

Pronalaženje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti primjene selenija u liječenju Hashimotova tiroiditisa: sustavni pregled literature

Kuveždić, Danijela

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:024037>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Danijela Kuveždić

PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI PRIMJENE
SELENIJA U LIJEČENJU HASHIMOTOVA TIROIDITISA: SUSTAVNI PREGLED
LITERATURE

Diplomski rad

Akadska godina: 2016. / 2017.

Mentor: prof. dr. sc. Darko Modun

Split, listopad 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Danijela Kuveždić

PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI PRIMJENE
SELENIJA U LIJEČENJU HASHIMOTOVA TIROIDITISA: SUSTAVNI PREGLED
LITERATURE

Diplomski rad

Akadska godina: 2016. / 2017.

Mentor: prof. dr. sc. Darko Modun

Split, listopad 2017.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti

Znanstveno polje: Farmacija

Nastavni predmet:

Tema rada je prihvaćena na sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

Mentor: prof. dr. sc. Darko Modun

Pomoć pri izradi:

PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI PRIMJENE SELENJA U LIJEČENJU HASHIMOTOVA TIROIDITISA: SUSTAVNI PREGLED LITERATURE

Danijela Kuveždić, broj indeksa: 85

Sažetak:

Cilj istraživanja: Pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i djelotvornosti primjene selenija u liječenju Hashimotova tiroiditisa.

Materijali i metode: Na stranici Cochrane knjižnice je pronađen sustavni pregled „Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis (Review)“ koji je temelj ovog istraživanja. Zatim se pretraživanje nastavilo u bazama MEDLINE (PubMed), CENTRAL i DARE za pronalazak novih randomiziranih kontroliranih pokusa i sustavnih pregleda. Na temelju kriterija uključenja navedenih u sustavnom pregledu odlučeno je o njihovom uključenju u ovo istraživanje. Nakon pretrage napravljena je procjena kvalitete Cochrane sustavnog pregleda koristeći R-AMSTAR ljestvicu.

Rezultati: Četiri studije uključene u Cochrane sustavni pregled, sa nejasnim do visokim rizikom od pristranosti, su uključile ukupno 463 sudionika u istraživanje. Jedna studija sa visokim rizikom od pristranosti je pokazala statistički značajno poboljšanje subjektivnog općeg stanja sudionika koji su uzimali selenij u kombinaciji s LT4 u usporedbi sa kontrolnom skupinom. Tri studije su pokazale kako je uzimanje selenija povezano s redukcijom razine anti-TPOAb, ali sve dok su te vrijednosti pozitivne ne smatraju se klinički značajne. Samo dvije studije su prijavljivale nuspojave te su rezultati tih studija pokazali kako suplementacija selenijem nije dovela do statistički značajnog povećanja broja nuspojava u odnosu na placebo. Pronađeno je ukupno 5 novih randomiziranih kontroliranih pokusa koji su uključeni u istraživanje. Samo dvije studije su istraživale učinak selenija na kvalitetu života te su obje pokazale kako značajnog učinka nema. U dvije studije je kod sudionika koji su uzimali selenij pokazano smanjenje razine anti-TPOAb, a ostale tri studije su pokazale kako nema statistički značajne redukcije. Jedna studija je prijavila nuspojavu gubitka kose, ali ona se pojavila jednako i u istraživačkoj i u kontrolnoj skupini. Ostale studije ili nisu prijavljivale nuspojave ili su prijavile kako nuspojava nije bilo.

Zaključak: Na temelju pronađenih randomiziranih kliničkih pokusa i sustavnih pregleda ne može se izvesti zaključak o djelotvornosti primjene selenija u liječenju Hashimotova tiroiditisa. Potrebno je provesti dodatne randomizirane kontrolirane pokuse koji bi mogli pružiti pouzdane dokaze koji bi mogli pomoći u donošenju kliničkih odluka.

Ključne riječi: selenij, Hashimotov tiroiditis, autoimunosna bolest štitnjače

Rad sadrži: 129 stranica, 6 slika, 5 tablica, 0 priloga, 68 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. izv. prof. dr. sc. Renata Pecotić - predsjednik
2. prof. dr. sc. Zoran Valić - član
3. prof. dr. sc. Darko Modun - član-mentor

Datum obrane: (5. listopada 2017.)

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia**

Scientific area: Biomedical sciences

Scientific field: Pharmacy

Course title:

Thesis subject was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. and Faculty Council of School of Medicine, session no.

Mentor: Darko Modun, MD, PhD, prof.

Technical assistance:

FINDING EVIDENCE OF EFFICACY AND SAFETY OF SELENIUM SUPPLEMENTATION IN TREATMENT OF HASHIMOTO'S THYROIDITIS: SYSTEMATIC REVIEW APPROACH

Danijela Kuveždić, index number: 85

Summary:

Diploma Thesis Title: Finding evidence of efficacy and safety of selenium supplementation in treatment of Hashimoto's thyroiditis: systematic review approach

Objectives: Finding the best available evidence of efficacy and safety of selenium supplementation in treatment of Hashimoto's thyroiditis.

Material and methods: The basis of this research is systematic review "Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis (Review)" which was found on the Cochrane Library website. Furthermore, a search was performed in MEDLINE (PubMed), CENTRAL and DARE databases to find new randomized controlled trials and systematic reviews. Based on the inclusion criteria listed in the systematic review, it was decided whether they would be included in this research. After the search was performed, the Cochrane systematic review was evaluated using the R-AMSTAR tool.

Results: Four studies included in the Cochrane systematic review, with unclear to high risk of bias, involved 463 participants. One study with high risk of bias showed statistically significant improvement in the subjective well-being of participants who took selenium in combination with LT4 compared to the control group. Three studies have shown that the use of selenium is associated with the reduction of anti-TPOAb levels, but as long as these values are positive they are not considered clinically significant. Only two studies reported adverse events and the results of these studies showed that selenium supplementation did not have a statistically significant impact on the increase of the number of adverse events compared to placebo. A total of 5 new randomized controlled trials were included in this investigation. Only two studies have assessed the effect of selenium on quality of life and both have shown no significant effect. In two studies, use of selenium showed decreased levels of anti-TPOAb, while the other three studies showed no statistically significant reduction in those levels. One study reported adverse event of hair loss, but it appeared equally in both groups, research and control. Other studies either didn't report adverse events or reported no adverse events.

Conclusion: Based on the findings of randomized clinical trials and systematic reviews no conclusions can be drawn about the efficacy of selenium in treating Hashimoto's thyroiditis. Additional randomized controlled trials need to be conducted to provide reliable evidence in order to help in making clinical decisions.

Key words: selenium, Hashimoto's thyroiditis, autoimmune thyroid disease

Thesis contains: 129 pages, 6 figures, 5 tables, 0 supplements, 68 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Renata Pecotić, D, PhD, assoc. prof. - chair
2. Zoran Valić MD, PhD, prof. - member
3. Darko Modun, MD, PhD, prof. – member - mentor

Defence date: (5th October 2017.)

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

Sadržaj

1.	UVOD	1
1.1	HASHIMOTOV TIROIDITIS	2
1.1.1	Dijagnoza	2
1.1.2	Tijek bolesti	3
1.1.3	Okolišni čimbenici	3
1.1.4	Terapija	4
1.2	SELENIJ	5
1.2.1	Sadržaj selenija u hrani	5
1.2.2	Preporučeni dnevni unos selenija	6
1.2.3	Metabolizam selenija	6
1.3	SELENIJ I HASHIMOTOV TIROIDITIS	8
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA	9
3.	MATERIJALI I METODE	11
3.1	PRETRAŽIVANJE LITERATURE OBJAVLJENE NAKON COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA	12
3.1.1	Pretraživanje baza MEDLINE (PubMed) i CENTRAL za randomizirane kontrolirane pokuse (RCT, engl. randomized controlled trials)	12
3.1.2	Pretraživanje baza MEDLINE i DARE za sustavne preglede	13
3.2	KRITERIJI UKLJUČENJA STUDIJE U COCHRANE SUSTAVNI PREGLED	13
3.3	METODE PRETRAŽIVANJA ZA IDENTIFIKACIJU STUDIJA	15
3.4	PRIKUPLJANJE I ANALIZA PODATAKA	15
3.5	PROCJENA KVALITETE SUSTAVNIH PREGLEDA	20
4.	REZULTATI	27
4.1	REZULTATI COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA	28
4.1.1	Opis studija	28
4.1.2	Rizik od pristranosti u uključenim studijama	60
4.1.3	Učinci intervencija	62
4.2	PRETRAŽIVANJE LITERATURE OBJAVLJENE NAKON COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA	68
4.2.1	Pretraživanje baza MEDLINE (PubMed) i CENTRAL za randomizirane kontrolirane pokuse (RCT)	68
4.2.2	Pretraživanje baza MEDLINE i DARE za sustavne preglede	97

4.3	R-AMSTAR PROCJENA SUSTAVNIH PREGLEDA	99
5.	RASPRAVA.....	100
6.	ZAKLJUČCI	104
7.	POPIS CITIRANE LITERATURE.....	106
8.	SAŽETAK.....	113
9.	SUMMARY	115
10.	POPIS KRATICA	117
11.	ŽIVOTOPIS	120

ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Darku Modunu na pruženoj pomoći, strpljenju, prenesenom znanju i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na beskrajnoj ljubavi i podršci, a posebno roditeljima Ani i Vlatku što nikad nisu sumnjali u mene i što su me poticali u svim mojim planovima.

Zahvaljujem svom dečku Antoniu na pruženoj ljubavi, bezuvjetnoj potpori i strpljenju tijekom studiranja i pisanja ovog rada.

Zahvaljujem svojim prijateljima na podršci, divnom prijateljstvu i nezaboravnim uspomenama u proteklih 5 godina.

1.1 Hashimotov tiroiditis

Hashimotov tiroiditis (HT) je najučestalija autoimunosna bolest štitnjače (AITD) koja može dovesti do hipotiroidizma (1). Prvi koji je opisao bolest, 1912. godine, je bio Hakaru Hashimoto, ali tek u 1950-ima je ona prepoznata kao autoimunosna bolest (2). Učestalost bolesti među bijelcima se procjenjuje na oko 5% te se 5 do 10 puta češće dijagnosticira kod žena nego kod muškaraca. Također, učestalost se povećava s dobi (vrhunac je između 45. i 65. godine života) te je značajno češća kod osoba koje boluju od drugih autoagresivnih bolesti kao što su Addisonova bolest, šećerna bolest tipa 1, reumatoidni artritis i sistemski eritemski lupus (SLE) (3).

Hashimotov tiroiditis karakterizira limfocitna infiltracija štitne žlijezde i formiranje Askanazy (Hürthle) stanica. Kod oko 90% bolesnika žlijezda je simetrično, difuzno povećana, a ostalih 10% bolesnika ima atrofiju žlijezde. Guša je obično bezbolna, iako su zabilježeni slučajevi bolesnika sa produljenim, bolnim Hashimotovim tiroiditisom (4). Iako se točna etiologija bolesti ne poznaje, smatra se da proizlazi iz interakcije između faktora genetske predispozicije, epigenetskih utjecaja i različitih okolišnih uzročnika (npr. unos joda, infekcija, lijekovi) (5).

1.1.1 Dijagnoza

Hashimotov tiroiditis dijagnosticira se klinički i biokemijski te ga karakteriziraju povišene razine protutijela na tiroidnu peroksidazu (anti-TPOAb) i na tireoglobulin (anti-TgAb). Kod većine ljudi biopsija štitnjače nije indicirana (6). Fizičkim pregledom se općenito otkriva tvrda, nepravilna i neupadljiva gušavost. U vrijeme dijagnoze otprilike 20% pacijenata pokazuje simptome hipotireoze (7).

Gotovo 50% pacijenata kojima je Hashimotov tiroiditis dijagnosticiran pomoću anti-TPOAb su eutiroidni dok većina drugih pacijenata ima subkliničku (blagu) hipotireozu, koju karakteriziraju normalne razine slobodnog tiroksina (fT4) i povišene razine tireotropina (TSH) u serumu, te samo manji dio njih razvije ozbiljnu hipotireozu (8). Prisustvo guše i povećane razne anti-TgAb te istovremeno progresivno povećanje anti-TPOAb i TSH su faktori koju upućuju na mogući razvoj hipotireoze (9).

1.1.2 Tijek bolesti

Oblici prezentiranja Hashimotova tiroiditisa su: eutireoza i gušavost; subklinička hipotireoza i gušavost; primarno propadanje štitnjače; hipotireoza; adolescentna gušavost; bezbolan tiroiditis ili prigušen tiroiditis; postpartalna bezbolna tireotoksikoza; naizmjenična hipo- i hipertireoza; Hashimotov encefalitis. Bolest često započinje kao postupno povećavanje štitne žlijezde te se postepeno razvija hipotireoza (10). Kod djece se bolest najčešće prezentira u obliku eutiroidizma ili u obliku prave ili subkliničke hipotireoze te se u manjem broju slučajeva može prezentirati u obliku prave ili subkliničke hipertireoze. Hipertiroidna faza HT-a je poznata kao hashitoksikoza (Htx) i smatra se da nastaje kao posljedica nereguliranog oslobađanja pohranjenih hormona štitnjače tijekom upalnog procesa uništavanja tkiva štitnjače (11) te njena dijagnoza može biti otežana jer se prezentiranje bolesti podudara sa značajkama Gravesove bolesti (12). Bezbolni tiroiditis karakterizira prolazna tireotoksična faza bez prednje boli i osjetljivosti u vratu te se manifestira kao eutireoza, zatim hipotireoza i ponovno kao eutireoza. Postpartalni tiroiditis se javlja 6 mjeseci nakon porođaja i manifestacija bolesti je ista kao i bezbolni tiroiditis (2).

Nespecifični simptomi koji se često povezuju sa hipotireozom uključuju povećanje tjelesne mase, umor, slabu koncentraciju, depresiju, difuznu bol u mišićima i nepravilnosti menstrualnog ciklusa. Simptomi koji su visoko specifični za hipotireozu uključuju zatvor, nepodnošenje hladnoće, suhu kožu, proksimalnu slabost mišića i prorjeđivanje ili gubitak kose. Simptomi hipotireoze mogu se razlikovati s obzirom na dob i spol (13). U jedne četvrtine pacijenata se pojave simptomi mišićno-koštanog sustava koji uključuju bol u prsima, fibrozitis i reumatoidni artritis. U djece se mogu pojaviti zaostali rast i razvoj kostiju, smanjeno izlučivanje hidroksiprolina te povišene razine kolesterola (10).

1.1.3 Okolišni čimbenici

Jod je važan sastavni dio sinteze hormona štitnjače te njegov premali ili prekomjerni unos može dovesti do promjene veličine i funkcije štitnjače (14). Kod osoba koje su unosile veću količinu joda od preporučene pokazala se povećana razina protutijela (anti-TPOAb i anti-TgAb) te se može zaključiti kako je prekomjerni unos joda jedan od faktora rizika za razvoj autoimunosti štitnjače (15).

Određeni lijekovi su pokazali da mogu potaknuti ili pogoršati autoimunosnu bolest štitnjače kod osjetljivih pojedinaca. Neki od tih lijekova su interferon- α (IFN- α) koji se koristi u liječenju kroničnog hepatitisa, interleukin-2 (IL-2) koji se koristi u liječenju melanoma i bubrežnog karcinoma, te litij i amiodaron (16).

Virusne infekcije kao što su infekcija virusom hepatitisa C (HCV), parvovirusom, Rubella virusom, herpes simplex virusom (HSV), Epstein Barr virusom te humanim T-limfotropnim virusom (HTLV) tipa 1 se smatraju kao mogući okidači Hashimotova tiroiditisa. Međutim, dokazi su slabi i potrebne su daljnje studije kako bi se dokazala ta povezanost (16).

Izloženost nekim okolišnim toksičnim tvarima, kao što su poliaromatski ugljikovodici i polihalogenirani bifenili, koji se često primjenjuju u različite industrijske svrhe, također može izazvati autoimunost štitnjače (16).

1.1.4 Terapija

Hormonska terapija levotiroksinom se odmah započinje kod pacijenata sa prisutnom hipotireozom kojima laboratorijski nalazi pokazuju povišene razine TSH i snižene razine fT4 te se liječenje nastavlja sve do postizanja razine TSH od 1 do 3 mIU/L. Početno doziranje levotiroksina (LT₄) je 1,6 μ g/kg i ono se može promijeniti nakon 10 do 12 tjedana radi postizanja optimalne razine TSH. Hormonska terapija bi trebala riješiti simptome hipotireoze te može dovesti do smanjenja gušavosti što se obično može vidjeti 6 mjeseci nakon postizanja eutiroidnosti. Kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom (TSH je povišen, ali ne iznad 10 mIU/L) može se započeti sa terapijom od 25 do 50 μ g/dan levotiroksina sa istim ciljem snižavanja TSH. Ukoliko se ne primjenjuje terapija, pacijente bi trebalo godišnje pratiti kako ne bi došlo do pojave hipotireoze (17). Pacijenti bi trebali uzimati levotiroksin na prazan želudac za optimalnu apsorpciju. Također, lijekovi koji sadrže aluminij (sukralfat, antacidi) te željezo, natrijev polistiren sulfonat, vezivači žučnih kiselina i kalcijev karbonat mogu ometati njegovu apsorpciju te tako smanjiti mu učinkovitost (18).

Tireoidektomija se uzima u obzir kod pacijenata ako postoji sumnja na malignost, ako pacijent pati od perzistentnih simptoma ili ako doživljavaju nelagodu i simptome pritiska zbog povećane gušavosti koja ne odgovara na terapiju supresijom. Međutim, tireoidektomija se općenito ne preporuča jer je štitnjaču teže ukloniti kod pacijenata sa HT-om (19).

1.2 Selenij

Selenij je element u tragovima koji je ugrađen u proteine u obliku 21. aminokiseline, selenocisteina (Sec) (20) te se smatra esencijalnim zbog sudjelovanja u značajnim metaboličkim funkcijama, imunološkom sustavu, metabolizmu hormona štitnjače, muškoj neplodnosti, neoplazmama i kardiovaskularnim bolestima (21). Ljudski selenoproteom se sastoji od 25 selenoproteina (22). Selenoproteini poput glutation peroksidaza (GPXs) 1-4 učinkovito metaboliziraju stanične perokside te imaju ulogu antioksidativnog obrambenog mehanizma koji štiti stanicu od reaktivnih oblika kisika/dušika. Selenoprotein P (SePP1) sadrži 10 Sec ostataka i uloga mu je prijenos selenija nakon njegove sinteze u jetri do ostalih organa u tijelu. GPX3 i SEPP1, koji su prisutni u plazmi, se često koriste kao biomarkeri za procjenu statusa selenija u tijelu (20).

1.2.1 Sadržaj selenija u hrani

Selenij u okolišu postoji u organskom i anorganskom obliku. Elementarni selenij se nalazi u obliku selenita i selenata. Organski oblici selenija koji se nalaze u biološkoj tvari su metilirani selenijski spojevi, selenoaminokiseline i selenoproteini (23).

Selenij je prisutan u raznim vrstama hrane. Koncentracija selenija u tlu na kojem biljke rastu ili su životinje uzgojene uvjetuje sadržaj selenija u hrani (20). Drugi čimbenici koji mogu utjecati na sadržaj selenija su klimatski uvjeti, uzgoj, metode uzgoja te metode pripreme hrane (24).

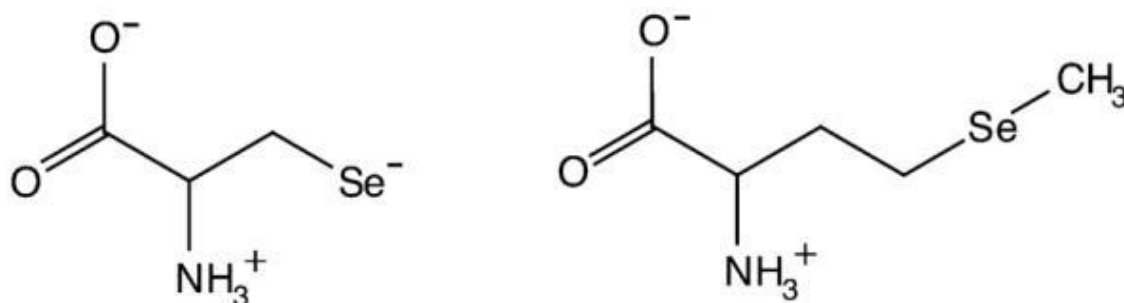
Selenij u prehrambenim proizvodima se najčešće javlja u kombinaciji s proteinima te tako proizvode s visokim sadržajem proteina obično karakterizira viši sadržaj selenija. Ovi proizvodi uključuju meso, ribu, iznutrice i žitarice. Voće i povrće sadrži malu količinu selenija zbog smanjenog sadržaja proteina i povećanog sadržaja vode. Ekstremno visoke razine ovog elementa su pronađene u Brazilskim orasima i gljivama te su visoke koncentracije također pronađene u biljkama roda *Brassica* kao što su brokula, kupus, cvjetača i koraba. Luk i češnjak isto spadaju u dobar izvor selenija (24).

1.2.2 Preporučeni dnevni unos selenija

Kao kriterij za dobivanje referentnih vrijednosti dnevnog unosa selenija u odraslih se koristi zasićenost selenoproteina P u plazmi. Procijenjeni referentni unos selenija je 70 µg/dan za muškarce, a 60 µg/dan za žene. Preporučeni dnevni unos za djecu i adolescente je ekstrapoliran iz dnevnih vrijednosti za odrasle u odnosu na tjelesnu masu te on za dojenčad u dobi od 0 do 4 mjeseca iznosi 10 µg, a za dob od 4 do 12 mjeseci iznosi 15 µg. Za žene koje doje preporučeni dnevni unos je povećan na 75 µg zbog otpuštanja selenija u mlijeko dok za trudnice nije potreban dodatni unos selenija (25).

1.2.3 Metabolizam selenija

Većina selenija unesenog hranom je visoke bioraspoloživosti: >90% selenometionina se apsorbira; selenocistein se vrlo dobro apsorbira; ≈100 % selenata se apsorbira, ali značajna frakcija se eliminira putem urina te >50% selenita se apsorbira (ovisno o luminalnim interakcijama) i bolje se zadržava u tijelu od selenata (26).

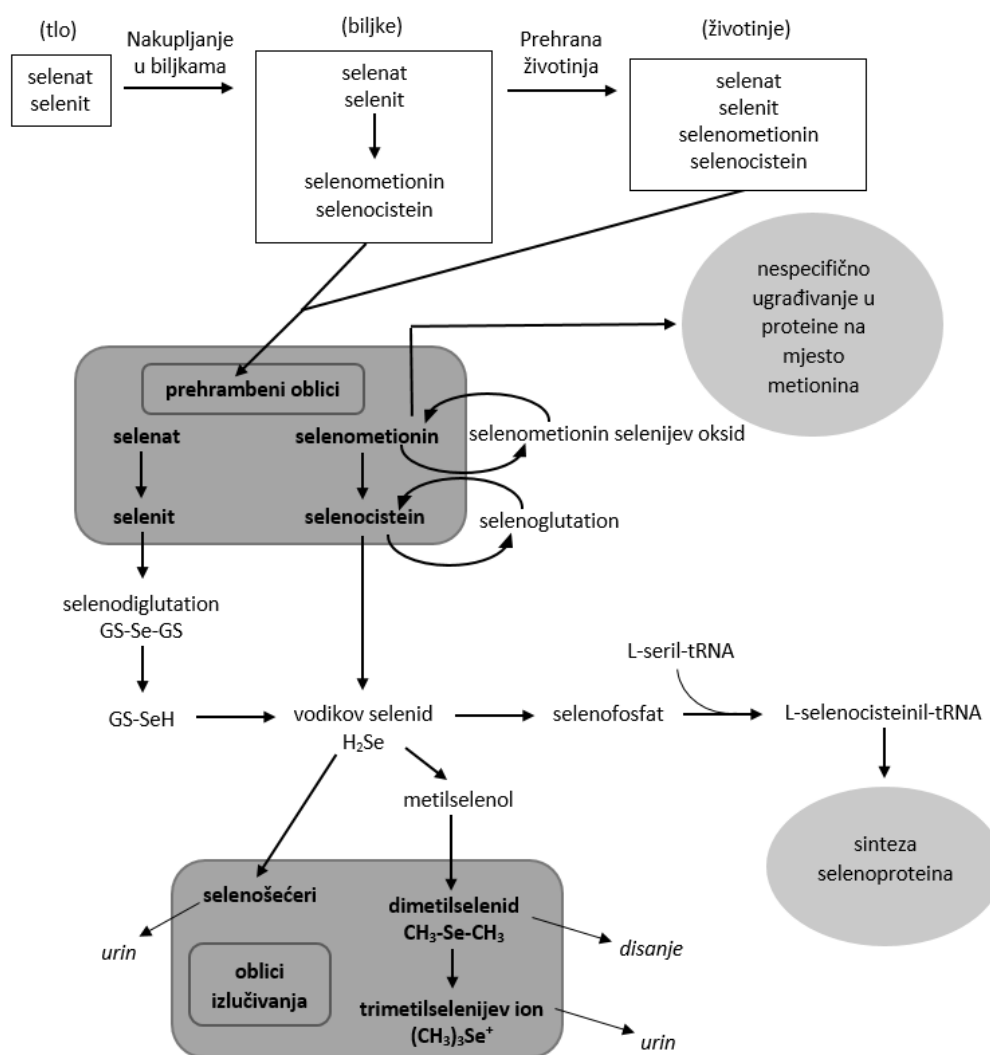


Slika 1. Strukture selenocisteina i selenometionina (23).

Selenometionin se može nespecifično ugraditi u proteine umjesto metionina ili pretvoriti u selenocistein transsulfuracijom. Selenocistein, iz prehrane ili dobiven iz selenometionina, se metabolizira do vodikovog selenid koji je ključni metabolit za umetanje selenocisteina u proteine i izlučivanje selenija (27). Selenit preuzimaju crvene krvne stanice te se on uz pomoć glutathiona reducira u selenid i transportira u jetru selektivno vezan za albumin. Suprotno selenitu, nepromijenjeni selenat se direktno transportira u jetru ili se izluči urinom (28).

Selenofosfat sintetaza pretvara vodikov selenid u selenofosfat koji zatim reagira sa L-seril-tRNA i formira L-selenocisteinil-tRNA koja je ključna molekula za sintezu selenoproteina (29).

Selenoprotein P je glavni cirkulirajući transportni oblik selenija u plazmi koji reagira na promijenjene razine selenija u prehrani. Kod ljudi, SePP je cijelom dužinom glikozilirani protein koji se sastoji od 366 aminokiselina (30). Kada je selenij ograničen, stanice koriste selenij za sintezu najvažnijih selenoproteina. Jetra je glavni organ za regulaciju selenija te na nedostatak selenija reagira tako da smanji njegovo izlučivanje i poveća izlučivanje selenoproteina P (SePP1) u plazmu na trošak unutarstaničnih selenoproteina (31).



Slika 2. Metabolizam selenija (27).

Selenij se pohranjuje u tkivima u različitoj gustoći: 30% selenija je pohranjeno u tkivu jetre, 15% u bubrezima, 30% u mišićima, 10% u plazmi te ostalih 15% u drugim organima (32).

Selenij se obično u urinu izlučuje u obliku selenošćera kod onih doza ispod toksićne razine dok se kod toksićnih doza izlućuje i u obliku dimetilselenida disanjem te u obliku trimetilselenijevog iona urinom. Metaboliti selenija u urini, selenošćeri i trimetilselenijev ion, mogu biti dobri pokazatelji za optimalno doziranje selenija (33).

1.3 Selenij i Hashimotov tiroiditis

Dodatno uzimanje selenija u bolesnika s AITD, uključujući HT, ćini se da modificira upalni i imunološki odgovor, vjerojatno povećanjem aktivnosti glutathion peroksidaze (GPX) i tioredoksin reduktaze (TR) u plazmi te smanjenjem toksićnih koncentracija vodikovog peroksida (H_2O_2) i lipidnih hidroperoksida koji nastaju kao nusprodukti sinteze hormona štitnjaće (34). Također, sva tri enzima jodotironin dejodinaze (DIO) sadrže aminokiselinu selenocistein te tako pripadaju porodici selenoproteina što pokazuje kako proizvodnja hormona štitnjaće ovisi o statusu selenija (35). Enzimi jodotironin dejodinaze kataliziraju dejodinaciju hormona T4 u aktivni hormon trijodtironin (T3) (36).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je pronaći najbolje dostupne dokaze o djelotvornosti i sigurnosti primjene selenija u liječenju Hashimotova tiroiditisa. Na temelju načela Farmakoterapije utemeljene na dokazima, cilj je pronaći sustavne preglede randomiziranih kontroliranih pokusa i pojedinačne randomizirane kontrolirane pokuse, kao najpouzdanije izvore dokaza.

3. MATERIJALI I METODE

Početak pretrage literature o djelotvornosti i sigurnosti primjene selenija u Hashimotova tiroiditisa bio je na stranici Cochrane knjižnice gdje je pronađen sustavni pregled: „*Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis (Review)*“ (37) koji je bio temelj ovog istraživanja. Nakon detaljnog proučavanja sustavnog pregleda slijedilo je pretraživanje literature prema istim kriterijima navedenim u sustavnom pregledu. Pretraživanje literature se provelo u slijedećim bazama podataka: MEDLINE (PubMed), CENTRAL i DARE. Cilj je bio pronaći nova klinička ispitivanja i sustavne preglede objavljene nakon sustavnog pregleda (37).

3.1 Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda (37)

3.1.1 Pretraživanje baza MEDLINE (PubMed) i CENTRAL za randomizirane kontrolirane pokuse (RCT, engl. *randomized controlled trials*)

Nakon pronalaska sustavnog pregleda i njegovog detaljnog proučavanja, uslijedilo je pretraživanje u bazi MEDLINE na stranici PubMed. Pretraživanje se provelo korištenjem ključnih riječi (*Medical Subject Headings*, MeSH): „**Dietary Supplements*“; „*Hashimoto Disease [*therapy]*“; „*Randomized Controlled Trials as Topic*“; „*Selenomethionine [*administration & dosage]*“; „*Sodium Selenite [*administration & dosage]*“; „*Thyroxine [administration & dosage]*“. Za filtere pretraživanja su korišteni „*Clinical Trial*“ te „*Publication Date*“ gdje se suzila pretraga na klinička ispitivanja objavljena nakon Cochrane sustavnog pregleda (37). Nakon dobivanja rezultata pretrage, pregledani su naslovi i sažetci objavljenih radova te su eliminirani svi oni radovi koji ne govore o suplementaciji selenija u osoba sa Hashimotovim tiroiditisom. Nakon eliminacije slijedio je pregled teksta objavljenih radova te je s obzirom na kriterije uključenja navedene u Cochrane sustavnom pregledu (37) odlučeno o njihovom uključenju u ovo istraživanje.

Pretraživanje literature se provelo i na mrežnoj stranici Cochrane knjižnice gdje se pretraživala baza CENTRAL. U tražilicu su upisane ključne riječi: „*Hashimoto thyroiditis*“ i „*selenium*“ te je upotrijebljeno isto vremensko ograničenje. Uporabom filtera „*Trials*“ dobivamo rezultate pretraživanja iz baze CENTRAL, što je baza Cochrane knjižnice koja indeksira kliničke pokuse.

3.1.2 Pretraživanje baza MEDLINE i DARE za sustavne preglede

Baza MEDLINE je pretražena uporabom istih MeSH ključnih riječi, uz isti datum pretraživanja, ali koristeći filter „*Systematic Reviews*“ radi dobivanja podataka iz objavljenih sustavnih pregleda. Nakon dobivanja rezultata, slijedila je eliminacija onih publikacija koje naslovom i sažetkom ne odgovaraju temi istraživanja. Zatim je uslijedio pregled cjelovitog teksta te se temeljem kriterija uključenja navedenih u Cochrane sustavnom pregledu (37) odlučilo o njihovom uključenju u istraživanje.

Pretraživanje literature se nastavilo na mrežnoj stranici Cochrane knjižnice gdje se pretraživala baza DARE (engl. *Database of Reviews of Effect*) koja pokazuju koliko je drugih sustavnih pregleda i meta-analiza objavljeno na tu temu. Upotrijebljen je filter „*Other Reviews*“, a u tražilicu su upisane iste ključne riječi: „*Hashimoto thyroiditis*“ i „*selenium*“ te je upotrijebljeno isto vremensko ograničenje. Baza DARE je baza koja indeksira druge sustavne preglede i pritom se daje procjena njihove kvalitete.

Nakon pretrage literature napravljena je procjena kvalitete Cochrane sustavnog pregleda (37) i ostalih pronađenih sustavnih pregleda uključenih u istraživanje uporabom R-AMSTAR obrasca (38).

3.2 Kriteriji uključenja studije u Cochrane sustavni pregled (37)

Vrste studija

Randomizirana kontrolirana klinička istraživanja.

Vrste sudionika

Odrasle osobe (iznad 18 godina) kojima je dijagnosticiran Hashimotov tiroiditis.

Dijagnostički kriteriji

Bolest dijagnosticirana od strane liječnika te potvrđena razinom anti-TPOAb i anti-TgAb koji su iznad normalne laboratorijske razine.

Vrste intervencija

Studije koje su uključene su istraživale učinke primjene 100 µg ili 200 µg suplementacije selenija (u obliku natrijevog selenita ili selenometionina) samog ili u kombinaciji s titriranim LT₄. Uključene su studije bez kontrolne skupine ili bez kontrole s titriranim LT₄ te studije s placebo skupinom ili placebo skupinom s titriranim LT₄. Titrirani LT₄ je uporabljen radi održavanja bazalnog TSH u normalnim razinama.

Mjere ishoda

Primarni ishodi:

- Promjena u kvaliteti života vezana uz zdravlje (engl. „*Health-Related Quality of Life*“, HRQoL) uporabom bilo kojeg validiranog „*quality-of-life*“ uređaja na kraju studije.
- Promjena simptoma, kao što su raspoloženje, umor i slabost mišića, procijenjenih uporabom bilo kojeg validiranog uređaja na kraju studije.
- Udio sudionika koji prijavljuju nuspojavu tijekom cijelog razdoblja studije.

Sekundarni ishodi:

- Promjena od početne razine anti-TPOAb u serumu na kraju studije.
- Promjena od početnog doziranja nadomjesne terapije LT₄ na kraju studije.
- Ekonomski trošak.

Vrijeme mjerenja ishoda

U obzir su uzeti ishodi mjereni nakon tri mjeseca (kratkoročni), od tri do šest mjeseci (srednjoročni) i nakon šest mjeseci (dugoročni).

Sažetak tablice rezultata

Napravljena je tablica 'sažetak rezultata za glavnu usporedbu' koristeći slijedeće ishode navedene prema prioritetu:

- Promjena u HRQoL
- Promjena u procjeni simptoma kao što su raspoloženje, umor i mišićna slabost
- Udio sudionika koji prijavljuje nuspojavu.
- Promjena od početne razine anti-TPOAb u serumu
- Promjena od početnog doziranja nadomjesne terapije LT₄
- Ekonomski trošak.

3.3 Metode pretraživanja za identifikaciju studija (37)

Elektroničko pretraživanje

Pretraženi su slijedeći izvori od početka do 2. listopada 2012. godine:

- *The Cochrane Library*
- MEDLINE
- EMBASE
- Web of Science.

Također, 5. studenog 2012. godine su pretražene baze podataka za pronalazak studija u tijeku (Clinical-Trials.gov (www.clinicaltrials.gov/)), the Current Controlled Trials metaRegister (www.controlled-trials.com/) i the EU Clinical Trials registrar (www.clinicaltrialsregister.eu/). Za svaku uključenu studiju se nastojalo pronaći protokol studije u bazi podataka za studije u tijeku, u publikacijama dizajna studije ili u oboje.

Pretraživanja nisu bila više od 6 mjeseci stara u vrijeme kada je konačna skica pregleda provjerena od strane „*Cochrane Information and Managment System*“ za uredničko odobrenje. Korištena je i PubMed-ova 'My NCBI' (engl. „*National Centre for Biotechnology Information*“) usluga kojom se dobije upozorenje e-mail poštom za identifikaciju novoobjavljenih studija koristeći istu strategiju pretraživanja. Uključene su studije objavljene na bilo kojem jeziku.

Pretraživanje ostalih izvora

Pokušale su se identificirati druge potencijalno prihvatljive studije pretraživanjem liste referenci preuzetih uključenih ispitivanja, (sustavnih) pregleda, meta-analiza i izvješća o procjeni zdravstvene tehnologije.

3.4 Prikupljanje i analiza podataka (37)

Izbor studija

Kako bi se odlučilo koje studije uključiti u istraživanje, pregledani su sažetci, naslovi ili oboje svakog preuzetog članka. Istražen je cjeloviti tekst svih potencijalno relevantnih članka. Za izbor studije korišten je prilagođeni PRISMA (engl. „*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*“) dijagram toka (39).

Ekstrakcija i upravljanje podacima

Za studije koje su ispunile kriterije uključenja izdvojena je relevantna populacija i karakteristike intervencija koristeći standardne predloške za ekstrakciju podataka.

Poslan je e-mail zahtjev kontaktnim osobama uključenih studija za dodatna pitanja u vezi istraživanja. Nakon toga, zatraženi su relevantni podaci koji nedostaju o istraživanju od glavnog/ih autora članka.

Rješavanje problema sa dvostrukim publikacijama i popratnim radovima

Ukoliko je došlo do dvostrukih publikacija i popratnih radova primarne studije, nastojalo se maksimalno povećati prinos informacija istovremenom procjenom svih raspoloživih podataka.

Procjena rizika od pristranosti uključenih studija

Rizik od pristranosti se procijenio koristeći *The Cochrane Collaboration* alat (40). Upotrijebljeni su slijedeći kriteriji pristranosti:

- Utvrđivanje slučajnog redoslijeda (otklon zbog neodgovarajućeg odabira ispitanika, engl. *selection bias*)
- Prikrivanje raspodjele ispitanika (otklon zbog neodgovarajućeg odabira ispitanika, engl. *selection bias*)
- Zasljepljivanje (otklon u izvedbi i otklon kod mjerenja, engl. *performance bias and detection bias*), odvojeno za zasljepljivanje sudionika i osoblja od zasljepljivanja procjene ishoda
- Nepotpunost podataka o ishodu (otklon kod gubitka ispitanika, engl. *attrition bias*)
- Selektivno izvještavanje (otklon kod izvještavanja, engl. *reporting bias*)
- Druge pristranosti.

Rizik od pristranosti je procijenjen kao 'nizak rizik', 'visok rizik' ili 'nejasan rizik' te je svaka individualna pristranost evaluirana na način kako je opisano u Cochrane priručniku (*The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, (41)).

Utjecaj individualnih područja pristranosti na rezultate studija je procijenjen na krajnjoj točki i na razinama studije. Kod zasljepljivanja sudionika i osoblja (pristranost u izvedbi), pristranosti kod mjerenja (zasljepljivanje procjenjivača ishoda) i pristranosti kod gubitka ispitanika (nepotpunost podataka o ishodu), rizik pristranosti je procijenjen odvojeno za subjektivne i objektivne ishode.

Slijedeće krajnje točke su definirane kao subjektivni ishodi:

- Promjena u HRQoL
- Promjena procijenjenog raspoloženja i umora
- Udio sudionika koji prijavljuje nuspojavu.

Slijedeće krajnje točke su definirane kao objektivni ishodi:

- Promjena od početne razine anti-TPOAb u serumu
- Promjena od početnog doziranja nadomjesne terapije LT₄
- Promjena u mišićnoj slabosti
- Ekonomski trošak.

Mjere učinka liječenja

Kontinuirani ishodi su prikazani prema originalnoj ljestvici kako je prikazano u svakoj individualnoj studiji. Dihotomni ishodi su prezentirani kao relativni rizici (RRs, engl. *risk ratios*) te ako su značajni, konvertirani su u broj ispitanika koji je potreban za liječenje za dodatne korisne ishode (NNTB, engl. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*).

Rezultati svih ishoda prikazani su zajedno sa pripadajućim 95%-tnim rasponima pouzdanosti (CIs, engl. *confidence intervals*) i analizirani su koristeći model slučajnog učinka (engl. *random-effects model*) u RevMan programu (42) te Mantel Haenzel-ov test za podatke o dihotomnim ishodima i analizu invarijantnosti za podatke o kontinuiranim ishodima.

Problemi jedinice analize

Randomizirana istraživanja skupina (engl. *cluster-randomised trials*)

Kod budućih ažuriranja, ukoliko se kod pretraživanja pojavi randomizirano istraživanje skupina (odnosno skupine pojedinaca nasumično dodijeljene pokusnoj ili kontrolnoj skupini) ono će biti provjereno ima li pogrešaka jedinice analize na temelju savjeta dobivenim u

poglavlju 16.3.4 Cochrane priručnika (*The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (41)). Ako su istraživanja analizirana tako da ne uzimaju u obzir grupiranje, standardne pogreške će biti 'napuhane' za učinak grupiranja te CI i P vrijednosti ponovno izračunate. Ukoliko ovo nije moguće, rezultati istraživanja će biti prikazani kao smisljena procjena bez P vrijednosti i CI.

Istraživanje s ukriženim ustrojem (engl. *cross-over trials*)

Problemi jedinice analize se mogu pojaviti kod studija u kojima se sudionicima nasumično dodijelilo višestruko liječenje u višestrukim razdobljima ili gdje je zabilježen neodgovarajući period ispiranja. U jednoj studiji opisno su se procijenili učinci prijenosa i razdoblja te su ti podatci analizirani temeljem savjeta dobivenim u poglavlju 16.4.4 Cochrane priručnika (41).

Studije s višestrukim skupinama liječenja (engl. *studies with multiple treatment groups*)

Studije koje su prijavljene s višestrukim skupinama liječenja imaju potencijal da podatci sudionika pridonesu višestrukim usporedbama. Procijenila se klinička važnost usporedbi te su se uključile samo one koje obuhvaćaju primarne ishode. U slučajevima gdje su sve usporedbe jednake kliničke važnosti, 'zajednička' skupina se razdijelila jednako broju napravljenih usporedbi (po raspravi u poglavlju 16.5.4 Cochrane priručnika (41)).

Rješavanje problema izgubljenih podataka

Ukoliko je u studijama koje nisu starije od 10 godina došlo do gubitka podataka, pokušalo se kontaktirati istražitelje ili sponzore tih studija. Pokušalo se re-analizirati podatke uporabom načela analize namjere liječenja (ITT, engl. *intention-to-treat*) gdje god je bilo moguće. Za dihotomne ishode, ako su autori proveli analizu po protokolu (PP, engl. *per-protocol*), provela se ITT analiza „imputiranjem“ (izmišljanjem) podataka koji nedostaju, a odražavaju neuspjeh liječenja, provjeravajući stupanj neravnoteže stope odustajanja između različitih grana kako bi odredili potencijalni utjecaj pristranosti. Za kontinuirane ishode analiza PP je izvršena umjesto ITT analize. U slučajevima kada su bili dostupni djelomični podatci u primarnim istraživanjima, izračunata je promjena od početne vrijednosti i udružena standardna devijacija sa pretpostavljenim koeficijentom korelacije između početne vrijednosti i kontrole od 0.75, u skladu s prirodom ishoda biomarkera. U svakom slučaju je izračun ponavljen sa pretpostavljenom slabijom korelacijom od 0.5.

Procjena heterogenosti

Klinička heterogenost se procijenila na temelju pregledavanja karakteristika studija, sličnosti između vrste sudionika i intervencija. Plan je izvijestiti heterogenost kao važnu ukoliko se ona pokaže kao znatna (I^2 između 50% i 90%). Ako se vrijednost I^2 pokaže većom od 90%, meta-analiza se neće izvršiti. Međutim, ukoliko se heterogenost ne može objasniti kliničkim razlozima i koherentan argument se može dobiti za kombiniranje studija, ono će se uključiti u meta-analizu. Podatci se neće prikupljati u slučajevima gdje se heterogenost ne može prikladno objasniti.

Procjena otklona kod izvještavanja

Kod budućih ažuriranja procjena otklona kod izvještavanja će slijediti preporuke o testiranju asimetrije ljevkastog grafa (engl. *funnel plot*) (43) kao što je opisano u poglavlju 10.4.3.1 Cochrane priručnika (41). Ove procjene će se provesti za primarne i sekundarne ishode za meta-analizu kada je uključen minimalan broj studija koji omogućuje razumnu procjenu učinka intervencije (nominalno 9 studija). Ljevkasti graf će se prikazati jedino ako su u grafu vidljivi dokazi asimetrije. Mogući izvori asimetrije će se istražiti putem naknadne analize osjetljivosti.

Sinteza podataka

Kod budućih ažuriranja ukoliko se u pretraživanjima identificiraju odgovarajuće studije, njihovi podatci će se analizirati u RevMan programu (42) te izvijestiti u skladu sa savjetom danim u poglavlju 9 Cochrane priručnika (41). Model slučajnih učinaka (engl. *random-effects*) meta-analize će se provesti za studije koje istražuju slične intervencije te će se izvijestiti podatci koji ne pokazuju više od umjerene heterogenosti.

Analiza podskupina i istraživanje heterogenosti

Ako je odgovarajući broj studija zabilježen, planira se provesti analiza podskupina slijedećih primarnih ishoda:

- Dob
- Status selenija na početku
- Tip selenija (selenometionin ili natrijev selenit)
- Doza selenija (100 ili 200 µg/dan)
- Različite početne vrijednosti anti-TPOAb

- Spol.

Analiza osjetljivosti

Kod budućih ažuriranja ukoliko se u pretraživanjima odgovarajući broj studija identificira, provest će se analiza osjetljivosti kako bi se otkrio utjecaj slijedećih faktora na veličinu učinka:

- Ograničavanje analize na objavljene studije.
- Ograničavanje analize na način da se uzme u obzir rizik pristranosti, kako je prethodno opisano.
- Ograničavanje analize na vrlo duge i velike studije kako bi se utvrdilo koliko dominiraju rezultatima.
- Ograničavanje analize na studije uporabom slijedećih filtera: dijagnostički kriteriji, jezik publikacije, izvor financiranja (industrija ili drugo) i država.

3.5 Procjena kvalitete sustavnih pregleda

Procjena kvalitete, evaluacija i diseminacija sustavnih pregleda oslanja se na konstrukciju, sadržaj i kriterije vrijednosti AMSTAR (engl. „*The assessment of multiple systematic reviews*“) instrumenta. Analizom faktora i psihometrijskom karakterizacijom dobiveno je 11 domena koje čine AMSTAR. Ove domene su uobičajeno prihvaćene od strane istraživača i kliničara u zdravstvenoj skrbi utemeljenoj na dokazima kako bi adekvatno procijenili uvjerljivost sinteze istraživanja i kliničku relevantnost bilo kojeg sustavnog pregleda. Međutim, glavni nedostatak AMSTAR instrumenta je da generira kvalitativnu evaluaciju, a ne daje kvantitativnu ocjenu kvalitete sustavnog pregleda. Zbog tog razloga AMSTAR je revidiran te je svaka od domena prilagođena na način da nova verzija (R-AMSTAR) omogućava kvantificiranje kvalitete sustavnih pregleda (38).

Kvantitativna mjera R-AMSTAR-a su bodovi na svakoj od 11 domena originalnog instrumenta. Broj bodova na svakoj od domena može biti od 1 do 4 (maksimalno) te ukupni zbroj bodova ima raspon od 11 do 44 (maksimalno). Ukupni rezultat od 11 bodova upućuje na to da niti jedan od AMSTAR kriterija nije bio zadovoljen dok nasuprot tome rezultat od 44 boda upućuje na to da su svi kriteriji izvrsnosti sustavnog pregleda zadovoljeni (38).

REVIDIRANI AMSTAR (R-AMSTAR) (38)

1. Jesu li autori definirali protokol prije („a priori“) početka provedbe istraživanja?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) „a priori“ dizajn je spomenut
(B) Navedeni su kriteriji uključenja
(C) Istraživačko pitanje je navedeno prema PICO/PIPO modelu (engl. <i>population, intervention, comparison/prediction, outcome</i>)

2. Jesu li dva autora neovisno birali studije i vadili podatke?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Trebalo bi u radu biti spomenuto, izravno ili posredno, da su <u>najmanje dvije</u> nezavisne osobe vadile podatke.
(B) U radu je opisano kako je postignut konsenzus (suglasje) ako se dva autora nisu slagala u procjeni.
(C) Neslaganje među autorima koji su birali studije ili vadili podatke je prikladno riješeno, izravno ili posredno

3. Je li provedena opsežna pretraga literature?

Ako zadovoljava 4 ili 5 kriterija →4

Ako zadovoljava 3 kriterija →3

Ako zadovoljava 2 kriterija →2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Trebala bi biti pretražena barem dva elektronička izvora.
(B) U radu moraju biti navedene godine za koje je napravljeno pretraživanje i pretražene baze podataka (primjerice, CENTRAL, EMBASE i MEDLINE).
(C) Ključne riječi i/ili MeSH termini trebaju biti navedeni i gdje je moguće treba navesti strategiju pretraživanja tako da se može pratiti proces filtriranja uključenih članaka.
(D) Kao dodatak elektroničkim bazama podataka (PubMed, EMBASE, MEDLINE), svaka pretraga bi trebala biti nadopunjena konzultiranjem Current Contents, pregleda literature, knjiga, specijaliziranih registara ili eksperata u određenom području istraživanja, i pregledavanjem referencija u pronađenim studijama.
(E) Časopisi su ručno pretraženi (primjerice, definiranje značajnih časopisa u nekom području i provođenje ručne pretrage (stranica po stranica), pretraga njihova cjelokupnog sadržaja tražeći potencijalno prihvatljive studije).

4. Je li status publikacije (npr. „siva literatura“) korišten kao kriterij uključenja?

(„Siva literatura“ je literatura proizvedena na svim razinama uprave, akademske zajednice, poduzeća i industrije u tiskanom ili elektroničkom obliku, ali bez kontrole komercijalnih izdavača. Primjeri mogu biti, ali nisu ograničeni na disertacije i zbornike sa znanstvenih sastanaka.)

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Autori bi trebali navesti da su pretražili radove bez obzira na vrstu publikacije.
(B) Autori bi trebali navesti jesu li ili nisu isključili bilo kakva izvješća (iz sustavnog pregleda) temeljem njihova publikacijskog statusa, jezika i slično.
(C) Radovi koji nisu na engleskom jeziku su prevedeni ili su osobe koje su ih pročitale dovoljno obrazovane za taj strani jezik.
(D) Nisu navedena ograničenja u smislu jezika na kojem je rad objavljen ili priznavanja i članaka koji nisu na engleskom jeziku.

5. Je li naveden popis studija (uključenih i isključenih)?

Ako zadovoljava 4 kriterija →4

Ako zadovoljava 3 kriterija →3

Ako zadovoljava 2 kriterija →2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) U radu treba biti tablica/lista/ ili broj uključenih studija; samo popis referencija nije dovoljan.
(B) Autor je zadovoljavajuće/dovoljno obrazložio razlog za isključenje ozbiljno razmatranih studija.
(C) Osoba koja čita članke može ući u trag uključenim i isključenim studijama bilo gdje u bibliografiji članka, referencama ili dodatnim izvorima.

6. Jesu li navedena obilježja uključenih studija?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) U skupnom obliku kao što je tablica, trebali bi biti navedeni podatci iz izvornih studija o sudionicima, intervencijama i ishodima.
(B) Navesti raspone relevantnih obilježja iz analiziranih studija (primjerice, trebali bi biti navedeni dob, rasa, spol, važni socioekonomski podatci, status bolesti, trajanje, težina ili druge bolesti.)
(C) Navedene informacije izgledaju potpune i precizne (ovo se može smatrati subjektivnom procjenom. Tijekom čitanja rada, ima li što upitno vezano za obilježja uključenih studija? Ako da, navesti potrebne informacije i obrazloženje).

7. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija procijenjena i dokumentirana?

Ako zadovoljava 4 kriterija →4

Ako zadovoljava 3 kriterija →3

Ako zadovoljava 2 kriterija →2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Trebala bi biti navedena „a priori“ metoda procjene (primjerice, za studije o djelotvornosti, jesu li autori odlučili uključiti samo randomizirane, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirane studije, ili one koje su opisale prikrivanje razvrstavanja ispitanika kao kriterij uključenja); za druge tipove studija alternativne stavke će biti relevantne.
(B) Čini se da je znanstvena kvaliteta uključenih studija smisljena.
(C) Rasprava/priznavanje/svijest o razini dokaza.
(D) Kvaliteta dokaza bi trebala biti rangirana temeljem definiranih instrumenata. (Definirani instrument je ljestvica koja rangira razinu dokaza, npr. GRADE [Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.])

8. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija prikladno korištena pri formiranju zaključka?

Ako zadovoljava 4 kriterija →4

Ako zadovoljava 3 kriterija →3
 Ako zadovoljava 2 kriterija →2
 Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Rezultati provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete bi trebali biti razmotreni u analizi i zaključku sustavnog pregleda.
(B) Rezultati provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete su eksplicitno navedeni u formuliranju preporuka.
(C) Postoje zaključci koji su integrirani/vode prema konsenzusnoj kliničkoj tvrdnji.
(D) Ova konsekusna klinička tvrdnja vodi prema reviziji ili potvrdi praktičnih kliničkih smjernica.

9. Jesu li metode korištene za kombiniranje rezultata studija prikladne?

Ako zadovoljava 4 kriterija →4
 Ako zadovoljava 3 kriterija →3
 Ako zadovoljava 2 kriterija →2
 Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Navođenje kriterija koji su korišteni za procjenu jesu li analizirane studije dovoljno slične da se skupno analiziraju (spoje u jednu analizu)?
(B) Za spojene rezultate, treba se napraviti test koji osigurava da su se studije mogle kombinirati, da se ocijeni njihova homogenost (hi-kvadrat test za homogenost, I^2).
(C) Postoji li informacija o heterogenosti studija ili ta informacija nedostaje?
(D) Ako postoji heterogenost, trebao bi se koristiti „random effects“ model meta-analize i/ili bi se trebao uzeti u obzir razlog (klinička prikladnost) zašto su studije kombinirane (je li razumno kombinirati te studije?), ili je to izričito navedeno.
(E) Ako postoji homogenost, treba navesti razlog ili statistički test.

10. Je li ocijenjena mogućnost pristranosti u objavljivanju (engl. publication bias), odnosno jesu li uključene studije dale pretežno pozitivne rezultate (tzv „file drawer“ učinak – znači da autori studija koje daju negativne rezultate „gurnu u ladicu“ i ne objave ih)?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Autori spominju mogućnost pristranosti u objavljivanju ili učinka „ladice“.
(B) Procjena pristranosti u objavljivanju trebala bi uključivati grafički prikaz (npr. <i>funnel plot</i> i druge dostupne testove).
(C) Korišteni su odgovarajući statistički testovi za procjenu pristranosti u objavljivanju (npr. <i>Egger regression</i> test).

11. Je li naveden sukob interesa?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Naveden je izvor potpore.
(B) Nema sukoba interesa. Ovo je subjektivno i može zahtijevati zaključivanje iz drugih informacija ili traženje odgovarajućih informacija.
(C) Ispitano je postoji sukob interesa u uključenim primarnim studijama.

4. REZULTATI

4.1 Rezultati Cochrane sustavnog pregleda (37)

Početnim pretraživanjem pronađeno je 110 članaka. Od 110 članaka 9 je cjelovitih tekstova prešlo u daljnje pregledavanje. Ostale studije su na temelju njihova naslova ili sažetka isključene jer nisu zadovoljile kriterije uključenja, nisu bile relevantne za glavno pitanje studije ili su bile duplikacije. Nakon pregledavanja cjelovitih tekstova tih studija, 4 studije (4 publikacije) su zadovoljile kriterije uključenja. Sve studije su objavljene na engleskom jeziku. Kontaktirani su svi autori uključenih studija, a dobiven je odgovor od dva (44, 45). Zatražene su dodatne informacije od autora sedam studija (44-50). Šest autora je odgovorilo na ovaj zahtjev i pružilo dodatne informacije. Nakon završetka istraživanja, dodatna studija (51) je pronađena koja će se uzeti u obzir kod budućih ažuriranja ovog pregleda.

4.1.1 Opis studija

Karakteristike studija uključenih u Cochrane sustavni pregled (37)

Karanikas 2008 (44)

Metode	<u>Paralelno randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje.</u> <u>Omjer randomizacije: 1:1.</u> <u>Dizajn superiornosti.</u>
Sudionici	<u>Kriteriji uključenja:</u> • Nadomjesna terapija LT₄. • Pozitivni na anti-TPOAb. • Negativni na protutijela na TSH receptore (anti-TSH). • Ultrazvuk štitnjače koji pokazuje mogućnost kroničnog tiroiditisa (tipična hipoeohogenost). • Inače zdravi sudionici.

	<u>Kriteriji isključenja:</u> • Klinička povijest hipertireodizma. • Korištenje lijekova za koje se zna da induciraju disfunkciju štitnjače (citokini, litij, amiodaron). • Trudnoća u posljednjih 12 mjeseci prije uključanja. • Bez postojanja reumatoidnih bolesti u povijesti. • Nema daljnjeg liječenja sa lijekovima kao što su 'preko pulta' (engl. <i>over-the-counter</i>, OTC) vitamini ili elementi u tragovima ili kortikosteroidima ili protuupalnim lijekovima. <u>Dijagnostički kriteriji:</u> • Pozitivni na anti-TPOAb. • Ultrazvuk štitnjače koji pokazuje mogućnost kroničnog tiroiditisa (tipična hipoechogenost).
Intervencije	<u>Broj centara studije:</u> 1. <u>Terapija prije studije:</u> nadomjesna terapija LT₄. <u>Period titracije:</u> nije zabilježen. <u>Intervencija:</u> LT₄ + 200 µg natrijevog selenita jednom dnevnom tijekom 3 mjeseca. <u>Kontrola:</u> LT₄ + placebo jednom dnevno tijekom 3 mjeseca.

Ishodi	<u>Ishodi zabilježeni u sažetku publikacije:</u> • fT₄, TSH, anti-TPOAb. • Razina selenija u plazmi. • Procjena unutarstaničnih citokina u CD4⁺ i CD8⁺ T stanicama perifernih krvnih mononuklearnih stanica. • Subjektivno opće stanje sudionika.
Detalji studije	<u>Razdoblje pokretanja (engl. <i>run-in period</i>):</u> nije zabilježeno. <u>Studija završena prije regularnog kraja:</u> ne.
Detalji publikacije	<u>Jezik publikacije:</u> engleski jezik. <u>Komercijalna / ne-komercijalna / druga financiranja:</u> nisu zabilježena. <u>Status publikacije:</u> cijeli članak.
Navedeni cilj istraživanja	<u>Citat iz publikacije (str. 8):</u> „Cilj istraživanja naše studije je bio evaluirati imunološku korist primjene selenija kod neodabranih AITD pacijenata te se baviti pitanjem treba li primjena selenija biti općenito preporučena pacijentima sa AITD.“

Rizik pristranosti		
Otklon	Procjena autora	Podrška za procjenu
Utvrđivanje slučajnog redoslijeda (otklon zbog neodgovarajućeg odabira ispitanika, engl. <i>selection bias</i>)	Visoki rizik	<u>Citat</u> (str. 8): „Uključeni pacijenti su randomizirani u dvije skupine prema njihovom početnom anti-TPOAb titru, dobi te navodnom trajanju bolesti.“ <u>Komentar:</u> izgleda kako je randomizacija napravljena na temelju prognostičkih faktora bez navođenja stratificirane randomizacije. <u>Nakon kontaktiranja email-om:</u> nema daljnjih pojedinosti.
Prikrivanje raspodjele ispitanika (otklon zbog neodgovarajućeg odabira ispitanika, engl. <i>selection bias</i>)	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> korištena metoda za prikrivanje sekvencije raspodjele, tj. da se utvrdi mogu li se intervencije prikrivanja predvidjeti prije, ili za vrijeme, uključivanja, nije zabilježena. <u>Komentar:</u> informacija nije bila dovoljna kako bi se dala jasna procjena.

Zasljepljivanje sudionika i osoblja (otklon u izvedbi, engl. <i>performance bias</i>) Objektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Citat</u> (str. 9): „... <i>blinded</i> ..<“ <u>Komentar</u> : članak nije pružio dovoljno detalja o specifičnim mjerama korištenim za zasljepljivanje sudionika i osoblja studije od saznanja koju je intervenciju sudionik primio, kako bi se dala jasna procjena.
Zasljepljivanje sudionika i osoblja (otklon u izvedbi, engl. <i>performance bias</i>) Subjektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Citat</u> (str. 9): „... <i>blinded</i> ..<“ <u>Komentar</u> : članak nije pružio dovoljno detalja o specifičnim mjerama korištenim za zasljepljivanje sudionika i osoblja studije od saznanja koju je intervenciju sudionik primio, kako bi se dala jasna procjena.
Zasljepljivanje u procjeni ishoda (otklon kod mjerenja, engl. <i>detection bias</i>) Objektivni ishodi	Nizak rizik	<u>Citat</u> (str. 9): „... <i>blinded</i> ..<“ <u>Komentar</u> : članak nije pružio dovoljno detalja o specifičnim mjerama korištenim za zasljepljivanje osoblja studije od saznanja koju je intervenciju sudionik primio; međutim, kako su svi objektivni ishodi temeljeni na krvnom testu, malo je

		vjerojatno da je uveden otklon u procjeni ishoda; procijenjeno je kao nizak rizik pristranosti.
Zasljepljivanje u procjeni ishoda (otklon kod mjerenja, engl. <i>detection bias</i>) Subjektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Citat</u> (str. 9): „... <i>blinded</i> ...“ <u>Komentar</u> : metoda korištena za zasljepljivanje u procjeni subjektivnih ishoda od strane sudionika nije opisana; informacija nije bila dovoljna kako bi se dala jasna procjena.
Nepotpunost podataka o ishodu (otklon kod gubitka ispitanika, engl. <i>attrition bias</i>) Subjektivni ishodi	Nizak rizik	<u>Komentar</u> : analiza namjere liječenja (ITT analiza). <u>Komentar</u> : procijenjeno je kao nizak rizik pristranosti.
Nepotpunost podataka o ishodu (otklon kod gubitka ispitanika, engl. <i>attrition bias</i>) Objektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Komentar</u> : kako su samo aritmetičke sredine zabilježene, bilo je nejasno jesu li svi sudionici uključeni u analizu.

		<u>Komentar:</u> informacija u članku je nedovoljna kako bi se dala jasna procjena.
Selektivno izvještavanje (otklon kod izvještavanja, engl. <i>reporting bias</i>)	Nizak rizik	Protokol studije nije bio dostupan, ali čini se kako su prikazani prethodno navedeni ishodi te oni spomenuti u odjeljku o metodama. <u>Komentar:</u> procijenjeno je kao nizak rizik pristranosti.
Drugi otkloni	Nizak rizik	<u>Komentar:</u> čini se da studija nema drugih izvora pristranosti.

Krysiak 2011 (45)

Metode	<u>Paralelno randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje.</u> <u>Omjer randomizacije: 1:1:1:1.</u> <u>Dizajn superiornosti.</u>
Sudionici	<u>Kriteriji uključanja:</u> • Ženske osobe između 18 i 60 godina. • Pozitivne na anti-TPOAb > 100 IU/mL. • Smanjena ehogenost parenhima štitnjače na ultrazvuku štitnjače.

	• Eutiroidna funkcija (TSH < 4.0 mIU/L, normalne vrijednosti fT₄ i fT₃). • Medicinski stabilne. • Prema presudi istražitelja se prihvaća za uključanje u istraživanje na temelju podataka medicinske povijesti, fizikalnog pregleda i rutinskih laboratorijskih testova. • Uključeni su jedino pojedinci kojima je nedavno dijagnosticiran i prethodno neliječen Hashimotov tiroiditis. <u>Kriteriji isključenja:</u> • Postojanje bilo kojeg akutnog i kroničnog upalnog procesa. • Drugi autoimunosni poremećaji. • Pozitivna serumska protutijela na TSH receptore. • Trenutna terapija sa hormonima štitnjače. • Popratna terapija sa lijekovima koji mogu utjecati na upalne procese u zidu krvnih žila. • Popratna terapija sa drugim lijekovima koji mogu imati utjecati na hormone štitnjače ili ulaze u interakciju sa LT₄ i selenometioninom. • ITM (engl. <i>BMI</i>) > 40 kg/m². • Turnerov ili Downov sindrom. • Bilo koji oblik koronarne arterijske bolesti. • Umjerena ili teška arterijska hipertenzija (prema ESC/ESH smjernicama stupanj 2 ili 3).
--	--

	• Simptomatsko kongestivno zatajenje srca. • Dijabetes, poremećaj tolerancije glukoze ili poremećaj tolerancija glukoze natašte. • Poremećaj bubrežne ili jetrene funkcije. • Trudnoća ili dojenje. • Loša suradljivost bolesnika. <u>Dijagnostički kriteriji:</u> • Pozitivna protutijela (>100 IU/mL) na TPO (anti-TPOAb) • Smanjena ehogenost parenhima štitnjače na ultrazvuku štitnjače. • Eutiroidna funkcija (TSH < 4.0 mIU/L, normalne vrijednosti fT_4 i fT_3).
Intervencije	<u>Broj centara studije:</u> 1. <u>Terapija prije studije:</u> bez terapije. <u>Period titracije:</u> nije zabilježen. <u>Intervencija 1:</u> levotiroksin natrij $0.5 \mu\text{g/kg}$ jednom dnevno za sudionike s razinom TSH ispod 1.0 mIU/mL, $0.75 \mu\text{g/kg}$ jednom dnevno za pojedince s razinom TSH između 1.0 i 2.0 mIU/mL, i $1 \mu\text{g/kg}$ za sudionike sa razinom TSH iznad 2.0 mIU/mL tijekom 6 mjeseci. <u>Intervencija 2:</u> selenometionin jednom dnevno $200 \mu\text{g}$ tijekom 6 mjeseci. <u>Intervencija 3:</u> kombinacija intervencije 1 i intervencije 2 jednom dnevno tijekom 6 mjeseci. <u>Kontrola:</u> placebo tijekom 6 mjeseci.

Ishodi	<u>Ishodi zabilježeni u sažetku publikacije:</u> Primarna krajnja točka je bila procjena supresije monocita i limfocita te sustavnog protuupalnog učinka LT ₄ , selenometionina ili njihove kombinacije koristeći listu upalnih biljega: faktor nekroze tumora (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, kemotaksijski protein monocita (MCP)-1, IL-2, interferon- γ i visoko-osjetljivi C-reaktivni protein (hsCRP).
Detalji studije	<u>Razdoblje pokretanja (engl. run-in period):</u> nije zabilježeno. <u>Studija završena prije regularnog kraja:</u> ne.
Detalji publikacije	<u>Jezik publikacije:</u> engleski jezik. <u>Ne-komercijalno financiranje:</u> citat (str. 2214): „Ovaj rad je podržan od strane <i>Committee of Scientific research</i> putem znanstvene potpore 2 P05F 03629.“ <u>Status publikacije:</u> cijeli članak.
Navedeni cilj istraživanja	<u>Citat iz publikacije:</u> „Naš cilj je bio usporediti učinak LT ₄ i selenometionina na monocitno i limfocitno otpuštanje citokina i sustavnu upalu kod pacijenata sa Hashimotovim tiroiditisom.“

Rizik pristranosti		
Otklon	Procjena autora	Podrška za procjenu
Utvrđivanje slučajnog redoslijeda (otklon zbog neodgovarajućeg odabira ispitanika, engl. <i>selection bias</i>)	Nizak rizik	<u>Citat</u> (str. 2207): „Uključeni pacijenti su randomizirani na način dvostrukog zasljepljivanja kako bi primili...” <u>Komentar:</u> nije zabilježeno dovoljno detalja o metodi koja je korištena za dobivanje slijeda raspodjele koji bi omogućio jasnu procjenu hoće li se dobiti usporedive skupine. <u>Nakon kontaktiranja email-om:</u> korišten je računalni generator slučajnih brojeva. <u>Komentar:</u> vjerojatno učinjeno.
Prikrivanje raspodjele ispitanika (otklon zbog neodgovarajućeg odabira ispitanika, engl. <i>selection bias</i>)	Nizak rizik	<u>Komentar:</u> korištena metoda za prikrivanje sekvencije raspodjele, tj. da se utvrdi mogu li se intervencije prikrivanja predvidjeti prije, ili za vrijeme, uključivanja nije zabilježena.

		<u>Komentar:</u> informacija nije bila dovoljna kako bi se dala jasna procjena. <u>Nakon kontaktiranja e-mail-om:</u> citat: „... druge dvije osobe da pomognu sa procedurom raspodjele i distribucijom lijeka (temeljem rezultata raspodjele). Tijekom svakog posjeta, oba istražitelja nisu znala broj zapisa i broj kartice identiteta jer prilikom dobivanja dokumentacije o pacijentu ona nije sadržavala te informacije.“ <u>Komentar:</u> poduzeti su razumni pokušaji kako bi se prikrila raspodjela ispitanika.
Zasljepljivanje sudionika i osoblja (otklon u izvedbi, engl. <i>performance bias</i>) Objektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Citat</u> (str. 2207): „...način dvostrukog zasljepljivanja..“ <u>Komentar:</u> članak nije pružio dovoljno detalja o specifičnim mjerama korištenim za zasljepljivanje sudionika i osoblja studije od saznanja koju je intervenciju sudionik primio kako bi se dala jasna procjena.

		<u>Nakon kontaktiranja e-mailom:</u> citat: „Imena lijekova nisu bila stavljena na pakiranja ili na lijekove. Međutim, LT₄, selenometionin i placebo su bili pohranjeni na različitim policama, ali istim za svaki lijek. Iako sudionici nisu dobili informaciju o ovome, teoretski, mogli su vidjeti sa koje police su dobili lijek.“ <u>Komentar:</u> rizik pristranosti ostaje nejasan.
Zasljepljivanje sudionika i osoblja (otklon u izvedbi, engl. <i>performance bias</i>) Subjektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> nije primjenjivo; nisu zabilježeni subjektivni ishodi.
Zasljepljivanje u procjeni ishoda (otklon kod mjerenja, engl. <i>detection bias</i>) Objektivni ishodi	Nizak rizik	<u>Citat</u> (str. 2207): „Osoba koja je provodila laboratorijske testove nije znala pacijentove osobne podatke, klinički status, skupinu liječenja i sekvenciju studije.“ <u>Komentar:</u> članak nije pružio dovoljno detalja o mjerama korištenim za zasljepljivanje osoblja studije od saznanja koju je intervenciju sudionik

		primio; međutim, kako su svi objektivni ishodi temeljeni na krvnom testu, malo je vjerojatno da je uveden otklon u procjeni ishoda; procijenjeno je kao nizak rizik pristranosti. <u>Nakon kontaktiranja e-mailom: citat:</u> „Osoba koja nam je pomagala u izvođenju laboratorijskih testova (tehničar), radila je u drugoj zgradi te dobivala uzorke koji su prethodno kodirani kako bi prikrili identitet pacijenta.“ <u>Komentar:</u> ishode su procijenili istražitelji; malo je vjerojatno da zasljepljivanje može biti slomljeno.
Zasljepljivanje u procjeni ishoda (otklon kod mjerenja, engl. <i>detection bias</i>) Subjektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> nije primjenjivo; nisu zabilježeni subjektivni ishodi.
Nepotpunost podataka o ishodu (otklon kod gubitka ispitanika, engl. <i>attrition bias</i>) Subjektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> nije primjenjivo, nisu zabilježeni subjektivni ishodi.

Nepotpunost podataka o ishodu (otklon kod gubitka ispitanika, engl. <i>attrition bias</i>) Objektivni ishodi	Nizak rizik	<u>Citat</u> (str. 2208): „Samo su podatci pojedinaca koji su završili studiju uključeni u finalne analize“ i (str. 2209) „Samo su podatci od 165 ispitanika koji su završili studiju uključeni u finalne analize“ <u>Komentar:</u> zabilježeni razlozi. <u>Komentar:</u> iako je ovo analiza po-protokolu, nizak je i uravnoteženi broj odustajanja te je malo vjerojatno da će unijeti pristranost.
Selektivno izvještavanje (otklon kod izvještavanja, engl. <i>reporting bias</i>)	Nizak rizik	<u>Komentar:</u> protokol studije nije bio dostupan, ali čini se kako su prikazani prethodno navedeni ishodi te oni spomenuti u odjeljku o metodama. <u>Komentar:</u> procijenjeno je kao nizak rizik pristranosti.
Drugi otkloni	Nizak rizik	<u>Komentar:</u> čini se da studija nema drugih izvora pristranosti.

Metode	<u>Paralelno randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje.</u> <u>Omjer randomizacije: 1:1.</u> <u>Dizajn superiornosti.</u>
Sudionici	<u>Kriteriji uključenja:</u> • Eutiroidnost, anti-TPOAb – pozitivne trudnice. <u>Kriteriji isključenja:</u> • Disfunkcija štitnjače • Liječenje lijekovima koji interferiraju sa funkcijom štitnjače. <u>Dijagnostički kriteriji:</u> • Anti-TPOAb titar iznad 100 kIU/L se smatra pozitivnim. • Ultrazvuk štitnjače.
Intervencije	<u>Broj centara studije:</u> 2. <u>Terapija prije studije:</u> bez terapije. <u>Period tirtacije:</u> nije zabilježen. <u>Intervencija:</u> selenometionin 200 µg jednom dnevno od 12. tjedna trudnoće do 12 mjeseci nakon porođaja. <u>Kontrola:</u> placebo jednom dnevno od 12. tjedna trudnoće do 12 mjeseci nakon porođaja.

Ishodi	<u>Ishodi zabilježeni u sažetku publikacije:</u> Prevalencija postpartalne bolesti štitnjače i hipotiroidizma: • Status selenija. • Ultrazvuk štitnjače. • TSH i fT₄. • Anti-TPOAb.
Detalji studije	<u>Razdoblje pokretanja (engl. <i>run-in period</i>):</u> nije zabilježeno. <u>Studija završena prije regularnog kraja:</u> ne.
Detalji publikacije	<u>Jezik publikacije:</u> engleski jezik. <u>Komercijalna / ne-komercijalna / druga financiranja:</u> nema. <u>Status publikacije:</u> cijeli članak.
Navedeni cilj istraživanja	<u>Citat iz publikacije (str. 1263):</u> „Ispitali smo da li suplementacija selenijem, tijekom i nakon trudnoće, utječe na autoimunosnu sliku i funkciju štitnjače.“

Rizik pristranosti

Otklon	Procjena autora	Podrška za procjenu
Utvrđivanje slučajnog redoslijeda (otklon zbog neodgovarajućeg odabira ispitanika, engl. <i>selection bias</i>)	Nizak rizik	<u>Citat</u> (str. 1264): „anti-TPOAb(+) trudnice su randomizirano podijeljene u dvije skupine“. „Korišten je računalni program koji je nasumično dodijelio anti-TPOAb(+) pacijente u grupu S1 ili u grupu S0“ <u>Komentar:</u> to je vjerojatno bilo učinjeno.
Prikrivanje raspodjele ispitanika (otklon zbog neodgovarajućeg odabira ispitanika, engl. <i>selection bias</i>)	Nizak rizik	<u>Citat</u> (str. 1264): „Svatom pacijentu je dodijeljena zapečaćena, neprozirna omotnica; jedino je doktor koji je liječio pacijente i koji nije sudjelovao u niti jednoj kasnijoj fazi istraživanja, znao kojoj skupini je pacijent dodijeljen“ <u>Komentar:</u> članak pruža dovoljno pojedinosti i uvjeravanja da sudionici i

		istražitelji koji popisuju sudionike ne mogu predvidjeti nadolazeće raspoređivanje; to je vjerojatno bilo učinjeno.
Zasljepljivanje sudionika i osoblja (otklon u izvedbi, engl. <i>performance bias</i>) Objektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> nema zapisa o bilo kakvom zasljepjivanju. <u>Komentar:</u> procijenjeno je kao nejasan rizik pristranosti.
Zasljepljivanje sudionika i osoblja (otklon u izvedbi, engl. <i>performance bias</i>) Subjektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> nije primjenjivo; nema subjektivnih ishoda.
Zasljepljivanje u procjeni ishoda (otklon kod mjerenja, engl. <i>detection bias</i>) Objektivni ishodi	Visoki rizik	<u>Komentar:</u> nema zapisa o bilo kakvom zasljepjivanju; procjena ishoda nije bila zasljepljena. <u>Komentar:</u> iako su objektivni ishodi rezultati krvnih testova i nalazi ultrazvuka štitnjače, potencijalno visoki rizik pristranosti se ne može isključiti.

Zasljepljivanje u procjeni ishoda (otklon kod mjerenja, engl. <i>detection bias</i>) Subjektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> nije primjenjivo; nema subjektivnih ishoda.
Nepotpunost podataka o ishodu (otklon kod gubitka ispitanika, engl. <i>attrition bias</i>) Subjektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> nije primjenjivo; nema subjektivnih ishoda.
Nepotpunost podataka o ishodu (otklon kod gubitka ispitanika, engl. <i>attrition bias</i>) Objektivni ishodi	Nizak rizik	<u>Komentar:</u> 8/85 ispitanika iz S1 skupine i 10/84 ispitanika iz S0 skupine su odustali; razlozi su navedeni; analiza po-protokolu. <u>Komentar:</u> iako je provedena analiza po-protokolu, niski broj dobro raspoređenih odustajanja iz obje skupine predstavlja nizak rizik pristranosti.
Selektivno izvještavanje (otklon kod izvještavanja, engl. <i>reporting bias</i>)	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> protokol studije nije bio dostupan, ali čini se kako su prikazani prethodno navedeni ishodi te oni spomenuti u odjeljku o metodama; međutim, fT ₄

		vrijednosti su nepotpuno izviještene. <u>Komentar:</u> potencijalni rizik pristranosti je bio nejasan.
Drugi otkloni	Nizak rizik	<u>Komentar:</u> čini se da studija nema drugih izvora pristranosti.

Turker 2006 (50)

Metode	<u>Paralelno randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje.</u> <u>Omjer randomizacije: 1:1.</u> <u>Dizajn superiornosti.</u>
Sudionici	<u>Kriteriji uključenja:</u> - Ženske osobe sa AITD i povišenom razinom anti-TPOAb (> 100 IU/mL) i/ili anti-TgAb (> 188 IU/mL) u serumu. <u>Kriteriji isključenja:</u> - Liječenje sa kortikosteroidima, vitaminima, elementima u tragovima ili antidepresivima/antipsihoticima. <u>Dijagnostički kriteriji:</u> - Anti-TPOAb titar iznad 100 kIU/L se smatra pozitivnim. - Ultrazvuk štitnjače.

Intervencije	<u>Broj centara studije:</u> 2. <u>Terapija prije studije:</u> bez terapije. <u>Period titracije:</u> nije zabilježen. <u>Intervencija:</u> LT₄ + 200 µg L-selenometionin jednom dnevno tijekom 3 mjeseca. <u>Kontrola:</u> LT₄ + placebo jednom dnevno tijekom 3 mjeseca.
Ishodi	<u>Ishodi zabilježeni u sažetku publikacije:</u> • Serumski TSH. • fT₃, fT₄. • Razine anti-TPOAb i anti-TgAb.
Detalji studije	<u>Razdoblje pokretanja (engl. run-in period):</u> nije zabilježeno. <u>Studija završena prije regularnog kraja:</u> ne.
Detalji publikacije	<u>Jezik publikacije:</u> engleski jezik. <u>Komercijalna / ne-komercijalna / druga financiranja:</u> nema. <u>Status publikacije:</u> cijeli članak.
Navedeni cilj istraživanja	<u>Citat iz publikacije</u> (str. 152): „1: Testirati učinak terapije 200 µg L-selenometionina /dan u većoj skupini kako bi se odredili parametri koji mogu utjecati na stopu uspjeha. 2: Promatrati krivulje doza-odgovor promjenom doza (200-100 µg/dan) nakon

	saturacije tkiva sa visokom dozom (200 µg/dan) selenija tijekom 3 mjeseca što može isključiti bilo kakvu sumnju o statusu pohrane selenija u tkivu, umjesto subjektivnih mjerenja razine selenija u serumu. 3: Konačno, pratit dugoročne učinke terapije.“	
Bilješke	Nakon 3 mjeseca, skupina sa selenijem (S2) je podijeljena u dvije skupine. Skupina S22 nastavila je sa uzimanjem 200 µg/dan L-selenometionina dok se drugima (skupina S21) smanjila doza na 100 µg/dan. Zatim, nakon još 3 mjeseca, 12 sudionika iz skupine S22 (skupina S222) nastavila je sa uzimanjem 200 µg/dan L-selenometionina dok se za 12 sudionika iz skupine S21 (S212) povećala doza na 200 µg/dan. Zbog nedostatka perioda ispiranja, jedino su se u obzir uzeli podatci iz prva 3 mjeseca.	
Rizik pristranosti		
Otklon	Procjena autora	Podrška za procjenu
Utvrđivanje slučajnog redoslijeda (otklon zbog neodgovarajućeg odabira	Visoki rizik	<u>Citat</u> (str. 152): „Pacijenti su randomizirani u dvije skupine na temelju njihove inicijalne koncentracije anti-

ispitanika, engl. <i>selection bias</i>)		TPOAb i TSH u serumu i na temelju dobi kako bi se isključila bilo kakva razlika u razini anti-TPOAb i TSH u serumu ili dobi. <u>Komentar:</u> izgleda kako je randomizacija napravljena na temelju prognostičkih faktora bez navođenja stratificirane randomizacije.
Prikrivanje raspodjele ispitanika (otklon zbog neodgovarajućeg odabira ispitanika, engl. <i>selection bias</i>)	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> korištena metoda za prikrivanje sekvencije raspodjele, tj. da se utvrdi mogu li se intervencije prikrivanja predvidjeti prije, ili za vrijeme, uključivanja, nije zabilježena. <u>Komentar:</u> informacija nije bila dovoljna kako bi se dala jasna procjena.
Zasljepljivanje sudionika i osoblja (otklon u izvedbi, engl. <i>performance bias</i>) Objektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Citat</u> (str. 151): „Proveli smo slijepo, prospektivno istraživanje“ <u>Komentar:</u> članak nije pružio dovoljno detalja o mjerama korištenim za zasljepljivanje osoblja studije od saznanja koju je intervenciju sudionik

		primio; procijenjeno je kao nejasan rizik pristranosti.
Zasljepljivanje sudionika i osoblja (otklon u izvedbi, engl. <i>performance bias</i>) Subjektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> nije primjenjivo; nema subjektivnih ishoda.
Zasljepljivanje u procjeni ishoda (otklon kod mjerenja, engl. <i>detection bias</i>) Objektivni ishodi	Nizak rizik	<u>Citat</u> (str. 151): „Proveli smo slijepo, prospektivno istraživanje“ <u>Komentar:</u> članak nije pružio dovoljno detalja o mjerama korištenim za zasljepjivanje osoblja studije od saznanja koju je intervenciju sudionik primio; procijenjeno je kao nejasan rizik pristranosti; međutim, kako su svi objektivni ishodi temeljeni na krvnom testu, malo je vjerojatno da je uveden otklon u procjeni ishoda; procijenjeno je kao nizak rizik pristranosti.
Zasljepljivanje u procjeni ishoda (otklon kod mjerenja, engl. <i>detection bias</i>) Subjektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> nije primjenjivo; nema subjektivnih ishoda.

Nepotpunost podataka o ishodu (otklon kod gubitka ispitanika, engl. <i>attrition bias</i>) Subjektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> nije primjenjivo; nema subjektivnih ishoda.
Nepotpunost podataka o ishodu (otklon kod gubitka ispitanika, engl. <i>attrition bias</i>) Objektivni ishodi	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> kako su samo aritmetičke sredine zabilježene, bilo je nejasno jesu li svi sudionici uključeni u analizu. <u>Komentar:</u> informacija u članku je nedovoljna kako bi se dala jasna procjena.
Selektivno izvještavanje (otklon kod izvještavanja, engl. <i>reporting bias</i>)	Nejasan rizik	<u>Komentar:</u> protokol studije nije bio dostupan, ali čini se kako su prikazani prethodno navedeni ishodi te oni spomenuti u odjeljku o metodama. <u>Komentar:</u> potencijalni rizik pristranosti je bio nejasan.
Drugi otkloni	Nizak rizik	<u>Komentar:</u> čini se da studija nema drugih izvora pristranosti.

Karakteristike studija isključenih iz Cochrane sustavnog pregleda (37)

Studija	Razlog isključenja
Balázs 2008 (53)	Puni tekst otkriva kako se radi o kontroliranom kliničkom ispitivanju (CCT).
Contempré 1992 (54)	Puni tekst otkriva kako se radi o kontroliranom kliničkom ispitivanju (CCT).
Duntas 2003 (46)	Kontakt e-mailom otkriva kako se radi o kvazi-randomiziranom istraživanju.
Gärtner 2002 (48)	Kontakt e-mailom otkriva kako se radi o kvazi-randomiziranom istraživanju.
Gärtner 2003 (47)	Kontakt e-mailom otkriva kako se radi o kvazi-randomiziranom istraživanju.
Nacamulli 2010 (49)	Kontakt e-mailom otkriva kako se radi o kvazi-randomiziranom istraživanju.

Uspoređivanje

Opis intervencija

Karakteristike	Intervencija(e) [put primjene, učestalost, ukupna doza/dan]	Usporedba(e) [put primjene, učestalost, ukupna doza/dan]
Karanikas 2008 (44)	Levotiroksin (LT ₄) + 200 µg natrijevog selenita (oralno, jednom dnevno, tijekom 3 mjeseca)	Levotiroksin (LT ₄) + placebo (oralno, jednom dnevno, tijekom 3 mjeseca)
Krysiak 2011 (45)	Levotiroksin natrij (oralno, 0.5 µg/kg jednom dnevno za sudionike čija je vrijednost TSH ispod 1.0 mIU/mL, 0.75 µg/kg jednom dnevno za pojedince čija je	Placebo (oralno, jednom dnevno, tijekom 6 mjeseci)

	vrijednost TSH između 1.0 i 2.0 mIU/mL i 1 µg/kg za sudionike čija je vrijednost TSH iznad 2.0 mIU/mL, tijekom 6 mjeseci)	
	Selenometionin (oralno, 200 µg jednom dnevno, tijekom 6 mjeseci)	
	Levotiroksin natrij + selenometionin (oralno, doziranje isto kao što je opisano iznad, jednom dnevno, tijekom 6 mjeseci)	
Negro 2007 (52)	200 µg selenometionina (oralno, jednom dnevno od 12. tjedna trudnoće do 12 mjeseci nakon porođaja)	Placebo (oralno, jednom dnevno od 12. tjedna trudnoće do 12 mjeseci nakon porođaja)
Turker 2006 (50)	Levotiroksin (LT ₄) + 200 µg L-selenometionina (oralno, jednom dnevno, tijekom 3 mjeseca)	Levotiroksin (LT ₄) + placebo (oralno, jednom dnevno, tijekom 3 mjeseca)

Četiri studije su opisale različite usporedbe:

- U studiji Karanikas 2008 (44), ispitivana skupina je primala LT₄ u kombinaciji sa 200 µg natrijevog selenita, dok je kontrolna skupina primala LT₄ s placebom.
- Krysiak 2011 (45) studija je uključila četiri skupine; jednu ispitivanu skupinu sa LT₄, jednu sa 200 µg selenometionina, jednu sa LT₄ i 200 µg selenometionina i placebo skupinu.
- U studiji Negro 2007 (52) 200 µg selenometionina je uspoređeno sa placebom.
- Sudionici ispitivane skupine studije Turker 2006 (50) su primili LT₄ u kombinaciji sa 200 µg selenometionina, dok je kontrolna skupina primila LT₄ sa placebom.

Pregled populacije studija

Ukupno je 463 sudionika uključeno u četiri istraživanja; 279 sudionika je randomizirano u intervencijsku skupinu, a 184 u kontrolnu skupinu. Nepoznat broj sudionika intervencijske i kontrolne skupine je završio studiju, jer u dvije studije jedino su opisane srednje vrijednosti te je bilo nejasno jesu li svi sudionici uključeni u analize. Pojedinačna veličina uzorka je bila u rasponu od 36 do 170.

Tablica 1. Pregled populacije studija

Karakteristike	Intervencija (e) i usporedba (e)	[N] Ispitivano/kvalificirano	[N] Randomizirano	[N] Sigurnost	[N] ITT	[N] Završili studiju	[%] Randomizirano završavanje studije	Kontrola*
Karanikas 2008 (44)	I: LT ₄ + 200 µg natrijevog selenita	36	18	-	-	-	-	3 mjeseca
	K: LT ₄ + placebo		18	-	-	-	-	3 mjeseca
		Uk.:	36	-	-	-	-	3 mjeseca
Krysiak 2011 (45)	I1: Levotiroksin natrij	-	42	-	N/A	41	98	6 mjeseci
	I2: Selenometionin 200 µg		43	-	N/A	42	98	6 mjeseci
	I3: Levotiroksin natrij + selenometionin 200 µg		43	-	N/A	42	98	6 mjeseci
	K1: placebo		42	-	N/A	40	95	6 mjeseci

		Uk.:	170	165	N/A	165	97	6 mjeseci
Negro 2007 (52)	I: 200 µg seleno- metioni- na	2227	85	-	-	77	91	Od 12og tjedna trudnoće do 12 mj. poslije porođaja
	K: placebo		84	-	-	74	88	
		Uk.:	169	-	-	151	89	
Turker 2006 (50)	I: LT ₄ + 200 µg + L-sele- nometi- onin	-	48	-	-	-	-	3 mjeseca
	K: LT ₄ + placebo		40	-	-	-	-	3 mjeseca
		Uk.:	88	-	-	-	-	3 mjeseca
Ukupno	Sve interve- ncije		279			-		
	Sve kontrole		184			-		
	Sve interve- ncije i kontrole		463			-		

*Trajanje intervencije i/ili kontrola pod randomiziranim uvjetima do kraja studije.

- = nije zabilježeno.

ITT: analiza namjere liječenja, engl. *intention-to-treat*; N/A: nije primjenjivo, engl. *not applicable*.

Dizajn studija

Studije su randomizirana kontrolirana istraživanja. Sva četiri istraživanja su prihvatila dizajn superiornosti paralelnih skupina te su sve studije koristile placebo kao kontrolu (44, 45, 50, 52).

Dvije studije su multicentrične (50, 52), obje sa dva centra. U pogledu zaslijepljivanja, jedna studija je bila dvostruko-slijepa za sudionike i osoblje (45), niti jedna studija nije bila jednostruko-slijepa za sudionike te u jednoj studiji zaslijepljivanje nije bilo definirano (52). Procjenitelji ishoda su bili zaslijepljeni u jednoj studiji (45). Istražitelji dviju studija su naveli

da je studija bila zaslijepljena, ali nisu dane dodatne pojedinosti o specifičnim mjerama koje su korištene za zaslijepljivanje osoblja i sudionika od znanja koju je intervenciju sudionik dobio (44, 50).

Studije su provedene između 2006. i 2011. godine. Trajanje intervencija je bilo u rasponu od 3 do 18 mjeseci, s prosječnim razdobljem studije od 7,5 mjeseci. Nijedna studija nije uključila razdoblje praćenja. Nijedna od studija nije imala razdoblje pokretanja. Nijedna od studija nije završena prije regularnog kraja.

Mjesto istraživanja

Sve studije su provedene u bolnici, na ambulantnom odjelu.

Sudionici

Populacija koja je sudjelovala sastojala se od sljedećeg: žena sa autoimunim tiroiditisom (44, 50), eutiroidnih žena kojima je nedavno dijagnosticiran Hashimotov tiroiditis (45) i trudnica s pozitivnim anti-TPO protutijelima (52). Četiri studije su uključile sudionike iz ekonomski razvijenih zemalja. Etničke skupine su raspodijeljene prema slijedećem: bijelci (44, 52); ostale dvije studije nisu pružile detalje od etnicitetu. Trajanje autoimunih tiroiditisa nije bilo prijavljeno u nijednoj studiji. U svim studijama jedino su osobe ženskog spola bile uključene (44, 45, 50, 52). Prosječna dob sudionika u studijama je bila u rasponu od 28 do 47 godina.

Jedna studija je prijavila komorbiditete sudionika (50), jedna studija dodatne intervencije kod sudionika (52) te nijedna studija nije prijavila dodatne lijekove koje uzimaju sudionici.

Dijagnoza

U sve četiri studije sudionicima je bio dijagnosticiran autoimuni tiroiditis (44, 45, 50, 52). Nijedna studija nije potvrdila dijagnozu autoimunog tiroiditisa prema standardnim dijagnostičkim kriterijima. Sve četiri studije se nisu referirale na standardne dijagnostičke

kriterije, već su se umjesto toga oslanjale na dijagnozu autoimunog tiroiditisa treće strane prije upključivanja u istraživanje.

Intervencije

Jedna studija je izvijestila o terapiji prije početka istraživanja (44) koja je uključivala LT₄. Nijedna studija nije imala period titracije. Intervencije su aplicirane oralnim putem jednom dnevno. Dnevna doza natrijevog selenita ili selenometionina je bila 200 µg. Sve studije su koristile odgovarajući placebo kao kontrolnu intervenciju (44, 45, 50, 52). Trajanje liječenja bilo je u rasponu od 3 do 18 mjeseci, s prosječnim trajanjem liječenja od 7,5 mjeseci.

Ishodi

Sve studije su izričito navele primarnu krajnju točku u publikaciji (44, 45, 50, 52); niti jedna od studija nije pružila informacije o sekundarnim krajnjim točkama.

Izveštaj o krajnjim točkama

Jedna studija je procijenila subjektivno opće stanje (44). U svim studijama su mjerene razine anti-TPO protutijela u odnosu na početne vrijednosti (44, 45, 50, 52). Dvije studije su prijavile nuspojave (45, 50). Ni jedna studija nije istraživala HRQoL, promjenu od početnog doziranja nadomjesne terapije LT₄ na kraju studije i trošak terapije.

Tri studije su pružile informaciju o određivanju mjerenja krajnje točke (44, 50, 52) za slijedeće ishode: subjektivno opće stanje, mjerenje anti-TPO protutijela i nadomjesnu terapiju LT₄.

Isključene studije

Šest studija je isključeno nakon pažljive procjene cjelovitog teksta publikacije (46-49, 53, 54). Glavni razlog za isključivanje je taj što izgleda kako se radi o kontroliranim kliničkim istraživanjima. Četiri studije su bile prijavljene kao randomizirane, ali nakon kontaktiranja preko e-mail-a s istražiteljima, one su klasificirane kao kvazi-randomizirane.

4.1.2 Rizik od pristranosti u uključenim studijama (37)

Istraženi su otklon u izvedbi, otklon kod mjerenja i otklon kod gubitka ispitanika odvojeno za objektivne i za subjektivne mjere ishoda.

'Objektivni ishodi' su definirani kao slijedeće: promjena od početne razine anti-TPOAb u serumu, promjena od početnog doziranja nadomjesne terapije LT₄, promjena u mišićnoj slabosti te ekonomski trošak.

'Subjektivni ishodi' su definirani kao slijedeće: promjena u HRQoL, promjena procijenjenog raspoloženja i umora te udio sudionika koji prijavljuje nuspojavu.

Raspodjela

Utvrdjivanje redoslijeda

U dvije studije (45, 52) metoda korištena za utvrđivanje redoslijeda raspodjele je opisana sa dovoljno detalja, stoga je ova domena procijenjena kao nizak rizik od pristranosti za ove studije. Međutim, u ostale dvije studije (44, 50), utvrđivanje redoslijeda je temeljeno na prognostičkim faktorima kao što su serumske razine anti-TPO protutijela i dob i nije postojala naznaka da je korištena stratificirana randomizacija, stoga je prema tome ova domena procijenjena kao visok rizik od pristranosti.

Prikrivanje raspodjele ispitanika

Izvešća dviju studija (45, 52) su pružila dovoljno detalja i uvjerenja da sudionici i istražitelji koji uključuju sudionike, nisu mogli predvidjeti nadolazeće zadatke. Kod ostale dvije studije (44, 50) metoda koja je korištena za prikrivanje raspodjele ispitanika nije bila zabilježena te su stoga oni dobili procjenu nejasnog rizika od pristranosti za ovu domenu.

Zasljepljivanje

Tri studije su izričito navele kako je zasljepljivanje sudionika i osoblja bilo provedeno, ali nisu pružile dovoljno informacija o postupku zasljepljivanja (44, 45, 50); preostala studija nije prijavila nikakvo zasljepljivanje (52).

Kako se većina objektivnih ishoda temeljila na krvnim nalazima, malo je vjerojatno da se uvela pristranost u procjenu ishoda. Za tri studije ovo je procijenjeno kao nizak rizik od pristranosti (44, 45, 50). Jedna studija je uključila i ultrazvuk štitnjače kao ishod, ali se ono može potencijalno pomutiti prethodnim poznavanjem terapijske intervencije (52). Stoga je ova domena za otklon kod mjerenja u ovoj studiji procijenjena kao visok rizik od pristranosti. Samo je jedna studija procijenila subjektivne ishode (44), ali metoda korištena za zaslijepljivanje procjene subjektivnih ishoda od strane sudionika nije bila opisana te je stoga ovo procijenjeno kao nejasan rizik od pristranosti.

Nepotpunost podataka o ishodu

Samo je jedna studija opisala subjektivne ishode (44), dok su druge studije uključile jedino objektivne ishode (45, 50, 52). Broj odustajanja od istraživanja je opisan od strane dvije studije koje su imale gubitke ispitanika iz praćenja (45, 52).

U jednoj studiji analiza je provedena kao ITT za subjektivne ishode, ali ne i za objektivne ishode (44). ITT analiza nije provedena od strane dviju studija (45, 52).

Dvije studije nisu prijavile gubitke ispitanika iz praćenja, a prijavile su samo srednje vrijednosti ishoda bez broja sudionika (44, 50).

Selektivno izvještavanje

Protokol triju studija nije bio dostupan, ali prethodno specificirani ishodi i oni spomenuti u poglavlju metoda čini se kako su prikazani te je zbog toga ova domena u ovim studijama procijenjena kao nizak rizik od pristranosti (44, 45, 50). Međutim, u jednoj studiji (52) vrijednosti fT₄ bile su nepotpune te se zato ovo procijenilo kao nejasan rizik od pristranosti.

Drugi potencijalni izvori pristranosti

U sve četiri studije se ne pojavljuju drugi oblici pristranosti te se ova domena procijenila kao nizak rizik od pristranosti.

4.1.3 Učinci intervencija (37)

Tablica 2. Sažetak rezultata za glavnu usporedbu

Selenij (+LT₄) u usporedbi sa placebo (+LT₄) kod sudionika sa Hashimotovim tiroiditisom						
Pacijent ili populacija: sudionici sa Hashimotovim tiroiditisom. Mjesto istraživanja: ambulantni odjel bolnice. Intervencija: selenij (+levotiroksin) ¹ . Usporedba: placebo (+levotiroksin).						
Ishodi	Ilustrativni usporedni rizici* (95% CI)		Relativni učinak (95% CI)	Broj sudionika (studija)	Kvaliteta dokaza (GRADE)	Komentari
	Pretpostavljen rizik	Odgovarajući rizik				
	Placebo (+levotiroksin)	Selenij (+levotiroksin)				
Promjena u HRQoL	Vidi komentar	Vidi komentar	Nije moguće procijeniti	Vidi komentar	Vidi komentar	Nije navedena u ni jednoj studiji
Promjena u procjeni simptoma kao što su raspoloženje, umor i mišićna slabost Kratki oblik zdravstvenog istraživanja Praćenje: prosječno 3 mjeseca	167 prema 1000	778 prema 1000 (268 prema 1000)	RR 4.67 (od 1.61 do 13.5)	36 (1 studija)	⊕⊕⊕○ niska ^{2,3,4}	
Udio sudionika koji prijavljuje nuspojavu Praćenje: prosječno 5 mjeseci			RR 2.71 (od 0.29 do 25.66)	258 (3 studije)	⊕⊕○○ niska ²	Sudionici iz placebo skupine su uračunati dvaput (isti sudionici u obje usporedbe)
Promjene od početne razni anti-	Vidi komentar	Vidi komentar	Nije moguće procijeniti	252 (4 studije ⁵)	⊕⊕○○ niska ²	Podatci se nisu mogli grupirati zbog

TPOAb u serumu Smanjenje od 1508 na 25 IU/L Praćenje: prosječno 4,5 mjeseci						značajne heterogenosti sudionika, intervencija i kontrole
Promjena od početnog doziranja nadomjesne terapije LT₄ na kraju studije	Vidi komentar	Vidi komentar	Nije moguće procijeniti	Vidi komentar	Vidi komentar	Nije navedena u ni jednoj studiji
Ekonomski trošak	Vidi komentar	Vidi komentar	Nije moguće procijeniti	Vidi komentar	Vidi komentar	Nije naveden u ni jednoj studiji

*Osnova za **pretpostavljeni rizik** (npr. medijan rizika kontrolne skupine kroz studije) je pružena u fusnotama. **Odgovarajući rizik** (i njegov 95% CI) je utemeljen na pretpostavljenom riziku u usporednoj skupini i **relativnom učinku** intervencije (i njegovom 95% CI).

CI: interval pouzdanosti, engl. *confidence interval*; **RR:** relativni rizik, engl. *risk ratio*.

Ocjene dokaza GRADE radne skupine:

Visoka kvaliteta: daljnja istraživanja vjerojatno neće promijeniti naše povjerenje u procijenjen učinak.

Srednja kvaliteta: daljnja istraživanja vjerojatno će imati bitan utjecaj na naše povjerenje u procijenjen učinak i mogla bi promijeniti procjenu.

Niska kvaliteta: daljnja istraživanja će vrlo vjerojatno imati bitan utjecaj na naše povjerenje u procijenjen učinak i vrlo vjerojatno će promijeniti procjenu.

Vrlo niska kvaliteta: vrlo smo nesigurni o procjeni.

¹Karanikas 2008 (44) i Turker 2006 (50) studije su uključile levotiroksin u obje istraživačke skupine.

Krysiak 2011 (45) studija je uključila levotiroksin u kombinaciji sa selenijem u samo jednoj skupini.

²Randomizacija je vjerojatno provedena na temelju prognostičkih faktora te nije spomenuta stratificirana randomizacija.

³Širok interval pouzdanosti.

⁴RR 4.67.

⁵Jedna studija je pružila dvije usporedbe.

(1) Natrijev selenit 200 µg plus titrirani LT₄ u usporedbi s placebom plus titrirani LT₄

Jedna studija, ocijenjena sa visokim rizikom od pristranosti, je pružila podatke o ovoj usporedbi (44).

Primarni ishodi

Promjena u HRQoL uporabom bilo kojeg validiranog „quality-of-life“ uređaja na kraju studije

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

Promjena simptoma, kao što su raspoloženje, umor i slabost mišića, procijenjenih uporabom bilo kojeg validiranog uređaja na kraju studije

Subjektivno opće stanje (procijenjeno pomoću kratkog oblika zdravstvene ankete) se poboljšalo kod 14/18 sudionika koji su primali natrijev selenit u usporedbi poboljšanjem 3/18 sudionika placebo skupine (RR 4.67, 95% CI od 1.61 do 13.50; P = 0.004; broj osoba koje treba liječiti (NNT) = 2 (95% CI 2 do 3)).

Udio sudionika koji prijavljuje nuspojavu tijekom cijelog razdoblja studije

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

Sekundarni ishodi

Promjena od početne razine anti-TPOAb u serumu na kraju studije

Razine anti-TPOAb su se promijenile sa početne razine sa 524 ± 452 IU/mL na 505 ± 464 IU/mL kod skupine s natrijevim selenitom te sa 521 ± 349 IU/mL na 527 ± 354 IU/mL kod placebo skupine. Srednja vrijednost razlike (MD, engl. *mean difference*) je procijenjena na -25 (95% CI od -181 do 131; P = 0.75; 36 sudionika).

Promjena od početnog doziranja nadomjesne terapije LT₄ na kraju studije

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

Ekonomski trošak

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

(2) Selenometionin 200 µg u usporedbi s placebo

Dvije studije su usporedile djelotvornost selenometionina u usporedbi s placebo (45, 52).

Primarni ishodi

Promjena u HRQoL uporabom bilo kojeg validiranog „quality-of-life“ uređaja na kraju studije

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

Promjena simptoma, kao što su raspoloženje, umor i slabost mišića, procijenjenih uporabom bilo kojeg validiranog uređaja na kraju studije

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

Udio sudionika koji prijavljuje nuspojavu tijekom cijelog razdoblja studije

U nijednoj skupini nije bila prijavljena nuspojava (45).

Ovaj ishod nije bio procijenjen u drugoj studiji (52).

Sekundarni ishodi

Promjena od početne razine anti-TPOAb u serumu na kraju studije

Bile su jasno primjetne redukcije u razinama anti-TPOAb na kraju studije, u odnosu na početne vrijednosti, kod sudionika koji su primali selenometionin u objema studijama.

MD je procijenjena na -917 IU/mL (45) i -345 IU/mL (52), obje $P < 0.001$. Udruživanje studija nije bilo izvedivo zbog značajne kliničke heterogenosti, što se može pripisati varijabilnosti karakteristika žena koje su uključene u istraživanje, tj. nedavno dijagnosticirane eutiroidne žene bez terapije s visokom početnom razinom anti-TPO protutijela (45) u usporedbi sa trudnicama kojima je dijagnosticiran Hashimotov tiroiditis te im je početna razina anti-TPO protutijela niska (52). Ovi rezultati su prikazani u grafu raspona pouzdanosti (engl. *forest plot*), podijeljeni na dvije podskupine ($I^2 = 99\%$; $P < 0.0001$). Ova analiza prikazuje očito smanjenje razine anti-TPOAb u serumu između uzimanja selenometionina (200 µg) u usporedbi sa uzimanjem placeba.

Promjena od početnog doziranja nadomjesne terapije LT_4 na kraju studije

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

Ekonomski trošak

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

(3) Selenometionin 200 µg plus titrirani LT₄ u usporedbi s placebo

Studija koja je evaluirala usporedbu (2), također je uspoređivala djelotvornost selenometionina plus titrirani LT₄ u odnosu na placebo (45).

Primarni ishodi

Promjena u HRQoL uporabom bilo kojeg validiranog „quality-of-life“ uređaja na kraju studije

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

Promjena simptoma, kao što su raspoloženje, umor i slabost mišića, procijenjenih uporabom bilo kojeg validiranog uređaja na kraju studije

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

Udio sudionika koji prijavljuje nuspojavu tijekom cijelog razdoblja studije

U istraživačkoj skupini je prijavljena 1/43 nuspojava u usporedbi sa 0/42 nuspojave prijavljene u placebo skupini (RR 2.93, 95% CI od 0.12 do 70.00).

Sekundarni ishodi

Promjena od početne razine anti-TPOAb u serumu na kraju studije

Razine anti-TPOAb su se promijenile od početne razine sa 1810 ± 452 IU/mL na 463 ± 104 IU/mL mjerenih na kraju studije u skupini koja je uzimala selenometionin plus titrirani LT₄ te sa 1723 ± 410 IU/mL na 1884 ± 346 IU/mL u placebo skupini. MD je procijenjena na -1508 IU/mL (95% CI od -1672 do -1345; $P < 0.001$; 86 sudionika). Ovo prikazuje očito smanjenje razine anti-TPOAb u serumu između uzimanja selenometionina (200 µg) sa titriranim LT₄ u usporedbi sa uzimanjem placeba.

Promjena od početnog doziranja nadomjesne terapije LT₄ na kraju studije

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

Ekonomski trošak

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

(4) L-selenometionin 200 µg plus titrirani LT₄ u usporedbi sa placebom plus titrirani LT₄

Ova usporedba je ispitivana u jednoj studiji, ocijenjenoj sa visokim rizikom od pristranosti (50).

Primarni ishodi

Promjena u HRQoL uporabom bilo kojeg validiranog „quality-of-life“ uređaja na kraju studije

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

Promjena simptoma, kao što su raspoloženje, umor i slabost mišića, procijenjenih uporabom bilo kojeg validiranog uređaja na kraju studije

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

Udio sudionika koji prijavljuje nuspojavu tijekom cijelog razdoblja studije

U skupini sa selenometioninom, 1/48 sudionika je prijavio nuspojavu (želučane nelagode) u odnosu na placebo skupinu gdje je prijavljeno 0/40 nuspojava (RR 2.63, 95% CI od 0.11 do 62.95).

Sekundarni ishodi

Promjena od početne razine anti-TPOAb u serumu na kraju studije

Razine anti-TPOAb su se u skupini sa selenometioninom smanjile sa 804 ± 484 IU/mL na 572 ± 517 IU/mL te u placebo skupini sa 770 ± 406 IU/mL na 773 ± 373 IU/mL. MD je procijenjena na -235 IU/mL (95% CI od -374 do -95; $P = 0.001$; 88 sudionika); ovo prikazuje smanjenje razine anti-TPOAb u serumu između uzimanja L-selenometionina (200 µg) zajedno sa titriranim LT₄ u odnosu na uzimanje placeba sa titriranim LT₄.

Promjena od početnog doziranja nadomjesne terapije LT₄ na kraju studije

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

Ekonomski trošak

Ovaj ishod nije bio procjenjivan.

Analiza podskupina

Analiza podskupina nije provedena jer broj studija nije dovoljan da bi se omogućila procjena učinaka u različitim podskupinama.

Analiza osjetljivosti

Kako bi se odredio utjecaj procjene promjene osnovne korelacije kao 0.75, ono je promijenjeno na 0.5 te je zabilježeno kako nema promjena u zaključcima studija.

Procjena otklona kod izvještavanja

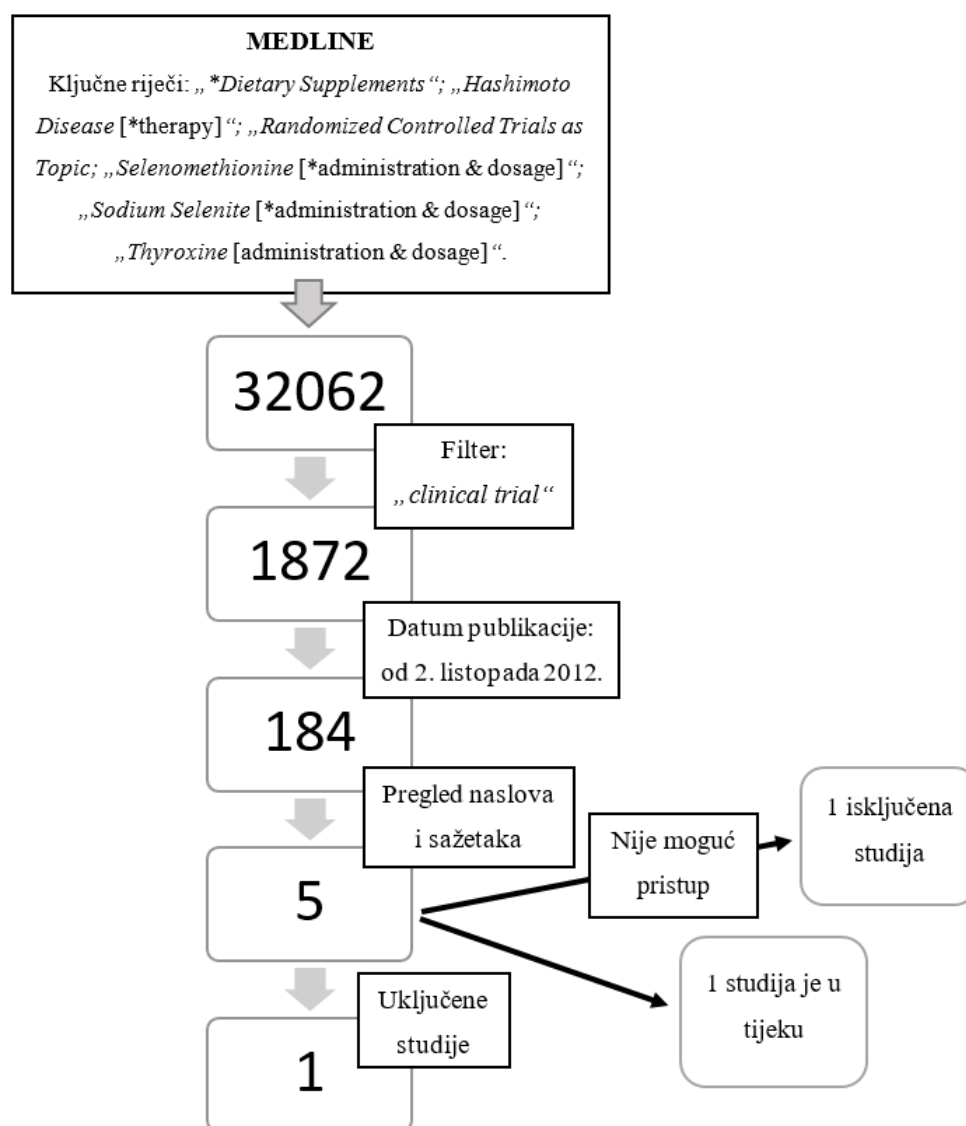
Samo je jedna studija identificirana za svaku usporedbu te stoga nije bilo moguće odrediti otklon kod izvještavanja.

4.2 Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda

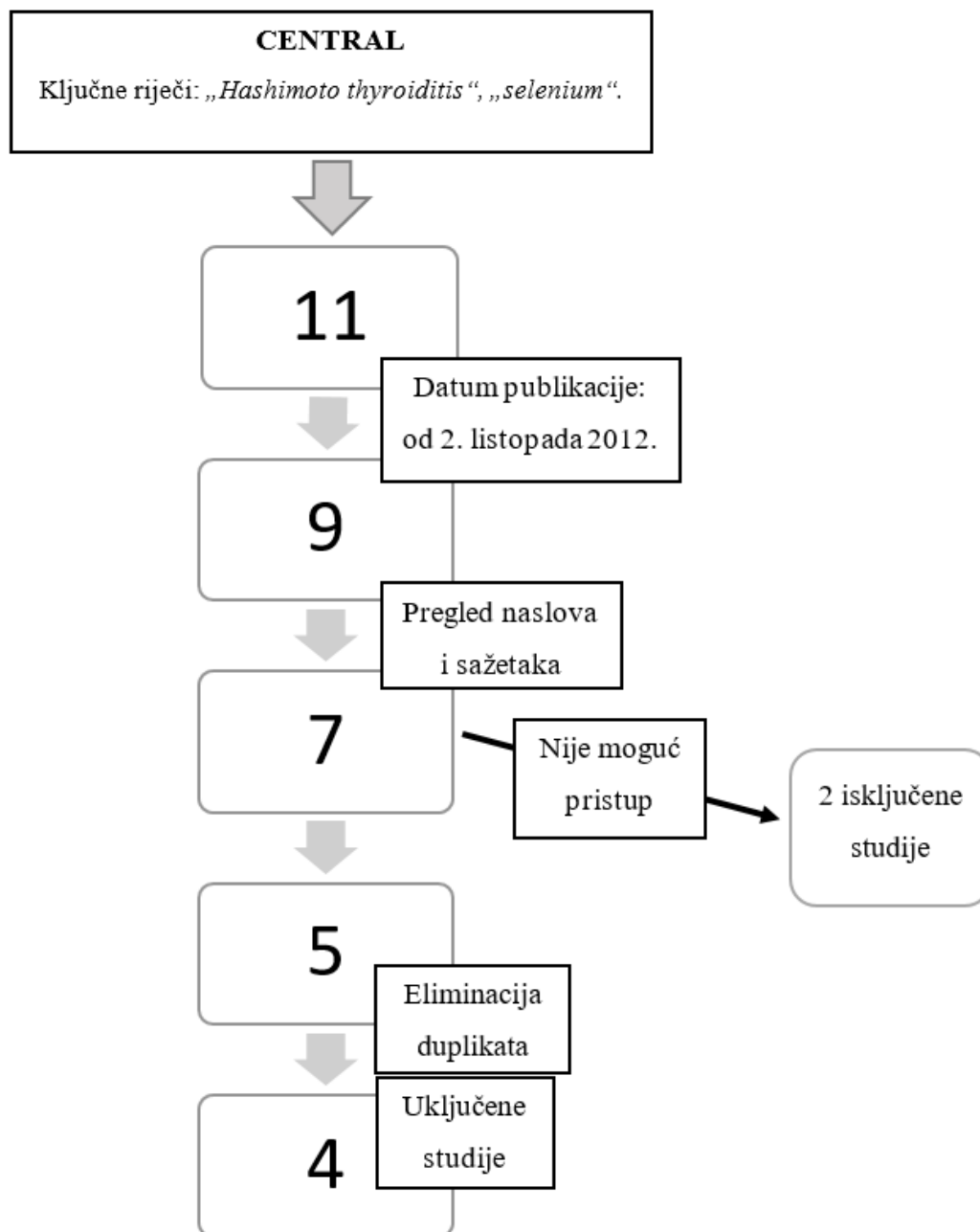
4.2.1 Pretraživanje baza MEDLINE (PubMed) i CENTRAL za randomizirane kontrolirane pokuse (RCT)

Pretraživanjem baze MEDLINE (PubMed) s navedenim ključnim riječima pronađeno je 32062 objavljena članka. Nakon uključivanja filtra „*Clinical Trials*“ istraživanje je suženo na 1872 klinička ispitivanja. Zatim se istraživanje dodatno suzilo izborom datuma objave na sva ispitivanja objavljena nakon zadnjeg ažuriranja Cochrane sustavnog pregleda (37). 184 klinička ispitivanja je objavljeno nakon 2. listopada 2012. godine. Pregledavanjem naslova i sažetaka dobivenih kliničkih ispitivanja pretraga je dodatno sužena na 5 kliničkih ispitivanja. Jednom ispitivanju se nije moglo pristupiti te treba uzeti u obzir postojanje relevantnih podataka iz tog istraživanja. Također, jedno ispitivanje je u tijeku pa se ne može uključiti u ovo istraživanje. Ostalim ispitivanjima je pregledan cjeloviti tekst kako bi se odlučilo o njihovom uključenju u ovo istraživanje. Jedno ispitivanje je zadovoljilo kriterije te je ono uključeno u ovo istraživanje (Slika 3.).

Nastavak pretraživanja se proveo u bazi CENTRAL gdje je pronađeno 11 kliničkih ispitivanja. Nakon pregledavanja datuma objave, pretraživanje je suženo na 9 članaka. Zatim se člancima pregledao naslov te dva članka nisu odgovarala temi istraživanja. Dvama člancima se nije moglo pristupiti te zato oni nisu uključeni u ovo istraživanje, ali treba uzeti u obzir postojanje relevantnih podataka iz tih istraživanja. Nakon eliminacije duplikata i pregleda cjelovitih tekstova članaka, 4 članka su zadovoljila kriterije uključenja i oni su uključeni u ovo istraživanje (Slika 4.).



Slika 3. Postupak pretrage baze MEDLINE.



Slika 4. Postupak pretrage baze CENTRAL.

Karakteristika studija objavljenih nakon Cochrane sustavnog pregleda (37) koje zadovoljavaju kriterije uključenja

Eskes 2014

Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroide peroxidase antibodies (55)

Metode	<u>Randomizirano, placebom kontrolirano, dvostruko slijepo istraživanje.</u> <u>Omjer randomizacije: 1:1.</u> <u>Zasljepljivanje:</u> ispitanici i istraživači su bili zaslijepljeni.
Sudionici	<u>Kriteriji uključenja:</u> • ženski spol • anti-TPOAb ≥ 100 kIU/L • eutiroidizam (TSH 0.5-5.0 mIU/L i fT₄ 10-23 pmol/L) • bez terapije. <u>Kriteriji isključenja:</u> • uzimanje vitaminskih tableta koje sadrže selenij mjesec dana prije uključivanja u istraživanje • trudnoća • nedostatak informiranog pristanka. Ukupno 61 ispitanik je uključen u istraživanje. Metodom randomizacije dodijeljeno je 30 sudionika istraživačkoj skupini, a 31 sudionik kontrolnoj skupini.

	Popis randomizacije je napravljen korištenjem blokova od 10, a raspodjela je bila po uzastopnom redoslijedu.
Intervencije	<u>Broj centara studije:</u> 1. <u>Terapije prije studije:</u> bez terapije. <u>Intervencija:</u> 200 µg natrijevog selenita jednom dnevno tijekom 6 mjeseci. <u>Kontrola:</u> placebo jednom dnevno tijekom 6 mjeseci.
Ishodi	<u>Ishodi zabilježeni u sažetku publikacije:</u> • TSH, fT₄, anti-TPOAb • Razine selenija i selenoproteina P (SePP) • QoL (engl. <i>quality-of-life</i>, kvaliteta života)
Detalji studije	<u>Razdoblje pokretanja (engl. <i>run in period</i>):</u> nije zabilježeno. <u>Studija završena prije regularnog kraja:</u> ne. <u>Država:</u> Nizozemska.
Navedeni cilj istraživanja	<u>Citat iz publikacije:</u> „Procijeniti da li kod eutiroidnih, anti-TPOAb-pozitivnih žena bez nadomjesne terapije, selenit smanjuje razinu anti-TPOAb i poboljšava QoL.“

Bilješke	• Nije opisana metoda zasljepljivanja sudionika i istraživača. • Nije opisana metoda zasljepljivanja u mjerenju ishoda. • Nije opisana metoda prikrivanja razvrstavanja ispitanika. • Nisu opisane nuspojave terapije. • Nije opisana dijagnoza bolesti. • QoL sudionika je procijenjena na početku te nakon 6 i 9 mjeseci koristeći MOS Short Form 36 (MOS-SF-36) opću anketu o zdravlju (56). • Razine TSH, fT₄, anti-TPOAb, selenija i SePP su mjerene na početku studije te nakon 3, 6 i 9 mjeseci. • U kontrolnoj skupini je zabilježen gubitak od 2 ispitanika na praćenju nakon 6 mjeseci te još 2 ispitanika na praćenju nakon 9 mjeseci, što je ukupni gubitak od 4 ispitanika. • U istraživačkoj skupini je zabilježen gubitak jednog ispitanika na praćenju nakon 6 mjeseci.
------------------------	--

Esposito 2017

Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial (57)

Metode	<u>Randomizirano placebo kontrolirano, slijepo, prospektivno istraživanje</u> <u>Omjer randomizacije: 1:1.</u> <u>Zasljepljivanje:</u> u opisu studije stoji navedeno „ <i>blinded</i> “.
Sudionici	<u>Kriteriji uključenja:</u> • osobe koje žive u Kampaniji (regija Južne Italije) • nedavno dijagnosticiran HT • povišene razine anti-TPOAb i anti-TgAb (preko 350 IU/mL) • heterogenost parenhima štitnjače sa smanjenom ehogenosti • normalne razine TSH, fT₃ i fT₄ u serumu • bez nadomjesne terapije LT₄. <u>Kriteriji isključenja:</u> • muškarci • osobe koje žive izvan Kampanije • osobe s očitom hipertireozom koje su na antitireoidnoj terapiji • osobe s hipotireozom koje se na nadomjesnoj terapiji LT₄-om

	• osobe sa bilo kojom drugom terapijom koja može utjecati na status štitnjače i imuniteta • trudnice. Ukupno 110 sudionika sa dijagnosticiranim HT-om tijekom 24 mjeseca su upućena na istraživanje. Njih 11 nije odgovaralo kriterijima pa su isključeni iz istraživanja. Dob sudionika: 17 – 64 godine. Neovisan liječnik je proveo randomizaciju koristeći računalni program. Sudionici su randomizirani u dvije skupine koje se podudaraju po godinama te je tako 38 sudionika dodijeljeno istraživačkoj skupini, a 38 sudionika kontrolnoj skupini.
Intervencije	<u>Broj centara studije:</u> nije zabilježeno. <u>Terapija prije studije:</u> bez terapije <u>Intervencija:</u> 166 µg L-selenometionina jednom dnevno tijekom 6 mjeseci. <u>Kontrola:</u> placebo jednom dnevno tijekom 6 mjeseci.
Ishodi	<u>Ishodi zabilježeni u sažetku publikacije:</u> • <u>primarni ishodi:</u> ○ razine TSH i tireoidnih hormona ○ razine anti-TPOAb i anti-TgAb ○ ehogenost štitnjače • <u>sekundarni ishodi:</u> ○ razine CXCL10 u serumu.

Detalji studije	<u>Razdoblje pokretanja (engl. run in period):</u> nije zabilježeno. <u>Studija završena prije regularnog kraja:</u> ne. <u>Država:</u> Italija.
Navedeni cilj istraživanja	<u>Citat iz publikacije:</u> „...kako bi procijenili učinak suplementacije L-selenometionina na prirodan tijek HT.“
Bilješke	• Nije opisano zasljepljivanje ispitanika. • Nije opisana metoda prikrivanja razvrstavanja ispitanika. • Nisu opisane nuspojave terapije. • Razine TSH, fT₃, fT₄, anti-TPOAb, anti-TgAb i CXCL10 u serumu su mjerene na početku studije te nakon 3 i 6 mjeseci. • Jedino rezultati sudionika koji su završili studiju su uzeti u obzir kod statističke analize rezultata. • Zabilježeno je kako su prikupljeni uzorci seruma bili zasljepljeni od identifikacije te se nije znalo o kojoj skupini se radi (istraživačka ili kontrolna). • Ultrazvuk štitnjače je napravljen na početku studije te nakon 3 mjeseca i na kraju terapije od strane istog zasljepljenog istraživača. • Nije procijenjeno kako suplementacija selenijem utječe na kvalitetu života sudionika.

	• Zabilježen je gubitak od 29 sudionika, ali nije zabilježeno koliko iz koje skupine. • 76 sudionika je završilo istraživanje. • Srednja vrijednost godina je u obje skupine bila slična (u istraživačkoj skupini: 40.0 ± 12.1 godina; u kontrolnoj skupini: 46.0 ± 14.1 godina).
--	---

Pirola 2016

Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis (58)

Metode	<u>Randomizirano, kontrolirano prospektivno istraživanje</u> <u>Omjer randomizacije: 1:1.</u> <u>Zasljepljivanje:</u> nije provedeno.
Ispitanici	<u>Kriteriji uključenja:</u> • 18 – 65 godina • blaga subklinička hipotireoza zbog HT-a • bez prethodne terapije • inače zdravi sudionici. <u>Kriteriji isključenja:</u> • trudnice • žene koje žele zatrudnjeti • osobe koje su započele terapiju levotiroksinom.

	<u>Dijagnostički kriteriji:</u> • prisustvo anti-TPOAb u serumu • tipične značajke ultrazvuka Ukupno je 196 sudionika uključeno u studiju. Metodom randomizacije 98 sudionika je dodijeljeno istraživačkoj skupini, a 98 sudionika kontrolnoj skupini. Od 196 sudionika, njih 166 je ženskog spola, a 30 muškog. Srednja vrijednost godina je 32.4 ± 7.1.
Intervencije	<u>Broj centara studije:</u> nije zabilježeno. <u>Terapija prije studije:</u> bez terapije <u>Intervencija:</u> 83 µg selenometionina jednom dnevno tijekom 4 mjeseca. <u>Kontrola:</u> nisu primali ništa.
Ishodi	<u>Ishodi zabilježeni u sažetku publikacije:</u> • hormonski profil (TSH, fT₄) • razine anti-TPOAb.
Detalji studije	<u>Razdoblje pokretanja (engl. <i>run in period</i>):</u> nije zabilježeno. <u>Studija završena prije regularnog kraja:</u> ne. <u>Država:</u> Italija.
Navedeni cilj istraživanja	<u>Citat iz publikacije:</u> „Cilj istraživanja ove studije je bio procijeniti hormonski profil

	štitnjače i razine anti-TPOAb u pacijenata sa HT-om i blagom subkliničkom hipotireozom (TSH < 10 mIU/L) nakon suplementacije selenijem.“
Bilješke	• Nije provedeno zasljepljivanje sudionika i istraživača. • Nije provedeno zasljepljivanje u mjerenju ishoda. • Nije opisana metoda prikrivanja razvrstavanja ispitanika. • Nisu opisane nuspojave terapije. • Kontrolna skupina nije primala placebo. • Razine TSH, fT₄, anti-TPOAb su mjerene na početku i na kraju studije. • Nije procijenjeno kako suplementacija selenijem utječe na kvalitetu života sudionika. • Zabilježen je gubitak od 4 sudionika, 2 iz istraživačke i 2 iz kontrolne skupine. • 192 sudionika su završila istraživanje (163/29 žena/muškaraca, srednja vrijednost godina 32.2 ± 7.0).

Yu 2017

Levothyroxine monotherapy versus levothyroxine and selenium combination therapy in chronic lymphocytic thyroiditis (59)

Metode	<u>'Open-label', randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje.</u> <u>Omjer randomizacije: 1:1.</u> <u>Zasljepljivanje:</u> 'open-label' studija, nije provedeno.
Ispitanici	<u>Kriteriji uključenja:</u> • osobe dijagnosticirane sa CLT-om (kronični limfocitni tiroiditis, engl. „<i>chronic lymphocytic thyroiditis</i>“) odnosno HT-om. <u>Kriteriji isključenja:</u> • prebivalište u područjima s nedostatkom joda u kombinaciji sa gušavošću • terapija imunosupresivima ili imunomodulatorima, selenijem ili drugim antioksidansima u zadnjih mjesec dana • druge autoimunosne bolesti (npr. SLE) • teška jetrena, bubrežna, gastrointestinalna, krvna, moždana bolest, bolest cirkulacijskog ili krvožilnog sustava • trudnoća ili dojenje • planiranje trudnoće unutar 6 mjeseci

	• mentalna bolest ili bolest živčanog sustava koja onemogućuje suradnju ili uzimanje lijekova na vrijeme te zlouporaba droga ili drugih supstanci • maligni tumor • alergija na ispitivani lijek • operacija ili drugo stresno stanje • sudionik nekog drugog kliničkog ispitivanja. Ukupno je 61 ispitanik uključen u istraživanje. Ispitanici su metodom slučajnih brojeva podijeljeni u dvije skupine: istraživačka skupina (brojevi 00-49) i kontrolna skupina (brojevi 50-99). Zbog kontrole doziranja levotiroksina, svaka skupina je podijeljena u podskupinu: skupina sa normalnom funkcijom štitnjače (-N) i skupina sa hipotireozom (-H). Hipotireoza je dijagnosticirana (60) sa povišenim razinama TSH, bez obzira jesu li ukupne razine T₃ ili T₄ smanjene. <u>Dijagnostički kriteriji:</u> • dijagnoza je temeljena na Kineskim smjernicama za dijagnosticiranje bolesti štitnjače i terapiju (61) Većina ispitanika je ženskog spola, njih 56, a 4 su muškog spola. Srednja vrijednost godina je 36.54 ± 13.94 (raspon je od 10 do 64 godine).
--	---

	30 osoba sa normalnim liječničkim pregledom i bez relevantne medicinske povijesti je slučajno odabrano od posjetitelja u bolničkom centru kao kontrole za normalne razine selenija u serumu.
Intervencije	<u>Broj centara studije:</u> nije zabilježeno. <u>Terapija prije studije:</u> nije zabilježeno. <u>Intervencija:</u> levotiroksin jednom dnevno + 200 µg selenija dva puta dnevno, tijekom 3 mjeseca <u>Kontrola:</u> levotiroksin jednom dnevno tijekom 3 mjeseca <u>Doziranje:</u> levotiroksin se dozirao prema podskupinama, podskupina -N je uzimala 25 µg levotiroksina jednom dnevno do kraja studije, a podskupina -H je uzimala 25-50 µg levotiroksina jednom dnevno. U podskupini -H, temeljem razine TSH koja se mjerila svako 1-2 tjedna, doza bi se povećala na 50-150 µg dnevno kako bi se održala normalna razina TSH.
Ishodi	<u>Ishodi zabilježeni u sažetku publikacije:</u> • <u>primarni ishodi:</u> ○ koncentracije selenija u krvi ○ anti-TPOAb i anti-TgAb razine • <u>sekundarni ishodi:</u> ○ količina upalnih citokina.

Detalji studije	<u>Razdoblje pokretanja (engl. run in period):</u> nije zabilježeno. <u>Studija završena prije regularnog kraja:</u> ne. <u>Država:</u> Kina.
Navedeni cilj istraživanja	<u>Citat iz publikacije:</u> „...procijeniti djelotvornost levotiroksina i selenija u kombinaciji u usporedbi s monoterapijom levotiroksina.“
Bilješke	• Nije provedeno zaslijepljivanje sudionika i istraživača. • Nije provedeno zaslijepljivanje u mjerenju ishoda. • Nije opisana metoda prikrivanja razvrstavanja ispitanika. • Ishodi su mjereni na početku i na kraju studije. • Promjene stanja sudionika i nuspojave terapije su praćene tijekom 3 mjeseca. • Napravljen je pregled prije i nakon studije kako bi se procijenila sigurnost terapije, napravljeno je slijedeće: 1. općeniti liječnički pregled 2. testovi funkcije jetre i bubrega 3. broj krvnih stanica 4. EKG 5. provjera postojanja nuspojava, uključujući nelagodnost i druge abnormalnosti.

	• Nije procijenjeno kako suplementacija selenijem utječe na kvalitetu života sudionika. • Zabilježen je gubitak od 1 sudionika zbog loše suradljivosti, ali nije navedeno iz koje skupine.
--	---

Pili 2015

IFN γ -inducible chemokines decrease upon selenomethionine supplementation in women with euthyroid autoimmune thyroiditis: comparison between two doses of selenomethionine (80 or 160 μ g) versus placebo (62)

Metode	<u>Prospektivno, randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje.</u> <u>Omjer randomizacije:</u> 1:1:1. <u>Zasljepljivanje:</u> u publikaciji je navedeno samo zasljepljivanje mjerenja (citat iz publikacije: „Sva mjerenja su provedena na slijep način s poštovanjem prema karakteristikama pacijenata.“)
Ispitanici	<u>Kriteriji uključenja:</u> • ženski spol • dijagnoza AITD • normalna funkcija štitnjače • bez prethodne terapije LT₄-om. <u>Kriteriji isključenja:</u> -nisu navedeni.

	<u>Dijagnostički kriteriji:</u> • povišene razine anti-TPOAb i/ili anti-TgAb u serumu (≥ 100 IU/mL) • karakterističan uzorak ultrazvuka štitnjače (raspršena ili rasprostranjena hipoehogenost). Ukupno je 60 sudionica uključeno u istraživanje čiji je raspon dobi od 21 do 65 godina. Randomizacijom su podijeljene u 3 skupine te je u svakoj skupini dodijeljeno 20 sudionica.
Intervencije	<u>Broj centara studije:</u> nije zabilježeno. <u>Terapija prije studije:</u> bez terapije. <u>Intervencija 1:</u> 80 µg selenometionina (80-Semet) jednom dnevno tijekom 12 mjeseci. <u>Intervencija 2:</u> 160 µg selenometionina (160-Semet) jednom dnevno tijekom 12 mjeseci. <u>Kontrola:</u> placebo jednom dnevno tijekom 12 mjeseci.
Ishodi	<u>Svaka tri mjeseca mjereni su sljedeći ishodi:</u> • hormoni štitnjače • razine anti-TPOAb i anti-TgAb • ekskrecija joda urina (UIE) • volumen i ehogenost štitnjače • QoL (SF-36 upitnik). <u>Svaki 6 mjeseci mjereni su sljedeći ishodi:</u> • razine CXCL-9, -10 i -11 u serumu • razine TNFα, IFNγ u serumu

	• razine selenoproteina P (SePP) i selenija u serumu • razina glutathion peroksidaze (GPx3) u plazmi.
Detalji studije	<u>Razdoblje pokretanja (engl. <i>run in period</i>):</u> nije zabilježeno. <u>Studija završena prije regularnog kraja:</u> ne. <u>Država:</u> Italija.
Navedeni cilj istraživanja	<u>Citat iz publikacije:</u> „...je bio procijeniti, tijekom 12 mjeseci, učinak dviju različitih doza Semet-a (80 ili 160 µg) u odnosu na placebo kod eutireoidnih žena sa AITD, u smislu modulacije uspostavljenih (smanjenje razine protutijela na štitnjaču i poboljšanje ehogenosti štitnjače) i novih (smanjenje CXCL-9, -10 i -11) markera AITD.“
Bilješke	• Nije provedeno zaslijepljivanje sudionika i istraživača. • Nije opisano kako je provedeno zaslijepljivanje u mjerenju ishoda. • Nije opisana metoda randomizacije sudionika. • Nije opisana metoda prikrivanja razvrstavanja ispitanika. • Nisu praćene nuspojave terapije. • Nisu opisani kriteriji isključenja.

	Nije zabilježen nikakav gubitak sudionika.
--	--

Rezultati uključenih studija

Tablica 3. Rezultati studije Eskes 2014 (55)

	Skupina	0 mjeseci	3 mjeseca	6 mjeseci	9 mjeseci
anti-TPOAb (kU/L)	K	1090 (120-9200)	950 (80-8350)	1130 (80-9900)	1100 (70-7600)
	I	895 (130-6800)	1040 (130-6600)	1360 (60-7050)	1080 (50-7000)
TSH (mU/L)	K	2.4 (0.7-4.4)	2.2 (0.8-12.6)	2.2 (0.2-4.3)	2.6 (1.0-5.5)
	I	2.1 (0.5-4.3)	1.9 (0.3-6.9)	1.7 (0.0-5.3)	1.6 (0.1-7.4)
fT ₄ (pmol/L)	K	13.3 (10-22)	12.9 (9-18)	12.8 (10-20)	13.5 (9-21)
	I	14.3 (10-18)	13.7 (10-17)	13.8 (9-23)	14.0 (10-21)
Subklinička hipotireoza (n)	K	0	1	0	1
	I	0	2	1	1
Subklinička hipertireoza (n)	K	0	0	1	0
	I	0	1	1	1
SF-36 <i>mental Health</i> *	K	53.8 (33-62)	NP	53.3 (18-63)	51.3 (22-59)
	I	49.6 (21-63)	NP	50.1 (27-64)	51.7 (29-58)
SF-36 <i>physical Health</i> *	K	50.8 (16-60)	NP	55.0 (25-62)	54.6 (33-62)
	I	53.0 (25-64)	NP	54.1 (31-76)	53.5 (33-61)

Srednja vrijednost (raspon), K - kontrolna skupina, I - istraživačka skupina, NP - nije procjenjivano.

*Ponderiran prosjek Z rezultata pretvoren u skalu 0 - 100.

U ovoj studiji nije bilo značajnih promjena koncentracija anti-TPOAb s vremenom ni u jednoj skupini ($P = 0.24$ i $P = 0.90$) te nije bilo razlike između skupina ($P = 0.28$). Također, razina TSH se nije značajno promijenila ($P = 0.69$ i $P = 0.10$) te između skupina isto nije bilo značajne razlike ($P = 0.94$). Nije bilo ni značajne razlike u razinama fT₄ tijekom vremena ($P = 0.20$ i $P = 0.67$) niti između skupina ($P = 0.14$). Mjerenje kvalitete života uz pomoć SF-36 isto nije pokazalo značajne razlike između skupina u kvaliteti života ($P = 0.72$ za „*mental health*“

i $P = 0.08$ za „*physical health*“). Dva sudionika, po jedan iz svake skupine, su prijavila gubitak kose kao nuspojavu.

Rezultati studije Esposito 2017 (57)

Na početku studije srednje vrijednosti TSH su bile $2.7 \pm 0.8 \mu\text{U/mL}$ u istraživačkoj skupini te $2.0 \pm 0.4 \mu\text{U/mL}$ u kontrolnoj skupini. Početne srednje vrijednosti anti-TPOAb nisu bile statistički značajno različite ($2070 \pm 575 \text{ IU/mL}$ u istraživačkoj skupini; $3049 \pm 757 \text{ IU/mL}$ u kontrolnoj skupini). Također, početne srednje vrijednosti koncentracija fT_3 i fT_4 u serumu su bile slične u obje skupine.

Nakon 6 mjeseci studije nije bilo statistički značajnih razlika u vrijednostima TSH od početnih vrijednosti. U istraživačkoj skupini razine fT_3 u serumu su se povećale ($P < 0.04$) nakon 3 i 6 mjeseci uzimanja suplementacije L-selenometionina u usporedbi sa početnim vrijednostima, a razine fT_4 u serumu su se smanjile nakon 3 mjeseca ($P < 0.03$) u odnosu na početne vrijednosti, ali ne i nakon 6 mjeseci. U kontrolnoj skupini razine fT_3 u serumu su se smanjile nakon 3 i 6 mjeseci ($P < 0.02$) u usporedbi sa vrijednostima izmjerenim na početku studije. Nakon 3 i 6 mjeseci istraživanja nije bilo značajne razlike u vrijednostima anti-TgAb u obje skupine u odnosu na početne vrijednosti te se isto vrijednosti između skupina nisu razlikovale. Također, nije bilo značajne razlike u istraživačkoj skupini u vrijednostima anti-TPOAb nakon 3 ($P < 0.04$) i 6 mjeseci u odnosu na početne vrijednosti. Ultrazvuk štitnjače nije pokazao značajne razlike nakon 3 i 6 mjeseci ni u jednoj skupini (istraživačkoj i kontrolnoj). Nadalje, razine CXCL10 u serumu nisu se razlikovale između skupina te se nisu značajno promijenile od početnih vrijednosti nakon 3 i 6 mjeseci.

Tablica 4. Rezultati studije Pirola 2016 (58)

	Istraživačka skupina		P vrijednosti	Kontrolna skupina		P vrijednosti
	Sa odgovorom (30)			Sa odgovorom (3)		
	Početna vrijednost	Nakon 4 mjeseca		Početna vrijednost	Nakon 4 mjeseca	
TSH [mIU/L]	5.88 ± 1.25	3.21 ± 0.61	< 0.0001	5.92 ± 1.15	3.47 ± 0.91	0.044

fT ₄ [pg/mL]	10.4 ± 1.3	10.7 ± 1.4	0.393	10.4 ± 1.2	10.6 ± 1.4	0.860
anti-TPOAb [IU/mL]	453 ± 110	422 ± 88	< 0.0001	467 ± 120	401 ± 110	0.521
	Bez odgovora (66)			Bez odgovora (93)		
TSH [mIU/L]	6.11 ± 1.51	5.97 ± 0.94	0.524	6.39 ± 1.48	6.10 ± 0.99	0.122
fT ₄ [pg/mL]	10.2 ± 1.5	10.5 ± 1.5	0.253	10.3 ± 1.4	10.4 ± 1.5	0.643
anti-TPOAb [IU/mL]	444 ± 102	399 ± 78	< 0.001	520 ± 130	498 ± 140	0.273

Na kraju studije 33/192 (17,2%) sudionika su povratili eutiroidnost (sa odgovorom). Značajno je više sudionika pokazalo odgovor na terapiju u istraživačkoj skupini nego u kontrolnoj (30/96 [31,3%] u odnosu na 3/96 [3,1%], $p < 0.0001$). Početne razine TSH, fT₄ i anti-TPOAb su se gotovo preklapale kod sudionika sa odgovorom i bez odgovora u objema skupinama. Razine anti-TPOAb su se značajno smanjile u istraživačkoj skupini kod onih sudionika koji su pokazali odgovor na terapiju i kod onih bez odgovora.

Tablica 5. Rezultati studije Yu 2017 (59)

	LTSS-N (n = 19)	LT-N (n = 16)	P vrijednost	LTSS-H (n = 15)	LT-H (n = 10)	P vrijednost
Se [μg/L]	86.45 (80.78, 94.12)*	40.62 (31.80, 53.95)	< 0.001	95.84 (80.43, 116.84)*	36.91 (24.17, 51.10)	<0.001
<i>Se</i> [μg/L]	36.49 (22.17, 43.78)	26.30 (21.93, 42.18)	0.813	18.63 (17.09, 23.51)	13.17 (10.13, 47.46)	0.654
ΔSe [μg/L]	52.43 (44.97, 66.12)	8.09 (-3.49, 16.88)	< 0.001	67.75 (41.47, 101.11)	10.82 (5.18, 25.96)	<0.001
TPOAb (%)	24.92 ± 11.23*	29.48 ± 9.42	0.170	22.00 ± 6.08*	36.02 ± 11.14	0.001
<i>TPOAb</i> (%)	35.12 ± 5.47	34.50 ± 8.26	0.812	31.73 ± 8.22	34.42 ± 9.64	0.397

Δ TPOAb (%)	10.20 $\pm$ 11.11	5.01 $\pm$ 7.60	0.079	9.73 $\pm$ 5.87	-1.59 $\pm$ 7.58	0.002
TgAb (%)	38.08 $\pm$ 18.21*	40.87 $\pm$ 11.91*	0.570	33.00 $\pm$ 10.18*	52.83 $\pm$ 15.12	0.001
<i>TgAb (%)</i>	<i>52.85 $\pm$ 9.64</i>	<i>50.26 $\pm$ 8.95</i>	<i>0.491</i>	<i>47.33 $\pm$ 11.47</i>	<i>53.28 $\pm$ 15.16</i>	<i>0.191</i>
Δ TgAb (%)	14.77 $\pm$ 17.21	9.39 $\pm$ 10.58	0.208	14.33 $\pm$ 8.28	0.45 $\pm$ 8.95	0.008
IL-2 [pg/mL]	161.79 (122.07, 185.91)*	204.40 (172.58, 251.55)	0.011	152.80 (125.03, 212.31)*	254.30 (211.75, 307.72)	0.001
<i>IL-2 [pg/mL]</i>	<i>235.08 (190.23, 290.34)</i>	<i>218.33 (205.04, 278.39)</i>	<i>0.970</i>	<i>211.83 (195.78, 226.60)</i>	<i>192.37 (162.66, 257.89)</i>	<i>0.413</i>
Δ IL-2 [pg/mL]	82.29 (39.89, 118.46)	10.17 (-28.56, 74.13)	0.010	52.66 (12.66, 72.27)	-62.14 (-89.99, 14.11)	0.003
IL-10 [pg/mL]	25.23 (21.71, 28.56)*	24.68 (20.72, 29.28)*	0.769	22.59 (21.49, 28.56)*	25.23 (22.48, 30.06)*	0.428
<i>IL-10 [pg/mL]</i>	<i>15.92 (14.33, 19.12)</i>	<i>15.82 (13.94, 21.22)</i>	<i>0.960</i>	<i>15.92 (10.98, 20.72)</i>	<i>18.22 (12.86, 22.58)</i>	<i>0.611</i>
Δ IL-10 [pg/mL]	7.40 (4.78, 13.07)	7.50 (4.92, 11.87)	0.986	8.65 (0.76, 17.98)	7.06 (5.19, 14.36)	0.986

Podatci koji su se distribuirali normalno su opisani kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija. Podatci koji su nisu distribuirali normalno su opisani kao medijan (25. percentil, 75. percentil). Vrijednosti napisane u italicu su početne vrijednosti (engl. *baseline*).

Za vrijednosti Se i IL-10: Δ = vrijednost nakon studije - vrijednost na početku studije; za vrijednosti TPOAb, TgAb i IL-2: Δ = vrijednost na početku studije - vrijednost nakon studije.

* $p < 0.05$ u odnosu na odgovarajuću početnu vrijednost.

LTSS - skupina koje ja dobivala terapiju levotiroksinom u kombinaciji sa selenije, LT - skupina koja je dobivala samo terapiju levotiroksinom, -N - normalna funkcija štitnjače, -H - hipotireoza, Se - razina selenija u serumu, TPOAb - protutijelna na TPO, TgAb - protutijela na tireoglobulin.

Kod 60 sudionika ove studije nisu se pronašle abnormalnosti u pogledu općeg fizičkog stanja, funkcije jetre i bubrega te u broju krvnih stanica i EKG-u prije i poslije studije. Smanjenje razina anti-TPOAb ($P < 0.002$) i anti-TgAb ($P < 0.011$) je bilo više izraženije u LTSS skupini nego u LT skupini Također, redukcija IL-2 je bila više izraženija u LTSS skupini u odnosu na LT skupinu ($P < 0.001$) dok su promjene koncentracija IL-10 bile slične u obje skupine ($P < 0.05$).

Rezultati studije Pilli 2015 (62)

Razina anti-TPOAb se značajno povećala u kontrolnoj skupini nakon 6 i 9 mjeseci, tj. bazalni medijan je bio 408.5 IU/mL, a nakon 6 i 9 mjeseci je iznosio 594.5 IU/mL ($P = 0.012$) odnosno 518 IU/mL ($P = 0.0018$) te je ostao stabilan do kraja. U ostale dvije istraživačke skupine koje su uzimale selenometionin nije bilo promjene u odnosu na početne vrijednosti. Anti-TgAb vrijednosti su se značajno smanjile u skupini koja je uzimala 160 µg selenometionina, sa vrijednosti bazalnog medijana koja je iznosila 212 IU/mL na 54.1 IU/mL nakon 12 mjeseci ($P = 0.007$). Međutim, u kontrolnoj skupini je također pokazano smanjenje razine anti-TgAb nakon 12 mjeseci, sa vrijednosti bazalnog medijana koja je iznosila 143.5 IU/mL na 87.8 IU/mL na kraju istraživanja ($P = 0.0006$). Vrijednosti anti-TgAb su ostale nepromijenjene u skupini koja je primala 80 µg selenometionina. Ispitanici sa nemjerljivim vrijednostima su isključeni iz ove analize. Za obje vrijednosti, anti-TPOAb i anti-TgAb, nije bilo statistički značajnih razlika između skupina.

Unutar i između skupina nije bilo značajne razlike u ehogenosti štitnjače. Slično tome nije bilo promjene u volumenu štitnjače unutar skupina, ali je postojala statistički značajna razlika između početnog volumena i nakon 6 mjeseci između kontrolne skupine i skupine koja je uzimala 160 µg selenometionina, gdje je ona bila nešto manja. Subklinička hipotireoza (razina TSH iznad 4.2 µIU/mL) se pojavila kod dvije sudionice kontrolne skupine te kod dva sudionika istraživačke skupine, po jedan sudionik iz svake podskupine.

Razina selenija u serumu je porasla u skupinama koje su uzimale selenometionin te je porast bio ovisan o danoj dozi. Koncentracije SePP i GPx3 su analizirane samo u skupini koja je uzimala 80 µg selenometionina te se nije pokazala nikakva statistički značajna promjena nakon 6 i 12 mjeseci.

Razine CXCL-9 u serumu su bile značajno smanjene u skupini sa 80 µg selenometionina nakon 12 mjeseci (bazalni medijan je bio 70 pg/mL, a na kraju 40.9 pg/mL, $P = 0.007$) dok u skupini sa 160 µg selenometionina već nakon 6 mjeseci je došlo do značajnog smanjenja razine (od bazalnog medijana koji je iznosio 66.4 do 49.0 pg/mL, $P = 0.001$) i onda je ona ostala stabilna. Razine CXCL-10 su se značajno smanjile nakon 12 mjeseci u skupini sa 80 µg selenometionina (od bazalnog medijana 122.5 do 93.8 pg/mL, $P = 0.017$) i u skupini sa 160 µg selenometionina (od bazalnog medijana 141.7 do 99.6 pg/mL, $P = 0.002$). Razina CXCL-11 u

serumu se značajno smanjila nakon 6 mjeseci u obje istraživačke skupine (sa bazalnog medijana od 84.4 na 73.7 pg/mL, $P = 0.017$ kod skupine sa 80 μg selenometionina, odnosno sa bazalnog medijana od 99.2 na 71.9 pg/mL, $P = 0.001$ kod skupine sa 160 μg selenometionina). Međutim, nakon 12 mjeseci razina CXCL-11 se vratila na početnu vrijednost. Razine IFN γ u serumu su se smanjile nakon 6 mjeseci u obje istraživačke skupine (sa 9.7 na 7.3 pg/mL, $P = 0.017$ kod skupine sa 80 μg selenometionina, odnosno sa 8.9 na 7.8 pg/mL, $P = 0.055$ kod skupine sa 160 μg selenometionina), ali nakon 12 mjeseci u obje skupine se razina IFN γ povećala skoro do početne vrijednosti. Razina TNF α u serumu se značajno smanjila nakon 6 mjeseci u obje istraživačke skupine (sa 12.4 na 9.9 pg/mL, $P = 0.016$ kod skupine sa 80 μg selenometionina, odnosno sa 12.1 na 10.1 pg/mL, $P = 0.006$ kod skupine sa 160 μg selenometionina), ali se nakon 12 mjeseci povećala, skoro do početne vrijednosti.

Na QoL koja je procijenjena pomoću SF-36 upitnika nije značajno utjecalo uzimanje selenometionina te nije postojalo značajne razlike unutar i između skupina.

Karakteristike isključenih studija

Dvije studije pronađene u bazi MEDLINE su nakon detaljnijeg proučavanja cjelovitog teksta isključene iz istraživanja. Razlog isključivanja studije Mao 2016 (63) jeste taj što sudionicama uključenim u ovo istraživanje nije dijagnosticiran HT nego se radi o istraživanju učinka suplementacije selenija na autoimunost i funkciju štitnjače kod trudnica sa blagim do srednjim nedostatkom joda. Također, nakon detaljnijeg pregledavanja studije Winther 2015 (64) pronađeno je kako se radi o studiji koja istražuje utjecaj suplementacije selenija na prevenciju raka.

Karakteristike studije u tijeku

Winther 2014

The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial (65)

Metode	<u>Randomizirano, slijepo, multicentrično, kontrolirano kliničko ispitivanje.</u>
---------------	---

	<u>Omjer randomizacije:</u> 1:1. <u>Zasljepljivanje:</u> u opisu studije stoji navedeno „<i>blinded</i>“ (citirano iz publikacije: „Zasljepljivanje će biti provedeno za sve stranke uključene u istraživanje, u svim aspektima istraživanja.“)
Ispitanici	<u>Kriteriji uključenja:</u> • dob ≥ 18 godina • dijagnoza AITD sa razinom anti-TPOAb ≥ 100 IU/mL u serumu, izmjereno unutar zadnjih 12 mjeseci • terapija LT₄ na temelju početne razine TSH ≥ 4.0 mIU/L u serumu • potpisan informirani pristanak. <u>Kriteriji isključenja:</u> • prijašnja dijagnoza toksične nodularne guše, Gravesove hipertireoze, postpartalnog tiroiditisa ili Gravesove orbitopatije • prijašnja terapija radioaktivnim jodom, antitireoidnim lijekovima ili operacija štitnjače • bolest koja onemogućuje ispitaniku da obradi ishode koje izvještava pacijent ili onemogućuje primanje intervencije tijekom studije • imunomodulatorni lijekovi • drugi lijekovi za koje se zna da utječu na funkciju štitnjače

	• trudnoća, dojenje ili planiranje trudnoće u idućih 18 mjeseci • alergija na bilo koju komponentu tableta selenija ili placebo tableta • uzimanje suplementacije selenija > 55 µg dnevno • nemogućnost čitanja ili razumijevanja danskog jezika • nedostatak informiranog pristanka. <u>Dijagnostički kriteriji:</u> • razina anti-TPOAb $\geq$ 100 IU/mL u serumu, izmjerena unutar zadnjih 12 mjeseci. Očekuje se uključiti 472 sudionika u istraživanje. Randomizacijom će se ispitanici podijeliti u dvije skupine, u omjeru 1:1. Randomizacija će biti provedena centralno od strane savjetnika SAS instituta A/S (Kopenhagen, Danska). Raspodjela sekvenci će biti računalno generirane s različitim veličinama blokova te će biti nepoznata istraživačima. Randomizacija će biti stratificirana po mjestu kliničkog istraživanja i trajanju terapije LT₄ (< 3 mjeseca ili > 3 mjeseca).
Intervencije	<u>Broj centara studije:</u> 4. <u>Terapija prije studije:</u> LT₄ ovisno o razini TSH u serumu.

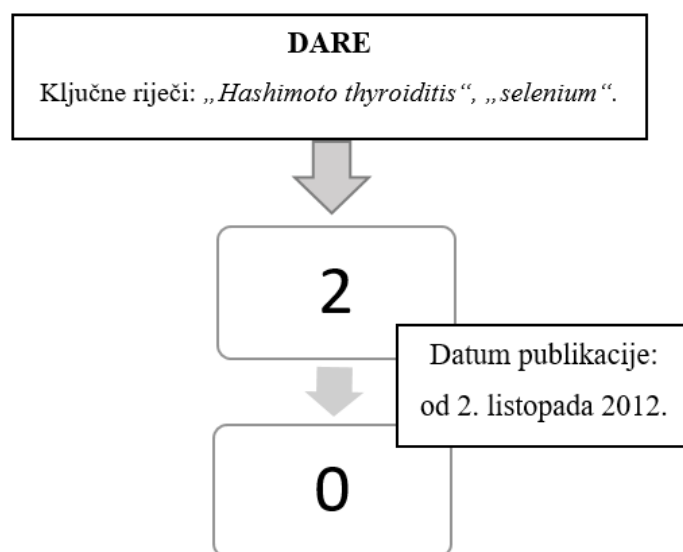
	<u>Intervencija:</u> 200 µg selenometionina (2 tablete 100 µg SelenoPrecise®) dnevno tijekom 12 mjeseci. <u>Kontrola:</u> 2 placebo tablete dnevno 12 mjeseci (placebo tablete će biti identične eksperimentalnim tabletama što se tiče veličine, izgleda, okusa, mirisa i topljivosti).
Ishodi	<u>Primarni ishodi:</u> • kvaliteta života povezana s štitnjačom procijenjena pomoću upitnika <i>Thyroid Patient-Reported Outcome (ThyPRO)</i> (66) <u>Sekundarni ishodi:</u> • koncentracije anti-TPOAb u serumu • TSH, fT₃ i fT₄ • doziranje LT₄ • imunološki biomarkeri i biomarkeri oksidativnog stresa • razina selenija • omjer kretinin/jod u urinu • nuspojave • ozbiljne nuspojave i štetni događaji Primarni ishod će biti mjeren na početku te nakon 6 tjedana, 3 mjeseca, 6, 12 i 18 mjeseci. Svi sekundarni ishodi osim nuspojava i štetnih događaja će biti mjereni na početku te nakon 3 mjeseca, 12 i 18 mjeseci, a nuspojave i štetni događaji će biti mjereni na kraju studije.

Detalji studije	<u>Država:</u> Danska. <u>Vremenski raspored:</u> • travanj 2014. - prvi pacijent, prvi posjet • kolovoz 2016. - zadnji pacijent, prvi posjet • veljača 2018. - zadnji pacijent, zadnji posjet • proljeće 2018. - analiza bioloških uzoraka i podataka.
Bilješke	• hipoteza studije (citat iz publikacije): „Pretpostavljamo da selenij može biti koristan u liječenju kroničnog autoimunog tiroiditisa.“ • dizajn studije će uključivati ograničenu interakciju između sudionika i osoblja studije te će zbog toga znatan dio prikupljanja podataka, upravljanja studijom, nadzor studije i vremensko usklađivanje biti rukovano pomoću sustava upravljanja podacima studije (engl. <i>trial data management system</i>, TDMS). Ovaj sustav je nazvan PROgmatic i detaljno je opisan u nezavisnoj studiji (67). • ukoliko sudionik bude htio odustati od studije, to će mu biti omogućeno u bilo koje vrijeme bez potrebe za objašnjavanjem.

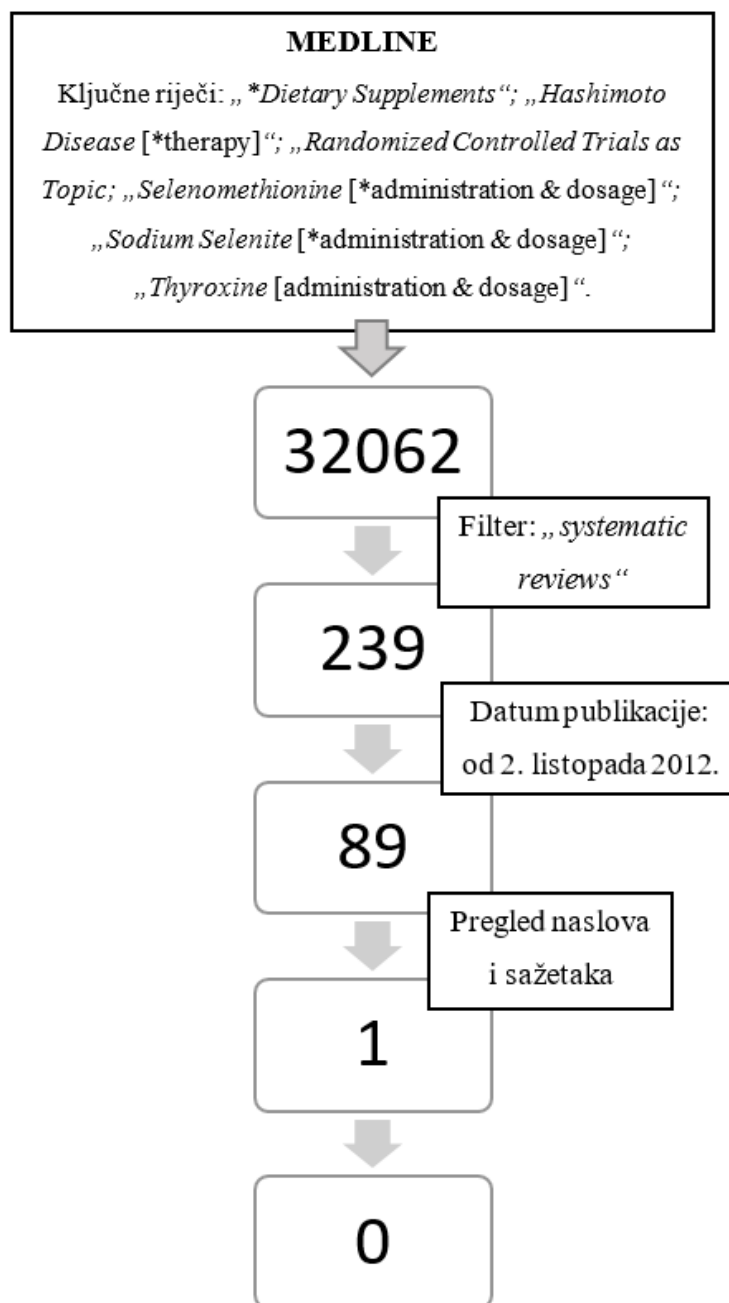
4.2.2 Pretraživanje baza MEDLINE i DARE za sustavne preglede

Pretraživanje baze MEDLINE za pronalazak sustavnih pregleda je provedeno s istim ključnim riječima kao i kod pretraživanja RCT-ova. Nakon upisivanja ključnih riječi pronađeno 32062 publikacije, a nakon uključivanja filtera „*Systematic Reviews*“ pretraga je sužena na 239 sustavnih pregleda. Zatim je pretraga dodatno sužena na sve sustavne preglede koji su objavljeni nakon 2. listopada 2012. godine, kojih je ukupno 89. Pregledom naslova i sažetaka samo je jedan sustavni pregled (68) odgovarao navedenoj temi. Nakon njegovog detaljnijeg proučavanja isključen je iz ovog istraživanja, jer je on obuhvatio sva kontrolirana klinička istraživanja, a ne randomizirana klinička istraživanja (Slika 6.).

Pretraga se nastavila u bazi DARE te su nakon upisivanja ključnih riječi pronađena dva sustavna pregleda od kojih je jedan bio Cochrane sustavni pregled (37) na kojem se temelji ovaj rad, a drugi je bio eliminiran datumom objave koji je bio prije 2. listopada 2012. godine (Slika 5.).



Slika 5. Postupak pretrage baze DARE.



Slika 6. Postupak pretrage baze MEDLINE.

4.3 R-AMSTAR procjena sustavnih pregleda

1. „Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis (Review)“ (37)

1. Zadovoljava kriterije A i B → 3 boda
2. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 boda
3. Zadovoljava kriterije A, B, C i D → 4 boda
4. Zadovoljava kriterije A, B i D → 4 boda
5. Zadovoljava kriterije A, B, C i D → 4 boda
6. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 boda
7. Zadovoljava kriterije B, C i D → 3 boda
8. Zadovoljava kriterije A i B → 2 boda
9. Zadovoljava kriterije A, B i C → 3 boda
10. Zadovoljava kriterij A → 2 boda
11. Zadovoljava kriterije A i B → 3 boda

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: 36 bodova.

Četiri studije uključene u Cochrane sustavni pregled, sa nejasnim do visokim rizikom od pristranosti, su uključile ukupno 463 sudionika u istraživanje. Niti jedna studija nije istraživala primarni ishod ('HRQoL') i dva sekundarna ishoda ('promjena od početne vrijednosti u doziranju LT₄ na kraju studije' i 'ekonomski trošak') navedena u sustavnom pregledu. Jedna studija sa visokim rizikom od pristranosti je pokazala statistički značajno poboljšanje subjektivnog općeg stanja sudionika koji su uzimali natrijev selenit 200 µg zajedno sa titriranim LT₄ u odnosu na opće stanje sudionika koji su uzimali placebo plus titrirani LT₄ (44). Uzimanje suplementacije 200 µg selenometionina je povezano sa redukcijom razine anti-TPOAb u serumu u tri studije (45, 50, 52) i premda su promjene od početnih vrijednosti bile značajne, sve dok su te vrijednosti pozitivne ne smatraju se klinički značajne. Jedna studija (44), koja je procjenjivala natrijev selenit 200 µg plus titrirani LT₄, nije potvrdila ovu redukciju razine anti-TPOAb u serumu. Nuspojave su prijavljivane u dvije studije te suplementacija selenijem nije dovela do statistički značajnog povećanja broja nuspojava u odnosu na placebo (37).

Iako je dizajn dviju studija uključenih u Cochrane sustavni pregled bio odgovarajući, u druge dvije studije je razvrstavanje sudionika procijenjeno kao visok rizik od pristranosti. Također, bio je neuspješan pokušaj kontaktiranja istražitelja tih dviju studija kako bi razjasnili metode koje su korištene za generiranje redoslijeda i za prikrivanje razvrstavanja te kako bi se dobili detalji o zasljepljivanju i gubitku sudionika za praćenje (37).

Studije uključene u Cochrane sustavni pregled su pružile vrlo ograničene podatke te se stoga ne može donijet klinički bitan zaključak iz ovih studija. Hashimotov tiroiditis je vrlo iscrpljujuća bolest, stoga, ishodi kao što su promjena u HRQoL i poboljšanje simptoma kao što su raspoloženje, umor i slabost mišića predstavljaju presudne značajne markere kliničkog statusa. Rezultati ovih studija su pružili nepotpune dokaze koji bi podupirali ili opovrgavali djelotvornost selenija kod osoba s Hashimotovim tiroiditisom (37).

Pronađeno je 5 novih randomiziranih kliničkih pokusa koji su uključeni u ovo istraživanje (55, 57-59, 62). Samo dvije studije (55, 62) su procjenjivale kako suplementacija selenijem utječe na kvalitetu života (QoL) te su obje studije koristile istu metodu za određivanje ovog ishoda (SF-36 upitnik). Čini se kako je dizajn studije Eskes 2014 (55) najbolje proveden, jer se radi o dvostruko slijepom istraživanju dok ostale studije nisu provele ili nisu opisale zasljepljivanje sudionika. Studija Eskes 2014 (55) je istraživala učinak 200 µg natrijevog selenita u odnosu na placebo tijekom 9 mjeseci i rezultati te studije su pokazali kako nema

promjene u QoL. Također, studija Pilli 2015 (62) je pokazala kako 80 i 160 µg selenometionina u usporedbi s placebom nema učinka na promjenu QoL od početnih vrijednosti, ali treba uzeti u obzir da je ova studija pokazala visok rizik od pristranosti kod zasljepljivanja sudionika budući da isto nije provela.

Sve nove studije uključene u ovo istraživanje su procjenjivale učinak suplementacije selenija na razinu anti-TPOAb u serumu. Rezultati dviju studija (55, 57) su pokazali kako nema statistički značajnih razlika u promjeni razine anti-TPOAb između suplementacije selenija i placeba kod osoba s HT-om. Studija Pilli (62) je uspoređivala učinak 80 i 160 µg selenometionina u odnosu na placebo te su njeni rezultati pokazali kako nema statistički značajne razlike u promjeni razine anti-TPOAb kod istraživačkih skupina u odnosu na kontrolnu skupinu. Međutim, rezultati ove studije pokazuju povećanje razine anti-TPOAb kod kontrolne skupine što može sugerirati na potencijalni protektivni učinak selenija na progresiju bolesti. Samo je jedna studija (59) uspoređivala učinak selenija u kombinaciji sa LT₄ u odnosu na sam LT₄. Rezultati ove studije pokazuju kako je kod skupine koja je uzimala selenij došlo do značajnog smanjenja razine anti-TPOAb, ali nedostatak ove studije je što se radi o 'open-label' studiji, odnosno nedostaje zasljepljivanje sudionika i istraživača. Također, ova studija je vrlo kratkog trajanja, samo 3 mjeseca. Studija Pirola 2016 (58) je svojim rezultatima isto pokazala smanjenje razine anti-TPOAb kod sudionika koji su uzimali suplementaciju selenija u odnosu na onih bez suplementacije, ali nedostatak ove studije je što kontrolna skupina nije primala ništa, odnosno nije dobivala placebo.

Dvije studije (57, 62) su kao mjeru ishoda navele i ultrazvuk štitnjače te se u obje studije pokazalo kako selenij nema učinka na ehogenost štitnjače. Nadalje, ove dvije studije su istraživale i učinak selenija na razinu kemokina (CXCL-9, -10 i -11). Studija Esposito 2016 (57) nije pokazala značajni učinak selenija na redukciju razine CXCL-10 nakon 6 mjeseci dok rezultati studije Pilli 2015 (62) pokazuju značajnu redukciju razine CXCL-9 i CXCL-10 nakon 12 mjeseci kod sudionika koji su uzimali selenij u odnosu na kontrolnu skupinu kod koje nije bilo promjene ili je došlo do povećanja razine istih. Također, ova studija je pokazala kako je nakon 6 mjeseci došlo do značajne redukcije razine CXCL-11 kod ispitivanih skupina, ali se nakon 12 mjeseci razina CXCL-11 vratila skoro na bazalnu vrijednost. Ovi rezultati studije Pilli 2015 (62) pokazuju imunomodulatorni učinak selenija i potencijalnu uporabu ovih kemokina kao biomarkere za procjenu uspješnosti suplementacije selenija tijekom budućih istraživanja te

bi mogli biti korisni u stratificiranju onih pacijenata s AITD koji bi mogli imati koristi od suplementacije selenijem.

U studiji Eskes 2014 (55) dva sudionika su prijavila kao nuspojavu gubitak kose, po jedan sudionik iz svake skupine (istraživačke i kontrolne), dok ostale studije ili nisu prijavljivale nuspojave ili su zabilježile kako nuspojava nije bilo.

Sve studije koje su uključene su pružile vrlo ograničene podatke te su imale određene nedostatke prilikom dizajniranja studije, stoga se može reći kako se iz njihovih rezultata ne može izvesti klinički bitan zaključak. Također, niti jedna studija nije procijenila kako bi suplementacija selenijem utjecala na promjenu simptoma kod Hashimotova tiroiditisa što bi zapravo trebao biti jedan od bitnijih ishoda koji se istražuju kod ove bolesti. Međutim, protokol studije koja je u tijeku (65) pokazuje kako se radi o do sad najkvalitetnije dizajniranoj studiji te bi rezultati te studije mogle dovesti do klinički značajnog zaključka o primjeni selenija u Hashimotova tiroiditisa.

R-AMSTAR procjena kvalitete je napravljena samo za Cochrane sustavni pregled (37) budući da prilikom pretraživanja baza podataka nije pronađen ni jedan drugi sustavni pregled. Cochrane sustavni pregled je dobio 36 bodova od moguća 44 boda. S obzirom na broj bodova koji je dobio Cochrane sustavni pregled, kvaliteta dokaza se ocjenjuje kao srednja.

6. ZAKLJUČCI

1. Nisu pronađeni kvalitetni dokazi koji bi mogli dati klinički bitan zaključak o primjeni selenija u Hashimotovu tiroiditisu, ali većina dokaza koja je pronađena pokazuje kako selenij nema klinički bitnog učinka kod osoba koje boluju od Hashimotova tiroiditisa.
2. Studije koje su istraživale učinke selenija na kvalitetu života kod osoba s Hashimotovim tiroiditisom su pokazale kako nema značajnog učinka.
3. Kod nekih studija selenij je pokazao značajno smanjenje razine protutijela kod osoba s Hashimotovim tiroiditisom, ali sve dok su razine protutijela pozitivne, smatra se kako to smanjenje nije klinički značajno.
4. Selenij nije izazvao nikakve ozbiljne nuspojave.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Brcic L, Baric A, Gracan S, Brdar D, Torlak Lovric V, Vidan N, et al. Association of established thyroid peroxidase autoantibody (TPOAb) genetic variants with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity*. 2016 Nov;49(7):480-5.
2. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)*. 2013 Jan-Mar;12(1):12-8.
3. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Rolinski J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res*. 2015 ;2015:979167.
4. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician*. 2006 May;73(10):1769-76.
5. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunol Res*. 2012 Dec;54(1-3):204-13.
6. Sanyal D. Spectrum of Hashimoto's thyroiditis: clinical, biochemical & cytomorphologic profile. *Indian J Med Res*. 2014 Dec;140(6):710-2.
7. Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2000 Feb;61(4):1047-52, 54.
8. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(23):3611-8.
9. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *Journal Pediatr*. 2006 Dec;149(6):827-32.
10. Akamizu T, Amino N, DeGroot LJ. Hashimoto's Thyroiditis. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000.
11. De Luca F, Santucci S, Corica D, Pitrolo E, Romeo M, Aversa T. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Ital J Pediatr*. 2013 Jan;39:8.
12. Nabhan ZM, Kreher NC, Eugster EA. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J Pediatr*. 2005 Apr;146(4):533-6.
13. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician*. 2012 Aug;86(3):244-51.
14. Alsayed A, Gad AM, Abdel-Baset H, Abdel-Fattah A, Ahmed A, Azab A. Excess urinary iodine is associated with autoimmune subclinical hypothyroidism among Egyptian women. *Endocr J*. 2008 Jul;55(3):601-5.
15. Teng X, Shan Z, Chen Y, Lai Y, Yu J, Shan L, et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study

based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol*. 2011 Jun;164(6):943-50.

16. Zaletel K, Gaberscek S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr Genomics*. 2011 Dec;12(8):576-88.

17. Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. *Am Fam Physician*. 2014 Sep;90(6):389-96.

18. Dong BJ. How medications affect thyroid function. *West J Med*. 2000 Feb;172(2):102-6.

19. McManus C, Luo J, Sippel R, Chen H. Is thyroidectomy in patients with Hashimoto thyroiditis more risky? *J Surg Res*. 2012 Dec;178(2):529-32.

20. Prabhu KS, Lei XG. Selenium. *Adv Nutr*. 2016 Mar;7(2):415-7.

21. Freitas RG, Nogueira RJ, Antonio MA, Barros-Filho Ade A, Hessel G. Selenium deficiency and the effects of supplementation on preterm infants. *Rev Paul Pediatr*. 2014 Mar;32(1):126-35.

22. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigo R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*. 2003 May;300(5624):1439-43.

23. Kurokawa S, Berry MJ. Selenium. Role of the essential metalloid in health. *Met Ions Life Sci*. 2013;13:499-534.

24. Kieliszek M, Blazejak S. Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. *Molecules*. 2016 May;21(5).

25. Kipp AP, Strohm D, Brigelius-Flohe R, Schomburg L, Bechthold A, Leschik-Bonnet E, et al. Revised reference values for selenium intake. *J Trace Elem Med Biol*. 2015 Oct;32:195-9.

26. Fairweather-Tait SJ, Collings R, Hurst R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *American J Clin Nutr*. 2010 May;91(5):1484S-91S.

27. Nicastro HL, Dunn BK. Selenium and prostate cancer prevention: insights from the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *Nutrients*. 2013 Apr;5(4):1122-48.

28. Suzuki KT, Ogra Y. Metabolic pathway for selenium in the body: speciation by HPLC-ICP MS with enriched Se. *Food Addit Contam*. 2002 Oct;19(10):974-83.

29. Hatfield DL, Gladyshev VN. How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Mol Cell Biol*. 2002 Jun;22(11):3565-76.

30. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Apr;14(7):1337-83.

31. Burk RF, Hill KE. Regulation of Selenium Metabolism and Transport. *Annu Rev Nutr.* 2015;35:109-34.
32. Patrick L. Selenium biochemistry and cancer: a review of the literature. *Altern Med Rev.* 2004 Sep;9(3):239-58.
33. Kobayashi Y, Ogra Y, Ishiwata K, Takayama H, Aimi N, Suzuki KT. Selenosugars are key and urinary metabolites for selenium excretion within the required to low-toxic range. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Dec;99(25):15932-6.
34. Lontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med.* 2017 Jan-Apr;20(1):51-6.
35. Duntas LH. The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. *Thyroid.* 2006 May;16(5):455-60.
36. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr.* 2001 Apr;4(2B):593-9.
37. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. *Cochrane Database System Rev.* 2013(6):CD010223.
38. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J.* 2010 Jul;4:84-91.
39. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul;6(7):e1000100.
40. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
41. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>.
42. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
43. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997 Sep;315(7109):629-34.

44. Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, Duan H, Kommata S, Schoen R, et al. No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid*. 2008 Jan;18(1):7-12.
45. Krysiak R, Okopien B. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):2206-15.
46. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 2003 Apr;148(4):389-93.
47. Gartner R, Gasnier BC. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. *Biofactors*. 2003;19(3-4):165-70.
48. Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr;87(4):1687-91.
49. Nacamulli D, Mian C, Petricca D, Lazzarotto F, Barollo S, Pozza D, et al. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Oct;73(4):535-9.
50. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, Dogan I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *J Endocrinol*. 2006 Jul;190(1):151-6.
51. Krysiak R, Okopien B. Haemostatic effects of levothyroxine and selenomethionine in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thromb Haemost*. 2012 nov;108(5):973-80.
52. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1263-8.
53. Balazs C. [The effect of selenium therapy on autoimmune thyroiditis]. *Orv Hetil*. 2008 Jun;149(26):1227-32.
54. Contempre B, Duale NL, Dumont JE, Ngo B, Diplock AT, Vanderpas J. Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Jun;36(6):579-83.
55. Eskes SA, Endert E, Fliers E, Birnie E, Hollenbach B, Schomburg L, et al. Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Mar;80(3):444-51.

56. Aaronson NK, Muller M, Cohen PD, Essink-Bot ML, Fekkes M, Sanderman R, et al. Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. *J Clin Epidemiol*. 1998 Nov;51(11):1055-68.
57. Esposito D, Rotondi M, Accardo G, Vallone G, Conzo G, Docimo G, et al. Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial. *J Endocrinol Invest*. 2017 Jan;40(1):83-9.
58. Pirola I, Gandossi E, Agosti B, Delbarba A, Cappelli C. Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis. *Endokrynol Pol*. 2016 ;67(6):567-71.
59. Yu L, Zhou L, Xu E, Bi Y, Hu X, Pei X, et al. Levothyroxine monotherapy versus levothyroxine and selenium combination therapy in chronic lymphocytic thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2017 May 22.
60. Endocrinology branch of Chinese Medical Association "Chinese thyroid disease diagnosis and treatment guidelines" Editorial Committee (2007) The guidelines of diagnosis and treatment of thyroid disease: hypothyroidism. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 46:967-971
61. Endocrinology branch of Chinese Medical Association "Chinese thyroid disease diagnosis and treatment guidelines" Editorial Committee (2008) Chinese guidelines of diagnosis and treatment of thyroid disease: thyroiditis. *Chin J Int Med* 47:784-788
62. Pilli T, Cantara S, Schomburg L, Cenci V, Cardinale S, Heid EC, et al. IFN γ -Inducible Chemokines Decrease upon Selenomethionine Supplementation in Women with Euthyroid Autoimmune Thyroiditis: Comparison between Two Doses of Selenomethionine (80 or 160 μ g) versus Placebo. *Eur Thyroid J*. 2015 Dec;4(4):226-33.
63. Mao J, Pop VJ, Bath SC, Vader HL, Redman CW, Rayman MP. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. *Eur J Nutr*. 2016 Feb;55(1):55-61.
64. Winther KH, Bonnema SJ, Cold F, Debrabant B, Nybo M, Cold S, et al. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jun;172(6):657-67.
65. Winther KH, Watt T, Bjorner JB, Cramon P, Feldt-Rasmussen U, Gluud C, et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014 Apr;15:115.
66. Winther K, Bonnema SJ, Hegedüs L, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Bjorner JB, et al. Development of a composite thyroid-specific quality of life scale for a randomized clinical

trial among hypothyroid patients with chronic autoimmune thyroiditis, based on the ThyPRO questionnaire [abstract] Qual Life Res. 2013;22(suppl.1):137.

67. Cramon P, Rasmussen AK, Bonnema SJ, Bjorner JB, Feldt-Rasmussen U, Groenvold M, et al. Development and implementation of PROgmatic: A clinical trial management system for pragmatic multi-centre trials, optimised for electronic data capture and patient-reported outcomes. Clin Trials. 2014;11(3):344-54.

68. Winther KH, Wichman JE, Bonnema SJ, Hegedus L. Insufficient documentation for clinical efficacy of selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis, based on a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2017;55(2):376-85.

Cilj istraživanja: Pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i djelotvornosti primjene selenija u liječenju Hashimotova tiroiditisa.

Materijali i metode: Na stranici Cochrane knjižnice je pronađen sustavni pregled „*Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis (Review)*“ koji je temelj ovog istraživanja. Zatim se pretraživanje nastavilo u bazama MEDLINE (PubMed), CENTRAL i DARE za pronalazak novih randomiziranih kontroliranih pokusa i sustavnih pregleda. Na temelju kriterija uključenja navedenih u sustavnom pregledu odlučeno je o njihovom uključenju u ovo istraživanje. Nakon pretrage napravljena je procjena kvalitete Cochrane sustavnog pregleda koristeći R-AMSTAR ljestvicu.

Rezultati: Četiri studije uključene u Cochrane sustavni pregled, sa nejasnim do visokim rizikom od pristranosti, su uključile ukupno 463 sudionika u istraživanje. Jedna studija sa visokim rizikom od pristranosti je pokazala statistički značajno poboljšanje subjektivnog općeg stanja sudionika koji su uzimali selenij u kombinaciji s LT₄ u usporedbi sa kontrolnom skupinom. Tri studije su pokazale kako je uzimanje selenija povezano s redukcijom razine anti-TPOAb, ali sve dok su te vrijednosti pozitivne, ne smatraju se klinički značajne. Samo dvije studije su prijavljivale nuspojave te su rezultati tih studija pokazali kako suplementacija selenijem nije dovela do statistički značajnog povećanja broja nuspojava u odnosu na placebo. Pronađeno je ukupno 5 novih randomiziranih kontroliranih pokusa koji su uključeni u istraživanje. Samo dvije studije su istraživale učinak selenija na kvalitetu života te su obje pokazale kako značajnog učinka nema. U dvije studije je kod sudionika koji su uzimali selenij pokazano smanjenje razine anti-TPOAb, a ostale tri studije su pokazale kako nema statistički značajne redukcije. Jedna studija je prijavila nuspojavu gubitka kose, ali ona se pojavila jednako i u istraživačkoj i u kontrolnoj skupini. Ostale studije ili nisu prijavljivale nuspojave ili su prijavile kako nuspojava nije bilo.

Zaključak: Na temelju pronađenih randomiziranih kliničkih pokusa i sustavnih pregleda ne može se izvesti zaključak o djelotvornosti primjene selenija u liječenju Hashimotova tiroiditisa. Potrebno je provesti dodatne randomizirane kontrolirane pokuse koji bi mogli pružiti pouzdane dokaze koji bi mogli pomoći u donošenju kliničkih odluka.

Diploma Thesis Title: Finding evidence of efficacy and safety of selenium supplementation in treatment of Hashimoto's thyroiditis: systematic review approach

Objectives: Finding the best available evidence of efficacy and safety of selenium supplementation in treatment of Hashimoto's thyroiditis.

Material and methods: The basis of this research is systematic review "Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis (Review)" which was found on the Cochrane Library website. Furthermore, a search was performed in MEDLINE (PubMed), CENTRAL and DARE databases to find new randomized controlled trials and systematic reviews. Based on the inclusion criteria listed in the systematic review, it was decided whether they would be included in this research. After the search was performed, the Cochrane systematic review was evaluated using the R-AMSTAR tool.

Results: Four studies included in the Cochrane systematic review, with unclear to high risk of bias, involved 463 participants. One study with high risk of bias showed statistically significant improvement in the subjective well-being of participants who took selenium in combination with LT₄ compared to the control group. Three studies have shown that the use of selenium is associated with the reduction of anti-TPOAb levels, but as long as these values are positive they are not considered clinically significant. Only two studies reported adverse events and the results of these studies showed that selenium supplementation did not have a statistically significant impact on the increase of the number of adverse events compared to placebo. A total of 5 new randomized controlled trials were included in this investigation. Only two studies have assessed the effect of selenium on quality of life and both have shown no significant effect. In two studies, use of selenium showed decreased levels of anti-TPOAb, while the other three studies showed no statistically significant reduction in those levels. One study reported adverse event of hair loss, but it appeared equally in both groups, research and control. Other studies either didn't report adverse events or reported no adverse events.

Conclusion: Based on the findings of randomized clinical trials and systematic reviews no conclusions can be drawn about the efficacy of selenium in treating Hashimoto's thyroiditis. Additional randomized controlled trials need to be conducted to provide reliable evidence in order to help in making clinical decisions.

10. POPIS KRATICA

AITD - autoimunosna bolest štitnjače

AMSTAR - assessment of multiple systematic reviews

Anti-TgAb - protutijela na tireoglobulin

Anti-TPOAb - protutijela na tiroidnu peroksidazu

CCT - kontrolirano kliničko ispitivanje

CI - raspon pouzdanosti

CLT - kronični limfocitni tiroiditis

DARE - Database of Reviews of Effect

DIO - jodotironin dejodinaza

fT₃ - slobodni trijodtironin

fT₄ - slobodni tiroksin

GPx - glutation peroksidaza

GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HCV - virus hepatitisa C

HRQoL - health-related quality of life

hsCRP - visoko-osjetljivi C-reaktivni protein

HSV - herpes simplex virus

HT - Hashimotov tiroiditis

HTLV - humani T-limfotropni virus

Htx - hashitoksikoza

IFN α - interferon α

IFN γ - interferon γ

IL-1 β , -2, -6, -10 - interleukin 1 β , -2, -6, -10

ITM - indeks tjelesne mase

ITT - intention-to-treat

LT₄ - levotiroksin

MeSH - medical subject headings

MCP -1 - kemotaksijski protein monocita -1

NCBI - National Centre for Biotechnology Information

NNT - number needed to treat

NNTB - number needed to treat for an additional beneficial outcome

OTC - over-the-counter

PP - per-protocol

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

QoL - Quality of life

R-AMSTAR - revidirani AMSTAR

RCT - randomizirani kontrolirani pokus

RR - relativni rizik

Sec - selenocistein

SePP - selenoprotein P

SLE - sistemni eritemski lupus

T₃ - trijodtironin

T₄ - tiroksin

ThyPRO - Thyroid Patient-Reported Outcome

TNF - α - faktor nekroze tumora α

TR - tioredoksin reduktaza

TSH - tireotropin

OSOBNİ PODATCI:

Ime i prezime: Danijela Kuveždić

Adresa: K. A. Stepinca 10, 32237 Lovas

Telefon: +385998438325

Elektronička pošta: danijela.kuvezdic@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 13. veljače 1994. godine, Rijeka

ŠKOLOVANJE

- 2000. - 2008. Osnovna škola Lovas u Lovasu
- 2008. - 2012. Gimnazija Vukovar u Vukovaru, opći smjer
- 2012. - 2017. Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet u Splitu, integrirani studij Farmacija

STRANI JEZICI

- Engleski jezik - tečno
- Njemački jezik - osnovno