

Prevalencija bolesti štitnjače u bolesnika s celijakijom

Brkić, Jure

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:609862>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-07**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Jure Brkić

**Prevalencija bolesti štitnjače u
bolesnika s celijakijom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom Doc. dr. sc. Silvije Čuković-Čavke i predan na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

Kratice:

anti-tTg – antitijela na tkivnu transglutaminazu, engl. anti-transglutaminase antibodies

CD4 – stanični diferencijacijski antigeni, engl. cluster of differentiation 4

EMA – endomizijska protutijela, engl. endomysial antibodies

IgA, IgG – imunoglobulini A i G

NCGS – necelijakična osjetljivost na gluten, engl. non-celiac gluten sensitivity

NHL – ne-Hodgkinov limfom, engl. non-Hodgkin lymphoma

PBC – primarna bilijarni kolangitis, engl. primary biliary cholangitis

T₃ – trijodtironin, hormon štitnjače

T₄ – tiroksin, hormon štitnjače

TRAb – tireotropin povezana protutijela, engl. thyrotropin-related antibodies

TSH – tireoidni stimulirajući hormon

WA – alergija na pšenicu, engl. wheat allergy

WGO – Svjetska gastroenterološka organizacija, engl. World Gastroenterology Organization

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod	3
2. Hipoteza	9
3. Ciljevi rada.....	10
4. Ispitanici i metode.....	11
5. Rezultati	13
6. Rasprava	15
7. Zaključci	19
8. Zahvale.....	20
9. Literatura	21
10. Životopis	26

Sažetak

Prevalencija bolesti štitnjače u bolesnika s celijakijom

Jure Brkić

Uvod: Celijakija je imunološki posredovana sistemska bolest koja se javlja u genetski predisponiranim osobama. Uzrokovana je abnormalnom reakcijom sluznice na bjelančevinu iz pšenice, ječma i raži, gluten. Bolest se očituje obilnim, učestalim stolicama, malapsorpcijom, umorom i gubitkom tjelesne težine. Dokazuje se kliničkim pregledom, nalazom protutijela, histološkim nalazom atrofije sluznice crijeva i odgovorom na prehranu bez glutena. Celijakija se češće pojavljuje uz neke druge bolesti, poglavito autoimune bolesti poput dijabetesa i autoimunih bolesti štitnjače.

Cilj: Utvrditi broj osoba s bolestima štitnjače u našem uzorku bolesnika oboljelih od celijakije.

Metode: Retrospektivna, presječna studija na 203 bolesnika s celijakijom liječenih u KBC-u Zagreb u razdoblju od 01.01.2013 do 01.01.2019 i zbirna analiza podataka uključujući dob, spol i patološke promjene štitnjače.

Rezultati: 165 žena i 38 muškaraca, prosječne dobi 39,4 godine, rasponom dobi od 20 do 80 godina, sa dijagnosticiranom celijakijom. Kod 11 osoba je pronađena patologija štitnjače, 7 osoba s hipotireozom i prevalencijom od 3.45% (95% CI 1.68 – 6.95), 6 osoba sa Hashimotovim tireoiditisom i prevalencijom od 2.95% (95% CI 1.36 – 6.29), 1 osoba sa tireoidektomijom i 1 osoba sa tumorom štitnjače (Tm. folliculare gl. thyreoidae l. dex.). Nije pronađena niti jedna osoba sa hipertireozom ili sa Gravesovom (Basedowljevom) bolesti.

Zaključak: Pronađeno je 11 osoba sa bolestima štitnjače, prevalencija bolesti štitnjače u našem uzorku bolesnika s celijakijom iznosi 5.42% (95% CI 3.05 – 9.44).

Ključne riječi: celijakija, štitnjača, autoimuna bolest, prevalencija.

Summary

Prevalence of thyroid disease in patients with celiac disease

Jure Brkić

Introduction: Celiac disease is an immune-mediated systemic disease that occurs in genetically predisposed individuals. It is caused by an abnormal reaction of intestinal mucosa to gluten, protein found in wheat, barley and rye. Disease is manifested by abundant, frequent stools, malabsorption, fatigue and weight loss. It is diagnosed by clinical examination, antibody testing, histological findings of the atrophy of the intestinal mucosa and the response to gluten-free diet. Celiac disease is often occurring with some other pathological conditions, especially autoimmune diseases such as diabetes and autoimmune thyroid disease.

Aim: To determine the number of people with thyroid disease in our sample of patients diagnosed with celiac disease.

Methods: A retrospective, cross-sectional study of 203 patients, conducted in the period from 01.01.2013 to 01.01.2019 and summary data analysis including age, gender and documented pathological changes of the thyroid gland.

Results: 165 women and 38 men, the average age of 39.4 years, age ranging from 20 to 80 years, with diagnosed celiac disease. Thyroid pathology was found in 11 people, 7 people with hypothyroidism and a prevalence of 3.45% (95% CI 1.68 – 6.95), 6 people with Hashimoto's thyroiditis and a prevalence of 2.95% (95% CI 1.36 – 6.29), 1 person with thyroidectomy and 1 person with thyroid tumor (Tm. Folliculare gl. Thyreoideae L. Dex.). No person was found with hyperthyroidism or with Graves (Basedow's) disease.

Conclusion: 11 people were found with thyroid diseases, the prevalence of thyroid disease in our group of patients with celiac disease is 5.42% (95% CI 3.05 – 9.44).

Keywords: celiac disease, thyroid gland, autoimmunity, prevalence.

1. Uvod

Celijakija je kronična, autoimuna bolest koja zahvaća tanko crijevo u genetski predisponiranih pojedinaca. Uzrokovana je prehranom koja sadrži gluten, sastojak endosperme zrna velikih žitarica poput pšenice, ječma i raži. Dijelovi glutena, prolamini, u genetski predisponiranih osoba izazivaju upalni odgovor sluznice crijeva. Smatra se da izraz celijakija potječe iz Grčke kada je grčki liječnik Areteus 250 godina prije Krista opisao slučaj osobe sa simptomima malapsorpcije i proljeva (grčki riječi "koiliakos" - "abdominalni") (1). Celijakija je prvi put detaljnije klinički opisana 1888. godine, kada je Samuel Gee, liječnik dječje bolnice u Londonu, naveo da se uz posebnu prehranu može doći do poboljšanja simptoma (2). Prema Samuelu Gee-u i liječniku koji je naglasio malnutriciju i zastoj u rastu kao dio kliničke slike celijakije Christianu Herteru, celijakija je bila najprije poznata kao Gee-Herterova bolest (3). Sam uzrok bolesti nije bio otkriven i liječenje se zbog toga pokušavalo uskraćivanjem i uvođenjem raznih namirnica poput banana koje je popularizirao pedijatar iz SAD-a Sydney V. Haas 1924.godine objavivši rezultate o bolesnicima koji su uspješno liječeni sa posebnom dijetom koja se bazirala na bananama (1). Tek je Nizozemski pedijatar William Dicke kroz razgovor sa obiteljima djece oboljelih od celijakije i mjerenjem apsorpcije masti u stolici došao do hipoteze o dijeti koja se bazira na izbjegavanju žitarica (3).

Uz celijakiju razlikujemo i ostale imunološke poremećaje povezane sa konzumacijom glutena, alergiju na pšenicu (WA) i necelijačna osjetljivost na gluten (NCGS) (4). Trenutna istraživanja govore da je globalna prevalencija celijakije oko 1% iako se procjenjuje da je broj osoba oboljelih od celijakije puno veći (5) i da se prevalencija celijakije značajno povećala u zadnjih 20 godina (6). Kako su se prva istraživanja o prevalenciji celijakije odvijala na području Sjeverne Amerike i Europe smatralo se da je celijakija bolest koja se javlja samo kod osoba bijele rase, međutim istraživanja koja su uključivala Afroamerikance su ustanovila da je prevalencija slična (7). Također, istraživanja provedena u Kini govore o celijakiji kao čestoj bolesti i navode potrebu za daljnjim istraživanjem te bolesti (8). U istraživanju provedenom na područjima Sjeverne Indije se navodi da celijakija nije rijetka bolest na područjima u kojima se konzumiraju proizvodi od pšenice (9). Prema podacima Svjetske gastroenterološke organizacije (WGO) prevalencija celijakije u Hrvatskoj je

1:519 (10). Najvažniji patofiziološki poremećaj u celijakiji je oštećenje sluznice tankog crijeva i stoga je jedan od ključnih koraka u definiranju celijakije bio rad britanskog liječnika Johna Paulleya 1954. godine koji je detaljno opisao atrofiju viloznih resica i druge patološke promjene sluznice koje je uočio u uzorcima tankog crijeva u bolesnika sa steatorejom (11). Glavni uzrok oštećenja sluznice je pojačana aktivnost T-limfocita, preciznije CD4+ pomoćnih limfocita koji izlučivanjem proupalnih citokina uzrokuju oštećenje tkiva. U dijagnostici se koristi biopsija sluznice tankog crijeva, uzeta tijekom perioda konzumiranja glutena, serološki testovi u kojima se mjere vrijednosti endomizijskih protutijela (EMA) i/ili protutijela na tkivnu transglutaminazu (Anti-tTG) (12). Serološki testovi su izrazito pouzdani i njihova se specifičnost kreće oko 98% za endomizijska protutijela i 95-99% za protutijela na tkivnu transglutaminazu (13). Također se ponekad utvrđuju HLA haplotipi, HLA DQ2 i HLA DQ8, zbog povezanosti HLA polimorfizma sa rizikom obolijevanja od celijakije (14). Negativni HLA test isključuje celijakiju kao moguću dijagnozu.

Aktualne smjernice preporučaju pacijente testirati na tkivnu transglutaminazu (Anti-tTG), i odrediti ukupnu razinu IgA (10). Sugerira se da je visoka razina Anti-tTg protutijela, 10 puta više od normalnih vrijednosti, potvrđena sa pozitivnim EMA protutijelima u djece sa klasičnim simptomima dostatna za dijagnozu celijakije bez biopsije sluznice tankog crijeva, ako je potvrđena i genetska podloga te registriran klinički odgovor na bezglutensku dijetu (15). Međutim danas se nakon pozitivne serologije pristupa biopsiji i time postavlja konačna dijagnoza celijakije. Kod negativnih testova na protutijela ili niske razine protutijela potrebno je napraviti biopsiju sluznice tankog crijeva (10). Promjene na sluznici se obilježavaju prema Marsh klasifikaciji koja opisuje stadij 0 kao sluznicu bez infiltracije, stadij 1 kao normalnu arhitekturu sluznice sa značajnom limfocitnom infiltracijom epitela resica (više od 25 limfocita na 100 enterocita), stadij 2 kao intraepitelnu limfocitozu uz hiperplaziju kripte i Stadij 3 kao sve prije navedeno uz atrofiju resica (16) (17).

Celijakija se kao bolest može javiti u bilo kojoj dobi, zahvaća oba spola iako češće pogađa žene (18). Klinički simptomi mogu biti crijevni i izvancrijevni. Najčešći simptomi u probavnom sustavu su kronični proljevi sa masnim obilnim stolicama, napuhnutost i gubitak tjelesne težine (19). Izvan probavnog sustava, celijakija se

može prezentirati kao sideropenična anemija, umor, edemi, osteoporoza, epilepsija, periferna neuropatija, neplodnost i iritabilnost (20). Bolest se može javiti u klasičnom obliku sa najčešćim simptomima koji pomažu u bržoj dijagnostici ili u neklasičnom obliku i često ostati neprepoznati do kraja bolesnikova života. Bitno je razlikovati simptome celijakije izvan probavnog sustava od bolesti povezanih s celijakijom, najčešće autoimunih bolesti. Oko 15% bolesnika s celijakijom će tijekom života oboljeti od neke druge imunološki posredovane bolesti (21). Među bolestima koje se učestalije pojavljuju u bolesnika s celijakijom su bolesti jetre, neurološke, dermatološke, kardiološke i endokrinološke bolesti poput Addisonove bolesti, dijabetes melitusa i autoimunih bolesti štitnjače (22).

Bolesti štitnjače su najčešće uzrokovane autoimunim poremećajima koji snižavaju ili pojačavaju rad štitnjače, upalama štitnjače i tumorima. Uz nabrojane poremećaje prepoznamo i gušu ili strumu, kongenitalne bolesti štitnjače i bolesti štitnjače netiroidnog uzroka. Prema podacima iz literature, prevalencija bolesti štitnjače u općoj populaciji je između 2% i 8% (23). Zbog raznolike kliničke slike, liječnici su do 19. st. bolesti štitnjače opisivali kao zasebne bolesti poput miksedema ili kretinizma, kliničke slike hipotireoze i tek je britanski otorinolaringolog Felix Semon opisao oba stanja kao posljedicu nedostatne funkcije štitnjače (24). Prvu kliničku sliku hipertireoze je opisao engleski liječnik Caleb Hillier Parry koji je zabilježio slične simptome, gušu, egzoftalmus, palpitacije i anksioznost, kod 5 pacijenata (25). Irski kirurg Robert James Graves 1833. godine i njemački liječnik Adolph von Basedow 1840. godine detaljnije opisuju kliničku sliku bolesti nadodajući simptome poput nemira, mršavljenja i proljeva (24). Kanadski liječnik William Osler pretpostavlja da je uzrok simptoma Gravesove bolesti poremećena funkcija štitnjače koja izlučuje previše tvar a američki liječnik Charles Horace Mayo za pojačanu aktivnost štitnjače uvodi pojam hipertireoza (24).

Autoimune bolesti štitnjače su česti poremećaji štitne žlijezde koji najčešće zahvaćaju žene srednje i starije životne dobi. Ovisno o tome je li rad žlijezde pojačan ili snižen te prema razini hormona štitnjače u krvi razlikujemo hipotireoidizam ili sniženu aktivnost štitnjače sa sniženom razinom hormona štitnjače T₃ trijodtironina i T₄ tiroksina uz povišenu razinu hormona TSH tireotropina

(tireoidnog stimulirajućeg hormona) te hipertireoidizam ili pojačanu aktivnost štitnjače sa povišenom koncentracijom hormona T_3 i T_4 i sniženom koncentracijom TSH . Ukoliko je unos joda zadovoljavajući, navodi se da je najčešći uzrok hipotireoidizma Hashimotov tireoiditis, koji se u pacijenata može prikazati kao umor, suhoća kože, konstipacija, grčevi u mišićima i povećana osjetljivost na hladnoću (25). Smatra se da je Hashimotov tireoiditis možda i najčešća autoimuna bolest i jedan od najučestalijih endokrinih poremećaja (26). Dijagnosticira se uz pomoć kliničke slike, određivanjem razine hormona i protutijela na tireoidnu peroksidazu (anti-TPO) Kao terapija se koristi sintetska forma hormona tiroksina, levotiroksin (L-tiroksin) i povremeno se kontrolira koncentracija hormona štitnjače u krvi.

Najčešći uzrok hipertireoze je Basedowljeva (Gravesova) bolest, autoimuna bolest štitnjače u kojoj protutijela (tireotropin povezana protutijela - TRAb) potiču štitnjaču na pojačano lučenje hormona (27). Navodi se da je globalna prevalencija Gravesove bolesti od 0,5% do 2% svjetske populacije (28). Klinička se slika najčešće prezentira kao suprotnost hipotireoidizmu te uključuje smanjenu toleranciju na toplinu, povećanje štitnjače, gubitak tjelesne mase unatoč pojačanom apetitu, poremećaje menstrualnog ciklusa, nesanicu, znojenje, dijareju, neregularni srčani ritam, uznemirenost, mišićnu slabost i u 50% slučajeva patološke poremećaje oka i orbite poput egzoftalmusa (29). Poput Hashimotovog tireoiditisa, dijagnosticira se uz pomoć kliničke slike i određivanjem koncentracije hormona štitnjače T_3 i T_4 i hormona TSH u krvi. Kod povećane štitnjače je moguće napraviti i ultrazvuk kako bi se točnije moglo utvrditi o kojim se točno promjenama na štitnjači radi. Postoje tri terapijske mogućnosti liječenja Gravesove bolesti : uzimanje tionamida, korištenje radioaktivne jodne terapije ili kirurška operacija (29). Također se mogu uzimati beta blokatori koji ometaju djelovanja hormona štitnjače na periferiji. Idiopatski miksedem se uz Hashimotov tireoiditis i Gravesovu bolest navodi kao jedna od tri najčešće bolesti štitnjače sa autoimunom etiologijom i za koje se smatra da su povezane sa celijakijom(30).

Guša ili struma je pojam koji označava povećanu štitnjaču. Ukoliko nije uzrokovana poremećajem rada štitnjače, autoimunom bolesti, upalom ili tumorom govori se o eutireotičnoj, običnoj ili netoksičnoj guši. Ovisno o učestalosti dijelimo je

na endemsku, koja se pojavljuje u područjima s nedovoljno joda i sporadičnu u područjima s dovoljno joda. Premda je endemska guša danas rijetka pojava, na početku 20-og stoljeća se još uvijek opisivala kao jedan od najvećih medicinskih problema stanovništva (31). Taj status bolesti je imala sve do otkrića da se element koji nedostaje može unositi kroz svakodnevnu namirnicu, jodirajući kuhinjsku sol (32). Dijagnoza guše se obično postavlja isključujući ostale bolesti štitnjače poput autoimunih bolesti, upala i tumora. Povećanja štitnjače predstavljaju veliki problem, prema literaturi oko 5% žena i 1% muškaraca imaju palpabilne čvorove štitnjače (33), a ultrazvuk visoke rezolucije otkriva čvorove na štitnjači kod 19% do 68% nasumično odabranih pojedinaca (34). Izuzetno je važno detaljno pregledati svako povećanje štitnjače, cijele ili u obliku čvorova jer se u 7% do 15% slučajeva radi o tumoru štitnjače (33).

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo tumori štitnjače imaju povećanu incidenciju i stabilne trendove mortaliteta u zadnjih 15 godina i postotak novooboljelih muškaraca je oko 5,8% a žena oko 5,5% sa najvećom incidencijom između 45 i 69 godina (35), s tim da se u literaturi opisuje i prevalencija do 35% okultnih tumora štitnjače pronađenih na autopsijama u Finskoj (36). Razlikujemo folikularne adenome, hemangiome i teratome kao dobroćudne tumore i papilarne, folikularne, medularne i anaplastične karcinome kao zloćudne tumore štitnjače. Rjeđe se pojavljuju i lipomi, limfomi te metastaze drugih tumora. Papilarni karcinomi čine većinu novo dijagnosticiranih tumora štitnjače a slijede ih folikularni karcinomi iako se često na histološkim preparatima tumora štitnjače prolaze obje vrste karcinoma (37). Anaplastični karcinomi čine manje od 2% svih tumora štitnjače i njihova je prognoza, za razliku od papilarnih i folikularnih karcinoma, izrazito loša (37). Najčešće se prezentiraju u obliku čvora na vratu ili guše bez popratnih simptoma. Dijagnostika uključuje određivanje hormona štitnjače, ponekad scintigrafiju štitnjače koja prikazuje tople čvorove najčešće ne malignog uzroka poput folikularnog adenoma i hladne čvorove koji su važan indikator da se radi o karcinomu štitnjače. Ultrazvukom vođena citološka punkcija štitnjače je ključna u određivanju vrste tumora i postavljanju konačne dijagnoze (37). Prognoza ovisi o vrsti, veličini i tipu tumora te o dobi bolesnika, 10-o godišnje preživljenje se kreće od 98% do 99% kod bolesnika mlađih od 45 godina (37). Tumori štitnjače se liječe

odstranjivanjem tumorskog tkiva. Odstranjeno tkivo se analizira i u slučaju da je patohistološki potvrđena dijagnoza karcinoma odlučuje se na totalnu tireodektomiju. Nakon operacije se pristupa scintigrafiji cijelog tijela s radioaktivnim jodom koji se nakuplja isključivo u tkivu štitnjače i prikazuje moguće ostatke karcinoma koji se naknadno uklanjaju terapijskim dozama radioaktivnog joda (33).

2. Hipoteza

Celijakija se kao imunološki posredovana bolest već od ranije povezuje sa drugim autoimunim bolestima, pogotovo sa šećernom bolesti i autoimunim bolestima štitnjače (38). Detaljnijim istraživanjem patofiziologije imunoloških poremećaja otkrivene su i sličnosti u mehanizmu nastanka pojedinih imunološki povezanih bolesti. Još jedno saznanje koje učvršćuje tvrdnje o povezanosti celijakije s drugim imunološki posredovanim bolestima je činjenica da se HLA haplotipi B8 i DR3, koji su učestaliji u celijakiji, također pojačano pojavljuju u autoimunim bolestima štitnjače.

Međutim, nema preciznih preporuka i smjernica o traženju drugih autoimunih bolesti u bolesnika s celijakijom. Iako je celijakija u posljednje vrijeme sve više prepoznata kao jedna od učestalijih bolesti probavnoga sustava, sa sve više istraživanja koja se bave njezinim uzrocima, posljedicama i liječenjem, još uvijek se ne raspolaže s točnim brojkama o njejoj prevalenciji, te povezanosti sa drugim bolestima. Jedan od mogućih razloga je njezina široka klinička slika koja često nije prepoznata ili je zamijenjena kao dio neke druge patologije.

Hipoteza ovog rada jest da je učestalost bolesti štitnjače u kohorti bolesnika u KBC-u Zagreb sukladna sa podacima iz literature.

3. Ciljevi rada

Glavni cilj ovog rada je bio utvrditi broj osoba koje imaju poremećaj štitnjače u našem uzorku bolesnika sa dijagnosticiranom celijakijom i definirati pojedine entitete (autoimuna, hipertireoza, hipotireoza).

4. Ispitanici i metode

Istraživanje je bilo presječnog tipa, provedeno u Ambulanti za celijakiju odrasle dobi Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Podaci su prikupljeni analizom BIS sustava, pregledom medicinske dokumentacije pacijenata koji su se javljali u ambulantu za celijakiju u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 1. siječnja 2019. godine. Iz medicinske dokumentacije pacijenata analizirali su se sljedeći podaci: dob, spol, dijagnoza celijakije i moguća dijagnoza bolesti štitnjače.

Uzevši u obzir da je lokacija istraživanja Ambulanta za celijakiju i uz pretpostavku o glavnom razlogu dolaska pacijenata u navedenu ambulantu, u početnu pretragu bile su uključene sve osobe kod kojih se tijekom bilo kojeg trenutka dijagnostičkog postupka postavila opravdana sumnja na malapsorpciju sa simptomima celijakije. Dijagnoza celijakije postavljena je prema aktualnim smjernicama za dijagnostiku celijakije. Istraživanje je uključivalo i pacijente kojima je celijakija dokazana u nekoj drugoj zdravstvenoj ustanovi. Daljnjom pretragom se utvrdilo postoje li osobe čiji simptomi nisu uzrokovani isključivo konzumacijom glutena, ključnim pokretačem celijačne bolesti, te se detaljnim uvidom u prvobitne dijagnoze otkrilo da je kod 5 osoba stvarna dijagnoza necelijačna osjetljivost na gluten (NCGS). Na kraju, nakon još provjera da se negdje ne radi o mogućem dvostrukom ili krivom zapisu, dolazi se do brojke od 203 osobe kojima je postavljena dijagnoza celijakije, a pregledani su u ambulanti za celijakiju u prethodno navedenom periodu.

Nakon uvida u popis osoba oboljelih od celijakije, kod svake se osobe ponovo pregledavala dokumentacija i tražila moguća patologija štitne žlijezde. U obzir su dolazile autoimune bolesti poput Hashimotove ili Gravesove bolesti, idiopatski miksedom, liječene hipertireoze ili hipotireoze, opisane promjene poput čvorova te benigne i maligne tumorske promjene štitnjače. Također su zabilježeni mogući operativni zahvati na štitnoj žlijezdi poput parcijalne tireoidektomije ili totalne tireoidektomije. Sve promjene štitnjače su bile već prije dokazane i navedene u povijesti bolesti.

Prevalencija bolesti je izražena u postotcima te je bio izračunat 95% interval pouzdanosti. Podaci su analizirani korištenjem internetskog programa OpenEpi Version 3.01.

5. Rezultati

U razdoblju od 01.01.2013. do 01.01.2019. godine u Ambulanti za celijakiju odrasle dobi Kliničkog bolničkog centra Zagreb, evidentirano je 203 pacijenata kojima je postavljena dijagnoza celijakije. Radilo se o 165 žena i 38 muškaraca. Prosječna dob bolesnika je bila 39,4 godine, raspon dobi je bio od 20 do 80 godina. U našem uzorku bolesnika je kod 11 osoba pronađena bolest štitnjače, čime bi prevalencija bolesti štitnjače bila 5,42% (95% CI 3,05 – 9,44). Svih 11 osoba sa pronađenom patologijom štitnjače su bile ženskog spola, u podacima 38 muškaraca u našem uzorku nije pronađena niti jedna patologija štitnjače. Prosječna dob osoba sa bolestima štitnjače je bila 39,5 godina, raspon dobi je bio od 21 do 48 godina.

Najčešći poremećaj je bila hipotireoza koja je dokumentirana u 7 osoba sa prevalencijom od 3,45% (95% CI 1,68 – 6,95) (Tablica 1) . Iduća najčešća dijagnoza je bila Hashimotova bolest, zapisana kod 6 osoba sa prevalencijom od 2,95% (95% CI 1,36 – 6,29). Kod 1 osobe se radilo o folikularnom tumoru desnog režnja štitnjače (Tm. folliculare gl. thyroideae l. dex.) a 1 osoba je bila podvrgnuta tireoidektomiji. Prevalencija je jednaka i iznosi 0,49% (95% CI 0,08 – 2,73). Kod 3 osobe je uz Hashimotov tireoiditis zabilježena i hipotireoza, dok se kod 4 osobe hipotireoza navodi kao samostalna dijagnoza bez spominjanja Hashimotova tireoiditisa. Jedna osoba sa dijagnosticiranim tumorom štitnjače također ima zabilježenu hipotireozu . Pet osoba s hipotireozom se vodi kao Hypothyreosis sub therapiam. Eutireoza se navodi kod 1 osobe sa Hashimotovim tireoiditisom. Hipertireoza kao samostalna dijagnoza ili uz neki drugi poremećaj nije zabilježena kod niti jedne osobe. Također nije pronađen niti jedan pacijent s o Gravesovom bolešću.

Tablica 1: Prikaz pojedinih bolesti štitnjače u našem uzorku bolesnika s celijakijom

BOLESTI ŠTITNJAČE		
	ŽENE (N)	MUŠKARCI (N)
HASHIMOTOV TIREOIDITIS	6	-
HIPOTIREOZA	7	-
GRAVESOVA BOLEST	-	-
HIPERTIREOZA	-	-
TUMORI ŠTITNJAČE	1	-
OPERACIJE ŠTITNJAČE	1	-

6. Rasprava

Jedan od temeljnih elemenata u postupku postavljanja dijagnoze celijakije je otkrivanje komorbiditeta, osobito autoimunih bolesti. Razlog tome je činjenica da se kod osoba oboljelih od celijakije češće pojavljuju i druge autoimune bolesti nego kod osoba koje ne boluju od celijakije (38). Dapače, sličnosti u patofiziologiji nastanka i podudarnosti promjena na HLA sustavu, sa autoimunim bolestima došlo se do zaključka da bi se kod osobe koja je već zahvaćena jednom autoimunom bolesti mogla pojaviti i druga autoimuna bolest. Prema nekim istraživanjima, pretpostavlja se da je prevalencija autoimunih bolesti u celijakiji i do 15% (39). Također je opisan povećan rizik smrti kod osoba sa celijakijom u odnosu na zdrave pojedince (40). Zbog toga je važno da se uz dijagnozu celijakije ne propusti postaviti i dijagnoza moguće prateće bolesti, prvenstveno malignih te autoimunih bolesti i spriječiti možda nepovratno oštećenje bolesnikova zdravlja. Isto vrijedi i obratno, celijakija se često pronalazi kao dijagnoza u drugim autoimunim bolestima (41), pogotovo sa dijabetesom tip 1 (42), primarni bilijarni kolangitis (PBC) (43), Crohnovom bolesti (44) te sa već prije spomenutim autoimunim bolestima štitnjače (38).

Prevalencija bolesti štitnjače u našem uzorku iznosi 5.42% (95% CI 3.05 – 9.44), otkriven je poremećaj štitnjače u 11 osoba u našem uzorku od 203 osoba s utvrđenom celijakijom. Tijekom istraživanja nismo uzimali nikakve uzroke iz kojih bi mogli potvrditi navedene dijagnoze, što bi možda dovelo do drugačijeg broja osoba sa poremećajem štitnjače. Moguće je da bi se kroz uzimanje anamnestičkih podataka, klinički pregled pacijenata i uz laboratorijsku dijagnostiku uspjeli otkriti neki nedijagnosticirani poremećaji štitnjače, na primjer poremećaji poput subkliničke hipotireoze.

Moguće je da je to razlog zašto u našem uzorku od 38 muškaraca nije pronađena niti jedna bolest štitnjače i zašto hipertireoza nije zabilježena ni u kojem obliku. Međutim treba uzeti u obzir da je i sama hipertireoza rjeđa dijagnoza u odnosu na hipotireozu, s prevalencijom od 0.5 do 2% kod žena i sa 10 puta rjeđom prevalencijom u muškaraca (45).

U istraživanju Counsella i ostalih 1994. godine na gastroenterološkoj klinici je pregledana medicinska dokumentacija 107 pacijenata srednje dobi od 46 godina sa

rasponom dobi od 16 do 82 godine. Istraživanje je uključivalo 72 žene i 35 muškaraca, celijakija je bila dokazana na temelju kliničke povijesti, promjenama sluznice u uzorcima biopsije tankog crijeva i prema dobrom kliničkom odgovoru na bezglutensku dijetu. Svim pacijentima se provjeravala funkcija štitnjače i određivala razina protutijela koristeći radioimunoeseje za slobodni i ukupni T₃, T₄ i TSH. Tireoidna mikrosomalna i tireoglobulinska protutijela su izmjerena metodama aglutinacije. Hipotireoza se određivala prema sniženim razinama hormona T₃ i T₄ i povišenom razinom TSH, a hipertireoza prema povišenim razinama hormona T₃ i T₄ i sniženim TSH. Također su bile uključene osobe kojima je prethodno dijagnosticirana neka bolest štitnjače. Dobiveni rezultati su bili uspoređivani sa prevalencijom hipotireoze i hipertireoze u općoj populaciji. Njihovi rezultati pokazuju da je prevalencija bolesti štitnjače oko 14%, 10,3% osoba je imalo hipotireozu a 3,7% osoba je imalo hipertireozu (46).

Istraživanje Collina i ostalih 1994.godine na Sveučilištu Tampere u Finskoj se također bavilo pojavom bolesti povezanih s celijakijom. Njihova studija je obuhvaćala 335 osoba, srednja dob pri postavljanju dijagnoze je bila 41,4 godine sa rasponom dobi od 16 do 79 godina. 274 osobe su bile dijagnosticirane nakon postavljanja sumnje na celijakiju a 61 osoba nakon serološkog probira. Izabrana je kontrolna grupa od 335 pacijenata srednje dobi 41,7 godina s podjednakim omjerom muškaraca i žena. Pacijenti u kontrolnoj grupi su bili prethodno podvrgnuti ezofagogastroduodenoskopiji na kojoj se rutinski uzimao uzorak tankog crijeva i nalaz biopsije je isključivao celijakiju, kod 27 pacijenata iz kontrolne grupe se radilo o ezofagitisu a kod 40 o peptičkom ulkusu. Kod svih pacijenata se pregledavala medicinska dokumentacija i tražile sve bolesti koje bi mogle biti povezane sa celijakijom ali i sve ostale bolesti koje bi bile zabilježene kod ispitanika. Nisu se određivale razine hormona i antitijela niti su se uzimali uzorci krvi pacijenata. Kod 12% pacijenata iz grupe s celijakijom i 4,2% pacijenata iz kontrolne grupe je pronađen neki endokrini poremećaj, 18 pacijenata (5,4%) iz grupe pacijenata s celijakijom i 9 pacijenata iz kontrolne grupe (2,7%) je imalo autoimunu bolest štitnjače. Bolesti vezivnog tkiva su bile pronađene u medicinskoj dokumentaciji 7,2% pacijenata s celijakijom i 2,7% pacijenata iz kontrolne grupe. Broj zapaženih malignih bolesti nije bio značajno različit od očekivanog, tek se kod jedne osobe radilo o

gastrointestinalnom tumoru, karcinoidu gušterače, koji se pojavio nakon 5 godina od postavljanja dijagnoze (47).

Druga istraživanja pokazuju različite prevalencije od istraživanja Freemana 2016.godine sa prevalencijom od 16.6% (38) i istraživanja Saleema 2012.godine u kojemu je prevalencija iznosila 7% (48). Srednja dob ispitanika i raspon dobi su slični kao i u ostalim istraživanjima, isključujući istraživanja na pedijatrijskoj populaciji. Moguće je uočiti da ranija i presječna istraživanja imaju registriranu nižu prevalenciju bolesti štitnjače nego istraživanja provedena u zadnjih 10-ak godina kao i case-control istraživanja i kohortne studije. Jedna od mogućnosti koja objašnjava takve rezultate je da se u većini istraživanja u novije vrijeme koristila napredna dijagnostika uz određivanje razine hormona štitnjače i antitijela iz uzoraka ispitanika, što same rezultate čini mnogo preciznijima. U presječnim istraživanjima poput ovog gdje su se koristili samo zbirni podaci pacijenata iz bolničkih zapisa nije moguće otkriti nove bolesti štitnjače koje do sada nisu bile zabilježene i rezultati ovise isključivo o već zabilježenim bolestima. Nadalje, mnogi pacijenti se u ambulantu za celijakiju javljaju kroz određene vremenske razmake i moguće je da se tijekom ovog istraživanja zdravstveno stanje nekih bolesnika promijenilo. Prosječna dob osoba oboljelih od neke bolesti štitnjače u našem je uzorku bila 39,5 godina a prosječna dob svih osoba u našem uzorku je bila 39,4 godine iz čega možemo pretpostaviti da dob nema ključnu ulogu u pojavljivanju bolesti štitnjače kod osoba oboljelih od celijakije.

Hipotireoza je pronađena kod 7 osoba i njezina prevalencija u našem uzorku je 3.45% (95% CI 1.68 – 6.95), što je više od prevalencije hipotireoze u populaciji koja iznosi 1-2% kod žena i 0.2% kod muškaraca (45). Međutim ako uzmemo u obzir da je unos joda zadovoljavajući, što zbog obaveznog jodiranja soli možemo pretpostaviti za Hrvatsku, kao najčešći uzrok hipotireoze navodi se Hashimotov tireoiditis (25) te zbog toga postoji mogućnost da se kod određenog broja bolesnika s hipotireozom u našem uzorku možda radi o Hashimotovom tireoiditisu koji nije prepoznat. To bi moglo objasniti zašto je prevalencija Hashimotovog tireoiditisa od 2.95% (95% CI 1.36-6.29) u našem uzorku manja od očekivanog uzevši u obzir rezultate dobivene iz drugih istraživanja. Procjenjuje se da je stvarna učestalost Hashimotova tireoiditisa u populaciji oko 5%, a da se sami poremećaji štitne žlijezde kliničkim pregledom mogu

uočiti kod 0.1-2% populacije (49), što znači da značajan broj osoba s Hashimotovim tireoiditisom ostaje neprepoznato od strane liječnika.

Za tumore štitnjače i njihovu povezanost sa celijakijom postoji puno manje istraživanja koja većinom opisuju nisku učestalost tumora štitnjače u bolesnika s celijakijom i dolaze do zaključka da ne postoji povećan rizik za obolijevanje od raka štitnjače u bolesnika s celijakijom (50).

7. Zaključci

1. Učestalost bolesti štitnjače u našem uzorku bolesnika s celijakijom je u skladu sa drugim radovima koji su koristili slične metode istraživanja.
2. Noviji radovi koji se ne bave samo retrospektivnom analizom nego i utvrđivanjem novih bolesti navode veću prevalenciju.
3. Od svih registriranih bolesti štitnjače hipotireoza je najčešći poremećaj štitnjače, nakon nje slijedi Hashimotov tireoiditis.
4. Iako postoji povećan rizik obolijevanja od limfoproliferativnih bolesti u bolesnika s celijakijom, smatra se da ne postoji povećan rizik za tumore štitnjače u bolesnika s celijakijom.
5. Nakon postavljanja dijagnoze celijakije potrebno je posebno obratiti pažnju na moguće autoimune bolesti povezane s celijakijom.

8. Zahvale

Zahvaljujem mentorici Doc.dr.sc. Silviji Čuković-Čavki na strpljenju, susretljivosti i razumijevanju te pomoći prilikom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, roditeljima Nevenki i Šimunu, sestri Ani i prijateljima na podršci tijekom studija.

9. Literatura

1. Freeman HJ. Celiac Disease: A Disorder Emerging from Antiquity, Its Evolving Classification and Risk, and Potential New Treatment Paradigms. *Gut Liver*. 2015;9(1):28.
2. Dowd B, Walker-Smith J. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J*. 1974;2(5909):45–7.
3. Yan D, Holt PR. Willem Dicke. Brilliant clinical observer and translational investigator. Discoverer of the toxic cause of celiac disease. *Clin Transl Sci*. 2009;2(6):446–8.
4. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, i ostali. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7110–9.
5. Savvateeva L V, Erdes SI, Antishin AS, Zamyatnin AA, Jr. Overview of Celiac Disease in Russia: Regional Data and Estimated Prevalence. *J Immunol Res*. 2017;2017:1-8.
6. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, i ostali. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(9):1217–25.
7. Brar P, Lee AR, Lewis SK, Bhagat G, Green PHR. Celiac Disease in African-Americans. *Dig Dis Sci*. 2006;51(5):1012–5.
8. Wu J, Xia B, von Blomberg BME, Zhao C, Yang XW, Crusius JBA, i ostali. Coeliac disease in China, a field waiting for exploration. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102(8):472–7.
9. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G, Sehgal A. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(10):1622–5.

10. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines - Celiac Disease, February 2016. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2017;53(4):313.
11. Paulley Jw. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J*. 1954;2(4900):1318–21.
12. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, i ostali. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43–52.
13. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, i ostali. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4):38-46.
14. Catassi C, Catassi GN. The puzzling relationship between human leukocyte antigen HLA genes and celiac disease. *Saudi J Gastroenterol*. 2018;24(5):257–8.
15. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin M, Phillips A, Shamir R et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;54(1):136-160.
16. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185–94.
17. N Marsh M, W Johnson M, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber’s sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol from bed to bench*. 2015;8(2):99–109.
18. Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH, Zimmer K-P, Thamm M, Koletzko S. The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(33–34):553–60.
19. Hall RJ, Creamer B. Hyperphagia in intestinal disease. *Gut*. 1974;15(11):858–61.
20. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):75–9.

21. Kotze L, Moreno I, Nisihara R. Immune mediated diseases in patients with celiac disease and their relatives: a comparative study of age and sex. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(4):346–51.
22. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *Biomed Res Int.* 2013;2013:1-17.
23. Casella G, De Marco E, Antonelli E, Daperno M, Baldini V, Signorini S, i ostali. The prevalence of hyper- and hypothyroidism in patients with ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis.* 2008;2(4):327–30.
24. Ahmed AM, Ahmed NH. History of disorders of thyroid dysfunction. *Eastern Mediterranean Health Journal.* 2005;11(3):459-69.
25. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey J V, Klein I, Mechanick JI, i ostali. ATA/AACE Guidelines clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the american association of clinical endocrinologists and the american thyroid association clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the american association of clinical endocrinologists and the american thyroid association. *Endocrine Practice.* 2012;18(6):988-1028.
26. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid.* 2013;23(2):142–50.
27. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015;14(2):174–80.
28. Struja T, Kutz A, Fischli S, Meier C, Mueller B, Recher M, i ostali. Is Graves' disease a primary immunodeficiency? New immunological perspectives on an endocrine disease. *BMC Med.* 2017;15(1):174.
29. Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Current concepts in graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011;2(3):135–44.
30. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac disease-associated

- autoimmune endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(4):678–85.
31. Markel H. “When it rains it pours”: endemic goiter, iodized salt, and David Murray Cowie, MD. *Am J Public Health*. 1987;77(2):219–29.
 32. Markel H. A grain of salt. *Milbank Q*. 2014;92(3):407–12.
 33. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
 34. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(8):699–706.
 35. Za Rak R, Hrvatske R. Hrvatski zavod za javno zdravstvo Incidencija raka u Hrvatskoj Cancer incidence in Croatia. 2015.
 36. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A “normal” finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer*. 1985;56(3):531–8.
 37. Shah JP. Thyroid carcinoma: epidemiology, histology, and diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2015;13(4):3–6.
 38. Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(38):8472–9.
 39. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, Mousavi M, Pinto M, Osann KE, et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun*. 2008;31(2):160–5.
 40. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A, Brandt L, Granath F. Small-Intestinal Histopathology and Mortality Risk in Celiac Disease. *JAMA*. 2009;302(11):1171.
 41. Ch’ng CL, Jones MK, Kingham JGC. Celiac disease and autoimmune thyroid

- disease. *Clin Med Res.* 2007;5(3):184–92.
42. Mahmud FH, Murray JA, Kudva YC, Zinsmeister AR, Dierkhising RA, Lahr BD, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening, and clinical features. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(11):1429–34.
 43. Kingham JGC, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut.* 1998;42(1): 120–122.
 44. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. High prevalence of celiac disease among patients affected by Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(7):662–6.
 45. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99(1):39–51.
 46. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut.* 1994;35(6):844–6.
 47. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Pasternack A. Coeliac disease associated disorders and survival. *Gut.* 1994;35(9):1215-1218.
 48. Saleem A, Connor HJO, Regan PO. Adult coeliac disease in Ireland: a case series. *Ir J Med Sci.* 2012;181(2):225–9.
 49. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto’s thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res.* 2015;2015:1-8.
 50. Ludvigsson JF, Lebwohl B, Kämpe O, Murray JA, Green PH, Ekbom A. Risk of thyroid cancer in a nationwide cohort of patients with biopsy-verified celiac disease. *Thyroid.* 2013;23(8):971–6.

10. Životopis

Rođen sam 01.03.1995. godine u Zagrebu. Završio sam gimnaziju Lucijana Vranjanina u Zagrebu 2013.godine i iste godine upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studija sam sudjelovao na kongresu „7th Croatian Congress of Obesity“ u Opatiji na kojem sam prezentirao poster o LCHF dijeti i sudjelovao u izradi postera o statinima na kongresu „ 2. Riječki dani primarne zdravstvene zaštite“ u Rijeci.

U akademskoj godini 2018/2019 bio sam demonstrator na Katedri za pedijatriju na odjelu neuropedijatrije. Aktivno se služim engleskim jezikom. Amaterski se bavim sportskim aktivnostima.