

Supklinička hipotireoza

Mosković, Danijela

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:220623>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Danijela Mosković

Supklinička hipotireoza

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja
Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Dražena Huića, dr. med.
i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2023./2024.

Popis i objašnjenja kratica korištenih u radu

anti-Tg – protutijela na tireoglobulin

anti-TPO – protutijela na tireoidnu peroksidazu

ATA – Američko udruženje za štitnjaču

BMI – indeks tjelesne mase

fT3 – slobodni trijodtironin

fT4 – slobodna frakcija tiroksina, biološki aktivna

HDL – lipoprotein velike gustoće

IQ – kvocijent inteligencije

LDL – lipoprotein male gustoće

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

TBAb – blokirajuća protutijela na receptor tireostimulirajućeg hormona

TPO – tireoidna peroksidaza

TRAb – protutijela na receptor tireostimulirajućeg hormona

TRH – hormon koji oslobađa tireotropin

TSAb – stimulirajuća protutijela na receptor tireostimulirajućeg hormona

TSH – tireotropin, tireostimulacijski hormon

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Štitnjača.....	3
2.1. Anatomija štitnjače.....	3
2.2. Fiziologija štitnjače.....	4
2.2.1. Stvaranje hormona štitnjače.....	4
2.2.2. Regulacija lučenja hormona.....	5
2.2.3. Fiziološke funkcije.....	6
2.3. Osnovna patološka stanja štitnjače.....	8
3. Epidemiologija.....	10
4. Rizični čimbenici.....	12
4.1. Spol.....	12
4.2. Dob.....	12
4.3. Trudnoća.....	13
4.4. Pretilost.....	13
4.5. Jatrogeni čimbenici.....	13
4.6. Protutijela.....	14
4.7. Unos joda.....	14
4.8. Dodatni čimbenici.....	14
5. Etiologija.....	16
5.1. Hashimoto tireoiditis.....	17
5.2. Terapija radioaktivnim jodom.....	17
5.3. Parcijalna tireoidektomija.....	18
5.4. Radioterapija.....	18
5.5. Neadekvatna terapija hipotireoze.....	19
5.6. Infiltrativni poremećaji štitnjače.....	20
5.7. Subakutni tireoiditis.....	21
5.8. Lijekovi s utjecajem na štitnjaču.....	21
5.9. Nedostatak joda.....	22
5.10. Disgenezna štitnjače.....	22
5.11. Prolazno povišen TSH.....	23
6. Klinička slika.....	24
6.1. Utjecaj na kardiovaskularni sustav.....	25
6.2. Cerebrovaskularne bolesti.....	25
6.3. Djeca i adolescenti.....	26
6.4. Trudnice.....	27
6.5. Starije osobe.....	27
6.6. Progresija u klinički manifestnu hipotireozu.....	28
7. Dijagnostika.....	29
7.1. Probir na supkliničku hipotireozu.....	30
8. Liječenje.....	32
8.1. Komplikacije liječenja.....	34
8.2. Nuspojave levotiroksina.....	35
9. Zaključak.....	36
10. Zahvale.....	37
11. Literatura.....	38
12. Životopis.....	47

Sažetak

Supklinička hipotireoza

Danijela Mosković

Supklinička hipotireoza definira se kao povišena razina serumskog tireoidnog stimulirajućeg hormona (TSH) uz normalne serumske vrijednosti hormona štitnjače, tiroksina (T4) i trijodtironina (T3).

Češće je zapažena kod žena i osoba starije dobi, a rizični čimbenici još su pretilost, sklonost autoimunim bolestima i neadekvatan unos joda. Najčešći uzrok supkliničke hipotireoze je kronični limfocitni tireoiditis, poznatiji kao Hashimoto tireoiditis. Ostali uzroci su parcijalna tireoidektomija, infiltrativni poremećaji štitnjače, subakutni tireoiditis, radioterapija, neadekvatno liječenje hipertireoze, nedostatak joda, disgeneza štitnjače i utjecaj nekih lijekova. Uglavnom je asimptomatsko stanje. Iznimno, javlja se uz simptome karakteristične za hipotireozu, kao što su slabost, konstipacija, suha koža, poremećaji kognitivne funkcije, povišenje tjelesne mase. Dijagnoza se postavlja laboratorijskom analizom serumskog TSH, uz kontrolno testiranje za 2 - 3 mjeseca kako bi se isključili reverzibilni uzroci i prolazno povišenje TSH. Poželjno je utvrditi jesu li pozitivna antitireoidna protutijela i otkriti etiologiju poremećaja. Smjernice za liječenje nisu detaljno definirane i potreba za terapijom određuje se individualno.

Preporučena je terapija levotiroksinom pri serumskim razinama TSH višim od 10 mIU/L, trudnicama, simptomatskim bolesnicima i ako postoji kardiovaskularni rizik. Pacijente je nužno redovito kontrolirati kako bi se odredila optimalna terapija ovisno o kliničkoj prezentaciji i razinama TSH.

Ključne riječi: levotiroksin, supklinička hipotireoza, TSH

Summary

Subclinical hypothyroidism

Danijela Mosković

Subclinical hypothyroidism is defined as an elevated level of serum thyroid stimulating hormone (TSH) with normal serum values of thyroid hormones, thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3).

It is more frequent in women and elderly people. Other risk factors are obesity, autoimmune diseases and inadequate iodine intake. The most common cause of subclinical hypothyroidism is chronic autoimmune thyroiditis, better known as Hashimoto thyroiditis. Other causes are partial thyroidectomy, infiltrative thyroid disorders, subacute thyroiditis, radiotherapy, inadequate treatment of hyperthyroidism, iodine deficiency, thyroid dysgenesis and some medications. It is mostly an asymptomatic condition. Exceptionally, it occurs with symptoms common in hypothyroidism, weakness, constipation, dry skin, cognitive disorders, weight gain. The diagnosis is established by laboratory analysis of serum TSH, with control testing in 2 - 3 months to rule out reversible causes and transient TSH elevation. It is necessary to check the levels of antithyroid antibodies, and to define the etiology of the disorder. The need for therapy is determined individually.

Levothyroxine therapy is recommended for patients with serum TSH levels higher than 10 mIU/L, pregnant women, symptomatic patients and if there is a cardiovascular risk. Patients should be monitored regularly to determine optimal therapy depending on clinical presentation and TSH levels.

Keywords: levothyroxine, subclinical hypothyroidism, TSH

1. Uvod

Supklinička hipotireoza poremećaj je funkcije štitnjače karakteriziran povišenom razinom tireoidnog stimulirajućeg hormona (TSH), uz normalne serumske razine trijodtironina (T3) i tiroksina (T4), u odnosu na referentne vrijednosti populacije (1).

Ovisno o razini TSH dijeli se na blaži oblik, gdje su vrijednosti između 4,5 - 10 mIU/L i teži oblik, u kojem vrijednosti TSH prelaze 10 mIU/L (2). Više od 75 % pacijenata ima blaži oblik bolesti, koji je često prolazno stanje i spontano prelazi u eutiroidno stanje (3). Kod dijela pacijenata, oko 4,5 % godišnje, progresivno se pogoršava stanje i nastaje klinički manifestan oblik hipotireoze. Stoga je nužno pri sumnji na supkliničku hipotireozu ponoviti analizu TSH i fT4, slobodne, biološki aktivne frakcije T4, za 2 - 3 mjeseca kako bi se potvrdila dijagnoza i evaluiralo stanje pacijenta (4).

Općenito, hipotireoza se definira kao poremećaj funkcije štitnjače, pri čemu su vrijednosti hormona T3 i T4 u serumu ispod referentnih vrijednosti. Klinički se manifestira uz simptome poput suhe kože, smanjene koncentracije, usporenog metabolizma, konstipacije. Prema uzroku i razini nastanka poremećaja može biti primarna, sekundarna ili tercijarna. (5)

Kod primarne hipotireoze, osnova patološkog zbivanja je na razini štitnjače. Različiti su uzroci, može se raditi o nedovoljnom unosu joda. U razvijenijim zemljama, gdje se kuhinjska sol jodira kako bi se osigurala dnevna potreba za jodom, najčešći uzrok je autoimuni limfocitni tireoiditis, poznatiji kao Hashimoto tireoiditis. Može biti klinički manifestna, gdje su vrijednosti hormona štitnjače niske, a TSH kompenzatorno povišen ili prethodno opisana supklinička gdje su vrijednosti hormona normalne, ali TSH je povišen. Poseban je oblik kongenitalna hipotireoza kod koje zbog različitih

abnormalnosti u razvoju štitnjače u konačnici dolazi do poremećaja njezine funkcije.

(5, 6)

Centralna hipotireoza nastaje zbog poremećaja osi hipotalamus-hipofiza-štitnjača, a ovisno o razini nastanka patologije može biti sekundarna ili tercijarna. Sekundarna hipotireoza razvija se pri poremećajima hipofize, poput tumora ili traume. Lučenje TSH zbog toga nije optimalno i odražava se na funkcionalnu sposobnost štitnjače.

Tercijarna hipotireoza rezultat je nepravilne funkcije hipotalamusa. Poremećeno je lučenje tireotropin oslobađajućeg hormona (TRH) najčešće zbog tumora, traume, razvojnih poremećaja ili nakon radioterapije. (7)

Supklinička hipotireoza klinički je asimptomatsko stanje, ali nosi rizike za kardiovaskularne bolesti, demenciju, kognitivne smetnje i komplikacije u trudnoći. (1)

2. Štitnjača

2.1. Anatomija štitnjače

Štitnjača (*lat. glandula thyroidea*) neparna je endokrina žlijezda smještena u prednjem dijelu vrata. Sastoji se od dva postranična režnja, *lobus dexter* i *lobus sinister*, međusobno povezana suženim dijelom, *isthmus glandulae thyroideae*. Često je prisutan i kratki izdanak, *lobus pyramidalis* koji kreće od *isthmusa* ili jednog od režnjeva prema kranijalno. (8)

Štitnjača je obavijena tankom čahurom iz koje se odvajaju tanke vezivne pregrade i dijele žlijezdu na manje režnjiće. Tim vezivnim pregradama prolazi i vaskularna opskrba. Vanjska ovojnica pričvršćuje štitnjaču za grkljan i dušnik. S okolnim strukturama povezana je rahlim vezivnim pomičnim tkivom, što omogućava štitnjači praćenje pokreta grkljana.

Sprijeda, štitnjača je oblika slova H, a na vodoravnom presjeku ima oblik potkove u čijem se konkavitetu nalazi dušnik. Isthmus štitnjače nalazi se u razini 2. do 4. trahealne hrskavice. Postranični režnjevi prekrivaju štitnu hrskavicu, prstenastu hrskavicu te šest gornjih hrskavica dušnika. Sprijeda je prekrivena srednjim listom fascije vrata u koju su uloženi infrahioidni mišići, a postranično je prekrivena sternokleidomastoidnim mišićem. Tako nastaje elastično-mišićni pojas koji pridržava štitnjaču na mjestu, a istovremeno pruža otpor patološkom povećanju žlijezde.

Arterijska opskrba odvija se putem dviju parnih arterija, *a. thyroideae inferiores* koje polaze iz *truncusa thyrocervicalisa* i *a. thyroideae superiores*, ogranaka *a. carotis externae*. U 10 % slučajeva može se pojaviti i neparna *a. thyroidea*. Za navedene arterije specifična je pričuvna dužina, kako bi se omogućilo podizanje i spuštanje žlijezde, odnosno, ovisno o položaju žlijezde, gornje ili donje žile mogu biti rastegnute ili

savijene u obliku slova S. (8) Venska odvodnja odvija se preko *vv. thyreoideae superiores, mediae i inferiores* koje se ulijevaju u unutarnju jugularnu i brahiocefaličnu venu. (9)

Bogate živčane mreže na površini organa tvore srčani i laringealni ogranci vagusa i gornjeg, srednjeg i donjeg cervikalnog ganglija trunkusa simpatikusa. (9)

2.2. Fiziologija štitnjače

Glavna je funkcija štitnjače lučenje hormona tiroksina (T4) i trijodtironina (T3) koji uvelike utječu na metaboličke procese u organizmu. Ukoliko nastane potpuni nedostatak hormona štitnjače, bazalni metabolizam se smanjuje na 40 do 50 % normalnih vrijednosti, dok pri izrazito povećanim vrijednostima može narasti 60 do 100 %. Masa žlijezde kod odrasle osobe iznosi 15 - 25 grama, a volumen krvi koji kroz štitnjaču protokne u minuti pet je puta veći. Štitnjača sadrži i stanice C, a njihova uloga je stvaranje kalcitonina, hormona koji sudjeluje u nadzoru koncentracije kalcijevih iona. (10)

2.2.1. Stvaranje hormona štitnjače

Štitnjača je građena od folikula ispunjenih koloidom. Glavna sastavnica folikula je tireoglobulin, velika glikoproteinska molekula koja sadržava hormone štitnjače. Približno 70 aminokiselina tirozina, glavnog supstrata za stvaranje hormona, nalazi se u jednoj molekuli tireoglobulina.

Za sintezu hormona neophodan je jod koji se u stanice štitnjače unosi putem natrij/jodid simportera, a proces se naziva hvatanje joda. Jodidni ioni pretvaraju se u oksidirani oblik koji se može izravno vezati s aminokiselinom tirozinom. Taj proces kataliziran je

enzimom tireoidnom peroksidazom (TPO). Nasljedni manjak TPO može uzrokovati značajne poremećaje u sintezi hormona. Nakon pretvorbe joda, slijedi proces organifikacije, tijekom koje se jod veže za tirozinske ostatke u tireoglobulinu. Jodiranjem tirozina nastaje monojod tirozin, a zatim dijodtirozin. U kasnijim procesima, i dalje u sklopu tireoglobulinske molekule, spajaju se molekule jodtirozina i nastaju konačni produkti - trijodtironin i tiroksin. Hormoni štitnjače ostaju vezani u molekuli tireoglobulina te tako pohranjeni u folikulima čine dovoljnu opskrbu za dva do tri mjeseca.

Prije otpuštanja u krvotok, hormoni se odcjepljuju od tireoglobulinske molekule. Najprije se formiraju pinocitozni mjehurići u vršku stanica štitnjače. Zatim se stapaju s lizosomima i pod utjecajem proteaza tireoglobulinske se molekule probavljaju. Većinu izlučenih hormona čini T4. Tek 6,67 % ukupne količine izlučenih hormona čini T3.

Slobodni T3 i T4 oslobađaju se u okolne kapilare putem difuzije. Dio jodiranog tirozina ne stvara hormone štitnjače već ostaje u molekuli tireoglobulina. Uz enzim dejodazu, jod se odvaja od molekula tireoglobulina i može se ponovo koristiti u sintezi hormona.

(10, 11)

2.2.2. Regulacija lučenja hormona

Za održavanje normalne metaboličke aktivnosti nužna je optimalna količina hormona koja se postiže mehanizmima povratne sprege preko hipotalamusa i hipofize. Adenohipofiza luči TSH koji potiče sekrecijske funkcije žljezdanih stanica štitnjače. Pospješuje proteolizu tireoglobulina koji se nalazi u folikulima i omogućuje otpuštanje hormona štitnjače u krv unutar trideset minuta. Uz to, TSH poboljšava rad jodidne crpke i jodiranje tirozina, a djeluje i na samu žlijezdu, jer povećava broj volumen stanica štitnjače.

Hipotalamus luči hormon koji oslobađa tireotropin (TRH). Hormon se hipotalamično-hipofiznim krvnim žilama prenosi u adenohipofizu te tako potiče stanice adenohipofize na lučenje TSH. Različiti vanjski utjecaji, posebice hladnoća kao posljedica podraživanja centara hipotalamusa, mogu povećati lučenje TRH. (10)

Povećane koncentracije hormona štitnjače negativnom povratnom spregom suprimiraju lučenje TSH iz adenohipofize. Ukoliko se vrijednost hormona štitnjače poveća 1,75 puta, TSH se može smanjiti na nulu. Taj inhibicijski mehanizam odvija se izravnim djelovanjem na adenohipofizu, bez posredovanja hipotalamusa. (10,12)

2.2.3. Fiziološke funkcije

Hormoni štitnjače vežu se za unutarstanične receptore ciljnih stanica pri čemu stanice imaju puno veći afinitet za T₃, nego za T₄. Stoga, prije vezanja na stanični receptor, jedna molekula joda se uklanja s molekule tiroksina te ga tako pretvara u fiziološki aktivniji T₃. (10)

Hormoni štitnjače imaju značajne učinke na rast. Djeca s hipertireozom rastu znatno brže od svojih vršnjaka, ali ranije dolazi do zatvaranja hipofiznih ploča pa je manja konačna visina u odrasloj dobi. Uz to, hormoni štitnjače imaju značajan učinak na razvoj mozga, posebice u fetalnom dobu i prvih nekoliko godina života. Manjak hormona štitnjače kod djece može uzrokovati značajnu mentalnu zaostalost.

Utjecaj hormona štitnjače vidljiv je i na metabolizmu ugljikohidrata jer potiču glikolizu, glukoneogenezu i apsorpciju ugljikohidrata iz probavnog trakta. Djeluju i na masti, smanjuju masne zalihe u tijelu pospješujući mobilizaciju lipida. Time se povećava plazmatska koncentracija slobodnih masnih kiselina. (12)

Tjelesna masa se u pravilu povećava proporcionalno smanjenju količine hormona štitnjače te smanjuje u stanjima hipertireoze. Međutim, hormoni štitnjače povećavaju i apetit te ponekad izostaje utjecaj na smanjenje tjelesne mase u slučaju hipertireoze.

Povećanjem metabolizma povećava se potrošnja kisika, a proizvodi tkivnog metabolizma oslobađaju se u većoj količini. Posljedično, nastaje vazodilatacija i povećanje protoka krvi i srčanog minutnog volumena. Hormoni štitnjače djeluju izravno i na podražljivost srca, čime se povećava srčana frekvencija. Utjecaj na srčanu kontrakciju je dvojak. Pri neznatnom povećanju lučenja hormona štitnjače jačina srčane kontrakcije je veća zbog utjecaja na enzimsku aktivnost. Nasuprot tome, vrlo visoke količine hormona mogu uzrokovati srčano popuštanje zbog dugotrajnog povećanja katabolizma bjelančevina. Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka ostaju normalne pri promjeni razine hormona štitnjače. (13)

Sukladno utjecaju na srčani mišić, hormoni štitnjače djeluju i na skeletne mišiće. Pri blago povišenoj razini hormona povećava se mišićna aktivnost, dok se pri visokim koncentracijama bjelančevine prekomjerno razgrađuju, a mišići slabe. Jedna od karakteristika hipertireoze je i fini mišićni tremor frekvencije 10 - 15 puta u sekundi. Posljedica je povećane podražljivosti sinapsa odgovornih za mišićni tonus.

U hipertireozu povećan je metabolizam, povećana je potrošnja kisika, ali i proizvodnja ugljikova dioksida. Zbog toga se frekvencija disanja povećava, a disanje produbi. Hipertireoza utječe i na probavni sustav te može biti uzrok proljevima zbog povećanog lučenja probavnih sokova i pokretljivosti probavnog sustava. Za hipotireozu karakteristična je opstipacija. (10)

Uočljiv je i utjecaj na živčani sustav. Hormoni štitnjače poboljšavaju kognitivnu sposobnost, ubrzavaju mentalne funkcije, ali mogu biti i uzrok nervozu i potencirati psihoneurotske poremećaje, anksioznost i paranoju. Zbog utjecaja na središnji živčani

sustav i mišiće, hipertireotične osobe nerijetko osjećaju umor, ali imaju poteškoće sa spavanjem zbog trajnog nadražaja sinapsi. Hipotireotične osobe mogu spavati i do 14 sati dnevno, a i dalje osjećati trajni umor i pospanost.

Hormoni štitnjače djeluju i na spolne hormone i funkcije. Manjak hormona kod muškaraca smanjuje libido, a višak impotenciju. Kod žena, smanjeno lučenje hormona štitnjače može uzrokovati pretjerano i učestalo menstrualno krvarenje, a kod nekih žena čak i prestanak menstrualnog krvarenja. Hipertireoza ima sličan učinak. Vjeruje se da su promjene posljedica izravnih metaboličkih učinaka na gonade te pozitivnih ili negativnih učinaka povratne sprege preko adenohipofize. (14)

2.3. Osnovna patološka stanja štitnjače

Glavne patološke promjene štitnjače uključuju povećanje štitnjače i neadekvatno lučenje hormona.

Guša, nodularna struma, multinodalno je povećanje štitnjače. Nastaje kao posljedica hipertrofije i hiperplazije folikularnog epitela. Najčešće nije povezana s funkcionalnim promjenama štitnjače i tada se naziva netoksičnom strumom. Međutim, ponekad se može manifestirati hipertireozom (toksična struma) ili hipotireozom. Najčešće je uzrokovana nedostatkom joda u prehrani. Simptomi se javljaju ovisno o veličini strume. Povećanjem koncentracije hormona štitnjače nastaje tireotoksikoza. Najčešće je uzrokovana Gravesovom bolesti, autoimunom bolesti za koju je tipično difuzno povećanje i hiperfunkcija štitnjače. Karakteristični simptomi hipertireoze su nervoza, fini tremor, opadanje kose, gubitak tjelesne mase uz povećan apetit, proljevi, emocionalna nestabilnost. Za Gravesovu bolest karakterističan je trijas simptoma: tireotoksikoza, pretibijalni miksedem i retrobulbarna oftalmopatija. Etiologija bolesti

nije u potpunosti poznata, međutim kod većine pacijenata povišeno je nekoliko vrsta protutijela. (15)

Dijele se u tri skupine

- a) Protutijela na tireoidnu peroksidazu (anti-TPO) - ciljaju enzim tireoidnu peroksidazu, ključnu za sintezu hormona štitnjače.
- b) Protutijela na tireoglobulin (anti-Tg) - vežu se na tireoglobulin, veliku glikoproteinsku molekulu unutar folikula štitnjače, preteču hormona.
- c) Protutijela na TSH receptor (TRAb) - ciljaju receptor za TSH, a dijele se u dvije skupine, TBAb, odnosno blokirajuća protutijela i TSAb, stimulirajuća protutijela.

(57)

Hipotireoza je smanjeno lučenje hormona štitnjače, a поблиže je opisana u uvodu.

3. Epidemiologija

Prevalencija hipotireoze karakterizirane deficitom hormona štitnjače uz izražene kliničke simptome iznosi između 0 - 2 % i 5 - 3 % u Europi te između 0 - 3 % i 3 - 7 % u Sjedinjenim Američkim Državama. (16)

Prevalencija supkliničke hipotireoze uvelike varira ovisno o dobi, spolu, geografskoj regiji i rasi. Razlike mogu biti značajne ovisno o metodi mjerenja pa referentne vrijednosti različitih laboratorija nisu iste. Stoga, postoje razlike u definiranju točnih dijagnostičkih kriterija za supkliničku hipotireozu. (17)

Engleska studija u Whickhamu, gdje je supklinička hipotireoza definirana kao povišenje TSH iznad 6 mIU/L bez klinički manifestnih značajki hipotireoze, pokazala je prevalenciju od 7,5 % kod žena te 2,8 % kod muškaraca. Prevalencija se nije previše mijenjala s dobi kod muškaraca, ali kod žena je značajno porasla iznad 45 godina. (18)

Prema National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, provedenoj u Americi, 4,3 % ispitanika imalo je TSH viši od 4,5 mIU/L bez kliničkih znakova bolesti štitnjače. Prevalencija supkliničke hipotireoze i pozitivnih tireoidnih protutijela pokazala se dvostruko većom kod žena, nego kod muškaraca te trostruko većom kod ispitanika bijele u odnosu na crnu rasu. (19)

Kod djece, prevalencija supkliničke hipotireoze iznosi manje od 2 %. (19) Češće se pojavljuje kod djece s Turnerovim, Downovim ili Williamsovim sindromom, celijakijom, kroničnim zatajivanjem bubrega i cističnom fibrozom. (20) Prema studijama, 3 - 5 % trudnica ima povišene razine TSH, uz normalne koncentracije hormona štitnjače, ali potrebno je naglasiti kako su referentne vrijednosti TSH za trudnice drugačije u odnosu na opću populaciju.

Studije provedene na starijim ispitanicima pokazale su prevalenciju od 12,4 % među osobama prosječne dobi od 74,7 godina, uz TSH viši od 4,5 mIU/L. (21)

S obzirom na to da su pacijenti uglavnom asimptomatski, prevalencija nedijagnosticiranog supkliničkog oblika hipotireoze (4,11 %) u općoj populaciji osjetno je veća od prevalencije nedijagnosticirane hipotireoze (0,65 %). (22) Tomu pridonosi i nespecifičnost simptoma i individualne razlike, ali i činjenica da 70 % eutiroidnih ispitanika ima bar jedan od simptoma koji se općenito povezuje s hipotireozom. (23)

Više od 75 % pacijenata sa supkliničkom hipotireozom ima vrijednosti TSH niže od 10 mIU/L što ih svrstava u skupinu s blažim oblikom poremećaja. U toj skupini manji su izgledi za razvoj simptoma i kardiovaskularnih komplikacija u odnosu na teži oblik gdje TSH poprima vrijednosti iznad 10 mIU/L. (3,24) Uz to, u 46 % slučajeva koncentracija TSH se spontano normalizira u razdoblju od 2 godine, osobito ako su početne vrijednosti iznosile manje od 7 mIU/L. (25) Nasuprot tome, u težim oblicima poremećaja postoji rizik za progresiju u klinički manifestan oblik hipotireoze od 2 - 6 %. (26)

Za razliku od klinički manifestne hipotireoze, supklinički oblik zastupljeniji je u područjima s većom konzumacijom joda u odnosu na geografska područja s manjkom joda. Studija u Danskoj provedena na ispitanicima treće životne dobi pokazala je da svega 3,8 % ispitanika u područjima niske konzumacije joda ima laboratorijski potvrđenu supkliničku hipotireozu. S druge strane, čak 18 % ispitanika u mjestima s prekomjernim unosom joda imalo je visok serumski TSH. (27)

4. Rizični čimbenici

4.1. Spol

Prevalencija supkliničke hipotireoze veća je u žena (6 - 10 %) nego u muškaraca (2 - 4 %). Također, prevalencija raste s dobi pa je supklinička hipotireoza otkrivena u čak 20 % žena starijih od 60 godina. (17) Uzroci veće zahvaćenosti žena nisu jasni, jedan od rizičnih faktora mogao bi biti ženski spolni hormon, estrogen. Kod postmenopauzalnih žena s hipotireozom koje su na terapiji tiroksinom, hormonska nadomjesna terapija estrogenom uzrokovala je povišenje TSH i TRH i posljedično povećanu potrebu za tiroksinom (28). Uz to, veća zastupljenost autoimunih bolesti kod žena ukazuje na moguću autoimunu etiologiju. Prisutnost tireoperoksidaznih protutijela (anti-TPO) i tireoglobulinskih protutijela (anti-Tg) veća je kod žena, raste s dobi i pokazuje korelaciju sa supkliničkom hipotireozom. (29)

4.2. Dob

Prema epidemiološkim studijama dob je najznačajniji rizični faktor. Serumski TSH raste progresivno s dobi, dok razine fT4 ostaju nepromijenjene, a pacijenti su u statusu eutireoidni. Veći porast zapažen je kod pacijenata s nižim početnim TSH. (30) Razlog rasta TSH opisuje se s nekoliko mehanizama. Moguće je da se radi o fiziološkom kompenzacijskom odgovoru na smanjenu biološku aktivnost TSH nastalu zbog starenja organizma. (31) Nadalje, moguća je smanjena razgradnja tiroksina u trijodtironin na periferiji te smanjena osjetljivost osi hipotalamus-hipofiza-štitnjača i receptora za TSH povezana sa starenjem. (31)

4.3. Trudnoća

Tijekom trudnoće, zbog povećanih metaboličkih potreba nastaju promjene u regulaciji hormona jer se hipotalamično-hipofizna os adaptira na nove uvjete. (32) Stoga se i referentne vrijednosti TSH nešto razlikuju kod trudnica u odnosu na ostatak populacije. U prvom tromjesečju vrijednosti su najniže (0,1 - 2.5 mIU/L) te tijekom trudnoće progresivno rastu do 0,3 - 3,5 mIU/L. Zbog mogućih komplikacija trudnice i ploda koje su posljedica nepravilnog rada štitnjače, trudnicama se pristupa s većim oprezom i primjenjuje terapija i pri supkliničkim oblicima bolesti. (33)

4.4. Pretilost

Mnoge studije pokazale su povezanost između povišenih razina TSH i visokog indeksa tjelesne mase (BMI), bez utjecaja na razinu fT4. (34) Također, gubitak tjelesne mase, bilo kao posljedica kalorijske restrikcije ili operacijom želučane prijemosnice, kod većine pacijenata praćen je značajnim sniženjem razine TSH. (35) Moguće je da leptin kojeg proizvodi masno tkivo utječe na sintezu TRH i u konačnici uzrokuje povišene razine TSH. (36)

4.5. Jatrogeni čimbenici

Među jatrogene čimbenike koji mogu dovesti do hipotireoze spadaju kirurško ili radiojodno liječenje hipertireoze i parcijalna tireoidektomija zbog benignih čvorova u štitnjači. Zračenja maligniteta u području glave i vrata također utječu na funkciju štitnjače. Lijekovi poput amiodarona, litija, te imunološka terapija interferonima, interleukinima i inhibitorima tirozin kinaze mogu uzrokovati tireoiditis. (37)

4.6. Protutijela

Za bolesnike s autoimunim bolestima štitnjače karakteristična su povišena protutijela anti-TPO i anti-Tg. (38) Prema studijama, postotak osoba s pozitivnim protutijelima bio je veći u skupini pacijenata sa supkliničkom hipotireozom u odnosu na kontrolnu skupinu. Čak 60 % pacijenata s razinom TSH većom od 6 mIU/L, te čak 80 % pacijenata sa serumskim TSH višim od 10 mIU/L imalo je pozitivna antitireoidna protutijela. (18)

4.7. Unos joda

Bolesti štitnjače poput guše općenito su češće u područjima svijeta sa smanjenom konzumacijom joda. Međutim, supklinička hipotireoza češća je u mjestima s povećanim unosom joda (4,3 - 12,4 %), nego u mjestima koja su u suficitu joda (3,8 - 6,7 %). (17) Pretjerani unos joda mogao bi smanjiti funkciju štitnjače putem direktnog toksičnog učinka (40) ili različitih imunološki posredovanih zbivanja. (41) Uz to, kod ispitanika s pozitivnim protutijelima, unos joda pokazao je korelaciju s progresijom iz supkliničkog oblika hipotireoze u klinički manifestan oblik.

4.8. Dodatni čimbenici

U dodatne moguće rizične čimbenike spadaju pušenje, hladan okoliš i rasna pripadnost. Uočena je veća učestalost hipertireoze u bijeloj rasi u odnosu na crnu. (19) Aktivni pušači pokazuju niže razine TSH te je pušenje negativno povezano s pojavom antitireoidnih protutijela i supkliničkom hipotireozom. U istraživanjima je promatrano nekoliko komponenti cigareta i njihov utjecaj na štitnjaču. Tiocijanat ima antitireoidni učinak jer inhibira transport joda vezujući se na simporter u folikularnim stanicama štitnjače. Zatim, inhibira proces organifikacije i u konačnici otpuštanje hormona iz

štitnjače. (42) Nikotin također može pomaknuti autoimuni profil s citotoksičnih Th1 i Th17 odgovora na Th2 odgovor (43), čime može smanjiti mogućnost nastanka autoimunog tireoiditisa. (17) Spoj u duhanu, anatabin, u istraživanju je pokazao značajan imunološki utjecaj kod pacijenata s Hashimotovim tireoiditisom. Došlo je do smanjenja razine TBAb protutijela, za čak 20 % u odnosu na ispitanike s placebo. (44) Sezonske promjene vremena također utječu na razine TSH, koji se za vrijeme hladnog vremena povećava. Prepoznat je i utjecaj melatonina koji regulira različite neuroendokrinološke puteve u organizmu. (45)

5. Etiologija

Različiti su uzroci supkliničke hipotireoze (tablica 1.) od kojih je najčešći Hashimoto tireoiditis. Mjerenje serumskog TSH nužno je ponoviti kako bi se isključili prolazni ili fiziološki uzroci povišene koncentracije TSH.

Tablica 1. Uzroci povišenog TSH i supkliničke hipotireoze

Perzistentna supklinička hipotireoza

- Kronični limfocitni tireoiditis (Hashimoto)
- Parcijalna tireoidektomija
- Terapija radioaktivnim jodom
- Radioterapija glave i vrata u bolesnika s malignim bolestima
- Infiltrativni poremećaji štitnjače (npr. amiloidoza, sarkoidoza, hemokromatoza ili Riedelov tireoiditis)
- Perzistentno povećanje TSH nakon epizode subakutnog tireoiditisa ili tireoiditisa nakon poroda
- Lijekovi (jod, amiodaron, radiografska kontrastna sredstva, litijev karbonat, citokini, inhibitori tirozin kinaze)
- Neadekvatna terapija hipotireoze
- Disgeneza štitnjače
- Nedostatak joda

Privremeno fiziološko povišenje TSH

- Dnevne i sezonske varijacije
- Faza oporavka od sistemskih bolesti
- Nakon prekida terapije hormonima štitnjače kod eutiroidnih bolesnika
- Prolazna subklinička hipotireoza nakon subakutnog tireoiditisa

Ostali uzroci povišenog TSH

- Varijabilnosti laboratorijskih testova
- Starije osobe bez poremećaja rada štitnjače
- Pretilost
- Adenom hipofize koji luči TSH
- Izolirana rezistencija hipofize na hormone štitnjače
- TSH sa smanjenom biološkom aktivnošću
- Poremećena bubrežna funkcija
- Neliječena adrenalna insuficijencija

5.1. Hashimoto tireoiditis

Hashimoto tireoiditis, poznat i kao kronični limfocitni tireoiditis, autoimuna je bolest štitnjače i jedan od najčešćih autoimunih poremećaja uopće. Na nastanak bolesti utječu genetski čimbenici, ali i epigenetika. U razvijenim zemljama prednjači kao uzrok hipotireoze. Poremećaj nastaje limfocitnom infiltracijom štitnjače i razaranjem folikula te u konačnici atrofijom parenhima. Klinički, uočljivo je postupno povećanje štitnjače, a bolesnici su eutireotični. Katkad u početnim stadijima nastaje tireotoksikoza zbog oslobađanja tireoglobulina iz razorenih folikula. Napredovanjem bolesti nastaje progresivna fibroza, što se simptomatski manifestira kao hipotireoza, najčešće blaže naravi. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkog nalaza povećane štitnjače i simptome hipotireoze uz laboratorijski niske T3 i T4, visok TSH i pozitivna protutijela na antigene štitnjače. Liječenje ovisi o stadiju bolesti i uključuje hormone štitnjače uz mogući kirurški zahvat, ako je štitnjača značajno povećana. (46)

5.2. Terapija radioaktivnim jodom

Za liječenje hipertireoze koja je najčešće uzrokovana Gravesovom bolesti već se godinama koristi radioaktivni jod. Primjenjuje se uglavnom peroralno kao vodena otopina ili kapsula, a samo iznimno, ako postoje kontraindikacije za peroralnu primjenu, moguća je primjena intravenski u obliku sterilne otopine. Terapijska doza joda-131 može se odrediti dozimetrijski ili se primjenjuju fiksne doze, modificirane ovisno o veličini štitnjače, opsegu, hitnosti i jačini bolesti. Primjenjivati se može i u aktivnoj hipertireozu, što je značajna prednost u odnosu na operacijski zahvat. Kontraindikacija je malo, a trudnoća i dojenje jedine su apsolutne kontraindikacije. Rezultati terapije su dugotrajni, u prvih 6 mjeseci uvelike se smanji funkcionalno tkivo štitnjače te se postepeno u većine bolesnika razvije hipotireoza. Zbog toga je neophodno kontrolirati

hormone svaka 2 - 3 mjeseca kako bi se titrirala terapija. Rijetke, ali potencijalne perzistentne hipertireoze, moguće je liječiti ponovnim zahvatom ili tireostaticima. Manji broj bolesnika nakon terapije radioaktivnim jodom postiže eutireoidno stanje.

(47)

5.3. Parcijalna tireoidektomija

Tireoidektomija je kirurški zahvat odstranjenja štitnjače. Indicirana je kod bolesnika s malignim oboljenjem, nemalignim uvećanjem štitnjače i hipertireozom. Ovisno o opsegu operacije tireoidektomija može biti totalna (uklanja se cijela štitnjača), subtotalna (ostaje do 25 % tkiva jednog režnja, može biti i bilateralna) i hemitireoidektomija (lobektomija, uklanjanje jednog režnja u slučaju jednostrane patologije.) Najčešće su komplikacije oštećenje laringealnog živca, hipoparatiroidizam zbog oštećenja ili uklanjanja doštitnih žlijezda i hipotireoza. Zbog uklanjanja cijele štitnjače nakon totalne tireoidektomije uvijek dolazi do nastanka hipotireoze i nužno je takvo stanje liječiti nadomjesnom terapijom. Pri parcijalnom uklanjanju štitnjače, ostatni dio tkiva i dalje može vršiti svoju funkciju i lučiti hormone. Provedeno istraživanje pokazalo je da se nakon hemitireoidektomije, hipotireoza razvija kod 27 % pacijenata i to u razdoblju 6 - 12 mjeseci nakon operacije. Nakon subtotalne operacije, potrebu za hormonskom terapijom ima 87 % bolesnika. (48)

5.4. Radioterapija

Radioterapija način je liječenja tumora i drugih bolesti primjenom ionizirajućeg zračenja. Dijeli se na teleradioterapiju kod koje se izvor zračenja nalazi izvan tijela (na 80-100 cm udaljenosti) i brahiradioterapiju gdje se izvor terapijskog zračenja stavlja u,

ili na bolesnikovo tijelo. (49) Primjenom takvog oblika terapije u liječenju maligniteta glave i vrata oštećuje se i tkivo štitnjače i suprimira njegova funkcija. Nastaje hipotireoza koja progredira u prvoj godini primjene terapije, a rizik nastanka hipotireoze povećava se s dozom. Učestalo se pojavljuje nakon terapije pacijenata s Hodgkinovim limfomom, leukemijom, aplastičnom anemijom i transplantacijom koštane srži. (50)

5.5. Neadekvatna terapija hipotireoze

Hipotireoza se liječi levotiroksinom. Kako bi se postigao optimalni terapijski utjecaj, nužno je odrediti pravilnu dozu lijeka. Zbog različitih metaboličkih potreba, okolišnih čimbenika i interakcija s ostalim lijekovima, doza se titrira individualno uz praćenje bolesnika. Između 17,6 i 30 % pacijenata liječenih zbog hipotireoze razvije supkličku hipotireozu zbog nepravilne doze terapije. (50) Supklička hipotireoza može nastati zbog neadekvatne početne doze lijeka ili pri povećanim potrebama organizma kao što su trudnoća ili povećana tjelesna težina. Moguće su interakcije s nizom lijekova: kolestiramin, inhibitori protonske pumpe, željezov sulfat, kalcijev karbonat, orlistat, raloksifen, estrogeni, aluminijev hidroksid. Određeni lijekovi, kao što su karbamazepin, fenobarbital ili fenitoin, utječu na klirens T4. Gastrointestinalne bolesti poput celijakije, atrofičnog gastritisa i infekcije *Helicobacter pylori* mogu smanjiti apsorpciju lijeka. Otrovne tvari i industrijski agensi također mogu utjecati na terapiju levotiroksinom. (51)

5.6. Infiltrativni poremećaji štitnjače

Infiltrativne bolesti štitnjače rijetke su i najčešće se pojavljuju u sklopu generalizirane sistemske bolesti, iako se može raditi i o izoliranom poremećaju. Štitnjača se progresivno povećava kao posljedica infiltracije.

Sarkoidoza je multisistemska bolest nakupljanja limfocita T i stvaranja granuloma čiji uzrok nije poznat. Štitnjača je rijetko žarište bolesti, u svega 4 % slučajeva. Zbog opsežne infiltracije granulomima može nastati hipotireoza, a rjeđe hipertireoza kao posljedica upale. Ultrazvučno se prikazuju noduli veličine 1 - 3 cm.

Hemokromatoza nasljedni je poremećaj za koji je karakteristično nakupljanje željeza pri čemu dolazi do oštećenja tkiva. Željezo se taloži i u štitnjači, ali rijetko uzrokuje abnormalnosti. Hipotireoza se pojavljuje u kombinaciji s cirozom jetre i oštećenjima ostalih endokrinih žlijezda u završnim stadijima bolesti.

Amiloidoza je rijetka bolest, a može biti sistemna ili lokalizirana bolest. Amiloid, odnosno nepravilne bjelančevine, progresivno se nakupljaju u tkivima i uzrokuju promjenu arhitekture stanica i disfunkciju organa, a u težim oblicima mogu uzrokovati i smrt. Štitnjača je zahvaćena u 30 - 80 % slučajeva sistemske amiloidoze. Tkivo štitnjače progresivno raste, postaje čvrsto i nerijetko pritišće okolna tkiva pa se pacijenti žale na disfagiju, dispneju ili disfoniju. Kod pojave kompresivnih simptoma indicirano je kirurško liječenje. Za postavljanje dijagnoze potrebno je analizirati uzorak tkiva i isključiti potencijalnu malignu bolest. Funkcija štitnjače abnormalna je u 34 % slučajeva, među kojima je najčešća hipotireoza (14,8 %), zatim hipertireoza (4,7 %) te subakutni tireoiditis (4 %). (52, 53)

Riedelov tireoiditis prezentira se kroničnom upalom i fibrozom štitnjače. Karakteristična je neosjetljiva štitnjača tvrde konzistencije. Napredovanjem bolesti, parenhim štitnjače biva zamijenjen gustim fibroznim tkivom, a folikularne se stanice

uništavaju. Nastaju znakovi kompresije okolnih struktura: dispneja, disfagija i disfonija, uz funkcionalne poremećaje, hipotireozu, hipoparatiroidizam i Hornerov sindrom. Dijagnoza se postavlja fizikalnim pregledom, a potrebno ju je potvrditi biopsijom. Za liječenje se koriste glukokortikoidi i ako je potrebna, dodatna hormonska terapija. Pojave li se kompresivni simptomi indiciran je kirurški zahvat. (54)

5.7. Subakutni tireoiditis

Subakutni tireoiditis upalno je stanje štitnjače. U klasičnom obliku javlja se bolno oticanje štitnjače, ponekad uz parezu glasnica. Bol započinje u jednom režnju i zatim se širi u ostatak štitnjače, čeljust ili uši. Prisutni su i sistemski simptomi umora, malaksalosti, artralgijske, mialgijske i febrilnosti. Fizikalnim pregledom uočava se glatka, čvrsta i uvećana štitnjača, osjetljiva na palpaciju. U prvoj fazi upale kod polovine pacijenata nastaje hipertireoza, a kasnije hipotireoza, do normalizacije stanja. Dio ostane perzistentno u supkliničkoj hipotireozu.

Postporođajni tireoiditis autoimuna je bolest slična Hashimotovom tireoiditisu koja se pojavljuje u 3,9 - 10 % trudnoća. Štitnjača je obično uvećana bez nelagode uz hormonalne abnormalnosti karakteristične za subakutni tireoiditis. (55)

5.8. Lijekovi s utjecajem na štitnjaču

Neki od lijekova mogu djelovati štetno na štitnjaču, posebice kod osoba s postojećim autoimunim tireoiditisom. Amiodaron, lijek koji sadrži jod, a koristi se u liječenju aritmija, može inhibirati produkciju hormona štitnjače. Naime, prekomjeren unos joda povećava rizik nastanka autoimunog tireoiditisa i potiče nastanak hipotireoze, posebice u genetski predisponiranih pojedinaca. (56) Kontrastna sredstva korištena u

dijagnostičkim pretragama bogata su jodom i mogu potaknuti isti učinak, ali uglavnom prolazni ili blaži oblik. Litij, koji se upotrebljava u liječenju bipolarnog poremećaja, djeluje na sintezu hormona štitnjače i potiče na razvoj guše, hipotireoze i Hashimoto tireoiditisa. (57) Interferon alfa, preparat korišten u liječenju hepatitisa i nekih vrsta karcinoma, pojačava aktivnost imunološkog sustava i može potencirati razvoj autoimunih bolesti štitnjače. Inhibitori tirozin kinaze (sunitinib, sorafenib), i imunomodulatori (ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab) također su se pokazali utjecajnim na razinu TSH. (58) Pacijentice s karcinomom dojke, kod kojih je tamoksifen korišten kao adjuvantna terapija, imaju veći rizik za razvoj autoimunog tireoiditisa. (59) Osim lijekova, toksičnu ozljedu štitnjače mogu izazvati i različite vrste pesticida, herbicida i industrijskih kemikalija.

5.9. Nedostatak joda

U procesima sinteze hormona štitnjače, jod ima ključnu ulogu. Stoga je manjak joda u prehrani glavni uzrok guše i hipotireoze u nerazvijenim zemljama. Posljedica manjka joda i posljedične hipotireoze su narušen rast, razvoj i kognitivna sposobnost djece. U blagom nedostatku joda povećanim radom štitnjače može se postići kompenzacija i eutireoidno stanje, međutim, kroničnom stimulacijom štitnjače raste prevalencija toksične nodularne gušavosti i hipertireoze. Nedostatak joda razvijene su zemlje nadoknadile jodiranjem kuhinjske soli. (60)

5.10. Disgeneza štitnjače

Glavni uzrok perzistentne kongenitalne hipotireoze je disgeneza štitnjače. Ektopična štitnjača, atireoza i hipoplazija štitnjače najznačajniji su tireoidni embrionalni defekti.

Ostale, češće asimptomatske anatomske abnormalnosti su cista tireoglosalnog kanala, dodatni režanj štitnjače i hemiageneza.

Najčešći uzrok kongenitalne hipotireoze je ektopično tkivo štitnjače, otprilike 65 % slučajeva. Poremećaj nastaje zbog nepravilnog spuštanja dijela ili cijele štitnjače u embrionalnom razvoju pa se tkivo nalazi suprahoidno, infraoidno ili lingvalno. U određenog dijela pacijenata hipotireoza ne postane manifestna pa se poremećaj ne otkrije.

Atireoza, nedostatak tireoidnih folikularnih stanica, drugi je najčešći uzrok kongenitalne hipotireoze. Sam naziv nije u potpunosti točan jer pacijenti imaju funkcionalne C stanice. Ovaj razvojni poremećaj može zahvaćati samo jedan režanj što se naziva hemiagenezom ili rjeđe većinu folikularnih stanica, što se prezentira kao hipoplastična žlijezda normalne lokalizacije. (7)

5.11. Prolazno povišen TSH

Kratkotrajno povišenje TSH može biti fiziološko, posebice u procesima oporavka organizma od sistemskih bolesti ili bolesti štitnjače kao što je tireoiditis. Prolazna supklinička hipotireoza može se pojaviti kod pacijenata kod kojih se modificira terapija nakon postizanja eutireoidnog stanja. Promjene u lučenju TSH zbivaju se i na dnevnoj razini. Lučenje TSH djelomično ovisi o cirkadijalnom ritmu, koji je kontroliran suprahijazmatskom jezgrom. Koncentracije u plazmi rastu kasno poslijepodne i maksimalne razine dosežu tijekom noći. Zatim razina TSH opada i najniže se vrijednosti postižu rano ujutro. (61) Studije koje su promatrale utjecaj spavanja na TSH pokazale su da je lučenje TSH inhibirano tijekom spavanja. Prilikom noćne deprivacije sna, lučenje TSH se nastavilo i ispitanici koji nisu spavali imali su dvostruko više razine TSH u odnosu na ispitanike koju su normalno spavali. (62)

6. Klinička slika

Supklinička hipotireoza u pravilu je asimptomatsko stanje, iako se kod dijela pacijenata pojavljuju simptomi karakteristični za hipotireozu. (51) Veća je učestalost depresije, poremećaja kognitivne funkcije, gubitka pamćenja u usporedbi s eutireoidnom skupinom. (63) Uz to, primjećuje se mišićna slabost, mučnina, konstipacija, intolerancija na hladnoću te povećanje tjelesne mase. (50) Iako je kod starijih osoba supklinička hipotireoza češća, rjeđe se pojavljuju karakteristični simptomi što bi govorilo u prilog teoriji da se radi o fiziološkom procesu starenja. (64) U čak 46 % pacijenata s blago povišenim TSH dolazi do stabilizacije u razdoblju 2 do 3 mjeseca. (65)

Prema danskoj studiji učestalost simptoma osoba s povišenim TSH nije se razlikovala u odnosu na eutireoidne ispitanike. Veća učestalost prijave simptoma zapažena je jedino kod pacijenata s prisutnim komorbiditetima. (66) Cilj liječenja je otklanjanje potencijalnih simptoma pa je takve pacijente nužno pomno obraditi kako bi se otkrilo postoji li drugi uzrok simptoma. Treba razjasniti razlike između pacijenata sa supkliničkom hipotireozom i eutireoidnih kontrola i odrediti u kojoj se mjeri može očekivati olakšanje simptoma nakon primjene terapije. Naime, ispitanici s više dodatnih komorbiditeta, posebice plućne etiologije, primjećuju više simptoma, ali se ne očekuje olakšanje tegoba primjenom supstitucijske terapije. Ne postoje simptomi koji se sa sigurnošću mogu pripisati supkliničkoj hipotireozu. Stoga, ako se pacijenti žale na kratkoću daha, umor, ili otežano disanje, potrebno je proširiti dijagnostičku obradu u potrazi za ostalim mogućim uzrocima. (66)

Mlađe osobe sklonije su prijavljivati simptome od starijih kod svih oblika hipotireoze. Međutim, učestalija prijava simptoma zabilježena je i kod mlađih ispitanika bez bolesti štitnjače. (67)

6.1. Utjecaj na kardiovaskularni sustav

Kardiovaskularni sustav jedan je od ključnih područja djelovanja hormona štitnjače. Promjene u kardiovaskularnom sustavu ovise o ozbiljnosti tireoidnog poremećaja. Pacijenti mogu imati smanjenu sistoličku funkciju u odmoru i smanjenu dijastoličku funkciju lijevog ventrikula u naporu, ali i u mirovanju. (68) Nerijetko se žale na slabije podnošenje fizičke aktivnosti. (69) Sistemski žilni otpor katkada je povišen, vjerojatno zbog djelovanja na žilni endotel, povećavajući rizik za aterosklerozu i koronarne bolesti. (70) Prisutnost nekih od kardiovaskularnih čimbenika rizika utječu na odluku o terapiji. To su hipertenzija, hiperkolesterolemija, inzulinska rezistencija, povećanje tjelesne mase i izolirano smanjena dijastolička funkcija. Hipotireoza se povezuje s dislipidemijom, posebice povišenjem LDL-a i ukupnog kolesterola. Takve promjene primjećuju se i kod supkličke hipotireoze, naročito kod pacijenata sa serumskim TSH višim od 10 mIU/L, pušača i pojedinaca s inzulinskom rezistencijom. (51) Hormonska nadomjesna terapija pozitivno utječe na pripadajuće simptome. (50) U istraživanjima je pronađena poveznica između zatajivanja srca kod pacijenata starijih od 65 godina i supkličke hipotireoze. (71)

6.2. Cerebrovaskularne bolesti

Supklička hipotireoza povećava rizik nastanka cerebrovaskularnih bolesti kod mlađih osoba. U ukupnoj populaciji pacijenata nije pronađen značajan rizik za pojavu

cerebrovaskularnih događanja povezanih sa supkliničkom hipotireozom, međutim, kod pacijenata mlađih od 65 godina, takve su bolesti znatno češće u odnosu na eutireoidne kontrole. (72)

6.3. Djeca i adolescenti

Hipotireoza u mlađoj životnoj dobi može dovesti do ozbiljnih ireverzibilnih posljedica i mentalne retardacije. Stoga se u većini zemalja, pa tako i u Hrvatskoj, provodi novorođenački probir, mjerenjem razine TSH odmah u rodilištu.

Većina djece sa supkliničkim oblikom hipotireoze ne progredira, već dolazi do povratka u eutireoidno stanje. (73) Nije pronađen značajan utjecaj supkliničkog oblika hipotireoze na skeletni rast, izgradnju kosti i BMI u odnosu na eutireoidne kontrole. Također, nema utjecaja na kognitivni razvoj, IQ, ponašanje, razvoj govora niti uzrokuje zakašnjeni pubertet kao klinički manifestna hipotireoza. (74)

Međutim, supklinička hipotireoza ima utjecaja na kardiovaskularne čimbenike rizika kod djece i adolescenata. Češća je hipertenzija, a razine triglicerida, homocisteina i omjer struka i kukova znatno su veći u odnosu na eutireoidne kontrole. Uz to, adolescenti sa supkliničkom hipotireozom imaju niže razine HDL-a. (75)

Hashimoto tireoiditis najčešći je uzrok bolesti štitnjače kod djece i adolescenata, posebice kod osoba sa šećernom bolesti tip 1, celijakijom, juvenilnim idiopatskim artritismom. Povišene razine TSH česte su i kod djece sa sindromom Down i Turner. (76,77)

6.4. Trudnice

Dijagnostika supkliničke hipotireoze razlikuje se kod trudnica u odnosu na ostatak populacije jer simptomi trudnoće mogu prekriti simptome hipotireoze. Prisutne su gestacijske promjene u osi hipotalamus-hipofiza-štitnjača te referentne vrijednosti TSH nešto se razlikuju ovisno o tromjesečju trudnoće. U prvom tromjesečju preporučljive su vrijednosti 0,1 - 2,5 mIU/L, u drugom 0,2 - 3,0 mIU/L, a u posljednjem 0,3 - 3,5 mIU/L. (78) Neliječena supklinička hipotireoza donosi rizike za trudnicu i za plod. Povećan je rizik fetalne smrti i preuranjenog porođaja te incidencija abrupcije placente i pobačaja. (51) Učestalost preuranjenog pobačaja prema studijama iznosi 6 % kod žena sa supkliničkom hipotireozom i 20 % s klinički manifestnom hipotireozom. (79) Istraživanja su pokazala značajno veću pojavnost hipertenzije, uključujući i hipertenziju induciranu trudnoćom, preeklampsiju i eklampsiju. Gestacijska hipertenzija pojavljuje se u čak 23 % trudnica s hipotireozom, te kod 11 % trudnoća sa supkliničkim oblikom. (79) U novorođenčadi zapažen je sporiji intrauterini rast i niži Apgar, manja porođajna masa, te slabiji mentalni i somatski razvoj. (80, 79) Naime, majčinski fT4 ključan je za fetalni razvoj mozga, jer razvoj fetalne štitnjače počinje tek s 10 - 12 tjedana gestacije i ne završava se sve do poroda. Hormonska sekrecija započinje između 18. i 20. tjedna gestacijske dobi. (50) Prije toga, fetalni razvoj ovisan je o majčinih hormonima, stoga je potencijalne abnormalnosti rada štitnjače potrebno na vrijeme detektirati i reagirati.

6.5. Starije osobe

Prilikom starenja štitnjača prolazi kroz anatomske i fiziološke promjene. Smanjuje se težina žlijezde, broj folikula, sadržaj koloida, a s vremenom nastaje fibroza tkiva i infiltracija limfocitima. (81)

Prevalencija supkliničke hipotireoze raste s dobi, posebice kod žena, a veći je i rizik pojave simptoma i prelaska u hipotireozu. Često je neprepoznata jer se tireoidna funkcija smanjuje postepeno. Češća upotreba lijekova također utječe na funkciju štitnjače. Rizici povezani sa supkliničkom hipotireozom kod starijih pacijenata su dislipidemija, hipertenzija, ateroskleroza, smanjena funkcija srca i mišića. (50)

6.6. Progresija u klinički manifestnu hipotireozu

Godišnje 2 % do 6 % pacijenata pređe iz supkliničkog oblika hipotireoze u klinički manifestan. Pojavljuju se karakteristični simptomi, T3 i T4 padaju ispod referentnih vrijednosti i stanje je potrebno liječiti. Neki od čimbenika indikator su moguće progresije bolesti pa na njih treba obratiti pozornosti. (82)

Prvenstveno, inicijalne razine TSH. U istraživanju provedenom 2007. godine, pacijenti s vrijednostima TSH između 5,0 i 9,9 mIU/L razvili su hipotireozu u 5,6 % slučajeva. S druge strane, čak 85,7 % pacijenata s vrijednostima TSH 15,0 - 19,9 mIU/L razvilo je klinički manifestnu bolest. (83)

Drugi važan čimbenik su pozitivna antitireoidna protutijela. U britanskoj studiji u Whickhamu srednje razine TSH pokazale su se značajno višima kod ispitanika s tireoidnim protutijelima. Protutijela su bila pozitivna u 60 % ispitanika s TSH većim od 6 mIU/L te u 80 % iznad 10mIU/L. (18) Prema istraživanju u Nijmegenu u Nizozemskoj, među pacijentima s potvrđenom hipotireozom, 61,4 % ima pozitivna anti-TPO. Moguć uzrok tome je autoimuna etiologija supkliničke hipotireoze. (84)

7. Dijagnostika

Supklična hipotireoza primarno je laboratorijski postavljena dijagnoza te se otkriva slučajno u asimptomatskih bolesnika. Dio stručnjaka slaže se da je program probira potreban kako bi se smanjile komplikacije, dok drugi smatraju da probir ne treba provoditi kod asimptomatskih bolesnika zbog mogućeg predoziranja levotiroksinom. (85,86)

Prva preporučena pretraga nakon postavljanja sumnje na bolesti štitnjače je mjerenje serumskog TSH. Referentne vrijednosti variraju ovisno o laboratoriju, ali statistički definirane razine kreću se između 0,45 i 4,5 mIU/L. (87) Ukoliko je razina TSH povišena ili snižena preporuča se izmjeriti slobodni tiroksin (fT4).

Vrijednosti fT4 snižene su u hipotireozu, a normalne u supkličnom obliku bolesti. U obzir treba uzeti i centralnu hipotireozu uzrokovanu poremećajem u hipotalamično-hipofiznoj osi. Razine fT4 su snižene, ali vrijednosti TSH mogu biti normalne ili ispod referentnih. (6)

Sljedeći korak u dijagnostici je test na anti-TPO protutijela, koja, ako su pozitivna, mogu ukazivati na kronični autoimuni tireoiditis. (88) Međutim, nerijetko su pozitivna i kod pacijenata sa supkličnom hipotireozom, a pokazala su se kao čimbenik rizika za progresiju iz supkličnog u klinički manifestan oblik hipotireoze.

U obradi pacijenta analiziraju se i vrijednosti trijodtironina (fT3) koji je uputno provjeriti kod pacijenata refraktornih na liječenje i prezentiraju se sa simptomima bez obzira na terapiju. Kod njih se postavlja sumnja na poremećaje u pretvorbi T4 u T3 na periferiji, ali s obzirom na to da su pacijenti sa supkličnom hipotireozom uglavnom asimptomatski, pretraga nije nužna. (89, 17)

Ostale pretrage uključuju kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage kako bi se potvrdio ili isključio mogući uzrok simptoma. Neke od diferencijalnih dijagnoza su anemija, hiponatrijemija te hipoglikemija. Preporučljivo je odrediti i lipidni profil zbog utjecaja hormona štitnjače na metabolizam masti te kreatinin kinaze zbog djelovanja na mišiće. (90)

Slikovne dijagnostičke pretrage uglavnom nisu indicirane jer nema specifičnog nalaza za supkliničnu hipotireozu. Međutim, ako je štitnjača uvećana ili postoje suspektni noduli, korisno je učiniti ultrazvuk kako bi se prikazale strukture, ali i isključile potencijalne diferencijalne dijagnoze. (91)

7.1. Probir na supkliničku hipotireozu

Probir za rano otkrivanje bolesti ima cilj rano, u asimptomatskoj fazi, otkriti bolesti koje su lječive i tako poboljšati kvalitetu života i prevenirati nastanak nepovoljnih ishoda bolesti. Dijagnostički postupak mora biti brz, bezbolan i lako izvediv, kako za pacijenta, tako i za zdravstveno osoblje. Supklinička hipotireoza lako se dijagnosticira mjerenjem serumske razine TSH i fT4. Oko provođenja probira na supkliničku hipotireozu još ne postoji univerzalni stav. Američko udruženje za štitnjaču (ATA) preporučuje takvu pretragu svim osobama starijim od 35 godina te ponavljanje iste svakih 5 godina. Češće testove trebali bi provoditi osobama sa simptomima karakterističnim za bolesti štitnjače i rizičnim faktorima. (92) Međutim, većina stručnjaka smatra da rutinski probir u općoj populaciji nije preporučljiv i vjeruju da su koristi ranog otkrivanja i liječenja manje od troška redovitog testiranja populacije i liječenja. Uz to, velik je rizik pretjeranog liječenja i predoziranja pacijenata kod kojih se nikad ne bi javili simptomi, a moguć je razvoj štetnih nuspojava na terapiju. (93) Trenutno, nema univerzalnih preporuka za provođenje probira na supkliničku

hipotireozu, iako bi visokorizične skupine poput trudnica, starijih osoba i simptomatskih bolesnika mogle imati koristi od ciljanog testiranja, prepoznavanja i liječenja bolesti. Američka pedijatrijska akademija preporučuje redovitu provjeru serumskih TSH, T3 i T4 kod djece sa sindromom Down. (94) Također, novorođenački probir na kongenitalnu hipotireozu provodi se u rodilištu.

8. Liječenje

Zlatni standard za liječenje hipotireoze je hormonska nadomjesna terapija levotiroksinom, sintetičkim hormonom štitnjače, kemijski identičnom T4. (95) U liječenju klinički manifestne hipotireoze, sa sniženim fT4, početna doza iznosi 1,6 mikrograma po kilogramu dnevno. Niže početne doze od 12,5 do 25 mikrograma dnevno uz postepeno povišenje doze preporučene su kod starijih pacijenata te pacijenata s kardiovaskularnim komorbiditetima. Kontraindikacije su preosjetljivost na neku od djelatnih tvari, neliječena adrenokortikalna ili pituitarna insuficijencija i tireotoksikoza, akutni infarkt miokarda, miokarditis ili pankarditis. (39)

Nadomjesnu terapiju levotiroksinom nužno je dobro titrirati kako bi se izbjegao nastanak jatrogene hipertireoze. Nakon postignute optimalne terapijske doze provodi se periodična evaluacija serumskog TSH svakih 6 - 12 mjeseci. (96) Nerijetko disfunkcija štitnjače progredira s vremenom i neophodno je povisiti dozu terapije. Kad razina TSH duže vremena ostaje stabilna i postiže se niskim dozama lijeka, postupno se smanjuje doza lijeka i ponavlja testiranje. Na taj se način provjerava je li supklinička hipotireoza stabilna i stalna ili je došlo do poboljšanja i postizanja ravnoteže hormona štitnjače. (50)

Postoji li potreba za liječenjem svih pacijenata sa supkliničkom hipotireozom ostaje nedoumica. (97) Općenita je praksa započeti liječenje pri vrijednostima TSH višim od 10 mIU/L. Kod vrijednosti između 4,5 i 10 savjetuje se ne započinjati s rutinskom terapijom, nego pacijente pratiti 6 - 12 mjeseci i postupiti sukladno kliničkoj slici. Zaključak danske studije bio je da pacijenti sa supkliničkom hipotireozom ne prijavljuju simptome češće od eutireoidnih ispitanika, što upućuje da je potrebno staviti

naglasak na konkomitantne bolesti i tako otkloniti moguće simptome umjesto rutinski liječiti levotiroksinom. (66)

U pravilu, liječenje se započinje kod simptomatskih pacijenata mlađih od 70 godina, trudnica zbog mogućih komplikacija, pojedinaca sa simptomatskom gušom, visokim kardiovaskularnim rizikom, pozitivnim anti-TPO protutijelima i žena s ovulatornom disfunkcijom i infertilnosti. (97) Poseban oprez treba primijeniti kod pacijenata s tahikardijama, fibrilacijom atrijske, zatajenjem srca, anemijom, anginom pektoris i izraženijim rizikom za nastanak fraktura (osteoporoza, kronična terapija steroidima ili antiepilepticima) zbog potencijalnih nuspojava i pogoršanja primarne bolesti. (96)

Kod starijih osoba supklinička hipotireoza pokazala se kao zaštitni čimbenik u kardiovaskularnim bolestima. (97) Stoga terapiju ne treba započinjati ukoliko vrijednosti TSH ne prelaze 10 mIU/L. Nadalje, započinje se s vrlo niskim dozama (12,5 - 25 µg/dan) i postupno povisuje uz praćenje mogućih kardiovaskularnih komorbiditeta. Doza se može povisiti svakih 6 - 8 tjedana. U starijoj populaciji metabolizam lijeka je sporiji pa su i niske doze obično dovoljne. Ciljane vrijednosti TSH kod pacijenata između 60 i 75 godina iznose 3 - 4 mIU/L, a kod pacijenata starijih od 75 godina 4 - 6 mIU/L. (50)

Kod trudnica poželjno je znati vrijednosti TSH prije trudnoće za usporedbu, a terapiju treba započeti pri razini TSH iznad 2,5 - 3 mIU/L uz prisutnost protutijela. (99) Početna doza iznosi oko 2,0 µg/kg. Dnevna potreba za jodom u žena generativne dobi iznosi 150 µg. Tijekom trudnoće i dojenja zbog intenzivnijeg metabolizma, potrebno je dnevne doze povisiti na 250 µg. (100) Uzimanje suplemenata kalcija i željeza uz levotiroksin treba izbjegavati kako ne bi utjecali na apsorpciju terapije. (50)

Liječenje djece i adolescenata ne pokazuje značajne prednosti. Naime prema provedenim istraživanjima, liječenjem ne dolazi do pozitivnih utjecaja na rast,

izgradnju kosti, niti se prevenira progresija bolesti. (101) Pri tome, američke studije pokazuju da čak 12,5 % djece uzima previsoke doze hormona. (102) Stoga nije preporučeno rutinsko liječenje, već pri vrijednostima TSH višim od 10, ako dijete prijavljuje simptome, posebice u pitanju guše ili zaostatka u razvoju, ako dijete ima pozitivna protutijela ili ako postoji rizik za progresiju bolesti (103)

Oko 2,6 % pacijenata godišnje sa supkliničkim oblikom hipotireoze bez pozitivnih anti-TPO protutijela te 4,6 % s pozitivnim protutijelima progredira u klinički manifestan oblik hipotireoze. Zato je potrebno barem jednom godišnje učiniti pretragu TSH te educirati pacijente da prepoznaju i prijave potencijalne simptome hipotireoze. (104)

8.1. Komplikacije liječenja

Kod 40 % pacijenata s hipotireozom zabilježeno je prekomjerno propisivanje i upotreba terapije. (95) Također, 40 % pacijenata ne postiže optimalne terapijske vrijednosti TSH uz primijenjenu terapiju. (105) Uzrok tome može biti razlika u apsorpciji levotiroksina, koji je nužno uzimati na tašte 30 do 60 minuta prije obroka ili 3 do 4 sata nakon konzumacije hrane ili pića. (96) U slučaju da se koriste drugi lijekovi moguće su interakcije i promjene u djelovanju terapije, ali i štetni učinci. Zbog farmakokinetički dugog poluvremena, potrebno je i do 6 tjedana kako bi se stabiliziralo stanje. Tijekom tog razdoblja, pacijenti i dalje mogu imati simptome pa je nužno upozoriti ih na to. Istraživanja nisu pokazala značajne razlike u nuspojavama između starijih bolesnika liječenih levotiroksinom zbog supkliničke hipotireoze i onih liječenih placeboom. (106)

8.2. Nuspojave levotiroksina

Levotiroksin može izazvati nuspojave, naročito ako se ne uzima optimalna doza. Nuspojave mogu zahvatiti gotovo sve organske sustave. Pacijenti često prijavljuju neželjene pojave poput boli u prsima, nedostatka zraka, ubrzanog kucanja srca, a postoji i rizik od nastanka atrijske fibrilacije. Tipične nuspojave su i nesаница, anksioznost, gubitak na tjelesnoj masi uz proljeve i povraćanje. Na koži se može javiti osip, a primijećeno je i pojačano opadanje kose. Kod žena postoji rizik nastanka poremećaja u menstrualnom ciklusu. (107)

9. Zaključak

Iako je supklinička hipotireoza relativno čest klinički problem, smjernice za liječenje i dalje ostaju nejasne i nerijetko su predmet rasprave. Definiranje referentnih vrijednosti za klasifikaciju poremećaja nezahvalan je posao zbog geografskih, prehrambenih, okolišnih i individualnih razlika, ali i zbog primjene drugačijih metoda testiranja u laboratoriju. Simptomi nisu očiti, a ako se manifestiraju, nespecifični su i mogu se pojaviti i u eutireoidnoj populaciji. To značajno otežava dijagnostiku i liječenje. Odluka o liječenju nije jednostavna i nužno je svakom pacijentu pristupiti individualno. Premda se radi o pretežito asimptomatskom stanju, sa sobom nosi određene zdravstvene rizike na koje treba obratiti pozornost u terapijskom pristupu. Liječenje se općenito preporučuje za osobe s razinama TSH iznad 10 mIU/L, one sa simptomatskom bolešću ili one s pozitivnim protutijelima na štitnjaču. Svima ostalima savjetuje se pristupiti konzervativnije, posebice starijim osobama. Redovito praćenje pacijenta i prilagodba terapije ključni su za dobru kontrolu bolesti. Daljnja istraživanja neophodna su za bolje razumijevanje stanja i potrebe za terapijom.

10. Zahvale

Zahvaljujem mentoru, prof. dr. sc. Draženu Huiću na susretljivosti, pomoći i stručnom vodstvu prilikom pisanja diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem obitelji na razmijevanju, strpljenju i bezuvjetnoj podršci tijekom cijelog školovanja.

Zahvaljujem se prijateljima i kolegama na savjetima i potpori.

11. Literatura

1. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2019;322(2):153-160.
2. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988-1028.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160: 526–34.
4. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215-28.
5. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):203-21.
6. Gupta V, Lee M. Central hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(Suppl 2):S99-S106.
7. Castanet M, Marinovic D, Polak M, Léger J. Epidemiology of thyroid dysgenesis: the familial component. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(4):231-7.
8. Fanghänel J, Giebel J, Koppe T, Mieke B, Splieth C, Kocher T, Weingärtner J, Kubein-Meesenburg D. Caput, cranium, glava i vrat, collum. U: Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R, ur. *Waldeyerova anatomija čovjeka*. 1. hrvatsko izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 178-355.
9. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Glandulae endocrinae, žlijezde s unutarnjim izlučivanje. U: Krmpotić-Nemanić J, Marušić A, ur. *Anatomija čovjeka*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 392-394.
10. Guyton AC, Hall JE. Metabolički hormoni štitnjače. U: Guyton AC, Hall JE, ur. *Medicinska fiziologija*. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 951-963.
11. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;458:6-15.
12. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94(2):355-82.

13. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26(6):296-309.
14. Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biol Reprod*. 2018;99(5):907-921.
15. Šarčević B, Damjanov I, Pešutić-Pisac V. Bolesti endokrinog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. *Patologija*. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 659-696.
16. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-1562.
17. Kim YA, Park YJ. Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;29(1):20-9.
18. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7(6):481-93.
19. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 ;87(2):489-99.
20. Crisafulli G, Aversa T, Zirilli G, Pajno GB, Corica D, De Luca F, Wasniewska M. Subclinical Hypothyroidism in Children: When a Replacement Hormonal Treatment Might Be Advisable. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:109.
21. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med*. 2005;165(21):2460-6.
22. Mendes D, Alves C, Silverio N, Batel Marques F. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J*. 2019;8(3):130-143.
23. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(5):593-602.
24. Harrar S, Mhirig I, El Alaoui Boufares Y, Bouchehboun A, Bounani F, Aboulmakarim S. Lipid Profile Perturbations Associated With Subclinical Hypothyroidism: A Descriptive Study. *Cureus*. 2024;16(4):e58181.
25. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1533-8.

26. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, Braverman LE. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3221-6.
27. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):765-9.
28. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med.* 2001;344(23):1743-9.
29. Pedersen IB, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(1):36-42.
30. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, Wilson SG, O'Leary PC, Walsh JP. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1554-62.
31. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4575-82.
32. Kostecka-Matyja M, Fedorowicz A, Bar-Andziak E, Bednarczuk T, Buziak-Bereza M, Dumnicka P, Górska M, Krasnodębska M, Niedźwiedzka B, Pach D, Ruchała M, Siewko K, Solnica B, Sowiński J, Szlachowska M, Trofimiuk-Müldner M, Wachowiak-Ochmańska K, Hubalewska-Dydejczyk A. Reference Values for TSH and Free Thyroid Hormones in Healthy Pregnant Women in Poland: A Prospective, Multicenter Study. *Eur Thyroid J.* 2017;6(2):82-88.
33. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997;18(3):404-33.
34. Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(1):100-5.
35. Chikunguwo S, Brethauer S, Nirujogi V, Pitt T, Udomsawaengsup S, Chand B, Schauer P. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3(6):631-5; discussion 635-6.
36. Mantzoros, C. S., Ozata, M., Negrao, A. B., Suchard, M. A., Ziotopoulou, M., Caglayan, S., Elashoff, R. M., Cogswell, R. J., Negro, P., Liberty, V., Wong, M. L., Veldhuis, J., Ozdemir, I. C., Gold, P. W., Flier, J. S., & Licinio, J. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-

- deficient subjects: Evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *JCEM*. 2001;86(7):3284-3291.
37. Hennessey JV, Espaillat R. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. *Int J Clin Pract*. 2015;69(7):771-82.
 38. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411):793-803.
 39. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Euthyrox - Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC). Ažurirano [24.03.2023]. Dostupno na: [<https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Euthyrox-SmPC.pdf>]
 40. Mahmoud I, Colin I, Many MC, Deneff JF. Direct toxic effect of iodide in excess on iodine-deficient thyroid glands: epithelial necrosis and inflammation associated with lipofuscin accumulation. *Exp Mol Pathol*. 1986;44(3):259-71.
 41. Sharma RB, Alegria JD, Talor MV, Rose NR, Caturegli P, Burek CL. Iodine and IFN-gamma synergistically enhance intercellular adhesion molecule 1 expression on NOD.H2h4 mouse thymocytes. *J Immunol*. 2005;174(12):7740-5.
 42. Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M. Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1992;127(6):520-5.
 43. Nizri E, Irony-Tur-Sinai M, Lory O, Orr-Urtreger A, Lavi E, Brenner T. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *J Immunol*. 2009;183(10):6681-8.
 44. Schmeltz LR, Blevins TC, Aronoff SL, Ozer K, Leffert JD, Goldberg MA, Horowitz BS, Bertenshaw RH, Troya P, Cohen AE, Lanier RK, Wright C 4th. Anatabine supplementation decreases thyroglobulin antibodies in patients with chronic lymphocytic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):E137-42.
 45. Bechtold DA, Loudon AS. Hypothalamic thyroid hormones: mediators of seasonal physiology. *Endocrinology*. 2007;148(8):3605-7.
 46. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguzzo V, Lambiase A, Artico M, de Vincentiis M, Greco A. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020;19(10):102649.
 47. Jukić T, Stanišić J, Petric V, Kusić Z. RADIOAKTIVNI JOD-131 ILI KIRURŠKI ZAHVATU LIJEČENJU GRAVESOVE HIPERTIREOZE. *Liječnički vjesnik*. 2010;132(11-12):355-360.
 48. Vaiman M, Nagibin A, Hagag P, Kessler A, Gavriel H. Hypothyroidism following partial thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(1):98-100.

49. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Terapija u onkologiji. U: Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A, ur. Klinička onkologija, 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 48-109.
50. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29(1):76-131.
51. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379(9821):1142-54.
52. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T. Endocrine involvement in systemic amyloidosis. *Endocr Pract.* 2010;16(6):1056-63.
53. Muñoz Moreno D, Miguélez González M, González Fernández L, Percovich Hualpa JC. A review of systemic infiltrative diseases and associated endocrine diseases. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2021;68(5):312-320.
54. Gosi SKY, Nguyen M, Garla VV. Riedel Thyroiditis. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Mar–.
55. Hennessey JV. Subacute Thyroiditis. 2018 Jun 12. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.
56. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005;118(7):706-14.
57. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:521.
58. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1991;325(9):599-605.
59. Anker GB, Lønning PE, Aakvaag A, Lien EA. Thyroid function in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998;58(2):103-7.
60. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(4):286-95.
61. Ikegami K, Refetoff S, Van Cauter E, Yoshimura T. Interconnection between circadian clocks and thyroid function. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(10):590-600.
62. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(8):466-75
63. Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, Heath C, Sheppard M, Franklyn J, Hobbs FD. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3623-32.

64. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*. 2004;292(21):2591-9.
65. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2556-2565.
66. Carlé A, Karmisholt JS, Knudsen N, Perrild H, Thuesen BH, Ovesen L, Rasmussen LB, Pedersen IB. Does Subclinical Hypothyroidism Add Any Symptoms? Evidence from a Danish Population-Based Study. *Am J Med*. 2021;134(9):1115-1126.
67. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Andersen S, Laurberg P. Hypothyroid Symptoms Fail to Predict Thyroid Insufficiency in Old People: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Med*. 2016;129(10):1082-92.
68. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid*. 2007;17(7):625-30.
69. Suh S, Kim DK. Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(3):246-51.
70. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*. 2004;24(1):1-13.
71. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1152–59.
72. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Ikram MA, Blum MR, Collet TH, Bakker SJ, Dehghan A, Drechsler C, Luben RN, Hofman A, Portegies ML, Medici M, Iervasi G, Stott DJ, Ford I, Bremner A, Wanner C, Ferrucci L, Newman AB, Dullaart RP, Sgarbi JA, Ceresini G, Maciel RM, Westendorp RG, Jukema JW, Imaizumi M, Franklyn JA, Bauer DC, Walsh JP, Razvi S, Khaw KT, Cappola AR, Völzke H, Franco OH, Gussekloo J, Rodondi N, Peeters RP; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2181-91.
73. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):23-8.
74. Tng EL. The debate on treating subclinical hypothyroidism. *Singapore Med J*. 2016;57(10):539-545.
75. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Völzke H. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):828-34.
76. Lorini R, Gastaldi R, Tragghiai C, Perucchin PP. Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2003 Dec;1 Suppl 2:205-11; discussion 211.

77. Harel L, Prais D, Uziel Y, Mukamel M, Hashkes P, Harel G, Amir J, Monselise Y, Press J. Increased prevalence of antithyroid antibodies and subclinical hypothyroidism in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(1):164-6.
78. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21(10):1081-125.
79. La Franchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 2005;15:60 -71
80. Glinoe D 1997 The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 18:404 -433
81. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995;16:686-715
82. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, et al. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007;167:1533-8.
83. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 4890-7.
84. Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin Chem* 2006;52: 104-11.
85. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988-1028.
86. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2015;162(9):641-50.
87. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
88. T. Rago, V. Cantisani, F. Ianni, L. Chiovato, R. Garberoglio, C. Durante, A. Frasoldati, S. Spiezia, R. Farina, G. Vallone, A. Pontecorvi, P. Vitti, Thyroid ultrasonography reporting: consensus of Italian Thyroid Association (AIT), Italian Society of

- Endocrinology (SIE), Italian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology (SIUMB) and ultrasound chapter of Italian Society of Medical Radiology (SIRM). *J. Endocrinol. Investig.* 2018;41(12):1435–1443
89. Tariq A, Wert Y, Cheriya P, Joshi R. Effects of long-term combination LT4 and LT3 therapy for improving hypothyroidism and overall quality of life. *South Med J.* 2018;111(6):363- 369.
 90. Fitzgerald PA. Endocrine disorders. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment.* New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018:1119-1124.
 91. Orlander PR. Hypothyroidism [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/122393-overview#a4>. Accessed May 20, 2024.
 92. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, Smith SA, Daniels GH, Cohen HD. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1573-5.
 93. Institute of Medicine (US) Committee on Medicare Coverage of Routine Thyroid Screening. Medicare Coverage of Routine Screening for Thyroid Dysfunction. Stone MB, Wallace RB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2003.
 94. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2001;107(2):442-9.
 95. de Carvalho GA, Paz-Filho G, Mesa Junior C, Graf H. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(6):R231-R244.
 96. Simon C, Weidman-Evans E, Allen S. Subclinical hypothyroidism: To treat or not to treat? *JAAPA.* 2020;33(5):21-26.
 97. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: consensus or conundrum? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(4):410-2.
 98. Cooper DS. Thyroid disease in the oldest old: the exception to the rule. *JAMA.* 2004;292(21):2651-4.
 99. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2587-91.
 100. Soldin OP. Thyroid function testing in pregnancy and thyroid disease: trimester-specific reference intervals. *Ther Drug Monit.* 2006;28(1):8-11.
 101. Aijaz NJ, Flaherty EM, Preston T, Bracken SS, Lane AH, Wilson TA. Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effects on or off thyroxin. *BMC Endocr Disord.* 2006;6:2.

102. Eyal O, Blum S, Mueller R, Smith FO, Rose SR. Improved growth velocity during thyroid hormone therapy in children with Fanconi anemia and borderline thyroid function. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(5):652-6.
103. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-751.
104. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(1):65-71.
105. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):533-40.
106. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2534-2544.
107. Eghtedari B, Correa R. Levothyroxine. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539808/>

12. Životopis

Rođena sam 1999. godine. Pohađala Osnovnu školu "Ivan Benković" u Dugom Selu, a zatim Srednju školu "Dugo Selo" smjer opća gimnazija. Nakon toga upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.