

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Doktorski studij
Biologija novotvorina

IVANA STRIKIĆ ĐULA

EPIDEMIOLOGIJA HIPOTIREOZE, HIPERTIREOZE I PRISUSTVA
POZITIVNIH PROTUTIJELA ŠTITNJAČE U JUŽNOJ HRVATSKOJ

DOKTORSKI RAD

Split, 2023.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Doktorski studij
Biologija novotvorina

IVANA STRIKIĆ ĐULA

EPIDEMIOLOGIJA HIPOTIREOZE, HIPERTIREOZE I PRISUSTVA
POZITIVNIH PROTUTIJELA ŠTITNJAČE U JUŽNOJ HRVATSKOJ

DOKTORSKI RAD

Mentor

Prof. dr. sc. Tatijana Zemunik

Split, 2023.

*Ova doktorska disertacija je izrađena u sklopu HRZZ Projekta IP – 2019-04-2593
„Reguliranje funkcije štitne i doštitne žlijezde i homeostaze kalcija u krvi “ kojemu je
voditelj prof.dr.sc. Tatijana Zemunik.*

*Istraživanje je provedeno na Zavodu za biologiju i humanu genetiku Medicinskog fakulteta
u Splitu i Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC Split.*

ZAHVALE

Najveće zahvale upućujem profesoricu Tatijani Zemunik- bez Vašeg mentorstva ništa ne bi bilo moguće.

Vi ste me ohrabрили u najgorim trenucima i bili puni razumijevanja na čemu sam Vam vječno zahvalna. Profesorice, hvala Vam na svakoj toploj riječi, ljudskosti i znanju koje ste mi prenijeli !

Hvala mom suprugu Josipu na ljubavi, razumijevanju i apsolutnoj podršci. Hvala ti što sam ti oduvijek na prvom mjestu.

Mojoj sestri liječnici Miji zahvaljujem na pomoći u svakom trenutku . Ti si moje najveće blago!

Hvala mom bratu Ivanu Filipu, ocu Miji, baki Kati i djedu Miji, a najveću zahvalu dugujem svojoj majci Rajki kojoj je uspjeh svih nas kako profesionalni tako i privatni uvijek bio najvažniji .

Hvala Nataši, Barbari i Nikolini na iskrenom prijateljstvu i profesionalnoj podršci.

Doktorat posvećujem sinu Dorianu

„Nade obrazovanih jače su od bogatstva neukih.“ - Demokrit

SADRŽAJ

POPIS KRATICA	1
1. UVOD	3
1.1 ŠTITNJAČA	4
1.1.1 ANATOMIJA ŠTITNJAČE	4
1.2 EMBRIOLOGIJA I HISTOLOGIJA ŠTITNJAČE	5
1.3 SINTEZA I IZLUČIVANJE HORMONA ŠTITNJAČE	6
1.4 TRANSPORT I METABOLIZAM HORMONA ŠTITNJAČE	9
1.5 DJELOVANJE HORMONA ŠTITNJAČE	10
1.6 REGULACIJA FUNKCIJE ŠTITNJAČE	12
1.7 JODIRANJE SOLI U PREVENCIJI HIPERTIREOZE	12
1.8 JODNI STATUS U HRVATSKOJ	14
1.9 POREMEĆAJI FUNKCIJE ŠTITNJAČE	15
1.9.1 HIPOTIREOZA	15
1.9.2 SUBKLINIČKA HIPOTIREOZA	16
1.9.3 KLINIČKA HIPOTIREOZA	16
1.9.4 HIPERTIREOZA	17
1.9.5 SUBKLINIČKA HIPERTIREOZA	17
1.9.6 KLINIČKA HIPERTIREOZA	18
1.10 EPIDEMIOLOGIJA POREMEĆAJA RADA ŠTITNJAČE U SVIJETU	19
2. HIPOTEZA	21
3. CILJ ISTRAŽIVANJA	23
4.1 ISPITANICI	26
4.2 POSTUPCI	26
4.2.1 BIOKEMIJSKA MJERENJA	26
4.2.2 ISPITIVANE SKUPINE	27
4.3 STATISTIČKE METODE	27
5. REZULTATI	29
6. RASPRAVA	46
7. ZAKLJUČAK	52
8. SAŽETAK	54
9. SUMMARY	56
10. LITERATURA	58
11. ŽIVOTOPIS	71

POPIS KRATICA

T3 Trijodtironin

T4 Tiroksin

Tg Tireoglobulin

HPT Osovina hipotalamus-hipofiza-štitnjača (engl. *hypothalamic-pituitary-thyroid axis*)

NIS Natrij-jodidni kotransporter (engl. *Sodium-iodine symporter*)

TPO Tiroidna peroksidaza

MIT Monojodtirozin

DIT Dijodtirozin

TBG Globulin koji veže tiroksin (engl. *Thyroxine binding globulin*)

IYD Flavoproteinska dejodinaza (engl. *Iodothyrosine deiodinase*)

TSH Tireotropni hormon (engl. *Thyroid - stimulating hormone*)

MCT Prijenosnici monokarboksilata (engl. *Monocarboxylate transporter*)

OATP Prijenosnici organskih aniona (engl. *Organic anion transporting polypeptide*)

LAT Prijenosnici L tipa (neutralnih) aminokiselina (engl. *L-type amino acid transporter*)

NTCP Natrijev taurokolat polipeptidni kotransporter (engl. *Sodium taurocholate cotransporting polypeptide*)

TR Receptor hormona štitnjače (engl. *Thyroid hormone receptor*)

TRE Elementi odgovora na hormone štitnjače (engl. *Thyroid hormone response elements*)

RXR Receptor za retinoid X (engl. *Retinoid X receptor*)

TRH Tireotropin oslobađajući hormon tj. tireoliberin (engl. *Tyrotropin releasing hormone*)

fT4 Slobodni tiroksin (engl. *free thyroxine*)

fT3 Slobodni trijodtironin (engl. *free triiodothyronine*)

BMI Indeks tjelesne mase (engl. *Body mass index*)

WHO Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

UIC Koncentracija joda u urinu (engl. *Urinary iodine concentration*)

TgAt Protutijela na tireoglobulin (engl. *Thyroglobulin antibody*)

TPOAt Protutijela na peroksidazu štitnjače (engl. *Thyroid peroxidase antibody*)

1. UVOD

1.1 ŠTITNJAČA

1.1.1 ANATOMIJA ŠTITNJAČE

Štitnjača (lat. *Glandula thyroidea*) je neparna žlijezda s endokrinim lučenjem smještena u donjem dijelu vrata ispred dušnika i ispod grkljana. Makroskopski štitnjača se sastoji od desnog i lijevog režnja (lat. *lobus dexter et sinister*) koji su povezani suženjem (lat. *isthmus*) što joj daje oblik leptira ili slova H (1–3) (Slika 1).

Mikroskopski štitnjača je građena od folikula različite veličine obloženih kubičnim ili cilindričnim folikularnim epitelom. Lumen folikula sadrži proteinski sadržaj, koloid (1).

Dvije parne arterije (lat. *a. thyroidea inferior* i lat. *a. thyroidea superior*) zaslužne su za opskrbu krvlju, a u 10 % ljudi prisutna je i peta krvna žila, (lat. *a. thyroidea ima*) koja može predstavljati problem tijekom kirurških zahvata (1). Iz štitnjače krv odvođe gornje i srednje štitaste vene (lat. *v. thyroideae superiores* i *v. thyroideae mediae*) koje se ulijevaju u unutarnju jugularnu venu (lat. *v. jugularis interna*) te donja štitasta vena (lat. *v. thyroidea inferior*) koja se ulijeva u lijevu brahiocefaličnu venu (lat. *v. brachiocephalica sin.*) (1).

Masa štitnjače u normalne osobe iznosi 15-20 grama, a volumen prosječno iznosi 15-30 cm³ te je nešto veći u muškaraca nego u žena. Uz gušteraču štitnjača je najveća endokrina žlijezda u ljudskom organizmu (4). Svojim režnjevima doseže kranijalno do hvatišta sternotireoidnog mišića, dok se kaudalno režnjevi spuštaju do razine šeste hrskavice dušnika (1).

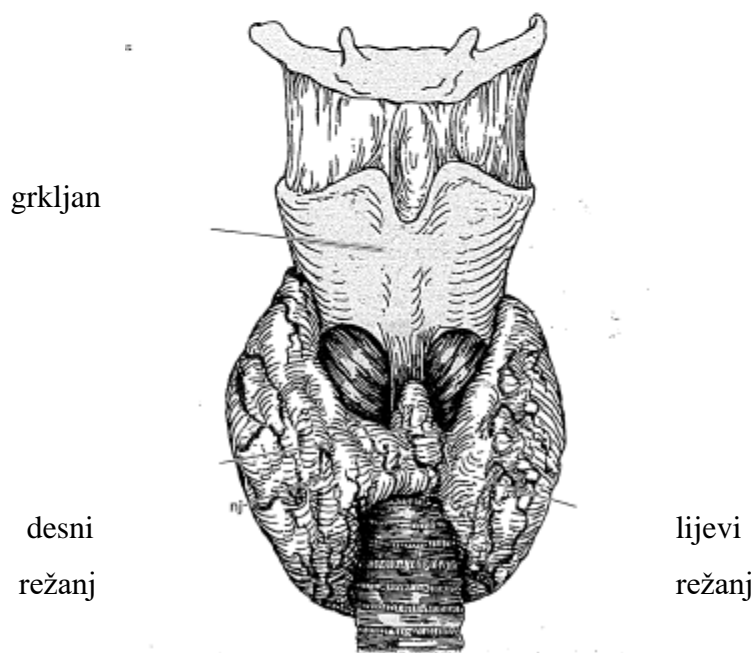
Štitnjača ima dvije ovojnice: unutarnju i vanjsku. Vanjska ovojnica (lat. *capsula fibrosa*) izdanak je srednjeg lista vezivne ovojnice vrata. Obavija žlijezdu s prednje i lateralnih strana, te se veže na stražnji lateralni dio dušnika i grkljana. Unutarnja ovojnica je njezina vlastita (1). Vezivni tračci od unutarnje ovojnice odlaze u tkivo žlijezde i oni žljezdano tkivo dijele u režnjeve. Ogranci arterija i vena štitnjače zajedno s vezivnim tračcima ulaze iz prostora između ovojnica u tkivo žlijezde (1).

Kroz štitnjaču protječe u jednoj minuti pet puta veći volumen krvi od njene mase (5).

Uz polove režnjeva štitne žlijezde nalaze se obično četiri paratireoidne žlijezde, dok se rekurentni laringealni živci protežu medijalno od lateralnih strana režnjeva (6,7).

Cervikalni ganglij odgovoran je za simpatičku inervaciju, dok parasimpatička vlakna dolaze preko srčanih i laringealnih ogranaka vagalnog živca. To su postganglijska vlakna koja djeluju na krvne žile i preko njih neposredno na štitnu žlijezdu (1).

Fizikalnim pregledom uredna štitnjača nije vidljiva niti palpabilna (1).



Slika 1. Anatomija štitnjače (8)

1.2 EMBRIOLOGIJA I HISTOLOGIJA ŠTITNJAČE

Štitnjača je endodermalnog podrijetla, a počinje se razvijati umnažanjem endoderma na granici između medijalne jezične kvržice i kopule odnosno na *foramen coecum*. Embriološki štitnjača potječe iz središnje linije epitela ždrijela, iz stražnjeg dijela embrionske usne šupljine (engl. *pharynx*) (9,10).

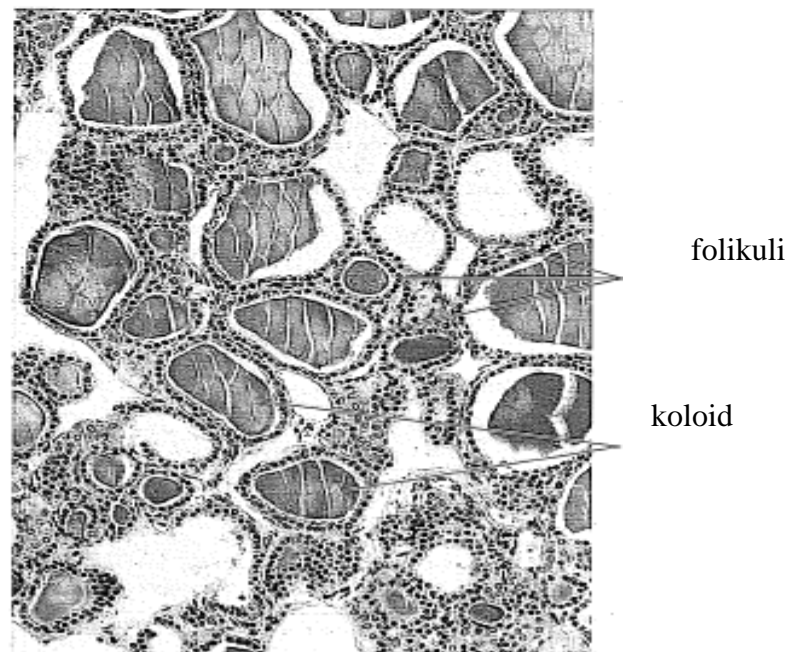
Spuštanjem središnjeg tračka stvara se izdanak (lat. *ductus thyreoglossus*), koji se proteže od *foramen caecum* na bazi jezika pa do istmusa štitnjače.

Završni dio izdanka (lat. *ductus thyreoglossus*) čini tijelo štitnjače (11). Tijekom daljnjeg razvoja taj kanal gubi lumen i nestaje. U malog broja ljudi lumen ne iščezne u potpunosti, zaostaje kao (lat. *lobus pyramidalis*) ili akcesorne žlijezde.

Štitnjača je prekrivena fibroznom kapsulom iz koje se pružaju septe u žljezdano tkivo koje dijele žlijezdu u režnjeve. Mikroskopski gledano svaki režanj se sastoji od osnovnih jedinica folikula. Tkivo štitnjače je građeno od velikog broja folikula različite veličine i obloženo jednoslojnim folikularnim epitelom. Ovisno o funkcionalnoj aktivnosti štitnjače, folikularni epitel može biti cilindrični, pločasti ili kubični. Što je aktivnost žlijezde veća folikule će

izgrađivati cilindrične stanice, a ako je žlijezda manje aktivna prevladavat će pločasti ili kubični epitel (8,12) (Slika 2).

Unutrašnjost odnosno lumen folikula ispunjen je koloidom koji doprinosi ukupnoj masi štitnjače. Glavni sastojak koloida je glikoprotein tireoglobulin (Tg) prekursor hormona štitnjače. Štitnjača sadrži i parafolikularne ili C stanice, koje su uključene u folikularni epitel ili su umetnute između folikula, a luče hormon kalcitonin koji sudjeluje u regulaciji kalcija u krvi (13).



Slika 2 Histološki prikaz građe štitnjače (8)

1.3 SINTEZA I IZLUČIVANJE HORMONA ŠTITNJAČE

Normalna fiziologija štitnjače objedinjuje procese koji su uključeni u sintezu hormona unutar štitnjače, njihov prijenos u krvotok, djelovanje i metabolizam unutar perifernih tkiva te regulacijske mehanizme kojim održavaju normalnu isporuku hormona (9). Glavna uloga štitne žlijezde je lučenje dvaju hormona: trijodtironina (T3) i tiroksina (T4), a pohranjeni su u koloidu i vezani za tireoglobulin, veliki glikoprotein relativne molekularne mase oko 330 kDa (5,14).

Sinteza hormona štitnjače je ovisna o dovoljnim količinama joda koji je sastavni dio tiroksina (L-3,5,3',5'-tetrajodtironin, T4) i trijodtironina (L-3,5,3'-trijodtironin, T3), također ovisi o normalnom metabolizmu joda unutar žlijezde i o sintezi receptorskog proteina za jod, tireoglobulina. Tiroksin (T4) i trijodtironin (T3) razlikuju se po broju atoma joda (Slika 1.3.) Hormoni štitnjače se sastoje od fenilnog prstena, koji je eterskom vezom vezan na molekulu tirozina. Oba hormona imaju dva atoma joda na prstenu tirozina, a razlika između njih je u tome što T4 ima dva atoma joda na svom fenilnom prstenu, a T3 ima samo jedan (15).

Hormoni štitnjače su izuzetno važni za optimalno funkcioniranje organizma jer imaju veliki utjecaj na brzinu metabolizma, na regulaciju stvaranja i resorpcije kostiju, imaju ulogu u razvoju i funkciji smeđeg i bijelog masnog tkiva, ali i u diferencijaciji stanica u maternici (15). Intenzitet metabolizma se može povećati 60 - 100% iznad normalnih vrijednosti, a u tom slučaju se povećava i sinteza bjelančevina kao i razgradnja, rast kod djece, a u slučaju nedostatka hormona štitnjače doći će do smanjenja bazalnog metabolizma za 40 - 50% ispod normalne vrijednosti (16).

Jod je neophodan za sintezu hormona štitnjače, a unosimo ga hranom u obliku jodida. Tjedne potrebe su oko 1 mg, a godišnje 50 mg. U Hrvatskoj je donesen zakon o obveznom jodiranju kuhinjske soli s dodatkom od 25 mg KI /kg soli (17).

Jod se u gornjem dijelu tankog crijeva reducira u jodid (J) nakon oralne ingestije, a u roku od sat vremena se apsorbira 90 % jodida. Koncentracija jodida intracelularno je veća 25 - 30 puta od koncentracije u plazmi (18).

T4 i T3 nastaju iz aminokiseline tirozina, regulacija i nadzor lučenja hormona štitnjače su ključni u održavanju stalne koncentracije hormona u krvi, a pod kontrolom su osi hipotalamus - hipofiza - štitnjača (engl. *hypothalamic - pituitary - thyroid axis*, HPT). Tireoglobulin se sintetizira u folikularnim stanicama i izlučuje se u lumen folikula, a njegova sinteza započinje na hrapavoj endoplazmatskoj mrežici stanica, potom se u endoplazmatskoj mrežici i Golgijevom kompleksu dodaju ugljikohidrati, zaključno se iz sekretornih mjehurića tireoglobulin izlučuje u lumen folikula (8). Prijenos jodida iz krvi u folikularne stanice je drugi korak u sintezi hormona, a odvija se uz pomoć sunosača (engl. *symporter*) natrija i jodida koji kroz bazalnu membranu u unutrašnjost stanice prenosi dva iona natrija i jedan ion jodida. U krvi je manje jodida nego u folikularnim stanicama, stoga energija za prijenos jodida protiv koncentracijskog gradijenta dolazi iz natrijsko - kalijске ATP - azne crpke koja izbacuje natrij iz stanice. Postiže se niska koncentracija natrija u stanici i omogućava se olakšani transport natrija u stanicu, a time i jodida. Sljedeći korak je oksidacija jodida djelovanjem tiroidne

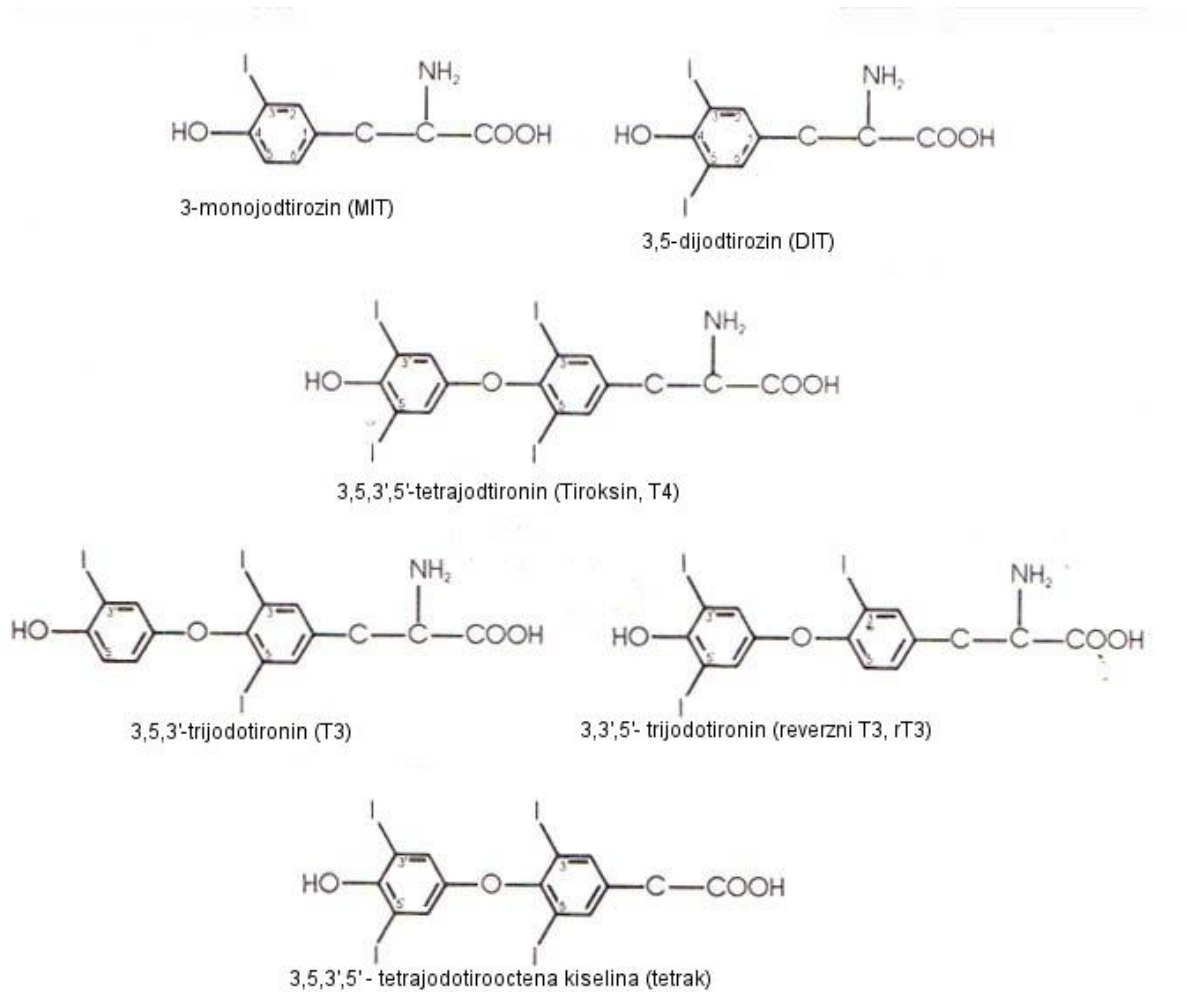
peroksidaze (TPO) i njegov transport iz folikularnih stanica u lumen folikula s pomoću ionskog nosača zvanog pendrin (8).

Završna faza uključuje jodiranje tirozinskih ostataka koji su vezani na tireoglobulin, što katalizira tiroidna peroksidaza. Nakon toga se T3 i T4 izlučuju u krvotok. Monojodtirozin (MIT) nastaje vezanjem jednog atoma joda na tirozin, dok vezanjem drugog joda nastaje dijodtirozin (DIT). Trijodtironin (T3) nastaje spajanjem jednog MIT-a i jednog DIT-a, a tiroksin (T4) nastaje spajanjem dvaju DIT-a, a zatim postaju dio velike molekule tireoglobulina. Jodtirozini uz peroksidazu se oksidacijski kondenziraju, a reakcija se odvija unutar tireoglobulinske molekule i daje jodtironine uključujući T3 i T4 (Slika 3.) (8).

Nakon sinteze, hormoni se pohranjuju u lumenu folikula štinjače, a svaka molekula Tg sadrži oko 30 molekula T4 i nekoliko molekula T3 (5). Pohranjena količina hormona je dovoljna za 2-3 mjeseca (15). Izdanci u obliku pseudopodija koji se nalaze na apikalnoj strani tireocita obavijaju male dijelove koloida, na taj način stvore pinocitozne mjehuriće s kojima se stapaju proteaze lizosoma koji oslobađaju T3 i T4. Jodirani tirozini (MIT i DIT) se oslobađaju tokom razgradnje Tg, a jod se opet oslobađa djelovanjem flavoproteinske dejodinaze (engl. *Iodothyrosine deiodinase*, IYD) i koristi za ponovnu sintezu hormona (5,15).

Pinocitozom folikulnog koloida se oslobađaju aktivni hormoni i stvaraju se koloidne kapljice.

Fagolizosome čine kapljice koje se spajaju s tireoidnim lizosomima, a iz njih se tireoglobulin oslobađa hidrolizom uz pomoć proteaza (5,15).



Slika 3. Strukturne formule tiroksina, njegovih preteča (prekursora) i metabolita (9).

1.4 TRANSPORT I METABOLIZAM HORMONA ŠTITNJAJE

U folikularnim stanicama tiroksin T4 i trijodtironin T3 odcijepi se od tireoglobulina, otpuštaju se u krvotok, zatim se vežu za prijenosne bjelancevine, a najvažnija je TBG (engl. *Thyroxine binding globulin*) koja ima visoki afinitet, ali mali kapacitet. TBG prenosi oko 75% cirkulirajućeg T4 i nešto manji postotak T3.

Hormoni štitnjače ne difundiraju slobodno preko stanične membrane, već su im za prijenos preko membrane neophodni transporteri, tj. specifični prijenosnici. TPO veže jod na aminokiselinske ostatke na tireoglobulin (Tg), pritom dolazi do sinteze hormona štitnjače pretežito tiroksina (T4) uz manje količine trijodtironina (3).

Daljnijom stimulacijom receptora zbog vezanja tireotropina (engl. *Thyroid - stimulating hormone*, TSH) dolazi do otpuštanja hormona u cirkulaciju. Nakon izlaska u cirkulaciju većina

hormona veže se za proteine nosače, a ostatak hormona 0,03 % T4 i 0,3% T3 ostaju slobodni u cirkulaciji i čine fiziološki aktivne oblike hormona (fT3 i fT4) (3).

Nekoliko je transportnih proteina poput prijenosnika monokarboksilata, MCT8 i MCT10 (engl. *Monocarboxylate transporter*, MCT), polipeptida koji prenose organske anione (engl. *Organic anion transporting polypeptide*, OATP) prijenosnika neutralnih aminokiselina (engl. *L-type amino acid transporter*, LAT) i natrijevog taurokolat polipeptidnog kotransportera (engl. *Sodium taurocholate cotransporting polypeptide*, NTCP) (3).

1.5 DJELOVANJE HORMONA ŠTITNJAJE

Hormoni štitne žlijezde utječu na gotovo svaki organ, a ključnu ulogu imaju u održavanju bazalnog metabolizma (19–21). Utječu na stanično disanje, sazrijevanje tkiva, ukupan utrošak energije i na metabolite poput vitamina i hormona (22).

Regulacija stanične funkcije hormonima štitnjače se ostvaruje kroz dva mehanizma: genski i negenski.

Kada se hormoni štitnjače vežu na određene receptore u jezgri stanica regulira se proces genske transkripcije i time dolazi do metaboličkog djelovanja hormona štitnjače, što smatramo genskim mehanizmom aktivnosti. Vezanje hormona T3 za specifične receptore u jezgri ciljnih stanica podrazumijeva primarno djelovanje hormona štitnjače. Jezgreni receptori hormona štitnjače (engl. *Thyroid hormone receptor*, TR) pripadaju obitelji jezgrenih receptora u koju ubrajamo i steroide, vitamin D i retinoide (22).

Geni koji kodiraju receptore su THRA i THRB, a THRA kodira receptor hormona štitnjače alfa (TRalfa), a THRB kodira receptor hormona štitnjače beta (TRbeta).

Ovi geni kodiraju četiri aktivne izoforme receptora (TRalfa1, TRalfa2, TRbeta1 i TRbeta2), od kojih TRalfa1, TRbeta1 i TRbeta2 vezuju hormone štitnjače uz 10-ak puta veći afinitet za T3 u odnosu na T4 (afinitet T3 :T4 je 10:1).

Ekspresija TRbeta 2 je uglavnom ograničena na hipofizu (23), a TRbeta 1 je pretežno eksprimirana u bubrezima, mozgu, štitnjači i jetri (19,22).

TR moduliraju transkripciju vezanjem specifičnih nukleotidnih sekvenci DNA koji su elementi odgovora na hormone štitnjače (engl. *thyroid hormone response elements*, TRE).

Nakon prepoznavanja TRE, TR stvaraju heterodimere s receptorom za retinoid X (engl. *Retinoid X receptor*, RXR), a time se značajno povećava afinitet vezivanja TR za TRE što dovodi do aktivacije transkripcije (5).

Vežanje hormona štitnjače za receptore na staničnoj membrani i u citoplazmi podrazumijeva negenski mehanizam, a neovisan je o učincima hormona na transkripciju gena. Negensko djelovanje hormona štitnjače ima utjecaj na koncentraciju triglicerida (24), glukoze u krvi, tjelesne temperature i frekvenciju pulsa (25,26). Također, imaju utjecaj i na aktivnost mitohondrija pa je i proizvodnja energije unutar stanice ovisna o tome (25,26).

Integralni membranski receptor integrin alfa Vbeta3 sadrži domenu kojom veže hormone T3 i T4 i aktivira biokemijski mehanizam i signalne puteve unutar stanice (15). Mitohondriji posreduju u djelovanju hormona na metabolizam stanice i imaju utjecaj na oksidacijski metabolizam. Također, djelovanje hormona je posredovano staničnom membranom i endoplazmatskim retikulom, koji imaju utjecaj na djelovanje Ca²⁺ ATP –aze i transcelularni prolaz supstrata (15).

Vežanje na jedan ili više intracelularnih receptora označava primarno djelovanje hormona koji se potom vežu za na specifična regulacijska mjesta u kromosomima i na taj način dolazi do pojačane genske ekspresije (19).

U hipertireozu gdje su povišene koncentracije hormona štitnjače, ubrzan je opći metabolizam, smanjene su razine kolesterola, moguć je gubitak težine, a povišena je lipoliza i glukoneogeneza (19). Naprotiv, u hipotireozu je smanjena razina energije, povećana je razina kolesterola, smanjena je lipoliza, a to uvijek uzrokuje nakupljanje masti u jetri (19). Hormoni štitnjače utječu na metabolizam ugljikohidrata, ubrzavaju ulazak glukoze u stanice te povećavaju apsorpciju ugljikohidrata iz gastrointestinalnog trakta. Stanični metabolički enzimi su pod utjecajem hormona štitnjače (5).

Tjelesna masa je ovisna o razini hormona štitne žlijezde pa ako je razina hormona štitnjače povišena tjelesna masa je smanjena, a ako je razina hormona snižena pojedinac je sklon nakupljanju kilograma (27).

Guyton i Hall su opisali pozitivnu korelaciju između razine TSH i indeksa tjelesne mase (engl. *Body Mass Indeks*, BMI) ili opsega struka (5,28).

Hormoni štitnjače utječu i na metabolizam masti, lipidi se mobiliziraju iz masnog tkiva pa se zalihe masti smanjuju (29).

Hormoni štitnjače povećavaju količine enzima u tijelu, a vitamini su dio enzima i koenzima pa ukoliko povećano lučenje hormona štitnjače ne prati povećanje vitamina može doći do manjka vitamina, a manjak vitamina poput vitamina D može dovesti do autoimunih poremećaja štitnjače poput Hashimoto tireoiditisa ili Gravesove bolesti (5,30).

1.6 REGULACIJA FUNKCIJE ŠTITNJAČE

Regulacija funkcije štitnjače je izuzetno važan i složen proces, a dva opća mehanizma su: supratireoidni i intratireoidni. Medijator supratireoidne regulacije je TSH (9).

Normalna aktivnost metabolizma u tijelu je ovisna o lučenju točno određene količine hormona štitnjače, a za to je zaslužan mehanizam negativne povratne sprege koji djeluje preko hipotalamusa i adenohipofize.

TSH kontrolira lučenje hormona štitnjače i luči ga hipofiza, a razinu TSH nadzire hormon tireoliberin koji oslobađa tireotropin (engl. *thyrotropin releasing hormone*, TRH), iz hipotalamusa. Povišenu koncentraciju hormona štitnjače u krvi prepoznaju hipotalamus i hipofiza, posljedično dolazi do kočenja sekrecije TRH, a time i TSH regulacijskim mehanizmom negativne povratne sprege kojim se održava stalna koncentracija hormona štitnjače u krvi (12). Smanjenje koncentracije hormona štitnjače će dovesti do porasta lučenja TSH i tireotropnog otpuštajućeg hormona (TRH). Izlučivanjem TSH, medijatora supratireoidne regulacije, iz tireotropnih stanica adenopohipofiza nadzire aktivnost štitne žlijezde (12).

TSH je heterodimer, ima dvije podjedinice: α -podjedinicu, koju dijeli s drugim tropinima i β -podjedinicu, koja je specifična za TSH, a upravo ona određuje sposobnost vezanja za TSH receptor. U sintezi i lučenju TSH ključnu ulogu ima TRH hipotalamički hormon koji potiče lučenje TSH, čime ujedno potiče sintezu hormona štitnjače, ubrzava metabolizam, pojačava sintezu nukleinskih kiselina i bjelančevina (12).

Povišene koncentracije hormona štitne žlijezde djeluju supresivno na hipotalamičku i hipofiznu razinu.

Pozitivnom povratnom spregom i aktivacijom TRH iz hipotalamusa počinje lučenje TSH.

Tireoidni hormoni (T3 i T4) inhibiraju sekreciju TRH i TSH negativnom povratnom spregom. Normalna bioaktivnost TSH je ovisna o njegovom glikoziranju, a to zahtijeva aktivnost TRH preko receptora na tireotrofu. Na disfunkciju osi hipotalamus hipofiza - štitna žlijezda ukazuje nam promjena razine TSH u krvi (5).

1.7 JODIRANJE SOLI U PREVENCIJI HIPERTIREOZE

Jod je neophodan element u štitnjači, a njegov nedostatak može prouzrokovati gušavost, čvorove i hipotireozu, srčane probleme, ali i kretinizam (31).

Prema preporukama Svjetske zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) dnevne potrebe joda su 90 - 150 μg (32,33), a u stanjima poput trudnoće ili dojenja dnevne potrebe su još i veće: u trudnoći 220 - 250 μg , a u dojenju 250 - 290 μg dnevno.

Jodiranje soli u 1990. godini prema naputku WHO unaprijedilo je i poboljšalo status joda u Sjedinjenim Američkim državama, dok se u Hrvatskoj provodi još od 1953. godine. U Europi prevalencija hipotireoze je 3 - 5%, u USA 3 - 7%, a u općoj populaciji 0 - 3% (34). Učestalija je u pacijenata s autoimunim bolestima poput celijakije, dijabetesa ili kod pacijenata s Down sindromom, dok je pak niži rizik od hipotireoze prisutan kod pušača i kod umjerene konzumacije alkohola (35,36). Neke studije govore o nasljednoj (genetičkoj) komponenti koja utječe na serumsku koncentraciju TSH od 65% i koncentraciju slobodnog tiroksina od 23% do 65% (37).

Jod je kemijski element, tj. mikroelement – halogen, neophodan za sintezu hormona štitne žlijezde te je prisutan u Zemljinoj kori i u priobalju (38).

Manjak joda je veliki javnozdravstveni problem, a smatra se da oko dvije milijarde ljudi živi u krajevima gdje je nedostatna količina joda (39).

Jod je esencijalan element, potrebe za njim su male, međutim mora se unositi svakodnevno putem hrane u organizam, jer se ne može sam sintetizirati.

WHO je 1990. godine donijela odluku o jodiranju soli koja je jednostavna, ali efikasna metoda za uspostavu adekvatnog jodnog statusa (40).

Kuhinjska sol je neizostavan dio svakodnevne pripreme jela, a količina konzumacije je veća od dnevne potrebe organizma tj. veća od 5g/dan soli (40).

Sol koristimo kao začim da bi poboljšali okus jela, a također sol je i jedna vrsta konzervansa i kao takvu ju nalazimo u gotovoj ili polugotovoj hrani poput: pašteta, suhomesnatih proizvoda, sireva, namaza i sl.

Kruh je dio svakodnevne prehrane i također je izvor kuhinjske soli (40).

Kako bi utvrdili koncentraciju joda u organizmu koriste se četiri metode: određujemo stopu gušavosti i koncentracije tireoglobulina te TSH, uz određivanje koncentracije joda u urinu.

Promjene u stopi gušavosti ukazuju na manjak joda u ishrani u periodu oko mjesec dana, dok tireoglobulin ukazuje na srednji odgovor (manjak unatrag tjedan do mjesec dana), a urinarni jod je osjetljiv pokazatelj nedavnog unosa joda (manjak unutar nekoliko dana) (41).

Serumski Tg raste uz stimulaciju TSH, a masa štitnjače je povećana u područjima endemske gušavosti. Razina cirkulirajućeg hormona utječe na koncentraciju TSH u serumu, a to govori o unosu joda. TSH novorođenčeta je osjetljiv na promjene u koncentraciji joda, ako je količina joda dovoljna manje količine Tg se luče u cirkulaciju. Prospektivne studije ukazuju na povezanost koncentracije Tg i izloženosti jodu, a poboljšanje funkcije štitnjače je primjetno u tromjesečnom periodu (42).

Hipotireoza je najčešće praćena povećanjem TSH, osim (39) ako uzrok hipotireoze nije u poremećenoj osi hipofiza – hipotalamus (39). Hipotireoza može biti praćena s gušavošću, pri čemu posljedično dolazi do povećanja žlijezde (39).

U populacijama kod kojih je zapažen izniman manjak joda, a unos se naglo poveća doći će do jodom inducirane hipertireoze, iako je ukupna količina unesenog joda 100 - 200 µg (41).

1.8 JODNI STATUS U HRVATSKOJ

Nacionalni programi jodiranja soli su značajno poboljšali jodni status u Hrvatskoj. U periodu tijekom drugog svjetskog rata endemska gušavost je bila prisutna u gotovo 50% populacije, a u selu Rude u okolici Zagreba prevalencija gušavosti je iznosila 85% u školskoj populaciji. Kretinizam je bio zabilježen u 2,3% populacije, a prva regulacija obaveznog jodiranja soli je uvedena 1953. godine u količini od 10 mg kalijeveg jodida (KI) po kilogramu soli (43). Blagi nedostatak jodinizacije je uočen 1990. godine pa je Hrvatska 1996. godine uvela preventivnu zakonsku mjeru obaveznog jodiranja u količini od 18 - 23 mg joda (KI) po kilogramu soli čime je povećala jodiranje soli za upotrebu kod ljudi i životinja (44,45).

Usljedile su nacionalne studije provedene u periodu od 2002. - 2009. godine koje su potvrdile zadovoljavajući jodni status Hrvatske populacije. Studija provedena 2015. godine također je potvrdila zadovoljavajući jodni status, jer je utvrđen UIC (od engl. *urinary iodine concentration*) u školskoj populaciji od 205 µg/L (44).

Đurić i suradnici su u istraživanju iz 2011. godine primijetili da je unos soli u Hrvatskoj u oba spola dvostruko veći od očekivanog, a dokazali su i statistički značajnu povezanost unosa kuhinjske soli i indeksa tjelesne mase (46).

U najnovijoj studiji iz 2022. godine provedenoj u domu za starije i nemoćne osobe u Zagrebu s 204 starija ispitanika, učestalost hipotireoze iznosila je 0,5%, a subkliničke hipertireoze 1,5%. Učestalost pozitivnih TPOAt u žena u subkliničkoj hipotireozu iznosila je 77% u starijih i 67% u mlađih žena (ukupno 19,9% u starijih i 14,3% u mlađih žena). Zaključno, subklinička hipotireoza je najčešći poremećaj funkcije štitnjače, a najveća učestalost zapažena je kod starijih žena (47).

Probiri na poremećaje štitne žlijezde predstavljaju dobru metodu putem koje se dijagnosticiraju kongenitalna oboljenja. U slučaju kliničke sumnje na hipotireozu provodi se testiranje čime je obuhvaćeno 75% novorođenčadi s potvrđenom dijagnozom, dok se 25% novorođenčadi pokaže pozitivno na probiru odmah po rođenju. Testovi probira se obavljaju prije otpusta iz bolnice, između drugog i petog dana nakon rođenja. Iz pete novorođenčeta se

uzima kapilarni uzorak krvi i kapne na posebni papir. Nakon što se uzorak osuši na sobnoj temperaturi analizira se u laboratoriju. Probir se ponekad može ponoviti nakon dva tjedna, a incidencija dijagnosticirane kongenitalne hipotireoze nakon drugog probira (kada novorođenče ima dva tjedna) iznosi 1:30 000 (48).

Probir na kongenitalnu hipotireozu je u Hrvatskoj uveden 1985.godine.

1.9 POREMEĆAJI FUNKCIJE ŠTITNJAJE

1.9.1 HIPOTIREOZA

Hipotireoza je jedan od češćih endokrinoloških poremećaja funkcije štitnjače, a češća je kod žena i u starijoj populaciji (49,50), očituje se sniženom koncentracijom tiroksina (T3) i trijodtironina (T4) (51).

Hipotireoza podrazumijeva manjak hormona štitne žlijezde, a klinički simptomi variraju od gotovo nikakvih do onih poput konstipacije, suhe kože, problema s težinom, usporenosti, blijede kože (52).

Hipotireoza može biti kongenitalna ili stečena, primarna, sekundarna, tercijarna i periferna. Kongenitalna hipotireoza je prirođena, a uzrok je disgeneza tj.ektopični smještaj štitnjače, ageneza ili hipoplazija štitnjače. Poremećaj sinteze tireoidnih hormona također može biti uzrok hipotireoze, dok je centralna hipotireoza povezana s poremećajem u hipofizi koja se manifestira nedostatkom ostalih hormona koje luči hipofiza rjeđe zastupljena (53).

Hashimotov tireoiditis je česti uzrok stečene hipotireoze, a klinički može biti prisutno difuzno uvećanje štitnjače, dok je histološki vidljiva difuzna limfocitna infiltracija uz prisustvo Hürthleovih (Askanazy) stanica. Antitireoidni lijekovi uz antiepileptike, litij i pretjeran ili nedovoljan unos joda mogu uzrokovati stečeni hipotireoidizam (54).

Primarni poremećaji štitne žlijezde su najčešće autoimunog podrijetla poput Hashimotovog tireoiditisa, dok ablacija štitnjače kirurškim putem ili primjenom radioaktivnog joda i radioterapija također mogu uzrokovati hipotireozu. Kod primarne hipotireoze razine TSH su povišene, a razine hormona T3 i T4 su niske. Još uvijek se ne zna točan mehanizam koji je u podlozi autoimunog tireoiditisa, ali pretpostavlja se da genski i okolišni čimbenici imaju važnu ulogu u njegovom nastanku. Znamo da nedostatak vitamina D i nedostatak selena uz umjerenu konzumaciju alkohola, kao okolišni čimbenici, mogu dovesti do autoimunog tireoiditisa (54). Kod sekundarne hipotireoze izazvane promjenama hipotalamusa ili hipofize razina TSH je snižena, a niske su i razine hormona T3 i T4. U slučaju nedovoljnog lučenja TRH u

hipotalamusu može doći do tercijalne hipotireoze, a ponekad trauma i infiltracijske bolesti mogu biti uzrok.

Najteži oblik hipotireoze je kretinizam i miksedemska koma, dok je najčešći urođeni poremećaj kongenitalna hipotireoza. Intelektualne poteškoće su najčešća posljedica nepravovremenog liječenja takvog stanja (48). Stoga je izuzetno važna pravovremena dijagnoza - neophodno je utvrditi razinu hormona štitnjače odmah po rođenju djeteta.

Nadomjesna terapija levotiroksinom (sintetskim T4) je adekvatna terapija hipotireoze (5).

Prema težini ili kliničkom stanju hipotireoza može biti klinička i subklinička.

1.9.2 SUBKLINIČKA HIPOTIREOZA

Subkliničku hipotireozu definiramo povišenim vrijednostima TSH (blago do umjereno), a vrijednostima slobodnog T4 i T3 unutar referentnog intervala (55). Otprilike 70% pacijenata sa subkliničkom hipotireozom nema simptome (49), a simptomi koje možda mogu imati nisu toliko specifični poput: slabosti, osjeta hladnoće, povećane težine ili pak zatvora (56,57).

Subklinička hipotireoza je stanje koje prethodi kliničkoj hipotireozu .

U područjima gdje je zadovoljavajuća koncentracija jodida zapažena je veća prevalencija subkliničke hipotireoze, a češća je u žena i starijih ljudi (59, 60).

Kronični autoimuni tireoiditis u kojem su povišena antitireoidna protutijela, protutijela na tiroglobulin (TgAt) i antimikrosomska ili tzv. protutijela na peroksidazu štitnjače (TPOAt) smatramo najčešćim uzrokom hipotireoze. Najčešći komorbiditeti u subkliničkoj hipotireozu su povećani rizik od ateroskleroze u žena starije dobi i infarkta miokarda (59).

1.9.3 KLINIČKA HIPOTIREOZA

Kliničku hipotireozu definiramo kao stanje povišene koncentracije TSH i snižene koncentracije T4 (fT4). Predstadij kliničke hipotireoze je subklinička hipotireoza. Kliničke manifestacije najčešće variraju, dok kod oboljelih može doći do pada metabolizma u iznosu od 35 - 45 % uz glavobolju i umor (60). Težina je najčešće u porastu oko 10% zbog zadržavanja vode i soli, hormon leptin je ključni faktor koji sudjeluje u povećanoj proizvodnji masnog tkiva odgovoran za energetske homeostazu (61,62). U hipotireozu je veći osjet hladnoće zbog smanjenja produkcije topline, koža je hladna, suha uz moguću pojavu miksedema, od probavnih tegoba najčešći je zatvor (63). Također, česta je i mentalna usporenost uz simptome trnaca i ukočenosti koji se mogu povezati s nedostatkom vitamina B12. Prema istraživanju Jabbar i sur. 40,5% hipotireoidnih ispitanika imalo je manjak kobalamina (64).

1.9.4 HIPERTIREOZA

Hipertireoza je stanje u kojem je povećana sinteza, izlučivanje i djelovanje hormona štitne žlijezde. U laboratorijskim parametrima smanjena je koncentracija TSH koji ima visoku osjetljivost, a povišene su koncentracije fT3 i fT4. U dijagnostici hipertireoze dodatno se koristi i ultrazvuk (65).

Gravesova ili Basedovljeva bolest, toksični adenom i toksična multinodularna guša su najčešći uzroci hipertireoze (66), dok su rjeđi uzroci hiperemeza trudnoće, tireoiditis uzrokovan lijekovima ili postpartalni tireoiditis (65).

Glavni simptomi kod oboljelih od hipertireoze su: gubitak na težini, povećani apetit, nemir, pojačano znojenje, tahikardija, amenoreja, smanjen libido, a klasičan nalaz je pojava brzog i finog tremora ispruženih prstiju. Kod pojedinaca je moguća i promjena osobnosti uz emocionalnu nestabilnost. Kod Gravesove bolesti specifični simptom je oftalmopatija uz dispneju i dermatopatiju.

U starijoj populaciji prevalencija iznosi od 0,4 - 2% (67–69). U Whickham studiji srednja godišnja incidencija hipertireoze u žena je 0,8 / 1000, bez zabilježenih novih slučajeva kod muškaraca (70). Studija u Švedskoj govori o većoj incidenciji Gravesove bolesti u dobi između 20 - 49 godina (42). Kusić i suradnici napominju da je tireotoksikoza u Hrvatskoj 10 puta češća kod žena nego kod muškaraca, a u područjima s neadekvatnim unosom joda Gravesova bolest je najčešći uzrok hipertireoze (71).

1.9.5 SUBKLINIČKA HIPERTIREOZA

Subkliničku hipertireozu obilježava snižena razina TSH u serumu uz normalnu vrijednost fT3 i fT4. Subkliničku hipertireozu možemo podijeliti u dvije kategorije: jedna kategorija je ona u kojoj je razina TSH niža, ali ju možemo detektirati (0,1 - 0,4 mIU/ L) i drugu kategoriju u kojoj TSH nije mjerljiv tj. razina je manja od 0,1 mIU/L (72). Endogeni uzroci subkliničke hipertireoze su Gravesova bolest ili funkcionalni adenom štitne žlijezde, a može biti i rezultat prekomjerne terapije u slučajevima hipotireoze. Postporođajni tireoiditis je najčešće subakutan uz prolazni nalaz supresije TSH (73). Često se subklinička hipertireoza očituje nespecifičnim simptomima i znakovima, a pacijenti srednje dobi ili mlađi najčešće znaju imati simptome pojačane adrenergičke aktivnosti. U istraživanju provedenom na 23 pacijenta u dobi od 43 (+/- 9) godina kojima je dijagnosticirana subklinička hipertireoza pronađena je veća

incidencija palpitacija, tremora, znojenja uz općenito lošije zdravstveno stanje, u odnosu na usporednu kontrolnu skupinu eutireoidnih pacijenata (74).

Kod starijih pacijenata, važnost subkliničke hipertireoze je veća, jer je veća šansa za razvoj srčane aritmije (75). Prevalencija subkliničke hipertireoze u kliničkim studijama je 2 - 16% (76), a prevalencija endogene subkliničke hipertireoze u starijih od 70 godina koji žive u područjima s nedostatnim unosom joda može iznositi čak 15% (77).

Moguća je progresija subkliničke hipertireoze u kliničku hipertireozu. U jednoj prospektivnoj studiji 3% žena starijih od 60 godina s dijagnozom subkliničke hipertireoze uz početne razine TSH od 0,1 - 0,4 mIU/L razvile su kliničku hipertireozu u periodu od 41 mjesec (78). S druge strane 27% žena s razinom TSH nižom od 0,1 mIU/L je tek kroz dvije godine progrediralo u kliničku hipertireozu čime možemo zaključiti da je veća šansa za progresijom u slučajevima kada je razina TSH niža (79).

Pacijenti stariji od 65 godina kojima je dijagnosticirana subklinička hipertireoza imaju veću šansu za srčani udar u odnosu na eutireoidne ispitanike (80), također imaju veći rizik za aritmije atriya i zastoj srca (74,81). U velikoj prospektivnoj studiji provedenoj u Danskoj subklinička hipertireoza je povezana s povišenim rizikom za smrtnost, a čak se smatra da je vodeći uzrok povišene incidencije smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka (80).

Pacijenti koji su na terapiji levotiroksinnatrijem mogu razviti subkliničku hipertireozu (82).

U presječnoj studiji žena s endogenom subkliničkom hipertireozom (TSH razina 0,01 - 0,1 mIU/L) one koje su bile u postmenopauzi imale su značajno nižu razinu mineralizacije u femoralnoj i lumbalnoj regiji kostura, dok su one u predmenopauzi imale manje smanjenje mineralizacije u femoralnoj regiji u odnosu na eutireoidne ispitanike (83).

Terapija poput antitireoidnih lijekova ili radioaktivnim jodom mogu poboljšati simptome ili kardiovaskularne parametre, ali za sada nema kontroliranih studija koje nam mogu dokazati koliki je dugotrajni učinak terapije i da li terapija reducira rizik od smrtnosti (84,85).

1.9.6 KLINIČKA HIPERTIREOZA

Kliničku hipertireozu karakterizira snižena razina TSH uz povišene vrijednosti fT3 i fT4, a prevalencija u populaciji iznosi 2 - 5% (86,87). Najčešći uzrok uz Gravesovu bolest je multinodozna toksična struma i solitarni toksični adenom (88). Kliničke manifestacije ovise o dobi pacijenta, komorbiditetima ili spolu. Stariji pacijenti su skloniji kardiovaskularnim komplikacijama

1.10 EPIDEMIOLOGIJA POREMEĆAJA RADA ŠTITNJAČE U SVIJETU

Endokrinološki poremećaji funkcije štitnjače su najučestaliji u populaciji te uz šećernu bolest predstavljaju veliki javno zdravstveni problem u cijelom svijetu, pa čak i u Africi (89–91). Gotovo jedna trećina svjetske populacije živi u područjima nedostatnog unosa joda (92). U područjima gdje je dnevni unos joda $< 50 \mu\text{g}$ gušavost je endemska, međutim kada dnevni unos padne ispod $25 \mu\text{g}$ dolazi do prirodene hipotireoze. Prevalencija prirodene hipotireoze iznosi 1: 2500-4000 novorođene djece i najčešći je uzrok mentalne zaostalosti (93). Stoga je novorođenački probir koji je dio je rutinskih testiranja neupitne važnosti (94). Poremećaji štitnjače su najučestaliji kod žena u dobi od 20 - 45 godina, posebno u trudnoći (49,95,96). U Europi je prevalencija nedijagnosticirane subkliničke hipotireoze 4,11%, a kliničke hipotireoze 0,65 % , dok ukupna prevalencija iznosi 4,70% (97).

Prevalencija hipotireoze u studijama provedenim u Sjevernoj Europi, Japanu i USA iznosi između 0,6 - 12 na 1000 žena i 1,3 i 4,0 na 1000 muškaraca, a prevalencija je veća među starijima u populaciji (67). Prevalencija kliničke hipotireoze iznosi 7% od 558 ispitivanih u Nizozemskoj u dobi između 85 i 89 godina (68). U područjima smanjene jodne nedostatnosti niža je prevalencija (98,99). Velika populacijska studija iz Ujedinjenog Kraljevstva govori o incidenciji primarne hipotireoze u žena od 3,90 i 4,89 na 1000 žena u periodu između 1993. i 2001. godine, dok je incidencija kod muškaraca u porastu i iznosi od 0,65 do 1,01 na 1000 muškaraca u godini (100,101).

Prevalencija hipertireoze u žena je između 0,5% i 2% i češća je oko deset puta u ženskoj populaciji nego u muškoj u područjima sa zadovoljavajućom koncentracijom joda (101).

U NHANES III studiji prevalencija subkliničke hipertireoze je veća u ispitanika u dobi između 20-39 godina i u onih starijih od 79 godina (102). Postotak ispitanika sa serumskim koncentracijama TSH $< 0.4 \text{ mIU/L}$ je značajno veći kod žena nego kod muškaraca. Pripadnici crne rase imaju značajno niže razine TSH u serumu, a s time imaju i višu prevalenciju subkliničke hipertireoze (0,4%) u odnosu na bijelce (0,1%) ili Meksičke Amerikance (0,3%).

U Americi gotovo 20 milijuna odraslih ljudi ima nekakav oblik poremećaja štitnjače, a većina je potpuno bez saznanja o tome (103). U Američkoj populaciji primijećene su razlike između pojedinih etničkih grupa, dok u Europi utjecaj na disfunkciju štitnjače ima jodni status (104).

U studijama provedenim u Škotskoj godišnja incidencija hipertireoze iznosi 0,77/1000 u žena i 0,14/1000 u muškaraca (105). Afrika je područje s umjerenim do teškim nedostatkom joda, a 25% svih poremećaja štitne žlijezde je upravo u tom dijelu svijeta (106).

Najčešći poremećaj štitnjače u studiji provedenoj u Somaliji je sindrom eutireoidne bolesti (58,8%), primarna hipotireoza (15,4%), subklinička hipotireoza (12,5 %), hipertireoza (7,6%), i subklinička hipertireoza (5,7%) (91).

Prema studiji provedenoj 2011. godine prevalencija subkliničke hipotireoze u Libiji je 2,3% (107), prevalencija kliničke hipotireoze je 6,18% (108), dok je u Saudijskoj Arabiji čak 47,34% (109).

2. HIPOTEZA

Hipoteze ove studije su:

U našoj populaciji žene imaju veću prevalenciju svih poremećaja rada štitne žlijezde uključujući hipotireozu i hipertireozu (subkliničke i kliničke varijante) i pozitivnog nalaza na prisustvo protutijela na štitnu žlijezdu .

Ispitanici u skupinama s bilo kojim oblikom disfunkcije štitne žlijezde (subkliničke i kliničke hipotireoze i hipertireoze) su starije životne dobi u odnosu na eutireoidne.

Poremećaji štitne žlijezde utječu na indeks tjelesne mase s očekivano većom tjelesnom masom u skupini kliničke hipotireoze, a nižom u skupini kliničke hipertireoze.

Velik udio poremećaja funkcije štitne žlijezde u svim skupinama je nedijagnosticiran.

Ispitanici s pozitivnim nalazom na prisustvo protutijela na štitnu žlijezdu imaju veći omjer izgleda za neki od poremećaja štitne žlijezde.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni ciljevi:

Glavni cilj istraživanja je prikazati epidemiološku sliku poremećaja štitne žlijezde u hrvatskoj populaciji i odrediti stvarnu prevalenciju subkliničke i kliničke hipotireoze i hipertireoze i eutireoidnih ispitanika s pozitivnim nalazom na prisustvo protutijela na štitnu žlijezdu (TgAt i TPOAt) . Od posebnog je interesa utvrditi udio nedijagnosticiranih poremećaja štitne žlijezde u svakoj od navedenih skupina.

Sporedni ciljevi:

Sporedni ciljevi bili su odrediti udio žena i muškaraca u svakoj istraživanoj skupini, odrediti dobnu starost i težinu ispitanika u svakoj ispitivanoj skupini i eventualne razlike među njima, te odrediti omjere izgleda za ispitivane skupine.

4. MATERIJALI I METODE

4.1 ISPITANICI

U ovoj presječnoj studiji provedenoj u hrvatskoj populaciji uzorak su bili odrasli ispitanici volonteri u dobi od 18 do 98 godina koji potječu iz tri hrvatske kohorte: grad Split (CROATIA_Split), otok Korčula (CROATIA_Korčula) i otok Vis (CROATIA_Vis). Ispitanici su regrutirani projektom „10 001 Dalmatinac“ koji je dio programa Hrvatska biobanka (110). Tijekom regrutacije ispitanika prikupljeni su uzorci plazme i pohranjeni na -80°C. Uzorci su iskorišteni za mjerenje vrijednosti hormona i protutijela štitne žlijezde. U provedenoj studiji inicijalno je uključeno 4736 ispitanika. Isključili smo 332 ispitanika, kod kojih je nedostajao podatak o statusu hormona štitne žlijezde. Nadalje, isključili smo i dvoje ispitanika koji nisu imali podatak za spol. Nakon isključenja za analizu su preostala 4402 ispitanika.

Svi ispitanici su potpisali informirane pristanke, a za ovo istraživanje dobivena je dozvola Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split (2181-198-03-04/10-11-0008, 2181-198-03-04-19-0022 i : 2181-147-01 /06/M.S.-19-2).

Izračunata je post-hoc analiza snage studije zasebno za svaku ispitanu skupinu pacijenata u odnosu na ukupni broj ispitanika. Snagu studije smo izračunali pomoću on-line dostupnog kalkulatora snage studije (<http://powerandsamplesize.com>). Za određivanje snage studije su nam bile potrebne sljedeće vrijednosti; ukupni broj ispitanika u našoj kohorti, prevalencija bolesti u našoj kohorti te prevalencija bolesti u populaciji (određena pregledom literature), uz pretpostavljenu razinu značajnosti od 0,05. Izračunata snaga studije bila je preko 99% za svaku ispitanu skupinu (klinička i subklinička hipotireoza, klinička i subklinička hipertireoza te eutireoza s pozitivnim nalazom protutijela na štitnu žlijezdu).

4.2 POSTUPCI

4.2.1 BIOKEMIJSKA MJERENJA

Hormoni kao i protutijela štitne žlijezde u plazmi ispitanika određeni su imunoesej metodom na potpuno automatiziranom instrumentu Biomedica Liaison XL Chemiluminescence Analyzer.

Koristili smo in vitro testove za kvantifikaciju Tg (REF 311861), TSH (REF 311211), fT3 (REF311531), fT4 (REF 311611), TgAt (REF 311711) i, TPOAt (REF 311701).

Rasponi referentnih vrijednosti za pojedine mjerene parametre iznose: Tg 0,2-50 ng/mL, TSH 0,3-3,6 mIU/L, fT3 3,39-6,47 pmol/L, fT4 10,29-21,88 pmol/L, TgAt 5-100 IU/ml i TPOAt 1-16 IU/mL. Biokemijska mjerenja su izvedena u Biokemijskom laboratoriju Zavoda za Nuklearnu medicinu, KBC Split.

4.2.2 ISPITIVANE SKUPINE

Eutireoza je definirana vrijednostima TSH, fT3 i fT4 unutar referentnog intervala, uz odsutnost pozitivnih protutijela.

Ispitanici s vrijednostima sva tri hormona unutar referentnog intervala uz prisustvo pozitivnih protutijela (pozitivni TPOAt i/ili TgAt) grupirani su u skupinu eutireoze s prisutnim pozitivnim protutijelima.

Subkliničku hipotireozu definirali smo vrijednostima TSH >3.6 mIU/L, vrijednostima fT3 i fT4 unutar referentnog intervala, dok smo kliničku hipotireozu definirali vrijednostima TSH > 3.6 mIU, fT3 ≤ 6.47 pmol/L i fT4 <10.29 pmol/L.

Subkliničku hipertireozu definirali smo vrijednostima TSH < 0.3 mIU/L, vrijednostima fT3 i fT4 unutar referentnih intervala, dok smo kliničku hipertireozu definirali vrijednostima TSH < 0.3 mIU/L, vrijednostima fT3 ≥ 3.39 pmol/L i vrijednostima fT4 >21.88 pmol/L.

U ovako definiranim skupinama korištene su granične vrijednosti za TSH navedene u uputama za kitove. Međutim, s obzirom na klinička iskustva, napravljene su i dvije dodatne analize za skupinu subkliničke hipotireoze u kojima su kao gornje granične vrijednosti za TSH uzete $>4,0$ mIU/L i TSH >10.0 mIU/L, s vrijednostima fT3 i fT4 unutar referentnih intervala.

4.3 STATISTIČKE METODE

χ^2 -test ili Fisherov test korišten je za analiziranje kategoričkih varijabli sa svrhom utvrđivanja statistički značajnih razlika između grupa (distribucija po spolu, pozitivan nalaz protutijela, prethodno postavljena dijagnoza, prevalencija nedijagnosticiranih poremećaja štitne žlijezde i pušenje). Za analizu kontinuiranih varijabli korištena je ANOVA ili Kruskal–Wallis test kako bi utvrdili postoji li statistički značajna razlika između skupina (godine starosti i tjelesna težina). Jednostavna univarijatna logistička regresija korištena je kako bi se izračunali omjeri izgleda za dihotomne zavisne varijable koje su pokazale statistički značajne razlike među grupama (spol, pozitivan nalaz protutijela i prethodno postavljena dijagnoza). Kod spola, provedeno je 5 modela logističke regresije, po jedan za svaku ispitivanu skupinu kao zavisnu varijablu (npr. subklinička hipotireoza, kodirana sa 0/1), a nezavisna varijabla je bila spol, gdje je muški spol uzet kao referentni nivo. Ovim modelom su se utvrdili omjeri izgleda žena, u odnosu na muškarce, za poremećaje rada štitne žlijezde. Dodatno, svih 5 modela kontrolirano je na zbunjujući utjecaj dobi uključujući ovu varijablu u višestruki model logističke regresije. Kod nalaza protutijela, provedeno je također 5 modela logističke regresije, po jedan za svaku ispitivanu skupinu kao zavisnu varijablu (npr. subklinička hipotireoza, kodirana sa 0/1), a

nezavisna varijabla je bila nalaz protutijela, gdje je negativan nalaz uzet kao referentni nivo. Ovim modelom su se utvrdili omjeri izgleda ispitanika s pozitivnim nalazom protutijela za poremećaje rada štitne žlijezde. Dodatno, svih 5 modela kontrolirano je na zbunjujući utjecaj spola i dobi tako što su se ove dvije varijable uključile u višestruki model logističke regresije. Naposljetku, kod dijagnoze, provedeno je 5 modela logističke regresije, po jedan za svaku ispitivanu skupinu kao nezavisnu varijablu npr. subklinička hipotireoza, kodirana sa 0/1, gdje je 0 uzeta kao referentni nivo, a zavisna varijabla je bila prethodno postavljena dijagnoza. Ovim modelom su se utvrdili omjeri izgleda pojedinih kliničkih skupina za prethodno postavljanje dijagnoze. Dodatno, svih 5 modela kontrolirano je na zbunjujući utjecaj spola i dobi tako što su se ove dvije varijable uključile u višestruki model logističke regresije. Razina značajnosti postavljena je na 0,05. Statistička analiza provedena je koristeći program R (Zaklada za statističko računarstvo, Beč, Austrija) (111).

5. REZULTATI

U studiju smo uključili 4402 ispitanika, 2700 (61,3%) žena i 1702 (38,7%) muškaraca. Srednja dob je iznosila 53 godine kod žena i 54 godine kod muškaraca (SD 15,3; 15,8). Među ispitanicima bilo je 2878 (65,4%) eutireodnih, 773 ispitanika (17,6%) eutireodnih s pozitivnim protutijelima, 326 (7,4%) u subkliničkoj hipotireozii, 131 (3%) u kliničkoj hipotireozii, 47 (1,1%) u subkliničkoj hipertireozii dok ih je 7 (0,2%) bilo u kliničkoj hipertireozii kada je kao gornja referentna granica uzeta vrijednost TSH od 3,6 mIU/L (Tablica 1). Kada je kao gornja referentna granica uzeta vrijednost TSH od 4,0 mIU/L bilo je 2948 (66,97%) ispitanika u eutireozii, 800 (18,17%) eutireoidnih ispitanika s pozitivnim protutijelima, 227 (5,16%) u subkliničkoj hipotireozii, 117 (2,66%) u kliničkoj hipotireozii, 47 (1,1%) u subkliničkoj hipertireozii dok ih je 7 (0,2%) bilo u kliničkoj hipertireozii (Tablica 2). Kada je kao gornja referentna granica uzeta vrijednost TSH od 10,0 mIU/L bilo je 3048 (66,24%) ispitanika u eutireozii, 888 (20,17%) eutireoidnih ispitanika s pozitivnim protutijelima, 14 (0,32%) u subkliničkoj hipotireozii, 22 (0,5%) u kliničkoj hipotireozii, 47 (1,1%) u subkliničkoj hipertireozii dok ih je 7 (0,5%) bilo u kliničkoj hipertireozii (Tablica 3). Sukladno podizanju gornje referentne vrijednosti za TSH smanjuje se broj ispitanika u subkliničkoj hipotireozii, a raste broj ispitanika u eutireozii i u eutireozii s pozitivnim protutijelima. Kada je kao gornja referentna granica za TSH uzeta vrijednost od 10,0 mIU/L smanjio se i broj ispitanika u kliničkoj hipotireozii. Nadalje, podizanjem gornje referentne vrijednosti za TSH sa 3,6 mIU/L preko 4 mIU/L do 10 mIU/L smanjuje se broj ispitanika s pozitivnim protutijelima u subkliničkoj hipotireozii (132 (40,5%), 105 (46,3%), 11 (78,6%)) kao i u kliničkoj hipotireozii (73 (55,7%), 70 (59,8%), 17 (77,3%)). S povećanjem gornje referentne vrijednosti za TSH do 4 mIU/L najprije poraste broj ispitanika s postavljenom dijagnozom, a zatim povećanjem gornje referentne vrijednosti za TSH do 10 mIU/L smanjuje se broj ispitanika u skupini subkliničke hipotireoze (24 (7,4%), 21(9,3%), 0 (0%)) i kliničke hipotireoze (8 (6,1%), 8 (6,8%), 0 (0%)).

Opisna statistika za sve analizirane parametre: spol, dob, težinu, hormone štitnjače, Tg, pozitivna TgAt i /ili TPOAt protutijela, dijagnozu, terapiju i lijekove koji mogu ometati rad štitnjače u cjelokupnom uzorku ispitanika i unutar pojedine skupine prikazana je u Tablicama 1, 2 i 3.

Tablica 1 . Kliničke karakteristike ispitanika (uz gornju referentnu vrijednost za TSH od 3,6 mIU/L)

	Ukupno	Eutireoza	Eutiroidni s pozitivnim protutijelima	Klinička hipertireoza	Subklinička hipertireoza	Klinička hipotireoza	Subklinička hipotireoza
N (%)	4402	2878 (65,4%)	773 (17,6%)	7 (0,2%)	47 (1,1%)	131 (3%)	326 (7,4%)
Žene (%)	2700 (61,3%)	1620 (56,3%)	539 (69,7%)	3 (42,9%)	36 (76,6%)	103 (78,6%)	231 (70,9%)
Dob	53,4 (15,5)	53,2 (15,4)	53,6 (15,3)	56,71 (15,3)	55,7 (17,1)	56,72 (14,6)	52,02 (17,1)
Težina	77,3 (67,4; 88)	78 (67,4; 89,1)	76,1 (67,5; 86,1)	77,1 (67,8; 87,1)	76,3 (70,7; 87,3)	73,5 (65,3; 84,9)	75,1 (66,5; 86,5)
TSH	1,6 (1,1; 2,5)	1,47 (1,1; 2,1)	1,7 (1,2; 2,4)	0,04 (0,03; 0,22)	0,08 (0,03; 0,16)	5,78 (4,2; 8,5)	4,2 (3,9; 5,3)
fT3	4,4 (4,2; 4,8)	4,4 (4,3; 4,8)	4,4 (4,2; 4,8)	6,9 (6,1; 7,9)	5,3 (4,4; 6,2)	3,7 (3,3; 3,9)	4,3 (3,9; 4,7)
fT4	12,9 (11,9; 14,1)	13,1 (12,1; 14,1)	13 (12,1; 14,2)	25,2 (22,1; 27,1)	15,1 (12,7; 18,3)	9,9 (8,9; 10,1)	11,9 (10,9; 12,9)
Tg	9,7 (4,9; 15,9)	9,9 (5,4; 15,6)	8,9 (2,7; 16,2)	6,2 (0,8; 19,9)	8,1 (1,7; 21,5)	10,2 (4,9; 21,1)	10,5 (4,95; 16,8)
Pozitivan TPOAt (%)	932 (21,1%)	0 (0%)	679 (87,8%)	4 (57,1%)	16 (34%)	67 (51,1%)	127 (39%)
Pozitivan TgAt (%)	576 (13,1%)	0 (0%)	405 (52,4%)	2 (28,6%)	12 (25,5%)	46 (35,1%)	86 (26,4%)
Pozitivan TPOAt i/ili TgAt	1044 (23,7%)	0 (0%)	773 (100%)	4 (57,1%)	18 (38,3%)	73 (55,7%)	132 (40,5%)
Prethodno postavljena dijagnoza (%)	151 (3,4%)	0 (0%)	48 (6,2%)	2 (28,6%)	8 (17,02%)	8 (6,1%)	24 (7,4%)
Terapija (%)	99 (2,3%)	0 (0%)	35 (4,5%)	2 (28,6%)	7 (14,9%)	7 (5,3%)	17 (5,2%)
Lijekovi koji mogu utjecati na rad štitnjače	41 (0,9%)	26 (0,9%)	7 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	3 (0,9%)

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (standardna devijacija), medijan (donji kvartil, gornji kvartil) ili kao frekvencije (postoci). fT3, slobodni trijodtironin; fT4, slobodni tiroksin; Tg, tireoglobulin; TgAt, protutijela na tireoglobulin; TPOAt, protutijela na peroksidazu štitnjače; TSH, tireotropin.

Tablica 2. Kliničke karakteristike ispitanika (uz gornju referentnu vrijednost za TSH od 4,0 mIU/L)

	Ukupno	Eutireoza	Eutireoidni s pozitivnim protutijelima	Klinička hipertireoza	Subklinička hipertireoza	Klinička hipotireoza	Subklinička hipotireoza
N (%)	4402	2948 (66,97%)	800 (18,17%)	7 (0,2%)	47 (1,1%)	117 (2,66%)	227 (5,16%)
Žene (%)	2700 (61,3%)	1661 (56,34%)	562 (70,25%)	3 (42,9%)	36 (76,6%)	93 (79,49%)	165 (72,69%)
Dob	53,4 (15,5)	53,08 (15,48)	53,51 (15,34)	56,71 (15,3)	55,7 (17,1)	56,83 (14,55)	52,78 (17,21)
Težina	77,3 (67,4; 88)	78 (63,7; 89)	76,1 (67,4; 86)	77,1 (67,8; 87,1)	76,3 (70,7; 87,3)	73,45 (65,3; 85,28)	75,55 (67,4; 86,5)
TSH	1,6 (1,1; 2,5)	1,49 (1,09; 2,13)	1,74 (1,18; 2,51)	0,04 (0,03; 0,22)	0,08 (0,03; 0,16)	6,17 (4,71; 9,11)	4,72 (4,19; 6,13)
fT3	4,4 (4,2; 4,8)	4,4 (4,3; 4,8)	4,4 (4,2; 4,8)	6,9 (6,1; 7,9)	5,3 (4,4; 6,2)	3,7 (3,2; 3,9)	4,2 (3,9; 4,7)
fT4	12,9 (11,9; 14,1)	13 (12,1; 14,1)	13 (12,03; 14,1)	25,2 (22,1; 27,1)	15,1 (12,7; 18,3)	9,9 (8,9; 10,1)	11,9 (10,9; 12,9)
Tg	9,7 (4,9; 15,9)	9,9 (5,4; 15,6)	8,9 (2,9; 16,2)	6,2 (0,8; 19,9)	8,1 (1,7; 21,5)	10,2 (4,7; 21,55)	10,4 (3,6; 17,2)
Pozitivan TPOAt (%)	932 (21,1%)	0 (0%)	705 (88,1%)	4 (57,1%)	16 (34%)	64 (54,7%)	101 (44,5%)
Pozitivan TgAt (%)	576 (13,1%)	0 (0%)	416 (52%)	2 (28,6%)	12 (25,5%)	45 (38,5%)	75 (33%)
Pozitivan TPOAt i/ili TgAt	1044 (23,7%)	0 (0%)	800 (100%)	4 (57,1%)	18 (38,3%)	70 (59,8%)	105 (46,3%)
Prethodno postavljena dijagnoza (%)	151 (3,4%)	0 (0%)	49 (6,1%)	2 (28,6%)	8 (17,02%)	8 (6,8%)	21 (9,3%)
Terapija (%)	99 (2,3%)	0 (0%)	36 (4,5%)	2 (28,6%)	7 (14,9%)	7 (6%)	14 (6,2%)
Lijekovi koji mogu utjecati na rad štitnjače	41 (0,9%)	27 (0,9%)	7 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	2 (0,9%)

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (standardna devijacija), medijan (donji kvartil, gornji kvartil) ili kao frekvencije (postoci). fT3, slobodni trijodtironin; fT4, slobodni tiroksin; Tg, tireoglobulin; TgAt, protutijela na tireoglobulin; TPOAt, protutijela na peroksidazu štitnjače; TSH, tireotropin.

Tablica 3. Kliničke karakteristike ispitanika (uz gornju referentnu vrijednost za TSH od 10,0 mIU/L)

	Ukupno	Eutireoza	Eutireoidni s pozitivnim protutijelima	Klinička hipertireoza	Subklinička hipertireoza	Klinička hipotireoza	Subklinička hipotireoza
N (%)	4402	3048 (66,24%)	888 (20,17%)	7 (0,2%)	47 (1,1%)	22 (0,5%)	14 (0,32%)
Žene (%)	2700 (61,3%)	1726 (56,6%)	633 (71,3%)	3 (42,9%)	36 (76,6%)	19 (86,4%)	11 (78,6%)
Dob	53,4 (15,5)	53,01 (15,6)	53,52 (15,35)	56,71 (15,3)	55,7 (17,1)	57,41 (11,15)	57,14 (18,33)
Težina	77,3 (67,4; 88)	78 (67,3; 89)	76 (67,4; 86)	77,1 (67,8; 87,1)	76,3 (70,7; 87,3)	78,4 (68,6; 83,9)	79,2 (64,3; 88,05)
TSH	1,6 (1,1; 2,5)	1,51 (1,11; 2,21)	1,86 (1,21; 2,84)	0,04 (0,03; 0,22)	0,08 (0,03; 0,16)	16,1 (12,63; 39,65)	13,1 (11,5; 25,93)
fT3	4,4 (4,2; 4,8)	4,4 (4,3; 4,8)	4,4 (4,2; 4,8)	6,9 (6,1; 7,9)	5,3 (4,4; 6,2)	3,1 (2,9; 3,35)	4,45 (3,8; 4,9)
fT4	12,9 (11,9; 14,1)	13 (12,1; 14,1)	12,9 (11,9; 14,1)	25,2 (22,1; 27,1)	15,1 (12,7; 18,3)	8,5 (7,7; 9)	12,05 (10,9; 13,1)
Tg	9,7 (4,9; 15,9)	9,9 (5,4; 15,6)	8,9 (2,73; 16,65)	6,2 (0,8; 19,9)	8,1 (1,7; 21,5)	12,5 (2,33; 46,08)	10,2 (2,63; 25,58)
Pozitivan TPOAt (%)	932 (21,1%)	0 (0%)	789 (88,9%)	4 (57,1%)	16 (34%)	16 (72,7%)	11 (78,6%)
Pozitivan TgAt (%)	576 (13,1%)	0 (0%)	476 (53,6%)	2 (28,6%)	12 (25,5%)	13 (59,1%)	10 (71,4%)
Pozitivan TPOAt i/ili TgAt	1044 (23,7%)	0 (0%)	888 (100%)	4 (57,1%)	18 (38,3%)	17 (77,3%)	11 (78,6%)
Prethodno postavljena dijagnoza (%)	151 (3,4%)	0 (0%)	59 (6,6%)	2 (28,6%)	8 (17,02%)	0 (0%)	0 (0%)
Terapija (%)	99 (2,3%)	0 (0%)	44 (5%)	2 (28,6%)	7 (14,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Lijekovi koji mogu utjecati na rad štitnjače	41 (0,9%)	28 (0,9%)	8 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (standardna devijacija), medijan (donji kvartil, gornji kvartil) ili kao frekvencije (postoci). fT3, slobodni trijodtironin; fT4, slobodni tiroksin; Tg, tireoglobulin; TgAt, protutijela na tireoglobulin; TPOAt, protutijela na peroksidazu štitnjače; TSH, tireotropin.

U Tablici 4 prikazana je postavljena dijagnoza po pojedinim funkcionalnim skupinama štitnjače ovisno o provedenom/neprovedenom kirurškom zahvatu i korištenoj terapiji. Veći je broj ispitanika s postavljenom dijagnozom kod kojih nije proveden kirurški zahvat. U skupini ispitanika u eutireozi s pozitivnim protutijelima, subkliničkoj i kliničkoj hipotireozi prevladava dijagnoza Hashimotovog tiroiditisa, dok u skupini subkliničke i kliničke hipertireoze prevladavaju ispitanici kod kojih je provedena terapija s I-131 ili thyrotoxicosis factitia.

Tablica 4. Distribucija unosa terapije za poremećaje štitne žlijezde unutar skupina i prethodno postavljene dijagnoze

Terapija	Eutireoza s pozitivnim protutijelima	Klinička Hipertireoza	Subklinička hipertireoza	Klinička hipotireoza	Subklinička hipotireoza	
Dijagnoza sa djelomičnom ili potpunom tiroidektomijom	Nadomjestak hormona štitnjače	3 (Gravesova bolest/Hashimoto tireoiditis s nodularnom strumom)	0	1 (Gravesova bolest)	0	1 (Nodularna guša)
	Antitireoidni lijekovi	0	0	0	0	0
Dijagnoza bez kirurgije	Bez terapije	4 (Hashimoto tireoiditis s nodularnom strumom)	0	0	0	4 (Nodularna guša)
	Zamjena za tireoidni hormon	32 (Hashimoto tireoiditis)	2 (nakon I-131 terapije/thyrotoxicosis factitia)	5 (nakon I-131 terapije)	7 (Hashimoto tireoditis)	16 (Hashimoto tireoiditis)
	Antitireoidni lijekovi	0	0	1 (Gravesova bolest)	0	0
	Bez terapije	9 (Hashimoto tireoditis)	0	1 (Gravesova bolest)	1 (Hashimoto tireoditis)	3 (Hashimoto tireoditis)

Podaci su prikazani kao učestalost (dijagnoza).

Veća prevalencija eutireoze s pozitivnim protutijelima ($p < 0,001$), subkliničke hipertireoze ($p = 0,034$) subkliničke hipotireoze ($p < 0,001$) i kliničke hipotireoze ($p < 0,001$) zapažena je kod žena, dok je kod muškaraca zapažena veća prevalencija eutireoze ($p < 0,001$) (Tablica 5).

Od 2700 žena analiziranih u ovoj studiji, 1049 ih je bilo u dobi od 50 godina ili mlađe (srednja životna dob bila je 37,3 godine u eutireoidnih ispitanica, 36 i 34,4 godine u onih u kliničkoj i subkliničkoj hipertireozu, 37 i 35,7 godine u onih u kliničkoj i subkliničkoj hipotireozu, a 38 godina u eutireoidnih s pozitivnim protutijelima).

Tablica 5. Distribucija po spolu unutar skupina

	Eutireoza	Eutireoza_s Pozitivnim protutijelima	Klinička hipertireoza	Subklinička hipertireoza	Klinička hipotireoza	Subklinička hipotireoza
Žene	1620 (56,3%)	539 (69,7%)	3 (42,9%)	36 (76,6%)	103 (78,6%)	231 (70,9%)
Muškarci	1258 (43,7%)	234 (30,3%)	4 (57,1%)	11 (23,4%)	28 (21,4%)	95 (29,1%)
Zastupljenost unutar žena %	60%	20%	0,1%	1,3%	3,8%	8,6%
Zastupljenost unutar muškaraca %	73,9%	13,7%	0,2%	0,6%	1,6%	5,6%
<i>p</i> -vrijednost	<0,001^a	<0,001^a	0,441 ^b	0,034^a	<0,001^a	<0,001^a

^a χ^2 -test, ^b Fisherov test. Podaci su izraženi u postotcima. Označene vrijednosti predstavljaju statistički značajne p - vrijednosti

Ispitanici u subkliničkoj hipotireozi ($p < 0,001$), kliničkoj hipotireozi ($p < 0,001$) i subkliničkoj hipertireozi ($p = 0,017$) imali su veću prevalenciju pozitivnih protutijela u usporedbi s ukupnim uzorkom (Tablica 6).

Ispitanici u eutireozi s pozitivnim protutijelima ($p < 0,001$), kliničkoj hipertireozi ($p = 0,022$), subkliničkoj hipertireozi ($p < 0,001$) i subkliničkoj hipotireozi ($p < 0,001$) imali su veću prevalenciju prethodno postavljene dijagnoze poremećaja štitnjače u odnosu na cjelokupni uzorak ispitanika (Tablica 6).

Tablica 6. Razlike unutar pojedinih skupina funkcije štitnjače u odnosu na prisustvo pozitivnih protutijela i prethodno postavljenu dijagnozu te prevalencija nedijagnosticiranih poremećaja štitnjače.

Funkcionalne skupine štitnjače	Pozitivna protutijela			Prethodno postavljena dijagnoza			Prevalencija nedijagnosticiranih tireoidnih poremećaja
	Ne	Da	<i>p</i> -vrijednost	Ne	da	<i>p</i> -vrijednost	
Ukupno	3358 (76.3%)	1044 (23.7%)		4251 (96.6%)	151 (3.4%)		
Eutireoza	2878 (100%)	0 (0%)		2878 (100%)	0 (0%)		
Eutireoza s pozitivnim protutijelima	0 (0%)	773 (100%)		725 (93.8%)	48 (6.2%)	<0.001 ^a	16.5%
Klinička hipertireoza	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0.058 ^b	5 (71.4%)	2 (28.6%)	0.022 ^b	0.1%
Subklinička hipertireoza	29 (61.7%)	18 (38.3%)	0.017 ^a	39 (83%)	8 (17%)	<0.001 ^b	0.9%
Klinička hipotireoza	58 (44.3%)	73 (55.7%)	<0.001 ^a	123 (93.9%)	8 (6.1%)	0.089 ^b	2.8%
Subklinička hipotireoza	194 (59.5%)	132 (40.5%)	<0.001 ^a	302 (92.6%)	24 (7.4%)	<0.001 ^a	6.9%

^a χ^2 -test, ^b Fisherov test. Podaci su prikazani u obliku postotka

Dob je pokazala normalnu distribuciju. Ispitanici u skupini kliničke hipotireoze bili su stariji u odnosu na ispitanike u sukliničkoj hipotireozi ($p=0,041$) (Tablica 7).

Težina prati normalnu raspodjelu i nema statistički značajne razlike u težini između pojedinih skupina.

Tablica 7. Dob i težina unutar pojedine funkcionalne skupine

Funkcionalne skupine štitnjače	Dob		Težina			
	N	Srednja vrijednost (SD)	<i>p</i> -Vrijednost	N	Medijan (q1, q3)	<i>p</i> -Vrijednost
Ukupno	4402	53,4 (15,5)		4057	77,3 (67,4; 88)	
Eutireoza	2881	53,2 (15,4)		2797	78 (67,4; 89,1)	
Eutireoza s pozitivnim protutijelima	770	53,6 (15,3)		758	76,1 (67,5; 86,1)	
Klinička hipertireoza	7	56,7 (15,3)	0,041 ^a	6	77,1 (67,8; 87,05)	0,134 ^b
Subklinička hipertireoza	47	55,7 (17,1)		45	76,3 (70,7; 87,3)	
Klinička hipotireoza	131	56,7 (14,6) *		128	73,5 (65,3; 84,9)	
Subklinička hipotireoza	326	52,02 (17,1) *		323	75,1 (66,5; 86,5)	

^a ANOVA, ^b Kruskal–Wallis test, * ukazuje na statistički značajne razlike između skupina. Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (standardna devijacija) ili medijan (donja kvartila, gornja kvartila).

Logistički model s muškim spolom kao referentnim otkriva da su žene imale 47% manju vjerojatnost za eutireozu u odnosu na muškarce. Također, žene su imale 1,57 puta veću vjerojatnost da razviju eutireozu s pozitivnim protutijelima, 2,1 puta veću vjerojatnost za subkliničku hipertireozu, 2,37 puta veću vjerojatnost za kliničku hipotireozu i 1,58 puta veću vjerojatnost za subkliničku hipotireozu (Tablica 8).

Ispitivanjem prisutnosti pozitivnih protutijela, uočili smo da su ispitanici s pozitivnim protutijelima imali 2,01 puta veću vjerojatnost za subkliničku hipertireozu, 4,3 puta veću vjerojatnost za kliničku hipotireozu i 2,36 puta veću vjerojatnost za subkliničku hipotireozu u odnosu na ispitanike bez prisustva pozitivnih protutijela (Tablica 8).

S druge strane, ispitanici u skupini eutireoze s pozitivnim protutijelima imali su 2,26 puta veću vjerojatnost da budu dijagnosticirani, oni u skupini kliničke hipertireoze imali su 11,4 puta veću vjerojatnost da budu dijagnosticirani. Subklinički hipertireoidni imali su 6,04 puta veću vjerojatnost da budu dijagnosticirani, a subklinički hipotireoidni imali su 2,47 veću vjerojatnost da budu dijagnosticirani u odnosu na druge ispitanike (Tablica 8).

Logističkom regresijom kontroliranom za dob/spol do značajnih promjena došlo je u analizi prethodno postavljene dijagnoze na način da su ispitanici u skupini eutireoze s pozitivnim protutijelima imali 3,1 puta veću vjerojatnost, oni u skupini kliničke hipertireoze 17,08 puta veću vjerojatnost i oni u skupini subkliničke hipertireoze 5,09 puta veću vjerojatnost da budu dijagnosticirani. Klinički hipotireoidni ispitanici imali su 1,45 puta veću vjerojatnost dok su subklinički hipotireoidni imali 2,3 veću vjerojatnost da budu dijagnosticirani u odnosu na druge ispitanike (Tablica 9).

Tablica 8. Omjer izgleda (95%-tni interval pouzdanosti) varijabli unutar funkcionalnih skupina

Funkcionalne skupine	Spol	Pozitivna protutijela	Prethodno postavljena dijagnoza
štiti	OR (95% CI)		
Eutireoza	0,53 (0,41; 0,68)		
Eutireoza s pozitivnim protutijelima	1,57 (1,3; 1,85)		2,26 (1,59; 3,22)
Klinička hipertireoza			11,4 (2,19; 59,23)
Subklinička hipertireoza	2,1 (1,1; 4,1)	2,01 (1,1; 3,6)	6,04 (2,77; 13,2)
Klinička hipotireoza	2,37 (1,56; 3,62)	4,3 (3; 6,1)	
Subklinička hipotireoza	1,58 (1,24; 2,03)	2,36 (1,87; 2,98)	2,47 (1,57; 3,9)

Referentne razine modela jednostavne logističke regresije prikazanih u tablici su: spol (muški), pozitivna protutijela (ne), prethodno postavljena dijagnoza (pripadnosti funkcionalnoj skupini = ne). Zavisna varijabla u prvom i drugom modelu je funkcionalna skupina, dok je u trećem modelu zavisna varijabla prethodno postavljena dijagnoza, a nezavisna varijabla je funkcionalna skupina.

Tablica 9. Omjer izgleda (95%-tni interval pouzdanosti) varijabli unutar funkcionalnih skupina nakon korekcije za dob/spol.

Funkcionalne skupine štitnjače	OR (95% CI)		
	Spol	Pozitivna protutijela	Prethodno postavljena dijagnoza
Eutireoza	0,54 (0,46; 0,62)		
Eutireoza s pozitivnim protutijelima	1,63 (1,26; 2,10)		3,31 (2,17; 5,04)
Klinička hipertireoza			17,08 (3,07; 95,15)
Subklinička hipertireoza	2,1 (1,07; 4,14)	1,84 (1,01; 3,35)	5,09 (2,28; 11,37)
Klinička hipotireoza	2,42 (1,58; 3,69)	3,91 (2,74; 5,59)	1,45 (0,69; 3,04)
Subklinička hipotireoza	1,57 (1,23; 2,02)	2,26 (1,79; 2,86)	2,3 (1,46; 3,65)

Referentne razine modela višestruke logističke regresije prikazanih u tablici su: spol (muški), pozitivna protutijela (ne), prethodno postavljena dijagnoza (pripadnost funkcionalnoj skupini = ne). Zavisna varijabla u prvom i drugom modelu je funkcionalna skupina, dok je u trećem modelu zavisna varijabla prethodno postavljena dijagnoza, a nezavisna varijabla je funkcionalna skupina. Prvi model logističke regresije kontroliran je na dob, dok su ostala dva modela kontrolirana na dob i spol.

Analizirajući razliku u zastupljenosti pušača, nepušača i bivših pušača po funkcionalnim skupinama pokazana je razlika ($p=0,003$). U većini funkcionalnih skupina prevladavali su nepušači (eutireoza 49%, eutireoza s pozitivnim protutijelima 54%, subklinička hipertireoza 28,6%, klinička hipotireoza 58,3% i subklinička hipotireoza 57,9%), dok je u skupini kliničke hipertireoze bio najveći broj bivših pušača (42,9%) (Tablica 10).

Tablica 10. Kontingencijska tablica pušenja prema funkcionalnim skupinama

Funkcionalne skupine štitnjače	Pušenje			<i>p</i> -vrijednost 0,003
	Pušač	Nepušač	Bivši pušač	
Eutireoza	823 (28,9%)	1396 (49%)	632 (22,2%)	
Eutireoza s pozitivnim protutijelima	196 (25,5%)	416 (54%)	158 (20,5%)	
Klinička hipertireoza	2 (28,6%)	2 (28,6%)	3 (42,9%)	
Subklinička hipertireoza	15 (31,9%)	29 (61,7%)	3 (6,4%)	
Klinička hipotireoza	34 (26,8%)	74 (58,3%)	19 (15%)	
Subklinička hipotireoza	78 (24,1%)	187 (57,9%)	58 (18%)	

Podaci su prikazani u obliku frekvencije i relativne frekvencije (postotka). P-vrijednost predstavlja p-vrijednost χ^2 -testa.

6. RASPRAVA

Prema našim saznanjima ovo je prva epidemiološka studija o prevalenciji dijagnosticirane i nedijagnosticirane hipotireoze, hipertireoze (subkliničke i kliničke) i pozitivnih protutijela štitnjače u populaciji južne Hrvatske.

Rezultati naše studije govore o prevalenciji kliničke i subkliničke hipotireoze u iznosu od 3% i 7,4%, dok je prevalencija kliničke i subkliničke hipertireoze iznosila 0,2% i 1,1% kada smo kao gornju referentnu vrijednost za TSH uzeli vrijednost preporučenu od proizvođača kitova od 3,6 mIU/L. Kako su se klinički pokazale značajne gornje granične vrijednosti za TSH od 4,0 mIU/L i 10,0 mIU/L u definiranju subkliničke i kliničke hipotireoze napravljene su i dodatne analize. Pokazano da je prevalencija kliničke i subkliničke hipotireoze uz gornju vrijednost TSH od 4 mIU/L iznosila od 2,66% i 5,16%, dok je njihova prevalencija uz gornju vrijednost TSH od 10 mIU/L iznosila 0,5% i 0,32%.

Među ispitanicima 17,6% ih je bilo u eutireozu s pozitivnim protutijelima od kojih većina nije dijagnosticirana. Prevalencije nedijagnosticirane subkliničke i kliničke hipotireoze bila je 6,9% i 2,8%, dok je prevalencija nedijagnosticirane subkliničke i kliničke hipertireoze bila 0,9% i 0,1%. Također, u našoj populaciji 92,6% ispitanika sa subkliničkom hipotireozom, 93,9% sa kliničkom hipotireozom, 83% sa subkliničkom hipertireozom i 71,4% sa kliničkom hipertireozom nije bilo dijagnosticirano.

Klinički hipertireoidni ispitanici imali su najveću vjerojatnost da im dijagnoza bude postavljena (OR=11,4), što se zadržalo i nakon korekcije za dob i spol (OR=17,08).

Također, žene su imale veću šansu da razviju eutireozu s pozitivnim protutijelima, subkliničku hipertireozu, kliničku hipotireozu i subkliničku hipotireozu. Muškarci su imali veću šansu da budu u skupini eutireoze.

Ispitanici s pozitivnim protutijelima imali su veću šansu da razviju subkliničku hipertireozu, kliničku hipotireozu i subkliničku hipotireozu.

Kada uspoređujemo naše rezultate s onima u drugim studijama, prevalencija hipotireoze uz referentnu vrijednost TSH preporučenu od proizvođača kitova je bila veća u našoj populaciji u odnosu na druge, dok su rezultati za hipertireozu bili slični.

Prva uredba o obveznom jodiranju soli uvedena je Hrvatsku 1953. godine u iznosu od 10 mg kalijevog jodida (KI) po kilogramu soli. Deset godina kasnije, deseterostruko smanjenje gušavosti je primijećeno u Hrvatskoj populaciji. Istraživanja provedena u periodu između 1991. godine do 1993. godine su pokazala prevalenciju gušavosti u populaciji školske djece u iznosu od 8% i 35%. Posljedično, 25 mg KI po kg soli je uvedeno 1996. godine (112). Rezultati studije u populaciji školske djece koja je provedena 2009. godine ukazali su da smo populacija sa zadovoljavajućim unosom joda (44).

Kada analiziramo prevalenciju hipotireoze i hipertireoze u drugim zemljama, moramo uzeti u obzir više stavki. Pritom mislimo na utjecaj etničke pripadnosti, unos joda, geografski položaj, osjetljivost testova na kojima detektiramo TSH i vrijednosti hormona štitnjače kao i nedostatak preciznog sporazuma oko referentnih vrijednosti (113,114).

Također, primijećena je raznolikost u prevalenciji hipotireoze i hipertireoze između pojedinih država. Najveća studija koja analizira funkciju štitnjače provedena je u Sjedinjenim Američkim Državama, NHANES III procjenjuje da je prevalencija hipotireoze 4,6% (0,3% kliničke i 4,3% subkliničke), dok prevalencija hipertireoze iznosi 1,3% (0,5% kliničke i 0,7% subkliničke) (50).

US NHANES III studija (50) i studija iz Brazila (115) izvješćuju o pojedincima Afričkog podrijetla koji imaju nižu prevalenciju hipotireoze u usporedbi s bijelcima što ukazuje na jak utjecaj etničke pripadnosti na disfunkciju štitnjače. Manjkavost podataka o prevalenciji disfunkcije štitnjače u Africi je prisutna zbog nedostatnih populacijskih studija (24).

U usporedbi s NHANES III studijom, studija prevalencije poremećaja štitnjače u Coloradu pokazala je da je prevalencija hipotireoze viša u Sjedinjenim Američkim Državama, 8% ispitanika bilo je u subkliničkoj hipotireozi dok je 0,4% bilo u kliničkoj hipotireozi (49).

Nedavna US studija govori o prevalenciji nedijagnosticirane subkliničke i kliničke hipotireoze koja je iznosila 6,06% i 0,82%, dok je prevalencija nedijagnosticirane subkliničke i kliničke hipertireoze iznosila 0,78% i 0,26% (114).

Iako je primijećen porast hipotireoze u zemljama koje su uvele programe jodinizacije, hipotireoza i hipertireoza mogu biti uzrokovane prevelikom unosom joda kao i nedostatkom joda (24).

Studije su pokazale oboje: porast (116,117) i smanjenje (118,119) prevalencije hipotireoze nakon uvođenja programa jodinizacije.

Do danas su provedene mnoge studije o epidemiologiji disfunkcije štitnjače u Europi. Dvije meta-analize, od kojih je jedna provedena 2014. godine (113), a druga 2019. godine (97) analizirale su rezultate ovih studija.

U meta analizi koju su proveli Garmendia Madariaga i sur. uočena je prevalencija subkliničke i kliničke hipotireoze u iznosu od 3,8% i 0,37%, dok je prevalencija subkliničke i kliničke hipertireoze bila 2,91% i 0,68% (113). Ova meta analiza govori o prevalenciji nedijagnosticirane hipotireoze u iznosu od 4,94%, dok je prevalencija nedijagnosticirane hipertireoze iznosila 1,72% (114).

U meta-analizi koju su proveli Mendes i sur. 2019. godine prevalencija hipotireoze je bila niža u muškaraca nego u žena, a veća je prevalencija subkliničke nego kliničke hipotireoze u oba

spola (97). Pored povećane prevalencije hipotireoze među ženama, Mendes i sur. su primijetili višu prevalenciju hipotireoze s porastom dobi u južnoj i istočnoj Europi u odnosu na sjevernu i zapadnu Europu (120).

Većina studija koje su analizirane u ovoj meta analizi (18 od 21) su imale više referentne vrijednosti za TSH postavljene na 4 mIU/L (97). Međutim, kada smo mi svoje rezultate analizirali uz postavljenu gornju referentnu vrijednost za TSH od 4 mIU/L još uvijek ostaju više vrijednosti prevalencije kliničke (2,66%) i subkliničke (5,16%) hipotireoze. Treba ipak naglasiti da povećanjem gornje referentne vrijednosti za TSH na 4 mIU/L prevalencija subkliničke hipotireoze pada sa 7,4% na 5,16%. Tek kada analizu provedemo uz graničnu vrijednost za TSH od 10 mIU/L prevalencija značajno pada u obje skupine (0,5% i 0,32%). Samo tri studije su koristile niže gornje referentne vrijednosti za TSH u usporedbi s našom studijom (121–123).

Dakle, dvije od tri studije provedene u Njemačkoj i Norveškoj imale su nižu prevalenciju subkliničke i kliničke hipotireoze u odnosu na našu studiju, iako su oboje koristile niže gornje referentne vrijednosti za TSH (3,4 mIU/L i 3,5 mIU/L) (120,124).

U trećoj studiji koja je uključivala 337 ispitanika iz Italije, autori su uočili iznimno visoku prevalenciju poremećaja štitnjače: 12,5% ispitanika je imalo subkliničku hipotireozu, 0,3% hipotireozu (korištena gornja referentna vrijednost za TSH = 3,6 mIU/L), dok je 2,4% ispitanika imalo subkliničku hipotireozu, a 0,9% hipertireozu (125). Tako visoka prevalencija je vjerojatno posljedica malog uzorka i male snage studije.

U našoj studiji koristili smo preporučene referentne vrijednosti za TSH od proizvođača kitova za TSH = 0,3–3,6 mIU/L koje su znatno niže u odnosu na referentne vrijednosti drugih studija koje su provedene u Europi (127, 99).

Budući da validacija nije provedena u Hrvatskoj populaciji granične vrijednosti za TSH koje se koriste u Hrvatskim klinikama su one preporučene od strane proizvođača kitova.

Relativno veća prevalencija hipotireoze koja je primijećena u našoj populaciji u odnosu na Europske zemlje može biti dijelom posljedica gornje referentne vrijednosti za TSH koju primjenjujemo.

Drugi mogući uzrok je primijećena povišena prevalencija hipotireoze koja je uočena u južnoj Europi (97,125). Ovom objašnjenju govori u prilog činjenica da kada smo napravili analizu uz gornju referentnu vrijednost za TSH od 4,0 mIU/L prevalencija subkliničke i kliničke hipotireoze ostaje i dalje visoka.

Iako se smatra da je povećan unos joda povezan s višom prevalencijom hipotireoze, nadomjestak joda je preporuka jer su benefiti veći od mogućeg rizika (122).

Lijekovi koji mogu imati utjecaj na štitnjaču (amiodarone, oralni steroidi, kortikosteroidi, ili estrogeni) nisu pokazali utjecaj u našoj studiji jer većina ispitanika koju su uzimali takve lijekove (26/41) su oni koji pripadaju skupini eutireoidnih ispitanika.

Većina studija uključujući i našu studiju ukazuju na veću prevalenciju hipotireoze u žena (50,70,97,113). Prema rezultatima naše studije žene češće imaju pozitivna protutijela .

Mnoge studije su dokazale da je prevalencija hipotireoze u porastu s dobi (24,97,114).

Naša studija je potvrdila da su pacijenti s kliničkom hipotireozom značajno stariji.

Ispitanici u skupini subklinički hipotireoidnih su značajno mlađi. Iako, su mnoge studije pokazale da indeks tjelesne mase može utjecati na razinu TSH i hormona štitnjače (123), naša studija nije pokazala poveznicu između tjelesne težine i pojedinih funkcionalnih skupina.

Pronašli smo da je veći postotak oboljelih od kliničke hipertireoze među ispitanicima koji su bili bivši pušači što je također u skladu s dosadašnjim spoznajama jer se pušenje povezuje sa značajno nižim razinama TSH i višim razinama T3 i T4 (123). Nedavno provedene velike populacijske studije povezale su pušenje s nižim vrijednostima TSH (126,127).

Velika veličina uzorka predstavlja snagu ove studije. Ograničenje naše studije je njen presječni dizajn koji je onemogućio uzimanje kompletnog statusa štitnjače, odnosno u trenutku odabira ispitanika nije bilo moguće napraviti kompletan klinički pregled i ultrazvuk štitnjače, pa se zabilježene kliničke dijagnoze temelje na interpretaciji samih ispitanika.

Još jedno ograničenje studije je to što je provedeno u populaciji srednjih godina (srednja dob: 53, 52, 56 ,55 i 56 u eutireoidnih ispitanika, eutireoidnih s pozitivnim protutijelima, ispitanika u subkliničkoj i kliničkoj hipotireozu te onih u subkliničkoj i kliničkoj hipertireozu).

Zaključno, ispravna dijagnoza poremećaja štitnjače je jako važna zbog utjecaja štitnjače na cjelokupno zdravlje (moguće komplikacije kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima i kod trudnica).

Naša studija pokazuje da je veliki broj poremećaja štitnjače neprepoznat (92,6% subklinička hipotireoza, 93,9% klinička hipotireoza, 83% subklinička hipertireoza i 71,4% klinička hipertireoza).

Još jedan važan rezultat naše studije je visoka prevalencija hipotireoidizma u našoj populaciji posebno kada se kao gornja referentna vrijednost za TSH koristi 3,6 mIU/L kako je navedeno u korištenim kitovima. Gornja referentna vrijednost za TSH od 4,0 mIU/L smanjuje prevalenciju subkliničke hipotireoze za 2,24% što ukazuje na izuzetno veliku potrebu korigiranja gornje referentne vrijednosti, odnosno utvrđivanja ispravnih referentnih vrijednosti za našu populaciju.

Naše istraživanje također je ukazalo na važnost praćenja svih poremećaja štitnjače jer njihov utjecaj na zdravlje ovisi o tome koliko su rano otkriveni. Najvažnije je ulagati u preventivne programe jer su poremećaji štitnjače vodeći endokrini poremećaji današnjeg doba.

7. ZAKLJUČAK

Provedena studija je u većoj mjeri potvrdila sve postavljene hipoteze izuzev one koja kaže da poremećaji štitne utječu na indeks tjelesne mase s očekivano većom tjelesnom masom u skupini kliničke hipotireoze, a nižom u skupini kliničke hipertireoze. Slijedi detaljan opis rezultata prema postavljenim hipotezama:

1. Veća prevalencija poremećaja štitnjače zapažena je kod žena u odnosu na muškarce, pokazano je da je postojala veća vjerojatnost da razviju eutireozu s pozitivnim protutijelima, subkliničku i kliničku hipotireozu te subkliničku hipertireozu.
2. Potvrdili smo da prevalencija hipotireoze raste s dobi, ispitanici s kliničkom hipotireozom su bili starije životne dobi. Međutim, ispitanici u subkliničkoj hipotireozu bili su mlađe životne dobi.
3. U provedenoj studiji nismo uočili povezanost BMI i pojedinih funkcionalnih skupina štitne žlijezde.
4. Naša studija je pokazala da velika većina poremećaja štitnjače nije bila dijagnosticirana (92,6% među ispitanicima u subkliničkoj hipotireozu, 93,9% u kliničkoj hipotireozu, 83% u subkliničkoj hipertireozu i 71,4% u kliničkoj hipertireozu).
5. Uočeno je da ispitanici s pozitivnim protutijelima imaju 2,01 puta veću vjerojatnost za subkliničku hipertireozu, 4,3 puta veću vjerojatnost za kliničku hipotireozu i 2,36 puta veću šansu za subkliničku hipotireozu u odnosu na ispitanike bez prisustva pozitivnih protutijela.

8. SAŽETAK

Disfunkcija štitnjače predstavlja vodeći endokrini poremećaj u svijetu. Proveli smo presječno istraživanje na 4402 osobe iz tri hrvatske kohorte. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati prevalenciju dijagnosticirane i nedijagnosticirane hipotireoze, hipertireoze (subkliničke i kliničke) te pozitivnih protutijela na štitnjaču u hrvatskoj populaciji. Rezultati istraživanja pokazali su da je 17,6% ispitanika bilo u eutireozu s pozitivnim protutijelima. Prevalencija kliničke i subkliničke hipotireoze bila je 3% odnosno 7,4%, dok je prevalencija kliničke i subkliničke hipertireoze bila 0,2% odnosno 1,1%. Među njima, 92,6% ispitanika sa supkliničkom hipotireozom, 93,9% kliničkom hipotireozom, 83% supkliničkom hipertireozom i 71,4% ispitanika s kliničkom hipertireozom nije bilo dijagnosticirano. Konačno, prevalencija nedijagnosticirane subkliničke i kliničke hipotireoze u našoj populaciji bila je 6,9% odnosno 2,8%, dok je prevalencija nedijagnosticirane subkliničke i kliničke hipertireoze bila 0,9% odnosno 0,1%. Žene su pokazale veću prevalenciju poremećaja štitnjače; 1,57 puta veći izgledi za eutireozu s pozitivnim protutijelima, 2,1 puta veći izgledi za subkliničku hipertireozu, 2,37 puta veći izgledi za kliničku hipotireozu i 1,58 puta veći izgledi za subkliničku hipotireozu od muškaraca. Ovi rezultati ukazuju na iznimno visok udio nedijagnosticiranih slučajeva, te stoga ukazuju na važnost ulaganja u preventivne programe.

9. SUMMARY

Thyroid dysfunction appears to be the leading endocrine disorder. We conducted a cross-sectional study on 4402 individuals from three Croatian cohorts. The aim of this study was to analyse the prevalence of diagnosed and undiagnosed hypothyroidism, hyperthyroidism (subclinical and clinical) and positive thyroid antibodies in the Croatian population. The results of the study indicated that 17.6% of participants were euthyroid with positive antibodies. The prevalence of clinical and subclinical hypothyroidism was 3% and 7.4%, respectively, while the prevalence of clinical and subclinical hyperthyroidism was 0.2% and 1.1%, respectively. Among them, 92.6% subclinical hypothyroid, 93.9% clinical hypothyroid, 83% subclinical hyperthyroid and 71.4% clinical hyperthyroid participants were undiagnosed. Finally, the prevalence of undiagnosed subclinical and clinical hypothyroidism in our population was 6.9% and 2.8%, respectively, while the prevalence of undiagnosed subclinical and clinical hyperthyroidism was 0.9% and 0.1%, respectively. Women showed a higher prevalence of thyroid disorders; 1.57 times higher odds of euthyroidism with positive antibodies, 2.1 times higher odds of subclinical hyperthyroidism, 2.37 times higher odds of clinical hypothyroidism and 1.58 times higher odds of subclinical hypothyroidism than men. These results indicate an extremely high proportion of undiagnosed cases, and therefore require investments in a prevention programme.

10. LITERATURA

1. Marušić A, Krmpotić- Nemanić J. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. 392–393 p.
2. Ghervan C. Thyroid and parathyroid ultrasound. *Begin corner Med Ultrason.* 2011;13(1):80–4.
3. Menche N. *Biologie Anatomie Physiologie.* Munich: Urban & Fischer in Elsevier; 2012.
4. Bumber Ž, Katić V, Nikšić-Ivančić M, Pegan B, Petric V, Šprem N. Otorinolaringologija. *Udžbenici Sveučilišta u Zagreb = Manualia Univ Stud Zagrabensis.* 2004;(95):111.
5. Hall JE. *Medicinska fiziologija.* 2012. 907–918 p.
6. Felice M, Lauro R. Murine Models for the Study of Thyroid Gland Development. *Endocr Dev.* 2007;10:1–14.
7. Jameson JL., De Groot LJ. *Endocrinology: Adult & Pediatric.* 2016. 1257–1277 p.
8. Carneiro J, Junqueira LC. *Osnove histologije.* Školska knjiga; 2005.
9. Ivančević Ž. *Principi interne medicine- Prvo hrvatsko izdanje.* 1997.
10. Nilsson M, Fagman H. *Development of the thyroid gland.* 2017;
11. Sadler TW. *Langmanova Medicinska embriologija.* Zagreb: Školska knjiga; 2008. 272 p.
12. Halbauer M, Tomić- Brzac H. *Citološko- patohistološki atlas bolesti štitne žlijezde i doštitnih žlijezda s ultrazvučnim slikama.* 2001.
13. Hay ID, Salvatore Davies TF. *Textbook of Endocrinology.* 2001. 333–368 p.
14. Di Jeso B, Arvan P. Thyroglobulin From Molecular and Cellular Biology to Clinical Endocrinology. *Endocr Rev.* 2016;37(1):2–36.
15. Matana A, Boutin T, Torlak V, Brdar D, Gunjača I, Kolčić I, et al. Genome-Wide Analysis Identifies Two Susceptibility Loci for Positive Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jan 8;105(3).

16. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94(2):355–82.
17. Popović M, Matana A, Torlak V, Brdar D, Gunjača I, Boraska Perica V, et al. The effect of multiple nutrients on plasma parathyroid hormone level in healthy individuals. *Int J Food Sci Nutr.* 2019 Jul 4;70(5):638–44.
18. Penović S, Roje Ž, Brdar D, Gračan S, Bubić A, Vela J, et al. GLOBUS PHARYNGEUS: A SYMPTOM OF INCREASED THYROID OR LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX? *Acta Clin Croat.* 2018;57(1):110–5.
19. Motomura K, Brent GA. MECHANISMS OF THYROID HORMONE ACTION: Implications for the Clinical Manifestation of Thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998 Mar 1;27(1):1–23.
20. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev.* 2010 Apr;31(2):139–70.
21. Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun 1;21(2):193–208.
22. Iwen KA, Schröder E, Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J.* 2013 Jun 28;2(2):83–92.
23. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012 Sep 4;122(9):3035–43.
24. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 May 1;14(5):301–16.
25. Webb P. Thyroid hormone receptor and lipid regulation. *Curr Opin Investig Drugs.*
26. Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends Endocrinol Metab.* 2010 Mar;21(3):166–73.
27. Malczyk E, Wyka J, Malczyk A. Body composition and Hashimoto disease. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2021;72(4):345–52.

28. Du FM, Kuang HY, Duan BH, Liu DN, Yu XY. Effects of thyroid hormone and depression on common components of central obesity. *J Int Med Res.* 2019 Jul 1;47(7):3040–9.
29. Ribeiro MO. Effects of thyroid hormone analogs on lipid metabolism and thermogenesis. *Thyroid.* 2008 Feb 1;18(2):197–203.
30. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–81.
31. Delange F. The Disorders Induced by Iodine Deficiency. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2009 Feb 4;4(1):107–28.
32. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. PMID: 25057538.
33. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination : a guide for programme managers [Internet]. [cited 2023 Jan 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43781>
34. Åsvold BO, Vatten LJ, Bjørø T. Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway. *Eur J Endocrinol.* 2013 Nov;169(5):613–20.
35. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case–control study. *Eur J Endocrinol.* 2012 Oct 1;167(4):483–90.
36. Åsvold BO, Bjørø T, Nilsen TIL, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2007 Jul 9;167(13):1428–32.
37. Hansen PS, Brix TH, Sørensen TIA, Kyvik KO, Hegedüs L. Major Genetic Influence on the Regulation of the Pituitary-Thyroid Axis: A Study of Healthy Danish Twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar 1;89(3):1181–7.
38. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(3):136–42.

39. Duraković D, Jašić M, Avdić A. UTJECAJ UNOSA JODA SA SOLI I GOITROGENA IZ HRANE NA POREMEĆAJ FUNKCIJE ŠTITNE ŽLIJEZDE.
40. Iodine deficiency [Internet]. [cited 2023 Jan 10]. Available from: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/iodine-deficiency>
41. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1251–62.
42. Zimmermann MB. Iodine Deficiency. 2009;
43. Kusić Z, Jukić T. History of Endemic Goiter in Croatia: From Severe Iodine Deficiency to Iodine Sufficiency. *Coll Antropol*. 2005 Jun 15;29(1):9–16.
44. Jukić T. Sufficient iodine intake in schoolchildren from the Zagreb area: assessment with dried blood spot thyroglobulin as a new functional biomarker for iodine deficiency. *Acta Clin Croat*. 2015 Dec;424–31.
45. Kusić Z, Jukić T, Rogan SA, Jureša V, Dabelić N, Staničić J, et al. Stanje unosa joda u Hrvatskoj - Rezultati istraživanja provedenog 2009 godine. *Coll Antropol*. 2012 Mar;36(1):123–8.
46. Đurić J, Vitale K, Paradinović S, Jelaković B. Unos kuhinjske soli i arterijski tlak u općoj populaciji. *Hrvat časopis za prehrambenu Tehnol Biotehnol i Nutr*. 2011 Dec 31;6(3–4):141–7.
47. Jukić T, Vidranski V, Blažeković I, Prpić M, Jakšić I, Pourmodjib K, et al. THE PREVALENCE OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN THE POPULATION OF ELDERLY NURSING HOME RESIDENTS IN ZAGREB. *Acta Clin Croat*. 2022;61(1):38–45.
48. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1).
49. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28;160(4):526–34.
50. Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, Harry Hannon W, Gunter EW,

- Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489–99.
51. Ittermann T, Khattak RM, Nauck M, Cordova CMM, Völzke H. Shift of the TSH reference range with improved iodine supply in Northeast Germany. *Eur J Endocrinol.* 2015 Mar 1;172(3):261–7.
 52. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017 Sep 23;390(10101):1550–62.
 53. Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World J Pediatr.* 2019 Apr 1;15(2):124–34.
 54. Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov 1;100(11):4037–47.
 55. Helfand M. Screening for Subclinical Thyroid Dysfunction in Nonpregnant Adults: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2004 Jan 20;140(2).
 56. Elte JW, Mudde AH, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Subclinical thyroid disease. *Postgrad Med J.* 1996 Mar;72(845):141-6. doi: 10.1136/pgmj.72.845.141. PMID: 8731703; PMCID: PMC2398399.
 57. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012 Mar 24;379(9821):1142–54.
 58. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med.* 2006 Jun 29;354(26):2783–93.
 59. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000 Feb 15;132(4):270–8.
 60. Gupta V, Lee M. Central hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(2).

61. Diekman MJM, Romijn JA, Endert E, Sauerwein H, Wiersinga WM. Thyroid hormones modulate serum leptin levels: observations in thyrotoxic and hypothyroid women. *Thyroid*. 1998;8(12):1081–6.
62. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008 Feb;29(1):76–131.
63. Solter M. Bolesti štitnjače. Zagreb; 2007. (Klinička tireoidologija).
64. Jabbar A, Yawar A, Waseem S, Islam N, Ul Haque N, Zuberi L, Khan A, Akhter J. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc*. 2008 May;58(5):258-61. Erratum in: *J Pak Med Assoc*. 2009 Feb;59(2):126. Wasim, Sabeha [corrected to Waseem, Sabiha]. PMID: 18655403.
65. Škrabic V, Unic I, Bilalic S, Škrabic R. Thyrotoxicosis in children and adolescents – diagnostic and therapeutic dilemmas. *Paediatr Croat*. 2017 Mar 28;61(1):1–8.
66. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2016 Mar 1;93(5):363-70. PMID: 26926973.
67. Fade J V., Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991 Jan 1;34(1):77–84.
68. Gussekloo J, Van Exel E, De Craen AJM, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ. Thyroid Status, Disability and Cognitive Function, and Survival in Old Age. *JAMA*. 2004 Dec 1;292(21):2591–9.
69. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Pérez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association Between Thyroid Dysfunction and Total Cholesterol Level in an Older Biracial Population: The Health, Aging and Body Composition Study. *Arch Intern Med*. 2002 Apr 8;162(7):773–9.
70. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul 1;43(1):55–68.
71. Šupuk L. Zdravstvena njega bolesnika oboljelih od hipertireoze i hipotireoze,

Repozitorij Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu, 2019.

72. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):228–38.
73. Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. *Am Fam Physician*. 2014 Sep 15;90(6):389-96. PMID: 25251231.
74. Biondi B, Palmieri A, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca` L, et al. Endogenous Subclinical Hyperthyroidism Affects Quality of Life and Cardiac Morphology and Function in Young and Middle-Aged Patients*. 2000;
75. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low Serum Thyrotropin Concentrations as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Older Persons. <https://doi.org/101056/NEJM199411103311901>. 1994 Nov 10;331(19):1249–52.
76. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998 Mar 1;27(1):37–49.
77. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, et al. The Spectrum of Thyroid Disorders in an Iodine-Deficient Community: The Pescopagano Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Feb 1;84(2):561–6.
78. Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0·1 and 0·4 mIU/l: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 May 1;72(5):685–8.
79. Rosario PW. The natural history of subclinical hyperthyroidism in patients below the age of 65 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Mar 1;68(3):491–2.
80. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, et al. Subclinical and Overt Thyroid Dysfunction and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Large Population Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jul 1;99(7):2372–82.
81. Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, Vicario MLE, Nuzzo V, Marciano F, et al. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with

- subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(6):691–6.
82. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Heart Failure Events: An Individual Participant Data Analysis from Six Prospective Cohorts. *Circulation*. 2012 Aug 8;126(9):1040–9.
 83. Rosario PW. Bone and heart abnormalities of subclinical hyperthyroidism in women below the age of 65 years. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Dec;52(9):1448–51.
 84. Sgarbi JA, Villaça FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The Effects of Early Antithyroid Therapy for Endogenous Subclinical Hyperthyroidism in Clinical and Heart Abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr 1;88(4):1672–7.
 85. Faber J, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(4):391–6.
 86. Wang C, Crapo LM. THE EPIDEMIOLOGY OF THYROID DISEASE AND IMPLICATIONS FOR SCREENING. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997 Mar 1;26(1):189–218.
 87. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, et al. Increase in Incidence of Hyperthyroidism Predominantly Occurs in Young People after Iodine Fortification of Salt in Denmark. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct 1;91(10):3830–4.
 88. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;24(1):13–27.
 89. Ogbera AO, Kuku SF. Epidemiology of thyroid diseases in Africa. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(Suppl2):S82.
 90. Thakur A. A Hospital-based Study for Clinico-investigative Profile of Newly Diagnosed Patients of Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Syndr*. 2019 Nov 29;8(4):1–8.
 91. Hassan-Kadle MA, Adani AA, Eker HH, Keles E, Muse Osman M, Mahdi Ahmed H,

- et al. Spectrum and Prevalence of Thyroid Diseases at a Tertiary Referral Hospital in Mogadishu, Somalia: A Retrospective Study of 976 Cases. *Int J Endocrinol.* 2021;2021.
92. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009 Jun;30(4):376–408.
 93. Grüters A, Krude H. Update on the Management of Congenital Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2007;68(Suppl. 5):107–11.
 94. Kaplowitz PB. Neonatal Thyroid Disease: Testing and Management. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Apr 1;66(2):343–52.
 95. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011 Sep 1;99(1):39–51.
 96. Parle J V., Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet (London, England).* 2001 Sep 15;358(9285):861–5.
 97. Mendes D, Alves C, Silverio N, Marques FB. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J.* 2019 Jun 1;8(3):130–43.
 98. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):561–6.
 99. Knudsen N, Jørgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Sep 1;51(3):361–7.
 100. Centre D. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study: Thyroid Dysfunction in the General Population. *Ninewells Hosp Med Sch.* 1993;1(2):3879–84.
 101. Leese GP, Flynn R V., Jung RT, MacDonald TM, Murphy MJ, Morris AD. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Feb

- 1;68(2):311–6.
102. Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, Hannon W, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb 1;87(2):489–99.
 103. Press Room. American Thyroid Association [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://www.thyroid.org/media-main/press-room/>
 104. Laurberg P, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid.* 2001;11(5):457–64.
 105. Flynn RWV, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3879–84.
 106. Sarfo-Kantanka O, Kyei I, Sarfo FS, Ansah EO. Thyroid Disorders in Central Ghana: The Influence of 20 Years of Iodization. *J Thyroid Res.* 2017;2017.
 107. Ghawil M, Tonutti E, Abusrewil S, Visentini D, Hadeed I, Miotti V, et al. Autoimmune thyroid disease in Libyan children and young adults with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr.* 2011 Aug;170(8):983–7.
 108. Nouh AM, Eshnaf IAM, Basher MA. Prevalence of Thyroid Dysfunction and Its Effect on Serum Lipid Profiles in a Murzok, Libya Population.
 109. Lamfon H. *Thyroid Disorders In Makkah, Saudi Arabia.* 2008;
 110. Rudan I, Marušić A, Janković S, Rotim K, Boban M, Lauc G, et al. “10001 Dalmatians:” Croatia launches its national biobank. *Croat Med J.* 2009;50(1):4–6.
 111. R Core Team. *R. A Language and Environment for Statistical Computing;* R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria. Vienna, Austria; 2016.
 112. Kusić Z, Jukić T. History of endemic goiter in Croatia: from severe iodine deficiency to iodine sufficiency. *Coll Antropol.* 2005 Jun;29(1):9–16.

113. Madariaga AG, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):923–31.
114. Diab N, Daya NR, Juraschek SP, Martin SS, McEvoy JW, Schultheiß UT, et al. Prevalence and Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Older Adults in the Community. *Sci Rep.* 2019 Dec 1;9(1).
115. Sichieri R, Baima J, Marante T, De Vasconcellos MTL, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Jun 1;66(6):803–7.
116. Cerqueira C, Knudsen N, Ovesen L, Laurberg P, Perrild H, Rasmussen LB, et al. Doubling in the use of thyroid hormone replacement therapy in Denmark: Association to iodization of salt? *Eur J Epidemiol.* 2011 Aug 10;26(8):629–35.
117. Lombardi FA, Fiore E, Tonacchera M, Antonangeli L, Rago T, Frigeri M, et al. The Effect of Voluntary Iodine Prophylaxis in a Small Rural Community: The Pescopagano Survey 15 Years Later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar 1;98(3):1031–9.
118. Heydarian P, Ordoorkhani A, Azizi F. Goiter rate, serum thyrotropin, thyroid autoantibodies and urinary iodine concentration in Tehranian adults before and after national salt iodization. *J Endocrinol Invest.* 2007 Mar 27;30(5):404–10.
119. Hong A, Stokes B, Otahal P, Owens D, Burgess JR. Temporal trends in thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroid peroxidase antibody (ATPO) testing across two phases of iodine fortification in Tasmania (1995-2013). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Oct 1;87(4):386–93.
120. Ludwig U, Holzner D, Denzer C, Greinert A, Martin Haenle M, Oeztuerk S, et al. Subclinical and clinical hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study of a random population sample aged 18 to 65 years. *BMC Endocr Disord.* 2015;
121. Barić A, Brčić L, Gračan S, Škrabić V, Brekalo M, Šimunac M, et al. Thyroglobulin Antibodies are Associated with Symptom Burden in Patients with Hashimoto's Thyroiditis: A Cross-Sectional Study. *Immunol Invest.* 2019 Feb 17;48(2):198–209.

122. Ruggeri RM, Trimarchi F. Iodine nutrition optimization: are there risks for thyroid autoimmunity? *J Endocrinol Invest*. 2021 Sep 1;44(9):1827–35.
123. Leko MB, Gunjača I, Pleić N, Zemunik T. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 2;22(12).
124. Åsvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study: the HUNT study. *Eur J Endocrinol*. 2011 Jan 1;164(1):101–5.
125. Resta F, Triggiani V, Barile G, Benigno M, Suppressa P, A. Giagulli V, et al. Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Dysfunction in the Elderly. *Endocrine, Metab Immune Disord Targets*. 2012 Jul 1;12(3):260–7.
126. Zhang Id Y, Shi L, Zhang Q, Peng N, Chen L, Lian X, et al. The association between cigarette smoking and serum thyroid stimulating hormone, thyroid peroxidase antibodies and thyroglobulin antibodies levels in Chinese residents: A cross-sectional study in 10 cities. 2019;
127. Gruppen EG, Kootstra-Ros J, Kobold AM, Connelly MA, Touw D, Bos JHJ, et al. Cigarette smoking is associated with higher thyroid hormone and lower TSH levels: the PREVEND study. *Endocrine*. 2020 Mar 1;67(3):613.

11. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Ivana Strikić Đula

Datum i mjesto rođenja: 27.12.1991.

E mail: ivanastrikic.is@gmail.com

Zvanje stečeno obrazovanjem: doktorica dentalne medicine (dr.med.dent)

OBRAZOVANJE:

2017. Doktorski studij- Biologija novotvorina

2010.-2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu – Studij dentalne medicine

2006.-2010. II. Jezična gimnazija

NAGRADE

2017. Rektorova nagrada za izvrsnost

2016. Posebna Rektorova nagrada

JEZICI

Materinski jezik : Hrvatski

Engleski jezik (napredno)

Talijanski jezik (napredno)

Njemački jezik (napredno)

Ruski jezik (osnovno)

RADNO ISKUSTVO

2019.-danas Dom zdravlja Šibenik-dr.med.dent.

2018.-2019. Dom zdravlja Osijek – dr.med.dent.

2016.-2018. Stomatološka poliklinika Split- dr.med.dent.

PUBLIKACIJE:

1. Strikić Đula I, Pleić N, Babić Leko M, Gunjača I, Torlak V, Brdar D, Punda A, Polašek O, Hayward C, Zemunik T. Epidemiology of Hypothyroidism, Hyperthyroidism and Positive Thyroid Antibodies in the Croatian Population. *Biology* 2022, 11, 394. <https://doi.org/10.3390/biology11030394>