

# Tireoidni stimulirajući hormon i tireoidna protutijela kao prediktori razvoja hipotireoze

---

**Kovačević, Iva**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:072968>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-31**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO**  
**LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Iva Kovačević**

**TIREOIDNI STIMULIRAJUĆI HORMON**  
**I TIREOIDNA PROTUTIJELA KAO**  
**PREDIKTORI RAZVOJA HIPOTIREOZE**

**Završni rad**

**Osijek, 2019.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO**  
**LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Iva Kovačević**

**TIREOIDNI STIMULIRAJUĆI HORMON**  
**I TIREOIDNA PROTUTIJELA KAO**  
**PREDIKTORI RAZVOJA HIPOTIREOZE**

**Završni rad**

**Osijek, 2019.**

Rad je izrađen u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ivan Mihaljević, dr. med., redoviti profesor u trajnom zvanju.

Rad ima 22 lista, 2 tablice i 3 slike.

## **ZAHVALA**

*Zahvala mentoru profesoru Ivanu Mihaljeviću na izdvojenom vremenu i pomoći prilikom izrade rada.*

*Najveća hvala mojoj obitelji koja mi je bila iznimna podrška tijekom studiranja i pisanja ovoga rada!*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. HIPOTIREOZA.....	1
1.1.1. Subklinička hipotireoza.....	1
1.1.2. Klinička hipotireoza .....	1
1.1.3. Liječenje hipotireoze .....	2
1.2. AUTOIMUNOST I AUTOIMUNE BOLESTI ŠTINJAČE .....	2
1.2.1. Autoimunost .....	2
1.2.2. Autoimune bolesti štitnjače.....	3
1.3. KRONIČNI LIMFOCITNI TIREOIDITIS .....	4
1.3.1. Hashimotov tireoiditis .....	4
1.3.2. Postavljanje dijagnoze Hashimotovog tireoiditisa .....	5
1.3.3. Liječenje i prevencija Hashimotovog tireoiditisa.....	5
2. CILJ .....	7
3. BOLESNICI I METODE .....	8
3.1. Ustroj studije .....	8
3.2. Bolesnici.....	8
3.3. Metode.....	8
3.4. Statističke metode .....	8
4. REZULTATI.....	10
4.1. Simptomi i znaci hipotireoze u bolesnika .....	10
4.2. Povezanost koncentracija anti-TPO protutijela s TSH, FT3 i FT4 .....	11
5. RASPRAVA.....	13
6. ZAKLJUČAK .....	16
7. SAŽETAK.....	17
8. SUMMARY .....	18
9. LITERATURA.....	20
10. ŽIVOTOPIS .....	22

Popis kratica korištenih u literaturi:

**ABŠ** = autoimune bolesti štitnjače

**anti-TPO** = protutijela na tireoidnu peroksidazu

**anti-Tg** = protutijela na tireoglobulin

**FT3** = slobodni (eng. free) trijodtironin

**FT4** = slobodni (eng. free) tiroksin

**HT** = Hashimotov tireoiditis

**L-4** = levotiroksin

**Tg** = tireoglobulin

**TPO** = tireoidna peroksidaza

**TSH** = tireoidni stimulirajući hormon

## 1. UVOD

### 1.1. HIPOTIREOZA

#### 1.1.1. Subklinička hipotireoza

Hipotireoza je bolest smanjene funkcije štitnjače kod koje izostaje dostatan metabolički učinak hormona štitnjače u stanicama organizma. Najraniji pokazatelj razvoja hipotireoze povišena je koncentracija tireoidnog stimulirajućeg hormona (TSH) u serumu u odnosu na još normalne serumske koncentracije slobodnog trijodtironina (FT3) i slobodnog tiroksina (FT4) te se tada govori o subkliničkoj hipotireozu (1). Subklinička hipotireoza predstavlja kompenzirano stanje u kojemu je potreban porast TSH kako bi se održale normalne razine cirkulirajućih FT3 i FT4 (1). Prevalencija subkliničke hipotireoze u općoj populaciji iznosi od 5 do 10 %, a učestalije se javlja u žena te raste sa starosnom dobi (2). Prospektivne studije pokazale su povećani rizik od koronarnih bolesti srca, zatajenja srca i smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka u odraslih osoba oboljelih od hipotireoze (1). Najčešći uzrok razvoja subkliničke hipotireoze je Hashimotov tireoiditis (2).

#### 1.1.2. Klinička hipotireoza

Subkliničko stanje može prijeći u kliničku hipotireozu. Bolest se razvija lagano, te se na nju bolesnik postupno privikava. Zbog navedenog, bolest od strane samog bolesnika i njegove okoline može dugo ostati neprimijećena, a i liječnici također teže prepoznaju početne simptome hipotireoze. Povišena koncentracija TSH i snižene koncentracije FT4 i FT3 u serumu ukazuju na kliničku hipotireozu. Blaži početni oblici hipotireoze mogu imati uz povišen TSH i snižen FT4, uredan ili čak povišeni FT3 (3). Najčešći uzroci kliničke hipotireoze u jedne trećine slučajeva u populaciji su kronični limfocitni (Hashimotov) tireoiditis i liječenje hipertireoze radioaktivnim jodom ili kirurškim zahvatom (2). Rjeđi su uzroci posljedice radiojodne terapije benignih čvorastih bolesti štitnjače i radiojodne ablacije karcinoma štitnjače, zračenje malignih tumora glave i vrata te uzimanje lijekova poput litija, amiodarona i interferona (2). Četiri petine bolesnika u početku bolesti ne pokazuje jasne simptome hipotireoze (3). Što je bolest teža, sve se više javljaju klasične smetnje poput umora, zimogroznosti i porasta težine uz smanjeni apetit (3). Bolesnici imaju podbuhlo lice



bez mimike, blijedožućkaste kože, grubu kosu katkad s alopecijom i hrapavi dublji glas. Hipofiza može biti ponekad povećana zbog hipersekrecije TSH (3).

### **1.1.3. Liječenje hipotireoze**

Liječenje se provodi nadomjesnom hormonskom terapijom levotiroksinom (L-4) čije je glavno djelovanje normaliziranje serumske razine TSH te popravak općeg stanja bolesnika (2). Većina bolesnika dobro odgovora na terapiju, ali nekolicina nastavlja osjećati simptome unatoč korekciji koncentracije TSH (2). U takvim se slučajevima pojedinci zalažu za liječenje kombinacijom L-4 i L-3 (liotironin), ali prednosti takve terapije još nisu u potpunosti istražene i dokazane te postoje indicije o potencijalnoj štetnosti zbog neregulirane upotrebe takvih lijekova (2).

Ono što se postavlja kao glavno pitanje je treba li liječiti i subkliničku hipotireozu. Većina stručnjaka i stručnih društava sugerira liječenje subkliničke hipotireoze ukoliko su razine TSH veće od 10 mIU/L, iako dugogodišnji rizici i koristi liječenja u ovakvoj populaciji nisu u cijelosti poznati (1).

## **1.2. AUTOIMUNOST I AUTOIMUNE BOLESTI ŠTINJAČE**

### **1.2.1. Autoimunost**

Autoimunost je pojava imunološke reakcije na vlastite tkivne komponente koje imunološki sustav prepoznaje kao antigene kada zakažu mehanizmi tolerancije prema vlastitom tkivu (3). To je potencijalno reverzibilna pojava koja se u patološkim okolnostima očituje gubitkom kontrole imunološkog sustava nad autoreaktivnim klonovima limfocita, odnosno nekontroliranim lučenjem autoantitijela (3).

Iz širokoga spektra autoimunih bolesti izdvajaju se organospecifične bolesti nasuprot organonespecifičnim odnosno multisustavnim bolestima (3). Kod organospecifičnih bolesti autoantitijela usmjerena su na tkivnospecifične autoantigene, a neki od primjera su hemolitičke anemije, autoimune endokrinopatije i antireceptorske bolesti (4). Autoimune endokrinopatije mogu nastati zbog autoprotutijela na žljezdane stanice, hormone ili hormonske receptore (4).

### 1.2.2. Autoimune bolesti štitnjače

Autoimune bolesti štitnjače (ABŠ) čine 30 % svih autoimunih bolesti (5). Ubrajamo ih u organospecifične bolesti, ali pokazuju povezanost i s drugim autoimunim endokrinim i ne-endokrinim bolestima poput vitiliga, miastenije gravis, perniciozne anemije, autoimunog gastritisa i hepatitisa (6). Nedavna je studija pokazala da čak i bolesnici s ABŠ-om koji su eutireoidni imaju povećani broj aterosklerotičnih lezija (7). Čimbenici rizika razvoja autoimunosti uključuju genetsku predispoziciju, čimbenike okoliša (pušenje, infekcija, stres, lijekovi, količina joda u prehrani, zračenje) i poremećaj imunološkog mehanizma (8). Infekcija virusom hepatitisa C najviše je povezana s ABŠ-om, kako u odraslih tako i u djece, odnosno, inficirani HCV pacijenti pokazuju poremećaje u radu štitnjače (6). U bolesnika s kroničnim hepatitisom C poremećaji štitnjače karakterizirani su povećanim rizikom od ABŠ-a i hipotireoze u žena, povišenim koncentracijama protutijela na tireoidnu peroksidazu (anti-TPO) i rizikom od papilarnog karcinoma štitnjače (6). Prevalencija autoimunih bolesti štitnjače u općoj populaciji iznosi 5 % (6). Tomer i Huber su 2009. godine potvrdili da ABŠ uključuju Gravesovu bolest i Hashimotov tireoiditis, od kojih su obje patološki karakterizirane infiltracijom štitnjače T- i B-limfocitima reaktivnim na tireoidne antigene (9). Biokemijski se očituju produkcijom tireoidnih protutijela, a klinički abnormalnom funkcijom štitnjače (hipertireozom kod Gravesove i hipotireozom kod Hashimotove bolesti). Međutim, prema pojedinim autorima, Gravesova bolest povezana je s ABŠ-om, ali ne i s autoimunim tireoiditisom (10).

Kronični autoimuni tireoiditis uključuje poremećaj i staničnog i humoralnog imunološkog odgovora (9). Značajno mjesto autoreaktivnosti nalazi se unutar samog organa štitnjače (10). Reaktivnost imunološkog sustava može potaknuti, primjerice, virusna infekcija koja ima sekvencu proteina sličnu tireoidnom antigenu ili protein koji se uvodi kao antigen (10). Mehanizam nastanka autoimunosti nije još u potpunosti razjašnjen. Ciljni antigeni štitnjače na koje se stvaraju protutijela jesu koloidni konstitutivni protein tireoglobulin (Tg), enzim neophodan za sintezu tireoidnih hormona tj. tireoidna peroksidaza (TPO),  $\text{Na}^+$  /  $\Gamma$  izmjenjivač i tireotropinski receptor (TSH-R) (10).

### 1.3. KRONIČNI LIMFOCITNI TIREOIDITIS

#### 1.3.1. Hashimotov tireoiditis

Hashimotov tireoiditis (HT - sinonimi: kronični limfocitni/autoimuni tireoiditis, limfomatozna struma) bolest je štitnjače u genetički predisponiranih osoba koja se manifestira u autoimunološkoj destrukciji tkiva štitnjače, najčešće gušavosti i/ili poremećaju funkcije u smislu hipotireoze, rjeđe hipertireoze (3). Kronični limfocitni tireoiditis je najčešći uzrok hipotireoze u područjima s dovoljnim unosom joda u prehrani (11). HT još je 1912. godine opisao Hakaru Hashimoto, ali je tek 1950-ih godina otkriven njegov autoimuni aspekt (5). 1990. godine dokazano je da je upotreba Tg ili TPO kao antigena inducirala eksperimentalni autoimuni tireoiditis kod miševa, što je pokazalo da bi navedeni antigeni mogli imati ulogu u patogenezi HT-a u ljudi (5). Danas znamo da su protutijela na Tg i TPO prisutna u gotovo svih bolesnika s HT-om (12).

Nedavno povećana prevalencija HT-a implicira ekološke čimbenike u patogenezi bolesti, uključujući poboljšanu higijenu, povećani unos joda u prehrani, nove načine liječenja i kemijska sredstva (12). Dodatni nemodificirajući čimbenici predisponiranja uključuju stres, klimu, dob i spol (12). Pored navedenoga, navodi se i mogućnost da intestinalna komenzalna flora, uslijed povećane propusnosti crijeva i infiltracije enterocita limfocitima, može povećati rizik od razvoja ABŠ-a. Međutim, postoji samo ograničen broj studija koje tek istražuju moguću vezu između fiziologije crijeva i HT-a (13). Unatoč različitim istraživanjima provedenim posljednjih godina, patogeneza HT-a još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (12). Pretpostavlja se da kompromitirana funkcija regulacijskih T-limfocita, povećana aktivnost folikularnih pomagačkih T-limfocita, fragmenti DNA koji se oslobađaju nakon stanične smrti i izmijenjeni mikroRNA profil rezultiraju inicijacijom autoimunog procesa (12). Ono što igra kritičnu ulogu jesu citokini, posebice u izazivanju autoimnetolerancije, autoantigenske prezentacije, aktivacije T-limfocita i B-limfocita, proizvodnje autoantitijela i inhibicije autoimunosti (8). Stoga su promjene u ekspresiji ovih citokina važni patogeni čimbenici (8). Dalje se navodi kako polimorfizam gena PT1822 C1858T povećava rizik od HT-a te kako PTPN22 može biti ključni gen u razbijanju imunotolerancije (8).

### 1.3.2. Postavljanje dijagnoze Hashimotovog tireoiditisa

Precizna dijagnoza HT-a zahtijeva potvrdu kliničkih, laboratorijskih i citoloških podataka (10). Gledajući ultrazvučni nalaz, u većini slučajeva, granice lezija nisu geometrijske, ali je hipoehogeno područje povezano ehonormalnim parenhimom koji još nije pogođen tireoiditisom (10). Kada glavna ehostruktura štitnjače nije ehonormalna, nego je djelomice ili pretežito hipoehogena, veća je mogućnost da se pronađe autoimuni tireoiditis (10). Također, važno je analizirati i volumen štitnjače jer se ova žlijezda u slučaju HT-a može uvećati u obliku multinodularne strume (10).

Scintigrafski nalaz ovisi o funkcijskom stanju štitnjače. Nalaz može biti uredan, ali se scintigrafski slabije može prikazati cijela štitnjača ili pojedini dijelovi štitnjače (14). Moguće je da se pojedini dijelovi prikazuju pojačanim nakupljanjem radionuklida u odnosu na druge dijelove, pogotovo ako su prisutni čvorovi (14).

U laboratorijskim se nalazima nalaze povišene koncentracije protutijela na tireoidnu peroksidazu (anti-TPO) i/ili na tireoglobulin (anti-Tg). Anti-TPO su više specifični od anti-Tg (14). Kod kroničnog limfocitnog tireoiditisa protutijela na TSH receptore nisu pozitivna (14).

Gledajući s citološke strane, na preparatima razmaza dobivenih punkcijom tankom iglom uočavaju se limfoidne stanice s folikularnim epitelnim stanicama s različitim stupnjevima degeneracijskih promjena i tragovima koloida u pozadini (10).

Histološki gledano mogu se primijetiti tireociti s oksifilnom metaplazijom, onkociti i velike Hürthleove stanice s obilnom eozinofilnom citoplazmom (10). Kako bolest napreduje, povećava se fibroza, a u međuprostoru se mogu uočiti brojna kolagenska vlakna (10).

### 1.3.3. Liječenje i prevencija Hashimotovog tireoiditisa

Levotiroksin može ublažiti HT, smanjiti gušavost i sniziti koncentraciju protutijela (3). Prema provedenoj studiji Odjela za eksperimentalnu medicinu Sveučilišta u Rimu "Sapienza", primjena mio-inozitola zajedno sa selenom kroz 6 je mjeseci značajno pridonijela smanjenju koncentracije TSH, anti-TPO i anti-Tg, kao i povećanju koncentracija hormona štitnjače (FT3, FT4) i poboljšanju općeg stanja bolesnika. Osim toga, bolesnici sa subkliničkom hipotireozom vratili su se u eutireoidno stanje (15).

Nadalje, nedostatak joda u prehrani manifestira se širokim kliničkim rasponom: od gušavosti do kretenizma. Ovaj problem riješen je jodiranjem soli. U tu se svrhu uglavnom koriste kalijev-jodid i kalijev-jodat (16). Međutim, autoimuna hipotireoza i povišena koncentracija tireoidnih protutijela češće su u područjima bogatim jodom, stoga, potrebno je jodirati sol prema preporučenim smjernicama i unositi preporučene količine joda jer preveliki unos joda nije koristan i vjerojatno je štetan (17). Svjetska zdravstvena organizacija, Globalna mreža za jod i Fond Ujedinjenih naroda za djecu preporučuju sljedeće dnevne količine joda: za uzrast do 6 godina 90  $\mu\text{g}/\text{dan}$ , za starosnu dob od 7 do 12 godina 120  $\mu\text{g}/\text{dan}$ , za starosnu dob iznad 12 godina 150  $\mu\text{g}/\text{dan}$ , te za trudnice i dojilje 250  $\mu\text{g}/\text{dan}$ . Do nedostatka joda u organizmu dolazi ako je unos manji od 20  $\mu\text{g}/\text{dan}$  (16).

Usporedno s važnosti joda i seleno u prevenciji HT-a, razmatra se i važnost vitamina D. Nekoliko studija ukazalo je na korelaciju između nedovoljnog unosa vitamina D i autoimunih bolesti štitnjače. Mehanizmi koji podupiru pretpostavku da je vitamin D povezan s autoimunošću nisu jasni, ali su vjerojatno povezani s njegovim protuupalnim i imunomodulatornim funkcijama (17, 18). Iako još nije dokazano može li prehrana bez glutena spriječiti pojavu autoimunih bolesti, vrijedno je spomenuti da osobe oboljele od HT-a sa ili bez celijakije imaju koristi od prehrane s niskom razinom glutena što se tiče napredovanja i potencijalnih komplikacija bolesti (17).

## 2. CILJ

Ciljevi ovoga istraživanja su:

- ispitati postoji li povezanost koncentracije anti-TPO protutijela s koncentracijama TSH, te FT4 i FT3 u serumu eutireoidnih bolesnika i bolesnika sa subkličkom hipotireozom kojima je dokazan kroničnim limfocitnim tireoiditisom u razvoju kliničke slike hipotireoze
- ispitati postoje li razlike između koncentracija TSH i anti-TPO protutijela prilikom prvog pregleda i u trenutku postavljanja dijagnoze kliničke hipotireoze u bolesnika s dokazanim kroničnim limfocitnim tireoiditisom

### 3. BOLESNICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Povijesna kohortna studija

#### 3.2. Bolesnici

Uzorak čini 51 bolesnik s dijagnozom kroničnog limfocitnog tireoiditisa koji su se javili na prvi pregled u Ambulantu za bolesti štitnjače Odjela za bolesti štitnjače Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC-a Osijek 2002. godine te su praćeni kroz 10 godina, odnosno do 2013. godine. Glavni kriterij uključivanja bolesnika u studiju bio je nalaz povišene koncentracije anti-TPO u serumu i citološki nalaz potvrde dijagnoze kroničnog limfocitnog tireoiditisa. U studiju prema koncentraciji TSH uključeni su eutireoidni i bolesnici sa subkliničkom hipotireozom. Niti jedan od bolesnika nije bio na supstitucijskoj terapiji niti je započeo uzimati supstitucijsku terapiju nakon prvog pregleda.

#### 3.3. Metode

Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije Odjela za bolesti štitnjače Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC-a Osijek. Bilježile su se koncentracije TSH i anti-TPO, te koncentracije FT4 i FT3 u serumu bolesnika. Referentni raspon za TSH iznosio je 0,46 - 4,68 mIU/L, za FT3 5,10 - 9,65 pmol/L, te za FT4 10,0 - 28,2 pmol/L. Koncentracija anti-TPO smatrala se povišenom ukoliko je bila veća od 100 U/mL.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski su podaci predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički su podaci opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučajevima raspodjela koje slijede normalnu raspodjelu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dviju zavisnih skupina testirane su Wilcoxonovim testom. Povezanost numeričkih varijabli ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$ . Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti bila je

postavljena na  $\alpha= 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc (inačica 16.2.0, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija).



## 4. REZULTATI

### 4.1. Simptomi i znaci hipotireoze u bolesnika

Istraživanje je provedeno na uzorku od 51 bolesnika s dijagnozom HT-a od kojih su 48 bolesnika (94 %) bila ženskog, a 3 bolesnika (6 %) muškog spola.

Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika je 47 godina (interkvartilnog raspona od 34 do 53 godine) u rasponu od 11 godina do najviše 70 godina.

Medijan koncentracije anti-TPO iznosi 504 U/mL (interkvartilnog raspona od 256,5 do 817,5 U/mL), koncentracije TSH 3,02 mIU/L (interkvartilnog raspona od 1,85 do 4,54 mIU/L), dok medijan koncentracije FT3 iznosi 5,89 pmol/L (interkvartilnog raspona od 5,22 do 6,31 pmol/L), a FT4 12,7 pmol/L (interkvartilnog raspona od 11,15 do 14,2 pmol/L) (Tablica 1).

Tablica 1. Mjere sredine i raspršenje koncentracija anti-TPO, TSH, FT3 i FT4.

	Medijan	Interkvartilni raspon	Minimum/ maksimum
anti-TPO (U/mL)	504	256,5 – 817,5	117/2941
TSH (mIU/L)	3,02	1,85 – 4,54	0,66/121
FT3 (pmol/L)	5,89	5,22 – 6,31	1,31/8,36
FT4 (pmol/L)	12,7	11,15 – 14,2	2,29/27,7

Od ukupnog broja ispitanika, 37 (73 %) ispitanika nije razvilo sliku kliničke hipotireozu u promatranom razdoblju od 2002. godine do 2013. godine, dok je ostalih 14 (27 %) razvilo sliku hipotireoze. Medijan vremena postavljanja dijagnoze u odnosu na prvi pregled je 16,5 mjeseci (interkvartilnog raspona od 4 do 55 mjeseci).

Koncentracija TSH (mIU/L) bila je veća kod postavljanja dijagnoze u odnosu na prvi pregled (Hodges-Lehmanova razlika 6,45 mIU/L, 95% raspon pouzdanosti razlike od 3,57 mIU/L do 15,8 mIU/L; Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 2).

Tablica 2. Razlike koncentracija TSH između prvog pregleda i pregleda kod postavljanja dijagnoze

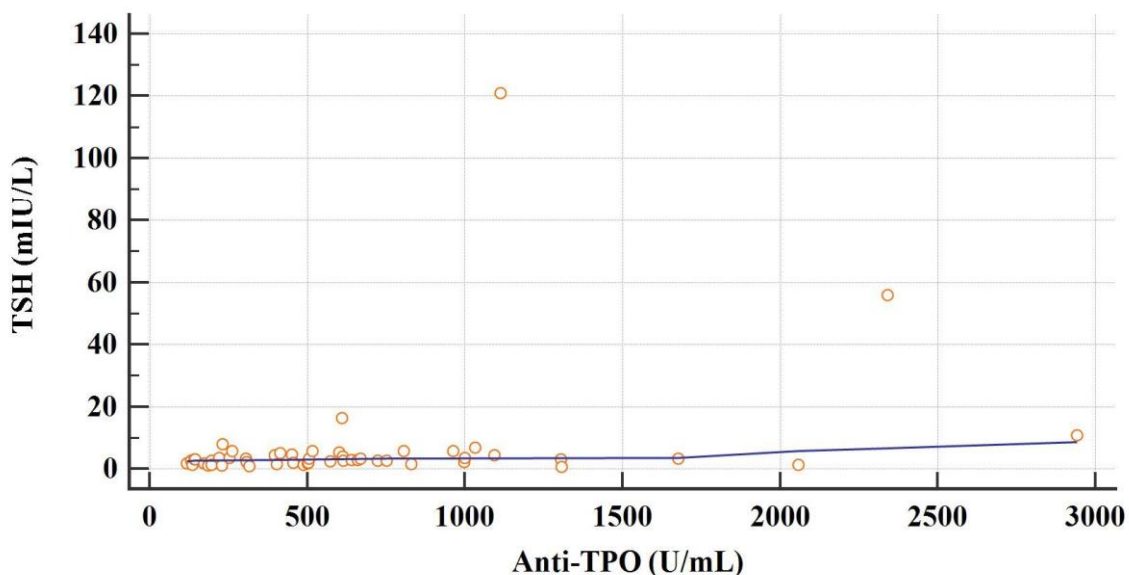
	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (Hodges-Lehman razlika)	95% interval pouzdanosti	P*
	1. pregled	Postavljena dg.			
TSH (mIU/L)	4,41 (3,02 – 5,8)	10,22 (8,48 – 16,6)	6,45	3,57 – 15,9	<b>&lt; 0,001</b>

\*Wilcoxonov test

#### 4.2. Povezanost koncentracija anti-TPO protutijela s TSH, FT3 i FT4

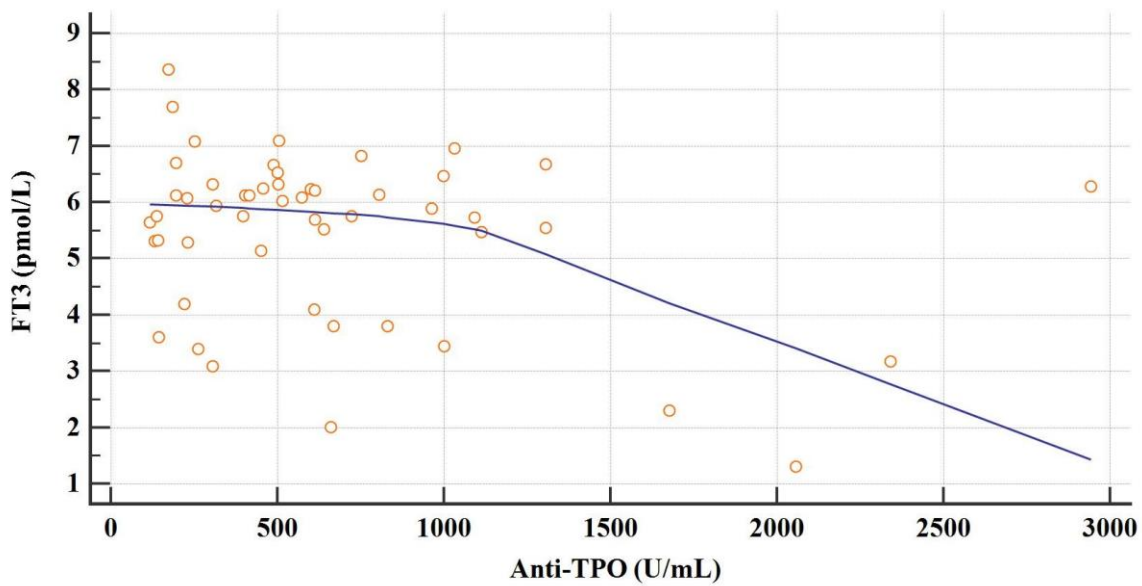
Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenjena je povezanost koncentracije anti-TPO s koncentracijama TSH, FT3 i FT4.

Uočena je slaba pozitivna, ali značajna povezanost anti-TPO i TSH (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = 0,319$ ,  $P = 0,02$ ), odnosno što anti-TPO poprima više vrijednosti, to su više vrijednosti i TSH, i obratno (Slika 1).



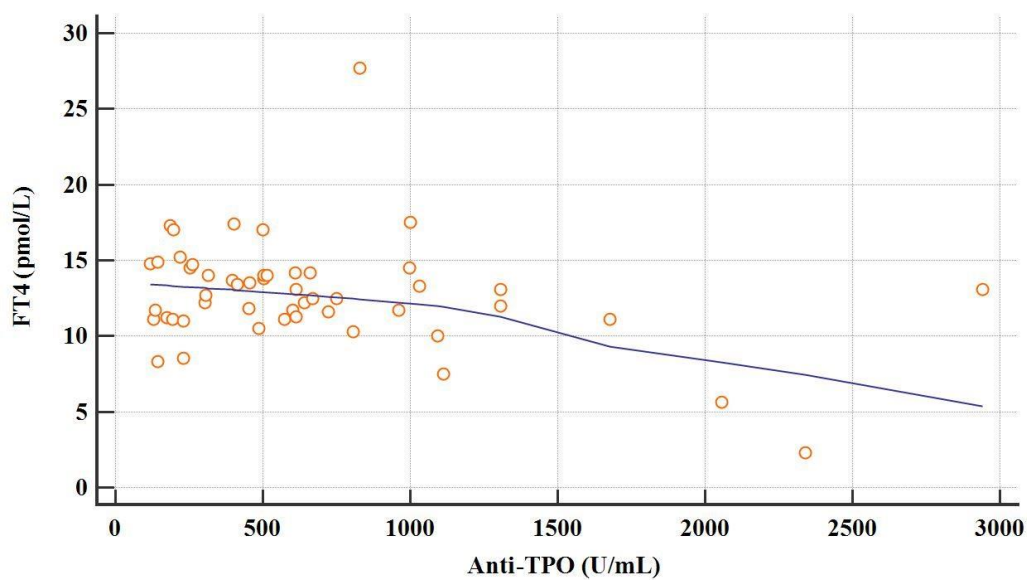
Slika 1. Povezanost anti-TPO i TSH

Nema značajne povezanosti anti-TPO sa FT3 (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = -0,127$ ,  $P = 0,38$ ) (Slika 2).



Slika 2. Povezanost anti-TPO i FT3

Postoji slaba, ali ne i značajna, negativna povezanost anti-TPO s FT4 (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = -0,202$ ,  $P = 0,15$ ) (Slika 3).



Slika 3. Povezanost anti-TPO i FT4

## 5. RASPRAVA

Počevši od spolne raspodjele bolesnika, može se uočiti kako se kronični autoimuni tireoiditis predominantno javlja u ženskoj populaciji. Prema statistici zapadnih zemalja, HT se pojavljuje sedam puta češće u žena s vrhuncem incidencije između četrdesete i šezdesete godine (19). Budući da se u osoba ženskoga spola jedan od dva X kromosoma inaktivira tijekom ranog embrionalnog stadija, pretpostavlja se da inaktivacija istog X kromosoma, koja se javlja u više od 80 % stanica, može dovesti do poremećaja u imunološkoj toleranciji na X-vezane antigene koji mogu dovesti do autoimune bolesti (6). Samim time, žene češće razvijaju hipotireozu u odnosu na muškarce.

Isto tako, može se vidjeti da se HT javlja češće u kasnijoj životnoj dobi, iako se može javiti i u djece. Prema najnovijim izvješćima, djeca s HT-om i subkliničkom hipotireozom sklonija su riziku razvoja teških poremećaja štitnjače tijekom vremena u usporedbi s djecom koja su eutireoidna (20). Prevalencija HT-a u dječjoj dobi iznosi 3 % i to je najčešći oblik tireoiditisa u pedijatrijskoj populaciji (20).

Thomas i suradnici proučavali su kliničke i biokemijske značajke, uključujući razinu protutijela te ultrazvučne i citomorfološke značajke 144 bolesnika s citološkom dijagnozom HT-a te su uvidjeli da eutireoidni stadij HT-a može napredovati do hipotireoze, osobito u mladih (19). Napredovanje u stadij hipotireoze dokazano je i u ovoj provedenoj studiji s razlikom u tome što se ne odnosi isključivo na populaciju mladih.

Osim konačnog ishoda bolesti, ispitana je i razlika u koncentraciji TSH između prvog pregleda i u trenutku postavljanja dijagnoze kliničke hipotireoze, uvidjevši da koncentracija poraste klinički značajno. To bi sugeriralo da se treba usredotočiti na ranu dijagnozu HT-a i redovito praćenje takvih bolesnika kako bi se razvoj prema kliničkoj hipotireozu uočio na vrijeme. Posebnu pozornost praćenja treba skrenuti na djecu i trudnice gdje liječenje, čak i blago povišene koncentracije TSH, poboljšava neuropsihološke razvojne i fetalne ishode (19). Ovo upućuje na važnost TSH kao mogućeg prediktora razvoja hipotireoze.

Dok se u odraslih često primjećuje progresivni pomak, što se može vidjeti i u ovoj studiji, od eutireoze prema subkliničkoj i kliničkoj hipotireozu, u djetinjstvu i adolescenciji prirodna dugoročna evolucija tireoidnih testova može biti prilično različita (20). Zapravo, u četverogodišnjem praćenju Radettijsa i sur., velika većina eutireoidnih bolesnika s HT-om

ostala je i dalje eutireoidna (20). Nasuprot tome, prema novijoj studiji Aversa i sur., samo 57,1 % početno eutireoidne djece ostalo je eutireoidno pet godina nakon dijagnoze HT-a (20).

Nađena pozitivna korelacija između koncentracije anti-TPO i koncentracije TSH u skladu je s hipotezom da prisutnost protutijela na tireoidnu peroksidazu zahtijeva kompenzacijsko povećanje koncentracije TSH za održavanje eutireoidnog stanja, čak i unutar eutireodnog raspona. Iako postoji statistički značajna pozitivna korelacija između koncentracija, ona, nažalost, nije dovoljno snažna da bi predstavljala prediktivnu vrijednost za razvoj hipotireoze u našoj studiji. Međutim, u izvoru (12) navodi se da se koncentracija anti-TPO može koristiti za predviđanje razvoja hipotireoze, posebice u kombinaciji s mjerenjem koncentracije TSH. Kako bismo točnije ispitali prediktivnu vrijednost korelacije koncentracije protutijela na TPO i koncentracije TSH, potrebno je u budućnosti provesti ispitivanje na većem broju ispitanika. Ono što također govori u prilog hipotezi kompenzacijskoj porasta je i zaključak studija Whickhama i Busseltona da veća koncentracija TSH prilikom prvog ispitivanja povećava vjerojatnost razvoja hipotireoze, te da je ta vjerojatnost dodatno porasla kada su protutijela na TPO bila prisutna (21). U tim studijama, kao i u ovoj studiji, hipotireoidni bolesnici na početku studije nisu bili isključeni. Nadalje, u studiji Roosa, Linksa i sur., promatrani su samo bolesnici čiji je TSH bio unutar referentnog intervala s naznakom da je čak i varijacija koncentracije TSH unutar onoga što je smatrano normalnim rasponom važna za predviđanje razvoja hipotireoze (21). U longitudinalnoj studiji provedenoj od 1981. do 1994. na 1184 ispitanika navodi se da korištenje graničnih vrijednosti TSH od 2,5 do 4,0 mU/L, u kombinaciji s koncentracijama protutijela štitnjače, pruža klinički korisnu procjenu dugoročnog rizika od hipotireoze (22).

Budući da nije nađena statistički značajna povezanost FT3 i FT4 sa anti-TPO, može se zaključiti da prisutnost anti-TPO značajno ne utječe na njihovu koncentraciju. To bi također bilo u skladu s hipotezom kompenzacijskog porasta TSH kako bi se održalo subkliničko stanje u kojem su vrijednosti FT3 i FT4 još normalne. Dakle, iako su ovi markeri odraz stanja hormona štitnjače u organizmu, oni ne govore mnogo o mogućem riziku nastanka hipotireoze, nego tek nakon što se hipotireoza već razvila.

Iako nije bilo moguće ispitati razliku u koncentraciji anti-TPO zbog nedostatne dokumentacije, kao što je to učinjeno za TSH, iz korelacije anti-TPO i TSH moglo bi se pretpostaviti da dolazi do porasta koncentracije anti-TPO kako stanje napreduje prema hipotireozu, odnosno kako raste koncentracija TSH. Obzirom da ovaj marker upućuje na

autoimuni proces u organizmu, sama njegova prisutnost je dovoljna te često ne ulazi u testove koji se rade pri svakoj kontroli takvih bolesnika što objašnjava ovaj nedostatak. TSH još je uvijek najbolji i često jedini test koji dobro opisuje funkciju štitnjače te koji je potreban za praćenje većine bolesnika (23).

U posljednje vrijeme, razmatra se jesu li protutijela na Tg bolji marker za detekciju autoimunog tireoiditisa od protutijela na TPO. Studija provedena u Japanu sugerira imunološki test mjerenja anti-Tg kao test prvog izbora za probir na autoimune abnormalnosti štitnjače u Japanu (24).

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata, može se izvesti zaključak:

Povišene koncentracije TSH i protutijela na enzim peroksidazu koji sudjeluje u sintezi tireoidnih hormona (anti-TPO) u serumu eutireoidnih bolesnika i bolesnika sa subkličkom hipotireozom, kojima je dokazan kronični limfocitni tireoiditis, mogu poslužiti kao čimbenici rizika za razvoj hipotireoze. Međutim, u našoj studiji, iako postoji statistički značajna pozitivna korelacija između navedenih koncentracija, ona, nažalost, nije dovoljno snažna da bi predstavljala prediktivnu vrijednost za razvoj kliničke slike hipotireoze u razdoblju 10-godišnjeg praćenja takvih bolesnika.

Uz navedena određivanja koncentracija TSH i protutijela na TPO u serumu bolesnika s kroničnim limfocitnim tireoiditisom, koji su eutireoidni ili su u subkličkoj hipotireozu, istovremeno određivanje i koncentracija protutijela na Tg, prilikom praćenja takvih bolesnika, vjerojatno bi doprinijela pouzdanijoj prediktivnoj vrijednosti za razvoj kliničke slike hipotireoze.

## 7. SAŽETAK

**Cilj:** Glavni je cilj istražiti postoji li povezanost koncentracija anti-TPO, TSH, te FT4 i FT3 u bolesnika s Hashimotovim tireoiditisom koji su eutireoidni ili subklinički hipotireoidni u razvoju kliničke slike hipotireoze.

**Ustroj studije:** Povijesna kohortna studija.

**Bolesnici i metode:** Uzorak čini 51 bolesnik s Hashimotovim tireoiditisom, praćenih od 2002. do 2013. godine. Glavni kriteriji uključivanja bolesnika u studiju su povišen anti-TPO i citološki potvrđen Hashimotov tireoiditis. Niti jedan od bolesnika nije bio na supstitucijskoj terapiji niti je započeo uzimati supstitucijsku terapiju nakon prvog pregleda. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije Odjela za bolesti štitnjače KBC-a Osijek.

**Rezultati:** Uočena je slaba pozitivna, ali značajna povezanost anti-TPO i TSH, odnosno što anti-TPO poprima više vrijednosti, to su više vrijednosti i TSH, i obrnuto. Nema značajne povezanosti anti-TPO sa FT3. Postoji slaba, ali neznačajna, negativna povezanost anti-TPO s FT4. 37 (73 %) bolesnika nije razvilo, dok je 14 (27 %) bolesnika razvilo kliničku sliku hipotireoze. Medijan vremena postavljanja dijagnoze u odnosu na prvi pregled je 16,5 mjeseci. Koncentracija TSH je veća kod postavljanja dijagnoze u odnosu na prvi pregled (Hodges-Lehmanova razlika 6,45 mIU/L).

**Zaključak:** Povišene koncentracije TSH i anti-TPO u eutireoidnih i subklinički hipotireoidnih bolesnika sa Hashimotovim tireoiditisom mogu poslužiti kao čimbenici rizika za razvoj hipotireoze. Međutim, u našoj studiji, iako postoji statistički značajna pozitivna korelacija između tih koncentracija, ona, nažalost, nije dovoljno snažna da bi imala prediktivnu vrijednost za razvoj kliničke slike hipotireoze u razdoblju 10-godišnjeg praćenja takvih bolesnika. Preporuča se dodatno istovremeno određivanje i koncentracije anti-Tg.

**Ključne riječi:** Hashimotov tireoiditis; hipotireoza; tireoidni stimulirajući hormon; protutijela na tireoidnu peroksidazu; tireoidni hormoni.



## 8. SUMMARY

### **Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Antibodies as Predictors of Hypothyroidism**

**Objectives:** The main objective is to investigate whether there is a correlation between anti-TPO, TSH, and FT4 and FT3 concentrations in patients with Hashimoto's thyroiditis who are euthyroid or subclinically hypothyroid in the development of the clinical picture of hypothyroidism.

**Study Design:** a historic cohort study

**Patients and Methods:** The sample consisted of 51 patients with Hashimoto's thyroiditis, followed in 2002. - 2013. The main criteria for patient involvement in the study were elevated anti-TPO and cytologically confirmed Hashimoto's thyroiditis. None of the patients were on substitution therapy, nor did they start taking substitution therapy after the first examination. The data was collected from the medical records of the Thyroid Diseases Department of Clinical Hospital Center in Osijek.

**Results:** A weak positive but significant correlation between anti-TPO and TSH was observed, that is, the higher the anti-TPO values, the higher the TSH levels and vice versa. There is no significant correlation between anti-TPO and FT3. There is a weak, but insignificant, negative correlation between anti-TPO with FT4. Thirty-seven (73%) subjects did not develop the clinical manifestations of hypothyroidism, while the other 14 (27%) did. The median time to diagnosis compared to the first examination was 16.5 months. The TSH concentration (mIU/L) was higher at diagnosis compared to the first examination (Hodges - Lehmann estimator 6.45 mIU/L).

**Conclusion:** The increased concentrations of TSH and anti-TPO in euthyroid and subclinically hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis may serve as risk factors in the development of hypothyroidism. However, although there is a statistically significant positive correlation between these concentrations, it is unfortunately not strong enough to have a predictive value for the development of a clinical picture of hypothyroidism over a 10-year follow-up period in such patients. Additional simultaneous determination and concentrations of anti-Tg are recommended.

**Key words:** Hashimoto's Disease; Hypothyroidism; Iodide Peroxidase; Thyroid Gland; Thyroid Hormones.

## 9. LITERATURA

1. Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly* 2014;144:14058.
2. Okosieme O et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84(6):799-808.
3. Vrhovac B i sur., urednici. *Interna medicina*. Četvrto izdanje. Zagreb, Naklada Ljevak 2008.
4. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur., urednici. *Patofiziologija*. Osmo izdanje. Zagreb, Medicinska naklada 2018.
5. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Rolinski J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? Hindawi Publishing Corporation, 2015, Article ID 979167.
6. Lopomo A, Berrih-Aknin S. Autoimmune thyroiditis and myasthenia gravis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:169.
7. Liu J, Duan Y, Fu J, Wang G. Association between thyroid hormones, thyroid antibodies, and cardiometabolic factors in non-obese individuals with normal thyroid function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:130.
8. Xiaoheng C et al. General and specific genetic polymorphism of cytokines-related gene in AITD. *Mediators Inflamm* 2017;3916395.
9. Štefanić M, Tokić S, Glavaš-Obrovac Lj, Mihaljević I. Gene expression profiling of the T-cell receptor signalosome reveals novel immune-endocrine interactions in Hashimoto's thyroiditis. Abstract of the 24<sup>th</sup> Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine - EANM'11, October 15 - 19, 2011, Birmingham, United Kingdom. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38[Suppl 2]:S290(P125).
10. Buzduga CM et al. Cytological, histopathological and immunological aspects of autoimmune thyroiditis: a review. *Rom J Morphol Embryol* 2017;58(3):731-8.
11. Mihaljević I, Mijatović K, Šnajder D, Marić I, Kizivat T, Delalić H, Jurić A, Kordić Brandić M, Dmitrović B, Pajtler M, Pauzar B, Kusić Z. Kronični autoimunosni tireoiditis. U: Kusić Z i sur., urednici. *Hipotireoza*. Zbornik radova sa znanstvenog simpozija održanog u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti u Zagrebu. Zagreb, Medicinska naklada 2014: str. 9-21.
12. Ajjan RA, Weetman AP. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Horm Metab Res* 2015;47:702-10.
13. Mori K, Nakagawa Y, Ozaki H. Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? *Discov Med* 2012;14(78):321-6.
14. Dodig D, Kusić Z, urednici. *Klinička nuklearna medicina*. Drugo izdanje. Zagreb, Medicinska naklada 2012.
15. Nordio M, Basciani S. Myoinositol plus selenium supplementation restore seu thyroid state in Hashimoto's patients with subclinical hypothyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21[Suppl 2]:51-9.

16. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Jod i štitnjača. 2017. <https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/jod-i-stitnjaca/>.
17. Liontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med* 2017;20(1):51-6.
18. Tokić S, Štefanić M, Mihaljević I, Glavaš-Obrovac Lj. Allelic expression imbalance of vitamin D receptor 3' variants in the Hashimoto's thyroiditis. Abstract of 10<sup>th</sup> Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB), September 18 - 23, 2010. Cape Town, South Africa. *World J Nucl Med* 2010;9[Suppl 1]:S-107(PE12).
19. Sanyal D. Spectrum of Hashimoto's thyroiditis: clinical, biochemical & cytomorphologic profile. *Indian J Med Res* 2014;140(6):710-2.
20. Crisafulli G et al. Thyroid function test evolution in children with Hashimoto's thyroiditis is closely conditioned by the biochemical picture at diagnosis. *Ital J Pediatr* 2018;44(1):22.
21. Roos A, Links TP, de Jong-van den Berg LT, Gans RO, Wolffenbuttel BH, Bakker SJ. Thyroid peroxidase antibodies, levels of thyroid stimulating hormone and development of hypothyroidism in euthyroid subjects. *Eur J Intern Med* 2010;21:555-9.
22. Walsh JP et al. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1095-104.
23. Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed - a review for primary care. *Clin Med Res* 2016;14(2):83-92.
24. Nishihara E. Comparison of thyroglobulin and thyroid peroxidase antibodies measured by five different kits in autoimmune thyroid diseases. *Endocr J* 2017;64(10):955-61.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNNE INFORMACIJE:

Ime i prezime: Iva Kovačević

Datum rođenja: 15. lipnja 1997.

Adresa: A. E. Miroljuba 8, 31550 Valpovo, Hrvatska

E-mail: [iva.kovacevic987@gmail.com](mailto:iva.kovacevic987@gmail.com)

### OBRAZOVANJE:

2004. - 2012. Osnovna škola Matije Petra Katančića Valpovo

2012. - 2016. Srednja škola Valpovo, Opća gimnazija

2016. - 2019. Preddiplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika na Medicinskom fakultetu Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku