



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Марија Анђелковић

**УТИЦАЈ ЛЕКОВА НА НИВО TSH КОД ПАЦИЈЕНАТА НА
СУПСТИТУЦИОНОЈ ТЕРАПИЈИ ТИРОКСИНОМ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2013. године

Велику захвалност дугујем ментору доц. др Марку Фолићу и проф. др Слободану Јанковићу на стручној помоћи у изради докторске дисертације.

Искрено сам захвална др Виолети Младеновић и др Јелени Петровић, као и колективу опште медицине Дома Здравља Крагујевац на изузетној сарадњи.

Мојим најмилијима, бескрајно хвала на подрици, стрпљењу и разумевању.

Софију и Саши

САДРЖАЈ

1. УВОД	6
1.1 Штитаста жлезда - функција и регулација секреције	6
1.2 Хипотиреозидизам	7
1.2.1. Коморбидитети везани за хипотиреозидизам	9
1.3. Хипертиреозидизам	13
1.4. Ендемска струма	17
1.5. Нодуларна болест штитасте жлезде	19
1.6. Малигни тумори штитасте жлезде	22
1.7. Супституциона терапија тироксином – интеракције са другим факторима	25
2. ЦИЉЕВИ РАДА	31
3. МАТЕРИЈАЛ	32
4. МЕТОДОЛИГИЈА	35
5. РЕЗУЛТАТИ	38
5.1. Демографске карактеристике и структура пацијената	38
5.2. Средње вредности доза левотироксина изражене у μg /дану	42
5.3. Средње вредности временског периода након тиреоидектомије	44

5.4.	Анализа вредности TSH пацијената са различом терапијом	46
5.5.	Анализа вредности TSH пацијената који користе ACE инхибиторе	47
5.6.	Анализа вредности TSH пацијената који користе селективне бета блокаторе	48
5.7.	Анализа вредности TSH пацијената који користе Ca антагонисте	49
5.8.	Анализа вредности TSH пацијената који користе нитрате	51
5.9.	Анализа вредности TSH пацијената који користе статине	52
5.10	Анализа вредности TSH у зависности од нивоа натријума	53
5.11.	Анализа вредности TSH у зависности од нивоа калијума	54
5.12.	Анализа вредности TSH у зависности од конзумирања кафе и дувана	55
5.13.	Анализа вредности TSH у зависности од пола и старости	56
5.14.	Анализа доза левотироксина по терапијским групама изражена у μg левотироксина / kg телесне тежине дневно	57
5.15.	Анализа доза левотироксина по полу	61
5.16.	Анализа доза левотироксина у зависности од конзумирања кафе и дувана	62
5.17.	Анализа доза левотироксина у зависности од серумских концентрација натријума и калијума	62
5.18.	Анализа везе између дозе левотироксина изражене у $\mu\text{g}/\text{kg}$ дневно и нивоа TSH	64
5.19.	Анализа значаја утицаја појединачних варијабли на ниво TSH	67
6.	ДИСКУСИЈА	68

7. ЗАКЉУЧЦИ	77
8. ЛИТЕРАТУРА	79
ПРИЛОГ	
Кључна документацијска информатика	100
Key words documentation	103
Биографски подаци аутора	107
Author-s curriculum vitae	109
Идентификациона страница докторске дисертације	111

1. УВОД

1.1. Штитаста жлезда - функција и регулација секреције

Штитаста жлезда лучи hormone тироксин и тријодтиронин који регулишу бројне телесне функције и метаболичке процесе. За синтезу ових хормона неопходан је јод, а штитаста жлезда има јединствену способност да преузима јод. Тај процес чине следећи кораци:

- активни транспорт јода у жлезду
- оксидација јодида и јодинација тирозинских остатака тиреоглобулина што доводи до стварања јодотирозина који нису хормонски активни
- спајање јодотирозина у јодотиронине који јесу активни хормони

Постоје три облика тиреоидних хормона у циркулацији: тироксин - 3,5,3',5' тетрајодтиронин, 3,5,3' тријодтиронин и 3,3',5' тријодтиронин. Тироксин (T4) се искључиво ствара у штитастој жлезди, а тријодтиронин (T3) и реверзни T3 настају у периферним ткивима дејодинацијом тироксина. Свега 0,05% T4 и 0,5 % T3 је у слободној, активној форми, док је највећи део хормона везан за транспортне протеине: тироксин везујући глобулин (TBG), преалбумин и албумин.

Лучење тиреоидних хормона је под контролом негативне повратне спреге хипоталамус-хипофиза-штитаста жлезда. Тиреотропин ослобађајући хормон (TRH) хипоталамуса стимулише ослобађање TSH из тиреотропних ћелија хипофизе, који даље делује на своју своју циљну жлезду - тиреоидеу тако што регулише раст тиреоцита и секрецију њених хормона. С друге стране, хормони тиреоиде врше инхибицију синтезе TSH путем ремећења транскрипције гена за његове α и β субјединице. Секреција TSH је резултат равнотеже два фактора: стимулације путем тиреотропин ослобађајућег хормона - TRH и инхибиције коју врше тиреоидни хормони присутни у циркулацији.

1.2.. Хипотиреоидизам

Хипотиреоидизам је поремећај који карактерише недовољна количина хормона штитасте жлезде или резистенција периферних ткива на тиреоидне хормоне. У зависности од тога шта је у основи поремећаја, хипотиреоидизам се може поделити на:

- примарни хипотиреоидизам који настаје због инсуфицијенције штитасте жлезде
- централни хипотиреоидизам услед поремећаја на нивоу хипофизе или хипоталамуса
- периферни хипотиреоидизам - због резистенције ткива на тиреоидне хормоне

Хипотиреоидизам је заједно са дијабетес мелитусом најчешћи ендокрини поремећај.

Најчешћи узроци хипотиреоидизма су:

- аутоимуни тиреоидитис
- деструкција тироиде (радиоактивним јодом или хируршки)
- болести хипофизе и хипоталамуса
- лекови
- озбиљна дефицијенција јода

Клиничка слика хипотиреоидизма је неспецифична и развија је споро. Код пацијената је присутан умор, малаксалост, замор, поспаност, појачана осетљивост на хладноћу, повећање телесне тежине упркос смањеном апетиту, заборавност, надимање, затвор, болови у мишићима, код жена може доћи до поремећаја менструалног циклуса. Све ове тегобе се развијају врло постепено, пацијент је навикнут на њих, тако да се болест често открива пошто је прошло доста времена од почетка болести.

Хашимото тиреоидитис је најчешће присутна аутоимуна болест која води до деструкције штитасте жлезде због лимфоцитне инфилтрације. Најновија испитивања показују да антигене за тироидну пероксидазу (ТРО) и тиреоглобулин

(TG) препознају CD8 позитивни Т лимфоцити и да су они укључени у процес деструкције тироиде који резултира клиничким манифестацијама (1). Повезаност између стреса и аутоимуне болести штитасте жлезде је често помињана, ослањајући се углавном на ретроспективне студије, док је једна проспективна студија показала да не постоји разлика у изложености стресу између појединаца који су у периоду праћења створили анти ТРО антитела и оних који нису, али је евидентно да су они који су развили хипотиреоидизам имали више "негативних" осећања од припадника контролне групе у време дијагнозе. Све ово сугерише да стрес није укључен у патогенезу аутоимуне болести штитасте жлезде (2).

Терапија амјодароном доводи до поремећаја тироидног статуса код око половине пацијената. Обично је то хипотиреоидизам или тиреотоксикоза. Амјодароном индукована тиреоидна дисфункција је и најчешћи разлог за прекид терапије амјодароном (3,4).

Штитаста жлезда може да прилагоди коришћење јода за продукцију својих хормона у зависности од расположивости овог олигоелемента. У стањима озбиљне дефицијенције јода адаптивни механизми омогућавају стварање тиреоидних хормона у нормалним границама. Међутим, хиперактивност која траје дуго доводи до увећања жлезде, а током пролиферације фоликуларних ћелија долази до мутација и стварања нодуса или дифузног увећања жлезде. И повећан и смањен унос јода у односу на препоручене вредности је повезан са повећаним ризиком за појаву болести штитасте жлезде у популацији. Оптимално, унос јода у популацији би требало одржавати у уском опсегу. Праћење и "подешавање" уноса јода је важан део превенције болести штитасте жлезде (5). Десетогодишње праћење епидемиологије болести штитасте жлезде у Словенији након повећања јодинације соли, од благе дефицијенције до довољне количине, довело је до значајног смањења инциденце дифузне струме, а повећане инциденце Хашимото тироидитиса. (6).

Учесталост хипотиреоидизма. Вандерпумп и сарадници су, пратећи поремећаје штитасте жлезде током 25 година нашли да је инциденца хипотиреозе код жена 4,1/1000, а код мушкараца 0.6/1000 (7). Испитивање на америчкој популацији је показало да хипотиреоидизам присутан код 4,6% становника (8).

Мора се разликовати манифестни од супклиничког хипотиреоидизма. Супклинички хипотиреоидизам је још присутнији у односу на манифестни хипотиреоидизам. Он се односи на случајеве када је нивои тироксина и тријодтиронина у оквирима референтних вредности, а ниво TSH повишен. Не постоји консензус око тога која вредност TSH представља границу изнад које можемо говорити о супклиничком хипотиреоидизму. (9-13). Студија преваленце болести тироиде Колорадо из 2000. године показала је да је преваленца повишене вредности TSH у испитиваној популацији 9,5% (14). Код свих пацијената са хипотиреоидизмом и супклиничким хипотиреоидизмом код којих је TSH > 10 mIU/l потребно је увести супституцију. Нарочито је важно лечити труднице и жене које планирају трудноћу како би се смањио ризик од компликација током трудноће и избегао поремећај когнитивног развоја плода (15, 16). Постоје контроверзе око тога када треба увести терапију пацијентима са супклиничким хипотиреоидизмом када је TSH < 10 mIU/l. У тим ситуацијама би требало узети у разматрање постојање симптома, присуство анти-тироид пероксидаза антитела (ТРО-Ат), струме и евентуално инфертилитет (15).

1.2.1. Коморбидетити везани за хипотиреоидизам

Супклинички хипотиреоидизам повећава кардиоваскуларни ризик, нарочито код особа млађих од 60 година (17). Интересантно је да је код пацијената са супклиничким хипотиреоидизмом због аутоимуности евидентно оштећење коронарне микроваскуларне функције, али да се оно поправља након суплементације тироксином (18). Систолна и дијастолна функција су под јасним утицајем тироидних хормона (19). Експерименти на мишевима су показали да хипотиреоидизам сам може на крају да доведе до срчане инсуфицијенције(20). Новије проспективне студије еутироидних пацијената са срчаном инсуфицијенцијом показују да они који су касније развили супклинички хипотиреоидизам имају лошију прогнозу од оних који су остали еутироидни (21) Евидентно је да пацијенти са клинички стабилном срчаном болешћу који имају и супклиничку хипотиреозу су у већем ризику од срчане смрти од еутироидних

пацијената (22). Хипотиреоидизам је присутан код 18% свих пацијената са срчаном инсуфицијенцијом (23, 24).

Супклинички хипотиреоидизам је праћен повећаним систолним крвним притиском (25) и дијастолним крвним притиском (26, 27). Студија на школској популацији у Кини говори у прилог хипотези да повећан ниво TSH и fT3 повећава крвни притисак без манифестне болести тироиде, овај пораст је уочљивији код дечака (28). Распоживост азот монооксида крвним судовима је смањена, а повећана је експресија рецептора за ангиотензин (26). Активан третман супклиничког хипотиреоидизма би могао бити користан у превенцији и лечењу артеријске хипертензије.

Тироидну функцију чини регулација многих метаболичких параметара. Метаболизам липопротеина је повезан са функцијом штитасте жлезде, тако да чак и када је TSH у оквирима референтних вредности, нивои укупног холестерола, LDL холестерола и триглицерида расту са TSH, док ниво HDL холестерола опада како TSH расте (29). Тироидни хормони индукују HMG-CoA редуктазу што је први корак у биосинтези холестерола. T3 регулише експресију гена за LDL рецептор (30). Мада је смањена функција тироиде праћена редукованом активношћу HMG-CoA редуктазе, нивои укупног холестерола и LDL холестерола су повећани због смањене активности LDL рецептора која резултује смањеним катаболизмом LDL (31). Око 2,8% пацијената са дислипидемијама има манифестни хипотиреоидизам. Након супституције тироксином смањује се ниво укупног холестерола и LDL холестерола, док триглицериди и HDL не мењају свој ниво (32). На основу овога препорука би била да пре почетка терапије статинима код пацијената треба проверити тироидни статус и тек након кориговања тироидних хормона треба отпочети терапију статинима (33). Међутим, неке студије су показале да не долази до значајних промена липопротеинског статуса после супституције тироидним хормонима (34, 35). Новија студија спроведена у Мексику је показала да супклинички хипотиреоидизам не представља фактор ризика за метаболички синдром, али да прави хипотиреоидизам предиспонира висок холестерол, глукозу, инсулин. За евалуацију везе између тироидне функције и метаболичких варијабли треба користити и fT4, а не само TSH (36).

Међу ендокринолошким абнормалностима које се јављају код гојазних особа најчешћи је хипотиреоидизам (37). Код ових особа се примећује повишен ниво TSH, док је ниво слободног T4 и T3 нормалан (38). Студија спроведена на норвешкој популацији је показала да је повећање телесне тежине праћено повећањем TSH, док је губитак телесне тежине повезан са смањењем TSH (39). Ротонди и сарадници су нашли да је TSH виши код еутиреоидних гојазних пацијената него код еутиреоидних особа нормалне телесне масе и код гојазних пацијената са хипотиреоидизмом који немају анти TPO антитела, на основу чега су они сугерисали да би повишене серумске концентрације TSH посебно код гојазних, могли бити независни од тироидне функције (40). Мањи број студија није открио повезаност између нивоа TSH и гојазности, тако да би било потребно спровести контролисане лонгитудиналне студије које би боље објасниле механизам којим ниво TSH утиче на телесну тежину (41).

Анемија се често јавља код пацијената са хипотиреоидизмом. Преваленца анемије у општој популацији је око 25%, док учесталост анемије у случајевима манифестног и супклиничког хипотиреоидизма износи 43% и 39% респективно (42). Ови налази наводе на разматрање хипотиреоидизма као фактора ризика за настанак анемије. Директно или индиректно стимулација еритроцитних лоза тиреоидним хормонима, или њихова инхибиција у одсуству тиреоидних хормона, редуција у снабдевању кисеоником, смањење нивоа еритропоетина у одсуству тироидних хормона су узроци нормоцитне анемије у хипотиреоидизму (43). Супституција левотироксином повећава ниво еритропоетина код хипотироидних пацијената (44). Код 10% пацијената са хипотиреоидизмом налазимо пернициозну анемију која је последица недостатка витамина B12, а код 1/3 ових пацијената су присутна антитела на паријеталне ћелије гастричне слузнице(45, 46), али се ипак учесталост пернициозне анемије у овој групи не разликује од контролне групе, тако да се анемија која прати хипотиреоидизам најпре може повезати са анемијом која је повезана са хроничним болестима (42). Анемија је често и први знак хипотиреоидизма који се примети, и овај ендокрини поремећај треба узети у разматрање у свим случајевима анемије непознате етиологије, јер понекад знаци хипотиреоидизма не морају бити евидентни (47).

Несумњива је чињеница да хормони тироиде имају значајну улогу у можданим функцијама одраслих, мада прецизни механизми који то омогућавају нису у потпуности познати (48). Познато је да се тријодтиронин везује за нуклеарне рецепторе који су широко распрострањени у можданом ткиву нарочито у регијама које су одговорне за понашање и сложеније учење (49) и да тироидни хормони делују на неуролошке функције на молекуларном нивоу (50). Једна студија из 2011. године је показала да је јатрогено индукован манифестни хипотироидизам повезан са когнитивном дисфункцијом, ограниченим памћењем, посебно оштећеном "радном меморијом" у поређењу са контролном групом. Такође је примећено да су когнитивне функције у инверзном односу са нивоом TSH код овог стања (51), тако да виши TSH значи и лошије перформансе у когнитивној сфери (52). Одавно је познато да матурални и фетални хипотироидизам узрокован дефицијенцијом јода оштећује неуролошки развој плода (53). Новије студије показују да чак и међу еутиреоидним новоронђечадима, матурални хипотироидизам и хипотироксинемија са нормалним TSH током ране трудноће су удружени са оштећеним развојем мозга (54). Истраживање међу потомцима мајки које су имале хипотироидизам током трудноће показало је да она имају лошији ментални и психомоторни развој (55). Коришћење позитронске емисионе томографије код пацијената са нетретираним манифестним хипотироидизмом и супклиничким хипотироидизмом показало је да је код њих метаболизам глукозе у можданим регијама које су важне за когнитивне процесе снижен у односу на еутироидне испитанике. Метаболичка активност се нормализује 3 месеца од почетка супституције (56).

Хемостаза је комплексан систем чију равнотежу регулишу многи фактори, укључујући и хормоне. Већ дуго је познато да постоји веза између хемостазног система и тироидних хормона (57). И тироидна дисфункција и аутоимуност могу да модификују физиолошке процесе у примарној и секундарној хемостази и доведу до крварења или тромбозе. Идиопатска тромбоцитопенијска пурпура, секундарни антифосфолипидни синдром и стечена хемофилија би могле бити повезане у појединим случајевима са аутоимуним поремећајем тироиде (58,59). Утицај тироидних хормона на коагулационо - фибринолитички систем је углавном

посредован интеракцијом између хормона и њихових рецептора (60). Описане су различите абнормалности, од супклиничких лабораторијских поремећаја до тешких хеморагија или фаталних тромбоемболијских догађаја. Досадашња испитивања углавном показују да хипотиреоидизам прати тенденција крварењу, док су пацијенти са хипертиреоидизмом и супклиничком хипотиреоидизмом склонији стварању тромбова (61, 62). Важно је у клиничкој пракси имати на уму да хемостатски баланс може бити погођен тироидном дисфункцијом подједнако као код болести јетре, бубрега или системских болести.

1.3. Хипертиреоидизам

Хипертиреоидизам обухвата симптоме и знаке који су последица присуства прекомерне продукције хормона штитасте жлезде и њиховог дејства на организам. Постоји више узрока повећане производње хормона штитасте жлезде, али без обзира на то клиничка слика је иста. С обзиром да је повећан телесни метаболизам, пацијенти имају осећај тополоте и губе на телесној тежини. Проблем телесне тежине понекад збуњује јер пацијенти могу због повећаног апетита и да добију на тежини. Умор при крају дана је карактеристичан за стање хипертиреоидизма, а пацијенти имају проблема са несаницом. Среће се тремор руку и неправилности у раду срца у виду палпитација. Ове особе су често нервозне и узнемирене. У тежим случајевима пацијент има бол у грудима уз губитак даха, а постоји и мишићна слабост. Симптоми хипертиреоидизма се обично развијају постепено и пацијенти не обраћају пажњу на њих док не постану изражени. Тегобе могу трајати недељама и месецима пре него што пацијент схвати да је болестан. Честе карактеристике хипертиреоидизма су и поремећај менструалног циклуса, убрзан рад црева, губитак косе, избоченост очних јабучица.

Биохемијски, код хипертиреоидизма је присутан повишен ниво тироидних хормона - тироксина и тријодтиронина, а снижен је ниво TSH. Код супклиничке форме хипертиреоидизма, ниво TSH је испод доње границе референтних вредности, док су fT4 и fT3 још увек у оквиру нормалних вредности. Студија

преваленце болести штитасте жлезде, Колорадо, је открила да 2,2% популације има ниже вредности TSH (14), што укључује и пацијенте са супклиничком формом поремећаја. Друго истраживање је показало да од свих пацијената са нижом вредношћу TSH око две трећине чине они код којих је хипертиреозидизам супклинички (63), што значи да око 0,7% популације има прави хипертиреозидизам. Учесталост поремећаја је чешћа код особа женског пола, а такође се повећава и са старењем (14). Особе са ниским, али мерљивим TSH (0,1-0,4 mIU/l) обично при поновном мерењу показују нормалне вредности. Процењено је да од оних са немерљивим вредностима TSH (<0,1 mIU/l) 5% годишње добије прави хипертиреозидизам (64). Опсежна студија која је обухватила 40% популације Шведске, која је иначе земља са довољном количином јода, је показала да је број новооткривених случајева хипертиреозидизма 27,6/100000 становника годишње. Инциденца Грејвсове болести је 21/100000, а токсичне нодуларне струме 6,5/100000. Инциденца је виша код жена него код мушкараца (4,2:1). 75% пацијената је дијагностиковано као Грејвсова болест од којих је сваки пети пацијент у време дијагнозе имао и очне симптоме и знаке. Такође је запажено да постоје разлике међу географским регионима (65).

Постоји неколико узрока хипертиреозидизма. Најчешће цела жлезда прекомерно ствара хормон. Ређе је само један чвор одговоран за прекомерно стварање хормона. Најчешћи узрок хипертиреозидизма је Грејвс-Базедовљева болест. Болест се назива тако јер су је први описали ирски доктор Грејвс и немачки доктор Базедов средином XIX века. Карактерише се дифузном струмом и повишеним нивоом тиреоидних хормона. Грејвсова орбитопатија се манифестује као избоченост очних јабучица и од клиничког значаја је код око половине пацијената. Код 3-5% пацијената орбитопатија је озбиљна (66). Код Грејвсове болести се ради о аутоимуном процесу где су присутна антитела на рецепторе за TSH (67). Карактеристика Грејвсове болести је појачан оксидативни стрес. Абалович и сарадници су нашли да код пацијената са Грејвсовом болешћу постоји пораст маркера оксидативног стреса у еритроцитима, а снижен ниво антиоксиданата. Ниво свих маркера се нормализује када се достигне еутироидно стање уз терапију метимазолом (68). Орбитопатија је изазвана инфламацијом везивног ткива орбита.

Појачана адипогенеза и продукција гликозаминогликана узрокује пораст волумена орбите и фиброзу екстраокуларних мишића (69). Између осталих фактора оксидативни стрес је укључен у пролиферацију фибробласта. У орбиталним фибробластима добијеним од пацијената са озбиљном орбитопатијом супероксид радикали изазивају дозно-зависну целуларну пролиферацију. Овај ефекат није добијен код фибробласта добијених од контролне групе (70).

Више студија је потврдило да је стрес повезан са Грејвсовом болешћу, односно неђено је да су пацијенти са овом болешћу пре наступања болести имали значајно већи број негативних животних искустава, тј. стресних ситуација у односу на контролну групу. То се не може рећи за пацијенте са токсичном нодуларном струмом (71-73). Вероватно да стрес утиче на имунолошки систем који може имати важну улогу у етиологији тиреотоксикозе.

Код жена у репродуктивном периоду Грејвсова болест је најчешћи узрок хипертиреозидизма. Код трудница преваленца правог хипертиреозидизма је 0,1-0,4%, а 85-90% чини Грејвсова болест (74). Захваљујући физиолошкој имуносупресији током трудноће, равој или релапс Грејвсове болести се ретко догађа и то обично у првом триместру. У периоду након порођаја, када имуносупресија престаје, често долази до релапса Грејвсове болести, нарочито између 4 и 8 месеци. Једна новија студија на пацијентима са Грејвсовом болешћу у ремисији након примене анти тиреоидне терапије је открила да до повратка болести долази код 84% пацијенткиња које су биле трудне, док се код оних код којих није било трудноће јавио у 58% случајева (75). Нелечен хипертиреозидизам у трудноћи може довести до озбиљних компликација. Код мајке, хипертиреозидизам може бити повезан са прееклампсијом, повећаним ризиком од конгестивне срчане инсуфицијенције и тиреотоксичне олује. У односу на плод повећан је ризик од спонтаног побачаја, мртворођености, превременог порођаја и абрупције плаценте. Фетални хипертиреозидизам који се јавља у мање од 0,01% свих трудноћа (76) може изазвати тахикардију, феталну струму, убрзану матурацију кости, ретардацију раста, малу тежину на рођењу и малформације. Код ових фетуса вишак тиреоидних хормона може бити одраз вишка хормона код мајке или проласка мајчиних антитела кроз плаценту. Ова антитела имају утицај на фетус само до дванаесте

недеље гестације, када тиреоидеа фетуса почиње да одговара на стимулацију (77,78). У касној трудноћи ова антитела представљају ризик за неонатални хипертиреоидизам, који се дешава код 5% новорођенчади мајки са Грејвсовом болешћу. Хипертиреоидизам новорођенчета обично перзистира до дванаесте недеље због слабог клиренса матерналних антитела која имају полуживот око 3 недеље (77,78).

Хормони штитасте жлезде су важни за одржавање нормалне функције репродуктивног система. Ефекти алтерације тироидних хормона на репродуктивни систем су екстензивно проучавани на животињама и нађено је да промене тиреоидне функције смањују сексуалну активност и фертилитет (79,80). Када је у питању менструални циклус, зна се да је и он афектиран када је тироидна функција поремећена. Аменореја је један од првих клиничких знакова хипертиреоидизма, мада могу да буду присутни и други поремећаји као што су олигоменореја, хипоменореја и ановулација. Биохемијске и хормонске абнормалности, нутритивни поремећаји и психичке промене које прате хипертиреоидизам, самостално или у комбинацији могу узроковати менструалне поремећаје (79). Пушење је један од фактора који подстичу развој менструалних поремећаја код тиреотоксикозе. 50% тиреотоксичних пацијената са менструалним поремећајима су пушачи, у поређењу са само 19% пацијената са тиреотоксикозом који имају нормалан менструални циклус. Шта више, пацијенти са поремећајем менструалног циклуса имају виши ниво тоталног тироксина, и хормонални екцес је већи код пушача са поремећајем циклуса. Тако се вишак Т4 показао као фактор који доприноси поремећају циклуса у тиреотоксикози, на супрот Т3 за који није нађена таква корелација (81). Код мушкараца са тиреотоксикозом повећан је ниво глобулина који везује полне хормоне што води повећању нивоа укупног тестостерона и смањењу његовог клиренса. Ниво слободног тестостерона обично остаје нормалан, мада је концентрација биорасположивог хормона снижена (82). Упркос нормалном нивоу укупног тестостерона, код 70% мушкараца са хипертиреоидизмом присутна је еректилна дисфункција и снижен сексуални нагон (83). Након повратка у еутироидно стање путем терапије, долази до нормализовања сексуалног нагона и еректилне функције (84). Препоручује се да се код свих пацијената са еректилном

дисфункцијом уради скрининг тиреоидне функције, пошто лечење хипертиреозидизма и довођење у ремисију оправља и ерекцију. Због мутагеног ефекта радиоактивног јода који се користи у лечењу тиреотоксикозе постављано је питање његове штетности за репродуктивну функцију због мутагеног ефекта. Охрабрујуће је то да је неколико студија утврдило да овај вид терапије не ремети сексуалну функцију (85,86).

Пацијенти са хипертиреозидизмом имају редуковане телесне масти и нижи бодимас индекс. Ови пацијенти имају прекинут интермедијарни метаболизам глукозе и инсулинску резистенцију. Механизам који до тога доводи није познат, али адипоцитокени који су регулисани тироидним хормонима могу имати улогу у настанку инсулинске резистенције код хипертиреозидизма (87). Када се ради о лечењу хипертиреозидизма постоје три приступа. То су : антитиреоидни лекови, терапија радиоактивним јодом и хируршко лечење.

Антитиреоидне лекове чине метимазол, тиамазол и пропилтиоурацил. Они смањују ослобађање тиреоидних хормона из жлезде инхибицијом јодирања тиреоглобулина и узрокују постепено ублажавање знакова и симптома тиреотоксикозе, тако да се еутироидно стање постиже за 3 месеца (88). Предност у лечењу се даје метимазолу због мање нежељених дејстава у односу на пропилтиоурацил. Пропилтиоурацил захтева и чешће дозирање, тако да ту постоји и проблем комплијансе.

Лечење Грејвсове болести радиоактивним јодом се широко препоручује, нарочито у Сједињеним Америчким Државама. Највећи број пацијената се излечи једном дозом радиоактивног јода.

Најбољи начин лечења хипертиреозидизма због токсичног аденома и токсичне полинодозне струме је хируршки. Операцијом се постиже трајно излечење отклањањем дела жлезде који је довео до болести. Хируршко лечење је неопходно код пацијената који имају велику струму јер тада није могуће лечење радиоактивним јодом.

1.4. Ендемска струма

Океани и мора су највећа складишта јода на Земљи, а врло мала количина јода се налази у тлу и то је углавном резултат испаравања воде из океана под дејством ултраљубичастог зрачења. Због тога приобално тло има знатно већи садржај јода него тло удаљено од мора. Подручја гушавости су и регије са присутним јодом у тлу зато што је јод чврсто везан за тло, док је поврће сиромашно овим олигоелементом (89).

Дефицијенција јода се сматра најраспрострањенијом ендокринопатијом и узроком менталне ретардације који је најлакше превенирати. 1998. године једна трећина светске популације је живела у подручјима где је јод дефицијентан (90). Ендемска струма је најпре препозната и најбоље документована манифестација недостатка јода, али не и једина. Постоји неколико поремећаја који су означени као поремећаји због недостатка јода. Већина ових манифестација код новорођенчади и деце је резултат недостатка јода код мајке. Губитак косе, тешкоће у учењу, оштећења мозга, поремећаји мијелинизације настају због феталног или перинаталног хипотиреоидизма. Мада се подручјима сиромашним јодом сматрају углавном неразвијене земље (Африка, југоисточна и централна Азија), и неке државе у Еврори су сиромашне јодом (Немачка, Француска, Италија и Белгија). Немачка годишње троши билион долара на здравствену заштиту због дефицијенције јода и болести тиреоиде које су последица тога (91). Мада се северна Америка сматра подручјем са довољном количином јода у исхрани, изгледа да ипак није тако. Када је испитиван ниво уринарне екскреције јода код жена у репродуктивном периоду, нађено је да код њих 36% има недостатак јода (92). Од значаја је и широко распрострањена контаминација хране и воде перхлоратима који су тиреотоксични јер блокирају преузимање јода у штитасту жлезду као и у млечну жлезду. Перхлорат такође можда повећавају учесталост супклиничког хипотиреоидизма код жена које имају ниску уринарну екскрецију јода (93).

Недостатак јода се не може прогласити јединим фактором одговорном за настанак струме. Учестало се говори о појављивању струме у неком породицама и

да се ради углавном о аутозомно-доминантном типу наслеђивања. И фактори околине се сматрају учесницима у настанку еутироидне гушавости. Према томе, вероватна је мултифакторијална етиологија, базирана на комплексној интеракцији генетске предиспозиције и окружења. Ток од тироидне хиперплазије до мултинодуларне струме говори у прилог доминантно неопластичног карактера нодуларних структура. Етиолошки, познате су соматске мутације које две трећине пацијената са папиларним карциномом, фоликуларним карциномом и топлим нодусима. Са друге стране није познато да постоје соматске мутације које су повезане са хладним и бенигним чворовима. Оксидација која је кључна у процесу биосинтезе тироидних хормона и оксидативни стрес изазван недостатком јода или пушењем су окидачи почетка стварања чворића. Ако антиоксиданти нису ефективни, оксидативни стрес може да узрокује оштећења ДНК, која следе мутације, а она су заправо супстрат туморогенезе. Пошто недостатак јода повећава оксидативни стрес, оштећење ДНК и мутагенеза стварају основу за учесталу појаву нодуларне трансформације ендемске гушавости (94).

Евидентно је да је у подручјима која су била дефицијентна у јоду након надокнаде овог елемента у довољним количинама дошло да пада стопе гушавости, али не и до искорењивања. Аутоимуност се разматра као фактор који је одговоран за гушавост у регионима где је недостатак јода коригован. Титар анти ТРО антитела је виши код пацијената са струмом него код оних који немају струму, а такође титар ових антитела расте што је струма већег степена. Преваленца већег титра анти ТРО антитела је већа код жена и код оних са гушом или вишим вредностима TSH. Ове налазе је потврдило више студија (95,96).

Утврђено је да је ефекат пушења зависан од старости популације која се испитује. Код млађих испитаника нађено је да постоји обрнута повезаност између пушења и струме, док је за старију популацију утврђено да постоји позитивна корелација између пушења и увећања волумена штитасте жлезде. То се односи на испитанике који имају преко 60 година старости (97).

Новија обимна проспективна студија спроведена у Турској, МЕЛЕН, која је испитивала повезаност пушења и функције и морфологије штитасте жлезде, довела је до закључка да је пушење великог броја цигарета дневно (преко 20 цигарета)

удружено са повећаном преваленцом струме и присуства мултиплих нодуса у штитастој жлезди у односу на испитанике који су умерени у пушењу. У овој студији није нађено да постоји повезаност између пушачких навика и тироидне функције (98).

1.5 Нодуларна болест штитасте жлезде

Штитаста жлезда је нормално хомогене структуре, али је појава нодуса у њој честа појава. Нодуси преко 1 cm су обично палпабилни, али су они испод 1 cm непалпабилни, али су чешће присутни. Различите студије су показале да се преваленца струме креће око 20%, а тироидних нодуса величине изнад 1 cm, преко 30% (99). Када се ради о етиологији нодуларне болести штитасте жлезде, она није у потпуности разјашњена. Недовољност јода се окривљује за формирање нодуса. Женски пол има већу 5-10 пута већу предиспозицију за настанак овог стања. Остали фактори су пушење, емоционални стрес, неки лекови и инфекције (100). Интересантно је да алкохол има супротан ефекат. Он се повезује са смањењем волумена штитасте жлезде, што је, могуће, последица директног токсичног дејства алкохола (101). Када су, кроз различита истраживања, испитивани гени који би могли бити одговорни за формирање нодуса, долазило се до конфликтних резултата - од тога да је поинт мутација на осмом хромозому, за тиреоглобулин одговорна за спорадичне нодусе, до тога да мутације на 14. или 22. хромозому доводе до нодуларне трансформације у жлезди. Највероватнијим се чини то да један једини ген није ни довољан ни неопходан за то. Могуће да неки од гена има улогу у настанку нодуса у неким фамилијама (100).

Природни ток нодуларне струме чини постепено повећање са развојем мултиплих нодуса, локалним компресивним симптомима и проблемима естетског изгледа. Ток је прилично индивидуалан и тешко га је предвидети код појединачног пацијента. Због тога је тешко и одлучити да ли пацијента треба само пратити без икакве интервенције или га је ипак потребно лечити пре него што се жлезда толико увећа да лечење у том стадијуму буде са нежељеним исходом. У Whickham студији (7) код 20% жена и 5% мушкараца који су при иницијалном испитивању имали

струму дошло је до нестанка струме током периода праћења, док је 4% жена стекло струму током периода праћења.

Нодуси који се увећавају су првобитно солидни, док су они који се губе предоминантно цистични (102). Пацијенти са нетоксичном нодуларном струмом могу да постану хипертиреоидни, или, што је ређе хипотиреоидни. Међутим тиреоидна дисфункција се обично развија само код нетоксичне струме која постоји годинама. Хипертиреозидизам се често развија подмукло, супротно у односу на Грејвсову болест. Често почиње као дужи период супклиничког хипертиреозидизма са ниским вредностима TSH и нормалним концентрацијама тироидних хормона (103). Повећање нодуларности и величине је повезано са опадањем вредности TSH (104). Развој хипертиреозидизма је вероватнији што је нодус већи (100).

Одређивање TSH је оправдано када се открије струма, јер је он веома сензитиван у детектовању тироидне дисфункције. Анти TPO антитела се такође одређују јер су доста присутна у популацији и због тога што аутоимуни процес може да коегзистира са струмом. Треба имати у виду да дифузни или фокални лимфоцитни инфилтрати могу да представљају хронични аутоимуни тироидитис, а не само просту струму. Разграничење у тим ситуацијама даје биопсија која се врши фином иглом (fine- needle aspiration biopsy, FNAB). Познавање анти TPO антитела је од значаја за терапију радиоактивним јодом, зато што њихово присуство представља фактор ризика за настанак тироидитиса, хипотиреоидизма или Грејвсове болести (100).

Оптимално лечење струме зависи, између осталих фактора, од величине струме, компресивних симптома, естетског момента, старости пацијента, утицаја на горње дисајне путеве, тежње да се одржи нормална функција жлезде, способности тиреоиде да преузима јод и могућности да се ради о малигнитету. На први поглед надокнада јода изгледа као адекватан приступ, јер је појава струме повезана са недостатком јода. Главна препрека у коришћењу јода за ову сврху је у томе што изненадно повећање уноса јода може довести до тиреотоксикозе код предиспонираних особа (105), а такође повећава инциденцу папиларног карцинома и лимфоцитног тироидитиса. Фокални деструктивни третман у виду склеротерапије етанолом или ласерске фотокоагулације се може разматрати код

пацијената са солитарним бенигним нодусом У случајевима када је тиреоидна хиперфункција због аутономије нодуса главни проблем лечење антитиреоидним лековима може бити релевантно код старијих особа (106).

Када се ради о малигном процесу прибегава се хируршком лечењу. Такође, када се идентификује сумњив цитолошки налаз, саветује се операција. Многи пацијенти са бенигном, али великом струмом који имају компресивне сметње су кандидати за операцију. У одсуству малигнитета, асимптоматске пацијенте треба пратити. Операцијом се може одстранити део жлезде у ком постоји патолошки процес. У 10% случајева након парцијалне тиреоидектомије долази до поновног формирања струме, када је потребна нова интервенција (107). У тим случајевима преферира се коришћење радиоактивног I^{131} . Избегавање поновне појаве струме могуће је тоталном тиреоидектомијом иницијално. Она иначе представља стандарну процедуру за мултинодуларну струму.

1.6. Малигни тумори штитасте жлезде

Карцином штитасте жлезде је најчешћи ендокрини малигни тумор. Рутинске аутопсије откривају 5-30% клинички асимптоматских случајева (108). За тиреоидни карцином је карактеристично да се јавља и у децјем узрасту као и код одраслих. Овим појмом је обухваћено више различитих неоплазми, од добро диферентованих, које споро расту, до хипермалигних и екстремно агресивних. Најчешће форме карцинома штитасте жлезде су папиларни карцином, медуларни карцином, фоликуларни карцином и анапластични карцином. Они заједно чине више од 95% карцинома штитасте жлезде, при чему папиларни карцином има далеко највећу преваленцу (109).

Инциденца карцинома штитасте жлезде повећава се у многим земљама као што су Сједињене Америчке Државе, Велика Британија, Француска и друге. Проучавање инциденце тиреоидних карцинома у Кини у периоду од 1983. до 2007. године показало је да се оштар скок инциденце карцинома штитасте жлезде десио 5 и 8 година (код мушкараца и жена, респективно) након што је кухињска со почела да се јодира у циљу надокнаде мањка јода. То указује да су или развијене технике

скрининга или суплементација јода допринеле допринеле рапидном расту инциденце тироидних карцинома (110). Посматрано на нивоу целог света инциденца малигних неоплазми штитасте жлезде је у периоду 1973-2002. порасла 67% код жена и 48% код мушкараца (111). Ово повећање инциденце се углавном односи на папиларним карцином.

Етиологија карцинома штитасте жлезде није добро проучена, али се факторима ризика за настанак болести сматрају породична историја овог малигнитета (пре свега медуларног карцинома), изложеност X зрацима током детињства (како акцидентално- нуклеарни акциденти, тако и путем природне радијације - околина вулкана, или у дијагностичке и терапијске сврхе). Разматрана је повезаност између боди-мас индекса (БМИ) и карцинома штитасте жлезде, али није нађено да постоји чврста веза. Виши БМИ је повезан са повећаном инциденцом великог броја карцинома, а не само тиреоидних. Биолошки процес који повезује висок БМИ и карциноме није најјаснији, али потенцијални механизми укључују инсулин и инсулину сличан фактор раста, полне стероиде или адипокине који делују на штитасту жлезду стимулишући ћелијску пролиферацију и супримирајући апоптозу (112). Ризик за настанак тироидног карцинома код жена је већи у периоду од пубертета до менопаузе док код мушкараца ризик константно расте током целог живота. Ове чињенице говоре у прилог да хормонални фактори иако имају значајну улогу код неких тиреоидних канцера. Естрогени повећавају ниво TSH, који стимулише раст штитасте жлезде. Заправо на тироидним неоплазмама је присутна висока експресија рецептора за естрогене (113).

Пацијенти који болују од Грејвсове болести су под већим ризиком за настанак потенцијално агресивнијег карцинома штитасте жлезде од оних који имају вруће чворове или токсичну мултинодуларну струму. Ова група пацијената је такође ризичнија за настанак карцинома штитасте жлезде у поређењу са онима који имају дифузну струму. Сваки сумњиви чвор повезан са хипертиреоидизмом би требало пажљиво испитати (114).

Главни чинилац контроле пролиферације тироцита је TSH, за кога је утврђено да има улогу у настанку диферентованих карцинома штитасте жлезде. Пацијенти са нодуларном болешћу који имају вредности TSH у горњој трећини референтног

опсега су у већем ризику за настанак малигног тумора тиреоиде (115), а третман тироксином који снижава TSH знатно смањује ризик за развој карцинома (116), али то нема примену у пракси. Већу сумњу на малигнитет побуђује замагљеност ивица нодуса или присуство микрокалцификација (115).

Иницијални третман код пацијената са карциномом штитасте жлезде је тотална тиреоидектомија и дисекција лимфних жлезда код оних код којих постоји висок ризик да имају метастазе у лимфним жлездама. Постоперативни третман радиоактивним јодом се примењује код пацијената који су ризични за рекурентну болест или морталитет везан за болест (117). Годишње се након операције прати серумски тиреоглобулин и ултразвук врата. Коришћење стимулације рекомбинантним хуманим TSH може помоћи у раној детекцији перзистентне или рекурентне болести (117). Рекурентна болест се јавља у 10-15% случајева углавном код екстензивне болести и код агресивних хистолошких типова (118). У три четвртине случајева рекурентна болест је локализована само у врату, у лимфним чворовима или у тиреоидној ложи. Пацијентима са перзистентном или рекурентном болешћу тироксин се даје у дозама које супримирају TSH, јер повишен TSH стимулише раст тумора. Лечење рекурентне болести укључује хирургију, радиоактивни јод и, у неким случајевима, зрачну терапију. Комплетна ремисија се постиже код више од две трећине пацијената, са рекурентном болешћу у лимфним нодусима, док је поновно јављање болести у тиреоидној ложи често удружено са лошијом прогнозом (119). Удаљене метастазе су присутне код мање од 10% пацијената, а пола од њих је присутно у тренутку дијагнозе карцинома. Оне су лоциране у плућима (50%), костима (25%), костима и плућима (20%) и на осталим местима (5%) (120). Лечење удаљених метастаза обухвата левотироксин у дозама које супримирају TSH, локални третман (као што је хирургија, зрачна терапија, радиофреквентна аблација), и терапија радиоактивним јодом у две трећине пацијената који показују да постоји значајно преузимање радиоактивног јода у метастазама. Ове методе обезбеђују комплетну ремисију код само једне трећине пацијената са удаљеним метастазама (120). Многи пацијенти са диферентованим карциномом штитасте жлезде се излече помоћу стандардне терапије, други могу да живе деценијама упркос постојању болести, док неки

захтевају нове видове лечења. Одговор на цитотоксичну хемиотерапију кода пацијената са узнапредовалим и рефрактерним карциномом тиреоиде је лош, а токсичност терапије је велика. Најчешће испитивани агенс за карцином тиреоиде је доксорубицин, било сам или у комбинацији са цисплатином. До одговора на ову терапију долази у 0-22% случајева, с тим што је то у свим случајевима делимично и траје само неколико месеци (121).

1.7. Супституциона терапија тироксином - интеракције са другим факторима

Након тоталне тиреоидектомије примењује се супституциона терапија тироксином коју најчешће уводи хирург, а наставља да прати ендокринолог и лекар опште медицине. Многим пацијентима је довољна једна доза левотироксина. Када се доза подеси тако да даје оптималан клинички одговор и нормалан серумски TSH, онда се та доза често примењује годинама. У Великој Британији је током 2010. прописано више од 23 милиона левотироксина што га чини трећим најпрописиванијим леком, после симвастатина и аспирина (122).

Прилоком планирања супституционе терапије мора се узети у обзир фармакокинетика тироксина. Када се узме орално, 80% тироксина се апсорбује, а највишу концентрацију достиже након 2-4 сата од ингестије. Полуживот тироксина је релативно дуг (190 сати) (123), што омогућује дозирање једном дневно. Да би се одредила доза тироксина након тиреоидектомије треба узети у обзир пацијентову физиолошку потребу за тироксином која зависи од бројних фактора: старости, телесне масе, да ли је присутна трудноћа, од других лекова и пратећих болести који или могу да повећавају потребу за тироксином или утичу на његову апсорпцију (124) Левотироксин треба узимати ујутру на празан желудац, 30-60 минута пре оброка, са водом (125). Стандардна доза је 1,5µg/kg телесне масе. Циљна вредност TSH зависи од тога којој класи ризика пацијент припада. Први циљ је корекција хипотиреоидизма постизањем нормалних нивоа тироидних хормона у крви. Други циљ је инхибирати TSH зависан раст резидуалних канцерских ћелија, ако се радило

о карциному, са смањењем TSH испод 0,1 mUI/l. У случају да је пацијент нискоризичан циљни ниво TSH треба да буде близу доње границе нормалног опсега (0,5-1 mUI/l) (126-128). Око 10% пацијената нема добар одговор на супституциону терапију тироксином, и неки захтевају више дозе (129). Неке студије су показале утицај генског полиморфизма дејодиназе и транспортујућег протеина за тиреоидни хормон као главни узрок незадовољавајуће контроле. Генетске варијације су вероватно одговорне за релативно широк опсег нивоа серумског тироидног хормона код здраве популације, а можда је укључен у различиту биорасположивост тироидних хормона у различитим ткивима (130).

Најчешћи узрок тешкоћа у постизању циљног нивоа TSH је лоша комплијанса. Једно новије истраживање које је обухватило велики број старих у Канади којима је прописан нови антихипертензив показала је да је истрајност у узимању терапије смањена 50-60% (131). Комплијанса је боља код жена, пацијената вишег социоекономског статуса, млађих и оних са мање коморбидитета.

Важно је знати да нека физиолошка стања захтевају више дозе тироидног хормона, као што су трудноћа и дечији узраст. Гојазност такође може бити разлог повећане потребе за тироксином. Заправо, потреба појединца за левотиросином је више у вези са његовом "безмасном" масом него са укупном телесном масом (132). Потребе за левотиросином зависе и од хормонског статуса. Испитивање 50 пацијената након тиреоидектомије показало је да је доза левотиросина потребна да нормализује TSH $1,7\mu\text{g}/\text{kg}$ телесне масе код оба пола; међутим жене пре менопаузе су имале потребу за већом дозом левотиросина у односу на жене у менопаузи и мушкарце (133). Наравно, доза зависи и од узраста, можда због губитка телесне масе и смањеног клиренса тироксина (133, 134).

Левотиросин се апсорбује унутар 3 сата од ингестије, углавном у јејунуму и илеуму (135,136). Еутиреоидни испитаници апсорбују 70-80% дате дозе, а код хипотиреоидних пацијената апсорпција може бити смањена. Апсорпција је максимална на празан стомак, што указује на значај желудачне киселине за овај процес (137). Потреба за већим дозама левотиросина је присутна у свим стањима праћеним смањеном гастричном секрецијом што је нарочито изражено код одраслих пацијената са атрофичним гастритисом и конкомотантном инфекцијом

Helicobacter pylori који имају озбиљну хипохлоридрију (138). Једно испитивање је показало да пацијенти са атрофичним гастритисом захтевају 27% већу дозу тироксина, док пацијенти са инфекцијом *Helicobacter pylori* који немају атрофични гастритис имају потребу за дозом која је већа за 22% у односу на оне који немају ових проблема. Интересантно је да постоји адитивни ефекат: пацијенти који имају и атрофични гастритис и *Helicobacter pylori* захтевају 34% веће дозе тироксина (139). Атрофични гастритис и антитела на паријеталне ћелијесу повезани са Хашимотовим тиреоидитисом и анти ТРО антителима. Према томе, пацијенти са Хашимотовим тиреоидитисом често имају и атрофични аутоимуни гастритис. Код инфекције *Helicobacter pylori*, бактеријска продукција уреазе неутралише желудачни РН, оштећујући апсорпцију многих лекова (140). Инхибитори протонске пумпе, путем свог антацидног дејства, имају такође улогу у апсорпцији лекова (141, 142). Они такође смањују апсорпцију левотироксина.

Неке болести могу да поремете апсорпцију левотироксина. Треба поменути целијачну болест. Заправо, атрофични гастритис, целијачна болест и друга аутоимуна стања, укључујући инфламаторну болест танког црева су често удружене са аутоимуним тиреоидитисом (143). Интолеранција лактозе може бити повезана са малапсорпцијом левотироксина (144).

Кардиоваскуларне болести заслужују посебну пажњу у погледу администрације тиреоидних хормона. Сви страхујемо од потенцијално штетних ефеката узимања тироидних хормона и могућих клиничких манифестација. Заиста, високе дозе тироксина могу да проузрокују исхемију миокарда, чак и у одсуству значајне болести коронарних артерија, повећану потребу за кисеоником, спазам коронарних артерија и аритмије (145). Из тог разлога, левотироксин се пацијентима са кардиоваскуларном болешћу уводи у веома малим дозама. Повећање дозе се врши врло споро и клиничари су у искушењу да одржавају пацијента у стању супклиничког хипотиреоидизма. Међутим, експериментални подаци указују да тиреоидни хормони побољшавају миокардну функцију, повећавају капиларни проток и индукују ангиогенезу након инфаркта миокарда (146, 147). Према томе, важно је ТSH одржавати у нормалном опсегу за пацијентов узраст, посебно ако пацијент има кардиоваскуларну болест. Такође, треба имати на уму да је

конгестивна срчана инсуфицијенција удружена са измењеном морфологијом, пермеабилношћу и апсорпцијом из дигестивног тракта (148).

Нутритивне навике такође имају важну улогу у контроли хипотиреоидних пацијената. Највећи део активних компонената таблете тироксина се апсорбују унутар 20-30 минута након ингестије, па дозу тироксина треба узимати бар 30 минута пре оброка. Бројне студије су показале да кафа, нарочито еспресо, оштећује апсорпцију тироксина (149). Дијететска влакна имају мањи, али ипак значајан ефекат на апсорпцију тироксина (150). Сок од грејпфрута, а вероватно и друго цитрусно воће смањује апсорпцију тироксина (151).

За глукокортикоиде је одавно познато да утичу на функцију штитасте жлезде код човека (152). Физиолошки ниво глукокортикоида има важну улогу у диурналним варијацијама нивоа TSH, са мањим нивоима ујутру и вишим током ноћи (153). Вилбер и Утигер су показали да високе дозе глукокортикоида смањују серумски TSH код хипотиреоидних и еутиреоидних особа (154). Други су потврдили ове налазе, али дугорочни ефекат високих нивоа глукокортикоида код Кушинговог синдрома проузрокује клинички значајан централни хипотиреоидизам који би захтевао надокнаду тироидних хормона (155). Глукортикоиди на тиреоидну секрецију делују путем инхибиције TRH хипоталамуса. Рецептори за глукокортикоиде су нађени на TRH неуронима. Високе дозе глукокортикоида смањују ниво mRNA TRH у хипоталамусу човека што је вероватно примарни механизам смањене секреције TSH из хипоталамуса (156).

Допамин и његов агонист бромокриптин супримирају серумски TSH. Допамин врши свој ефекат на хипоталамо-хипофизно-тироидну осовину путем активације допаминских D2 рецептора, али има супротне ефекте на хипоталамус и питуитарне тиреотропе (157). Изгледа да допамин има исти ефекат на пулсне амплитуде TSH и то се вероватно дешава путем истог механизма преко D2 рецептора (158). Аналоги соматостатина смањују серумски TSH вероватно путем директног ефекта на питуитарне тиреотропе, али ово ефекти су примарно транзиторни и не узрокују клинички значајан централни хипотиреоидизам (159).

Извесни антиепилептици, укључујући карбамазепин, оксикарбамазепин, валпроичну киселину повећавају метаболизам тиреоидних хормона путем

хепатичког система цитохрома P450, али такође могу да мењају одговор хипофизе на хормонални feedback и узрокују централни хипотироидизам (160). Други истраживачи су показали да хипоталамо-питуитарна осовина није афектирана овим лековима и није идентификован специфичан механизам, тако да остаје контроверза да ли ови лекови делују на тироидну функцију и серумски TSH код људи (161).

Неки лекови могу да узрокују смањење секреције тиреоидних хормона и на тај начин да повећавају потребу за тироксином (аминоглутетимид, амјодарон, једна контрастна средства, литијум метимазол, пропилтиоурацил, сулфонамиди, толбутамид); неки смањују активност T4 5' дејодиназе (амјодарон, бета адренергички антагонисти- пропранолол у дози >160mg дневно, пропилтиоурацил); неки повећавају концентрацију серумског TBG (естроген, клофибрат, хероин/метадон, митотан, тамоксифен); неки смањују концентрацију серумског TBG (андрогени, анаболички стероиди, никотинска киселина, аспарагиназа); могу да изазову промену протеин-везујућег места (фуросемид >80mg i.v., хепарин, хидантоин, нестероидни антиинфламаторни лекови – фенилбутазон, салицилати >2 g дневно) (162).

Многи други лекови захтевају посебну пажњу пошто путем комплексних и непознатих механизма могу да интерагују са терапијом тироксином – бигваниди (163, 164), антидепресиви: трициклични (амитриптилин), тетрациклични (мапротилин), селективни инхибитори преузимања серотонина (сертралин), хормон раста, антикоагуланси (165), интерлеукин 2 (166), кетамин, симпатикомиметици, кардијачни гликозиди, хлорал хидрат, диазепам, етионамид, ловастатин, метоклопрамид, 6-меркаптопурин, нитропрусида, перфеназин, резорцинол (прекомерна топикална употреба), тиазидни диуретици (162).

Интересантно је да неки агенси, као што је амјодарон могу да изазову и хипо и хипертироидизам (167, 168). Свака таблета амјодарона од 200mg садржи у себи 75mg органског јодида од чега се 8-17% ослобађа као слободан јод. Стандардна терапија одржавања од 200mg амјодарона обезбеђује 100 пута већу количину јода него што су дневне потребе човека (169). Амјодарон изазива широк спектар дејстава на штитасту жлезду (167, 168). У студији која је обухватила 81 пацијента

са Шагасовом болешћу који су користили амјодарон нађено је да је 21% пацијената имало повишен ниво TSH, а 8% снижен ниво TSH (170). Амјодарон такође може да смањи активност T4 дејодиназе. Пропранолол и дексаметазон могу да смање ниво T3. Мада обично нормалан, ниво T4 може бити благо увећан. Пацијенти лечени високим дозама пропранолола (>160 mg дневно) имају благо повећан T3 и T4, док TSH остаје нормалан, тако да су пацијенти клинички еутиреоидни . На то треба мислити када дејство селективних бета адренергичких антагониста може бити смањено када хипотиреоидни пацијент пређе у еутиреоидно стање. Краткотрајна администрација великих доза глукокортикоида може да смањи концентрацију T3 за 30% са минималним променама T4. Међутим продужена терапија глукокортикоидима може да резултује благим смањењем T4 и T3 због смањене продукције TBG.

Све је већи број токсичних супстанци за које још увек није потпуно разумљиво како делују на тироидне хормоне. Испитивање спроведено на радницима бензинских пумпи у Индији који су иначе непушачи показало је да дуготрајнија изложеност токсичним супстанцама на радном месту доводи до већег снижења TSH. Међутим, мада су њихови нивои T3 били у паду , T4 и слобони T4 нису измењени (171).

2. ЦИЉЕВИ РАДА

- Утврђивање утицаја медикаментозне терапије на вредности TSH код пацијената на супституционој терапији тироксином након тоталне тиреоидектомије. Разматраће се утицај следећих група лекова: инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима, селективних блокатора β адренергичких рецептора, антагониста канала за калцијум, нитрата, статина.
- Утврђивање утицаја немедикаментозних фактора као што су пол, старост, индекс телесне масе и доза тироксина на ниво TSH код пацијената на супституционој терапији тироксином након тоталне тиреоидектомије због бенигног узрока
- Утврђивање утицаја пушења и конзумирања кафе на ниво TSH код пацијената на супституционој терапији тироксином након тоталне тиреоидектомије због бенигног узрока
- Анализа и компарација евентуалног утицаја на вредности TSH међу појединим групама лекова који се испитују
- Анализа и компарација вредности TSH код пацијената на супституционој терапији тироксином након тоталне тиреоидектомије због бенигног узрока, који у исто време користе различите комбинације лекова који су обухваћени студијом

3. МАТЕРИЈАЛ

У испитивању је учествовало 247 пацијената код којих је раније спроведена тотална тиреоидектомија због бенигнух промена и након тога су на супституционој терапији тироксином. Подаци су добијени анкетирањем пацијената и из медицинске документације пацијената – здравствених картона, и прикупљани су у периоду од јануара 2012. до јануара 2013. године.

Критеријуми за укључивање пацијената у испитивање били су:

- извршена тотална тиреоидектомија због промена штитасте жлезде бенигне природе.
- вредности TSH мерене 2 пута у последњих годину дана, а у току ког периода није било промена дозе тироксина кога су пацијенти узимали у облику левотироксин Na, под заштићеним именима Euthyrox[®], произвођача Merck, у дози од 75 µg, 100 µg, 125µg и 150 µg, и Letrox[®], произвођача Berlin-Chemie, у дози од 75 µg, 100 µg, 125µg и 150 µg
- комплијанса је проверавана уз помоћ упитника од 8 питања (172) и само они пацијенти који су задовољили критеријум „високоадхерентности“ укључени су у испитивање
- вредности хормона штитасте жлезде мерене RIA методом у Центру за Нуклеарну медицину Клиничког центра Крагујевац
- постојање доказа о очуваној функцији јетре и бубрега – познате лабораторијске вредности параметара функције јетре (AST, ALT,

билирубину, γ GT) и бубрега (уреа, креатинин, Na, K) у оквиру референтних вредности

- присуство коморбидитета – хипертензије или болести срца (Cardiomyopathia chronica, поремећаји срчаног ритма, поремећаји липидног статуса) који су били разлог за увођење у терапију следећих лекова
 - инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима у облику еналаприла под заштићеним именом Prilenap^R, произвођача Хемофарм А.Д. Вршац и Enalapril^R, произвођача Actavis у дневној дози 10 до 40mg; и рамиприла под заштићеним именима Tritace^R, произвођача Sanofi Aventis, Prilinda^R - произвођача Хемофарм А.Д. Вршац и Vivace^R, произвођача Actavis у дневној дози 2,5mg до 5mg
 - селективних блокатора бета адренергичких рецептор. У овој групи лекова били су присутни бисопролол под заштићеним именима Bisoprolol^R, произвођача Nimedica, и Concor^R, произвођача Merck у дневној дози од 2,5 до 5mg, и метопролол под заштићеним именом Presolol^R, произвођача Хемофарм А.Д. Вршац са дневном дозом 50mg до 100 mg
 - антагониста канала за калцијум у облику амлодипина под заштићеним именима Vazotal^R, произвођача Хемофарм А.Д. Вршац, Norvasc^R, произвођача Pfizer и Monodipin^R, произвођача Pharma Swiss у дневној дози од 5mg до 10mg и дилтиазема под заштићеним именом Cortiazem Retard^R произвођача Хемофарм А.Д. Вршац
 - нитрата у облику изосорбид 5 мононитрата под заштићеним именом Monizol, произвођача Хемофарм А.Д. Вршац у дневној дози од 40mg до 80mg и у облику пентаеритритилтетранитрата под заштићеним именом Dilcoran^R произвођача Хемофарм А.Д. Вршац у дневној дози од 80mg
 - статина, у облику симвастатина под заштићеним именом Cholipam, произвођача Хемофарм А.Д. Вршац у дневној дози 10mg до 20mg и аторвастатина, под заштићеним именима Tulip^R, произвођача

Хемофарм А.Д. Вршац и Atoris[®], произвођача Krka, у дневној дози
10mg до 20mg

Критеријуми за искључивање пацијента из испитивања:

- тиреоидектомија којој је претходила малигна болест штитасте жлезде
- промена дозе левотироксина у току последњих годину дана
- недостатак комплијансе
- контролисање хормона неком другом методом осим RIA
- присутна дисфункција јетре или бубрега
- болести гастроинтестиналног тракта: синдром малапсорпције, атрофични гастритис, инфекција *Helicobacter pylori*
- инсуфицијенција егзокриних жлезда (хронични панкреатитис)
- присуство инфламаторних болести црева
- трудноћа
- коришћење у терапији лекова за које је познато да имају утицај на вредности TSH , и то :
 - инхибитора апсорпције левотироксина (препарати гвожђа и калцијума, алуминијум хидроксид, холестирамин, холестипол, сукралфат, ралоксифен)
 - лекова који појачавају хепатички метаболизам левотироксина (фенобарбитол, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рексиноиди, инхибитори тирозин киназе (иматиниб, акситиниб, мотесаниб, вандетаниб)
 - лекова који смањују хепатички метаболизам левотироксина (метформин)
 - лекова који инхибирају 5' дејодиназу (пропилтиоурацил, метимазол, пропранолол, глукокортикоиди, јодиди)
 - лекова који повећавају ниво тироксин везујућег глобулина (естроген, ралоксифен, тамоксифен, метадон, митотан, флуороурацил
 - смањују ниво тироксин везујућег глобулина (андрогени, глукокортикоиди, никотинска киселина, инхибитори тирозин киназе)

4. МЕТОДОЛОГИЈА

Ово ретроспективно, неинтервенцијско клиничко истраживање базирало се на испитивању постојања ефеката пола, старости, индекса телесне тежине, лекова – инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима, селективних бета блокатора, антагониста канала за калцијум, нитрата и статина на ниво TSH код пацијената након тоталне тиреоидектомије због бенигнух промена штитасте жлезде. Пацијенти код којих је тиреоидектомија спроведена због малигнух тумора штитасте жлезде нису укључивани у испитивање због тога што је код таквих случајева циљ потпуна супресија лучења TSH. Узимана је средња вредност последња два мерења TSH, а током периода између мерења и најмање 5 полувремена елиминације од првог мерења које је узето у обзир за израчунавање средње вредности није било промена дозе тироксина.

Подаци о пацијенту – пол, старост и подаци о конзумирању намирница за које се зна да могу утицати на апсорпцију или метаболизам тироксина (млеко и млечни производи, соја и производи од соје, сокови од цитрусног воћа) добијени су анкетирањем пацијента. Комплијанса је утврђивана уз помоћ Morisky 8-Item Medication Adherence Questionnaire. Уколико је скор упитника био 0, пацијент је био укључен у испитивање под условом да су задовољени и остали критеријуми за укључивање у студију. Додатно питање у односу на овај упитник односило се временски период између узимања левотироксина и осталих лекова и хране. Само пацијенти који су узимали левотироксин бар 1 сат пре остале терапије и хране су укључивани у испитивање. Подаци који се тичу разлога тиреоидектомије, индекса телесне масе, дозе тироксина, вредности TSH и лабораторије у којој је одређиван ниво TSH добијани су из здравственог картона пацијента.

Разматрано је и присуство конкомитантних заразних и хроничних незаразних болести. Ови подаци су добијани из здравствених картона пацијената. Терапија коју пацијенти имају осим левотироксина такође је добијана из пацијентове медицинске документације – здравственог картона, као и анкетирањем пацијента ради утврђивања евентуалног узимања лекова које није евидентирано у здравственом картону. Уколико је утврђено да пацијент у терапији има лек за који се, на основу досадашњих истраживања, зна да има утицаја на ниво TSH, такви пацијенти нису укључивани у испитивање. За остале лекове је утврђивано у ком временском размаку у односу на левотироксин се узимају, и у случају да је тај размак краћи од 1 сат, пацијент није укључиван у испитивање. За сваки лек је бележен начин на који је тај лек дозиран.

Подаци о вредностима лабораторијских параметара који се тичу функције јетре (AST, ALT, билирубини, γ GT) и бубрега (уреа, креатинин, Na, K), из периода за који постоје вредности TSH које се разматрају, добијани су из здравственог картона пацијента. Уколико су ови подаци недостајали пацијент није укључиван у испитивање.

Испитивање је одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац (одлука број 01/9025 од 01.09.2011.).

Пацијенти су подељени у групе у зависности од лекова које користе уз левотироксин. Контролну групу чине пацијенти који су у терапији имали једино левотироксин, а случајеви су подељени по групама у зависности од лекова које имају у терапији, па су тако добијене следеће групе: пацијенти који пију АСЕ инхибитор, они који користе селективне бета блокаторе, пацијенти са Са антагонистима, испитаници са нитратима, група са статинима, пацијенти који користе и АСЕ инхибиторе и селективне бета блокаторе, група која пије АСЕ инхибиторе и Са антагонисте, група која узима АСЕ инхибиторе и статине, популација чију терапију чине селективни бета блокатори и нитрати, они који узимају селективне бета блокаторе и статине, и најзад- група пацијената који осим левотироксина као терапију имају АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине.

Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за двосмерно тестирање нулте хипотезе и разлике у вредностима посматраних варијабли од 0,96mIU/ml (164). Уз такве параметре, потребно је 19 пацијената за сваку групу случајева. Величина група израчуната је на основу програма G power. Пацијенти су дистрибуирани међу групама у односу 1:2 (на сваког пацијента који спада у групу случајева долази још два пацијента који су контроле).

Након формиране базе података, пацијенти су класификовани по групама у зависности од терапије коју имају уз левотироксин. Резултати су приказани применом мера централне тенденције, односно варијабилитета (аритметичка средина \pm стандардна девијација), табеларно и графички, а статистичка значајност разлике између група тестирана је применом ANOVA-е, једносмерне анализе варијансе уз подробнију анализу Post hoc Tamhane's T2 тестом за неједнаке варијансе. Разлика у учесталости категоријских варијабли између група тестирана је непараметријским χ^2 тестом. Мултипла регресиона анализа је примењена у циљу издвајања, по значајности, фактора који доприносе варијабилности зависне варијабле, у нашем случају нивоа TSH. Разлика у компарираним подацима се сматрала статистички значајном ако је вероватноћа нулте хипотезе била мања од 5% ($p < 0.05$). За прорачун и обраду података коришћен је SPSS-19 статистички софтвер.

5. РЕЗУЛТАТИ

Ради јасније и разумљивије презентације, а затим и дискусије добијених резултата, поред групе пацијената који у терапији немају никакве лекове осим левотироксина као супституционе терапије након тоталне тиреоидектомије, а који чине контролну групу, остале групе ће бити именоване према групи лекова које имају у терапији (АСЕ инхибитори, селективни бета блокатори, Са антагонисти, нитрати, АСЕ инхибитори и селективни бета блокатори, АСЕинхибитори и Са антагонисти, АСЕ инхибитори и статини, селективни бета блокатори и нитрати, селективни бета блокатори и статини, АСЕ инхибитори, селективни бета блокатори и статини).

5.1. Демографске карактеристике и структура пацијената

Пол, старост, телесна маса, боди мас индекс и подаци о конзумирању дувана и кафе пацијената који узимају само левотироксин (контролна група) и испитиваних група пацијената у зависности од лекова које имају у терапији осим левотироксина, приказани су у табели 1.

Једносмерном анализом варијансе утврђено је да између испитиваних група постоји статистички значајна разлика у старости пацијената који их чине ($F= 14.02$, $p<0.001$). Детаљнијом анализом Post Hoc Tamhan's T2 тестом утврђено је да статистички значајна разлика постоји између: групе без терапије и групе која има само АСЕ инхибиторе у терапији ($p=0.003$), групе која користи само нитрате ($p<0.001$), пацијената који користи АСЕ инхибиторе и бета блокаторе ($p=0.002$), оних која користи АСЕ инхибиторе и Са антагонисте ($p<0.001$), испитаника који користе АСЕ инхибиторе и статине ($p<0.001$), групе која користи селективне бета блокаторе и статине ($p<0.001$),

пацијената који користе селективне бета блокаторе и нитрате ($p < 0.001$) и оних која користи АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$). Такође је присутна разлика у старости пацијената из групе која користи само АСЕ инхибиторе од групе која користи само нитрате ($p = 0.004$). Пацијенти који користе само селективне бета блокаторе разликују се од групе која користи само нитрате ($p = 0.001$) и групе која у терапији има селективне бета блокаторе и нитрате ($p = 0.004$). Они која користе само Са антагонисте се по старости статистички значајно разликују од групе која користи само нитрате ($p = 0.003$) и пацијената који узимају селективне бета блокаторе и нитрате ($p = 0.014$). Испитаници који у терапији имају само нитрате су статистички значајно старији од групе која користи АСЕ инхибиторе и бета блокаторе ($p < 0.001$) и групе која у терапији истовремено користи АСЕ инхибиторе и Са антагонисте ($p < 0.001$). Пацијенти који узимају АСЕ инхибиторе и бета локаторе су статистички значајно млађи од групе која у терапији има селективне бета блокаторе и нитрате ($p = 0.001$). Група која користи АСЕ инхибиторе и Са антагонисте је статистички значајно млађа од групе која у терапији има селективне бета блокаторе и нитрате ($p = 0.007$).

Када је у питању телесна маса пацијената, једносмерном анализом варијансе је утврђено да између група постоји статистички значајна разлика ($F = 5.36$, $p < 0.001$). Детаљном анализом Post Hoc Tukey HSD тестом утврђено је да се група пацијената без терапије има статистички значајно мању телесну масу од групе пацијената који у терапији имају АСЕ инхибиторе и статине ($p = 0.027$). Пацијенти који у терапији имају само АСЕ инхибиторе има статистички значајно већу телесну масу од оних који користе селективне бета блокаторе и нитрате истовремено ($p = 0.046$). Они пацијенти који у терапији пију само селективне бета блокаторе имају статистички значајно мању телесну масу од групе пацијената који истовремено узимају АСЕ инхибиторе и статине ($p < 0.001$). Пацијенти који узимају само Са антагонисте имају статистички значајно мању телесну масу од групе која истовремено узима АСЕ инхибиторе и статине. Испитаници који користе само нитрате такође имају статистички значајно мању телесну масу од групе која узима ио АСЕ инхибиторе и статине ($p = 0.006$). Када се ради о групи пацијената кји узимају АСЕ инхибиторе са Са антагонистима, њихова телесна маса је статистички битно мања од групе која користи АСЕ инхибиторе и статине ($p < 0.001$). Група пацијената која у терапији

има и селективне бета блокаторе и нитрате има статистички значајно мању телесну масу од оних пацијената који користе АСЕ инхибиторе и статине ($p < 0.001$).

Табела 1. Демографске карактеристике пацијената по групама

Група	Старосна доб (године)	Пол		Телесна маса (kg)	БМИ (kg/m^2)	Пушење		Кафа	
		мушки	женски			да	не	да	не
Без терапије	50.02±12.82	3 (7.9%)	35 (92.1%)	72.1±7.1	26.5±3.07	9	29	29	9
АСЕ инхибитори	62.90±9.28	4 (18.2%)	18 (81.8%)	73.9±6.7	27.24±2.89	9	13	21	1
Селективни бета блокатори	57±11.68	4 (18.2%)	18 (81.8%)	69.1±8.7	25.84±4.44	10	12	19	3
Са антагонисти	59.10±9.46	3 (15.8%)	16 (84.2%)	69.8±9.1	25.95±3.60	7	12	14	5
Нитрати	72±5.84	3 (15.8%)	16 (84.2%)	69.9±7.1	25.66±2.91	7	12	9	10
АСЕ и сел. бета блокатори	61.75±6.45	3 (14.3%)	18 (85.7%)	67.6±4.6	24.25±1.90	7	14	14	7
АСЕ и Са антагонисти	63.63±5.62	4 (21%)	15 (79%)	71.7±6.2	26.04±2.06	2	17	14	5
АСЕ и статини	65.80±6.04	6 (17.6%)	26 (82.4%)	78.7±7.3	28.36±2.45	9	23	20	12
Сел.бета блокатори и нитрати	70.37±5.09	3 (15%)	17 (85%)	66.5±6.6	25.66±2.22	4	16	15	5
Сел.бета блокатори и статини	67.12±5.47	4 (25%)	12 (75%)	73.4±6.6	26.99±2.49	4	12	10	6
АСЕ, сел.бета бл. и статини	66.74±4.48	4 (21%)	15 (79%)	73.1±8.0	28.29±2.42	5	14	16	3

Када је у питању боди мас индекс пацијената, једносмерном анализом варијансе уз помоћ ANOVA-е је утврђено да између група постоји статистички значајна разлика ($F=3.64$, $p<0.001$). Детаљном анализом Post Hoc Tamhan's T2 тестом утврђено је да група пацијената који у терапији имају ACE инхибиторе има статистички значајно већи БМИ од групе пацијената који узимају ACE инхибиторе и селективне бета блокаторе. Пацијенти који истовремено користе ACE инхибиторе и селективне бета блокаторе има статистички значајно нижи БМИ у односу на групу пацијената који користе ACE инхибиторе и статине ($p<0.001$) и групе која користи и ACE инхибиторе и селективне бета блокаторе и статине ($p=0.001$). Група пацијената који користе селективне бета блокаторе и нитрате има статистички значајно мањи БМИ од пацијената који узимају ACE инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p=0.034$).

Процент мушкараца у групи без терапије био је 7,9%, међу онима који користе само ACE инхибиторе 18.2%, групи са само селективним бета блокаторима 18.2%, код пацијената на Са антагонистима 15,8%, групи која користи само нитрате 15,8%. Када се ради о групама које имају комбиновану терапију, међу пацијентима који користе ACE инхибиторе и бета блокаторе је 14,3% мушкараца, ACE инхибиторе и Са антагонисте 21%, ACE инхибиторе и статине 18.7%, селективне бета блокаторе и нитрате 15%, селективне бета блокаторе и статине 31,25%, док је у групи која има у терапији ACE инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине 25% мушкараца. Међугрупном компарацијом χ квадрат тестом или Фишеровим тестом (за групе у којима је број мушкараца био мањи од 5) утврђено је да је учешће мушкараца у групи без терапије статистички значајно мање него у групи која узима само ACE инхибиторе ($p=0.029$), групи која користи само селективне бета блокаторе ($p=0.048$), међу пацијентима који користе само Са антагонисте ($p=0.011$), групи која узима само нитрате ($p=0.011$). Статистички знатно мање мушкараца је било у контролној групи него у групи која користи ACE инхибиторе и селективне бета блокаторе ($p=0.009$), затим оних који узимају ACE инхибиторе и Са антагонисте ($p=0.009$), селективне бета блокаторе и нитрате ($p=0.011$). Такође је статистички сигнификантно мањи број мушкараца у групи безе терапије него међу пацијентима који користе

селективне бета блокаторе и статине ($p=0.006$) као и међу онима који комбинују АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p=0.009$).

Учесталост пушења у групи без терапије била је 23,4%, у групи која користи само АСЕ инхибиторе 41%, групи са само селективним бета блокаторима 45,8%, међу пацијентима која узимају само Са антагонисте 36,8%, само нитрате 36,8%. Када се ради о групама које имају комбиновану терапију, међу пацијентима који користе АСЕ инхибиторе и бета блокаторе је 33,3% пушача, АСЕ инхибиторе и Са антагонисте 10,5%, АСЕ инхибиторе и статине 26,5%, селективне бета блокаторе и нитрате 20%, селективне бета блокаторе и статине 25%, док је у групи која има у терапији АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине 26,3% пушача. Међугрупном компарацијом није утврђена статистички значајна разлика у учесталости пушења између група.

Учесталост конзумирања кафе у групи без терапије била је 76,6%, у групи која користи само АСЕ инхибиторе 95%, групи са само селективним бета блокаторима 83%, групи која узима само Са антагонисте 76,7%, само нитрате 47,36%. Када се ради о групама које имају комбиновану терапију, међу пацијентима који користе АСЕ инхибиторе и бета блокаторе је 66,6% пушача, АСЕ инхибиторе и Са антагонисте 73,7%, АСЕ инхибиторе и статине 61,7%, селективне бета блокаторе и нитрате 75%, селективне бета блокаторе и статине 62,5%, док је у групи која има у терапији АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине 84,2% пушача. Међугрупном компарацијом није утврђена статистички значајна разлика у учесталости конзумирања кафе између група.

5.2 Средње вредности доза левотироксина изражене у $\mu\text{g}/\text{дану}$

Детаљном анализом средњих вредности доза левотироксина применом ANOVA-е утврђено је да између група постоји статистички значајна разлика ($F=14.84$, $p<0.001$). Међугрупном анализом применом Post Hoc Tamhan's T2 теста утврђено је да група пацијената без терапије прима значајно нижу дозу левотироксина у поређењу са дозом коју примају пацијенти који узимају селективне бета блокаторе ($p=0.008$), групу која истовремено користи селективне бета блокаторе и статине ($p<0.001$) и групу пацијената који примају АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p<0.001$). Група

пацијената који у терапији имају само АСЕ инхибиторе прима статистички значајно мању дозу левотиросина у односу на популацију пацијената који у терапији имају селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$), и оних који користе и АСЕ инхибиторе и селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$). Када се ради о групи пацијената која у терапији има само селективне бета блокаторе, утврђено је да они примају статистички знатно већу дозу левотиросина у односу на пацијенте из групе која прима само Са антагонисте ($p = 0.004$), групе пацијената која користи само нитрате ($p < 0.001$), групе која користи АСЕ инхибиторе и Са антагонисте ($p = 0.016$) и групе која користи АСЕ инхибиторе и статине ($p = 0.035$). Утврђено је да група пацијената који користе само Са антагонисте прима статистички сигнификантно мању дозу левотиросина од групе пацијената који истовремено узимају селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$) и групе пацијената који примају АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$). Пацијенти који узимају само нитрате добијају статистички значајно мању дозу левотиросина у односу на пацијенте који истовремено узимају АСЕ инхибиторе и селективне бета блокаторе ($p < 0.001$), пацијенте који добијају селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$), оне који у терапији имају селективне бета блокаторе и нитрате ($p = 0.008$) и групу пацијената који узимају и АСЕ инхибиторе и селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$). Пацијенти који користе АСЕ инхибиторе и селективне бета блокаторе примају статистички значајно мању дозу у односу на пацијенте који у терапији имају селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$) и пацијенте који користе и АСЕ инхибиторе и селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$). Пацијенти који користе АСЕ инхибиторе и Са антагонисте добијају статистички значајно мању дозу левотиросина у односу на групу пацијената који истовремено пију селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$) и групу која истовремено користи АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$). Пацијенти који пију АСЕ инхибиторе и статине узимају статистички значајно мању дозу левотиросина у односу на пацијенте који истовремено пију селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$) и групу која истовремено пије АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$). Пацијенти који пију селективне бета блокаторе и статине узимају статистички значајно већу дозу левотиросина од групе пацијената који користе селективне бета блокаторе и нитрате ($p = 0.018$). Најзад, пацијенти који користе селективне бета блокаторе и нитрате добијају статистички значајно нижу дозу

левотироксина у односу на пацијенте који истовремено користе АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p=0.045$) (табела 2).

5.3. Средње вредности временског периода након тиреоидектомије

Детаљном анализом средњих вредности временског периода након тиреоидектомије применом ANOVA-е утврђено је да између група постоји статистички значајна разлика ($F=12.82$, $p<0.001$). Међугрупном анализом применом Post Hoc Tamhane's T2 теста утврђено је да група пацијената без терапије тиреоидектомисана пре статистички значајно дужег временског периода у односу на групу пацијената која је у терапији користила само АСЕ инхибиторе ($p=0.008$), групу пацијената која у терапији има АСЕ инхибиторе и селективне бета блокаторе ($p<0.001$), групу пацијената који узимају АСЕ инхибиторе и Са антагонисте ($p<0.001$), групу пацијената који користе АСЕ инхибиторе и статине ($p<0.001$), пацијенте који пију АСЕ инхибиторе и статине, оне који користе селективне бета блокаторе и статине ($p<0.001$), пацијенте који користе селективне бета блокаторе и нитрате ($p<0.001$) као и групу пацијенат који су истовремено узимали АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p<0.001$). Пацијенти који су узимали само селективне бета блокаторе су имали тиреоидектомију знатно пре групе пацијената који користе АСЕ инхибиторе и Са антагонисте ($p=0.002$) и пацијената који су користили селективне бета блокаторе и нитрате ($p=0.033$). Пацијенти који су користили само Са антагонисте имали су операцију тиреоидектомије статистички значајно пре пацијената који су користили АСЕ инхибиторе и селективне бета блокаторе ($p=0.001$), групе са АСЕ инхибиторима и Са антагонистима ($p<0.001$), групе са АСЕ инхибиторима и статинима ($p<0.001$), групе која је користила селективне бета блокаторе и статине ($p<0.001$), селективне бета блокаторе и нитрате ($p<0.001$) и групе која узима АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p=0.019$). За оне пацијенате који су користили само нитрате, временски период који је протекао након тиреоидектомије је статистички значајно дужи од периода након операције тиреоидектомије код пацијената који су користили АСЕ инхибиторе и селективне бета блокаторе ($p<0.003$), групе која је користила АСЕ инхибиторе и Са антагонисте ($p<0.001$), групе која је користила

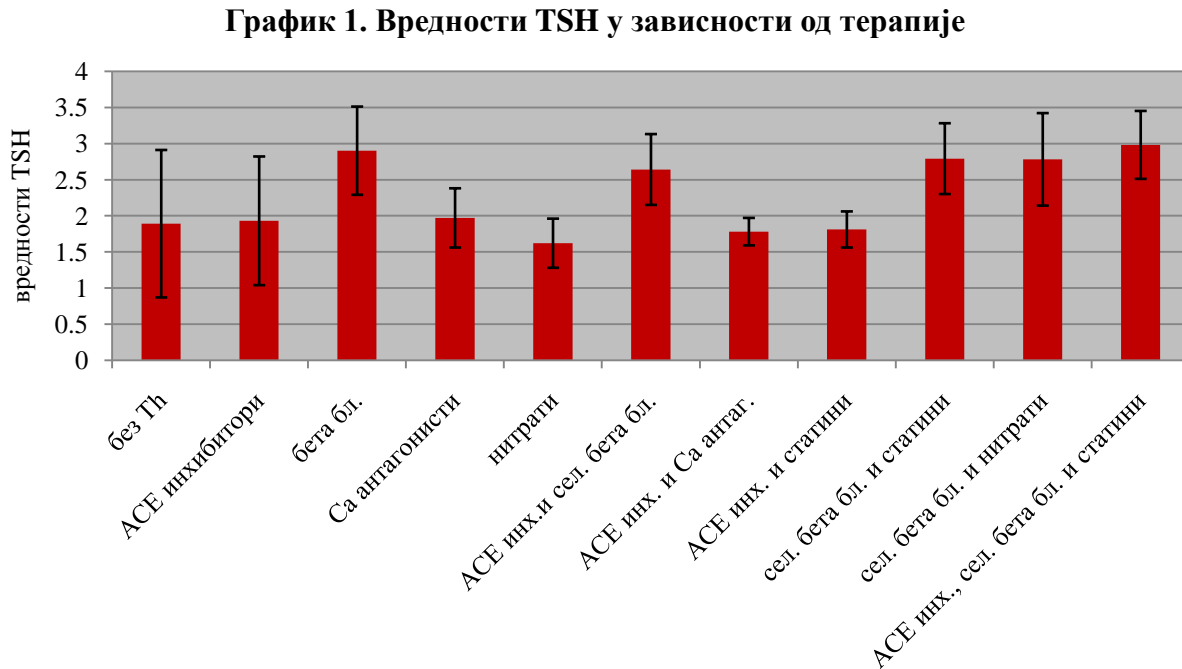
селективне бета блокаторе и статине ($p=0.004$) и групе која у терапији има селективне бета блокаторе и нитрате ($p=0.002$) (табела 2).

Табела 2. Дозе левотироксина и временски период након тироидектомије по групама

Група	Доза левотироксина ($\mu\text{g}/\text{дневно}$)	Доза левотироксина ($\mu\text{g}/\text{kg}$ телесне масе дневно)	Временски период након тироидектомије (година)
Без терапије	108.55 \pm 10.91	1.51 \pm 0.11	5.42 \pm 1.74
АСЕ инхибитори	111.25 \pm 11.40	1.51 \pm 0.11	3.80 \pm 1.30
Селективни бета блокатори	123.29 \pm 14.58	1.81 \pm 0.12	4.10 \pm 1.21
Са антагонисти	106.58 \pm 9.65	1.54 \pm 0.11	4.43 \pm 0.69
Нитрати	103.29 \pm 5.65	1.49 \pm 0.12	4.39 \pm 0.76
АСЕ и селективни бета блокатори	116.25 \pm 8.21	1.72 \pm 0.12	3.27 \pm 0.79
АСЕ и Са антагонисти	105.26 \pm 12.72	1.46 \pm 0.12	3.03 \pm 0.54
АСЕ и статини	109.27 \pm 13.68	1.40 \pm 0.95	3.60 \pm 1.15
Селективни бета блокатори и нитрати	116.45 \pm 11.83	1.76 \pm 0.17	3.16 \pm 0.90
Селективни бета блокатори и статини	132.82 \pm 7.47	1.82 \pm 0.12	3.47 \pm 0.64
АСЕ инхибитори, сел. бета бл. и статини	130.92 \pm 6.41	1.79 \pm 0.10	3.63 \pm 0.55

5.4 Анализа вредности TSH пацијената са различом терапијом

Вредности TSH пацијената из различитих терапијских група приказане су на графику 1.



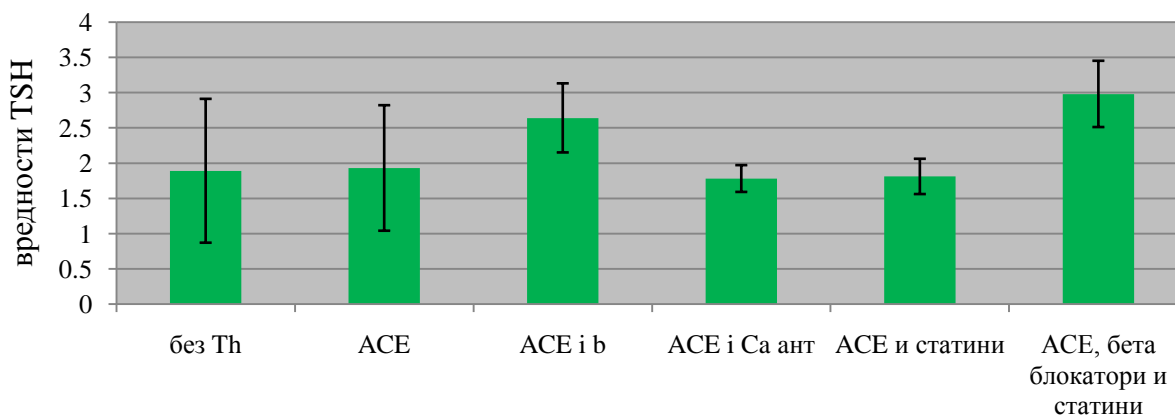
Применом једносмерне анализе варијансе, ANOVA-е, утврђено је да међу групама пацијената које се разликују по терапији постоји статистички значајна разлика у нивоу TSH ($F=13.08$, $p<0.001$).

Детаљном анализом применом Post Hoc Tamhane's T2 теста утврђено је група пацијената који немају никакву терапију осим левотироксина имају статистички значајно ниже вредности TSH у односу на групу пацијената који користе селективне бета блокаторе ($p<0.001$), групу пацијената са ACE инхибиторима и селективним бета блокаторима ($p=0.002$), пацијенте који користе селективне бета блокаторе и статине ($p=0.005$) и оне који узимају селективне бета блокаторе и нитрате ($p<0.001$).

5.5. Анализа вредности TSH пацијената који користе ACE инхибиторе

Вредности TSH различитих група пацијената који у терапији имају ACE инхибиторе у поређењу са пацијентима без терапије приказана је на графику 2.

График 2. Вредности TSH пацијената који узимају ACE инхибиторе



Детаљном анализом применом Post Hoc Tamhane's T2 теста утврђено је група пацијената који осим левотироксина користе само ACE инхибиторе има статистички значајно ниже вредности TSH у поређењу са групом пацијената који у терапији имају само селективне бета блокаторе ($p=0.012$), групом која користи ACE инхибиторе и селективне бета блокаторе ($p=0.005$), онима који пију селективне бета блокаторе и нитрате ($p=0.037$), као и онома који комбинују у терапији ACE инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p=0.045$).

ACE инхибитори које користе испитивани пацијенти били су еналаприл и рамиприл. Карактеристике пацијената – TSH, доза левотироксина у зависности од врсте ACE инхибитора који користе, приказане су у табели 3. Поређењем средњих вредности испитиваних параметара утврђено је да врста ACE инхибитора не утиче статистички значајно на средње вредности TSH и дозу левотироксина коју пацијент користи.

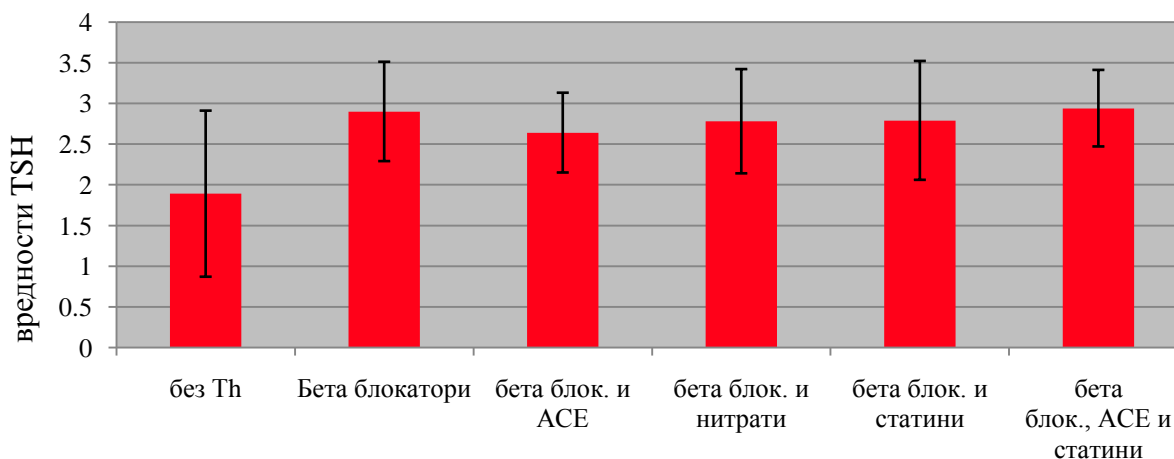
Табела 3. Карактеристике група пацијената који користе само АСЕ инхибиторе

Група	број пацијената	TSH (mIU/l)	Доза левотироксина (µg/дневно)	Доза левотироксина (µg/kg телесне масе дневно)
еналаприл	13	1.99±0.83	110.6±12.4	1.50±0.11
рамиприл	9	1.72±0.91	111.1±9.8	1.48±0.12

5.6. Анализа вредности TSH пацијената који користе селективне бета блокаторе

Вредности TSH различитих група пацијената који у терапији имају АСЕ инхибиторе у поређењу са пацијентима без терапије приказана је на графику 3.

График 3. Вредности TSH пацијената који узимају селективне бета блокаторе



Детаљном анализом применом Post Hoc Tamhane's T2 теста утврђено је група пацијената који осим левотироксина користе само селективне бета блокаторе има статистички значајно више вредности TSH у поређењу са групом пацијената који у терапији немају других лекова осим левотироксина ($p < 0.001$), пацијената који користе само АСЕ инхибиторе ($p = 0.012$), пацијената који користе само Са антагонисте ($p < 0.001$),

пацијената који користе само нитрате ($p < 0.001$), групе која истовремено узима АСЕ инхибиторе и Са антагонисте ($p < 0.001$) и групе која користи АСЕ инхибиторе и статине ($p < 0.001$).

Бета блокатори које су пацијенти користили били су бисопролол и метопролол. Карактеристике пацијената – TSH, доза левотироксина у зависности од врсте АСЕ инхибитора који користе, приказане су у табели 4.

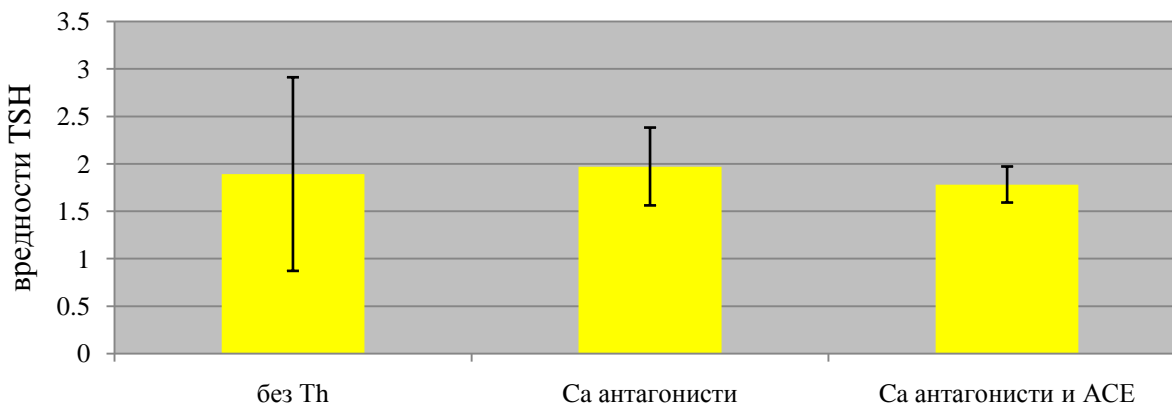
Табела 4. Карактеристике група пацијената који користе само селективне бета блокаторе

Група	број пацијената	TSH (mIU/l)	Доза левотироксина (µg/дневно)	Доза левотироксина (µg/kg телесне масе дневно)
бисопролол	9	2.80 ± 0.70	125 ± 12.50	1.85 ± 0.11
метопролол	10	3.00 ± 0.64	125 ± 14.45	1.7 ± 0.12

Поређењем средњих вредности испитиваних параметара утврђено је да врста селективних бета блокатора не утиче статистички значајно на средње вредности TSH и дозу левотироксина коју пацијент користи.

5.7. Анализа вредности TSH пацијената који користе Са антагонисте

Од укупног броја пацијената Са антагонисте у терапији је имало 38 пацијената, од којих је 19 имало Са антагонисте као једину терапију уз левотироксин. Вредности нивоа TSH код различитих група пацијената који су у својој терапији имали Са антагонисте, било као једини лек или један од лекова у поређењу са пацијентима без терапије (осим левотироксина) приказане су на графику 4.

График 4. Вредности TSH пацијената који узимају Са антагонисте

Анализом средњих вредности TSH пацијената различитих терапијских група утврђено је да се TSH статистички значајно разликују. Када се ради о пацијентима који узимају Са антагонисте као једину терапију детаљном анализом Post Hoc Tamhane's T2 тестом утврђено је да је TSH ниво ове групе статистички значајно нижи од вредности TSH групе која користи селективне бета блокаторе ($p < 0.001$), групе која у терапији користи АСЕ инхибиторе и селективне бета блокаторе ($p < 0.001$), пацијената који узимају селективне бета блокаторе и статине ($p = 0.017$), оних који користе селективне бета блокаторе и нитрате ($p = 0.002$) и групе пацијената који користе АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.011$).

Са антагонисти које су пацијенти користили били су амлодипин и дилтиазем. Карактеристике пацијената – TSH, доза левотироксина у зависности од врсте Са антагонисте који користе, приказане су у табели 5.

Табела 5. Карактеристике група пацијената који користе само Са антагонисте

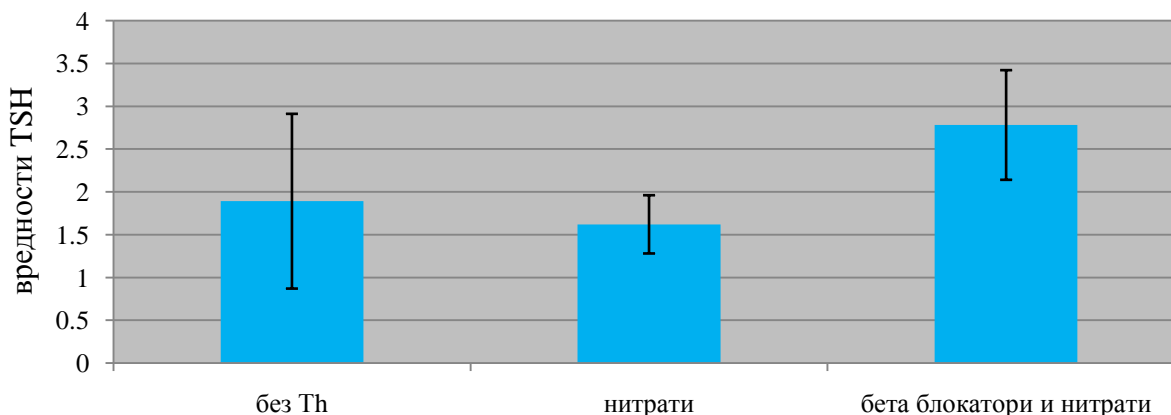
Група	број пацијената	TSH (mIU/l)	Доза левотироксина ($\mu\text{g}/\text{дневно}$)	Доза левотироксина ($\mu\text{g}/\text{kg}$ телесне масе дневно)
амлодипин	12	2.02 ± 0.40	106.25 ± 9.97	1.54 ± 0.14
дилтиазем	7	1.91 ± 0.38	107.14 ± 9.83	1.53 ± 0.36

Поређењем средњих вредности испитиваних параметара утврђено је да врста Са антагониста не утиче статистички значајно на средње вредности TSH и дозу левотироксина коју пацијент користи.

5.8. Анализа вредности TSH пацијената који користе нитрате

Вредности нивоа TSH код различитих група пацијената који су у својој терапији имали нитрате, било као једини лек или један од лекова у поређењу са пацијентима без терапије (осим левотироксина) приказане су на графику 5.

График 5. Вредности TSH пацијената који узимају нитрате



Пацијенти из групе која користи само нитрате (уз левотироксин) имају статистички значајно различите вредности TSH у односу на више осталих терапијских група пацијената. Детаљном међугрупном анализом Post Hoc Tamhane's T2 тестом утврђено је да је TSH ниво ове групе статистички значајно нижи од вредности TSH пацијената који су користили само селективне бета блокаторе ($p < 0.001$), групе која је користила АСЕ инхибиторе и селективне бета блокаторе ($p < 0.001$), пацијената са селективним бета блокаторима и статинима ($p < 0.001$), оних који су узимали селективне бета блокаторе и нитрате ($p < 0.001$) и групе која је у терапији имала АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$).

Са антагонисти које су пацијенти користили били су изосорбид 5 мононитрат и пентаеритритилтетранитрат. Карактеристике пацијената – TSH, доза левотироксина у зависности од врсте нитрата који користе, приказане су у табели 6.

Табела 6. Карактеристике група пацијената који користе само нитрате

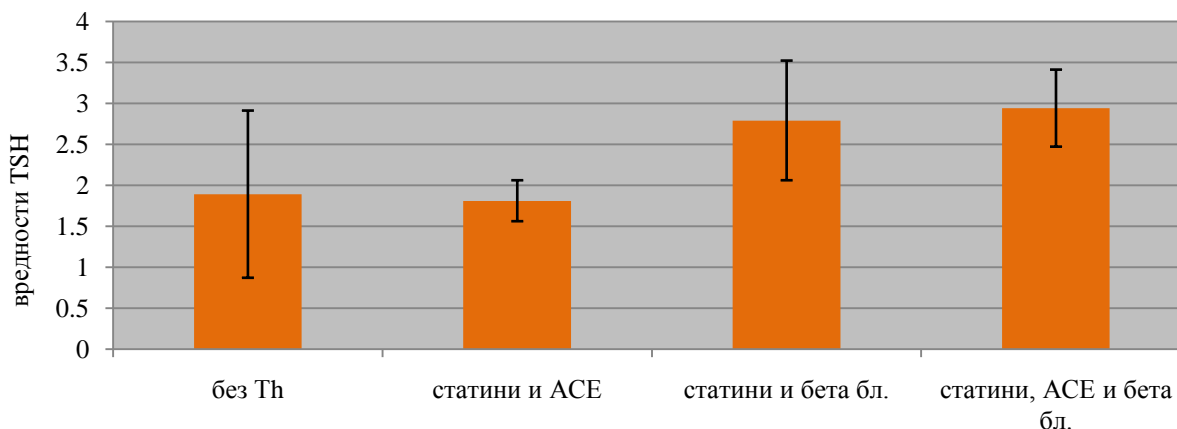
Група	број пацијената	TSH (mIU/l)	Доза левотироксина (µg/дневно)	Доза левотироксина (µg/kg телесне масе дневно)
изосорбид 5 мононитрат	12	1.62 ± 0.37	101.00 ± 3.61	1.54 ± 0.12
пентаеритритол тетранитрат	7	1.58 ± 0.28	107.14 ± 6.70	1.40 ± 0.07

Поређењем средњих вредности испитиваних параметара утврђено је да врста нитрата не утиче статистички значајно на средње вредности TSH и дозу левотироксина коју пацијент користи.

5.9. Анализа вредности TSH пацијената који користе статине

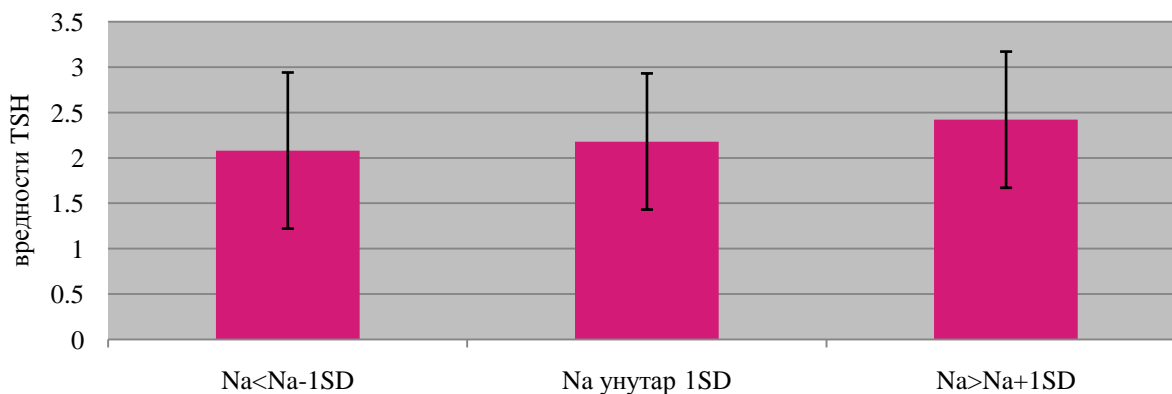
Вредности нивоа TSH код различитих група пацијената који су у својој терапији имали статине као један од лекова у поређењу са пацијентима без терапије (осим левотироксина) приказане су на графику 6.

Групе пацијената који имају у терапији осим статина и селективни бета блокатор имају значајно више вредности TSH у односу на групе које немају селективни бета блокатор. Тако, група која има статин и селективни бета блокатор има статистички значајно виши TSH од групе која користи ACE инхибиторе и статине ($p=0.001$), као што и група која има ACE инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине има значајно виши ниво TSH од групе која користи само ACE инхибиторе и статине ($p<0.001$). Пацијенти који осим статина имају и селективне бета блокаторе имају виши TSH и од осталих терапијских група које не користе селективне бета блокаторе што је већ приказано у оквиру тих група.

График 6. Вредности TSH пацијената који узимају статине

5.10. Анализа вредности TSH у зависности од нивоа натријума

Пацијенти су подељени у 3 групе према томе да ли се вредност њихове серумске концентрације Na налази унутар 1SD од средње вредности концентрације Na. Зависност TSH од серумске концентрације Na приказана је на графику 7.

График 7. Вредности TSH у зависности од вредности серумске концентрације Na

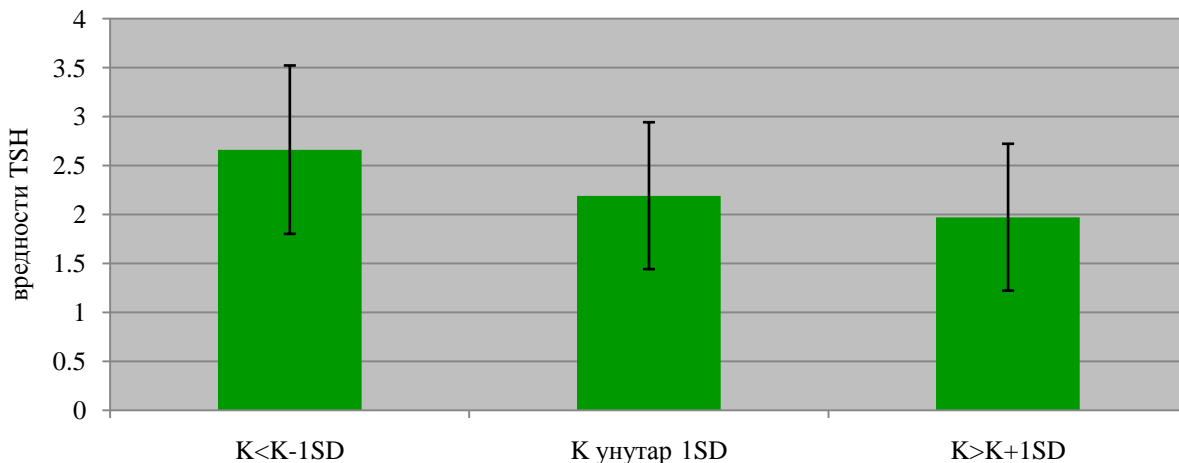
Једносмерном анализом варијансе применом ANOVA-е утврђено је да између овако формираних група постоји статистички значајна разлика у нивоу TSH ($F=3.27$,

$p=0.004$). Детаљном анализом применом Post Hoc Tamhane's T2 теста утврђено је да група пацијената чија серумска концентрација Na одступа од средње вредности концентрације Na више од 1SD у негативном смеру има статистички значајно нижи ниво TSH од групе пацијената чији ниво серумске концентрације Na одступа од средње вредности концентрације Na више од 1SD у позитивном смеру ($p=0.028$). Група пацијената чија је вредност серумске концентрације Na унутар 1SD од средње вредности концентрације Na има статистички значајно нижи ниво TSH од групе пацијената чији ниво серумске концентрације Na одступа од средње вредности концентрације Na више од 1SD у позитивном смеру ($p=0.01$).

5.11. Анализа вредности TSH у зависности од нивоа калијума

Пацијенти су подељени у 3 групе према томе да ли се вредност њихове серумске концентрације K налази унутар 1SD од средње вредности концентрације K. Зависност TSH од серумске концентрације K приказана је на графику 8.

График 8. Вредности TSH у зависности од вредности серумске концентрације K



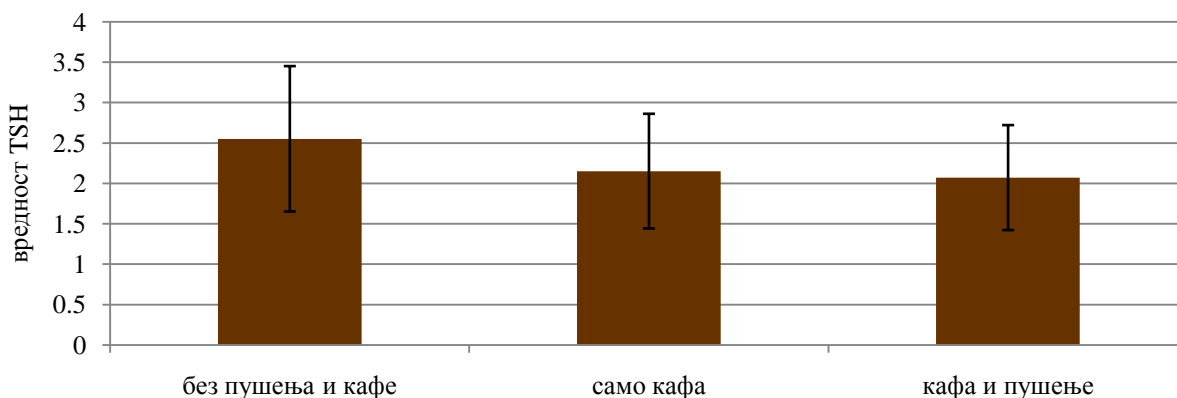
Једносмерном анализом варијансе применом ANOVA-е утврђено је да између овако формираних група постоји статистички значајна разлика у нивоу TSH ($F=7.28$, $p=0.001$). Детаљном анализом применом Post Hoc Tamhane's T2 теста утврђено је да група

пацијената чија серумска концентрација К одступа од средње вредности концентрације К више од 1SD у позитивном смеру има статистички значајно нижи ниво TSH од групе пацијената чији сениво серумске концентрације К налази унутар 1SD од средње вредности концентрације К ($p=0.003$) и од групе пацијената чија вредност серумске концентрације К одступа више од 1SD од средње вредности концентрације К у негативном смеру ($p<0.001$).

5.12. Анализа вредности TSH у зависности од конзумирања кафе и дувана

Пацијенти су подељени у 4 групе у зависности од тога да ли конзумирају кафу, дуван, и једно и друго или ништа од тога. Средње вредности TSH у зависности од тога шта конзумирају приказане су на графику 9.

График 9. Вредности TSH у зависности од конзумирања кафе и дувана



Једносмерном анализом варијансе применом ANOVA-е утврђено је да, између овако формираних група постоји статистички значајна разлика у вредности TSH ($F=4.94$, $p=0.002$). Детаљном анализом применом Post Hoc Tamhane's T2 теста утврђено је да пацијенти који не конзумирају ни кафу ни дуван имају статистички значајно више вредности TSH од групе пацијената која користи и кафу и дуван ($p=0.001$). Пацијенти који конзумирају кафу имају статистички значајно нижи ниво TSH од пацијената који не конзумирају ни кафу ни дуван ($p=0.026$).

Карактеристике пацијената – TSH, доза левотироксина у зависности од конзумирања кафе и дувана, приказане су у табели 6.

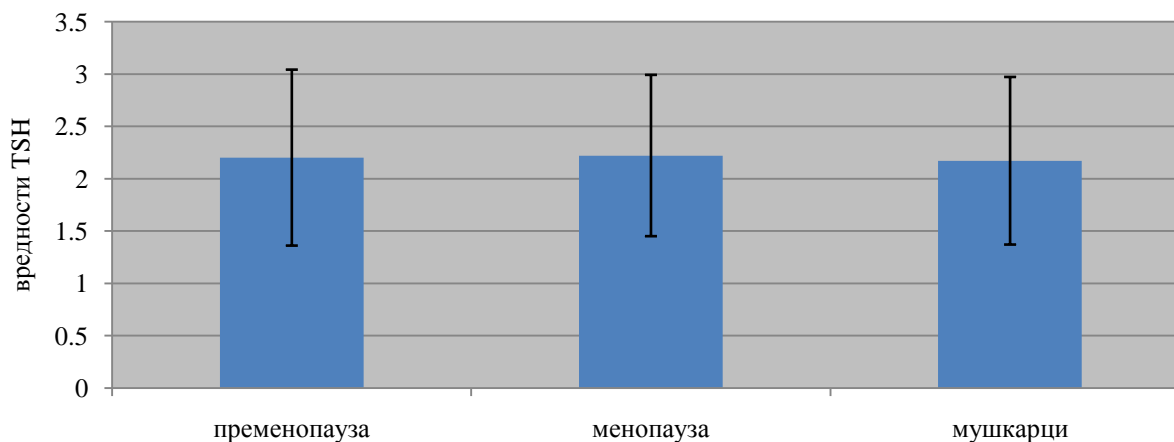
Табела 7. Карактеристике група пацијената који користе кафу и дуван

Група	број пацијената	TSH (mIU/l)	Доза левотироксина (µg/дневно)	Доза левотироксина (µg/kg телесне масе дневно)
без кафе и дувана	59	2.55 ± 0.90	114.2 ± 14.1	1.65 ± 0.22
само кафа	113	2.15 ± 0.71	113.7 ± 14.3	1.59 ± 0.19
кафа и дуван	66	2.07 ± 0.65	113.8 ± 13.9	1.59 ± 0.20

5.13. Анализа вредности TSH у зависности од пола и старости

Пацијенти су подељени у 3 групе – мушкарце, жене у пременопаузи и жене у менопаузи. Средње вредности TSH у зависности од тога приказане су на графику 10.

График 10. Вредности TSH у зависности од пола



Једносмерном анализом варијансе применом ANOVA-е утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у нивоу TSH између група ($F=0.33$, $p=0.72$).

Карактеристике пацијената – TSH, доза левотироксина у зависности од пола, приказане су у табели 8.

Табела 8. Карактеристике група пацијената у зависности од пола

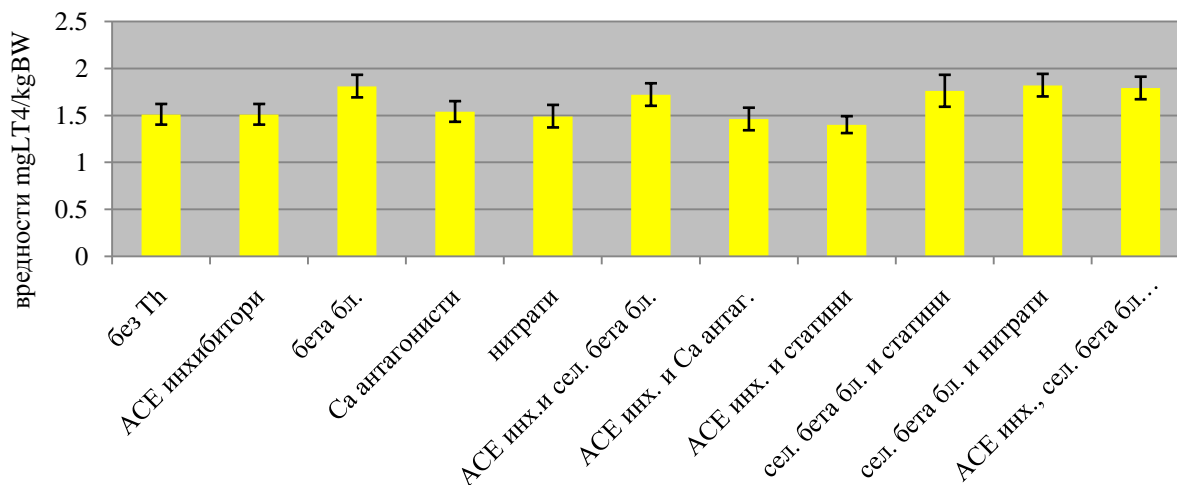
Група		број пацијената	TSH (mIU/l)	Доза левотироксина (µg/дневно)	Доза левотироксина (µg/kg телесне масе дневно)
жене	пременопауза	31	2.20 ± 0.84	107 ± 12.5	1.56 ± 0.17
	менопауза	175	2.22 ± 0.77	114 ± 13.6	1.60 ± 0.20
мушкарци		41	2.17 ± 0.80	117 ± 15.5	1.56 ± 0.15

5.14. Анализа доза левотироксина по терапијским групама изражена у µg левотироксина / kg телесне тежине дневно

Средње вредности доза левотироксина различитих група пацијената који у приказана је на графику 11 и табели 2.

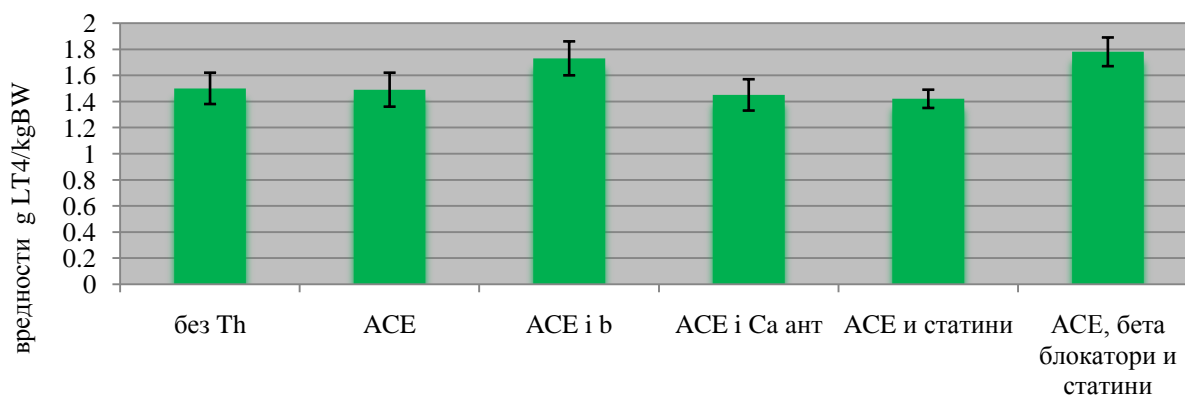
Једносмерном анализом варијансе применом ANOVA-е утврђено је да између различитих терапијских група постоји статистички сигнификантна разлика у дози левотироксина израженој у µg левотироксина по килограму телесне масе дневно ($F=39.40$, $p<0.001$). Међугрупном анализом применом Post Hoc Tamhane's T2 теста утврђено је да пацијенти који немају никакву терапију осим левотироксина, исти користе у статистички значајно нижим дозама него пацијенти који пију и селективне бета блокаторе ($p<0.001$), пацијената који пију ACE инхибиторе и селективне бета блокаторе ($p<0.001$), оних који користе ACE инхибиторе и статине ($p=0.002$), селективне бета блокаторе и статине ($p<0.001$), селективне бета блокаторе и нитрате ($p<0.001$) и групу која користи ACE инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p<0.001$)

График 11. Вредности mgLT4/kgBW по терапијским групама



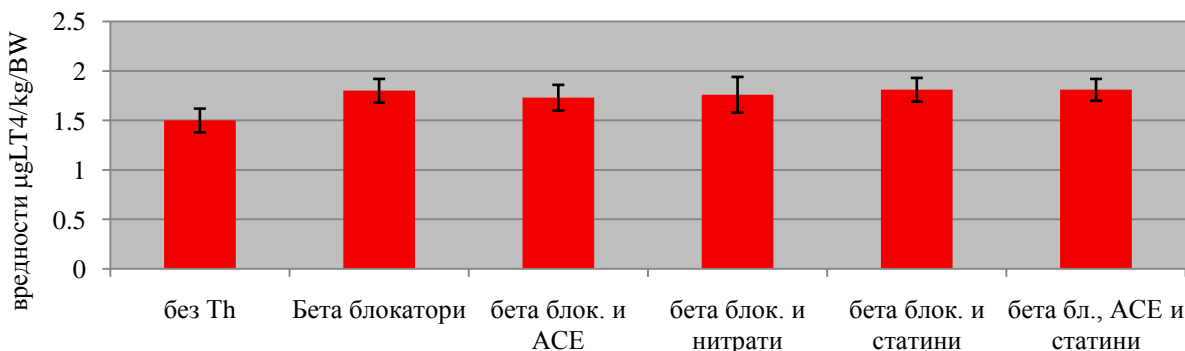
Када се ради о групама у којима су пацијенти који користе ACE инхибиторе утврђено је да ако у исто време користе и селективни бета блокатор – узимају већу дозу и левотироксина изражену у $\mu\text{g}/\text{kg}$ телесне масе дневно. Тако, пацијенти који користе ACE инхибиторе и статине примају статистички значајно нижу дозу левотироксина од пацијената који користе ACE инхибиторе уз селективне бета блокаторе ($p < 0.001$), или уз селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$), а нема статистички значајне разлике у дози левотироксина од групе пацијената која уз ACE инхибиторе користи Са антагонисте (график 12)

График 12. Вредности mg LT4/kgBW код пацијената који узимају ACE инхибиторе



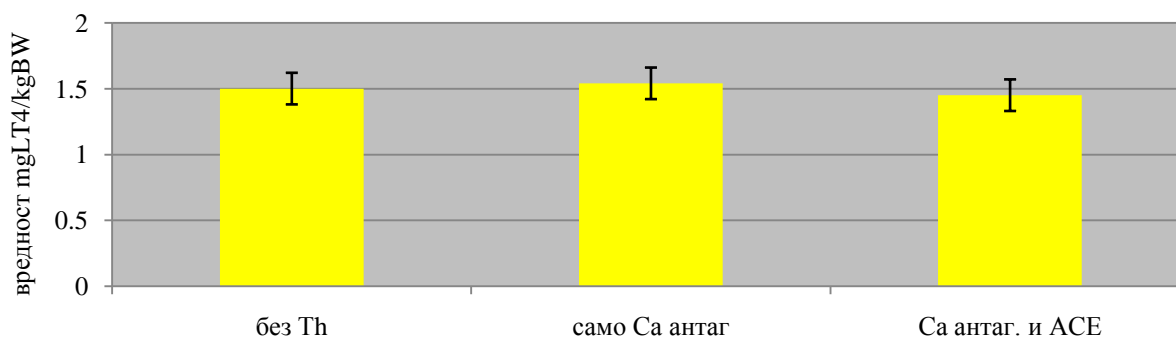
Међу групама пацијената који користе селективне бета блокаторе не постоји статистички значајна разлика у дози левотироксина израженој по килограму телесне масе дневно. Свака од ових група се, међутим, статистички значајно разликује по дози левотироксина од група пацијената који немају селективне бета блокаторе као своју терапију ($p < 0.001$), тј. од групе без терапије, групе која користи само АСЕ инхибиторе, само Са антагонисте, само нитрате, АСЕ инхибиторе и Са антагонисте, АСЕ инхибиторе и статине. Вредности доза левотироксина изражене по килограму телесне масе дневно за пацијенте који узимају селективне бета блокаторе и оне без терапије приказани су на графику 13.

График 13. Вредности $\mu\text{gLT4/kgBW}$ код пацијената који узимају селективне бета блокаторе



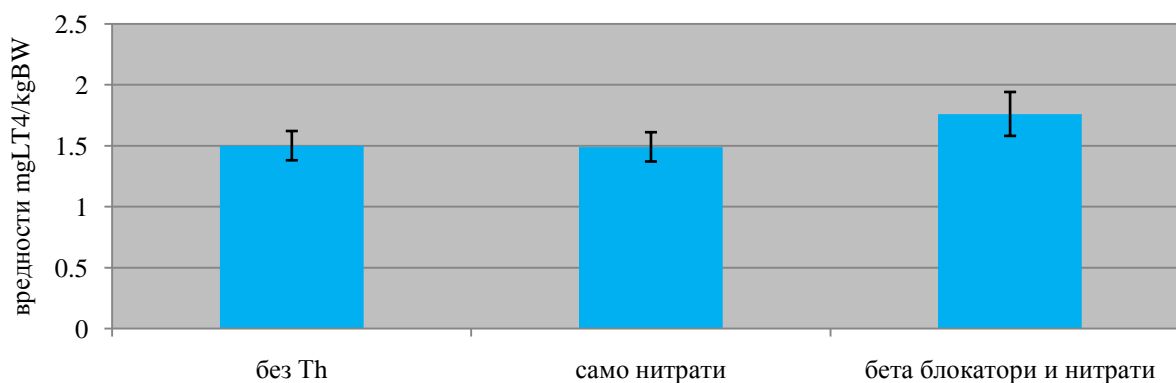
Групе пацијената који користе Са антагонисте као једину терапију уз левотироксин или заједно са АСЕ инхибиторима не разликују статистички значајно међусобно по дози левотироксина, али примају сигнификантно ниже дозе левотироксина од група пацијената који користе АСЕ инхибиторе и селективне бета блокаторе ($p = 0.001$), селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$), селективне бета блокаторе и нитрате ($p = 0.003$) и групе која узима АСЕ инхибиторе, селективне бета блокаторе и статине ($p < 0.001$), а од пацијената који користе АСЕ инхибиторе и статине уз левотироксин, примају статистички значајно више дозе левотироксина ($p = 0.004$). Дозе левотироксина пацијената који користе Са антагонисте приказане су на графику 14.

График 14. Вредности mgLT4/kgBW код пацијената који узимају Са антагонисте



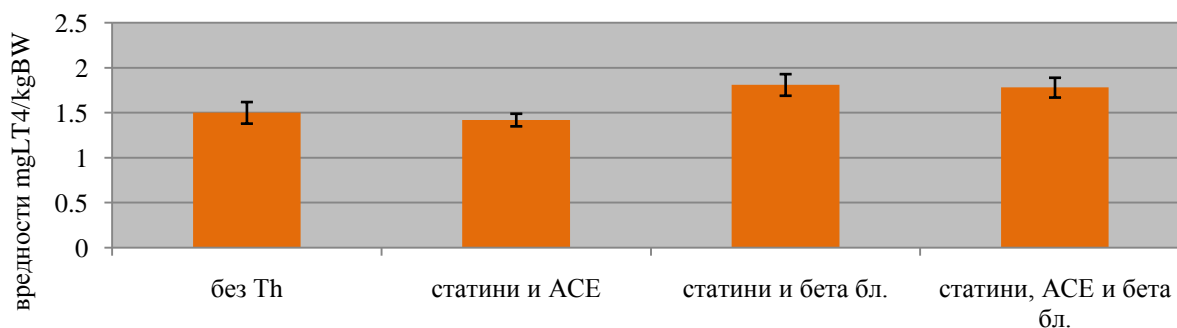
Пацијенти који користе осим левотироксина само нитрате у терапији примају статистички значајно ниже дозе левотироксина изражено по килограму телесне масе од свих група пацијената који користе селективне бета блокаторе било самостално или у комбинацији са АСЕ инхибиторима, нитратима или статинима ($p < 0.001$ у односу на све групе). Дозе левотироксина за групе које користе нитрате у поређењу са групом без остале терапије приказане су на графику 15.

График 15. Вредности mgLT4/kgBW код пацијената који узимају нитрате



Међу групама пацијената који користе статине постоји разлика у дозама левотироксина у зависности од тога које лекове осим статина узимају. Они пацијенти који уз статин користе АСЕ инхибитор узимају статистички значајно нижу дозу левотироксина од групе пацијената који уз статин користе селективни бета блокатор ($p < 0.001$) или АСЕ инхибитор и селективни бета блокатор ($p < 0.001$) (график 16).

График 16. Вредности mgLT4/kgBW код пацијената који узимају статине

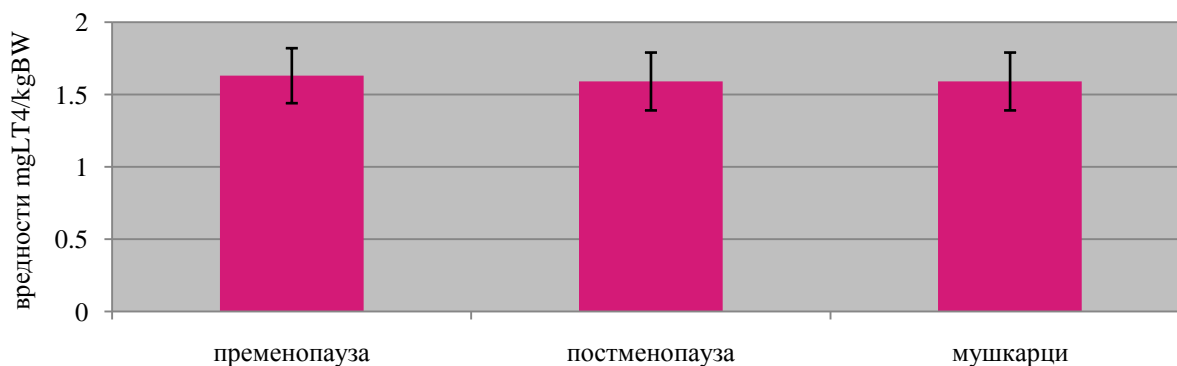


5.15. Анализа доза левотироксина по полу

Зависност дозирања левотироксина у зависности од пола приказана је на графику

17.

График 17. Вредности mgLT4/kgBW у зависности од пола

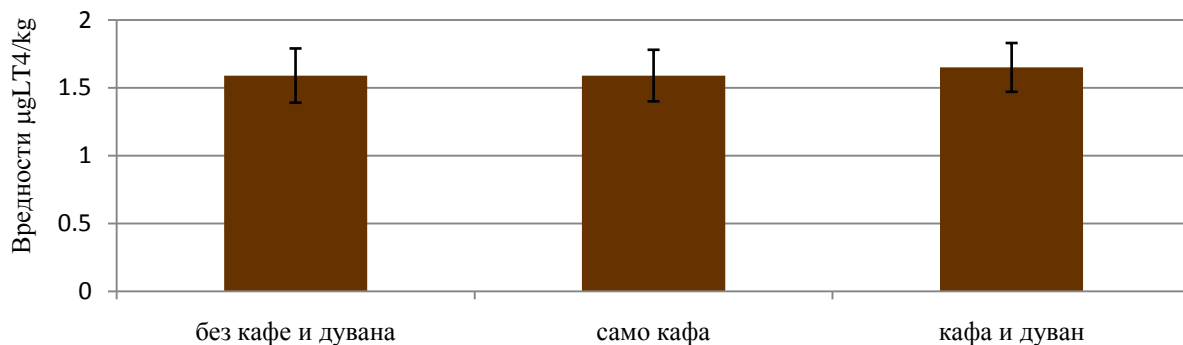


Једносмерном анализом варијансе утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у дозама левотироксина између мушкараца и жена, било пре менопаузе или у менопаузи ($F=2.04$, $p=0.13$)

5.16. Анализа доза левотироксина у зависности од конзумирања кафе и дувана

Зависност дозирања левотироксина у зависности од конзумирања кафе и дувана приказана је на графику 18.

График 18. Вредности $\mu\text{gLT4/kgBW}$ у зависности од конзумирања кафе и дувана

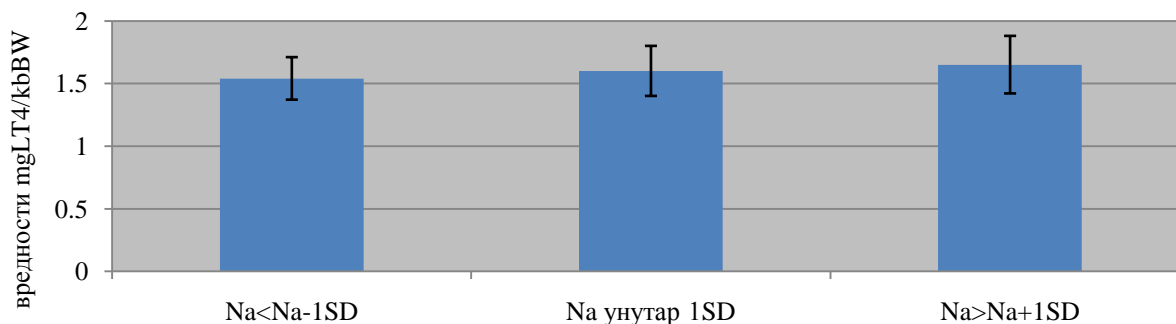


Једносмерном анализом варијансе применом ANOVA-е утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у дозама левотироксина израженим на килограм телесне масе између група пацијената које се међусобно разликују по томе да ли конзумирају кафу и дуван ($F=2.18$, $p=0.091$).

5.17. Анализа доза левотироксина у зависности од серумских концентрација натријума и калијума

Зависност дозирања левотироксина у зависности од серумске концентрације натријума приказана је на графику 19.

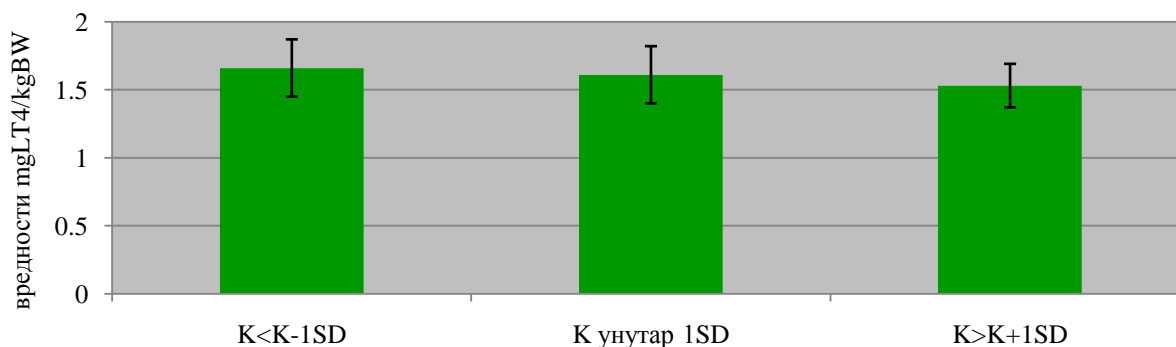
График 19. Вредности mgLT4/kgBW у зависности од серумске концентрације Na



Једносмерном анализом варијансе применом ANOVA-е утврђено је да постоји статистички значајна разлика у дозама левотироксина између група са различитом серумском концентрацијом натријума ($F=2.99$, $p=0.05$) и то тако да група чија серумска концентрација Na одступа више од 1SD у негативном смеру од просечне концентарције Na прима статистички значајно ниже дозе левотироксина од групе чије су серумске концентрације Na више од 1SD више од просечне концентрације Na ($p=0.047$)

Зависност дозирања левотироксина у зависности од серумске концентрације натријума приказана је на графику 20.

График 20. Вредности mgLT4/kgBW у зависности од серумске концентрације K



Једносмерном анализом варијансе применом ANOVA-е утврђено је да између група постоји статистички значајна разлика у дозама левотироксина у зависности од

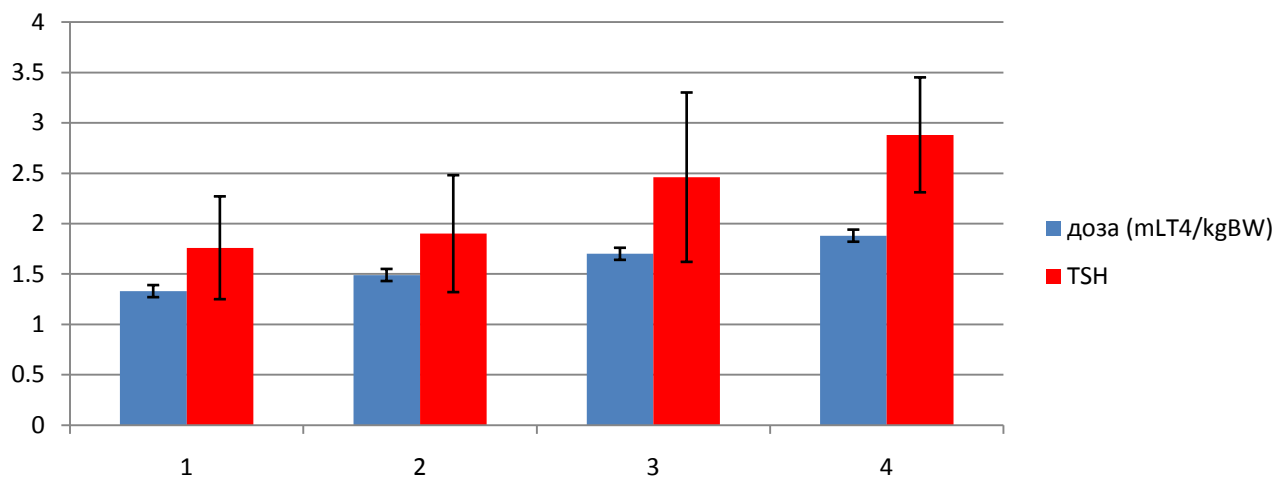
серумске концентрације К ($F=4.43$, $p=0.013$). Међугрупном анализом Post Hoc Tamhane's T2 тестом утврђено је да група пацијената чија серумска концентрација К одступа од просечне вредности више од 1SD у позитивном смеру, прима статистички значајно нижу дозу левотироксина од групе пацијената чија се серумска концентрација К налази унутар 1SD од просечне вредности концентрације К у серуму ($p=0.043$) и групе пацијената чији је серумски К више од 1SD нижи од просечне вредности концентрације К ($p=0.012$).

5.18. Анализа везе између дозе левотироксина изражене у $\mu\text{g}/\text{kg}$ дневно и нивоа TSH

У циљу утврђивања јачине повезаности и смера везе између дозе левотироксина изражене у $\mu\text{g}/\text{kg}$ дневно и нивоа TSH урађена је биваријантна корелација. Када је посматрана целокупна популација испитиваних пацијената добијена вредност Пирсоновог коефицијента износила је 0.37 што, према критеријуму Cohen-а, представља умерену позитивну корелацију између испитиваних параметара. Када су разматрани само пацијенти који не користе селективне бета блокаторе добијена вредност Пирсоновог коефицијента износила је 0.09 што, према критеријуму Cohen-а значи да постоји слаба позитивна корелација између испитиваних параметара.

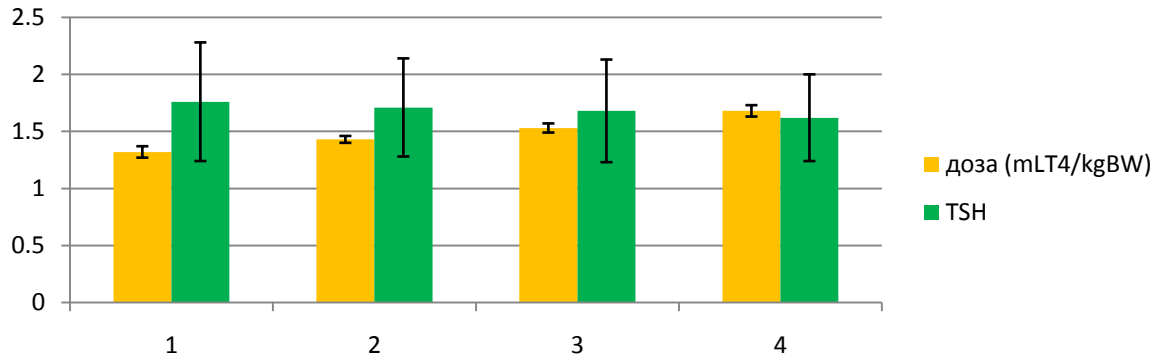
На графику 21 приказана је повезаност између дозе левотироксина изражене у $\mu\text{g}/\text{kg}$ дневно и нивоа TSH по групама које су формиране у зависности од одступања дозе левотироксина од просечне дозе укупне испитиване популације пацијената, а у табели 9 приказане су вредности TSH и доза левотироксина по тако формираним групама.

График 22 приказује повезаност између дозе левотироксина популације која не користи селективне бета блокаторе, изражене у $\mu\text{g}/\text{kg}$ дневно, и нивоа TSH по групама које су формиране у зависности од одступања дозе левотироксина од просечне дозе популације пацијената који не користе селективне бета блокаторе, а у табели 10 приказане су вредности TSH и доза левотироксина по тако формираним групама.

График 21. Повезаност дозе левотироксина ($\mu\text{g}/\text{kg BW}$) и TSHТабела 9. Вредности TSH по групама у односу на дозу левотироксина ($\mu\text{g}/\text{kg}$ телесне масе дневно)

Група (према одступању од просечне дозе укупне популације)	број пацијената	TSH (mIU/l)	Доза левотироксина ($\mu\text{g}/\text{kg}$ телесне масе дневно)
<1.40 (< просечна дозе укупне популације – 1SD)	1 34 (13.8%)	1.76 ± 0.51	1.33 ± 0.06
1.40-1.59 (<1SD мање од просечна дозе укупне популације)	2 98 (39.7%)	1.90 ± 0.58	1.49 ± 0.06
1.60-1.79 (<1SD више од просечна дозе укупне популације)	3 73 (29.5%)	2.46 ± 0.84	1.70 ± 0.06
>1.80 (>1SD више од просечна дозе укупне популације)	4 42 (17%)	2.88 ± 0.57	1.88 ± 0.06

График 22. Повезаност дозе левотироксина ($\mu\text{g}/\text{kg BW}$) и TSH (популација без сел. бета блокатора)



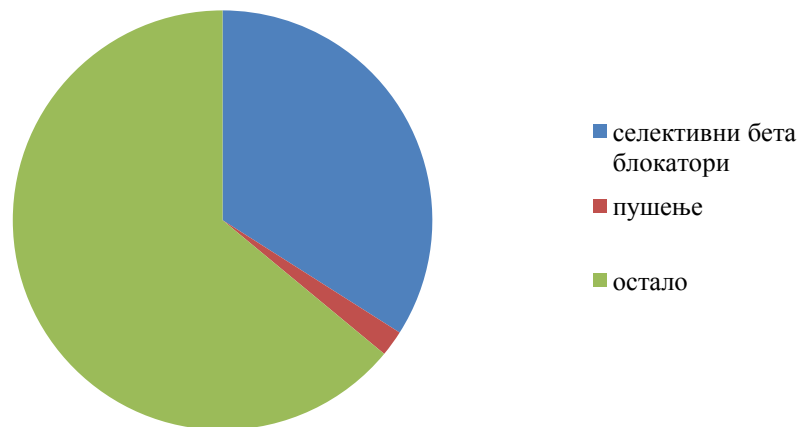
Табела 10. Вредности TSH популације која не користи селективне. бета блокаторе по групама у односу на дозу левотироксина ($\mu\text{g}/\text{kg}$ телесне масе дневно)

Група (према одступању од просечне дозе укупне популације)	број пацијената	TSH (mIU/l)	Доза левотироксина ($\mu\text{g}/\text{kg}$ телесне масе дневно)
<1.36 (< просечна дозе укупне популације – 1SD)	1 24 (16.2%)	1.76 \pm 0.52	1.32 \pm 0.06
1.37-1.48 (<1SD мање од просечна дозе укупне популације)	2 60 (40.2%)	1.71 \pm 0.43	1.43 \pm 0.06
1.49-1.60(<1SD више од просечна дозе укупне популације)	3 44 (29.5%)	1.68 \pm 0.45	1.53 \pm 0.06
>1.61(>1SD више од просечна дозе укупне популације)	4 21 (14.1%)	1.62 \pm 0.38	1.68 \pm 0.06

5.19. Анализа значаја утицаја појединачних варијабли на ниво TSH

У циљу проналажења модела који најбоље објашњава варијабилност TSH урађена је поступна мултипла регресија где су разматране следеће независне варијабле као предиктори нивоа TSH: старост, пол, БМИ, конзумирање кафе, пушење, узимање ACE инхибитора, селективних бета блокатора, Са антагониста, нитрата и статина. Добијена су 2 предиктора нивоа TSH – селективни бата блокатори ($F(1, 245)=127.26, p<0.001$), и пушење ($F(2, 244)=69.15, p<0.001$). Узимање селективних бета блокатора објашњава 34,2% варијабилности TSH код пацијената који их користе ($R \text{ Square} =0.342$), а ако уз селективне бета блокаторе користе и дуван, том комбинацијом се може објаснити 36.2% варијабилности TSH ($R \text{ Square} =0.362$)

График 23. Допринос појединачних фактора варијабилности TSH



За остале варијабле (старост, пол, БМИ, конзумирање кафе, узимање ACE инхибитора, Са антагониста, нитрата и статина), првобитно укључене у испитивање њихове предиктивне вредности у односу на TSH, утврђено је да немају утицаја на ниво овог хормона.

6. ДИСКУСИЈА

Синтетски тиреоидни хормон као супституциона терапија познат је од 1927. године када су британски хемичари Harington и Barger први синтетисали тироксин (173). Количина прописаног левотироксина у Великој Британији се у периоду од 1998. до 2007. године више него удвостручила – порасла је са 7 милиона на преко 19 милиона прописивања годишње (174). Из тога проистиуче велики значај ове терапије.

Наша студија је обухватила 247 пацијената од којих је било 206 жена и 41 мушкарац што представља однос жене-мушкарци 5:1. Тај однос је приближно једнак односу присуства нодуларне струме код жена и мушкараца у популацији који је нађен у другим до сада спроведеним студијама (175, 176). Велика разлика у учесталости нодуларних промена штитасте жлезде између полова објашњава се утицајем хормона, како естрогена тако и прогестерона, као што се објашњава и то да се увећање постојећих и појава нових нодуса среће у трудноћи и чешће код жена које су више пута рађале (177, 178).

Просечна старост популације коју смо испитивали била је 62.3 године што се подудара са досадашњим испитивањима која су показала да се нодуларне промене штитасте жлезде чешће јављају у старијем животном добу, па је тако процењена годишња инциденца појаве нодуларне болести штитасте жлезде у Сједињеним Америчким Државама 0,1% по години, додељујући укупној дужини живота вероватноћу од 10% за појаву нодуларних промена (179). Фрамингамска студија која је посматрала популацију старих преко 60 година показала је да 5,9% жена и 2,3% мушкараца, тј 4,4% испитиване популације има тиреоидну дефицијенцију (180). Подаци из каснијих студија које су обухватале здраве индивидуе без тиреоидних болести су показале да је старост повезана

са смањеном концентрацијом TSH, нарочито ако се и стогодишњаци укључе у испитивање (181).

Супституциона терапија тироксином има за циљ да врати тироидну функцију на нормалу после тоталне или субтоталне тиреоидектомије због бенигнух болести штитасте жлезде. Важно је да се тај циљ достигне за кратко време зато што је и субдозирање и предозирање удружено са озбиљним симптомима који су иначе карактеристични за поремећај функције штитасте жлезде. Просечан временски период након тоталне тиреоидектомије у нашој групи пацијената био је 4 године. Током историје, ризик удружен са тоталном тиреоидектомијом као третманом болести штитасте жлезде, одвраћао је хирурге од овог начина лечења. Тиреоидектомија је ретко рађена осим када је разлог био карцином, све до пред крај 20. века (182). Сада је тотална тиреоидектомија све чешћи приступ лечењу тиродних болести (183). Овај приступ се примењује и код бенигнух промена и није праћен никаквим трајним компликацијама (184, 185). Додатни аргумент који фаворизује тоталну тиреоидектомију код бенигнух болести штитасте жлезде је висок ризик од инциденталних тиродних карцинома код пацијената који су подвргнути операцији због бенигне мултинодуларне струме, упркос одсуству преоперативних индиција да постоји малигнитет. Овај ризик је процењен на 3-16% (183, 186).

Надокнада тироксина након тоталне тиреоидектомије постаје суштински део третмана бенигне тиреоидне болести откако се хируршки приступ –тотална тиреоидектомија, преферира у третману како малигнух тако и бенигнух болести штитасте жлезде. Најважније је надоканадити тироксин у одговарајућој количини пошто одсуство хормона води клинички манифестном хипотиреоидизму, док предозирање хормонима штитасте жлезде води ка хипертиреозидизму и испољавању клиничких манифестација повезаних са њом као што је смањење густине костију и предиспозиција за настанак аритмија (187, 188).

Циљна доза TSH након тоталне тиреоидектомије зависи од присуства фактора ризика, времена које је протекло од наступања болести до постављања дијагнозе, и присуства или одсуства перзистирајуће болести (189). Код пацијената са малигнитетима

циљ је супресија TSH, док је у случајевима када је тироидектомија изведена због бенигнух промена циљ одржавање нивоа TSH у границама референтних вредности.

Уобичајена пракса приликом одређивања супституционе терапије тироксином код пацијената након тоталне тироидектомије је емпиријски приступ, тј. давање емпиријских доза пацијентима без разматрања телесне масе или површине при одлучивању о дози. Подаци из литературе о потребним дозама тироксина за супституцију након тироидектомије су ретки (190), а неке од њих указују на то су потребне дозе тироксина за супституцију након тоталне тироидектомије веће у односу на дозе тироксина којима се постиже задовољавајућа супституција код пацијената са примарним хипотиреозом (191). Наше испитивање је показало да је средња доза левотироксина целе испитиване популације износи 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ телесне масе, а када се ради о средњим вредностима доза изражених на килограм телесне масе, жене у пременопаузи добијају веће дозе левотироксина од жена у менопаузи и мушкараца, али та разлика нема статистичког значаја. Нека скорашња испитивањима су показала да разлике у дози левотироксина између ових група значајне, и то је нађено да жене у периоду пре менопаузе захтевају значајно веће дозе левотироксина за супституцију у поређењу са мушкарцима и женама у менопаузи које не користе хормонску терапију због менопаузе (192, 193). Неколико студија је указивало да старење води смањењу потребне дозе левотироксина, али ове студије нису укључивале пол у анализирању (194, 195). Три студије које су укључивале пол (195, 196, 197) су документовале или да са старашћу само код мушкараца долази до смањења дозе левотироксина (196) или нису могле да раздвоје ефекте старости и пола (195). То што се са старашћу евентуално смањује потребна доза тироксина може бити због промене у телесној маси, грађи тела и, код жена, због промена хормоналног статуса.

Наше испитивање је показало да се нивои TSH код пушача и непушача разликују, односно да пацијенти који конзумирају кафу и дуван имају значајно ниже нивое TSH како од оних који не конзумирају ни кафу ни дуван, тако и од оних који конзумирају само кафу. Дуван, са својих више од 4000 хемисјких састојака је удружен са многим абнормалностима тироидне функције вероватно путем различитих механизма (197). Студија из 2002. године која се бавила утицајем пушења и перхлората на тироидну

функцију (198) показала је да пушење утиче на ниво тироксина, док утицај на TSH није јасан. У многим ситуацијама супресија тироксина је удружена са компезаторним растом TSH, али то није увек случај. На пример, код дефицијенције јода серумски тироксин се смањује, уз нормалан или благо повишен тријодтиронин и нормалан ниво серумског TSH (199). Истраживање NHANES је, слично нашем, показало да пушачи имају нижи TSH (200) што је вероватно у вези са већом преваленцом антитиреоидних антитела међу пушачима. Мада су подаци из других студија у погледу утицаја пушења на тиреоидну функцију помешани (201-3) могуће је да пушење узрокује глобалну супресију TSH која уравнотежава TSH стимулацију узроковану редукцијом серумског тироксина (198). Наше истраживање је показало да се дозе левотироксина изражене као $\mu\text{g}/\text{kgBW}$ не разликују код пацијената који не конзумирају ни кафу ни алкохол од оних који конзумирају само кафу или оних који пију кафу, а уз то су и пушачи. Студија из 2012. године (204) је показала да постоји обрнута повезаност између пушења и конзумирања алкохола и појаве како папиларног тако и фоликуларног карцинома штитасте жлезде, односно, да популација пушача и оних који конзумирају алкохол има мању шансу да оболи од малигнух болести штитасте жлезде баш због тога што ти пацијенти имају ниже вредности TSH. Резултати из 14 случај-контрола студија су показале да пушење смањује ризик од појаве карцинома штитасте жлезде за 40% (205). Резултати за пушење су били конзистентни између група, а хетерогеност између група је постојала у погледу повезаности између конзумирања алкохола и тиреоидних карцинома. Пораст инциденце карцинома штитасте жлезде у Сједињеним Америчким Државама од 1998. године поклапа се са смањењем броја пушача током истог периода (206, 207).

Кад је у питању конзумирање кафе и утицај тога на ниво TSH нисмо нашли да постоји повезаност пошто се група пацијената која је конзумирала само кафу, али не и дуван није разликовала значајно у вредности TSH од групе испитаника који нису користили ни једну ни другу супстанцу, да би се открило да у групи оних који уз кафу користили и дуван имамо значајно више вредности TSH од вредности моје су забележене у остале две групе (групе без и једне супстанце и групе која користи само кафу). Наше резултате у погледу утицаја кофеина на ниво TSH нисмо могли да упоредимо са резултатима других студија пошто у литератури не постоје подаци о томе да је рађена

неко истраживање у коме је разматрана повезаност конзумирања кафе и нивоа TSH код тих пацијената.

Разматрајући однос између нивоа TSH и концентрације јона натријума и калијума у серуму установили смо да постоји повезаност и то таква да пацијенти који имају више концентрације серумског натријума од осталих, тј. група испитаника чија концентрација натријума у серуму одступа више од једне стандардне девијације од средње концентрације натријума целе популације коју смо испитивали, има статистички значајно више нивое TSH од осталих испитаника, тј. од оних који имају натријум у серуму у границама унутар једне стандардне девијације од средње концентрације натријума или ниже од те вредности. Супротно, кад је у питању калијум примећено је да група пацијената чији је серумски калијум више од једне стандардне девијације већи од просечне концентрације калијума цделе популације имају виши ниво TSH, док група испитаника који имају серумски калијум цише од једне стандардне девијације већи од просечне концентрације калијума целе популације имају ниже нивое TSH.

TSH делује преко специфичних мембранских рецептора. Рецептори за TSH припадају фамилији рецептора везаних за G протеине који активирају различите путеве као што је cAMP каскада и фосфолипаза C, а крајњи ефекат је тиреоидни раст и функција (208-10). Присуство рецептора за TSH је откривено и у екстратиреоидним ткивима као што је ретроорбитално ткиво, фибробласти, периферни лимфоцити, али њихова физиолошка улога није јасна (211-2). Код тиреоидектомисаних пацијената пацијената којима је адмонистриран рекомбинантни хумани TSH показано је да TSH утиче на еритроцитну Na/K-АТФ-азу што је вероватно посредовано реакцијом TSH рецептора на еритроцитима (213). Поред пумпања јона, такође је доказано да Na/K-АТФ-аза може да реагује са суседним мембранским протеинима активирајући сигналне комплексе (214-6). Када еритроцити ослободе АТФ након активације G протеина и акумулације cAMP, неки аутори сматрају да би они могли бити укључени у сигналне путеве који регулишу локални проток крви (217-8).

Студија из 2009. године (219) је доказала, користећи имунофлуоросценцу, постојање рецептора за TSH на мембрани еритроцита, такође је доказала да су ти

рецептори повезани са Na/K-АТФ-азом, као и то да могу потенцијално имати и функционалну улогу.

Повезаност концентрације серумског натријума и калијума са концентрацијом TSH која је нађена у нашем испитивању се можда може објаснити тиме што TSH индукује Na/K-АТФ-азу еритроцита, фаворизујући тако излазак натријума из еритроцита и улазак калијума што резултује вишом концентрацијом серумског натријума, а нижом концентрацијом калијума код пацијената који имају више нивое TSH.

Међу лековима који су испитивани у овој студији од инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима били су еналаприл и рамиприл. Ни за један од њих није нађено да утиче на ниво TSH код пацијената који су их пили уз левотироксин као једини лек. Није познато да су до сада рађене студије које су се бавиле проблемом утицаја неког од ова два ACE инхибитора на ниво TSH пацијената који су на супституционој терапији, а постоји податак да еналаприл код пацијената са хипертензијом, а без обољења штитасте жлезде, који га пију, не утиче на ниво TSH, као ни тироксина и тријодтиронина (220). За рамиприл постоји податак да када су испитивани нивои хормона тироксина, тријодтиронина и TSH пре почетка и 4 недеље након почетка терапије рамиприлом није било значајних разлика у вредностима ових хормона мерених помоћу 3 различите методе, осим што је било разлика у нивоу тироксина али то је показала само једна од коришћених метода, тако да се то приписује аналитичкој грешци. (221). Не постоје слични подаци ни за који други лек из групе инхибитора ангиотензин конвертазе.

Када се ради о селективним бета блокаторима од којих су у нашем испитивању били присутни метопролол и бисопролол показало се да и један и други лек имају значајан утицај на ниво TSH и то тако да пацијенти који уз левотироксин користе неки од ових лекова, било као једину терапију или у комбинацији са осталим лековима које смо испитивали, имају више нивое TSH од пацијената који не користе селективне бета блокаторе. Доза левотироксина коју ови пацијенти узимају, изражена као μg левотироксина /kg телесне масе је већа од доза које примају пацијенти без селективних бета блокатора у терапији. Ранија студија у којој је испитиван утицај пропранолола, атенолола и метопролола на TSH је показала да након 1 недеље терапије пропранололом и атенололом долази до значајног пораста нивоа серумског TSH, који се након 3 недеље од

администрирања у групи која је користила атенолол враћа на ниво који је био пре третмана, док у групи која је користила пропранолол долази до смањења нивоа TSH у поређењу са концентрацијом пре његовог коришћења (222).

За пропранолол као неселективни бета блокатор је први пут 1993. године нађено да има директну антитироидну активност тако што блокира јодни транспорт на дозно зависан начин, а да атенолол, метопролол и лабетолол немају тај ефекат (223). Друго истраживање је показало да селективни бета 1 антагонист метопролол инхибира ослобађање радиојода као одговор на изопропилнорадреналин, али да не ремети ослобађање јода под утицајем TSH (224). Селективни бета адренергички антагонисти су се показали корисним у третману прекомерне адренергичке активности код пацијената који су на супресивној терапији тироксином, тако да долази, уз терапију бисопрололм, до нормализације срчане фреквенце, и до поправљања ехокардиографског налаза хипертрофије леве коморе (225).

Нормално ткиво штитасте жлезде показује експресију типа 1 (тироксин 5'дејодиназе) и типа 2 (тироксин 5'дејодиназе) дејодиназе, ензима који су одговорни за конверзију тироксина у тријодтиронин што доприноси пулу T3 (226). Испитивање на тимусу пацова је показало да, норепинефрин, као α и β адренергички агонист, појачава активност 5' дејодиназе, док администарција пропранолала изазива значајно смањење активности овог ензима изазвано норепинефрином (227). Друго истраживање је показало да инјекција пропранолола у тироидну артерију после 1 сат смањује дејодинацију тироксина у штитастој жлезди за 37% (228). Сличне резултете су забележни и у другим испитивањима (229).

Осим у штитастој жлезди дејодиназа типа 1 је присутна и у јетри и бубрезима, дејодиназа типа 2 посредује интрацелуларну конверзију T4 у T3 у глијалним ћелијама, хипофизи, масном ткиву, скелетним мишићима и плаценти (230). Интрацелуларна дејодинација обезбеђује да доминира повратна спрега ка хипофизи посредована тироксином која је бржа од оне посредоване тријодтиронином из циркулације (231).

За селективне бета блокаторе не постоје слична испитивања као она која су вршена за пропранолол, а резултат који смо ми добили - да су нивои TSH виши код

пацијената који у терапији имају селективне бета блокаторе, метопролол и бисопролол, виши него код пацијената који их не користе, можда може да представља резултат сличног ефекта који селективни бета блокатори имају на функцију тироиде као и неселективни, односно као пропранолол. Другим речима, могуће је да и метопролол и бисопролол инхибирају дејодиназу смањујући на тај начин количину тријодтиронина у циркулацији. Пацијенти који су их користили су осим вишег TSH добијали и више дозе левотироксина него остали.

Међу блокаторима канала за калцијум у нашем испитивању били су амлодипин и дилтиазем, а пацијенти који су их користили као једину терапију уз левотироксин нису се разликовали по вредности TSH од пацијената који су пили само левотироксин. До сада нису позната истраживања која су се тичала повезаности амлодипина и тиреоидне функције, а за дилтиазем постоје студије које указују да овај лек нема значајног утицаја на секрецију тиреоидних хормона (232, 233).

Када се ради о лековима из групе нитрата, истраживањем су били обухваћени изосорбид 5 мононитрат и пентееритритил тетранитрат, али се ни за један од њих није испоставило да утиче на ниво TSH када се пију као једини лек уз левотироксин. У комбинацији са селективним бета блокаторима дају повећан ниво TSH што је вероватно због бета антагониста јер пацијенти у свим групама где су присутни ти лекови имају више концентрације серумског TSH. Нема података да је раније испитивна интеракција између левотироксина и нитрата.

У популацији пацијената коју смо ми испитивали од лекова из групе статина били су присутни симвастатин и аторвастатин, али није било пацијената којима је уз левотироксин неки од ова два лека био једина терапија. Међутим нашли смо да само група пацијената која је статине пила уз неки од селективних бета блокатора има статистички значајно виши ниво TSH од осталих пацијената који статине пију уз неки од осталих испитиваних лекова, тако да се виши TSH код те групе може приписати дејству селективних бета блокатора пре него статина. У литератури постоји неколико приказа случајева о интеракцији статина и левотироксина. Дамке и сарадници наводе да додавање ловастатина левотироксину код хипотироидних пацијената резултира реверзibilним смањењем па повећањем тироксина и повећањем TSH (234). Такође постоји приказ

случаја пацијенткиње са хипотиреозом којој је након увођења симвастатина због хиперхолестеролемије дошло до повећања TSH, који се вратио на нормалу након укидања терапије симвастатином (235). Новија студија из 2011. године која је обухватила 57 пацијената на левотироксину са хиперхолестеролемијом, је показала да 3 месеца након увођења симвастатина у терапију није дошло до значајних промена нивоа тироксина и TSH, јер није било значајне разлике између вредности ових параметара групе са и без симвастатина ни пре ни после 3 месеца од увођења лека, тако да је закључено да не долази до интеракције између левотироксина и симвастатина.

7. ЗАКЉУЧЦИ

- Наше ретроспективно испитивање је показало да пацијент који уз левотироксин користи неки од АСЕ инхибитора, Са антагониста, нитрата или статина, има вредности TSH које се не разликују значајно од вредности које су забележене код пацијената који користе само левотироксин – што значи да ово лекови не утичу на ниво TSH. Не постоје разлике у утицају на TSH између различитих лекова који припадају овим групама.
- Коришћење селективних бета блокатора у терапији заједно са левотироксином утиче да ниво TSH код те популације пацијената буде значајно виши него код оних који узимају само левотироксин. И метопролол и бисопролол било да се користе као једина терапија уз левотироксин или у комбинацији са АСЕ инхибиторима, нитратима или статинима, имају исти ефекат – више вредности TSH.
- Веће дозе левотироксина примају пацијенти који у терапији имају неки од селективних бета блокатора него пацијенти који користе само левотрироксин билом као једину терапију или у комбинацији са АСЕ инхибиторима, Са антагонистима, нитратима или статинима.
- Поређење вредности TSH између полова није показало да постоји значајна разлика у нивоима овог параметра између мушкараца и жена, као ни између жена у пременопаузи и менопаузи.
- Конзумирање кафе и дувана утиче на то да код пацијената који користе левотироксин вредности TSH буду ниже него код оних који не користе кафу и дуван.
- Постоји повезаност између серумске концентрације Na и нивоа TSH, и то таква да пацијенти који имају више вредности TSH имају и више концентрације Na у

серуму, док је супротна ситуација са серумском концентрацијом К – више вредности TSH значе нижу серумску концентрацију К.

- Међу факторима које смо испитивали, на варијабилност TSH утиче примена селективних бета блокатора, којом може да се објасни 34,2% варијабилности TSH, а знатно мањи утицај има пушење. Остали фактори не доприносе значајно варијабилности TSH.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Ehlers M, Thiel A, Bernecker C, Porwol D, Papewalis C, Willenberg HS, Schinner S, Hautzel H, Scherbaum WA, Schott M. Evidence of a Combined Cytotoxic Thyroglobulin and Thyroperoxidase Epitope-Specific Cellular Immunity in Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan 18.
2. Effraimidis G, Tijssen JG, Brosschot JF, Wiersinga WM. Involvement of stress in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology.* 2012 Jan 5.
3. Gassanov N, Dietlein M, Caglayan E, Erdmann E, Er F. Amiodarone-induced thyroid gland dysfunctions. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010 Apr;135(16):807-11.
4. Mikosch P. Thyroid and treatment with amiodarone diagnosis, therapy and clinical management. *Wien Med Wochenschr.* 2008;158(1-2):29-35.
5. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, Pedersen IB, Carlé A. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;24(1):13-27.
6. Zaletel K, Gaberscek S, Pirnat E. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J.* 2011 Oct 15;52(5):615-21.
7. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Jul;43(1):55-68.
8. 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 Feb;87(2):489-99.

9. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(1):65-71.
10. Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecy KJ. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;93(4):1224-30.
11. Krysiak R, Marek B, Okopień B. Subclinical hypothyroidism. *Wiad Lek.* 2008;61(4-6):139-45. *Wiad Lek.* 2008;61(4-6):139-45.
12. Wartofsky L, Van Nostrand D, Burman KD. Overt and 'subclinical' hypothyroidism in women. *Obstet Gynecol Surv.* 2006 Aug;61(8):535-42.
13. Mooradian AD. Subclinical hypothyroidism in the elderly: to treat or not to treat? *Am J Ther.* 2011 Nov;18(6):477-86.
14. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 28;160(4):526-34.
15. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs.* 2012 Jan 1;72(1):17-33.
16. Wang S, Teng W, Gao Y, Fan C, Zhang H, Shan Z. Early levothyroxine treatment on maternal subclinical hypothyroidism improves spatial learning of offspring in rats. *J Neuroendocrinol.* 2011 Dec 22. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02275.
17. Goichot B, Luca F. Subclinical thyroid dysfunction. *Presse Med.* 2011 Dec;40(12 Pt 1):1132-40.
18. Traub-Weidinger T, Graf S, Beheshti M, Ofluoglu S, Zettinig G, Khorsand A, Nekolla SG, Kletter K, Dudczak R, Pirich C. Coronary Vasoreactivity in Subjects with Thyroid Autoimmunity and Subclinical Hypothyroidism Before and After Supplementation with Thyroxine. *Thyroid.* 2012 Jan 10.
19. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001; 344: 501–509.
20. Tang YD, Kuzman JA, Said S, Anderson BE, Wang X, Gerdes AM. Low thyroid function leads to cardiac atrophy with chamber dilatation, impaired myocardial blood flow, loss of arterioles, and severe systolic dysfunction. *Circulation.* 2005; 112: 3122–3130.

21. Silva-Tinoco R, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Orozco-Gutierrez JJ, Vazquez-Diaz O, Montano-Hernandez P, Flores-Rebollar A, Reza-Albarran A. Developing thyroid disorders is associated with poor prognosis factors in patient with stable chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2009.
22. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F, L'Abbate A, Pingitore A. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1526–1532.
23. Marzouka G, Cortazar F, Alvarez JA, Dias A, Hebert K. Racial and sex differences in prevalence of hypothyroidism in patients with cardiomyopathies enrolled into a heart failure disease management program. *Congest Heart Fail.* 2011 May-Jun;17(3):133-9.
24. Nanchen D, Gusssekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, Ford I, Welsh P, Sattar N, Macfarlane PW, Mooijaart SP, Rodondi N, de Craen AJ; on behalf of the PROSPER Group. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Heart Failure in Older Persons at High Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan 11.
25. Cai YF, Shi JP. Meta analysis on the relationship between subclinical hypothyroidism and the levels of systolic blood pressure. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2011 Jan;32(1):55-59.
26. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, Calogero AE. Endothelial dysfunction and subclinical hypothyroidism : a brief review. *J Endocrinol Invest.* 2011 Dec 16.
27. 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.* 2011 Dec 28.
28. Chen H, Xi Q, Zhang H, Song B, Liu X, Mao X, Li J, Shen H, Tang W, Zhang J, Wang Z, Duan Y, Liu C. Investigation of thyroid function and blood pressure in school-aged subjects without overt thyroid disease. *Endocrine.* 2012 Feb;41(1):122-9.
29. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:181–6.
30. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:76-84. Epub 2011 Feb 24.

31. Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, Jadhav A, Gavigan SJ, Myant NB. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism *in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA. 1981;78:2591–5.
32. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiadus G, Liberopoulos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. Thyroid. 1999;9:365–8.
33. Tokinaga K, Oeda T, Suzuki Y, Matsushima Y. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) might cause high elevations of creatine phosphokinase (CK) in patients with unnoticed hypothyroidism. Endocr J. 2006;53:401–5.
34. Duman D, Demirtunc R, Sahin S, Esertas K. The effects of simvastatin and levothyroxine on intima-media thickness of the carotid artery in female normolipemic patients with subclinical hypothyroidism: a prospective, randomized-controlled study. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2007;8:1007–11.
35. Brenta G, Berg G, Arias P, et al. Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity, and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-T(4) treatment. Thyroid. 2007;17:453–60.
36. Garduño-García Jde J, Alvirde-García U, López-Carrasco G, Padilla Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, Choza R, Sauque L, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. Eur J Endocrinol. 2010 Aug;163(2):273-8.
37. Janković D, Wolf P, Anderwald CH, Winhofer Y, Promintzer-Schifferl M, Hofer A, Langer F, Prager G, Ludvik B, Gessl A, Luger A, Krebs M. Prevalence of endocrine disorders in morbidly obese patients and the effects of bariatric surgery on endocrine and metabolic parameters. Obes Surg. 2012 Jan;22(1):62-9.
38. Pacifico L, Anania C, Ferraro F, Andreoli GM, Chiesa C. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. Clin Chim Acta. 2012 Feb 18;413(3-4):396-405.
39. Svare A, Nilsen TI, Bjørø T, Asvold BO, Langhammer A. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Jun;74(6):769-75

40. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, Magri F, Chiovato L. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2009 Mar;160(3):403-8.
41. de Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol*. 2011 Jul;165(1):11-5.
42. Mehmet E, Aybik K, Ganidagli S, Mustafa K. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocr J*. 2011 Dec 27.
43. Kuhr T, Hala K, Dietrich H, Herold M, Wick G. Genetically determined target organ susceptibility in the pathogenesis of spontaneous autoimmune thyroiditis: aberrant expression of MHC-class II antigens and the possible role of virus. *J Autoimmun*. 1994 Feb;7(1):13-25.
44. Christ-Crain M, Meier C, Huber P, Zulewski H, Staub JJ, Müller B. Effect of restoration of euthyroidism on peripheral blood cells and erythropoietin in women with subclinical hypothyroidism. *Hormones (Athens)*. 2003 Oct-Dec;2(4):237-42.
45. Jabbar A, Yawar A, Wasim S, et al. Vitamin B 12 deficiency common in primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc*. 2008 May;58(5):258-61.
46. Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician*. 2009 Feb 1 ;79(3):203-8.
47. Antonijević N, Nesović M, Trbojević B, Milosević R. Anemia in hypothyroidism. *Med Pregl*. 1999 Mar-May;52(3-5):136-40.
48. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol*. 2008 Oct;20(10):1101-14.
49. Dratman MB, Futaesaku Y, Crutchfield FL, Berman N, Payne B, Sar M, Stumpf WE. Iodine-125-labeled triiodothyronine in rat brain: evidence for localization in discrete neural systems. *Science*. 1982 Jan 15;215(4530):309-12.
50. Desouza LA, Ladiwala U, Daniel SM, Agashe S, Vaidya RA, Vaidya VA. Thyroid hormone regulates hippocampal neurogenesis in the adult rat brain. *Mol Cell Neurosci*. 2005 Jul;29(3):414-26.
51. Schraml FV, Goslar PW, Baxter L, Beason-Held LL. Thyroid stimulating hormone and cognition during severe, transient hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(3):279-85.

52. Miller KJ, Parsons TD, Whybrow PC, Van Herle K, Rasgon N, Van Herle A, Martinez D, Silverman DH, Bauer M. Verbal memory retrieval deficits associated with untreated hypothyroidism. *Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007 Spring;19(2):132-6.
53. Dunn JT. Iodine supplementation and the prevention of cretinism. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;678:158–168.
54. Man EB, Serunian SA. Thyroid function in human pregnancy. IX. Development or retardation of 7 year old progeny of hypothyroxinemic women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1976;125(7):949–957.
55. Li Y, Shan Z, Teng W, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clinical Endocrinology*. 2010;72(6):825–829.
56. Bauer M, Silverman DH, Schlagenhauf F, London ED, Geist CL, van Herle K, Rasgon N, Martinez D, Miller K, van Herle A, Berman SM, Phelps ME, Whybrow PC 2009 Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2922–2929
57. Squizzato A, Gerdes VEA, Brandjes DPM, Buller HR, Stam J 2005 Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke* 36:2302–2310
58. Marongiu F, Cauli C, Mariotti S 2004 Thyroid, hemostasis and thrombosis. *J Endocrinol Invest* 27:1065–1071
59. Marongiu F, Barcellona D, Mameli A, Mariotti S. Thyroid disorders and hypocoagulability. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Feb;37(1):11-6.
60. Shih CH, Chen SL, Yen CC, Huang YH, Chen CD, Lee YS, Lin KH 2004 Thyroid hormone receptor dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. *Endocrinology* 145:2804–2814
61. Vescovi PP, Favalaro EJ, Lippi G, Garofano M, Montagnana M, Manzato F, Franchini M. The spectrum of coagulation abnormalities in thyroid disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Feb;37(1):7-10.
62. Franchini M. Hemostatic changes in thyroid diseases: haemostasis and thrombosis. *Hematology*. 2006 Jun;11(3):203-8.

63. Isabela M. Benseñor, Alessandra Carvalho Goulart, Paulo A. Lotufo, Paulo Rossi Menezes, Marcia Scazufca. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cad. Saúde Pública* vol.27 no.1 Rio de Janeiro Jan. 2011
64. Vanderpump MP. Should we treat mild subclinical/mild hyperthyroidism? No. *Eur J Intern Med.* 2011 Aug;22(4):330-3.
65. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, Nyström HF, Jansson S, Jörneskog G, Karlsson FA, Nyström E, Ohrling H, Orn T, Hallengren B, Wallin G. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011 Dec;165(6):899-905.
66. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2002;12(10):855–860.
67. Smith TJ. Pathogenesis of Graves' orbitopathy: a 2010 update. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2010;33(6):414–421.
68. Abalovich M, Llesuy S, Gutierrez S, Repetto M. Peripheral parameters of oxidative stress in Graves' disease: the effects of methimazole and 131 iodine treatments. *Clinical Endocrinology.* 2003;59(3):321–327.
69. Eckstein AK, Johnson KT, Thanos M, Esser J, Ludgate M. Current insights into the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Hormone and Metabolic Research.* 2009;41(6):456–464.
70. Burch HB, Lahiri S, Bahn RS, Barnes S. Superoxide radical production stimulates retroocular fibroblast proliferation in Graves' ophthalmopathy. *Experimental Eye Research.* 1997;65(2):311–316.
71. Matos-Santos A, Nobre EL, Costa JG, Nogueira PJ, Macedo A, Galvão-Teles A, de Castro JJ. Relationship between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' disease and toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Jul;55(1):15-9.
72. Topcu CB, Celik O, Tasan E. Effect of stressful life events on the initiation of graves' disease. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2011 Dec 5.
73. Santos AM, Nobre EL, Garcia e Costa J, Nogueira PJ, Macedo A, De Castro JJ, Teles AG. Grave's disease and stress. *Acta Med Port.* 2002 Nov-Dec;15(6):423-7.

74. Galofre JC, Davies TF. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review. *J. Womens Health.* 2009 18(11),1847–1856.
75. Rotondi M, Cappelli C, Pirali B *et al.* The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after a successful course of antithyroid drug therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 93(10),3985–3988.
76. Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 189(1),159–165 (2003).
77. Chan GW, Mandel SJ. Therapy insight: management of Graves' disease during pregnancy. *Nat. Clin. Prac. Endocrinol. Metab.* 3(6),470–478 (2007).
78. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. *Eur. J. Endocrinol.* 2009 160(1),1–8
79. Krassas GE . The male and female reproductive system in thyrotoxicosis. 2005. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid—a fundamental and clinical text.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 621–628
80. Johnson CA. Thyroid issues in reproduction. *Clin Tech Small Anim Pract* 2002. 17:129–132.
81. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Batrinos M. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994.40:641–644
82. Krassas GE, Perros P. Thyroid disease and male reproductive function. *J Endocrinol Invest* 2003.26:372–380
83. Meikle AW. The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys. *Thyroid.* 2004;14 (Suppl 1):S17–S25.
84. Krassas GE, Tziomalos K, Papadopoulou F, Pontikides N, Perros P. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 93:1815–1819
85. Ceccarelli C, Canale D, Battisti P, Caglieresi C, Moschini C, Fiore E, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Testicular function after 131I therapy for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 65:446–452.
86. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism—prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 86:3611–3617.

87. Duntas L. H, Thyroid disease and lipids. *Thyroid*. 2002. vol. 12, no. 4, pp. 287–293.
88. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2157-62.
89. Fuge R. Iodine d 1. efficiency: an ancient problem in a modern world. *Ambio* 2007;36:70-72.
90. Dunn JT. Seven deadly sins in confronting endemic iodine deficiency, and how to avoid them. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1332-1335.
91. Gutekunst R. Iodine deficiency costs Germany over one billion dollars per year. *IDD Newsletter*. 1993;9:29-31
92. Caldwell KL, Jones R, Hollowell JG. Urinary iodine concentration: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2002. *Thyroid* 2005;15:692-699.
93. Szybiński Z, Jarosz M, Hubalewska-Dydejczyk A, Stolarz-Skrzypek K, Kawecka-Jaszcz K, Traczyk I, Stoś K. Iodine-deficiency prophylaxis and the restriction of salt consumption - a 21st century challenge. *Endokrynol Pol*. 2010 Jan-Feb;61(1):135-40.
94. Paschke R. Molecular pathogenesis of nodular goiter. *Langenbecks Arch Surg*. 2011 Dec;396(8):1127-36.
95. Vasheghani M, Jalali R, Dabbaghmanesh MH, Sadeghalvad A, Omrani GR. Thyroid autoimmunity role in the evolution of endemic goiter in rural area, Fars, Iran. *Arch Iran Med*. 2011 May;14(3):164-6.
96. Heydarian P, Azizi F. Thyroid dysfunction and auto antibodies 10 years after implementation of universal salt iodization: Tehran, thyroid study. *IJME*. 2002; 4: 229 – 241.
97. Ittermann T, Schmidt CO, Kramer A, Below H, John U, Thamm M, Wallaschofski H, Völzke H. Smoking as a risk factor for thyroid volume progression and incident goiter in a region with improved iodine supply. *Eur J Endocrinol*. 2008 Dec;159(6):761-6.
98. Aydin LY, Aydin Y, Fahri Besir H, Demirin H, Yildirim H, Onder E, Dumlu T, Celbek G. Effect of smoking intensity on thyroid volume, thyroid nodularity and thyroid function: the Melen study. *Minerva Endocrinol*. 2011 Dec;36(4):273-80.

99. Grussendorf, C. Reiners, R. Paschke, and K. Wegscheider. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 September; 96(9): 2786–2795.
100. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003 Feb;24(1):102-32.
101. Knudsen N, Bułlow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jørgensen T. Alcohol consumption is associated with reduced prevalence of goitre and solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 55: 41–46.
102. Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Morita S, Miyauchi A, Katayama S, Sugawara M. Outcome of long standing solitary thyroid nodules. *World J Surg.* 1992; 16:583–587.
103. Gemenjager E, Staub JJ, Girard J, Heitz P. Preclinical hyperthyroidism in multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976 ; 43:810–816.
104. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med.* 1990; 89:602–608.
105. Roti E, Uberti ED 2001 Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid.* 2001. May;11(5):493-500.
106. Bonnema SJ, Fast S, Hegedüs L. Non-surgical approach to the benign nodular goiter: new opportunities by recombinant human TSH-stimulated ¹³¹I-therapy. *Endocrine.* 2011 Dec;40(3):344-53.
107. al Suliman NN, Rytto NF, Qvist N, Blichert-Toft M, Graversen HP. Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome. *Eur J Surg.* 1997; 163:13–20.
108. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338(5):297-306.
109. Blomberg M, Feldt-Rasmussen U, Andersen K, Kjaer S. Thyroid cancer in Denmark 1943-2008, before and after iodine supplementation. *Int J Cancer.* 2012 Feb 15. doi: 10.1002/ijc.27497.
110. Wang Y, Wang W. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in Shanghai, China, 1983-2007. *Asia Pac J Public Health.* 2012 Feb 16.

111. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes & Control*. 2009;20:525–531.
112. Roberts D, Dive C, Renehan A. Biological Mechanisms Linking Obesity and Cancer Risk: New Perspectives. *Annu Rev Med*. 2010;61:301–316.
113. Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors *Cancer Epidemiology and Prevention*. Third Edition ed. Oxford University Press; 2006.
114. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid Cancer in Patients with Hyperthyroidism. *Horm Metab Res*. 2012 Feb 14.
115. Dorange A, Triaux S, Mucci-Hennekinne S, Bizon A, Laboureaux-Soares S, Illouz F, Rodien P, Rohmer V. An elevated level of TSH might be predictive of differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011 Dec;72(6):513-21.
116. Fiore E, Vitti P. Serum TSH and Risk of Papillary Thyroid Cancer in Nodular Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan 25.
117. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL & Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19 1167–1214.
118. Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer: patient selection, study design, and recent advances. *Thyroid* 2009; 19 1393–1400
119. Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2012 Jan;166(1):5-11.
120. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lombroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2892-9.
121. Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Oncology*. 2010; 22 464–468.
122. Information Centre for Health and Social Care. Prescription Cost Analysis 2010. 2010. [Accessed September 1, 2012]. Available from: <http://www.ic.nhs.uk/pubs/prescostanalysis2010>.

123. Schäffler A. Hormone Replacement After Thyroid and Parathyroid Surgery. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(47): 827-34.
124. Mann K, Dralle H, Gärtner R: Schilddrüse. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (ed.). *Rationale Therapie in der Endokrinologie*. Stuttgart, New York: Thieme 1997; 70–7.
125. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD: Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 595–615.
126. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005 Nov;1(1):32-40.
127. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W: European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
128. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al.: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109–42.
129. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol*. 2002;57(5):577-85.
130. Dayan CM, Panicker V. Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(4):211-8.
131. Friedman O, McAlister FA, Yun L, Campbell NR, Tu K; Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Taskforce. Antihypertensive drug persistence and compliance among newly treated elderly hypertensives in Ontario. *Am J Med*. 2010;123(2):173-81.
132. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):124-7.
133. Jonklaas J. Sex and age differences in levothyroxine dosage requirement. *Endocr Pract*. 2010;16(1):71-9.
134. Sawin CT, Herman T, Molitch ME, London MH, Kramer SM. Aging and the thyroid. Decreased requirement for thyroid hormone in older hypothyroid patients. *Am J Med*. 1983;75(2):206-9.

135. Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, Lo Giudice F, Trimarchi F. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid*. 1995;5(4):249-53.
136. Read DG, Hays MT, Hershman JM. Absorption of oral thyroxine in hypothyroid and normal man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1970;30(6):798-9.
137. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1787-95.
138. Hennemann G, Docter R, Friesema EC, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev*. 2001;22:451-76.
139. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1787-95.
140. Lahner E, Annibale B, Delle Fave G. Systematic review: *Helicobacter pylori* infection and impaired drug absorption. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(4):379-86.
141. Ananthkrishnan S, Braverman LE, Levin RM, Magnani B, Pearce EN. The effect of famotidine, esomeprazole, and ezetimibe on levothyroxine absorption. *Thyroid*. 2008;18(5):493-8.
142. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1787-95.
143. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med*. 2010;123(2):183.e1-9.
144. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid*. 2006;16(11):1171-3.
145. Pantos C, Mourouzis I, Xinaris C, Cokkinos DV. Thyroid hormone and myocardial ischaemia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;109(3-5):314-22.
146. Cooper DK, Novitzky D, Wicomb WN, Basker M, Rosendale JD, Myron Kauffman H. A review of studies relating to thyroid hormone therapy in brain-dead organ donors. *Front Biosci*. 2009;14:3750-70.

147. Henderson KK, Danzi S, Paul JT, Leya G, Klein I, Samarel AM. Physiological replacement of T3 improves left ventricular function in an animal model of myocardial infarction-induced congestive heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2(3):243-52.
148. Sandek A, Rauchhaus M, Anker SD, von Haehling S. The emerging role of the gut in chronic heart failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(5):632-9.
149. Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, Russo A, Lapa D, Giorgianni G, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid.* 2008;18(3):293-301.
150. Chiu AC, Sherman SI. Effects of pharmacological fiber supplements on levothyroxine absorption. *Thyroid.* 1998;8(8):667-71.
151. Lilja JJ, Laitinen K, Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(3):337-41.
152. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, Ranft U, Schmidt FW, Hesch RD, von zur Muhlen A. The Role of Glucocorticoids in the Regulation of Thyrotropin. *Acta Endocrinol.(Copenh)* 1989;121(1):95–100.
153. Samuels MH. Effects of Variations in Physiological Cortisol Levels on Thyrotropin Secretion in Subjects With Adrenal Insufficiency: a Clinical Research Center Study. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2000;85(4):1388–93
154. Wilber JF, Utiger RD. The Effect of Glucocorticoids on Thyrotropin Secretion. *J.Clin.Invest.* 1969;48(11):2096–103.
155. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, Ranft U, Schmidt FW, Hesch RD, von zur Muhlen A. The Role of Glucocorticoids in the Regulation of Thyrotropin. *Acta Endocrinol.(Copenh)* 1989;121(1):95–100.
156. Alkemade A, Unmehopa UA, Wiersinga WM, Swaab DF, Fliers E. Glucocorticoids Decrease Thyrotropin-Releasing Hormone Messenger Ribonucleic Acid Expression in the Paraventricular Nucleus of the Human Hypothalamus. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2005;90(1):323–7
157. Samuels MH, Henry P, Ridgway EC. Effects of Dopamine and Somatostatin on Pulsatile Pituitary Glycoprotein Secretion. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1992;74(1):217–22.

158. Kok P, Roelfsema F, Frolich M, van Pelt J, Meinders AE, Pijl H. Bromocriptine Reduces Augmented Thyrotropin Secretion in Obese Premenopausal Women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2009;94(4):1176–81.
159. Roelfsema F, Frolich M. Pulsatile Thyrotropin Release and Thyroid Function in Acromegalics Before and During Subcutaneous Octreotide Infusion. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1991;72(1):77–82.
160. Miller J, Carney P. Central Hypothyroidism With Oxcarbazepine Therapy. *Pediatr.Neurol.* 2006;34(3):242–4.
161. Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Camurdan O, Cansu A, Bideci A, Cinaz P, Gucuyener K. Thyroid Function and Volume in Epileptic Children Using Carbamazepine, Oxcarbazepine and Valproate. *Pediatr.Int.* 2007;49(6):822–6.
162. Ward LS. The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(5):435-42.
163. Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomnische H. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011 Feb;9(1):69-75.
164. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Gandossi E, Valentini U, et al. TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients: differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1589-90.
165. Khelifi-Touhami F, Taha RA, Badary OA, Lezzar A, Hamada FM. Goitrogenic activity of p-coumaric acid in rats. *J Biochem Mol Toxicol.* 2003;17(6):324-8.
166. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid.* 1997 Dec;7(6):891-6.
167. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):735-51.
168. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(1):34-41.
169. van't Viñas BR, Barba LR, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A, de Groot LC, Veer P, Matthys C, Majem LS. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metab.* 2011;59(2-4):84-95.

170. Silva JR, Guariento ME, Fernandes GA, Maciel RMB, Ward LS. Impact of long-term administration of amiodarone on the thyroid function of Chagas' disease patients. *Thyroid*. 2004;14(5):373-9.
171. Uzma N, Salar BM, Kumar BS, Aziz N, David MA, Reddy VD. Impact of organic solvents and environmental pollutants on the physiological function in petrol filling workers. *Int J Environ Res Public Health*. 2008;5(3):139-46.
172. http://media.mycme.com/documents/30/11-136_case_3_table_2_rev_7413.pdf
173. Harington CR, Barger G: Chemistry of Thyroxine – Constitution and Synthesis of Thyroxine. *Biochemical Journal* 1927, 21:169-183.
174. Mitchell AL, Hickey B, Hickey JL, Pearce SH. Trends in thyroid hormone prescribing and consumption in the UK. *BMC Public Health*. 2009 May 11;9:132. doi: 10.1186/1471-2458-9-132.
175. 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. 7:481–493.
176. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. Significance of solitary nontoxic thyroid nodules. Preliminary report. *N Engl J Med*. 1954; 251:970.
177. Kung AW, Chau MT, Lao TT, et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):1010–4.
178. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid*. 1993;3(1):7–9.
179. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to non-palpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997;126(3):226–31
180. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1985;145(8):1386–1388.
181. Magri F, Muzzoni L, Cravello M, et al. Thyroid function in physiological aging and in Centenarians: possible relationships with some nutritional markers. *Metabolism*. 2002;51(1):105–109.

182. Gough IR, Wilkinson D. Total thyroidectomy for management of thyroid disease. *World J Surg.* 2000;24:962-5.
183. Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Manolas KJ. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases. *Can J Surg.* 2009 February; 52(1): 39–44.
184. Koyuncu A, Aydin C, Topçu O, Gökçe ON, Elagöz S, Dökmetaş HS. Could total thyroidectomy become the standard treatment for Graves' disease? *Surg Today.* 2010;40:22–5.
185. Hisham AN, Azlina AF, Aina EN, Sarojah A. Total thyroidectomy: the procedure of choice for multinodular goitre. *Eur J Surg.* 2001;167:403–5.
186. Tezelman S, Borucu I, Senyurek Giles Y, Tunca F, Terzioglu T. The change in surgical practice from subtotal to near-total or total thyroidectomy in the treatment of patients with benign multinodular goiter. *World J Surg.* 2009;33:400–5.
187. van de Ven AC, Erdtsieck RJ. Changes of bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and markers of bone turnover during treatment of hyperthyroidism. *Neth J Med.* 2008 Nov;66(10):428-32.
188. Kim DD, Young S, Cutfield R. A survey of thyroid function test abnormalities in patients presenting with atrial fibrillation and flutter to a New Zealand district hospital. *N Z Med J.* 2008 Nov 7;121(1285):82-6.
189. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16:109–142.
190. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res.* 2001;56 Suppl 1:74-81.
191. Sukumar R, Agarwal A, Gupta S, Mishra A, Agarwal G, Verma AK, Mishra SK. Prediction of LT4 replacement dose to achieve euthyroidism in subjects undergoing total thyroidectomy for benign thyroid disorders. *World J Surg.* 2010 Mar;34(3):527-31.
192. Baehr KM, Lyden E, Treude K, Erickson J, Goldner W. Levothyroxine dose following thyroidectomy is affected by more than just body weight. *Laryngoscope.* 2012 Apr;122(4):834-8.

193. Madhuri D, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine Replacement Doses Are Affected by Gender and Weight, But Not Age. *Thyroid*. 2011 August; 21(8): 821–827.
194. Rosenbaum RL, Barzel US. Levothyroxine replacement dose for primary hypothyroidism decreases with age. *Ann Intern Med*. 1982;96:53–55.
195. Jonklaas J. Sex and age differences in levothyroxine dosage requirement. *Endocr Pract*. 2010;16:71–79.
196. Sawin CT, Herman T, Molitch ME, London MH, Kramer SM. Aging and the thyroid. Decreased requirement for thyroid hormone in older hypothyroid patients. *Am J Med*. 1983;75:206–209.
197. Utiger RD. Cigarette smoking and the thyroid. *N Engl J Med*. 1995;333:1001–1002.
198. Craig Steinmaus, Mark D. Miller, and Robert Howd. Impact of Smoking and Thiocyanate on Perchlorate and Thyroid Hormone Associations in the 2001–2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect*. 2007 September; 115(9): 1333–1338.
199. Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. The effects of iodine deficiency on thyroid hormone deiodination. *Thyroid*. 2005;15:917–929.
200. Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6077–6086.
201. Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1995;333:964–969.
202. Petersen K, Lindstedt G, Lundberg PA, Bengtsson C, Lapidus L, Nystrom E. Thyroid disease in middle-aged and elderly Swedish women: thyroid-related hormones, thyroid dysfunction and goitre in relation to age and smoking. *J Intern Med*. 1991;229:407–413.
203. Hegedus L, Karstrup S, Veiergang D, Jacobsen B, Skovsted L, Feldt-Rasmussen U. High frequency of goitre in cigarette smokers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:287–292.

204. Kitahara CM, Linet MS, Freeman LB, Check DP, Church TR, Park Y, Purdue MP, Schairer C, de González AB. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States. *Cancer Causes Control*. 2012 October; 23(10): 1615–1624.
205. Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control*. 2003;14:773–785.
206. Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:784–91.
207. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? *Hormones (Athens)* 2010;9:103–8.
208. Graves PN, Davies TF. New insights into the thyroid-stimulating hormone receptor. The major antigen of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin* 2000; 29: 267–286.
209. Pomerance M, Abdullah HB, Kamerji S, Corr`ze C, Blondeau JP. Thyroid-stimulating hormone and cyclic AMP activate p38 mitogen-activated protein kinase cascade. *J Biol Chem* 2000; 275: 40539–40546.
210. Rapport B, Chazenbalk CD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyro-tropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev* 1999;19: 673–716.
211. Porcellini A, Messina S, De Gregorio G, Felicello A, et al. The expression of the thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor and cAMP – dependent Protein Kinase RII β regulatory subunit confer tsh-cAMP-dependent growth to mouse fibroblasts. *J Biol Chem* 2003; 278 : 40621–40630.
212. Agretti P, Chiovato L, De Marco G, Marcocci C, et al. Real-time, PCR provides evidences for thyrotropin receptor mRNA expression in orbital as well as in extraorbital tissues. *Europ J Endocr* 2002;147:733–739.
213. Balzan S, Nicolini G, Forini F, et al. Presence of a functional TSH receptor on human erythrocytes. *Biomed Pharmacother*. 2007; 61: 463–467.
214. Yuan Z, Cai T, Tian J, Ivanov AV, Giovannucci DR, Xie Z. Na/K ATPase tethers phospholipase C and IP3 receptor into a calcium regulatory complex. *Mol Biol Cell*. 2005;16: 4034–4045

215. Bertorello AM, Komarova Y, Smith K, et al. Analysis of Na⁺,K⁺-ATPase motion and incorporation into the plasma membrane in response to G protein-coupled receptor signals in living cells. *Mol Biol Cell* 2002;14: 1149–1157.
216. Liu J, Kesiry R, Periyasamy SM, Malhotra D, Xie Z, Shapiro JL. Ouabain induces endocytosis of plasmalemmal Na/K-ATPase in LLC-Kidney Int 2004;66:227–241.
217. Sprague RS, Stephenson AH, Bowles EA, Stumpf MS, Lonigro AJ. Reduced expression of Gi in erythrocytes of humans with type 2 diabetes is associated with impairment of both cAMP generation and ATP release. *Diabetes* 2006; 55: 3588–3593.
218. Olearczyk JJ, Stephenson AH, Lonigro AJ, Sprague RS, Hetero-trimeric G protein Gi is involved in a signal transduction pathway for ATP release from erythrocytes. *Am J Physiol* 2004; 286 : H940-H945.
219. Balzan S, Del Carratore R, Nicolini G, Forini F, Lubrano V, Simili M, Benedetti PA, Iervasi G. TSH induces co-localization of TSH receptor and Na/K-ATPase in human erythrocytes. *Cell Biochem Funct.* 2009 Jul;27(5):259-63. doi: 10.1002/cbf.1567.
220. Gomez HJ, Cirillo VJ, Irvin JD. Enalapril: a review of human pharmacology. *Drugs.* 1985;30 Suppl 1:13-24.
221. Grönroos PE, Irjala KM, Vesalainen RK, Kantola IM, Leinonen VM, Helenius TI, Forsström JJ. Effects of ramipril on the hormone concentrations in serum of hypertensive patients. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997 Jun;35(6):411-4.
222. Kayser L, Perrild H, Feldt-Rasmussen U, Hegedüs L, Skovsted L, Hansen JE. The thyroid function and size in healthy man during 3 weeks treatment with beta-adrenoceptor-antagonists. *Horm Metab Res.* 1991 Jan;23(1):35-7.
223. Murakami S, Nasu M, Fukayama H, Krishnan L, Sugawara M. Propranolol has direct antithyroid activity: inhibition of iodide transport in cultured thyroid follicles. *Cell Biochem Funct.* 1993 Sep;11(3):159-65.
224. Ahrén B, Rerup C. Effects of beta-adrenoceptor agonists and antagonists on thyroid hormone secretion. *Eur J Pharmacol.* 1983 Apr 8;88(4):383-7.
225. Biondi B, Fazio S, Carella C, Sabatini D, Amato G, Cittadini A, Bellastella A, Lombardi G, Saccà L. Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 May;78(5):1028-33.

226. Salvatore D, Tu H, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is highly expressed in human thyroid. *J Clin Invest.* 1996 ; 98:962–968
227. Soutto M, Guerrero JM, Molinero P. Beta- and alpha-adrenergic mechanisms are involved in regulating type II thyroxine 5'-deiodinase in rat thymus. *Life Sci.* 1996;58(1):1-8.
228. Turakulov IaKh, Burikhanov RB, Tashkhodzhaeva TP, Ismailov SI, Artykbaeva GM. Changes in the ratio of secreted thyroid hormones under the action of adrenaline, propranolol and thyrotropic hormone. *Probl Endokrinol (Mosk).* 1989 Nov-Dec;35(6):76-8.
229. Nedvídková J, Stolba P. Effect of the beta-adrenergic substances propranolol, alprenolol and isoprenaline on cAMP production in bovine thyroid slices. *Physiol Bohemoslov.* 1989;38(5):403-8.
230. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine Reviews.* 2008;29(7):898–938.
231. Dietrich JW, Landgrafe G, Fotiadou EH. TSH and Thyrotropic Agonists: Key Actors in Thyroid Homeostasis. *J Thyroid Res.* 2012; 2012: 351864.
232. Keleştimur F, Aksu A. The effect of diltiazem on the manifestations of hyperthyroidism and thyroid function tests. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996;104(1):38-42.
233. Velardo A, Ricci S, Zironi C, Pantaleoni M, Zizzo G, Badiali A, Marrama P. Effects of prolonged treatment with diltiazem on pituitary secretion of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, thyrotropin and prolactin. *Horm Res.* 1992;37(4-5):137-40.
234. Demke DM, Gormley GJ, Tobert JA. Drug interaction between thyroxine and lovastatin. *N Eng J Med.* 1989;321:1341–2.
235. Kisch E, Segall HS. Interaction between simvastatin and L-thyroxine. *Ann Intern Med.* 2005;143:547.
236. Abbasinazari M, Nakhjavani M, Gogani S. The effects of simvastatin on the serum concentrations of thyroid stimulating hormone and free thyroxine in hypothyroid patients treated with levothyroxine. *Iran J Med Sci.* 2011 Jun;36(2):80-3.

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Редни број:

РБ

Идентификациони број:

ИБР

Тип документације:

ТД

Монографска публикација

Тип записа:

ТЗ

Текстуални штампани материјал

Врста рада:

ВР

Докторска дисертација

Аутор:

АУ

Др Марија Анђелковић

Ментор/коментор:

МН

Доц. др Марко Фолић

Наслов рада :

НР

Утицај лекова на ниво TSH код пацијената
на
супституционој терапији тироксином

Језик публикације:

ЈП

Српски/ (ћирилица)

Језик извода:

ЈИ

Српски / Енглески

Земља публикавања:

ЗП

Србија

Уже географско подручје:

УГП

Шумадија/Србија

Година:

ГО

2013.

Издавач: ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса: МС	34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69
Физички опис рада: ФО	Дисертација садржи 99 страна, 8 поглавља, 23 графикана, 10 табела и 236 цитата
Научна област: НО	Медицина
Научна дисциплина : ДИ	Молекуларна медицина
Предметна одредница / кључне речи: ПО	Левотироксин, интеракције лекова, АСЕ инхибитори, селективни бета блокатори, Са антагонисти, нитрати, статини, TSH
УДК:	
Чува се: ЧУ	У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Србија
Важна напомена: ВН	

**Извод:
ИД**

Хипотиреоидизам захтева коришћење супституционе терапије тироксином, без обзира да ли је штитаста жлезда присутна или је извршена тироидектомија. Циљ овог истраживања био је да се утврди како поједини лекови – АСЕ инхибитори, селективни бета блокатори, Са антагонисти, нитрати, статини, или њихове комбинације утичу на ниво TSH код пацијената на супституцији тироксином након тоталне тироидектомије. Испитивање је спроведено током 2012. године на амбулантним пацијентима који хормоне контролишу у Центру за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац. 247 пацијената је подељено у групе у зависности

од лекова које користе. . Контролу су чинили пацијенти који имају у терапији само тироксин. Упоредивни су нивои TSH контролне и испитиваних група. Показано је да пацијенти који користе селективне бета блокаторе имају значајно виши ниво TSH од пацијената који немају те лекове у терапији, док се TSH пацијената који су користили остале лекове не разликује од контролне групе.

Датум прихватања 26. 01. 2012.
теме од стране НН већа:
ДП

Датум одбране:
ДО

Чланови комисије: **Проф. др Слободан Јанковић** - председник, Факултет
КО медицинских наука Универзитета у Каргујевцу

Проф. др Александар Ђукић - члан, Факултет медицинских наука Универзитета у Каргујевцу

Проф. др Мирјана Шумарац Думановић - члан,
Медицински факултет Универзитета у Београду

KEY WORDS DOCUMENTATION**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES****Accession number:**

ANO

Identification number:

NO

Document type:

Monographic publication

DT

Contens code:

Ph.D. Thesis

CC

Author:

Marija Andjelkovic, M.D.

AU

Menthor/co-mentor:

Marko Folic, M.D., Ph.D.

MN

Title:The impact of drugs on TSH level of patients'
using levothyroxin replacement therapy

TI

Language of text :

Serbian

LT

Language of abstract:

Serbian/English

LA

Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Sumadia region/Serbia
Publication year: PY	2013.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	34000 Kragujevac, Svetozara Markovica 69
Physical description: PD	Thesis contains 99 pages,8 chapters, 23 graphs, 10 tables and 236 literature references
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Molecular medicine
Subjest / Key words: SKW	Levothyroxine, drug interactions, ACE inhibitors, elective beta blockators, Ca antagonists, nitrates, tatins, TSH
UDC:	

Holding data: Library of Faculty of medical sciences,
HD University of Kragujevac, Serbia

Note:

N

Abstract - AB

Hypothyroidism requires thyroxine replacement, regardless thyroidectomy was performed or not. The goal of this research was to determine how different groups of drugs – ACE inhibitors, selective beta blockators, Ca antagonists, nitrates, statins, or different combinations of these drugs affect TSH level at the patients on the thyroxine replacement therapy after total thyroidectomy. Research took place in 2012 and was performed on the outpatients that check their hormones at Department of Nuclear Medicine in Clinical Center Kragujevac. 247 patients were divided into groups depending on which drugs they had been prescribed. The control group involved patients taking just thyroxine without other medication. TSH level of patients in control group was compared with TSH level of patients in groups taking other drugs. Our study showed that patients that use selective beta blockators have significantly higher level of TSH than patients that don't take these drugs. TSH level in the groups of patients using all other drugs did not differ from the control group.

Accepted by the
Scientific Board on:
ASB

26. 01. 2012.

Defended on:
DE

Thesis defend Board
(degree/name/surname/
title/faculty):
DB

Proffesor Slobodan Jankovic, M.D., Ph.D. - Chairman,
Faculty of medical sciences, University of Kragujevac

Proffesor Aleksandar Djukic, M.D., Ph.D. - Member,
Faculty of medical sciences, University of Kragujevac

Proffesor Mirjana Sumarac Dumanovic, M.D., Ph.D. -
Member,
Medical faculty, University of Belgrade

Биографски подаци аутора

Др Марија Анђелковић, рођена је 19. 02. 1977. године у Крагујевцу. Основну школу и Прву крагујевачку гимназију завршила је као носилац дипломе Вук Карацић. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу завршила је 2002. године као студент генерације са просечном оценом 9,34. У току основних студија више пута је била награђивана од стране Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу. По дипломирању, завршила је и приправнички лекарски стаж и положила Стручни испит за доктора медицине.

2002. године уписала постдипломске студије – изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, а магистарску тезу „Утицај антидепресива на пражњење жучне кесе“ под менторством проф. др Слободана Јанковића одбранила 12. јула 2010. године

Од фебруара 2004. до фебруара 2011. године запослена је у Дому здравља Крагујевац као доктор медицине.

Од фебруара 2011. запослена у Клиничком центру Крагујевац у Служби за лабораторијску дијагностику, а од маја 2011. на специјализацији из Клиничке биохемије.

Октобра 2012. године изабрана је за сарадника у настави на Факултету медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија.

Говори, чита и пише енглески језик, познаје рад на рачунару у области апликативног софтвера.

Удата је, мајка једног детета.

Списак објављених радова

1. **Andjelkovic M**, D.B. Jovanovic, Zdravkovic N, Jankovic SM. Gallbladder emptying in patient with major depression: a case series. *Pharmacopsychiatry*. 2011 Jul;44(5):165-8.
2. **Andjelkovic MV**, Mladenovic VS, Djukic ALj, Jankovic SM. Cushing's syndrome diagnosed after delivery: a case report. *Cent Eur J Med*. 2013; 8(5): 674-8.
3. Младеновић В, Петровић Ј, Бубања Д, Ђокић И, Ђукић С, Веселиновић М, **Анђелковић М**, Стефановић С. Хиперпролактинемија: дијагноза и принципи лечења. *Медицински часопис*. 2013; 47(3): 130-6.
4. Petrovic A, Nikolic I, Zaric M, Zelen I, Jovanovic D, Milosavljevic Z, Kastratovic T, Colic M, **Andjelkovic M** and Mitrovic M. Serum deprivation induces apoptotic cell death in ThESC cell line. *Ser J Exp Clin Res*. 2013; 14(1): 23-28.

Author`s curriculum vitae

Dr Marija Andjelkovic was born on 19. February 1977.in Kragujevac. She completed her primary education with honours, followed by honours during her secondary education in Grammar school, 1st Gimnasium in Kragujevac. In 2002 she graduated from the Kragujevac Medical faculty with an average mark 9,34 (of 10) and earned the title "Student of generation". While in undergraduate studies she was granted several awards by Medical Faculty and University of Kragujevac.After graduation , she completed her internship and passed State Licence Exam .

2002. she was enrolled in a MD in Clinical and Experimental Pharmacology at Medical Faculty in Kragujevac, and defended MS thesis „The impact of antidepressants on gallbladder emptying“ , on 12. July 2010. Ph.D Slobodan Jankovic was the menthor.

Since February 2004. to February 2011. she worked in the Health Center Kragujevac as a Family Physician.

Since February 2011. she is employee at Department of Laboratory Diagnostic in Clinical Center Kragujevac, and in May 2011, dr Andjelkovic began her Specialty studies in the field of Clinical Chemistry at Faculty of Medical Sciences in Kragujevac.

In October 2012, dr Andjelkovic was appointed as fellow teacher at Faculty of Medical Sciences, at the Department of Biochemistry.

She speaks English and uses PC.

Dr Marija Andjelkovic is married, and have daughter.

List of publications

1. **Andjelkovic M**, D.B. Jovanovic, Zdravkovic N, Jankovic SM. Gallbladder emptying in patient with major depression: a case series. Pharmacopsychiatry. 2011 Jul;44(5):165-8.
2. **Andjelkovic MV**, Mladenovic VS, Djukic ALj, Jankovic SM. Cushing's syndrome diagnosed after delivery: a case report. Cent Eur J Med. 8(5): 674-8.
3. Mladenovic V, Petrovic J, Bubanja D, Djokic I, Djukic S, Veselinovic M, **Andjelkovic** , Stefanovic S. Hyperprolactinemia: diagnostics and treatment principles. Med Journal. 2013; 47(3):130-6.
4. Petrovic A, Nikolic I, Zaric M, Zelen I, Jovanovic D, Milosavljevic Z, Kastratovic T, Colic M, **Andjelkovic M** and Mitrovic M. Serum deprivation induces apoptotic cell death in ThESC cell line. Ser J Exp Clin Res. 2013; 14(1):23-28.

Идентификациона страна докторске дисертације

1. Аутор
Име и презиме: Марија Анђелковић
Датум и место рођења: 19.02.1977. године, Крагујевац
Садашње запослење: Лекар на специјализацији из Клиничке биохемије, Клинички центар Крагујевац Сарадник у настави за ужу научну област Биохемија, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
2. Докторска дисертација
Наслов: Утицај лекова на ниво TSH код пацијената на супституционој терапији тироксином
Број страница: 99(без прилога)
Број слика: 23
Број библиографских података: 236
Установа и место где је рад израђен: Интерна клиника, Клинички центар Крагујевац, Дом здравља, Крагујевац
Научна област : (УДК) Медицина (Молекуларна медицина)
Ментор: Доц. др Марко Фолић
3. Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 17.11.2011.
Број одлуке и датом прихватања докторске дисертације: 26/19 26.01.2012.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: 1. Проф. др Слободан Јанковић, председник 2. Проф. др Александар Ђукић, члан 3. Проф. др Викторија Драгојевић Симић, члан
Комисија за оцену докторске дисертације: 1. Проф. др Слободан Јанковић, председник 2. Проф. др Александар Ђукић, члан 3. Проф. др Мирјана Шумарац Думановић, члан
Комисија за одбрану докторске дисертације: 1. Проф. др Слободана Јанковић, председник 2. Проф. др Александар Ђукић, ментор 3. Доц. др Мирјана Шумарац Думановић, члан
Датум одбране дисертације:

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Марија Анђелковић
број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом
УТИЦАЈ ЛЕКОВА НА НИВО ТSH КОД ПАЦИЈЕНАТА
НА СУПСТИТУЦИОНОЈ ТЕРАПИЈИ ТИРОКСИНОМ

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

у Крагујевцу, 10. 11. 2013.

Потпис аутора

Марије Анђелковић

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Марија Анђелковић
Број уписа _____
Студијски програм _____
Наслов рада Утицај лекова на ниво TSH код пацијената на супституциону терапију тироксином
Ментор Доц др Марко Фолит

Потписани Марија Анђелковић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 10. 11. 2013.

Марија Анђелковић

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

УТИЦАЈ ЛЕКОВА НА НИВО ТSH КОД ПАЦИЈЕНАТА
НА СУПСТИТУЦИОНОЈ ТЕРАПИЈИ ТИРОКСИНОМ
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство - некомерцијално - без прераде
4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
5. Ауторство - без прераде
6. Ауторство - делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

Потпис аутора

У Крагујевцу, 10. 11. 2013.

Марија Аутекић