

UDK 616.379-008.64-06
616.441
COBISS.SR-ID 281201164

ISSN 0350-2899. - Vol. 44, br. 3 (2019), str 109-117

UČESTALOST I VRSTA OBOLJENJA ŠTITNE ŽLIJEZDE KOD OBOLJELIH OD DIJABETES MELITUSA TIPA 2

FREQUENCY AND TYPE OF THYROID DISEASE IN DIABETES MELLITUS TYPE 2

Marijana C. Jandrić-Kočič

DOM ZDRAVLJA KRUPA NA UNI

Sažetak: Brojna pretklinička, molekularna i klinička ispitivanja ukazuju na kauzalnu udruženost dijabetesa melitusa tipa 2 (eng. typ 2 diabetes mellitus, T2DM) i poremećaja štitne žlijezde. Prisustvo dijabetesa pokreće kaskadnu, antihomeostatičnu reakciju koja za posljedicu imao oboljenja štitne žlijezde. Prethodno postojeća bolest štitne žlijezde dodatno narušava metaboličku kontrolu i beta staničnu funkciju dijabetičara. Cilj: Utvrditi postojanje statistički značajno češće prisustvo hipotireoze, tiroidnihnodusa i dobrodiferentovanih karcinoma štitne žlijezde kod pacijenata sa verifikovanim T2DMu odnosu na kontrolnu grupu. Ispitati postojanje statistički značajne povezanosti vrijednosti hemoglobina A1c (HbA1C) sa navedenim oboljenjima štitne žlijezde kod oboljelih od T2DM. Materijal i metode: Istraživanje je kao studija presjeka obavljeno u Domu zdravlja Krupa na Uni u periodu od 01.09.2017. do 01.03.2018. Uzorak je činilo 186 pacijenata, odnosno dvije grupe po 93 pacijenta. U prvoj su bili pacijenti sa djagnozom T2DM u minimalnom trajanju od 5 godina bez verifikovanog poremećaja štitne žlijezde. Kontrolnu grupu su činili pacijenti bez dijabetes mellitusa tipa 2. Podaci su prikupljeni na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, dostupne medicinske dokumentacije, laboratorijskih analiza i ultrazvučnogpregleda. Obrada podataka je vršena standardnim statističkim metodama. Rezultati: Grupa pacijenta sa verifikovanim T2DM imala je statistički značajno češće prisustvo hipotireoze i tireoidnih nodusa u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.05$). Kada su u pitanju dobrodiferentovani karcinomi razlika je bila nesignifikantna ($p = 0.15$). U grupi ispitivanja sa dijagnostifikovanim T2DM, hipotireozom i ultrazvučno verifikovanim nodusima u štitnoj žlijezdi utvrđen je statistički značajno viši HbA1c u odnosu na oboljele od T2DM bez prisutnih oboljenja štitne žlijezde ($p < 0.05$). Zaključak: Istraživanje je potvrdilo da dijabetes mellitus tip 2 predstavlja značajan faktor rizika za nastanak hipotireoze i tiroidnihnodusa ali ne i dobro diferentovanih karcinoma štitne žlijezde. Navedena oboljenja se češće javijaju kod pacijenata sa lošom regulacijom glikemije (visokim HbA1c).

Ključne riječi: dijabetes melitus, tip 2, HbA1c, poremećaji / štitna žlijezda, hypothyreosis, tireoidni nodusi, dobrodiferentovani tireoidni karcinomi,

Summary: Introduction: Numerous preclinical, molecular, and clinical studies indicate a causal association between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and thyroid disorders. The presence of diabetes triggers a cascading, antichomeostatic reaction that results in thyroid disease. Pre-existing thyroid disease further impairs metabolic control and beta-cell function of diabetics. Objective: To determine the presence of statistically significant more frequent presence of hypothyroidism, thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancers in patients with verified T2DM compared to the rest of the population. To examine the existence of statistically significant correlation of hemoglobin A1c (HbA1C) values with the indicated thyroid diseases in patients with T2DM. Material and Methods: The study was performed as a cross-sectional study at the Krupa Health Center at the Uni from 01.09.2017. to 03/01/2018. The sample consisted of 186 patients, that is, two groups of 93 patients each. The first included patients diagnosed with T2DM for a minimum of 5 years without verified thyroid disorder. The control group consisted of patients without thyroid disorder and type 2 diabetes mellitus present. Data were collected on the basis of history, physical examination, available medical records, laboratory analyzes and ultrasound examination. Data processing was performed using standard statistical methods. Results: The group of patients with verified T2DM had a statistically significant more frequent presence of hypothyroidism and thyroid

Adresa autora: Marijana C. Jandrić-Kočič, Dom zdravlja Krupa na Uni, 79 227 Krupa na Uni

E-mail: marijanajandrickocic@gmail.com

Rad primljen: 02.09.2019. Elektronska verzija objavljena: 06.12.2019.

www.tmg.org.rs

www.tmg.org.rs

nodules than the control group ($p < 0.05$). For well-differentiated carcinomas, the difference was nonsignificant ($p = 0.15$). In the group of subjects diagnosed with T2DM, hypothyroidism and ultrasound-verified thyroid nodules, statistically significantly higher HbA1c was found compared to patients with T2DM without present thyroid diseases ($p < 0.05$). Conclusion: The study confirmed that type 2 diabetes mellitus is a significant risk factor for hypothyroidism and thyroid nodules but not well-differentiated thyroid cancers. These diseases generally occur in patients with poor glycemic control (high HbA1c).

Keywords: diabetes, mellitus, disorders, thyroid, gland

UVOD

Dijabetes melitus je metabolički sindrom kojeg karakteriše sistemski poremećaji metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka biološki aktivnog inzulina sa posljedičnom hiperglikemijom [1,2,3]. Prema podacima Međunarodne dijabetološke federacije u svijetu trenutno od dijabetesa boluje 415 miliona ljudi (jedna od jedanaest odraslih osoba svjetske populacije), od čeganjih 90% ima dijabetes melitus tip 2 (eng. typ 2 diabetes mellitus, T2DM) [1,2,3]. Hipotireoza je stanje koje nastaje kao posljedica nedovoljne količine biološki aktivnih hormona štitne žlijezde na tkivnom nivou ili nesposobnosti tkiva da ih koristi. Predstavlja najčešći poremećaj štitne žlijezde sa prevalencijom 5-6% [4,5]. Čvor u štitnoj žlijezdi (tiroidni nodus) označava ograničenu promjenu građe štitne žlijezde. Manji broj tiroidnih nodusa su palpabilni. Mnogo češće su nepalpabilni, vizualizovani ultrazvučnom eksploracijom struktura vrata (tiroidni incidentalomi) ili radioizotopskim metodama. Nemaligni nodusi mogu se naći kod osoba sa tiroidnom hiperplazijom, zapaljenskim i autoimunim tiroidnim bolestima, granulomima, hemoragijskim ili kolidnim cistama. Karcinomi štitne žlijezde se razvijaju iz maligno izmjenjenih folikularnih (papilarni, folikularni, anaplastični i insularni karcinom) i nefolikularnih (parafolikularnih) tireoidnih ćelija (medularni karcinom). Tireoidni karcinomi su podjeljeni na diferentovane (dobro diferentovane) karcinome, u koje spadaju papilarni i folikularni karcinom i nediferentovane (slabo diferentovane) karcinome [4,5]. Brojna pretklinička, molekularna i klinička ispitivanja ukazuju na kauzalnu udruženost T2DM i poremećaja štitne žlijezde. Prisustvo dijabetesa pokreće kaskadnu, antihomeostatičnu reakciju koja za posljedicu ima smanjenje funkcije štitne žlijezde. Dijabetes mellitus tipa 2 mijenja funkciju štitne žlijezde djelujući na najmanje dva mjesta: 1. Na nivou hipotalamičke kontrole

otpuštanja tireostimulirajućeg hormona (eng. Thyroid stimulating hormone, TSH) smanjujući biološku aktivnost i oslobađajućeg hormona za tireotropin (eng. Thyrotropin releasing hormone, TRH);

2. Na nivou konverzije tiroksina (eng. 3,5,3,5 tetraiodo -L- thyronine, T4) u 3,5,3-trijodtironin (eng. 3,5,3 triiodo-L-thyronine, T3) u perifernim tkivima produkujući "nisko T3 stanje" koje se karakteriše niskim vrijednostima slobodnog T3, povećanjem obrnutog T3 i graničnih vrijednosti T4 i TSH [6,7,8,9]. Prethodno postojeći hipotireozidizam kod oboljelih od T2DM dodatno narušava metaboličku kontrolu, beta staničnu funkciju i zahtijeva raniju upotrebu inzulinske terapije [6,7,8,9]. Kod oboljelih od T2DM sa subkliničkom hipotireozom verifikovan je smanjen minutni volumen srca, niža glomerularna filtracije, povećan periferni vaskularni otpor, veća prevalencija dijabetične nefropatije, smanjenje cirkulišućeg insulinu-sličnog faktora rasta (eng. insulin-like growth factor, IGF) i posljedično učestalija dijabetična retnopatija [9,10,11]. Učestalija pojava periferne arterijske bolesti kod hipotireoznih dijabetičara nastaje usljed povećane debljine intimomedije, endotelne disfunkcije, povišenog holesterola, hiperkoagulabilnosti i hemodinamske abnormalnosti [9,10,11]. Čvorovi u štitnoj žlijezdi češće se sreću kod žena i osoba starije životne dobi oboljelih od T2DM. Kod osoba ženskog pola koje boluju od T2DM pojava tiroidnih nodusa se dovodi u vezu sa sekretornim endokrinološkim promjenama (značajno veći nivo folikostimulirajućeg i luteinizirajućeg hormona). Veće prisustvo tiroidnih nodusa kod osoba starije životne dobi oboljelih od T2DM dovodi se u vezu sa promjenama u štitnoj žlijezdi koje prate starenje (degeneracija ćelija povezana sa fibrozom, upalnim ćelijskim infiltratima, promjenom folikula i stvaranjem nodusa). Pušenje, konzumacija alkohola, upotreba estrogena i trudnoća takođe predisponiraju nastanak tiroidnih nodusa kod oboljelih od T2DM. Oštećenje dejodinaze pod

uticajem faktora nekroze tumora-alfa (eng. Tumor Necrosis Factor Alpha TNF α) kod oboljelih od T2DM za posljedicu ima povećanje slobodnog tiroksina koji se smatra odogovornim za nastanak tiroidnog nodusa (kod oboljelih od T2DM verifikovana je značajno veća koncentraciju TNF α u odnosu na ostalu populaciju) [12,13]. Inzulinska rezistencija igra značajnu ulogu u nastanku tiroidnog karcinoma direktno (putem stimulacije rasta tumorskih ćelija i inhibiranjem njihove apoptoze) ili indirektno (stimulacijom produkcije insulinu-sličnog faktora rasta i tiroksina). Insulinu-sličan faktor rasta i njegovi receptori su važna karika u proliferaciji tkiva štitne žlijezde (povećana koncentracija receptora insulinu-sličnog faktora rasta javlja se u ranoj fazi maligniteta štitne žlijezde) [11, 12, 13]. Pravovremena dijagnoza poremećaja funkcije štitne žlijezde kod oboljelih od T2DM je esencijalna u kontroli komplikacija dijabetes melitusa tipa 2 i prevenciji tiroidnih karcinoma. Korištenje metformina u terapiji dijabetesa dovodi do smanjenje produkcije TRH i posljedičnog smanjenja TSH (trijodtironin i tiroksin su antagonisti inzulina). Metformin inhibira stimulativni uticaj inzulina na proliferaciju ćelija tiroidnog karcinoma. Takođe povećava sekreciju leptina koji smanjuje TSH putem negativne povratne sprege (ekspresija TRH) [10,11,12,13,14]. S druge strane, produžena upotreba lijekova iz grupe derivata sulfonilureje predisponira smanjenje funkcije štitne žlijezde i povećava rizik od karcinoma štitnjače. Povećana koncentracija TSH (čak i unutar referentnih vrijednosti) povećava rizik od karcinoma štitnjače [14,15,16]. Pacijenti oboljeli od T2DM sa produženim trajanjem bolesti često imaju dislipidemiju i kardiovaskularne komplikacije. Upotreba statina i/ili aspirina ima antineoplastički efekt[16].

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je imalo za cilj: 1)Ispitati postojanje statistički značajno češćeg prisustva hipotireoze kod pacijenata sa verifikovanim T2DM u odnosu na kontrolnu grupu 2)Ispitati postojanje statistički značajno češćeg prisustva nodusa štitne žlijezde kod pacijenata sa verifikovanim T2DM u odnosu na kontrolnu grupu 3)Ispitati postojanje statistički značajno češćeg prisustva diferentovanih (dobro diferentovanih) karcinoma štitne žlijezde kod pacijenata sa T2DM u odnosu na kontrolnu grupu 4) Ispitati postojanje statistički značajne

povezanosti vrijednosti HbA1c sa prisustvom hipotireoze, tiroidnihnodusa i diferentovanih (dobro diferentovanih) karcinoma štitne žlijezde kod oboljelih od T2DM.

MATERIJAL I METODE.

Istraživanje je sprovedeno u periodu od osamnaest mjeseci, od 01.09.2016. do 01.03.2018. u JZU Dom zdravlja Krupa na Uni. Evaluirano je ukupno 186 pacijenata, odnosno dvije grupe po 93 pacijenata. U prvoj grupi bili su pacijenti sa verifikovanim T2DM u trajanju ≥ 5 godina, dok su drugu grupu čini pacijenti kod kojih isti nije dijagnostifikovan Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja bili su:* dijabetes melitus tip 2 u trajanju < 5 godina

* poznata istorija bolesti štitne žlijezde

* trudnoća

* upotreba lijekovi koji utiču na funkciju štitne žlijezde (levotiroksin, tireostatici, interferon, amiodaron, litijum, kortikosteroidi).

*prisustvo malignih i uznapredovalih hroničnih bolesti (ciroza jetre, bubrežna insuficijencija, dekompenzovana bolest srca)

Podaci su prikupljeni na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, dostupne medicinske dokumentacije, laboratorijskih analiza i ultrazvučnog pregleda.

Iz dostupne medicinske dokumentacije dobili smo podatke o godini rođenja i utvrđenim oboljenima kod pacijenta. Dijagnoza T2DM je podrazumjevala je prisustvo simptoma tipičnih za dijabetes uz glikemiju našte ≥ 7.0 mmol/L, odnosno vrijednost šećera u krvi ≥ 11.1 mmol/L u slučajnom uzorku krvi ili u 2h oralnog testa tolerancije na glukozu, odnosno vrijednost glikozilirajućeg hemoglobina (eng. Hemoglobin A1c, HbA1c) $\geq 6.5\%$. Određivanje vrijednosti TSH i FT4 vršeno je iz pune krvi(5 ml venske krvi u vakum epruveti sa etilendiamin-tetraacetskom kiselinom) pomoću enzimskog testa (Berlin Chemie AG Menarini Njemačka) u JZU Dom zdravlja Krupa na Uni . Vrijednosti HbA1c su određene u Službi za laboratorijsku dijagnostiku Opšte bolnice Prijedor, odnosno Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku UKC Banjaluka. Smjernice Američke dijabetičke asocijacije (eng. American Diabetes Association, ADA) iz 2019. godine preporučuju HbA1c $< 7\%$ kao poželjan kod najvećeg broja oboljelih od T2DM koji nisu u drugom stanju[17]. Prema istim, oboljele od T2DM smo podijelili u dvije grupe: dobro regulisane (HbA1c $< 7\%$) i loše regulisane (HbA1c $> 7\%$)Ultrazvučni pregled svih učesnika u istraživanju vršen je od strane jednog

operatera u JZU Dom Zdravlja Krupa na Uni. Pacijenti su pregledani u ležećem položaju koristeći ultrazvučni aparat i linearnu sondu (7.5 MHz).

Evidentirani su nodusi čija je veličina ≥ 1 cm. Pacijenti sa verifikovanim nodusima upućeni su u Zavod za nuklearnu medicinu UBKC Banjaluka radi patohistološke verifikacije nodusa ili su se po vlastitom nahođenju obratili u privatne zdravstvene ustanove.

Za potrebe istraživanja pacijenti su podjeljeni u tri dobne grupe: 30-44 godine, 45-59 godina, 60 i više godina.

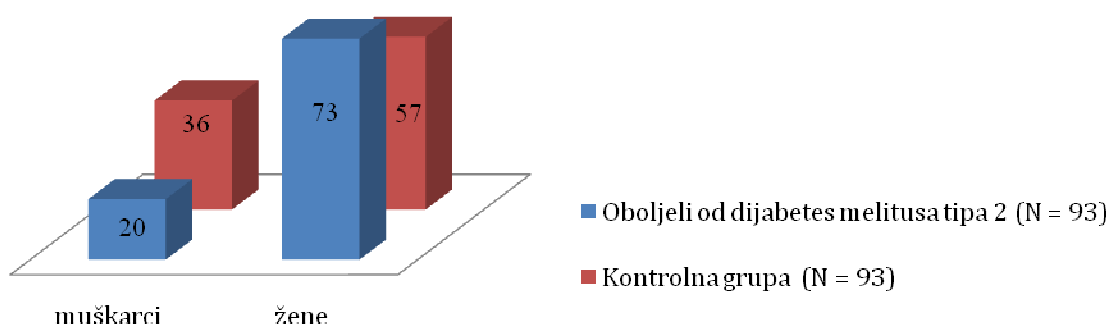
Referentna vrijednost za TSH iznosila je 0,5-5 mIU/L, za T4 4.5-12 ug/dL. Prema vrijednosti TSH i T4 pacijentima je dijagnostifikovana:

1. Hiporireoza TSH>5 mIU/L, T4<4.5 ug/dL
2. Hipertireoza TSH<0.5 mIU/L, T4>12 ug/dL
3. Subklinički hipotireoza TSH>5 mIU/L, T4 4.5-12 ug/dL
4. Subklinički hipertireoza TSH<0.5 mIU/L, T4 4.5-12 ug/dL

Za analizu podataka korišćene su deskriptivne statističke metode: distribucija frekvencije obilježja, aritmetička sredina, standardna devijacija i procenti. Za utvrđivanje statističke značajnosti korišten je χ^2 -test nezavisnosti. Nivo značajnosti je podešen na 95% interval povjerenja. Rezultati su prikazani tekstualno, tabelarno i grafički, a kompletan rad je obrađen u tekst procesoru Microsoft Word for Windows.

REZULTATI

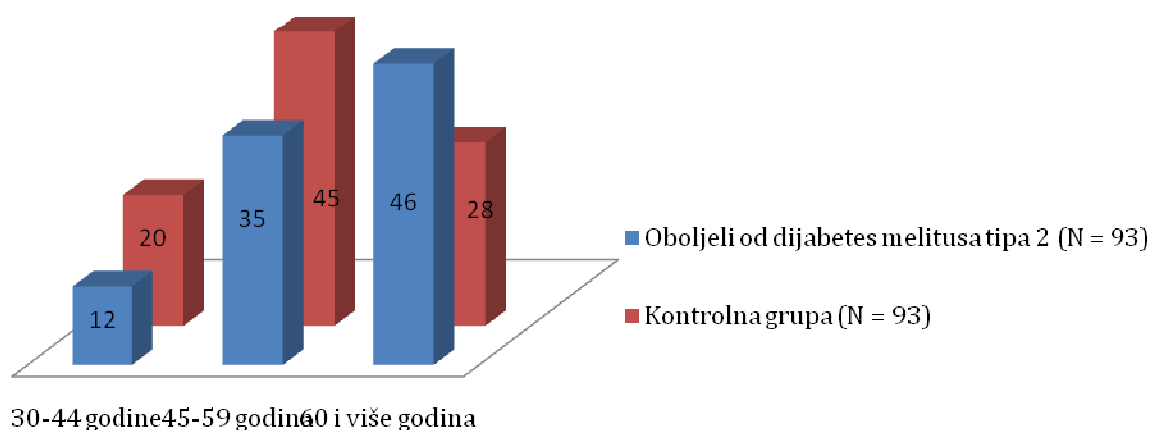
Grafikon 1. Struktura ispitanika po polu
Chart 1. Gender structure of the study groups



Ispitivanje je obuhvatilo 186 pacijenata, 93 sa dijagnozom T2DM i 93 pacijenata kontrolne grupe. Među oboljelima od T2DM je bilo 73

(78,5%) žena i 20 (21,5%) muškaraca. U kontrolnoj grupi bilo je 57 (61,3%) žena i 36 (38,7%) muškaraca.

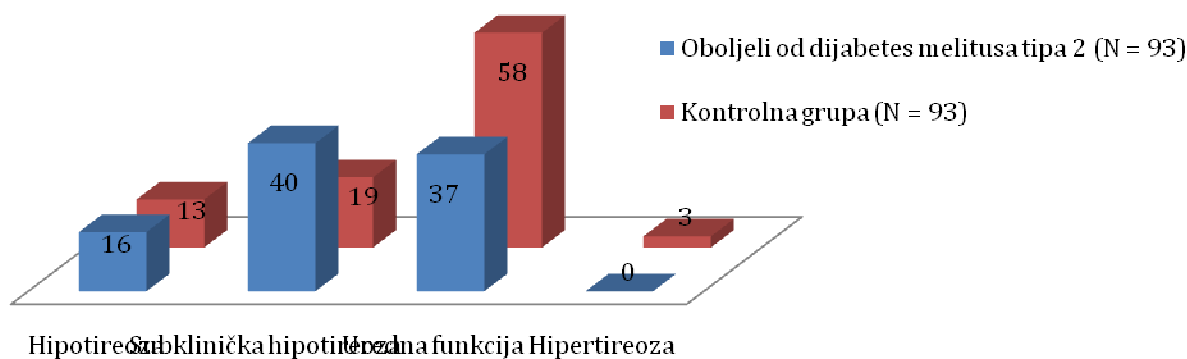
Grafikon 2. Dobna struktura ispitanika
Chart 2. Age structure of the study groups



Prosječna starost ispitivane populacije sa verifikovanim T2DM bila je 56 ± 7.9 godina. Najveći broj ispitanika bili su životne dobi preko 60 godina, njih 46 (49,5%).

Prosječna starost kontrolne grupe ispitanika bila je 53 ± 6.8 godina. Najveći broj ispitanika bili su životne dobi između 45-60 godina, njih 45 (48,4%).

Grafikon 3. Tiroidna funkcija grupe ispitanika sa verifikovanim dijabetes melitusom tipa 2 i kontrolne grupe ispitanika $p < 0.05$
Chart 3. Thyroid function in group with verified diabetes mellitus typ 2 and control group



Od 93 ispitanika sa verifikovanim T2DM eutiroidno je bilo njih 37 (39,8%), hipotireoza je uvrđena kod 16 ispitanika (17,2%), dok je subkliničku hipotireozu imalo 40 (43%) učesnika u istraživanju.

Od 93 ispitanika kontrolne grupe eutiroidno je bilo njih 58 (62,4%), hipotireoza je uvrđena kod 13 (14%) ispitanika, hipertireoza kod njih 3 (3,2%), dok je subkliničku hipotireozu imalo 19 (20,4%) učesnika u istraživanju.

Postoji statistički značajno češće prisustvo hipotireoze kod pacijenata sa verifikovanim T2DM u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.05$).

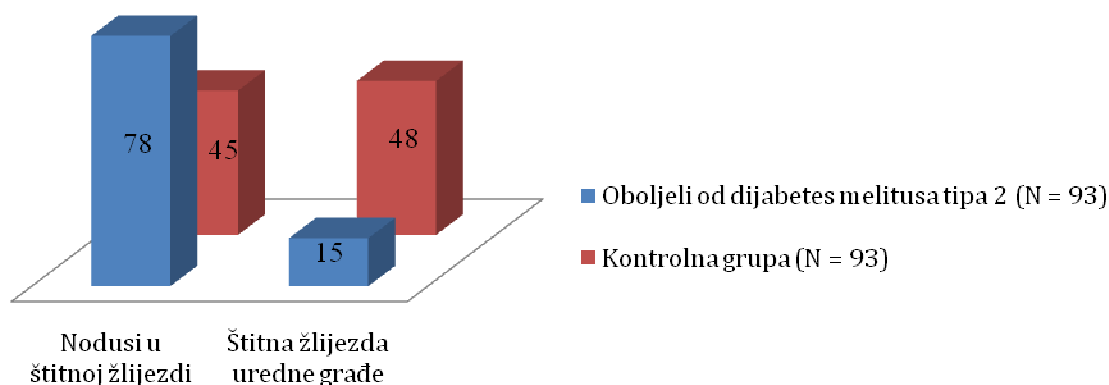
Srednja vrijednost FT4 u grupi ispitanika sa verifikovanim T2DM iznosila je 7.3 ± 1.02 , dok je u kontrolnoj grupi bila 8.1 ± 0.89 . Nije verifikovana statistički značajna razlika u vrijednosti FT4 kod oboljelih od T2DM u odnosu na kontrolnu grupu ($p = 0.09$). Srednja vrijednost TSH u grupi ispitanika sa

verifikovanim T2DM iznosila je 0.8 ± 0.72 , dok je u kontrolnoj grupi bila 3.5 ± 0.68 . Verifikovana je statistički značajna razlika u

vrijednosti TSH kod oboljelih od T2DM u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.05$).

Grafikon 4. Prisustvo tiroidnih nodusa kod grupe ispitanika sa verifikovanim dijabetes melitusom tipa 2 i kontrolne grupe ispitanika
 $p < 0.05$

Chart 4. Presence of thyreoid nodule in group with verified Diabetes mellitus type 2 and control group.



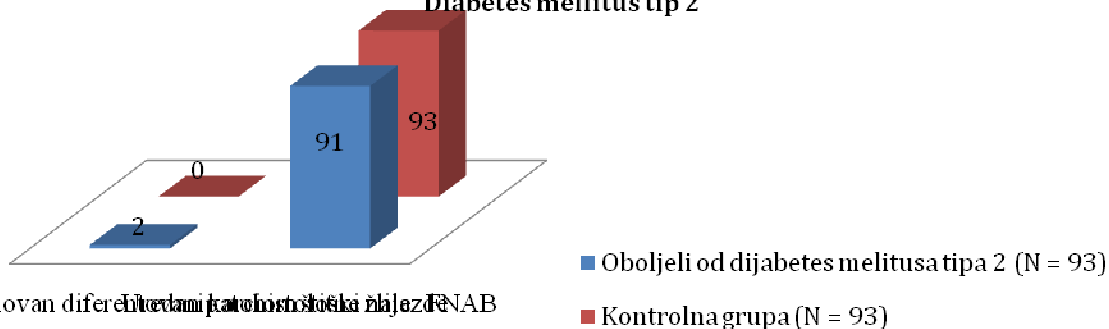
Od 93 ispitanika sa verifikovanim T2DM urednu građu štitne žlijezde imalo je 15 (16,1%), dok je kod njih 78 (83,9) verifikovano je prisustvo jednog ili više nodusa.

Od 93 ispitanika u kontrolnoj grupi urednu građu štitne žlijezde imalo je 48 (51,6%), dok je kod njih 45 (48,4) utvrđeno prisustvo jednog ili više nodusa.

Postoji statistički značajno češće prisustvo nodusa štitne žlijezde kod pacijenata sa verifikovanim T2DM u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.05$).

Grafikon 5. Prisustvo diferentovanih karcinoma štitne žlijezde kod grupe ispitanika sa dijabetes melitusom tipa 2 i kontrolne grupe ispitanika
 $p = 0.15$

CHART 5. Presence of well-differentiated thyroid cancer in group with verified Diabetes mellitus tip 2



Prisustvo diferentovanih karcinoma štitne žlijezde

Istraživanje je verifikovalo 2 (2,2%) diferentovana karcinoma štitne žlijezde u grupi pacijenata sa verifikovanim T2DM. U kontrolnoj grupi nije utvrđeno prisustvo karcinoma žlijezde kod pacijenata sa verifikovanim T2DM u odnosu na kontrolnu grupu ($p = 0.15$).

Prosječna vrijednost HbA1c u grupi pacijenata sa verifikovanim T2DM iznosila je $9.8 \pm 0.78\%$. Dobru regulaciju glikemije imalo je 25 (26,9%) pacijenata, dok je njih 68 (73,1%) imalo lošu regulaciju glikemije. Od 56 pacijenata oboljelih od T2DM sa smanjenom funkcijom štitne žlijezde njih 50 (89,3%) je imalo lošu regulaciju glikemije. Verifikovano je statistički

značajno češće smanjenje funkcije štitne žlijezde kod pacijenata oboljelih od T2DM sa lošom regulacijom glikemije ($p < 0.05$). Od 78 pacijenata oboljelih od T2DM sa ultrazvučno verifikovanim nodusima u štitnoj žlijezdi njih 62 (79,5%) je imalo lošu regulaciju glikemije. Verifikovano je statistički značajno češće prisustvo čvorova u štitnoj žlijezdi kod pacijenata oboljelih od T2DM sa lošom regulacijom glikemije ($p < 0.05$). Oboljeli od T2DM sa verifikovanim karcinomom štitne žlijezde imali su dobro regulisanu glikemiju.

DISKUSIJA

Različite meta-analize pokazuju da je prevalencija hipotireoze u opštoj populaciji oko 1%. S druge strane prevalencija hipotireoze kod osoba sa T2DM je 5 do 15 puta veća [6,7,8,9].

Osim manifestne hipotireoze verifikuje se i subklinička hipotireoza koja čini preko dvije trećine hipotireoza kod osoba oboljelih od T2DM [6,7,8]. Studija provedena u Istočnom Nepal u registrovala je prevalenciju hipotireoze od 10,7% (dvije trećina ima subkliničku hipotireozu). Do sličnih rezultata došla je i grupa autora iz Egipta ispitujući disfunkciju štitne žlijezde kod žena oboljelih od T2DM [7, 8]. Prevalencija smanjenja tiroidne funkcije kod oboljelih od T2DM u Velikoj Britaniji iznosila je 13,4%, sa značajno većom učestalošću (37,4%) kod žena oboljelih od T2DM u odnosu na muškarce sa T2DM (6,9%). Istraživanje provedeno u Kini utvrdilo je značajno veću starost oboljelih od T2DM sa verifikovanim hipotireozom u odnosu na oboljele koji su bili eutiroidni (58.55 ± 8.71 u odnosu na 57.44 ± 8.51 godina) [18,19]. Najveća prevalencija hipotireoze zabilježena je u Centralnoj Kini, 23,79%. Razlog za ovu geografsku razliku još uvijek nije u potpunosti jasan. Genetski faktori i faktori životne sredine navode se kao mogući razlog. Starost iznad 50 godina, ženski pol, samo su neki od predisponirajućih faktora sekundarne hipotireoze kod T2DM. [6,7,8,9].

Istraživanje sprovedeno u Domu zdravlja Krupa na Uni utvrdilo je statistički značajno češći poremećaj funkcije štitne žlijezde kod pacijenata oboljelih od dijabetesa tipa 2 u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.05$). Visoka prevalencija patologije štitne žlijezde se objašnjava dugotrajnim periodom neadekvatne zdravstvene zaštite u kome nisu provođene smjernice dobre kliničke prakse za dijagnostifikovanje disfunkcije štitne žlijezde

ali i neredovnim dolaskom pacijenata u ambulantu porodične medicine.

Istraživanje je verifikovalo statistički značajno češće prisustvo tiroidnih nodusa kod oboljelih od dijabetes mellitusa tipa 2 u odnosu na kontrolnu grupu pacijenata ($p < 0.05$).

Istraživanje provedeno u Ankari (području sa blagim do umjerenim nedostatkom joda) ukazuje na značajno veću prevalenciju tiroidnih odusa kod oboljelih od T2DM (61,8%) u odnosu na kontrolnu skupinu (23,7%). Studija grupe autora iz Kine (područje bez verifikovanog deficit joda) utvrdila je značajno veću prevalenciju nodusa kod oboljelih od dijabetesa (39,49%). Gotovo sva istraživanja ukazuju da su starija životna dob, ženski pol i povišen TSH najvažniji faktor rizika u razvoju tiroidnih nodusa kod oboljelih od T2DM [20]. Istraživanje nije verifikovalo statistički značajno češće prisustvo diferentovanih (dobro diferentovanih) karcinoma štitne žlijezde kod oboljelih od dijabetes mellitusa tipa 2 u odnosu na kontrolnu grupu ($p=0.15$). Analizirajući bazu podataka Nacionalnog instituta za zdravstveno istraživanje u trinaestogodišnjem periodu grupa Tajvanskih autora je utvrdila da osobe oboljele od T2DM imaju nešto već irizik od karcinoma štitnjače (koji se povećava sa vremenom praćenja). Studija provedena u Islandu utvrdila je povećan rizik od karcinoma štitnjače kod žena oboljelih od T2DM sa visokim glikemijama (kod oboljelih muškaraca nije utvrđena povezanost). Opsežno istraživanje u Švedskoj koje je obuhvatilo gotovo 50% stanovništva sa dijagnostifikovanim T2DM utvrdila je značajno povećan rizik od tiroidnog karcinoma kod hospitalizovanih osoba (duboko ukorjenjeni metabolički poremećaji). Studija provedena u Norveškoj, Austriji i Švedskoj ukazuje na značajno niži rizik od tiroidnog karcinoma kod azijskih muškaraca oboljelih od T2DM u odnosu na muškarce iz zapadnih zemalja. Gotovo sva istraživanja ukazuju na značajno povećanje rizika kod žena starijih od 60. godina [21,22,23].

Istraživanje je verifikovalo statistički značajno viši HbA1c kod oboljelih od T2DM sa hipotireozom i ultrazvučno verifikovanim nodusima u štitnoj žlijezdi u odnosu na oboljele od T2DM bez prisutnih oboljenja štitne žlijezde ($p < 0.05$).

Istraživanje grupe autora iz Nigerije i Italije, kao i studija provedena u Francuskoj kod oboljelih od T2DM su verifikovale pozitivan linearan odnos HbA1c i TSH kao i obrnuto

proporcionalnu vezu HbA1C i FT3 (negativan efekat hronične hiperglikemije na perifernu konverziju tiroksina i biološku aktivnost TRH). Isto govori u prilogu direktne povezanosti loše regulacije T2DM (visokih vrijednosti HbA1C) sa razvojem tiroidne disfunkcije kod oboljelih od T2DM [24,25]. Smjernice Američke dijabetičke asocijacije (eng. American Diabetes Association) i Američke tiroidne asocijacije (eng. American Thyroid Association) iz 2017. godine ne preporučuju rutinski skrining poremećaja funkcije štitne žlijezde kod oboljelih od T2DM. Smjernice Američke preventivne organizacije (eng. United States Preventive Services) kao i NICE (eng. National Institute of Clinical Excellence) smjernice iz 2015. godine zaključuju da nema dovoljno dokaza za skrining poremećaja štitne žlijezde kod asimptomatskih bolesnika sa T2DM. Smjernice Britanske tiroidne asocijacije kao i udruženja za kliničke biohemiju (eng. British Thyroid Association and the Association of Clinical Biochemistry Guidelines) daju preporuku o evaluaciji tiroidne funkcije kod novootkrivenog T2DM. U Republici Srpskoj kod oboljelih od T2DM određivanje TSH se preporučuje kod ženastarijih od 50 godina i pacijenata sa dislipidemijom. Rutinska evaluaciju tiroidne

funkcije kod oboljelih od T2DM nije preporučena u vodičima dobre kliničke prakse za dijabetesmelitus Republike Srbije. [26,27,28].

ZAKLJUČAK

Istraživanjem je utvrđeno :postojanje statistički značajno češćeg prisustva hipotireoze i nodusa štitne žlijezde kod pacijenata sa verifikovanim T2DM u odnosu na kontrolnu grupu.

Istraživanje nije utvrdilo postojanje statistički značajno češćeg prisustva diferentovanih (dobro diferentovanih) karcinoma štitne žlijezde kod pacijenata sa T2DM u odnosu na kontrolnu grupu.

Istraživanje je verifikovalo statistički značajno viši HbA1c kod oboljelih od T2DM sa hipotireozom i ultrazvučno verifikovanim nodusima u štitnoj žlijezdi u odnosu na oboljele od T2DM bez prisutnih oboljenja štitne žlijezde.

Preporuke Pravovremena dijagnostika i adekvatan terapijski menadžment poremećaja štitne žlijezde kod oboljelih od T2DM značajno će smanjiti incidenciju dijabetičkih komplikacija i troškove zdravstvene zaštite.

LITERATURA:

1. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. International Diabetes Federation. Brussels, Belgium; 2015. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>.
2. Global Reports on Diabetes. World Health Organization. Geneva; 2016. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=0B3101F87CFDE376E9612D150234F5A7?sequence=1.
3. Diabetes mellitus: savremenadostignuća i izazovi. Narodna i univerzitetska biblioteka Republike Srpske. Banjaluka; 2017.
4. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostifikovanje i lečenje poremećaja rada štitne žlijezde. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd: 2012. Available from: <http://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/04/Vodic-za-dijagnostikovanje-i-lecenje-poremecaja-rada-stitaste-zlezde1.pdf>.
5. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostifikovanje i lečenje tiroidnih nodusa i diferentovanog tiroidnog karcinoma. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd: 2012. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/nacionalni%20vodic/vodicZaDijagnostikovanjeILecenjeTiroidnihNodusaIDiferentovanogTiroidnogKarcinoma.pdf>.
6. Should we be screening for thyroid dysfunction in patient with type 2 diabetes mellitus? Ward RJ, Heald AH, Ogunmekan S, Fryer AA, Duff CJ. British Journal of General Practice. 2018; 68 (667): 94-95. Available from: <https://doi.org/10.3399/bjgp18X694793>.
7. Maskey R, Shakya DR, Baranwal JK, Lavaju P, Karki P, Poudel SK. Hypothyroidism in diabetes mellitus patients in Eastern Nepal. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 2015; 19 (3): 411-415. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4366783/>.
8. Elebrashy IN, Meligi AE, Rashed A, Salam RF, Youssef E, Fathy SA. Thyroid dysfunction among type 2 diabetic female Egyptian subjects. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2016; 12: 1757-1762. Available from: <https://www.dovepress.com/thyroid-dysfunction-among-type-2-diabetic-female-egyptian-subjects-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>.
9. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shan Z, Theng W. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plos One. 2015. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135233>.
10. Al-Sumayy S, Al-Ghelani T, Al-Badi H, Al-Azri M, Elshafie K. Thyroid diseases in Omani Type 2 Diabetics: A Retrospective Cross-Sectional Study. Advances in Endocrinology. 2015. 353121. 1617458. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/353121>.
11. Devi A, Sashiganta Sing N, Samananda S, Wing L. Thyroid Hormone Dysfunctions in Type 2 Diabetic Patients in Urban Areas of Manipur. International Journal of Pharmaceutical Science Invention. 2013; 2 (10): 07-09. Available from:

- [http://www.ijpsi.org/Papers/Vol2\(10\)/C02100709.pdf](http://www.ijpsi.org/Papers/Vol2(10)/C02100709.pdf).
12. Tang Y, Yan T, Wang G, Chen Zhu Y, Jiang Z, Yang M, Li z, Yu P, Wang S, Zhu N, Ren Q, Ni C. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2017. Available from: <https://dx.doi.org/10.1155%2F2017%2F1617458>.
 13. Tu W, Zhang G, Zhang G, Yu S, tang J, Yu J. Observations on factors that influence thyroid nodules in diabetic and non-diabetic patients in the Zhejiang province of China. *International Journal of Clinical of Experimental Medicine*. 2015; 8(10): 19332–19338. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694472/>
 14. Lawrence JL, Simin P, Jean L, Wactawski-Wende J, Margolis KL. Diabetes, Diabetes Treatment, and Risk of Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016. 101(3): 1243–1248. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3901>
 15. Anil C, Kut A, Atesagaoglu B, Nar A, Basciltutuncu N, Gursoy A. Metformin Decreases Thyroid Volume And Nodule Size In Subjects With Insulin Resistance: A Preliminary Study. *Med Princ Pract* 2016;25:233-236. Available From: <https://Dx.Doi.Org/10.1159%2f000442821>.
 16. Tseng CH. Thyroid Cancer Risk Is Not Increased in Diabetic Patients. *Plos One*. 2012; 7 (12): e53096. Available from: <https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0053096>.
 17. American Diabetes Association. *Clinical Diabetes* 2019 Jan; 37(1): 11-34. Available from: <https://doi.org/10.2337/cd18-0105>.
 18. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Journal of Diabetes Research*. 2013. Available from: <https://doi.org/10.1155/2013/390534>.
 19. Z hu Y, Xu F, Shen J, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in older Chinese patients with type 2 diabetes-A multicenter cross-sectional observational study across China. *PLoS One*. 2019; 14(5):e0216151. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6497275/>.
 20. Tang Y, Yan T, Wang G, et al. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2017; 2017:1617458. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5660821/>
 21. H, Qian J. Association of diabetes mellitus with thyroid cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(47):e8230. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708911/>.
 22. Lo S, Chang S, Muo C, Chen S, Liao F, Dee S, Chen P, Sung F. Modest increase in risk of specific types of cancer types in type 2 diabetes mellitus patients. *Int. J. Cancer*. 2013; 132: 182-188. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1002%2Fijc.27597>.
 23. H Tulinius, N Sigfússon, H Sigvaldason, K Bjarnadóttir, L Tryggvadóttir. Risk factors for malignant diseases: a cohort study on a population of 22,946 Icelanders. 1997; 6 (11). Available from: <https://cebp.aacrjournals.org/content/cebp/6/11/863.full.pdf>
 24. Ogbonna SU, Ezeani IU. Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:440. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6621929/>.
 25. Gbonna SU, Ezeani IU, Okafor CI, Chinenye S. Association between glycemic status and thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dove Press*. 2019;12: 1113-1122. Available from: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S204836>
 26. Sanjay K, Sameer A, Deepak K. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. *J Diabetes Therapy* . 2019; 1-10. Available from: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.9878615>
 27. PopovićPejičić S, Stoisavljević-Šatar S, Tešanović G, BukaraRadujković G, Stanetić K, Vuković B. Bolesti žlijezda sa unutrašnjimlučenjem, istrane i metabolizam Diabetes Mellitus. Ministarstvo zdravlja Republike Srpske. Available from: http://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/diabetes_mellitus.pdf
 28. Republička stručna komisija za izradu i imlementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse Poremećaj rada štitaste žlijezde. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd. 2012. Available from: <http://www.dzmalizvornik.org.rs/dokumenta/vodici/vodiczadijagnostikovanjeilecenjedabetesmellitusa.pdf>