



Pojavnost in izraženost Hashimotovega tiroiditisa med epidemijo covid-19

Incidence and expression of Hashimoto's thyroiditis during covid-19 epidemic

Tim Medved,¹ Nastja Medle,¹ Katja Zaletel,^{1,2} Katica Bajuk Studen,^{1,2} Simona Gaberšček^{1,2}

Izvleček

Izhodišča: SARS-CoV-2, ki povzroča bolezen covid-19, vstopa v celice preko receptorja za angiotenzin konvertazo 2, ki je izražen tudi v ščitnici. Pri okužbi s SARS-CoV-2 se močno odzove imunski sistem, kar bi lahko vplivalo na pojavnost in izraženost avtoimunskih bolezni pri genetsko dovzetnih posameznikih. Zato smo želeli raziskati vpliv epidemije covid-19 na pojavnost in izraženost Hashimotovega tiroiditisa (HT), ki je najpogostejša avtoimunska bolezen ščitnice.

Metode: V retrospektivno klinično raziskavo smo zajeli podatke iz zdravstvene dokumentacije 4.844 bolnikov, ki so bili prvič pregledani v Ambulanti za bolezni ščitnice na Kliniki za nuklearno medicino UKC Ljubljana v obdobju 11 mesecev pred epidemijo covid-19, in 4.084 bolnikov, ki so bili pregledani v 11 mesecih med epidemijo covid-19. Po opravljenem kliničnem pregledu, ultrazvočnem pregledu ščitnice in laboratorijskih meritvah so specialisti za bolezni ščitnice postavili diagnozo ščitnične bolezni. Podatke smo statistično analizirali z Mann-Whitneyevim testom U in s testom χ^2 .

Rezultati: Med epidemijo covid-19 smo ugotovili statistično značilno večjo pojavnost hipotirotičnega HT ($p=0,037$) in HT brez protiteles ($p=0,022$), ne pa tudi hipertirotičnega HT ($p=0,673$) in evtirotičnega HT ($p=0,653$). Med epidemijo so imeli hipotirotični bolniki višjo koncentracijo tirotropina ($p=0,001$), hipertirotični bolniki pa višjo koncentracijo prostega tiroksina ($p=0,002$) kot pred njo.

Zaključek: Med epidemijo covid-19 se je povečala pojavnost hipotirotičnega HT in HT brez protiteles. Hipotiroza in hipertiroza zaradi HT sta bili med epidemijo bolj izraženi kot pred njo.

Abstract

Background: SARS-CoV-2, causing coronavirus disease covid-19, enters cells via the angiotensin-converting enzyme 2 receptor, which is also expressed in the thyroid gland. When infected with SARS-CoV-2, the immune system reacts strongly, which could affect the incidence and expression of autoimmune diseases in genetically susceptible individuals. Therefore,

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

² Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Simona Gaberšček, e: simona.gaberscek@gmail.com

Ključne besede: ščitnica; Hashimotov tiroiditis; SARS-CoV-2; covid-19; epidemija

Key words: thyroid, Hashimoto's thyroiditis; SARS-CoV-2; covid-19; epidemic

Prispelo / Received: 13. 9. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 9. 1. 2024

Citirajte kot/Cite as: Medved T, Medle N, Zaletel K, Bajuk Studen K, Gaberšček S. Pojavnost in izraženost Hashimotovega tiroiditisa med epidemijo covid-19. Zdrav Vestn. 2024;93(3–4):98–105. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3497>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

we wanted to investigate the impact of the covid-19 epidemic on the incidence and expression of Hashimoto's thyroiditis (HT), the most common autoimmune thyroid disease.

Methods: In a retrospective clinical study, we included data from the medical records of 4,844 patients who were examined for the first time in their lives in the Outpatient Department for Thyroid Diseases at the Department of Nuclear Medicine at the UMC Ljubljana in the eleven months before covid-19 and 4,094 patients who were examined in the eleven months during covid-19. The thyroid disease specialists diagnosed a thyroid disease based on clinical examination, thyroid ultrasound, and laboratory measurements. The data were statistically analysed using the Mann-Whitney U test and the χ^2 test.

Results: During the covid-19 epidemic, we found a statistically significant higher incidence of hypothyroid HT and HT without antibodies, but not hypothyroid HT and euthyroid HT ($p=0.037$, $p=0.022$, $p=0.673$, and $p=0.653$, respectively). During the epidemic, hypothyroid patients had a higher concentration of thyrotropin, while hyperthyroid patients had a higher concentration of free thyroxine than before it ($p=0.001$ and $p=0.002$, respectively).

Conclusion: During the covid-19 epidemic, the incidence of hypothyroid HT and HT without antibodies increased, most likely due to the impact of SARS-CoV-2 on the immune system. Hypothyroidism and hyperthyroidism due to HT were more pronounced during the epidemic than before it, probably due to the later recognition of the disease during this period, but also possibly due to the action of SARS-CoV-2 as a trigger and accelerator of the development of autoimmune thyroid disease.

1 Uvod

Koronavirusno bolezen 19 (*angl.* coronavirus disease 2019, covid-19) povzroča virus SARS-CoV-2 (*angl.* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Poteka lahko brez simptomov oz. z blagimi simptomi prizadetosti zgornjih dihal, nekateri bolniki pa zaradi prizadetosti spodnjih dihal potrebujejo hospitalizacijo (1). Prve primere bolezni so odkrili konec leta 2019 na Kitajskem, marca 2020 pa je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) razglasila pandemijo covida-19 (2).

V Sloveniji smo prvi primer okužbe dokumentirali 4. marca 2020, med aprilom 2020 in 28. februarjem 2021 pa potrdili 189.883 primerov okužbe s SARS-CoV-2 (3). Uvedenih je bilo veliko ukrepov, ki so omejevali druženje ljudi. Večino ukrepov, vključno z nošenjem mask, so med majem in septembrom 2020 prehodno ukinili in jih nato zaradi porasta števila okužb ponovno uveljavili. Cepljenje proti SARS-Cov-2 se je v Sloveniji začelo 27. decembra 2020. Do 28. februarja 2021 je bilo z vsaj enim odmerkom cepljenih 125.177 starejših prebivalcev in zdravstvenih delavcev. V letu 2020 sta v Sloveniji krožili predvsem prvotna in alfa različica virusa, februarja 2021 pa so se pojavili prvi primeri različice beta (4,5).

SARS-CoV-2 je virus iz družine koronavirusov, za katere je značilno, da povzročajo zlasti bolezen dihalnega, prebavnega in živčnega sistema (1). Virus je zelo nalezljiv in se širi kapljično in aerogeno, lahko pa tudi kontaktno (6). V ovojnici tega RNA virusa je beljakovina bodice S, ki se veže na receptor za angiotenzin konvertazo 2 (*angl.* angiotensin-converting enzyme 2,

ACE2) na površini epitelnih celic. Izraženost receptorjev ACE2 je največja v tankem črevesju, testisih, srcu, ščitnici, ledvicah in pljučih, zato naj bi bili bolj dovzetni za okužbo s SARS-CoV-2 (7). Po okužbi se aktivira imunski sistem, ki se odzove s sproščanjem pro-vnetnih citokinov (8).

Hashimotov tiroiditis (HT) je avtoimunska bolezen ščitnice, za katero je značilen postopen propad ščitničnega tkiva in razrast veziva (9). Poteka lahko s prehodno hipertirozo zaradi poškodbe foliklov in izplavljanja ščitničnih hormonov, čemur sledi različno dolgo obdobje evtiroze. Običajno pa se zaključi s trajno hipotirozo. Pogosteje pa začetni subklinični hipotirozi sledi klinična hipotiroza. Bolniki s HT imajo zvišano serumsko koncentracijo protiteles proti ščitnični peroksidazi (antiTPO) in/ali proti tiroglobulinu (antiTG). Ultrazvočno je žleza hipoehogene strukture (9). HT brez protiteles je posebna oblika bolezni, pri kateri bolniki nimajo zvišane koncentracije protiteles antiTPO in/ali antiTG, imajo pa hipoehogeni ultrazvočni vzorec in pogosto tudi moteno delovanje ščitnice. Pojavnost HT v Sloveniji se je v letih 2011–2014 gibala med 1.761 in 2.033 primerov na 1.000.000 prebivalcev. Bolezen je 5–10-krat pogostejša pri ženskah kot pri moških (10).

SARS-CoV-2 prehaja v ščitnico preko receptorjev ACE2, ki so v žlezi izraženi celo bolj kot v pljučnem parenhimu, zato je ščitnica verjetno prav tako izpostavljena okužbi s SARS-CoV-2. Poleg neposrednega učinka pa bi lahko virus k pojavu ščitnične bolezni prispeval tudi preko imunsko pogojenega vnetja

(11,12). Domnevajo, da bi pri genetsko dovzetnih osebah okužba s SARS-CoV-2 lahko sprožila ali poslabšala avtoimunske bolezni ščitnice. Možni mehanizmi so hiperstimulacija imunskega sistema, molekulska mimi-krija, virusni in bakterijski superantigeni in T-celični odziv nanje ter limfocitna apoptoza, ki ji sledi razvoj avtoreaktivnih limfocitov (8,13). Epitop virusa bi lahko aktiviral poliklonsko T-celico, ki napade antigene na tirocitu. To se lahko zgodi pozno po okužbi, zato je težko povezati nastanek HT izključno z virusom (14).

Zaradi majhnega števila sistematičnih kliničnih raziskav o pojavnosti in izraženosti ščitničnih bolezni med epidemijo covid-19 in zaradi domnev, da lahko SARS-CoV-2 sproži avtoimunske bolezni ščitnice, smo z našo raziskavo želeli potrditi/ovreči hipotezo, da sta pojavnost in izraženost HT med epidemijo covid-19 večji kot pred njo.

2 Metode

2.1 Zasnova raziskave

Raziskava je bila retrospektivna in klinična. Izvajali smo jo na Oddelku za bolezni ščitnice na Kliniki za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL). V raziskavo smo vključili podatke vseh bolnikov, ki so bili prvič pregledani v Ambulanti za bolezni ščitnice na Kliniki za nuklearno medicino UKCL med 1. 4. 2019 in 29. 2. 2020 (obdobje pred epidemijo covid-19) ter med 1. 4. 2020 in 28. 2. 2021 (obdobje med epidemijo covid-19). V raziskavo nismo vključili podatkov bolnikov, ki so prišli na pregled ponovno. V našo ambulanto že več desetletij prihajajo bolniki s področja, ki zajema približno 1.000.000 prebivalcev in ustreza polovici prebivalstva Slovenije, iz druge polovice Slovenije pa bolniki obiskujejo ambulante v drugih zdravstvenih ustanovah. Število prebivalcev Slovenije se v opazovanem obdobju ni pomembno spremenilo, zato je ostalo področje zajemanja enako (15). Stabilno področje zajemanja omogoča, da iz števila novih primerov na 1.000.000 prebivalcev ugotavljamo pojavnost in izraženost bolezni v celotni slovenski populaciji (10). Bolnike s HT smo razdelili v štiri podskupine: a) hipotirotične, b) hipertirotične in c) evtirotične bolnike z zvišano koncentracijo protiteles antiTG in/ali antiTPO ter č) evtirotične ali hipotirotične bolnike, ki so imeli HT, a niso imeli zvišane koncentracije protiteles antiTG ali antiTPO. Za četrto skupino smo se odločili, ker se v literaturi HT običajno opredeljuje kot bolezen z zvišano koncentracijo protiteles, klinična praksa pa kaže, da obstaja tudi HT brez protiteles in z

ultrazvočnimi značilnostmi HT. Slednji HT smo ločili od prvih 3 skupin zaradi primerljivosti naše raziskave z ostalimi. Primerjali smo pojavnost in izraženost HT pred epidemijo covid-19 in med njo.

Podatke smo pridobili iz zdravstvene dokumentacije, ki je bila v papirni in elektronski obliki. Bolnike je obravnavalo 8 specialistov interne medicine, ki se ukvarjajo z boleznimi ščitnice. Obravnava je za vse bolnike potekala po ustaljenem postopku. Pridobili in analizirali smo podatke o starosti in spolu, o diagnozi bolezni ščitnice, ki je bila navedena v izvidu prvega pregleda, ne pa tudi anamnestičnih podatkov o prebolelem covidu-19 ali o cepljenju proti covidu-19, ker niso bili zanesljivi. Za ugotavljanje izraženosti ščitnične bolezni smo beležili laboratorijske vrednosti TSH, prostega T_4 (pT_4), prostega T_3 (pT_3), protiteles antiTPO in antiTG. Izračunali smo razmerje pT_4/pT_3 . Opravili smo ultrazvočni pregled ščitnice s sondo 7,5 MHz in ocenili ehogenost žleze.

2.2 Laboratorijske meritve

Serumsko koncentracijo TSH, pT_4 , pT_3 , antiTG in antiTPO smo merili s kemiluminiscentno imunometrično metodo s sistemom Advia Centaur XP Immunoassay (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Dublin, Irska). Območje normalnih vrednosti za TSH je bilo med 0,59 in 4,23 mIU/L, za pT_4 med 11,5 in 22,7 pmol/L, za pT_3 med 3,5 in 6,5 pmol/L, za antiTG pod 60 kIU/L in za antiTPO pod 60 kIU/L.

2.3 Statistične metode

Statistično analizo smo izvedli s programom Statistica software (StatSoft, Tulsa, ZDA). Pogostost pojavljanja različnih oblik HT smo primerjali s testom χ^2 . Za primerjavo vrednosti, ki niso bile razporejene normalno, smo uporabili Mann-Whitneyev test U. Vrednost $p < 0,05$ smo upoštevali kot statistično značilno razliko.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (soglasje številka 0120-489/2021/3 z dne 8. 12. 2021).

3 Rezultati

3.1 Starost in spol

V obdobju enajstih mesecev pred covidom-19 je bilo pregledanih 4.844 bolnikov, in sicer 1.139 moških (23,5 %) in 3.705 žensk (76,5 %), s povprečno starostjo $54 \pm 22,9$ leta, v 11 mesecih med covidom-19 pa 4.084 bolnikov, in sicer 1.042 moških (25,5 %) in 3.042 žensk

Tabela 1: Primerjava pojavnosti različnih oblik Hashimotovega tiroiditisa pred epidemijo covid-19 in med njo. Prikazujemo število in delež bolnikov v primerjavi s celotnim številom bolnikov.

Spremenljivka	Pred covidom-19	Med covidom-19	Vrednost P
Vsi bolniki [N]	4.844	4.084	/
HT – vsi [N, %]	1.992 (41,1 %)	1.763 (43,6 %)	0,054 ^a
Hipotirotični HT [N, %]	944 (19,5 %)	862 (21,3 %)	0,037^a
Hipertirotični HT [N, %]	103 (2,1 %)	80 (2 %)	0,673 ^a
Evtirotični HT [N, %]	726 (15 %)	592 (14,6 %)	0,653 ^a
HT brez protiteles [N, %]	219 (4,5 %)	229 (5,7 %)	0,022^a

Legenda: N – število bolnikov; HT – Hashimotov tiroiditis; ^a – test χ^2 .

(74,5 %), s povprečno starostjo 53,6±18,6 leta. Med obdobjema nismo ugotovili razlik v starosti ($p = 0,438$), je pa bil delež moških nekoliko večji med epidemijo covid-19 kot pred njo ($p = 0,030$).

3.2 Pojavnost Hashimotovega tiroiditisa

Iz Tabele 1 je razvidno, da se je v času epidemije covid-19 statistično značilno povečala pojavnost hipotirotičnega HT in HT brez protiteles.

3.3 Izraženost Hashimotovega tiroiditisa

3.3.1 Izraženost hipotirotičnega Hashimotovega tiroiditisa

Pri hipotirotičnih preiskovancih s HT (Tabela 2) je bila med epidemijo bolezen značilno bolj izražena kot pred epidemijo, kar se je zrcalilo v značilno višji koncentraciji TSH, višji koncentraciji pT_3 in nižjem razmerju pT_4/pT_3 .

Tabela 2: Izraženost hipotirotičnega Hashimotovega tiroiditisa pred epidemijo covid-19 in med njo.

Spremenljivka	Pred covidom-19	Med covidom-19	Vrednost P
Moški/ženske [N]	215/729	225/637	0,112 ^a
Starost [leta] povprečje ± SD	57,9 ± 18,7	56,6 ± 19,3	0,184 ^b
TSH [IU/L] mediana, razpon	6,86 (4,24–240,66)	6,93 (4,24–295,55)	0,001^b
pT_4 [pmol/L] mediana, razpon	12,6 (1,3–21,4)	12,7 (1,1–22,8)	0,505 ^b
pT_3 [pmol/L] mediana, razpon	4,5 (0,3–9,9)	4,6 (0,06–6,7)	0,005^b
pT_4/pT_3 mediana, razpon	2,8 (0,06–31,0)	2,7 (0,22–26,2)	0,031^b

Legenda: N – število bolnikov; SD – standardna deviacija; TSH – tirotropin; pT_4 – prosti tiroksin; pT_3 – prosti trijodtironin; pT_4/pT_3 – razmerje med prostim tiroksinom in prostim trijodtironinom; ^a – test χ^2 ; ^b – Mann-Whitneyev test U.

Tabela 3: Izraženost hipertirotičnega Hashimotovega tiroiditisa pred epidemijo covid-19 in med njo.

Spremenljivka	Pred covidom-19	Med covidom-19	Vrednost P
Moški/ženske [N]	16/87	13/67	0,944 ^a
Starost [leta] povprečje ± SD	48,9 ± 20	51,1 ± 18,4	0,375 ^b
TSH [IU/L] mediana, razpon	0,05 (0,005–0,58)	0,05 (0,008–0,54)	0,198 ^b
pT ₄ [pmol/L] mediana, razpon	18,2 (9,8–57,2)	19,3 (10,2–47,8)	0,002^b
pT ₃ [pmol/L] mediana, razpon	5,2 (3,1–25,1)	5,7 (2,4–26,6)	0,121 ^b
pT ₄ /pT ₃ mediana, razpon	3,3 (1,9–7,2)	3,2 (1,8–6,5)	0,839 ^b

Legenda: N – število bolnikov; SD – standardna deviacija; TSH – tirotropin; pT₄ – prosti tiroksin; pT₃ – prosti trijodtironin; pT₄/pT₃ – razmerje med prostim tiroksinom in prostim trijodtironinom; ^a – test χ^2 ; ^b – Mann-Whitneyev test U.

3.3.2 Izraženost hipertirotičnega Hashimotovega tiroiditisa

Pri hipertirotičnih bolnikih s HT je bila koncentracija pT₄ med epidemijo covid-19 statistično značilno višja kot pred epidemijo (Tabela 3). Ostalih značilnih razlik v izraženosti bolezni pred epidemijo in med njo nismo ugotovili.

3.3.3 Izraženost evtirotičnega Hashimotovega tiroiditisa

Pri evtirotičnih bolnikih s HT, ki imajo normalno serumsko koncentracijo TSH, pT₄ in pT₃, katerih območje normalnih vrednosti je široko, nismo ugotovili značilnih razlik v koncentraciji teh hormonov oz. v izraženosti bolezni pred epidemijo covid-19 in med njo (Tabela 4).

Tabela 4: Izraženost evtirotičnega Hashimotovega tiroiditisa pred epidemijo covid-19 in med njo.

Spremenljivka	Pred covidom-19	Med covidom-19	Vrednost P
Moški/ženske [N]	76/650	72/520	0,378 ^a
Starost [leta] povprečje ± SD	50,3 ± 17,9	49,3 ± 17,9	0,196 ^b
TSH [IU/L] mediana, razpon	2,47 (0,60–4,22)	2,45 (0,59–4,23)	0,962 ^b
pT ₄ [pmol/L] mediana, razpon	14,6 (3,19–46)	14,6 (1,88–26,1)	0,272 ^b
pT ₃ [pmol/L] mediana, razpon	4,7 (2,3–8,1)	4,7 (2,0–7,3)	0,071 ^b
pT ₄ /pT ₃ mediana, razpon	3,1 (2,0–16,9)	3,1 (0,5–103,8)	0,506 ^b
Volumen ščitnice [mL] mediana, razpon	8,9 (1,2–67,9)	9 (0,8–44)	0,858 ^b

Legenda: N – število bolnikov; SD – standardna deviacija; TSH – tirotropin; pT₄ – prosti tiroksin; pT₃ – prosti trijodtironin; pT₄/pT₃ – razmerje med prostim tiroksinom in prostim trijodtironinom; ^a – test χ^2 ; ^b – Mann-Whitneyev test U.

Tabela 5: Izraženost Hashimotovega tiroiditisa brez protiteles pred in med epidemijo covid-19.

Spremenljivka	Pred covidom-19	Med covidom-19	Vrednost P
Moški/ženske [N]	57/162	68/160	0,43 ^a
Starost [leta] povprečje ± SD	55,4 ± 18,7	54,7 ± 18,4	0,63 ^b
TSH [IU/L] mediana, razpon	1,91 (0,008–8,16)	3,02 (0,01–7,18)	0,465 ^b
pT ₄ [pmol/L] mediana, razpon	14,4 (8,8–29,9)	14,4 (10,4–0,2)	0,761 ^b
pT ₃ [pmol/L] mediana, razpon	4,7 (2,7–10)	4,8 (3,0–10,2)	0,266 ^b
pT ₄ /pT ₃ mediana, razpon	3,0 (1,7–6,5)	3,0 (2–5,2)	0,748 ^b
Volumen ščitnice [mL] mediana, razpon	6,6 (1,2–19)	6,2 (0–57,3)	0,408 ^b

Legenda: N – število bolnikov; SD – standardna deviacija; TSH – tirotropin; pT₄ – prosti tiroksin; pT₃ – prosti trijodtironin; pT₄/pT₃ – razmerje med prostim tiroksinom in prostim trijodtironinom; ^a – test χ^2 ; ^b – Mann-Whitneyev test U.

3.3.4 Izraženost Hashimotovega tiroiditisa brez protiteles

Pri bolnikih s HT brez protiteles pred epidemijo covid-19 in med njo nismo odkrili značilnih razlik v izraženosti bolezni (Tabela 5).

4 Razprava

Z rezultati raziskave smo dokazali večjo pojavnost hipotirotičnega HT in HT brez protiteles med epidemijo covid-19 kot pred njo. HT je bil med epidemijo covid-19 tudi bolj izražen kot pred njo, kar se je pri hipotirotičnem HT zrcalilo v višji koncentraciji TSH in pT₃ ter nižjem razmerju pT₄/pT₃, pri hipertirotičnem HT pa v višji koncentraciji pT₄. V literaturi nismo zasledili raziskav, ki bi primerjale pojavnost in izraženost HT pred epidemijo covid-19 in med njo.

4.1 Pojavnost Hashimotovega tiroiditisa

Izbrali smo dolgi opazovani obdobji (11 mesecev) pred epidemijo covid-19 in med njo. S tem smo želeli povečati zanesljivost rezultatov, tudi v primerjavi z rezultati edine podobne objavljene raziskave (16). Z izbiro opazovanega obdobja smo se izognili vplivu različice beta SARS-CoV-2 na pojavnost in izraženost HT in ugotavljali le vpliv prvotne različice in alfa različice SARS-CoV-2.

Pojavnost hipotirotičnega HT je bila med epidemijo covid-19 statistično značilno večja kot pred njo. To bi lahko bila posledica vpliva SARS-CoV-2 na genetsko dovzetne osebe. Bolniki s hipotirotičnim HT imajo izrazitejši simptome kot bolniki z evtirotičnim HT in so jih verjetno prav zato tudi med epidemijo prepoznali. Menimo, da bi se lahko v prihodnje pojavnost hipotirotičnega HT še povečala, saj je bilo verjetno med epidemijo covid-19 odkritih manj subkliničnih oblik bolezni, ki bodo šele postale klinično izražene. Zato bi bilo koristno v prihodnosti izvesti novo raziskavo o pojavnosti HT, ki bi zajela daljše obdobje. V literaturi so sicer opisani samo 3 primeri HT, ki se je na novo zanesljivo pojavil po prebolelem covidu-19, pred tem pa ga ni bilo (17). Naši rezultati se ujemajo z izsledki velike nemške kohortne raziskave, ki je pokazala, da je okužba s SARS-CoV-2 povezana z večjim tveganjem za pojav avtoimunskih bolezni, tudi HT (18), ter z izsledki italijanske prospektivne raziskave, ki je pokazala večjo pojavnost HT pri osebah, ki so prebolele covid-19, kot pri tistih, ki ga niso (19).

Pojavnost hipertirotičnega HT se med opazovanima obdobjema ni razlikovala. Prehodna hipertirotična faza HT nastane, ko se poškodujejo ščitnični folikli in sproščajo uskladiščeni ščitnični hormoni. Simptomi hipertirotičnega HT so ponavadi zelo neizraziti in prehodni, zato je diagnoza predvsem laboratorijska (10). Morda se prav zato nekateri primeri hipertirotičnega HT med epidemijo covid-19 niso prepoznali.

Pojavnost evtirotičnega HT se med opazovanima obdobjema ni statistično značilno razlikovala. Diagnoza evtirotičnega HT je predvsem laboratorijska, saj bolezen nima značilnih simptomov (10). Med epidemijo bi pričakovali celo manjšo pojavnost evtirotičnega HT, saj je znano, da se je v prvem letu epidemije zmanjšal obisk bolnikov pri osebnem zdravniku (20). Domnevamo, da je v tem obdobju več primerov evtirotičnega HT ostalo neprepoznanih, kar bi lahko v prihodnje povzročilo porast primerov hipotirotičnega HT.

Pojavnost HT brez protiteles je bila med epidemijo covid-19 statistično značilno večja kot pred njo. Klinične izkušnje kažejo, da je HT brez protiteles lahko predstopnja HT s protitelesi, lahko pa vztraja kot HT brez protiteles, samo s hipoehogenim ultrazvočnim vzorcem in motnjo v delovanju ščitnice, najpogosteje s hipotirozo. HT si lahko predstavljamo kot zvezno dogajanje oz. bolezen, pri kateri so na začetku daljice popolnoma zdravi posamezniki, na drugem koncu pa tisti s polno razvitim HT s protitelesi. Možno je, da se je pri nekem posamezniku HT pričel razvijati med epidemijo covid-19, a takrat protitelesa še niso bila dovolj izražena, da bi jih zaznali v serumu. Če bi raziskavo izvajali kasneje, pa bi morda ugotovili večjo pojavnost HT s protitelesi, saj bi bilo dovolj časa za razvoj bolezni. Domnevajo, da igrajo pri razvoju seronegativnega HT v primerjavi s seropozitivnim večjo vlogo okoljski kot genetski dejavniki (21). Kroženje SARS-CoV-2 v populaciji bi lahko bilo eden od razlogov za večjo pojavnost HT brez protiteles, kar pa se ne ujema z našo ugotovitvijo o enaki pojavnosti hipertirotičnega in evtirotičnega HT.

4.2 Izraženost Hashimotovega tiroiditisa

Ugotovili smo, da je bila hipotiroza zaradi HT bolj izražena med epidemijo covid-19 kot pred njo, kar se je zrcalilo v višji serumski koncentraciji TSH in pT_3 ter nižjem razmerju pT_4/pT_3 . Znano je, da koncentracija TSH narašča z izraženostjo hipotiroze in da se z nižanjem koncentracije pT_3 večja aktivnost dejodaze tipa 2, ki pretvarja T_4 v T_3 (22). Zaradi tega se sorazmerno (glede na T_4) poveča tvorba T_3 in zniža razmerje pT_4/pT_3 , kar smo dokazali tudi v naši raziskavi. Nižanje razmerja pT_4/pT_3 z naraščanjem koncentracije TSH oz. z resnostjo hipotiroze smo predhodno že ugotavljali pri bolnikih s hipotirozo zaradi HT (23). Čim nižje je razmerje pT_4/pT_3 , tem bolj je hipotiroza izražena (24,25). Vzroka za večjo izraženost hipotiroze zaradi HT med epidemijo sta verjetno dva. Prvi, verjetnejši, je, da se je hipotiroza bolj razvila zaradi slabše dostopnosti do zdravstvenih in laboratorijskih storitev in manjšega napotovanja

k specialistu. Ta vzrok potrjuje tudi naša ugotovitev o manjšem številu prvih obravnav med epidemijo kot pred njo, čeprav se čakalna doba na prvi pregled v Ambulanti za bolezni ščitnice med epidemijo ni podaljšala (neobjavljeni podatek Klinike za nuklearno medicino). Drugi morebitni vzrok za bolj izraženo hipotirozo zaradi HT v času epidemije pa je bolj hipotetičen in bi lahko bil povezan z vlogo SARS-CoV-2 kot sprožilca in pospeševalca razvoja HT. Po limfopeniji zaradi covid-19 lahko pride do razmnožitve belih krvničk in morda tudi do nastanka večjega števila avtoprotiteles pri dovtetnih posameznikih. V tem primeru bi hipotirotični HT razvile predvsem dovtetne osebe s hujšim potekom covid-19.

Tudi hipertiroza zaradi HT se je med epidemijo bolj izrazila kot pred njo. To se je odlikovalo v višji serumski koncentraciji pT_4 . V ščitnici je shranjenega veliko več T_4 kot T_3 , saj tam nastane ves T_4 in le približno 10 % T_3 . Za hipertirotični HT je značilno izplavljanje uskladiščenih ščitničnih hormonov – torej predvsem T_4 – iz tirocitov (9). Višja koncentracija pT_4 med epidemijo kot pred njo bi lahko nakazovala intenzivnejše vnetno dogajanje v ščitnici, vendar naša raziskava ni bila zastavljena na tak način, da bi to lahko dokazali.

Izraženost HT se pri evtirotičnih bolnikih s HT in pri bolnikih s HT brez protiteles med epidemijo ni spremenila. Rezultat pomeni, da smo bolnike, pri katerih smo ugotovili evtirotični HT, odkrili na približno enaki stopnji razvoja bolezni v obeh opazovanih obdobjih. Sklepamo lahko, da SARS-CoV-2 ni vplival na izraženost te oblike HT.

Prednosti naše raziskave so veliko število vključenih bolnikov, celovito in poenoteno opredeljene ščitnične bolezni, izvirnost, saj v literaturi ni raziskav, ki bi opredeljevale pojavnost in izraženost ščitničnih bolezni na podoben način, minimalen vpliv cepljenja na rezultate, saj se je cepljenje pričelo v zadnjih 2 mesecih opazovanega obdobja in zajelo majhen delež populacije. Pomanjkljivosti raziskave so retrospektivna zasnova, odsotnost zanesljive informacije o prebolelosti covid-19 ter kroženje samo prvotne in alfa različice SARS-CoV-2 v opazovanem obdobju.

5 Zaključek

Ugotovili smo, da se je med epidemijo covid-19 povečala pojavnost hipotirotičnega HT in HT brez protiteles. Hipotiroza in hipertiroza zaradi HT sta bili med epidemijo bolj izraženi kot pred njo.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Zhang YZ, Holmes EC. A genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2. *Cell*. 2020;181(2):223-7. DOI: [10.1016/j.cell.2020.03.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.035) PMID: [32220310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220310/)
- Pramono LA. COVID-19 and thyroid diseases: how the pandemic situation affects thyroid disease patients. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2020;35(2):155-7. DOI: [10.15605/jafes.035.02.01](https://doi.org/10.15605/jafes.035.02.01) PMID: [33442185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33442185/)
- Znanstveno društvo Sledilnik. COVID-19. Sledilnik. Ljubljana: Znanstveno društvo Sledilnik; 2023 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://covid-19.sledilnik.org/sl/stats>.
- Vlada Republike Slovenije. Coronavirus disease COVID-19. Ljubljana: Vlada RS; 2022 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://www.gov.si/en/topics/coronavirus-disease-covid-19/>.
- Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano. Nove različice koronavirusa. Maribor: NLZOH; 2022 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://www.nlzoh.si/objave/nove-razlicice-koronavirusa/>.
- Blinc A, Buturović Ponikvar J, Fras Z. Airborne spread of SARS-CoV-2 – a commentary by the Division of Internal Medicine, University Medical Centre Ljubljana. *Zdr Vestn*. 2022;91(5–6):255-61. DOI: [10.6016/ZdravVestn.3274](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3274)
- Duntas LH, Jonklaas J. COVID-19 and thyroid diseases: a bidirectional impact. *J Endocr Soc*. 2021;5(8). DOI: [10.1210/jendso/bvab076](https://doi.org/10.1210/jendso/bvab076) PMID: [34189381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34189381/)
- Ruggeri RM, Campenni A, Deandrei D, Siracusa M, Tozzoli R, Petranović Ovčariček P, et al. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(7):737-59. DOI: [10.1080/1744666X.2021.1932467](https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1932467) PMID: [34015983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34015983/)
- Zaletel K, Gaberšček S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Curr Genomics*. 2011;12(8):576-88. DOI: [10.2174/138920211798120763](https://doi.org/10.2174/138920211798120763) PMID: [22654557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22654557/)
- Gaberšček S, Gaberšček B, Zaletel K. Incidence of thyroid disorders in the second decade of adequate iodine supply in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(5-6):182-7. DOI: [10.1007/s00508-020-01662-5](https://doi.org/10.1007/s00508-020-01662-5) PMID: [32377868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32377868/)
- Lisco G, De Tullio A, Jirillo E, Giagulli VA, De Pergola G, Guastamacchia E, et al. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(9):1801-14. DOI: [10.1007/s40618-021-01554-z](https://doi.org/10.1007/s40618-021-01554-z) PMID: [33765288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33765288/)
- Mohammadi B, Dua K, Saghafi M, Singh SK, Heydarifard Z, Zandi M. COVID-19-induced autoimmune thyroiditis: exploring molecular mechanisms. *J Med Virol*. 2023;95(8):e29001. DOI: [10.1002/jmv.29001](https://doi.org/10.1002/jmv.29001) PMID: [37515444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37515444/)
- Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Patrizio A, Balestri E, et al. Thyroid Autoimmunity and SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med*. 2023;12(19):6365. DOI: [10.3390/jcm12196365](https://doi.org/10.3390/jcm12196365) PMID: [37835009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37835009/)
- Lisco G, De Tullio A, Stragapede A, Solimando AG, Albanese F, Capobianco M, et al. COVID-19 and the endocrine system: a comprehensive review on the theme. *J Clin Med*. 2021;10(13):2920. DOI: [10.3390/jcm10132920](https://doi.org/10.3390/jcm10132920) PMID: [34209964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34209964/)
- Statistični urad Republike Slovenije. SiStat. Prebivalstvo. Ljubljana: Statistični urad RS; 2022 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://pxweb.stat.si/SiStatData/pxweb/sl/Data/-/05A1002S.px/table/tableViewLayout2/>.
- Brancatella A, Viola N, Rutigliano G, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis during the SARS-CoV-2 pandemic. *J Endocr Soc*. 2021;5(10). DOI: [10.1210/jendso/bvab130](https://doi.org/10.1210/jendso/bvab130) PMID: [34458656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458656/)
- Brancatella A, Viola N, Santini F, Latrofa F. COVID-induced thyroid autoimmunity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;37(2):101742. DOI: [10.1016/j.beem.2023.101742](https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101742) PMID: [36813660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36813660/)
- Tesch F, Ehm F, Vivirito A, Wende D, Batram M, Loser F, et al. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study. *Clin Rheumatol*. 2023;42(10):2905-14. DOI: [10.1007/s10067-023-06670-0](https://doi.org/10.1007/s10067-023-06670-0) PMID: [37335408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37335408/)
- Rossini A, Cassibba S, Peticone F, Benatti SV, Venturelli S, Carioli G, et al. Increased prevalence of autoimmune thyroid disease after COVID-19: A single-center, prospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1126683. DOI: [10.3389/fendo.2023.1126683](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1126683) PMID: [36967795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36967795/)
- Lexpera. Zagovorniki pacientovih pravic med epidemijo zaznali številne stiske. Ljubljana: Lexpera; 2022 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://www.iusinfo.si/medijsko-sredisce/v-srediscu/265300>.
- Rotondi M, de Martinis L, Coperchini F, Pignatti P, Pirali B, Ghilotti S, et al. Serum negative autoimmune thyroiditis displays a milder clinical picture compared with classic Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(1):31-6. DOI: [10.1530/EJE-14-0147](https://doi.org/10.1530/EJE-14-0147) PMID: [24743395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24743395/)
- Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest*. 2005;115(9):2524-33. DOI: [10.1172/JCI25083](https://doi.org/10.1172/JCI25083) PMID: [16127464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16127464/)
- Gaberšček S, Grmek J, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S. The role of serum free thyroxine to free triiodothyronine ratio in the diagnostics of thyroid dysfunction. *Eur J Nucl Med*. 2011;38:394.
- Grmek J, Gaberšček S, Biček A, Zaletel K. Usefulness of free thyroxine to free triiodothyronine ratio for diagnostics of various types of hyperthyroidism. *Zdrav Vestn*. 2015;84(5):366-72. DOI: [10.6016/ZdravVestn.1261](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.1261)
- Mortoglou A, Candeloros H. The serum triiodothyronine to thyroxine (T3/T4) ratio in various thyroid disorders and after Levothyroxine replacement therapy. *Hormones (Athens)*. 2004;3(2):120-6. DOI: [10.14310/horm.2002.11120](https://doi.org/10.14310/horm.2002.11120) PMID: [16982586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16982586/)