

Utjecaj unosa joda na funkcionalne parametre štitnjače u trudnica

Gladić Nenadić, Vedrana

Doctoral thesis / Disertacija

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:003942>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-31**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vedrana Gladić Nenadić

**Utjecaj unosa joda na funkcionalne
parametre štitnjače u trudnica**

DISERTACIJA



Zagreb, 2022.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vedrana Gladić Nenadić

**Utjecaj unosa joda na funkcionalne
parametre štitnjače u trudnica**

DISERTACIJA

Zagreb, 2022.

Disertacija je izrađena na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC Sestre milosrdnice u suradnji s Hrvatskim zavodom za transfuzijsku medicinu u Zagrebu.

Mentor: prof.dr.sc. Tomislav Jukić, dr.med

Veliko hvala mojem mentoru, prof.dr.sc. Tomislavu Jukiću za pomoć pri provođenju istraživanja te svim korisnim savjetima pri pisanju doktorske disertacije.

Zahvaljujem prof.dr.sc. Ireni Jukić za nesebičnu pomoć pri prikupljanju ispitanica i uzoraka potrebnih za provođenje istraživanja.

Zahvaljujem svim djelatnicima Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC Sestre milosrdnice, osobito mag. Draženi Krilić i gđi. Katarini Hrupec, te ing. Niki Duilu za pomoć pri prikupljanju i analizi uzoraka.

Hvala svim mojim kolegama s Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu, a osobito Ivanu Jakšiću, dr.med. i Ivanu Blažekoviću, dr.med. za podršku i pomoć pri prikupljanju ispitanica i uzoraka potrebnih za izradu disertacije.

Zahvaljujem doc.dr.sc. Tanji Leniček, dr med. za savjete i podršku pri izradi disertacije, a najviše za dugogodišnje prijateljstvo.

Hvala mojoj obitelji za ljubav i strpljenje, a najviše suprugu Hrvoju i mojim dječacima, Toniju i Jakovu. Disertaciju posvećujem njima.

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1 ANATOMIJA ŠTITNJAČE	3
1.2 EMBRIONALNI RAZVOJ I HISTOLOGIJA ŠTITNJAČE.....	5
1.3 JOD U SINTEZI HORMONA ŠTITNJAČE.....	7
1.4 ŠTITNJAČA I UNOS JODA U ORGANIZAM TIJEKOM TRUDNOĆE.....	17
1.5 BOLESTI ŠTITNJAČE U TRUDNOĆI.....	21
1.6 POREMEĆAJI UZROKOVANI NEDOSTATNIM UNOSOM JODA U ORGANIZAM..	23
1.7 PREVENCIJA POREMEĆAJA UZROKOVANIH NEDOVOLJNIM UNOSOM JODA ..	29
1.8 METODE PROCJENE UNOSA JODA U POPULACIJI.....	37
2. HIPOTEZA.....	44
3. CILJEVI.....	45
4. ISPITANICI I METODE.....	46
4.1 ISPITANICI.....	46
4.2 KLINIČKE I LABORATORIJSKE METODE.....	48
4.3 METODE STATISTIČKE ANALIZE	50
5. REZULTATI.....	51
6. RASRAVA	71
7. ZAKLJUČCI:.....	81
8. SAŽETAK	83
9. SUMMARY	84
10. LITERATURA	85
11. ŽIVOTOPIS.....	99

POPIS POKRATA

Tg – tireoglobulin

NIS (eng. Na⁺/I symporter) – jodna pumpa

TPO – tireoidna peroksidaza

H₂O₂ – vodikov peroksid

MIT – monojodtirozin

DIT – dijudtirozin

T3 – trijodtironin

T4 – tetrajodtironin, tiroksin

FT3 (eng. free tri-iodothyronine) – slobodni trijodtironin

FT4 (eng. free thyroxine) – slobodni tiroksin

TBG (eng. thyroxine binding globuline) – globulin koji veže tiroksin

TTR – transtiretin

DNK (eng. deoxyribonucleic acid) – deoksiribonukleinska kiselina

mRNK (eng. messenger ribonucleic acid) – glasnička ribonukleinska kiselina

TSH (eng. thyroid stimulating hormone) – tireotropni hormon hipofize, tireotropin

TRH (eng. thyrotropin releasing hormone) – hormon koji oslobađa tireotropin, tireoliberin

hCG (eng. human chorionic gonadotropin, hCG) – humani korionski gonadotropin

rT3 – reverzni trijodtironin

rT4 – reverzni tetrajodtironin

IDD (eng. iodine deficiency disorders) – poremećaji uzrokovani nedostatkom joda

ICCIDD (eng. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders) – Međunarodno vijeće za kontrolu poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda

WHO/SZO (eng. World Health Organization) – Svjetska zdravstvena organizacija

UNICEF (eng. United Nations International Children's Emergency Fund) – Dječji fond Ujedinjenih naroda

USI (eng. universal salt iodisation) – univerzalno jodiranje soli

UIC (eng. urinary iodine concentration) – koncentracija joda u urinu

UIE (eng. urinary iodine excretion) – izlučivanje joda urinom

nTSH (eng. neonatal thyroid stimulating hormone) – novorođenački tireotropni hormon hipofize

DBS (eng. dried blood spot) – uzorak suhe kapi krvi

KI – kalijev jodid

NaCl – natrijev klorid

NABC (eng. The National Academy of Clinical Biochemistry) – Nacionalna Akademija biokemijskih znanosti

BMI (eng. body mass index) – indeks tjelesne težine

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

ETA (eng. European Thyroid Association) – Europsko društvo za štitnjaču

ADHD (eng. Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, ADHD) – poremećaj nedostatka pažnje i hiperaktivnost

IGN (eng. Iodine Global Network) – globalna mreža joda

1. UVOD

Dostatan unos joda, kao glavnog sastavnog dijela hormona štitnjače, vrlo je važan za čitavu populaciju. Nedostatan unos joda uzrokuje brojne funkcijske i razvojne poremećaje (eng. Iodine deficiency disorders, IDD), od kojih je najvažniji zaostajanje u psihomotornom razvoju, a koji se mogu spriječiti jednom profilaksom. Najosjetljivije su skupine trudnice, dojilje i mala djeca, zbog osobite potrebe za hormonima štitnjače, odnosno jodom, tijekom razvoja ploda i u djetinjstvu. Hrvatska je u prošlosti bila područje s velikim nedostatkom joda zbog čega je, u dva navrata (1953. i 1996. godine) uveden zakon o obveznom univerzalnom jodiranju soli, i kao rezultat, Hrvatska je postigla dostatan unos joda (1).

Usprkos značajnom napretku u eliminaciji poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda, nedostatak joda u trudnica i dalje je prisutan u svijetu zbog povećanih potreba za jodom i metaboličkih promjena tijekom trudnoće. Metode za procjenu unosa joda u populaciji jesu: mjerenje koncentracije joda u urinu (eng. urinary iodine concentration, UIC), mjerenje volumena štitnjače ultrazvukom (eng. thyroid volume, Tvol), te mjerenje serumskog tireoglobulina (Tg).

Medijan izlučivanja joda urinom (UIC) glavni je indikator za procjenu stanja unosa joda i odražava nedavni unos joda, ali ne i funkciju štitnjače. To je populacijski pokazatelj unosa joda i ne smije se koristiti kao individualni pokazatelj unosa joda. Serumski Tg vrlo dobro korelira s težinom jodne deficijencije procijenjene mjerenjem joda u urinu, što su pokazala nedavna istraživanja.

Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO, eng. World Health Organization, WHO), Međunarodnog vijeća za kontrolu poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda (eng. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, ICCIDD) te Dječjeg fonda Ujedinjenih naroda (eng. United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF) optimalan je dnevni unos joda u trudnica 250 µg, što odgovara koncentraciji joda u urinu između 150 i 249 µg/L. Medijan koncentracije Tg-a u serumu ≤ 13 µg/L označava dostatan unos joda u školske djece. Američko društvo za štitnjaču (eng. American Thyroid Association, ATA) izdalo je preporuke da svaka žena tijekom trudnoće i dojenja treba uzimati dodatke prehrani bogate jodom u dozi od 150 µg dnevno i da svi prenatalni dodatci prehrani moraju sadržavati 150 µg joda. Međutim, ove preporuke nisu rutinski prihvaćene u praksi (2).

Primjerice, epidemiološko istraživanje u Španjolskoj pokazalo je da uzimanje preparata s jodom u količini većoj od 200 µg dnevno u prvoj polovini trudnoće povećava rizik poremećaja funkcije štitnjače u trudnica koje žive u području s dostatnim unosom joda ili blagom jodnom deficijencijom (3).

Epidemiološka istraživanja provedena 2009. godine u Hrvatskoj pokazala su da je značajan broj trudnica s područja Zagreba imalo medijan UIC ispod preporučene razine od 150 µg/L što upućuje na nedostatan unos joda (4). Stoga su potrebna daljnja istraživanja za procjenu potrebe za unosom dodataka prehrani koji sadrže jod tijekom trudnoće u našoj populaciji trudnica.

1.1 ANATOMIJA ŠTITNJAČE

Štitnjača (*lat. glandula thyroidea*) endokrini je žlijezda koja se sastoji od dva, obično simetrična režnja (*lobusa*), desnog i lijevog (*lobus dexter et sinister*) međusobno povezanih tankim dijelom tkiva, istmusom (*isthmus glandulae thyroideae*). U 28 – 55 % ljudi štitnjača može imati i treći, piramidni režanj (*lobus pyramidalis*) koji obično polazi od lijevog režnja štitnjače i predstavlja normalnu, fiziološku varijantu ostatka embrionalnog razvoja štitnjače.

Normalan volumen štitnjače iznosi između 10 i 18 cm, težine oko 20 g, ali može individualno varirati, između ostalog ovisno o dobi i spolu, različitim zemljopisnim područjima te etničkoj pripadnosti. Smještena je s prednje strane vrata, ispred dušnika (*trachea*) u razini 2. i 3. trahealnog prstena, ispod grkljana (*larynx*), iza sternotiroidnog i sternohioidnog mišića, u razini C5 – Th1 kralješka.

Pričvršćena je za dušnik vezivnim tkivom, odnosno suspenzornim ligamentima (*Berry's ligament*). Okružena je dvoslojnom čahuricom od vezivnog tkiva unutar koje su smještene paratiroidne žlijezde (*glandulae parathyroideae*), obično na stražnjoj površini gornjeg i donjeg pola oba režnja štitnjače.

Sa stražnje strane, između dušnika i štitnjače smješten je povratni laringealni živac (*n. recurrens*).

Štitnjača ima vrlo bogatu opskrbu krvlju: smatra se da je 3 – 4 puta više prokrvljena nego mozak, te 6 puta više od bubrega. Krvlju je opskrbljuju gornja i donja tiroidna arterija (*a. thyroidea superior et inferior*).

Gornja tiroidna arterija prvi je ogranak vanjske karotidne arterije (*a. carotis externa*) od koje se odvaja u razini gornjeg ruba tiroidne hrskavice. Opskrbljuje krvlju gornji pol, dorzalnu stranu štitnjače i istmus, te ako je prisutan, i piramidni režanj.

Donja tiroidna arterija polazi iz štitnjačno-vratnog stabla (*truncus thyrocervicalis*) potključne arterije (*a. subclavia*) i opskrbljuje krvlju donje polove oba lobusa štitnjače. Oko 10 % populacije ima dodatnu arteriju (*a. thyroidea ima*) koja najčešće polazi iz ručnoglavnog arterijskog stabla (*truncus brachiocephalicus*) i opskrbljuje krvlju istmus štitnjače.

Venska opskrba štitnjače odvija se putem tiroidnih vena (*vv. thyroideae*); gornje, srednje i donje.

Gornja i srednja tiroidna vena dreniraju se u unutarnju vratnu venu (*v. jugularis interna*) s obje strane vrata. Donja tiroidna vena ulijeva se u potključnu (*v. subclavia*) ili ručnoglavenu venu (*v. brachiocephalica*) iza drška prsne kosti (*manubrium sterni*).

Limfna drenaža štitnjače uključuje gornje pretrahealne i cervikalne limfne čvorove u koje se drenira limfa gornjih polova štitnjače. U paratrahealne i donje duboke cervikalne čvorove drenira se limfa donjih polova štitnjače i istmusa.

Štitnjaču inervira autonomni živčani sustav: parasimpatička inervacija potječe od n. vagusa, a simpatička od gornjih, srednjih i donjih simpatičkih ganglija. Živčana opskrba prvenstveno utječe na vaskulaturu a ne na sintezu hormona štitnjače (5, 6).

1.2 EMBRIONALNI RAZVOJ I HISTOLOGIJA ŠTITNJAČE

Osnova štitnjače nastaje u trećem tjednu gestacije, između 20. i 24. dana od začeća, kao ventralno zadebljanje endoderma primitivnog ždrijela (divertikul štitnjače), na razini između prve i druge ždrijelne vreće u blizini baze jezika (7). Početkom 5. tjedna trudnoće divertikul štitnjače migrira kaudalno i sprijeda u medijalnoj liniji te se oblikuje osnova desnog i lijevog reznja, istmus i ductus tireoglosus, a tijekom migracije štitnjača ostaje pričvršćena na jezik pomoću tireoglosalnog dukta. Početkom tog spuštanja štitnjača je šuplja, ali tijekom migracije postaje solidna formirajući folikularne elemente.

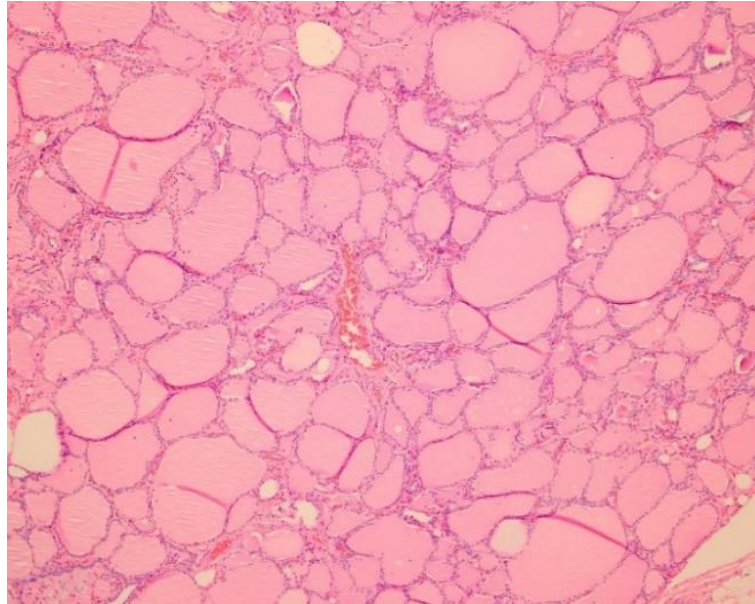
U 5. tjednu trudnoće iz 4. i 5. ždrijelne vreće nastaju ultimobranhijalna tijela koja se u konačnici diferenciraju u parafolikularne C-stanice. Smatralo se da te stanice potječu iz neuralnog grebena, ali novija istraživanja upućuju na njihovo porijeklo iz endoderma. Ta tjelešca stapaju se s dorzolateralnom stranom štitnjače formirajući tzv. Zuckerlandovu kvržicu. Nakon toga se C-stanice diseminiraju po štitnjači, ali uglavnom ih najviše ostaje u superolateralnim dijelovima štitnjače. Kada u potpunosti sazriju, izlučuju hormon kalcitonin koji ima važnu ulogu u homeostazi kalcija u organizmu.

Do 7. tjedna gestacije, štitnjača dostiže svoje konačno odredište na vratu, u razini 2. i 3. hrskavice dušnika, ali diferencijacija i sazrijevanje stanica nastavlja se do 12. tjedna gestacije. *Duktus tireoglosus* obično degenerira u 10. tjednu gestacije, ali u oko 10 % populacije ta obliteracija može biti nepotpuna (7, 8, 9).

Histološki, štitnjača se sastoji od folikula koji predstavljaju osnovnu građevnu i funkcionalnu jedinicu štitnjače. Folikuli su okruglog oblika, promjera 100 – 300 μm i okruženi su gustom mrežom krvnih i limfnih kapilara. Obloženi su velikim brojem epitelnih folikularnih stanica porijeklom iz endoderma i ispunjeni su tekućim sadržajem, koloidom, koji se na histološkim preparatima (hemalaun-eozin, HE) boji ružičasto.

Folikularne stanice mogu biti kubične, pločaste ili niske cilindrične te izlučuju protein tireoglobulin (Tg), glavni sastojak koloida. Izgled folikula i folikularnih epitelnih stanica ovisi o aktivnosti štitnjače: ako je štitnjača stimulirana, prevladavaju cilindrične stanice a koloida je manje, ako je aktivnost žlijezde smanjena prevladavaju kubične ili pločaste stanice a koloid se nakuplja u lumenu.

U štitnjači, osim folikularnih stanica, nalaze se i već spomenute parafolikularne ili C-stanice, smještene u intersticiju između folikula ili unutar folikularnog epitela (10, 11).



Slika 1. Histološka građa normalnog tkiva štitnjače. Vide se srednje veliki folikuli ispunjeni koloidom, obloženi niskim tireocitima. Stroma je oskudna, fibrovaskularna (HE 100x).

1.3 JOD U SINTEZI HORMONA ŠTITNJAČE

Jod (*grč. ioeides*) kemijski je element koji je u periodnom sustavu elemenata određen simbolom I, atomskog (rednog) broja 53. To je nemetal iz skupine halogenih elemenata, a slučajno ga je otkrio, 1811. godine, francuski kemičar i tvorničar Bernard Courtois tijekom proizvodnje baruta. U štitnjači je otkriven 1895. godine zahvaljujući njemačkom kemičaru Eugenu Baumannu.

Elementarni jod pri sobnoj temperaturi čvrsta je, kristalična tvar u obliku metalno sjajnih, crnosivih ljesaka, listića ili pločica, a pri temperaturi od 113,5 °C rastali se u crnu tekućinu koja vrije na 184 °C i prelazi u otrovne ljubičaste pare nadražujućeg mirisa. Ima slabo izražena metalna svojstva, kemijski je reaktivan i lako reagira s većinom metala te nekim nemetalima.



Slika 2. Jod u kristalnom stanju

Preuzeto s https://bs.wikipedia.org/wiki/Jod#/media/Datoteka:Iod_Kristallin_doppeltsublimiert.JPG



Slika 3. Pare joda

Preuzeto s <https://www.bastabalkana.com/wp-content/uploads/2013/05/Jod-i-Lugolova-otopina-jeftin-lek-za-mnoge-bolesti-ili-opasna-dezinformacija.jpg>

U Sunčevu sustavu i Zemljinoj kori jod je rijedak element (47. po raširenosti), najčešće ga nalazimo u obliku vodotopivih soli jodida i jodata, a njegova široka ali neravnomjerna zastupljenost u prirodi i okolišu može doprinijeti nedostatku joda u svim živim organizmima (12, 13).

Većina joda nalazi se u morskoj vodi (50 $\mu\text{g/L}$) iz koje se sublimira u atmosferu kao volatilni organski jod te se padalinama vraća na zemlju pri čemu se ciklus kruženja joda u prirodi zatvara.

Međutim, u mnogim područjima na Zemlji koja su u prošlosti bila zahvaćena procesima glacijacije, učestalim poplavama, erozijama tla ili obilnim padalinama (planinska područja Europe i Južne Amerike, kao što su Alpe i Ande te planinska područja južne Azije poput Himalaja i doline velikih rijeka u Indiji i Kini) količina joda značajno je smanjena te takvo tlo i voda za piće imaju smanjenu količinu joda. Plodovi zemlje koji rastu u tim područjima sadrže manju količinu joda, a životinje i ljudi koji konzumiraju takvu hranu ne unose u organizam dostatnu količinu joda.

Jod u organizam unosimo hranom biljnog i životinjskog podrijetla, a najviše joda sadrže riba, morski plodovi, mlijeko, meso, jaja, kruh i pekarski proizvodi. Voće i povrće sadrži nešto manje joda.

U Tablici 1. naveden je sadržaj joda u pojedinim namirnicama:

Tablica 1. Sadržaj joda u pojedinim prehrambenim namirnicama i proizvodima.

Preuzeto i prilagođeno s: <https://krenizdravo.dnevnik.hr/prehrana/dodaci-prehrani/jod-u-hrani-namirnice-bogate-jodom-dodatak-prehrani-i-cijena>

bakalar	230 µg joda /120 g
list	30 µg joda/130 g
losos	14 µg joda/ 100 g
konzervirana tuna	12 µg joda/ 100 g
kravlje mlijeko	50 – 100 µg joda /200 ml
jogurt	50 – 100 µg joda/ 150 g
škampi	60 µg joda/170 g
jaje	25 µg joda/ kom.
meso	10 µg joda /100 g
bijeli pšenični kruh	45µg joda/2 šnite
jodirana sol	71 µg joda/ 1,5 g
voće i povrće	3 µg joda/ 80 g

Jod je najvažniji sastojak hormona štitnjače, neophodan je za njezinu normalnu funkciju. U tijelu odrasle zdrave osobe ima oko 15 – 20 mg joda, a od toga je 70 – 80 % pohranjeno u štitnjači. U organizam se unosi hranom u obliku iona (anorganski jod), apsorbira se u želucu i duodenumu i odlazi u krv, a većina se pohranjuje u štitnjači koja, u normalnim uvjetima, sadrži oko 30 – 40 puta više joda u odnosu na okolni medij.

Klirens je joda iz cirkulacije u štitnjaču brz i ovisi o unosu joda: od 10 % apsorbirane doze u zdravih osoba do više od 80 % u kroničnoj jednoj deficijenciji. U područjima s dostatnim unosom joda dnevno se u štitnjači nakuplja oko 60 µg joda. Tijekom trudnoće i posteljica (placenta) mjesto je gdje se nakuplja manja količina joda (15 – 30 µg tijekom cijele trudnoće, odnosno oko 3 % količine joda u štitnjači).

Za vrijeme dojenja, mliječna žlijezda nakuplja jod i tako omogućuje izlučivanje mlijekom. Manja količina joda nalazi se u žlijezdama slinovnicama i sluznici želuca. Oko 90 % joda koji se u organizam unese hranom izlučuje se urinom.

Apsorpciju joda u probavnom sustavu regulira natrij/jod simporter (NIS), koji je i medijator unosa joda u folikularne epitelne stanice štitnjače. NIS je transmembranski protein čiju sintezu kodira gen smješten na kromosomu br. 19, a nalazi se na bazolateralnoj membrani folikularne stanice štitnjače. Iz ekstracelularne tekućine istodobno uzima dva iona Na^+ i jedan ion I^- u stanicu te tako omogućuje transport joda u stanice štitnjače procesom ovisnim o energiji.

Osim NIS-a, anionski izmjenjivač Pendrin, smješten na apikalnoj membrani tireocita, otpušta jod potreban za sintezu hormona u folikule štitnjače. Oba navedena transportna mehanizma nalaze se u stanicama štitnjače, placenti i bubrezima (14, 15, 16).

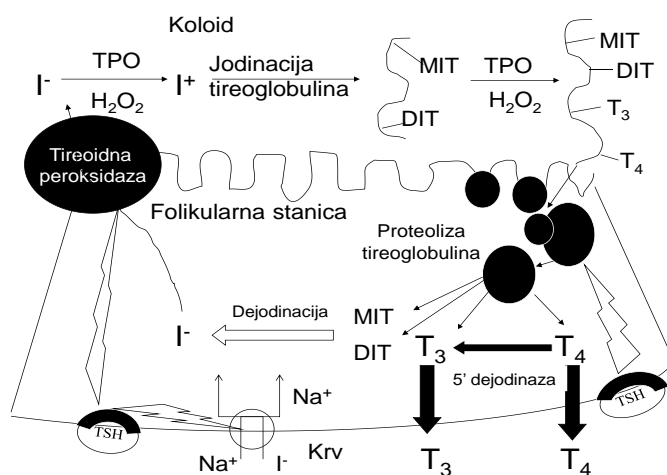
Jod koji uđe u stanicu u anorganskom obliku (I^-) pomoću posebnih transportnih mehanizama prenosi se do apikalne površine tireocita gdje se organificira (oksidira i kovalentno veže, I^+) za tirozilske ostatke na molekuli tireoglobulina.

Tireoglobulin (Tg) glavni je protein štitnjače (čini 70 – 80 % proteina žlijezde), glikoprotein većinom smješten u koloidu, a njegovu sintezu kontrolira tireotropni hormon hipofize (TSH). Nakon sinteze, Tg se glikozilira i tako, kao funkcionalna molekula, transportira prema apikalnoj membrani stanice gdje se provodi jodinacija (organifikacija).

Proces organifikacije katalizira enzim tiroidna peroksidaza (TPO) u prisustvu vodikovog peroksida (H_2O_2) a pri tome nastaju jodtirozini: monojodtirozin (MIT) i diiodotirozin (DIT), prekursori hormona štitnjače. Spajanjem molekula jodtirozina nastaju jodtironini i to: spajanjem 2 molekule DIT-a nastaju tetrajodtironin (T4), a spajanjem jedne molekule DIT-a i jedne MIT-a nastaje trijodtironin (T3). Proces katalizira TPO (17, 18).

Zdrava odrasla, netrudna osoba koristi oko 25 μg joda dnevno za sintezu hormona štitnjače, 15 μg dnevno izlučuje se stolicom, a oko 80 μg dnevno nastaje razgradnjom hormona pa se tako stvoreni jod pohranjuje u štitnjači i iskorištava u novom ciklusu sinteze, odnosno izlučuje urinom (19). Na taj način štitnjača u uvjetima dostatne opskrbe jodom zadovoljava potrebe za sintezom hormona te održava zalihu joda. Na dnevnoj bazi stvara se oko 80 – 100 μg T4 i oko 30 – 40 μg T3. T3 je 3 puta potentniji

od T4 i koristi manju količinu joda za sintezu u odnosu na T4, ali T4 ima poluživot 6 – 10 dana, a T3 samo 1– 2 dana.



Slika 4. Tireocit i sinteza hormona štitnjače. Preuzeto i prilagođeno uz dozvolu Jukić i sur., Liječnički vjesnik, 2015. (20).

Sintetizirani jodtironini pohranjuju se na molekuli tireoglobulina u koloidu i trebali bi biti dovoljni za opskrbu organizma tijekom 2 – 3 mjeseca bez nove sinteze. Na taj način štitnjača može kraće vrijeme izdržati nedostatan unos joda u organizam.

Izlučivanje hormona štitnjače T3 i T4 započinje resorpcijom tireoglobulina iz koloida u folikularne stanice (tireocite) u obliku koloidnih kapljica. Kapljice se spajaju s lizosomima u fagolizosome gdje dolazi do hidrolize (proteolize) molekule tireoglobulina u T4 i T3 te neke njegove sastavne aminokiseline. Hormoni se potom izlučuju u ekstracelularnu tekućinu i ulaze u cirkulaciju pri čemu se i manja količina tiroglobulina otpušta u cirkulaciju.

Od hormona koji se otpuštaju iz štitnjače oko 93 % čini T4, a preostalih 7 % T3. Manji se dio T4 u štitnjači pretvara u T3. Čak 80 % T3 nastaje dejodinacijom T4 u ekstratiroidnim tkivima procesom periferne dejodinacije što omogućuju enzimi dejodinaze. T3 je nekoliko puta biološki aktivniji od T4 i predstavlja zapravo bioaktivni oblik hormona štitnjače.

Organi poput jetre i bubrega sadrže najviše dejodinaza te su stoga glavni izvor serumskog T3. Međutim, gotovo sva druga tkiva i organi u tijelu poput mišića, mozga, placente, hipofize i kože sadrže enzime dejodinaze te predstavljaju ekstratiroidne izvore serumskog T3 (17).

Dodatno, T4 se može pretvoriti u inaktivni metabolit, reverzni T3 (rT3), a rT3 se u perifernim tkivima može metabolizirati u dijtironin, T2. Metaboliti poput rT3 i T2 smatraju se inaktivnim metabolitima jer se ne vežu na receptore za hormone štitnjače, ali imaju određene uloge u procesima staničnog disanja.

Za razliku od jodtironina (T4 i T3), jodtirozini (MIT i DIT) u pravilu ne napuštaju stanice štitnjače. Djelovanjem enzima jodtirozin dejodinaze MIT i DIT se dejodiniraju, a oslobođeni jod se u manjoj količini vraća u cirkulaciju, a veći dio iskorištava se u novom ciklusu sinteze hormona.

U cirkulaciji, 99,9 % T4 i oko 99,5 % T3 vezani su za proteine seruma, najviše globulin koji veže tiroksin (eng. thyroxine binding globulin, TBG) koji veže oko 70 % cirkulirajućih hormona. Oko 10 % hormona vezano je za transtiretin (TTR), a 15 – 20 % za albumin. Samo su “slobodni”, nevezani hormoni (FT4 i FT3) dostupni tkivima i ostvaruju svoju biološku funkciju u tijelu. Zadaća ovih proteina nosača u serumu, osim što predstavljaju “skladište” hormona, jest i održavanje koncentracije slobodnih, biološki aktivnih hormona u uskom rasponu vrijednosti.

TBG je glikoprotein koji stvara jetra te ima veliki afinitet za T4, znatno veći nego za T3. Njegova koncentracija u tijelu odrasle osobe iznosi oko 1,5 mg/dl i ima dulje vrijeme poluživota (5 dana) u odnosu na TTR (2 dana). Sintezu TBG-a u jetri reguliraju prvenstveno estrogini: koncentracija TBG-a raste u trudnoći, odnosno u žena koje uzimaju oralne kontraceptive, a njegove koncentracije u serumu mogu mijenjati i drugi lijekovi, hormoni i supstance poput heroína, metadona, androgena ili glukokortikoida. Transtiretin (TTR), albumin i lipoproteini proteini su koji također nastaju u jetri, ali imaju znatno manji afinitet za hormone štitnjače te vežu manju količinu hormona (6, 17).

Hormoni štitnjače nemaju specifično ciljno tkivo ili organ u organizmu, a njihovi receptori nađeni su u gotovo svim tkivima i stanicama tijela u koje ulaze procesom difuzije te posebnim transportnim mehanizmima. Ciljna molekula hormona štitnjače receptori su na jezgri stanica koji imaju visoki afinitet

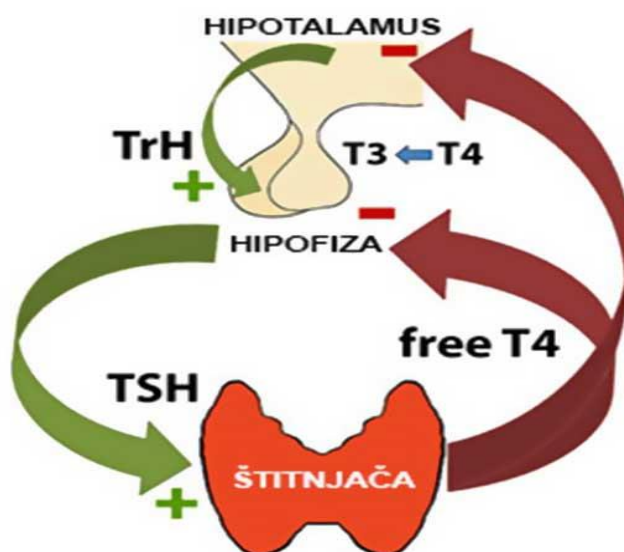
za vezanje T3, a pričvršćeni su na molekulu deoksiribonukleinske kiseline (DNK). Vezanjem T3 na receptore započinje transkripcija, sinteza glasničke ribonukleinske kiseline (mRNK) te stvaranje novih staničnih proteina. Na taj način hormoni štitnjače utječu na brojne metaboličke procese u organizmu te fiziološki rast i razvoj, prikazano u *Tablici 2.* (17, 18).

Tablica 2. Djelovanje hormona štitnjače

Djelovanje na kardiovaskularni sustav
Smanjuje sistemski krvožilni otpor
Povećava brzinu otkucaja srca i udarni volumen srca
Povišava sistolički tlak
Povećava srčani minutni volumen
Djelovanje na metaboličke procese
Ubrzava bazalni metabolizam
Povećava proizvodnju topline
Povećava iskorištavanje kisika
Povećava promet bjelančevina (kao rezultat povećanog djelovanja glukokortikoida, glukagona, hormona rasta, adrenalina i noradrenalina)
Djelovanje na neurološki sustav
Poboljšava reflekse
Povećava stupanj budnosti
Poboljšava pamćenje
Djelovanje na rast i razvoj
Neophodni za razvoj fetalnog mozga
Važna uloga u rastu i razvoju kostiju nakon rođenja
Važna uloga u razvoju zubi nakon rođenja
Djelovanje na reproduktivni sustav
Važna uloga u razvoju i funkciji reproduktivnog sustava u oba spola

Regulacija sinteze hormona štitnjače odvija se na sljedeće načine:

- A) Sekrecijom tirotropina (TSH) iz hipofize (osovina hipotalamus-hipofiza-štitnjača)
- B) Regulacijom periferne (ekstratiroidne) pretvorbe T4 u T3
- C) Djelovanjem autoregulacijskih mehanizma u štitnjači.



Slika 5. Regulacija sinteze hormona štitnjače

Preuzeto s: <https://odaberizdravlje.hr/stitnjaca/>

Tiroidni stimulirajući hormon (TSH, tireotropin) hormon je hipofize, glikoprotein koji stvaraju stanice prednjeg režnja hipofize (adenohipofiza). Njegovu sekreciju stimulira tireotropin oslobađajući hormon (eng. thyrotropin-releasing hormone, TRH) koji nastaje u hipotalamusu, dijelu središnjeg živčanog sustava. Vrlo male varijacije u koncentraciji T4 i T3 dovode do promjene serumske koncentracije TSH-a: porast koncentracije T4 i T3 inhibira, a pad koncentracije stimulira sekreciju TRH-a iz hipotalamusa te, posljedično, i TSH-a (mehanizam negativne povratne sprege).

Periferna pretvorba (konverzija) T4 u T3 koju kataliziraju enzimi dejodinaze pod utjecajem je mnogih čimbenika: hipotireoza, gladovanje, šećerna i bubrežna bolest, lijekovi poput propiltiouracila te uzimanje glukokortikoida smanjuju aktivnost enzima dejodinaze tipa I. Povećan kalorijski unos,

hipertiroidizam i uzimanje glukoze povećavaju njegovu aktivnost. Aktivnost dejodinaze tipa II povećava hipofunkcija štitnjače, a smanjuje njena hiperfunkcija.

Za urednu funkciju štitnjače i dostatan unos joda vrlo je važan pravilan izbor namirnica u prehrani. Ukoliko se zbog nekog razloga dnevni unos joda smanji ispod preporučene razine dolazi do porasta izlučivanja TSH-a. Porast TSH-a povećava ekspresiju NIS-a na površini tireocita te dovodi do pojačanog unosa joda u štitnjaču. Istodobno se i smanjuje izlučivanje joda, urinom. Uz to, izlučivanje TSH-a dovodi do ubrzane sinteze hormona, proteolize molekule tireoglobulina i povećanog izlučivanja T4 i T3. Serumska koncentracija tireoglobulina povišena je. Povećava se pretvorba T3 u T4 u štitnjači. Učinak nedostatnog unosa joda može dodatno pogoršati konzumacija određenih tvari i hrane koji interferiraju s metabolizmom štitnjače i pogoršavaju učinak jodne deficijencije. Te tvari nazivaju se goitirogeni i uključuju povrće poput kelja, kupusa, cvjetače, brokule, batata, soje i prosa jer sadrže metabolite koji interferiraju s unosom joda u štitnjaču. Sličan učinak ima i pušenje cigareta stvaranjem spojeva, tiocijanata, koji blokiraju aktivnost NIS-a i transfer joda iz majke u fetus. Učinak nedostatnog unosa joda pospješuje i manjak željeza, selena te vitamina A (14, 21).

Prekomjeran unos joda hranom vrlo je rijetko i najčešće nastaje ijtrogeno: jednim kontrastnim sredstvima koja se koriste u dijagnostici (natrijev ipodat, ioversol) ili lijekovima (amiodaron), odnosno pripravcima koji sadrže jod. Normalna proizvodnja hormona održava se i u uvjetima suviška joda ukoliko dnevni unos nije veći od 1000 μg . U zdravih odraslih osoba prekomjeran unos joda koji traje kraće vrijeme u dozi od 500 – 1500 $\mu\text{g}/\text{dan}$ imat će blagi inhibitorski efekt na funkciju štitnjače jer za održavanje normalne proizvodnje hormona zaduženi su autoregulacijski mehanizmi štitnjače: akutna primjena velike količine joda dovodi do smanjenja organifikacije joda u štitnjači, posljedičnog prolaznog smanjenja sinteze hormona te smanjenog izlučivanja T4 i T3 u krv (Wolff-Chaikoffljev učinak). Ali s vremenom, čak i u roku od nekoliko dana, štitnjača će se prilagoditi povećanom unosu i ponudi joda (fenomen „bijega“ od akutnog Wolff Chiakoffljeva učinka) te će daljnje preopterećenje jodom dovesti do hipertireoze uzrokovane jodom (Jod-Basedowljev fenomen). Češće se javlja u osoba s difuzno ili nodozno promijenjenom i povećanom štitnjačom.

Kronično opterećenje velikim količinama joda rezultirat će prilagodbom štitnjače u kojem će se veći dio joda u obliku jodida izgubiti iz štitnjače: nakon dejodinacije jodtirozina oslobođeni jod slabije se organificira te se eliminira iz štitnjače i nastaje jodom inducirana hipotireoza.

Posljedice prolongiranog izlaganja osobito visokim dozama joda opisane su u dijelovima Japana (Hokkaido) i u 19 regija u Kini gdje je unos joda temeljen na prehrani bogatoj morskim algama, odnosno konzumiranjem vode bogate jodom doveo do pojave endemske gušavosti u djece.

Poremećaj funkcije štitnjače u uvjetima prekomjernog unosa joda mogu nastati i u osoba s prethodno zdravom štitnjačom, ali disfunkcija je puno češća u osoba s autoimunom bolešću, prvenstveno Hashimotovim tireoiditisom (22, 23, 24, 25).

1.4 ŠTITNJAČA I UNOS JODA U ORGANIZAM TIJEKOM TRUDNOĆE

Trudnoća je fiziološko stanje brojnih metaboličkih i hormonskih promjena. Funkcija štitnjače majke i fetusa u trudnoći razlikuje se, ali ipak su njihove uloge međusobno povezane posredstvom placente i amnijske tekućine.

Majčina štitnjača već u ranoj trudnoći počinje proizvoditi oko 25 – 50 % više tiroksina da bi se zadovoljili povećani metabolički zahtjevi organizma, što ne predstavlja problem za zdravu ženu koja hranom unosi dovoljnu količinu joda i koja ima dostatnu zalihu joda u štitnjači (cca 10 – 20 mg).

Međutim, ako je opskrba jodom nedostatna, raste TSH i štitnjača se povećava – nastaje guša (struma), najčešće u žena koje su prije trudnoće zbog hipotireoze liječene levotiroksinom. Zbog toga, vrlo često je potrebno povećati dozu levotiroksina za 25 i čak 50 %.

Trudnoća značajno mijenja funkciju mnogih organa i organskih sustava, kao i metabolizam joda u organizmu: porast cirkulirajućeg volumena krvi (plazme) i do 50 % te posljedična vazodilatacija dovode do porasta bubrežne glomerularne filtracije za oko 40 – 50 % u odnosu na vrijednosti prije trudnoće.

Uz to, smatra se da se tijekom trudnoće volumen bubrega poveća za 30 %. Zbog toga dolazi do porasta renalnog klirensa joda koji se pasivno izlučuje, a u serumu trudnica snižava se koncentracija anorganskog joda koji je u organizam ušao ingestijom (26).

Fetalni razvoj štitnjače započinje u ranoj trudnoći (20 – 24 dana nakon začeća), ali sposobnost akumulacije joda javlja se u 12. tjednu gestacije te dostiže vršne vrijednosti oko 24. tjedna. Fetalna štitnjača ima sposobnost organifikacije i sinteze hormona od 19. ili 20. tjedna trudnoće, a otprilike tada moguća je i regulacija sekrecije fetalnih hormona štitnjače djelovanjem fetalnog TSH-a. Dotad, majčin T4 mora zadovoljiti sve metaboličke zahtjeve fetusa.

Vrijednosti T4 i T3 u serumu trudnice započinju značajnije rasti već u 6. tjednu trudnoće. Porast T4 najizraženiji je između 12. i 14. tjedna trudnoće a nakon toga njegova koncentracija raste nešto sporije. Porast T3 progresivniji je u odnosu na T4, ali oba hormona dostižu svoje vršne vrijednosti sredinom trudnoće i ostaju relativno stabilne do termina poroda. Povećana potreba za hormonima štitnjače i djelovanje estrogena povećava sintezu TBG-a u jetri i njegova serumska koncentracija raste tijekom

trudnoće 1,5 – 2,5 puta. Istovremeno, razgradnja TBG-a smanjena je što doprinosi porastu njegove koncentracije u serumu (27).

Porast koncentracije TBG-a uzrokuje i porast cirkulirajućeg T3 i T4 da bi se osigurala normalna koncentracija slobodnih, biološki aktivnih hormona. Dodatno, u ranoj trudnoći štitnjaču ne stimulira samo TSH nego i alfa podjedinica humanog korionskog gonadotropina (hCG) koja se veže i stimulira TSH receptor (28).

HCG je hormon, glikoprotein koji se proizvodi u stanicama sinciotrofoblasta placente već u prvim danima trudnoće. Ima dvije podjedinice: alfa podjedinicu koja je zajednička hormonima hipofize te hormonski specifičnu beta podjedinicu koja stimulira ulazak joda u stanice štitnjače djelujući na NIS.

Vršne vrijednosti hCG-a u trajanju od nekoliko dana nalazimo između 9. i 11. tjedna trudnoće (prema nekim autorima između 12. i 14. tjedna), a zatim koncentracija pada do 20. tjedna trudnoće, nakon čega ostaje stabilna do kraja gestacije (29). Stoga i koncentracija FT4 blago i postupno raste u prvom trimestru trudnoće nakon čega dolazi do pada koncentracije FT4, ali takve promjene obično su minimalne pa vrijednost FT4 u trudnica obično ostaje u rasponu normalnih vrijednosti kao i u žena koje nisu trudne.

Vrlo visoke vrijednosti hCG-a u serumu mogu se naći u žena s izraženom trudničkom hiperemerezom i u trudnica s malignim procesom placente poput koriokarcinoma.

U drugoj polovini trudnoće povećava se potreba fetusa za jodom jer raste i stvaranje hormona u fetalnoj štitnjači. Povećava se transfer joda iz majčine cirkulacije u placentu. Za prijenos joda iz majčine cirkulacije zaduženi su već spomenuti transportni mehanizmi: natrij / jod simporter (NIS) i Pendrin.

U placenti, NIS je lokaliziran na apikalnoj membrani (majčina strana) stanica sinciotrofoblasta i u izravnom je kontaktu s majčinom cirkulacijom, a Pendrin se nalazi na bazalnoj membrani (fetalna strana) stanica sinciotrofoblasta i transportira jod u ekstracelularni prostor.

U placenti dolazi do pretvorbe T3 u T4, pretvorbe T4 u T3 i dejodinacije T4 i T3 pri čemu nastaju inaktivni jodotironini (rT4 i rT3), a fetus dobiva dodatne količine joda za sintezu hormona. Proces dejodinacije omogućuju enzimi dejodinaze.

U ljudskim tkivima razlikujemo tri vrste dejodinaza, a sve su po svojoj strukturi selenoproteini integrirani u staničnu membranu. Razlikuju se prvenstveno u distribuciji u tkivima te supstratu koji kataliziraju. Dejodinaze tip I nalazimo u jetri, bubrezima, štitnjači i hipofizi. Kataliziraju dejodinaciju i unutarnjeg i vanjskog prstena molekule tiroksina i u najvećoj mjeri su zadužene za serumsku pretvorbu T4 u T3.

Dejodinaze tip II kataliziraju dejodinaciju vanjskog prstena molekule tiroksina, a nalazimo ih u mozgu, hipofizi, smeđem masnom tkivu, u stanicama kože i placenti. Kataliziraju pretvorbu T4 u biološki aktivni T3 i pretvorbu T4 u rT3.

Dejodinaze tip III kataliziraju dejodinaciju unutarnjeg prstena molekule tiroksina, a najzastupljenije su u tkivu placenti, mozgu i epidermisu. Kataliziraju pretvorbu T4 u rT3 i T3 u T2. Dakle, samo dejodinaze tipa II i tipa III nalazimo u placenti. Aktivnost dejodinaza tipa II najizraženija je u korionskim i decidualnim membranama placenti, a tip III dejodinaza najaktivniji je u stanicama trofoblasta. Djelovanje dejodinaze tipa II pojačava se s padom koncentracije majčinog T4, npr. u slučaju hipotireoze ili nedostatka joda, čime se održava stvaranje T3 u placenti. Na taj način aktivnost enzima dejodinaza predstavlja homeostatski mehanizam za održavanje produkcije T3 u placenti. Djelovanje tako stvorenog T3 uglavnom je ograničeno na stanice placenti u smislu zaštite stanica od hipotireoze, a ima zadaću i održavati nisku razinu T3 u serumu fetusa.

Međutim, aktivnost navedenih enzima dejodinaza tijekom trudnoće ne javlja se istodobno: dejodinaze tipa I i tipa II postaju aktivne sredinom gestacije, a dejodinaza tipa I još kasnije u trudnoći. Uz to, aktivnost dejodinaza tipa III znatno je veća od aktivnosti dejodinaza tipa II, ali njihova aktivnost i ekspresija smanjuje se s napredovanjem trudnoće.

Zbog toga je u fetusu niska koncentracija T3 u serumu prije tridesetog tjedna trudnoće, a raste pred porod djelovanjem dejodinaze tipa I. Dejodinacija T4 u biološki inaktivni rT3 u placenti djelovanjem dejodinaza tipa III ujedno predstavlja i mehanizam kojim se ograničava transfer majčinih jodtironina u fetus.

Prema nekim studijama, u terminu poroda, transfer majčinog T4 vrlo je nizak (0,008 % vrijednosti od one u cirkulaciji majke), ali i ta minimalna količina T4 koja prodire kroz placentarnu barijeru direktno

doprinosi stvaranju dovoljne količine T3 u mozgu fetusa. T4 ulazi u mozak cirkulacijom, ali određeni dio ulazi i putem korioidnog pleksusa, odnosno cerebrospinalnom tekućinom u kojoj je vezan za transportne proteine, prvenstveno transtiretin. Dejodinacijom T4 pomoću dejodinaza tipa II nastaje T3, najzaslužniji za neurogenezu, migraciju i mijelinizaciju neurona, a time i normalan neurokognitivan razvoj fetusa (29, 30, 31, 32, 33, 34).

1.5 BOLESTI ŠTITNJAČE U TRUDNOĆI

Nakon dijabetesa, bolesti štitnjače predstavljaju drugi po učestalosti endokrini poremećaj tijekom trudnoće. Hipotireoza se javlja u 2 – 3 % trudnoća i dijagnosticira se temeljem sniženih koncentracija T4 ili FT4, a povišenih vrijednosti TSH. Najčešće se javlja kao supklinička hipotireoza s blago povišenim vrijednostima TSH-a, a urednim vrijednostima T4 ili FT4, ili kao izolirana hipotiroksinemija s urednim vrijednostima TSH-a ali je FT4 ispod donje granice normale.

Trudnice s hipotireozom (sniženi FT4 ili T4, a povišen TSH) moraju uzimati levotiroksin s ciljem održavanja TSH-a unutar granica preporučenih po trimestru, a trudnicama u supkliničkoj hipotireozu savjetuje se uzimanje levotiroksina samo u slučaju pozitivnih protutijela na tireoidnu peroksidazu (Anti TPO) i koncentracijom TSH u serumu većom od 2,5 mIU/L (2). Funkcionalni testovi štitnjače u trudnica moraju se kontrolirati svaka 4 – 6 tjedna do 20. tjedna gestacije i barem jednom u 30-tom tjednu gestacije. U područjima s dostatnim unosom joda najčešći je uzrok hipotireoze kronični autoimuni tiroiditis.

Najčešći je uzrok hipertireoze (povišene vrijednosti T4 ili FT4, a snižene vrijednosti TSH-a) tijekom trudnoće autoimuna Gravesova bolest. Manje česti uzroci uključuju toksičnu multinodoznu strumu, toksični adenom i tiroiditis. Hipertireoza u trudnoći najčešće se liječi tireostaticima, a operacijski zahvat rijetko je indiciran. U prvom trimestru trudnoće preporuča se uzimanje propiltiouracila, a metimazol i tiamazol preporuč se izbjegavati zbog povezanosti s aplazijom kože u fetusa (2).

U 1 – 3 % trudnica u prvoj polovini trudnoće može nastati prolazna gestacijska tireotoksikoza, a posljedica je povišenih koncentracija hCG-a i češća je u trudnica s hiperemezom. Ne zahtijeva liječenje kao ni supklinička hipertireoza, a oba navedena stanja zahtijevaju periodično praćenje.

Istraživanja pokazuju da je prevalencija pozitivnih Anti TPO i Anti Tg protutijela u žena gestacijske dobi 2 – 20 %, te da prevalencija može varirati ovisno o etničkoj pripadnosti: primjerice češće su u žena bijele rase i Azijatkinja, a najmanje učestala u Afroamerikanki. Žene s pozitivnim Anti TPO i Anti Tg protutijelima imaju veći rizik od razvoja hipotireoze tijekom trudnoće. Osim toga, povišena Anti TPO protutijela povećavaju rizik od spontanog pobačaja kao i prijevremenog poroda.

Prevalencija Anti TPO-a značajno je veća u neplodnih žena, osobito u žena s disfunkcijom jajnika ili endometriozom. Prisustvo tiroidne autoimunosti ne interferira s normalnom implantacijom embrija, ali značajno povećava rizik od pobačaja. Stoga bi trebalo razmotriti uzimanje malih doza levotiroksina u Anti TPO pozitivnih trudnica u eutireozi s prethodnim spontananim pobačajima u anamnezi (35, 36, 37, 38).

1.6 POREMEĆAJI UZROKOVANI NEDOSTATNIM UNOSOM JODA U ORGANIZAM

Zdrava trudnica s dostatnim unosom joda u organizam i dovoljnom zalihom joda u štitnjači može osigurati povećanu proizvodnju hormona štitnjače tijekom trudnoće. Međutim, što je nedostatak joda izraženiji, posljedice za majku i fetus bit će teže. Čak i u zdravih žena u područjima s tek blagom do umjerenom jodnom deficijenrijom odgovor štitnjače na povećane potrebe za jodom može biti neadekvatan. Preporučeni dnevni unos joda ($\mu\text{g}/\text{dan}$) s obzirom na dob prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije prikazan je u *Tablici 3.* (39).

Tablica 3. Preporučeni dnevni unos joda ($\mu\text{g}/\text{dan}$) prema kriterijima Svjetske Zdravstvene Organizacije

Dob	Muški spol	Ženski spol	Trudnoća	Dojenje
0 – 6 mjeseci	110 μg	110 μg		
7 – 12 mjeseci	130 μg	130 μg		
1 – 3 godine	90 μg	90 μg		
4 – 8 godina	90 μg	90 μg		
9 – 13 godina	120 μg	120 μg		
14 – 18 godina	150 μg	150 μg	250 μg	250 μg
19 + godina	150 μg	150 μg	250 μg	250 μg

Nedostatan unos joda te posljedično, nedostatna sinteza hormona štitnjače ima brojne nepovoljne učinke na rast i razvoj čovjeka što zajednički nazivamo poremećaji uzrokovani nedostatkom joda (engl. Iodine deficiency disorders, IDD).

Pojam „IDD“ prihvaćen je i predložen 80-ih godina prošlog stoljeća, a odnosi se na sve nepovoljne učinke nedostatnog unosa joda na rast i razvoj, a koji se mogu uspješno prevenirati. Javljaju se u svim dobnim skupinama, a najizraženiji su upravo u fetusa tijekom trudnoće, u neonatalnom periodu te tijekom djetinjstva i adolescencije: guša, pobačaj, mrtvorođenče, neonatalna hipotireoza, oštećenje razvoja mozga različitog stupnja sve do najtežeg oblika, kretenizma. *Tablica 4.* prikazuje sve nepovoljne učinke nedostatnog unosa joda s obzirom na dobne skupine (40).

Tablica 4. Učinci nedostatnog unosa joda u različitim dobnim skupinama.

Dobna skupina	Posljedice jodne deficijencije
Sve dobne skupine	Gušavost Povećana osjetljivost štitnjače na zračenje
Fetalno doba	Pobačaj Mrtvorodenče Kongenitalne anomalije Perinatalna smrtnost
Novorođenačko doba	Novorođenački mortalitet Endemski kretinizam
Dječja dob i adolescencija	Oštećenje mentalne funkcije Odgođen fizički razvoj
Odrasla dob	Oštećenje mentalnih funkcija Smanjen radni učinak Povećana učestalost toksične nodozne strume, toksičnog adenoma i jodom inducirane hipertireoze Povećana učestalost hipotireoze kod teškog nedostatka joda

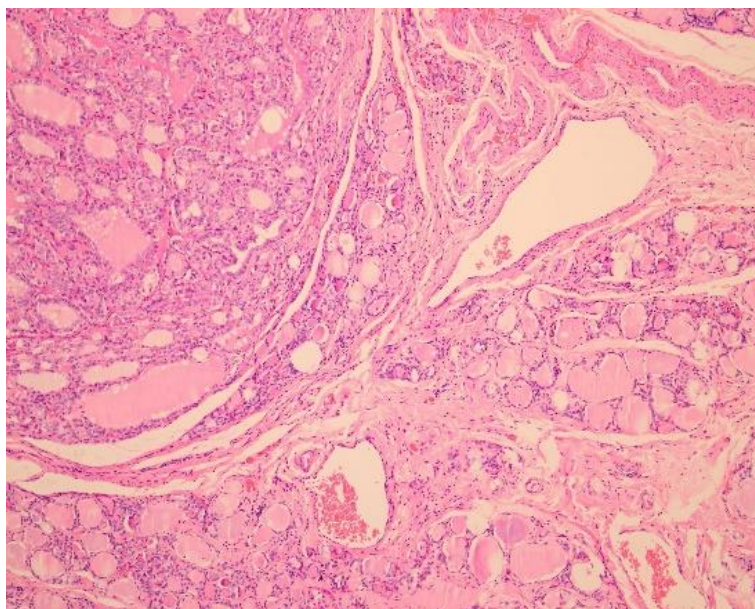
U svih dobnih skupina kao posljedica dugotrajnijeg smanjenog unosa joda u organizam hranom dolazi do povećanja serumske koncentracije TSH-a te, posljedično, smanjenog izlučivanja joda urinom i povećanog ulaza joda u štitnjaču. To je način na koji se štitnjača prilagođava smanjenom unosu joda u organizam. Ali ukoliko se dnevni unos joda značajno smanji, zalihe joda u štitnjači se troše, sinteza hormona se smanjuje, a posljedično, zbog stimulacije putem TSH-a i drugih čimbenika rasta u štitnjači, dolazi do povećanja volumena odnosno mase štitnjače i nastaje guša (struma). To je najčešća manifestacija nedovoljne sinteze hormona i nedostatnog unosa joda, a povećanje mase, odnosno volumena ovisi o trajanju i težini nedostatka hormona štitnjače.

Guša se smatra endemskom kada u regionalnoj populaciji više od 5 % školske djece u dobi 6 – 12 godina ima povećanu štitnjaču (39). Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO, eng. World Health Organisation, WHO) i Međunarodnog vijeća za kontrolu poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda (eng. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, ICCIDD), gornja granica normalnog volumena štitnjače u školske djece, procijenjenog ultrazvukom, iznosi: u dječaka 4,7 – 16 ccm, a u djevojčica: 4,8 – 16,1 ccm, a varira ovisno od dobi i površini tijela (41).

Struma može biti difuzna ili čvorasta (nodozna), a uzrokovana je hiperplazijom i hipertrofijom folikularnih stanica štitnjače što predstavlja odgovor na povišenu koncentraciju serumskog TSH-a (mehanizam povratne sprege na razini hipotalamus – hipofiza – štitnjača).

U početku obično dolazi do difuznog povećanja štitne žlijezde, najčešće blago i simetrično, bez stvaranja čvorova. Ukoliko se potreba za hormonima štitnjače smanji ili ako unos joda ponovo bude zadovoljavajući dolazi do involucije hiperplastičnih tireocita te se štitnjača povećava i bogata je koloidom. S vremenom, izmjenjivanje perioda hiperplazije i involucije epitela dovodi do nepravilnog i čvorastog povećanja štitnjače – nodularna ili čvorasta struma. Nodularna struma najčešće je asimetrična i sadrži više čvorova različite veličine koji histološki zapravo predstavljaju folikule različite veličine. Volumen štitnjače može se znatno povećati, a u ekstremnim slučajevima štitnjača može težiti čak 1 – 2 kg (39, 42).

Tako povećana i nodozno promijenjena štitnjača može komprimirati okolne strukture vrata poput jednjaka ili dušnika, ili se svojim donjim polovima može spuštati intratorakalno, obično retrosternalno te kao takva predstavlja indicaciju za operativni zahvat – totalna tiroidektomija.



Slika 6. Histološka građa strume (lat. Struma colloidodes nodosa glandulae thyreoideae). Vide se čvorovi građeni od različito širokih folikula ispunjenih koloidom, obloženih niskim do kubičnim tireocitima, uz nalaz resorpcijskih vakuola. U intersticiju se vidi srednje obilno umnoženo vezivo (HE 100x).

Tijekom trudnoće, žene koje imaju siromašne ili već potrošene zalihe joda u organizmu ne mogu osigurati povećane potrebe za jodom tijekom trudnoće te nastaje hipotiroksinemija majke i fetusa.

Hipotiroksinemija označava snižene vrijednosti FT4 u serumu ispod 2.5th percentile uz uredne vrijednosti TSH-a u serumu unutar referentnog raspona (43). Znatno je češća u trudnica koje žive u područjima blage do umjerene jodne deficijencije.

Naime, tijekom trudnoće, iako fetalna štitnjača započinje svoju funkciju između 18. i 20. tjedna, opskrba jodom i dalje ovisi isključivo o majčinim hormonima štitnjače te majčinom unosu joda u organizam.

Majčin T4 krvlju se transportira u placentu gdje se pomoću enzima dejodinaza pretvara u T3. Te enzime nalazimo i u fetalnom moždanom tkivu gdje se također odvija dio pretvorbe budući da je direktan transfer majčinog T3 kroz placentu nizak.

U jednoj deficijenciji preferira se sinteza T3 više od T4 kao mehanizam samoregulacije kojim bi se u organizmu sačuvao jod, što pak dovodi do pada koncentracije FT4 u serumu, a razine cirkulirajućeg TSH-a ostaju unutar normalnog raspona – hipotiroksinemija. Hipotiroksinemija majke zapravo označava nemogućnost transfera dovoljne količine T4 u fetus, a događa se u zdravih trudnica koje nemaju simptome disfunkcije štitnjače.

Budući da T3 svojim djelovanjem u perifernim tkivima igra važnu ulogu u fetalnom razvoju mozga, kao posljedica mogu nastati ireverzibilna oštećenja mozga, neurološke abnormalnosti te zaostajanje u neurokognitivnom razvoju, sve do mentalne retardacije.

Receptori za hormone štitnjače izraženi su u neuronima i glija-stanicama (astrociti i oligodendrociti) središnjeg živčanog sustava. Vežanje T3 na te receptore aktivira transkripciju gena koji su zaduženi za rast aksona i dendrita, stvaranje sinapsi, mijelinizaciju te migraciju neurona. U slučaju hipotiroksinemije, migracija neurona usporava se, neuroni neće doći do svoje konačne destinacije te će doći do poremećaja arhitekture cerebralnog korteksa. Kao posljedica nastaju neurološke abnormalnosti, oštećenje mozga različitog stupnja, čak i mentalna retardacija, što sve ovisi o vremenu i težini nastanka hipotiroksinemije (44, 45).

Posljedice blage ili umjerene jodne deficijencije na kognitivne funkcije potomstva nisu još u potpunosti razjašnjene, ali prema nekim istraživanjima, djeca čije su majke imale nedostatan unos joda tijekom trudnoće, u predškolskoj su dobi te na početku svog školovanja postizala slabije rezultate u čitanju, pisanju i izvođenju računskih operacija (46, 47, 48).

Najteži je oblik jodne deficijencije koji nastaje kao posljedica izrazitog nedostatka joda i hormona štitnjače u ranom razvojnem periodu kretinizam. Nastaje u 4 – 10 % trudnoća s teškom jodnom deficijencijom i očituje se u neonatalnom razdoblju te ranom djetinjstvu u 2 oblika:

1. NEUROLOŠKI OBLIK

2. MIKSEDEMATOZNI OBLIK

Neurološki oblik najčešći je i uključuje zaostajanje u neurokognitivnom razvoju različitog stupnja, sve do teške mentalne retardacije, gluhoću te poremećaje govora i sluha (gluhonijemost različitog stupnja), škiljavost, spastičnu diplegiju ili parezu donjih ekstremiteta, ataksiju i spastičan hod. Mentalnim oštećenjem dominira odsustvo apstraktnog mišljenja, ali socijalne funkcije i pamćenje mogu biti dobro očuvane. Stupanj oštećenja, naravno, ovisit će o tome koliki je bio stupanj jodne deficijencije.

Miksedematozni oblik obilježava dugotrajni ili teški hipotiroidizam praćen miksedemom, patuljastim rastom, odgođenim sazrijevanjem dijelova tijela, zaostajanjem u skeletnom razvoju, promjenama na koži, noktima i kosi, odgođenim spolnim sazrijevanjem i poremećajem seksualne funkcije, promuklošću, oslabljenim tetivnim refleksima te oslabljenom crijevnom funkcijom. Javlja se guša, ili čak atrofija štitnjače. Mentalna retardacija obično je blažeg stupnja od one u neurološkom obliku.

Treba napomenuti da se neurokognitivni poremećaji, motorički poremećaji kao i gluhonijemost mogu javljati u oba oblika kretinizma. Zapravo, spektar neurokognitivnih poremećaja koji se mogu javiti u djece majki s poremećajem funkcije štitnjače vrlo je različit, a novije studije pokazuju da se u djece trudnica s blažom disfunkcijom štitnjače u ranoj trudnoći učestalije javljaju i poremećaji ponašanja

poput ADHD-a, poremećaj nedostatka pažnje i hiperaktivnost (eng. Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, ADHD) ili različiti oblici autizma (39, 43, 49).

Sve gore navedene poremećaje iz spektra poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda, uključujući i mentalnu retardaciju kao najteži oblik, danas možemo uspješno prevenirati jodnom profilaksom.

1.7 PREVENCIJA POREMEĆAJA UZROKOVANIH NEDOVOLJNIM UNOSOM JODA

Prema istraživanjima, do 1990. godine poremećaji uzrokovani nedostatnim unosom joda zahvaćali su više od 1,5 milijarde ljudi u svijetu, odnosno skoro 29 % tadašnje populacije. Dotad, samo nekoliko zemalja imalo je dostatan unos joda: Skandinavske zemlje, Švicarska, Australija, SAD i Kanada, a samo cca 10 % kućanstava diljem svijeta koristilo je jodiranu sol. Smatra se da je do devedesetih godina prošlog stoljeća najteži oblik mentalne retardacije uzrokovan nedostatnim unosom joda imalo više od 11 milijuna ljudi, a više od 40 milijuna patilo je od određenog stupnja intelektualnog oštećenja.

U svrhu eliminacije jodne deficijencije još 1985. godine rad je započela međunarodna skupina iskusnih stručnjaka iz područja endokrinologije i javnog zdravstva: Međunarodno vijeće za kontrolu poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda (eng. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, ICCIDD) koja je aktivno uključena u programe prevencije jodne deficijencije, prvenstveno uporabom jodirane soli. U prosincu 2014. godine organizacija je preimenovana u Iodine Global Network. (Globalna mreža joda, IGN).

Zajedničkim djelovanjem međunarodnih organizacija koje osim ICCIDD-a uključuju i Svjetsku zdravstvenu organizaciju (SZO, eng. World Health Organization, WHO) i Dječji fond Ujedinjenih naroda (eng. United Nations International Childrens Emergency Found, UNICEF) od 90-ih godina prošlog stoljeća donesene su odluke kojima je cilj bio potpuna eliminacija jodne deficijencije, prvenstveno programom univerzalnog jodiranja soli (50). Nakon toga uporaba jodirane soli u kućanstvu te industriji, prvenstveno industriji procesuirane hrane, značajno raste te je broj kućanstava s nedostatnim unosom joda u Europi i svijetu znatno smanjen.

Prema dostupnim podacima u razdoblju 2010. – 2020. godine na Zemlji živi između 7 i 8 milijardi ljudi, a prema podacima SZO-a iz 2013. godine oko 2 milijarde ljudi i dalje ne unosi dovoljno joda u organizam te ima određeni, uglavnom blaži oblik jodne deficijencije. Iako je nedostatan unos joda češći u planinskim i ruralnim područjima te regijama s učestalim poplavlivanjem tla, istraživanja su pokazala da nisu izuzeta ni industrijalizirana područja.

Jodna deficijencija danas je najizraženija u zemljama Južne Azije (Indija), subsaharnim dijelovima Afrike (Sudan, Gambija), ali i u pojedinim Europskim zemljama, prvenstveno u Centralnoj Europi. Naime, iako je uporaba jodirane soli značajno porasla (s 10 % na cca 70 %), u pojedinim regijama kućanstava i dalje nemaju dostupnu jodiranu sol za konzumaciju, ili je pak ne koriste, a u nekim zemljama diljem svijeta programi prevencije poremećaja uzrokovanih nedostatnim unosom joda, poput univerzalnog jodiranja soli ili nisu u potpunosti razvijeni ili nisu dali zadovoljavajuće rezultate (Australija, SAD). Stoga jodna deficijencija određenog stupnja i dalje predstavlja globalni javnozdravstveni problem.

Prema podacima iz 2013. godine na temelju određivanja koncentracije joda u urinu (UIC) u školske djece koji obično predstavlja jodni status većine populacije, 111 država imalo je dostatan unos joda.

Međutim, 30 zemalja i dalje je imalo nedostatan unos joda koji je varirao od blage do umjerene deficijencije. Teška jodna deficijencija nije utvrđena ni u jednoj zemlji.

Osobiti napredak u eliminaciji jodne deficijencije postignut je u Australiji, Belgiji, Latviji i Mauritaniji koje su u razdoblju 2003. – 2013. godine postigle dostatan unos joda temeljem vrijednosti medijana koncentracije joda u urinu. U 10 zemalja unos joda bio je prekomjeran, primjerice u Kini, a neke zemlje, poput Finske, postale su regije s nedostatnim unosom joda (51, 52).

Postoji nekoliko načina prevencije i liječenja jodne deficijencije i poremećaja uzrokovanih nedostatnim unosom joda, a najučinkovitije je univerzalno jodiranje soli (eng. universal salt iodisation, USI), odnosno obogaćivanje jodom soli koje se koriste u kućanstvima, u preradi hrane koju konzumiraju ljudi, te u industriji i proizvodnji stočne hrane.

Sol je kristalni proizvod koji se najvećim dijelom sastoji od natrijeva klorida (NaCl), a može sadržavati magnezijeve i druge oligoelemente u manjim količinama, što ovisi o podrijetlu i postupku proizvodnje. Prema podrijetlu razlikujemo: morsku sol (dobiva se iz morske vode), kamenu sol (iz podzemnih naslaga soli), te sol iz kopnene slane vode. Najčešće se koristi upravo morska sol, a u Hrvatskoj postoje tri solane koje proizvode sol: u Stonu, Ninu i najveća, na otoku Pagu .

Sadržaj joda u morskoj vodi vrlo je malen, oko 1,5 mg/kg, te je morsku sol potrebno jodirati, a to je moguće učiniti na dva načina: suhi način koji se češće koristi (jodid se pomiješa sa soli) te mokri način (sol se prska s otopinom jodida).

U Hrvatskoj je godišnja potreba za soli oko 95 000 tona; od toga na domaćinstva i širu potrošnju otpada oko 20 000 tona, na industriju hrane oko 35 000 tona, a na ostalo (industrija, ceste) oko 40 000 tona.

U Hrvatskoj se godišnje proizvede oko 20 000 – 25 000 tona, a preostalu potrebnu sol uvozimo iz Austrije, Bosne i Hercegovine, Italije, Slovačke, Poljske i Tunisa (1).

Prema Pravilniku o soli Ministarstva poljoprivrede Republike Hrvatske (NN 70/2019) u tehnološkom procesu jodiranja soli mogu se koristiti kalij ili natrij u obliku jodida i jodata: kalijev jodid (KI) ili kalijev jodat (KIO_3), te natrijev jodid (NaI) ili natrijev jodat ($NaIO_3$), a u 1 kg soli treba biti 15 – 23 mg joda, odnosno 18 – 33 mg KI (53). Budući da je jod vrlo hlapljiv element, osim pravilnog jodiranja kuhinjske soli, važan je način pakiranja i čuvanja soli. Idealno, sol bi trebalo pakirati u plastične vrećice, a u kućanstvu je čuvati u tamnim zatvorenim posudama koje ne propuštaju svjetlo.

Više je razloga zbog čega je USI najidealniji način prevencije i kontrole poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda: konzumacija soli kao začina u hrani rasprostranjena je u svim slojevima društva, nevezano za socioekonomski status, a sol predstavlja jako dobar nosač za jod. Zatim, sol se konzumira u sličnim količinama tijekom cijele godine, proces obogaćivanja soli jodom relativno je jednostavan te ne zahtijeva velike financijske troškove. Uz to, dodatak joda ne utječe na promjenu boje ili okusa konzumirane soli a količina joda koji se dodaje u sol može se jednostavno kontrolirati i regulirati.

Prema preporukama SZO/UNICEF/ICCIDD količina joda koji se dodaje soli iznosi 20 – 40 mg/ kg soli u obliku jodida ili jodata. U tropskim krajevima primjerice, preferira se dodavanje kalijeva jodata (KIO_3) koji je stabilniji u uvjetima veće vlažnosti, prisustvu nečistoća ili u poroznim pakiranjima (vreće od jute). Smatra se da bi navedena količina joda koja se dodaje soli trebala zadovoljiti preporučeni dnevni unos joda za odrasle osobe od 150 μ g pod pretpostavkom da se dnevno konzumira do 10 grama soli (39, 53, 54).

Program univerzalnog jodiranja soli, međutim, nije provediv jednako uspješno u svim krajevima svijeta: u područjima s teškom jodnom deficijencijom (najčešće ruralna područja pojedinih regija ili zemalja), trudnicama, ženama koje doje i svim ženama reproduktivne dobi savjetuje se uzimanje preparata jodiranih ulja koja se dobivaju procesom esterifikacije nezasićenih masnih kiselina iz ulja biljnog podrijetla. Ovaj način smatra se „hitnom“ mjerom koja brzo i učinkovito djeluje u prevenciji poremećaja uzrokovanih teškom jodnom deficijencijom. Preporučena doza 200 – 400 mg daje se jednom godišnje, peroralnom ili intramuskularnom primjenom, a takav način prevencije jodne deficijencije pokazao se učinkovit u pojedinim područjima Azije, Afrike i Latinske Amerike. Važno je napomenuti da se ovakvi programi prevencije smatraju privremenom mjerom, do uvođenja učinkovitog programa univerzalnog jodiranja soli (14, 39).

Cilj velike internacionalne multicentrične studije provedene u razdoblju 2014. – 2015. godine bio je utvrditi može li univerzalno jodiranje soli osigurati dovoljan dnevni unos joda u najosjetljivijim populacijskim skupinama: školska djeca, žene reproduktivne dobi koje nisu trudne i ne doje, trudnice, žene koje doje, novorođena djeca u dobi od 0 do 6 mjeseci te mala djeca u dobi od 7 do 24 mjeseca. Kod ukupno 5860 ispitanika iz Kine, Filipina i Hrvatske određivana je koncentracije TSH-a, T4 i Tg-a iz suhe kapi krvi te UIC-a, a koncentracija joda određivana je i u uzorcima soli koja se koristi u kućanstvu, vodi za piće, kravljem mlijeku i u mlijeku majki dojilja. U istraživanje provedeno u Hrvatskoj na području grada Zagreba, uključeno je 940 ispitanika. Rezultati provedenog istraživanja ukazuju da univerzalno jodiranje soli s cca 25 mg/kg jodida osigurava dostatan unos joda hranom u ispitivanim populacijskim skupinama, ali samo pod uvjetima da konzumiranje jodirane soli pokriva većinu kućanstava i industriju procesuirane hrane. Medijan UIC kao pokazatelj optimalnog unosa joda u svim populacijskim skupinama u svim centrima istraživanja bio je adekvatan, osim u trudnica u Zagrebu gdje je medijan UIC pokazao granično niže vrijednosti, ukazavši na moguću potrebu uzimanja dodataka prehrani koji sadrže jod, tijekom trudnoće (55).

Prema preporukama SZO-a, UNICEF-a, ICCIDD-a i smjernicama ATA-e iz 2011. i 2017. godine, trudne žene i žene koje doje trebale bi uzimati jod u dozi 200 – 300 µg dnevno (prosječno 250 µg) i

takav unos smatra se sigurnim i za trudnicu i za potomstvo. Maksimalno dopušten unos prema preporukama SZO-a jest 500 µg/dan. Prekomjieran unos joda ne preporučuje se, štoviše, može biti povezan s pogoršanjem funkcije štitnjače u smislu fetalne hipotireoze i guše, te povećanom učestalošću autoimunih bolesti štitnjače (2, 35, 56, 57, 58, 59).

Prema izvješćima ATA-e i ICCIDD-a iz 2006. i 2010. godine, oko 70 % kućanstava u SAD-u koristi jodiranu sol u pripremi hrane i pod pretpostavkom da se dnevno konzumira oko 5 grama soli, dnevni unos joda iznosit će 50 µg što je daleko ispod preporučene vrijednosti. Ali, oko 70 % soli koja se konzumira potječe iz tvornički prerađene hrane koja se priprema uz dodatak soli koja nije obogaćena jodom te će određeni broj trudnica ili pak žena koje planiraju trudnoću ipak imati dnevni unos joda manji od preporučenog.

Naime, u SAD-u jodirana sol koja se koristi u kućanstvima i industriji obogaćena je s 45 mg KI po kilogramu soli (77 µg po gramu soli) ali jodiranje soli u SAD-u nije obvezno i svi proizvođači soli ne obogaćuju jodom svoj proizvod. Uz to, rezultati istraživanja koje je provedeno u SAD-u u razdoblju 2001. – 2006. godine upućuju da samo cca 20 % trudnica redovito koristi dodatke prehrani koji su obogaćeni jodom te da od 223 prenatalna multivitamina dostupna na tržištu samo 51 % sadrži jod, i to vrlo često u količinama koje ne odgovaraju preporučenima, te njihovo korištenje može predstavljati rizik za zdravlje.

Upravo zbog navedenog, u SAD-u i Kanadi od 2006. godine postoje službene preporuke da trudne žene ili žene koje planiraju trudnoću (idealno 3 mj. prije planiranog začeća) trebaju uzimati dodatke prehrani koji sadrže min. 150 µg joda u obliku kalijeva jodida. Prema istraživanjima koja su provedena do 2009. godine, 13 – 50 % trudnica u Europi uzima dodatke prehrani koji sadrže jod, a službene preporuke poput onih u SAD-u i Kanadi ne postoje (60, 61, 62).

U prošlosti, u prvoj polovini 20. stoljeća, Hrvatska je bila zemlja s vrlo visokom prevalencijom gušavosti i različitih poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda, sve do najtežih oblika jodne deficijencije.

Zakonskom odredbom 1953. godine uvedena je jodna profilaksa s obvezom jodiranja sve soli za ljudsku i životinjsku prehranu po kojoj se sol obogaćuje s 10 mg KI/kg soli te je tada bila jedna od prvih takvih odredbi u Europi. Upotreba jodirane soli u širim razmjerima započela je 1954. godine, a tri godine kasnije počinje i jodiranje soli u proizvodnji stočne hrane.

Već nakon 10 godina bilježi se trostruko smanjenje prevalencije gušavosti među školskom djecom, ali još važnije, nestanak najtežih posljedica nedostatnog unosa joda – endemskog kretinizma. Takvi vrlo ohrabrujući rezultati doveli su do toga da se dugi niz godina uopće nisu provodila sustavna epidemiološka istraživanja kao ni kontrola jodne profilakse, odnosno univerzalnog jodiranja soli.

Nakon nekoliko desetljeća, 1995. godine, provedeno je veliko epidemiološko istraživanje koje je zabilježilo relativno visoku učestalost guše u školske djece. Istraživanjem su obuhvaćena školska djeca u dobi 7 – 15 godina, iz osnovnih škola diljem čitave Hrvatske (ukupno 2856 školske djece) a rezultati su upućivali na to da u pojedinim dijelovima zemlje, prvenstveno u unutrašnjosti Hrvatske, još uvijek postoji blagi do umjereni nedostatak joda. Gušavost je zabilježena u 8 – 35 % školske djece (63).

Stoga je osnovana Komisija za suzbijanje gušavosti i kontrolu jodne profilakse u koju su imenovani eminentni stručnjaci iz različitih područja medicine, javnog zdravstva i veterine, s ciljem eliminacije blažeg nedostatka joda i gušavosti. Sukladno tome, 1996. godine donesen je novi Pravilnik (NN 15/97) po kojem se sol treba jodirati s 25 mg KI/kg soli, znatno više u odnosu na Pravilnik iz 1953.g koji je propisivao 10 mg/kg soli. Uz to, neophodno je provoditi kontrolu kvalitete jodiranja soli (64).

Prema Pravilniku o temeljnim zahtjevima za sol za prehranu ljudi, sva sol koja se koristi za ljudsku i životinjsku prehranu uključujući i sol koja se koristi za proizvodnju hrane mora biti jodirana, osim u slučajevima kada sol nije moguće jodirati zbog tehnoloških razloga i/ili kada postupak proizvodnje hrane zbog tehnoloških razloga ne dozvoljava korištenje jodirane soli.

Na našem tržištu dostupno je 13 vrsta soli koje nisu jodirane i obično su namijenjene određenim vjerskim i prehrambenim skupinama: crna sol, gruba kristalična sol, ljuskasta sol, solni cvijet, keltska sol, francuska morska sol, siva sol, gruba mljevena sol, havajska morska sol, košer sol, organska sol, dimljena morska sol i himalajska sol (53, 65).

Novo istraživanje provedeno je 2002. godine, 6 godina nakon donošenja novog Pravilnika o jodiranju soli, s ciljem evaluacije rezultata jodiranja soli s 25mg KI/kg. U istraživanju je sudjelovalo 927 školske djece oba spola u dobi 9 – 12 godina iz Zagreba i Sjeverozapadne Hrvatske, Slavonije, Primorske Hrvatske i Dalmacije. Rezultati istraživanja u ispitanika su pokazali uredne volumene štitnjače kao i primjerenu koncentraciju joda u urinu, u skladu s preporukama SZO-a/ICCIDD-e. Osim toga, kontrola soli u solanama u Pagu, Ninu i Stonu u svim fazama proizvodnje do potrošnje soli pokazala je adekvatnu količinu joda u uzorcima soli, kao i u soli iz uvoza.

Tako je Hrvatska prošla put od teške jodne deficijencije prije, 50-ih godina prošlog stoljeća, do jedne od zemalja s vrlo uspješnim rezultatima rješavanja problema uzrokovanih nedostatnim unosom joda (66).

Novim velikim istraživanjem koje je provedeno 2009. godine obuhvaćeno je 386 školske djece, 103 trudnice i 36 žena reproduktivne dobi iz Zagreba, Osijeka, Rijeke i Splita.

Ispitanicima su određivane koncentracije joda u urinu i izmjeren volumen štitnjače ultrazvukom. Određivana je i koncentracija joda u uzorcima soli iz hrvatskih solana kao i u uzorcima soli iz uvoza (ukupno 383 uzorka). Rezultati su pokazali više no dostatan unos joda u školske djece, ali je čak 50 % ispitanih trudnica iz Zagreba imalo UIC manji od 150 $\mu\text{g/L}$ što je otvorilo pitanje potrebe unosa dodataka prehrani koji sadrže jod, tijekom trudnoće kao i daljnjih istraživanja stanja unosa joda u trudnica (4).

Nastavljajući se na prethodno navedeno istraživanje, u razdoblju 2010. – 2012. godine provedeno je istraživanje kao dio međunarodnog projekta a koje je uključilo 159 školske djece s područja grada Zagreba i okolice (Jastrebarsko) s ciljem procjene stanja unosa joda kao i važnosti tireoglobulina kao

novog funkcionalnog biljega za procjenu jodnog statusa. Medijan joda u urinu u školske djece s područja grada Zagreba iznosio je 205 µg/L, a medijan vrijednosti tireoglobulina u suhoj kapi krvi iznosio je 12,1 µg/L uz 3 % vrijednosti Tg-a iznad gornje granice od 40 µg/L što je u skladu s preporučenim medijanom Tg-a u školske djece < 13 µg/L uz < 3 % uzoraka s vrijednostima Tg-a > 40 µg/L, a koji definira dostatan unos joda prema rezultatima međunarodnog istraživanja (67). Volumeni štitnjače u školske djece s područja grada Zagreba i okolice bili su unutar referentnog raspona. Također, sadržaj joda u uzorcima soli iz kućanstava školske djece bio je u skladu sa zakonom o obveznom jodiranju soli u Republici Hrvatskoj (20 – 30 mg KI/kg soli) (68) .

1.8 METODE PROCJENE UNOSA JODA U POPULACIJI

Za procjenu unosa joda u populaciji postoji nekoliko indikatora: volumen štitnjače (Tvol), određivanje koncentracije joda u urinu (UIC), koncentracija TSH i tireoglobulina (Tg) u krvi, te koncentracija hormona štitnjače u krvi. Navedeni indikatori međusobno su komplementarni ali i različito osjetljivi: koncentracija joda u urinu pokazatelj je nedavnog unosa joda u organizam (unatrag nekoliko dana), tireoglobulin je pokazatelj unosa joda unutar nekoliko tjedana i mjeseci, a promjene u volumenu štitnjače pokazatelj su unosa joda tijekom više mjeseci i godina (14, 39).

A) VOLUMEN ŠTITNJAČE

Volumen štitnjače procjenjuje se inspekcijom, palpacijom i ultrazvukom štitnjače. Štitnjača se palpacijski smatra povećanom ako svaki režanj ima veći volumen od distalne falange palca ispitivača. Veličina normalne štitnjače može varirati ovisno o dobi i konstituciji osobe.

Klasifikacija guše prema SZO-u uključuje nekoliko stupnjeva:

Stupanj 0 – štitnjača nije vidljiva ni palpabilna.

Stupanj 1a – štitnjača se palpira ali nije vidljiva kad je vrat potpuno ispružen.

Stupanj 1b – štitnjača se palpira i vidljiva je samo kad je vrat potpuno ispružen.

Stupanj 2 – štitnjača je vidljiva kada je vrat u normalnom položaju.

Stupanj 3 – štitnjača je vrlo velika i može se uočiti sa znatne udaljenosti.

Međutim, u područjima s umjerenim nedostatkom joda specifičnost i osjetljivost ove metode mala je te se stoga preporuča određivanje volumena štitnjače ultrazvukom.

Ultrazvuk kao metoda dijagnostike uvedena je 80-ih godina prošlog stoljeća, neinvazivna je i ne zahtjeva puno vremena a posjedovanje prijenosnog uređaja omogućuje i primjenu na terenu, u udaljenim područjima. Ipak, nužna je određena vještina i iskustvo, a pouzdana interpretacija podataka zahtjeva referentne vrijednosti koje se dobivaju procjenom volumena štitnjače u školske djece u područjima za koja se smatra da duže vrijeme imaju dostatan unos joda. Više je razloga zbog kojih se

djeca školske dobi smatraju ciljnom skupinom za ispitivanja: lako su dostupni – u školama; većina djece pohađa osnovnu školu, čak i u siromašnim zemljama; u toj dobnoj skupini velika je osjetljivost štitnjače na unos joda pa će se guša u školske djece smanjiti uzimanjem joda, za razliku od guše u odraslih osoba koja može biti posljedica nedostatka joda u prošlosti, a i odgovor na povećanje unosa joda u odraslih je slabiji (69).

Od njenog uvođenja u dijagnostiku bolesti štitnjače, ultrazvučna dijagnostika značajno je poboljšana razvojem sonde visoke frekvencije koje omogućuju detaljniju analizu štitnjače. Stoga, SZO i ICCIDD danas smatraju ultrazvuk dijagnostičkom metodom za procjenu volumena štitnjače. Izračun volumena štitnjače ultrazvukom temelji se na uporabi modela elipsoida kod kojeg se mjere te međusobno množe visina, širina i dubina izražene u milimetrima za svaki lobus, te se rezultat množi s korekcijskim faktorom. Korekcijski faktor iznosi $\pi/6 = 0,524$, ali radovima Brunna i suradnika mjerenjem štitnjače kadavera utvrđen je modificirani korekcijski faktor koji iznosi 0,479 i omogućuje točniju procjenu volumena štitnjače. Taj je SZO i prihvatio. Točnost kalkulacije na ovaj način iznosi 100 % uz prosječnu pogrešku metode od 16 % (70, 71).

Na temelju većine istraživanja koja se odnose na volumen, odnosno masu štitnjače u trudnoći, zaključuje se da se volumen štitnjače u područjima jodne deficijencije povećava za 20 – 30 %, ali ostaje unutar normalnog raspona vrijednosti, 18 – 20 ccm, što se djelomično može prevenirati dodatnim uzimanjem joda ili levotiroksina. U područjima s dostatnim unosom joda volumen štitnjače u pravilu se ne povećava ili je to povećanje minimalno, do 10 % (72, 73, 74, 75).

B) ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE JODA U URINU (UIC)

Koncentracija joda u urinu odličan je indikator unosa joda u organizam jer se oko 92 % joda iz hrane apsorbira u organizmu. U zdravih osoba s dostatnim unosom joda, oko 90 % unesene količine izluči se u urinu nakon 24 – 48 sati. Stoga je određivanje koncentracije joda u urinu pokazatelj nedavnog unosa joda u organizam, a može se izraziti kao koncentracija (UIC; $\mu\text{g/L}$), kao 24-satne ekskrecija (eng urinary iodine excretion, UIE; $\mu\text{g}/24\text{h}$) ili u odnosu s ekskrecijom kreatinina (μg joda/g kreatinina), uz napomenu da medijan koncentracije joda u urinu pokazuje dnevne varijacije ovisno o unosu joda i o unosu tekućine pa bi trebalo skupljati više uzoraka urina.

Postoji više analitičkih metoda za mjerenje UIC-a, a najčešće je korištena metoda kinetička spektrofotometrijska metoda poznata kao Sandell-Kolthoffova reakcija koja se temelji na redukciji cerijskog amonijeva sulfata u prisutnosti arsenske kiseline, a reakciju katalizira prisustvo jodida.

Obično se određuje UIC u uzorku urina te se izražava kao medijan, u $\mu\text{g/L}$, jer je u populacijskom uzorku vrlo nepraktično sakupljati uzorke 24-satnog urina. Uz to, medijan UIC često se može pogrešno protumačiti zbog toga što vrijednosti unosa joda mogu varirati iz dana u dan, te se dnevni unos joda u ispitivanoj grupi može ekstrapolirati pomoću formule: $\text{UIC } (\mu\text{g/L}) \times 0,92 \% \times 1,5 = \text{dnevni unos joda}$, uzevši u obzir UIC određenu u uzorku urina, prosječnu bioraspoloživost joda od 92 %, te prosječan volumen urina od 1,5 L.

Također, potrebno je napomenuti da rezultati ispitivanja pojedinog uzorka urina nisu od individualnog značaja za pojedinog ispitanika, nego nam medijan rezultata u određenoj populaciji daje uvid o jodnom statusu te određene ispitivane populacije (npr. trudnice, žene reproduktivne dobi, školska djeca i sl.).

U zdrave odrasle osobe medijan UIC od $100 \mu\text{g/L}$ odgovarao bi dnevnom unosu joda od $150 \mu\text{g}$, a UIC od cca $140 \mu\text{g/L}$ odgovarao bi dnevnom unosu joda od $200 \mu\text{g}$, prema navedenoj formuli. U trudnica dnevni unos joda $220 - 250 \mu\text{g}$ odgovara UIC-u $135 - 150 \mu\text{g/L}$. Takva vrijednost UIC-a ne može nam pružiti izravnu informaciju o funkciji štitnjače, ali niska vrijednost UIC-a može upozoriti na nedostatan unos joda te povećan rizik razvoja poremećaja funkcije štitnjače u određenoj grupi ispitanika (14, 69, 76).

U Tablici 5. navedeni su medijani i/ili rasponi koncentracije joda u urinu (UIC) u pojedinim populacijskim skupinama za procjenu statusa joda prema epidemiološkim kriterijima SZO-a (40).

Tablica 5. Epidemiološki kriteriji za procjenu statusa joda na temelju medijana i/ili raspona koncentracije UIC-a

Medijan UIC	Unos joda	Nutritivni status joda
Školska djeca		
< 20 µg/L 20 – 49 µg/L 50 – 99 µg/L 100 – 199 µg/L	Nedostatan Nedostatan Nedostatan Dostatan	Teška jodna deficijencija Umjerena jodna deficijencija Blaga jodna deficijencija Optimalan
200 – 299 µg/L	Iznad preporučenih vrijednosti	Adekvatan unos u trudnica/dojilja, ali uz blago povećan rizik prekomjernog unosa u cjelokupnoj populaciji
> 300 µg/L	Prekomjeran	Rizik od štetnih posljedica po zdravlje (jodom inducirana hipertireoza, autoimune bolesti štitnjače)
Trudnice		
< 150 µg/L 150 – 249 µg/L 250 – 499 µg/L > 500 µg/L	Nedostatan Dostatan Više nego dostatan Prekomjeran	Jodna deficijencija Optimalan – –
Dojilje		
> 100 /L	Dostatan	Optimalan

C) ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE TSH-a U SERUMU

Serumsku vrijednost TSH-a smatramo jednim od indikatora unosa joda jer je najvećim dijelom pod utjecajem koncentracije cirkulirajućih hormona štitnjače. Ipak, u odraslih osoba ili starije djece TSH u serumu nije tako osjetljiv indikator stanja unosa joda jer vrijednosti TSH-a u jednoj deficijenciji mogu ostati u normalnom rasponu vrijednosti, odnosno vrijednosti mogu biti iste i u uvjetima jodne deficijencije i u uvjetima nedostatnog unosa joda. Za razliku od navedene dobne skupine, u novorođenčadi TSH (nTSH) je osjetljiv indikator jer pokazuje stanje unosa joda tijekom osjetljivog razvoja mozga i neurološkog sustava. Štitnjača novorođenčadi sadrži manje joda od štitnjače odrasle osobe, ali ima veći promet joda što zahtjeva povećanu stimulaciju putem TSH-a. U novorođenčadi koja

ima nedostatak joda stoga u prvih nekoliko tjedana života dolazi do prolaznog povećanja TSH-a u serumu što se naziva prolazna novorođenačka hipotireoza. Porast novorođenačkog TSH-a u uzorcima krvi u prvih nekoliko dana života ($nTSH > 5mIU/L$) u više od 3 % novorođene djece predstavlja „cut-off“ vrijednost koja sugerira jodnu deficijenciju u populaciji.

Ipak, na te vrijednosti može utjecati više čimbenika: majčino pušenje, manji dobitak na tjelesnoj težini djeteta, način poroda kao i niska porođajna težina djeteta ($< 2500g$), ukupna duljina trajanja trudnoće, metode procjene ili sezonske varijacije (više vrijednosti $nTSH$ otkrivene su u proljeće i zimi u, usporedbi s ljetom i jeseni). Određivanje $nTSH$ -a u serumu nekoliko dana nakon rođenja u mnogim zemljama predstavlja novorođenački „screening“ za otkrivanje kongenitalne hipotireoze (14, 39, 77, 78, 79).

Glede referentnih raspona TSH-a u odraslih osoba, Vijeće Nacionalne akademije biokemijskih znanosti (eng. The National Academy of Clinical Biochemistry, NABC) smatra da bi referentni intervali za TSH trebali biti temeljeni iz 95 % intervala pouzdanosti od logaritamskih transformiranih vrijednosti minimalno 120 strogo probраних, zdraviх еutiroidnih dragovolјaca koji moraju zadovolјiti одређене kriterije: negativna Anti TPO ili Anti Tg, bez pozitivne osobne ili obiteljske anamneze bolesti štitnjače, bez lijekova koji utječu na funkciju štitnjače i bez vidljive ili palpabilne strume. Gornja i donja granica definira se na temelju 2.5th i 97.5th percentile (80, 81).

Budući da u prvom trimestru trudnoće uslijed stimulacije TSH-receptora hCG-om iz posteljice dolazi do povećane proizvodnje hormona štitnjače i posljedičnog sniženja TSH-a, trudnice imaju niže vrijednosti TSH-a u serumu nego prije trudnoće, moguće čak i ispod donje granice za netrudne žene. U slučaju blizanačke trudnoće, taj učinak hCG-a još je izraženiji. Osim toga, na koncentraciju TSH-a u serumu mogu utjecati i određeni etnički i geografski čimbenici, jodni status, prisustvo Anti TPO-a, a prema nekim istraživanjima i indeks tjelesne mase (BMI). Dakle, rasponi funkcionalnih parametara štitnjače, prvenstveno TSH-a različiti su u trudnica i zdraviх žena koje nisu trudne, značajno variraju u različitim populacijama te mogu varirati ovisno o vrsti laboratorijskih testova. Upravo zbog toga postoje

preporuke za postavljanje referentnih intervala specifičnih za trimestar trudnoće, određenu populaciju i način dijagnostike u pojedinom laboratoriju (82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89).

Međutim, u većini institucija ti su referentni intervali nedostupni, pa smjernice ATA-e iz 2011. godine savjetuju sljedeće intervale za vrijednosti TSH-a: 1. trim.: 0,1 – 2,5mIU/L; 2 i 3. trim. 0,2 – 3,0mUI/L. Ipak, studije su pokazale da su te „cut-off“ vrijednosti gornje granice raspona ipak previše niske te da dovode do nepotrebnog liječenja u smislu uvođenja levotiroksina u terapiju.

Stoga novije smjernice ATA-a iz 2017. godine preporučuju snižavanje donje granice TSH-a za 0,4 mIU/L te gornje granice za 0,5 mUI/L. S obzirom na navedeno, referentni raspon za TSH u 1.trimestru iznosi 0,1– 4,0 mUI/L, a u 2. i 3. trimestru odgovara rasponu zdravih netrudnih osoba 0,4 – 4,3 mUI/L (2, 83, 90, 91).

D) ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE TIREOGLOBULINA U SERUMU

Tireoglobulin (Tg) sintetizira se isključivo u štitnjači i predstavlja njezin najvažniji protein. Mala količina tireoglobulina otpušta se u cirkulaciju i kada postoji dostatan unos joda, a vrijednost Tg-a u serumu obično je do 10 µg/L. Koncentracija tireoglobulina u serumu povećava se u mnogim bolestima štitnjače: difuzna ili nodozna struma, Hashimotov thyroiditis, Gravesova bolest, maligne bolesti (92). Serumsku vrijednost Tg-a dobro korelira s težinom jodne deficijencije definirane vrijednošću UIC-a: u područjima gdje postoji endemska gušavost, stimulacija štitnjače djelovanjem TSH-a kao i povećanje broja tireocita u štitnjači uzrokuje i porast koncentracije Tg-a u serumu.

U područjima endemske gušavosti serumski Tg raste zbog porasta mase stanica štitnjače i stimulacije TSH-a. Koncentracija Tg-a brže se mijenja nego volumen štitnjače te je osjetljiviji pokazatelj stanja unosa joda – odražava status štitnjače mjesecima i tjednima te je osjetljiviji pokazatelj poboljšanja jednog statusa i oporavka funkcije štitnjače nekoliko mjeseci nakon uzimanja pripravaka joda ili uvođenja jodne profilakse.

Ipak, još uvijek nije u potpunosti jasno na koje sve načine i u kojem opsegu združeno djelovanje hormonskih promjena u trudnoći, povećane potrebe za jodom u trudnoći kao i određene životne navike u tom periodu direktno ili indirektno djeluju na koncentraciju Tg-a: primjerice, istraživanje prevedeno

u Danskoj, u nekoliko različitih gradova, pokazalo je da majke koje puše tijekom trudnoće imaju pogoršani jodni status što se pak reflektira povećanjem razine tiroglobulina u serumu (93, 94).

U posljednje vrijeme uvedene su nove metode prikupljanja uzoraka krvi za određivanje Tg-a u serumu koje su pojednostavile prikupljanje, transport i pohranu uzorka: određivanje Tg-a u uzorku suhe kapi krvi (eng. Dried blood spot thyroglobulin, DBS-Tg) uveo je Zimmermann prema preporuci SZO-a za praćenje jodnog statusa u školske djece kao pokazatelj nedostatnog ili prekomjernog unosa joda i predstavlja obećavajući biljeg jodnog statusa i u trudnica.

Medijan koncentracije Tg-a od $\leq 13 \mu\text{g/L}$ s $< 3 \%$ uzoraka s vrijednostima Tg-a $> 40 \mu\text{g/L}$ označava dostatan unos joda u školske djece. Zasad, prihvaćeni referentni raspon za DBS-Tg u odraslih osoba je $3 - 40 \mu\text{g/L}$. Referentni raspon zasad nije ustanovljen u trudnica i do danas određivanje koncentracije Tg-a nije široko prihvaćeno kao metoda određivanja jodnog statusa tijekom trudnoće. Zdrave odrasle osobe obično imaju Tg $5 - 14 \mu\text{g/L}$, a odrasli s endemskom gušom $94 - 208 \mu\text{g/L}$. Osobe koje imaju pozitivna protutijela na Tg ili imaju neku bolest štitnjače mogu imati lažno niske ili visoke vrijednosti Tg-a, i to je jedini nedostatak korisnosti Tg-a kao biomarkera jodnog statusa (14, 95, 96, 97, 98).

E) KONCENTRACIJA HORMONA ŠTITNJAČE U SERUMU

Za razliku od UIC-a i Tg-a, koncentracija hormona štitnjače u serumu nije pouzdan indikator jodnog statusa. U jodnoj deficijenciji vrijednosti serumskog T3 ne mijenjaju se ili rastu, vrijednost T4 obično pada, ali oba parametra obično ostaju u rasponu normalnih vrijednost.

Referentni rasponi funkcionalnih parametara štitnjače u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC-a Sestara milosrdnica koja je ujedno i Referentni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za bolesti štitnjače sljedeći su: za T4 $58,1 - 140,6 \text{ nmol/L}$, za T3 $0,92 - 2,79 \text{ pmol/L}$, za FT4 $11,5 - 22,7 \text{ pmol/L}$, a za FT3 $3,5 - 6,5 \text{ pmol/L}$.

Međutim, čini se da dostupni testovi koji određuju koncentraciju slobodnih hormona u trudnoći ipak ne reflektiraju točne promjene tijekom trudnoće pa se smatra se da bi određivanje T4 i FT4 indeksa tijekom trudnoće (TT4 korigiran u odnosu na TBG) osiguralo pouzdanije parametre (99).

2. HIPOTEZA

Trudnice koje ne uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod imaju nižu koncentraciju joda u urinu (UIC), niže vrijednosti slobodnog tiroksina (FT4) u serumu, više vrijednosti tireotropina (TSH) i tireoglobulina (Tg) u serumu te veći volumen štitnjače (Tvol) u odnosu na trudnice koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod.

3. CILJEVI

OPĆI CILJEVI:

1. Utvrditi postoji li značajna razlika u koncentraciji joda u urinu (UIC), FT4, TSH-a i Tg-a u serumu i volumenu štitnjače tijekom trudnoće u ispitanica koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod i onih koje takve dodatke ne uzimaju.
2. Na temelju dobivenih rezultata istraživanja procijeniti trebaju li trudnice u gradu Zagrebu i okolici tijekom trudnoće uzimati dodatke prehrani koji sadrže jod?
3. Utvrditi odnos tireoglobulina s koncentracijom joda u urinu (UIC), FT4, TSH-om i volumenom štitnjače (Tvol) te procijeniti njegovu vrijednost kao potencijalnog dodatnog biljega unosa joda u trudnica.

SPECIFIČNI CILJ:

1. Utvrditi utječu li morfološke promjene štitnjače (difuzne promjene, prisustvo čvorova) značajno na serumsku vrijednost tireoglobulina u trudnica u obje ispitivane skupine.

4. ISPITANICI I METODE

4.1 ISPITANICI

Istraživanjem su obuhvaćene zdrave trudnice iz Zagreba koje je uputio ginekolog primarne zdravstvene zaštite, trudnice iz Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Sestara milosrdnica tijekom kontrola u trudnoći, te trudnice na rutinskim laboratorijskim testiranjima u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu u Zagrebu.

Ispitanice su podijeljene u 2 skupine:

1. Trudnice koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod.
2. Trudnice koje ne uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod.

Prvu skupinu ispitanica čine trudnice koje uzimaju pripravke minerala, vitamina, i oligoelemenata koji sadrže jod, a pripravke su počele uzimati prema preporuci nadležnog ginekologa ili na svoju inicijativu. Druga skupina ispitanica predstavlja kontrolnu skupinu. U navedenoj su skupini trudnice koje ne uzimaju dodatke prehrani ili uzimaju dodatke prehrani u obliku pripravaka minerala, vitamina i oligoelemenata koji ne sadrže jod.

U Republici Hrvatskoj na tržištu postoji više dodataka prehrani koji se koriste tijekom trudnoće, a dostupni su u slobodnoj prodaji: Almagea Prenatal Omega 3, Biorela Chocho prenatal, Elebaby, Premama Duo, Twin Lab Prenatal, Natural Wealth prenatal, Novalac prenatal i Elenatal koji sadrže 150 µg joda, Pharma S prenatal i Solgar prenatal koji sadrže 75µg joda, te pripravci poput Elevit prenatal i Pregnital koji ne sadrže jod.

Većina ispitanica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod koristile su Almagea Prenatal Omega 3 koji sadrži 150 µg joda.

Kriteriji uključivanja trudnica u istraživanje su: jednoplodna trudnoća urednog tijeka, dob od 18 do 44 godine, trudnice bez prethodno utvrđenog poremećaja funkcije štitnjače.

Trudnice s višeplođnom trudnoćom, s prethodno poznatim poremećajem funkcije štitnjače, trudnice koje uzimaju lijekove koji utječu na funkciju štitnjače, trudnice s pozitivnim protutijelima na TPO i Tg, te trudnice mlađe od 18 i starije od 44 god isključene su iz istraživanja.

Veličina uzorka za ispravne statističke podatke, statistički značajnu razliku $p \leq 0,05$ te snagu testa od 90 % zahtijevala je 90 ispitanika u svakoj skupini.

U ovom istraživanju ukupno je sudjelovalo 191 ($n = 191$) ispitanika (trudnica) koje su zadovoljile kriterije uključivanja u istraživanje: 91 trudnica, koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, te 100 trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod (kontrolna skupina).

Određivanje ispitivanih parametara provedeno je u trudnica u sva tri trimestra trudnoće: u 1.trimestru (do 13. tjedna), u 2.trimestru (14. – 27. tjedna) te u 3.trimestru (28. – 40. tjedna) trudnoće.

4.2 KLINIČKE I LABORATORIJSKE METODE

Trudnicama je predloženo sudjelovanje u ovom istraživanju te im je objašnjen plan i svrha istraživanja. Prije uključivanja, svaka je ispitanica pročitala i potpisala Informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Istraživač je proveo kratak intervju s ispitanicom te ispunio Upitnik za istraživanje o navikama vezanim za unos joda i jodirane soli te jodnih preparata ili lijekova koji sadrže jod tijekom trudnoće.

Istraživanje je uključilo:

1. Ispunjavanje Upitnika s osobnim podacima ispitanice (ime i prezime, adresa stanovanja, kontakt broj i *e-mail* adresa); podatak o tjednu trudnoće u vrijeme prikupljanja uzoraka; anamnestičke podatke o prethodnim trudnoćama, ev. komplikacijama u trudnoći, porodima, osobnoj anamnezi prethodnih poremećaja štitnjače i težih bolesti, obiteljskoj anamnezi bolesti štitnjače i podatke uzimanju lijekova i dodataka prehrani s jodom te prehrambenih navika s osvrtom na glavne skupine namirnica (meso i mesne prerađevine, mlijeko i mliječne prerađevine, kruh, povrće, voće) i jodiranu sol.
2. Ultrazvučni pregled štitnjače (Toshiba, XARIO SSA 660), lineranom sondom 7,5 – 10 MHz radi procjene volumena (Tvol) i morfološkog statusa štitnjače (prisustvo čvorova, difuzne promjene štitnjače).
3. Uzimanje uzorka urina (2 mL) radi određivanja koncentracije joda (UIC), a uzorci su pohranjeni na -20°C do analiziranja. Navedeni parametar određen je u laboratoriju Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC-a Sestre milosrdnice modifikacijom metode Sandell-Kolthoffa.
4. Uzimanje uzorka periferne krvi (6 mL) natašte radi određivanja TSH-a, FT4, Tg-a, TPOAt, TgAt-a u serumu. Navedeni parametri određeni su u laboratoriju Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC-a Sestre milosrdnice. Trudnice s pozitivnim Anti TPO-om i Anti Tg-om isključene su iz istraživanja jer navedena pozitivna protutijela mogu interferirati s metodom određivanja Tg-a.

Vrijednosti Anti TPO-a < 60 kIU/L i Anti Tg-a < 4,5 kIU/L smatraju se urednim vrijednostima, a vrijednosti iznad navedenih predstavljaju pozitivan nalaz protutijela na TPO i Tg.

Iz istraživanja isključene su trudnice s vrijednostima TSH-a koje su zahtijevale uvođenje lijekova (npr. levotiroksina) koji utječu na funkciju štitnjače (u slučaju pozitivnih Anti TPO i koncentracije TSH-a u serumu veće od 2,5 mIU/L).

Koncentracija joda u urinu (UIC) određena je pomoću kolorimetrijskog analizatora za *in vitro* određivanje koncentracije joda u urinu; The Seal AutoAnalyzer 3 High Resolution (Seal AA3 HR, Seal Analytical, Wisconsin, USA).

Tireotropin (TSH) i FT4 u serumu određeni su metodom CLIA – Chemoluminiscent Immunoassay Immulite 2000 XPI Siemens analizator, a Tg, TPOAt i TgAt ECLIA metodom – Electrochemoluminiscent Immunoassay, Roche COBAS e411 analizator.

Dobiveni rezultati uspoređeni su s Kriterijima SZO-a za procjenu stanja unosa joda u trudnica na temelju koncentracije joda u urinu iz 2013. godine, odnosno Kriterijima SZO/UNICEF/ICCID iz 2007. godine prema kojima medijan UIC < 150 µg/L predstavlja nedostatan unos joda, medijan između 150 i 249 µg/L označava dostatan unos joda, medijan između 220 i 499 µg/L predstavlja unos joda veći od dostatnog, a medijan UIC ≥ 500 µg/L predstavlja prekomjieran unos joda.

Referentni raspon za TSH u 1. trimestru iznosi 0,1– 4,0 mUI/L, a u 2. i 3. trimestru odgovara rasponu zdravih netrudnih osoba 0,4 – 4,3 mUI/L. Referentni raspon za FT4 iznosi 11,5 – 22,7 pmol/L.

Referentni raspon za Tg u trudnica dosad nije točno definiran; većina autora sugerira koncentraciju Tg-a ≤10 µg/L kao „cut-off“ vrijednost dostatnog unosa joda u trudnica.

4.3 METODE STATISTIČKE ANALIZE

Za statističku analizu korišten je statistički program SPSS (inačica 26.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD). Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom.

Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim i Shapiro-Wilkovim testom. Budući da razina signifikantnosti nije bila veća od 0,05, navedeni parametri distribuirani su drugačije od normalne distribucije, što je indiciralo provedbu neparametrijskih statističkih metoda. Razlike numeričkih varijabli između nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyjevim U testom i Kruskal-Wallisovim testom, dok je razina korelacije testirana putem Spearmanova koeficijenta korelacije. Sve p vrijednosti dvostrane su.

Razina statističke značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$ u svim analizama

5. REZULTATI

U ovom istraživanju ukupno je sudjelovalo 191 (n = 191) ispitanika (trudnica) koje su zadovoljile kriterije uključivanja u istraživanje; od toga je 91 ispitanica uzimala dodatke prehrani koji sadrže jod (*Jod da*) te 100 ispitanica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod (*Jod ne*, tablica 6).

Tablica 6. Ukupan broj ispitanika po skupinama (apsolutno, N i relativno, %)

	N	%	
Jod	da	91	47,6 %
	ne	100	52,4 %
	ukupno	191	100,0 %

Medijan starosne dobi ispitanica u obje ispitivane skupine iznosio je 30 godina; u rasponu od 19 do 42 godine u skupini koja je uzimala dodatke prehrani koje sadrže jod (*Jod da*), a u skupini koja nije uzimala dodatke prehrani koji sadrže jod (*Jod ne*) raspon je bio od 18 do 42 godine.

Analiza i usporedba ispitivanih parametara između ispitanica koje su uzimale dodatke prehrani koje sadrže jod (Jod da) i ispitanica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod (Jod ne)

U Tablici 7. prikazani su medijani i interkvartilni raspon vrijednosti tireotropina (TSH), slobodnog tiroksina (FT4), tireoglobulina (Tg), koncentracije joda u urinu (UIC) i volumena štitnjače (T vol) u obje ispitivane skupine i u cjelokupnom uzorku.

Tablica 7. Medijan i interkvartilni rasponi ispitivanih parametara u obje skupine ispitanica (Jod da i Jod ne) i cjelokupnom uzorku.

	Jod		
	da	ne	ukupno
	Medijan (interkvartilni raspon)	Medijan (interkvartilni raspon)	Medijan (interkvartilni raspon)
TSH (mIU/L)	1,92 (1,41– 2,33)	1,84 (1,30 – 2,19)	1,86 (1,35 – 2,30)
FT4 (pmol/L)	13,16 (11,13 – 14,80)	12,09 (10,67 – 13,72)	12,49 (10,85 – 14,37)
Tg (µg/L)	11,01 (9,10 – 14,64)	13,64 (9,52 – 17,15)	12,47 (9,22 – 16,00)
UIC (µg/L)	183,67 (132,33 – 237,33)	157,75 (139,00 – 202,00)	168,67 (138,33 – 222,67)
Tvol (ccm)	12,33 (10,50 – 14,00)	13,67 (12,00 – 15,67)	13,00 (11,00 – 14,67)

TSH - tireotropin, FT4 - slobodni tiroksin, Tg - tireoglobulin, UIC - koncentracija joda u urinu, Tvol - volumen štitnjače

Medijani vrijednosti TSH-a, FT4, koncentracije joda u urinu, tireoglobulina i volumena štitnjače unutar su referentnog raspona u obje skupine ispitanica kao i u cjelokupnom uzorku. U skupini ispitanica koje uzimaju dodatke prehrani s jodom (*Jod da*) zabilježen je viši medijan vrijednosti FT4 (pmol/L), koncentracije joda u urinu (UIC) i TSH (mIU/L), a niže vrijednosti medijana tireoglobulina (Tg, µg/L) i volumena štitnjače (Tvol, ccm) u odnosu na skupinu ispitanica koje nisu uzimale dodatke prehrani s jodom.

Medijan koncentracije joda u urinu (UIC, µg/L) pokazuje dostatan unos joda u obje skupine ispitanica prema preporukama SZO-a/ICCIDD-a/UNICEF-a, ali je niži u skupini ispitanica koje ne uzimaju

dotatke prehrani koji sadrže jod (*Jod ne*). Medijan koncentracije joda u urinu (UIC, $\mu\text{g/L}$) u cjelokupnom uzorku ispitanica (*Jod da + Jod ne*) također pokazuje dostatan unos joda.

U *Tablici 8.* prikazani su rezultati statističke analize usporedbe ispitivanih parametara između obje skupine trudnica (Mann-Whitneyjev U test).

Tablica 8. Statistička analiza usporedbe ispitivanih parametara između obje skupine (Mann-Whitneyjev U test)

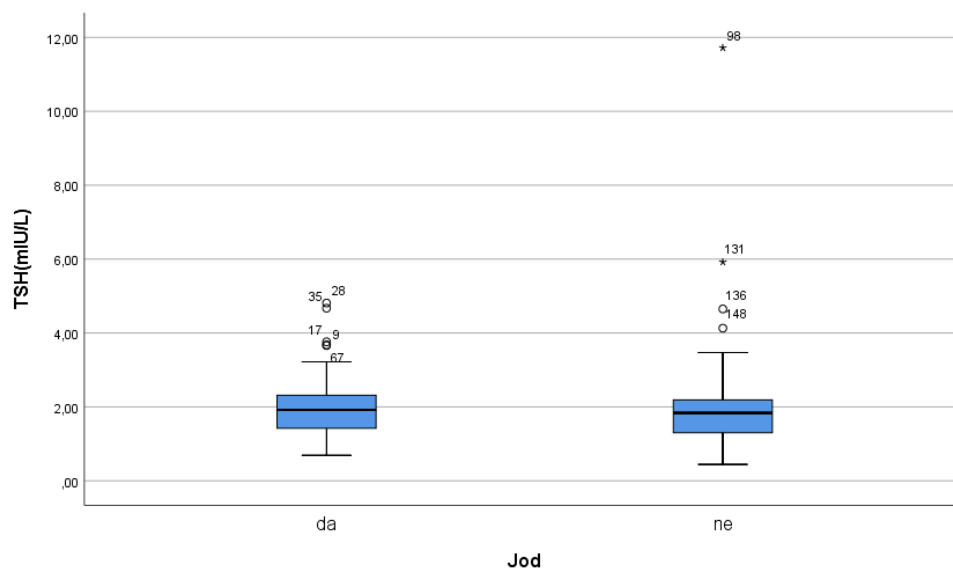
	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
TSH (mIU/L)	4072,500	9122,500	-1,251	,211
FT4 (pmol/L)	3541,500	8591,500	-2,643	,008
Tg ($\mu\text{g/L}$)	3748,500	7934,500	-2,101	,036
UIC ($\mu\text{g/L}$)	3863,500	8913,500	-1,799	,072
Tvol (ccm)	3390,000	7576,000	-3,042	,002

a. Grouping Variable: Jod

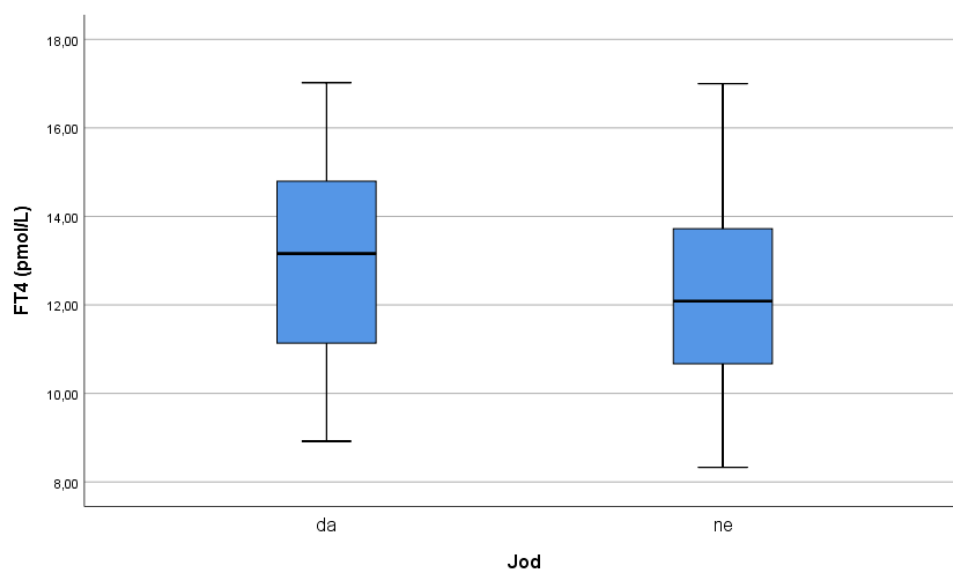
TSH - tireotropin, FT4 - slobodni tiroksin, Tg - tireoglobulin, UIC - koncentracija joda u urinu, Tvol - volumen štitnjače

Rezultati analize pokazali su statistički značajnu razliku za vrijednosti FT4 (pmol/L), Tg-a ($\mu\text{g/L}$) i volumena štitnjače (Tvol, ccm) između ispitivanih skupina ($p < 0,05$).

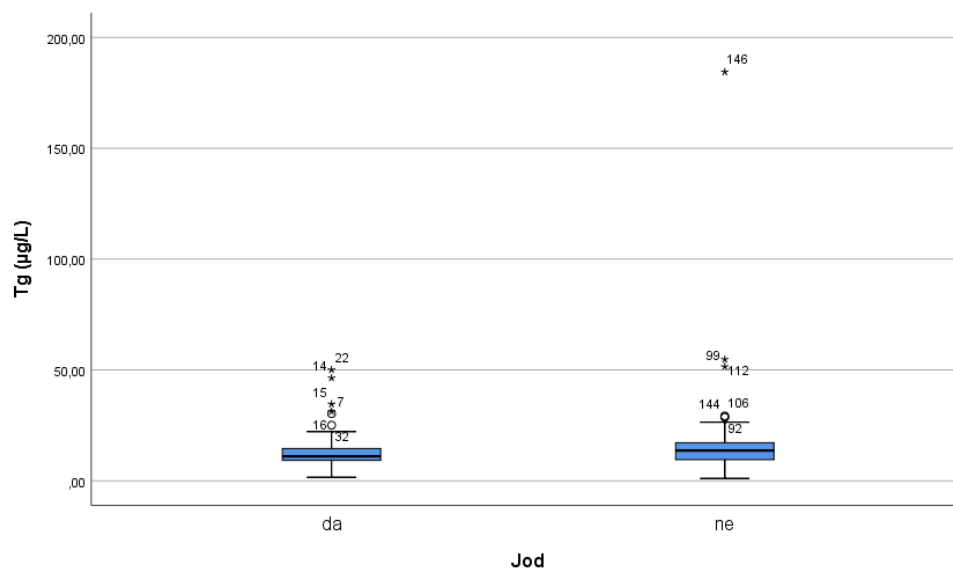
Usporedba ispitivanih parametara između obje skupine ispitanica prikazana je na *Slikama 8., 9., 10., 11. i 12.*



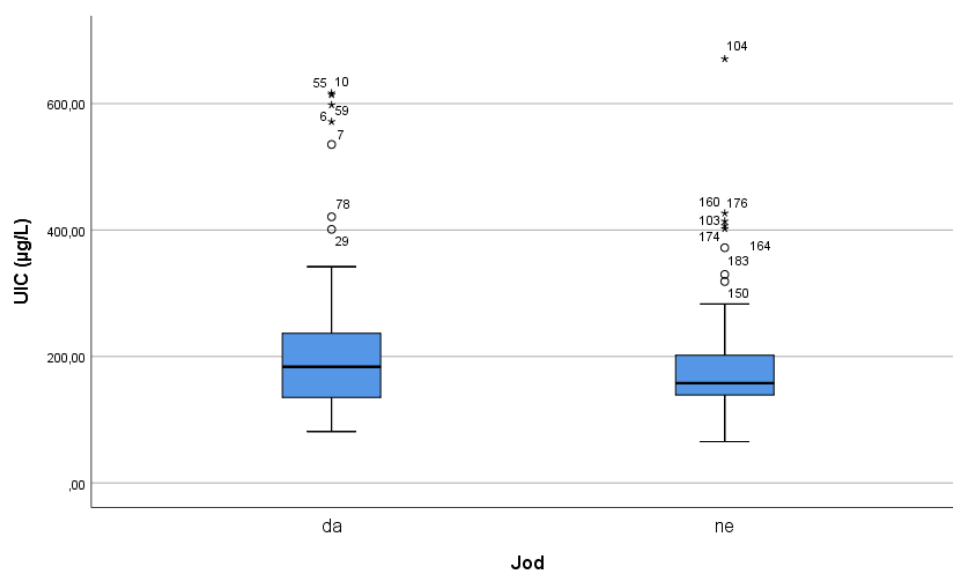
Slika 7. Dijagrami s pravokutnikom (box plot) za prikaz koncentracije tireotropina (TSH, mIU/L, medijani i interkvartilni rasponi) u serumu obje skupine ispitanica, $p = 0,211$ (Mann-Whitneyjev U test).



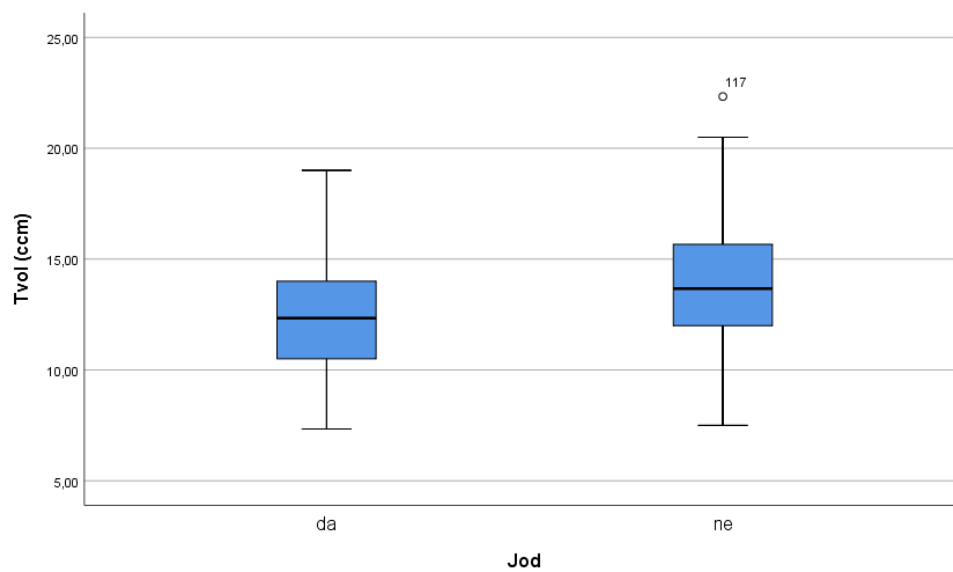
Slika 8. Dijagrami s pravokutnikom (box plot) za prikaz koncentracije slobodnog tiroksina (FT4, pmol/L, medijani i interkvartilni rasponi) u serumu u obje skupine ispitanica, $p = 0,008$ (Mann-Whitneyjev U test).



Slika 9. Dijagrami s pravokutnikom (box plot) za prikaz koncentracije tireoglobulina (Tg, µg/L, medijani i interkvartilni rasponi) u serumu u obje skupine ispitanica, $p = 0,036$ (Mann-Whitneyjev U test).



Slika 10. Dijagrami s pravokutnikom (box plot) za prikaz koncentracije joda u urinu (UIC, µg/L, medijani i interkvartilni rasponi) u serumu u obje skupine ispitanica, $p = 0,072$ (Mann-Whitneyjev U test).



Slika 11. Dijagrami s pravokutnikom (box plot) za prikaz volumena štitnjače (Tvol/ccm, medijani i interkvartilni rasponi) u serumu u obje skupine ispitanica, $p = 0,002$ (Mann-Whitneyjev U test).

Analiza i usporedba ispitivanih parametara po trimestrima trudnoće

U skupini trudnica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod 74 trudnice, uzorkovane su u svim trimestrima trudnoće, a 18 trudnica u dva trimestra. U skupini trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod 82 trudnice, uzorkovane su u svim trimestrima trudnoće, a 19 trudnica u dva trimestra.

U *Tablici 9.* prikazani su rezultati koncentracije tireotropina (TSH) slobodnog tiroksina (FT4), tireoglobulina (Tg), koncentracije joda u urinu (UIC) i volumena štitnjače (Tvol) u skupini trudnica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, a u *Tablici 10.* rezultati navedenih parametara u skupini trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod.

Tablica 9. Prikaz medijana i interkvartilnih raspona (IQR) vrijednosti ispitivanih parametara po trimestrima trudnoće u skupini ispitanica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod.

parametar	1. trimestar		2. trimestar		3. trimestar	
	medijan	IQR	medijan	IQR	medijan	IQR
TSH (mUI/L)	1,8	1,2 – 2,2	2,1	1,6 – 2,4	2,1	1,6 – 2,4
FT4 (pmol/L)	12,6	10,7 – 14,5	13,3	11,6 – 15,3	12,9	11,4 – 15,0
Tg (µg/L)	10,2	8,8 – 14,0	11,0	9,5 – 15,2	11,1	9,5 – 13,3
UIC (µg/L)	172,5	127,0 – 236,0	177,0	148,5 – 244,5	178,0	138,3 – 238,8
Tvol (ccm)	11,0	10,0 – 14,0	12,0	11,0 – 14,0	13,0	11,0 – 15,0

TSH - tireotropin, FT4 - slobodni tiroksin, Tg - tireoglobulin, UIC - koncentracija joda u urinu, Tvol - volumen štitnjače

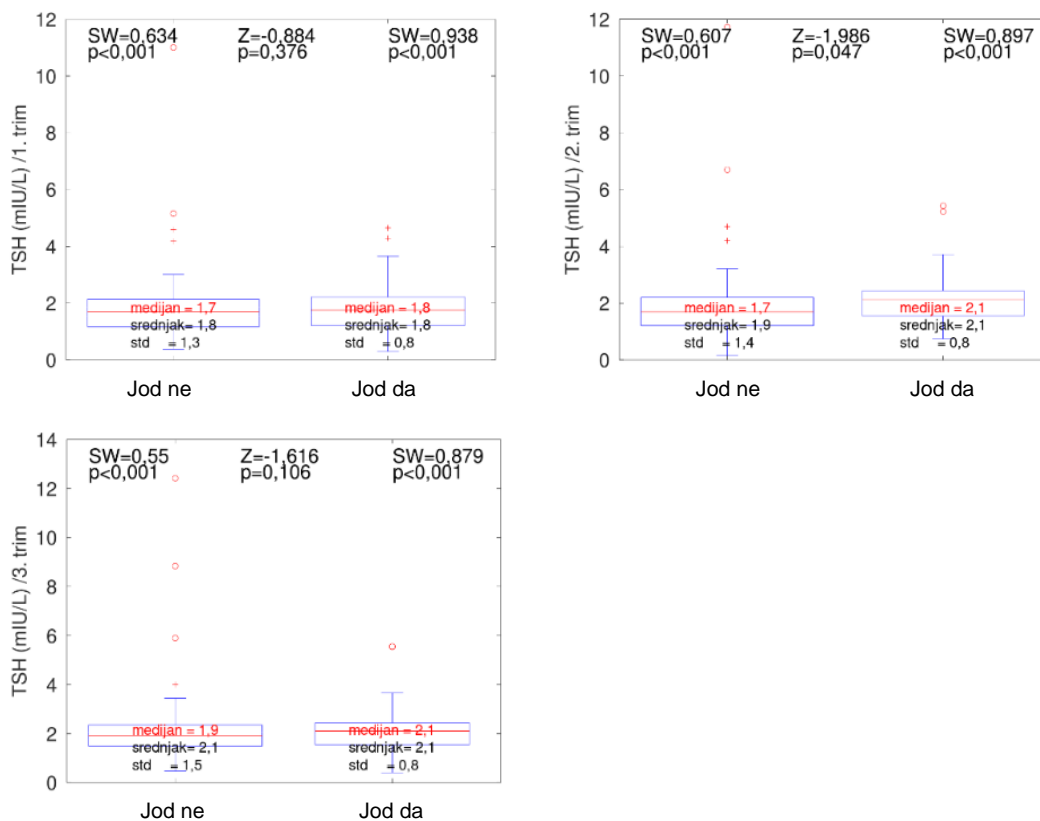
Tablica 10. Prikaz medijana i interkvartilnih raspona (IQR) vrijednosti ispitivanih parametara po trimestrima trudnoće u skupini ispitanica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod.

parametar	1. trimestar		2. trimestar		3. trimestar	
	medijan	IQR	medijan	IQR	medijan	IQR
TSH (mUI/L)	1,7	1,1 – 2,2	1,7	1,2 – 2,2	1,9	1,5 – 2,4
FT4 (pmol/L)	11,2	12,2 – 12,9	12,0	10,5 – 14,1	12,6	11,2 – 14,2
Tg (µg/L)	13,5	8,7 – 16,5	14,5	10,0 – 17,0	14,5	10,6 – 18,0
UIC (µg/L)	155,0	114,0 – 199,3	166,0	143,0 – 224,0	162,0	133,0 – 200,0
Tvol (ccm)	12,0	10,0 – 15,0	14,0	12,0 – 16,0	13,0	11,0 – 15,0

TSH - tireotropin, FT4 - slobodni tiroksin, Tg - tireoglobulin, UIC - koncentracija joda u urinu, Tvol - volumen štitnjače

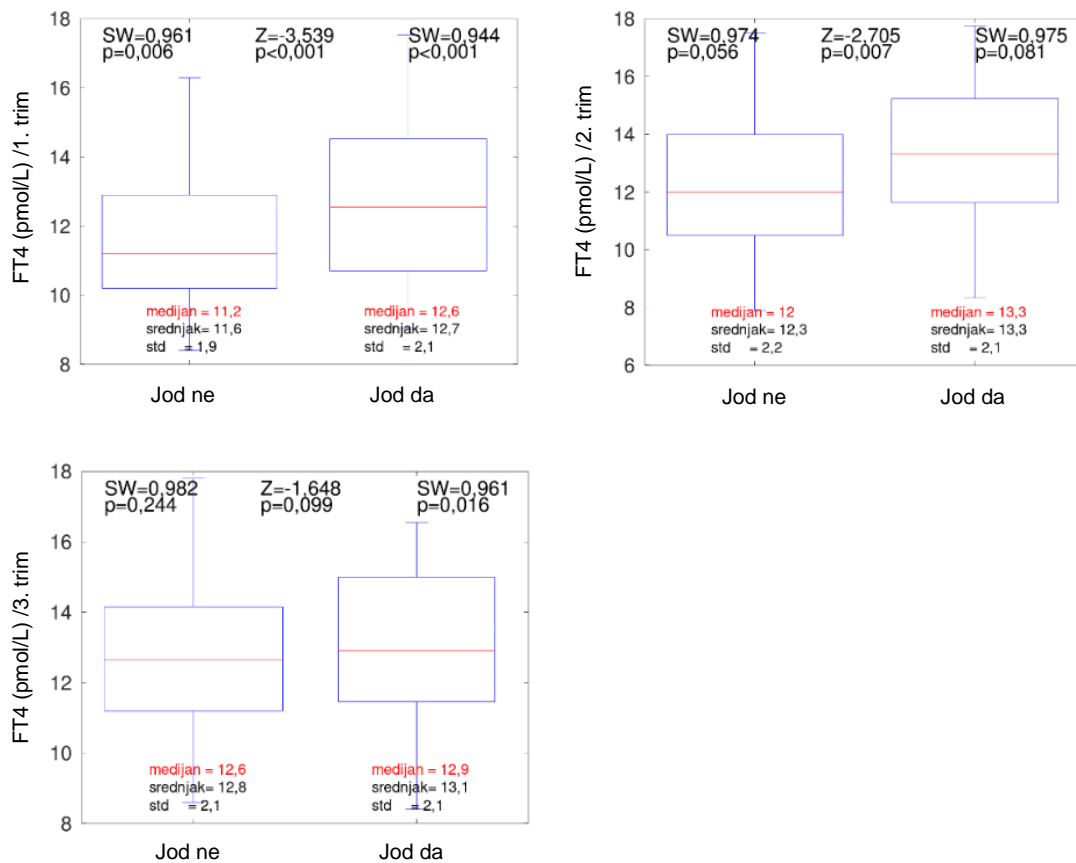
Učinjena je statistička analiza razlike ispitivanih parametara po trimestrima trudnoće između skupine trudnica koje ne uzimaju (*Jod ne*) i skupine trudnica koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod (*Jod da*). Rezultati usporedbe slikovno su prikazani po trimestrima trudnoće dijagramima s pravokutnikom (*box plot*) za svaki ispitivani parametar uz statističku analizu.

Na Slici 12. prikazani su medijani koncentracije tireotropina (TSH, mIU/L) u serumu obje skupine ispitanica u 1. 2. i 3. trimestru trudnoće. Medijani koncentracije TSH-a bili su u sva tri trimestra trudnoće niži u skupini trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani s jodom, uz statistički značajno niži medijan u 2. trimestru trudnoće ($p < 0,05$, Mann-Whitneyjev U test).



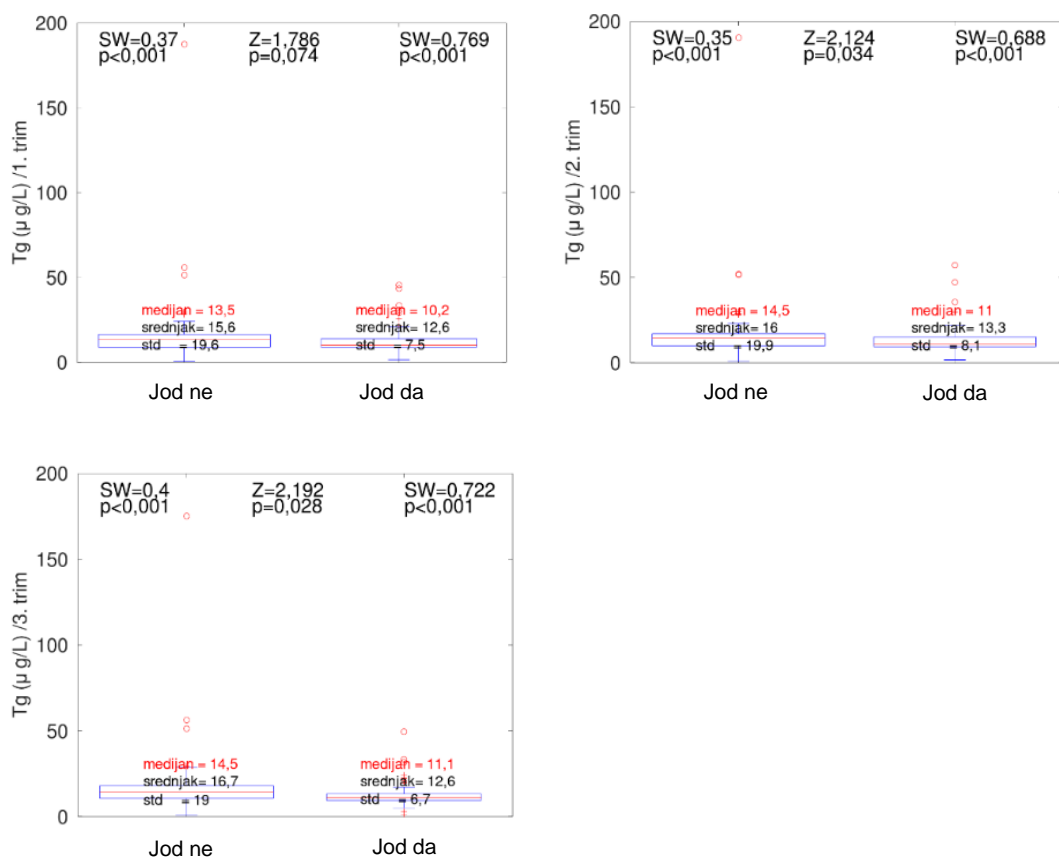
Slika 12. Dijagrami s pravokutnikom (box plot) za prikaz koncentracije TSH (mIU/L) u serumu u sva tri trimestra trudnoće. Jod ne – uzorak trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, Jod da – uzorak trudnica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, 1. trim. – 1. trimestar, 2. trim. – 2. trimestar, 3. trim. – 3. trimestar, TSH – tireotropin

Na Slici 13. prikazani su medijani koncentracije slobodnog tiroksina (FT4, pmol/L) u serumu obje skupine ispitanica u 1. 2. i 3. trimestru trudnoće. Medijani koncentracije FT4 bili su u sva tri trimestra trudnoće niži u skupini trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani s jodom, a u 1. i 2. trimestru trudnoće ta je razlika bila statistički značajna ($p < 0,05$, Mann-Whitneyjev U test).



Slika 13. Dijagrami s pravokutnikom (box plot) za prikaz koncentracije slobodnog tiroksina (FT4, pmol/L) u serumu u sva tri trimestra trudnoće. Jod ne – uzorak trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, Jod da – uzorak trudnica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, 1. trim. – 1. trimestar, 2. trim. – 2. trimestar, 3. trim. – 3. trimestar, FT4 – slobodni tiroksin

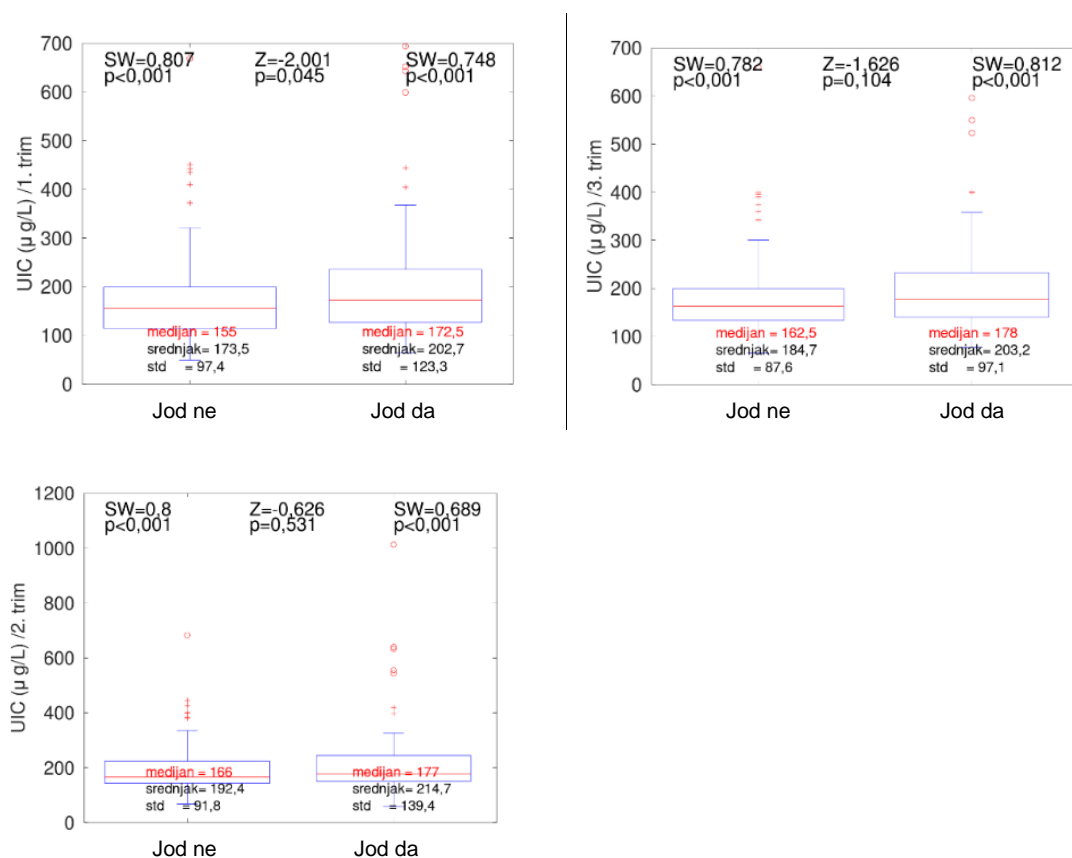
Na Slici 14. prikazani su medijani koncentracije tireoglobulina (Tg, $\mu\text{g/L}$) u serumu obje skupine ispitanica u 1. 2. i 3. trimestru trudnoće. Medijani koncentracije Tg-a bili su u sva tri trimestra trudnoće viši u skupini trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani s jodom, uz statistički značajno više medijane u 2. i 3. trimestru trudnoće ($p < 0,05$, Mann-Whitneyjev U test).



Slika 14. Dijagrami s pravokutnikom (box plot) za prikaz koncentracije tireoglobulina (Tg, $\mu\text{g/L}$) u serumu u sva tri trimestra trudnoće. Jod ne – uzorak trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, Jod da - uzorak trudnica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, 1. trim. – 1. trimestar, 2. trim. – 2. trimestar, 3. trim. – 3. trimestar, Tg – tireoglobulin

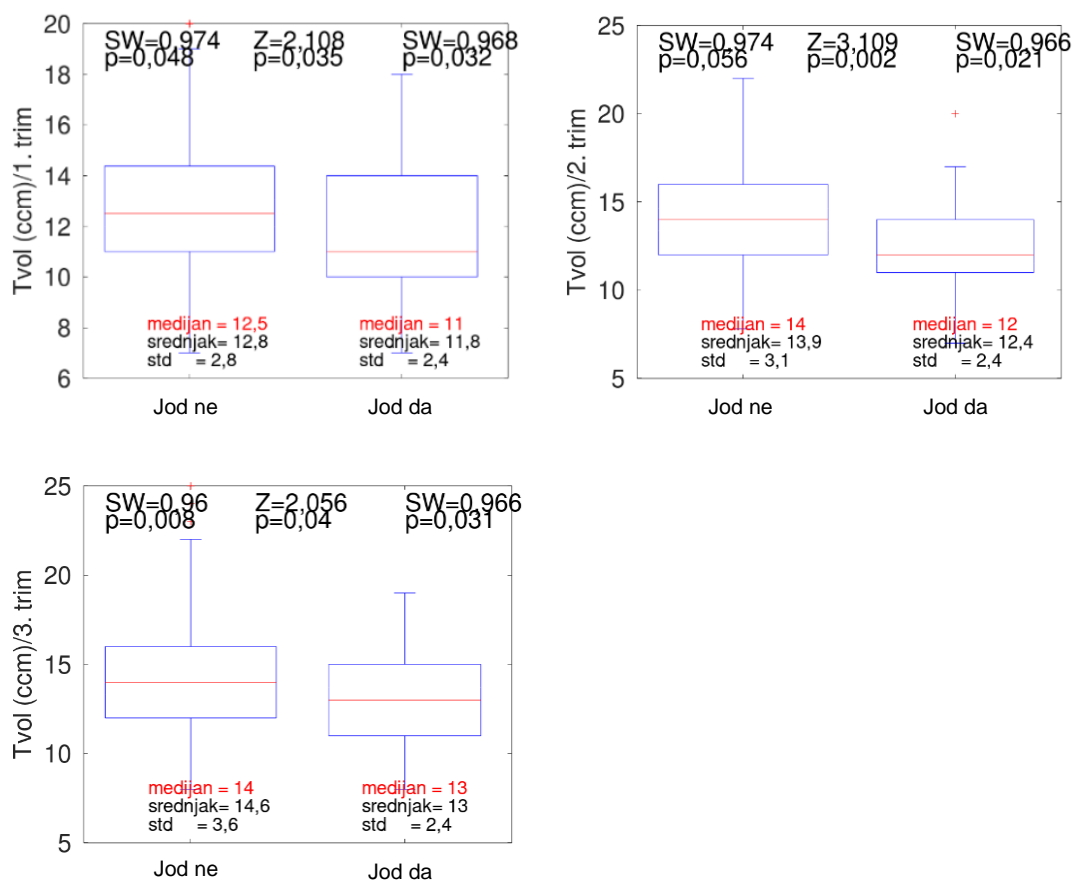
Na Slici 15. prikazani su medijani koncentracije joda u urinu (UIC, $\mu\text{g/L}$) u obje skupine ispitanica u 1. 2. i 3. trimestru trudnoće. Medijani izlučivanja joda urinom (UIC) u obje ispitivane skupine u sva tri trimestra trudnoće govore u prilog dostatnog unosa joda.

Niži medijani UIC-a zabilježeni su u sva tri trimestra trudnoće u skupini trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani s jodom. Statistički značajna razlika utvrđena je u 1. trimestru trudnoće ($p = 0,045$, Mann-Whitneyjev U test).



Slika 15. Dijagrami s pravokutnikom (box plot) za prikaz koncentracije joda u urinu (UIC) ($\mu\text{g/L}$) u sva tri trimestra trudnoće. Jod ne – uzorak trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, Jod da – uzorak trudnica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, 1. trim. – 1. trimestar, 2. trim. – 2. trimestar, 3. trim. – 3. trimestar, UIC – koncentracija joda u urinu

Na Slici 16. prikazani su medijani volumena štitnjače (Tvol, ccm) izmjereni ultrazvukom u obje skupine ispitanica u 1. 2. i 3. trimestru trudnoće. Medijani volumena štitnjače bili su u sva tri trimestra trudnoće viši u skupini trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani s jodom, uz statistički značajno više medijane u sva tri trimestra trudnoće ($p < 0,05$, Mann-Whitneyjev U test).



Slika 16. Dijagrami s pravokutnikom (box plot) za prikaz volumena štitnjače (Tvol) (ccm) u sva tri trimestra trudnoće. Jod ne – uzorak trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, Jod da – uzorak trudnica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, 1. trim. – 1. trimestar, 2. trim. – 2. trimestar, 3. trim. – 3. trimestar, Tvol – volumen štitnjače

Analiza morfoloških promjena štitnjače (nodozne i difuzne promjene) u ispitivanim skupinama

U Tablici 11. prikazana je učestalost nodoznih i difuznih promjena štitnjače u obje skupine ispitanica. U skupini ispitanica koje su tijekom trudnoće uzimale dodatke prehrani s jodom (*Jod da*) zabilježen je manji udio ispitanica s nodoznim promjenama štitnjače (16,5 %) u odnosu na kontrolnu skupinu (*Jod ne*; 24 %), ali ta razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,063$; Hi kvadrat test).

U skupini trudnica koje su tijekom trudnoće uzimale dodatke prehrani s jodom (*Jod da*) zabilježen je nešto manji udio ispitanica s difuznim promjenama štitnjače (13,2 %) u odnosu na kontrolnu skupinu (*Jod ne*; 17,0 %), ali ta razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,123$; Hi kvadrat test).

U svih trudnica s nodoznim promjenama štitnjače ultrazvučno izmjereni najveći promjer čvorova štitnjače iznosio je do 1 cm.

Tablica 11. Nodozne i difuzne promjene štitnjače u obje skupine ispitanica tijekom trudnoće (apsolutni i relativni brojevi)

			Jod		ukupno
			da	ne	
Nodozne promjene	da	N	15	24	39
		%	16,5 %	24,0 %	20,4 %
	ne	N	76	76	152
		%	83,5 %	76,0 %	79,6 %
Ukupno		N	91	100	191
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %
Difuzne promjene	da	N	12	17	29
		%	13,2 %	17,0 %	15,2 %
	ne	N	79	83	162
		%	86,8 %	83,0 %	84,8 %
Ukupno			91	100	191
			100,0 %	100,0 %	100,0 %

U Tablici 12. prikazani su medijani i interkvartilni rasponi Tg-a u serumu u obje skupine ispitanica s nodoznim promjenama štitnjače. Ispitanice koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod (*Jod da*) a imaju nodozne promjene štitnjače imaju medijan Tg-a 12,51 µg/L. Ispitanice koje ne uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod (*Jod ne*), a imaju nodozne promjene štitnjače imaju medijan Tg-a 15,02 µg/L. Rezultat Mann-Whitneyjeva U testa ne pokazuje statistički značajnu razliku u vrijednosti medijana Tg-a s obzirom na nodozne promjene štitnjače između obje skupine ispitanica.

Tablica 12. Medijan i interkvartilni raspon vrijednosti Tg-a u ispitanica s nodoznim promjenama štitnjače u obje skupine

	Jod		p*
	da	ne	
	Medijan (IQR)	Medijan (IQR)	
Tg (µg/L)	12,51 (9,68 – 20,08)	15,02 (11,63 – 17,32)	0,411

*Tg – tireoglobulin, *Mann-Whitneyjev U test*

U Tablici 13. prikazani su medijani i interkvartilni rasponi Tg-a u serumu u obje skupine ispitanica s difuznim promjenama štitnjače. Ispitanice koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod (*Jod da*), a imaju difuzne promjene štitnjače imaju medijan Tg-a 13,41 µg/L. Ispitanice koje ne uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod (*Jod ne*), a imaju difuzne promjene štitnjače imaju medijan Tg-a 15,71 µg/L. Rezultat Mann-Whitneyjeva U testa ne pokazuje statistički značajnu razliku u vrijednosti medijana Tg-a s obzirom na difuzne promjene štitnjače između obje skupine ispitanica.

Tablica 13. Medijan i interkvartilni raspon vrijednosti Tg-a u ispitanica s difuznim promjenama štitnjače u obje skupine

	Jod		p*
	da	ne	
	Medijan(IQR)	Medijan(IQR)	
Tg (µg/L)	13,41 (10,94 – 21,68)	15,71 (13,33 – 17,41)	0,352

*Tg – tireoglobulin, *Mann-Whitneyjev U test*

Povezanosti ispitivanih parametara u skupini ispitanica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod

U Tablici 14. prikazan je međusobni odnos ispitivanih parametara: Tg-a, TSH-a, FT4, UIC-a i Tvol-a u skupini ispitanica koja uzima dodatke prehrani koji sadrže jod (*Jod da*). Vidljivo je da nijedan koeficijent korelacije nema p vrijednost $> 0,05$, te se zaključuje da ne postoji statistički značajna povezanost između ispitivanih parametara u skupini ispitanica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod.

Tablica 14. Povezanost ispitivanih parametara tireoglobulina (Tg), tireotropina (TSH), slobodnog tiroksina (FT4), koncentracije joda u urinu (UIC) i volumena štitnjače (T vol) u skupini ispitanica koje uzimaju dodatke prehrani s jodom (Spearman's rhoov test)

		Tg (µg/L)	TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)	UIC (µg/L)	Tvol (ccm)
Tg (µg/L)	r	1,000	-,097	-,121	,054	,089
	p	.	,358	,254	,614	,401
	N	91	91	91	91	91
TSH (mIU/L)	r	-,097	1,000	-,084	,086	,005
	p	,358	.	,430	,418	,961
	N	91	91	91	91	91
FT4 (pmol/L)	r	-,121	-,084	1,000	-,129	,063
	p	,254	,430	.	,225	,551
	N	91	91	91	91	91
UIC (µg/L)	r	,054	,086	-,129	1,000	,120
	p	,614	,418	,225	.	,257
	N	91	91	91	91	91
Tvol (ccm)	r	,089	,005	,063	,120	1,000
	p	,401	,961	,551	,257	.
	N	91	91	91	91	91

TSH - tireotropin, FT4 – slobodni tiroksin, Tg – tireoglobulin, UIC – koncentracija joda u urinu, Tvol – volumen štitnjače

U *Tablici 15.* prikazan je medijan i interkvartilni raspon vrijednosti Tg-a u skupini ispitanica koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod, a ovisno o postojanju nodoznih promjena štitnjače. Medijan Tg-a u ispitanica s nodoznim promjena štitnjače iznosi 12,51 µg/L, a u ispitanica bez nodoznih promjena štitnjače 10,65 µg/L. Ispitanice koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod, a koje imaju ultrazvučno vidljive nodozne promjene štitnjače, imaju veću vrijednost medijana Tg-a u serumu odnosu na ispitanice u istoj skupini koje nemaju nodozne promjene. Rezultat Mann-Whitneyjeva U testa ne pokazuje statistički značajnu razliku u vrijednosti Tg-a s obzirom na nodozne promjene unutar ispitivane skupine ($p > 0,05$).

Tablica 15. Medijan i interkvartilni raspon vrijednosti Tg-a s obzirom na nodozne promjene štitnjače u skupini ispitanica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod.

	Nodozne promjene			p*
	da	ne	ukupno	
	Medijan (interkvartilni raspon)	Medijan (interkvartilni raspon)	Medijan (interkvartilni raspon)	
Tg (µg/L)	12,51 (9,68 – 20,08)	10,65 (9,10 – 13,41)	11,01 (9,10 – 14,64)	0,244

*Tg – tireoglobulin, *Mann-Whitneyjev U test*

U *Tablici 16.* prikazan je medijan i interkvartilni raspon vrijednosti Tg-a u skupini ispitanica koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod, a ovisno o postojanju difuznih promjena štitnjače. Medijan Tg-a u ispitanica s difuznim promjena štitnjače iznosi 13,41 µg/L, a u ispitanica bez difuznih promjena štitnjače 10,65 µg/L. Ispitanice koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod, a koje imaju ultrazvučno vidljive difuzne štitnjače, imaju veću vrijednost medijana Tg-a u serumu u odnosu na ispitanice u istoj skupini koje nemaju difuzne promjene.

Rezultat Mann-Whitneyjeva U testa ne pokazuje statistički značajnu razliku u vrijednosti Tg-a s obzirom na difuzne promjene unutar ispitivane skupine ($p > 0,05$).

Tablica 16. Medijan i interkvartilni raspon vrijednosti Tg-a s obzirom na difuzne promjene štitnjače u skupini ispitanica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod.

	Dif promj.			P*
	da	ne	Ukupno	
	Medijan (interkvartilni raspon)	Medijan (interkvartilni raspon)	Medijan (interkvartilni raspon)	
Tg (µg/L)	13,41 (10,94 – 21,68)	10,54 (9,05 – 13,48)	11,01 (9,10 – 14,64)	0,034

*Tg – tireoglobulin, *Mann-Whitneyjev U test*

Povezanosti ispitivanih parametara u skupini ispitanica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod

U Tablici 17. prikazan je međusobni odnos ispitivanih parametara: Tg-a, TSH-a, FT4, UIC-a i Tvol-a u skupini ispitanica koja ne uzima dodatke prehrani koji sadrže jod. Zabilježena je statistički značajna negativna korelacija između parametara FT4 i UIC ($r = -0,406$; $p < 0,01$). Između ostalih ispitivanih parametara nije zabilježena statistički značajna korelacija u skupini trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod.

Tablica 17. Povezanost ispitivanih parametara tireoglobulina (Tg), tireotropina (TSH), slobodnog tiroksina (FT4), koncentracije joda u urinu (UIC) i volumena štitnjače (T vol) u skupini ispitanica koje ne uzimaju dodatke prehrani s jodom (Spearman's rhoov test)

		Tg (µg/L)	TSH(mIU/L)	FT4 (pmol/L)	UIC (µg/L)	Tvol (ccm)
Tg (µg/L)	r	1,000	,072	,168	-,018	,077
	p	.	,477	,094	,861	,445
	N	100	100	100	100	100
TSH (mIU/L)	r	,072	1,000	-,026	,050	-,008
	p	,477	.	,794	,618	,934
	N	100	100	100	100	100
FT4 (pmol/L)	r	,168	-,026	1,000	-,406**	,001
	p	,094	,794	.	,000	,988
	N	100	100	100	100	100
UIC (µg/L)	r	-,018	,050	-,406**	1,000	,096
	p	,861	,618	,000	.	,340
	N	100	100	100	100	100
Tvol (ccm)	r	,077	-,008	,001	,096	1,000
	p	,445	,934	,988	,340	.
	N	100	100	100	100	100

TSH – tireotropin, FT4 – slobodni tiroksin, Tg – tireoglobulin, UIC – koncentracija joda u urinu, Tvol – volumen štitnjače,

**** Značajna korelacija na nivou 0.01 (dvostrano).**

U Tablici 18. prikazani su medijani i interkvartilni rasponi vrijednosti Tg-a u skupini ispitanica koje ne uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod, a imaju nodozne promjene štitnjače. Uz nodozne promjene medijan Tg-a iznosi 15,02 µg/L, a u istoj skupini, ispitanice bez nodoznih promjena štitnjače imaju medijan Tg-a 13,37 µg/L. Ispitanice koje ne uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod, a imaju

ultrazvučno vidljive nodozne promjene štitnjače, imaju i veću vrijednost medijana Tg-a u serumu u odnosu na ispitanice u istoj skupini koje nemaju nodozne promjene.

Rezultat Mann-Whitneyjeva U testa ne pokazuje statistički značajnu razliku u vrijednostima Tg-a s obzirom na nodozne promjene unutar ispitivane skupine ($p > 0,05$).

Tablica 18. Medijan i interkvartilni raspon vrijednosti Tg-a s obzirom na nodozne promjene štitnjače u skupini ispitanica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod

	Nodozne promjene			P*
	da	ne	ukupno	
	Medijan (interkvartilni raspon)	Medijan (interkvartilni raspon)	Medijan (interkvartilni raspon)	
Tg ($\mu\text{g/L}$)	15,02 (11,63 – 17,32)	13,37 (8,81 – 16,80)	13,64 (9,52 – 17,15)	0,178

Tg – tireoglobulin, *Mann-Whitneyjev U test

U Tablici 19. prikazani su medijani i interkvartilni rasponi vrijednosti Tg-a u skupini ispitanica koje ne uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod, a imaju difuzne promjene štitnjače. Uz difuzne promjene medijan Tg-a iznosi 15,71 $\mu\text{g/L}$, a u istoj skupini, ispitanice bez difuznih promjena štitnjače imaju medijan Tg-a 13,15 $\mu\text{g/L}$. Ispitanice koje ne uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod, a imaju ultrazvučno vidljive difuzne promjene štitnjače, imaju veću vrijednost medijana Tg-a u serumu u odnosu na ispitanice u istoj skupini bez difuznih promjena štitnjače.

Rezultat Mann-Whitneyjeva U testa pokazuje statistički značajnu razliku u vrijednostima Tg-a s obzirom na difuzne promjene unutar ispitivane skupine ($p < 0,05$).

Tablica 19. Medijan i interkvartilni raspon vrijednosti Tg-a s obzirom na difuzne promjene štitnjače u skupini ispitanica koje ne uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod

	Dif promj.			P*
	da	ne	ukupno	
	Medijan (interkvartilni raspon)	Medijan (interkvartilni raspon)	Medijan (interkvartilni raspon)	
Tg ($\mu\text{g/L}$)	15,71(13,33 – 17,41)	13,15 (8,55 – 16,59)	13,64 (9,52 – 17,15)	0,049

Tg – tireoglobulin, *Mann-Whitneyjev U test

6. RASPRAVA

Hormoni štitnjače neophodni su za rast i razvoj, a osobito za rast i razvoj kostiju i mozga fetusa i malog djeteta. Nedostatak hormona štitnjače u tom osjetljivom razvojnem periodu može dovesti do nepopravljivih posljedica. Jod kao sastavni dio hormona štitnjače neophodan je za normalno funkcioniranje svakog organizma. Povećani zahtjevi za jodom tijekom trudnoće ponajprije su rezultat povećane proizvodnje hormona štitnjače i povećanog klirensa jodida kako bi se zadovoljile metaboličke potrebe majke i fetusa. Nedostatan unos joda majke izravno pogađa i fetus. Hormoni štitnjače majke putem placente prelaze u fetus, a također i jod. U ranoj trudnoći, do potpunog razvoja fetalne štitnjače, fetus je u potpunosti ovisan o hormonima štitnjače majke, a potom ovisi o dostatnom unosu joda u majke. Upravo zbog tog razloga, jodna deficijencija majke tijekom trudnoće može dovesti do neželjenih posljedica u potomstva, prvenstveno već spomenutih neurorazvojnih poremećaja.

Prema preporukama SZO-a/ICCIDD-a/UNICEF-a, medijan UIC-a u rasponu 100 –199 $\mu\text{g/L}$ u populaciji školske djece i odraslih netrudnih osoba odgovara dostatnom unosu joda, a medijan UIC-a <150 $\mu\text{g/L}$ označava nedostatan unos joda u trudnica. Zbog povećanih potreba za jodom u trudnoći, taj raspon u trudnica trebao bi biti 150 – 249 $\mu\text{g/L}$ (2). Referentni raspon tiroglobulina, novijeg biljega stanja unosa joda u trudnica još nije utvrđen.

Prema preporukama SZO-a/ICCIDD-a/UNICEF-a, preporučeni dnevni unos joda tijekom trudnoće jest 200 μg , a Medicinski institut SAD-a (eng. United States Institut of Medicine) savjetuje dnevni unos od 220 – 250 μg joda tijekom trudnoće (2). Iako je univerzalno jodiranje soli najjednostavniji i najučinkovitiji način prevencije jodne deficijencije i poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda, prema sadašnjim procjenama smatra se da od cca 590 – 600 milijuna ljudi koji žive u Europi, oko 350 – 400 milijuna njih nema dostupnu ili zbog nekog razloga ne koristi jodiranu sol. Više od polovine zemalja u Europi prikupljalo je podatke o statusu joda u trudnica, a dvije trećine tih zemalja izvještava o nedostatnom unosu joda, najizraženiji u populaciji trudnica u području centralne Europe (52). Razlog tome može biti neučinkovitost ili neuspjeh provođenja programa univerzalnog jodiranja soli, sve veća dostupnost na tržištu i korištenje nejodirane soli, nedovoljno konzumiranje namirnica koje sadrže jod

kao i dugogodišnje preporuke o smanjenju unosa soli u prehrani u svrhu prevencije bolesti kardiovaskularnog sustava.

Učestalost uzimanja dodataka prehrani koji sadrže jod uvelike varira među zemljama Europe: smatra se da 13 – 50 % trudnica u Europi koristi dodatke prehrani koji sadrže jod. Primjerice u Švicarskoj, koja se smatra zemljom s dostatnim unosom joda, dodatke u prehrani koristi oko 70 % trudnica, ali samo 13 % koristi dodatke koji sadrže jod i te trudnice imaju dostatan unos joda procijenjen određivanjem UIC-a.

U Danskoj većina trudnica koristi prenatalne dodatke prehrani, a oko jedna trećina tih dodataka sadrži jod. U Njemačkoj 21 % trudnica koristi dodatke koji sadrže jod, a u Mađarskoj te iste dodatke koristi oko 50 % trudnica. U svim navedenim zemljama, trudnice koje koriste dodatke prehrani koji sadrže jod imaju veće vrijednosti joda u urinu (52, 100).

Nekoliko istraživanja o unosu dodataka prehrani koji sadrže jod tijekom trudnoće u područjima blage i umjerene jodne deficijencije (Italija, Danska, Njemačka) dokazalo je značajan porast UIC-a u trudnica koje koriste dodatke prehrani koji sadrže jod u dozi koja varira 50 – 230 µg/dan, te se, općenito gledano, dodatak joda u pravilnoj dozi tijekom trudnoće smatra sigurnim i za trudnicu i za potomstvo.

Prema trenutno važećim preporukama SZO-a/ICCIDD-a/UNICEF-a, trudnice ne trebaju uzimati dodatke prehrani koji sadrže jod ako se u populaciji općenito, unos joda smatra dostatnim s medijanom UIC $\geq 100\mu\text{g/L}$ u posljednje dvije godine. U tom slučaju, očekuje se da su zalihe joda u organizmu trudnice dostatne da zadovolje dodatne potrebe za jodom tijekom trudnoće (2).

Na temelju istraživanja u Europi, mišljenje je stručnjaka da zemlje s jodnom deficijencijom trebaju razmotriti uvođenje dodataka prehrani koji sadrže jod u dozi od 150 µg/dan koja se smatra sigurnom i za trudnice i za žene koje planiraju trudnoću. Potrebno je izbjegavati proizvode koje sadržavaju morske alge i morsku travu jer je njihov sadržaj joda vrlo različit, i u pravilu prekomjeran. Službene institucije i organizacije u Europi poput ETA-e (eng. European Thyroid Association, Europsko društvo za

štitnjaču) i Europskog ogranka ICCIDD-a bi u tu svrhu trebale poticati proizvođače dodataka prehrani da u svoje pripravke uključe 150 µg joda (100), (101), (102), (103), (104).

Početak 20. stoljeća, Hrvatska je bila područje s vrlo visokom učestalošću gušavosti, sve do najtežih oblika jodne deficijencije. Zahvaljujući naporima skupine stručnjaka iz različitih područja medicine te prvenstveno jodiranjem soli koja se koristi za ljudsku i životinjsku prehranu, Hrvatska je do danas postala zemlja koja je vrlo uspješno riješila probleme uzrokovane nedostatnim unosom joda. Rezultati našeg istraživanja pokazuju dostatan unos joda u populaciji trudnica kao i činjenicu da trudnice koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod imaju nižu vrijednost medijana Tg-a tijekom trudnoće u odnosu na trudnice koje dodatke s jodom ne uzimaju, te da je taj medijan Tg-a bliži vrijednosti od ≤ 10 µg/L koji je preporučan kao „cut off“ vrijednost Tg-a koja upućuje na dostatan unos joda u trudnoći (95).

Tako je provedeno prospektivno istraživanje iz Danske 2009. godine (Vejbjerg i sur.) s ciljem evaluacije vrijednosti serumskog tireoglobulina kao biljega unosa joda opće populacije. U istraživanje je uključeno 4649 ispitanika oba spola koji žive u područjima blage i umjerene jodne deficijencije definirane vrijednostima UIC-a. Određivana je koncentracija Tg-a u serumu te volumen štitnjače prije te 4 godine nakon uvođenja programa jodiranja soli. U skupini ispitanika oba spola nakon provedenog programa jodiranja soli primijećen je porast medijana UIC-a te pad vrijednosti medijana Tg-a u obje ispitivane regije, izraženije u području umjerene jodne deficijencije. Na temelju ovoga istraživanja, autori predlažu medijan vrijednosti Tg-a u serumu ≤ 10 µg/L kao graničnu vrijednost koja upućuje na dostatan unos joda u općoj populaciji. U navedenom istraživanju tireoglobulin bio je pouzdaniji biljeg unosa joda u odnosu na volumen štitnjače (105).

Značaj tireoglobulina kao funkcionalnog biljega unosa joda u trudnica istraživala je i skupina autora u Velikoj Britaniji, u Oxfordu (Bath i sur.). U istraživanju je sudjelovalo 230 trudnica, a određivao se UIC, TSH i Tg u sva 3 trimestra trudnoće. Na temelju medijana UIC-a trudnice su svrstane u 2 skupine: s dostatnim (>150 µg) i nedostatnim unosom joda (<150 µg). Medijan vrijednosti Tg-a bio je viši u sve

tri točke mjerenja u skupini koja je imala nedostatan unos joda. Nije bilo razlike u koncentraciji TSH-a između promatranih skupina. Viša vrijednost serumskog Tg-a te niži UIC sugerira da nedostatak joda stimulira štitnjaču što može biti jedan od uzroka njena povećanja (106).

Temeljem vrijednosti medijana UIC-a, obje skupine trudnica u našem istraživanju imaju dostatan unos joda, iako je medijan UIC-a viši u skupini ispitanica koje uzimaju dodatke prehrani s jodom. Volumen štitnjače veći je i tireoglobulin je značajno viši u skupini trudnica koja ne uzima dodatke prehrani koji sadrže jod.

Istraživanje provedeno u Francuskoj, u Lyonu (Raverot i sur.), uključilo je 228 zdravih trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani koje sadrže jod tijekom sva 3 trimestra trudnoće, te kontrolnu skupinu odraslih, netrudnih osoba. Određivana je koncentracija TSH-a, FT4, Tg-a, UIC-a i Anti TPO-a.

U trudnica, vrijednosti TSH-a u 1. trimestru bile su značajno niže nego u 2. i 3. trimestru; u 2. i 3. trimestru nije bilo značajnije razlike. FT4 pada 1 – 3. trimestra, a medijan UIC-a raste. Medijan koncentracije Tg-a tijekom sva 3 trimestra u trudnica bio je značajno veći (16,2 µg/L) nego u kontrolnoj skupini odraslih, netrudnih osoba (11,7 µg/L). Istraživanje je pokazalo nedostatan unos joda u trudnica u Lyonu i okolici (medijan UIC-a 81 µg/L te medijan Tg-a 16,2 µg/L) što sugerira da u uvjetima jodne deficijencije vrijednost serumskog Tg-a raste tijekom trudnoće te ostaje povišen, dok u uvjetima dostatne količine joda ne raste ili pokazuje tek minimalan porast (107).

U našem istraživanju, medijan UIC-a u obje skupine ispitanica ukazuje na dostatan unos joda tijekom trudnoće, medijan Tg-a viši je u trudnica koje ne uzimaju dodatke prehrani s jodom uz statistički značajnu razliku između obje ispitivane skupine. Vrijednosti TSH-a bile su unutar referentnog raspona. Primijećena je statistički značajna razlika u vrijednosti FT4: niže vrijednosti imaju trudnice koje ne uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod što možemo objasniti povećanim metaboličkim zahtjevima u trudnoći i većom potrošnjom joda.

Veliko multicentrično istraživanje provedeno 2016. godine (Stinca i sur.) s ciljem utvrđivanja referentnih vrijednosti Tg-a (DBS-Tg) u trudnica s dostatnim unosom joda uključilo je 599 eutiroidnih, Anti-Tg negativnih trudnica (uključujući i Hrvatsku) s dostatnim unosom joda (UIC 150 – 249 μ g/L). Prema ovome istraživanju medijan DBS-Tg-a veći je u trudnica s nedostatnim unosom joda (Tg \geq 10; UIC < 150 μ g/L), a medijan \leq 10 μ g/L s manje od 3 % \geq 44 μ g/L sugerira dostatan unos joda u trudnica (95).

Prema našem istraživanju, medijan Tg-a tijekom trudnoće veći je u trudnica koje ne uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod uz statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina. U obje skupine ispitanica medijan vrijednosti Tg-a iznad je preporučene „cut off“ vrijednosti \leq 10 μ g/L koja je predložena kao granična vrijednost koja upućuje na dostatan unos joda.

Istraživanje provedeno na sjeveroistoku Italije, u Veroni i Padovi (Censi i sur.) koje usprkos programima jodiranja soli još pripada području s nedostatnim unosom joda, proučavalo je utjecaj unosa dodataka prehrani koji sadrže jod na funkcionalne parametre štitnjače tijekom trudnoće. Istraživanje je uključilo 90 trudnica u sva 3 trimestra trudnoće te do 8. tjedna nakon poroda. Od tog ukupnog broja, 52 trudnice primale su 225 μ g/d joda u obliku tableta kalijeva jodida, a 30 trudnica dobivalo je placebo. Prema rezultatima istraživanja, medijan UIC-a bio je veći u žena koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod u 2. i 3. trim. trudnoće, razine Tg-a bile su niže u žena u 2. i 3. trimestru s UIC-om \geq 150 μ g/L, te u žena koje su uzimale jod. Koncentracija TSH-a pokazuje trend pada u skupini trudnica koje su uzimale dodatke s jodom, a koncentracija je bila i značajno niža u postpartalnom periodu. Medijan koncentracije FT4 i FT3 nije se razlikovao u obje ispitivane skupine u svim ispitivanim točkama. Rezultati istraživanja pokazuju da je Tg osjetljiv biljeg dostatnog unosa joda u drugoj polovini trudnoće (osobito posljednjem trimestru) potvrđujući time da je pokazatelj statusa joda tijekom duljeg perioda. Također, rezultati pokazuju da dodatak prehrani s jodom nema štetnih utjecaja u trudnica koje žive u područjima s blagom do umjerenom jodnom deficijencijom (108).

I u našem istraživanju, medijan koncentracije Tg-a viši je u trudnica koje ne uzimaju dodatke prehrani s jodom tijekom trudnoće.

Istraživanje provedeno u južnim dijelovima Španjolske (Dominiguez i sur.) imalo je cilj utvrditi status joda i njegov odnos s volumenom štitnjače tijekom trudnoće. U istraživanje je uključeno je 520 zdravih trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod. Kontrolnu skupinu činile su 373 netrudne žene. U obje skupine određivani su sljedeći parametri: TSH, FT3, FT4, Tg Anti Tg, UIC i volumen štitnjače. U skupini trudnica medijan UIC-a bio je $< 100 \mu\text{g/L}$ u 1. trimestru trudnoće, kao i u kontrolnoj skupini, te je rastao tijekom 2. i 3. trimestra trudnoće. Vrijednosti TSH-a bile su niže u 1. trimestru u usporedbi s kontrolnom skupinom te su pokazale značajan porast tijekom 3. trimestra. Razine FT4 značajno su pale tijekom 3. trimestra. Volumen štitnjače porastao je tijekom 2. i 3. trimestra trudnoće u usporedbi s 1. trimestrom. Postoji i izražena negativna korelacija između koncentracije TSH-a i volumena štitnjače (109).

U našem istraživanju, trudnice koje nisu uzimale dodatke prehrani s jodom imale su veći volumen štitnjače u odnosu na skupinu trudnica koja je koristila dodatke prehrani s jodom. U istoj skupini ispitanica nađena je i statistički značajna negativna korelacija između parametara UIC-a i FT4.

Istraživanje provedeno u Italiji (Romano i sur.) uključilo je 35 trudnica koje žive u području umjerene jodne deficijencije: 17 trudnica koristilo je jodiranu sol, a 18 trudnica takvu sol nije koristilo i te su trudnice predstavljale kontrolnu skupinu. U obje skupine određivana je koncentracija TSH-a u serumu, UIC-a i volumen štitnjače u sva 3 trimestra trudnoće. U obje skupine trudnica vrijednosti TSH-a bile su slične i nisu se značajno mijenjale tijekom trudnoće, a koncentracija UIC-a u 3. trimestru trudnoće bila je veća u skupini trudnica koje su konzumirale jodiranu sol u odnosu na kontrolnu skupinu. Inicijalno nije bilo značajne razlike u volumenu štitnjače u trudnica u obje ispitivane skupine, ali na kraju trudnoće dolazi do porasta volumena štitnjače u trudnica koje nisu konzumirale jodiranu sol, najvjerojatnije kao odraz relativne jodne deficijencije tijekom trudnoće. U zaključku, istraživači preporučuju jodnu profilaksu u područjima s umjerenom jodnom deficijencijom u svrhu prevencije porasta volumena štitnjače te izbjegavanja rizika majčinog i fetalnog hipotiroidizma (75).

U našem istraživanju u skupini trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod volumen štitnjače tijekom trudnoće bio je veći u odnosu na skupinu trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani s jodom.

Istraživanje u vidu prospektivne studije u Španjolskoj (Ollero i sur.) uključilo je 400 zdravih trudnica s dostatnim unosom joda na temelju medijana UIC-a. Određivana je koncentracija TSH-a i FT4 u svakom trimestru trudnoće, a UIC i volumen štitnjače u 1. trimestru trudnoće. Cilj je bio utvrditi utječu li čvorovi u štitnjači na funkciju štitnjače tijekom trudnoće. Trudnice nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod. Ukupno 28,8 % trudnica imalo je čvorove u štitnjači, niže vrijednosti TSH-a tijekom sva 3 trimestra trudnoće te više vrijednosti FT4 u 1. trimestru u odnosu na trudnice koje nisu imale čvorove (110).

U našem istraživanju, u skupini trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani s jodom veći je udio trudnica s morfološkim promjenama štitnjače u odnosu na skupinu koja uzima dodatke prehrani s jodom. Analizom nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima Tg-a u serumu u trudnica s morfološkim promjenama štitnjače između obje skupine ispitanica, ali, neovisno o uzimanju joda, trudnice koje imaju morfološke promjene štitnjače (čvorove i difuzne promjene) imaju i više vrijednosti Tg-a u serumu.

Istraživanje iz Brazila, Rio de Janiera (Corcino i sur.), s ciljem procjene statusa joda i njegova učinka na funkcionalne parametre štitnjače tijekom trudnoće uključilo je 243 trudnice u 1. trimestru trudnoće; od toga je u 3. trimestru ispitano njih 100. Određivane su vrijednosti UIC-a, TSH-a i FT4 u 1. i 3. trimestru trudnoće. Na temelju medijana UIC-a riječ je o populaciji s dostatnim unosom joda, ali 25 % ispitanica imalo je nedostatan unos joda (medijan UIC < 150 µg/L, a 2 % < 50µg/L). U ovom istraživanju, do 3. trimestra, 14 žena uzimalo je multivitaminske pripravke koji su sadržavali 150 µg joda i medijan UIC-a u toj grupi ispitanica bio je $\geq 250\mu\text{g/L}$, a vrijednosti TSH-a i FT4 nisu se značajnije mijenjale u odnosu na one trudnice koje nisu uzimale dodatke koji sadrže jod. Autori su zaključili da u Brazilu nije potrebno davati dodatke prehrani koji sadrže jod uz napomenu da se radi o malom uzorku ispitanica koji je te dodatke uzimao (111).

Naše istraživanje pokazuje da trudnice koje uzimaju dodatke prehrani s jodom imaju viši medijan UIC-a u odnosu na trudnice koje dodatke ne uzimaju, ali obje skupine ispitanica prema kriterijima SZO-a imaju dostatan unos joda. Medijan FT4 niži je u trudnica koje ne uzimaju dodatke prehrani s jodom.

Istraživanje iz Mađarske (Katko i sur.) uključilo je 164 trudnice u 16. tjednu trudnoće kada je određivan UIC, Tg, TSH, FT4 i FT3. Za vrijeme trudnoće, sekretorna funkcija štitnjače pojačava se da bi zadovoljila povećane potrebe za jodom u ranoj trudnoći i smatra se da je najizraženija upravo u tom tjednu gestacije. Od ukupnog broja ispitanica, 27 je započelo uzimati dodatke prehrani koji sadrže jod, barem 4 tjedna prije trudnoće (150 µg/dan), 51 ispitanica uzimanje je joda započela kad je trudnoća otkrivena, a 74 trudnice nisu uzimale dodatke koji sadrže jod. Sve ispitanice, prema medijanu UIC-a imale su dostatan unos joda. Uzimanje dodataka prehrani koji sadrže jod rezultiralo je većim medijanom UIC-a. Trudnice koje su uzimale pripravke s jodom prije začeća imale su manje vrijednosti Tg-a u odnosu na one koje su ih počele uzimati kada je trudnoća otkrivena, a i u njih je Tg imao istu vrijednost kao i u onih trudnica koje uopće nisu uzimale pripravke s jodom. Samo grupa trudnica koja je počela uzimati dodatke prehrani prije začeća imala je Tg < 10 µg/L u 16. tjednu trudnoće čime se naglašava važnost Tg-a kao biljega jodnog statusa prije začeća i u prvoj polovini trudnoće kao i vremenski period uzimanja dodataka prehrani. Nije nađena korelacija između koncentracije Tg-a i TSH-a, FT4 ili FT3 (112).

U našem istraživanju medijan Tg-a u skupini trudnica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod niži je tijekom trudnoće, ali nije nađena statistički značajna korelacija između vrijednosti Tg-a i ostalih ispitivanih parametara.

Prospektivna studija iz Nizozemske, iz Amsterdama (Berghout i sur.), koja se smatra područjem s dostatnim unosom joda uključila je 10 zdravih žena prije i tijekom uredne trudnoće i 11 zdravih, netrudnih žena. Određivan je volumen štitnjače, FT4, FT3, TSH i Tg prije trudnoće te u svakom trimestru trudnoće. Volumen se štitnjače tijekom trudnoće nije značajno mijenjao kao ni koncentracija

Tg-a, a primijećeno je smanjenje FT4 i FT3, najvjerojatnije kao rezultat povećanih metaboličkih potreba štitnjače tijekom trudnoće (113).

U našem istraživanju, u obje skupine trudnice imaju uredan volumen štitnjače, ali trudnice koje ne uzimaju dodatke prehrani s jodom imaju i statistički značajno veći volumen štitnjače u odnosu da trudnice koje uzimaju dodatke prehrani s jodom.

Istraživanje provedeno u Finskoj (Brander i sur.), koja se također smatra područjem s dostatnim unosom joda, imalo je za cilj dati odgovor na pitanje uzrokuje li trudnoća ultrazvučno vidljive promjene štitnjače. U istraživanju se mjerio volumen štitnjače kod 21 trudnice; njih je 7 pregledano tri puta tijekom trudnoće, a 14 dva puta tijekom trudnoće. Rezultati su uspoređivani s rezultatima zdravih, netrudnih žena. Tijekom trudnoće došlo je do blagog porasta volumena štitnjače, ali bez promjene ultrazvučnih obilježja tijekom trudnoće (74).

U našem istraživanju, trudnice u obje skupine imaju morfološke promjene štitnjače u smislu UZV vidljivih čvorova ili difuznih promjena, udio ispitanica s morfološkim promjenama nešto je veći u skupini koja ne uzima dodatke prehrani s jodom, ali bez statistički značajne razlike. UZV struktura štitnjače nije se značajnije mijenjala tijekom trudnoće u obje skupine ispitanica.

Studija rađena u Danskoj (Pedersen i sur.) s ciljem evaluacije učinka uzimanja dodatka prehrani s jodom u onim regijama koje imaju nedostatan unos joda ($UIC < 150 \mu g/L$). Uključila je skupinu trudnica koja je dobivala dodatke prehrani koji sadrže jod u dozi od $200 \mu g/dan$ i to od 17. ili 18. tjedna trudnoće do 12 mjeseci nakon poroda, te skupinu koja nije uzimala dodatke s jodom kao kontrolnu skupinu. U kontrolnoj skupini koja nije uzimala dodatke prehrani s jodom došlo je do značajnog porasta serumske vrijednosti TSH-a i Tg-a, a volumen štitnjače porastao je za 31 %. U skupini trudnica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod porast volumena štitnjače bio je značajno manji, 15 %, a manji su bili i medijani koncentracije TSH-a i Tg-a. Nisu primijećene značajne razlike u serumskoj vrijednosti FT4, T3 i T4 (114).

U našem istraživanju, trudnice koje uzimaju dodatke prehrani s jodom imaju i niži medijan Tg-a tijekom čitave trudnoće. I volumen štitnjače manji je u trudnica koje ne uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod.

Kao ograničenja našeg istraživanja navodimo relativno mali uzorak trudnica u obje skupine ispitanica, te uzimanje dodataka prehrani koji sadrže različitu količinu joda (dodatci koji sadrže jod u dozi od 150 μ g i 75 μ g).

7. ZAKLJUČCI:

U našem istraživanju u kojem su uključene trudnice iz grada Zagreba i okolice zaključili smo sljedeće:

1. Trudnice koje tijekom trudnoće nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod imale su nižu koncentraciju joda u urinu (UIC), niže vrijednosti FT4 i više vrijednosti tiroglobulina (Tg) u serumu te veći volumen štitnjače (Tvol) u odnosu na trudnice koje su uzimale dodatke prehrani s jodom.

Statistički značajna razlika ispitivanih parametara između skupina vidljiva je u vrijednostima FT4, Tg-a i volumena štitnjače.

2. Medijan vrijednosti UIC kao epidemiološki pokazatelj stanja unosa joda u obje skupine, kao i u ukupnom uzorku ispitanica, pokazuje dostatan unos joda tijekom trudnoće. Medijan UIC očekivano je niži u trudnica koje ne uzimaju dodatke prehrani s jodom.

3. Temeljem rezultata koncentracije joda u urinu (UIC), trudnice u gradu Zagrebu imaju dostatan unos joda tijekom trudnoće, stoga uzimanje dodataka prehrani koji sadrže jod nije nužno. Ipak, vidljiv je trend smanjenja UIC u trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, kao i statistički značajno niži Tg u trudnica koje su takve dodatke tijekom trudnoće uzimale, te smatramo da se uzimanje dodataka prehrani koji sadrže jod može preporučiti.

4. Uzimanje dodataka prehrani koji sadrže jod snižava vrijednosti medijana Tg-a tijekom trudnoće, bliže vrijednosti $\leq 10 \mu\text{g/L}$ koja se smatra granično dostatnom vrijednošću tireoglobulina u serumu trudnica, što potvrđuje vrijednost tireoglobulina kao novijeg biljega stanja unosa joda u trudnoći.

5. Medijan koncentracije Tg-a u serumu ne pokazuje statistički značajnu povezanost s UIC, TSH, FT4 i Tvol u obje skupine ispitanica.

6. Statistički značajna negativna povezanost između parametara FT4 i UIC zabilježena je u skupini ispitanica koje nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod.

7. Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti morfoloških promjena štitnjače među ispitivanim skupinama.

8. Trudnice s nodoznim i difuznim promjenama štitnjače imale su više vrijednosti Tg-a u serumu, neovisno o uzimanju dodataka prehrani koji sadrže jod, ali ta razlika nije bila statistički značajna.
9. Trudnice s difuznim promjenama štitnjače imale su statistički značajno viši medijan Tg-a u serumu u odnosu na trudnice bez difuznih promjena u obje ispitivane skupine.

8. SAŽETAK

Istraživanje je proučavalo utjecaj unosa joda na funkciju i volumen štitnjače (Tvol) u trudnica na području Zagreba. Unos joda je određen mjerenjem koncentracije joda u urinu (UIC). Cilj istraživanja bio je utvrditi unos joda i utjecaj dodatnog unosa joda putem dodataka prehrani u trudnica u svim trimestrima trudnoće na funkciju i Tvol, vrijednost tireoglobulina (Tg) kao biljega unosa joda u trudnoći i utjecaj morfoloških promjena štitnjače na njegovu vrijednost. Hipoteza istraživanja je da trudnice koje ne uzimaju dodatke prehrani s jodom imaju niže vrijednosti UIC, niže koncentracije slobodnog tiroksina (FT4), više koncentracije tireotropina (TSH) i Tg-a u serumu i veći Tvol. Istraživanje je obuhvatilo 91 trudnicu koje su uzimale i 100 trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani s jodom. Medijan UIC u trudnica koje nisu uzimale dodatke prehrani s jodom iznosio je 158 $\mu\text{g/L}$, a koje su uzimale 169 $\mu\text{g/L}$, što je dostatan unos joda u obje skupine i cjelokupnom uzorku. Trudnice koje nisu uzimale dodatke prehrani s jodom imale su statistički značajno niže vrijednosti FT4, a više vrijednosti Tg-a i Tvol ($p < 0.05$). Tireoglobulin je koristan biljeg unosa joda u trudnoći. Difuzne promjene štitnjače značajno povećavaju razinu Tg-a u serumu. Nije utvrđena korelacija Tg-a i ostalih ispitivanih parametara štitnjače.

9. SUMMARY

The impact of iodine intake on functional parameters of the thyroid in pregnant women

The study investigated the impact of iodine intake on thyroid function (TF) and thyroid volume (Tvol) in pregnant women from Zagreb. Iodine status was determined by measurement of urinary iodine concentration (UIC). The aim of the study was to assess iodine intake and the impact of iodine supplementation (IS) in pregnant women in all trimesters of pregnancy on TF and Tvol, the value of Thyroglobulin (Tg) as potential biomarker of iodine intake in pregnancy as well as the influence of morphological changes on Tg measurement. It is hypothesized that pregnant women without IS have lower UIC values, lower free thyroxine (FT4), higher thyrotropin (TSH) and higher serum Tg concentrations, as well as higher Tvol. We enrolled 91 pregnant women with IS and 100 pregnant women without IS. Median UIC was 158 µg/L in pregnant women without IS, and 169 µg/L in pregnant women with IS, indicating sufficient iodine intake in both groups as well as in overall sample. Pregnant women without IS had significantly lower FT4, and higher Tg and Tvol values ($p < 0.05$). Thyroglobulin is a valuable biomarker of iodine intake in pregnancy. Diffuse thyroid pattern increases Tg values. There was no correlation between Tg and other thyroid parameters.

Vedrana Gladić Nenadić, 2022.

10. LITERATURA

1. Kusić Z, Lechpammer S, Labar Ž, Rončević S, Lukinac Lj, Notig-Hus D i sur. Endemska gušavost i jodna profilaksa u Hrvatskoj. U: Kusić, Z i sur. Gušavost u Hrvatskoj. Nedostatak joda i gušavost u Hrvatskoj – epidemiologija i jodna profilaksa: prošireni zbornik radova sa znanstvenog skupa; 21. listopada 1999. u palači HAZU-a u Zagrebu: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti; Klinička bolnica Sestre milosrdnice; 2000., 69–95. str.
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, i sur. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
3. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Alvarez-Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque J, i sur. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology*. 2010;21(1):62-9. doi:10.1097/EDE.0b013e3181c1592b.
4. Kusić Z, Jukić T, Rogan SA, Jureša V, Dabelić N, Staničić J, i sur. Current Status of Iodine Intake in Croatia – The Results of 2009 Survey. *Collegium antropologicum* [Internet]. 2012 [pristupljeno 20. 11. 2021.]; 36(1):123–128. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/78799>
5. Allen E, Fingeret A. *Anatomy, Head and Neck, Thyroid*. U: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021., 1–12. str. [ažurirano 26. 7. 2021.; pristupljeno 15 .9. 2021]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470452>
6. Hinson J, Chew S, Raven, P. *The endocrine system: basic science and clinical conditions*. 2 izd., Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
7. Kostović-Knežević Lj, Gajović S. Embrionalni razvoj štitnjače. U: Djelmiš J, Kusić Z, Ivanišević M, ur. *Bolesti štitnjače u trudnoći*. Zagreb, Laserplus, 13–19. str.

8. Nilsson M, Williams D. On the Origin of Cells and Derivation of Thyroid Cancer: C Cell Story Revisited. *Eur Thyroid J.* 2016;5(2):79–93. doi: 10.1159/000447333.
9. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. U: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021., 1–5. str. [ažurirano 8. 5. 2021.; pristupljeno 30. 11. 2021.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551611/>
10. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. U: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021., 1–47. str. [ažurirano 3. 7. 2020.; pristupljeno 12. 9. 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>
11. Bradamante Ž, Kostović-Knežević Lj. Osnove histologije, Zagreb: Školska knjiga, 2005.
12. Jod. U: Hrvatska enciklopedija [Internet]. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža; 2021. [Pristupljeno 20. 11. 2021.] Dostupno na: <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=29210>
13. Wikipedija: Slobodna enciklopedija [Internet]. Jod; [ažurirano 20. 8. 2020; pristupljeno 20. 11. 2021.]. Dostupno na: [//hr.wikipedia.org/w/index.php?title=Jod&oldid=6032759](http://hr.wikipedia.org/w/index.php?title=Jod&oldid=6032759).
14. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009;30(4):376-408. doi: 10.1210/er.2009-0011.
15. Pesce L, Kopp P. Iodide transport: implications for health and disease. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2014; 2014(1):8. doi: 10.1186/1687-9856-2014-8.
16. Burns R, O'Herlihy C, Smyth PP. The placenta as a compensatory iodine storage organ. *Thyroid.* 2011;21(5):541-6. doi: 10.1089/thy.2010.0203.
17. Ross, D. S. Thyroid hormone synthesis and physiology. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [ažurirano 29. 3. 2021.; pristupljeno 15. 4. 2021.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
18. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012;122(9):3035-43. doi: 10.1172/JCI60047.

19. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):133–152.
doi:10.1016/j.beem.2004.03.001
20. Jukić T, Punda M, Franceschi M, Staničić J, Granić R, Kusić Z. AMIODARON I FUNKCIJA ŠTITNJAJE. *Liječnički vjesnik [Internet]*, 2015. [pristupljeno 15. 10. 2021.];137(5-6):0-0. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/172706>
21. Kusić Z, Jukić T. Fiziologija štitnjače izvan trudnoće. U: Djelmiš J, Kusić Z, Ivanišević M ,ur. *Bolesti štitnjače u trudnoći*, Zagreb: Laserplus, 2004., 21–29. str.
22. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, i sur. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(1): 13-27. doi: 10.1016/j.beem.2009.08.013.
23. Suzuki H, Higuchi T, Sawa K, Ohtaki S, Horiuchi Y. „Endemic coast goitre“ in Hokkaido, Japan. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1965;50(2):161-176.
24. Zhao J, Chen Z, Maberly G. Iodine-rich drinking water of natural origin in China. *Lancet.* 1998;352(9145):2024. doi:10.1016/S0140-6736(05)61375-X
25. Li M, Liu DR, Qu CY, et al. Endemic goitre in central China caused by excessive iodine intake. *Lancet.* 1987;2(8553):257-259.
26. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(3):209-214. doi:10.1053/j.ackd.2013.01.012
27. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997;18(3):404-433. doi:10.1210/edrv.18.3.0300
28. Lazarus, JH. Thyroid function in pregnancy. *British medical bulletin.* 2011;97(1):137-48.
doi:10.1093/bmb/ldq039.

29. Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):24965. doi:10.1016/j.beem.2004.03.010.
30. Yarrington C, Pearce EN. Iodine and pregnancy. *J Thyroid Res.* 2011;2011:934104. doi: 10.4061/2011/934104.
31. Herman R. Štitnjača u trudnoći. U: Djelmiš J, Kusić Z, Ivanišević M, ur. *Bolesti štitnjače u trudnoći*, Zagreb: Laserplus, 2004., 47–73. str.
32. Smallridge RC, Glinoe D, Hollowell JG, Brent G. Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid.* 2005;15(1):54-9. doi: 10.1089/thy.2005.15.54.
33. Mortimer RH, Galligan JP, Cannell GR, Addison RS, Roberts MS. Maternal to fetal thyroxine transmission in the human term placenta is limited by inner ring deiodination. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2247-2249. doi:10.1210/jcem.81.6.8964859
34. Richard K, Li H, Landers KA, Patel J, Mortimer RH. Placental Transport of Thyroid Hormone and Iodide [Internet]. U: Zheng J. *Recent Advances in Research on the Human Placenta*. London: IntechOpen; 2012., 309–334. str. [ažurirano u ožujku 2012.; pristupljeno 2. 12. 2021.]. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/221927567_Placental_Transport_of_Thyroid_Hormone_and_Iodide
35. Singh S, Sandhu S. Thyroid Disease And Pregnancy. U: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021., 1–13. str. [ažurirano 25. 7. 2021.; pristupljeno 29. 11. 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538485/?report=classic>
36. Okosieme OE, Lazarus JH. Hypothyroidism in Pregnancy. U: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, i sur., ur. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. [ažurirano 11. 2. 2019.; pristupljeno 20. 4. 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279154/>
37. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.*

2013;1(3):238-249. doi:10.1016/S2213-8587(13)70086-X

38. Poppe K, Velkeniers B, Glinoeer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(7):394-405. doi:10.1038/ncpendmet0846

39. Eastman CJ, Zimmermann MB. The Iodine Deficiency Disorders. U: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, i sur., ur. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.,0

[ažurirano 6. 2. 2018.; pristupljeno 19. 3. 2021.]. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285556/>

40. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers [Internet]. 3. izd. Geneva: World Health Organization; 2007. [pristupljeno 15. 12. 2021.]. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43781>

41. World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6–15 years. *Bull World Health Organ.* 1997.;75(2):95–97.

42. Mateša N, Kusić Z. Patologija i citologija endemske strume. U: Kusić, Z i sur. Gušavost u Hrvatskoj. Nedostatak joda i gušavnost u Hrvatskoj - epidemiologija i jodna profilaksa: prošireni zbornik radova sa znanstvenog skupa; 21. listopada 1999. u palači HAZU-a u Zagrebu, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti; Klinička bolnica Sestre milosrdnice; 2000., 29–36. str.

43. Velasco I, Bath SC, Rayman MP. Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life. *Nutrients.* 2018;10(3):290. Published 2018 Mar 1. doi:10.3390/nu10030290

44. Rovet JF. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocr Dev.* 2014;26:26-43. doi:10.1159/000363153

45. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol.* 1995 Oct;133(4):390-8. doi: 10.1530/eje.0.1330390

46. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(2):668S-72S.
doi:10.3945/ajcn.2008.26811C
47. Hynes KL, Otahal P, Hay I, Burgess JR. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1954-1962. doi:10.1210/jc.2012-4249
48. Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet.*
2013;27;382(9889):331-7. doi:10.1016/S0140-6736(13)60436-5.
49. Toloza FJK, Motahari H, Maraka S. Consequences of Severe Iodine Deficiency in Pregnancy: Evidence in Humans. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:409. Published 2020 Jun 19.
doi:10.3389/fendo.2020.00409
50. Hetzel BS. Eliminating iodine deficiency disorders--the role of the International Council in the global partnership. *Bull World Health Organ.* 2002;80(5):410-417.
51. Pearce EN. U.S. iodine nutrition: where do we stand?. *Thyroid.* 2008;18(11):1143-1145.
doi:10.1089/thy.2008.1554
52. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013?. *Thyroid.* 2013;23(5):523-528. doi:10.1089/thy.2013.0128
53. Pravilnik o temeljnim zahtjevima za sol za prehranu ljudi (Nar.Nov 70/2019.)
54. Knezović Z, Stipišić A, Marušić J. Jodiranje i određivanje sadržaja joda u kuhinjskoj soli.
<http://www.nzjz-split.hr/userfiles/KI-1.pdf>.

55. Dold S, Zimmermann MB, Jukic T, Kusic Z, Jia Q, Sang Z, i sur. Universal Salt Iodization Provides Sufficient Dietary Iodine to Achieve Adequate Iodine Nutrition during the First 1000 Days: A Cross-Sectional Multicenter Study. *J Nutr.* 2018;148(4):587-598. doi: 10.1093/jn/nxy015
56. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, i sur. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011 Oct;21(10):1081-125. doi: 10.1089/thy.2011.0087
57. Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, i sur. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1630-8. doi: 10.1210/jc.2014-3704
58. WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation [published correction appears in *Public Health Nutr.* 2008;11(3):327]. *Public Health Nutr.* 2007;10(12A):1606-1611. doi:10.1017/S1368980007361004
59. Orito Y, Oku H, Kubota S, Amino N, Shimogaki K, Hata M, i sur. Thyroid function in early pregnancy in Japanese healthy women: relation to urinary iodine excretion, emesis, and fetal and child development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1683-8. doi: 10.1210/jc.2008-2111
60. Borić M, Stančić J, Dabelić N, Jukić T, Kusić Z. Iodine supplementation in pregnancy. *Acta Clin Croat.* 2009.; 48(4): 469–473.
61. Public Health Committee of the American Thyroid Association, Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, i sur. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2006;16(10):949-51. doi: 10.1089/thy.2006.16.949

62. Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. History of U.S. iodine fortification and supplementation. *Nutrients*. 2012;4(11):1740-6. doi: 10.3390/nu4111740
63. Kusić Z, Daković N, Kaić-Rak A, Karner I, Lechpammer S, Mesáros-Simunčić E, i sur. Current status of endemic goiter in Croatia: the results of a nationwide study (1995.). *J Endocrinol Invest*. 1996;19(4):210-4. doi: 10.1007/BF0334986938
64. Kusić Z, Lechpammer S, Lukinac L, Petrović I, Nöthig-Hus D. First beneficial results of the implementation of Croatian new law on salt iodination. *J Endocrinol Invest*. 1999.; 22(10): 747–751. doi:10.1007/BF03343639
65. Kusić Z, Lelas V, Drenjačević-Perić I, Antolić B, Katalenić M, Gross-Bošković A. Znanstveno mišljenje o važnosti konzumiranja jodirane soli u RH. Hrvatska agencija za hranu, 2009.
66. Kusić Z, Novosel SA, Dabelić N, Punda M, Rončević S, Labar Z, i sur. Croatia has reached iodine sufficiency. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(8):738-42. doi: 10.1007/BF03347356
67. Zimmermann MB, Aeberli I, Andersson M, Assey V, Yorg JA, Jooste P, i sur. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100-299 µg/L: a UNICEF/ICCIDD study group report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):1271-80. doi: 10.1210/jc.2012-3952
68. Jukić T, Zimmermann MB, Granić R, Prpić M, Krilić D, Jureša V, i sur. 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;54(4):424-31.
69. Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutr Rev*. 2012;70(10):553-570. doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00528.x
70. Shabana W, Peeters E, De Maeseneer M. Measuring thyroid gland volume: should we change the correction factor?. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(1):234-236. doi:10.2214/AJR.04.0816

71. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1981;106(41):1338-1340. doi:10.1055/s-2008-1070506
72. Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(5):536-542. doi:10.1530/eje.0.1380536
73. Nelson M, Wickus GG, Caplan RH, Beguin EA. Thyroid gland size in pregnancy. An ultrasound and clinical study. *J Reprod Med.* 1987;32(12):888-890.
74. Brander A, Kivisaari L. Ultrasonography of the thyroid during pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 1989;17(6):403-406. doi:10.1002/jcu.1870170604
75. Romano R, Jannini EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P, i sur. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(2):482-5. doi: 10.1016/s0002-9378(11)80004-9
76. Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr.* 2007;10(12A):1571-1583. doi:10.1017/S1368980007360941
77. Eastman CJ, Ma G, Li M. Optimal Assessment and Quantification of Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation: Laboratory and Clinical Methods, Controversies and Future Directions. *Nutrients.* 2019;11(10):2378. doi:10.3390/nu11102378
78. Trumpff C, Vandevijvere S, Moreno-Reyes R, Vanderpas J, Tafforeau J, Van Oyen H, i sur. Neonatal thyroid-stimulating hormone level is influenced by neonatal, maternal, and pregnancy factors. *Nutr Res.* 2015;35(11):975-81. doi: 10.1016/j.nutres.2015.09.002
79. Zhou H, Ma ZF, Lu Y, Pan B, Shao J, Wang L, i sur. Assessment of Iodine Status among Pregnant Women and Neonates Using Neonatal Thyrotropin (TSH) in Mainland China after the Introduction of New Revised Universal Salt Iodisation (USI) in 2012: A Re-Emergence of Iodine Deficiency? *Int J Endocrinol.* 2019;2019:3618169. doi: 10.1155/2019/3618169

80. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, i sur. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(1):3-126. doi: 10.1089/105072503321086962
81. Geffré A, Friedrichs K, Harr K, Concordet D, Trumel C, Braun JP. Reference values: a review. *Vet Clin Pathol*. 2009;38(3):288-298. doi:10.1111/j.1939-165X.2009.00179.x
82. Morais NAOES, Assis ASA, Corcino CM, Saraiva DA, Berbara TMBL, Ventura CDD, i sur. Recent recommendations from ATA guidelines to define the upper reference range for serum TSH in the first trimester match reference ranges for pregnant women in Rio de Janeiro. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):386-391. doi: 10.20945/2359-3997000000064
83. Laurberg P, Andersen SL, Hindersson P, Nohr EA, Olsen J. Dynamics and Predictors of Serum TSH and fT4 Reference Limits in Early Pregnancy: A Study Within the Danish National Birth Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2484-2492. doi:10.1210/jc.2016-1387
84. Zhang D, Cai K, Wang G, Xu S, Mao X, Zheng A, Liu C, Fan K. Trimester-specific reference ranges for thyroid hormones in pregnant women. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(4):e14245. doi: 10.1097/MD.00000000000014245
85. Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(5):791-797. doi:10.1530/EJE-08-089086. Springer D, Bartos V, Zima T. Reference intervals for thyroid markers in early pregnancy determined by 7 different analytical systems. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(2):95-101. doi:10.3109/00365513.2013.860617
87. Mosso L, Martínez A, Rojas MP, Latorre G, Margozzini P, Lyng T, i sur. Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women: the influence of body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(6):942-948. doi: 10.1111/cen.13127
88. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation:

trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid*. 2004;14(12):1084-1090.

doi:10.1089/thy.2004.14.1084

89. Medici M, Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, Gaillard R, de Rijke YB, Visser WE, i sur. Maternal early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive disorders of pregnancy: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*.

2014;99(12):E2591-8. doi: 10.1210/jc.2014-1505

90. Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: what is normal?. *Clin Chem*. 2015;61(5):704-713. doi:10.1373/clinchem.2014.236646

91. Korevaar TIM. The upper limit for TSH during pregnancy: why we should stop using fixed limits of 2.5 or 3.0 mU/l. *Thyroid Res*. 2018;11:5. Published 2018 May 21. doi:10.1186/s13044-018-0048-7

92. Rink T, Dembowski W, Schroth HJ, Klinger K. Stellenwert des Serum-Thyreoglobulinspiegels bei der Diagnostik benigner und maligner Schilddrüsenerkrankungen [Impact of serum thyroglobulin concentration in the diagnosis of benign and malignant thyroid diseases]. *Nuklearmedizin*.

2000;39(5):133-138.

93. Bílek R, Dvořáková M, Grimmichová T, Jiskra J. Iodine, thyroglobulin and thyroid gland. *Physiol Res*. 2020;69(Suppl 2):S225-S236. doi:10.33549/physiolres.934514

94. Andersen SL, Nøhr SB, Wu CS, Olsen J, Pedersen KM, Laurberg P. Thyroglobulin in smoking mothers and their newborns at delivery suggests autoregulation of placental iodide transport overcoming thiocyanate inhibition. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(5):723-731. doi:10.1530/EJE-12-0759

95. Stinca S, Andersson M, Weibel S, Herter-Aeberli I, Fingerhut R, Gowachirapant S, i sur. Dried Blood Spot Thyroglobulin as a Biomarker of Iodine Status in Pregnant Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):23-32. doi: 10.1210/jc.2016-2829

96. Ma ZF, Skeaff SA. Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review. *Thyroid*.

2014;24(8):1195-1209. doi:10.1089/thy.2014.0052

97. Pearce EN, Caldwell KL. Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. *Am J Clin Nutr.* 2016;104 Suppl 3(Suppl 3):898S-901S. doi:10.3945/ajcn.115.110395
98. Zimmermann MB, Aeberli I, Andersson M, Assey V, Yorg JA, Jooste P, i sur. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100-299 µg/L: a UNICEF/ICCIDD study group report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1271-80. doi: 10.1210/jc.2012-3952
99. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, i sur. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):260.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.10.042
100. Pearce EN. What do we know about iodine supplementation in pregnancy?. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3188-3190. doi:10.1210/jc.2009-1512
101. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, García-Fuentes E, Sánchez-Muñoz B, Garriga MJ, González-Fernández MC, Rodríguez A, Caballero FF, Machado A, González-Romero S, Anarte MT, Soriguer F. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3234-41. doi: 10.1210/jc.2008-2652
102. Andersen SL, Laurberg P. Iodine Supplementation in Pregnancy and the Dilemma of Ambiguous Recommendations. *Eur Thyroid J.* 2016;5(1):35-43. doi:10.1159/000444254
103. Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(7):979-984. doi:10.1038/sj.ejcn.1601933
104. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr.* 2016;104 Suppl 3(Suppl 3):918S-23S. doi:10.3945/ajcn.115.110429
105. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Carlé A, Pedersen IB, i sur. Thyroglobulin as a marker of iodine nutrition status in the general population. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(3):475-81.

doi: 10.1530/EJE-09-0262

106. Bath SC, Pop VJ, Furnidge-Owen VL, Broeren MA, Rayman MP. Thyroglobulin as a Functional Biomarker of Iodine Status in a Cohort Study of Pregnant Women in the United Kingdom. *Thyroid*. 2017;27(3):426-433. doi:10.1089/thy.2016.0322

107. Raverot V, Bournaud C, Sassolas G, Orgiazzi J, Claustrat F, Gaucherand P, i sur. Pregnant French women living in the Lyon area are iodine deficient and have elevated serum thyroglobulin concentrations. *Thyroid*. 2012;22(5):522-8. doi: 10.1089/thy.2011.0184

108. Censi S, Watutantrige-Fernando S, Groccia G, Manso J, Plebani M, Faggian D, i sur. The Effects of Iodine Supplementation in Pregnancy on Iodine Status, Thyroglobulin Levels and Thyroid Function Parameters: Results from a Randomized Controlled Clinical Trial in a Mild-to-Moderate Iodine Deficiency Area. *Nutrients*. 2019;11(11):2639. doi: 10.3390/nu11112639

109. Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I, i sur. Déficit de yodo y función tiroidea en una población de mujeres embarazadas sanas [Iodine deficiency and thyroid function in healthy pregnant women]. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(12):449-53.

doi: 10.1016/s0025-7753(04)74269-4

110. Ollero MD, Toni M, Pineda JJ, Martínez JP, Espada M, Anda E. Thyroid Function Reference Values in Healthy Iodine-Sufficient Pregnant Women and Influence of Thyroid Nodules on Thyrotropin and Free Thyroxine Values. *Thyroid*. 2019;29(3):421-429. doi:10.1089/thy.2018.0324

111. Corcino CM, Berbara TMBL, Saraiva DA, Morais NAOES, Schtscherbyna A, Gertrudes LN, I sur. Variation of iodine status during pregnancy and its associations with thyroid function in women from Rio de Janeiro, Brazil. *Public Health Nutr*. 2019;22(7):1232-1240. doi:

10.1017/S1368980019000399

112. Katko M, Gazso AA, Hircsu I, Bhattoa HP, Molnar Z, Kovacs B, i sur. Thyroglobulin level at week 16 of pregnancy is superior to urinary iodine concentration in revealing preconceptual and first trimester iodine supply. *Matern Child Nutr*. 2018;14(1):e12470. doi: 10.1111/mcn.12470

113. Berghout A, Endert E, Ross A, Hogerzeil HV, Smits NJ, Wiersinga WM. Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women living in an iodine replete area. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(3):375-379. doi:10.1111/j.1365-2265.1994.tb02560.x

114. Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS, *i sur*. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(4):1078-83. doi: 10.1210/jcem.77.4.8408456

11. ŽIVOTOPIS

Vedrana Gladić Nenadić rođena je 11. 6. 1977. u Mostaru, Republika Bosna i Hercegovina. Osnovnu i srednju školu završila je u Zagrebu gdje je i upisala Medicinski fakultet. Nakon diplome 2002. godine pripravnički staž obavlja u KBC-u „Sestre milosrdnice“ te 2004. godine polaže državni ispit.

Nakon položenog državnog ispita dvije i pol godine radi kao liječnica opće medicine u Zagrebu i okolici Zagreba, a 2006. godine započinje specijalizaciju iz nuklearne medicine na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC-a „Sestre milosrdnice“.

Tijekom specijalizacije završava poslijediplomski stručni studij, specijalistički ispit polaže 2012. godine, a 2015. godine upisuje poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ u sklopu kojeg brani doktorsku disertaciju pod naslovom „Utjecaj unosa joda na funkcionalne parametre štitnjače u trudnica“ pod mentorstvom prof.dr.sc.Tomislava Jukića.

Tijekom dosadašnjeg rada objavila je nekoliko članaka u časopisima indeksiranim u CC-u te drugim međunarodnim indeksiranim publikacijama. Sudjeluje, aktivno i pasivno, na domaćim i međunarodnim skupovima. Od 2016. godine radi kao asistentica suradnica na Katedri za radioterapiju, onkologiju i nuklearnu medicinu Zdravstvenog veleučilišta (ZVU). Članica je Hrvatskog društva za nuklearnu medicinu te Europskog udruženja za nuklearnu medicinu (EANM). Udana je i majka dvoje djece.

RADOVI:

Gladić Nenadić V, Šiško Markoš I, Punda M, Blažeković I, Franceschi M, Fröbe A i sur. ^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT Scintigraphy and Ultrasound of the Anterior Neck Region in Diagnosing Parathyroid Gland Pathology in Patients with Thyroid Nodules. *Acta clinica Croatica* [Internet]. 2021 [pristupljeno 14.02.2022.];60.(3.):423-428. <https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.03.12>

Blažeković I, Romić M, Bosak Butković M, Šiško Markoš I, Gladić Nenadić V, Vidranski V, i sur. Thyroglobulin Measurement in Needle Aspiration for Detection of Recurrences and Neck Metastases in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: Significance of Anti-Tg Antibodies. *Acta Clin Croat.* 2020;59(Suppl 1):9-17. doi:10.20471/acc.2020.59.s1.01

Strinović M, Kruljac I, Dabelić N, Nikolic M, Ljubičić N, Filipović J, i sur. Duodenal neuroendocrine tumors (d-NETs): challenges in diagnosis and treatment. *Endocrine oncology and metabolism.* 15. 168-173.10.21040/eom/2016.2.3.3.