Unos joda i funkcija štitnjače u dojilja i dojenčadi na području grada Zagreba

Prpić, Marina

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:767550

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marina Prpić

Unos joda i funkcija štitnjače u dojilja i dojenčadi na području grada Zagreba

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marina Prpić

Unos joda i funkcija štitnjače u dojilja i dojenčadi na području grada Zagreba

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

Doktorska disertacija izrađena je u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Maja Franceschi

Željela bih izraziti duboku zahvalnost dragim osobama koje su svojim radom, strpljenjem i korisnim savjetima pridonijele kvaliteti i završetku ovog rada.

Prije svega zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Maji Franceschi, dr. med., na strpljenju te na konstruktivnim primjedbama, sugestijama i ispravcima koji su doprinijeli kvaliteti ovog rada.

Posebno zahvaljujem doc. dr. sc. Tomislavu Jukiću, dr. med. na nesebičnoj stručnoj pomoći i korisnim savjetima pri provođenju istraživanja potrebnog za izradu doktorske disertacije.

Zahvaljujem svim medicinskom sestrama koje vode grupe za potporu dojenju pri Domu zdravlja Zagreb Centar i Domu zdravlja Zagreb zapad, posebno Nataši Zaninović.

Zahvaljujem svim djelatnicima Dijagnostičkog laboratorija Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC Sestre Milosrdnice, posebno dr. sc. Valentini Vidranski, mag. Draženi Krilić i Katarini Hrupec na pomoći pri prikupljanju uzoraka i provedbi analize uzoraka korištenih u istraživanju te na nezaboravnim trenutcima.

Zahvaljujem svojim kolegama Ivanu Jakšiću, dr. med. i Roku Graniću, dr. med. na pomoći i strpljenju tijekom istraživanja.

Zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Milanu Miloševiću dr. med. na pronalasku najboljeg načina za statističku obradu podataka te pomoći oko tumačenja rezultata.

Hvala mojim dragim prijateljima Evi, Vlatki, Danijeli, Anji, Aniti, Jamesu, Vladi i Matiji na potpori, toplini i spremnosti da pomognu kada je potrebno.

Hvala mojoj obitelji na ljubavi i podršci.

Doktorsku disertaciju posvećujem svojoj Dori.

SADRŽAJ

1. UVOD.....1
1.1. Jod.....1
1.2. Prehrambeni izvori joda.....2
1.3. Unos joda.....3
1.4. Preporučen dnevni unos joda.....5
1.4.1. Dodatne potrebe za unosom joda u novorođenčadi i dojenčadi.....6
1.5. Metabolizam joda i stvaranje hormona štitnjače.....6
1.5.1. Metabolizam joda.....6
1.5.2. Stvaranje hormona štitnjače.....7
1.5.3. Uloga hormona štitnjače.....11
1.6. Nedostatak joda.....12
1.7. Metode procjene statusa unosa joda u populaciji.....15
1.7.1. Jod u urinu.....15
1.7.2. Veličina štitnjače.....17
1.7.3. Tireotropin i hormoni štitnjače.....18
1.7.4. Tireoglobulin.....19
1.7.5. Jod u majčinu mlijeku.....20
1.7.6. Jod u novorođenčadi i dojenčadi.....20
1.8. Univerzalno jodiranje soli.....22
1.8.1. Endemska gušavost i jodna profilaksa u Hrvatskoj.....24
2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....27
3. CILJEVI RADA.....28
3.1. Opći cilj.....28
3.2. Specifični ciljevi.....28
4. ISPITANICI I METODE.....29
4.1. Ispitanici.....29
4.2. Metode.....30
4.2.1. Upitnik.....30
4.2.2. Uzorci.....31
4.3. Statističke metode.....35
5. REZULTATI.....36
5.1. Karakteristike dojilja, novorođenčadi i dojenčadi.....36
5.2. Uporaba vitamina i minerala u dojilja.....38

5.3. Konzumacija hrane koja sadrži jod.....39
5.4. Koncentracija joda u urinu i koncentracija joda u majčinu mlijeku.....40
5.5. Rezultati mjerenja parametara funkcije štitnjače u dojilja, novorođenčadi i dojenčadi.....43
5.6. Korelacije.....46
6. RASPRAVA.....53
7. ZAKLJUČCI.....57
8. KRATAK SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU.....61
9. KRATAK SADRŽAJ I NASLOV DOKTORSKOG RADA NA ENGLESKOM JEZIKU.....62
10. POPIS LITERATURE.....63
11. KRATKI ŽIVOTOPIS.....71

POPIS OZNAKA I KRATICA

I – jod

WHO (engl. World Health Organization) – Svjetska zdravstvena organizacija

UNICEF (engl. United Nations Children's Fund) – Fond za djecu Ujedinjenih naroda

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

IGN (engl. Iodine global network) – globalna mreža joda

IOM (engl. Institute of Medicine) – Američki medicinski institut

FDA (engl. U.S. FDA – United States Food and Drug Administration) – Američka agencija za hranu i lijekove

RNI (engl. recommended nutrient intake) – preporučeni unos nutrijenata

EAR (engl. estimated average requirement) – utvrđena prosječna dnevna potreba nutrijenata

RDA (engl. recommended dietary allowances) – preporučene dnevne koncentracije nutrijenata

AI (engl. adequate intake) – dostatan unos nutrijenta koji nije štetan za ljudsko zdravlje

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

KI – kalijev jodid

NaCl – natrijev klorid

Tg – tireoglobulin

TPO – tireoidna peroksidaza

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

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

FT4 (engl. free thyroxine) – slobodni tiroksin

TSH (engl. thyroid stimulating hormone) – tireotropin

TBG (engl. thyroxine binding globulin) – globulin koji veže tiroksin

TTR – transtiretin

TR (engl. thyroid hormone receptor) – receptor za vezanje hormona štitnjače

TRH (engl. thyrotropin releasing hormone) – tireoliberin

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

BMIC (engl. breast milk iodine concentration) – koncentracija joda u majčinu mlijeku

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

MC-ICP-MS (engl. multi collector inductively coupled plasma mass spectrometry) – multi-kolektor masena spektrometrija s induktivno spregnutom plazmom

DBS card (engl. dried blood spot) – suha kap krvi na filtar-papiru

1. UVOD

Jod je esencijalan nutrijent za sve sisavce te je glavni strukturni element hormona štitnjače. Djelovanje hormona štitnjače očituje se u gotovo svim metaboličkim procesima u tijelu, uključujući embriogenezu, somatski rast i neurokognitivni razvoj. Nedostatak joda i dalje je važan javnozdravstveni problem u mnogim zemljama diljem svijeta, uključujuću i neke zemlje Europe (1).

1.1. JOD

Jod je vrlo rijedak element u Zemljinoj kori i po raširenosti je na 47. mjestu. To je halogeni element s atomskom masom 126,9 i najteži je kemijski element koji se pojavljuje u biološkim organizmima. U prirodi je relativno dosta rasprostranjen, ali samo u obliku spojeva. Kao satavni dio stijena i tla nalazi se u obliku jodida i jodata, a u vodi se nalazi jer su jodne soli topive u vodi. Dugotrajnim djelovanjem vanjskih čimbenika kao što su kiše, poplave, otapanje ledenjaka i erozije tla, jod se ispire iz tla i odlazi u mora i oceane. U moru ga ima oko 50 μg/L. Isparavanjem iz mora jod odlazi u atmosferu te se kišom ponovno vraća u tlo, zatvarajući tako kruženje u prirodi (2). U nekim područjima ciklus kruženja joda može biti spor i neadekvatan, što uzrokuje nisku koncentraciju joda u tlu i vodi za piće. Tla siromašna jodom najčešće su planinska područja (npr. Alpe, Ande, Atlas i područje Himalaje), područja s čestim poplavama (npr. južna i jugoistočna Azija) i kontinentalna područja (središnja Azija i Afrika, središnja i istočna Europa) (2).

1.2. PREHRAMBENI IZVORI JODA

Udio joda u hrani uvelike ovisi o kojoj se vrsti namirnice radi (3, 4). Većina prirodnog joda nalazi se u morima i oceanima, dok njegov udio u tlu ovisi o geografskom području (5, 6). Stoga sva hrana morskog podrijetla, kao što su riba i morski plodovi te određene vrste jestivih morskih algi, prirodno sadrži veću koncentraciju joda. Morska sol sadrži manje koncentracije joda (7). Stanovnici obalnih područja Japana, čija prehrana sadrži velike količine morskih algi, dnevno unose oko 80 mg joda. Sadržaj joda u većini ostalih namirnica je općenito nizak, mala koncentracija joda nalazi se u žitaricama, povrću, osboito mahunarkama, voću, slatkovodnoj ribi i mesu. Voda sadrži varijabilne koncentracije joda. Prema podatcima iz Danske koncentracija joda u vodi za piće iznosi od 2 – 140 μg/L, a u Njemačkoj od 0,2 – 15,5 μg/L (8).

U mnogim zemljama glavni je izvor joda jodirana sol koja se koristi u prehrambenoj industriji i u kućanstvima. Najčešće se koristi jodirana morska sol. Korištenje jodirane soli u prehrambenoj industriji dovelo je do toga da kruh, pekarski proizvodi, meso, životinjski proizvodi poput mlijeka, mliječnih proizvoda i jaja sadržavaju veće koncentracije joda. Na temelju mjerenja koncentracije joda u hrani, procijenjeno je da stanovništvo Švicarske približno unosi 140 μg joda dnevno, uglavnom iz kruha i mliječnih proizvoda. Slično je i u SAD-u gdje su glavni prehrambeni izvori joda kruh i mlijeko (9).

WHO preporučuje jodiranje soli po modelu USI (engl. universal salt iodisation) (10). Model USI obuhvaća: 1) jodiranje svih vrsta soli (20 do 40 mg KI/kg NaCl): sol za ljude koja se koristi u kućanstvu, sol za upotrebu u prehrambenoj industriji, sol koja se koristi za proizvodnju stočne hrane; 2) upotreba adekvatno jodirane soli (≥ 15 mg KI/kg NaCl) u više od 90 % kućanstava (1,10).

Međutim, u pojedinim europskim zemljama koncentracija joda koja se dodaje u morsku sol značajno varira i kreće se u rasponu od 10 – 75 mg po kilogramu soli, a najčešće u rasponu od 10 – 35 mg po kilogramu soli. Tako se u Španjolskoj jodira sol sa 60 mg kalijevog jodida po kilogramu soli, dok se u Italiji jodira s 30 mg kalijevog jodida po kilogramu soli. Uz pretpostavku da ljudi dnevno u prosjeku troše oko 10 – 15 g soli, koncentracija od 15 mg KI po kilogramu soli osigurava preporučeni dnevni unos joda od 150 μg (1, 10).

Kako je jod halogeni element mala se koncentracija gubi kuhanjem, pečenjem i konzerviranjem, no ti su gubitci manji od 10 % i ne smatraju se značajnim (11).

Dodatci prehrani često sadrže određenu koncentraciju joda, kao što su npr. multivitaminsko-mineralni preparati (12, 13). Eritrozin je umjetno crveno bojilo koje sadrži jod, a koristi se u hrani, kozmetici i farmaceutskim proizvodima.
Ostali su izvori joda kontrastna radiografska jodna sredstva, antiaritmički lijekovi (npr. tableta od 200 mg amiodarona sadrži 75 mg joda) te dezinficijensi za kožu (npr. povidon jod sadrži 10 mg/L joda) (13, 14).

1.3. UNOS JODA

Klasične metode procjene unošenja hrane neprecizno mjere koncentraciju unesenoga joda. Često se koriste validirani i ciljani upitnici za unos joda na temelju učestalosti konzumacije pojedinih namirnica bogatih jodom (15, 16), a mogu se koristiti i simulacijski modeli koji s većom točnošću procjenjuju ukupan unos joda u odnosu na jod izlučen putem urina (17).
Glavno ograničenje takve procjene predstavlja nepouzdanost. Podatci o jodu iz tablice o sastavu hrane često su netočni, a analize za mjerenje joda neprecizne su s obzirom na prirodnu varijabilnost joda u hrani (Tablica 1.) (18).
Nadalje, baze podataka o sastavu hrane sadrže informacije o udjelu soli u hrani, ali se rijetko navodi je li sol koja se koristi u prerađenoj hrani jodirana ili ne.
Stoga se danas za procjenu unosa joda u populaciji koristi mjerenje koncentracije joda u urinu, s obzirom na to da se 90 % joda iz organizma eliminira putem urina (1).

Tablica 1. Izvori joda iz hrane.

Izvori joda iz hrane[1]	**Prosječna koncentracija joda po obroku (µg/obrok)**	**Postotak dnevne preporučene koncentracije (%)**
Morske alge, 1 g	16 – 2984	11 % do 1989 %
Bakalar, 85 g	99	66 %
Jogurt, 1 čaša	75	50 %
Jodirana sol, 1,5 g (1/4 čajne žličice)	71	47 %
Mlijeko, 1 čaša	56	37 %
Riblji štapići, 85 g	54	36 %
Bijeli kruh, 2 kriške	45	30 %
Voćna salata u limenci, 120 mL	42	28 %
Kozice, 85 g	35	23 %
Sladoled od čokolade, 120 mL	30	20 %
Makaroni, 128 g	27	18 %
Jaje, veliko	24	16 %
Tuna u ulju, konzerva, 85 g	17	11 %
Kukuruz, konzerva, 64 g	14	9 %
Grožđice, 5 komada	13	9 %
Sir, Cheddar, 28 g	12	8 %
Žitarice s grožđicama, 128 g	11	7 %
Grah iz limenke, 128 g	8	5 %
Sok od jabuke, 250 mL	7	5 %
Grašak, smrznuti, 64 g	3	2 %
Banana, srednje veličine	3	2 %

[1]podatci koncentracije joda preuzeti s popisa Američke agencije za hranu i lijekove (engl. US FDA – United States Food and Drug Administration) (18).

1.4. PREPORUČEN DNEVNI UNOS JODA

Dnevni unos joda varijabilan je i ovisi o životnoj dobi čovjeka. U tablici 2. naveden je dnevni unos joda preporučen za pojedine dobne skupine koji su objavili Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization, WHO) i Američki medicinski institut (engl. Institute of Medicine, IOM) (1, 14).

Prema WHO preporučeni nutritivni unos (engl. recommended nutrition intake, RNI) jest koncentracija joda u hrani koja zadovoljava potrebe zdravih osoba s obzirom na životnu dob. Nadalje, IOM preporuča tri načina za mjerenje dnevnog unosa joda putem hrane.

Procijenjena prosječna potreba (engl. estimated average requirement, EAR) za jodom je koncentracija koja je procijenjena da zadovolji potrebe polovice svih zdravih pojedinaca u populaciji. Preporučeni dnevni unos (engl. recommended dietary allowance, RDA) je prosječan dnevni unos joda koji je dovoljan da zadovolji potrebe gotovo svih (97 – 98 %) zdravih osoba. Vrijednosti RDA prilagođene su zdravom pojedincu i njegovom fiziološkom stanju, a ne grupi. Adekvatan unos (engl. adequate intake, AI) je dozvoljena dnevna koncentracija joda koja nije štetna za ljudsko zdravlje.

RDA i AI koji preporučuje IOM niži su u svim skupinama osim u novorođenčadi i u dojilja u odnosu na dnevni unos joda koji preporuča WHO (1, 14, 19).

Tablica 2. Dnevni unos joda (μg/dan) za dobne skupine prema preporukama Američkog medicinskog instituta (IOM) i Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) (1, 14).

Dobna skupina	**IOM[1]**		**WHO[2]**
	EAR[3]	**AI[4]** **RDA[5]**	**RNI[6]**
Novorođenčad 0 – 12mjeseci		110-130	90
Djeca 1– 8 godina	65	90	120
Djeca 9 – 13 godina	73	120	120
Mladež i odrasli ≥ 14 godina	95	150	150
Trudnice	160	220	250
Dojilje	200	290	250

[1]IOM – Američki medicinski institut (engl. Institute of Medicine); [2]WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organisation); [3]EAR – prosječna dnevna potreba (engl. estimated average requirement); [4]AI – dostatan unos (engl. adequate intake); [5]RDA – preporučeni dnevni unos (engl. recommended dietary allowances); [6]RNI preporučeni unos nutrijenata (engl. RNI – recommended nutrient intake).

1.4.1. Dodatne potrebe za unosom joda u novorođenčadi i dojenčadi

Novorođenčad i dojenčad imaju dodatne zahtjeve za unosom u odnosu na opću populaciju. Oni su pod povećanim rizikom za nastajanje poremećaja povezanih s nedostatkom joda ako se ne zadovolje minimalne potrebe za jodom (Tablica 2.). Dva su glavna razloga za povećan rizik – štitnjača novorođenčadi i dojenčadi ima vrlo nizak kapacitet akumulacije joda, a njihove dnevne potrebe za jodom vrlo su visoke u odnosu na njihovu tjelesnu težinu (Tablica 2.) (1, 19).

1.5. METABOLIZAM JODA I STVARANJE HORMONA ŠTITNJAČE

1.5.1. Metabolizam joda

Metabolizam joda započinje apsorpcijom joda iz hrane. Tanko crijevo gotovo u potpunosti apsorbira jod u obliku jodida s učinkovitošću iznad 90 %. No neke tvari poput tiocijanata, nitrata, fluorida, kalcija, magnezija i željeza u hrani i vodi mogu smanjivati tu učinkovitost (20, 21). Na apsorpciju joda utječe ekspresija jodne pumpe (engl. Na^+/I^- symporter, NIS) na resicama tankog crijeva (22). Iz tankog crijeva jod odlazi u krvotok.

Ukupna koncentracija joda u plazmi (organskog i anorganskog) prosječno iznosi između 40 i 80 μg (2). Organski jod koji se nalazi u krvi većim je dijelom dio hormona štitnjače tiroksina (T4), a manjim djelom trijodtironina (T3). Koncentracija anorganskog joda razmjerna je koncentraciji joda koji se unosi hranom. Kreće se u prosjeku u koncentraciji od 2 do 6 μg/L pri dnevnom unosu do 200 μg. Iz krvotoka jod odlazi u ciljne organe i tkiva, prvenstveno u štitnjaču (80 %). U manjoj se mjeri nakuplja i u drugim tkivima, u žlijezdama slinovnicama, koroidnom pleksusu, mliječnim žlijezdama, bubrezima i u sluznici želuca (1, 2).

Koncentracija joda koja se nalazi u tijelu odrasle osobe iznosi 10 do 20 mg, od čega se 70 do 80 % nalazi u štitnjači, koja prosječno sadrži 8 do 15 mg joda. U štitnjači novorođenčadi koncentracija joda je vrlo mala, iznosi od 100 do 300 μg, a u djece u dobi od četiri do šest godina koncentracija joda u štitnjači kreće se od 0,8 do 1 mg (2).

Višak joda u tijelu izlučuje se prvenstveno urinom (> 90 %). Osim putem bubrega dio joda izlučuje se stolicom (10 do 30 μg dnevno), potom znojenjem te majčinim mlijekom za vrijeme laktacije (23).

Metabolizam joda tijekom laktacije

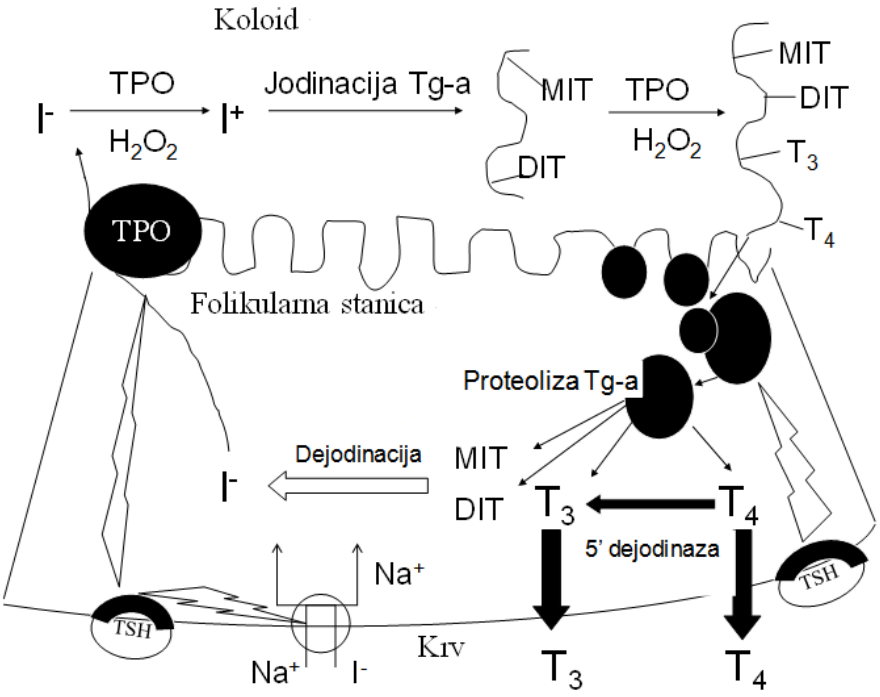
Za vrijeme laktacije dolazi do ekspresije NIS u laktogenim stanicama mliječnih žlijezdi dojke. Ekspresiju NIS potiču i održavaju hormoni prolaktin i oksitocin. Jodna pumpa omogućuje nakupljanje joda u mlijeku i eliminaciju većine nakupljenog joda putem majčina mlijeka, a u manjoj mjeri putem urina. Jod koji se nalazi u mlijeku je > 80 % u obliku anorganskog jodida, a koncentracija može biti 20 do 50 veća od one u plazmi (24).

Prema istraživanjima (Kirk i suradnici) primijećena je intra- i interindividualna varijabilnost koncentracije joda u majčinu mlijeku (25). U prvim satima nakon rođenja kolostrum sadrži jod u koncentraciji od 200 do 400 μg/L (26), nakon toga koncentracija joda u majčinu mlijeku polako opada (27, 28). U područjima s dostatnim unosom joda koncentracija u prosjeku iznosi od 50 do 400 μg/L (28).

Poznato je da neke tvari, poput tiocijanata koji se nalazi u dimu cigareta, inhibiraju funkciju NIS. U istraživanju provedenom u Danskoj primijećeno je da dojilje koje su pušile imaju upola manju koncentraciju joda u mlijeku u odnosu na dojilje koje nisu pušile (26 naspram 54 μg/L), dok su koncentracije joda u urinu u oba slučaja bile podjednake (29).

1.5.2. Stvaranje hormona štitnjače

Štitnjača je najveća endokrina žlijezda s unutrašnjim izlučivanjem. Građena je od dva režnja koji su međusobno povezani istmusom, a smještena je na prednjoj strani traheje (30). Temeljne strukturne i funkcionalne jedinice štitnjače su folikuli koji služe za sintezu i pohranu hormona štitnjače, a izgled im ovisi o funkcionalnom statusu žlijezde (31). Obloženi su jednoslojnim epitelom, građenim od dviju vrsta stanica, glavnih – folikularnih i rijetkih – svijetlih ili C stanica. Folikularne stanice su polarizirani tireociti kojima je bazolateralna membrana okrenuta prema krvotoku, a apikalna prema lumenu folikula (Slika 1.) (32). Parafolikularne stanice luče hormon kalcitonin koji je odgovoran za metabolizam kalcija.

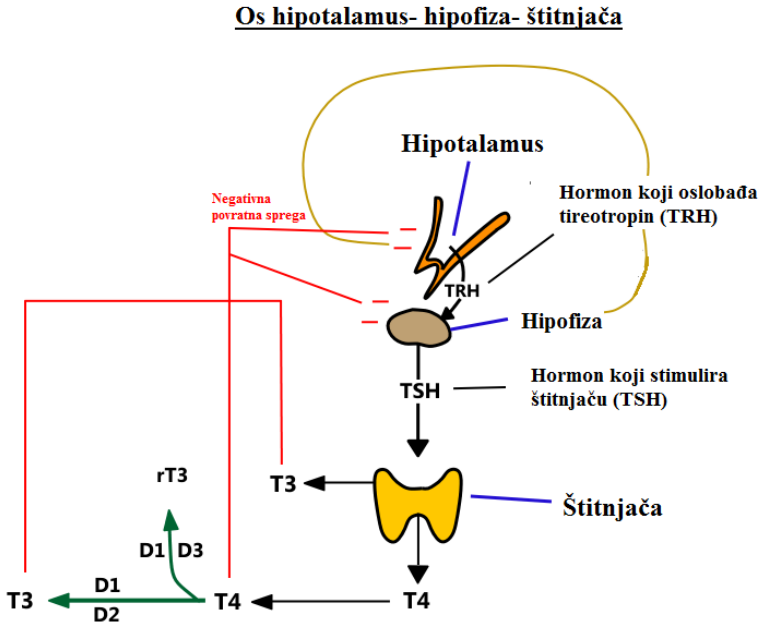


Slika 1. Sinteza hormona štitnjače. Preuzeto i prilagođeno Jukić i sur., Liječnički vjesnik 2015. (32).

U lumenu folikula nalazi se koloid koji luče folikularne stanice. Glavni sastav koloida je glikoprotein tireoglobulin (Tg) koji čini 70 – 80 % proteina žlijezde. Sinteza Tg započinje transkripcijom mRNK u području hrapavog endoplazmatskog retikuluma, potom se u endoplazmatskoj mrežici Golgijeva aparata glikolizira i izlučuje preko apikalne membrane u lumen folikula. Tireoglobulin sadrži 115 tirozilskih ostataka koji služe za sintezu hormona štitnjače. Tireoglobulin se prvenstveno nalazi unutar štitnjače, no mala koncentracija Tg može se nalaziti u serumu, ovisno o masi i o različitim bolestima štitnjače (33, 34).

Metabolizam joda, a time i sinteza hormona štitnjače, započinje ulaskom jodida (I^-) iz krvi u folikularnu stanicu (Slika 1.). Na bazalnoj membrani nalazi se NIS. Jodna pumpa aktivnim prijenosom omogućuje transport joda iz krvi u unutrašnjost folikularne stanice (35). Pri normalnoj funkciji štitnjače NIS ima sposobnost nakupljanja iona joda u koncentraciji 20 do 50 puta većoj u odnosu na onu u krvi (35). Jodidi se transportiraju iz stanice u lumen folikula kroz apikalnu membranu pomoću ionskog nosača pendrina. Dolaskom iona joda u lumen folikula, jod se pretvara u oksidirani oblik (I^+) pomoću tiroidne peroksidaze (TPO) u prisutnosti vodikovog peroksida (H_20_2) (33).

Nakon oksidacije jod se veže na tirozilske ostatke na molekuli Tg, a taj proces vezanja naziva se organifikacija. Organifikaciju pospješuje sustav tiroidne peroksidaze (TPO-H_20_2) koji se nalazi u području apikalne membrane stanice. Tireotropin (TSH) regulira sintezu enzima TPO i stvaranje H_20_2. Nakon organifikacije stvaraju se monojodtirozin (MIT) i dijodotirozin (DIT). Njihovim spajanjem (engl. coupling) posredstvom TPO nastaju T3 i T4 (31, 33). Otprilike jedna trećina joda je sastavni dio T4 i T3, dok je ostatak sastavni dio MIT i DIT (Slika 1.) (32). Nakon jodinacije tirozilskih ostataka i spajanja jodtireozina u joditronine Tg se pohranjuje u koloidu i služi kao spremište hormona štitnjače. Pohranjeni hormoni štitnjače u koloidu mogu zadovoljiti potrebe odraslog čovjeka za hormonima do 3 mjeseca. Sekrecija T4 i T3 u krv počinje povratkom Tg iz lumena folikula u tireocit procesom pinocitoze. Proces pinocitoze stimulira TSH. Nakon ulaska Tg u stanicu, na njega se veže lizosom koji sadrži proteaze i nastaje fagolizosom. U fagolizosomu koji migrira prema bazalnom dijelu tireocita događa se proteoliza odnosno degradacija Tg. Proteoliza Tg na manje podjedinice prethodi oslobađanju T4 i T3 u krv, a manji dio T4 dejodinacijom u štitnjači prelazi u T3 (31, 33).



Slika 2. Lučenje i kontrola hormona štitnjače.

Preuzeto i prilagođeno sa: https://www.straighthealthcare.com/hypothalamic-pituitary-thyroid-axis-illustration.html (38).

Dnevno se iz štitnjače luči u cirkulaciju oko 130 nmol T4 i oko 50 nmol T3 (33). Preostala koncentracija T3 nastaje dejodinacijom T4 u T3 djelovanjem enzima tipa I (D1) i tipa II (D2) 5' jodtironin dejodinaze. Dejodinacija se u najvećoj mjeri događa u ekstratireoidnim odnosno perifernim tkivima. Dejodinaza tipa I nalazi se u jetri, bubregu i štitnjači, a D2 u skeletnim mišićima, središnjem živčanom sustavu i hipofizi. Dejodinaza tip III (D3) je 5' dejodinaza koja odstranjuje atom joda s unutarnjeg prstena i stvara obrnuti, reverzni T3 (rT3) i T2 koji su inaktivni oblici hormona. Dejodinaza tip III se nalazi u mozgu, koži i placenti.

U manjoj mjeri se T4 u štitnjači posredstvom D1 dejodinaze pretvara u T3 (Slika 2.).

Jodtirozini se ne luče u krv nego se djelovanjem 5' dejodinaze u štitnjači dejodiniraju pri čemu se oslobađa jod. Jod koji se oslobađa prilikom dejodinacije u perifernim tkivima i u štitnjači ponovno se koristi za sintezu hormona štitnjače, a neiskorišteni jod izlučuje se urinom te time metabolizam joda završava (33, 35, 36).

Hormoni štitnjače u krvi se nalaze uglavnom vezani na prijenosne bjelančevine (preko 99 %), dok se samo u malom postotku (< 1 %) nalaze u nevezanom tj. slobodnom (engl. free) obliku. Slobodni trijodtironin (engl. free triiodothyronine, FT3) čini 0,2 % ukupnog hormona T3 u krvi, a slobodni tiroksin (engl. free thyroxine, FT4) 0,02 % ukupnog hormona T4 (33). Slobodni hormoni FT3 i FT4 su biološki aktivni i samo oni mogu ući u stanice i djelovati na ciljna tkiva (35).

Najvažniji proteinski nosač za koji se vežu hormoni jest globulin koji veže tiroksin (engl. thyroxine binding globulin, TBG). On normalno prenosi oko 75 % vezanih hormona. Ostale prijenosne bjelančevine su transtiretin, koji prenosi 15 % i albumin koji prenosi oko 10 % vezanih hormona. Osim u transportu hormona štitnjače do ciljnog tkiva, prijenosne bjelančevina istodobno imaju ulogu u održavanju konstantne koncentracije hormona u krvi. Općenito, T4 ponaša se kao prohormon i ima 3-8 puta slabije djelovanje od T3, a u ciljnim tkivima se T4 dejodinacijom pretvara u T3 pomoću enzima 5' dejodinaze koje najviše ima u jetri (36).

Djelovanje hormona štitnjače započinje ulaskom FT3 i FT4 u stanice, gdje se vežu za receptore hormona štitnjače (engl. thyroid hormone receptor, TR) (37). Receptori za hormone štitnjače nalaze se u jezgri ciljnih stanica tkiva i imaju veći afinitet vezanja T3 u odnosu na T4, u omjeru 10:1. Postoje tri vrste receptora za hormone štitnjače – TRα1 se u najvećem postotku nalazi u mozgu, srcu, mišićima i smeđem masnom tkivu, TRβ1 u jetri, srcu, mozgu i bubrezima, a TRβ2 u adenohipofizi i hipotalamusu.

Nakon vezanja hormona štitnjače za receptore u jezgri ciljnih stanica dolazi do metaboličkog djelovanja hormona štitnjače koje se očituje kroz regulaciju procesa genske transkripcije u stanici, pri čemu nastaju proteini. Novostvoreni proteini na brojne načine djeluju na organizam. Osim što se vežu na receptore unutar jezgre, hormoni štitnjače vežu se za receptore koji se nalaze u citoplazmi i na staničnoj membrani (36, 37).

Regulacija i nadzor proizvodnje hormona štitnjače izrazito su važni za održavanje stalne i stabilne koncentracije hormona u krvi u vrlo uskim granicama (Slika 2.) (38).

Funkcija štitnjače prvenstveno je kontrolirana djelovanjem hormona adenohipofize tireotropina koji djeluje unutar osi hipotalamus – hipofiza – štitnjača (engl. hypothalamic-pituitary-thyroid axis, HPT) (39).

Lučenje TSH kontrolira hormon tireoliberin tj. hormon koji oslobađa tireotropin (engl. thyrotropin releasing hormone, TRH) iz hipotalamusa. Aktivnost HPT vrlo je osjetljiva na promjene koncentracije hormona štitnjače u krvi. Stoga mali porast ili pad koncentracije hormona štitnjače dovodi do kočenja ili pojačanog lučenja TRH i TSH. Tako se mehanizmom negativne povratne sprege (engl. negative feedback) između hipotalamusa, hipofize i štitnjače održava stalna koncentracija hormona štitnjače u krvi (39).

Najvažnija funkcija TSH očituje se kroz mehanizme regulacije sinteze i sekrecije hormona štitnjače – potiče transport joda u tireocite putem jodne pumpe, aktivnost TPO, jodiranje Tg te proteolizu Tg u folikulima.

Osim putem TSH, štitnjača posjeduje i učinkovit mehanizam autoregulacije koji ovisi o raspoloživosti joda (36).

1.5.3. Uloga hormona štitnjače

Hormoni štitnjače svojim djelovanjem utječu na brojne fiziološke procese u tijelu, uključujući rast, razvoj, bazalni metabolizam te reproduktivnu funkciju. Na staničnoj razini reguliraju važne fiziološke funkcije, kao što su sinteza proteina, kolesterola i triglicerida, metabolizam ugljikohidrata, a djelujući na metabolizam mitohondrija reguliraju proizvodnju energije unutar stanice (36).

Hormoni štitnjače utječu na održavanje bazalnog metabolizma organizma razmjerno metaboličkim potrebama. Imaju ulogu u održavanju tjelesne temperature, srčane frekvencije, u reguliranju aktivnosti centra za disanje i u stvaranju eritropoetina. Djeluju na resorpciju

kosti i gubitak mišićne mase. Pojačavaju srčanu i mišićnu kontrakciju i crijevni motilitet (33, 36).

Najznačajnija uloga hormona štitnjače jest utjecaj na sazrijevanje mozga i živčanog sustava, kao i na rast i razvoj u fetalnom i dojenačkom razdoblju. Hormoni štitnjače potiču migraciju i diferencijaciju neurona, mijelinizaciju te sinaptogenezu. Djeluju na somatski rast i razvoj, potičući rast kostiju i mišićnog tkiva, a važni su u regulaciji tjelesne temperature i u održavanju bazalnog metabolizma u dojenčadi i neonatalnih endokrinih funkcija (19, 33, 36).

1.6. NEDOSTATAK JODA

Jod je esencijalna komponenta hormona štitnjače neophodnih za život svih sisavaca. Ako se fiziološke potrebe za jodom ne zadovolje, javlja se niz funkcionalnih i razvojnih poremećaja (Tablica 3.). Poremećaji povezani s nedostatkom joda (engl. iodine deficiency disorders, IDD) obuhvaćaju širok klinički spektar poremećaja od blage kognitivne disfunkcije, gubitka sluha, kašnjenja u tjelesnom razvoju i kašnjenja puberteta pa do kretenizma s teškom mentalnom retardacijom. Međunarodno vijeće za kontrolu poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda (engl. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, ICCIDD), danas poznato kao Globalna mreža joda (engl. Iodine Global Network, IGN) i WHO svojim radom značajno doprinose suzbijanju poremećaja povezanih s nedostatkom joda (1).

Težina poremećaja ovisit će o nedostatku joda (blagi, umjereni, teški) te o životnom periodu koji je zahvaćen nedostatkom joda – što je mlađa dob, poremećaj će biti teži (Tablica 3.) (1, 19, 40). Blagi do umjereni nedostatak joda dovodi do pojave guše, blažeg neurološkog, psihološkog i intelektualnog deficita (usporen psihomotorni i intelektualni razvoj, niži IQ, slabije motorne i perceptivne funkcije, poremećaj pažnje), prolazne neonatalne hipotireoze, povećane osjetljivosti štitnjače nakon izlaganja ionizirajućem zračenju u slučaju nuklearne nesreće (1).

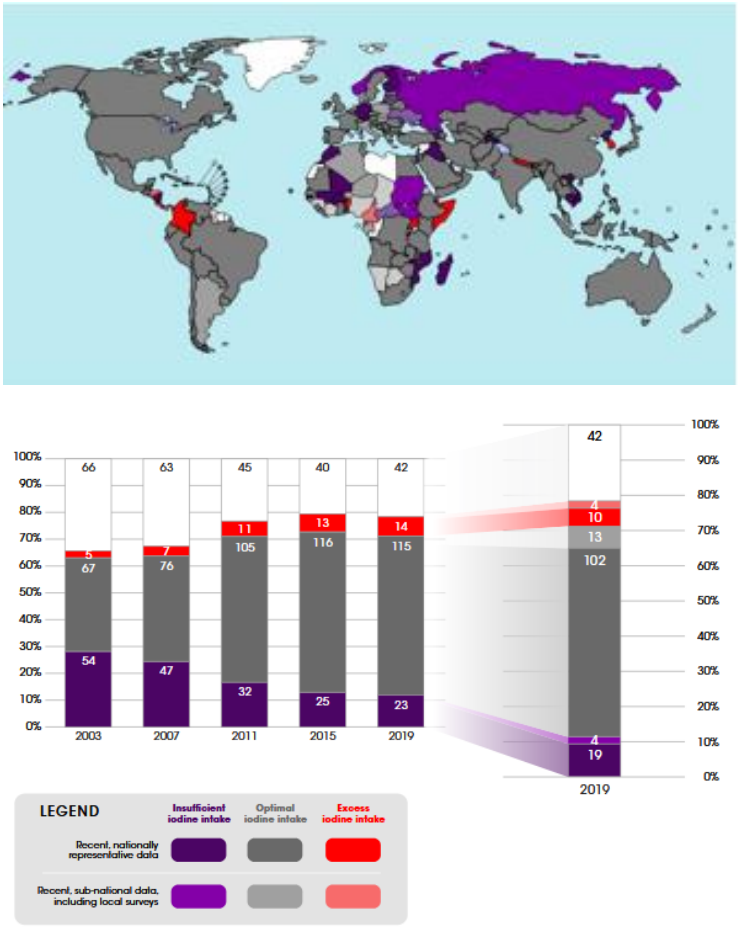
U uvjetima teškog nedostatka joda dolazi do pojave endemske gušavosti, smanjene plodnosti, povećane perinatalne smrtnosti, povećane učestalosti pobačaja i mrtvorođenih, povećane učestalosti prirođenih anomalija, zaostajanja u psihomotornom razvoju i kretenizma (1).

Tablica 3. Poremećaji uzrokovani nedostatkom joda s obzirom na razdoblje života u kojem nastaju (1).

Dobna skupina	Poremećaj
Sve dobne skupine	Guša
	Hipotireoza
	Povećane osjetljivosti štitnjače nakon izlaganja ionizirajućem zračenju u slučaju nuklearne nesreće
	Povećana perinatalna smrtnost
Fetus	Spontani pobačaj
	Mrtvorođeni
	Kongenitalne anomalije
Novorođenčad	Povećana smrtnost
	Endemski kretenizam koji uključuje mentalnu zaostalost, gluhonijemost, spastičku displegiju, strabizam, hipotireozu i patuljasti rast
Dojenčada i mladi	Mentalni poremećaji
	Zastoj u tjelesnom razvoju
	Jodom inducirana hipertireoza
Odrasli	Mentalni poremećaji
	Jodom inducirana hipertireoza

Danas je u pojedinim zemljama svijeta prisutan blagi do umjereni nedostatak joda, koji može rezultirati često neprepoznatim blažim oblikom intelektualne zaostalosti ili pak poremećajima pažnje u djece (41). Slab uspjeh djece u školi i lošiji rezultati kod rješavanja testova inteligencije primijećeni su u nekim razvijenim europskim zemljama s graničnim nedostatkom joda.

Stoga, ako postoji i blaga jodna deficijencija, to može dovesti do nemogućnosti postizanja potpunog intelektualnog razvoja (1, 41). Prema podatcima iz 2019. godine, u 19 zemalja postoji nedostatan unos joda (Slika 3.) (42).



Slika 3. Unos joda u 194 zemlje svijeta, temeljem istraživanja provedenog 2005. – 2019. godine. Preuzeto i prilagođeno: https://www.ign.org/cm_data/2019_IGN_Annual_Report_051820.pdf (42).

1.7. METODE PROCJENE UNOSA JODA U POPULACIJI

Praćenje i kontrola statusa unosa joda unutar ciljane populacije iznimno su važni jer omogućuju procjenu optimalnog unosa joda unutar te populacijske skupine.
Metode praćenja statusa unosa joda daju informaciju o tomu jesu li zadovoljne potrebe za jodom u preporučenim granicama za uredno funkcioniranje štitnjače i postoji li za pojedinca rizik od razvoja poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda (1).

Metode za mjerenje statusa unosa joda u populaciji u određenom području su:

1. mjerenje koncentracije joda u urinu (engl. urinary iodine concentration, UIC)
2. prevalencija gušavosti u školske djece
3. mjerenje konecntracije TSH u krvi novorođenčadi
4. mjerenje koncentracije Tg u krvi
5. mjerenje koncentracije joda u majčinu mlijeku (engl. breast milk iodine concentration, BMIC) u dojilja

Svjetska zdravstvena organizacija odredila je kriterije prema kojima bi se ciljana populacija smatrala populacijom s dostatnim unosom joda (1):

1. medijan UIC u školske djece ≥ 100 μg/L
2. prevalencija guše u školske djece < 5 %
3. prevalencija povišene koncentracije TSH > 5 mU/L u krvi novorođenčadi < 3 %

1.7.1. Jod u urinu

Određivanje UIC služi kao odličan biomarker trenutnog unosa joda hranom, jer se više od 90 % unesenog joda izlučuje putem urina. Mjerenje se vrši iz jednog uzorka mokraće.
Prednosti takvog mjerenja za populacijske studije su:

1. prikupljanje uzoraka urina jednostavno je i potrebne su male količine urina (0,5 – 1 ml)
2. jod je u uzorku urina stabilan i može se čuvati u hladnjaku u dužem periodu

Određivanje UIC iz jednog uzorka mokraće ima svoje nedostatke. Stupanj hidracije kao i koncentracija joda u urinu podložni su dnevnim varijacijama. Za dobivanje pouzdanih podataka potrebno je odrediti UIC u 24-satnom uzorku mokraće. Takvo određivanje koncentracije joda ili određivanje iz najmanje deset uzoraka urina pogodno je za individualnu procjenu statusa unosa joda (1, 43), ali ne i za populacijske studije. Kako se za potrebe populacijske studije očekuje velik broj uzoraka, skupljanje uzoraka na terenu i određivanje koncentracije joda u 24- satnom urinu dosta je nepraktično i povećava troškove istraživanja.

Da bi se to izbjeglo, danas se određuje medijan UIC iz jednog uzorka urina (engl. spot urine) za procjenu statusa unosa joda unutar ciljne populacije.

Istraživanja su pokazala da određivanje medijana UIC iz većeg broja jednokratnih uzoraka (n > 50) istraživane populacije dobro korelira s određivanjem koncentracije joda u 24- satnom urinu (1). Za procjenu statusa unosa joda u općoj populaciji nekog područja određuje se medijan UIC u školske djece u dobi od 6 do 12 godina.

Dnevni unos joda u nekoj populaciji može se izračunati iz formule, koristeći UIC i uzimajući u obzir pretpostavljeni volumen urina u 24 sata i pretpostavljenu prosječnu eliminaciju (engl. elimination rate) joda putem urina (oko 92 %) (5,19).

Postoji nekoliko metoda određivanja UIC. Može se određivati kvantitativnim metodama, kao što je kolorimetrijski postupak korištenjem visoko preciznog masenog spektrofotometra te primjenom semikvantitativnih metoda, kao što je ručna metoda.

Prema preporukama WHO sve metode određivanja UIC temelje se na Sandell-Kolthoff metodi. Metoda se temelji na redukciji cerijskog amonijevog sulfata u prisutnosti arsenske kiseline, pri čemu u toj reakciji jod služi kao katalizator (44, 45, 46).

Epidemiološki kriteriji za procjenu unosa joda unutar određene populacije određivanjem medijana UIC prikazani su u Tablici 4.(1). Općenito, medijan UIC između 100 i 199 μg/L odgovara adekvatnom unosu joda unutar određene populacije.

Tablica 4. Epidemiološki kriteriji za procjenu statusa unosa joda u određenoj populaciji temeljem izlučivanja joda urinom prema WHO/ICCIDD/UNICEF (1).

Populacijska skupina				
Novorođenčad, školska djeca, mladež, odrasli, dojilje			**Trudnice**	
Medijan UIC[1] (μg/L)	Unos joda	Stanje unosa joda u populaciji	Medijan UIC (μg/L)	Unos joda
<20	nedostatan	teški nedostatak	<150	nedostatan
20–49	nedostatan	umjereni nedostatak		
50–99	nedostatan	blagi nedostatak		
100–199	dostatan	optimalan	150-249	optimalan
200–299	iznad potreba	blagi rizik od negativnih posljedica	250-499	iznad potreba
≥300	prekomjeran	rizik negativnih posljedica (hipertireoza uzrokovana suviškom joda, autoimune bolesti štitnjače)	≥500	prekomjeran

[1] UIC – koncentracija joda u urinu (engl. urinary iodine concentration).

1.7.2. Veličina štitnjače

Guša (struma) je uvećana štitnjača. Prevalencija gušavosti i stupanj povećanja volumena štitnjače korisni su pokazatelji unosa joda u određenoj populaciji u nekom dužem vremenskom razdoblju. Guša se pojavljuje kada je medijan UIC ispod 100 μg/L. Stupanj povećanja štitnjače razmjeran je trajanju i stupnju nedostatka joda, a time i nedostatka hormona štitnjače. Pojam endemske strume u nekom području odnosi se na prisutnost guše u više od 5 % stanovništva (1, 47). Ultrazvučna dijagnostika je najosjetljivija metoda za otkrivanje gušavosti. Za procjenu težine gušavosti stanovništva nekog područja ultrazvučno se određuje volumen štitnjače školske djece u dobi od 6 do 12 godina. Razlozi za odabir školske djece te dobi jesu laka dostupnost te populacije pri istraživanju te činjenica da učestalost guše kod djece dobro korelira s težinom nedostatka joda u populaciji (48).

Određivanje volumena štitnjače zasniva se na pretpostavci da je režanj štitnjače elipsoid. Volumen štitnjače računa se pomoću jednadžbe po Brunnu i Blocku (49):
V=0.479[(a1b1c1)+ (a2b2c2)], gdje a predstavlja duljinu, b širinu, c debljinu, 1 desni režanj, a 2 lijevi režanj štitnjače.
Ultrazvučnim mjerenjem moguće je otkriti početno uvećanje štitnjače u populaciji u kojoj je prevalencija guše niska i koja živi na području s blagim do umjerenim nedostatkom joda.
Ova se metoda koristi i u praćenju statusa unosa joda nakon uvedene jodne profilakse u određenom području kao i u kontroli drugih morfoloških promjena štitnjače uzrokovanih jodom (1, 19, 50).

1.7.3. Tireotropin i hormoni štitnjače

Tireotropin

Razina koncentracije TSH u krvi ovisi o razini hormona štitnjače u krvi, čiji je glavni sastojak jod. Mjerenje koncentracije TSH u krvi za procjenu statusa unosa joda u školske djece i odraslih ne preporuča se radi nedovoljne osjetljivosti (19, 50). Naime, prema istraživanjima (Delange i sur., 1972.; Moulopoulos i sur., 1988.) koncentracije TSH u krvi u starije djece i u odraslih s umjerenim do težim nedostatkom joda (UIC < 50 μg/L), mogu biti blago povišene, ali su češće u referentnim granicama (51, 52).
Za razliku od toga, mjerenje koncentracije TSH u krvi novorođenčadi osjetljiv je pokazatelj nutritivnog unosa i težine nedostatka joda u općoj populaciji (19). Koncentracija joda u štitnjači novorođenčeta je mala (2), a metabolizam joda je brži od onog u odraslih te je time i osjetljivost na nedostatak unosa joda jače izražena. Prevalencija povišene koncentracije TSH u krvi (> 5 mU/L) novorođenčadi prisutna u više od 3 % novorođenčadi upućuje na nedostatan unos joda u općoj populaciji (19, 53).
Danas je u većini razvijenih zemalja uveden novorođenački probir, mjerenjem koncentracije TSH i T4 iz suhe kapi krvi na filtar-papiru (engl. dried blood spot, DBS). Probirom na osnovu mjerenja koncentracije TSH u krvi koji se provodi u nas može se otkriti primarna konatalna hipotireoza te na vrijeme započeti s nadomjesnim liječenjem hormonima štitnjače (53).

Tiroksin i trijodotironin

Mjerenje koncentracije T4 i T3 u krvi ne preporuča se u svrhu praćenja unosa joda u određenoj populaciji. Naime, u populaciji s blagim do teškim nedostatkom joda (UIC < 100 μg/L) koncentracija T3 u krvi može biti povišena ili uredna, a koncentracija T4 u krvi često je snižena ili uredna. U usporedbi s populacijom s dostatnim unosom joda (UIC > 100 μg/L), razlike u koncentracijama T3 i T4 u krvi nisu velike te se često preklapaju. Iz tog razloga mjerenje koncentracije T3 i T4 u krvi nije dovoljno osjetljiv marker za procjenu nutritivnog unosa joda u populaciji (19, 52).

1.7.4. Tireoglobulin

Tireoglobulin se sintetizira samo u štitnjači i najzastupljeniji je intratireoidni protein. U područjima endemske gušavosti koncentracija Tg u krvi znatno je povišena, radi veće mase štitnjače i stimulacije TSH (19). Razina koncentracije Tg u krvi dobro korelira s težinom nedostatka joda odnosno sniženim UIC (<100 g/L) (54). Prema novijim istraživanjima koncentracija Tg u krvi je povišena i u slučajevima prekomjernog unosa joda (UIC > 300 μg/L) (55).

Mjerenje koncentracije Tg u krvi koristi se i u praćenju populacije nakon uvođenja jodne profilakse, budući da koncentracija Tg u krvi brzo opada nadoknađivanjem joda. Istraživanja su pokazala da je mjerenje koncentracije Tg u krvi osjetljiviji pokazatelj promjena u koncentraciji joda unutar ciljane populacije od mjerenja koncentracija TSH, T3 i T4 u krvi (19, 50). Tg služi kao funkcionalni biomarker i odražava unos joda i funkciju štitnjače unatrag nekoliko mjeseci ili godina, za razliku od UIC koji odražava unos joda u kraćem vremenskom periodu (unatrag 24 – 48h) (19).

Mjerenje koncentracije Tg provodi se u laboratoriju iz krvi izvađene iz vene. Za istraživanja koja se planiranju provoditi na terenu ili u mjestima udaljenim od laboratorija danas su na tržištu dostupni komercijalni kitovi za mjerenje koncentracije Tg iz suhe kapi krvi na filtar-papiru dobivene iz jagodice prsta (56). Skupljanje uzoraka krvi na filtar-papiru (DBS) pojednostavljuje prikupljanje krvi i transport uzoraka kada se očekuje velik broj ispitanika.

Referentne koncentracije koncentracije Tg iz DBS u školske djece koja žive na području s dostatnim unosom joda su između 4 – 40 μg/L (56).

Prema rezultatima istraživanja Zimmermana i suradnika granične vrijednosti (engl. cutt off) medijana koncentracije Tg ispod 13 μg/L i/ili < 3 % rezultata koncentracije Tg > 40 μg/L upućuju na dostatan unos joda u školske djece (56).

1.7.5. Jod u majčinu milijeku

Jod se u dojilja tijekom laktacije prvenstveno izlučuje majčinim mlijekom, a u manjoj mjeri urinom. Za procjenu statusa unosa joda u dojilja uz određivanje medijana UIC, preporuča se određivanje medijana BMIC (24, 57, 58). U dojilja koje žive na području s dostatnim unosom joda medijan BMIC trebao bi biti iznad 100 μg/L (1). Istraživanja su pokazala da je određivanje medijana BMIC pouzdaniji pokazatelj statusa unosa joda u dojilja i može poslužiti kao prediktor unosa joda u dojenčadi.

Uzimajući u obzir da se u prvih šest mjeseci djetetova života prosječno iz dojke izluči oko 0,78 L mlijeka dnevno i da se oko 95 % unesenog joda nakuplja u mlijeku, BMIC od najmanje 92 μg/L, koje dojenče posiše, trebao bi zadovoljiti dnevne potrebe novorođenčeta za jodom (1, 58).

Za analizu BMIC potrebna je mala količina mlijeka u uzorku (0,5 – 1 mL). Uzorci se do analize mogu čuvati na -20 °C, što je praktično pri skupljanju većeg broja uzoraka. BMIC određuje se pomoću masene spektrometrije primjenom joda-129 (59).

1.7.6. Jod u novorođenčadi i dojenčadi

Procjena statusa unosa joda u novorođenčadi i u dojenčadi vrši se određivanjem medijana UIC isto kao i u odraslih. Prema preporukama WHO, poželjno je da medijan UIC bude iznad 100 μg/L. Da bi medijan UIC bio iznad 100 μg/L, pod pretpostavkom da je volumen urina oko 300 – 500 mL/dan, dnevni unos joda trebao bi iznositi prema WHO najmanje 90 μg/dan (1). Skupljanje uzorka urina u novorođenčadi i dojenčadi zahtjevnije je nego u odraslih. Autori Dorey i Zimmerman razvili su i validirali metodu skupljanja urina u novorođenčadi i dojenčadi na način da im se preko noći stavi odgovarajuća apsorbirajuća pelena. Ta metoda omogućuje skupljanje velikog broja uzoraka u novorođenčadi i dojenčadi te se smatra najboljom opcijom u istraživanjima koja uključuju veći broj ispitanika (60). Količina urina

potrebna za analizu je mala (0,5 – 1,0 mL), a metoda mjerenja UIC identična je onoj u odraslih.

Općenito, za svaku populacijsku skupinu prilikom mjerenja UIC, BMIC i koncentracije Tg u krvi potrebno je prikupiti najmanje 100 uzoraka, s obzirom na varijabilnost unosa joda te na varijabilnost koncentracije joda u urinu i u majčinu mlijeku (61).

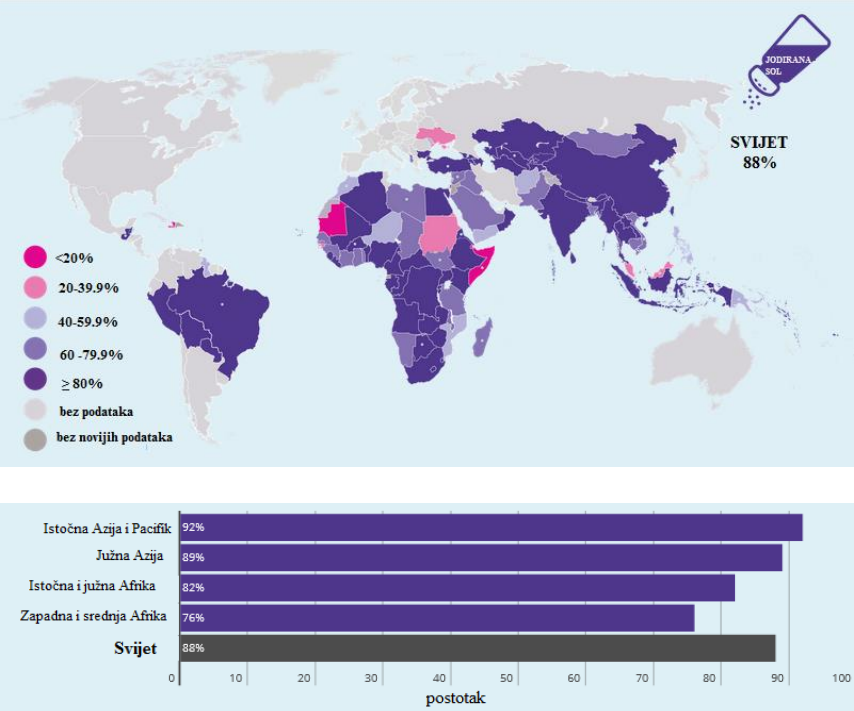
1.8. UNIVERZALNO JODIRANJE SOLI

Jod se u liječenju gušavosti prvi put spominje oko 2800 g. prije Krista u Kini gdje se navodi da je morska trava učinkovit lijek za gušavost. Prvo veliko ispitivanje primjene joda proveo je David Marine 1920. godine u Akronu (Ohio, SAD). Prvu jodnu profilaksu uvodi 1922. godine Švicarska, a od 1924. godine slijede je SAD, Austrija i Bavarska (62, 63).

U bivšoj Jugoslaviji čiji je dio bila i Hrvatska, joda profilaksa s 10 mg kalijevog jodida (KI) na kilogram soli uvedena je 1953. godine i na taj način je uspješno eradiciran endemski kretenizam. Kako je i dalje bila prisutna gušavost i snižena koncentracija joda u urinu (UIC < 100 μg/L), u Republici Hrvatskoj je 1996. godine donesen novi zakon koji propisuje jodiranje soli s 25 mg KI/kg NaCl (64).

Prednosti jodiranja soli su svakodnevno korištenje u približno jednakim koncentracijama kod svih ljudi, prihvatljiva cijena i dostupnost. Danas je na svjetskoj razini problem nedostatka joda u mnogim zemljama uspješno riješen uvođenjem modela univerzalnog jodiranja soli (USI) (1, 10, 65).

Prema IGN u izvješću iz 2018. godine, u 88 % kućanstava svijeta korištena je jodirana sol. Postotak kućanstava u istočnoj Aziji, Pacifiku i južnoj Aziji koja koriste jodiranu sol iznosio je 92 % i 89 %, a u zapadnoj i središnjoj Africi 76 % (Slika 4.) (66).



Slika 4. Univerzalno jodiranje soli, prema podatcima IGN iz 2018. godine.

Preuzeto i prilagođeno sa: https://data.unicef.org/topic/nutrition/iodine/ (66).

Korištenje jodirane soli može biti obavezno odnosno regulirano zakonom ili pojedina zemlja može izdati preporuke o dnevnoj koncentraciji unosa joda, kao što je to npr. u SAD-u. U Europi je u 15 država zakonom uveden model USI (67). Unatoč jednostavnosti jodiranja soli i njezine upotrebe u svakodnevnom životu, danas još uvijek postoje područja s nedostatnim unosom joda. Prema podatcima IGN iz provedenih istraživanja do 2018. u Europi, od 29 zemalja 3 (Njemačka, Lihtenštajn, Estonija) su imale nedostatan unos joda među školskom djecom (UIC < 100 μg/L), a 6 od 11 zemalja imalo je nedostatan unos joda u općoj populaciji (68). U populacijskoj skupini trudnica nedostatan unos joda bio je prisutan u 19 od 24 zemlje (UIC < 150 μg/L) (69). Prema podatcima iz Hrvatske unos joda među školskom djecom je dostatan, dok je u trudnica unos joda u graničnim vrijednostima (medijan UIC 140 μg/L) (70, 71).

1.8.1. Endemska gušavost i jodna profilaksa u Hrvatskoj

Prvi podatci o gušavosti u Hrvatskoj nalaze se u izvješćima austrougarske vojske (1870. – 1882.) gdje su opisani novaci sa zadebljanim vratom, visine manje od 154 cm.

Evidencija gušavosti na prostorima bivše Jugoslavije, u čijem sastavu je bila i Hrvatska, započela je 1925. godine. Zahvaljujući prof. Matovinoviću, 1953. godine izrađena je prva karta gušavosti te se počela razvijati svijest o poremećajima povezanim s nedostatkom joda (64). U endemskim, najrizičnijim područjima živjelo je 6 milijuna ljudi, među kojima je bilo oko 20 000 slučajeva endemskog kretenizma i oko 4 000 gluhonijemih osoba. Velik broj ljudi bio je niska rasta, a patili su ujedno od niskog kvocijenta inteligencije, što je imalo velik socioekonomski značaj. Slična situacija bila je i u susjednim državama (64). U kontinentalnoj Hrvatskoj prevalencija gušavosti bila je visoka, a u obalnom dijelu relativno niska. Učestalost guše u gradovima kontinentalne Hrvatske početkom 1950-ih bila je u Osijeku 83 %, Bjelovaru 51 %, Varaždinu 71 %, Sisku 88 % te u Zagrebu 50 %. Među selima najteže je bilo pogođeno selo Rude. U tom je selu 85 % školske djece imalo gušu, a 2,3 % ukupnog stanovništva patilo je od kretenizma. Prema tadašnjim epidemiološkim istraživanjima, glavni uzrok endemske gušavosti bio je nedostatak joda u tlu i hrani. Da je nedostatak joda bio ozbiljan problem i u gospodarstvu potvrđuju istraživanja Forenbachera i suradnika, koja su pokazala da su životinje imale gušu te da nedovoljan unos joda utječe na njihovu plodnost i na povećano perinatalno ugibanje mladih životinja. Gubitci životinja imali su velik učinak na tadašnju ekonomiju. Na temelju opisanih istraživanja, 1953. godine u bivšoj Jugoslaviji, donesena je zakonska odredba o obaveznom jodiranju soli za ljudsku i životinjsku upotrebu s 10 mg KI na kilogram soli. Nakon uvođenja jodne profilakse došlo je do pada učestalosti gušavosti, a kretenizam je u potpunosti nestao (64).

Nakon toga nisu se provodila praćenja ni procjene statusa unosa joda unutar populacije. Godine 1992. osnovana je Komisija za suzbijanje gušavosti koja je pokrenula istraživanja o dostatnosti unosa joda u Hrvatskoj. Ispitivanja su pokazala da je gušavost još uvijek prisutna među školskom djecom i da u Hrvatskoj postoji blaži do umjereni oblik nedostatka joda (64).

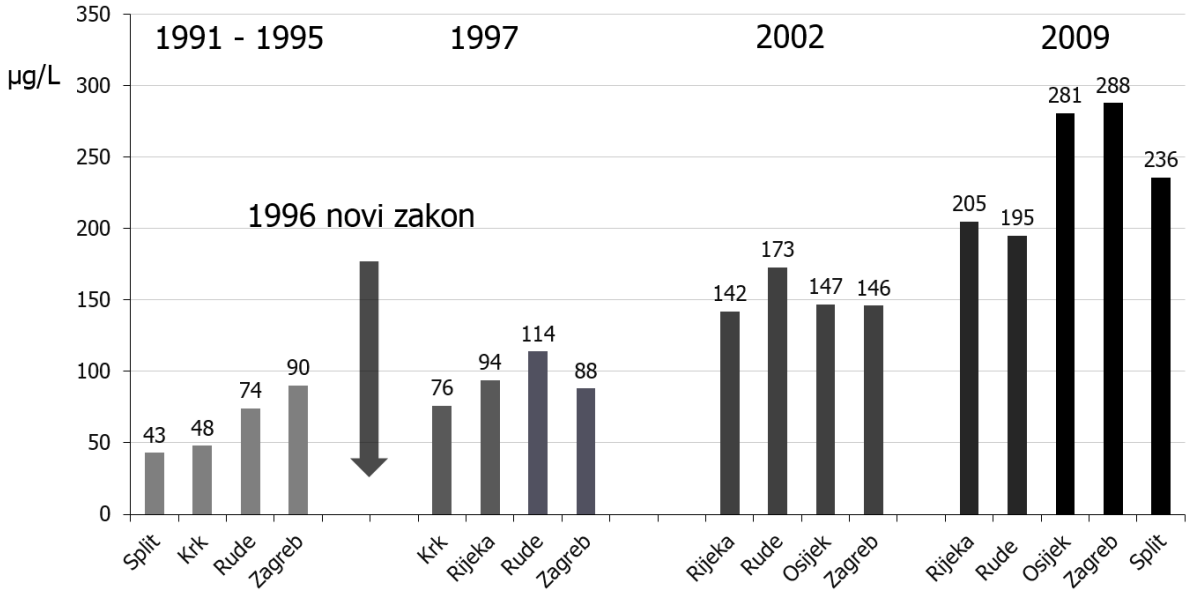
U Zagrebu je učestalost gušavosti medu školskom djecom u dobi 7 – 11 godina tada bila 20 %, a u selu Rude 26 %, u dobi 12 – 15 godina u Zagrebu 19 %, u selu Rude 43 %, dok je u Šibeniku učestalost guše među školskom djecom u dobi 11-18 godina bila 2,8% (72).

U kontinentalnom dijelu Hrvatske 14 – 30 % školske djece imalo je UIC < 50 μg/L, a 66 – 83 % manje od 100 μg/L. I dalje je najozbiljnija situacija bila u selu Rude gdje je UIC u 30 % školske djece bila < 50 μg/L, a u 83 % <100 μg/L.

Usporedno s mjerenjem UIC provođena su ispitivanja koncentracije joda u uzorcima morske soli iz solane Pag. Mjerenja su pokazala je sadržaj KI bio ispod preporučenih koncentracija i u prosjeku je iznosio 8,95 mg KI/ na kg soli (64).

Na osnovi tih rezultata, 1996. godine Komisija za suzbijanje gušavosti na čelu s akademikom Zvonkom Kusićem, sukladno kriterijima ICCIDD, donijela je novi zakon o jodiranju soli s 25 mg KI/ na kg soli (64). Uz novi zakon usvojen je i nacionalni program stalnog praćenja jodne profilakse koji je uključivao kontrolu koncentracije joda u soli i kontrolu parametara koji služe u praćenju poremećaja povezanih s nedostatkom joda u populaciji (veličina štitnjače, koncentracija joda u urinu, neonatalni TSH). Istraživanja koja su uslijedila nakon donošenja novog zakona pokazala su da je postotak školske djece s preporučenim UIC u konstantnom porastu (Slika 4.) (71).

Nakon donošenja novog zakona medijani UIC mjereni 1997., 2002. i 2009. godine u Zagrebu iznosili su 88 µg/L, 146 µg/L, 288 µg/L, u Rudama 114 µg/L, 173 µg/L, 195 µg/L, što je odgovaralo dostatnom unosu joda u populaciji u Hrvatskoj (Slika 5.) (71).



Slika 5. Medijani koncentracije joda u urinu u školske djece u Hrvatskoj prije i poslije donošenja novog zakona o obveznom jodiranju soli 1996. godine. Preuzeto i prilagođeno Kusić i sur. Coll Antropol. 2012 (71).

U razdoblju od 2002. do 2009. godine provodile su se provjere sadržaja joda u uzorcima soli, a dobivene vrijednosti bile su u preporučenim granicama od 24,9 mg/kg (71), kao i u narednim kontrolnim istraživanjima 2015. i 2017. godine (65, 70). U istraživanju Vučinić i suradnika, provedeno 2013. godine u Našicama, koje je uključivalo 3595 školske djece, nađena je niska prevalencija gušavosti (0,89%, n=32) u dobi od 10 do 18 godina (73).
U kontrolnim istraživanjima 2015. i 2017. godine medijani UIC u školske djece iznosili su 205 μg/L i 240 μg/L, a u trudnica 159 μg/L i 129 μg/L u istraživanjima iz 2009. i 2017. godine (65, 70, 71).
Rezultati najnovijih ispitivanja UIC u školske djece i u trudnica potvrdila su dostatnost unosa joda u Hrvatskoj. Time je Hrvatska prošla dug put od teškog oblika nedostatka joda do 50-ih godina prošlog stoljeća, kroz razdoblje blagog do umjerenog nedostatka joda do sredine 90-ih, da bi u novom tisućljeću konačno postigla dostatan unos joda.

U ovom se radu iznose podatci istraživanja koje je prvi put provedeno u Hrvatskoj za populacijsku skupinu dojilje, novorođenčad i dojenčad, u skladu sa svjetskim standardima praćenja nutritivnog unosa joda prema preporukama WHO/IGN/UNICEF.

2. HIPOTEZA

Model univerzalne jodne profilakse koji postoji u Hrvatskoj kada se adekvatno primijeni na svu sol omogućuje optimalan unos joda u dojilja i dojenčadi u skladu s preporukama WHO/ UNICEF/ ICCIDD.

3. CILJEVI RADA

3.1. OPĆI CILJ

Utvrditi može li model univerzalne jodne profilakse kakav postoji u Hrvatskoj zadovoljiti fiziološke potrebe za jodom u dojilja i dojenčadi prema preporukama WHO/UNICEF/ICCIDD i omogućava li navedeni model dostatnu koncentraciju joda za održavanje uredne funkcije štitnjače u dojilja i dojenčadi.

3.2. SPECIFIČNI CILJEVI

1. procijeniti funkciju štitnjače na temelju:

a) mjerenja koncentracije T4 u krvi

b) mjerenja koncentracije TSH u krvi

c) mjerenja koncentracije Tg u krvi u odnosu na UIC ispitanika s obzirom na njihov unos joda

2. utvrditi postoji li povezanost nutritivnih čimbenika te dodatnog unosa suplemenata s jodom s UIC ispitanika i BMIC

3. utvrditi odnos UIC ispitanika i BMIC

4. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je provedeno u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC Sestre Milosrdnice u razdoblju od 2014. do 2018. godine.
Istraživanje je provedeno u suradnji s pedijatrima primarne zdravstvene zaštite Doma zdravlja Zagreb – Centar i s patronažnim sestrama koje vode grupe za potporu dojenja pri Domu zdravlja Zagreb – Centar i Domu zdravlja Zagreb – Zapad. Dio je uzoraka analiziran u Institute of Food, Nutrition and Health, ETH Zurich, Švicarska.
Sve su dojilje prije potpisivanja informiranog pristanka bile usmeno i pismeno informirane o istraživanju.
Etička povjerenstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, Doma zdravlja Zagreb – Centar i Doma zdravlja Zagreb – Zapad odobrila su istraživanje.

4.1. ISPITANICI

Istraživana populacija bili su stanovnici središnjeg, južnog i zapadnog dijela grada Zagreba. Ispitanici su bili raspoređeni u dvije populacijske skupine – dojilje i njihova novorođenčad i dojenčad. Dojilje, novorođenčad i dojenčad živjeli su na tom području najmanje 12 mjeseci prije sudjelovanja u istraživanju.

Kriteriji za uključivanje u istraživanje:
1. za dojilje: zdrave žene u dobi od 18 do 44 godine, bez bolesti štitnjače u obitelji, koje doje nakon poroda, ne liječe se radi, bolesti štitnjače, koje nisu na kroničnoj terapiji lijekovima, ne uzimaju lijekove koji sadrže jod i nisu bile na dijagnostičkim pretragama s kontrastnim jodnim sredstvom unatrag godinu dana.
2. za novorođenčad i dojenčad: dijete dobi $\leq$ 6 mjeseci, rođeno u terminu (38-42 tjedna), porođajne težine od 2500 g do 4200 g, koje je isključivo na ishrani majčinim mlijekom, osim vode, čaja i sokova te koje nije bilo izloženo jodnim dezinficijensima tijekom poroda.

Iz istraživanja su bile isključene sve dojilje koje se liječe i kontroliraju zbog poremećaja funkcije štitnjače, koje imaju podatak o bolesti štitnjače ili gušavosti u obitelji, trudnice, koje su nakon poroda bile na radiološkoj dijagnostičkoj pretrazi s kontrastom koji sadrži jod.

Nakon postupaka uključivanja i isključivanja prema zadanim kriterijima dobiven je broj od 120 dojilja i 120 novorođenčadi i dojenčadi. Dojilje i novorođenčad te dojenčad uključeni u istraživanje tvorili su parove dojilje / dojenčad.

4.2. METODE

4.2.1. Upitnik

Sve dojilje pročitale su i potpisale informativni obrazac prije uključivanja u istraživanje za sebe i svoje dijete, nakon usmene i pismene obavijesti o istraživanju.
Liječnik je tijekom razgovora zajedno s dojiljama ispunio unaprijed pripremljen upitnik.

Upitnik je sadržavao:

1. osnovne podatke o ispitanicama (ime i prezime, adresa stanovanja i broj telefona)
2. pitanja vezana za:

   a) kriterije uključivanja (dob majke i djeteta, tjedni trudnoće pri porodu, porođajna težina djeteta, trudnoća s jednim djetetom, dojenje)

   b) kriterije isključivanja (trudnoća, uporaba RTG/CT kontrasta unatrag godinu dana, anamnestički podatak gušavosti u obitelji i o bolesti štitnjače, podatak o uzimanju lijekova za kronične bolesti)
3. opća pitanja o ispitanicima:
   a) način poroda (prirodni put/carski rez)
   b) ukupan broj djece
   c) pušenje cigareta u trenutku ispitivanja
   d) završen stupanj obrazovanja
   e) podatke o broju obroka koji su konzumirani dan prije ispitivanja, koji su pripremljeni u kući, koji su pripremljeni izvan kuće
   f) upotreba dodataka prehrani (vitamini, minerali) koji sadrže jod (tijekom trudnoće, nakon poroda i u trenutku ispitivanja)
   g) upotreba soli u domaćinstvu (vrsta soli koja se koristi u kućanstvu, ime proizvođača, je li sol koja se koristi jodirana, koristi li se za kuhanje i koristi li se tijekom obroka).

Drugi dio upitnika sadržavao je pitanja o konzumaciji namirnica koje sadrže jodiranu sol (suhomesnati proizvodi, kruh, pecivo, meso, sir, grickalice) i o namirnicama koje prirodno sadrže jod (mlijeko, jogurt, povrće, voće, riba, jaja).
Dojilje su na temelju predložene skale (1 – rijetko ili nikad, 2 – jednom do tri puta mjesečno, 3 – jednom do dva puta tjedno, 4 – tri do četiri puta tjedno, 5 – jednom dnevno, 6 – nekoliko puta dnevno) odredile koliko često konzumiraju pojedine namirnice i prosječnu veličinu porcije (broj kriški za suhomesnate proizvode, kruh, pecivo i sir; broj porcija za meso, povrće, voće, ribu i jaja, broj šalica za mlijeko i jogurt, broj pakiranja za grickalice).

Treći dio upitnika sadržavao je:

1. pitanja vezana uz postupak hranjenja novorođenčadi i dojenčadi (konzumiranje majčina mlijeka, vode, čaja, soka)
2. kriterije WHO-a / UNICEF-a o praksi hranjenja novorođenčadi i dojenčadi:
   a) isključivo hranjenje majčinim mlijekom
   b) dominantno hranjenje majčinim mlijekom uz uzimanje tekućine (voda, čaj, voćni sok)

Svi su odgovori zabilježeni i provjereni te je majka svojim potpisom potvrdila da su navedeni podatci u upitniku točni.

4.2.2. Uzorci

U istraživanju su prikupljeni sljedeći uzorci:
1. urin za laboratorijsko mjerenje UIC u dojilja, novorođenčadi i dojenčadi
2. majčino mlijeko iz dojki radi mjerenja BMIC
3. DBS za mjerenje koncentracija TSH, T4 i Tg u dojilja, novorođenčadi i dojenčadi

Urin

Uzorci urina u dojilja prikupljeni su pomoću sterilnih plastičnih čaša za prikupljanje urina, potom su prebačeni u sterilne epruvete sa žutim čepom (Vaccuete®, Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austrija) i alikvotirani u 2mL kivete (Eppendorf, Njemačka). Uzorci urina alikvotirani su u 2mL kivete te čuvani na -20 °C do analize.

Uzorci urina u novorođenčadi i dojenčadi prikupljeni su pomoću apsorbirajućih pelena (SteriSets Newcastle Urick Collection Pack Pediatric, Newcastle, Velika Britanija) (Slika 6.). Apsorbirajuće pelene stavljene su unutar pelene za jednokratnu upotrebu i ostavljene da dojenče tijekom noći mokri u pelenu. Ako je pelena bila zaprljana stolicom dojenčeta, postupak bi se ponovio. Mokra apsorbirajuća pelena potom je uklonjena i stavljena u čistu plastičnu vrećicu. Urin je potom iscijeđen u sterilne epruvete sa žutim čepom (Vaccuete®, Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austrija) i alikvotiran u 2ml kivete (Eppendorf, Njemačka). Uzorci urina alikvotirani su u 2mL kivete te čuvani na -20 °C do analize.

Analiza koncentracije joda u uzorcima urina određena je u Laboratoriju za štitnjaču Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC Sestre milosrdnice pomoću Sandell-Kolthoff reakcije – modifikacija po Wawschineku na analizatoru (AutoAnalyzer AA3 HR Seal, Wisconsin, SAD) s preciznošću koeficijenta varijacije ispod 10 % (44, 45, 46).



Slika 6. Prikupljanje uzoraka urina u novorođenčadi i dojenčadi uz pomoć apsorbirajućih pelena

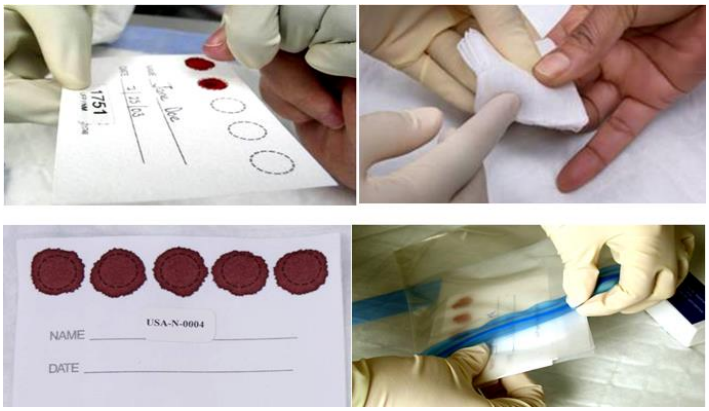
Majčino mlijeko

Uzorci majčina mlijeka iz dojke (5 – 10 mL) prikupljeni su u sterilne plastične čase, alikvotirani u 2ml kivete (Eppendorf, Njemačka) i pohranjeni na -20 °C do analiziranja, koje je provedno u Human Nutrition Laboratory, Institute of Food, Nutrition and Health, ETH Zurich, Švicarska.
BMIC određen je metodom spektrometrije mase uz induktivno spregnutu plazmu (engl. multi collector inductively coupled plasma mass spectrometry, MC-ICP-MS) primjenom joda-129 (59).

Općenito, radi varijabilnosti UIC i BMIC, za procjenu unosa joda u dojilja, novorođnečadi i dojenčadi određuje se medijan kao mjera centralne tendencije, jer UIC i BMIC ne pokazuju normalnu distribuciju (1).
Prema kriterijima WHO/UNICEF/ICCIDD medijan UIC između 100 i 299 μg/L predstavlja optimalan unos joda u novorođenčadi i dojenčadi, s tim da broj uzoraka koji imaju medijan < 50 μg/L ne prelazi 20%. Optimalan unos joda u dojilja predstavlja medija BMIC >100 μg/L, obzirom da se jod tijekom laktacije u većoj mjeri izlučuje putem mlijeka (1).
Dodatno, distribucija UIC i BMIC prema WHO skupinama (Tablica 4.) pokazuje raspodjelu koncentracije oko medijana odnosno koliki je udio s vrlo niskim ili vrlo visokim koncentracijama (1).

Uzorci krvi za mjerenje parametara funkcije štitnjače

Uzorci krvi dojilja uzeti su iz jagodice prsta, a u novorođenčadi i dojenčadi iz jagodice prsta ili iz pete.
Mala koncentracija krvi dobivena je laganim ubodom lancete te je nekoliko kapi naneseno izravno na filtar-papir u 5 malih okruglih polja (Whatman 903 filter paper cards, GE Healthcare, USA) (Slika 7.).
DBS kartice sušene su na sobnoj temperaturi 24 sata, a zatim su stavljene u plastične vrećice i pohranjene na -20 °C do analiziranja.



Slika 7. Prikupljanje uzoraka krvi u dojilja i dojenčadi pomoću DBS kartica (engl. dried blood spot, DBS).

Za mjerenje koncentracije TSH i T4 iz DBS korišten je Delfia NeoTSH i Neonatal T4 kit (PerkinElmer, Finland), dok je za mjerenje koncentracije Tg iz DBS korištena ELISA metoda (engl. sandwich enzyme-linked immunosorbent assay) (74).

Referentne vrijednosti za TSH iznose: 0 – 7 dana: 0.1–10.5 mU/L; 7 – 21 dana: 0.1–5.3 mU/L; 21 – 60 dana: 0.1–5.0 mU/L; 60 – 155 dana: 0.1–4.5 mU/L; 155 dana i stariji: 0.1–3.7 mU/L. Referentne vrijednosti za T4 iznose: 0 – 7 dana: 114–245 nmol/L; 7 – 21 dana: 123–170 nmol/L; 21 – 60 dana: 84–170 nmol/L; 60 – 155 dana: 80–165 nmol/L; 155 dana i stariji: 65–165 nmol/L. Referentne vrijednosti DBS Tg za školsku djecu iznose 4-40 μg/L, dok za dojenčad i dojilje još nisu dostupne (55, 75).

Uzorci krvi analizirani su u Human Nutrition Laboratory (Institute of Food, Nutrition and Health, ETH Zurich, Švicarska) i Children's Hospital Zurich (Proteinhormone Laboratory, Švicarska).

Za mjerenje titra anti –Tg u dojilja uzeti su uzorci krvi iz vene. Serumski titar anti-Tg je mjeren iz u Laboratoriju za štitnjaču Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC Sestre milosrdnice korištenjem Cobas e601 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) automatiziranog imunokemijskog analizatora, metodom elektrokemiluminiscencije (ECLIA). Pozitivan titar anti-Tg definiran je kao vrijednost > 115 iu / ml.

4.3. STATISTIČKE METODE

Podatci su prikazani tablično i grafički. U analizi normalnosti raspodjele kontinuiranih podataka koristio se Kolmogorov- Smirnovljev test te su se shodno dobivenim rezultatima u daljnjoj analizi koristili odgovarajući neparametrijski testovi te načini prikaza podataka.

Kontinuirane vrijednosti (broja mjesečnih porcija hrane koja sadrži jod, koncentracije joda u urinu i koncentracije joda u majčinu mlijeku i rezultati mejrenja parametara funkcije štitnjače u dojilja i u novorođenčadi i dojenčadi) su prikazane kroz medijane i interkvartilne raspone (IQR – raspon od 25. do 75. centile) Međusobne razlike u nezavisnim skupinama analizirane su $\chi 2$ testom kod kategorijskih varijabli, odnosno Mann-Whitney U-testom kod kontinuiranih varijabli.

Povezanost pojedinih kliničkih parametara s razinom joda u urinu i majčinu mlijeku analizirana je Spearmanovim rho-koeficijentima korelacije. Sve p vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima.

U analizi se koristila licencirana programska podrška IBM SPSS for Windows, verzija 25.0.

5. REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 120 dojilja i 120 novorođenčadi i dojenčadi koji su tvorili parove.

Od 120 uzoraka uzetih od dojilja, 116 uzoraka urina i 113 uzoraka majčina mlijeka bilo je adekvatno za analizu. Od 120 uzoraka uzetih od novorođenčadi i dojenčadi, 116 uzoraka urina bilo je adekvatno za analizu.

5.1. Karakteristike dojilja, novoročenčadi i dojenčadi

U tablicama 6. i 7. prikazane su opće karakteristike dojilja, novoročenčadi i dojenčadi. Dojilje su u većini bile visokoobrazovane žene (79,2 %). U trenutku ispitivanja dojilje (n=120) su u prosjeku imale 32,0 godina (raspon 29-35 godina), a novoročenčad i dojenčad (n=120) su bila prosječno u dobi od 11,5 tjedana (raspon 7-19 tjedana). Ispitivana novoročenčad i dojenčad bila su uredne porođajne težine, rođena u terminu vaginalnim putem (85%) iz uredne trudnoće. Gotovo sva novoročenčad i dojenčad bila su u potpunosti na ishrani majčinim mlijekom, manji dio njih su dodatno dobivala vodu (4,2 %). Ni jedno od novoročenčadi i dojenčadi nije dobivalo dodatke ili pripravke koji sadrže jod.

S obzirom na to da su kriteriji isključivanja za istraživanje bili dijagnostička primjena radiološkog jodnog kontrastnog sredstva unatrag godinu dana u trentku ispitivanja, bolest štitnjače/gušavost u obitelji, ni kod jednog ispitanika nije bilo podataka koji bi mogli utjecati na rezultata i izmejrenih koncentracija joda u urinu i koncentracije joda u majčinu mlijeku te na razinu T4 u krvi.

Tablica 6. Opće karakteristike dojilja, novoročenčadi i dojenčadi.

	N	**Medijan (IQR[1])**
Majka		
Dob dojilje (godine)	120	32.0 (29-35)
Tjedni trudnoće pri porodu	120	40.0 (39-40)
Dijete		
Dob djeteta (tjedni)	120	11.5 (7-19)
Težina djeteta pri porodu (g)	120	3480 (3125-3750)

[1]IQR, interkvartilna vrijednost.

Tablica 7. Sociodemografske karakteristike dojilja, novoročenčadi i dojenčadi.

	N	**%**
Stupanj izobrazbe dojilje		
SSS	25	20,8%
VSS/VSS	95	79,2%
Broj djece koje je rodila		
1	61	50,8%
2	46	38,3%
3	12	10,0%
4	1	0,8%
Način poroda djeteta		
Vaginalnim putem	102	85,0%
Carski rez	18	15,0%
Način ishrane novorođenčadi i dojenčadi		
Isključivo dojenje	115	95,8%
Isključivo dojenje, ali dobiva i vodu	5	4,2%

5.2. Uporaba vitamina i minerala

U Tablici 8. prikazana je uporaba vitamina i minerala sa dodatkom joda ili bez njega koje su dojilje uzimale tijekom trudnoće, nakon poroda i u trenutku ispitivanja. U trudnoći je 92 (76,7 %) dojilje uzimalo vitamine i minerale, a njih 21 (22,8 %) s dodatkom joda. Za vrijeme dojenja broj dojilja koje su uzimale vitamine i minerale gotovo se prepolovio i iznosio je 44 (36,7 %), a samo njih 14 (31,8 %) s dodatkom joda.

Tablica 8. Uporaba vitamina i minerala.

Dojilje	**N=120**	**%**
Uporaba vitamina i minerala tijekom trudnoće		
Da	92	76,7%
koji sadrže jod		
Da	21	22,8%
Ne	71	77,2%
Ne	28	23,3%
Uporaba vitamina i minerala nakon poroda		
Da	55	45,8%
koji sadrže jod		
Da	17	31,5%
Ne	37	68,5%
Ne	65	54,2%
Trenutna uporaba vitamina i minerala		
Da	44	36,7%
koji sadrže jod		
Da	14	31,8%
Ne	30	68,2%
Ne	76	63,3%

5.3. Konzumacija hrane koja sadrži jod

U Tablici 9. prikazana je učestalost konzumacije hrane s dodanom jodiranom soli i hrane prirodno bogate jodom.

Dojilje su svoje obroke uglavnom pripremale i konzumirale kod kuće. U kućanstvu su gotovo sve koristile sol (99,2 %), koja je bila jodirana (95,8 %). Sol su koristile tijekom kuhanja (96,7 %) i dodatno za stolom (70,0 %).

Tablica 9. Konzumacija hrane koja sadrži jod (medijan broja mjesečnih porcija).

Hrana	**N**	**Medijan (IQR)[1]**
S dodanom jodiranom soli		
Suhomesnati proizvodi	120	16,0 (6,5 – 40,0)
Kruh i pecivo	120	60,0 (30,0 – 60,0)
Meso	120	30,0 (16,0 – 32,0)
Sir	120	44,0 (16,0 -64,0)
Grickalice	120	1,5 (1,0 – 3,0)
Prirodno sadrži jod		
Mlijeko i jogurt (250 ml)	120	30,0 (16,0 – 60,0)
Povrće	120	60,0 (30,0 – 90,0)
Voće	120	40,0 (30,0 – 60,0)
Riba	120	8,0 (3,0 – 8,0)

[1]IQR, interkvartilna vrijednost.

5.4. Koncentracija joda u urinu i u majčinu mlijeku

Medijan (IQR) UIC u dojilja (engl. maternal urinary iodine concentration, M-UIC, n=116) iznosio je 84,5 μg/L (26,0–149,7 μg/L) (Tablica 10.), što prema WHO/UNICEF/ICDIDD kriterijima odgovara nedostatnom unosu joda (1). Prema raspodjeli M-UIC po WHO skupinama, u 59 (50,9 %) dojilja izmjerene koncentracije joda bile su ispod preporučenih (< 100,0 μg/L), od kojih je 26 (22 %) pripadalo skupini teškog nedostataka (< 20,0 μg/L) (Tablica 11.).

Medijan (IQR) BMIC (n=113) bio je u preporučenim granicama 122,0 μg/L (88,0–184,0 μg/L) (Tablica 10.). Gledajući raspodjelu BMIC po skupinama (Tablica 11.), samo u 38 (33,5 %) dojilja BMIC je bio ispod preporučenih (< 100,0 μg /L), dok je u 74 njih (65,0 %) BMIC je bio u granicama preporučenih (> 100,0 μg /L).

Medijan (IQR) UIC u novorođenčadi i dojenčadi (n=116) iznosio je 231,2 μg/L (153,0–351,5 μg/L) (Tablica 10.), što prema WHO/UNICEF/ICDIDD kriterijima odgovara više nego dostatnom unosu joda (200,0–299,0 μg/L) (Tablica 10.). UIC ispod preporučenih (< 100 μg/L) imalo je 19 (16,3 %) novorođenčadi i dojenčadi, dok je 38 (32,7 %) imalo prekomjeran unos joda (> 300 μg/L) (Tablica 11.).

Tablica 10. Medijani koncentracije joda u urinu i koncentracije joda u majčinu mlijeku.

	N	**Medijan (IQR)[1]**
BMIC[2] (μg /L)	113	122,0 (88,0- 184,0)
M-UIC[3] (μg /L)	116	84,5 (26,0-149,720)
UIC[4] (μg /L)	116	231,2 (153,0- 351,0)

[1]IQR, interkvartilna vrijednost; [2]BMIC – koncentracija joda u majčinu mlijeku (engl. breast milk iodine concentration; [3]M-UIC – koncentracija joda u urinu u dojilja (engl. maternal urinary iodine concentration); [4]UIC – koncentracija joda u urinu u novorođenčadi i dojenčadi (engl. urinary iodine concentration).

Tablica 11. Raspodjela medijana koncentracije joda u urinu i koncentracije joda u majčinu mlijeku prema WHO skupinama.

WHO skupine	**UIC[1] (µg /L)**		**M-UIC[2] (µg /L)**		**BMIC[3] (µg /L)**	
	N=116 (%)	Medijan (IQR[4])	N=116 (%)	Medijan (IQR)	N =113 (%)	Medijan (IQR)
<20,0 µg/L (teški nedostatak)	2 (1,7%)	0,5 (0,3-0,7)	26 (22,4%)	1,0 (1,0-3,5)	1 (0,8%)	6,0 (6,0-6,0)
20,0-49,0 µg/L (umjereni nedostatak)	3 (2,6%)	35,0 (31,0-39,0)	17 (14,6%)	34,0 (34,0-42,0)	5 (4,4%)	46,0 (43,0-48,0)
50,0- 99,0 µg /L (blagi nedostatak)	14 (12,0%)	71,5 (63,0-85,6)	16 (13,7%)	70,5 (62,9-74,4)	32 (28,3%)	79,5 (62,9-75,4)
100,0-199,0 µg/L (optimalan)	31 (26,7%)	159,5 (147,0 -180,1)	44 (37,9%)	138,8 (120,0-156,4)	57 (50,4%)	133,0 (118,0- 160,0)
200,0-299,0 µg/L (više nego adekvatan)	28 (24,1%)	254,3 (230,1-280,8)	10 (8,6%)	236,4 (277,2-251,4)	17 (15,0%)	259,0 (234,0-266,0)
>300 µg/L (prekomjeran)	38 (32,7%)	444,0 (353,3-539,6)	3 (2,6%)	316,0 (310,0-321,5)	1 (0,8%)	311,0 (311,0-311,0)

[1]UIC – koncentracija joda u urinu u novorođenčadi i dojenčadi (engl. urinary iodine concentration); [2]M-UIC – koncentracija joda u urinu u dojilja (engl. maternal urinary iodine concentration); [3]BMIC – koncentracija joda u majčinu mlijeku (engl. breast milk iodine concentration); [4]IQR, interkvartilna vrijednost.

Gledajući raspodjelu BMIC s obzirom na dob djeteta i tjedne laktacije, najviši BMIC bio je u prva tri tjedna laktacije BMIC (180,0 μg/L), da bi nakon toga bio niži i ostao relativno konstantan. Medijani M-UIC u dojilja u prvih 8 tjedana laktacije bili su niži (< 100 μg/L) u odnosu na kasnije periode dojenja. Medijani UIC u novorođenčadi i dojenčadi bili su relativno konstantni kako u prvim tako i kasnijim tjednima laktacije (Tablica 12.).

Tablica 12. Raspodjela medijana koncentracije joda u urinu i koncentracije joda u majčinu mlijeku u odnosu na dob novorođenčadi i dojenčadi i tjedne laktacije.

Tjedni laktacije	**Novorođenče i dojenče Dob (tjedni)**	**M - UIC[1] (μg/L)**	**BMIC[2] (μg/L)**	**UIC[3] (μg/L)**
	N=120 Medijan (IQR)	N=114 Medijan (IQR)	N=115 Medijan (IQR)	N=113 Medijan (IQR)
2-3 tjedan	9 3,0 (3,0- 3,0)	9 42,0 (1,0-107,5)	8 180,0 (126,0- 240,0)	9 240,0 (234,0- 86,0)
4-8 tjedan	40 7,0 (5,0- 8,0)	40 70,5 (15,5 - 141,8)	38 119,0 (81,5- 189,3)	40 229,2 (148,7- 353,7)
9-12 tjedan	17 11,0 (10,0- 12,0)	16 107,2 (51,2-178,4)	15 99,0 (80,5- 132,5)	17 177,0 (97,0- 254,5)
13-16 tjedan	17 14,0 (13,0 - 15,0)	17 111,2 (36,2-140,7)	16 128,0 (93,0- 163,2)	17 221,0 (148,0- 450,0)
17-20 tjedan	22 20,0 (18,0- 20,0)	21 109,6 (49,0- 154,0)	21 132,0 (91,0- 155,0)	22 269,7 (156,5- 382,2)
21-25 tjedan	15 23,0 (22,0- 24,0)	13 133,6 (44,3-226,6)	15 121,0 (91,5- 166,0)	15 223,8 (159,5- 345,5)

[1]M-UIC – koncentracija joda u urinu u dojilja (engl. maternal urinary iodine concentration); [2]BMIC – koncentracija joda u majčinu mlijeku (engl.breast milk iodine concentration); [3]UIC – koncentracija joda u urinu u novorđenčadi i dojenčadi (engl. urinary iodine concentration).

5.5. Rezultati mjerenja parametara funkcije štitnjače u dojilja, novorođenčadi i dojenčadi

Tablica 13. prikazuje rezultate mjerenja parametara funkcije štitnjače u dojilja i u novorođenčadi i dojenčadi. Dojilje su imale su medijan M-TSH (engl. maternal thyroid stimulating hormone, M-TSH, n=115) u krvi 0,4 mIU/L, unutar referentnih vrijednosti (0,1-3,7 mIU/L) (Tablica 13.). Većina je dojilja (85 %) imala nisko normalne koncentracije M-TSH, odnosno medijan M-TSH je bio pomaknut prema nižim vrijednostima normalnog raspona u odnosu na vrijednosti u općoj populaciji.

Medijan M-T4 (engl. maternal thyroxine, M-T4, n=115) u krvi iznosio je 70,1 mmol/L. Dobivene koncentracije M- T4 u krvi bile su bliže donjoj granici normale unutar referentnih vrijednosti (65-165 mmol/L). Hipotiroksinemiju odnosno koncentracije M-T4 u krvi ispod preporučenih (< 65mmol/L) imalo je 40 % dojilja.

Medijan M-Tg (engl. maternal thyroglobulin, M-Tg n=112) u krvi iznosio je 9,15 μg/L. Dobivene vrijednosti bile su niže od rezultata dobivenih u školske djece u drugim istraživanjima (13 μg/L) (55, 70). Koncentracije M-Tg u krvi bile su osobito niže u dojilja u kojih su M-UIC i BMIC bili ispod 50 μg/L (Tablica 14.).

Na uzorku od 39 dojilja iz seruma je analiziran titar tireoglobulinskih antitijela (anti-Tg). Titar anti-Tg bio je u granicama normale (< 115 kIU/L).

Rezultati mjerenja parametara funkcije štitnjače u novorođenčadi i dojenčadi (TSH, n=85; T4, n=85) mejreni iz DBS bili su u granicama normale.

Medijan Tg (n=88) u novorođenčadi i dojenčadi u krvi iznosio je 26,8 μg/L, što je viša vrijednost od rezultata dobivenih u školske djece (13 μg/L). Viši medijan Tg (36,35 μg/L) dokazan je u novorođenčadi i dojenčadi u kojih je UIC bio iznad 200 μg/L, ali još uvijek u preporučenim granicama (40 μg/L) (Tablica 14.).

Pojedini uzorci (n=116) za mjerenje parametara funkcije štitnjače u dojilja i dojenčadi iz DBS nisu bili adekvatni za analizu. Analizirani su samo adekvatni, tehnički ispravni uzorci čiji je broj vidljiv u Tablici 13.

Tablica 13. Rezultati mjerenja parametara štitnjače u dojilja i u novorođenčadi i dojenčadi iz suhe kapi krvi na filtar-papiru (DBS[1]).

	N	Medijan (IQR[2])
M-TSH[3] (mIU/L)	115	0,4 (0,3-0,8)
M-T4[4] (mmol/L)	115	70,1 (55,0-84,0)
M-Tg[5] (µg/L)	112	9,2 (3,9-18,0)
TSH[6] (mIU/L)	85	0,9 (0,5-1,3)
T4[7] (mmol/L)	85	97,0 (79,1-129,6)
Tg[8] (µg/L)	88	26,8 (11,8-52,8)

[1]DBS – suha kap na filtar-papiru (engl. dried blood spot); [2]IQR, interkvartilna vrijednost; [3]M-TSH – tireoidni stimulirajući hormon u dojilja (engl. maternal thyroid stimulating hormone); [4]M-T4 – tiroksin u dojilja (engl. maternal thyroxine);[5]M-Tg – tireoglobulin u dojilja (engl. maternal thyroglobulin); [6]TSH – tireoidni stimulirajući hormon u novorođenčadi i dojenčadi (engl. thyroid stimulating hormone); [7]T4 – tiroksin u novorođenčadi i dojenčadi (engl. thyroxine); [7]Tg – tireoglobulin u novorođenčadi i dojenčadi (engl. thyroglobulin).

Tablica 14. Raspodjela medijana koncentracije tireoglobulina u dojilja u odnosu na koncentracije joda u urinu dojilja i koncentracije joda u majčinu mlijeku te koncentracije tireoglobulina u novorođenčadi i dojenčadi u odnosu na koncentracije joda u urinu u novorođenčadi i dojenčadi prema WHO skupinama.

	M- UIC[1] (µg/L) skupine	**N**	**Medijan M-Tg[2] (IQR[6])**
M-Tg[2] (µg/L)	<50	40	5,60 (3,03-10,55)
	50-100	16	9,05 (3,55 - 24,88)
	100-200	43	13,40 (7,20-20,70)
	>200	13	10,60 (0,55-19,10)
	BMIC[3] (µg/L) skupine	**N**	**Medijan M-Tg[2] (IQR[6])**
M-Tg[2] (µg/L)	<50	7	3,70 (0,90-15,90)
	50-100	28	12,00 (5,38-19,70)
	100-200	53	8,00 (3,35-16,60)
	>200	18	12,20 (5,45-22,53)
	UIC[4] (µg/L) skupine	**N**	**Medijan Tg[5] (IQR[6])**
Tg[5] (µg/L)	<50	3	6,90 (6,10-43,40)
	50-100	10	17,60 (12,15-39,53)
	100-200	25	25,20 (10,50-55,15)
	>200	46	36,35 (13,03-57,20)

[1]M-UIC – koncentracija joda u urinu u dojilja (engl. maternal urinary iodine concentration); [2]M-Tg – tireoglobulin u dojilja (engl. maternal thyroglobulin); [3]BMIC – koncentracija joda u majčinu mlijeku (engl. breast milk iodine concentration); [4]UIC – koncentracija joda u urinu u novorođenčadi i dojenčadi (engl. urinary iodine concentration); [5]Tg – tireoglobulin u novorođenčadi i dojenčadi (engl. thyroglobulin); [6]IQR, interkvartilna vrijednost.

5.6. Korelacije

Tablica 15. Korelacije između koncentracije joda u urinu i koncentracije joda u majčinu mlijeku s konzumacijom prehrambenih namirnica.

		M-UIC[1] (µg/L)	**BMIC[2] (µg/L)**	**UIC[3] (µg/L)**
Izvor konzumne jodirane soli				
suhomesnati proizvodi (broj mjesečnih porcija)	n	116	113	116
	korelacijski koeficijent	-0,049	0,131	-0,029
	p	0,598	0,168	0,759
kruh i pecivo (broj mjesečnih porcija)	n	116	113	116
	korelacijski koeficijent	-0,059	-0,175	-0,091
	p	0,527	0,063	0,329
meso (broj mjesečnih porcija)	n	116	113	116
	korelacijski koeficijent	-0,038	0,028	-0,052
	p	0,687	0,765	0,577
sir (broj mjesečnih porcija)	n	116	113	116
	korelacijski koeficijent	-0,006	0,047	0,050
	p	0,949	0,621	0,593
grickalice (broj mjesečnih porcija)	n	116	113	116
	korelacijski koeficijent	0,061	0,072	0,134
	p	0,516	0,447	0,152
Izvor joda iz hrane				
mlijeko i jogurt (250 ml) (broj mjesečnih porcija)	n	116	113	116
	korelacijski koeficijent	0,092	0,175	0,010
	p	0,325	0,064	0,918
povrće (broj mjesečnih porcija)	n	116	113	116
	korelacijski koeficijent	0,049	0,069	-0,041
	p	0,599	0,465	0,666
voće (broj mjesečnih porcija)	n	116	113	116
	korelacijski koeficijent	-0,015	0,027	0,077
	p	0,876	0,779	0,410
riba (broj mjesečnih porcija)	n	116	113	116
	korelacijski koeficijent	-0,009	-0,178	0,027
	p	0,922	0,059	0,770
jaja (broj mjesečnih porcija)	n	116	113	116
	Korelacijski koeficijent	0,018	0,089	0,036
	p	0,845	0,346	0,702

[1]M-UIC – koncentracija joda u urinu u dojilja (engl. maternal urinary iodine concentration); [2]BMIC – koncentracija joda u majčinu mlijeku (engl. breast milk iodine concentration); [3]UIC – koncentracija joda u urinu u novorođenčadi i dojenčadi (engl. urinary iodine concentration).

Nije nađeno značajnih korelacija između koncentracije M-UIC i BMIC u dojilja i UIC u dojenčadi s konzumacijom pojedinih prehrambenih namirnica prikazane (Tablica 15.).

Tablica 16. Korelacije između koncentracije joda u urinu i koncentracije joda u majčinu mlijeku s unosom vitamina i minerala.

		M-UIC[1] (µg/L)	**BMIC[2] (µg/L)**	**UIC[3] (µg/L)**
Uporaba vitamina i minerala s dodatkom joda u trudnoći	n	19	21	19
	korelacijski koeficijent	0,169	0,102	0,056
	p	0,114	0,358	0,605
Uporaba vitamina i minerala s dodatkom joda nakon poroda	n	17	16	17
	korelacijski koeficijent	0,037	0,095	0,024
	p	0,792	0,508	0,866
Uporaba vitamina i minerala s dodatkom joda tijekom laktacije	n	14	14	14
	korelacijski koeficijent	0,141	-0,143	0,004
	p	0,367	0,371	0,980

[1]M-UIC – koncentracija joda u urinu u dojilja (engl. maternal urinary iodine concentration); [2]BMIC – koncentracija joda u majčinu mlijeku (engl. breast milk iodine concentration); [3]UIC – koncentracija joda u urinu u novorođenčadi i dojenčadi (engl. urinary iodine concentration).

Nije nađeno značajnih korelacija između koncentracije M-UIC i BMIC u dojilja i UIC u dojenčadi s unosom vitamina i minerala s dodatkom joda (Tablica 16.)

Tablica 17. Korelacije između koncentracije joda u urinu i koncentracija joda u majčinu mlijeku sa sociodemografskim i kliničkim parametrima promatranim u istraživanju.

		M-UIC[1] (µg/L)	BMIC[2] (µg/L)	UIC[3] (µg/L)
Dob dojilje (godine)	n	120	120	120
	korelacijski koeficijent	0,013	0,149	0,016
	p	0,886	0,105	0,860
Tjedni trudnoće pri porodu	n	120	120	120
	korelacijski koeficijent	0,034	0,108	0,033
	p	0,713	0,240	0,725
Dob djeteta (tjedni)	n	120	120	120
	korelacijski koeficijent	0,265	-0,100	0,059
	p	**0,003**	0,278	0,525
Težina djeteta pri porodu (g)	n	120	120	120
	korelacijski koeficijent	-0,122	0,064	-0,017
	p	0,186	0,490	0,856
Način poroda djeteta	n	120	120	120
	korelacijski koeficijent	0,012	-0,061	-0,154
	p	0,897	0,505	0,093
Broj djece koji je majka rodila	n	120	120	120
	korelacijski koeficijent	0,024	0,177	0,086
	p	0,796	0,054	0,350
Završen stupanj izobrazbe	n	120	120	120
	korelacijski koeficijent	-0,162	0,040	0,087
	p	0,077	0,661	0,346
Broj konzumiranih obroka tijekom jučerašnjeg dana i noći (majka)	n	120	120	120
	korelacijski koeficijent	-0,097	-0,070	-0,039
	p	0,292	0,448	0,669
Pripremljeni kod kuće	n	120	120	120
	korelacijski koeficijent	-0,103	0,018	-0,008
	p	0,263	0,848	0,928
Pripremljeni izvan kuće	n	120	120	120
	korelacijski koeficijent	-0,047	-0,083	-0,008
	p	0,609	0,370	0,927

[1]M-UIC – koncentracija joda u urinu u dojilja (engl. maternal urinary iodine concentration); [2]BMIC – koncentracija joda u majčinu mlijeku (engl. breast milk iodine concentration); [3]UIC – koncentracija joda u u novorođenčadi i dojenčadi (engl. urinary iodine concentration).

Jedina značajna korelacija bila je između M-UIC u dojilja (rho=0,265, P=0,003) i dobi djeteta (Tablica 17.).

Tablica 18. Međusobne korelacije između koncentracije joda u urinu i parametara funkcije štitnjače u novorođenčadi i dojenčadi (Spearmanov koeficijent korelacije).

		UIC[1] (µg/L)	**T4[2] (mmol/L)**	**TSH[3] (mU/L)**	**Tg[4] (µg/L)**
UIC (µg/L)	n	116	81	81	84
	korelacijski koeficijent	1,000	-0,004	0,028	0,088
	p		0,968	0,802	0,425
T4 (mmol/L)	n	81	85	85	82
	korelacijski koeficijent	-0,004	1,000	0,517	0,524
	p	0,968		**<0,001**	**<0,001**
TSH (mU/L)	n	81	85	85	82
	korelacijski koeficijent	0,028	0,517	1,000	0,615
	p	0,802	**<0,001**		**<0,001**
Tg (µg/L)	n	84	82	82	88
	korelacijski koeficijent	0,088	0,524	0,615	1,000
	p	0,425	**<0,001**	**<0,001**	

[1]UIC – koncentracija joda u urinu u novorođenčadi i dojenčadi (engl. urinary iodine concentration); [2]T4 – tiroksin u novorođenčadi i dojenčadi (engl. thyroxine); [3]TSH – tireoidni stimulirajući hormon u novorođenčadi i dojenčadi (engl. thyroid stimulating hormone);[5]Tg – tireoglobulin u novorođenčadi i dojenčadi (engl. thyroglobulin).

Nije nađeno značajnih korelacija između UIC i parametara funkcije štitnjače u novorođenčadi i dojenčadi. Nađene su značajne pozitivne korelacije između koncentracija Tg u krvi novorođenčadi i dojenčadi s koncentracijama TSH u krvi (rho=0,615, P<0,001) i T4 (rho=0,524, P<0,001), dok su koncentracije TSH značajno korelirale s koncentracijama T4 (rho=0,517, P<0,001) (Tablica 18).

Tablica 19. Korelacije koncentracije joda u urinu i koncentracije joda u majčinu mlijeku s parametrima funkcije štitnjače u dojilja (Spearmanov koeficijent korelacije).

		M-UIC[1] (µg/L)	**BMIC[2] (µg/L)**	**M-T4[3] (mmol/L)**	**M-TSH[4] (mU/L)**	**M-Tg[5] (µg/L)**
M-UIC (µg/L)	n	116	109	115	115	112
	korelacijski koeficijent	1,000	-0,004	-0,021	0,210	0,188
	p		0,970	0,827	0,024	0,047
BMIC (µg/L)	n	109	113	108	108	106
	korelacijski koeficijent	-0,004	1,000	0,058	-0,052	0,048
	p	0,970		0,550	0,593	0,624
M-T4 (mmol/L)	n	115	108	115	115	112
	korelacijski koeficijent	-0,021	0,058	1,000	0,310	0,384
	p	0,827	0,550		**0,001**	**<0,001**
M-TSH (mU/L)	n	115	108	115	115	112
	korelacijski koeficijent	0,210	-0,052	0,310	1,000	0,467
	p	0,024	0,593	**0,001**		**<0,001**
M-Tg (µg/L)	n	112	106	112	112	112
	korelacijski koeficijent	0,188	0,048	0,384	0,467	1,000
	p	0,047	0,624	**<0,001**	**<0,001**	

[1]M-UIC – koncentracija joda u urinu u dojilja (engl. maternal urinary iodine concentration); [2]BMIC – koncentracija joda u majčinu mlijeku (engl. breast milk iodine concentration); [3]M-T4 – tiroksin u dojilja (engl. maternal thyroxine); [4]M-TSH – tireoidni stimulirajući hormon u dojilja (engl. maternal thyroid stimulating hormone); [5]M-Tg – tireoglobulin u dojilja (engl. maternal thyroglobulin).

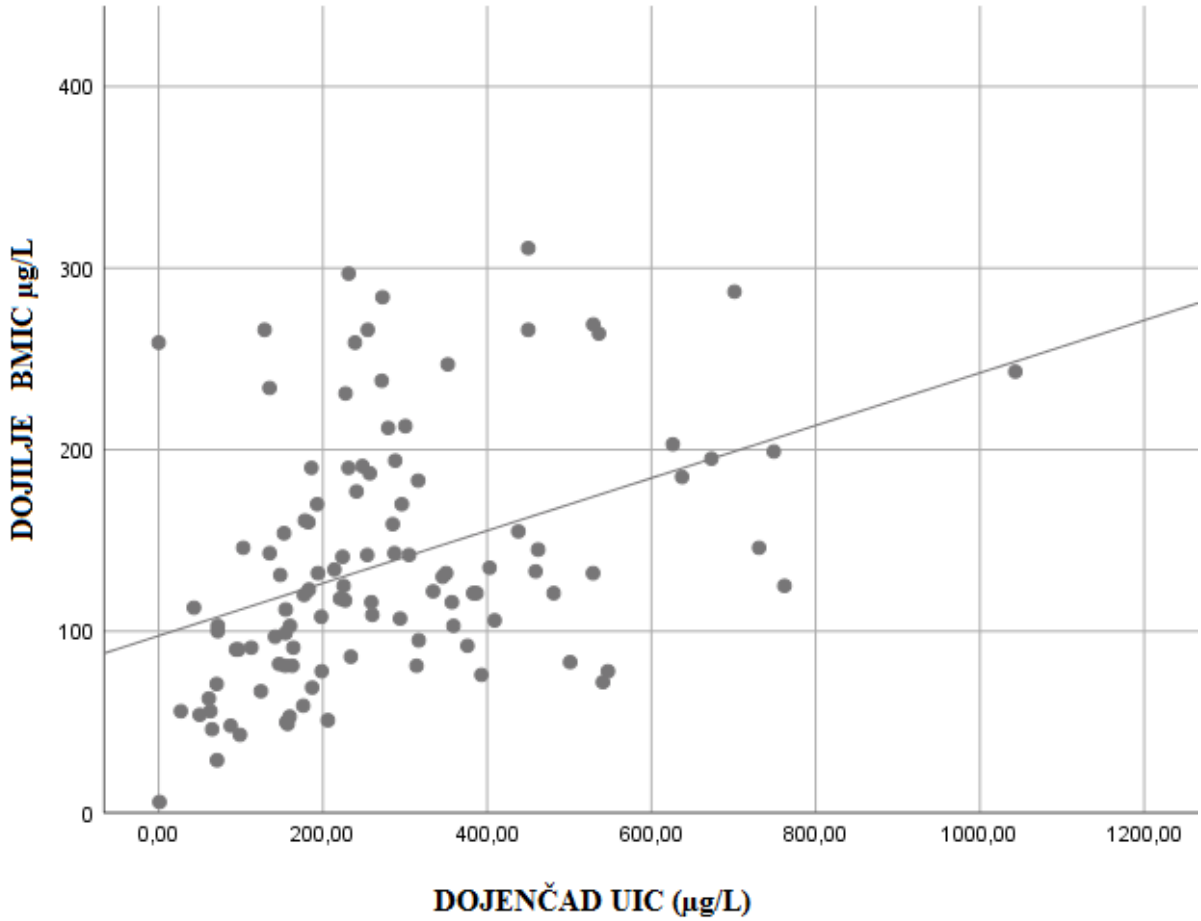
Nije bilo značajnih korelacija između M-UIC I BMIC s parametrima funkcije štitnjače u dojilja. Nađene su značajne pozitivne korelacije između koncentracija Tg u krvi u dojilja s koncentracijama TSH u krvi (rho=0,476 P<0,001) i T4 u krvi (rho=0,384, P<0,001), a koncentracije TSH značajno koreliraju s koncentracijama Tg (rho=0,467, P<0,001) i s koncentracijama T4 (rho=0,310, P=0,001) (Tablica 19.).

Tablica 20. Korelacije između UIC, koncentracija T4, TSH i Tg u novorođenčadi i dojenčadi s M-UIC, BMIC, M-T4, M-TSH i M-Tg u dojilja (Spearmanov koeficijent korelacije).

		UIC[1] (µg/L)	**T4[2] (mmol/L)**	**TSH[3] (mU/L)**	**Tg[4] (µg/L)**
M-UIC[5] (µg/L)	n	116	81	81	84
	korelacijski koeficijent	-0,099	0,170	0,218	0,263
	p	0,290	0,129	0,050	0,016
BMIC[6] (µg/L)	n	109	84	84	87
	korelacijski koeficijent	0,462	-0,093	0,141	0,025
	p	**<0,001**	0,399	0,202	0,819
M-T4[7] (mmol/L)	n	115	80	80	83
	korelacijski koeficijent	0,103	0,575	0,427	0,356
	p	0,272	**<0,001**	**<0,001**	**0,001**
M-TSH[8] (mU/L)	n	115	80	80	83
	Korelacijski koeficijent	-0,057	0,516	0,635	0,568
	p	0,542	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
M-Tg[9] (µg/L)	n	112	79	79	82
	korelacijski koeficijent	0,055	0,356	0,378	0,539
	p	0,567	**0,001**	**0,001**	**<0,001**

[1]UIC – koncentracija joda u urinu u novorođenčadi i dojenčadi (engl. urinary iodine concentration); [2]T4 – tiroksin u novorođenčadi i dojenčadi (engl. thyroxine); [3]TSH – tireoidni stimulirajući hormon u dojenčadi (engl. thyroid stimulating hormone); [4]Tg – tireoglobulin u novorođenčadi i dojenčadi (engl. thyroglobulin); [5]M-UIC – koncentracija joda u urinu u dojilja (engl. maternal urinary iodine concentration); [6]BMIC – koncentracija joda u majčinu mlijeku (engl.breast milk iodine concentration); [7]M-T4 – tiroksin u dojilja (engl. maternal thyroxine); [8]M-TSH – tireoidni stimulirajući hormon u dojilja (engl. maternal thyroid stimulating hormone); [9]M-Tg – tireoglobulin u dojilja (engl. maternal thyroglobulin).

Nađena je značajna pozitivna korelacija između BMIC i UIC u novorođenčadi i dojenčadi (rho=0,462, P<0,001). Također su nađene značajne pozitivne korelacije između koncentracije T4 u krvi u novorođenčadi i dojenčadi u odnosu na koncentracije M-T4 (rho=0,575, P<0,001), M-TSH (rho=0,516, P<0,001) i M-Tg (rho=0,356, P=0,001), TSH u novorođenčadi i dojenčadi u odnosu na koncentracije M-T4 (rho=0,427, P<0,001), M-TSH (rho=0,635, P<0,001) i M-Tg (rho=0,378, P=0,001) te Tg u novorođenčadi i dojenčadi s koncentracijama M-T4 (rho=0,356, P=0,001), M-TSH (rho=0,568, P<0,001) i M-Tg u krvi (rho=0,539, P=0,001) (Tablica 20.).



Slika 8. Značajna pozitivna korelacija između koncentracije joda u majčinu mlijeku u dojilja (BMIC) s koncentracijama joda u urinu u novorođenčadi i dojenčadi (UIC): rho=0,462, P<0,001 (veće koncentracije BMIC povezane s većim UIC u novorođenčadi i dojenčadi).

6. RASPRAVA

Poznato je da je jodna profilaksa jodiranjem soli najekonomičniji i najefikasniji postupak prevencije nedostatnog unosa joda. Optimalan unos joda može se ostvariti kroz model USI u trajanju od najmanje dvije godine, koji obuhvaća uporabu soli u 90 % kućanstava u nekoj zemlji ili u nekom području. Zemlje Europe, ali i svijeta, postupno su uvodile zakonom reguliran preporučen model USI. Najprije su to prihvatile zemlje središnje i istočne Europe, koje su u svojoj prošlosti bile pogođene teškim nedostatkom joda (10, 65). Među posljednjim europskim zemljama u kojima je uveden zakon o obaveznom jodiranju soli bile su Poljska (2010.), Bosna i Hercegovina (2012.), Mađarska (2013.), Danska (2014.), Litva (2015.), a u svijetu Australija i Novi Zeland (2014.) te Kanada (2016.) (67).

U pojedinim razvijenim zemljama svijeta poput SAD-a te u zemljama zapadne Europe (Njemačka, Norveška, Francuska, Ujedinjeno Kraljevstvo, Nizozemska) postoje samo preporuke o uzimanju joda u obliku vitaminsko-mineralnih dodataka, a jodiranje kuhinjske soli provodi se na dobrovoljnoj osnovi i ovisi o praksi pojedinog proizvođača soli ili hrane (1, 10). Brojna istraživanja pokazala su da je jod ključan element u sastavu hormona štitnjače (31). Osim za pravilan rast i razvoj središnjeg živčanog i koštanog sustava fetusa i dojenčadi, hormoni štitnjače su potrebni i za reguliranje širokog spektra fizioloških procesa ključnih za metaboličku aktivnost organizma (31, 36).

Dojilje i dojenčad su osjetljiva populacijska skupina i pod povećanim su rizikom za razvoj poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda. Naime, čak i blagi nedostatak tijekom dojenačkog razdoblja može ozbiljno naštetiti neuromotornom razvoju (40, 76). U dojilja je tijekom perioda laktacije potreba za jodom povećana, a jedan od glavnih razloga je osiguravanje dovoljne koncentracije joda za sintezu hormona štitnjače u novorođenčadi i dojenčadi. To dokazuju i preporuke IOM prema kojima bi EAR u dojilja trebao biti 200 μg/dan, a prema preporukama WHO 250 μg/dan, što su veće koncentracije od onih koje se preporučuju za trudnice (160 μg) i za opću populaciju (95 μg) (1, 14). Ako se unos joda tijekom laktacije ne poveća, majčino mlijeko možda neće sadržavati dovoljnu koncentraciju joda u mlijeku koja je potrebna dojenčadi (58, 76, 77).

Razlozi zbog kojih su dojenčad pod rizikom jesu isključiva ovisnost o koncentraciji joda koja se nalazi u majčinu mlijeku, ubrzan metabolizam joda unutar štitnjače, povećane potrebe za hormonima štitnjače u odnosu na tjelesnu površinu i mali kapacitet štitnjače za nakupljanjem joda (76).

Kontrolirane studije pokazale su da nadoknada joda prije ili tijekom rane trudnoće u područjima s umjerenim i teškim nedostatkom joda smanjuje učestalost kretenizma, perinatalne smrti i smrti novorođenčadi, pozitivno utječe na povećanje porođajne težine i intelektualni razvoj u male djece za 10-20% (1). U zemljama u kojima je uveden model USI osigurane su dovoljne koncentracija joda za dojenčad putem majčina mlijeka.

WHO/ICCIDD(IGN)/UNICEF preporučuju da se za procjenu unosa joda u dojilja koristi medijan UIC, s tim da medijan UIC < 100 μg/L upućuje na nedostatan unos joda (1, 76). Međutim, sve je više istraživanja koja se ne slažu s tim preporukama (58). Studije su pokazale da je mjerenje medijana BMIC bolji biomarker statusa unosa joda u dojilja i pokazatelj unosa joda u dojenčadi. (57, 58, 76). Medijan BMIC > 100 μg/L odražava dostatan unos joda ne samo u dojilja nego i u dojenčadi. Ipak, još uvijek postoje dileme i ne postoji jedinstven konsenzus o tomu kolika bi zapravo bila dovoljna koncentracija joda u majčinu mlijeku koja bi osigurala dnevne potrebe dojenčadi za jodom (57, 58, 76).

Prema metaboličkoj „balansiranoj studiji“ (Dold i sur.) EAR od 72 μg/dan omogućuje dostatan unos joda u dojenčadi u dobi od 2 do 5 mjeseci (78). Uzimajući u obzir da dojenče u prosjeku popije oko 0,78 L majčina mlijeka dnevno, autori su zaključili da bi BMIC ≥ 92 μg/L bio dovoljan da zadovolji dnevne potrebe za jodom u dojenčadi (58, 78).

Azizi i sur. analizirali su dosadašnje dostupne podatke vezane za izlučivanje joda putem majčina mlijeka (24). Uključili su studije provedene između 1960. i 2007. godine koje su ispitivale četiri navedena kriterija: izlučivanje joda u majčino mlijeko, dojenje i unos joda, čimbenike koji utječu na metabolizam joda u dojilja i preporuke o dodatnom uzimanju suplemenata koji sadrže jod tijekom dojenja. Kriterije uključivanja zadovoljilo je samo 36 od 89 publiciranih radova. Rezultati istraživanja pokazali su da BMIC varira i ovisi o unosu joda hranom. BMIC niži je u područjima s nedostatkom joda i u područjima s visokom prevalencijom gušavosti, a viši u područjima u kojima se provodi jodna profilaksa s dokazanim dostatnim unosom joda. Nadalje, BMIC u Francuskoj, Njemačkoj, Belgiji, Švedskoj, Španjolskoj, Italiji, Danskoj, Tajlandu i Zairu bio je ispod 100 μg/L, dok je BMIC u SAD-u, Iranu, Kini i nekim dijelovima Europe bio između 100 – 150 μg/L.

Na temelju rezultata provedenog istraživanja Azizi dali su preporuke da bi BMIC trebao biti > 75 μg/L (24).

Prema studijama provedenim u područjima s dostatnim unosom joda, Fisher i sur. predlažu viši prag referentnih raspona medijana BMIC (150 – 180 μg/L) (79), dok Dold i suradnici predlažu širi raspon referentnog BMIC (60 - 465 μg/L) (58).

U istraživanjima provedenima u više zemalja u svijetu, u kojima je određivan medijan BMIC, primjećena je varijabilnost izmjerenih koncentracija joda u majčinu mlijeku (80, 81).

Osim o području u kojem majka živi i o hrani koju uzima, na BMIC utječe i period laktacije u kojem je uzet uzorak (26, 28, 57). Istraživanja su pokazala da je BMIC najveći u kolostrumu i u prvim tjednima dojenja, te da se postupno smanjuje tijekom laktacije (28, 80-82). Uočeno je da izloženost pojedinim tvarima iz hrane i iz okoline može utjecati na nakupljanje joda u mlijeku. Tako npr. perklorati iz vode i hrane te tiocijanati nađeni u dimu cigarete inhibiraju djelovanje NIS, te posljedično smanjuju akumulaciju joda u mlijeku (25, 29, 83, 84).

Uzimanje suplementa koji sadrže jod značajno je utjecalo na BMIC naročito u područjima s nedostatnim unosom joda. Za razliku od toga, u područjima s optimalnim unosom joda dodatno uzimanje suplemenata koji sadrže jod nije imalo značajan utjecaj (77, 85, 86).

Jodiranje soli s 20 – 40 mg KI/na kilogram soli smatra se optimalnim za prevenciju poremećaja povezanih s nedostatkom joda (1). Primjena modela USI treba se prilagoditi stvarnom i trenutnom unosu joda, uzimajući u obzir dnevni unos joda iz prerađene hrane, kruha, mesa, ribe i mlijeka.

U bivšoj Jugoslaviji je 1953. godine uvođenjem jodne profilakse s 10 mg KI/ kg NaCl eradiciran kretenizam i smanjena visoka prevalencija gušavosti. U Republici Hrvatskoj je nakon uvođenja novog zakona 1996. godine o obveznom jodiranju soli s 25 mg KI/ kg NaCl riješen zaostali blagi do umjereni nedostatak joda u općoj populaciji. Time je Hrvatska postigla dostatan unos joda i danas je međunarodno prepoznata kao jedna od zemalja koja je optimalno riješila ovaj važan javnozdravstveni problem (64). To dokazuju rezultati istraživanja u sklopu Nacionalnog programa praćenja statusa joda u Hrvatskoj i učestalosti gušavosti, koja su provedena u školske djece i trudnica (70, 71, 73).

Do sada u Hrvatskoj nije istraživan status unosa joda za najosjetljiviju populacijsku grupu dojilje, novorođenđad i dojenčad. Ovo je prvo istraživanje koje je provedeno na području grada Zagreba s ciljem procjene statusa unosa joda i funkcije štitnjače u dojilja i njihove dojenčadi.

Glavni izvor joda u Hrvatskoj je jodirana morska sol. Gotovo sve dojilje iz našeg istraživanja koristile su jodiranu sol u kućanstvu (95,8 %). Prosječna koncentracija joda prema posljednjim mjerenjima iz 2017. godine iznosila je oko 23,8 mg KI/ kilogram soli, što znači da je kućanstvima u Hrvatskoj dostupna adekvatno jodirana sol (65).

Osim kuhinjske soli dodatan izvor joda bile su prehrambene namirnice koje sadrže jod, a to su u dojilja bili kruh, pekarski proizvodi, potom voće i povrće (Tablica 9.).

Mali broj dojilja (n=14) u periodu laktacije dodatno je uzimao vitamine i minerale koji sadrže jod (Tablica 8.). Međutim, nije nađeno statistički značajnih korelacija između M-UIC i BMIC i majčine konzumacije prehrambenih namirnica bogatih jodom s uzimanjem vitamina i minerala s dodatkom joda (Tablica 15, 16). Navedeno govori u prilog tomu da dodatna nadoknada suplementima koji sadrže jod nije potrebna u područjima s dokazanim dostatnim unosom joda (gdje je model USI uspješno proveden). Slični su rezultati dobiveni i u ostalim istraživanjima provedenima na područjima s dostatnim unosom joda (24, 85).

Medijan BMIC (122 μg/L) u dojilja uključenih u istraživanje upućuje na to da jodiranje soli u Hrvatskoj osigurava dovoljnu koncentraciju joda u prehrani dojilja, čije su potrebe za jodom veće od onih u trudnica.

Slično istraživanju Dold i suradnika (58), rezultati našeg istraživanja ukazuju na to da se jod u većoj koncentraciji izlučuje putem mlijeka (medijan BMIC=122 μg/L), a u manjoj putem urina (medijan M-UIC=84,5 μg/L), što je vjerojatno posljedica kompenzacijskog fiziološkog mehanizma frakcioniranog izlučivanja joda putem majčina mlijeka prilikom smanjenog unosa joda hranom u organizam (58). Nasuprot tomu, kod unosa većih koncentracija joda od potrebnih, jod će se u većoj mjeri izlučivati urinom. Navedeni kompenzacijski mehanizmi omogućuju regulaciju koncentracije joda u preporučenim granicama kako bi se osigurala dovoljna koncentracija joda potrebnog za sintezu hormona štitnjače u dojenčadi (58).

BMIC u našem istraživanju bio je najviši u prvim tjednima dojenja, a kasnije koncentracija joda pada i ostaje relativno konstantna (Tablica 12.). Slično rezultatima drugih istraživanja (Dold i sur., Chen Y i sur., Mulrine HM i sur.,) navedeno najvjerojatnije odgovara varijabilnosti BMIC koja u našem istraživanju ovisi o dobi djeteta (periodu laktacije) te o dnevnom unosu joda u dojilja (M-UIC) (24, 58, 79, 82) (Tablica12.).

Medijan M-UIC (84,5 μg/L, n=116) bio je ispod granica koje preporučuje WHO (> 100 μg/L) i prema tim rezultatima naše bi dojilje imale nedostatan unos joda (1). Naši rezultati kao i druge studije pokazale su da je predložena granica medijana UIC iznad 100 μg /L u dojilja visoka te nije prikladna za procjenu statusa nutritivnog unosa joda (1, 58). Prema izračunu iz dobivenih rezultata prosječna dnevna eliminacija joda u dojilja putem urina iznosi 127 μg/d, a putem mlijeka 95 μg/d, uzimajući u obzir da je dnevni volumen urina 1,5 L, a mlijeka 0,78 L. To znači da prosjeku naše dojilje dnevno izlučuju 222 μg joda / dan.

Uzimajući u obzir navedeno, prosječni dnevni unos joda u dojilja iz našeg istraživanja iznosi 241 μg/dnevno, što odgovara koncentracijama koje preporučuju WHO i IOM (200 – 250 μg/d) (1, 14). Na temelju navedenog možemo zaključiti da unatoč tomu što je M-UIC u naših

dojilja bio ispod preporučenih vrijednosti (UIC <100 μg/L), regulatorni kompenzatorni mehanizmi putem ekspresije NIS na epitelnim stanicama mliječnih žlijezda dojki omogućuju optimalnu akumulaciju joda u majčinu mlijeku (BMIC > 100 μg/L) (58).

Dnevna koncentracija joda koju naša dojenčad primi putem majčina mlijeka iznosi 95 μg/d, uzimajući u obzir da malo dijete u prosjeku posiše 0,78 L mlijeka dnevno (58). Prema podatcima „metaboličke balansirane studije" (engl. metabolic balance study) dnevni unos joda od najmanje 72 μg/dan dostatan je za dojenčad u dobi od 2 do 5 mjeseci (78). Činjenicu da je koncentracija joda od 95 μg dnevno koju naša dojenčad u prosjeku primi putem majčina mlijeka dovoljna potvrđuje i medijan UIC (213,0 μg/L, n=116), što prema WHO preporukama (UIC > 100 μg/L) odražava optimalan unos joda za dojenčad i malu djecu mlađu od dvije godine (1). Usporedbom s malobrojnim drugim istraživanjima s područja s dostatnim unosom joda dobiveni su slični rezultati. U istraživanju Gordon i sur. na uzorku od 39 dojenčadi medija UIC iznosio je 204 μg/L (62–396 μg/L) (84). U sličnom istraživanju medijan UIC na uzorku od 64 dojenčeta iznosio je 197 μg/L (40 –785 μg/L) (84).

U većini prethodnih istraživanja provedenih u područjima s nedostatnim unosom joda medijan UIC u dojenčadi bio je znatno niži od medijana UIC iz našeg istraživanja. Tako se u istraživanju Mulrine i sur. medijan UIC u dojilja i u dojenčadi kretao u rasponu od 20 do 41 μg/L odnosno 34 do 49 μg/L (82).

Statističkom analizom u našem je istraživanju nađena je pozitivna korelacija (r=0,462, P<0,001) između BMIC i UIC, što dodatno potvrđuje ovisnost dojenčadi o koncentraciji joda u majčinu mlijeku, te govori u prilog tomu da bi se BMIC mogao koristiti kao prediktor unosa joda u dojene djece.

Nitko od dojilja i dojenčadi iz našeg istraživanja nije imao poremećaj funkcije štitnjače, odnosno, svi su bili eutiroidni i urednog hormonalnog statusa.

Prema ispitivanjima provednih u područjima s dostatnim unosom joda, zalihe joda u štitnjači novorođenčadi iznose samo 300 μg, čineći ih tako potpuno ovisnima o redovnom dnevnom unosu joda hranom (53, 87). Nadalje, potrebe za jodom u dojenčadi, s obzirom na kilogram tjelesne težine, veće su od potreba u odraslih, a metabolizam joda je ubrzan kako bi se omogućila povećana sinteza hormona štitnjače T4 (87). Brzina stvaranja T4 u novorođenčadi i male djece iznosi oko 5-6 μg/kg/dan, u dobi 3-9 godina 2-3 μg/kg/dan, dok u odraslih iznosi oko 1,5 μg/kg/dan (87-89). Štitnjača novorođenčadi i dojenčadi ima slabiju sposobnost adaptacije na nedostatak joda nego štitnjača u odraslih (87). Prema rezultatima istraživanja, Tg je pouzdan biomarker unosa joda unutar populacije (19, 50).

WHO ga preporučuje kao nadopunu određivanju medijana UIC u populacijskim istraživanjima (1). U nekim provedenim istraživanjima u skupinama male djece, školske djece i trudnica dokazana je krivulja korelacije u obliku slova U (engl. U-shaped) između medijana UIC i medijana DBS-Tg. Drugim riječima, Tg je povišen kod nižih (< 100 μg/L) i viših (> 300 μg/L) medijana UIC (55, 56, 75). Drugi autori (Ma ZF i sur.) predlažu granične koncentracije biomarkera Tg iz DBS < 13 μg/L pri procjeni statusa unosa joda u školske djece (54).

Koncentracije hormona štitnjače u krvi u dojilja i novorođenčadi i dojenčadi iz našeg istraživanja bile su u granicama normale. Nije bilo statistički značajnih korelacija između BMIC i djetetovih i majčinih parametara funkcije štitnjače, kao niti između M-UIC i UIC i djetetovih i majčinih parametara funkcije štitnjače (Tablice 18, 19, 20). U našem istraživanju medijan M-T4 u krvi u dojilja bio je na donjoj granici normale, s tim da je 40 % ispitanica imalo koncentracije M-T4 ispod referentnih vrijednosti (< 65 mmol/L). To je u skladu s podatcima dobivenim i u drugim istraživanjima gdje je zabilježeno da dojilje tijekom laktacije imaju niže koncentracije T4 i T3 u odnosu na žene reproduktivne dobi (90, 91). Slično je i s medijanima M-TSH i M-Tg u naših dojilja. Od ukupnog broja, 85 % dojilja imalo je nisko normalne koncentracije M-TSH u krvi. Medijan M-Tg (9,2 μg/L) u dojilja iz našeg istraživanja bio je niži od medijana dobivenog u školske djece (13 μg/L) te sličan vrijednostima dobivenim u trudnica (10 μg/L) iz istraživanja Stinca i suradnika (75). Značajno niže koncentracije M-Tg (5,60 μg/L, 3,70 μg/L) dokazane su u skupini dojilja s koncentracijama M-UIC (n=40), kao i BMIC (n=7) < 50 μg /L (Tablica 14.), odnosno u dojilja koje su pripadale skupinama umjerenog do teškog nedostatka joda prema WHO kriterijima (1).

Uzimajući u obzir činjenicu je titar tireoglobulinskih antitijela (anti-Tg) u onih dojilja u kojih su mjerena anti-Tg bio u granicama normale (< 115 kIU/L), kao i podatak da su dojilje s bolestima štitnjače isključene iz našeg istraživanja, koncentracije M-Tg mogu se smatrati pouzdanima i odgovaraju realnim rezultatima. Mjerenje anti-Tg korisno je za individualnu procjenu razine Tg u krvi u kliničkom praćenju poremećaja funkcije štitnjače i u praćenju bolesnika s operiranim diferenciranim karcinomom štitnjače. Međutim, za sada nema podataka o opravdanosti mjerenja anti-Tg zajedno s mjerenjem Tg za procjenu statusa unosa joda u određenoj populaciji. Nadalje, mjerenje anti-Tg iz DBS tehnički je zahtjevno, a troškovi mjerenja u istraživanjima na velikom broju uzoraka su visoki (74).

Niže koncentracije ispitivanih parametara funkcije štitnjače u dojilja (M-T4, M-TSH i M-Tg) upućuju na usporeniji metabolizam hormona štitnjače u odnosu na žene reproduktivne dobi i trudnice, posljedično tomu manje su i potrebe štitnjače za jodom (75). Navedeno najvjerojatnije odgovara fiziološkoj prilagodbi štitnjače tijekom dojenja kao odgovor na povećane potrebe za jodom u dojenčadi (55,58). S druge strane, izmjerene koncentracije Tg u novorođenčadi i dojenčadi s medijanom 26 μg/L bile su veće od medijana u školske djece s područja grada Zagreba (13,0 μg/L) (70), što bi moglo odgovarati povećanim potrebama za jodom u toj životnoj dobi u odnosu na školsku djecu (54). Slični rezultati dobiveni su u ostalim istraživanjima, koji navedeno objašnjavaju manjim volumenom štitnjače, a time i manjim kapacitetom štitnjače za nakupljanje joda (55, 58).

U našem istraživanju nađene su značajne pozitivne korelacije između majčinih M-TSH, M-T4 i M-Tg s koncentracijama TSH, T4 i Tg u novorođenčadi i dojenčadi (Tablica 20.).

Slične rezultate doboli su Pal i suradnici odnosno pozitivnu korelaciju majčinih i dojenačkih parametara funkcije štitnjače. U njihovu istraživanju nađena je jaka pozitivna korelacija između dojenačkog i majčinog TSH i T4 u skupini dojilja u kojih su izmjerene koncentracije joda u urinu bile < 100 μg/L te su došli do zaključka da funkcija štitnjače u dojenčadi ovisi o hormonalnom statusu majke i o njezinu prehrambenom statusu joda pri nižim koncentracijama joda u majčinu urinu (92).

7. ZAKLJUČCI

1. Rezultati provedenog istraživanja potvrđuju hipotezu rada da model univerzalne jodne profilakse kakav postoji u Hrvatskoj omogućuje optimalan unos joda u dojilja i dojenčadi prema preporukama WHO/UNICEF/ICCIDD.

2. Model univerzalne jodne profilakse u Hrvatskoj omogućuje opskrbu dostatnom količinom joda za održavanje uredne funkcije štitnjače u dojilja i dojenčadi.

3. U žena su za vrijeme laktacije nađene niže koncentracije M-T4 u krvi, moguće kao odraz sporijeg metabolizma unutar štitnjače koji je rezultat fiziološke prilagodbe, uz uvjet da majke žive u području s dostatnim unosom joda.

4. U istraživanju su nađene niže koncentracije M-TSH u krvi, ali unutar normalnog raspona što bi moglo odgovarati fiziološkoj adaptaciji štitnjače za vrijeme laktacije.

5. U dojilja niže koncentracije tireoglobulina u krvi, a veće u novorođenčadi i dojenčadi u odnosu na koncentracije u školske djece, mogu upućivati na fiziološku adaptaciju štitnjače dojilja i dojenčadi kao odgovor na povećane metaboličke zahtjeve štitnjače dojenčadi.

6. U istraživanju nije nađeno značajnih povezanosti između koncentracije tireoglobulina i koncentracija joda u urinu dojilja i u urinu novorođenčadi i dojenčadi te koncentracije joda u majčinu mlijeku.

7. Nije nađena značajna povezanost između nutritivnih čimbenika i uzimanja vitamina i minerala koji sadrže jod i koncentracije joda u urinu dojilja, novorođenčadi i dojenčadi te koncentracije joda u majčinu mlijeku.

8. Nađena je pozitivna povezanost između izmjerenih koncentracija joda u urinu novorođenčadi i dojenčadi i koncentracije joda u majčinu mlijeku.

9. Vrijednost medijana koncentracije joda u majčinu mlijeku vjerodostojniji je biološki marker stanja unosa joda u dojilja od izmjerene koncentracije joda u urinu.

10. Medijan koncentracije joda u urinu dojilja ne bi se trebao koristiti kao jedini kriterij za procjenu stanja unosa joda u toj populacijskoj skupini.

8. KRATAK SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Uvod: Dojilje i dojenčad imaju povećane zahtjeve za unos joda pa su pod rizikom nedostatnog unosa joda.

Cilj rada: Cilj istraživanja bio je ispitati unos joda i funkciju štitnjače u dojilja i njihove dojenčadi.

Metode: Istraživanje je obuhvatilo 116 dojilja i 116 novorođenčadi i dojenčadi s područja Grada Zagreba, koji su tvorili parove. U svih ispitanika izmjerena je koncentracija joda u urinu (UIC) i parametri funkcije štitnjače (TSH, T4, Tg) iz krvi, dok je u dojilja dodatno određena koncentracija joda u majčinu mlijeku (BMIC). Dodatno su prikupljeni podatci o unosu hrane koja sadrži jod i sol.

Rezultati: Prema rezultatima istraživanja 99,2 % dojilja koristilo je jodiranu kuhinjsku sol, a 12,9 % vitamine i minerale s jodom u trenutku ispitivanja. Medijan (IQR) UIC iznosio je u dojilja 84, 5 μg/L (26,0 – 149,7 μg/L), a u dojenčadi 231,0 μg/L (153,0-351,5 μg/L). Medijan (IQR) BMIC iznosio je 122 μg/L (88,0 – 184,0 μg/L). Nađena je statistički značajna pozitivna korelacija između BMIC i UIC u novorođenčadi i dojenčadi ($p < 0.001$). Također je utvrđena pozitivna povezanost parametara funkcije štitnjače u dojilja i novorođenčadi i dojenčadi.

Zaključak: Ovo je prvo istraživanje u Hrvatskoj koje pokazuje da je mjerenje BMIC pouzdan pokazatelj unosa joda u dojilja i da predviđa unos joda u dojenčadi. Istraživanje potvrđuje da program univerzalnog jodiranja soli s 25 mg KI/kg soli u Hrvatskoj osigurava dostatan unos joda u dojilja i dojenčadi.

Ključne riječi: dojenje, dojenčad, tireoglobulin, hormoni štitnjače, koncentracija joda u majčinom mlijeku, koncentracija joda u urinu.

9. KRATAK SADRŽAJ I NASLOV DOKTORSKOG RADA NA ENGLESKOM JEZIKU

Marina Prpić, MD: Iodine status and thyroid function in lactating women and infants - survey in the City of Zagreb

Background: Lactating women (LW) and infants have high dietary iodine requirements and they are at risk for iodine deficiency.

Aims: The aim is to assess iodine status and thyroid function in LW and their breastfed infants in Zagreb, Croatia.

Methods: The study included 116 LW and 166 breastfed infant pairs from the City of Zagreb. Urinary iodine concentration (UIC) and thyroid function parameters (TSH, T4, Tg) from the blood were measured in all subjects, while iodine concentration in breast milk (BMIC) was additionally determined in LW. Additionally, data on the intake of foods containing iodine and salt were collected.

Results: Survey analysis indicated that 99,2% of the LW used iodized salt in household and 12,9% used iodine containing vitamin and mineral supplements at the time of the research.
The median (IQR) of UIC was 84, 5 μg/L (26,0-149,7 μg/L) in LW and 231,2 μg/L (153,0-351,5 μg/L) in infants, whereas BMIC was 122 μg/L (88,0- 184,0 μg/L).
A statistically significant positive correlation between BMIC and infants UIC ($p < 0.001$) as well as between LW and the infants' thyroid function parameters were observed.
Conclusion: This is the first study in Croatia demonstrating that BMIC is a reliable biomarker of iodine status during lactation and could predicts iodine intake in infants.
The study confirms that mandatory salt iodization with 25 mg KI/ kg of salt in Croatia ensures sufficient dietary iodine for LW and optimal iodine nutrition for breastfed infants through breast milk.
Key words: breast feeding, infants, thyroglobulin, thyroid hormones, breast milk iodine concentration, urinary iodine concentration.

10. POPIS LITERATURE

1. World Health O. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed ed. Geneva: World Health Organization; 2007. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43781

2. European Commission, Scientific Committee on Food (EC SCF). Opinion of the Scientific. 2003. Dostupno na: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out171_en.pdf

3. Pennington JAT, Schoen SA, Salmon GD, Young B, Johnson RD, Marts RW. Composition of Core Foods of the U.S. Food Supply, 1982-1991: I. Sodium, Phosphorus, and Potassium. Journal of Food Composition and Analysis. 1995;8(2):91-128.

4. Haldimann M, Alt A, Blanc A, Blondeau K. Iodine content of food groups. Journal of food composition and analysis: an official publication of the United Nations University, International Network of Food Data Systems. 2005;18(6):461-71.

5. Butler E.C.V. (1998) Iodine. In: Geochemistry. Encyclopedia of Earth Science. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/1-4020-4496-8_167.

6. Fuge R. (2013) Soils and Iodine Deficiency. In: Selinus O. (eds) Essentials of Medical Geology. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4375-5_17.

7. Teas J, Pino S, Critchley A, Braverman LE. Variability of iodine content in common commercially available edible seaweeds. Thyroid. 2004;14(10):836-41.

8. Andersen S, Pedersen KM, Iversen F, Terpling S, Gustenhoff P, Petersen SB, et al. Naturally occurring iodine in humic substances in drinking water in Denmark is bioavailable and determines population iodine intake. British Journal of Nutrition. 2008;99(2):319-25.

9. Pearce EN, Pino S, He X, Bazrafshan HR, Lee SL, Braverman LE. Sources of dietary iodine: bread, cows' milk, and infant formula in the Boston area. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(7):3421-4.

10. World Health O, Aburto NJ, Abudou M, Candeias V, Wu T. Effect and safety of salt iodization to prevent iodine deficiency disorders: a systematic review with meta-analyses. Geneva: World Health Organization; 2014 2014.

11. Rana R, Raghuvanshi RS. Effect of different cooking methods on iodine losses. J Food Sci Technol. 2013;50(6):1212-6.

12. Gregory CO, Serdula MK, Sullivan KM. Use of supplements with and without iodine in women of childbearing age in the United States. Thyroid. 2009;19(9):1019-20.
13. Panel EN. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. EFSA J. 2014; 12(5):3660. doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3660.
14. Institute of Medicine Panel on M. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US), 2001.
15. Combet E, Lean ME. Validation of a short food frequency questionnaire specific for iodine in U.K. females of childbearing age. J Hum Nutr Diet. 2014;27(6):599-605.
16. Rasmussen LB, Ovesen L, Bülow I, Jørgensen T, Knudsen N, Laurberg P, et al. Evaluation of a semi-quantitative food frequency questionnaire to estimate iodine intake. Eur J Clin Nutr. 2001;55(4):287-92.
17. Verkaik-Kloosterman J, van 't Veer P, Ocké MC. Simulation model accurately estimates total dietary iodine intake. J Nutr. 2009;139(7):1419-25.
18. Murray CW, Egan SK, Kim H, Beru N, Bolger PM. US Food and Drug Administration's Total Diet Study: dietary intake of perchlorate and iodine. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2008;18(6):571-80.
19. Zimmermann MB. Iodine deficiency. Endocr Rev. 2009;30(4):376-408.
20. Jahreis G, Hausmann W, Kiessling G, Franke K, Leiterer M. Bioavailability of iodine from normal diets rich in dairy products--results of balance studies in women. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001;109(3):163-7.
21. Michalke B, Schramel P, Witte H. Iodine speciation in human serum by reversed-phase liquid chromatography-ICP-mass spectrometry. Biol Trace Elem Res. 2000;78(1-3):81-91.
22. Kogai T, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. Pharmacology & therapeutics. 2012;135(3):355-70.
23. Untoro J, Mangasaryan N, de Benoist B, Darnton-Hill I. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations. Public Health Nutr. 2007;10(12a):1527-9.
24. Azizi F, Smyth P. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70(5):803-9.
25. Kirk AB, Dyke JV, Martin CF, Dasgupta PK. Temporal patterns in perchlorate, thiocyanate, and iodide excretion in human milk. Environ Health Perspect. 2007;115(2):182-6.

26. Semba RD, Delange F. Iodine in human milk: perspectives for infant health. Nutr Rev. 2001;59(8 Pt 1):269-78.
27. Costeira MJ, Oliveira P, Ares S, de Escobar GM, Palha JA. Iodine status of pregnant women and their progeny in the Minho Region of Portugal. Thyroid. 2009;19(2):157-63.
28. Andersen SL, Møller M, Laurberg P. Iodine concentrations in milk and in urine during breastfeeding are differently affected by maternal fluid intake. Thyroid. 2014;24(4):764-72.
29. Laurberg P, Nøhr SB, Pedersen KM, Fuglsang E. Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(1):181-7.
30. Mnatsakanian A, Al Khalili Y. Anatomy, Head and Neck, Thyroid Muscles. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541063/
31. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
32. Jukić T, Punda M, Franceschi M, Staničić J, Granić R, Kusić Z. AMIODARON I FUNKCIJA ŠTITNJAČE. Liječnički vjesnik [Internet]. 2015 [pristupljeno 15.01.2021.];137(5-6):0-0. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/172706
33. Solter, M. Bolesti štitnjače – klinička tireoidologija, Zagreb: Medicinska naklada, 2007.
34. Di Jeso B, Arvan P. Thyroglobulin From Molecular and Cellular Biology to Clinical Endocrinology. Endocrine reviews. 2016;37(1):2-36.
35. Dohán O, Carrasco N. Advances in Na(+)/I(-) symporter (NIS) research in the thyroid and beyond. Mol Cell Endocrinol. 2003;213(1):59-70.
36. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of Thyroid Hormone. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. January 1, 2017.
37. Davis PJ, Davis FB, Mousa SA, Luidens MK, Lin HY. Membrane receptor for thyroid hormone: physiologic and pharmacologic implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011;51:99-115.
38. Dostupno na: https://www.straighthealthcare.com/hypothalamic-pituitary-thyroid-axis-illustration.html.
39. Mariotti S, Beck-Peccoz P. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. August 14, 2016.

40. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe Mdel C, Escobar del Rey F, Berbel P, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. J Clin Invest. 2003;111(7):1073-82.
41. Zimmermann MB, Andersson M. Prevalence of iodine deficiency in Europe in 2010. Ann Endocrinol (Paris). 2011;72(2):164-6.
42. Dostupno na: https://www.ign.org/cm_data/2019_IGN_Annual_Report_051820.pdf
43. König F, Andersson M, Hotz K, Aeberli I, Zimmermann MB. Ten repeat collections for urinary iodine from spot samples or 24-hour samples are needed to reliably estimate individual iodine status in women. J Nutr. 2011;141(11):2049-54.
44. Vidranski V, Franceschi M, Krilić D, Jukić T, Mihaljević I, Kusić Z. Analytical evaluation of the new Seal Autoanalyzer 3 High Resolution for urinary iodine determination. Biochemia medica. 2019;29(2):020711.
45. Pino S, Fang SL, Braverman LE. Ammonium persulfate: a new and safe method for measuring urinary iodine by ammonium persulfate oxidation. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1998;106 Suppl 3:S22-7.
46. Wawschinek O, Eber O, Petek W, Wakonig P, Gürakar A. Bestimmung der Harnjod-ausscheidung mittels einer modifizierten Cer-Arsenit-Methode. 144071.
47. Zimmermann M, Saad A, Hess S, Torresani T, Chaouki N. Thyroid ultrasound compared with World Health Organization 1960 and 1994 palpation criteria for determination of goiter prevalence in regions of mild and severe iodine deficiency. Eur J Endocrinol. 2000;143(6):727-31.
48. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, De Benoist B, Delange F, Braverman LE, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. Am J Clin Nutr. 2004;79(2):231-7.
49. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. Dtsch Med Wochenschr. 1981;106(41):1338-40.
50. Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. Nutr Rev. 2012;70(10):553-70.
51. Delange F, Camus M, Ermans AM. Circulating thyroid hormones in endemic goiter. J Clin Endocrinol Metab. 1972;34(5):891-5.

52. Moulopoulos DS, Koutras DA, Mantzos J, Souvatzoglou A, Piperingos GD, Karaiskos KS, et al. The relation of serum T4 and TSH with the urinary iodine excretion. J Endocrinol Invest. 1988;11(6):437-9.
53. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. Horm Res. 1997;48(2):51-61.
54. Ma ZF, Skeaff SA. Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review. Thyroid. 2014;24(8):1195-209.
55. Farebrother J, Zimmermann MB, Assey V, Castro MC, Cherkaoui M, Fingerhut R, et al. Thyroglobulin Is Markedly Elevated in 6- to 24-Month-Old Infants at Both Low and High Iodine Intakes and Suggests a Narrow Optimal Iodine Intake Range. Thyroid. 2019;29(2):268-77.
56. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, De Benoist B, Delange F, Braverman LE, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. Am J Clin Nutr. 2004;79(2):231-7.
57. Dror DK, Allen LH. Iodine in Human Milk: A Systematic Review. Adv Nutr. 2018;9(suppl_1):347s-57s.
58. Dold S, Zimmermann MB, Aboussad A, Cherkaoui M, Jia Q, Jukic T, et al. Breast Milk Iodine Concentration Is a More Accurate Biomarker of Iodine Status Than Urinary Iodine Concentration in Exclusively Breastfeeding Women. J Nutr. 2017;147(4):528-37.
59. Dold S, Baumgartner J, Zeder C, Krzystek A, Osei J, Haldimann M, et al. Optimization of a New Mass Spectrometry Method for Measurement of Breast Milk Iodine Concentrations and an Assessment of the Effect of Analytic Method and Timing of Within-Feed Sample Collection on Breast Milk Iodine Concentrations. Thyroid. 2016;26(2):287-95.
60. Dorey CM, Zimmermann MB. Reference values for spot urinary iodine concentrations in iodine-sufficient newborns using a new pad collection method. Thyroid. 2008;18(3):347-52.
61. Andersen S, Karmisholt J, Pedersen KM, Laurberg P. Reliability of studies of iodine intake and recommendations for number of samples in groups and in individuals. Br J Nutr. 2008;99(4):813-8.
62. Delange F, Bürgi H, Chen ZP, Dunn JT. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs. Thyroid. 2002;12(10):915-24.
63. Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. History of U.S. iodine fortification and supplementation. Nutrients. 2012;4(11):1740-6.

64. Kusić Z, Jukić T. History of endemic goiter in Croatia: from severe iodine deficiency to iodine sufficiency. Coll Antropol. 2005;29(1):9-16.

65. Dold S, Zimmermann MB, Jukic T, Kusic Z, Jia Q, Sang Z, et al. Universal Salt Iodization Provides Sufficient Dietary Iodine to Achieve Adequate Iodine Nutrition during the First 1000 Days: A Cross-Sectional Multicenter Study. J Nutr. 2018;148(4):587-98.

66. Dostupno na: https://data.unicef.org/topic/nutrition/iodine/

67. Dostupno na: https://fortificationdata.org/list-of-countries-for-the-food-fortification-dashboard/

68. Dostupno na: https://www.ign.org/cm_data/Global-Scorecard-2020-3-June-2020.pdf

69. Dostupno na: https://www.ign.org/cm_data/IGN_Global_Scorecard_AllPop_and_PW_May2017.pdf

70. Jukić T, Zimmermann MB, Granić R, Prpić M, Krilić D, Juresa V, et al. SUFFICIENT IODINE INTAKE IN SCHOOLCHILDREN FROM THE ZAGREB AREA: ASSESSMENT WITH DRIED BLOD SPOT THYROGLOBULIN AS A NEW FUNCTIONAL BIOMARKER FOR IODINE DEFICIENCY. Acta Clin Croat. 2015;54(4):424-31.

71. Kusić Z, Jukić T, Rogan SA, et al. Current status of iodine intake in Croatia--the results of 2009 survey. Coll Antropol. 2012;36(1):123-128.

72. Jaksić J, Dumić M, Filipović B, Ille J, Cvijetić M, Gjurić G. Thyroid diseases in a school population with thyromegaly. Arch Dis Child. 1994 Feb;70(2):103-6.

73. Vučinić M, Kušec V, Dundović S, Ille J, Dumić M. The effect of 17 years of increased salt iodization on the prevalence and nature of goiter in Croatian schoolchildren. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018 Sep 25;31(9):995-1000.

74. Stinca S, Andersson M, Erhardt J, Zimmermann MB. Development and Validation of a New Low-Cost Enzyme-Linked Immunoassay for Serum and Dried Blood Spot Thyroglobulin. Thyroid. 2015;25(12):1297-305.

75. Stinca S, Andersson M, Weibel S, Herter-Aeberli I, Fingerhut R, Gowachirapant S, et al. Dried Blood Spot Thyroglobulin as a Biomarker of Iodine Status in Pregnant Women. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(1):23-32.

76. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. Public Health Nutr. 2007;10(12a):1606-11.

77. Andersson M, Aeberli I, Wüst N, Piacenza AM, Bucher T, Henschen I, et al. The Swiss iodized salt program provides adequate iodine for school children and pregnant women, but weaning infants not receiving iodine-containing complementary foods as well as their mothers are iodine deficient. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):5217-24.
78. Dold S, Zimmermann MB, Baumgartner J, Davaz T, Galetti V, Braegger C, et al. A dose-response crossover iodine balance study to determine iodine requirements in early infancy. Am J Clin Nutr. 2016;104(3):620-8.
79. Fisher W, Wang J, George NI, Gearhart JM, McLanahan ED. Dietary Iodine Sufficiency and Moderate Insufficiency in the Lactating Mother and Nursing Infant: A Computational Perspective. PloS one. 2016;11(3):e0149300-e.
80. Dorea JG. Iodine nutrition and breast feeding. J Trace Elem Med Biol. 2002;16(4):207-20.
81. Chen Y, Gao M, Bai Y, Hao Y, Chen W, Cui T, et al. Variation of iodine concentration in breast milk and urine in exclusively breastfeeding women and their infants during the first 24 wk after childbirth. Nutrition. 2020;71:110599.
82. Mulrine HM, Skeaff SA, Ferguson EL, Gray AR, Valeix P. Breast-milk iodine concentration declines over the first 6 mo postpartum in iodine-deficient women. Am J Clin Nutr. 2010;92(4):849-56.
83. Leung AM, Pearce EN, Hamilton T, He X, Pino S, Merewood A, et al. Colostrum iodine and perchlorate concentrations in Boston-area women: a cross-sectional study. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70(2):326-30.
84. Leung AM, Braverman LE, He X, Schuller KE, Roussilhes A, Jahreis KA, et al. Environmental perchlorate and thiocyanate exposures and infant serum thyroid function. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2012;22(9):938-43.
85. Chierici R, Saccomandi D, Vigi V. Dietary supplements for the lactating mother: influence on the trace element content of milk. Acta Paediatr Suppl. 1999;88(430):7-13.
86. Gordon JH, Leung AM, Hale AR, Pearce EN, Braverman LE, He X, et al. No difference in urinary iodine concentrations between Boston-area breastfed and formula-fed infants. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2014;24(8):1309-13.
87. Stinca S, Andersson M, Herter-Aeberli I, Chabaa L, Cherkaoui M, El Ansari N, et al. Moderate-to-Severe Iodine Deficiency in the "First 1000 Days" Causes More Thyroid Hypofunction in Infants Than in Pregnant or Lactating Women. J Nutr. 2017;147(4):589-95.

88. Delange F, Dunn J. Iodine deficiency. In: Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD, editors. The thyroid: a fundamental and clinical text. 9th ed.Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 264–87.
89. Segni M. Disorders of the Thyroid Gland in Infancy, Childhood and Adolescence. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.March 18, 2017.
90. Iwatani Y, Amino N, Tanizawa O, Mori H, Kawashima M, Yabu Y, et al. Decrease of free thyroxin in serum of lactating women. Clin Chem. 1987;33(7):1217-9.
91. Stuebe AM, Meltzer-Brody S, Pearson B, Pedersen C, Grewen K. Maternal neuroendocrine serum levels in exclusively breastfeeding mothers. Breastfeed Med. 2015;10(4):197-202.
92. Pal N, Samanta SK, Chakraborty A, Chandra NK, Chandra AK. Interrelationship between iodine nutritional status of lactating mothers and their absolutely breast-fed infants in coastal districts of Gangetic West Bengal in India. Eur J Pediatr. 2018;177(1):39-45.

11. KRATKI ŽIVOTOPIS

MARINA PRPIĆ, rođena je 15. siječnja 1980. u Senju, gdje završava osnovnu i srednju školu. Od 1998. do 2004. studira na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Pripravnički staž obavlja od 2004. do kraja 2005. godine u KB Dubrava i u Domu zdravlja Senj te u prosincu 2005. godine polaže ispit za doktora medicine. Potom se početkom 2006. godine zapošljava u Zavodu za hitnu medicinu Senj gdje radi do 2009. godine. U veljači 2009. godine započinje specijalizaciju iz nuklearne medicine u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC Sestre milosrdnice, koju završava polaganjem specijalističkog ispita 2014. godine. Od početka 2018. godine zaposlena je na Zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, KBC Zagreb.

Godine 2014. upisuje poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Sudjeluje na istraživačkom projektu Hrvatske zaklade za znanost „Istraživanje unosa joda u trudnoći i djetinjstvu u svjetlu nacionalne strategije prevencije poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda“, čiji je voditelj akademik Zvonko Kusić.

Sudjeluje kao član tima na međunarodnom projektu u suradnji s International Atomic Energy Agency (IAEA) Implementing IQ Single Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging System in Routine Practice do 2018. godine, pod vodstvom prof.dr.sc. Maje Franceschi.

U Beču, 2015. godine polaže ispit Europskog društva za nuklearnu medicinu (The European Board of Nuclear Medicine examination) te dobiva Certificate of Fellowship of the European Board of Nuclear Medicine (FEBNM).

Međunarodno se usavršava i educira u području nuklearne medicine u Sveučilišnoj bolnici Mount Sinai u New Yorku gdje boravi 2015. godine, a u sklopu međunarodnog IAEA projekta Implementing Gallium-68 Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging boravi u Sveučilišnoj bolnici University College Hospital (UCLH) u Londonu 2019. godine.

Iskustvo iz nuklearne medicine stječe i pohađanjem međunarodnih škola nuklearne medicine u organizaciji Europskog društva za nuklearnu medicinu (EANM, ESMIT).

Osim svakodnevnog dijagnostičkog rada iz područja nuklearne medicine, suradnik je u izvođenju dodiplomske nastave za studente medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u

Zagrebu na hrvatskom i engleskom jeziku te u izvođenju nastave na poslijediplomskom specijalističkom studiju iz nuklearne medicine.

Aktivno sudjeluje na međunarodnim i nacionalnim kongresima i simpozijima u organizaciji Europskog društva za nuklearnu medicinu (EANM) i Hrvatskog društva za nuklearnu medicinu. Član je Hrvatskog društva za nuklearnu medicinu i Europskog društva za nuklearnu medicinu (EANM).