli koja je odobrila konačnu verziju.

Babi i Didi

POKRATE

HT - Hashimotov tireoiditis

TPOAb – protutijela na štitnu peroksidazu

TgAb – protutijela na tiroglobulin

TSH – tireotropin

TRH - hormon koji oslobađa tireotropin

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

fT4- slobodni tiroksin

FFQ - upitnik o prehrambenim navikama (engl. *food frequency questionnaire*)

CROHT - Hrvatska biobanka ispitanika s Hashimotovim tireoiditisom

ETA - Europska udruga za štitnjaču (engl. *European Thyroid Association*)

ATA - Američka udruga za štitnjaču (engl. *American Thyroid Association*)

BSA – ukupna površina tijela (engl. *body surface area*)

LT4 - levotiroksin

BMI - indeks tjelesne težine (engl. *body mass index*)

OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*)

SFA – zasićene masne kiseline (engl. *saturated fatty acids*)

MUFA – mononezasićene masne kiseline (engl. *monounsaturated fatty acids*)

AITD – autoimunosne bolesti štitnjače (engl. *autoimmune thyroid disorders*)

PUFA – polinezasićene masne kiseline (engl. *polyunsaturated fatty acids*)

EPA – eikozapentaenske kiseline (engl. *eicosapentaenoic acids*)

DHA – dokozaheksaenske kiseline (engl. *docosahexaenoic acid*)

IBS – sindrom iritabilnog kolona (engl. *irritable bowel syndrome*)

TMB - tetrametilbenzidin

MIT - monojodtirozin

DIT - dijodtirozin

TSI – immunoglobulini koji potiču štitnjaču (engl. *thyroid-stimulating immunoglobulins*)

GWAS – cjelogenomska studija povezanosti (engl. *genome-wide association study*)

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Štitnjača 2

1.1.1. Anatomija štitnjače 2

1.1.2. Histologija štitnjače 3

1.1.3. Funkcija i fiziologija štitnjače 4

1.1.4. Bolesti štitnjače 8

1.2. Hashimotov tireoiditis (HT) 11

1.2.1. Epidemiologija 11

1.2.2. Etiologija i patogeneza 12

1.2.3. Klinička slika 14

1.2.4. Dijagnoza 14

1.2.5. Liječenje 15

1.3. Okolišni čimbenici i HT 16

1.4. Cjelogenomske studije povezanosti 19

1.5. Problematika istraživanja 19

2. CILJ RADA I HIPOTEZE 22

3. ISPITANICI I POSTUPCI 25

3.1. Ispitanici 26

3.2. Materijali i postupci 28

3.2.1. Analiza FFQ-a 29

3.2.2. Mjerenje IgG protutijela na antigene iz hrane 29

3.2.3. Genotipiziranje, kontrola kvalitete i imputacija genotipova 30

3.2.4. Statistička analiza 30

4. REZULTATI 34

4.1. Analiza FFQ-a 35

4.2. Analiza imunološkog odgovora putem IgG protutijela na antigene iz hrane..... 37

4.3. Genetika povišenih IgG protutijela na hranu 42

5. RASPRAVA..... 47

5.1. Analiza FFQ-a 48

5.1.1. Skupine namirnica koje su se učestalije konzumirale u ispitanika s HT-om 48

5.1.2. Skupine namirnica koje su se rjeđe konzumirale u ispitanika s HT-om 50

5.1.3. Prehrambene preporuke 52

5.1.4. Povezanost između konzumacije skupina namirnica i kliničkih aspekata HT-a 53

5.2. Analiza imunološkog odgovora putem IgG protutijela na antigene iz hrane..... 54

5.3. Genetika povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane..... 57

5.4. Ograničenja i prednosti istraživanja 59

6. ZAKLJUČCI 61

7. LITERATURA 64

8. SAŽETAK 79

9. SUMMARY 82

10. ŽIVOTOPIS 85

11. PRIVITCI 89

Privitak 1. Lista 22 skupine namirnica oformljene iz 48 namirnica iz FFQ-a 90

Privitak 2. Izračun tjednog unosa namirnica za svaku kategoriju učestalosti iz FFQ..... 91

Privitak 3. Izračun skora fizičke aktivnosti u ispitanika s HT-om 91

Privitak 4. 10 skupina namirnica formiranih kombiniranjem IgG protutijela na hranu srodnih namirnica 92

Privitak 5. 10 skupina namirnica formiranih iz namirnica iz FFQ-a 93

Privitak 6. Usporedba tjednog unosa 22 skupine namirnica između ispitanika s HT-om i kontrolnih ispitanika 94

Privitak 7. Usporedba tjednog unosa 22 skupine namirnica između 177 ispitanika s HT-om koji su bili na terapiji LT4-om i 289 ispitanika s HT-om koji nisu bili na terapiji LT4-om 95

Privitak 8. Povezanost tjednog unosa 22 skupine namirnica s fenotipovima karakterističnim za HT u ispitanika s HT-om 96

Privitak 9. Povezanost 22 skupine namirnica sa 16 simptoma hipotireoze u 289 ispitanika s HT-om koji nisu primali LT4 terapiju 105

Privitak 10. Usporedba 125 IgG protutijela na antigene iz hrane između ispitanika s HT-om i kontrola 109

Privitak 11. Korelacije između IgG protutijela za hranu i fenotipova karakterističnih za HT u ispitanika s HT-om 114

Privitak 12. Razlike u razinama IgG protutijela na hranu između ispitanika s HT-om koji su imali, odnosno nisu imali testirani simptom 117

Privitak 13. Međusobna korelacijska analiza između 13 IgG protutijela na antigene iz hrane (12 sa povišenom razinom IgG protutijela i IgG protutijela na antigene iz glijadina) 120

Privitak 14. Korelacije između grupiranih IgG protutijela na antigene iz hrane i fenotipova karakteritičnih za HT u ispitanika s HT-om 121

Privitak 15. Informirani pristanak 123

Privitak 16. Potvrda etičkog povjerenstva 1 126

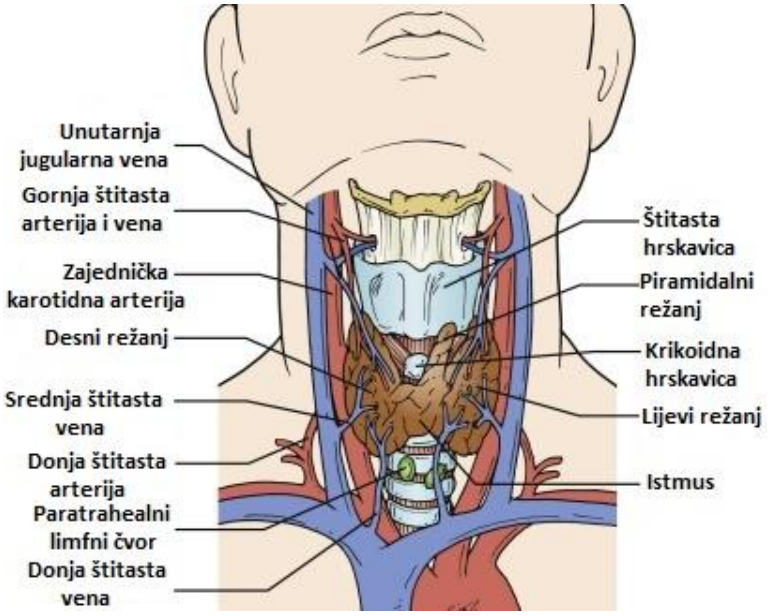
Privitak 17. Potvrda etičkog povjerenstva 2 127

1. UVOD

1.1. Štitnjača

1.1.1. Anatomija štitnjače

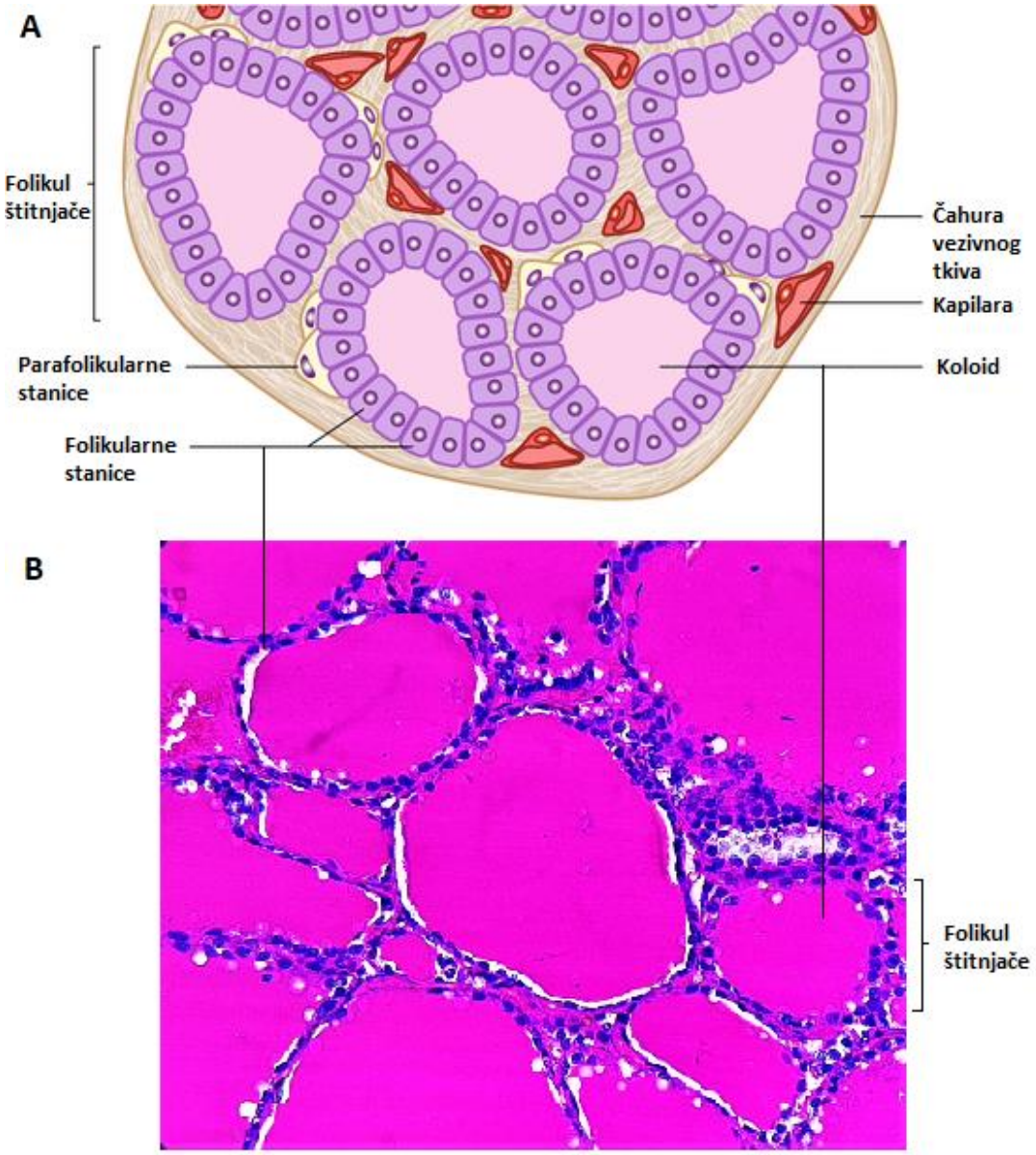
Štitnjača ili štitasta žlijezda (lat. *glandula thyreoidea*) je najveća žlijezda s endokrinim izlučivanjem, smještena u prednjem dijelu vrata s prosječna težinom 15 do 20 g u odrasle osobe srednje dobi (1). Sastoji se od lijevog (lat. *lobus sinister*) i desnog režnja (lat. *lobus dexter*) koji su međusobno povezani suženim dijelom, odnosno istmusom (lat. *isthmus glandulae thyroideae*) (2). Režnjevi su ovalnog oblika smješteni uz dušnik i grkljan s prosječnom duljinom 4 cm, širinom 2,5 cm i debljinom 2 cm, dok se istmus nalazi ispred dušnika, ispod prstenaste hrskavice s prosječnom duljinom i širinom 2 cm te debljinom 2-6 mm (3, 4). S prednje strane žlijezda ima oblik slova H ili leptira, gdje vodoravni dio odgovara istmusu, a okomiti krakovi režnjevima (2). Ponekad se od istmusa odvaja i treći, piramidalni režanj (lat. *lobus pyramidalis*) koji predstavlja uski tračak žljezdanog tkiva koji se proteže do jezične kosti (2). Površinu štitnjače oblažu dvije ovojnice: unutarnja i vanjska. Vanjska vezivna ovojnica (lat. *capsula fibrosa*) obavija štitnjaču s prednje i lateralne strane te je preko nje štitnjača čvrsto vezana s dušnikom i grkljanom. Vanjska ovojnica nije čvrsto vezana s okolnim tvorbama, stoga može slobodno pratiti kretnje dušnika i grkljana npr. prilikom gutanja. Unutarnja ili anatomska ovojnica je tanja i oblaže štitnjaču sa svih strana pružajući vezivne pregrade koje žljezdano tkivo dijele na sitne režnjiće (lat. *lobuli glandulae thyroideae*) koji su odgovorni za karakterističnu lobularni izgled štitnjače. U prostoru između unutarnje i vanjske membrane su smještene krvne žile štitnjače i obično dvije gornje (lat. *glandulae parathyroidea superior*) i dvije donje doštitne žlijezde (lat. *glandulae parathyroidea inferior*) (3-5). Štitnjača je vrlo dobro opskrbljena krvlju dvama parnim arterijama, gornjom (lat. *a. thyreoidea superior*) i donjom štitastom arterijom (lat. *a. thyreoidea inferior*), dok najdonja štitasta arterija (lat. *a. thyreoidea ima*) može biti prisutna u 10% ljudi. Vensku krv odvode gornje (lat. *v. thyreoideae superior*) i srednje štitaste vene (lat. *v. thyreoideae maediae*) koje se izlijevaju u unutarnju jugularnu venu (lat. *v. jugularis interna*) te donja štitasta vena (lat. *v. thyroidea ima*) koja se izlijeva u lijevu brahiocefaličnu venu (lat. *v. brachiocephalica sin*.) (2) (Slika 1).



Slika 1. Anatomski izgled štitnjače. Preuzeto i prilagođeno (6).

1.1.2. Histologija štitnjače

Tkivo štitnjače izgrađuju folikuli, odnosno mjehurići obloženi jednoslojnim epitelom koji su ispunjeni koloidom koji sadrži glikoprotein tireoglobulin u kojem se sintetiziraju hormoni štitnjače. Folikuli, koji mogu biti različite veličine, su obloženi folikularnim stanicama koje luče u unutrašnjost folikula, a one mogu biti kubične, pločaste ili niske cilindrične. Sama štitnjača je obavijena čahurom od rahlog vezivnog tkiva, dok su folikuli obavijeni vezivnim tkivom koje je izgrađeno od retikulinskih vlakana. Izgled folikula može varirati ovisno o funkcionalnoj aktivnosti i prema području žlijezde pa se smatra da je štitnjača slabije aktivna ako su folikuli obloženi pločastim epitelom. Parafolikularne ili C stanice su posebna vrsta stanica u štitnjači koje mogu biti uključene u epitel folikula ili se mogu nalaziti kao nakupine između folikula. Nešto su veće i slabije obojene od folikularnih stanica, a izlučuju hormon kalcitonin koji održava koncentraciju kalcija u krvi (1, 7) (Slika 2).



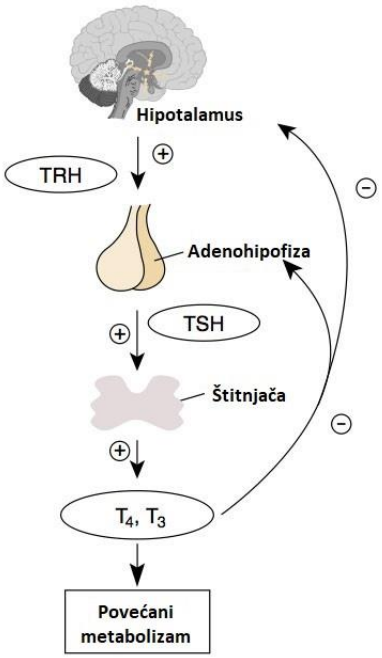
Slika 2. Prikaz mikroskopskog presjeka tkiva štitnjače. Shematski prikaz, preuzet i prilagođen (A) (8). Histološki presjek tkiva štitnjače, obojan hemalaun-eozinom (B).

1.1.3. Funkcija i fiziologija štitnjače

Štitnjača izlučuje dva važna hormona, trijodtironin (T3) i tiroksin (T4) koji potiču metaboličke procese u tijelu, ali se razlikuju po brzini i intenzitetu djelovanja. Aktivnost štitnjače je primarno kontrolirana izlučivanjem tireotropina (TSH) iz adenohipofize, čije izlučivanje kontrolira hormon koji oslobađa tireotropin (TRH). TRH luče živčani završeci hipotalamusa odakle se prenosi i veže za receptore u adenhipofizi čije žljezdane stanice potiče na povećano

lučenje TSH. Aktualna koncentracija hormona štitnjače u tjelesnim tekućinama povratnom spregom regulira lučenje TSH-a iz adenohipofize, odnosno povećanje razine hormona štitnjače u krvi koči lučenje TSH iz adenohipofize, a time automatski smanjuje lučenje hormona iz štitnjače (Slika 3). Na ovaj način se razina slobodnih hormona štitnjače održava stalnom u tjelesnim tekućinama (1, 9).

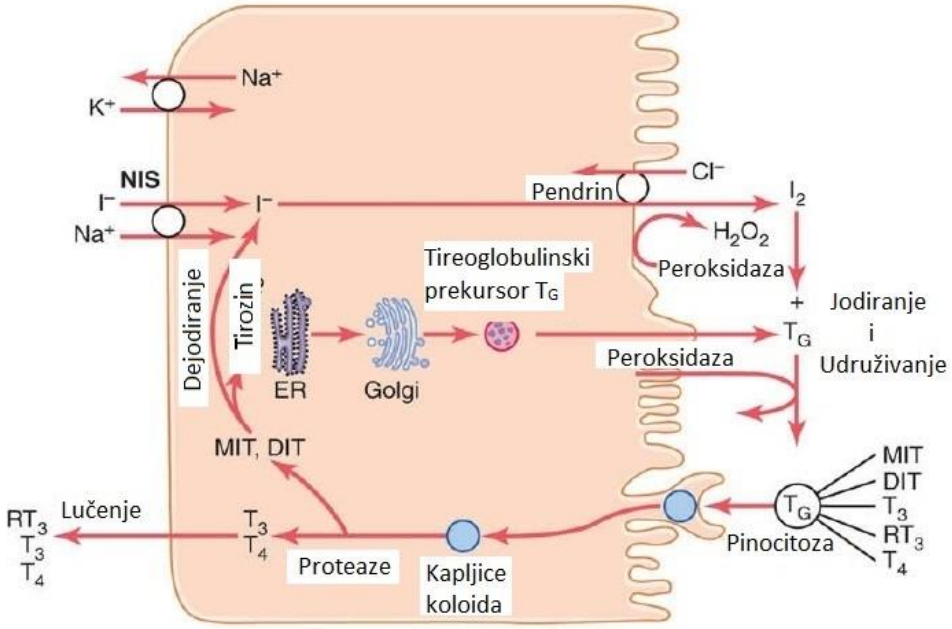
Za stvaranje normalnih količina hormona štitnjače neophodno je kroz prehranu unijeti oko 1mg joda tjedno u obliku jodida, budući da prvi važni korak u sintezi hormona štitnjače uključuje transport jodida iz krvi u stanice štitnjače (tireocite) jodidnom crpkom, što nazivamo hvatanje jodida. Aktivnim transportom pomoću simportera (NIS, engl. *sodium/iodide symporter*) jodidi u kotransportu s natrijem ulaze u unutrašnjost folikularne stanice kroz bazalnu membranu, na način da se prenosi jedan jodidni ion s dva iona natrija (Slika 4). Energija za prijenos jodida je posljedica aktivnosti natrijsko-kalijske ATP crpke koja izbacuje natrij iz stanice i na taj način stvara koncentracijski gradijent natrija koji olakšava transport natrija natrag u stanicu, u ovom slučaju zajedno s jodidom putem simportera. Jodidi se prenosi u lumen folikula štitnjače kroz apikalnu membranu uz pomoć molekule pendrin u kontransportu s kloridnim ionima. Drugi važan korak je stvaranje i lučenje tireoglobulina, velikog glikoproteina koji sadrži oko 70 aminokiselina tirozina na koje će se vezati jod. Vezanje joda na tirozin je neophodno za sintezu hormona štitnjače koji se stvaraju unutar molekule tireoglobulina (1).



Slika 3. Regulacija lučenja štitnjače. Preuzeto i prilagođeno (10).

Sinteza tireoglobulina se odvija u endoplazmatskoj mrežici i Golgijevom aparatu u folikularnim stanicama te se potom tireoglobulin izlučuje u lumen folikula (Slika 4). Enzim peroksidaza uz pridruženi vodikov peroksid zajedno sudjeluju u oksidaciji jodidnih iona koji se potom u takvom obliku mogu vezati na tirozin unutar tireoglobulina. Peroksidaza se nalazi na apikalnoj membrani, točno na mjestu gdje tireoglobulin izlazi iz folikularne stanice i ulazi u koloid štitnjače. Vezanje joda s tireoglobulinom se naziva organifikacija tireoglobulina i također je ubrzano posredstvom peroksidaze. Započinje jodiranje tirozina i najprije nastaju monojodtirozin (MIT) pa dijodtirozin (DIT). Sve većim međusobnim povezivanjem jodtirozinskih ostataka nastaju T4 (spajanjem dviju molekula DIT-a) i T3 (spajanjem jedne molekule MIT-a i jedne molekule DIT-a). Nakon završene sinteze, hormoni štitnjače ostaju vezani za molekule tireoglobulina unutar folikula u količinama dostatnim za normalnu opskrbu tijela i do nekoliko mjeseci (1).

Pod utjecajem TSH, T3 i T4 se otpuštaju kao slobodni hormoni u krv nakon što se odcijepe od tireoglobulina. Prvotno folikularne stanice pinocitozom unose male dijelove koloida s apikalne strane membrane koji se potom stapaju s lizosomima u citoplazmi koji sadrže enzime proteaze koji probavljaju tireoglobulin i oslobađaju T3 i T4. Na taj način se slobodni hormoni štitnjače difuzijom kroz bazalnu membranu otpuštaju u krv. Oko 75% posto jodiranog tirozina ne završi u krvi, već se u obliku MIT-a i DIT-a mogu ponovno upotrijebiti za sintezu dodatnih hormona štitnjače pomoću enzima dejodaze koji uklanja jod iz njihovih molekula (Slika 4). Kad jednom uđu u krv, hormoni štitnjače se vežu za nekoliko bjelančevina iz plazme, u najvećoj mjeri s globulinom. Čak 93% hormona štitnjače koji se otpuštaju u krv čini T4, a ostatak T3, no gotovo se sav T4 u konačnici dejodacijom pretvori u T3 čije je djelovanje oko četiri puta jače i brže od T4. Hormoni štitnjače se vrlo sporo otpuštaju u tkiva te imaju dugo razdoblje latencije zbog izrazito velikog afiniteta globulina i ostalih proteinskih nosača prema njima. Nakon što uđu u ciljne stanice hormoni štitnjače se ponovno vežu za proteine unutar stanice i tako pohranjeni se sporo iskorištavaju u narednom vremenu. Također većina molekula T4 se pretvori u T3 i u ciljnim stanicama budući da unutarstanični receptori imaju izrazito visoki afinitet za T3 (1).



Slika 4. Mehanizmi stanice štitnjače. Preuzeto i prilagođeno (1).

Hormoni štitnjače prolaze kroz staničnu membranu uz pomoć nosača, većina T4 se dejodira u T3 te se vežu sa specifičnim receptorima za hormone štitnjače u jezgri. Receptori za hormone štitnjače tvore heterodimer s receptorom za retinoid X (RXR) na dijelovima DNA koji se nazivaju tireoidni regulacijski elementi. Kad se hormoni štitnjače vežu s receptorima, potiču aktivnost cijelog metabolizma transkripcijom velikog broja gena zbog čega se u svim stanicama tijela povećano sintetiziraju bjelančevine, enzimi i druge značajne tvari. Hormoni štitnjače također djeluju negenski, oksidativnom fosforilacijom i putem ionskih kanala, budući da neki učinci nastaju prebrzo da bi se mogli objasniti promjenama u stvaranju proteina (1).

Djelovanje hormona štitnjače je jako bitno jer potiču specifične tjelesne funkcije, povećavaju bazalni metabolizam stanice te djeluju na rast i razvoj. Povećava se enzimska aktivnost, propusnost staničnih membrana za prijenos iona te broj i veličina mitohondrija. Visoke koncentracije hormona štitnjače mogu povećati bazalni metabolizam i za 60-100% poviše normalnih vrijednosti. Hormoni štitnjače su neophodni za rast djece te razvoj mozga u fetalnoj dobi. Također potiču metabolizam masti mobilizacijom lipida iz masnog tkiva i metabolizam uglikohidrata povećavajući apsorpciju glukoze, a time i glikolizu i glukoneogenezu. Povećano lučenje hormona štitnjače snižava razinu kolesterola u krvi potičući gensku ekspresiju i enzime

koji igraju ulogu u metabolizmu kolesterola, dok se koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi povećava budući da je potaknuta mobilizacija masnih zaliha. Pri povećanju staničnog metabolizma povećava se protok krvi i minutni volumen srca zbog povećane potrošnje kisika, kao i srčana frekvencija i snaga srčane kontrakcije. Povećana potrošnja kisika i stvaranje ugljikova dioksida dovodi i do pojačane frekvencije disanja. Povećanjem sinteze hormona štitnjače tjelesna masa se u većini slučajeva smanjuje, unatoč povećanoj potrebi za hranjenjem, zbog povećane pokretljivosti probavnog sustava. Hormoni štitnjače pospješuju i mentalne funkcije djelujući na središnji živčani sustav, njihov nedostatak usporava misaone procese dok višak može dovesti do nervoze i anksioznih stanja. Blago povećanje hormona štitnjače potiče jaču mišićnu kontrakciju i mišićni tremor što može dovesti do izraženijeg kroničnog umora. Normalne razine hormona štitnjače održavaju uravnoteženim spolne funkcije u muškaraca i žena (1, 11).

1.1.4. Bolesti štitnjače

Bolesti štitnjače možemo podijeliti na tumorske i netumorske. Tumorske bolesti možemo podijeliti na dobroćudne i zloćudne, a netumorske na autoimunosne bolesti, guše (strume), upalne bolesti i kongenitalne bolesti (12). Novotvorine štitnjače predstavljaju najučestalije endokrine tumore u ljudskom organizmu (13). Poremećaj u funkciji rada štitnjače se može očitovati kao povećana proizvodnja hormona štitnjače (hipertireoidizam) ili smanjena proizvodnja hormona štitnjače (hipotireoidizam) (12, 13).

TIREOTOKSIKOZA I HIPERTIREOIDIZAM

Tireotoksikoza je širi pojam jer označava stanje povećane razine hormona štitnjače u krvi koje ne mora biti nužno zbog povećane produkcije, dok sama hipertireoza označava povećanu produkciju hormona štitnjače (12). Shodno tome, hipertireoidizam je najčešći urok tireotoksikoze (13). U praksi se učestalo ta dva pojma smatraju sinonimima, a hipertireoza je mnogo više u upotrebi (9). Većina bolesnika s hipertireozom ima uvećanu štitnjaču kao posljedicu znatnog povećanja broja i lučenja samih stanica štitnjače (1).

Najčešći uzrok hipertireoze u otprilike 80% slučajeva je Gravesova ili Basedowljeva bolest, dok su u ostalim slučajevima glavni uzroci toksični adenom štitnjače i toksična multinodozna struma gdje je izražena autonomna proizvodnja i lučenje hormona štitnjače neovisno o TSH (1, 13).

Gravesova bolest je autoimunosna bolest u kojoj difuzno povećana štitnjača stvara TSI protutijela (TSI, prema engl. *thyroid-stimulating immunoglobulins*) na receptore za TSH koja potiču štitnjaču na hiperprodukciju hormona. Spomenuta protutijela inhibiraju lučenje TSH u adenohipofizi vežući se na identične receptore na membrani na koje bi se trebao vezati TSH (1). U pacijenata često mogu biti prisutna i protutijela na štitnu peroksidazu (TPOAb) i tireoglobulin (TgAb). Sigurna dijagnoza se potvrđuje povišenim serumskim razinama hormona štitnjače uz snižen TSH. Bolest je visoko genetski uvjetovana te se javlja oko 10 puta češće u žena, većinom srednje životne dobi. Osobe oboljele od Gravesove bolesti također imaju veću incidenciju za razvoj drugih autoimunosnih bolesti, uključujući i Hashimotov tireoiditis (HT), još jednu autoimunosnu bolest štitnjače (13). Noviji podaci ukazuju da čak 15-18% populacije boluje od jedne od autoimunosnih bolesti štitnjače (12).

Simptomi hipertireoze koji se javljaju uslijed hiperprodukcije štitnjače uključuju razdražljivost, nervozu, emocionalnu nestabilnost, menstrualne poremećaje, mišićnu slabost i fini tremor ruku, pojačano znojenje i nepodnošenje vrućine, gubitak tjelesne mase, kronični umor i nesanicu, opadanje kose i dlaka, proljev i gubitak snage (1, 13). Kardiopulmonalni simptomi znaju biti česti, a uključuju palpitaciju, tahikardiju, dispneju i fibrilaciju atrija (13). U čak trećine bolesnika se pojavljuje izbočenje očnih jabučica što se naziva egzoftalmus, a nastaje kao posljedica bubrenja i stvaranja edema u retroorbitalnom tkivu (1). Hipertireoza se liječi antitereoidnim lijekovima ili uklanjanjem dijela šititnjače kirurškim putem (13).

HIPOTIREOIDIZAM

Hipotireoidizam je posljedica manjka hormona štitnjače u koncentracijama dostatnim za normalno funkcioniranje organizma (13). U odraslih najčešće nastaje kao posljedica autoimunosne bolesti štitnjače kao što je HT, a može nastati i nakon tretmana radioaktivnim jodom i antitireoidnim lijekovima. Može nastati kao posljedica poremećaja u radu hipotalamusa i hipofize što za posljedicu ima nedostatno lučenje TSH-a i TRH-a, kao i zbog rijetke periferne neosjetljivosti na hormone štitnjače (9). U fetalnoj dobi i u djece neliječena insuficijencija štitnjače rezultira s trajnim fizičkim i psihičkim oboljenjima, a endemični kretenizam je još uvijek učestao u područjima svijeta s manjkom joda (9, 13).

Hipotireoidizam ima veliku učestalost u odrasloj populacji od 3 do 5%, a također se češće javlja u žena nego muškaraca (13). Geografski i povijesno, hipotireoidizam je povezan s područjima u kojima vlada jodna oskudnost, a u mnogih stanovnika se prije obveznog jodiranja soli razvijala iznimno uvećana štitnjača nazvana endemska guša. Zbog nedostatka joda

onemogućeno je stvaranje hormona štitnjače, a adenohipofiza nastavlja lučiti velike koncentracije TSH. To dovodi do lučenja velikih količina nefunkcionalnih tireoglobulina koji dovode do povećanja folikula.

Znatna redukcija unosa joda može izazvati razne poremećaje kao što su smanjena plodnost i veća učestalost pobačaja i rađanja mrtvorođenčadi, razne anomalije i zaostajanje u razvoju. Najteža posljedica hipotireoze je pojava endemskog kretenizma za vrijeme prenatalnog razvoja. Spomenuta stanja i poremećaji su u prošlosti predstavljala bitan javnozdravstveni problem, međutim provođenje jodne profilakse jodiranjem soli ih je gotovo potpuno iskorijenilo. I u Hrvatskoj su u prošlosti spomenuti poremećaji imali izrazito visoku prevalenciju, ali postepenim povećavanjem količine joda u soli, osobito nakon 1996. godine, postignuta je jodna dostatnost (12).

Najučestaliji uzrok hipotireoidizma u jod dostatnim područjima je HT (14). U HT-u autoimunosna upala dovodi do propadanja žljezdanog tkiva i fibroze što za rezultat ima redukciju lučenja hormona štitnjače (1).

Simptomi hipotireoidizma se postepeno pojavljuju s fiziološkim promjenama koje su uglavnom suprotne onima u hipertireoidizmu. Nizak bazalni metabolizam je praćen umorom, pospanošću, zaboravljivošću te usporenjem kognitivnih funkcija. Srčana frekvencija je usporena, smanjen je krvni i minutni volumen, a srce je povećano zbog dilatacije. Katkad je prisutna osjetljivost na hladnoću, hladna koža suha na dodir, konstipacija, lomljivost dlaka te gubitak kose. U težim slučajevima, nakupljanje međustanične tekućine dovodi do nastanka miksedema, a glas je hrapav zbog oteklina. Poremećaj u metabolizmu masti i kolesterola može dovesti do razvoja ateroskleroze. Žene s hipotireoidizmom imaju poremećaj u reproduktivnom ciklusu, dok je u muškaraca prisutna impotencija. Laboratorijske pretrage u tipičnim slučajevima pokazuju nisku razinu T3 i T4, uz povišen TSH, dok se liječenje uglavnom provodi supstitucijski hormonima štitnjače, najčešće T4 (1, 13). Često izraženoj kliničkoj hipotireozi prethodi stanje supkliničke hipotireoze u kojem je TSH blago povišen, koncentracija hormona štitnjače uredna, a simptomi vrlo blagi i nespecifični (14).

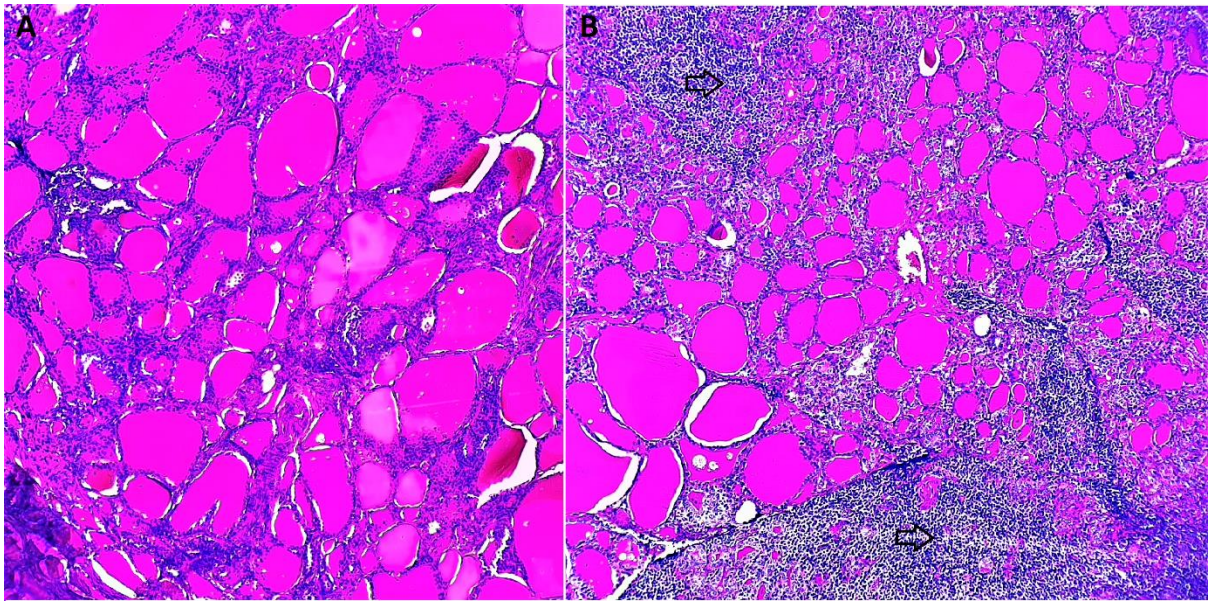
Hipotireoza se obzirom na uzrok može podijeliti na primarnu (tireoprivnu), sekundarnu (tropoprivnu) i tercijernu (hipotalamičku) hipotireozu. Primarna je posljedica bolesti ili narušene funkcije štitnjače, sekundarna nastaje zbog poremećaja na razini hipofize, dok je tercijarna posljedica poremećaja na razini hipotalamusa. Primarna hipotireoza je najučestaliji uzrok hipotireoze (9).

1.2. Hashimotov tireoiditis (HT)

Hashimotov tireoiditis ili Hashimotova bolest je jedan od najučestalijih endokrinoloških poremećaja i najučestalija autoimunosna bolesti štitnjače (15). Ova najčešća upala štitnjače je posljedica poremećaja u imunosnom sustavu uz vrlo izraženu genetsku predispoziciju (9). Karakterizirana je infiltracijom štitnjače limfocitima i destrukcijom tkiva štitnjače, što često dovodi do hipotireoidizma (14, 16) (Slika 5). Bolest je 1912. godine prvi puta opisao japanski kirurg Hakaru Hashimoto u maloj skupini bolesnika uz karakterističnu kliničku sliku. Iako je službeni naziv bolesti Hashimotov tireoiditis, bolest je poznata i pod nizom drugih sinonimima: kronični autoimunosni tireoiditis, autoimunosni tireoiditis, kronični tireoiditis, limfocitni tireoiditis, limfomatozna struma i limfoadenoidna struma (9, 14). U novije vrijeme HT se javlja drastično učestalije, ne samo zbog učestalijeg dijagnosticiranja bolesti zbog informiranosti pacijenata i redovitijih odlazaka liječniku već i zbog pojačanog imunološkog odgovora na sve veći unos joda (9).

1.2.1. Epidemiologija

HT je vodeći uzrok hipotireoidizma u svijetu te se smatra da od njega boluje 1-2% populacije (13, 14). Najčešće je dijagnosticiran u dobi od 30 do 50 godina, 10 do 15 puta više u ženskoj populaciji, međutim može se pojaviti u bilo kojoj dobnoj kategoriji (14). Procijenjena godišnja učestalost iznosi oko 350/100 000 za žene te 80/100 000 za muškarce te raste sa životnom dobi (17). U ženskoj populaciji se četiri puta rjeđe javlja između 40 i 50 godina starosti u usporedbi sa ženama između 60 i 70 godina starosti (14). Bolesnici s HT-om imaju veću učestalost ostalih autoimunosnih bolesti kao što su dijabetes tipa 1, reumatoidni artritis, perniciozna anemija, vitiligo, Addisonova bolest, Sjögrenov sindrom, sistemski eritematozni lupus, kronični autoimunosni gastritis, celijakija i multipla skleroza (13, 14, 18).



Slika 5. Usporedba histološkog presjeka zdravog tkiva štitnjače (A) i tkiva štitnjače osobe oboljele od Hashimotovog tireoiditisa (B). Na presjeku tkiva štitnjače zahvaćenog Hashimotovim tireoiditisom se primjećuje veliki broj limfocita koji su odgovorni za razaranje tkiva (označeno crnim strelicama). Obojano hemalaun-eozinom.

1.2.2. Etiologija i patogeneza

HT je upala štitnjače, etiopatogenetski slična drugoj autoimunosnoj bolesti štitnjače, Gravesovoj bolesti, a karakterizirana je infliltracijom limfocita T i B (13, 14). Autoimunosni poremećaj se smatra uzrokom bolesti uz kombinaciju genetske predispozicije i utjecaja okolišnih čimbenika (19). Osobe s izraženom genetskom podložnosti imaju oko 4 puta veći rizik za nastanak HT-a, dok okolišni čimbenici najčešće djeluju kao okidač za razvoj bolesti (14). Predloženi mehanizam uključuje redukciju broja ili destrukciju supresorskih limfocita T koji potom aktiviraju patološke pomoćne limfocite T koji ne mogu biti uništeni jer nisu pod kontrolom imunosnog sustava. Sve to omogućuje nastanak limfocita B koji izlučuju specifična protutijela na vlastite antigene štitnjače te uzrokuju karakterističnu kliničku sliku bolesti (14). Također, limfociti T citotoksično napadaju folikularne stanica prekrivene protutijelima te narušavaju staničnu imunost, a jačina destruktivnosti odgovora težini kliničke slike (9). Autoimunosna upala za posljedicu ima destrukciju tkiva štitnjače i nastanak guše što rezultira poremećajem lučenje hormona štitnjače, najčešće hipotireozom. Većina bolesnika ima povišenu serumsku razinu TPOAb i TgAb i ona se smatraju jednim od glavnih obilježja HT-a (14, 20). Oba protutijela imaju veliki afinitet za svoje antigene i u najvećoj mjeri pripadaju

razredu imunoglobulinina G (IgG). TPOAb su prisutna u 90% bolesnika s HT-om, a u otprilike 75% bolesnika s GD-om. TgAb su prisutna u nešto manjem broju pacijenata, otprilike 70% u bolesnika s HT-om te u otprilike 30% pacijenata s GD-om (14). Smatra se da su ova protutijela sekundarni znak oštećenja tkiva štitnjače te da nemaju izravnu ulogu u patogenezi HT-a, iako upućuju na razaranje štitnjače (13). Zbog vrlo visokog postotka TPOAb u bolesnika s HT-om ova se protutijela smatraju najboljim indikatorom bolesti (21). Osim spomenutih, u bolesnika s HT-om mogu biti prisutna i protutijela na tireoidne hormone, receptore i koloid (9).

Smatra se da je HT visoko genetski uvjetovana bolest te da je 75% predispozicije za nastanak HT-a uzrokovano genetskom pozadinom dok se ostatak pripisuje raznim okolišnim čimbenicima (19). Trenutna saznanja o genetskoj podlozi HT-a su vrlo limitirana unatoč stalnom porastu genetskih studija. Genski lokusi koji su povezani s HT-om prvenstveno su uključeni u reguliranje mnogih imunosnih funkcija te su smješteni unutar najproučavanije HLA-DR (engl. *human-leukocyte-antigen DR*) regiju u genomu koja je povezana i s drugim bolestima u kojima je poremećen imunološki odgovor (14). Također, polimorfizmi u genima *CTLA-4* (engl. *cytotoxix T lymphocite-associated factor 4*) i *PTPN22* (engl. *protein tyrosine phosphatase-22*) su povezani s većom učestalosti HT-a u određenim populacijama (14, 22, 23). Dosada je otkriven samo jedan gen koji je izričito povezan s funkcijom štitnjače u ispitanika s HT-om, *SEPS1* (engl. *selenoprotein S-1*) gen koji kodira protein čija je funkcija zaštita stanice od apoptoze i oksidativnog stresa (24). Zanimljivo je da je selen jedan od okolišnih čimbenika koji je nužan za održavanje normalne funkcije štitnjače, a čiji je nedostatak prema nekim studijama povezan s razvojem HT-a (24, 25). Nedavna i prva provedena cjelogenomska studija povezanosti na HT-u (GWAS, engl. *genome-wide association study*) je ukazala na sugestivnu povezanost tri nove genetske varijante u blizini gena *SDK2* (engl. *sidekick cell adhesion molecule 2*) i na genima *GNA14* (engl. *guanine nucleotide-binding protein alpha-14*) i *IP6K3* (engl. *inositol hexaphosphate kinase 3*) koji se nalaze u blizini regija koje su bitne za rad štitnjače i nastanak drugih autoimunosnih bolesti (26).

Okolišne čimbenike, koji uključuju i prehrambene čimbenike, ćemo opisati u zasebnom poglavlju budući da su oni tema ove disertacije.

1.2.3. Klinička slika

Blagi pritisak u vratu se javlja kao posljedica postupnog povećanja štitnjače, odnosno tvrde guše, elastične konzistencije koja najčešće ne dovodi do pojave drugih simptoma te se obično otkrije na sistematskom pregledu (9). Vrlo rijetko štitnjača može biti bolno osjetljiva, neki bolesnici imaju simptome hipotireoze s fibrozno promijenjenom štitnjačom, dok neki bolesnici u početku bolesti prezentiraju hipertireozu. Prolazna hipertireoza u nekih bolesnika je posljedica početnog oštećenja stanica štitnjače što može dovesti do otpuštanja hormona štitnjače. Većina bolesnika je eutireoidna ili su u supkliničkoj hipotireozi, a uobičajenim tijekom bolesti javlja se polagani gubitak funkcije štitnjače zbog razaranja tkiva što može dovesti do hipotireoze. Ako se ne liječi, u oko 5% slučajeva godišnje supklinička hipotireoza se razvije u hipotireozu. Jednom kada nastupi hipotireoza ona je u pravilu stalna, osim u žena nakon poroda i neke djece u kojih je većinom prolazna (14). U bolesnika gdje je izražena oštećena funkcija štitnjače javljaju se simptomi hipotireoze, a prema liječničkoj prosudbi i podacima iz literature 16 najučestalijih simptoma su: slabost, porast tjelesne težine, konstipacija, osjetljivost na hladnoću, hladna koža, suha i hrapava koža, blijeda koža, gubitak dlaka, lomljivost kose, otečenost očnih kapaka, edem lica, periferni edemi, promuklost, usporen govor, dispneja i poremećaj pamćenja (27).

1.2.4. Dijagnoza

Dijagnoza HT-a se postavlja na temelju kliničkog pregleda uz laboratorijsku dokumentaciju te karakterističan ultrazvuk štitnjače (13, 21). Na osnovi kliničkog pregleda se može posumnjati na HT, odnosno za vrijeme palpacije vrata može se otkriti uvećana štitnjača tvrde elastične konzistencija, koja je većinom bezbolna. U drugim slučajevima primjerice, bolesnik može imati i kliničku sliku hipotireoze s fibroznom i smanjenom štitnjačom. Zato je vrlo važno odrediti koncentraciju TSH i hormona štitnjače (većinom T4 ili slobodni T4 (fT4)) u serumu, poglavito jer je u većine bolesnika prisutna supklinička hipotireoza. Da bi potvrdili dijagnozu trebaju se odrediti krvne koncentracije protutijela na štitnjaču (TPOAb i TgAb) koja su važno dijagnostičko obilježje budući da su iznad referentnih vrijednosti u velikoj većini bolesnika (9, 14). Kliničkoj manifestaciji bolesti prethodi pozitivan titar protutijela i do nekoliko godina prije, a zanimljivo je da mlađi bolesnici često imaju niži titar protutijela na štitnjaču što bi ukazivalo na početak karakteristične autuimunosne upale (9, 28). Protutijela na štitnjaču su

poliklonalna protutijela, pretežito IgG klase te mogu vezati komplemente i prolaziti kroz posteljicu (14).

Ultrazvučni pregled u bolesnika s HT-om pokazuje karakterističan nalaz, izrazito modificirane strukture s prisutnim odjecima nižih amplituda (hipoehogenim odjecima) i pojedinačnim grubim fibroznim tračcima koji su glavno obilježje HT-a. Prisutne su neravne konture režnjeva s velikim brojem uvlačenja zbog parenhimskog skvrčavanja (9). Štitnjača može biti različite veličine, ovisno o fazi bolesti, najčešće je normalne veličine dok je smanjena u bolesnika koji su već razvili hipotireozu. Specifična ultrazvučna slika može biti važna u ranom dijagnosticiranju HT-a jer je moguće da u samom početku bolesti protutijela na štitnjaču budu nekarakteristično negativna (29).

1.2.5. Liječenje

Većina bolesnika s HT-om koji su eutireoidni ne zahtijevaju liječenje budući da je guša mala, simptoma praktički nema te štitnjača može funkcionirati uredno godinama uz redovitu kontrolu TSH i hormona štitnjače u serumu. Liječenje levotiroksinom (LT4), sintetskom zamjernom za T4, može znatno usporiti imunosni upalni poremećaj, no u mlađih ljudi i djece može se dogoditi i spontana remisija. U starijih ljudi liječenje LT4-om nije toliko uspješno zbog izraženije fibroze tkiva i većeg broja nuspojava (9). Liječenje supkliničke hipotireoze nema preporučeni protokol, ovisi o razinama TSH, dobi i pozitivnosti protutijela na štitnjaču, većinom se preporuča uzimanje LT4 ako je pacijent žena koja planira trudnoću ili je trudna (30). Ukoliko nastupi hipotireoza standardno se treba uzimati supstitucijska hormonska terapija LT4-om koja treba biti prilagođena ovisno o laboratorijskim nalazima i kliničkoj slici bolesnika. Dnevna doza LT4 je obično 1,6 μg/kg tjelesne težine (najčešće između 100-150 μg), a najbolje je uzeti ujutro barem pola sata prije jela (30). U liječenju se najčešće koristi spomenuti LT4 kao prohormon zbog vrlo dobre apsorpcije, dugog poluživota i ravnomjerne distribucije u malom volumenu s ciljem postizanja potpune kliničke remisije. U bolesnika s HT-om koji su razvili tireotoksikozu provodi se liječenje hipertireoze dok se stanje ne normalizira ili uđe u hipotireozu (14).

1.3. Okolišni čimbenici i HT

Različiti okolišni čimbenici se smatraju okidačima za nastanak autoimunosnih bolesti. Visoki unos joda (medijan izmjerene koncentracije joda u urinu ≥300 μg/l) (31), poglavito u područjima s dostatnim unosom, je jedan od najpoznatijih okolišnih čimbenika koji utječu na povećanu učestalost HT-a (32). Visoki unos joda povećava razinu oksidativnog stresa, dovodi do oštećenja tkiva štitnjače zbog apoptoze tireocita te potiče autoimunosni odgovor proizvodnjom citokina i protutijela na štitnjaču (33). Jod se većinom unosi u organizam putem soli budući da se u profilaksi manjka joda u svrhu iskorjenjivanja endemske gušavosti i kretenizma primjenjivalo obvezno jodiranje soli. Međutim, jodiranje soli, kao proizvoda kojeg troši cjelokupno stanovništvo, je znatno povećalo autoimunosni odgovor štitnjače i prevalenciju HT-a (34-37). Za sintetiziranje normalnih količina T4 treba unijeti 1 mg joda u obliku jodida tjedno tako da u organizmu uvijek ima 15 do 20 mg joda. Sadržaj joda u namirnicama jako varira geografski, ovisi i o godišnjim dobima i načinu pripremanja hrane. Većina namirnica ima jako nizak sadržaj joda, najviše joda sadrži riba, a nešto manje mlijeko, jaja i meso. U povrću najveći postotak joda imaju kelj, špinat i šećerna repa (11).

Niske razine vitamina D (ispod 30 ng/ml) (38) i nedovoljan unos selena (ispod 40 μg/dan) (25) su predloženi kao rizični čimbenici za nastanak HT, iako njihova uloga nije sasvim potvrđena (25, 38). Selen je sastavni dio velikog broja selenoproteina i dejodinaza čija je uloga najviše izražena u stanicama štitnjače. Selenoproteini imaju važnu ulogu u radu štitnjače jer uklanjanjem prekomjernog vodikovog peroksida proizvedenog za jodiranje tireoglobulina održavaju normalni rad štitnjače. Štitnjača sadrži najveću koncentraciju selena u ljudskom organizmu i može ga zadržati i u uvjetima nedostatka u drugim tkivima. Veliki broj studija je pokazao da selen odnosno selenoproteini mogu reducirati titar TPOAb i hipotireozu (39). Preporučeni dnevni unos selena od 50-100 μg po danu je sugeriran u područjima s niskim unosom selena, dok su neke studije sugerirale da povećani unos od 100-200 μg po danu može imati povoljne učinke na autoimunosne poremećaje štitnjače (39, 40). Preveliki unos selena pak nije preporučen jer može imati nepovoljan i toksičan učinak na organizam i izazvati selenozu (40). Brazilski orah je namirnica koja sadrži najviše selena, a dobar izvor selena mogu biti i organski uzgojeno meso, morski proizvodi i žitarice (41).

Vitamin D je steroidni hormonski prekursor koji igra važnu ulogu u održavanju razine kalcija i fosfora te potiče imunološki sustav na borbu s infekcijama koje, između ostalog, mogu biti jedne od uzročnika autoimunosnog procesa u štitnjači (42, 43). Prisutan je u dvije glavne forme

od kojih vitamin D2 unosimo isključivo preko prehrane dok se vitamin D3 sintetizira u koži kao posljedica izloženosti suncu (44). Neke opservacijske studije su zabilježile niže razine vitamina D u ispitanika s HT-om u odnosu na kontrolne ispitanike kao i vezu između nižih razina vitamina D i pozitivnosti na protutijela na štitnjaču. Zbog manjka intervencijskih studija predloženo je da bi niske razine vitamina D zapravo mogle biti posljedica, a ne uzrok autoimunosnog procesa zbog narušene funkcije receptora za vitamin D (39).

Nedostatak željeza u krvi također može narušiti metabolizam štitnjače budući da se tireoidna peroksidaza aktivira na apikalnoj membrani tireocita nakon vezanja hem prostetičke skupine koja sadrži željezo. Bolesnici s HT-om znaju imati manjak željeza zbog autoimunosnog gastritisa koji se može javiti kao popratno stanje te može ometati apsorpciju željeza (39).

Zanimljivo, pušenje i konzumacija alkohola su dovedeni u vezu sa smanjenim rizikom za razvoj HT-a (45), dok izloženost virusnim i bakterijskim infekcijama može biti dodatni rizični čimbenik za nastanak HT-a (46, 47). Infekcije koje se dovode u vezu s HT-om mogu biti posljedica djelovanja humanog herpes virusa 6 (HHV-6), virusa hepatitisa C, Epstein-Barr virusa (48-50), ali i nekih bakterija kao što su *Yersinia enterocolitica* i *Borrelia burgdorferi* (47). Nastanku HT-a mogu pridonijeti i sintetičke kemikalije iz okoliša poput pesticida i cikličkih polutanata, izloženost niskim dozama zračenja, citokini kao što je interferon-α koji se koriste u antineoplastičnim liječenjima te inhibitori tirozin kinaza (51-53).

Neki drugi prehrambeni čimbenici se isto tako smatraju potencijalnim okolišnim modifikatorima koji mogu doprinijeti razvoju HT-a. Prehrana sa smanjenim unosom glutena se nedavno pokazala blagotvornom u jednoj studiji (54), dok je izbjegavanje unosa laktoze u laktoza intolerantnih pacijenta s HT-om rezultiralo smanjenom razinom TSH (55). Zanimljivo je da je više studija utvrdilo postojanje jake veze između autoimunosnih bolesti štitnjače i celijakije koju odlikuje intolerancija na gluten i pozitivnost na IgG antiglijadinska protutijela (56, 57). Važno je istaknuti da je gluten složena bjelančevina koja se sastoji od glijadina i glutenina, a poznato je da je glijadin ona frakcija koji je glavni uzrok toksičnosti glutena (58). Dosada je već pokazano da su serumske razine cjelokupnih IgG protutijela povišene u ispitanika oboljelih od HT-a i to posebno u onih koji su već razvili hipotireozu (59), ali razlog ovog povišenja nije razjašnjen. Jedna animalna studija je pokazala da prehrambeni čimbenici mogu modificirati i utjecati na težinu kliničke slike u autoimunosnom tireoiditisu (60).

Možemo reći da je trenutno znanje o ovoj temi vrlo ograničeno i da su samo tri studije analizirale povezanost prehrane s funkcijom štitnjače koristeći upitnik o prehrambenim navikama (engl. *food frequency questionnaire*, FFQ). Prva studija je pokazala povezanost između veganske prehrane sa smanjenim rizikom za razvoj hipotireoze, koju su ispitanici sami prijavili (61). Druga studija je pokazala da je povećan unos životinjskih masnoća i maslaca povezan s rizikom za pozitivnost na TPOAb i TgAb protutijela, dok prehrana bogata povrćem, sušenim voćem, orašastim proizvodima i muslijem smanjuje taj rizik (62). Također, nedavna studija je sugerirala blagotvornu ulogu smanjene konzumacije hrane životinjskog porijekla na autoimunosni status štitnjače (63).

Novije studije ukazuju i na postojanje podskupine bolesnika s HT-om nazvane IgG4-tireoiditis (64). Na temelju prisutnosti IgG4 protutijela i prema histopatološkim osobinama ovaj podtip HT-a se smatra agresivnijim podtipom HT-a (21) i najvjerojatnije je usko vezan uz tzv. IgG4-RSD bolesti (engl. *IgG4 related sytemic disease*) (65, 66). Zanimljivo je da je jedna nedavna studija pokazala da ispitanici s IgG4-RSD pokazuju puno jači IgG4 odgovor na neke proteine iz namirnica (jaja, mlijeko, riža, kikiriki, pšenica) u usporedbi sa zdravim ispitanicima, što je vjerojatno posljedica nepravilne imunološke regulacije u oboljelih ispitanika (67).

Proizvodnja IgG protutijela na antigene iz hrane je odavno poznata kao dio normalnog imunološkog odgovora u zdravih ispitanika (68), međutim također je povezana i s različitim patogenim stanjima (69). Također, pokazano je da neki antigeni iz hrane mogu izazivati snažniji imunološki odgovor proizvodnjom IgG protutijela u odnosu na neke druge antigene iz hrane (70). Veliko populacijsko presječno istraživanje koje je uključivalo analizu na 14 IgG protutijela na antigene iz hrane pronašlo je povezanost nekih istraživanih IgG protutijela s kroničnim simptomima koji uključuju gastrointestinalne tegobe, rinitis, migrene, ekceme, urtikarije i mnoge druge (70). Također, samo je nekoliko studija istraživalo učestalost i povezanost povišenog imunološkog odgovora na antigene iz hrane s bolestima od kojih su najznačajnije: astma (71), sindrom iritabilnog kolona (IBS) i migrena (72, 73). Neke od ovih studija su pokazale da eliminacijska dijeta određene hrane na temelju rezultata IgG mjerenja, može dovesti do ublaživanja specifičnih i nespecifičnih simptoma bolesti (71, 72, 74).

1.4. Cjelogenomske studije povezanosti

Kandidatne genetske studije su bile prve genetske studije povezanosti koje su se počele provoditi, a zasnivale su se na hipotezi da odabrana, kandidatna genetska varijanta igra ulogu u nastanku određene bolesti ili stanja. Od 2006. godine sve se više razvijaju i provode cjelogenomske analize povezanosti (engl. *genome-wide association study*, *GWAS*), osobito nakon završetka sekvencioniranja humanog genoma 2003. godine te formiranjem javno dostupnih baza referentnih kataloga haplotipova i polimorfizama („HapMap“ i „1000 Genomes”). Također, rapidan iskorak u provođenju cjelogenomskih studija je omogućen razvitkom brzih i dostupnijih načina genotipiziranja velikog broja polimorfizama, kao i bioinformatičkih programa (75). Istraživanja u cjelogenomskim analizama povezanosti se temelje na pretpostavci da sve regije u genomu mogu imati utjecaj na nastanak bolesti ili fenotipskih karakteristika (engl. *hypothesis-free*), što znači da se testira veliki broj genetskih varijanti, odnosno genotipizira se veliki broj polimorfizama (76). Budući da je jedan od glavnih ciljeva humane genetike otkriti genetske čimbenike koji utječu na razvoj složenih bolesti, cjelogenomske studije povezanosti su znatno ubrzale otkrivanje novih genetskih varijanti (77). Genetske varijante za koje se otkrije povezanost s nekim fenotipom ili bolesti, mogu služiti i kao prediktivni markeri što može utjecati na poboljšanje i razvoj sadašnjih u budućih terapija (76).

1.5. Problematika istraživanja

Iako se smatra da prehrana igra važnu ulogu ili može biti okidač u razvoju HT-a, vrlo mali broj studija je proveden do sada (54, 61-63). Planiramo istražiti utjecaj povezanosti prehrane s HT-om i fenotipovima karakterističnim za HT preko dva različita pristupa (Slika 6):

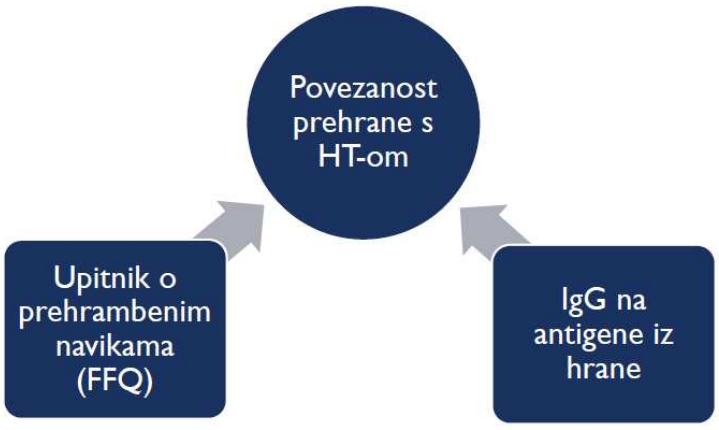
1) *Analiza FFQ-a*

Prvi je analiza FFQ-a koji je prikupljen u skupini ispitanika s HT-om i kontrolnih ispitanika. FFQ je oblik prikupljanja podataka koji se najčešće rabi u evaluaciji unosa hrane u specifičnom periodu na velikom broju ljudi (78, 79). Na ovaj način ćemo otkriti je li se skupine namirnica prikupljene kroz FFQ razlikuju u učestalosti konzumacije između ispitanika s HT-om i kontrolnih ispitanika te provesti opsežan skup analiza kako bi testirali povezanost skupina namirnica s velikim brojem fenotipova i simptoma karakterističnih za HT. Sporedni cilj je

utvrditi jesu li ispitanici s HT-om promijenili svoju prehranu zbog dijagnoze HT-a. Sveukupni cilj našeg istraživanja je doprinijeti cjelokupnom području koji se odnosi na bolje razumijevanje prehrane i HT-a te može biti vrlo korisno za nutricioniste i liječnike uključene u razvijanje prehrambenih smjernica za pacijente s HT-om.

2) *Analiza IgG protutijela na antigene iz hrane*

U drugom pristupu planiramo utvrditi mogu li se ispitanici s HT-om razlikovati od zdravih ispitanika na temelju imunološkog odgovora putem IgG protutijela na proteine iz hrane. Međusobna povezanost autoimunosti, proizvodnje hormona štitnjače i metabolizma hrane je jedna od premisa sljedećeg cilja našeg istraživanja, povezanosti imunološkog odgovora putem IgG protutijela na proteine iz hrane s raznim kliničkim stanjima i fenotipovima, osobito velikim brojem simptoma hipotireoze karakterističnih za ispitanike s HT-om. Do sada niti jedna studija nije analizirala povezanost IgG protutijela na proteine iz hrane s kliničkim simptomima hipotireoze u ispitanika s HT-om. Jedan od glavnih razloga velikog interesa za provođenjem testa na IgG protutijela na proteine iz hrane jest potencijalna prilagodba prehrane na temelju rezultata testa zbog ublaživanja specifičnih simptoma hipotireoze u ispitanika s HT-om. Vjerujemo da je vrlo važno provesti skup analiza kako bi se dale smjernice i preporuke ispitanicima s HT-om obzirom na ovu tematiku, kao i utvrditi korisnost i svrhu ovakvih testova.



Slika 6. Problematika i ustroj istraživanja.

Dodatno planiramo odrediti genetske varijante koje utječu na razvoj povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane:

3) *Genetika povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane*

Dodatni aspekt ovog istraživanja jest određivanje genetske pozadine za stvaranje spomenutog imunološkog odgovora, odnosno pokušat ćemo pronaći genetske varijante koje utječu na razinu povišenih IgG protutijela na hranu u ispitanika s HT-om. Koristit ćemo jednu od najučinkovitijih metoda za otkrivanje genetske predispozicije složenih fenotipova, cjelogenomsku analizu povezanosti (GWAS), koje analizira sve regije u genomu odjednom zbog pretpostavke da mogu imati istovjetan učinak na nastanak promatranog fenotipa (76).

2. CILJ RADA I HIPOTEZE

Glavni cilj

Otkriti skupine namirnica prikupljene kroz FFQ koje se razlikuju u učestalosti konzumacije između ispitanika s HT-om i kontrolnih ispitanika te provesti opsežan skup analiza kako bi testirali povezanost skupina namirnica s velikim brojem fenotipova i simptoma karakterističnih za HT.

Sporedni ciljevi

Utvrditi postoji li razlika u imunološkom odgovoru na proteine iz hrane između ispitanika s HT-om i kontrolnih ispitanika te odrediti je li povišeni imunološki odgovor na proteine iz hrane koreliran s fenotipovima i simptomima karakterističnim za HT.

Odrediti genske varijante koje su povezane s razinama povišenih IgG protutijela u ispitanika oboljelih od HT-a i/ili kontrolnih ispitanika koristeći cjelogenomsku analizu povezanosti.

Hipoteza 1

1) *Analiza FFQ-a*

Učestalija tjedna konzumacija neke skupine namirnica, izračunata iz FFQ-a u skupini ispitanika s HT-om u odnosu na kontrolne ispitanike, je povezana sa statusom bolesti.

Učestalost konzumacije pojedinih skupina namirnica je povezana i s kliničkim fenotipovima i simptomima koji su specifični za HT.

Hipoteza 2

2) *Analiza IgG protutijela na antigene iz hrane*

Povišene razine IgG protutijela na određeni antigen iz hrane u ispitanika s HT-om u odnosu na kontrolne ispitanike, su povezane sa statusom bolesti.

Razine povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane su korelirane i s kliničkim fenotipovima i simptomima karakterističnima za ispitanike s HT-om.

Hipoteza 3

3) Genetika povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane

Genetski čimbenici igraju ulogu u imunološkom odgovoru na određene proteine u hrani te postoje nove genetske varijante povezane s povišenom razinom IgG protutijela specifičnih za hranu.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

1) *Analiza FFQ-a*

U prvom dijelu istraživanja je bilo uključeno ukupno 924 ispitanika, od čega 491 ispitanika oboljela od HT-a i 433 ispitanika iz kontrolne skupine sa šireg područja grada Splita (južna Hrvatska).

Svi ispitanici oboljeli od HT-a su prikupljani u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu u vremenskom razdoblju od 2013. do 2017. godine i dio su Hrvatske biobanke ispitanika s Hashimotovim tireoiditisom (CROHT) (26). Svi postupci i protokoli za postavljanje dijagnoze HT-a su slijedili preporuke i smjernice Europske udruge za štitnjaču (ETA), Američke udruge za štitnjaču (ATA) i Hrvatskog društva za štitnjaču. U studiju su uključeni novo dijagnosticirani ispitanici zajedno s ispitanicima koji su bili na praćenju zbog ranije dijagnosticiranog HT-a. Dijagnozu HT-a su postavili liječnici specijalisti nuklearne medicine na osnovi kliničkog pregleda, mjerenja protutijela na štitnjaču (TPOAb, TgAb) te hormona štitnjače (T3, T4, TSH) i nalaza ultrazvuka štitnjače. Preciznije, dijagnoza HT-a je postavljena temeljem specifičnog ultrazvučnog izgleda kojim se utvrdila difuzna bolest štitnjače uz nehomogenu strukturu s odjecima niskih amplituda (80), a dodatno je dopunjena biokemijskom analizom hormona (povišene vrijednosti TSH i snižene/uredne vrijednosti T3, T4) i/ili pozitivnim titrom protutijela protiv štitnjače. Veliki broj fenotipova je prikupljen od svakog ispitanika s HT-om od kojih su za našu studiju mjerodavni: sistolički i dijastolički arterijski krvni tlak, prisutstvo/odsutstvo najčešćih 16 simptoma hipotireoze koji su odabrani na temelju liječničke prosudbe i podataka iz literature (slabost, porast tjelesne težine, konstipacija, osjetljivost na hladnoću, hladna koža, suha i hrapava koža, blijeda koža, gubitak dlaka, lomljivost kose, otečenost očnih kapaka, edem lica, periferni edemi, promuklost, usporen govor, dispneja i poremećaj pamćenja) (27).

Ispitanici s HT-om su uključivali dvije podskupine: 289 ispitanika koji nisu primali terapiju LT4-om i 177 ispitanika koji su uzimali terapiju LT4-om (informaciji o terapiji nismo imali za 25 pacijenata). Ispitanici koji nisu uzimali terapiju LT4-om su imali medijan razine TSH malo iznad gornjih referentnih vrijednosti te razine T3 i T4 u normalnim rasponima, što je ukazivalo da su novo dijagnosticirani ispitanici imali očuvanu funkciju štitnjače. Ispitanici koji su uzimali terapiju LT4-om su imali medijan razine TSH, T3 i T4 u normalnim rasponima što je značilo da je njihova terapija odgovarajuća. Medijani razina TgAb i TPOAb su bili povišeni (poviše referentnih vrijednosti) u obje podskupine ispitanika.

Kontrolni ispitanici koji su bili uključeni u prvi dio istraživanja prikupljeni su u okviru projekta „10 001 Dalmatinac – Hrvatska biobanka" koja sadrži opsežnu bazu fenotipskih podataka (81). Odabrali smo isključivo ispitanike koji predstavljaju opću populaciju šireg splitskog područja da bi izbjegli probleme populacijske stratifikacije. Veliki broj dostupnih fenotipskih podataka nam je omogućio isključivanje ispitanika koji boluju od HT-a ili bilo koje druge bolesti štitnjače poput Gravesove bolesti, raka štitnjače, neautoimunosne hipotireoze te ispitanika koji su uzimali lijekove za bilo kakav oblik bolesti štitnjače. Također, odabrali smo samo ispitanike čije su krvne koncentracije hormona štitnjače bile u referentnim granicama za našu populaciju. Naposljetku, iz kontrolne skupine smo isključili i sve pojedince s pozitivnim TPOAb (krvna koncentracija TPOAb veća od 16 IU/ml) ili TgAb (krvna koncentracija TgAb veća od 100 IU/ml). Na ovaj način smo isključili ispitanike s bilo kakvim oblicima bolesti štitnjače te samim time ojačali sastav kontrolne skupine i kvalitetu studije.

Informacije o demografskim i kliničkim karakteristikama ispitanika oboljelih od HT-a i kontrolnih ispitanika prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Demografske i kliničke karakteristike 491 ispitanika oboljelog od HT-a i 433 kontrolna ispitanika

	Ispitanici oboljeli od HT-a	**Kontrolni ispitanici**
	Medijan (Q1-Q3)	Medijan (Q1-Q3)
TSH, mIU/l	3,31 (1,76-5,60)	1,65 (1,13-2,36)
T3, nmol/l	1,60 (1,30-1,80)	1,70 (1,50 -1,90)
T4, nmol/l	105 (89,03-118)	115 (98,90-123)
fT4, pmol/l	12,05 (10,20-13,20)	-
TgAb, IU/ml	134 (36,4-420)	7,10 (5-10,15)
TPOAb, IU/ml	212 (27-629)	2,10 (1,20-4,80)
Volumen štitnjače, cm^3	10,02 (7,33-13,99)	-
SYS BP, mmHg	120 (110-130)	126 (116-141)
DIA BP, mmHg	70 (65-80)	77 (69-83)
BSA, m^2	1,81 (1,70-1,93)	1,92 (1,76-2,10)
BMI, kg/ m^2	23,51 (20,81-26,73)	26,26 (23,60-29,37)
Fizička aktivnost, skor	60 (30-62)	45 (18,75-61)
Dob, godine	38 (28-49)	51 (39-60)
Spol, N (%)		
Muškarci	36 (7%)	172 (40%)
Žene	455 (93%)	261 (60%)

Q1 – prvi kvartil, Q3 – treći kvartil, SYS BP – sistolički arterijski krvni tlak, DIA BP – dijastolički arterijski krvni tlak, N – broj ispitanika

Svi ispitanici uključeni u istraživanje potpisali su pismeni informirani pristanak (Privitak 15). Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu (Privitak 16) te Etičkog povjerenstva KBC-a Split (Privitak 17).

2) *Analiza IgG protutijela na antigene iz hrane*

Drugi dio istraživanja je uključivao ukupno 319 ispitanika, od čega 74 ispitanika s HT-om (iz gore navedene CROHT biobanke) i 245 kontrolna ispitanika.

Kontrolnim ispitanicima koji su bili uključeni u istraživanje su već ranije izmjerene razine IgG protutijela na 125 proteina iz hrane u Poliklinici „Analiza“. Mjerenje IgG protutijela na antigene iz hrane u ispitanika s HT-om iz naše biobanke je provedeno u istom laboratoriju kao što je to već napravljeno za kontrolnu skupinu koristeći istu aparaturu i iste reagense, čime su se osigurali identični laboratorijski uvjeti. Skupinu ispitanika oboljelih od HT-a i kontrolnih ispitanika su sačinjavali ispitanici s geografski identičnog područja (Splitska regija) da bi se osigurala sličnost u prehrambenim navikama i izloženosti istim namirnicama dviju ispitivanih skupina. Iz kontrolne skupine smo isključili sve ispitanike koji su bolovali od HT-a ili bilo koje druge bolesti štitnjače.

3) *Genetika povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane*

U ovaj dodatni dio istraživanja smo uključili identična 74 ispitanika s HT-om kojima smo analizirali imunološki odgovor putem IgG protutijela na antigene iz hrane (iz na početku opisane CROHT biobanke) i koji su genotipizirani na razini čitavog genoma.

3.2. Materijali i postupci

Krvne koncentracije hormona (TSH, T3, T4, fT4) i protutijela na štitnjaču (TgAb i TPOAb), određene su iz plazme ispitanika s pomoću imunotesta (engl. *immunoassay*) uporabom potpuno automatiziranog uređaja "Liaison Biomedica Chemiluminescence Analyzer" (DiaSorin, Saluggia, Italija) u Laboratoriju za biokemiju Zavoda za nuklearnu medicinu KBC-a Split. Koristili smo sljedeće referentne vrijednosti za krvne koncentracije hormona štitnjače i protutijela protiv štitnjače koje odgovaraju vrijednostima u našoj populaciji: TSH (0,3–3,6 mUI/l), T3 (1,3–3,6 nmol/l), T4 (57,4–161 nmol/l), fT4 (10,1–22,3 pmol/l), TPOAb (1–16 IU/ml), TgAb (5–100 IU/ml). Ultrazvučni pregled štitnjače je napravljen uz pomoć visokofrekventne linearne sonde za površinska tkiva (8–12 MHz) ultrazvučnim uređajem

marke Medison Accuvix V10 (Samsung Medison Co. Ltd, Seoul 135–280, Korea). Volumen štitnjače je izračunat kao zbroj volumena oba režnja, a volumen svakog režnja je izračunat kao duljina (cm) x širina (cm) x dubina (cm) x 0.47919 (82). Ukupna površina tijela (BSA) je izračunata na temelju antropometrijskih karakteristika prema formuli kao (težina, kg)^{0,425} × (visina, cm)^{0,725} × 0,007184. DNA je izolirana iz leukocita periferne krvi s komercijalnim kitom "Nucleon BACC3 Genomic DNA Extraction Kit" (GE Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, UK) u Laboratoriju Zavoda za medicinsku biologiju i humanu genetiku na Medicinskom fakultetu u Splitu. Spektrofotometrom "Nanodrop ND-1000" (Thermo Fisher Scientific, SAD) je određena koncentracija DNA.

3.2.1. Analiza FFQ-a

FFQ je najčešće korišten alat za mjerenje prehrambenih navika i dugotrajnog unosa hrane (78)**.** Podaci o prehrambenim navikama u ispitanika s HT-om zabilježeni su s FFQ-om koji se sastojao od pitanja o učestalosti konzumacije 51 namirnice uključujući hranu i piće. Učestalost konzumacije svake namirnice se mjerila sa šest kategorija: svaki dan, 2-3 puta tjedno, jednom tjedno, jednom mjesečno, rijetko i nikad. Podaci o prehrambenim navikama u kontrolnih ispitanika prikupljeni su FFQ-om koji se sastojao od pitanja o učestalosti konzumacije 54 namirnice uključujući hranu i piće. Učestalost konzumacije svake namirnice se mjerila s pet kategorija: svaki dan, 2-3 puta tjedno, jednom tjedno, rijetko i nikad. Oba upitnika su sadržavala i dodatno pitanje o učestalosti konzumacije raznih vrsta masnoća (biljno ulje, maslinovo ulje i životinjska masnoća) s 3 kategorije: uvijek, ponekad i nikad. FFQ nije sadržavao informaciju o količini (porcijama) konzumirane hrane i nutritivnom sastavu. Za potrebe statističke analize grupirali smo 48 namirnica koje su bile istovjetne u oba upitnika u 22 skupine namirnica (hrane) (Privitak 1). Također smo pretvorili kategorije učestalosti konzumacije u tjedni unos za svaku od 48 namirnica (Privitak 2).

3.2.2. Mjerenje IgG protutijela na antigene iz hrane

IgG protutijela na 125 ekstrakta namirnica su izmjereni kolorimetrijskim imunoenzimskim ELISA testom baziranom na mikrosustavima iz 5 ml seruma (FoodPrint Microarray 200þ Food IgG, CNS Cambridge Nutritional Sciences Ltd, Omega Diagnostics Group PLC). Ekstrakti

namirnica su specijalnom tehnikom pripreme mikrosustava postavljeni na čvrsti nitrocelulozni jastučić na mikroskopskom predmetnom stakalcu i inkubirani s razrijeđenim serumom. Za vrijeme inkubacije IgG protutijela se vežu, ako su prisutni u serumu, na odgovarajuće ekstrakte namirnica. Nakon inkubacije slijedi ispiranje suviška s mikroskopskih predmetnih stakalaca. Slijedeći korak je dodavanje reagensa koji se sastoji od humanog anti-IgG konjugiranog s peroksidazom pri čemu se ova dodana protutijela vežu na već stvorene komplekse ekstrakta hrane i IgG iz uzorka u prvoj inkubaciji. Suvišak se ponovo ispire nakon inkubacije pa se dodaje enzimski supstrat, 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin (TMB), koji razvija boju na mjestima gdje su na nosaču vezani reakcijski kompleksi (ekstrakt-IgG-anti IgG-enzim-supstrat). Nakon ispiranja destiliranom vodom, stakalca se suše centrifugiranjem prije skeniranja ravnim skenerom visoke rezolucije uz specijalizirani FoodPrint Reporting Software. Rezultati izmjerenih koncentracija su izraženi u U/ml.

3.2.3. Genotipiziranje, kontrola kvalitete i imputacija genotipova

Ispitanici uključeni u ovaj dio istraživanja su genotipizirani na razini čitavog genoma pomoću „Illumina Infinium Human Core Exome“ genotipizacijske platforme koja je sadržavala 551 839 genetskih varijanti. Genotipizaciju je provela genotipizacijska kompanija AROS. Proveli smo standardnu kontrolu kvalitete (QC, engl. *quality control*) uzoraka i dobivenih genotipova koja je uključivala provjeru postotka uspješno genotipiziranih genetskih varijanti po uzorku (prag 95%), provjeru spola, provjeru etniciteta, provjeru postojanja dvostrukih uzoraka, postotak uspješnosti genotipiziranih uzoraka za određenu genetsku varijantu (prag 98%), provjeru Hardy-Weinbergove ravnoteže i frekvencije rjeđeg alela. Nakon QC-a smo proveli imputaciju genotipova koristeći javno dostupan referentni panel „1000 Genomes“, koja je povećala broj genetskih varijanti koje smo analizirali na 8 621 046. Imputaciju genotipova smo proveli koristeći računalne programe SHAPEIT2 (83) i IMPUTE2 (84).

3.2.4. Statistička analiza

1) *Analiza FFQ-a*

Ispitali smo razlike u prehrambenim navikama između 491 ispitanika s HT-om i 433 kontrola da bi detektirali skupine namirnica koje su se razlikovale u učestalosti konzumacije. Preciznije,

ispitali smo povezanost između tjednog unosa 22 skupine namirnica i HT-a modelom logističke regresije gdje smo kao zavisnu varijablu koristili prisustvo/odsustvo HT-a, a kao nezavisne varijable 22 skupine namirnica uz kovarijante godine i spol.

Također smo ispitali je li se dvije podskupine ispitanika s HT-om (ovisno o terapiji LT4-om; 289 ispitanika koji nisu primali terapiju LT4-om i 177 ispitanika koji su uzimali terapiju LT4-om) razlikuju u učestalosti konzumacije skupina namirnica jer nam je to bilo važno za daljnju interpretaciju rezultata. Preciznije, ova analiza nam je bila važna da utvrdimo jesu li ispitanici koji su uzimali terapiju LT4-om promijenili svoju prehranu zbog dijagnoze HT-a što bi moglo utjecati na točnost interpretacije rezultata. Koristili smo model logističke regresije samo u skupini ispitanika s HT-om gdje smo kao zavisnu varijablu uvrstili status terapije (prisutstvo/odsutstvo terapije LT4-om), a kao nezavisne varijable 22 skupine namirnica uz kovarijante godine i spol.

Ispitali smo i povezanost između tjednog unosa 22 skupine namirnica te fenotipskih i kliničkih karakteristika ispitanika s HT-om (TSH, T3, T4, fT4, TgAb, TPOAb, volumen štitnjače, sistolički i dijastolički arterijski krvni tlak) modelom linearne regresije gdje je svaka od spomenutih karakteristika HT-a označavala zavisnu varijablu, a 22 skupine namirnica nezavisnu varijablu. Normalnost distribucije reziduala smo testirali Kolmogorov-Smirnovljevim testom dok smo homogenost varijance testirali pomoću Levenova testa. U svaki model linearne regresije smo uvrstili godine, spol, status LT4 terapije i skor fizičke aktivnosti (Privitak 3) kao kovarijantu i, ovisno o spomenutoj karakteristici HT-a, dodatne kovarijante: BSA i TSH za povezanost između skupina namirnica s volumenom štitnjače te sistoličkim i dijastoličkim tlakom; BSA za povezanost između skupina namirnica s TSH i fT4. Povezanost tjednog unosa 22 skupine namirnica i spomenutih fenotipskih i kliničkih karakteristika smo, osim u skupini svih ispitanika s HT-om, ispitali i u dvije podskupine ispitanika s HT-om ovisno o terapiji. Uz spomenute kovarijante, u skupini ispitanika s HT-om koji su uzimali terapiju LT4-om smo uvrstili omjer težine i doze terapije LT4-om kao dodatnu kovarijantu. Bonferronijevu korigiranu *P* vrijednost za 9 testova, odnosno 9 analiziranih fenotipova, (P<0,0056) smo postavili kao prag statističke značajnosti.

Konačno, ispitali smo povezanost između tjednog unosa 22 skupine namirnica i 16 simptoma hipotireoze u podskupini ispitanika s HT-om koji nisu primali terapiju LT4-om (da bi isključili benevolentni utjecaj terapije na simptome hipotireoze u skupini koja je primala LT4 terapiju). Za svaki simptom smo koristili model logističke regresije gdje smo prisustvo/odsustvo svakog

simptoma koristili kao zavisnu varijablu i skupine namirnica kao nezavisnu varijablu. Godine, spol, skor fizičke aktivnosti, indeks tjelesne težine (BMI) i krvne koncentracije TSH-a smo također uključili kao kovarijante. Bonferronijeva korigirana *P* vrijednost za 16 simptoma hipotireoze ($P<0,0031$) je postavljena kao značajna.

Sve gore navedene statističke analize smo proveli u programu SPSS (prema engl. Statistical Package for the Social Sciences 16.0; Chicago, Illinois, SAD).

2) *Analiza IgG protutijela na antigene iz hrane*

Ispitali smo razlike u razinama specifičnih 125 IgG protutijela na proteine iz hrane između ispitanika s HT-om i kontrolnih ispitanika. Prije analize smo Kolmogorov-Smirnovljevim testom utvrdili imaju li razine pojedinih IgG protutijela normalnu distribuciju, zasebno za svaku skupinu ispitanika. Budući da je normalnost distribucije bila narušena, koristili smo neparametrijski Mann-Whitney U test za usporedbu medijana između ispitivanih skupina. Također smo ispitali razlike u stopi pozitivnosti za razinu svakog IgG protutijela Pearsonovim hi-kvadrat testom gdje je pozitivnost bila definirana za svaki prehrambeni antigen ako je odgovarajuća razina IgG protutijela bila veća ili jednaka 30 U/ml.

Testirali smo korelacije između svakog od 17 relevantnih fenotipova (spol, dob, visina, težina, BMI, BSA, sistolički i dijastolički arterijski krvni tlak, TSH, T3, T4, fT4, TgAb, TPOAb, volumen štitnjače, broj simptoma i trajanje bolesti) i razine IgG protutijela na proteine iz hrane samo u skupini ispitanika s HT-om. Korelacije smo testirali u skupini svih 74 ispitanika s HT-om kao i u dvije podskupine ispitanika ovisno u uzimanju terapije LT4-om, budući da spomenuta terapija utječe na kliničke fenotipove, kao što su razine hormona štitnjače i simptomi hipotireoze. Jedna podskupina ispitanika s HT-om se sastojala od 51 ispitanika koji nisu uzimali terapiju LT4-om (71,83%), a druga od 20 ispitanika koji su uzimali terapiju LT4-om (28,17%). Analize su provedene Spermanovim testom korelacije, a korigirana *P* vrijednost za 17 testova, odnosno 17 analiziranih fenotipova, ($P<0,0029$) je postavljena kao prag statističke značajnosti.

Testirali smo i korelaciju između odabranih 17 fenotipova i zbrojenih IgG-ova koji reagiraju na antigene iz sličnih namirnica koje smo grupirali u 10 skupina namirnica (mliječni proizvodi i jaja, žitarice, orašasti proizvodi, leguminoze, voće, povrće, riba, plodovi mora, meso i kava/čaj). Popis specifičnih namirnica s izmjerenim IgG protutijelima koje smo kombinirali za svaku skupinu je prikazan u Privitku 4.

Dodatno smo kombinirane (zbrojene) razine IgG protutijela za 10 skupina namirnica usporedili s prosječnom frekvencijom unosa hrane, odnosno konzumiranja te iste skupine namirnica tjedno. Prosječna frekvencija unosa hrane je izračunata iz gore već spomenutog FFQ, ali za skupinu od 74 ispitanika s HT-om koji su uključeni u ovo istraživanje, i pretvorena u tjedni unos. Popis namirnica iz FFQ raspoređenih unutar 10 skupina namirnica je prikazan u Privitku 5.

Posebno nas je zanimalo jesu li povišene razine IgG protutijela na proteine iz hrane povezane sa 16 karakterističnih simptoma hipotireoze (slabost, porast tjelesne težine, konstipacija, osjetljivost na hladnoću, hladna koža, suha i hrapava koža, blijeda koža, gubitak dlaka, lomljivost kose, otečenost očnih kapaka, edem lica, periferni edemi, promuklost, usporen govor, dispneja i poremećaj pamćenja). Testirali smo razlike u medijanima razine IgG protutijela između ispitanika s HT-om s/bez svakog navedenog simptoma neparametrijskim Mann-Whitney U testom, a kao statistički značajna postavljena je korigirana *P* vrijednost za 16 simptoma (P<0,0031). Zaključno, testirali smo i korelaciju svih IgG razina međusobno.

Sve analize su se provele putem računalnog programa R (Foundation for Statistical Computing, Beč, Austrija).

3) Genetika povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane

Cjelogenomska analiza povezanosti je provedena za razinu svakog od 12 IgG protutijela na antigene iz hrane koja su bila povišena u skupini ispitanika s HT-om i/ili kontrolnih ispitanika (šljiva, badem, bjelanjak, ječam, kvasac, kukuruz, pistacio, ovčje mlijeko, kravlje mlijeko, pšenica, grašak i kozje mlijeko). Razine povišenih IgG protutijela su prvo prilagođene za dob i spol pomoću modela linearne regresije. Reziduale koji su proizašli iz modela linearne regresije smo transformirali primjenom kvantilne transformacije da bi postigni normalnu distribuciju te ih kao takve koristili u analizi povezanosti kao nove fenotipove. Analiza povezanosti je provedena između svake od 8 621 046 genetske varijante i dobivenih novih fenotipova modelom linearne regresije koji uzima u obzir populacijsku stratifikaciju i srodstvo, pomoću računalnog programa GEMMA (85).

4. REZULTATI

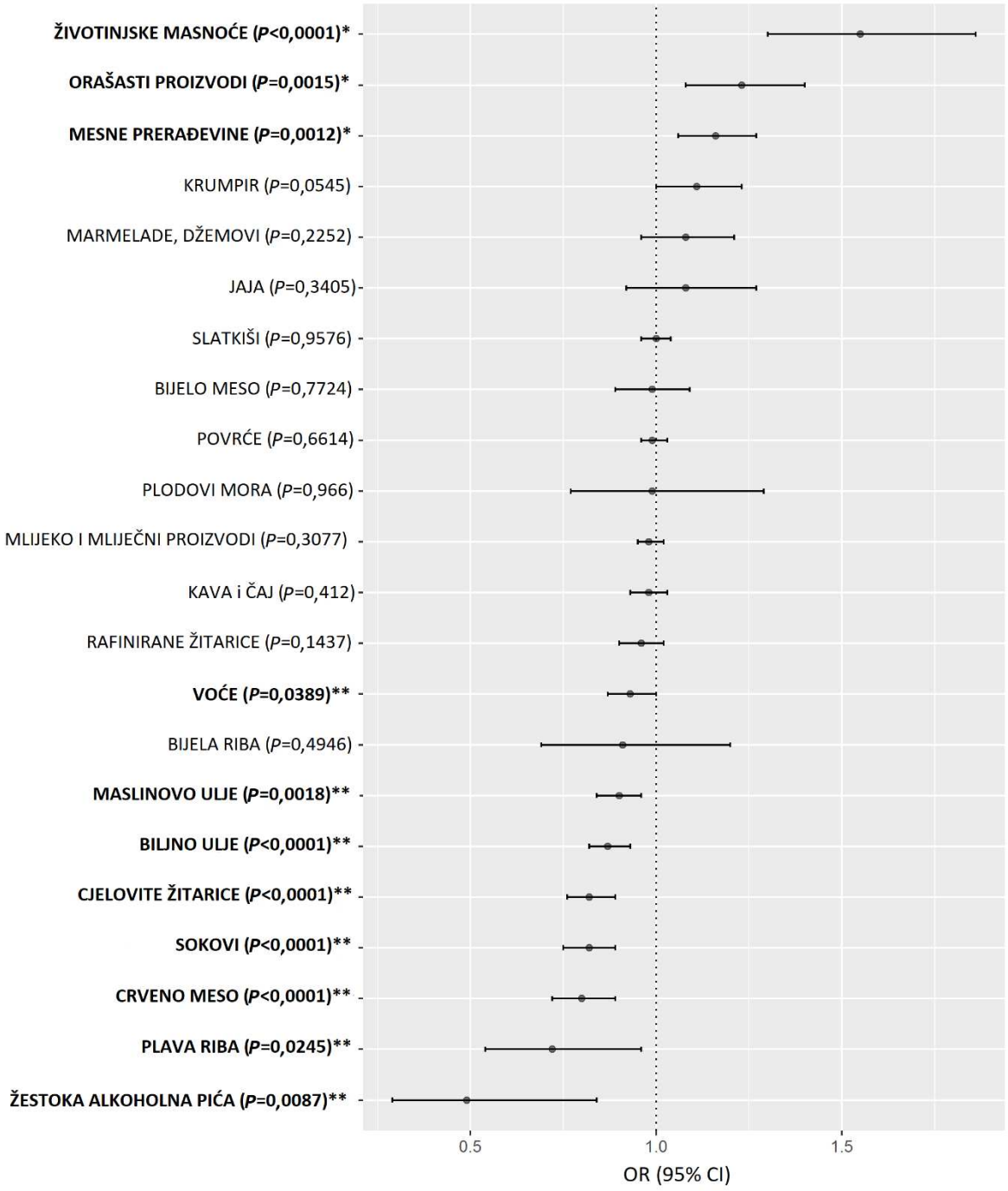
4.1. Analiza FFQ-a

Logističkom regresijom smo otkrili da su se životinjske masnoće (OR=1,55 (1,30-1,86), *P*<0,0001), mesne prerađevine (OR=1,16 (1,06-1,27), *P*=0,0012) i orašasti proizvodi (OR=1,23 (1,08-1,40), *P*=0,0015) statistički više konzumirali u ispitanika s HT-om u odnosu na kontrolne ispitanike. Crveno meso (OR=0,80 (0,72-0,89), *P*<0,0001), sokovi (OR=0,82 (0,75-0,89), *P*<0,0001), cjelovite žitarice (OR=0,82 (0,76-0,89), *P*<0,0001), biljno ulje (OR=0,87 (0,82-0,93), *P*<0,0001), maslinovo ulje (OR=0,90 (0,84-0,96), *P*=0,0018), žestoka alkoholna pića (OR=0,49 (0,29-0,84), *P*=0,0087), plava riba (OR=0,72 (0,54-0,96), *P*=0,0245) i voće (OR=0,93 (0,87-0,996), *P*=0,0389) su se statistički manje konzumirale u ispitanika s HT-om u odnosu na kontrolne ispitanike (Slika 7, Privitak 6).

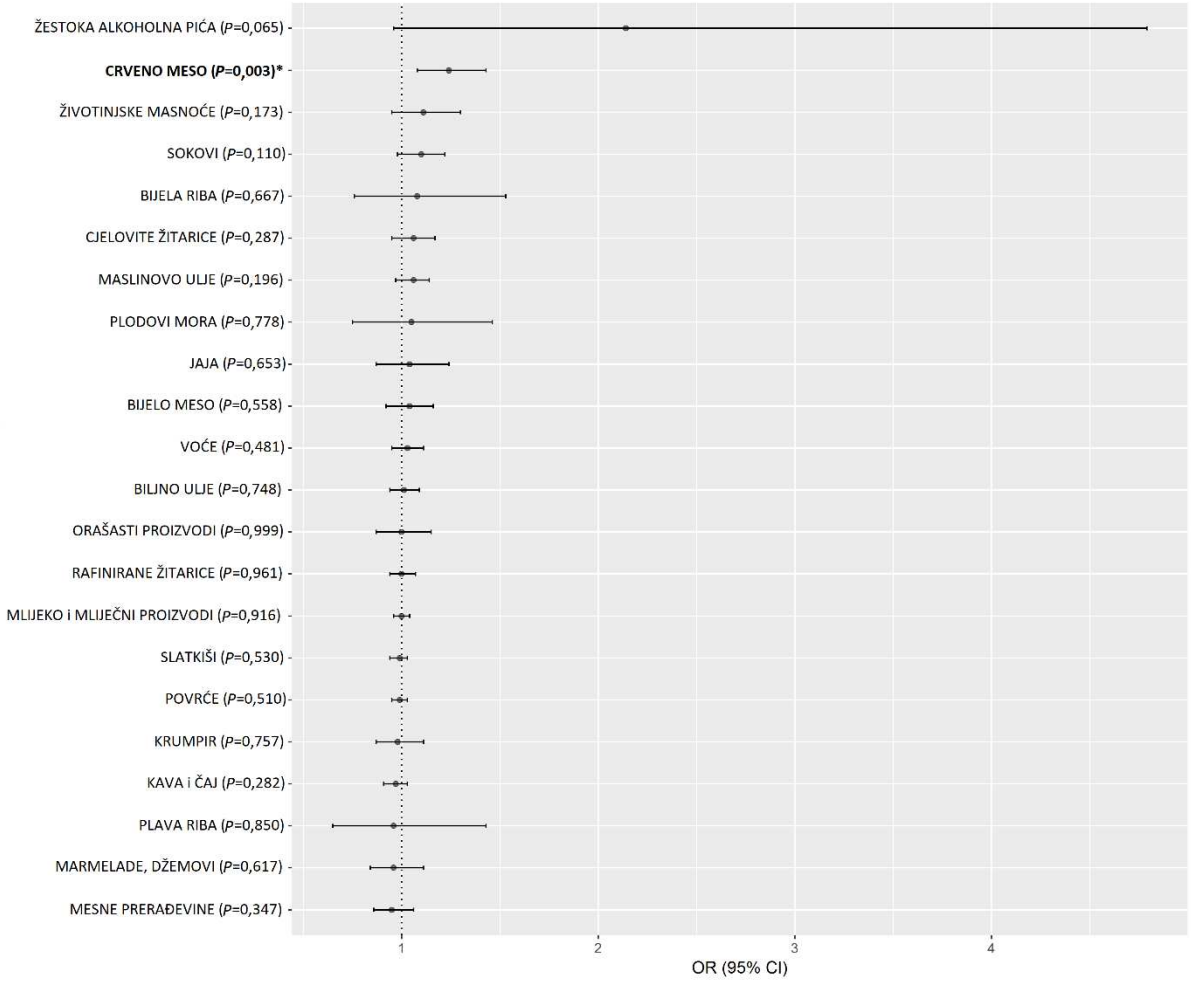
Dodatno, usporedba učestalosti konzumiranja 22 skupine namirnica između ispitanika s HT-om koji su primali terapiju i onih koji nisu primali terapiju LT4-om je pokazala da nema razlike u prehrambenim navikama između ove dvije podskupine ispitanika. Jedino se crveno meso statistički učestalije konzumiralo u ispitanika s HT-om koji su primali terapiju LT4-om u usporedbi s podskupinom ispitanika koji nisu primali spomenutu terapiju (OR=1,24 (1,08-1,43), *P*=0,003) (Slika 8, Privitak 7).

Linearna regresija između tjednog unosa 22 skupine namirnica te fenotipskih i kliničkih karakteristika HT-a je otkrila značajnu pozitivnu povezanost između konzumacije biljnog ulja i razine T3 u skupini ispitanika s HT-om (β=0,07, *P*<0,0001) i podskupini ispitanika s HT-om koji su primali terapiju LT4-om (β=0,10, *P*=0,001). Također smo otkrili negativnu povezanost između konzumacije maslinovog ulja i razine sistoličkog krvnog tlaka u podskupini ispitanika s HT-om koji su primali terapiju LT4-om (β=-0,16, *P*=0,001). Povezanost ostalih skupina namirnica s fenotipskim i kliničkim karakteristikama HT-a je prikazana u Privitku 8.

Logistička regresija između tjednog unosa 22 skupine namirnica i 16 simptoma hipotireoze je pokazala da testirane skupine namirnica općenito nisu povezane sa simptomatologijom u ispitanika s HT-om koji nisu primali terapiju LT4-om. Jedina iznimka je značajna pozitivna povezanost između konzumacije voća i opstipacije (OR=1,38 (1,12-1,70), *P*=0,002). Povezanost ostalih skupina namirnica sa simptomima hipotireoidizma je prikazana u Privitku 9.



Slika 7. Usporedba tjednog unosa 22 skupine namirnica između ispitanika s HT-om i kontrolnih ispitanika. Skupine namirnica koje su se učestalije konzumirale u ispitanika s HT-om su imale OR poviše 1 (podebljane i označene s *), dok su se skupine namirnica s OR-om ispod 1 rjeđe konzumirale u ispitanika s HT-om (podebljane i označene s **). Skupine namirnica su poredane od višeg prema nižem OR-u.



Slika 8. Usporedba tjednog unosa 22 skupine namirnica između ispitanika s HT-om koji su primali terapiju i onih koji nisu primali terapiju LT4-om. Skupine namirnica koje su se učestalije konzumirale u ispitanika koji su primali terapiju su imale OR poviše 1 (podebljana i označena s *), dok su se skupine namirnica s OR-om ispod 1 rjeđe konzumirale u ispitanika koji su primali terapiju LT4-om. Skupine namirnica su poredane od višeg prema nižem OR-u.

4.2. Analiza imunološkog odgovora putem IgG protutijela na antigene iz hrane

Razlike u razinama 125 IgG protutijela na antigene iz hrane između ispitanika s HT-om i kontrolnih ispitanika su prikazani u Privitku 10. Pronašli smo povišene IgG razine (≥30 U/ml) na sveukupno 12 namirnica u skupini ispitanika s HT-om i/ili kontrolnih ispitanika (Tablica 2). Od ovih 12 namirnica, ispitanici s HT-om su imali veće razine IgG protutijela na anigene iz šljive (P=1,70x10^{-8}) i, s graničnom značajnošću, na antigene iz bjelanjka (P=0,01) i ječma

(*P*=0,04). IgG protutijela za badem su bila značajno smanjena u ispitanika s HT-om (*P*=8,11x10^{-5}). Slične rezultate smo pronašli i za stopu pozitivnosti, razine specifičnih IgG protutijela na antigene iz šljive (*P*=6,35x10^{-5}) i ječam (*P*=8,40x10^{-5}) su bile značajno većeg udjela u ispitanika s HT-om, dok su za badem (*P*=9,38x10^{-3}) bile značajno niže u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (Tablica 2).

Za korelacijsku analizu između razina IgG protutijela i relevantnih fenotipova za HT, odabrali smo 13 IgG protutijela na antigene iz hrane: 12 s povišenom razinom i specifično IgG protutijelo za glijadin, budući da je u nekim radovima sugerirana njegova uloga na status HT-a (56, 57) (Privitak 11). Jedan od naših glavnih rezultata je nepostojanje značajnih korelacija između povišenih IgG protutijela i IgG protutijela za glijadin s klinički važnim fenotipovima za HT, kao što su hormoni i protutijela na štitnjaču te simptomi hipotireoze. Međutim, pronašli smo nekoliko drugih značajnih korelacija iako s manjom kliničkom važnosti. Najznačajnija je jaka pozitivna korelacija između volumena štitnjače i specifičnih IgG protutijela na antigene iz badema u podskupini ispitanika s HT-om koji su bili na terapiji LT4-om (r=0,692, *P*=0,0007), dok u ispitanika koji nisu bili na terapiji nismo pronašli značajnu korelaciju (r=-0,004, *P*=0,977). Sličnu, iako manje značajnu korelaciju, smo pronašli između volumena štitnjače i specifičnih IgG protutijela na antigene iz bjelanjka, ječma, pistacija i ovčjeg mlijeka koji su svi korelirani sa specifičnim IgG protutijelima na antigene iz badema (Privitak 11). Napravili smo i linearnu regresiju s korekcijom za TSH između specifičnih IgG protutijela na antigene iz badema i volumena štitnjače u podskupini ispitanika s HT-om koji su bili na terapiji. Pozitivna korelacija je i dalje ostala značajna (β=0,35, SE=0,16, *P*=0,048). Drugi značajni rezultati su pronalazak negativne korelacije između dobi i specifičnih IgG protutijela na antigene iz bjelanjaka (r=-0,432, *P*=0,0001) te dobi i specifičnih IgG protutijela na antigene iz kravljeg mlijeka (r=-0,404, *P*=0,0004) u skupini ispitanika s HT-om i, s manjom značajnosti, u podskupini ispitanika s HT-om koji nisu bili na terapiji. Pronašli smo i, slične ali manje značajne, korelacije za dob i nekoliko drugih IgG protutijela na antigene iz badema, kukuruza, pivskog kvasca, ovčjeg mlijeka i kozjeg mlijeka koja su sva međusobno korelirana sa specifičnim IgG protutijelima na antigene iz bjelanjka i kravljeg mlijeka.

Tablica 2. Lista povišenih 12 IgG protutijela na specifične antigene iz hrane i njihova usporedba između ispitanika s HT-om i kontrolnih ispitanika

	Ispitanici s HT-om			**Kontrolni ispitanici**			**Rezultati**	
IgG	Medijan	Srednja vrijednost	IgG pozitivnost (%)	Medijan	Srednja vrijednost	IgG pozitivnost (%)	*P* (Mann-Whitney U test)	*P* (χ2 test)
Šljiva	30	29,78	47,30	17	20,39	23,27	**$1{,}70 \times 10^{-8}$**	**$6{,}35 \times 10^{-5}$**
Badem	19	24,50	25,68	28	33,32	42,45	**$8{,}11 \times 10^{-5}$**	**$9{,}38 \times 10^{-3}$**
Bjelanjak	54,5	56,93	77,03	47	48,69	81,22	**0,01**	0,43
Ječam	41	40,97	93,24	37	38,86	71,02	**0,04**	**$8{,}40 \times 10^{-5}$**
Kvasac	47	47,42	77,03	41	43,49	74,29	0,05	0,63
Kukuruz	41,5	42,15	72,97	37	38,84	64,49	0,07	0,18
Pistacio	39,5	39,27	67,57	38	44,90	74,69	0,22	0,23
Ovčje mlijeko	34	36,14	55,41	34	37,73	60,00	0,45	0,48
Kravlje mlijeko	62	65,59	71,62	64	62,09	73,47	0,63	0,75
Pšenica	45	43,84	83,78	44	45,13	90,61	0,81	0,10
Grašak	38,5	41,15	66,22	39	40,61	68,16	0,94	0,75
Kozje mlijeko	31	33,89	51,35	28	31,44	45,71	0,96	0,39

Specifična IgG protutijela na antigene iz hrane su poredana od najznačajnije prema najmanje značajnoj *P* vrijednosti (Mann-Whitney U test) u ispitanika s HT-om. Podebljane su vrijednosti gdje je $P<0{,}05$.

Kao što smo spomenuli, nismo pronašli korelaciju između 13 testiranih specifičnih IgG protutijela na antigene iz hrane i broja simptoma u ispitanika s HT-om. Da bi utvrdili je li bilo koji od testiranih simptoma hipotireoze povezan s povišenom razinom specifičnih IgG protutijela, usporedili smo medijan razine specifičnih IgG protutijela između ispitanika s ili bez određenog simptoma za svaki od 16 simptoma u ispitanika s HT-om. Nismo pronašli povezanost niti jednog simptoma s povišenom razinom IgG protutijela na antigene iz hrane, uključujući i specifična IgG protutijela na antigene iz glijadina (Privitak 12). Kada se gledaju međusobne korelacije između 13 spomenutih IgG protutijela, primjećuje se visoka stopa korelacije između većine protutijela (Privitak 13).

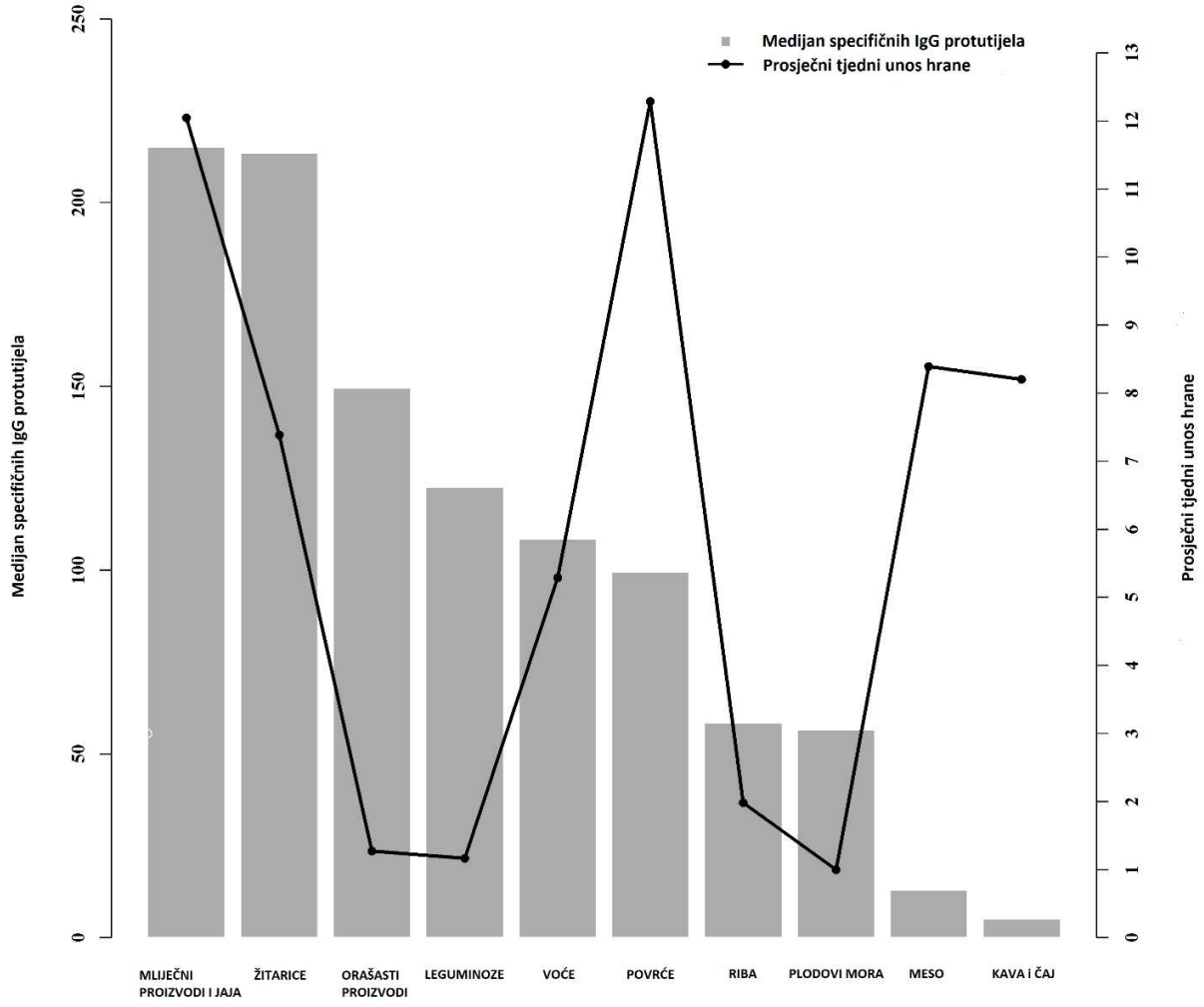
Jaku pozitivnu korelaciju smo pronašli i između volumena štitnjače i kombiniranih IgG protutijela na antigene iz orašastih proizvoda u podskupini ispitanika s HT-om koji su bili na terapiji LT4-om (r=0,729, *P*=0,0003) (Privitak 14). Ovaj rezultat je u skladu s gore spomenutom korelacijom između volumena štitnjače i specifičnih IgG protutijela na antigene iz badema. Volumen štitnjače je također bio umjereno, ali manje značajno, pozitivno koreliran s kombiniranim IgG protutijelima na antigene iz ribe, mesa, mliječnih proizvoda i jaja te leguminoza u podskupini bolesnika koji su bili na terapiji LT4-om.

Također smo pronašli značajnu negativnu korelaciju između broja simptoma hipotireoze i kombiniranih IgG protutijela na antigene iz kave i čaja u podskupini ispitanika s HT-om koji nisu bili na terapiji (r=-0,502, *P*=0,0003), ali spomenutu korelaciju nismo pronašli u podskupini ispitanika koji su bili na terapiji LT4-om.

Naposljetku, otkrili smo umjerenu negativnu korelaciju između dobi s kombiniranim IgG protutijelima na antigene iz mliječnih proizvoda i jaja u ispitanika s HT-om, što je u skladu s pronađenom korelacijom između dobi sa specifičnim IgG protutijelima na antigene iz bjelanjaka i kravljeg mlijeka. Dob je također bila negativno korelirana s kombiniranim IgG protutijelima na antigene iz mesa, leguminoza, žitarica i povrća, većinom u podskupini isptanika koji su bili na terapiji LT4-om.

Vezu između učestalosti konzumiranja 10 skupina namirnica i razine kombiniranih IgG protutijela na antigene iz spomenutih skupina namirnica smo prikazali na Slici 8. Slika pokazuje da specifičan imunološki odgovor putem IgG protutijela na hranu nije nužno uvijek posljedica češće konzumacije neke skupine namirnica, odnosno da različiti antigeni iz hrane izazivaju različit imunološki odgovor putem IgG protutijela. Na primjer, dvije najčešće konzumirane skupine namirnica (mliječni proizvodi i jaja te povrće) izazivaju različiti

imunološki odgovor putem IgG protutijela, on je vrlo visok za mliječne proizvode i jaja te umjeren za povrće. Još bolji primjer je vrlo nizak imunološki odgovor za meso te kavu i čaj, dvije skupine namirnica koje konzumiraju učestalo. Suprotno tome, visoki imunološki odgovor je zabilježen u skupini orašastih proizvoda i leguminoza, a koja je skupina namirnica koje se rijetko konzumiraju.



Slika 9. Razine kombiniranih IgG protutijela na antigene iz 10 skupina namirnica s pripadajućom tjednom učestalošću konzumacije. Sivi stupci predstavljaju medijan razine IgG protutijela za određenu skupinu namirnica, a crna linija predstavlja prosječnu tjednu učestalost jedenja za svaku skupinu namirnica.

4.3. Genetika povišenih IgG protutijela na hranu

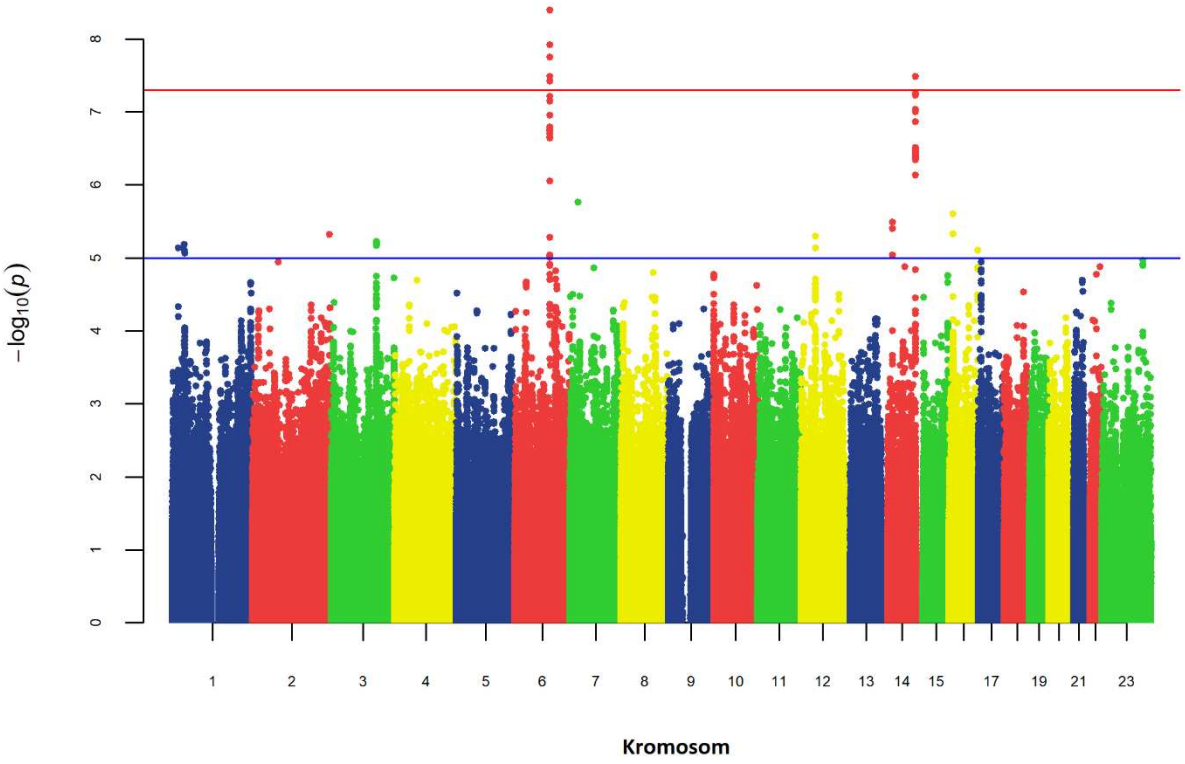
Pronašli smo dvije genetske varijante na cjelogenomskoj razini značajnosti za razinu IgG protutijela na antigene iz badema: rs1268150 smještena 34 kilobaze (kb) od *FOXO3* gena na 6. kromosomu (P=4,04×10^{-9}, β=0,971, SE=0,145 za alel A) i rs7160273 unutar *INF2* gena na 14. kromosomu (P=3,32×10^{-8}, β=-1,046, SE=0,169 za alel A) (Tablica 3). Ovaj cjelogenomski prikaz rezultata za sva 23 kromosoma nalazi se na Manhattan grafu (Slika 10), a prikazali smo i dijagram povezanosti pripadnih genomskih regija za dvije značajne genetske varijante (Slika 11, Slika 12).

Također smo pronašli i 5 sugestivno povezanih genetskih varijanti (P<10^{-6}) za razinu IgG protutijela na antigene iz šljive, graška, kukuruza, pšenice i ovčjeg mlijeka od kojih su IgG protutijela na antigene iz šljive bila najznačajnije povezana: rs4870456 smještena 232 kb od *IYD* gena na kromosomu 6 (P=2,53×10^{-7}, β=-1,052, SE=0,185 za alel G), kojeg zbog svoje funkcije smatramo izuzetno značajnim i predstavljamo dijagram povezanosti okolne genomske regije za ovu genetsku varijantu (Tablica 3) (Slika 13).

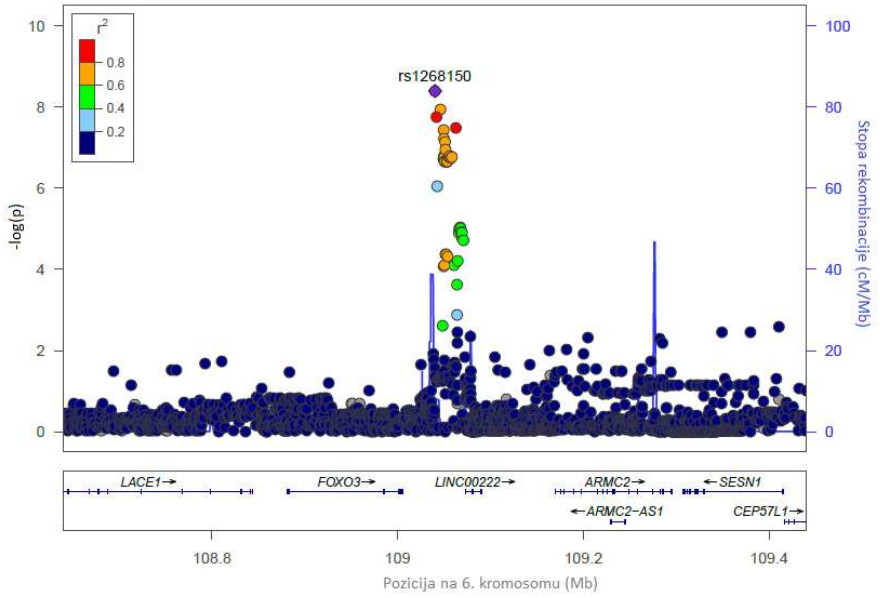
Tablica 3. Najznačajniji rezultati analize povezanosti povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane u ispitanika s HT-om

Chr	Pozicija	Polimorfizam	Gen/najbliži gen	EA	OA	EAF	β	SE	*P*
IgG protutijela na antigene iz badema									
6	109040286	rs1268150	*FOXO3* (34 kb); *LINC00222* (20 kb)	A	T	0,591	0,971	0,145	$4{,}04 \times 10^{-9}$
14	105168775	rs7160273	*INF2*	A	G	0,811	-1,046	0,169	$3{,}32 \times 10^{-8}$
IgG protutijela na antigene iz šljive									
6	150632767	rs4870456	*IYD* (232 kb); *PPP1R14C* (149 kb)	G	T	0,546	-1,052	0,185	$2{,}53 \times 10^{-7}$
IgG protutijela na antigene iz graška									
7	7959740	rs10232814	*UMAD1*; *AC007161.3*	G	A	0,609	0,834	0,149	$3{,}84 \times 10^{-7}$
IgG protutijela na antigene iz kukuruza									
2	95541842	rs10191151	*TEKT4*	C	G	0,727	-0,894	0,164	$6{,}59 \times 10^{-7}$
IgG protutijela na antigene iz pšenice									
5	57238086	rs10075264	*LINC02225*	T	G	0,168	0,971	0,179	$7{,}63 \times 10^{-7}$
IgG protutijela na antigene iz ovčjeg mlijeka									
1	16966736	rs12027683	*CROCCP2*; *RP5-1182A14.8*	T	C	0,932	-2,357	0,437	$8{,}22 \times 10^{-7}$

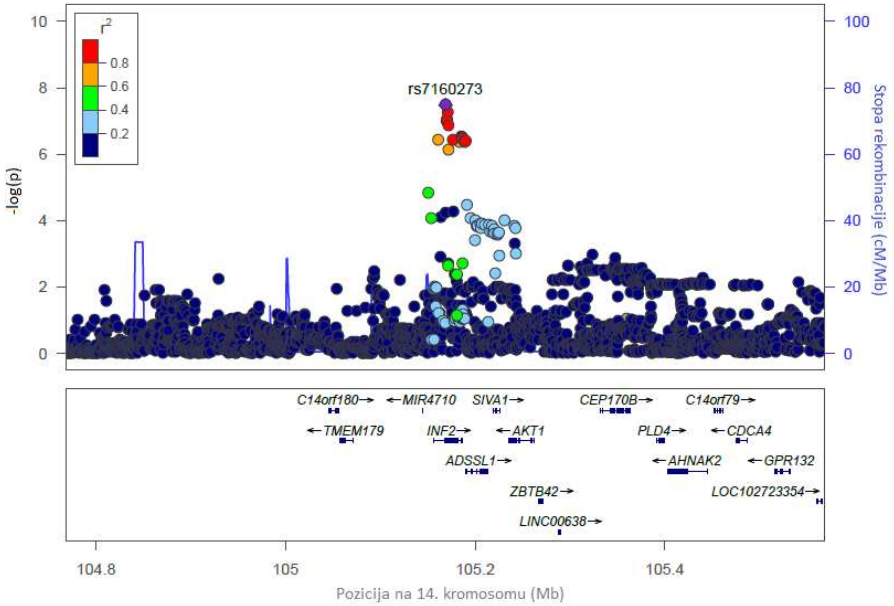
Polimorfizmi su poredani prema *P* vrijednosti. Chr=kromosom, EA=efektni alel, EAF=frekvencija efektnog alela, OA=drugi alel, β=veličina učinka polimorfizma za efektni alel, SE=standardna greška



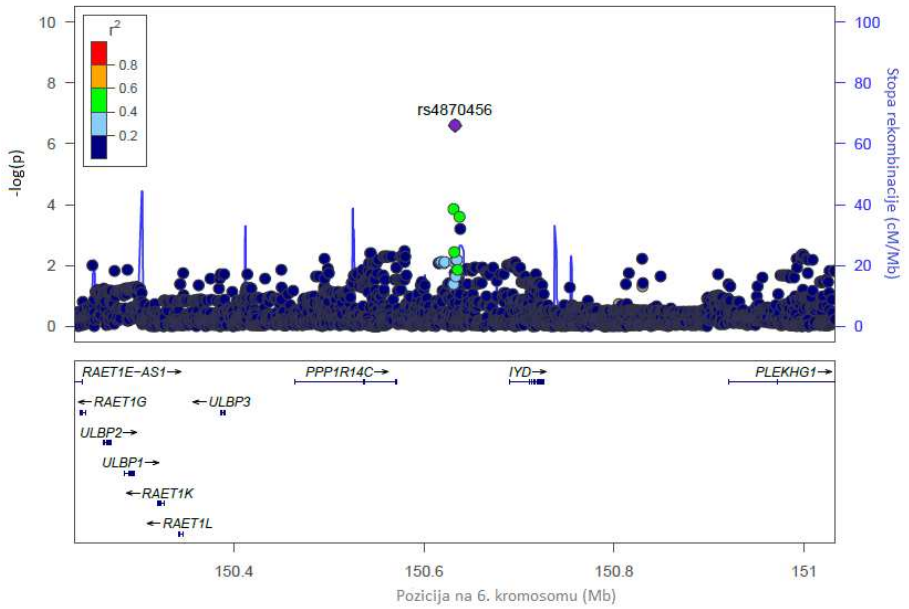
Slika 10. Manhattan graf s rezultatima cjelogenomske analize povezanosti za razinu IgG protutijela na antigene iz badema. Svaka točka označava jedan testirani polimorfizam, y-os označava negativni logaritam *P* vrijednosti cjelogenomske analize povezanosti za testirani polimorfizam, dok x-os predstavlja lokaciju polimorfizma u genomu. Plava linija označava granicu značajnosti $P<10^{-5}$, dok crvena linija označava cjelogenomsku granicu značajnosti ($P<5\times10^{-8}$).



Slika 11. Dijagram povezanosti pripadne genomske regije za polimorfizam rs1268150. Svaka točkica predstvlja jedan polimorfizam, najznačajniji polimorfizam je označen ljubičastom bojom dok intenzitet boja ostalih polimorfizama predstavlja stupanj njihove neravnoteže vezanosti (LD, engl. *linkage disequilibrium*) s referentnim polimorfizmom. Ispod grafa su prikazane lokacije poznatih gena u regiji.



Slika 12. Dijagram povezanosti pripadne genomske regije za polimorfizam rs7160273.



Slika 13. Dijagram povezanosti pripadne genomske regije za polimorfizam rs4870456.

5. RASPRAVA

5.1. Analiza FFQ-a

Budući da se smatra da prehrambene navike mogu igrati ulogu u razvoju HT-a (40, 54, 55, 60), proveli smo opsežne analize kako bi otkrili skupine namirnica koje: a) se razlikuju u učestalosti konzumiranja između ispitanika s HT-om i kontrolnih ispitanika te b) mogu biti povezane s fenotipskim i kliničkim aspektima HT-a. Pronašli smo da su se životinjske masnoće, mesne prerađevine i orašasti proizvodi više konzumirali u ispitanika s HT-om u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Suprotno, crveno meso, sokovi, cjelovite žitarice, biljno ulje, maslinovo ulje, žestoka alkoholna pića, plava riba i voće su se manje konzumirali u ispitanika s HT-om. Ovo istraživanje je također otkrilo pozitivnu povezanost između konzumacije biljnog ulja i razine T3 u ispitanika s HT-om i negativnu povezanost između konzumacije maslinovog ulja i razine sistoličkog krvnog tlaka u podskupini ispitanika s HT-om koji su primali terapiju LT4-om. Zanimljivo je da smo pronašli da skupine namirnica nisu povezane sa simptomatologijom karakterističnom za HT, uz iznimku opažanja pozitivne povezanosti između konzumacije voća i opstipacije u ispitanika s HT-om koji nisu primali terapiju LT4-om. Naposljetku, nismo detektirali da su ispitanici s HT-om koji su primali terapiju LT4-om skloni promijeniti prehranu zbog dijagnoze HT-a. U nastavku teksta ćemo detaljnije raspraviti rezultate s posebnim osvrtom na pronađene povezanosti sa značajnim skupinama namirnica.

5.1.1. Skupine namirnica koje su se učestalije konzumirale u ispitanika s HT-om

Životinjske masnoće

Najznačajniji rezultat našeg istraživanja je statistički povećana konzumacija životinjskih masnoća u skupini ispitanika s HT-om u odnosu na kontrolne ispitanike (Slika 7, Privitak 6). Važno je napomenuti da u našoj studiji životinjskim masnoćama smatramo one koje su se koristile u kuhanju ili u pripremi jela i kao takve su bile naznačene u anketi koju su ispunjavali ispitanici. Ovaj rezultat se može smatrati replikacijom rezultata iz nedavno objavljene populacijske studije koje je obuhvatila 1887 ispitanika iz južne Hrvatske te je pronašla povezanost između konzumacije životinjskih masnoća s povećanim TPOAb i/ili TgAb, ključnim odlikama HT-a (62). Trigliceridi u životinjskim masnoćama uglavnom sadrže zasićene (SFA) i mononezasićene masne kiseline (MUFA) (86-88). Poznato je da SFA mogu potaknuti razvoj i utjecati na razvoj mnogih kroničnih bolesti preko upalnog odgovora organizma (89). Dvije nedavne studije su pokazale da prehrana bogata masnoćama uzrokuje

disfunkciju u radu štitnjače i da također uzrokuje hipotireozu smanjivanjem T4 i fT4 zbog porasta TSH (90, 91). Ove studije sugeriraju da prekomjerni unos životinjskih masnoća doprinosi razvoju i postanku hipotireoze. Naš rezultat je također u skladu s ovim studijama, iako ga ne smijemo shvaćati kao preporuku ograničavanja konzumacije životinjskih masnoća dok se ne provedu daljnje intervencijske studije. Također u dodatnom skupu analiza u kojima smo analizirali unos namirnica i kliničke parametre ispitanika s HT-om (TPOAb, TgAb, BMI) s ciljem detekcije povezanosti konzumacije životinjskih masnoća s promjenama u funkciji štitnjače, nismo pronašli značajan rezultat (Privitak 8). Potrebno je provesti dodatno istraživanje kako bi se razjasnio utjecaj konzumacije životinjskih masnoća na autoimunosne promjene u štitnjači.

Mesne prerađevine

Mesne prerađevine (slanina, kobasice i salame) se sastoje većinom od masti, zatim bjelančevina i male količine ugljikohidrata (87, 88). U prethodnom paragrafu smo već prodiskutirali utjecaj konzumacije životinjskih masnoća na autoimunost štitnjače. Ostali sastojci u mesnim prerađevinama uključuju nitrate i nitrite koji se koriste kao aditivi za sušenje mesnih proizvoda zajedno s natrijem (92). Nedavni sustavni pregled na animalnom modelu je pokazao da izloženost nitratima i nitritima koji potječu iz hrane uzrokuje histomorfološke promjene u tkivu štitnjače te smanjuje razine hormona štitnjače (93). Pretpostavlja se da velika izloženost nitratima/nitritima može inhibirati mehanizam joda pomoću vezanja na natrij-jodid simporter koji se nalazi na površini folikula štitnjače (94, 95). Konzumacija mesnih prerađevina je povezana i s mnogim štetnim efektima na ljudsko zdravlje i povećanim rizikom za razvoj nekoliko drugih bolesti kao što su dijabetes tipa 2, hipertenzija i bolesti srca, kronična opstruktivna bolest pluća te rak želudca i crijeva (96-99).

Orašasti proizvodi

Vjerujemo da učestalija konzumacija orašastih proizvoda u ispitanika s HT-om može biti lažno pozitivan rezultat. Točnije, mislimo da je učestalija konzumacija posljedica općenitog porasta konzumacije orašastih proizvoda u gradu Splitu (100, 101) odakle smo prikupili naše obje skupine ispitanika (ispitanici s HT-om i kontrolni ispitanici). Usporedbom dnevne konzumacije orašastih proizvoda između dvije kohorte ispitanika iz Splita (iz projekta 10 0001 Dalmatinac), jedne prikupljene 2008/2009 godine i druge prikupljene 2012/2013 godine uočen je trend porasta konzumacije sa 7% na 11% (100, 101). Naši kontrolni ispitanici su prikupljani dosta ranije nego ispitanici s HT-om koji su prikupljani u periodu 2015/2017, stoga primijećeni

porast konzumacije orašastih proizvoda od 2,3% između ispitanika s HT-om i kontrolnih ispitanika može biti posljedica spomenutog trenda povećane konzumacije općenito. Važno je napomenuti da naš FFQ nije razlikovao pojedine vrste orašastih proizvoda te da interpretaciju rezultata treba uzeti s oprezom zbog gore spomenutih razloga. Orašasti proizvodi su bogati nezasićenim masnim kiselinama, proteinima, vlaknima, vitaminima, mineralima, tokoferolima, fitosterolima i fenolnim spojevima (102). Pokazano je da prehrana bogata orašastim proizvodima može imati blagotvorne učinke na kardiovaskularne bolesti, rak, dijabetes, metabolički sindrom i hipertenziju (103-105). Zanimljivo je da se konzumacija brazilskih oraščića, koji su bogati selenom, često preporuča bolesnicima s HT-om (106).

5.1.2. Skupine namirnica koje su se rjeđe konzumirale u ispitanika s HT-om

Crveno meso

Crveno meso je dobar izvor selena (107), željeza i cinka (108) koji su nužni za normalnu sintezu hormona štitnjače (109). Također, crveno meso je bogato vitaminom B12 (108) čiji je manjak povezan s AITD (110). Za razliku od mesnih prerađevina crveno meso sadrži manje masnoća (87, 88) i ne sadrži dodatne aditive (nitrite, nitrate i natrij). Međutim naša skupina namirnica *crveno meso* je uključivala nekoliko vrsta mesa (svinjetina, teletina, govedina, janjetina i iznutrice) koje mogu sadržavati različit postotak masnoće što je limitirajući faktor u interpretaciji rezultata. Dodatno, usporedili smo konzumaciju skupina namirnica između dvije podskupine ispitanika s HT-om (oni koji su primali terapiju i oni koji nisu primali LT4-om) i utvrdili različitu konzumaciju crvenog mesa (Slika 8, Privitak 7), međutim obje podskupine ispitanika s HT-om konzumiraju manje crvenog mesa u odnosu na kontrolne ispitanike što isključuje potencijalni pogrešan rezultat.

Sokovi

Također smo pronašli da su ispitanici s HT-om rjeđe konzumirali sokove. U toj kategoriji ispitanici su najučestalije konzumirali multivitaminski instant napitak Cedevitu koji sadrži 9 vitamina (vitamin C, E i B kompleks: B1, B2, B3, B5, B6, B9 i B12) u 50% preporučenom dnevnom unosu. Zanimljivo je da je zabilježen manjak vitamina (vitamin C, A, D i B kompleks) u pacijenata s bolestima štitnjače te da je protuupalna prehrana bogata vitaminima i mineralima preporučena kao benevolentna pacijentima s HT-om (111, 112). Također, jedna nedavna studija je pokazala da uzimanje vitamina C uzrokuje značajno smanjenje TPOAb

protutijela u ispitanika s AITD-om (113). Uz to, naše je istraživanje otkrilo da je konzumacija voća (bogatog vitaminima) također rjeđa u pacijenata s HT-om u odnosu na kontrolne ispitanike.

Cjelovite žitarice

Cjelovite žitarice su dobar izvor vlakana i energije za cekum i crijevnu floru koja obitava u debelom crijevu te razgrađuje složene ugljikohidrate i proizvodi SFA koji su važni u održavanju metabolizma, proliferacije stanica i rada imunološkog sustava (114). Sastav crijevne flore je važan za održavanje ravnoteže u radu štitnjače, dok promjene u mikrobiološkom sastavu mogu utjecati na autoimunost štitnjače zbog modulacija u imunološkom odgovoru (115). Također, prehrana siromašna vlaknima može uzrokovati smanjenje mukusnog sloja u crijevima te povećati mogućnost razvoja kroničnih upalnih bolesti (116). Konzumacija cjelovitih žitarica kao i prerađenih žitarica bogatih glutenom je bila značajno viša u kontrolnih ispitanika u usporedbi s ispitanicama s HT-om. Ovo je zanimljiv rezultat jer ne podržava tezu o prehrani bez glutena kao korisnoj ispitanicima s HT-om, kao što je obično preporučeno (56, 57). U skladu s našim rezultatima, nedavna studija je pokazala da je konzumacija muslija, koji se sastoje većinom od cjelovitih žitarica (117), povezana sa smanjenim rizikom za pozitivnost na TPOAb i TgAb protutijela (62). Također preko našeg drugog dijela istraživanja smo otkrili da se razine IgG protutijela specifičnih na antigene iz glutena (glijadina) ne razlikuju između bolesnika s HT-om i kontrolnih ispitanika. Pored toga, u ovom istraživanju nije bilo razlika u konzumaciji glutenom bogatih namirnica između pacijenata koji su uzimali LT4 terapiju i uglavnom se sastojali od bolesnika s dužim trajanjem bolesti, i onih bez terapije koji su se sastojali uglavnom od novootkrivenih pacijenata, čime je eliminirana mogućnost da su bolesnici s dužim trajanjem bolesti smanjili konzumaciju glutena (Slika 8). Potrebno je provesti randomizirane kontrolne pokuse kako bi se dao konačan odgovor o učincima smanjenog unosa glutena u ispitanika s HT-om.

Biljno ulje

Biljna ulja, posebno hladna prešana ulja kao što su suncokretovo, bučino i maslinovo ulje su bogata bioaktivnim sastojcima (polinezasićene masne kiseline (PUFA), tokoferoli i razni fenoli) koji su povezani s protuupalnim odgovorom i smanjenjem oksidativnog stresa organizma (118). Najčešće korišteno rafinirano biljno ulje u Hrvatskoj, suncokretovo ulje, je prirodan izvor vitamina E, snažnog antioksidanta (119).

Maslinovo ulje

Maslinovo ulje je namirnica bogata fenolima i oleinskom kiselinom koja može imati povoljan utjecaj na poboljšanje kliničke slike u nekih autoimunosnih bolesti kao što su sistemski eritemski lupus i reumatoidni artritis (120, 121). Hladno prešano ekstra djevičansko maslinovo ulje sadrži oleokantal, prirodni protuupalni spoj koji ima djelovanje slično ibuprofenu (122). Štoviše, mnoge studije su pokazale protuupalni i imunomodulatorni učinak svakodnevne konzumacije maslinovog ulja (123-125).

Žestoka alkoholna pića

Umjerena konzumacija alkohola može smanjiti rizik za HT-om prema nekim studijama, što je također u skladu s našim rezultatima (126).

Plava riba

Konzumacija plave ribe ili suplementacija s omega-3 PUFA, eikozapentaenskom kiselinom (EPA) i dokozaheksaenskom kiselinom (DHA), osim što može smanjiti upalu, povoljno djeluje i na kliničku sliku mnogih autoimunosnih poremećaja (127-130). Nedavna studija je pokazala povezanost između unosa plave ribe bogate omega-3 masnim kiselinama i smanjene razine protutijela protiv štitnjače za vrijeme trudnoće te sugerirala preventivan unos zbog potencijalnih problema u radu štitnjače nakon poroda (131). Plava riba i drugi plodovi mora su također dobar izvor selena, joda, željeza i cinka (87, 132) koji su poznati kao potencijalno korisni protiv AITD-a (133, 134).

Voće

Uz već spomenute korisne uloge vitamina, minerala i vlakana, voće sadrži dodatno i fitokemikalije kao što su polifenoli koji su poznati po svom protuupalnom djelovanju na ljudsko zdravlje (135).

5.1.3. Prehrambene preporuke

U ovom ulomku ćemo ukratko diskutirati naše glavne rezultate i prehrambene preporuke u svijetlu ograničenja naše studije. Jedan od limita naše studije je taj što smo mi analizirali učestalosti unosa skupina namirnica, a ne količinu unosa namirnica. Prema Prehrambenim smjernicama za odrasle za Republiku Hrvatsku (136), kao našem glavnom izvoru, i

Prehrambenim smjernicama za Sjedinjene Američke Države (Mediteranska prehrana) (137), smanjeni unos životinjskih masnoća i mesnih prerađevina je preporučen kao zdravi obrazac prehrane. Iako se životinjske masnoće rijetko konzumiraju u ispitanika s HT-om (srednja vrijednost tjednog unosa 0,9) (Privitak 6), ipak se konzumiraju preko 50% učestalije (OR 1.55) u odnosu na kontrolne ispitanike (srednja vrijednost tjednog unosa 0,5). Mesne prerađevine se također rijetko konzumiraju u obje skupine ispitanika, ali i dalje učestalije u ispitanika s HT-om. Konzumacija orašastih proizvoda nije dosegnula preporučeni unos dok se crveno meso konzumiralo u skladu s preporučenim unosom (3-4 obroka tjedno) u obje skupine ispitanika. Konzumacija alkohola je unutar preporuka u obje ispitivane skupine dok je konzumacija sokova, uz preporuku što manjeg unosa, učestalija u kontrolnih ispitanika. Što je najvažnije, skupine namirnica koje se preporučuju svakodnevno konzumirati kao što su cjelovite žitarice, biljno ulje, maslinovo ulje i voće se učestalije konzumiraju u kontrolnih ispitanika, iako još uvijek ispod preporučenog unosa. Naposljetku, preporuka za konzumacijom plave ribe od barem jedanput tjedno je dosegnula unos u kontrolnih ispitanika, ali ne u ispitanika s HT-om.

5.1.4. Povezanost između konzumacije skupina namirnica i kliničkih aspekata HT-a

Uočili smo značajnu pozitivnu povezanost između konzumacije biljnog ulja i razine T3 u skupini ispitanika s HT-om i podskupini ispitanika s HT-om koji su uzimali terapiju LT4-om. Ta povezanost može biti posebno važna pacijentima s HT-om, posebno onima s izraženom disfunkcijom štitnjače, ali zahtijeva dodatno istraživanje i potvrdu. Ova povezanost je također u skladu s rezultatima naše analize između ispitanika s HT-om i kontrola, kao što smo gore spomenuli. Također smo otkrili značajnu negativnu povezanost između konzumacije maslinovog ulja i razine sistoličkog krvnog tlaka u podskupini ispitanika s HT-om koji su primali terapiju LT4-om. Utvrđeno je da osobe s hipotireozom imaju povišeni 24-satni sistolički arterijski krvni pritisak u usporedbi sa zdravim ispitanicima (138). Već ranije je pokazano da je konzumacija maslinovog ulja povezana sa smanjenjem sistoličkog krvnog tlaka u zdravih ispitanika i ispitanika s visokim tlakom (139, 140). Naše istraživanje otkriva da konzumacija maslinovog ulja može biti povezana s pozitivnim utjecajem na zdravlje preko dvije linije povezanosti: povećane konzumacije u kontrolnih ispitanika i negativne povezanosti sa sistoličkim arterijskim krvnim tlakom u ispitanika s HT-om.

Drugi važan rezultat ove studije je da konzumacija bilo koje skupine namirnica općenito nije povezana sa 16 simptoma hipotireoze (27, 141) u podskupini ispitanika s HT-om koji nisu

primali terapiju LT4-om, što sugerira da konzumacija hrane ne utječe na simptomatologiju hipotireoze. Jedina iznimka je pozitivna povezanost između konzumacije voća i opstipacije. Iako se konzumacija voća redovito povezuje sa smanjenom opstipacijom (142, 143) mi smo detektirali suprotni rezultat, a moguće objašnjenje je da su ispitanici s opstipacijom povećali unos voća kako bi ju spriječili, kao što je već pokazano u jednoj studiji (144).

5.2. Analiza imunološkog odgovora putem IgG protutijela na antigene iz hrane

Zbog sve većeg interesa bolesnika s HT-om za provođenjem testova za analizu imunološkog odgovora putem IgG protutijela na proteine iz hrane (poznati pod nazivom testovi intolerancije na hranu), proveli smo opsežan skup analiza da bi utvrdili povezanost spomenutih IgG protutijela s HT-om, kao i svrhu i korisnost ovakvog testiranja. Od 125 namirnica koje su bile uključene u našu analizu, pronašli smo povećani imunološki odgovor na njih 12 u skupini ispitanika s HT-om i/ili kontrolnoj skupini. Jedan od glavnih rezultata je da su ispitanici s HT-om imali značajno povišenu razinu IgG protutijela na antigene iz šljive i, u manjoj mjeri, na antigene iz ječma i bjelanjka dok su imali značajno sniženu razinu IgG protutijela na antigene iz badema u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Analizirali smo također i medicinski važne karakteristike ispitanika s HT-om s obzirom na razinu povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane, kao i IgG protutijela specifična na antigene iz glutena, i jedan od naših važnih rezultata je izostanak značajnih korelacija s klinički važnim fenotipovima kao što su hormoni i protutijela na štitnjaču, simptomi hipotireoze, antropometrijske mjere (visina, težina, BMI i BSA) i arterijski krvni tlak. Međutim, detektirali smo tri značajne korelacije: pozitivnu korelaciju između volumena štitnjače i IgG protutijela na antigene iz badema (kao i za kombinirana IgG protutijela na antigene iz orašastih proizvoda, ribe i mesa) u podskupini ispitanika s HT-om koji su bili na terapiji LT4-om; negativnu korelaciju između dobi i kombiniranih IgG protutijela na antigene iz mliječnih proizvoda (kao i za IgG protutijela na antigene iz bjelanjka i kravljeg mlijeka) u ispitanika s HT-om; i negativnu korelaciju između broja simptoma i kombiniranih IgG protutijela na antigene iz kave i čaja u ispitanika s HT-om koji nisu bili na terapiji LT4-om. Naposljetku, pronašli smo da konzumacija hrane nije linearno korelirana s razinama IgG protutijela na antigene iz hrane, što sugerira da je imunološki odgovor putem IgG protutijela specifičan za različite skupine namirnica (Slika 9).

Dvanaest prehrambenih proizvoda koji su povezani s najvećim razinama IgG protutijela (na antigene iz kravljeg mlijeka, bjelanjka, pivskog kvasca, pšenice, kukuruza, ječma, pistacija, graška, ovčjeg mlijeka, kozjeg mlijeka, šljive i badema) su odavno poznati kao modulatori imunološkog odgovora, od intolerancija do alergija na hranu (55, 70, 145-150). Rezultate slične našim je pronašla studija koja je analizirala IgG protutijela na antigene iz hrane u skupini od 71 ispitanika s alergijskim simptomima i pronašla veću učestalost IgG protutijela na antigene iz kvasca, pšenice, graška, kukuruza, bjelanjka, ječma, pistacija i kravljeg mlijeka (151).

Udio ispitanika s povišenom razinom IgG protutijela na antigene iz redovito konzumiranih prehrambenih proizvoda, kao što su pšenica, bjelanjak i kravlje mlijeko, je izuzetno visok čak i u kontrolnoj skupini ispitanika (90,61%, 81,22%, odnosno 73,47%). Ovaj visoki udio se može objasniti stečenom imunosnom tolerancijom na ove namirnice što sugerira da povišena razina IgG protutijela može biti odraz učestalosti konzumacije tih namirnica (152, 153). Ovo također može sugerirati da je prag za intoleranciju na određene namirnice koje konzumira cijela populacija postavljen prenisko. Naše istraživanje ipak pokazuje da neke skupine namirnica izazivaju visoki imunološki odgovor neovisno o njihovoj učestalosti konzumacije. Na primjer, orašasti proizvodi i leguminoze izazivaju visoki odgovor putem IgG protutijela unatoč rijetkoj konzumaciji, dok hrana koja se učestalo konzumira, kao što je povrće, meso te kava i čaj, izaziva niski imunološki odgovor (Slika 9). To bi sugeriralo da naš imunološki sustav reagira različito na razne antigene iz hrane i da neki mogu izazvati veći imunološki odgovor od drugih.

Uloga ovih protutijela još uvijek nije razjašnjena. Pronašli smo značajnu povezanost IgG protutijela na antigene iz šljive u ispitanika s HT-om (P=1,70x10^{-8}). Prvo moguće objašnjenje je da konzumacija šljiva može biti povezana s etiologijom bolesti, međutim nismo pronašli značajnu korelaciju sa niti jednim fenotipom karakterističnim za HT, kao što su protutijela na štitnjaču i broj simptoma hipotireoze (Privitak 11). Jedno od objašnjenja bi moglo biti i da je povećani imunološki odgovor putem IgG iz šljive zapravo još jedan simptom HT-a. Do sada je nekoliko studija istaknulo povezanost slabe tolerancije i osjetljivosti vezanih uz konzumaciju šljive sa simptomima karakterističnim za sindroma iritabilnog kolona i alergijama na breskvu (150, 154). Mi nismo pronašli razliku između razina IgG protutijela na antigene iz šljive između ispitanika s HT-om koji su imali i koji su bili bez bilo kojeg od 16 analiziranih simptoma hipotireoze. Budući da je naše istraživanje opservacijsko, ne možemo dati konačno objašnjenje povišene razine IgG protutijela na antigene iz šljive u ispitanika s HT-om, kao i preporuku za izbjegavanjem konzumacije šljive (155).

Također smo pronašli da su ispitanici s HT-om imali nominalno povišenu razinu IgG protutijela na antigene iz ječma u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (P=0,04). Postotak ispitanika s HT-om s povišenim IgG protutijelima na antigene iz ječma je bio značajno veći nego u kontrolnih ispitanika (93,24% naspram 71,02%, P=8,40x10^{-5}) što ukazuje da su spomenuta protutijela karakteristika ispitanika s HT-om, iako su prilično povišena i u kontrolnih ispitanika. Zanimljivo je da nismo pronašli povišenu razinu IgG protutijela na antigene iz glutena, iako je gluten najučestaliji protein kojeg možemo pronaći u pšenici, ječmu i raži (156, 157). Preciznije, nismo pronašli razliku u razinama IgG protutijela na antigene iz glijadina između ispitanika s HT-om i kontrola te su se povišena IgG protutijela za glijadin pojavila samo u četvrtini ispitanika s HT-om (24,32%). To je bitna opservacija budući da je vrlo aktualna rasprava o uključivanju prehrane bez glutena bolesnicima s HT-om i njezinom blagotvornom ulogom na tijek bolesti (158). Naši rezultati su pokazali da je samo manji broj ispitanika s HT-om imao povišenu razinu spomenutih protutijela i da nema razlike u razinama između ispitanika s HT-om i kontrola. Osim toga, razine IgG protutijela za gluten nisu povezane s niti jednim simptomom hipotireoze (Privitak 12). Ne možemo još uvijek isključiti da prehrana bez glutena blagotvorno djeluje na ispitanike s HT-om jer ona isključuje sve namirnice bogate glutenom kao što su pšenica i ječam, a mi smo pronašli povećani imunološki odgovor na obje u ispitanika s HT-om. To može značiti i da neka druga komponenta iz pšenice i ječma može potaknuti imunološki odgovor putem IgG protutijela te može biti povezana sa simptomima koji nisu uključeni u naše istraživanje. Potrebno je provesti dodatno istraživanje kako bi se razjasnila uloga glutena, odnosno prehrane bez glutena u bolesnika s HT-om.

Jedna studija je istaknula da se intolerancija na laktozu pojavljuje učestalije u bolesnika s HT-om i da ograničenje unosa laktoze povoljno utječe na snižavanje razina TSH (55). Naše istraživanje je pronašlo povišena IgG protutijela na antigene iz kravljeg mlijeka u 71,62% ispitanika s HT-om i u sličnom postotku u kontrolnih ispitanika što ukazuje da povišenje spomenutih protutijela nije karakteristično isključivo za ispitanike s HT-om, nego i za opću populaciju. Također nismo pronašli korelaciju IgG protutijela na antigene iz kravljeg mlijeka s fenotipovima karakterističnim za HT (Privitak 11) i simptomima hipotireoze (Privitak 12). Detektirali smo jedino umjerenu negativnu korelaciju između razine IgG protutijela na antigene iz kravljeg mlijeka i bjelanjka u ispitanika s HT-om, što je u skladu s nekim prijašnjim studijama u kojima su koncentracije IgG protutijela na antigene iz jaja i kravljeg mlijeka povišene u mlađih dobnih skupina (70, 151).

Jedan od naših važnih pronalazaka je da su ispitanici s HT-om imali značajno niže razine IgG protutijela na antigene iz badema u odnosu na kontrolne ispitanike (P=8,11x10^{-5}) što sugerira potencijalnu blagotvornu ulogu badema na HT. Drugo objašnjenje može biti da su smanjena IgG protutijela ipak još jedan dodatni simptom u ispitanika s HT-om. Badem je poznati alergen, a alergije na badem su treće najučestalije alergije na orašaste proizvode u Sjedinjenim Američkim Državama (145, 146). Nismo pronašli značajne korelacije između IgG protutijela na antigene iz badema i fenotipova karakterističnih za HT (Privitak 11) i simptoma hipotireoze (Privitak 12). Pronašli smo jedino jaku pozitivnu korelaciju između IgG protutijela na antigene iz badema (i kombiniranih IgG protutijela na antigene iz orašastih proizvoda) i volumena štitnjače u podskupini ispitanika s HT-om koji su bili na terapiji LT4-om.

Detektirali smo i zanimljivu negativnu koralaciju između broja simptoma hipotireoze i kombiniranih IgG protutijela na antigene iz kave i čaja u podskupini ispitanika koji nisu bili na terapiji LT4-om. Ovo opažanje se može objasniti blagotvornom ulogom konzumacije kave i čaja na smanjenje simptomatologije u ispitanike bez terapije. U skladu s našim opažanjem su i rezultati raznih studija koji ističu povoljni učinak konzumacije kave na različita klinička stanja i bolesti (159, 160).

5.3. Genetika povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane

Proveli smo prvu cjelogenomsku analizu povezanosti za razinu svakog od 12 specifičnih IgG protutijela na antigene iz hrane u skupini ispitanika s HT-om koja nam je otkrila genetske varijante povezane s autoimunosti štitnjače i statusom bolesti.

Najznačajniji rezultat cjelogenomske analize povezanosti je otkriće međugenske varijante rs1268150 povezane s razinom IgG protutijela na antigene iz badema na cjelogenomskoj razini značajnosti. Ova genetska varijanta je smještena na 6. kromosomu, a najbliži gen *FOXO3* (engl. *Forkhead Box O3)* je udaljen samo 34 kb od nje. *FOXO3* pripada FOX obitelji transkripcijskih faktora i djeluje kao okidač za apoptozu eksprimirajući gene odgovorne za staničnu smrt (161), a zanimljivo je da je povećana apoptoza tireocita u tkivu štitnjače jedna od glavnih karakteristika u ispitanika s HT-om (162). Štoviše, jedno istraživanje provedeno na životinjama je pokazalo da FOXO3 koordinira stanični odgovor na genotoksični stres u štitnjači inducirajući inhibiranje staničnog ciklusa ili apoptozu (163). Također je pokazano i da je inaktivacija FOXO3 transkripcijskog faktora karakteristična za karcinom štitnjače (164). Do

sada nije pronađena povezanost ove genetske varijante sa složenim bolestima, ali potvrđene su dvije varijante unutar *FOXO3* gena koje su bile povezane s Chronovom bolesti i reumatoidnim artritisom, drugim učestalim autoimunim bolestima (165).

Drugi najznačajniji rezultat jest pronalazak intronske varijante rs7160273 povezane također s razinom IgG protutijela na antigene iz badema na cjelogenomskoj razini značajnosti. Ova intronska varijanta je smještena na 14. kromosomu unutar *INF2* gena (engl. *Inverted Formin, FH2 and WH2 Domain Containing*). Animalne studije na sličnom proteinu kodiranom ovim genom su pokazale da INF2 sudjeluje u polimerizaciji i depolimerizaciji aktinskih filamenata (161). Prethodno nije pronađena nikakva povezanost ove i okolnih genetskih varijanti sa složenim bolestima i stanjima. Zanimljivo je da je jedna studija pronašla da supresija proteina Tafazzina potiče apoptozu karcinoma štitnjače aktivacijom JNK (engl. *c-Jun N-terminal kinase*) signalnog puta te inducira mitohondrijski stres pojačavanjem mitohondrijske fisije posredovane upravo INF2 proteinom (166).

Sugestivno povezana genetska varijanta, od značaja za našu istraživanu bolest, jest međugenska varijanta rs4870456 povezana s razinom IgG protutijela na antigene iz šljive, koja su bila najznačajnije povišena u ispitanika s HT-om. Ova varijanta je smještena na 6. kromosomu između *PPP1R14C* gena koji je udaljen 149 kb i *IYD* gena koji je udaljen 232 kb od nje. *IYD* (engl. *Iodotyrosine Deiodinase*) gen, poznat i pod nazivom *DEHAL1*, kodira enzim jodtirozin dejodinazu koji katalizira NADPH (nikotinamid adenin dinukleotid fosfat) ovisnu dejodinaciju MIT-a i DIT-a, koji su halogenirani međuprodukti koji prethode sintezi hormona štitnjače (167). Jodtirozin dejodinaza ukljanja jodid iz jodiranih tirozinskih ostataka u štitnjači koji je neophodan za ponovnu sintezu hormona štitnjače (168, 169). Nedostatak ove dejodinaze uzrokuje povećanje štitnjače, gušavost i druge simptome hipotireoidizma budući da se jodirani tirozin ne može ponovo upotrijebiti za sintezu hormona štitnjače (170). Osim toga, jedna studija je pokazala da mutacije unutar gena *IYD* uzrokuju kongenitalni hipotireoidizam sličan onome koji je uzrokovan nedostatkom joda (171).

5.4. Ograničenja i prednosti istraživanja

Ovo je presječno istraživanje koje ne može detektirati uzročnu povezanost između konzumacije skupina namirnica i HT-a, kao i između specifičnih IgG protutijela na antigene iz hrane i HT-a. Potrebno je provesti randomizirane kliničke pokuse kako bi se utvrdio konačni učinak skupina namirnica na HT-a pa zbog istog razloga naši rezultati ne smiju biti interpretirani kao preporuke za promjenu prehrambenih navika ispitanika s HT-om. Također, naša studija nije mogla precizno mjeriti unos hrane na velikom broju ispitanika te naš FFQ nije bio dizajniran za prikupljanje kvantitativnih podataka za unos hrane, stoga nismo mogli izvršiti kvantitativan izračun dnevnog unosa hrane i nutritivni sastav. Dodatno ograničenje našeg istraživanja je dizajn liječničkog upitnika koji je osmišljen da prikupi informacije o prisutnosti/odsutnosti 16 simptoma hipotireoze, ali ne i težinu tih simptoma. Informacije o težini simptoma bi potencijalno poboljšale rezultate analize utjecaja prehrane na spomenute simptome.

Što se tiče drugog dijela istraživanja, potreban je oprez pri interpretaciji naših rezultata zbog velikog broja međusobnih korelacija između svih povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane (Privitak 13), što bi sugeriralo postojanje unakrsnih imunosnih reakcija između IgG protutijela na specifične antigene te srodne antigene iz sličnih namirnica (172, 173). Slične međusobne korelacije između različitih IgG protutijela na hranu su već zabilježene u jednoj studiji (70). Imunološki mehanizam koji uzrokuje proizvodnju i aktivaciju specifičnih IgG protutijela na antgene iz hrane je još nerazjašnjen, osobito jer se namirnice sastoje od različitih komponenti koje mogu doprinijeti karakterističnom imunološkom odgovoru (70). Budući testovi za otkrivanje IgG protutijela na antigene iz hrane bi se trebali poboljšati i eliminirati unakrsne reakcije.

Također, uspoređujući našu provedenu cjelogenomsku studiju povezanosti na razini povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane s velikim studijama koje se trenutno provode možemo utvrditi da smo je proveli na jako malom uzorku, iako smo i tako uspijeli detektirati genetske varijante na cjelogenomskoj razini značajnosti. Stoga se naša studija može smatrati pilot studijom u ovom polju istraživanja.

S druge strane, prednost našeg prvog dijela istraživanja je što smo analizirali veliku skupinu pažljivo dijagnosticiranih ispitanika s HT-om s prikupljenim mnogim kliničkim važnim fenotipovima. Također, pažljivo smo odabrali našu kontrolnu skupinu da bi izbjegli probleme populacijske stratifikacije, osigurali izloženost jednakim okolišnim čimbenicima te u konačnici isključili sve ispitanike s bilo kojim oblikom bolesti štitnjače. Prema našem saznanju, ovo je

prvo istraživanje koje je istraživalo razliku u prehrambenim navikama i imunološkom odgovoru putem specifičnih IgG protutijela na antigene iz hrane između ispitanika s HT-om i kontrolnih ispitanika. Također, proveli smo prvu cjelogenomsku studiju povezanosti koja je analizirala genetiku povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane uopće, uključujući i ispitanike s HT-om.

6. ZAKLJUČCI

- Iako se prehrana smatra vrlo važnim okolišnim čimbenikom koji igra ulogu u nastanku HT-a, vrlo mali broj studija je do sada proveden na tu temu. Unos hrane i prehrambene navike ljudi jako je teško sistematizirati i sustavno analizirati. Naša studija je prva koje istražuje razlike u konzumaciji različitih skupina namirnica u velikoj kohorti ispitanika s HT-om u odnosu na kontrolne ispitanike.
- Naš najznačajniji rezultat je pronalazak učestalije konzumacije životinjskih masnoća i mesnih prerađevina u ispitanika s HT-om, kao i učestalije konzumacije nekoliko skupina namirnica (crveno meso, sokovi, cjelovite žitarice, biljno ulje, žestoka alkoholna pića, plava riba i voće) u kontrolnih ispitanika.
- Naše je istraživanje pokazalo da ispitanici s HT-om nisu skloni mijenjanju prehrane nakon dijagnoze bolesti budući da dvije podskupine ispitanika s HT-om (obzirom na status terapije LT4-om) nisu pokazale razlike u prehrani, osim u konzumaciji crvenog mesa.
- Niti jedno od svjetskih i domaćih znanstvenih društava za štitnjaču još nije izradilo prehrambene smjernice za pacijente s HT-om. Sveukupni cilj našeg istraživanja je doprinijeti cjelokupnom limitiranom području koji se odnosi na bolje razumijevanje prehrane i HT-a te može biti vrlo korisno za nutricioniste i liječnike uključene u razvijanje prehrambenih smjernica za pacijente s HT-om.
- Smatramo da će ovo istraživanje pomoći u otkrivanju povezanosti okolišnih čimbenika iz hrane s kliničkom manifestacijom HT-a. Naše opservacijsko istraživanje će dati nove hipoteze koje bi se trebale dodatno testirati intervencijskim studijama.
- Ovo istraživanje je prvo koje je sveobuhvatno analiziralo 125 IgG protutijela na antigene iz hrane u ispitanika s HT-om. Naše istraživanje je rezultiralo s nekoliko zanimljivosti: 1) IgG protutijela na antigene iz šljive su bila značajno povišena, a IgG protutijela na antigene iz badema značajno snižena u ispitanika s HT-om u odnosu na kontrolnu skupinu; 2) razina IgG protutijela na antigene iz glutena i kravljeg mlijeka se nije razlikovala između ispitanika s HT-om i kontrola; 3) nismo pronašli klinički značajne korelacije između povišene razine IgG protutijela na antigene iz hrane i fenotipova karakterističnih za HT; 4) povišena razina IgG protutijela na antigene iz hrane nije bila korelirana s niti jednim simptomom hipotireoze; 5) pronašli smo korelaciju kombiniranih IgG protutijela na antigene iz kave i čaj sa smanjenim brojem simptoma u ispitanika s HT-om; 6) postoje razlike u izazivanju imunološkog odgovora

neovisno o učestalosti konzumacije određenih namirnica; 7) testove za mjerenje IgG protutijela na antigene iz hrane treba poboljšati da bi se eliminirale unakrsne reakcije.

- Naše istraživanje sugerira da je imunosni odgovor na antigene iz hrane tj. intolerancija na hranu usporediva između ispitanika s HT-om i kontrolnih ispitanika, izuzev za šljivu i badem. Uz to, nema dokaza da su povišene razine IgG protutijela na antigene iz hrane povezane s kliničkim aspektima HT-a, osobito s hormonima i protutijelima na štitnjaču te simptomima hipotireoze, što ukazuje da test intolerancije na hranu ne donosi nikakvu veću korist ispitanicima s HT-om u odnosu na opću populaciju. Važno je razjasniti i biološke procese koji se odvijaju u nastanku ovih protutijela i njihovu ulogu na ljudsko zdravlje.
- Proveli smo prvu cjelogenomsku studiju povezanosti koja je analizirala genetsku predispoziciju za nastanak povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane u ispitanika s HT-om. Naši rezultati sugeriraju postojanje povezanosti između biološki zanimljivih genetskih varijanti i povišenog imunološkog odgovora putem IgG protutijela na antigene iz badema i šljive u ispitanika s HT-om, a vrlo je zanimljivo je da su genomske regije oko detektiranih lokusa uključene u regulaciju funkcije štitnjače.

7. LITERATURA

1. Guyton A, Hall J. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
2. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
3. Benvenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid Gland: Anatomy and Physiology. U: Huhtaniemi I, Martini L, urednici. Encyclopedia of Endocrine Diseases. Drugo izdanje. Oxford: Academic Press; 2018. str. 382-90.
4. Bumber Ž, Katić V, Nikšić-Ivančić M, Pegan B, Petrić V, Šprem N. Otorinolaringologija. Zagreb: Naknada ljevak; 2004.
5. Jalšovec D. Sustavna i topografska anatomija čovjeka. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
6. Radiology Key [Internet]. Thyroid Gland: Normal Anatomy. [citirano 6. lipnja 2021] Dostupno na: https://radiologykey.com/thyroid-gland-7/.
7. Junqueira L, Carneiro J. Osnove histologije. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
8. Rehfeld A, Nylander M, Karnov K. The Endocrine System. Compendium of Histology: A Theoretical and Practical Guide. Springer International Publishing; 2017. str. 517-39.
9. Solter M. Bolesti štitnjače - Klinička tireoidologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
10. Embriology [internet]. Endocrine. Thyroid development. Thyroid hormone. [citirano 12. lipnja 2021] Dostupno na: https://embryology.med.unsw.au/embryology/index.php/Endocrine_Thyroid_Development
11. Djelmiš J, Kusić Z, Ivanišević M. Bolesti štitnjače u trudnoći. Zagreb: Laserplus; 2004.
12. Dodig D, Kusić Z. Klinička nulearna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
13. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
14. Kusić Z. Hipotireoza. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
15. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Endocrine. 2012;42:252-65.
16. Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. Am Fam Physician. 2014;90:389-96.
17. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69:687-96.

18. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, Biricotti M, Vita R i sur. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. Autoimmun Rev. 2016;15:1125-8.
19. Brix TH, Hegedus L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76:457-64.
20. Zaletel K, Gaberscek S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. Curr Genomics. 2011;12:576-88.
21. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev. 2014;13:391-7.
22. Jacobson EM, Tomer Y. The genetic basis of thyroid autoimmunity. Thyroid. 2007;17:949-61.
23. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kern M i sur. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. Am J Hum Genet. 2005;76:561-71.
24. Santos LR, Durães C, Mendes A, Prazeres H, Alvelos MI, Moreira CS i sur. A polymorphism in the promoter region of the selenoprotein S gene (SEPS1) contributes to Hashimoto's thyroiditis susceptibility. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:719-23.
25. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. Int J Endocrinol. 2017;2017:1-9.
26. Brcic L, Baric A, Gracan S, Brekalo M, Kalicanin D, Gunjaca I i sur. Genome-wide association analysis suggests novel loci for Hashimoto's thyroiditis. J Endocrinol Invest. 2019;42:567-76.
27. Barić A, Brčić L, Gračan S, Škrabić V, Brekalo M, Šimunac M i sur. Thyroglobulin Antibodies are Associated with Symptom Burden in Patients with Hashimoto's Thyroiditis: A Cross-Sectional Study. Immunol Invest. 2019;48:198-209.
28. Hutfless S, Matos P, Talor MV, Caturegli P, Rose NR. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1466-71.
29. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. Thyroid. 2000;10:251-9.

30. Harrison's principles of internal medicine. 19. izdanje. New York: McGraw-Hill Education Medical; 2015.
31. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. Lancet Diabetes Endocrin. 2015;3:286-95.
32. Zaletel K, Gaberscek S, Pirnat E. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. Croat Med J. 2011;52:615-21.
33. Duntas LH. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. Horm Metab Res. 2015;47:721-6.
34. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, i sur. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. N Engl J Med. 2006;354:2783-93.
35. Aghini Lombardi F, Fiore E, Tonacchera M, Antonangeli L, Rago T, Frigeri M i sur. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:1031-9.
36. Bjergved L, Jørgensen T, Perrild H, Carlé A, Cerqueira C, Krejbjerg A i sur. Predictors of Change in Serum TSH after Iodine Fortification: An 11-Year Follow-Up to the DanThyr Study. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:4022-9.
37. Miranda DM, Massom JN, Catarino RM, Santos RT, Toyoda SS, Marone MM i sur. Impact of nutritional iodine optimization on rates of thyroid hypoechogenicity and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional, comparative study. Thyroid. 2015;25:118-24.
38. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. 2011;21:891-6.
39. Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. Thyroid. 2017;27:597-610.
40. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedus L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. 2016;26:1681-92.
41. Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. Br J Nutr. 2008;100:254-68.
42. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Cli Proc. 2013;88:720-55.
43. Waterhouse JC, Perez TH, Albert PJ. Reversing bacteria-induced vitamin D receptor dysfunction is key to autoimmune disease. Ann N Y Acad Sci. 2009;1173:757-65.

44. Howe WR, Dellavalle R. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:1981.
45. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. Eur J Endocrinol. 2014;170:14-0047.
46. Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. Virol J. 2009;6:5.
47. Benvenga S, Santarpia L, Trimarchi F, Guarneri F. Human thyroid autoantigens and proteins of Yersinia and Borrelia share amino acid sequence homology that includes binding motifs to HLA-DR molecules and T-cell receptor. Thyroid. 2006;16:225-36.
48. Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. Horm Metab Res. 2015;47:702-10.
49. Caselli E, Zatelli MC, Rizzo R, Benedetti S, Martorelli D, Trasforini G i sur. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. PLoS Pathog. 2012;8:e1002951.
50. Dittfeld A, Gwizdek K, Michalski M, Wojnicz R. A possible link between the Epstein-Barr virus infection and autoimmune thyroid disorders. Cent Eur J Immunol. 2016;41:297-301.
51. Burek CL, Talor MV. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. J Autoimmun. 2009;33:183-9.
52. Weetman AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. Eur Thyroid J. 2013;1:243-50.
53. Torino F, Barnabei A, Paragliola R, Baldelli R, Appetecchia M, Corsello SM. Thyroid dysfunction as an unintended side effect of anticancer drugs. Thyroid. 2013;23:1345-66.
54. Krysiak R, Szkrobka W, Okopien B. The Effect of Gluten-Free Diet on Thyroid Autoimmunity in Drug-Naive Women with Hashimoto's Thyroiditis: A Pilot Study. Exp Clin Endocrin Diabetes. 2019; 127:417-22.
55. Asik M, Gunes F, Binnetoglu E, Eroglu M, Bozkurt N, Sen H i sur. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. Endocrine. 2014;46:279-84.
56. Akcay MN, Akcay G. The presence of the antigliadin antibodies in autoimmune thyroid diseases. Hepatogastroenterology. 2003;50:279-80.
57. Sategna-Guidetti C, Bruno M, Mazza E, Carlino A, Predebon S, Tagliabue M i sur. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998;10:927-31.

58. Nanayakkara M, Lania G, Maglio M, Discepolo V, Sarno M, Gaito A i sur. An undigested gliadin peptide activates innate immunity and proliferative signaling in enterocytes: the role in celiac disease. Am J Clin Nutr. 2013;98:1123-35.
59. Yamauchi K, Yamada T, Sato A, Inazawa K, Aizawa T. Elevation of serum immunoglobulin G in Hashimoto's thyroiditis and decrease after treatment with L-thyroxine in hypothyroid patients. Intern Med. 2010;49:267-71.
60. Bhatia SK, Rose NR, Schofield B, Lafond-Walker A, Kuppers RC. Influence of diet on the induction of experimental autoimmune thyroid disease. Proc Soc Exp Biol Med. 1996;213:294-300.
61. Tonstad S, Nathan E, Oda K, Fraser G. Vegan diets and hypothyroidism. Nutrients. 2013;5:4642-52.
62. Matana A, Torlak V, Brdar D, Popovic M, Lozic B, Barbalic M i sur. Dietary Factors Associated with Plasma Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin Antibodies. Nutrients. 2017;9:1186.
63. Ruggeri RM, Giovinazzo S, Barbalace MC, Cristani M, Alibrandi A, Vicchio TM i sur. Influence of Dietary Habits on Oxidative Stress Markers in Hashimoto's Thyroiditis. Thyroid. 2020; 31:96-105.
64. Li Y, Zhou G, Ozaki T, Nishihara E, Matsuzuka F, Bai Y i sur. Distinct histopathological features of Hashimoto's thyroiditis with respect to IgG4-related disease. Mod Pathol. 2012;25:1086-97.
65. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. Arthritis Care Res. 2010;62:1312-8.
66. Pandrc MS, Petrović S, Kostovski V, Petrović M, Zarić M. The importance of IgG4 in the predictive model of thyroiditis. Endocrinology Diabetes Metab Case Rep. 2015;2015:150038.
67. Culver EL, Vermeulen E, Makuch M, van Leeuwen A, Sadler R, Cargill T, et al. Increased IgG4 responses to multiple food and animal antigens indicate a polyclonal expansion and differentiation of pre-existing B cells in IgG4-related disease. Ann Rheum Dis. 2015;74:944-7.
68. Barnes RM. IgG and IgA antibodies to dietary antigens in food allergy and intolerance. Clin Exp allergy. 1995; 1:7-9.
69. Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology. Gastroenterology. 1992;103:1075-95.

70. Zeng Q, Dong SY, Wu LX, Li H, Sun ZJ, Li JB i sur. Variable food-specific IgG antibody levels in healthy and symptomatic Chinese adults. PloS one. 2013;8:e53612.
71. Kumar R, Kumar M, Singh M, Bisht I, Gaur S, Gupta N. Prevalence of food intolerance in bronchial asthma in India. Indian J Allergy Asthma Immun. 2013;27:121.
72. Mitchell N, Hewitt CE, Jayakody S, Islam M, Adamson J, Watt I i sur. Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches. Nutr J. 2011;10:85.
73. Arroyave Hernandez CM, Echavarria Pinto M, Hernandez Montiel HL. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. Rev Alerg Mex. 2007;54:162-8.
74. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. Gut. 2004;53:1459-64.
75. Turnpenny P, Ellard S. Emeryjeve osnove medicinske genetike. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
76. Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-wide association studies. PLoS Comput Biol. 2012;8:e1002822.
77. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. Am J Hum Genet. 2017;101:5-22.
78. Garcia-Larsen V, Luczynska M, Kowalski ML, Voutilainen H, Ahlstrom M, Haahtela T i sur. Use of a common food frequency questionnaire (FFQ) to assess dietary patterns and their relation to allergy and asthma in Europe: pilot study of the GA2LEN FFQ. Eur J Clin Nutr. 2011;65:750-6.
79. Ahola AJ, Freese R, Makimattila S, Forsblom C, Groop PH. Dietary patterns are associated with various vascular health markers and complications in type 1 diabetes. J Diabetes Complications. 2016;30:1144-50.
80. Kusić Z, Jukić T, Franceschi M, Dabelić N, Roncević S, Lukinac L i sur. Croatian Thyroid Society guidelines for rational detection of thyroid dysfunction. Lijecn Vjes. 2009;131:328-38.
81. Rudan I, Marusic A, Jankovic S, Rotim K, Boban M, Lauc G i sur. "10001 Dalmatians:" Croatia launches its national biobank. Croat Med J. 2009;50:4-6.

82. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. Dtsch Med Wochen. 1981;106:1338-40.
83. Delaneau O, Zagury JF, Marchini J. Improved whole-chromosome phasing for disease and population genetic studies. Nat Methods. 2013;10:5-6.
84. Howie BN, Donnelly P, Marchini J. A Flexible and Accurate Genotype Imputation Method for the Next Generation of Genome-Wide Association Studies. PLOS Genet. 2009;5:e1000529.
85. Zhou X, Stephens M. Genome-wide efficient mixed-model analysis for association studies. Nat Genet. 2012;44:821-4.
86. Lísa M, Netušilová K, Franěk L, Dvořáková H, Vrkoslav V, Holčapek M. Characterization of fatty acid and triacylglycerol composition in animal fats using silver-ion and non-aqueous reversed-phase high-performance liquid chromatography/mass spectrometry and gas chromatography/flame ionization detection. J Chromatogr A. 2011;1218:7499-510.
87. Perloff BP, Rizek RL, Haytowitz DB, Reid PR. Dietary intake methodology. II. USDA's Nutrient Data Base for Nationwide Dietary Intake Surveys. J Nutr. 1990;120:1530-4.
88. Kaić-Rak A, Antonić K. Tablice o sastavu namirnica i pića. Zagreb: Zavod za zaštitu zdravlja SR Hrvatske; 1990.
89. Rocha DM, Caldas AP, Oliveira LL, Bressan J, Hermsdorff HH. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. Atherosclerosis. 2016;244:211-5.
90. Shao SS, Zhao YF, Song YF, Xu C, Yang JM, Xuan SM i sur. Dietary high-fat lard intake induces thyroid dysfunction and abnormal morphology in rats. Acta Pharmacol Sin. 2014;35:1411-20.
91. Zhang X, Chen W, Shao S, Xu G, Song Y, Xu C i sur. A High-Fat Diet Rich in Saturated and Mono-Unsaturated Fatty Acids Induces Disturbance of Thyroid Lipid Profile and Hypothyroxinemia in Male Rats. Mol Nutr Food Res. 2018;62:e1700599-e.
92. Honikel KO. The use and control of nitrate and nitrite for the processing of meat products. Meat Sci. 2008;78:68-76.
93. Bahadoran Z, Mirmiran P, Ghasemi A, Kabir A, Azizi F, Hadaegh F. Is dietary nitrate/nitrite exposure a risk factor for development of thyroid abnormality? A systematic review and meta-analysis. Nitric Oxide 2015;47:65-76.

94. Lee C, Weiss R, Horvath DJ. Effects of nitrogen fertilization on the thyroid function of rats fed 40 percent orchard grass diets. J Nutr. 1970;100:1121-6.
95. Bloomfield RA, Welsch CW, Garner GB, Muhrer ME. Effect of dietary nitrate on thyroid function. Science. 1961;134:1690.
96. Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Processed meat intake and incidence of Type 2 diabetes in younger and middle-aged women. Diabetologia. 2003;46:1465-73.
97. Paik DC, Wendel TD, Freeman HP. Cured meat consumption and hypertension: an analysis from NHANES III (1988-94). Nutr Res. 2005;25:1049-60.
98. Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjonneland A i sur. Meat consumption and mortality--results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. BMC Med. 2013;11:63.
99. Jiang R, Paik DC, Hankinson JL, Barr RG. Cured meat consumption, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease among United States adults. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:798-804.
100. Relja A, Miljkovic A, Gelemanovic A, Boskovic M, Hayward C, Polasek O i sur. Nut Consumption and Cardiovascular Risk Factors: A Cross-Sectional Study in a Mediterranean Population. Nutrients. 2017;9:1296.
101. Kolcic I, Relja A, Gelemanovic A, Miljkovic A, Boban K, Hayward C i sur. Mediterranean diet in the southern Croatia - does it still exist? Croat Med J. 2016;57:415-24.
102. Ros E. Health benefits of nut consumption. Nutrients. 2010;2:652-82.
103. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC i sur. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMC Med. 2016;14:207.
104. Hosseinpour-Niazi S, Hosseini S, Mirmiran P, Azizi F. Prospective Study of Nut Consumption and Incidence of Metabolic Syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study. Nutrients. 2017;9:1056.
105. Schwingshackl L, Hoffmann G, Missbach B, Stelmach-Mardas M, Boeing H. An Umbrella Review of Nuts Intake and Risk of Cardiovascular Disease. Curr Pharm Des. 2017;23:1016-27.
106. Mazokopakis EE, Liontiris MI. Commentary: Health Concerns of Brazil Nut Consumption. J Alter Complement Med. 2018;24:3-6.
107. Ferguson LR. Meat and cancer. Meat Sci. 2010;84:308-13.

108. Mann N. Dietary lean red meat and human evolution. Eur J Nutr. 2000;39:71-9.
109. Zimmermann MB, Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. Thyroid. 2002;12:867-78.
110. Ness-Abramof R, Nabriski DA, Braverman LE, Shilo L, Weiss E, Reshef T i sur. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. Am J Med Sci. 2006;332:119-22.
111. Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. Ann Agric Environ Med. 2020;27:184-93.
112. Kawicka A, Regulska-Ilow B. Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2015;69:80-90.
113. Karimi F, Omrani GR. Effects of selenium and vitamin C on the serum level of antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroiditis. J Endocrinol Invest. 2019;42:481-87.
114. Sang S, Landberg R. The Chemistry behind Health Effects of Whole Grains. Mol Nutr Food Res. 2017;61.
115. Ejtahed H-S, Angorani P, Soroush A-R, Siadat S-D, Shirzad N, Hasani-Ranjbar S i sur. Our Little Friends with Big Roles: Alterations of the Gut Microbiota in Thyroid Disorders. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2020;20:344-50.
116. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. Cell Host Microbe. 2018;23:705-15.
117. Quatela A, Callister R, Patterson AJ, McEvoy M, MacDonald-Wicks LK. Breakfast Cereal Consumption and Obesity Risk amongst the Mid-Age Cohort of the Australian Longitudinal Study on Women's Health. Healthcare (Basel). 2017;30:49.
118. Boskou D. Edible Cold Pressed Oils and Their Biologically Active Components. J Exp Food Chem. 2017;3:1.
119. Desai ID, Bhagavan H, Salkeld R, Dutra de Oliveira JE. Vitamin E content of crude and refined vegetable oils in Southern Brazil. J Food Compost Anal. 1988;1:231-8.
120. Aparicio-Soto M, Sanchez-Hidalgo M, Cardeno A, Lucena JM, Gonzalez-Escribano F, Castillo MJ i sur. The phenolic fraction of extra virgin olive oil modulates the activation and the inflammatory response of T cells from patients with systemic lupus erythematosus and healthy donors. Mol Nutr Food Res. 2017;61.

121. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, DiGiacomo R, Rynes R, Bartholomew LE i sur. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. Arthritis Rheum. 1990;33:810-20.
122. Beauchamp GK, Keast RSJ, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q i sur. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. Nature. 2005;437:45-6.
123. Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A i sur. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. Eur J Clin Invest. 2005;35:421-4.
124. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvado J i sur. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. BMC Med. 2013;19:11-207.
125. Covas MI, de la Torre R, Fito M. Virgin olive oil: a key food for cardiovascular risk protection. Br J Nutr. 2015;113:19-28.
126. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB i sur. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case-control study. Eur J Endocrinol. 2012;167:483-90.
127. Calder PC, Yaqoob P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and human health outcomes. BioFactors. 2009;35:266-72.
128. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. J Am Coll Nutr. 2002;21:495-505.
129. Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. Adv Nutr. 2012;3:1-7.
130. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. Biochem Soc Trans. 2017;45:1105-15.
131. Benvenga S, Vigo MT, Metro D, Granese R, Vita R, Le Donne M. Type of fish consumed and thyroid autoimmunity in pregnancy and postpartum. Endocrine. 2016;52:120-9.
132. Nutrition Research Council Recommended Dietary Allowances, 10th Edition. Washington: DC. National Academies Press; 1989.
133. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. Proc Nutr Soc. 2019;78:34-44.
134. Ertek S, Cicero AF, Caglar O, Erdogan G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. Hormones (Athens). 2010;9:263-8.

135. Joseph SV, Edirisinghe I, Burton-Freeman BM. Fruit Polyphenols: A Review of Anti-inflammatory Effects in Humans. Crit Rev Food Sci Nutr. 2016;56:419-44.
136. Prehrambene smjernice za odrasle. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. 2002.
137. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th edition. Washington: US Dept of Health and Human Services; 2015.
138. Kotsis V, Alevizaki M, Stabouli S, Pitiriga V, Rizos Z, Sion M i sur. Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study. J Hypertens. 2007;25:993-9.
139. Perona JS, Canizares J, Montero E, Sanchez-Dominguez JM, Catala A, Ruiz-Gutierrez V. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. Clin Nutr. 2004;23:1113-21.
140. Martin-Pelaez S, Castaner O, Konstantinidou V, Subirana I, Munoz-Aguayo D, Blanchart G i sur. Effect of olive oil phenolic compounds on the expression of blood pressure-related genes in healthy individuals. Eur J Nutr. 2017;56:663-70.
141. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet. 2017;390:1550-62.
142. Tse Y, Armstrong D, Andrews CN, Bitton A, Bressler B, Marshall J i sur. Treatment Algorithm for Chronic Idiopathic Constipation and Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome Derived from a Canadian National Survey and Needs Assessment on Choices of Therapeutic Agents. Can J Gastroenterol Hepatol. 2017;2017:8612189.
143. Venancio VP, Kim H, Sirven MA, Tekwe CD, Honvoh G, Talcott ST i sur. Polyphenol-rich Mango (Mangifera indica L.) Ameliorate Functional Constipation Symptoms in Humans beyond Equivalent Amount of Fiber. Mol Nutr Food Res. 2018;62:e1701034.
144. Kilkkinen A, Stumpf K, Pietinen P, Valsta LM, Tapanainen H, Adlercreutz H. Determinants of serum enterolactone concentration. Am J Clin Nutr. 2001;73:1094-100.
145. McWilliam V, Koplin J, Lodge C, Tang M, Dharmage S, Allen K. The Prevalence of Tree Nut Allergy: A Systematic Review. Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15:54.
146. Toomer OT, Do A, Pereira M, Williams K. Effect of Simulated Gastric and Intestinal Digestion on Temporal Stability and Immunoreactivity of Peanut, Almond, and Pine Nut Protein Allergens. J Agric Food Chem. 2013;61:5903-13.

147. Uotila R, Kukkonen AK, Pelkonen AS, Makela MJ. Cross-sensitization profiles of edible nuts in a birch-endemic area. Allergy. 2016;71:514-21.
148. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. J Allergy Clin Immunol. 2002;110:304-9.
149. Savilahti EM, Kuitunen M, Savilahti E, Makela MJ. Specific antibodies in oral immunotherapy for cow's milk allergy: kinetics and prediction of clinical outcome. Int Arch Allergy Immunol. 2014;164:32-9.
150. Bohn L, Storsrud S, Tornblom H, Bengtsson U, Simren M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. Am J Gastroenterol. 2013;108:634-41.
151. Shakoor Z, AlFaifi A, AlAmro B, AlTawil LN, AlOhaly RY. Prevalence of IgG-mediated food intolerance among patients with allergic symptoms. Ann Saudi Med. 2016;36:386-90.
152. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF i sur. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:832-6.
153. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S i sur. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. Allergy. 2008;63:793-6.
154. Rodrigues-Alves R, Lopez A, Pereira-Santos MC, Lopes-Silva S, Spinola-Santos A, Costa C i sur. Clinical, anamnestic and serological features of peach allergy in portugal. Int Arch Allergy Immunol. 2009;149:65-73.
155. Levin KA. Study design III: Cross-sectional studies. Evidence-based dentistry. 2006;7:24-5.
156. Biesiekierski JR. What is gluten? J Gastroenterol Hepatol. 2017;1:78-81.
157. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. Food Microbiol. 2007;24:115-9.
158. Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12:507-15.
159. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. BMJ. 2017;359:5024.

160. Andersen LF, Jacobs DR, Jr., Carlsen MH, Blomhoff R. Consumption of coffee is associated with reduced risk of death attributed to inflammatory and cardiovascular diseases in the Iowa Women's Health Study. Am J Clin Nutr. 2006;83:1039-46.
161. Safran M, Dalah I, Alexander J, Rosen N, Iny Stein T, Shmoish M i sur. GeneCards Version 3: the human gene integrator. Database (Oxford). 2010;2010:baq020.
162. Xu C, Wu F, Mao C, Wang X, Zheng T, Bu L i sur. Excess iodine promotes apoptosis of thyroid follicular epithelial cells by inducing autophagy suppression and is associated with Hashimoto thyroiditis disease. J Autoimm. 2016;75:50-7.
163. Klagge A, Weidinger C, Krause K, Jessnitzer B, Gutknecht M, Fuhrer D. The role of FOXO3 in DNA damage response in thyrocytes. Endocr Relat Cancer. 2011;18:555-64.
164. Weidinger C, Krause K, Fuhrer D. Novel insights into FOXOlogy: FOXOs and their putative role in thyroid carcinogenesis. Expert Rev Endocrinol Metab. 2011;6:63-9.
165. Lee JC, Espéli M, Anderson CA, Linterman MA, Pocock JM, Williams NJ i sur. Human SNP links differential outcomes in inflammatory and infectious disease to a FOXO3-regulated pathway. Cell. 2013;155:57-69.
166. Li X, Wu M, An D, Yuan H, Li Z, Song Y i sur. Suppression of Tafazzin promotes thyroid cancer apoptosis via activating the JNK signaling pathway and enhancing INF2-mediated mitochondrial fission. J Cell Physiol. 2019;234:16238-51.
167. Friedman JE, Watson JA, Jr., Lam DW, Rokita SE. Iodotyrosine deiodinase is the first mammalian member of the NADH oxidase/flavin reductase superfamily. J Biol Chem. 2006;281:2812-9.
168. Moreno JC, Visser TJ. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to iodotyrosine deiodinase (DEHAL1) gene mutations. Mol Cell Endocrinol. 2010;322:91-8.
169. Querido A, Stanbury JB, Kassenaar AA, Meijer JW. The metabolism of iodotyrosines. III. Di-iodotyrosine deshalogenating activity of human thyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab. 1956;16:1096-101.
170. A T. Werner and Ingbar's The thyroid: A fundamental and clinical text. 8th izdanje. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2000. str. 61-85.
171. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Pinto G, D'Alessandro M, Lèger A i sur. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. N Engl J Med. 2008;358:1811-8.

172. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA i sur. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID- sponsored expert panel report. Nutr Res. 2011;31:61-75.
173. Kanagawa Y, Matsumoto S, Koike S, Imamura T. Association analysis of food allergens. Pediatr Allergy Immunol. 2009;20:347-52.

8. SAŽETAK

Uvod: Hashimotov tireoiditis (HT) je jedan od najučestalijih endokrinoloških poremećaja i najučestalija autoimunosna bolesti štitnjače. Okolišni čimbenici zajedno s genetskim čimbenicima igraju vrlo važnu ulogu u razvoju ove kronične upale štitnjače. Prehrambeni čimbenici su potencijalno značajni okolišni modifikatori koji mogu doprinijeti razvoju HT-a. Možemo reći da je trenutno znanje o ovoj temi vrlo ograničeno i da je vrlo mali broj studija proveden do sada. Naš cilj je istražiti utjecaj povezanosti prehrane s HT-om i fenotipovima karakterističnim za HT putem dva različita pristupa: analizirajući upitnik o prehrambenim navikama (FFQ) i istražujući imunološki odgovor putem IgG protutijela na antigene iz hrane. Dodatno planiramo odrediti i genetske varijante koje utječu na razinu povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane u ispitanika s HT-om.

Ispitanici i metode: U prvom dijelu istraživanja smo usporedili tjedni unos skupina namirnica deriviranih iz FFQ-a između 491 ispitanika s HT-om i 433 zdrava ispitanika te testirali povezanost konzumacije skupina namirnica s fenotipovima i simptomima karakterističnim za HT modelima logističke i linearne regresije. U drugom dijelu istraživanja smo istraživali razlike između IgG protutijela na 125 antigena iz hrane između 74 ispitanika s HT-om i 245 kontrolnih ispitanika neparametrijskim Mann-Whitney U testom te smo Spearmanovim testom analizirali korelacije između povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane s kliničkim fenotipovima. Također smo istraživali povezanost razina povišenih IgG protutijela sa simptomima hipotireoze u ispitanika s HT-om neparametrijskim Mann-Whitney U testom. Dodatno smo proveli cjelogenomsku analizu povezanosti (GWAS) na razine povišenih IgG protutijela na antigene iz hrane u 74 ispitanika s HT-om.

Rezultati: Naš najznačajniji rezultat je pronalazak učestalije konzumacije životinjskih masnoća (OR 1,55, P<0,0001) i mesnih prerađevina u ispitanika s HT-om (OR 1,16, P=0,0012), kao i učestalije konzumacije nekoliko skupina namirnica (crveno meso, sokovi, cjelovite žitarice, biljno ulje, maslinovo ulje, žestoka alkoholna pića, plava riba i voće) u kontrolnih ispitanika. Testirane skupine namirnica iz FFQ općenito nisu povezane sa simptomima hipotireoze u ispitanika s HT-om koji nisu primali terapiju levotiroksinom. Pronašli smo povišene IgG razine na antigene iz sveukupno 12 namirnica u skupini ispitanika s HT-om i/ili kontrolnih ispitanika. Od ovih 12 namirnica, ispitanici s HT-om su imali značajno više razine IgG protutijela na anigene iz šljive (P=1,70x10^{-8}), dok su IgG protutijela na badem bila značajno smanjena (P=8,11x10^{-5}). Jedan od naših glavnih rezultata je nepostojanje značajnih korelacija između povišenih IgG protutijela i IgG protutijela za glijadin s klinički važnim fenotipovima za HT te njihove povezanosti sa simptomima hipotireoze. Pronašli smo

dvije genetske varijante na cjelogenomskoj razini značajnosti na razine IgG protutijela na antigene iz badema: rs1268150 kraj *FOXO3* gena (P=4,04×10^{-9}, β=0,971, SE=0,145) i rs7160273 unutar *INF2* gena (P=3,32×10^{-8}, β=-1,046, SE=0,169) i sugestivno povezanu varijantu rs4870456 kraj *IYD* gena (P=2,53×10^{-7}, β=-1,052, SE=0,185) na razinu IgG protutijela na antigene iz šljive.

Zaključci: Sveukupni cilj našeg istraživanja je doprinijeti razumijevanju odnosa prehrane i HT-a s obzirom na vrlo ograničena sadašnja znanja. Naši rezultati mogu biti od koristi za nutricioniste i liječnike uključene u razvijanje prehrambenih smjernica za pacijente s HT-om. Nismo pronašli dokaze da su povišene razine IgG protutijela na antigene iz hrane povezane s kliničkim aspektima HT-a, što ukazuje da test intolerancije na hranu ne donosi veću korist ispitanicima s HT-om u odnosu na opću populaciju. Naši rezultati također sugeriraju postojanje povezanosti između biološki zanimljivih genetskih varijanti i imunološkog odgovora putem IgG protutijela na antigene iz badema i šljive u ispitanika s HT-om.

9. SUMMARY

TITLE: Analysis of dietary habits and immunologic response to food antigens in patients with Hashimoto's thyroiditis

Introduction: Hashimoto's thyroiditis (HT) is one of the most common endocrine disorders and the most common form of autoimmune thyroid disorders. Environmental factors, along with genetic factors, play important role in the development of this chronic thyroid inflammation disease. Dietary factors are considered as potential environmental modifiers that may contribute to the development of HT. However, the current knowledge of this topic is scarce and only few studies have been conducted to date. Our goal is to investigate the effects of diet with HT and HT-related phenotypes by using two different approaches: investigation of self-reported food frequency questionnaire (FFQ) and analysis of immunologic response to specific food antigens mediated by IgG antibodies. Additionally, we plan to determine genetic variants that are associated with increased food specific IgG antibody levels in patients with HT.

Subjects and methods: In the first part of the research, we compared weekly intake of food groups, assesed through self-reported FFQ, between 491 patients with HT and 433 controls using logistic regression model. Additionally, we tested the association of weeky intake of food groups with HT-related phenotypes and symptoms using linear regression model. In the second part of our research, we compared the difference between IgG levels to 125 food specific antigens between 74 patients with HT and 245 controls using the Mann-Whitney U test. We tested correlations between elevated food specific IgG levels and HT-related clinical phenotypes using Spearman's correlation test. We also tested association between elevated food specific IgG levels and symptoms of hypothyroidism in patients with HT using Mann-Whitney U test. Additionally, we performed a genome-wide association study (GWAS) on elevated food specific IgG levels in 74 patients with HT.

Results: The most significant result of our study is significantly increased consumption of animal fat (OR 1.55, $P<0.0001$) and processed meat (OR 1.16, $P=0.0012$) in HT patients and significantly increased consumption of several food groups (red meat, non-alcoholic beverages, whole grains, plant oil, olive oil, liquor, oily fish and fruits) in control participants. Another interesting observation is the lack of association between symptoms of hypothyroidism with food groups in the group of HT patients without levothyroxine therapy. We also found increased IgG levels to 12 different food antigens in either HT cases or control group of which

plum-specific were significantly higher (P=1.70x10^{-8}), and almond-specific were significantly lower (P=8.11x10^{-5}) in HT patients than in controls. One of our main results is the absence of significant correlation and association between any of 12 increased food-specific IgG antibodies, along with gluten-specific IgG, with clinically relevant HT phenotypes and symptoms of hypothyroidism. We have detected two genome-wide significant associations for almond specific IgG levels: rs1268150 located near *FOXO3* gene (P=4.04×10^{-9}, β=0.971, SE=0.145) and rs7160273 inside *INF2* gene (P=3.32×10^{-8}, β=-1.046, SE=0.169). Also, we have detected one suggestively associated variant for plum specific IgG levels: rs4870456 located near *IYD* gene (P=2.53×10^{-7}, β=-1.052, SE=0.185).

Conclusions: The overall aim of our research is to contribute to the currently limited knowledge related to diet and HT which may be of relevance to nutritionists and clinicians involved in developing dietary recommendations for patients with HT. We found no evidence that elevated food specific IgG antibodies are associated with clinical aspects of HT, pointing out that the test of food intolerance does not bring greater benefit to HT patients in comparison to the general population. Our results also suggest an association between biologically interesting genetic variants with immunologic response to almond and plum specific IgG levels.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Dean Kaličanin
Akademska titula: mag. biol. et oecol. mar.
Adresa: Ulica don Frane Bege 48, 21214 Kaštel Kambelovac
Tel.+385 98 9615540, **e-mail**: dkalican@mefst.hr
Datum i mjesto rođenja: 28.03.1988., Split
Matični broj iz Upisnika znanstvenika: 376151

Radno iskustvo:

2016. – asistent, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Katedra za medicinsku biologiju

Lipanj 2015.- Listopad 2015. – volonter, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Laboratorij za istraživanje slušanja i govora, projekt STRIPmed

2013. - 2014. pripravnik, Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije

Edukacija:

2017. – Doktorski studij Translacijska istraživanja u biomedicini (TRIBE), Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

2010. - 2012. Magistar biologije i ekologije mora, Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel za studije mora

2006. - 2010. Sveučilišni prvostupnik biologije i ekologije mora, Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel za studije mora

Projekti:

2020. - suradnik na HRZZ istraživačkom projektu „Regulacija funkcije štitne i doštitne žlijezde i homeostaze kalcija u krvi“, voditelj prof. dr. sc. Tatijana Zemunik

2019. - 2020. HAZU projekt „Analiza uloge vitamina D s pojavom i kliničkom manifestacijom bolesti Hashimotov tireoiditis“ voditelj izv. prof. dr. sc. Vesna Boraska Perica

2016. - 2018. suradnik na HRZZ istraživačkom projektu „Genome-wide association analysis of Hashimoto thyroiditis”, voditelj izv. prof. dr. sc. Vesna Boraska Perica

2016. - 2017. suradnik, Zaklada Adris, program „Znanja i otkrića“ 2016, projekt „Analiza imunološkog odgovora na proteine iz hrane u nastanku Hashimotovog tiroiditisa", voditelj izv. prof. dr. sc. Vesna Boraska Perica

Autor je i koautor većeg broja publikacija i kongresnih sažetaka.

Publikacije:

1. Kaličanin D, Brčić L, Ljubetić K, Barić A, Gračan S, Brekalo M, Torlak Lovrić V, Kolčić I, Polašek O, Zemunik T, Punda A, Boraska Perica V. Differences in food consumption between patients with Hashimoto's thyroiditis and healthy individuals. Sci Rep. 2020 Jun 30;10(1):10670. doi: 10.1038/s41598-020-67719-7. PMID: 32606353; PMCID: PMC7327046.

2. Brčić L, Barić A, Benzon B, Brekalo M, Gračan S, Kaličanin D, Škrabić V, Zemunik T, Barbalić M, Novak I, Pešutić Pisac V, Punda A, Boraska Perica V. AATF and SMARCA2 are associated with thyroid volume in Hashimoto's thyroiditis patients. Sci Rep. 2020 Feb 4;10(1):1754. doi: 10.1038/s41598-020-58457-x. PMID: 32019955; PMCID: PMC7000742.

3. Brčić L, Barić A, Gračan S, Brekalo M, Kaličanin D, Gunjača I, Torlak Lovrić V, Tokić S, Radman M, Škrabić V, Miljković A, Kolčić I, Štefanić M, Glavaš Obrovac Lj, Lessel D, Polašek O, Zemunik T, Barbalić M, Punda A, Boraska Perica V. Genome-wide association analysis suggests novel loci for Hashimoto's thyroiditis. J Endocrinol Invest. 2018 Oct 3. doi: 10.1007/s40618-018-0955-4.

4. Kaličanin D, Brčić L, Barić A, Zlodre S, Barbalić M, Torlak Lovrić V, Punda A, Boraska Perica V. Evaluation of correlations between food-specific antibodies and clinical aspects of Hashimoto´s thyroiditis. J Am Coll Nutr. 2018 Sep 28:1-8. doi: 10.1080/07315724.2018.1503103

5. Popović M, Matana A, Torlak V, Boutin T, Brdar D, Gunjača I, Kaličanin D, Kolčić I, Boraska Perica V, Punda A, Polašek O, Barbalić M, Hayward C, Zemunik T. Genome-wide meta-analysis identifies novel loci associated with free triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone. J Endocrinol Invest. 2019 Mar 7. doi: 10.1007/s40618-019-01030-9

6. Kherrour W, Kalicanin D, Brčić L et al. Genotype association of IP6K3 gene with Hashimoto's thyroiditis in Algerian population (Aures region). Egypt J Med Hum Genet 21, 57 (2020). https://doi.org/10.1186/s43042-020-00086-0

7. Cvek, M.; Kaličanin, D.; Barić, A.; Vuletić, M.; Gunjača, I.; Torlak Lovrić, V.; Škrabić, V.; Punda, A.; Boraska Perica, V. Vitamin D and Hashimoto's Thyroiditis: Observations from CROHT Biobank. Nutrients 2021, 13, 2793. https://doi.org/10.3390/nu13082793

8. Cvek M, Punda A, Brekalo M, Plosnić M, Barić A, Kaličanin D, Brčić L, Vuletić M, Gunjača I, Torlak Lovrić V, Škrabić V, Boraska Perica V. Presence or severity of Hashimoto's thyroiditis does not influence basal calcitonin levels: observations from CROHT biobank. J Endocrinol Invest. 2021 Oct 6. doi: 10.1007/s40618-021-01685-3. Epub ahead of print. PMID: 34617251.

Znanstvena društva:

Hrvatsko društvo za humanu genetiku, Hrvatsko društvo za biokemiju i molekularnu biologiju

11. PRIVITCI

Privitak 1. Lista 22 skupine namirnica oformljene iz 48 namirnica iz FFQ-a

Mlijeko i mliječni proizvodi: mlijeko, jogurt, vrhnje, svježi sir, topljeni sir, tvrdi sir
Crveno meso: svinjetina, govedina, teletina, janjetina, iznutrice
Mesne prerađevine: slanina, kobasice, salame
Bijelo meso: piletina, puretina
Bijela riba: bijela riba
Plava riba: plava riba, inćuni
Plodovi mora: plodovi mora (školjke, rakovi i sl.), lignje i hobotnica
Povrće: lisnato povrće (salata, kelj i sl.), korjenasto povrće (mrkava, cikla i sl.), cvjetasto povrće (brokula i sl.), plodasto povrće (rajčica i sl.), leguminoze, konzervirano i ukiseljeno povrće
Jaja: jaja
Krumpir: krumpir
Voće: sviježe voće, sušeno voće
Orašasti proizvodi: orašasti proizvodi
Rafinirane žitarice: bijeli kruh, tjestenina i riža
Cjelovite žitarice: integralni kruh
Slatkiši: kolači, keksi, čokolada, bomboni
Marmelade i džemovi: marmelade i džemovi
Sokovi: Cedevita, gazirana pića
Žestoka alkoholna pića: žestoka alkoholna pića
Kava i čaj: kava, čaj
Biljno ulje: biljno ulje
Maslinovo ulje: maslinovo ulje
Životinjske masnoće: životinjske masnoće

Privitak 2. Izračun tjednog unosa namirnica za svaku kategoriju učestalosti iz FFQ

Kategorije učestalosti	Ispitanici s HT-om	Kontrole
	Tjedni unos	
Svaki dan	7	7
2-3 puta tjedno	2,5	2,5
Jednom tjedno	1	1
Jednom mjesečno	0,25	na
Rijetko	0,125*	0,167**
Nikad	0	0
Svaki dan	7	
Ponekad	1	
Nikad	0	

*jednom u dva mjeseca; **jednom u 6 tjedana

Privitak 3. Izračun skora fizičke aktivnosti u ispitanika s HT-om

Skor tjelesne aktivnosti tijekom svakodnevnog rada			
Sjedeća	Laka	Umjerena	Teška
0	30	60	120

	Skor vježbanja i bavljenja sportom			
	Svakodnevno	2-3 puta tjedno	Jednom tjedno	Ponekad
Manje od 1 sata	30	10	4	1
1-2 sata	45	15	6	1,5
Više od 2 sata	60	20	8	2

Tjelesnu aktivnost smo mjerili tijekom svakodnevnog rada (sa 4 odgovora: sjedeća, laka, umjerena i teška) i za vrijeme bavljenja vježbom ili sportom (sa 4 odgovora: ponekad, jednom tjedno, 2-3 puta tjedno, svakodnevno). Skor tjelesne aktivnosti smo izračunali kao zbroj skorova tjelesne aktivnosti tijekom svakodnevnog rada i vježbanja i bavljenja sportom za svakog ispitanika s HT-om.

Privitak 4. 10 skupina namirnica formiranih kombiniranjem IgG protutijela na hranu srodnih namirnica

MLIJEČNI PROIZVODI i JAJA	RIBA	PLODOVI MORA	MESO	ŽITARICE	ORAŠASTI PROIZVODI	POVRĆE	LEGUMINOZE	VOĆE	KAVA i ČAJ
Kravlje mlijeko	Bakalar	Rakovi	Govedina	Ječam	Badem	Šparoge	Mahune	Jabuka	Kava
Bjelanjak (jaje)	Bakalarka	Jastog	Piletina	Heljda	Brazilski oraščić	Patlidžan	Crveni grah	Marelica	Crni čaj
Žumanjak (jaje)	Haringa	Dagnja	Pačetina	Kukuruz	Indijski oraščić	Cikla	Bijeli grah	Avokado	Zeleni čaj
Kozje mlijeko	Skuša	Kamenica	Janjetina	Durum pšenica	Lješnjak	Brokula	Leća	Banana	
Ovčje mlijeko	List	Češljače	Svinjetina	Glijadin	Pistacio	Kelj pupčar	Grašak	Kupina	
	Losos	Škampi, kozice	Puretina	Proso	Orah	Kupus	Kikiriki	Crni ribiz	
	Plosnatice		Teletina	Zob		Mrkva	Soja	Rogač	
	Sabljarka		Divljač	Repica		Cvjetača		Trešnja	
	Pastrva			Riža		Celer		Kokosov orah	
	Tuna			Raženo brašno		Cikorija		Brusnica	
	Iverak			Pšenica		Krastavac		Grožđe	
				Pšenične posije		Poriluk		Grejp	
						Zelena salata		Kivi	
						Gljive		Limun	
						Crveni luk		Limeta	
						Paprike		Dinja	
						Krumpir		Nektarina	
						Špinat		Maslina	
						Rajčica		Naranča	
								Breskva	
								Kruška	
								Ananas	
								Šljiva	
								Malina	
								Jagoda	

Privitak 5. 10 skupina namirnica formiranih iz namirnica iz FFQ-a

MLIJEČNI PROIZVODI I JAJA	RIBA	PLODOVI MORA	MESO	ŽITARICE	ORAŠASTI PROIZVODI	POVRĆE	LEGUMINOZE	VOĆE	KAVA i ČAJ
Vrhnje	Plava riba	Glavonošci	Slanina	Integralni kruh	Orašasti proizvodi	Konzervirano povrće	Leguminoze	Sušeno voće	Kava
Jaja	Slane srdele	Plodovi mora	Govedina	Tjestenina i riža		Cvjetasto povrće		Svježe voće	Čaj
Svježi sir	Bijela riba		Piletina	Bijeli kruh		Lisnato povrće			
Tvrdi sir			Šunka			Plodasto povrće			
Mlijeko			Janjetina			Krumpir			
Topljeni sir			Iznutrice			Korjenasto povrće			
Jogurt			Svinjetina						
			Salame						
			Kobasice						
			Puretina						
			Teletina						

Privitak 6. Usporedba tjednog unosa 22 skupine namirnica između ispitanika s HT-om i kontrolnih ispitanika

Skupine namirnica	Srednja vrijednost (SD) ispitanika s HT-om	Srednja vrijednost (SD) kontrolnih ispitanika	OR (95% CI)	*P* vrijednost
Češća konzumacija u ispitanika s HT-om u odnosu na kontrolne ispitanike				
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	0,9 (1,5)	0,5 (1,2)	1,55 (1,30-1,86)	**<0,0001**
MESNE PRERAĐEVINE	2,4 (2,4)	2,1 (2,5)	1,16 (1,06-1,27)	**0,0012**
ORAŠASTI PROIZVODI	1,5 (1,9)	1,2 (1,7)	1,23 (1,08-1,40)	**0,0015**
KRUMPIR	2,9 (2,1)	2,8 (2,0)	1,11 (1,00-1,23)	0,0545
MARMELADE, DŽEMOVI	1,1 (1,6)	1,1 (1,7)	1,08 (0,96-1,21)	0,2252
JAJA	1,6 (1,3)	1,2 (1,2)	1,08 (0,92-1,27)	0,3724
SLATKIŠI	5,9 (5,3)	5,6 (5,3)	1,00 (0,96-1,04)	0,9576
Rjeđa konzumacija u ispitanika s HT-om u odnosu na kontrolne ispitanike				
CRVENO MESO	2,5 (2,0)	3,5 (2,6)	0,80 (0,72-0,89)	**<0,0001**
SOKOVI	1,5 (2,3)	2,4 (2,9)	0,82 (0,75-0,89)	**<0,0001**
CJELOVITE ŽITARICE	1,8 (2,2)	2,8 (2,8)	0,82 (0,76-0,89)	**<0,0001**
BILJNO ULJE	3,8 (3,1)	4,7 (3,0)	0,87 (0,82-0,93)	**<0,0001**
MASLINOVO ULJE	3,6 (3,0)	4,6 (3,0)	0,90 (0,84-0,96)	**0,0018**
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	0,1 (0,3)	0,3 (0,9)	0,49 (0,29-0,84)	**0,0087**
PLAVA RIBA	0,8 (0,9)	1,2 (1,1)	0,72 (0,54-0,96)	**0,0245**
VOĆE	5,2 (3,2)	5,6 (3,1)	0,93 (0,87-1,00)	**0,0389**
RAFINIRANE ŽITARICE	6,2 (3,7)	6,5 (3,5)	0,96 (0,90-1,02)	0,1437
MLIJEKO i MLIJEČNI PROIZVODI	10,1 (5,6)	11,0 (6,0)	0,98 (0,95-1,02)	0,3077
KAVA i ČAJ	7,9 (3,9)	8,4 (3,9)	0,98 (0,93-1,03)	0,4120
BIJELA RIBA	0,7 (0,9)	1,0 (1,0)	0,91 (0,69-1,20)	0,4946
POVRĆE	9,8 (6,1)	10,8 (6,2)	0,99 (0,96-1,03)	0,6614
BIJELO MESO	2,8 (1,9)	2,8 (2,0)	0,99 (0,89-1,09)	0,7794
PLODOVI MORA	0,6 (1,1)	0,8 (1,1)	0,99 (0,77-1,29)	0,9660

Skupine namirnica su poredane po značajnosti (*P* vrijednosti). Skupine namirnica s istom *P* vrijednošću (<0,0001) su poredane od najnižeg prema najvišem OR-u. *P* <0,05 su prikazane podebljanim slovima. SD - standardna devijacija, OR (95% CI) - omjer izgleda sa 95% intervalom pouzdanosti

Privitak 7. Usporedba tjednog unosa 22 skupine namirnica između 177 ispitanika s HT-om koji su bili na terapiji LT4-om i 289 ispitanika s HT-om koji nisu bili na terapiji LT4-om

Skupine namirnica	Srednja vrijednost (SD) ispitanika s HT-om na terapiji	Srednja vrijednost (SD) ispitanika s HT-om bez terapije	OR (95% CI)	*P*
CRVENO MESO	2,9 (2,2)	2,3 (1,9)	1,24 (1,08-1,43)	**0,0030**
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	0,2 (0,3)	0,1 (0,2)	2,14 (0,96-4,79)	0,0650
SOKOVI	1,7 (2,6)	1,3 (2,0)	1,1 (0,98-1,22)	0,1100
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	1,1 (1,8)	0,8 (1,2)	1,11 (0,95-1,3)	0,1730
MASLINOVO ULJE	3,9 (3,1)	3,4 (3,0)	1,06 (0,97-1,14)	0,1960
KAVA i ČAJ	7,9 (3,8)	8,1 (4,1)	0,97 (0,91-1,03)	0,2820
CJELOVITE ŽITARICE	1,9 (2,3)	1,7 (2,2)	1,06 (0,95-1,17)	0,2870
MESNE PRERAĐEVINE	2,4 (2,4)	2,4 (2,3)	0,95 (0,86-1,06)	0,3740
VOĆE	5,3 (3,3)	5,1 (3,1)	1,03 (0,95-1,11)	0,4810
POVRĆE	9,9 (6,2)	9,9 (6,2)	0,99 (0,95-1,03)	0,5100
SLATKIŠI	5,7 (5,2)	6,1 (5,4)	0,99 (0,94-1,03)	0,5300
BIJELO MESO	2,8 (2,1)	2,8 (1,9)	1,04 (0,92-1,16)	0,5580
MARMELADE i ĐŽEMOVI	1,2 (1,8)	1,1 (1,6)	0,96 (0,84-1,11)	0,6170
JAJA	1,6 (1,3)	1,6 (1,3)	1,04 (0,87-1,24)	0,6530
BIJELA RIBA	0,8 (0,8)	0,7 (0,9)	1,08 (0,76-1,53)	0,6670
BILJNO ULJE	3,8 (3,1)	3,9 (3,1)	1,01 (0,94-1,09)	0,7480
KRUMPIR	3 (2,2)	2,9 (2,1)	0,98 (0,87-1,11)	0,7570
PLODOVI MORA	0,6 (1,3)	0,6 (1,1)	1,05 (0,75-1,46)	0,7780
PLAVA RIBA	0,8 (1,1)	0,7 (0,7)	0,96 (0,65-1,43)	0,8500
MLIJEKO i MLIJEČNI PROIZVODI	10 (5,1)	10,3 (5,9)	1 (0,96-1,04)	0,9160
RAFINIRANE ŽITARICE	6,3 (3,7)	6,2 (3,6)	1 (0,94-1,07)	0,9610
ORAŠASTI PROIZVODI	1,5 (2,0)	1,5 (1,9)	1 (0,87-1,15)	0,9990

Nismo imali informaciju o terapiji LT4-om za 25 ispitanika s HT-om. Koristili smo model logističke regresije, u kojem smo status terapije (prisutstvo/odsutstvo terapije LT4-om) koristili kao zavisnu varijablu, a 22 skupine namirnica kao nezavisnu varijablu zajedno sa spolom i dobi. *P* <0,05 su prikazane podebljanim slovima. *SD - standardna devijacija, OR (95% CI) - omjer rizika sa 95% intervalom pouzdanosti

Privitak 8. Povezanost tjednog unosa 22 skupine namirnica s fenotipovima karakterističnim za HT u ispitanika s HT-om

	TSH								
	ALL			OT			NT		
Skupine namirnica	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**
MLIJEKO i MLIJEČNI PROIZVODI	0,002	0,010	0,8170	0,014	0,019	0,4570	-0,010	0,013	0,4500
CRVENO MESO	-0,027	0,034	0,4220	-0,009	0,052	0,8630	-0,014	0,049	0,7680
MESNE PRERAĐEVINE	0,000	0,025	0,9850	0,002	0,047	0,9620	-0,013	0,034	0,7110
BIJELO MESO	-0,006	0,031	0,8560	0,027	0,045	0,5510	-0,055	0,047	0,2480
BIJELA RIBA	-0,035	0,085	0,6760	0,029	0,151	0,8480	-0,002	0,112	0,9880
PLAVA RIBA	-0,072	0,094	0,4460	-0,085	0,141	0,5450	-0,121	0,141	0,3910
PLODOVI MORA	0,062	0,073	0,3950	-0,023	0,106	0,8270	0,185	0,136	0,1750
POVRĆE	0,012	0,010	0,2090	0,008	0,016	0,6290	0,008	0,013	0,5400
JAJA	0,032	0,041	0,4390	0,046	0,069	0,5040	-0,002	0,056	0,9780
KRUMPIR	0,006	0,030	0,8340	0,006	0,047	0,9040	0,033	0,041	0,4270
VOĆE	0,012	0,019	0,5270	0,029	0,027	0,3020	0,004	0,027	0,8770
ORAŠASTI PROIZVODI	-0,046	0,031	0,1440	-0,124	0,051	0,0170	0,014	0,044	0,7540
RAFINIRANE ŽITARICE	0,023	0,016	0,1460	0,031	0,024	0,2090	0,014	0,022	0,5420
CJELOVITE ŽITARICE	-0,036	0,024	0,1300	-0,038	0,037	0,3130	-0,049	0,035	0,1650
SLATKIŠI	0,003	0,011	0,8050	0,009	0,019	0,6280	-0,003	0,015	0,8320
MARMELADE, DŽEMOVI	-0,026	0,035	0,4510	-0,019	0,054	0,7270	-0,017	0,049	0,7240
SOKOVI	0,032	0,026	0,2210	0,028	0,037	0,4550	0,034	0,041	0,4030
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	0,166	0,186	0,3730	0,248	0,263	0,3470	0,155	0,308	0,6150
KAVA i ČAJ	0,004	0,014	0,7810	-0,009	0,024	0,7190	0,009	0,019	0,6450
BILJNO ULJE	-0,038	0,018	0,0380	-0,054	0,029	0,0640	-0,033	0,025	0,1870
MASLINOVO ULJE	0,005	0,020	0,7890	0,029	0,033	0,3750	-0,011	0,026	0,6870
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	-0,065	0,035	0,0690	-0,081	0,048	0,0920	-0,048	0,057	0,3960

	T3								
	ALL			OT			NT		
Skupine namirnica	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**
MLIJEKO i MLIJEČNI PROIZVODI	-0,003	0,010	0,7970	0,017	0,020	0,4020	-0,001	0,013	0,9380
CRVENO MESO	0,025	0,034	0,4600	0,029	0,053	0,5920	0,005	0,048	0,9180
MESNE PRERAĐEVINE	-0,002	0,025	0,9410	-0,009	0,048	0,8580	-0,003	0,034	0,9200
BIJELO MESO	-0,024	0,029	0,3990	-0,129	0,046	0,0060	0,045	0,041	0,2810
BIJELA RIBA	0,047	0,085	0,5780	0,190	0,155	0,2220	-0,026	0,108	0,8090
PLAVA RIBA	-0,088	0,095	0,3560	-0,018	0,142	0,9000	-0,044	0,137	0,7480
PLODOVI MORA	0,084	0,073	0,2520	0,043	0,109	0,6960	0,087	0,134	0,5150
POVRĆE	0,003	0,010	0,7550	0,008	0,016	0,6050	-0,005	0,013	0,6900
JAJA	0,030	0,042	0,4810	-0,007	0,071	0,9250	0,023	0,056	0,6820
KRUMPIR	-0,009	0,029	0,7510	-0,021	0,048	0,6580	-0,038	0,039	0,3280
VOĆE	-0,007	0,019	0,7190	0,001	0,028	0,9640	-0,012	0,026	0,6350
ORAŠASTI PROIZVODI	-0,009	0,032	0,7720	0,035	0,052	0,5020	-0,040	0,043	0,3530
RAFINIRANE ŽITARICE	0,027	0,016	0,1000	-0,020	0,025	0,4300	0,059	0,022	0,0080
CJELOVITE ŽITARICE	0,035	0,024	0,1480	0,049	0,038	0,2060	0,045	0,035	0,2020
SLATKIŠI	-0,004	0,011	0,6880	0,019	0,020	0,3340	-0,013	0,014	0,3530
MARMELADE, DŽEMOVI	-0,009	0,035	0,7950	-0,073	0,056	0,1980	0,034	0,048	0,4830
SOKOVI	0,001	0,027	0,9750	-0,021	0,038	0,5760	0,032	0,041	0,4290
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	-0,230	0,188	0,2210	0,027	0,271	0,9210	-0,632	0,298	0,0350
KAVA i ČAJ	0,007	0,014	0,6410	-0,003	0,025	0,8920	0,019	0,019	0,3190
BILJNO ULJE	0,069	0,018	<0,0001	0,102	0,030	0,0010	0,056	0,024	0,0220
MASLINOVO ULJE	0,029	0,020	0,1520	0,021	0,034	0,5340	0,027	0,026	0,3050
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	0,023	0,036	0,5370	0,015	0,049	0,7540	0,056	0,057	0,3250

	T4								
	ALL			OT			NT		
Skupine namirnica	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**
MLIJEKO i MLIJEČNI PROIZVODI	-0,012	0,010	0,2360	-0,003	0,022	0,8930	-0,007	0,012	0,5490
CRVENO MESO	0,019	0,034	0,5640	0,037	0,058	0,5270	-0,027	0,045	0,5470
MESNE PRERAĐEVINE	-0,014	0,025	0,5650	-0,037	0,052	0,4780	0,021	0,032	0,5140
BIJELO MESO	0,015	0,028	0,6000	-0,058	0,050	0,2490	0,064	0,039	0,1000
BIJELA RIBA	-0,079	0,083	0,3460	-0,047	0,167	0,7800	-0,146	0,101	0,1530
PLAVA RIBA	-0,148	0,093	0,1130	-0,194	0,154	0,2110	0,002	0,129	0,9890
PLODOVI MORA	0,077	0,072	0,2870	0,152	0,118	0,1990	0,076	0,125	0,5450
POVRĆE	0,006	0,009	0,5090	0,019	0,017	0,2750	0,001	0,012	0,9440
JAJA	0,062	0,041	0,1340	0,051	0,077	0,5070	0,059	0,053	0,2600
KRUMPIR	0,015	0,029	0,6040	-0,036	0,052	0,4870	0,039	0,037	0,2890
VOĆE	0,026	0,018	0,1520	0,012	0,031	0,6990	0,026	0,024	0,2780
ORAŠASTI PROIZVODI	-0,007	0,031	0,8140	0,069	0,056	0,2260	-0,062	0,041	0,1260
RAFINIRANE ŽITARICE	0,023	0,016	0,1480	0,018	0,027	0,5180	0,024	0,020	0,2340
CJELOVITE ŽITARICE	0,015	0,024	0,5360	-0,002	0,042	0,9590	0,035	0,033	0,2850
SLATKIŠI	-0,005	0,011	0,6420	-0,005	0,022	0,8010	0,006	0,013	0,6520
MARMELADE, DŽEMOVI	-0,027	0,034	0,4400	-0,046	0,061	0,4530	-0,028	0,045	0,5280
SOKOVI	0,037	0,026	0,1630	0,013	0,041	0,7560	0,048	0,038	0,2160
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	-0,374	0,184	0,0420	-0,350	0,293	0,2350	-0,521	0,280	0,0640
KAVA i ČAJ	0,023	0,014	0,1090	0,037	0,027	0,1690	0,023	0,018	0,1980
BILJNO ULJE	0,040	0,018	0,0270	0,089	0,032	0,0060	0,003	0,023	0,8920
MASLINOVO ULJE	0,032	0,020	0,1010	0,013	0,036	0,7220	0,039	0,024	0,1120
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	-0,010	0,036	0,7730	0,020	0,053	0,7040	-0,044	0,054	0,4080

	fT4								
	ALL			OT			NT		
Skupine namirnica	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**
MLIJEKO i MLIJEČNI PROIZVODI	0,001	0,011	0,9010	-0,003	0,020	0,8780	0,007	0,013	0,6050
CRVENO MESO	-0,002	0,035	0,9630	0,042	0,053	0,4320	-0,036	0,049	0,4650
MESNE PRERAĐEVINE	-0,025	0,026	0,3350	-0,077	0,048	0,1150	0,004	0,034	0,9130
BIJELO MESO	-0,009	0,032	0,7850	-0,011	0,047	0,8150	0,043	0,047	0,3630
BIJELA RIBA	-0,018	0,086	0,8350	-0,125	0,155	0,4240	-0,019	0,111	0,8670
PLAVA RIBA	0,003	0,096	0,9710	-0,052	0,145	0,7230	0,131	0,140	0,3510
PLODOVI MORA	-0,016	0,074	0,8300	0,099	0,109	0,3660	-0,084	0,138	0,5420
POVRĆE	0,001	0,010	0,8980	0,004	0,016	0,8150	-0,001	0,013	0,9120
JAJA	-0,080	0,042	0,0580	-0,127	0,071	0,0780	-0,041	0,056	0,4600
KRUMPIR	0,011	0,030	0,7210	0,048	0,048	0,3250	-0,013	0,041	0,7430
VOĆE	0,005	0,019	0,8000	0,026	0,028	0,3680	-0,013	0,027	0,6310
ORAŠASTI PROIZVODI	0,012	0,032	0,7170	0,033	0,053	0,5370	-0,008	0,044	0,8560
RAFINIRANE ŽITARICE	0,006	0,016	0,7110	0,013	0,025	0,6100	0,003	0,022	0,9090
CJELOVITE ŽITARICE	0,022	0,024	0,3550	0,037	0,039	0,3460	0,019	0,035	0,5770
SLATKIŠI	0,002	0,011	0,8530	0,012	0,020	0,5510	0,010	0,015	0,4860
MARMELADE, DŽEMOVI	-0,009	0,036	0,8100	-0,048	0,056	0,3870	-0,004	0,049	0,9290
SOKOVI	-0,012	0,027	0,6590	-0,019	0,038	0,6130	-0,044	0,041	0,2840
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	0,003	0,188	0,9890	0,216	0,270	0,4260	-0,138	0,305	0,6520
KAVA i ČAJ	0,000	0,015	0,9640	-0,008	0,025	0,7340	0,006	0,019	0,7580
BILJNO ULJE	0,020	0,018	0,2710	0,028	0,030	0,3530	0,012	0,024	0,6280
MASLINOVO ULJE	0,011	0,020	0,6040	0,005	0,034	0,8860	0,025	0,026	0,3480
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	0,030	0,036	0,4010	0,064	0,049	0,1960	-0,007	0,057	0,9000

	TgAb								
	ALL			OT			NT		
Skupine namirnica	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**
MLIJEKO i MLIJEČNI PROIZVODI	-0,008	0,011	0,4900	-0,015	0,021	0,4620	-0,008	0,014	0,5690
CRVENO MESO	-0,070	0,036	0,0520	-0,124	0,056	0,0280	-0,028	0,050	0,5790
MESNE PRERAĐEVINE	0,004	0,027	0,8810	0,060	0,051	0,2430	0,000	0,035	0,9880
BIJELO MESO	-0,061	0,030	0,0450	-0,049	0,049	0,3180	-0,079	0,043	0,0700
BIJELA RIBA	0,053	0,089	0,5540	-0,196	0,162	0,2310	0,162	0,113	0,1510
PLAVA RIBA	-0,037	0,099	0,7080	0,054	0,150	0,7180	-0,133	0,144	0,3570
PLODOVI MORA	-0,022	0,077	0,7700	-0,007	0,114	0,9500	0,027	0,140	0,8450
POVRĆE	0,016	0,010	0,1050	0,009	0,017	0,6090	0,018	0,014	0,1980
JAJA	-0,007	0,044	0,8660	0,064	0,075	0,3930	-0,065	0,059	0,2670
KRUMPIR	-0,010	0,031	0,7450	0,072	0,051	0,1580	-0,050	0,041	0,2250
VOĆE	0,022	0,020	0,2690	0,021	0,030	0,4740	0,025	0,027	0,3460
ORAŠASTI PROIZVODI	0,017	0,033	0,6060	0,042	0,055	0,4490	0,006	0,045	0,8870
RAFINIRANE ŽITARICE	-0,013	0,017	0,4290	-0,008	0,026	0,7700	-0,011	0,023	0,6150
CJELOVITE ŽITARICE	-0,031	0,025	0,2230	0,010	0,040	0,8010	-0,048	0,036	0,1930
SLATKIŠI	-0,017	0,012	0,1300	-0,047	0,021	0,0280	0,000	0,015	0,9860
MARMELADE, DŽEMOVI	0,034	0,037	0,3580	0,065	0,059	0,2750	0,032	0,050	0,5270
SOKOVI	0,005	0,028	0,8490	0,001	0,040	0,9740	-0,020	0,043	0,6380
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	0,131	0,196	0,5030	-0,115	0,284	0,6880	0,133	0,311	0,6680
KAVA i ČAJ	-0,017	0,015	0,2690	-0,015	0,026	0,5760	-0,013	0,020	0,5090
BILJNO ULJE	0,022	0,019	0,2520	-0,002	0,031	0,9560	0,029	0,025	0,2510
MASLINOVO ULJE	0,012	0,021	0,5600	-0,015	0,035	0,6780	0,036	0,027	0,1840
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	-0,029	0,038	0,4520	-0,077	0,051	0,1350	0,010	0,060	0,8730

	TPOAb								
	ALL			OT			NT		
Skupine namirnica	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**
MLIJEKO i MLIJEČNI PROIZVODI	0,007	0,011	0,4930	0,013	0,019	0,5040	0,003	0,014	0,8560
CRVENO MESO	-0,067	0,035	0,0550	-0,066	0,052	0,2050	-0,085	0,050	0,0900
MESNE PRERAĐEVINE	-0,012	0,026	0,6370	0,010	0,047	0,8290	0,004	0,035	0,9120
BIJELO MESO	-0,043	0,029	0,1420	-0,050	0,045	0,2740	-0,065	0,043	0,1330
BIJELA RIBA	0,154	0,086	0,0750	0,203	0,151	0,1820	0,209	0,113	0,0650
PLAVA RIBA	-0,049	0,096	0,6090	-0,104	0,139	0,4560	-0,104	0,144	0,4700
PLODOVI MORA	0,024	0,074	0,7460	0,034	0,106	0,7510	0,102	0,140	0,4680
POVRĆE	-0,002	0,010	0,8690	-0,004	0,016	0,8050	-0,005	0,014	0,7090
JAJA	0,027	0,042	0,5300	0,149	0,070	0,0350	-0,049	0,059	0,4020
KRUMPIR	0,028	0,030	0,3490	0,026	0,047	0,5810	0,022	0,041	0,5900
VOĆE	-0,008	0,019	0,6580	-0,018	0,028	0,5070	0,006	0,027	0,8210
ORAŠASTI PROIZVODI	0,012	0,032	0,7110	-0,005	0,051	0,9230	0,014	0,045	0,7590
RAFINIRANE ŽITARICE	-0,027	0,016	0,1020	-0,043	0,025	0,0800	-0,020	0,023	0,3870
CJELOVITE ŽITARICE	-0,057	0,025	0,0220	-0,028	0,038	0,4620	-0,086	0,036	0,0190
SLATKIŠI	-0,011	0,011	0,3410	0,000	0,019	0,9790	-0,008	0,015	0,5940
MARMELADE, DŽEMOVI	-0,045	0,036	0,2100	-0,118	0,055	0,0330	0,002	0,050	0,9750
SOKOVI	0,000	0,027	0,9900	0,004	0,037	0,9070	-0,001	0,043	0,9790
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	0,039	0,190	0,8390	-0,235	0,265	0,3760	0,298	0,311	0,3390
KAVA i ČAJ	-0,007	0,015	0,6150	0,020	0,024	0,4090	-0,008	0,020	0,6950
BILJNO ULJE	0,023	0,019	0,2140	0,034	0,029	0,2480	0,009	0,025	0,7110
MASLINOVO ULJE	-0,001	0,020	0,9550	-0,007	0,033	0,8260	-0,002	0,027	0,9320
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	0,046	0,037	0,2180	0,088	0,048	0,0670	-0,006	0,060	0,9210

	Volumen štitnjače								
	ALL			OT			NT		
Skupine namirnica	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**
MLIJEKO i MLIJEČNI PROIZVODI	0,004	0,011	0,6720	0,022	0,024	0,3620	0,006	0,011	0,5990
CRVENO MESO	0,007	0,035	0,8460	0,013	0,065	0,8400	-0,031	0,042	0,4660
MESNE PRERAĐEVINE	-0,007	0,026	0,7800	-0,041	0,061	0,5000	-0,016	0,029	0,5950
BIJELO MESO	-0,040	0,031	0,1930	-0,013	0,055	0,8100	-0,072	0,040	0,0750
BIJELA RIBA	-0,127	0,084	0,1320	-0,112	0,189	0,5520	-0,077	0,093	0,4120
PLAVA RIBA	-0,042	0,093	0,6560	-0,328	0,173	0,0610	-0,024	0,118	0,8360
PLODOVI MORA	0,040	0,074	0,5870	0,246	0,140	0,0820	-0,140	0,116	0,2280
POVRĆE	0,016	0,010	0,1110	0,020	0,020	0,3270	0,018	0,011	0,1170
JAJA	0,037	0,041	0,3670	0,188	0,084	0,0280	-0,037	0,048	0,4430
KRUMPIR	-0,058	0,030	0,0530	-0,004	0,060	0,9450	-0,087	0,035	0,0130
VOĆE	0,009	0,019	0,6220	-0,006	0,034	0,8710	0,013	0,023	0,5580
ORAŠASTI PROIZVODI	-0,008	0,032	0,8090	0,019	0,066	0,7700	-0,017	0,037	0,6540
RAFINIRANE ŽITARICE	0,011	0,016	0,4780	0,030	0,030	0,3220	0,011	0,019	0,5750
CJELOVITE ŽITARICE	-0,044	0,024	0,0700	-0,037	0,047	0,4310	-0,054	0,030	0,0720
SLATKIŠI	0,011	0,011	0,3320	0,017	0,024	0,4990	0,010	0,012	0,4310
MARMELADE, DŽEMOVI	-0,019	0,035	0,5890	-0,076	0,067	0,2590	0,020	0,041	0,6330
SOKOVI	0,009	0,026	0,7280	0,008	0,046	0,8670	0,023	0,034	0,5100
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	0,122	0,205	0,5540	-0,301	0,396	0,4490	0,289	0,256	0,2600
KAVA i ČAJ	0,006	0,014	0,6720	0,042	0,029	0,1540	-0,007	0,016	0,6480
BILJNO ULJE	0,005	0,018	0,7680	-0,006	0,037	0,8650	0,017	0,021	0,4260
MASLINOVO ULJE	0,021	0,020	0,3150	0,011	0,042	0,7850	0,026	0,023	0,2630
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	-0,069	0,036	0,0550	-0,029	0,061	0,6370	-0,064	0,048	0,1790

	Sistolički arterijski krvni pritisak								
	ALL			OT			NT		
Skupine namirnica	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**
MLIJEKO i MLIJEČNI PROIZVODI	0,005	0,012	0,6630	-0,014	0,026	0,582	0,014	0,014	0,3450
CRVENO MESO	0,031	0,042	0,4570	0,056	0,070	0,432	0,003	0,056	0,9640
MESNE PRERAĐEVINE	-0,021	0,028	0,4610	0,061	0,059	0,308	-0,050	0,036	0,1690
BIJELO MESO	0,013	0,034	0,7070	0,001	0,050	0,986	0,010	0,057	0,8620
BIJELA RIBA	-0,063	0,107	0,5540	-0,131	0,192	0,499	-0,021	0,140	0,8800
PLAVA RIBA	0,138	0,107	0,2000	0,203	0,166	0,225	0,102	0,163	0,5300
PLODOVI MORA	-0,057	0,081	0,4790	-0,118	0,148	0,428	-0,060	0,160	0,7090
POVRĆE	0,012	0,012	0,2980	0,048	0,022	0,030	-0,006	0,016	0,7290
JAJA	-0,045	0,054	0,4010	0,112	0,103	0,282	-0,151	0,071	0,0370
KRUMPIR	0,039	0,036	0,2810	-0,047	0,067	0,486	0,030	0,048	0,5320
VOĆE	-0,012	0,022	0,5750	-0,057	0,036	0,118	0,000	0,030	0,9940
ORAŠASTI PROIZVODI	-0,013	0,039	0,7300	0,060	0,064	0,355	-0,044	0,054	0,4180
RAFINIRANE ŽITARICE	0,019	0,019	0,3060	-0,040	0,033	0,221	0,050	0,025	0,0500
CJELOVITE ŽITARICE	-0,007	0,027	0,8070	-0,013	0,046	0,775	0,028	0,041	0,4890
SLATKIŠI	0,005	0,012	0,6850	0,004	0,022	0,846	0,002	0,016	0,9100
MARMELADE, DŽEMOVI	-0,053	0,043	0,2180	-0,071	0,068	0,305	0,021	0,061	0,7340
SOKOVI	-0,021	0,029	0,4750	0,054	0,048	0,260	-0,055	0,044	0,2110
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	-0,068	0,187	0,7160	-0,226	0,278	0,419	-0,008	0,310	0,9790
KAVA i ČAJ	0,003	0,017	0,8760	0,000	0,030	0,986	0,025	0,023	0,2730
BILJNO ULJE	-0,009	0,022	0,6700	-0,006	0,038	0,879	-0,024	0,028	0,3870
MASLINOVO ULJE	-0,031	0,024	0,1870	-0,159	0,047	0,001	-0,017	0,031	0,5760
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	-0,016	0,041	0,6940	-0,050	0,070	0,477	-0,018	0,056	0,7450

	Dijastolički arterijski krvni pritisak								
	ALL			OT			NT		
Skupine namirnica	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**	**β**	**SE**	***P* vrijednost**
MLIJEKO i MLIJEČNI PROIZVODI	0,011	0,012	0,3640	0,002	0,029	0,937	0,013	0,014	0,3650
CRVENO MESO	0,033	0,043	0,4450	0,101	0,078	0,199	0,015	0,057	0,7990
MESNE PRERAĐEVINE	-0,037	0,029	0,2060	0,036	0,065	0,583	-0,034	0,036	0,3540
BIJELO MESO	0,001	0,035	0,9700	0,032	0,056	0,563	-0,071	0,057	0,2140
BIJELA RIBA	-0,173	0,109	0,1150	-0,433	0,211	0,045	-0,063	0,139	0,6520
PLAVA RIBA	0,030	0,109	0,7860	0,229	0,182	0,215	-0,079	0,161	0,6270
PLODOVI MORA	0,127	0,082	0,1250	-0,016	0,163	0,921	0,281	0,159	0,0800
POVRĆE	-0,004	0,012	0,7170	0,020	0,024	0,391	-0,024	0,016	0,1280
JAJA	-0,008	0,055	0,8790	-0,075	0,114	0,512	-0,070	0,071	0,3280
KRUMPIR	0,085	0,037	0,0240	0,048	0,074	0,522	0,086	0,048	0,0740
VOĆE	0,000	0,022	0,9930	0,025	0,039	0,532	-0,015	0,029	0,6010
ORAŠASTI PROIZVODI	-0,024	0,039	0,5440	0,068	0,071	0,341	-0,031	0,054	0,5700
RAFINIRANE ŽITARICE	-0,014	0,019	0,4790	-0,072	0,036	0,048	0,001	0,025	0,9650
CJELOVITE ŽITARICE	-0,025	0,028	0,3700	0,021	0,050	0,671	-0,041	0,042	0,3290
SLATKIŠI	0,002	0,012	0,8980	-0,023	0,025	0,361	0,009	0,016	0,5860
MARMELADE, DŽEMOVI	-0,073	0,044	0,0980	-0,070	0,075	0,355	-0,019	0,060	0,7550
SOKOVI	-0,042	0,031	0,1720	0,024	0,052	0,643	-0,033	0,046	0,4770
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	-0,145	0,191	0,4480	-0,156	0,306	0,613	0,065	0,308	0,8320
KAVA i ČAJ	0,005	0,017	0,7910	-0,035	0,033	0,288	0,038	0,022	0,0930
BILJNO ULJE	-0,018	0,022	0,4170	-0,013	0,042	0,763	-0,041	0,027	0,1370
MASLINOVO ULJE	-0,011	0,024	0,6620	-0,124	0,051	0,019	0,018	0,031	0,5620
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	-0,032	0,042	0,4410	-0,105	0,077	0,177	-0,046	0,055	0,4130

Analize su se provele u 3 skupine: ALL- svih 491 ispitanika s HT-om, OT- 177 ispitanika s HT-om koji su bili na terapiji LT4-om, NT- 289 ispitanika s HT-om koji nisu bili na terapiji LT4-om. Nismo imali informaciju o terapiji LT4-om za 25 ispitanika s HT-om. Statistički značajne vrijednosti (P<0,0055) su osjenčene tamno sivom bojom, a nominalno značajne vrijednosti (0,01<P>0,005) su osjenčene svijetlo sivom. Koristili smo model linearne regresije gdje smo odabrani fenotip koristili kao zavisnu varijablu i 22 skupine namirnica kao nezavisnu varijablu. Dob, spol i skor fizičke aktivnosti smo također uvrstili kao nezavisne varijable. Za volumen štitnjače i sistolički i dijastolički arterijski krvni pritisak smo uključili i BSA i TSH kao nezavisne varijable, dok smo za TSH i fT4 uvrstili BSA kao nezavisnu varijablu. U skupini svih ispitanika s HT-om smo uvrstili status LT4 terapije kao nezavisnu varijablu, dok u podskupini ispitanika koji su bili na terapiji LT4-om smo uključili omjer doze i težine kao dodatnu nezavisnu varijablu. β - veličina efekta, SE - standardna pogreška

Privitak 9. Povezanost 22 skupine namirnica sa 16 simptoma hipotireoze u 289 ispitanika s HT-om koji nisu primali LT4 terapiju

Simptomi	**Slabost**		**Suha, hrapava koža**		**Usporen govor**		**Otečenost očnih kapaka**	
Skupine namirnica	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***
MLIJEKO I MLIJEČNI PROIZVODI	1,01 (0,94 - 1,08)	0,8500	1,00 (0,93 - 1,07)	0,9580	0,92 (0,77 - 1,10)	0,3470	1,00 (0,91 - 1,09)	0,9970
CRVENO MESO	1,05 (0,81 - 1,36)	0,7340	0,92 (0,7 - 1,22)	0,5760	1,23 (0,71 - 2,13)	0,4680	0,89 (0,61 - 1,29)	0,5320
MESNE PRERAĐEVINE	0,98 (0,81 - 1,17)	0,7840	1,10 (0,92 - 1,32)	0,2940	1,17 (0,77 - 1,78)	0,4680	0,93 (0,73 - 1,19)	0,5620
BIJELO MESO	1,09 (0,83 - 1,43)	0,5230	1,40 (1,04 - 1,89)	0,0260	0,88 (0,40 - 1,94)	0,7560	1,39 (0,96 - 2,01)	0,0860
BIJELA RIBA	0,79 (0,47 - 1,33)	0,3660	1,22 (0,70 - 2,10)	0,4860	1,21 (0,33 - 4,45)	0,7720	1,15 (0,62 - 2,16)	0,6570
PLAVA RIBA	1,14 (0,55 - 2,36)	0,7260	1,08 (0,50 - 2,31)	0,8450	1,33 (0,20 - 8,83)	0,7690	2,01 (0,75 - 5,40)	0,1660
PLODOVI MORA	1,14 (0,56 - 2,31)	0,7170	1,10 (0,55 - 2,18)	0,7890	0,80 (0,15 - 4,13)	0,7860	0,81 (0,34 - 1,92)	0,6330
POVRĆE	0,96 (0,89 - 1,03)	0,2620	0,94 (0,87 - 1,02)	0,1340	0,98 (0,81 - 1,18)	0,8250	1,01 (0,92 - 1,11)	0,8170
JAJA	1,13 (0,84 - 1,53)	0,4200	0,98 (0,71 - 1,33)	0,8740	1,11 (0,29 - 4,23)	0,8740	0,86 (0,55 - 1,34)	0,5050
KRUMPIR	0,95 (0,76 - 1,19)	0,6630	0,89 (0,69 - 1,15)	0,3760	1,03 (0,56 - 1,90)	0,9150	1,05 (0,74 - 1,48)	0,7980
VOĆE	1,00 (0,86 - 1,15)	0,9440	1,09 (0,94 - 1,26)	0,2420	0,99 (0,68 - 1,42)	0,9410	0,80 (0,64 - 0,98)	0,0350
ORAŠASTI PROIZVODI	0,87 (0,70 - 1,10)	0,2390	1,17 (0,92 - 1,47)	0,2020	0,98 (0,55 - 1,75)	0,9410	0,96 (0,71 - 1,30)	0,7950
RAFINIRANE ŽITARICE	0,93 (0,83 - 1,05)	0,2500	1,08 (0,95 - 1,22)	0,2470	1,02 (0,74 - 1,41)	0,8880	0,96 (0,81 - 1,13)	0,6090
CJELOVITE ŽITARICE	0,96 (0,80 - 1,14)	0,6130	0,98 (0,80 - 1,20)	0,8310	0,84 (0,54 - 1,30)	0,4250	1,09 (0,86 - 1,37)	0,4890
SLATKIŠI	0,95 (0,88 - 1,03)	0,1930	0,95 (0,87 - 1,04)	0,2290	0,71 (0,45 - 1,13)	0,1430	0,91 (0,79 - 1,03)	0,1400
MARMELADE, DŽEMOVI	1,14 (0,86 - 1,52)	0,3670	1,11 (0,83 - 1,49)	0,4890	1,11 (0,52 - 2,34)	0,7920	0,89 (0,57 - 1,37)	0,5930
SOKOVI	0,92 (0,74 - 1,16)	0,4880	1,08 (0,86 - 1,37)	0,5060	1,65 (0,95 - 2,87)	0,0770	1,10 (0,79 - 1,54)	0,5610
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	0,84 (0,15 - 4,73)	0,8460	1,88 (0,42 - 8,36)	0,4090	0,97 (0,0- 6747)	0,9950	1,17 (0,2 - 6,75)	0,8600
KAVA i ČAJ	1,03 (0,93 - 1,14)	0,6290	0,93 (0,84 - 1,02)	0,1320	1,00 (0,78 - 1,28)	0,9970	1,06 (0,92 - 1,21)	0,4270
BILJNO ULJE	1,03 (0,90 - 1,18)	0,6510	0,97 (0,85 - 1,11)	0,6310	0,87 (0,61 - 1,25)	0,4530	0,92 (0,76 - 1,11)	0,3650
MASLINOVO ULJE	0,99 (0,85 - 1,14)	0,8560	1,18 (1,01 - 1,37)	0,0330	0,88 (0,63 - 1,24)	0,4660	1,04 (0,85 - 1,27)	0,7080
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	0,98 (0,73 - 1,32)	0,8790	1,08 (0,79 - 1,48)	0,6170	0,27 (0,04 - 1,90)	0,1890	1,32 (0,83 - 2,09)	0,2430

	Osjetljivost na hladnoću		Hladna koža		Edem lica		Lomljivost kose	
Skupine namirnica	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***
MLIJEKO I MLIJEČNI PROIZVODI	0,98 (0,92 - 1,05)	0,6290	1,01 (0,94 - 1,08)	0,8690	0,98 (0,86 - 1,11)	0,7040	0,95 (0,89 - 1,02)	0,1750
CRVENO MESO	0,89 (0,69 - 1,16)	0,4070	0,88 (0,66 - 1,17)	0,3640	1,31 (0,83 - 2,07)	0,2480	0,99 (0,74 - 1,31)	0,9330
MESNE PRERAĐEVINE	1,01 (0,85 - 1,19)	0,9360	0,99 (0,82 - 1,19)	0,8720	1,00 (0,73 - 1,37)	0,9950	1,00 (0,84 - 1,19)	0,9900
BIJELO MESO	1,10 (0,84 - 1,44)	0,4790	1,26 (0,92 - 1,70)	0,1450	0,95 (0,58 - 1,54)	0,8220	1,20 (0,89 - 1,63)	0,2310
BIJELA RIBA	0,91 (0,54 - 1,55)	0,7430	0,91 (0,45 - 1,83)	0,7830	1,37 (0,61 - 3,08)	0,4510	1,39 (0,69 - 2,81)	0,3550
PLAVA RIBA	1,04 (0,50 - 2,18)	0,9200	1,08 (0,47 - 2,46)	0,8600	0,68 (0,20 - 2,35)	0,5380	0,74 (0,31 - 1,75)	0,4930
PLODOVI MORA	1,00 (0,50 - 1,20)	0,9990	1,55 (0,77 - 3,10)	0,2200	1,05 (0,36 - 3,03)	0,9340	1,54 (0,75 - 3,15)	0,2360
POVRĆE	0,97 (0,90 - 1,04)	0,3900	0,97 (0,90 - 1,05)	0,5200	1,08 (0,97 - 1,22)	0,1720	1,02 (0,94 - 1,11)	0,5830
JAJA	0,89 (0,66 - 1,21)	0,4700	1,07 (0,77 - 1,47)	0,6990	0,94 (0,46 - 1,91)	0,8540	1,24 (0,91 - 1,71)	0,1800
KRUMPIR	1,10 (0,88 - 1,37)	0,4160	1,31 (1,03 - 1,67)	0,0260	1,44 (0,94 - 2,21)	0,0920	0,82 (0,62 - 1,08)	0,1530
VOĆE	1,07 (0,93 - 1,22)	0,3280	1,08 (0,93 - 1,26)	0,3380	1,10 (0,88 - 1,38)	0,3850	1,17 (1,02 - 1,36)	0,0310
ORAŠASTI PROIZVODI	1,10 (0,88 - 1,39)	0,3970	1,20 (0,95 - 1,53)	0,1330	1,54 (1,06 - 2,24)	0,0220	1,05 (0,83 - 1,34)	0,6750
RAFINIRANE ŽITARICE	1,02 (0,91 - 1,15)	0,7290	0,94 (0,83 - 1,07)	0,3300	0,94 (0,75 - 1,17)	0,5700	1,05 (0,93 - 1,20)	0,4280
CJELOVITE ŽITARICE	1,03 (0,86 - 1,23)	0,7420	0,92 (0,75 - 1,14)	0,4560	0,85 (0,60 - 1,21)	0,3650	1,02 (0,84 - 1,24)	0,8420
SLATKIŠI	0,97 (0,89 - 1,05)	0,4540	1,06 (0,97 - 1,15)	0,1930	0,85 (0,69 - 1,05)	0,1390	1,00 (0,91 - 1,09)	0,9460
MARMELADE, DŽEMOVI	0,93 (0,68 - 1,27)	0,6440	0,93 (0,68 - 1,28)	0,6560	0,80 (0,36 - 1,79)	0,5850	0,89 (0,63 - 1,27)	0,5280
SOKOVI	0,97 (0,77 - 1,22)	0,7800	1,05 (0,84 - 1,32)	0,6750	1,33 (0,87 - 2,03)	0,1890	1,17 (0,93 - 1,47)	0,1730
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	0,29 (0,03 - 2,99)	0,3010	1,06 (0,19 - 5,81)	0,9500	1,02 (0,02 - 53,8)	0,9910	0,54 (0,06 - 4,56)	0,5690
KAVA i ČAJ	1,09 (0,99 - 1,21)	0,0920	0,90 (0,81 - 1,00)	0,0500	0,96 (0,81 - 1,14)	0,6730	0,95 (0,86 - 1,05)	0,3130
BILJNO ULJE	0,97 (0,86 - 1,11)	0,6750	0,96 (0,84 - 1,10)	0,5650	1,09 (0,85 - 1,40)	0,5080	1,00 (0,86 - 1,14)	0,9390
MASLINOVO ULJE	0,98 (0,85 - 1,13)	0,7840	1,07 (0,92 - 1,25)	0,3830	1,08 (0,82 - 1,40)	0,5950	0,95 (0,81 - 1,11)	0,4960
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	1,03 (0,75 - 1,42)	0,8580	1,08 (0,79 - 1,49)	0,6240	1,32 (0,81 - 2,14)	0,2600	1,08 (0,77 - 1,51)	0,6750

	Blijeda koža		Poremećaj pamćenja		Opstipacija		Porast tjelesne težine	
Skupine namirnica	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***
MLIJEKO I MLIJEČNI PROIZVODI	1,01 (0,94 - 1,08)	0,8160	1,03 (0,96 - 1,11)	0,3870	1,02 (0,93 - 1,12)	0,6380	1,21 (1,05 - 1,39)	0,2390
CRVENO MESO	0,96 (0,73 - 1,27)	0,7920	0,71 (0,51 - 0,99)	0,0410	0,97 (0,68 - 1,40)	0,8760	1,13 (0,72 - 1,77)	0,8090
MESNE PRERAĐEVINE	0,93 (0,77 - 1,11)	0,4050	0,82 (0,65 - 1,03)	0,0890	0,84 (0,64 - 1,11)	0,2240	1,15 (0,86 - 1,53)	0,3680
BIJELO MESO	1,02 (0,77 - 1,35)	0,8940	1,02 (0,73 - 1,42)	0,9230	0,99 (0,64 - 1,54)	0,9560	0,71 (0,42 - 1,20)	0,7950
BIJELA RIBA	1,82 (0,97 - 3,40)	0,0620	0,33 (0,11 - 0,99)	0,0480	1,35 (0,65 - 2,82)	0,4240	0,94 (0,39 - 2,26)	0,5590
PLAVA RIBA	0,62 (0,29 - 1,36)	0,2370	4,66 (1,52 - 14,2)	0,0070	1,69 (0,59 - 4,86)	0,3320	0,87 (0,21 - 3,63)	0,5440
PLODOVI MORA	0,94 (0,46 - 1,94)	0,8660	3,05 (1,13 - 8,22)	0,0280	0,88 (0,37 - 2,09)	0,7790	0,71 (0,23 - 2,26)	0,6520
POVRĆE	0,97 (0,90 - 1,04)	0,3750	0,98 (0,89 - 1,08)	0,6260	0,99 (0,90 - 1,09)	0,8370	1,03 (0,92 - 1,16)	0,2230
JAJA	1,02 (0,73 - 1,41)	0,9210	0,58 (0,34 - 0,98)	0,0420	1,37 (0,91 - 2,04)	0,1290	0,37 (0,14 - 0,98)	0,9680
KRUMPIR	1,04 (0,82 - 1,31)	0,7540	1,15 (0,85 - 1,54)	0,3660	0,72 (0,51 - 1,03)	0,0720	0,94 (0,59 - 1,49)	0,6300
VOĆE	1,07 (0,93 - 1,23)	0,3740	1,06 (0,90 - 1,24)	0,5130	1,38 (1,12 - 1,70)	0,0020	0,93 (0,73 - 1,20)	0,7650
ORAŠASTI PROIZVODI	0,99 (0,77 - 1,27)	0,9140	1,01 (0,76 - 1,32)	0,9720	0,94 (0,67 - 1,30)	0,6990	0,84 (0,50 - 1,41)	0,9680
RAFINIRANE ŽITARICE	0,99 (0,88 - 1,12)	0,8920	0,94 (0,80 - 1,10)	0,4240	1,00 (0,84 - 1,19)	0,9710	1,16 (0,93 - 1,45)	0,4700
CJELOVITE ŽITARICE	0,82 (0,66 - 1,01)	0,0560	0,88 (0,70 - 1,12)	0,3000	1,15 (0,90 - 1,47)	0,2490	0,62 (0,37 - 1,07)	0,5870
SLATKIŠI	0,93 (0,85 - 1,02)	0,1060	0,88 (0,79 - 0,99)	0,0280	0,98 (0,87 - 1,10)	0,7400	1,15 (0,99 - 1,33)	0,3380
MARMELADE, DŽEMOVI	1,01 (0,72 - 1,42)	0,9410	0,97 (0,64 - 1,47)	0,8860	1,10 (0,71 - 1,71)	0,6700	0,56 (0,23 - 1,37)	0,6740
SOKOVI	1,10 (0,88 - 1,38)	0,4090	1,07 (0,83 - 1,39)	0,6050	1,05 (0,80 - 1,38)	0,7230	1,12 (0,74 - 1,70)	0,0860
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	1,35 (0,22 - 8,43)	0,7500	4,11 (0,69 - 24,5)	0,1210	0,61 (0,01 - 30,4)	0,8020	0,0 (0,0 - 12,7)	0,7020
KAVA i ČAJ	1,01 (0,91 - 1,12)	0,8880	0,91 (0,80 - 1,03)	0,1290	0,81 (0,70 - 0,94)	0,0040	1,09 (0,91 - 1,30)	0,4850
BILJNO ULJE	0,92 (0,81 - 1,06)	0,2480	1,08 (0,92 - 1,26)	0,3720	1,05 (0,87 - 1,26)	0,6330	0,77 (0,60 - 0,98)	0,4850
MASLINOVO ULJE	0,99 (0,86 - 1,15)	0,9060	0,84 (0,70 - 1,01)	0,0570	0,86 (0,69 - 1,06)	0,1560	1,29 (0,96 - 1,75)	0,9570
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	1,08 (0,80 - 1,47)	0,6020	0,70 (0,41 - 1,20)	0,1980	1,21 (0,79 - 1,85)	0,3810	1,11 (0,50 - 2,45)	0,4830

	Gubitak dlaka		Dispneja		Periferni edemi		Promuklost	
Skupine namirnica	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***
MLIJEKO I MLIJEČNI PROIZVODI	1,21 (1,05 - 1,39)	0,0080	0,94 (0,82 - 1,08)	0,2840	0,94 (0,82 - 1,08)	0,3750	1,08 (0,99 - 1,18)	0,0860
CRVENO MESO	1,13 (0,72 - 1,77)	0,6040	0,82 (0,48 - 1,39)	0,5180	0,82 (0,48 - 1,39)	0,4560	0,88 (0,63 - 1,25)	0,4750
MESNE PRERAĐEVINE	1,15 (0,86 - 1,53)	0,3580	1,24 (0,90 - 1,70)	0,4560	1,24 (0,90 - 1,70)	0,1950	0,95 (0,74 - 1,21)	0,6610
BIJELO MESO	0,71 (0,42 - 1,20)	0,1980	0,94 (0,54 - 1,64)	0,0370	0,94 (0,54 - 1,64)	0,8180	1,21 (0,85 - 1,71)	0,2910
BIJELA RIBA	0,94 (0,39 - 2,26)	0,8880	0,39 (0,10 - 1,59)	0,0550	0,39 (0,10 - 1,59)	0,1900	0,92 (0,50 - 1,69)	0,7890
PLAVA RIBA	0,87 (0,21 - 3,63)	0,8480	2,67 (0,80 - 8,94)	0,6710	2,67 (0,80 - 8,94)	0,1120	1,38 (0,50 - 3,79)	0,5350
PLODOVI MORA	0,71 (0,23 - 2,26)	0,5660	4,14 (1,29 - 13,3)	0,3290	4,14 (1,29 - 13,3)	0,0170	1,05 (0,45 - 2,44)	0,9180
POVRĆE	1,03 (0,92 - 1,16)	0,5950	1,01 (0,88 - 1,16)	0,3270	1,01 (0,88 - 1,16)	0,8940	1,03 (0,94 - 1,13)	0,4780
JAJA	0,37 (0,14 - 0,98)	0,0440	0,83 (0,43 - 1,60)	0,7660	0,83 (0,43 - 1,60)	0,5810	0,81 (0,52 - 1,27)	0,3570
KRUMPIR	0,94 (0,59 - 1,49)	0,7830	1,57 (1,01 - 2,43)	0,5330	1,57 (1,01 - 2,43)	0,0460	1,07 (0,80 - 1,44)	0,6570
VOĆE	0,93 (0,73 - 1,20)	0,5930	0,82 (0,65 - 1,04)	0,8200	0,82 (0,65 - 1,04)	0,1070	0,92 (0,77 - 1,12)	0,4070
ORAŠASTI PROIZVODI	0,84 (0,50 - 1,41)	0,5130	1,24 (0,84 - 1,84)	0,0320	1,24 (0,84 - 1,84)	0,2840	0,78 (0,54 - 1,13)	0,1850
RAFINIRANE ŽITARICE	1,16 (0,93 - 1,45)	0,1930	0,73 (0,57 - 0,94)	0,2580	0,73 (0,57 - 0,94)	0,0150	1,10 (0,94 - 1,29)	0,2200
CJELOVITE ŽITARICE	0,62 (0,37 - 1,07)	0,0850	0,96 (0,73 - 1,25)	0,6300	0,96 (0,73 - 1,25)	0,7430	0,94 (0,71 - 1,23)	0,6290
SLATKIŠI	1,15 (0,99 - 1,33)	0,0610	0,99 (0,85 - 1,14)	0,7840	0,99 (0,85 - 1,14)	0,8770	0,97 (0,86 - 1,08)	0,5550
MARMELADE, DŽEMOVI	0,56 (0,23 - 1,37)	0,2060	1,01 (0,59 - 1,71)	0,1690	1,01 (0,59 - 1,71)	0,9840	0,85 (0,57 - 1,28)	0,4360
SOKOVI	1,12 (0,74 - 1,7)	0,5980	1,45 (1,01 - 2,08)	0,2880	1,45 (1,01 - 2,08)	0,0460	0,91 (0,63 - 1,30)	0,5890
ŽESTOKA ALKOHOLNA PIĆA	0,0 (0,0 - 12,7)	0,1480	0,25 (0,0 - 27,1)	0,8010	0,25 (0,0 - 27,1)	0,5600	0,14 (0,0 - 9,71)	0,3610
KAVA i ČAJ	1,09 (0,91 - 1,30)	0,3700	0,90 (0,76 - 1,05)	0,4130	0,9 (0,76 - 1,05)	0,1840	1,03 (0,90 - 1,18)	0,6690
BILJNO ULJE	0,77 (0,60 - 0,98)	0,0350	0,85 (0,66 - 1,10)	0,8430	0,85 (0,66 - 1,10)	0,2160	1,01 (0,85 - 1,21)	0,9220
MASLINOVO ULJE	1,29 (0,96 - 1,75)	0,0970	1,03 (0,78 - 1,35)	0,5300	1,03 (0,78 - 1,35)	0,8470	1,00 (0,83 - 1,21)	1,0000
ŽIVOTINJSKE MASNOĆE	1,11 (0,50 - 2,45)	0,8050	1,25 (0,73 - 2,14)	0,1310	1,25 (0,73 - 2,14)	0,4140	1,27 (0,87 - 1,86)	0,2170

Statistički značajne vrijednosti (P<0,0031) su osjenčene tamno sivom, a nominalno značajne vrijednosti svijetlo sivom bojom. Koristili smo model logističke regresije gdje smo prisutsvo, odnosno odsutstvo simptoma smo koristili kao zavisnu varijablu, a skupine namirnica kao nezavisnu varijablu. Dob, spol, skor fizičke aktivnosti, BMI i razine TSH smo također uvrstili kao nezavisne varijable.
OR - omjer izgleda, CI - interval pouzdanosti

Privitak 10. Usporedba 125 IgG protutijela na antigene iz hrane između ispitanika s HT-om i kontrola

	Ispitanici s HT-om			Kontrole			Rezultati	
IgG	Medijan	Srednja vrijednost	IgG pozitivnost (%)	Medijan	Srednja vrijednost	IgG pozitivnost (%)	p (Mann-Whitney U test)	*P* (χ2 test)
KRAVLJE MLIJEKO	62	65,59	71,62	64	62,09	73,47	0,63	0,75
BJELANJAK	54,5	56,93	77,03	47	48,69	81,22	0,01	0,43
KVASAC	47	47,42	77,03	41	43,49	74,29	0,05	0,63
PŠENICA	45	43,84	83,78	44	45,13	90,61	0,81	0,10
KUKURUZ	41,5	42,15	72,97	37	38,84	64,49	0,07	0,18
JEČAM	41	40,97	93,24	37	38,86	71,02	0,04	$8{,}40\text{x}10^{-5}$
PISTACIO	39,5	39,27	67,57	38	44,90	74,69	0,22	0,23
GRAŠAK	38,5	41,15	66,22	39	40,61	68,16	0,94	0,75
OVČJE MLIJEKO	34	36,14	55,41	34	37,73	60,00	0,45	0,48
KOZJE MLIJEKO	31	33,89	51,35	28	31,44	45,71	0,96	0,39
ŠLJIVA	30	29,78	47,30	17	20,39	23,27	$1{,}70\text{x}10^{-8}$	$6{,}35\text{x}10^{-5}$
LJEŠNJAK	28,5	31,81	45,95	27	31,93	38,37	0,55	0,24
INDIJSKI ORAŠČIĆ	26	30,26	44,59	25	29,93	35,51	0,77	0,16
KRUMPIR	24	23,72	16,22	21	23,01	26,53	0,11	0,07
BADEM	19	24,50	25,68	28	33,32	42,45	$8{,}11\text{x}10^{-5}$	$9{,}38\text{x}10^{-3}$
SUNCOKRETOVE SJEMENKE	19	21,51	21,62	22	26,00	28,57	0,05	0,24
DAGNJA	18	20,69	20,27	13	19,01	15,92	0,05	0,38
CRVENI GRAH	17	19,16	8,11	26	27,45	32,24	$2{,}29\text{x}10^{-10}$	$3{,}86\text{x}10^{-5}$
KIKIRIKI	17	19,50	14,86	17	21,10	17,14	0,93	0,64
SOJA	17	18,95	10,81	20	22,99	20,00	0,02	0,07
BIJELI GRAH	16	22,28	18,92	24	27,20	31,02	$8{,}60\text{x}10^{-4}$	0,04
BRAZILSKI ORAŠČIĆ	16	20,22	18,92	20	24,47	21,63	0,02	0,62
ŽUMANJAK	15	15,99	5,41	17	19,01	15,51	0,04	0,02

CELER	14	14,08	1,35	21	22,96	22,45	$5,17x10^{-7}$	$2,91x10^{-5}$
GLIJADIN	13	19,47	24,32	16	22,42	26,53	0,15	0,70
DURUM PŠENICA	12	13,69	8,11	13	15,61	11,43	0,09	0,42
RAKOVI	11	12,73	4,05	17	19,70	17,96	$2,64x10^{-7}$	$3,10x10^{-3}$
ĐUMBIR	11	12,57	4,05	17	18,02	11,02	$4,34x10^{-6}$	0,07
RIŽA	11	15,58	12,16	15	21,01	17,96	$8,29x10^{-3}$	0,24
ZOB	10	19,18	17,57	15	21,52	20,82	0,02	0,54
NARANČA	9,5	16,08	20,27	9	16,19	18,37	0,85	0,71
KUPUS	9	10,39	2,70	10	12,61	8,57	0,38	0,09
MRKVA	9	8,62	0	11	11,56	0,41	$6,67x10^{-4}$	0,58
BAKALAR	9	15,05	12,16	15	17,25	7,35	$7,83x10^{-6}$	0,19
GLJIVE	8,5	14,72	16,22	6	12,42	13,88	0,33	0,62
SKUŠA	8	8,55	1,35	4	5,33	0,41	$4,58x10^{-9}$	0,37
RAŽENO BRAŠNO	7,5	9,66	2,70	8	10,36	2,86	0,59	0,94
SENF	7	9,89	4,05	16	18,13	15,51	$4,23x10^{-8}$	$9,86x10^{-3}$
LOSOS	7	10,15	4,05	10	11,70	2,04	$2,08x10^{-4}$	0,33
ČEŠLJAČE	7	9,38	4,05	9	10,87	4,08	0,05	0,99
PLOSNATICE	7	9,51	4,05	14	15,28	8,57	$2,21x10^{-10}$	0,20
PŠENIČNE POSIJE	7	9,32	5,41	9	12,29	8,98	0,09	0,32
BRUSNICA	6	6,64	0	9	11,20	3,67	$2,27x10^{-3}$	0,09
BAKALARKE	6	10,27	6,76	5	5,50	0,41	$5,91x10^{-3}$	$4,26x10^{-4}$
LEĆA	6	7,09	0	9	11,76	4,90	$2,29x10^{-4}$	0,05
TUNA	6	7,53	1,35	7	9,09	1,22	0,02	0,93
KVASAC	6	12,95	14,86	11	17,29	20	0,04	0,32
MUŠKATNI ORAŠČIĆ	5,5	5,97	0	7	7,66	1,22	0,02	0,34
AVOKADO	5	5,53	0	6	6,60	0,41	0,18	0,58
KUPINA	5	8,89	5,41	6	9,56	7,35	0,55	0,56
TREŠNJA	5	5,49	0	7	9,08	2,04	$2,18x10^{-3}$	0,22
METVICA	5	5,49	0	5	5,69	0	0,62	NA
KAMENICA	5	8,07	4,05	4	6,87	2,45	0,04	0,46

PURETINA	5	5,99	0	4	5,40	0	0,22	NA
BOSILJAK	4	6,78	5,41	4	7,82	4,49	0,27	0,74
CRNI RIBIZ	4	4,91	0	2	4,49	1,22	$6,58x10^{-5}$	0,34
BROKULA	4	5,34	0	5	6,51	0	0,07	NA
KAKAO	4	4,61	0	4	6,83	1,63	0,38	0,27
LIMETA	4	5,61	0	6	8,33	4,08	0,07	0,08
MALINA	4	4,68	1,35	10	15,07	13,06	$4,13x10^{-12}$	$3,75x10^{-3}$
ŠKAMPI, KOZICE	4	4,53	0	5	6,46	1,22	$6,53x10^{-4}$	0,34
CIKLA	3	4,62	0	3	4,03	0	0,32	NA
KELJ PUPČAR	3	3,32	0	3	4,73	0,82	0,47	0,44
CIMET	3	3,18	0	6	8,02	0,82	$1,54x10^{-11}$	0,44
GROŽĐE	3	3,76	0	3	4,03	0	0,05	NA
JASTOG	3	3,51	0	2	3,41	0	0,12	NA
LIST	3	5,30	1,35	5	6,51	1,22	0,01	0,93
REPICA	3	4,07	0	4	6,20	1,22	0,03	0,34
PASTRVA	3	8,04	5,41	8	12,01	8,57	$1,04x10^{-6}$	0,37
ORAH	3	4,72	0	5	7,59	2,45	$4,89x10^{-3}$	0,17
PORILUK	2,5	2,86	0	3	4,85	0,41	$7,33x10^{-3}$	0,58
KAVA	2	5,30	2,70	2	5,11	1,63	0,64	0,55
JANJETINA	2	3,95	1,35	2	3,66	0	0,70	0,07
LIMUN	2	2,26	0	1	3,13	0,82	0,42	0,44
CRVENI LUK	2	2,88	0	4	6,13	1,22	$1,42x10^{-6}$	0,34
PAPAR	2	2,50	0	4	5,01	0,41	$1,40x10^{-7}$	0,58
SVINJETINA	2	3,31	0	2	2,48	0	0,13	NA
JAGODA	2	2,22	0	1	2,07	0	$5,09x10^{-3}$	NA
DIVLJAČ	2	4,09	2,70	4	5,79	2,04	$5,12x10^{-4}$	0,73
CRNI ČAJ	1,5	2,05	0	3	3,98	0	$4,20x10^{-5}$	NA
BANANA	1	2,09	0	0	1,85	0,41	0,16	0,58
MAHUNE	1	2,12	0	0	1,67	0,82	$7,86x10^{-3}$	0,44
GOVEDINA	1	2,11	1,35	1	2,59	0	0,03	0,07

HELJDA	1	4,35	2,70	2	6,89	7,76	0,11	0,12
ROGAČ	1	1,41	0	0	1,87	0	0,94	NA
CVJETAČA	1	1,62	0	1	3,33	0,41	0,08	0,58
KRASTAVAC	1	1,81	0	6	8,00	2,04	$9,43x10^{-17}$	0,22
GREJP	1	1,45	0	1	3,77	2,45	0,04	0,17
HARINGA	1	2,51	1,35	2	3,07	0	$7,92x10^{-6}$	0,07
BRESKVA	1	1,20	0	1	3,66	2,04	0,04	0,22
KRUŠKA	1	2,00	0	3	4,57	0,82	$3,06x10^{-4}$	0,44
ANANAS	1	1,93	0	1	3,40	0,82	0,11	0,44
PILETINA	0,5	1,41	0	0	1,09	0	0,14	NA
JABUKA	0	1,08	0	0	1,48	0,41	0,98	0,58
MARELICA	0	1,23	0	1	3,09	0,41	$1,47x10^{-4}$	0,58
ŠPAROGE	0	0,49	1,35	0	0,20	0	0,06	0,07
PATLIDŽAN	0	1,23	0	3	4,85	0,41	$1,16x10^{-15}$	0,58
CIKORIJA	0	0,36	0	0	0,87	0	0,93	NA
KLINČIČ	0	0,53	0	0	1,18	0	$7,80x10^{-3}$	NA
KOKOSOV ORAH	0	0,97	0	0	2,86	2,04	0,01	0,22
KORIJANDER	0	0,39	0	0	1,59	0,41	$1,90x10^{-3}$	0,58
KUMIN	0	0,72	0	1	2,01	0	$1,39x10^{-5}$	NA
KOPAR	0	0,12	0	0	0,70	0	0,01	NA
PAČETINA	0	0,39	0	0	0,24	0	0,04	NA
LUK	0	0,01	0	0	0,22	0	0,12	NA
HMELJ	0	0,62	0	2	3,06	0,41	$1,17x10^{-10}$	0,58
KIVI	0	0,55	0	0	1,22	0	0,05	NA
ZELENA SALATA	0	0,72	0	0	1,31	0	0,91	NA
DINJA	0	0,61	0	0	1,04	0,41	0,60	0,58
PROSO	0	0,51	0	0	0,82	0,41	0,70	0,58
NEKTARINA	0	2,24	2,70	0	6,69	6,53	$4,44x10^{-4}$	0,21
MASLINA	0	0,19	0	0	0,58	0	0,02	NA
PERŠIN	0	0,62	0	0	1,28	0	$3,23x10^{-4}$	NA

PAPRIKE	0	1,50	0	2	4,07	0,82	$6,52x10^{-6}$	0,44
ČILI PAPRIKE	0	0,92	0	1	2,20	0	$3,89x10^{-3}$	NA
KADULJA	0	0,84	1,35	0	0,54	0	0,69	0,07
SEZAM	0	2,34	0	0	2,18	0,82	0,86	0,44
ŠPINAT	0	1,09	1,35	2	3,80	0	$2,14x10^{-9}$	0,07
SABLJARKA	0	0,89	0	1	3,43	0,82	$1,20x10^{-6}$	0,44
ZELENI ČAJ	0	1,11	0	1	2,11	0	$4,62x10^{-5}$	NA
TIMIJAN	0	0,77	0	1	2,53	0	$1,12x10^{-6}$	NA
RAJČICA	0	0,77	0	0	2,75	0,82	0,01	0,44
IVERAK	0	4,55	4,05	1	4,17	1,63	0,06	0,21
VANILIJA	0	1,35	0	0	4,54	4,08	0,18	0,08
TELETINA	0	0,45	0	0	0,50	0	$7,10x10^{-3}$	NA

IgG protutijela na hranu su poredana od najvećeg prema najmanjem medijanu u ispitanika s HT-om. NA- nije primjenjivo

Privitak 11. Korelacije između IgG protutijela na antigene iz hrane i fenotipova karakterističnih za HT u ispitanika s HT-om

Fenotip	Korelacija	IgG ŠLJIVA			IgG BADEM			IgG BJELANJAK			IgG JEČAM			IgG KVASAC		
		ALL	OT	NT	ALL	OT	NT	ALL	OT	NT	ALL	OT	NT	ALL	OT	NT
SPOL	r	0.147	0.553	-0.137	-0.237	-0.336	-0.213	-0.059	-0.054	-0.034	-0.024	-0.153	-0.062	-0.012	-0.011	-0.031
	P vrijednost	0.210	0.011	0.336	0.042	0.147	0.134	0.617	0.820	0.811	0.837	0.521	0.666	0.922	0.964	0.830
DOB	r	0.062	-0.078	0.119	-0.060	-0.552	0.175	-0.432	-0.376	-0.427	-0.076	-0.481	0.114	-0.283	-0.409	-0.146
	P vrijednost	0.598	0.743	0.406	0.611	0.012	0.221	0.0001	0.103	0.002	0.520	0.032	0.427	0.015	0.074	0.306
VISINA	r	-0.033	-0.300	-0.038	-0.027	0.234	-0.087	0.177	0.406	0.121	-0.139	0.176	-0.264	0.034	0.180	-0.069
	P vrijednost	0.782	0.199	0.797	0.826	0.321	0.557	0.140	0.076	0.412	0.247	0.459	0.070	0.781	0.447	0.643
TEŽINA	r	-0.056	-0.364	0.028	0.087	0.271	0.078	-0.020	0.275	-0.080	-0.032	0.518	-0.231	0.102	0.458	0.001
	P vrijednost	0.644	0.114	0.848	0.469	0.248	0.600	0.870	0.240	0.588	0.794	0.019	0.114	0.398	0.042	0.995
SYS BP	r	0.030	-0.290	0.198	-0.042	-0.212	0.025	-0.113	-0.366	-0.146	-0.130	-0.411	0.065	-0.208	-0.199	-0.200
	P vrijednost	0.822	0.295	0.210	0.752	0.449	0.877	0.388	0.179	0.355	0.324	0.128	0.681	0.110	0.477	0.205
DYS BP	r	0.010	-0.030	0.009	0.053	-0.076	0.125	-0.137	-0.266	-0.121	-0.135	-0.161	-0.097	-0.028	0.302	-0.042
	P vrijednost	0.937	0.915	0.955	0.689	0.788	0.429	0.296	0.339	0.444	0.304	0.566	0.542	0.833	0.273	0.794
T3	r	-0.081	0.277	-0.142	0.196	0.144	0.260	0.112	0.159	0.071	-0.159	-0.061	-0.171	-0.062	-0.190	0.042
	P vrijednost	0.495	0.238	0.321	0.094	0.544	0.065	0.341	0.504	0.619	0.176	0.799	0.231	0.599	0.422	0.770
T4	r	-0.139	0.181	-0.223	0.204	0.166	0.254	0.047	0.123	0.017	-0.048	-0.067	0.000	0.051	-0.065	0.141
	P vrijednost	0.238	0.444	0.115	0.081	0.485	0.073	0.688	0.606	0.907	0.686	0.780	0.998	0.669	0.785	0.322
TSH	r	0.225	-0.029	0.238	-0.075	-0.021	-0.134	-0.115	-0.100	-0.102	0.217	0.108	0.196	0.063	-0.199	0.083
	P vrijednost	0.054	0.902	0.092	0.528	0.930	0.347	0.329	0.675	0.477	0.063	0.650	0.168	0.595	0.401	0.561
TgAb	r	-0.021	0.226	-0.124	0.000	0.384	-0.170	0.130	0.381	0.051	0.074	0.246	-0.011	0.004	0.026	-0.018
	P vrijednost	0.860	0.338	0.387	0.999	0.094	0.234	0.268	0.098	0.724	0.528	0.296	0.941	0.970	0.912	0.900
TPOAb	r	0.042	0.163	-0.027	0.046	0.363	-0.111	0.008	0.151	-0.042	0.079	0.173	0.073	-0.042	0.042	-0.071
	P vrijednost	0.725	0.491	0.853	0.697	0.116	0.438	0.948	0.525	0.771	0.501	0.466	0.611	0.724	0.861	0.621
fT4	r	-0.129	0.327	-0.165	0.064	0.079	0.108	0.165	0.245	0.118	-0.130	0.037	-0.128	0.075	-0.106	0.146
	P vrijednost	0.272	0.159	0.246	0.586	0.742	0.452	0.161	0.297	0.408	0.271	0.877	0.372	0.524	0.656	0.308
BMI	r	-0.025	-0.394	0.054	0.078	0.164	0.105	-0.077	0.104	-0.076	0.051	0.446	-0.106	0.097	0.339	0.063
	P vrijednost	0.835	0.086	0.715	0.517	0.490	0.478	0.524	0.663	0.607	0.675	0.049	0.473	0.422	0.144	0.670
BSA	r	-0.049	-0.405	0.013	0.053	0.309	0.014	0.025	0.373	-0.031	-0.078	0.455	-0.267	0.077	0.463	-0.031
	P vrijednost	0.683	0.077	0.930	0.661	0.186	0.927	0.833	0.105	0.834	0.517	0.044	0.067	0.521	0.040	0.835
VOLUMEN	r	-0.012	-0.049	-0.034	0.239	0.692	-0.004	0.219	0.461	0.103	0.174	0.504	-0.020	0.091	0.199	0.022
ŠTITNJAČE	P vrijednost	0.921	0.838	0.810	0.040	0.0007	0.977	0.061	0.041	0.470	0.137	0.024	0.890	0.440	0.401	0.879
BROJ	r	0.113	0.304	0.013	-0.114	0.380	-0.302	0.095	0.288	0.064	-0.014	0.018	-0.044	0.024	0.010	0.070
SIMPTOMA	P vrijednost	0.367	0.252	0.928	0.364	0.147	0.037	0.449	0.280	0.665	0.909	0.948	0.766	0.850	0.970	0.636
TRAJANJE	r	-0.096	0.328	-0.211	-0.150	0.138	-0.253	-0.030	0.267	-0.181	-0.183	0.444	-0.267	-0.031	0.305	-0.036
BOLESTI	P vrijednost	0.414	0.158	0.136	0.203	0.561	0.073	0.800	0.255	0.204	0.118	0.050	0.058	0.795	0.191	0.803

Fenotip	Korelacija	IgG KUKURUZ			IgG PISTACIO			IgG OVČJE MLIJEKO			IgG KRAVLJE MLIJEKO			IgG PŠENICA		
		ALL	OT	NT	ALL	OT	NT	ALL	OT	NT	ALL	OT	NT	ALL	OT	NT
SPOL	r	0.023	0.260	-0.185	-0.183	-0.087	-0.319	-0.061	-0.098	-0.055	0.020	0.076	-0.100	-0.029	0.033	-0.165
	P vrijednost	0.845	0.267	0.193	0.118	0.716	0.022	0.603	0.682	0.702	0.868	0.750	0.487	0.806	0.892	0.248
DOB	r	-0.091	-0.519	0.111	-0.052	-0.053	0.014	-0.276	-0.260	-0.234	-0.404	-0.362	-0.346	-0.200	-0.340	-0.091
	P vrijednost	0.439	0.019	0.439	0.658	0.823	0.920	0.017	0.268	0.099	0.0004	0.116	0.013	0.088	0.142	0.523
VISINA	r	-0.021	0.017	-0.060	-0.015	-0.114	0.103	0.039	0.025	0.062	0.005	0.058	0.072	0.044	0.267	0.023
	P vrijednost	0.863	0.942	0.683	0.899	0.633	0.486	0.744	0.917	0.673	0.966	0.807	0.626	0.717	0.255	0.878
TEŽINA	r	0.044	0.168	0.033	0.006	-0.094	0.141	-0.131	0.333	-0.229	-0.179	0.194	-0.241	-0.017	0.337	-0.075
	P vrijednost	0.715	0.479	0.824	0.962	0.693	0.338	0.277	0.152	0.117	0.135	0.413	0.098	0.887	0.146	0.614
SYS BP	r	-0.179	-0.626	0.061	0.004	-0.347	0.140	-0.106	-0.052	-0.178	-0.151	-0.222	-0.172	-0.130	-0.327	-0.076
	P vrijednost	0.170	0.012	0.700	0.978	0.205	0.377	0.420	0.853	0.260	0.251	0.426	0.277	0.322	0.234	0.633
DYS BP	r	-0.019	-0.058	0.057	0.172	-0.383	0.397	0.009	0.040	0.034	-0.030	0.080	-0.019	0.001	0.042	0.041
	P vrijednost	0.884	0.838	0.719	0.189	0.159	0.009	0.945	0.887	0.831	0.822	0.778	0.905	0.996	0.881	0.797
T3	r	-0.034	-0.151	0.046	0.113	0.069	0.182	0.201	0.036	0.255	0.116	0.124	0.162	0.123	0.074	0.150
	P vrijednost	0.771	0.526	0.748	0.337	0.774	0.201	0.085	0.882	0.070	0.326	0.603	0.257	0.295	0.756	0.294
T4	r	-0.048	-0.044	-0.026	0.107	0.060	0.137	0.139	0.096	0.154	0.059	0.046	0.095	0.009	-0.163	0.096
	P vrijednost	0.683	0.852	0.857	0.366	0.803	0.339	0.237	0.689	0.281	0.617	0.849	0.509	0.937	0.492	0.504
TSH	r	0.217	0.038	0.217	0.028	-0.069	0.084	-0.159	-0.287	-0.173	-0.053	-0.151	-0.109	-0.019	-0.123	-0.030
	P vrijednost	0.063	0.875	0.127	0.810	0.772	0.558	0.176	0.221	0.225	0.654	0.526	0.447	0.872	0.607	0.837
TgAb	r	-0.018	0.032	-0.057	0.040	0.513	-0.152	0.085	0.364	0.000	0.010	0.367	-0.117	0.043	0.056	0.041
	P vrijednost	0.877	0.895	0.691	0.737	0.021	0.286	0.470	0.115	0.998	0.930	0.112	0.414	0.716	0.813	0.776
TPOAb	r	-0.044	-0.031	-0.042	0.031	-0.007	0.035	0.019	0.215	-0.056	0.057	0.264	-0.032	0.034	0.053	0.034
	P vrijednost	0.712	0.897	0.767	0.792	0.977	0.807	0.871	0.362	0.696	0.629	0.261	0.822	0.775	0.825	0.811
fT4	r	-0.145	0.016	-0.127	0.103	0.336	0.082	0.228	0.230	0.241	0.185	0.217	0.251	0.154	0.217	0.204
	P vrijednost	0.219	0.946	0.373	0.383	0.147	0.570	0.050	0.329	0.088	0.115	0.359	0.075	0.190	0.358	0.150
BMI	r	0.078	0.119	0.058	-0.046	-0.173	0.063	-0.204	0.310	-0.321	-0.248	0.157	-0.346	-0.074	0.185	-0.149
	P vrijednost	0.519	0.617	0.698	0.705	0.465	0.670	0.087	0.184	0.026	0.037	0.509	0.016	0.539	0.435	0.312
BSA	r	0.021	0.110	0.000	-0.001	-0.097	0.138	-0.088	0.255	-0.155	-0.136	0.199	-0.165	-0.005	0.365	-0.049
	P vrijednost	0.865	0.645	0.997	0.991	0.684	0.348	0.466	0.278	0.293	0.259	0.401	0.263	0.965	0.114	0.743
VOLUMEN	r	0.054	0.212	-0.081	0.236	0.555	0.093	0.116	0.495	-0.002	0.118	0.380	0.024	0.192	0.384	0.080
ŠTITNJAČE	P vrijednost	0.645	0.369	0.571	0.043	0.011	0.515	0.323	0.027	0.989	0.316	0.098	0.868	0.101	0.095	0.577
BROJ	r	0.053	0.027	0.017	-0.076	0.265	-0.184	-0.229	0.120	-0.251	-0.143	0.139	-0.171	-0.038	0.129	-0.059
SIMPTOMA	P vrijednost	0.674	0.922	0.907	0.544	0.321	0.211	0.064	0.658	0.085	0.253	0.607	0.246	0.763	0.634	0.688
TRAJANJE	r	-0.116	0.405	-0.223	-0.190	0.001	-0.297	0.108	0.222	0.087	0.063	0.297	0.138	-0.200	0.451	-0.311
BOLESTI	P vrijednost	0.323	0.076	0.116	0.105	0.997	0.034	0.359	0.346	0.543	0.595	0.203	0.334	0.087	0.046	0.027

Fenotip	Korelacija	IgG GRAŠAK			IgG KOZJE MLIJEKO			IgG GLIJADIN		
		ALL	OT	NT	ALL	OT	NT	ALL	OT	NT
SPOL	r	-0.146	-0.206	-0.244	-0.043	-0.152	-0.027	-0.024	0.098	-0.179
	P vrijednost	0.214	0.383	0.085	0.717	0.523	0.848	0.837	0.682	0.209
DOB	r	-0.206	-0.165	-0.092	-0.268	-0.217	-0.212	-0.111	-0.242	-0.027
	P vrijednost	0.078	0.487	0.523	0.021	0.359	0.134	0.348	0.304	0.852
VISINA	r	0.148	0.531	0.086	0.003	0.141	-0.005	0.132	0.241	0.198
	P vrijednost	0.218	0.016	0.559	0.981	0.552	0.972	0.271	0.307	0.177
TEŽINA	r	-0.077	0.125	-0.057	-0.180	0.308	-0.287	0.006	0.180	0.013
	P vrijednost	0.524	0.600	0.701	0.133	0.187	0.048	0.959	0.448	0.930
SYS BP	r	0.152	0.110	0.204	-0.104	-0.061	-0.168	-0.028	-0.102	-0.083
	P vrijednost	0.245	0.695	0.195	0.430	0.828	0.288	0.832	0.717	0.602
DYS BP	r	0.064	0.360	0.096	-0.046	-0.046	0.011	0.011	0.135	-0.050
	P vrijednost	0.627	0.187	0.547	0.727	0.871	0.944	0.934	0.632	0.754
T3	r	-0.078	0.149	-0.052	0.193	0.184	0.221	0.312	0.282	0.304
	P vrijednost	0.508	0.530	0.715	0.100	0.438	0.119	0.007	0.228	0.030
T4	r	-0.134	-0.244	-0.020	0.106	0.127	0.114	0.123	-0.079	0.183
	P vrijednost	0.254	0.299	0.891	0.370	0.593	0.428	0.298	0.741	0.197
TSH	r	0.080	-0.102	0.061	-0.136	-0.243	-0.182	-0.132	-0.249	-0.070
	P vrijednost	0.500	0.670	0.669	0.248	0.302	0.200	0.261	0.290	0.628
TgAb	r	0.022	0.008	-0.007	0.010	0.232	-0.075	0.019	0.035	0.052
	P vrijednost	0.854	0.975	0.961	0.931	0.326	0.603	0.874	0.885	0.715
TPOAb	r	0.148	0.265	0.093	0.005	0.205	-0.097	0.016	0.066	0.015
	P vrijednost	0.210	0.259	0.515	0.969	0.385	0.499	0.891	0.781	0.919
fT4	r	-0.100	0.005	-0.100	0.202	0.287	0.210	0.205	0.272	0.203
	P vrijednost	0.396	0.982	0.485	0.084	0.219	0.139	0.079	0.246	0.153
BMI	r	-0.173	-0.187	-0.100	-0.236	0.233	-0.336	-0.087	0.021	-0.133
	P vrijednost	0.149	0.430	0.501	0.048	0.322	0.020	0.470	0.930	0.369
BSA	r	-0.036	0.331	-0.037	-0.142	0.287	-0.222	0.043	0.220	0.068
	P vrijednost	0.766	0.154	0.805	0.237	0.221	0.129	0.723	0.351	0.647
VOLUMEN	r	0.151	0.150	0.139	0.069	0.326	-0.021	0.177	0.355	0.147
ŠTITNJAČE	P vrijednost	0.200	0.528	0.330	0.560	0.161	0.882	0.131	0.125	0.304
BROJ	r	-0.040	0.057	0.016	-0.268	-0.083	-0.256	-0.055	0.378	-0.168
SIMPTOMA	P vrijednost	0.748	0.834	0.913	0.029	0.760	0.079	0.659	0.149	0.255
TRAJANJE	r	-0.142	0.228	-0.134	0.064	0.254	0.075	-0.082	0.542	-0.243
BOLESTI	P vrijednost	0.227	0.334	0.350	0.590	0.281	0.601	0.488	0.014	0.086

Tablica se sastoji od 20 ispitanika s HT-om koji su bili na terapiji (OT) i 51 ispitanika s HT-om koji nisu bili na terapiji (NT); Statistički značajne vrijednosti (P<0.0031) su osjenčene tamno sivom, a nominalno značajne vrijednosti (0.05<P>0.0031) svijetlo sivom bojom; SYS and DYS BP= sistolički i dijastolički krvni pritisak, ALL -svi ispitanici s HT-om, r= Spearmanov koeficijent korelacije

Privitak 12. Razlike u razinama IgG protutijela na hranu između ispitanika s HT-om koji su imali, odnosno nisu imali testirani simptom

Simptom / IgG	Slabost			Suha, hrapava koža			Usporen govor			Otečenost očnih kapaka			Osjetljivost na hladnoću			Hladna koža		
	Da	**Ne**	***P***	**Da**	**Ne**	***P***	**Da**	**Ne**	***P***	**Da**	**Ne**	***P***	**Da**	**Ne**	***P***	**Da**	**Ne**	***P***
ŠLJIVA	31	28,5	0,20	31	29	0,61	30	30	0,96	32	29	0,29	29,5	30,5	0,88	29,5	30,5	0,91
BADEM	17,5	23,5	0,34	18	19	0,89	20	19	0,65	17	23	0,09	18	21	0,34	15	22	0,26
BJELANJAK	53,5	61	0,27	63	46	0,01	58	54,5	0,63	59	54	0,95	56,5	54	0,88	56,5	54,5	0,19
JEČAM	42,5	41	0,84	45	39	0,16	38	42,5	0,47	41	42	0,61	44	41,5	0,78	40,5	42,5	0,69
KVASAC	50,5	45,5	0,25	52	45	0,29	55,5	47	0,27	46	47	0,87	47,5	47	0,90	50,5	47	0,58
KUKURUZ	43	38,5	0,12	41	42	0,81	46,5	41	0,50	39	42	0,85	41	41,5	0,99	38,5	43,5	0,60
PISTACIO	40	39,5	0,89	42	39	0,49	47,5	39	0,22	36	41	0,50	42	39	0,77	36,5	41	0,99
OVČJE MLIJEKO	30	35,5	0,55	27	34	0,46	19,5	34	0,42	27	34	0,18	23,5	34	0,06	31,5	33,5	0,70
KRAVLJE MLIJEKO	62	64	0,72	55	67	0,94	39	66	0,24	51	65	0,52	39,5	67	0,22	70	62	0,48
PŠENICA	45	45,5	0,65	47	43	0,36	44	45,5	0,92	41	46	0,59	43	45,5	0,49	44	45,5	0,91
GRAŠAK	36	41	0,35	42	31	0,05	34	39,5	0,68	39	38	0,69	37,5	39	0,74	40	35,5	0,31
KOZJE MLIJEKO	27,5	35	0,30	24	35	0,40	11	31	0,43	31	31	0,10	15,5	38	0,02	31	30,5	0,69
GLIJADIN	11	15	0,35	13	14	0,93	10,5	13,5	0,57	9	13	0,65	13,5	12,5	0,93	11,5	13,5	0,74

Simptom / IgG	Edem lica			Lomljivost kose			Blijeda koža			Poremećaj pamćenja			Opstipacija		
	Da	**Ne**	***P***	**Da**	**Ne**	***P***	**Da**	**Ne**	***P***	**Da**	**Ne**	***P***	**Da**	**Ne**	***P***
ŠLJIVA	29	31	0,96	31	29	0,28	32,5	29	0,43	30	30	0,63	32,5	29	0,18
BADEM	15	22	0,10	16	22,5	0,28	20	19	0,73	18	19	0,91	14	22	0,06
BJELANJAK	54	55	0,89	56,5	54	0,74	59,5	52,5	0,32	54	57	0,41	54	56	0,91
JEČAM	39	42	0,49	40	42,5	0,82	44	41	0,75	39	43	0,71	44,5	41	0,15
KVASAC	40	47	0,95	48	47	0,84	48	47	0,45	45	48	0,98	52,5	46,5	0,22
KUKURUZ	38	42	0,84	40,5	41,5	0,73	42,5	41,5	0,56	44	41	0,37	41,5	41,5	0,55
PISTACIO	34	41	0,51	34,5	42	0,16	41,5	39,5	0,77	39	41	0,75	34	42,5	0,11
OVČJE MLIJEKO	20	34	0,16	33,5	32,5	0,43	34,5	25,5	0,28	33	34	0,83	25	38	0,14
KRAVLJE MLIJEKO	31	65	0,27	60	62	0,84	75	54	0,25	61	63	0,89	55	65	0,63
PŠENICA	41	46	0,31	42	45,5	0,63	46,5	43	0,59	45	44	0,99	45	45	0,58
GRAŠAK	40	38	0,97	40	35,5	0,33	42	33	0,15	36	40	0,72	40	37	0,78
KOZJE MLIJEKO	14	35	0,05	31	32	0,30	37,5	17,5	0,27	31	31	0,68	21	34,5	0,37
GLIJADIN	8	14	0,22	12	14	0,82	13	11,5	0,22	13	13	0,82	8	16,5	0,15

Simptom / IgG	Porast tjelesne težine			Gubitk dlaka			Dispeja			Periferni edemi			Promuklost		
	Da	**Ne**	***P***	**Da**	**Ne**	***P***	**Da**	**Ne**	***P***	**Da**	**Ne**	***P***	**Da**	**Ne**	***P***
ŠLJIVA	30	30	0,72	32	29	0,81	29	31	0,67	30	30	0,97	31	29	0,37
BADEM	18	22	0,57	18	20	0,95	15	23	0,11	16	20	0,65	19	19	0,72
BJELANJAK	54	57	0,79	54	55	0,68	53	60	0,30	63	53	0,10	62	53	0,07
JEČAM	43	42	0,84	36	43	0,03	39	43	0,57	39	43	0,72	44	40	0,40
KVASAC	47	47	0,90	32	49	0,18	47	47	0,55	45	47	0,65	52	47	0,41
KUKURUZ	43	41	0,81	28	43	0,11	39	42	0,69	39	42	0,36	42	41	0,44
PISTACIO	36	41	0,10	44	39	0,93	30	42	0,02	42	39	0,99	42	39	0,87
OVČJE MLIJEKO	25	40	0,02	22	34	0,10	25	34	0,05	34	33	0,54	24	34	0,29
KRAVLJE MLIJEKO	49	74	0,02	39	67	0,18	38	68	0,05	61	63	0,69	40	68	0,37
PŠENICA	45	46	0,75	41	46	0,27	43	46	0,33	43	46	0,85	43	45	0,37
GRAŠAK	36	40	0,19	30	40	0,13	36	40	0,39	36	40	0,31	42	33	0,19
KOZJE MLIJEKO	17	41	0,01	13	35	0,07	14	34	0,03	34	31	0,58	18	35	0,23
GLIJADIN	10	14	0,82	10	13	0,70	11	14	0,52	8	13	0,65	17	11	0,27

Tablica uključuje 74 ispitanika s HT-om (Da=medijan vrijednosti određenog IgG protutijela u ispitanika s HT-om s određenim simptomom; Ne=medijan vrijednosti određenog IgG protutijela u ispitanika s HT-om bez određenog simptoma, *P*= p vrijednost)

Privitak 13. Međusobna korelacijska analiza između 13 IgG protutijela na antigene iz hrane (12 sa povišenom razinom IgG protutijela i IgG protutijela na antigene iz glijadina)

IgG		JEČAM	KUKURUZ	KRAVLJE MLIJEKO	BJELANJAK	GLIJADIN	KOZJE MLIJEKO	GRAŠAK	PISTACIO	ŠLJIVA	OVČJE MLIJEKO	PŠENICA	KVASAC
BADEM	r	0,44	0,27	0,33	0,36	0,42	0,32	0,28	0,56	0,09	0,38	0,42	0,26
	P	0,0001	0,0212	0,0042	0,0015	0,0002	0,0054	0,0174	<0,0001	0,4297	0,0008	0,0002	0,023
JEČAM	r		0,52	0,23	0,28	0,34	0,24	0,37	0,32	0,35	0,24	0,53	0,53
	P		<0,0001	0,0464	0,0172	0,0035	0,0421	0,0011	0,006	0,0026	0,0431	<0,0001	<0,0001
KUKURUZ	r			0,2	0,13	0,25	0,18	0,23	0,28	0,74	0,21	0,36	0,63
	P			0,0896	0,2815	0,0301	0,1197	0,0532	0,0142	<0,0001	0,0719	0,0015	<0,0001
KRAVLJE MLIJEKO	r				0,48	0,34	0,85	0,19	0,25	0,16	0,83	0,32	0,28
	P				<0,0001	0,0031	<0,0001	0,1041	0,0322	0,1768	<0,0001	0,0052	0,0173
BJELANJAK	r					0,44	0,42	0,35	0,31	0,08	0,43	0,49	0,18
	P					0,0001	0,0002	0,0022	0,0082	0,5158	0,0001	<0,0001	0,1148
GLIJADIN	r						0,41	0,39	0,4	0,08	0,45	0,77	0,19
	P						0,0003	0,0006	0,0004	0,4905	0,0001	<0,0001	0,1143
KOZJE MLIJEKO	r							0,18	0,2	0,1	0,94	0,33	0,25
	P							0,1311	0,0858	0,4183	<0,0001	0,0043	0,0348
GRAŠAK	r								0,33	0,15	0,15	0,43	0,37
	P								0,0037	0,1881	0,206	0,0001	0,0012
PISTACIO	r									0,16	0,31	0,44	0,33
	P									0,1736	0,0063	0,0001	0,0039
ŠLJIVA	r										0,06	0,13	0,38
	P										0,6276	0,2642	0,0008
OVČJE MLIJEKO	r											0,33	0,27
	P											0,0047	0,0204
PŠENICA	r												0,41
	P												0,0003

r=Spearmanov koeficijent korelacije, *P*=p vrijednost

Privitak 14. Korelacije između grupiranih IgG protutijela na antigene iz hrane i fenotipova karakterističnih za HT u ispitanika s HT-om

Fenotip	Korelacija	IgG MLIJEČNI PROIZVODI i JAJA			IgG RIBA			IgG PLODOVI MORA			IgG MESO			IgG ŽITARICE		
		ALL	OT	NT	ALL	OT	NT	ALL	OT	NT	ALL	OT	NT	ALL	OT	NT
SPOL	r	-0.039	-0.130	-0.082	-0.194	-0.217	-0.257	-0.003	0.011	0.007	-0.082	-0.022	-0.179	-0.066	0.087	-0.254
	P vrijednost	0.739	0.585	0.566	0.098	0.358	0.068	0.977	0.964	0.962	0.485	0.928	0.210	0.576	0.716	0.072
DOB	r	-0.391	-0.459	-0.311	-0.159	-0.411	-0.108	0.025	-0.220	0.125	-0.264	-0.525	-0.195	-0.179	-0.471	0.052
	P vrijednost	0.00057	0.043	0.026	0.175	0.071	0.450	0.833	0.352	0.380	0.023	0.017	0.171	0.127	0.038	0.718
VISINA	r	0.055	0.237	0.069	0.232	0.331	0.188	0.052	-0.112	0.037	0.145	0.213	0.076	0.065	0.231	0.069
	P vrijednost	0.647	0.314	0.643	0.052	0.154	0.202	0.669	0.637	0.804	0.227	0.368	0.606	0.589	0.327	0.643
TEŽINA	r	-0.164	0.360	-0.252	0.097	0.151	0.063	0.144	0.114	0.168	0.016	0.181	-0.047	-0.019	0.182	-0.049
	P vrijednost	0.171	0.119	0.083	0.423	0.526	0.669	0.231	0.633	0.253	0.895	0.444	0.751	0.873	0.442	0.741
SYS BP	r	-0.167	-0.289	-0.188	-0.142	-0.533	0.030	-0.047	-0.349	0.103	-0.190	-0.573	-0.044	-0.137	-0.432	0.001
	P vrijednost	0.204	0.296	0.233	0.280	0.041	0.850	0.722	0.202	0.516	0.145	0.025	0.784	0.297	0.108	0.994
DYS BP	r	-0.072	-0.097	-0.034	0.042	-0.157	0.098	-0.070	0.011	-0.057	-0.063	-0.289	0.001	0.016	0.016	0.086
	P vrijednost	0.587	0.731	0.832	0.749	0.577	0.538	0.596	0.969	0.718	0.634	0.297	0.993	0.902	0.954	0.587
T3	r	0.158	0.095	0.190	0.104	-0.101	0.236	0.118	0.104	0.159	0.049	-0.060	0.110	0.101	0.086	0.185
	P vrijednost	0.179	0.692	0.183	0.379	0.672	0.096	0.317	0.663	0.264	0.678	0.802	0.442	0.394	0.720	0.193
T4	r	0.084	0.038	0.109	0.043	-0.151	0.184	0.154	0.254	0.156	0.020	-0.228	0.164	0.059	-0.111	0.207
	P vrijednost	0.478	0.875	0.445	0.715	0.524	0.197	0.190	0.280	0.276	0.863	0.333	0.251	0.615	0.643	0.145
TSH	r	-0.106	-0.104	-0.146	-0.011	0.008	-0.067	0.093	-0.140	0.138	0.123	0.274	0.031	0.086	-0.062	0.077
	P vrijednost	0.370	0.663	0.306	0.925	0.972	0.638	0.431	0.556	0.333	0.298	0.242	0.827	0.466	0.797	0.590
TgAt	r	0.050	0.377	-0.069	-0.029	0.398	-0.203	-0.061	0.190	-0.184	0.090	0.455	-0.053	-0.025	0.171	-0.141
	P vrijednost	0.675	0.102	0.631	0.807	0.082	0.153	0.604	0.423	0.196	0.447	0.044	0.713	0.830	0.468	0.323
MsAt	r	0.024	0.294	-0.072	-0.014	0.137	-0.098	-0.131	0.073	-0.231	-0.006	0.196	-0.131	-0.012	0.138	-0.088
	P vrijednost	0.837	0.208	0.616	0.907	0.565	0.492	0.267	0.760	0.103	0.959	0.408	0.361	0.918	0.563	0.541
fT4	r	0.205	0.153	0.229	0.168	0.170	0.270	-0.012	0.023	0.012	0.159	0.202	0.227	0.091	0.217	0.152
	P vrijednost	0.080	0.519	0.106	0.151	0.473	0.055	0.919	0.922	0.933	0.176	0.392	0.110	0.442	0.357	0.288
BMI	r	-0.233	0.262	-0.327	-0.043	-0.033	-0.083	0.116	0.081	0.165	-0.108	0.038	-0.163	-0.075	0.020	-0.124
	P vrijednost	0.050	0.264	0.023	0.722	0.890	0.573	0.336	0.733	0.262	0.370	0.875	0.270	0.532	0.937	0.400
BSA	r	-0.115	0.368	-0.174	0.140	0.187	0.096	0.123	0.099	0.141	0.041	0.210	-0.030	-0.006	0.218	-0.026
	P vrijednost	0.340	0.111	0.237	0.244	0.429	0.516	0.306	0.677	0.339	0.735	0.374	0.839	0.963	0.354	0.861
VOLUMEN	r	0.163	0.561	0.024	0.312	0.599	0.124	-0.071	0.118	-0.231	0.202	0.573	0.003	0.189	0.420	0.026
ŠTITNJAČE	P vrijednost	0.165	0.011	0.866	0.007	0.005	0.386	0.547	0.620	0.102	0.085	0.008	0.984	0.106	0.067	0.855
BROJ	r	-0.176	0.219	-0.217	-0.189	-0.073	-0.326	0.056	0.015	0.031	0.023	0.115	-0.078	-0.130	0.056	-0.200
SIMPTOMA	P vrijednost	0.159	0.415	0.138	0.129	0.789	0.024	0.654	0.957	0.836	0.857	0.672	0.598	0.300	0.836	0.172
TRAJANJE	r	0.061	0.341	0.072	0.089	0.353	0.006	0.003	0.073	-0.022	0.091	0.356	0.085	-0.167	0.570	-0.306
BOLESTI	P vrijednost	0.608	0.141	0.616	0.452	0.127	0.966	0.980	0.758	0.876	0.438	0.124	0.554	0.154	0.009	0.029

Fenotip	Korelacija	IgG ORAŠASTI PROIZVODI			IgG POVRĆE			IgG LEGUMINOZE			IgG VOĆE			IgG KAVA i ČAJ		
		ALL	OT	NT	ALL	OT	NT	ALL	OT	NT	ALL	OT	NT	ALL	OT	NT
SPOL	r	-0.247	-0.326	-0.323	-0.263	-0.347	-0.309	-0.162	-0.217	-0.278	-0.201	-0.217	-0.237	-0.189	-0.174	-0.303
	P vrijednost	0.034	0.161	0.021	0.024	0.134	0.027	0.167	0.358	0.048	0.087	0.358	0.094	0.106	0.462	0.031
DOB	r	-0.200	-0.410	-0.055	-0.227	-0.508	0.001	-0.292	-0.498	-0.098	-0.216	-0.260	-0.200	-0.102	-0.085	-0.020
	P vrijednost	0.088	0.073	0.699	0.052	0.022	0.994	0.012	0.025	0.494	0.064	0.269	0.159	0.385	0.720	0.891
VISINA	r	0.091	0.167	0.142	0.328	0.481	0.334	0.184	0.527	0.200	0.098	0.338	0.082	0.185	0.250	0.192
	P vrijednost	0.452	0.481	0.334	0.005	0.032	0.020	0.124	0.017	0.173	0.418	0.145	0.582	0.123	0.288	0.190
TEŽINA	r	0.033	0.163	0.105	0.217	0.525	0.181	0.013	0.304	0.046	0.031	0.164	0.002	0.050	0.186	0.065
	P vrijednost	0.785	0.493	0.478	0.068	0.017	0.218	0.915	0.193	0.754	0.797	0.490	0.990	0.677	0.433	0.662
SYS BP	r	-0.045	-0.345	0.112	-0.054	-0.358	0.038	-0.049	-0.343	0.072	-0.135	-0.617	-0.043	-0.069	-0.099	0.014
	P vrijednost	0.730	0.208	0.481	0.684	0.190	0.809	0.711	0.211	0.651	0.305	0.014	0.789	0.602	0.726	0.932
DYS BP	r	0.126	-0.284	0.314	0.076	-0.021	0.158	0.100	0.167	0.182	-0.066	-0.355	0.018	0.047	0.252	0.089
	P vrijednost	0.338	0.305	0.043	0.565	0.941	0.318	0.448	0.552	0.247	0.617	0.194	0.910	0.722	0.365	0.575
T3	r	0.138	0.064	0.199	0.127	-0.106	0.319	-0.066	0.032	0.012	0.027	-0.133	0.050	-0.027	-0.216	0.142
	P vrijednost	0.241	0.787	0.162	0.282	0.658	0.023	0.576	0.894	0.934	0.818	0.578	0.727	0.820	0.360	0.321
T4	r	0.164	0.154	0.172	0.089	-0.275	0.273	-0.075	-0.276	0.072	-0.080	-0.338	-0.010	-0.152	-0.454	-0.003
	P vrijednost	0.162	0.518	0.228	0.449	0.240	0.053	0.526	0.239	0.616	0.499	0.145	0.945	0.196	0.044	0.985
TSH	r	-0.030	-0.017	-0.039	0.092	0.174	-0.057	0.083	0.038	0.039	0.192	0.397	0.096	-0.054	-0.013	-0.138
	P vrijednost	0.802	0.945	0.788	0.438	0.464	0.690	0.481	0.875	0.785	0.102	0.083	0.502	0.647	0.957	0.333
TgAt	r	0.050	0.581	-0.141	-0.092	-0.050	-0.120	0.078	0.135	0.048	-0.065	-0.086	-0.097	-0.025	0.111	-0.071
	P vrijednost	0.671	0.007	0.324	0.437	0.833	0.400	0.510	0.571	0.739	0.585	0.719	0.500	0.831	0.641	0.622
MsAt	r	0.116	0.243	0.040	-0.028	0.146	-0.172	0.122	0.293	0.066	0.074	0.004	0.060	0.063	-0.008	0.097
	P vrijednost	0.325	0.303	0.778	0.813	0.539	0.227	0.299	0.210	0.644	0.533	0.987	0.677	0.591	0.972	0.497
fT4	r	0.167	0.211	0.174	0.101	-0.263	0.322	-0.004	-0.005	0.049	-0.083	-0.275	0.007	0.067	-0.058	0.129
	P vrijednost	0.155	0.372	0.222	0.391	0.263	0.021	0.973	0.985	0.734	0.482	0.240	0.960	0.571	0.808	0.366
BMI	r	-0.047	0.054	0.028	0.062	0.281	0.037	-0.094	0.044	-0.058	-0.045	-0.026	-0.048	-0.085	0.012	-0.051
	P vrijednost	0.696	0.820	0.850	0.610	0.231	0.803	0.434	0.855	0.697	0.709	0.915	0.747	0.482	0.960	0.730
BSA	r	0.043	0.191	0.111	0.248	0.605	0.211	0.053	0.441	0.087	0.034	0.272	0.009	0.102	0.263	0.108
	P vrijednost	0.723	0.419	0.452	0.037	0.005	0.151	0.663	0.051	0.557	0.778	0.245	0.951	0.398	0.263	0.465
VOLUMEN	r	0.288	0.729	0.103	0.046	0.422	-0.193	0.241	0.525	0.099	0.083	0.211	-0.028	0.115	0.248	0.125
ŠTITNJAČE	P vrijednost	0.013	0.0003	0.470	0.695	0.064	0.176	0.038	0.017	0.490	0.481	0.373	0.847	0.328	0.292	0.381
BROJ	r	-0.106	0.232	-0.198	-0.031	0.150	-0.020	0.029	0.108	0.075	-0.165	-0.131	-0.192	-0.422	-0.095	-0.502
SIMPTOMA	P vrijednost	0.396	0.388	0.177	0.806	0.580	0.891	0.820	0.691	0.611	0.186	0.628	0.190	0.0004	0.726	0.0003
TRAJANJE	r	-0.208	0.084	-0.347	-0.153	0.436	-0.120	-0.212	0.372	-0.249	-0.156	0.117	-0.208	0.053	0.086	0.081
BOLESTI	P vrijednost	0.075	0.726	0.013	0.192	0.055	0.403	0.070	0.106	0.078	0.185	0.624	0.143	0.657	0.718	0.573

Tablica se sastoji od 20 ispitanika s HT-om koji su bili na terapiji (OT) i 51 ispitanika s HT-om koji nisu bili na terapiji (NT); Statistički značajne vrijednosti (P<0.0031) su osjenčene tamno sivom, a nominalno značajne vrijednosti (0.05<P>0.0031) svijetlo sivom bojom; SYS and DYS BP= sistolički i dijastolički krvni pritisak, ALL -svi ispitanici s HT-om, r= Spearmanov koeficijent korelacije

Privitak 15. Informirani pristanak

Sveučilište u Splitu
Medicinski fakultet
Universitas Studiorum
Spalatensis
Facultas Medica
Šoltanska 2, 21000 Split
Hrvatska

Doc. dr. sc. Vesna Boraska
Katedra za medicinsku biologiju
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

NAZIV PROJEKTA: Otkrivanje genetskih varijanti uključenih u razvoj bolesti štitnjače
TRAJANJE PROJEKTA: 5 godina
NAZIV USTANOVE: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Pozivamo Vas da sudjelujete u znanstvenom istraživanju „**Otkrivanje genetskih varijanti uključenih u razvoj bolesti štitnjače**". Vaši prikupljeni podaci bit će korišteni u znanstvene svrhe, s ciljem boljeg razumijevanja genetskih odrednica koje sudjeluju u razvoju bolesti štitnjače. Ova obavijest će Vam pružiti podatke čija je svrha pomoći Vam odlučiti da li želite sudjelovati u ovom znanstvenom istraživanju. Prije nego što odlučite, želimo da shvatite zašto se to istraživanje provodi i što ono uključuje. Zato Vas molimo da pažljivo pročitate ovu obavijest. Ukoliko u ovoj obavijesti ne razumijete neke riječi, molimo pitajte liječnika koji sudjeluje u ovom znanstvenom istraživanju.

Bolesti štitnjače pogađaju više od 10% populacije i time predstavljaju važan javnozdravstveni problem. Osnovni cilj ovog projekta je identificirati genetske biljege koji sudjeluju u razvoju bolesti štitnjače. Iz Vaše krvi, koja će biti uzeta samo jedanput, bit će izolirana DNA molekula (Vaš genom) iz koje će se potom odrediti sve genetske varijante (genotipovi i/ili ukupan slijed nukleotida). Usporedbom genetskih varijanti između zdravih i oboljelih pojedinaca u tzv. analizi cjelokupnog genoma pokušati ćemo istražiti njihovu povezanost s nastankom bolesti štitnjače. Analiza cjelokupnog genoma je dokazano pouzdana metoda u istraživanju genetske predispozicije složenih bolesti a bazira se na pretpostavci da sve genomske regije mogu imati jednaki utjecaj na nastanak neke bolesti. U ovom projektu bi se također prikupili Vaši anamnestički podaci, podaci o stilu života i prehrani kroz nekoliko upitnika te fiziološki i biokemijski parametri kroz mjerenja iz seruma, a sve radi sveukupnog boljeg razumijevanja nastanka bolesti štitnjače. Opisano istraživanje ima ulogu pomoći u razumijevanju temeljnih bioloških putova povezanih s funkcijom štitnjače i mehanizama nastanka bolesti štitnjače, a sve u cilju poboljšanja liječenja bolesti, odnosno, za razvoj novih prevencijskih, dijagnostičkih i terapeutičkih metoda.

Rezultati studije će biti javno dostupni tj. objavljivati će se u znanstvenim publikacijama. Vaš identitet će zauvijek ostati anoniman. Bilo kakvi usputni genetski pronalasci proizašli iz ove studije Vam se neće priopćavati. Sudjelovanje u istraživanju je dobrovoljno i ne postoji jamstvo da ćete Vi imati koristi od sudjelovanja u istraživanju. Među koristi ubraja se mogućnost da Vi i ovo istraživanje pomognete u nalaženju bolje terapije za bolesnike s istom bolesti. Rizici zbog sudjelovanja u studiji uglavnom ne postoje, osim moguće blage nelagode prilikom vađenja krvi.

Na Vama je da odlučite želite li sudjelovati ili ne. Ako odlučite sudjelovati dobit ćete na potpis ovu obavijest (jedan primjerak zadržite). Vaše sudjelovanje je dobrovoljno i možete se slobodno i bez ikakvih posljedica povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga. Nastavit ćete se dalje liječiti na način koji je uobičajen za Vašu bolest. Ako odlučite prekinuti sudjelovanje, molimo da o tome na vrijeme obavijestite glavnog istraživača i njegove suradnike.

Vaši će se osobni podaci obrađivati elektronički, a glavni istraživač i njegovi suradnici pridržavat će se interne procedure za zaštitu osobnih podataka. U bazu podataka bit ćete uneseni pomoću koda. Vašu medicinsku dokumentaciju će pregledavati glavni istraživač i njegovi suradnici. Vaše ime nikada neće biti otkriveno. Pristup dokumentaciji mogu imati predstavnici Etičkog povjerenstva u Ustanovi u kojoj se liječite (lokalno etičko povjerenstvo) i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta.

Ovo ispitivanje pregledalo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, koje je nakon uvida u određenu dokumentaciju odobrilo istraživanje. Ispitivanje se provodi u skladu sa svim primjenljivim smjernicama, čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje sudjeluju u ovom znanstvenom istraživanju, uključujući Osnove dobre kliničke prakse i Helsinšku deklaraciju.

Ako imate dodatnih pitanja vezanih uz ovo istraživanje možete se obratiti glavnom istraživaču ili Vašem liječniku:

Ime i prezime glavnog istraživača: doc. dr. sc. Vesna Boraska
Adresa: Katedra za Medicinsku biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
Broj telefona: 021-557-873

Ime i prezime glavnog suradnika: Prof. dr. sc. Ante Punda
Adresa: Zavoda za nuklearnu medicinu KBC-a Split,
Broj telefona: 021-556-101

Hvala što ste pročitali ovaj dokument i razmotrili sudjelovanje u ovom znanstvenom istraživanju.
Ova obavijest je sastavljena u skladu sa Zakonom o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 150/08) i Zakonom o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).

Srdačan pozdrav,

Vesna Boraska

Doc. dr. sc. Vesna Boraska, voditelj projekta

PRISTANAK NA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU

1. Potvrđujem da sam pročitao/pročitala obavijest za navedeno znanstveno istraživanje te sam imao/imala priliku postaviti pitanja DA / NE
2. Razumijem da je moje sudjelovanje dobrovoljno te se mogu povući iz istraživanja u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica po zdravstvenom ili pravnom pitanju DA / NE
3. Razumijem da mojoj medicinskoj dokumentaciji imaju pristup odgovorni pojedinci tj. glavni istraživač i njegovi suradnici. Dajem dozvolu tim pojedincima za pristup mojoj medicinskoj dokumentaciji. DA / NE
4. Želim sudjelovati u navedenom znanstvenom istraživanju DA / NE
5. Uz općenit pristanak na sudjelovanje, dajem i ove dodatne pristanke:
   - Da se u svrhu budućih znanstvenih istraživanja prikupljeni podaci i uzorci mogu poslati na analizu u inozemstvo, ako u Hrvatskoj ne bude postojala oprema za njihovu analizu, ali bez podataka o mojem imenu i prezimenu DA / NE
   - Da se u svrhu budućeg znanstvenog istraživanja smije očitati moja cjelokupna genetska informacija sadržana u DNA (tzv. sekvencioniranje), ali bez podataka o mojem imenu i prezimenu DA / NE
   - Da se u svrhu budućih istraživanja smije dopustiti uvid drugim skupinama istraživača u ove podatke, ali samo uz uvjet da podaci ostanu anonimni i ne mogu se ni na koji način povezati sa mnom DA / NE
   - Da se u svrhu budućih istraživanja moji genetski podaci (genotipovi i sekvenca) mogu skladištiti u svjetskim genetskim repozitorijima DA / NE

PREZIME : _____ IME: _____

DATUM ROĐENJA:_____ MJESTO ROĐENJA:_____

TELEFON (mobitel): _____

ADRESA: _____

_____ _____

Potpis sudionika u istraživanju Šifra

Povrđuje liječnik:

Datum dolaska:_____ Potpis liječnika:_____

Privitak 16. Potvrda etičkog povjerenstva 1

MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠTA U SPLITU
Etičko povjerenstvo
Split, 30. svibnja 2014.

Klasa: 003-08/14-03/0001
Ur. br: 2181-198-03-04-14-0028

MIŠLJENJE
Etičkog povjerenstva povodom prijave istraživanja:
Genome-wide association analysis of Hashimoto thyroiditis

I. Zaprimljen je zahtjev doc. dr. sc. Vesne Boraske za odobrenje znanstvenog istraživanja pod naslovom **Genome-wide association analysis of Hashimoto thyroiditis (hrv: Cjelogenomska analiza povezanosti Hashimotovog tiroiditisa)** – provedba znanstvenog istraživanja na ljudima.
Predviđeno je da ovo istraživanje započne u rujnu 2014. godine i da traje 3 godine, a provodit će se u Laboratoriju za biologiju Medicinskog fakulteta Split i Laboratoriju za biokemiju Zavoda za nuklearnu medicinu KBC Split.
Glavni cilj projekta je pomoći u razumijevanju temeljnih bioloških putova povezanih sa nastankom Hashimotovog tiroiditisa, a sve u cilju poboljšanja liječenja bolesti i razvoja novih prevencijskih, dijagnostičkih i terapeutskih metoda.

II. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu je, prilikom raspravljanja o ovom predmetu, uzelo u obzir navod iz zahtjeva podnositelja da su rizici za ispitanika minimalni te da je omjer rizika i koristi u potpunosti na strani koristi za ispitanika. Također je uzeta u obzir izjava da će identitet ispitanika (zdravog ili pacijenta) uvijek ostati anoniman.

III. Sukladno odredbi članka 16. Etičkog kodeksa Medicinskog fakulteta u Splitu Povjerenstvo je zauzelo stajalište kako je predmetno istraživanje **u skladu s odredbama Etičkog kodeksa** koje reguliraju istraživanja na ljudima u znanstvenom, istraživačkom i stručnom radu i etičkim načelima Helsinške deklaracije.

IV. Mišljenje je doneseno jednoglasno.

Predsjednik Povjerenstva:

Prof. dr. sc. Miroslav Šimunić

Dostaviti:
- doc. dr. sc. Vesna Boraska x2
- Arhiv Etičkog povjerenstva Fakulteta
- Arhiv Fakulteta

Privitak 17. Potvrda etičkog povjerenstva 2

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
ETIČKO POVJERENSTVO

Klasa: 530-02/13-01/11
Ur.br.: 2181-147-01/06/J.B.-14-2
Split, 4. lipnja 2014.g.

I Z V O D
IZ ZAPISNIKA SA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT

Doc.dr.sc. VESNA BORASKA *s* Katedre za Medicinsku biologiju Medicinskog fakulteta u Splitu uputila je Etičkom povjerenstvu KBC Split zahtjev za pregled plana ispitivanja

„Cjelogenomska analiza povezanosti Hashimotovog tiroiditisa"

koji je dobio potporu Hrvatske zaklade za znanost (HRZZ).

Dio ispitivanja planira se provoditi u Zavodu za nuklearnu medicinu u suradnji s prof.dr.sc. A. Pundom i dr.sc. V.Torlak, A.Barić,dr.med. i S.Gračan, dr.med.
Ostali suradnici: prof.dr.sc. T. Zemunik i doc.dr.sc. M. Barbalić s Medicinskog fakulteta u Splitu.

Cilj ispitivanja je :
- utvrditi specifične genske lokuse koji sudjeluju u razvoju Hashimotovog tiroiditisa, jednog od oblika hipotireoze.

Ispitanici:
-ispitanici koji boluju od Hashimotovog tiroiditisa

Metodologija:
-iz uzorka krvi ispitanika, koja se uzima samo jednom, izolirat će se DNA molekula (genom ispitanika) iz koje će se genotipizirati cjelokupni genom uz pomoć Illumina genotipizacijskih čipova i provesti cjelogenomska studija ispitanika i kontrola s ciljem otkrivanja genetskih lokusa koji sudjeluju u etiologiji bolesti Hashimotov tiroiditis
- kontrolni uzorci su uzorci već prikupljeni i pohranjeni tijekom istraživanja pod nazivom „10 001 Dalmatinac – Hrvatska biobanka: Odrednice zdravlja i bolesti u općoj i izoliranim ljudskim populacijama" kojeg provodi doc.dr.sc. Ozren Polašek na Medicinskom fakultetu u Splitu.

Nakon razmatranja zahtjeva, donijet je sljedeći

Z a k l j u č a k

Iz priložene dokumentacije razvidno je da

1. je ispitivanje **„Cjelogenomska analiza povezanosti Hashimotovog tiroiditisa"** podispitivanje koje se planira provesti u sklopu ispitivanja „Otkrivanje genetskih varijanti uključenih u razvoj bolesti štitnjače" koje je odobreno odlukom ovog Etičkog povjerenstva Klasa: 530-02/13-01/11, Ur.br. 2181-147-01/06/J.B.-13-1 od 21.03.2013.g.

2. se tijekom provođenja ispitivanja štiti identitet i prava ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12) i Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08), te da je ispitivanje usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08), pravilima dobre kliničke prakse, te pravilima Helsinške deklaracije (1964.-20013.). Etičko povjerenstvo KBC Split je suglasno s provođenjem predloženog ispitivanja u Zavodu za nuklearnu medicinu KBC Split pod uvjetom da troškovi ispitivanja ne idu na teret KBC-a Split te da se prilikom njegovog provođenja poštuju sva navedena etička načela.

Predsjednik Etičkog povjerenstva
Prof.dr.sc.Jugoslav Bagatin

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
Etičko povjerenstvo