

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Pohled na hypotyreózu očima statistika



Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky

Vedoucí bakalářské práce: **doc. RNDr. Eva Fišerová, Ph.D.**

Vypracoval(a): **Barbora Šlézarová**

Studijní program: B1103 Aplikovaná matematika

Studijní obor: Matematika-ekonomie se zaměřením na bankovníctví/pojišťovnictví

Forma studia: prezenční

Rok odevzdání: 2023

BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE

Autor: Barbora Šlézarová

Název práce: Pohled na hypotyreózu očima statistika

Typ práce: Bakalářská práce

Pracoviště: Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky

Vedoucí práce: doc. RNDr. Eva Fišerová, Ph.D.

Rok obhajoby práce: 2023

Abstrakt: Bakalářská práce pojednává o jednom z onemocnění štítné žlázy zvané hypotyreóza, jež vzniká při nedostatku hormonů, které štítná žláza sama vyrábí. Práce zkoumá danou problematiku jak z teoretického, tak i z praktického hlediska. Za použití statistického softwaru R a základních statistických metod definovaných v teoretické části byla provedena analýza datové sady, jejíž statisticky významné výsledky jsou popsány v části praktické. Výsledky se především týkají nalezených souvislostí mezi hypotyreózou a faktory s ní spojenými.

Klíčová slova: štítná žláza, hypotyreóza, kontingenční tabulka, testy nezávislosti, poměr šancí, logistická regrese

Počet stran: 68

Počet příloh: 5 + R kód

Jazyk: český

BIBLIOGRAPHICAL IDENTIFICATION

Author: Barbora Šlězarová

Title: Hypothyroidism from a statistical point of view

Type of thesis: Bachelor's

Department: Department of Mathematical Analysis and Application of Mathematics

Supervisor: doc. RNDr. Eva Fišerová, Ph.D.

The year of presentation: 2023

Abstract: The bachelor's thesis discusses one of the diseases of the thyroid gland called hypothyroidism, which occurs when there is a lack of hormones produced by the thyroid gland itself. The thesis examines the issue from both a theoretical and a practical point of view. Using the statistical software R and the basic statistical methods defined in the theoretical part, an analysis of the data set was performed. The statistically significant results of the analysis are described in the practical part. The results mainly relate to the connections found between hypothyroidism and its associated factors.

Key words: thyroid gland, hypothyroidism, contingency table, tests of independence, odds ratio, logistic regression

Number of pages: 68

Number of appendices: 5 + R script

Language: Czech

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracovala samostatně pod vedením paní doc. RNDr. Evy Fišerové, Ph.D. a všechny použité zdroje jsem uvedla v seznamu literatury.

V Olomouci dne

.....

podpis

Obsah

Úvod	8
ČÁST TEORETICKÁ	
1 Štítná žláza	9
1.1 Historie štítné žlázy	9
1.2 Anatomie štítné žlázy	9
1.3 Hormony štítné žlázy	10
1.3.1 Funkce hormonů	12
1.4 Onemocnění štítné žlázy	12
1.4.1 Zvětšení štítné žlázy – prostá struma	12
1.4.2 Zvýšená činnost štítné žlázy (tyreotoxikóza neboli hypertyreóza)	13
1.4.3 Snížená činnost štítné žlázy (hypotyreóza)	14
1.4.3.1 Základní údaje a definice hypotyreózy	14
1.4.3.2 Základní dělení hypotyreózy	14
1.4.3.3 Příčiny vzniku hypotyreózy a faktory ovlivňující vznik hypotyreózy	15
1.4.3.4 Příznaky hypotyreózy	15
1.4.3.5 Diagnostika a léčba hypotyreózy	15
1.4.4 Záněty štítné žlázy	16
1.4.5 Nádory štítné žlázy	18
2 Statistické metody	19
2.1 Dvouvýběrový Wilcoxonův test	19
2.2 Bodový a intervalový odhad parametru p binomického rozdělení	20
2.3 Analýza vztahu dvou kvalitativních proměnných	21
2.3.1 Kontingenční tabulky	21
2.3.2 Chí-kvadrát test nezávislosti	22
2.3.3 McNemarův test	24
2.3.4 Poměr šancí	26
2.4 Logistická regrese	29
ČÁST PRAKTICKÁ	
3 Analýza datové sady	33
3.1 Dotazníkové šetření	33

3.2 Seznámení s datovou sadou.....	34
3.3 Formulace výzkumných otázek	38
3.4 Závislost výskytu hypotyreózy na věku pacientek	39
3.5 Vliv zahájení léčby na výskyt symptomů	40
3.6 Závislost symptomů na životním stylu respondentek.....	43
3.6.1 Symptomy v závislosti na kouření cigaret	43
3.6.2 Symptomy v závislosti na stravování	44
3.7 Výše dávky tyreoidálních hormonů v závislosti na kouření cigaret	46
3.8 Výše dávky tyreoidálních hormonů v závislosti na totální tyreoidektomii	47
3.9 Závislost výskytu symptomů na výši dávky tyreoidálních hormonů	48
Závěr	53
Literatura	55
Příloha A: Online dotazník	58
Příloha B: Relativní četnosti symptomů před a po zahájení léčby	64
Příloha C: Relativní četnosti symptomů v souvislosti s kouřením	65
Příloha D: Relativní četnosti symptomů v souvislosti se stravováním	66
Příloha E: Odhad pravděpodobnosti výskytu symptomu v závislosti na výši dávky tyreoidálních hormonů pro signifikantní výsledky logistické regrese	67

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí práce, paní doc. RNDr. Evě Fišerové, Ph.D., za její cenné rady, ochotu, trpělivost a za veškerý čas, který mi při psaní bakalářské práce věnovala.

Úvod

Štítná žláza hraje důležitou roli v lidském těle. Je jeho nezbytnou součástí, jelikož se podílí na mnoha procesech a přispívá ke správnému fungování celého lidského organismu. Mnoho z nás často neví, kde se tento důležitý orgán nachází a k čemu je vlastně dobrý. Ovšem jeho důležitost by neměla být opomíjena. Štítná žláza je totiž naším hnacím motorem, bez něhož bychom nebyli schopni v životě fungovat. Vytváří hormony, tyroxin a trijodtyronin, a právě ty jsou oním nezbytným palivem tohoto hnacího motoru.

Hlavním cílem bakalářské práce, jak již název vypovídá, je nahlédnutí do problematiky zvané hypotyreóza pomocí statistické analýzy dat. Hypotyreóza je jedním z onemocnění štítné žlázy, které se projevuje při nedostatečné tvorbě již zmíněných hormonů. Zároveň představuje jedno z nejrozšířenějších onemocnění štítné žlázy a k jeho diagnostice v dnešní době dochází čím dál tím častěji a mnohdy jsou to ženy, které musí hypotyreóze čelit.

Jedním z důvodů, proč vzniklo téma této bakalářské práce a následně i samotná realizace daného tématu, je má osobní zkušenost s tímto onemocněním. Již mne doprovází deset let a s velkou pravděpodobností tomu tak bude i po zbytek mého života. Bylo tedy v mém vlastním zájmu dané onemocnění blíže zkoumat a také zjistit, jakou zátěž hypotyreóza představuje pro ostatní. Život s hypotyreózou není nikterak náročný, avšak některým lidem ho může znepříjemňovat prostřednictvím projevů s ní spojených.

Bakalářská práce je rozdělena do dvou částí, a to na část teoretickou a část praktickou. Teoretická část obsahuje dvě kapitoly, přičemž první z nich je věnována problematice štítné žlázy a má za cíl čtenáři přiblížit, jakým způsobem se daný orgán podílí na správném fungování celého lidského organismu. Současně si klade za cíl nastínit, jaká onemocnění jsou s tímto orgánem spojena, a především pak větší pozornost věnuje onemocnění hypotyreózy, která je stěžejním tématem této bakalářské práce. Druhá kapitola teoretické části popisuje statistické metody, jež jsou použity při analýze získané datové sady v části praktické.

Praktická část je členěna do kapitol a čtenáři postupně odkrývá zjištěné souvislosti mezi hypotyreózou a faktory s ní spojenými. Nedílnou součástí praktické části bylo dotazníkové šetření, kterého se zúčastnily osoby trpící hypotyreózou a jeho výsledkem byla získaná data potřebná k samotné analýze.

ČÁST TEORETICKÁ

V teoretické části se blíže seznámíme s obecnou problematikou štítné žlázy a jejími onemocněními. Především se však zaměříme na onemocnění zvané hypotyreóza, kterému následně věnujeme i část praktickou. Zároveň si představíme některé základní statistické metody, pomocí nichž provedeme statistickou analýzu dat na získané datové sadě.

1 Štítná žláza

1.1 Historie štítné žlázy

Jelikož se štítná žláza nachází na přední straně krku, již od starověku existuje řada dokladů o zvětšení štítné žlázy neboli *strumě* (viz 1.4.1). Těmito doklady jsou vědecké spisy nebo dokonce zachované památky výtvarného umění. Již několik staletí před našim letopočtem léčili čínští lékaři zvětšení štítné žlázy pomocí popela z mořských řas a hub. Díky vysokému obsahu jodu v těchto surovinách byla léčba bezesporu účinná, jelikož se jod využívá k léčbě zduření štítné žlázy i v dnešní době. [20]

V minulosti se v Římě mladým dívkám nebo novomanželkám měřil obvod krku pomocí struny, a to z toho důvodu, protože se věřilo, že při ztrátě panenství začíná štítná žláza zduřovat. Toto tvrzení je sice opřeno pochybnostmi, avšak dnes je jisté, že se štítná žláza zvětšuje již v raném těhotenství a tento stav může přetrvávat i několik měsíců po porodu. Proto se setkáváme s realistickými vyobrazeními středověkých madon, u kterých si můžeme povšimnout mírného zvětšení v oblasti krku. Stejná problematika se dostává u renesančních a barokních maleb, ale zároveň i u řady sochařských děl, a to především při vyobrazení ženy jako takové. [20]

Problematiku štítné žlázy zkoumal například starověký lékař Galénos či všemi známý Leonardo da Vinci, který tvrdil, že štítná žláza slouží k oddělení průdušnice od klíčních kostí. K velkému pochopení funkce a celkové stavby štítné žlázy však došlo až v 19. a 20. století s mohutným rozvojem přírodních věd. [20]

1.2 Anatomie štítné žlázy

Štítná žláza (*tyreoida*) je umístěna ve spodní části krku po obou stranách průdušnice a před ní. Má podkovovitý tvar a je tvořena dvěma laloky, které jsou spojeny úzkým můstkem,

takzvaným *istmem*. Laloky jsou oválného tvaru a jejich velikost činí přibližně 4 x 3 x 1,5 cm, přičemž pravý lalok může být větší jak levý. Velikost štítné žlázy též závisí na příjmu jodu, na věku a na tělesné hmotnosti jednotlivce. Zdravá štítná žláza u dospělého člověka váží přibližně 15 – 20 g, někdy se uvádí až 25 g. Krevní zásobením štítné žlázy je neobyčejně bohaté. Je odhadnuto, že všechna krev projde tyreoidéou přibližně za jednu hodinu. [4], [16], [19], [20]

Blecha ve své knize *Štítná žláza*, viz [4] str. 20, zmiňuje, že při dostatečné obrazotvornosti lze tvar štítné žlázy popsat jako tvar motýla. Proto se často ve spojitosti se štítnou žlázou či jejími onemocněními setkáváme s vyobrazením motýla jako symbolem této problematiky.

Z mikroskopického hlediska se žláza skládá z buněk, které souvisle vystylají povrch váčků rozmanitého tvaru a velikostí, takzvaných *folikulů*. Tyto váčky jsou vyplněny medovitě žlutou hmotou zvanou *koloid*, v níž jsou obsaženy velké molekuly bílkoviny, kterou nazýváme *tyreoglobulin*, a na tyto molekuly tyreoglobulinu jsou navázány hormony štítné žlázy (tzv. *tyreoidální hormony*) – tyroxin a trijodtyronin. [4], [20]

1.3 Hormony štítné žlázy

Štítná žláza se řadí mezi žlázy s vnitřní sekrecí. Jsou to žlázy, které produkují výměšky neboli sekrety, a ty jsou obecně nazývány *hormony*. Hormony žláz s vnitřní sekrecí jsou produkovány „dovnitř“ těla, tedy do mizního a krevního oběhu, na rozdíl od jiných žláz, které vydávají hormony např. na povrch těla. Hormony se následně rozvádějí ke všem buňkám lidského těla, kde je jejich hlavním cílem účast na řízení životních pochodů těchto buněk. Žlázy s vnitřní sekrecí jsou považovány za orgány s dlouhodobým regulačním účinkem, což znamená, že změny v buňkách, které jsou způsobeny hormony těchto žláz, jsou delšího trvání, a to od několika minut až po několik dní. Opakem může být pro představu např. nervová regulace, u níž dochází k velmi rychlým změnám krátkého trvání. [20]

Konkrétně hormony štítné žlázy ovlivňují řadu procesů v těle. Neregulují tedy pouze jeden určitý děj, ale několik dějů zároveň. Štítná žláza současně reaguje na měnící se potřeby lidského organismu, jako je změna okolní teploty, vnitřní teplota organismu nebo například zvýšená potřeba hormonů v období růstu či těhotenství. Takto komplikovanější činnost musí být podřízena vyšším regulačním centřům, a to především nadřazenou žlázou s vnitřní sekrecí – *hypofýzou* neboli *podvěskem mozkovým*. [20]

Samotná štítná žláza produkuje dva hormony – *tyroxin* (T4) a *trijodtyronin* (T3). Tyto hormony jsou vylučovány do krevního oběhu a jsou neseny po celém těle. V periferních tkáních se

tyroxin mění na trijodtyronin a v konečném důsledku je to právě trijodtyronin, jež ovlivňuje vzdálené buňky. [3]

Činnost štítné žlázy je spojena s dalším důležitým hormonem, a to s hormonem *tyreotropním* (TSH). TSH je vyráběno v již dříve zmíněné hypofýze a stačí pouze malé množství této látky ke zvýšení tvorby a výdeje tyreoidálních hormonů. Pokud dojde k vzestupu hladiny T3 a T4 v krvi, sníží se tak zároveň výdej TSH. [20]

Tyreoidální hormony, jako jediné v těle, obsahují ve značně velkém množství stopový prvek – jod. Jod je hromaděn díky buňkám štítné žlázy, které jej vychytávají z krve. Při nižším obsahu jodu v krvi se do vychytávání zapojuje více buněk, což vede ke zvyšujícímu se počtu folikulů a následnému zvětšení samotné štítné žlázy. [20] Takto zachycený jod se v buňce váže na tyreoglobulin a v něm se jod váže na aminokyselinu zvanou *tyrosin*. Němec a spol. uvádí: „Vždy dvě molekuly tyrosinu již s navázanými atomy jódu se pak spojují a vznikají tak hormony, a to buď tyroxin, který obsahuje v 1 molekule 4 atomy jódu, nebo trijodtyronin, který obsahuje v 1 molekule 3 atomy jódu.“, viz [20] str. 20.

Na rozdíl od jiných žláz endokrinního systému, jejichž hormony jsou tvořeny látkami již v těle obsaženými, je štítná žláza závislá na přívodu jodu ze zevního prostředí. Je tedy nutné získávat dostatečné množství jodu z potravy. Musíme dbát na to, aby při spotřebě potravin obsahujících jod nepřekročila denní dávka určitou mez, která by již mohla být pro lidský organismus nebezpečná, viz tab. 1.1. Existují však části světa, kde je přívod jodu do organismu výrazně vyšší, než je doporučená denní dávka, bez toho, aniž by docházelo k negativnímu dopadu na danou populaci nebo její většinu. Příkladem může být Japonsko, kde díky zvýšené konzumaci mořských produktů, především mořských řas, denní příjem jodu převyšuje i 2000-3000 μg (2-3 mg). [25]

	Doporučený	Excesivní
Děti (do 2 let)	90	> 180
Dospělí	150	> 500
Těhotné ženy	250	> 500
Kojící ženy	250	> 500

Tabulka 1.1: Doporučený a excesivní příjem jodu pro jednotlivé skupiny lidí ($\mu\text{g}/\text{den}$). Zdroj: [25] str. 25.

1.3.1 Funkce hormonů

Z výše uvedeného textu je zřejmé, že hormony štítné žlázy ovlivňují buňky v těle, a to především rychlost jejich aktivity. Pokud by v lidském těle nebylo dostatek těchto hormonů, tělní buňky by pracovaly velice pomalu. Naopak, při nadměrné produkci hormonů štítné žlázy, by buňky pracovaly příliš rychle. [3] Při nadbytku hormonů se zrychlují metabolické děje, což se jeví jako neekonomické, jelikož se velká část takto vytvořené energie mění na neužitečné teplo. Hormony štítné žlázy, tedy jejich úbytek či přebytek, též působí na ostatní systémy jako je např. oběhová soustava, svalstvo, kostní tkáň, zažívací trakt, krevtvorba, kůže nebo také imunitní systém. [19]

Markalous společně s Gregorovou kladou důraz na vliv štítné žlázy na vývoj jedince. Tvrdí, že při kritickém nedostatku hormonů T3 a T4 v těhotenství může docházet k závažnému poškození mozku plodu. To vede k postižení novorozence, u něhož se rozvíjí tzv. *kretenismus* (z franc. *crétin* = blbec), viz [19] str. 18. Jedinec s touto poruchou je malého vzrůstu, jeho hlava je velká, svalstvo ochablé a má suchou, drsnou kůži. Dalším poznávacím znamením může být velký jazyk, hrubý hlas a viditelná struma. Kvůli duševní zaostalosti a poměrně malému IQ jsou tyto lidé často odkázáni na péči okolí nebo jsou schopni vykonávat pouze jednoduché pomocné práce. [19], [20] Němec a spol. uvádí, že se kretenismus vyskytoval i v našich zemích, a to především na Šumavě, Valašsku, Českomoravské vrchovině či Sedlčansku. Dnes však díky prevenci kretenismus definitivně vymizel a již se na našem území nevyskytuje, viz [20] str. 53.

1.4 Onemocnění štítné žlázy

Onemocnění štítné žlázy souhrnně nazýváme *tyreopatie*. Patří k nejčastějším onemocněním endokrinního systému a jejich počet v poslední době narůstá. [18] Tyreopatie postihují okolo 6-7 % naší populace, přičemž ženy bývají postihnuty častěji než muži a to mnohonásobně. Onemocnění štítné žlázy se mohou projevit kdykoliv během života, nicméně převážná většina z nich je v současné době snadno léčitelná a nezanechává závažné trvalé následky. [19]

1.4.1 Zvětšení štítné žlázy – prostá struma

Pod pojmem *struma* si můžeme představit jakékoliv zvětšení štítné žlázy, která se takto stává viditelnou a hmatatelnou. Pojem *prostá struma* Markalous s Gregorovou definují následovně: „Pod pojmem *prostá struma* rozumíme takové zvětšení štítné žlázy, u kterého neprokazujeme poruchu funkce ani jiné onemocnění štítné žlázy (například zánět, nádor).“, viz [19] str. 36. Název

tohoto onemocnění pochází od bulharské řeky Struma, a to díky tomu, že zde již ve starověku docházelo k velkému výskytu zvětšené štítné žlázy. [19]

Na vině vzniku strumy hraje roli dědičnost, ale za nejfrekventovanější příčinu se považuje nedostatek jodu. V případě, kdy je přijímáno málo jodu z potravy, se štítná žláza musí zvětšit, aby byla schopna ho zachytit v co největším měřítku. V případě, že se příjem jodu zvýší nebo se sníží nároky organismu na hormony, štítná žláza se opět vrátí do původní velikosti. [18]

Zpočátku se struma jeví jako stejněměrně zvětšená (tzv. *difúzní struma*). Po čase se v ní však mohou tvořit uzly (tzv. *uzlová* neboli *nodózní struma*). Důvodem je skutečnost, že štítná žláza již není schopna dostatečně reagovat na zvyšující se potřebu jodu jako celek, a proto na zvýšení reagují pouze některé její oblasti, kde se následně tvoří hmatatelné uzly. [18]

1.4.2 Zvýšená činnost štítné žlázy (tyreotoxikóza neboli hypertyreóza)

„*Stav, kdy v těle koluje nadbytek hormonů štítné žlázy a kdy se projevují příznaky jejich nadměrného účinku v tkáních, nazýváme¹ tyreotoxikózou.*“, viz [20] str. 59.

Existuje několik příčin a forem tyreotoxikózy, ale za nejčastější a nejzávažnější formu považujeme *Gravesovu-Basedowovu chorobu*. Jedná se o autoimunitní onemocnění, při kterém vznikají protilátky proti TSH receptoru, což následně vede ke zvýšené neregulované činnosti štítné žlázy. [19]

K hyperfunkci štítné žlázy může také docházet na základě *mnohuzlové strumy* či při tzv. *tyreoidální autonomii*. Tyreoidální autonomie nebo také tzv. *toxický adenom* je uzel štítné žlázy, který se vymyká kontrole a začíná tvořit hormony v nadměrné míře. [19]

Při zvýšené činnosti štítné žlázy dochází ke komplexnímu postižení lidského organismu. Lidé s tímto onemocněním trpí psychickou nerovnováhou – nervozitou, podrážděností, plačtivostí či dokonce depresemi. Někdy jsou tyto projevy natolik výrazné, že jsou pacienti zprvu léčeni na psychiatrii. Vedoucím příznakem je zároveň nespavost. Pokožka bývá teplá, se sklonem k pocení a současně může být napadena i jiným autoimunitním onemocněním, jako je vitiligo, atopický ekzém či alopecie. Jedinci mají zvýšený apetit k jídlu, avšak navzdory tomu mnohdy hubnou, často i několik kilogramů za měsíc. Může u nich docházet k poklesu libida, muži se mohou potýkat s gynekomastií² a u žen pozorujeme sníženou fertilitu, komplikace v graviditě a nepravidelný cyklus. Mimo jiné se toto onemocnění dostává do konfliktu se svalovou výkonností

¹ v doslovné citaci chyba ve slově *nazýváme* – oprava na *nazýváme*

² Gynekomastií rozumíme vývin poprsí u mužů v důsledku hormonálních poruch.

a oběhovou soustavou, kdy dochází například ke zvýšení srdeční činnosti či k rozšíření cév. [15], [20]

Tyreotoxikóza se musí léčit v každém případě. Cílem je prvotní zklidnění funkce štítné žlázy a následně musíme zajistit, aby se tyreotoxikóza opětovně nevrátila. K léčení využíváme léky tlumící nadměrnou tvorbu hormonů, takzvaná *tyreostatika*. Pokud se však, i přes léčbu tyreostatiky, onemocnění opět projeví, je nutné zvážit operativní odstranění celé štítné žlázy, kterému říkáme *totální tyreoidektomie*. Dalším způsobem, jak zvýšenou činnost štítné žlázy léčit, je podávání radioaktivního jodu do těla v dávkách, jež jsou pouze léčebné. [19], [20] Němec a spol. o léčbě radioaktivním jodem píše: „*Při této léčbě se vychází z poznatku, že štítná žláza je schopna shromažďovat z krve jód, jehož používá k výrobě hormonů. Podáme-li do organismu radioaktivní jód, shromažďuje se ve žláze podobně jako jód neradioaktivní. Protože však vydává radioaktivní (izonizující)³ záření, ozáří tkáň štítné žlázy a snižuje tak postupně její činnost.*“, viz [20] str. 109.

1.4.3 Snížená činnost štítné žlázy (hypotyreóza)

1.4.3.1 Základní údaje a definice hypotyreózy

Dle Zamrazilů můžeme definovat hypotyreózu následovně: „*Jako hypotyreóza se označuje stav nedostatečného zásobení organismu hormony štítné žlázy. Z klinického hlediska nejde tedy o pouhou změnu koncentrace tyreoidálních hormonů, ale o metabolické důsledky jejich nedostatečného působení v periferních tkáních.*“, viz [24] str. 11.

Ukazuje se, že hypotyreóza je společně s chronickou autoimunitní tyreoiditidou (viz 1.4.4) nejčastější tyreopatií v zemích, kde nepozorujeme jodový deficit, přičemž ženy trpí hypotyreózou 4-7 krát častěji než muži. Zvýšený výskyt tohoto onemocnění souvisí se vzrůstajícím výskytem autoimunitních onemocnění, se stárnutím populace a v neposlední řadě také s modernizací diagnostických metod. [20], [24]

1.4.3.2 Základní dělení hypotyreózy

Sníženou funkci štítné žlázy dělíme na *hypotyreózu centrální*, označovanou také jako *sekundární*, a na *hypotyreózu periferní*, označovanou jako *primární*. Centrální hypotyreóza se označuje za vzácnou, oproti formě periferní. Její příčinou je nejčastěji adenom hypofýzy⁴ nebo ojediněle autoimunitní postižení hypofýzy. Naopak při projevu periferní hypotyreózy zůstávají regulační hypotalamo-hypofyzární mechanismy zachovány. [16]

³ v doslovné citaci chyba ve slově *izonizující* – oprava na *ionizující*

⁴ Adenom hypofýzy je nezhoubný nádor podvěsku mozkového (hypofýzy).

1.4.3.3 Příčiny vzniku hypotyreózy a faktory ovlivňující vznik hypotyreózy

Jednou z příčin hypotyreózy, v tomto případě periferní formy hypotyreózy, může být nadměrný nedostatek jodu, který se projevuje zejména v oblastech, kde lidé doposud bojují s nedostatkem jodu přijímaného z potravy. Uvádí se však, že naopak masivní zátěž jodem může vést jak k hypertyreóze, tak i k přechodné hypotyreóze, která po odstranění zátěže jodem sama odezní a nemusí být léčena. V dnešní době se za nejběžnější příčinu vzniku hypotyreózy považuje následek chronické autoimunitní tyreoiditidy (viz 1.4.4). Další příčinou mohou být vrozené defekty tvorby tyreoidálních hormonů, které jsou však vzácné. [24]

Mezi nejvýznamnější faktory ovlivňující vznik hypotyreózy patří bezesporu dědičnost, a to zejména u autoimunitně podmíněných tyreopatií a vrozených defektů. Obdobně považujeme za význačný faktor věk pacientů, jelikož se udává, že k výraznému výskytu hypotyreózy dochází ve stáří a kritickým obdobím výskytu tohoto onemocnění u ženy je období po porodu a období klimakteria⁵. [24]

1.4.3.4 Příznaky hypotyreózy

Snížená činnost štítné žlázy působí negativně téměř na všechny funkce lidského organismu. Mezi nejčastější příznaky patří nadměrná únava, snížená výkonnost nebo například zimomřivost, která pramení z nedostatečné produkce tepla při deficitu tyreoidálních hormonů. Pacienti s tímto onemocněním mají sklony k depresím, jsou zpomalení, plačtiví a dochází u nich k poruchám paměti. Jejich kůže je často suchá, popraskaná, vlasy trpí lámavostí, suchostí a více vypadávají. Navzdory sníženému apetitu k jídlu, může nemocný pozorovat přírůstek tělesné hmotnosti, avšak mylně se hypotyreóza spojuje s extrémním přibýváním na váze. Jelikož se celý organismus zdá být během tohoto onemocnění *zpomalený*, i srdeční akce bývá zpomalená a kvůli změně látkové přeměny se v některých případech vyvíjí chudokrevnost. [20], [24]

1.4.3.5 Diagnostika a léčba hypotyreózy

Základním diagnostickým postupem při stanovení hypotyreózy je vyšetření koncentrace TSH a koncentrace tyroxinu z krevních odběrů. Hypotyreóza je průkazná v případě, že jsou hodnoty TSH zvýšené a hodnoty T4, respektive jeho volné formy (FT4), v poklesu. Mohou se zkoumat i hodnoty T3, ty však nejsou pro diagnózu zásadní. V případě diagnostikování hypotyreózy, která vzniká na základě chronické autoimunitní tyreoiditidy, je nutné diagnostiku doplnit o vyšetření protilátek, které jsou přítomny u 80-90 % osob s tímto onemocněním. [15], [24]

⁵ období vyhasínání pohlavního cyklu ženy (přechod)

Ve většině případů je léčba hypotyreózy celoživotní a je založena na vzájemné spolupráci a důvěře mezi lékařem a pacientem. Léčba spočívá v podávání stanovených denních dávek hormonů štítné žlázy tak, aby se pacient cítil zdravý a vymizely potíže s nemocí spojené. Docílí se tak optimální funkce štítné žlázy, avšak samotné onemocnění pomocí léků vyléčit nelze. V dřívějších dobách se užívaly k substituci hormonů preparáty, které obsahovaly sušenou zvířecí štítnou žlázu, a to především hovězí nebo vepřovou. V dnešní době již používáme uměle vyrobené hormony, které jsou chemicky čisté. [20], [24]

Obzvláště důležitá je substituce v období těhotenství, jelikož se dané období vyznačuje vzrůstajícím nárokem na zásobení tyreoidálními hormony, přičemž potřeba tyroxinu stoupá zhruba o jednu čtvrtinu až jednu třetinu původní dávky. Navýšení se doporučuje neprodleně po potvrzení gravidity. Zároveň je nutné zajistit dostatečný přísun jodu do organismu těhotné ženy (viz tabulka 1.1). Pokud dojde k prokázání hypotyreózy až v průběhu těhotenství, řada autorů v tomto případě navrhuje interrupci, jelikož v prvních týdnech těhotenství by mohl nedostatek hormonů štítné žlázy vést ke zhoršení vývoje plodu. [24]

1.4.4 Záněty štítné žlázy

Záněty štítné žlázy neboli *tyreoiditidy* postihují značnou část celkové populace a nejčastější formy postihují především ženy středního a vyššího věku. [18], [20] Zánětů štítné žlázy je celá řada a dle Jiskry je dělíme podle průběhu na *akutní*, *subakutní* a *chronické*, viz [15] str. 167.

Akutní tyreoiditida

Akutní tyreoiditida je vzácné onemocnění, jehož příčinou je obvykle infekce způsobená mikroby a často má podobu hnisavého ložiska ve štítné žláze. Společně s teplotami, je dalším příznakem akutního zánětu bolest, zduření a zarudnutí ve spodní části krku. Léčí se pomocí antibiotik a pokud se vytvoří již zmíněné hnisavé ložisko, vypustí se pomocí chirurgického zákroku. [15], [19]

Subakutní tyreoiditida

Subakutní tyreoiditida se vyskytuje častěji u žen než u mužů, a to v poměru 8:1. [15] Uvádí se, že má sezónní charakter, avšak příčina výskytu není zcela jasná. Obvykle navazuje na infekce horních cest dýchacích, spalničky nebo například černý kašel. [19] Subakutní tyreoiditida se vyznačuje „*bolestivým zduřením na jedné straně krku nad částí laloku štítné žlázy*“, viz [15] str. 168, a je často doprovázena zvýšenou teplotou a únavou. Většina subakutních zánětů se vyléčí bez násle-

dků, avšak Jiskra dodává, že u určité části pacientů, může tato forma zánětu přejít do chronické autoimunitní tyreoiditidy, která má za následek onemocnění hypotyreózou, viz [15] str. 169.

Chronická autoimunitní tyreoiditida

Chronická autoimunitní tyreoiditida neboli chronický zánět je nejčastější zánětlivé onemocnění štítné žlázy. [19] Udává se, že postihuje 3-7 % populace, přičemž výskyt je vyšší u žen než u mužů, a to v poměru 5-8:1 a s věkem výrazně stoupá. Chronický zánět je hojnější v oblastech, kde dochází k vyššímu příjmu jodu a současně je v těchto oblastech příčinou většiny případů onemocnění hypotyreózou. Může se projevit v návaznosti na různorodé zátěžové situace, kterými mohou být infekce, operace nebo např. stres. U žen je pak výskyt hojnější v období, kdy dochází k hormonálním změnám, za což považujeme pubertu, poporodní období a období menopauze. [15]

Chronický zánět je projevem autoimunitního onemocnění, což znamená, že se štítná žláza začíná pro lidský organismus jevit jako cizí, nepřátelská. Následně se v těle zaktivují složité procesy vedoucí k destrukci samotné štítné žlázy formou zánětu. Tento zánět přetrvává do té doby, dokud není štítná žláza zcela zničena. [20]

Onemocnění se vyvíjí nenápadně, často je doprovázeno vznikem strumy, avšak u některých forem dochází naopak ke zmenšování štítné žlázy. Mezi další příznaky patří tlaky na krku či pocit *knedlíku* v krku a nadměrná únava. Doprovodným příznakem je výskyt jiných autoimunitních onemocnění u daného jedince, jako je například vitiligo či alopecie. [15], [19]

V případě projevu hypotyreózy léčba chronického zánětu spočívá v podávání tyreoidálních hormonů a pouze ve výjimečných případech může dojít až k úplnému odstranění štítné žlázy. [19]

Existuje několik variant chronické autoimunitní tyreoiditidy, avšak jejím klasickým představitelem je tzv. *Hashimotova tyreoiditida*, která u nás představuje častou příčinu hypotyreózy. [19]

Hashimotova tyreoiditida

Tímto onemocněním jsou postiženy především ženy a nejčastějším obdobím, ve kterém jim bývá Hashimotova tyreoiditida diagnostikována, je období klimakteria. Výjimečně se může Hashimotova tyreoiditida projevit hyperfunkcí štítné žlázy, avšak později často samovolně přechází do hypofunkce. Pokud dojde k prokázání hypotyreózy, je nutné zahájit léčbu prostřednictvím léků, pomocí nichž organismus získává potřebné tyreoidální hormony. Substituce hormonů

je mnohdy celoživotní. Pouze v ojedinělých případech dojde k vyléčení Hashimotovy tyreoiditidy a k ústupu hypotyreózy. [16]

1.4.5 Nádory štítné žlázy

Obecně dělíme nádory (tzv. *tumory*) na nezhoubné neboli *benigní* a na zhoubné neboli *maligní*. Markalous s Gregorovou o benigních a maligních tumorech píše: „*Benigní tumor je nezhoubný nádor, který ohraničeně roste, nevytváří dceřiná ložiska. Může utlačovat a poškozovat své okolí. Některé nezhoubné nádory se mohou časem změnit ve zhoubné... Maligní tumory jsou zákeřné, ničí tkáň, v nichž rostou, prorůstají a destruuji i sousední útvary. Vytvářejí dceřiná ložiska zhoubného nádoru zvaná metastázy.*“, viz [19] str. 49. Zhoubné nádory pak dělíme na *karcinomy* a *sarkomy*, přičemž karcinomy jsou nádory vycházející z epitelu⁶ a sarkomy jsou nádory vycházející z vaziva⁷. [19]

Nádory štítné žlázy jsou ve většině případů nezhoubné, jelikož každý uzel, který se zde vytváří, můžeme považovat za nezhoubný nádor (tzv. *adenom*) a často tak tvoří součást uzlových strum. Tyto nezhoubné nádory pak považujeme za jedny z nejčastějších typů nezhoubných nádorů vyskytujících se u lidí. [19], [20]

Maligní nádory štítné žlázy jsou relativně vzácné a během roku se na našem území diagnostikuje zhruba 600 nových případů. Je nutné dodat, že se zhoubné nádory vyskytují častěji u žen nežli u mužů, přičemž u mužů bývá toto onemocnění mnohdy agresivnější. [16], [19]

⁶ Epitelem rozumíme buňky, které vystylají povrch těla, vnitřní orgány a jsou součástí žláz.

⁷ druh pojivové tkáňe

2 Statistické metody

V nadcházejících kapitolách se seznámíme se základními statistickými metodami, které následně aplikujeme při realizaci statistické analýzy dat v části praktické. Jedná se především o metody, jež napomáhají k odhalení vztahů mezi proměnnými.

2.1 Dvouvýběrový Wilcoxonův test

Čerpáno z [2], [5], [12], [14].

Jsou dány dva nezávislé náhodné výběry X_1, \dots, X_m a Y_1, \dots, Y_n . U obou výběrů předpokládáme, že jsou ze spojitého rozdělení s příslušnými distribučními funkcemi F a G .

V případě dvouvýběrového Wilcoxonova testu testujeme nulovou hypotézu $H_0: F = G$ proti alternativě $H_A: F \neq G$. Obdobně lze hypotézu zapsat pomocí mediánů obou rozdělení, a to následujícím způsobem

$$H_0: x_{0,5} - y_{0,5} = 0 \text{ proti alternativě } H_A: x_{0,5} - y_{0,5} \neq 0.$$

Při testování nulové hypotézy v prvním kroku seřadíme všech $n + m$ pozorovaných hodnot x_1, \dots, x_m a y_1, \dots, y_n do vzestupné posloupnosti podle velikosti. Takto uspořádané hodnoty nazveme *sduženým výběrem*. V případě, že se některé hodnoty shodují, vypočítá se průměrné pořadí těchto shodných hodnot. Následně sečteme pořadí hodnot x_1, \dots, x_m a označíme jej T_1 . Stejným způsobem sečteme pořadí hodnot y_1, \dots, y_n a označíme jej T_2 . Pro oba součty platí vztah $T_1 + T_2 = \frac{1}{2}(m + n)(m + n + 1)$, který může případně sloužit jako kontrola správnosti daných součtů. V dalším kroku vypočteme statistiky

$$U_1 = mn + \frac{m(m + 1)}{2} - T_1, \quad U_2 = mn + \frac{n(n + 1)}{2} - T_2,$$

přičemž musí platit rovnost $U_1 + U_2 = mn$.

O tom, zda budeme nulovou hypotézu zamítnout či nezamítnout, rozhodujeme na základě realizace $\min\{U_1, U_2\}$. Jestliže je menší nebo rovna kritické hodnotě, zamítáme nulovou hypotézu, tedy hypotézu o shodě distribučních funkcí, na hladině významnosti α . Kritické hodnoty pro daný test lze zjistit pomocí statistického softwaru, popřípadě v tabulkách.

Pro testování totožnosti distribučních funkcí pro velké rozsahy n a m (udává se, že by měly být oba rozsahy větší jak 30, viz [5] str. 198), je k dispozici testovací statistika

$$U_0 = \frac{U_1 - \frac{1}{2}mn}{\sqrt{\frac{mn}{12}(m+n+1)}}, \quad (2.1)$$

jež má za platnosti nulové hypotézy asymptoticky normované normální rozdělení $N(0,1)$. Nulovou hypotézu o shodě distribučních funkcí zamítáme na hladině významnosti α ve prospěch oboustranné alternativní hypotézy v případě, že se testovací statistika U_0 (2.1) realizuje v kritickém oboru

$$W = \left(-\infty, -u_{1-\frac{\alpha}{2}}\right) \cup \left(u_{1-\frac{\alpha}{2}}, +\infty\right),$$

kde $u_{1-\frac{\alpha}{2}}$ značí $\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$ kvantil normovaného normálního rozdělení $N(0,1)$. Jestliže budeme chtít testovat jednostrannou alternativu $H_A: x_{0.5} > y_{0.5}$, kritický obor pro daný test bude mít tvaru $W = \langle u_{1-\alpha}, +\infty \rangle$. Naopak pro test s jednostrannou alternativou $H_A: x_{0.5} < y_{0.5}$ má příslušný kritický obor tvar $W = (-\infty, -u_{1-\alpha})$.

2.2 Bodový a intervalový odhad parametru p binomického rozdělení

Čerpáno z [14], [22].

Nechť máme náhodnou veličinu X , která značí, kolikrát se vyskytne sledovaná vlastnost v posloupnosti n nezávislých pozorování. Veličina X má binomické rozdělení s parametry n a p a pro její střední hodnotu a rozptyl platí

$$E(X) = np, \quad \text{var}(X) = np(1-p), \quad (2.2)$$

kde parametr p značí pravděpodobnost výskytu sledované vlastnosti v jednom pokuse. Budeme chtít určit bodový a intervalový odhad daného parametru p .

Vycházíme z poznatku, že díky Moivreově-Laplaceově větě, viz [14] str. 150, má veličina

$$Z = \frac{X - np}{\sqrt{np(1-p)}} \quad (2.3)$$

asymptoticky normované normální rozdělení $N(0,1)$. Danou aproximaci lze použít v případě, že jsou splněny podmínky: $np(1-p) > 9$ a $\frac{1}{n+1} < p < \frac{n}{n+1}$, viz [14] str. 206.

Bodovým odhadem parametru p rozumíme relativní četnost výskytu sledované vlastnosti. Pro bodový odhad parametru p tedy platí

$$\hat{p} = \frac{x}{n}, \quad (2.4)$$

kde x je počet pozorování, u kterých se vyskytla sledovaná vlastnost, tj. realizace veličiny X . Pro střední hodnotu a rozptyl odhadu \hat{p} užitím vztahů (2.2) platí

$$E(\hat{p}) = E\left(\frac{X}{n}\right) = \frac{np}{n} = p, \quad \text{var}(\hat{p}) = \text{var}\left(\frac{X}{n}\right) = \frac{np(1-p)}{n^2} = \frac{p(1-p)}{n}.$$

Podobně jako veličina Z (2.3) má veličina

$$Z = \frac{\hat{p} - p}{\sqrt{p(1-p)/n}} \quad (2.5)$$

asymptoticky normované normální rozdělení $N(0,1)$. Veličinu Z (2.5) aproximujeme následujícím způsobem

$$Z = \frac{\hat{p} - \hat{p}}{\sqrt{\hat{p}(1-\hat{p})/n}}, \quad (2.6)$$

kde jsme za neznámý parametr p dosadili jeho bodový odhad (2.4).

Veličinu Z (2.6) využijeme ke konstrukci intervalového odhadu parametru p . Ten má tvar

$$\left\langle \hat{p} - u_{1-\frac{\alpha}{2}}\sqrt{\hat{p}(1-\hat{p})/n}; \hat{p} + u_{1-\frac{\alpha}{2}}\sqrt{\hat{p}(1-\hat{p})/n} \right\rangle.$$

2.3 Analýza vztahu dvou kvalitativních proměnných

2.3.1 Kontingenční tabulky

Čerpáno z [14], [21].

K posouzení vztahu mezi dvěma kvalitativními veličinami využíváme tzv. *kontingenční tabulky*, do kterých jsou zaznamenány kombinace všech možných variant těchto dvou veličin, konkrétně absolutních četností uvažovaných kombinací.

Mějme dány dvě kvalitativní veličiny X a Y , přičemž veličina X má r různých variant a_1, \dots, a_r a veličina Y má s různých variant b_1, \dots, b_s . Do tabulky jsou postupně uspořádány absolutní četnosti realizací dvourozměrného náhodného výběru $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$, kde x -ová hodnota je rovna a_i , $i = 1, \dots, r$, a y -ová je rovna b_j , $j = 1, \dots, s$. Výsledná kontingenční tabulka typu $r \times s$ vypadá následovně

$X \setminus Y$	b_1	...	b_j	...	b_s	Σ
a_1	n_{11}	...	n_{1j}	...	n_{1s}	$n_{1.}$
\vdots	\vdots		\vdots		\vdots	\vdots
a_i	n_{i1}	...	n_{ij}	...	n_{is}	$n_{i.}$
\vdots	\vdots		\vdots		\vdots	\vdots
a_r	n_{r1}	...	n_{rj}	...	n_{rs}	$n_{r.}$
Σ	$n_{.1}$...	$n_{.j}$...	$n_{.s}$	n

Tabulka 2.1: Kontingenční tabulka typu $r \times s$. Zdroj: [14] (upraveno)

Řádkové součty $n_{1.}, \dots, n_{r.}$ a sloupcové součty $n_{.1}, \dots, n_{.s}$ nazýváme *marginální četnosti* a platí pro ně vztahy

$$n_{i.} = \sum_{j=1}^s n_{ij}, \quad n_{.j} = \sum_{i=1}^r n_{ij},$$

kde n_{ij} značí četnost jevu ($X = a_i, Y = b_j$). Dále pro celkový rozsah n náhodného výběru platí vztah

$$n = \sum_{i=1}^r n_{i.} = \sum_{j=1}^s n_{.j} = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s n_{ij}.$$

2.3.2 Chí-kvadrát test nezávislosti

Čerpáno z [6], [7], [14], [21].

Nezávislost dvou kvalitativních náhodných veličin X a Y v kontingenční tabulce 2.1 lze testovat pomocí tzv. *chí-kvadrát testu nezávislosti*. Nulová hypotéza pro nezávislost těchto dvou náhodných veličin má následující formulaci

$$H_0: p_{ij} = P(X = a_i, Y = b_j) = P(X = a_i) \cdot P(Y = b_j) = p_{i.} p_{.j} \quad (2.7)$$

$$\text{pro } \forall i = 1, \dots, r, \forall j = 1, \dots, s,$$

kde sdružená pravděpodobnost p_{ij} je rovna součinu pravděpodobností marginálních, pro které platí

$$p_{i.} = P(X = a_i) = \sum_{j=1}^s P(X = a_i, Y = b_j),$$

$$p_{.j} = P(Y = b_j) = \sum_{i=1}^r P(X = a_i, Y = b_j).$$

Nulovou hypotézu (2.7) testujeme proti alternativní hypotéze

H_A : Náhodné veličiny X a Y nejsou nezávislé, tj. $\exists i, j: p_{ij} \neq p_{i.}p_{.j}$.

Testování zavedené hypotézy nezávislosti je založeno na principu porovnávání četností v kontingenční tabulce s hodnotami hypotetických četností, tedy četností, které jsou očekávány za platnosti nulové hypotézy. K porovnávání se využívá „vážený součet čtverců rozdílů napozorovaných (n_{ij}) a hypotetických ($np_{i.}p_{.j}$) četností“, viz [21] str. 141. Vycházíme proto z veličiny

$$Z = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s \frac{(n_{ij} - np_{i.}p_{.j})^2}{np_{i.}p_{.j}}. \quad (2.8)$$

Hypotetické četnosti jsou počítány prostřednictvím marginálních pravděpodobností, které jsou však neznámé, a proto je nutné zavést odhady těchto parametrů (2.9). Ty jsou počítány pomocí modifikované metody minimálního chí-kvadrátu.

$$\hat{p}_{i.} = \frac{n_{i.}}{n}, \quad \hat{p}_{.j} = \frac{n_{.j}}{n} \text{ pro } \forall i = 1, \dots, r, \forall j = 1, \dots, s. \quad (2.9)$$

Je zřejmé, že platí následující vztah

$$\sum_{i=1}^r p_{i.} = \sum_{j=1}^s p_{.j} = 1,$$

a proto existuje $r + s - 2$ neznámých parametrů, jelikož parametry, ku příkladu $p_{r.}$ a $p_{.s}$, mohou být vyjádřeny pomocí zbylých $r + s - 2$ proměnných, viz [7] str. 442.

Dosazením odhadů (2.9) do vztahu (2.8) získáme výslednou testovací statistiku

$$Z = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s \frac{\left(n_{ij} - \frac{n_{i.}n_{.j}}{n}\right)^2}{\frac{n_{i.}n_{.j}}{n}}, \quad (2.10)$$

kteřá má za platnosti nulové hypotézy asymptoticky χ^2 (chi-kvadrát) rozdělení o

$$rs - 1 - [(r - 1) + (s - 1)] = (r - 1)(s - 1)$$

stupních volnosti, kde rs značí počet tříd a $[(r - 1) + (s - 1)]$ je počet neznámých parametrů.

Nulovou hypotézu o nezávislosti zamítáme na hladině významnosti α v případě, že se testovací statistika Z (2.10) realizuje v kritickém oboru $W = \langle \chi_{(r-1)(s-1);1-\alpha}^2, \infty \rangle$, kde $\chi_{(r-1)(s-1);1-\alpha}^2$ značí $1 - \alpha$ kvantil chí-kvadrát rozdělení o $(r - 1)(s - 1)$ stupních volnosti.

V případě, kdy náhodné veličiny X a Y nabývají pouze dvou různých variant, je možné sestavit tzv. *čtyřpolní tabulku* 2.2, tedy tabulku typu 2×2 .

$X \backslash Y$	b_1	b_2	Σ
a_1	n_{11}	n_{12}	$n_{1.}$
a_2	n_{21}	n_{22}	$n_{2.}$
Σ	$n_{.1}$	$n_{.2}$	n

Tabulka 2.2: Čtyřpolní tabulka. Zdroj: [14] (upraveno)

Testovací statistika pro testování nezávislosti dvou veličin pro čtyřpolní tabulku má tvar

$$Z = \frac{(n_{11}n_{22} - n_{12}n_{21})^2}{n_{1.}n_{2.}n_{.1}n_{.2}}. \quad (2.11)$$

Jelikož $r = s = 2$, má výsledná testovací statistika Z (2.11) asymptoticky χ^2 rozdělení o jednom stupni volnosti.

Při testování nezávislosti v kontingenčních tabulkách je nutné dbát na předpoklad, bez kterého by nebylo možné uvedeným způsobem nezávislost testovat. V případě, kdy testujeme nezávislost náhodných veličin v kontingenční tabulce typu 2×2 , je nezbytné, aby absolutní četnosti obsažené v tabulce byly větší nebo rovny pěti. Pokud daná podmínka není splněna, je možné k testování nezávislosti využít tzv. *Fisherův faktoriálový test*, viz např. [14] str. 226. Slabší podmínka pro testování nezávislosti v kontingenčních tabulkách typu $r \times s$ předpokládá, že absolutní četnosti jsou v 80 % větší nebo rovny pěti a zbylých 20 % alespoň rovny dvěma, viz [6] str. 126. Jestliže daná podmínka není splněna, je doporučeno sloučit některé úzce související varianty náhodných veličin tak, aby bylo dosaženo požadovaného předpokladu.

2.3.3 McNemarův test

Čerpáno z [2], [14].

V případě, kdy budeme chtít vyšetřit, zda má určitý lékařský zákrok či ošetření vliv na přítomnost či nepřítomnost sledovaného znaku, například nemoci či symptomu, budeme vy-

užívat McNemarův test neboli *test efektu ošetření*. Cílem daného testu je zjistit, zda zákrok či ošetření změní pravděpodobnost výskytu sledovaného znaku.

Při testování pomocí McNemarova testu budeme vycházet z čtyřpolní tabulky, kde symbolem "+" značíme přítomnost sledovaného znaku a naopak symbolem "-" nepřítomnost sledovaného znaku před a po zákroku či ošetření. V tabulce 2.3 jsou zaznamenány absolutní četnosti výskytu sledovaného znaku, přičemž tabulka 2.4 zobrazuje pravděpodobnosti výskytu znaku pro dané kategorie.

před\po	+	-	Σ
+	n_{11}	n_{12}	$n_{1.}$
-	n_{21}	n_{22}	$n_{2.}$
Σ	$n_{.1}$	$n_{.2}$	n

Tabulka 2.3: Absolutní četnosti výskytu sledovaného znaku. Zdroj: [14]

před\po	+	-	Σ
+	p_{11}	p_{12}	$p_{1.}$
-	p_{21}	p_{22}	$p_{2.}$
Σ	$p_{.1}$	$p_{.2}$	1

Tabulka 2.4: Pravděpodobnosti výskytu sledovaného znaku. Zdroj: [14]

V případě McNemarova testu testujeme nulovou hypotézu tvaru $H_0: p_{12} = p_{21}$ proti alternativní hypotéze $H_A: p_{12} \neq p_{21}$, přičemž pravděpodobnost p_{12} vyjadřuje pravděpodobnost toho, že se sledovaný znak před zákrokem či ošetřením vyskytl a po něm nikoli. Naopak pravděpodobnost p_{21} značí pravděpodobnost toho, že se před zákrokem či ošetřením sledovaný znak nevyskytoval a po něm již ano. Nulová hypotéza tedy říká, že zákrok či ošetření nemá vliv na výskyt sledovaného znaku a alternativní hypotéza tvrdí, že zákrok či ošetření naopak vliv na výskyt sledovaného znaku má. Ekvivalentně lze nulovou hypotézu psát ve tvaru $H_0: p_{1.} = p_{.1}$, jelikož platí následující vztahy

$$p_{11} + p_{12} = p_{1.}, \quad p_{11} + p_{21} = p_{.1}.$$

Při testování pomocí McNemarova testu vycházíme z testovací statistiky

$$Z = \frac{(n_{12} - n_{21})^2}{n_{12} + n_{21}}, \quad (2.12)$$

kterou lze odvodit z testu dobré shody pro neznámé parametry, podrobněji viz [2] str. 181. Za platnosti nulové hypotézy má testovací statistika Z (2.12) asymptoticky χ^2 rozdělení o jednom stupni volnosti. Nulovou hypotézu zamítáme na hladině významnosti α , jestliže se testovací statistika Z realizuje v kritickém oboru tvaru $W = (\chi_{1;1-\alpha}^2, \infty)$. Test lze provést v případě, že je splněna podmínka na dostatečné četnosti $n_{12} + n_{21} \geq 8$.

2.3.4 Poměr šancí

Čerpáno z [9], [11], [14].

V případě, že zamítneme nulovou hypotézu o nezávislosti dvou kvalitativních proměnných X a Y , které mohou nabývat pouze dvou hodnot, můžeme sílu závislosti mezi nimi změřit pomocí takzvaného *poměru šancí* (angl. *odds ratio - OR*).

Šanci (angl. *odds*), že nastal nějaký jev A , můžeme popsat pomocí podílu

$$odds(A) = \frac{P(A)}{P(A^c)} = \frac{P(A)}{1 - P(A)},$$

přičemž $P(A)$ je pravděpodobnost toho, že jev A nastal a $P(A^c)$ je pravděpodobnost toho, že jev A nenastal.

Je patrné, že *šance* a *pravděpodobnost* jsou dva odlišné pojmy, avšak lze říci, že šance jednoznačně určuje pravděpodobnost a pravděpodobnost jednoznačně určuje šanci. Je tedy možné pomocí šance vypočítat pravděpodobnost a naopak, pomocí pravděpodobnosti vypočítat šanci. Dále platí, že šance může nabývat libovolného nezáporného čísla, tedy i hodnot vyšších jak 1, čímž se odlišuje od pravděpodobnosti, která nabývá hodnot pouze z intervalu od nuly do jedné.

Při stanovení síly závislosti mezi proměnnými X a Y vycházíme z čtyřpolní tabulky 2.5, kde 1 značí fakt, že se sledovaný znak vyskytuje a 0 značí absenci daného znaku.

$X \backslash Y$	0	1	Σ
0	n_{11}	n_{12}	$n_{1.}$
1	n_{21}	n_{22}	$n_{2.}$
Σ	$n_{.1}$	$n_{.2}$	n

Tabulka 2.5: Kontingenční tabulka absolutních četností sledovaného znaku. Zdroj: [14] (upraveno)

Před samotným odvozením vztahu pro výpočet poměru šancí definujme pojem *podmíněná pravděpodobnost*. Podmíněnou pravděpodobností rozumíme pravděpodobnost nastání nějakého

jevu A , která je podmíněná nastáním nějakého jevu B , tedy nastanou pouze ty jevy, které jsou slučitelné s jevem B . Podmíněnou pravděpodobnost nějakého jevu A za podmínky B pak definujeme následovně

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)},$$

přičemž musí platit, že pravděpodobnost $P(B)$ je nenulová. Abychom byli schopni říci, že jevy A a B jsou nezávislé, tedy že nastání jevu B nezmění pravděpodobnost nastání jevu A , musí pro pravděpodobnost jevu $(A \cap B)$ platit, že je rovna $P(A) \cdot P(B)$.

Pro určení poměru šancí mezi X a Y dáváme do poměru šanci jevu ($Y = 1|X = 1$), tj. nastání sledované vlastnosti u skupiny exponované faktorem X , a šanci jevu ($Y = 1|X = 0$), tj. nastání sledované vlastnosti u skupiny neexponované faktorem X

$$OR = \frac{\text{odds}(Y = 1|X = 1)}{\text{odds}(Y = 1|X = 0)},$$

kde pro jednotlivé šance platí

$$\text{odds}(Y = 1|X = 1) = \frac{P(Y = 1|X = 1)}{P(Y = 0|X = 1)}, \quad (2.13)$$

$$\text{odds}(Y = 1|X = 0) = \frac{P(Y = 1|X = 0)}{P(Y = 0|X = 0)}. \quad (2.14)$$

Abychom získali bodový odhad poměru šancí, pravděpodobnosti ze vztahu (2.13) a (2.14) odhadujeme prostřednictvím absolutních četností, které jsou zaznačeny v kontingenční tabulce 2.5, a to následující způsobem

$$\hat{P}(Y = 1|X = 1) = \frac{\hat{P}((Y = 1) \cap (X = 1))}{\hat{P}(X = 1)} = \frac{n_{22}/n}{n_{2\cdot}/n} = \frac{n_{22}}{n_{2\cdot}}, \quad (2.15)$$

$$\hat{P}(Y = 0|X = 1) = \frac{\hat{P}((Y = 0) \cap (X = 1))}{\hat{P}(X = 1)} = \frac{n_{21}/n}{n_{2\cdot}/n} = \frac{n_{21}}{n_{2\cdot}}, \quad (2.16)$$

$$\hat{P}(Y = 1|X = 0) = \frac{\hat{P}((Y = 1) \cap (X = 0))}{\hat{P}(X = 0)} = \frac{n_{12}/n}{n_{1\cdot}/n} = \frac{n_{12}}{n_{1\cdot}}, \quad (2.17)$$

$$\hat{P}(Y = 0|X = 0) = \frac{\hat{P}((Y = 0) \cap (X = 0))}{\hat{P}(X = 0)} = \frac{n_{11}/n}{n_{1\cdot}/n} = \frac{n_{11}}{n_{1\cdot}}. \quad (2.18)$$

Dosazením rovností (2.15) – (2.18) do vztahu (2.13) a (2.14) dostáváme odhady jednotlivých šancí

$$\widehat{\text{odds}}(Y = 1|X = 1) = \frac{n_{22}/n_{2\cdot}}{n_{21}/n_{2\cdot}} = \frac{n_{22}}{n_{21}},$$

$$\widehat{odds}(Y = 1|X = 0) = \frac{n_{12}/n_{1.}}{n_{11}/n_{1.}} = \frac{n_{12}}{n_{11}}.$$

Výsledný bodový odhad poměru šancí lze pak zapsat vztahem

$$\widehat{OR} = \frac{\widehat{odds}(Y = 1|X = 1)}{\widehat{odds}(Y = 1|X = 0)} = \frac{n_{11}n_{22}}{n_{12}n_{21}}.$$

Nyní přejděme k interpretaci poměru šancí. Jestliže platí $OR = 1$, šance na nastání sledované vlastnosti proměnné Y jsou při různých hodnotách proměnné X stejné. Můžeme tedy konstatovat, že proměnné X a Y jsou nezávislé. Hodnoty poměru šancí různé od jedné značí závislost mezi proměnnými. Je-li $OR > 1$, hodnota v čitateli je vyšší než hodnota ve jmenovateli, což značí vyšší šanci na nastání sledované vlastnosti u skupiny exponované faktorem X nežli u skupiny neexponované faktorem X . Poměr šancí udává, kolikrát je tato šance vyšší a daný vztah považujeme za rizikový. Naopak v situaci, kdy $OR < 1$, hodnota v čitateli je nižší než hodnota ve jmenovateli, a tedy šance na výskyt sledované vlastnosti je nižší u skupiny exponované faktorem X nežli u skupiny neexponované tímto faktorem. Poměr šancí v tomto případě udává, kolikrát je tato šance nižší. Tento vztah považujeme za protektivní.

Interval spolehlivosti poměru šancí

Čerpáno z [1], [10].

Interval spolehlivosti neboli intervalový odhad poměru šancí se konstruuje pomocí přirozeného logaritmu odhadu poměru šancí, tj. $\ln(\widehat{OR})$, a pomocí přibližné směrodatné odchylky (SE – z angl. *standard error*) hodnoty $\ln(\widehat{OR})$, která se počítá dle vzorce

$$SE(\ln(\widehat{OR})) = \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}},$$

kde hodnoty n_{11} , n_{12} , n_{21} a n_{22} jsou absolutní četnosti z kontingenční tabulky 2.5.

Pro velké počty pozorování má $\ln(\widehat{OR})$ přibližně normální rozdělení a intervalový odhad $\ln(OR)$ má na hladině spolehlivosti $1 - \alpha$ tvar

$$\left(\ln(\widehat{OR}) - u_{1-\frac{\alpha}{2}}SE(\ln(\widehat{OR})); \ln(\widehat{OR}) + u_{1-\frac{\alpha}{2}}SE(\ln(\widehat{OR})) \right).$$

Samotný intervalový odhad poměru šancí pak můžeme konstruovat následujícím způsobem

$$\left(\widehat{OR} - \exp\left(u_{1-\frac{\alpha}{2}}SE(\ln(\widehat{OR}))\right); \widehat{OR} + \exp\left(u_{1-\frac{\alpha}{2}}SE(\ln(\widehat{OR}))\right) \right),$$

kde \exp značí přirozenou exponenciální funkci, jejímž základem je číslo e zvané Eulerovo. [10]

2.4 Logistická regrese

V případě, že chceme modelovat vztah mezi jednou dichotomickou proměnnou, tedy proměnnou, která nabývá pouze dvou hodnot, a mezi proměnnou, která může být jak kvalitativní, tak kvantitativní, využíváme tzv. *logistickou regresi*. Na dichotomickou proměnnou budeme nahlížet jako na závisle proměnnou (*vysvětlovanou proměnnou*) s alternativním rozdělením. Označme ji Y . Naopak nezávisle proměnnou veličinu (*vysvětlující proměnnou*) značíme X , přičemž nezávisle proměnných může být v modelu více jak jedna. V případě jedné nezávislé proměnné, mluvíme o tzv. jednoduché logistické regresi a v případě více nezávislých proměnných o logistické regresi vícenásobné. [14]

Jednoduchá logistická regrese

Čerpáno z [11], [14].

Jednoduchá logistická regrese pracuje pouze s jednou vysvětlující proměnnou X , jejíž realizace jsou nenáhodné. Pro dichotomickou proměnnou Y s alternativním rozdělením platí následující vztahy

$$P(Y = 1) = p, \quad P(Y = 0) = 1 - p, \quad E(Y) = p,$$

kde $P(Y = 1)$ je pravděpodobnost úspěchu, $P(Y = 0)$ je pravděpodobnost neúspěchu a $E(Y)$ je střední hodnota proměnné Y .

Před samotným definováním modelu logistické regrese je nutné zavést podmíněnou pravděpodobnost $p(x)$, která vyjadřuje pravděpodobnost úspěchu proměnné Y při dané hodnotě proměnné X

$$P(Y = 1|X = x) = E(Y|x) = p(x). \quad (2.19)$$

Nyní lze pomocí funkce zvané *logit* přiřadit hodnotě $p(x)$ hodnotu $\ln\left(\frac{p(x)}{1-p(x)}\right)$ a to následujícím způsobem

$$\text{logit}[p(x)] = \ln\left(\frac{p(x)}{1-p(x)}\right) = \beta_0 + \beta_1 x, \quad (2.20)$$

čímž získáme jednoduchý model logistické regrese. Hodnota $\ln\left(\frac{p(x)}{1-p(x)}\right)$ v modelu značí logaritmus šance jevu ($Y = 1$) při dané hodnotě x , tedy že se sledovaná vlastnost vyskytne. Hodnoty β_0 a β_1 se nazývají *regresní parametry* a lze je odhadnout pomocí metody maximální věrohodnosti, viz např. [14] str. 281. Vztah pro výpočet podmíněné pravděpodobnosti $p(x)$ (2.19) vyjádříme z modelu (2.20) pomocí exponenciální funkce

$$e^{\beta_0 + \beta_1 x} = \frac{p(x)}{1 - p(x)}$$

$$e^{\beta_0 + \beta_1 x} = p(x) + p(x)e^{\beta_0 + \beta_1 x}$$

$$e^{\beta_0 + \beta_1 x} = p(x)(1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x})$$

$$p(x) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}}.$$

Je zřejmé, že s logistickou regresí úzce souvisí pojem *šance* a *poměr šancí*, kterým je věnována kapitola 2.3.4. Díky nim pak lze interpretovat regresní parametry β_0 a β_1 . Jestliže dosadíme do vztahu (2.20) za x libovolné reálné číslo x_0 a číslo x_0 o jednotku větší, platí

$$\ln\left(\frac{p(x_0)}{1 - p(x_0)}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_0, \quad (2.21)$$

$$\ln\left(\frac{p(x_0 + 1)}{1 - p(x_0 + 1)}\right) = \beta_0 + \beta_1(x_0 + 1). \quad (2.22)$$

Po odečtení rovnosti (2.21) od rovnosti (2.22) dostáváme

$$\ln\left(\frac{p(x_0 + 1)}{1 - p(x_0 + 1)}\right) - \ln\left(\frac{p(x_0)}{1 - p(x_0)}\right) = \beta_0 + \beta_1(x_0 + 1) - (\beta_0 + \beta_1 x_0)$$

$$\ln\left(\frac{p(x_0)}{1 - p(x_0)}\right) - \ln\left(\frac{p(x_0 + 1)}{1 - p(x_0 + 1)}\right) = \beta_1$$

$$\beta_1 = \ln\left(\frac{\frac{p(x_0 + 1)}{1 - p(x_0 + 1)}}{\frac{p(x_0)}{1 - p(x_0)}}\right). \quad (2.23)$$

Odlogaritmováním (2.23) získáváme předpis pro poměr šancí

$$OR = e^{\beta_1} = \frac{\frac{p(x_0 + 1)}{1 - p(x_0 + 1)}}{\frac{p(x_0)}{1 - p(x_0)}}, \quad (2.24)$$

který udává, kolikrát se šance na výskyt sledované vlastnosti zvýší, jestliže se hodnota vysvětlující proměnné X zvýší o jednotku. Jedná se o míru závislosti mezi vysvětlující (nezávislou) proměnnou a proměnnou vysvětlovanou (závislou). V případě, kdy $\beta_1 = 0$, po dosazení do (2.24) platí, že $OR = 1$. Znamená to, že proměnná X a Y jsou nezávislé, jelikož pravděpodobnost výskytu sledované vlastnosti je při různých hodnotách proměnné X stejná. Pro kvantitativní vysvětlující proměnnou platí, že v situaci, kdy $\beta_1 > 0$ (resp. $\beta_1 < 0$), tedy platí $e^{\beta_1} > 1$ (resp. $e^{\beta_1} < 1$), se při vyšších hodnotách proměnné X šance na výskyt sledované vlastnosti zvyšuje (resp. zmenšuje) a hodnota poměru šancí tedy říká, kolikrát se šance na výskyt sledované vla-

stnosti zvýší (resp. zmenší), jestliže se hodnota proměnné X zvýší o jednotku. Pro dichotomickou vysvětlující proměnnou platí, že v situaci, kdy $\beta_1 > 0$ (resp. $\beta_1 < 0$), tedy platí $e^{\beta_1} > 1$ (resp. $e^{\beta_1} < 1$), poměr šancí říká, kolikrát je pro referenční skupinu šance na výskyt sledované vlastnosti nižší (resp. vyšší) oproti šanci na výskyt sledované vlastnosti u skupiny druhé. Referenční skupinou rozumíme skupinu, vůči které porovnáváme účinky skupiny druhé.

Odhad poměru šancí se počítá pomocí vztahu

$$\widehat{OR} = e^{\widehat{\beta}_1} = \frac{\frac{\widehat{p}(x_0 + 1)}{1 - \widehat{p}(x_0 + 1)}}{\frac{\widehat{p}(x_0)}{1 - \widehat{p}(x_0)}}, \quad (2.25)$$

kde jsme parametr β_1 a p ze vztahu (2.24) nahradili jejich odhadnutými hodnotami $\widehat{\beta}_1$ a \widehat{p} .

Vícenásobná logistická regrese

Čerpáno z [1], [11], [17].

K posouzení vztahu mezi jednou závisle proměnnou a více nezávislými proměnnými, které mohou být jak kvalitativní, tak i kvantitativní, slouží vícenásobná logistická regrese. Pro k nezávislých proměnných veličin X_1, X_2, \dots, X_k a vektor jejich hodnot $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_k)^T$ platí následující vztah pro podmíněnou pravděpodobnost $p(\mathbf{x})$

$$P(Y = 1|X = \mathbf{x}) = E(Y|\mathbf{x}) = p(\mathbf{x}). \quad (2.26)$$

Ta určuje pravděpodobnost úspěchu proměnné Y při daných hodnotách nezávislých proměnných x_1, x_2, \dots, x_k .

Následně lze zavést model vícenásobné logistické regrese

$$\text{logit}[p(\mathbf{x})] = \ln\left(\frac{p(\mathbf{x})}{1 - p(\mathbf{x})}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k, \quad (2.27)$$

kde regresní parametr β_i pro $i = 1, \dots, k$ značí změnu logaritmu šance v případě, že se hodnota proměnné X_i zvýší o jednotku, při pevně daných $k - 1$ nezávislých proměnných. Vztah pro výpočet podmíněné pravděpodobnosti (2.26) lze vyjádřit z modelu (2.27) pomocí exponenciální funkce podobným způsobem, jako tomu bylo u jednoduché logistické regrese

$$p(\mathbf{x}) = E(Y|\mathbf{x}) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k}}.$$

Parametr β_i pro $i = 1, \dots, k$ vícenásobné logistické regrese interpretujeme podobně jako u jednoduché logistické regrese pomocí poměru šancí. Pro ten platí

$$OR = e^{\beta_i} \text{ pro } i = 1, \dots, k,$$

přičemž značí, kolikrát se změní šance na výskyt sledované vlastnosti v případě jednotkové změny i -té vysvětlující proměnné při nezměněných hodnotách ostatních $k - 1$ vysvětlujících proměnných.

Do modelu vícenásobné logistické regrese lze vkládat interakce mezi nezávislými proměnnými. Pro jednoduchost uveďme model se dvěma nezávislými proměnnými X_1 a X_2 . Model vícenásobné logistické regrese s interakcí mezi těmito nezávislými proměnnými má pak podobu

$$\ln\left(\frac{p(x_1, x_2)}{1 - p(x_1, x_2)}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 (x_1 * x_2),$$

přičemž interakce $x_1 * x_2$ v modelu značí, že účinek proměnné X_1 je závislý na hodnotách proměnné X_2 a naopak.

Bližší se vícenásobnou logistickou regresí zabývá např. Agresti, viz [1] str. 115, nebo též Hebák, viz [11] str. 711.

Interval spolehlivosti pro poměr šancí

Čerpáno z [1], [8].

Pro jednoduchost budeme hledat interval spolehlivosti poměru šancí v případě jednoduché logistické regrese. Před jeho zavedením je nutné zavést interval spolehlivosti pro parametr β_1 . Předpokládejme, že odhad $\hat{\beta}_1$ má asymptoticky normální rozdělení, pak má interval spolehlivosti pro parametr β_1 na hladině spolehlivosti $1 - \alpha$ tvar

$$\left\langle \hat{\beta}_1 - u_{1-\frac{\alpha}{2}} SE(\hat{\beta}_1); \hat{\beta}_1 + u_{1-\frac{\alpha}{2}} SE(\hat{\beta}_1) \right\rangle,$$

kde $SE(\hat{\beta}_1)$ je přibližná směrodatná odchylka odhadu $\hat{\beta}_1$. Nyní lze pomocí exponenciální funkce stanovit interval spolehlivosti pro poměr šancí na hladině spolehlivosti $1 - \alpha$. Má následující tvar

$$\left\langle \exp\left(\hat{\beta}_1 - u_{1-\frac{\alpha}{2}} SE(\hat{\beta}_1)\right); \exp\left(\hat{\beta}_1 + u_{1-\frac{\alpha}{2}} SE(\hat{\beta}_1)\right) \right\rangle.$$

ČÁST PRAKTICKÁ

V praktické části se zaměříme pouze na jedno z onemocnění štítné žlázy a tím bude hypotyreóza. Naší snahou je pomocí statistické analýzy dat prozkoumat projevy hypotyreózy a najít souvislosti mezi různými aspekty života a daným onemocněním. Abychom získali potřebná data k analýze, bylo provedeno dotazníkové šetření, kterého se zúčastnily osoby trpící hypotyreózou.

3 Analýza datové sady

3.1 Dotazníkové šetření

Samotné dotazníkové šetření bylo provedeno prostřednictvím vytvořeného online dotazníku, který byl zveřejněn na facebookových skupinách zabývajících se problematikou onemocnění hypotyreózy. Tyto skupiny slouží ke sdílení cenných informací a tipů souvisejících s onemocněním a v neposlední řadě slouží ke vzájemné podpoře osob trpících hypotyreózou. Důvodem, proč jsme se obrátili přímo na samotné osoby, je ten, že chceme onemocnění zkoumat z pohledu osobní zkušenosti pacientů a jejich pocitů s ním spojených.

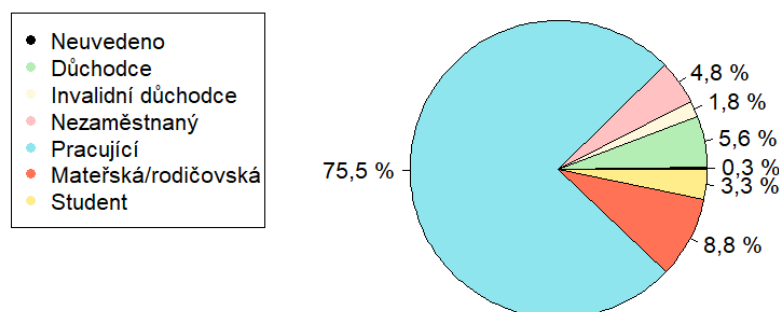
Šetření se dohromady zúčastnilo 412 respondentů různého věku, z nichž většina byla ženského pohlaví. Dotazník vyplnilo 7 mužů, což představovalo necelá dvě procenta všech zúčastněných. Potvrdil se nám tím fakt, že sníženou funkcí štítné žlázy trpí ve výrazně vyšším měřítku ženy nežli muži. Při analýze dat jsme se z tohoto důvodu museli omezit pouze na práci s daty, které se vztahují k ženám, jelikož získaná data u mužského pohlaví by kvůli malému zastoupení ve vzorku neměla velkou vypovídající hodnotu. Taktéž z důvodu malého zastoupení v souboru, bylo potřeba vyřadit i respondentky nízkého věku, tedy věku v rozmezí 0-17 let. Zároveň jsme museli počet pozorování snížit o respondentky, jejichž odpovědi se netýkaly tématu hypotyreózy nebo jejichž odpovědi u některých otázek zcela chyběly. Výsledný počet pozorování se tímto snížil na 396.

Samotný dotazník, který lze dohledat v příloze [A](#), obsahuje 33 otázek. Otázky byly koncipovány na základě osobních zkušeností a zároveň takovým způsobem, aby danou problematiku popisovaly z širšího hlediska nežli pouze z lékařského. Otázky jsou zaměřeny především na náležitosti spojené s daným onemocněním, jako jsou například projevy hypotyreózy, léčba a doba jejího trvání nebo například typy léků užívaných k substituci potřebných hormonů. Část otázek se opírá o životní styl respondentů a jejich osobní zkušenosti se zvládáním stresových situací.

Dotazník byl zároveň doplněn o dotazy, které se zabývají otázkou alternativního způsobu léčení hypotyreózy. V závěru dostal každý respondent možnost podělit se o vlastní zkušenosti s hypotyreózou, popřípadě uvést připomínky k danému tématu. Některé informace nebyly do analýzy zařazeny, např. informace týkající se stresových situací, jelikož nepřinesly významné statistické výsledky.

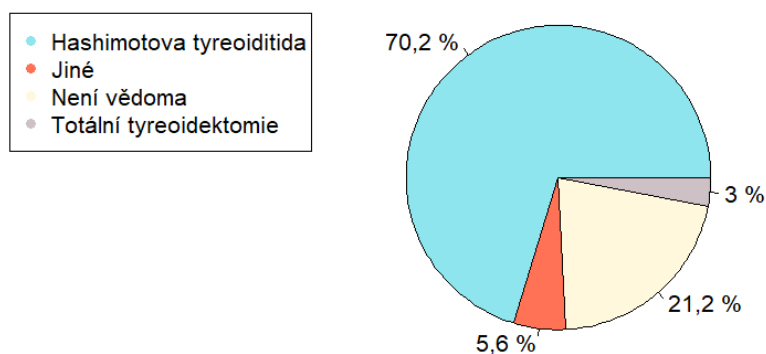
3.2 Seznámení s datovou sadou

Výsledná datová sada obsahuje 396 pozorování, přičemž se jedná o data vztahující se pouze k ženám, jak jsme se již mohli dozvědět v kapitole 3.1. Datové sadě dominují pracující ženy s podílem 75,5 %, přičemž podíl nezaměstnaných žen dosahuje 4,8 %, podíl studentek 3,3 %, podíl žen na mateřské či rodičovské dovolené 8,8 % a podíl žen důchodového věku 5,6 %. Zbýlá necelá dvě procenta představují ženy v invalidním důchodu (viz obrázek 3.1).



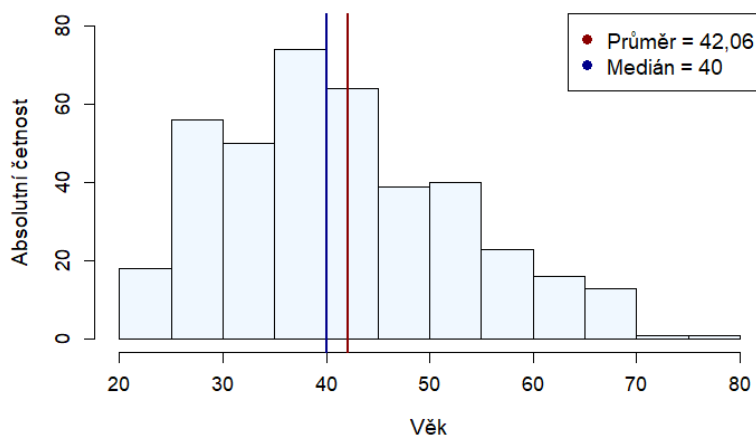
Obrázek 3.1: Relativní zastoupení žen v datovém souboru.

V kapitole 1.4.3.3 jsme se dočetli, že existuje několik druhů či příčin hypotyreózy. V naší datové sadě značná část respondentek trpí Hashimotovou tyreoiditidou a jejich relativní četnost odpovídá 70,2 % z celkového souboru. Naproti tomu respondentky, které proděly totální tyreoidektomií, se v souboru vyskytují ve 3 %, respondentky s jinou formou hypotyreózy jsou zastoupeny 5,6 % a zbylá procenta patří respondentkám, které si nejsou vědomy formy svého onemocnění (viz obrázek 3.2).



Obrázek 3.2: Relativní výskyt forem hypotyreózy v datovém souboru.

Věkové rozhraní respondentek je široké. Jelikož jsme byli nuceni ze vzorku vyřadit osoby mladší 18 let, nejnižším dosaženým věkem respondentek je 21 let, a naopak nejvyšším věk 77 let. Histogram na obrázku 3.3 znázorňuje celkovou věkovou strukturu, přičemž průměrný věk respondentek je 42,06 let. Vyšší četnost pozorujeme po 25 roce a k postupnému snižování dochází po 45 roku. Věku v rozmezí mezi 25 a 45 let dosahuje více jak polovina respondentek, přesně se jedná o 63,6 % z celé datové sady.



Obrázek 3.3: Histogram věkové struktury žen v datovém souboru.

Velkou částí dat, na níž se při analýze zaměříme, jsou symptomy doprovázející onemocnění hypotyreózy. Respondentky měly možnost vybrat více možných symptomů z nabídky a zároveň ji doplnit o další symptomy, které jsou s daným onemocněním spojeny. Výskyt symptomů sledujeme jak před zahájením léčby hypotyreózy, tak po jejím zahájení. Díky tomu můžeme následně vyšetřit, zda má léčba pozitivní vliv na výskyt daných symptomů či nikoli. Z tabulky 3.1 relativních četností vybraných symptomů je zřejmé, že mezi nejčastější příznaky tohoto onemoc-

nění patří padání vlasů, přírůstek⁸ tělesné hmotnosti, nadměrná únava, zimomřivost a sklony k úzkostem a depresi. To odpovídá informacím uvedeným v teoretické části o hypotyreóze (viz 1.4.3.4). Naopak mezi symptomy, které se u respondentek objevovaly zřídka, patří úbytek tělesné hmotnosti, nadměrné bušení srdce a změny menstruačního cyklu. U prvních dvou symptomů je to dáno tím, že se jedná spíše o doprovodné symptomy hypertyreózy, kdy dochází ke zvýšené aktivitě štítné žlázy. Tyto symptomy byly do dotazníku zahrnuty, jelikož se ukázalo, zejména na facebookových skupinách, že i těmito symptomy některé osoby při hypotyreóze trpí, a proto bylo v našem zájmu vyšetřit, jak se tyto symptomy projevují u širší části populace.

Mezi *jiné* symptomy, které respondentky do dotazníku uvedly, patří např. slabá paměť, problémy s pokožkou, nespavost, problémy s otěhotněním, zvýšená nemocnost, problémy s termoregulací a trávením, chraptění či pocit *knedlíku* v krku a mnoho dalších. Na položku *jiné symptomy* se však musíme dívat s opatrností, jelikož zde nesledujeme jeden konkrétní faktor, ale více faktorů dohromady. Jedná se spíše o doplňující informaci, a proto se touto položkách v následujících kapitolách nebudeme dále zabývat.

	Před zahájením léčby (%)	Po zahájení léčby (%)
Padání vlasů	42,2	44,9
Přírůstek tělesné hmotnosti	52,8	49,0
Úbytek tělesné hmotnosti	10,6	8,6
Nadměrná únava	65,4	53,8
Zimomřivost	51,0	38,4
Nadměrné bušení srdce	30,3	31,8
Změna menstruačního cyklu	21,2	22,5
Sklony k úzkostem či depresi	41,4	39,4
Jiné symptomy	12,6	8,6

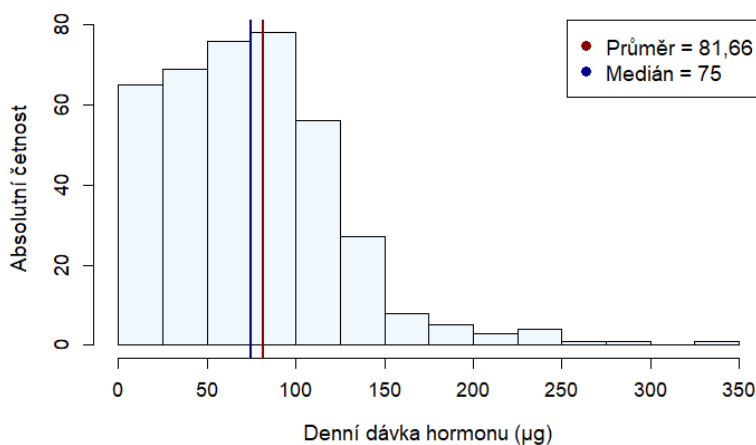
Tabulka 3.1: Tabulka relativních četností výskytu vybraných symptomů pro celou datovou sadu před a po zahájení léčby.

V kapitole 1.4.3.5 pojednávající o diagnóze a způsobu léčby hypotyreózy jsme se dozvěděli, že léčba hypotyreózy je prakticky celoživotní. Aby pacientům štítná žláza fungovala správně, jsou závislí na denním přísunu tyreoidálních hormonů prostřednictvím léků. Mezi nejznámější užívané léky obsahující potřebné hormony patří Euthyrox a Letrox, přičemž v našem vzorku uží-

⁸ v dotazníku psán příbytek (viz příloha A)

vá Euthyrox 58,8 % respondentek, zatímco Letrox užívá 21,5 % respondentek. Nesmíme však opomenout respondentky, které momentálně neužívají žádný lék. Jejich zastoupení ve vzorku představuje 10,9 %. Zbýlá procenta reprezentují respondentky, které užívají méně známé léky, jako jsou např. Tirosint či Syntroxin.

V případech, kdy pacientky užívají během týdne různou výši dávek hormonů, bylo nutné dané dávky agregovat do jedné. K agregaci jsme využili aritmetického průměru, pomocí kterého jsme získali jednotnou informaci o stavu pacientky. Z histogramu na obrázku 3.4 je patrné, že hodnoty denních dávek hormonů jsou sešikmené doprava. Potřebná denní dávka hormonů se u naprosté většiny respondentek pohybuje v rozmezí 0-150 μg . Procentuálně tato část představuje 94,2 %, nicméně hormon neužívá 43 respondentek, což odpovídá 10,9 % z celého datového souboru. Dávky nad 150 $\mu\text{g}/\text{den}$ jsou spíše ojedinělé, přičemž absolutní zastoupení žen, užívající takto vyšší dávky, je 25. Průměrná denní dávka odpovídá 81,66 μg , nejnižší užívanou dávkou je 12,5 $\mu\text{g}/\text{den}$ a nejvyšší dosaženou dávkou v souboru je 350 $\mu\text{g}/\text{den}$.



Obrázek 3.4: Histogram denní dávky hormonů (μg).

Problematika, jež stojí za zmínku, je alternativní způsob léčby hypotyreózy. Lidé se ve značné míře případů nedokáží smířit s celoživotní substitucí hormonů, a proto hledají alternativní způsob, jak hypotyreózu léčit. Zamrazil píše, že jiný způsob léčby, nežli způsob podávání tyreoidálních hormonů neexistuje a účinnost přírodní léčby nikdy nebyla prokázána, viz [24] str. 87.

V dotazníku 126 respondentek uvedlo, že se setkaly s alternativním způsobem léčby hypotyreózy, což představuje necelou třetinu (31,8 %) všech dotazovaných. Jako nejčastější způsob uváděly tradiční čínskou medicínu, homeopatii, bezlepkovou dietu, celkovou úpravu stravy, změnu životního stylu, bylinné přípravky a mnoho dalších. V průměru se tyto respondentky léčily nebo stále léčí alternativním způsobem přibližně 2 roky, přičemž ve více jak 50 % došlo ke zle-

pšení onemocnění (55,6 %), v 35,7 % nedošlo ke zlepšení ani ke zhoršení a pouze ve 4,8 % došlo ke zhoršení. Zbýlých 3,9 % respondentek neuvedlo, zda u nich došlo či nedošlo ke zlepšení zdravotního stavu. Alternativní způsob léčby se díky těmto výsledkům zdá být úspěšný, avšak takto pozitivní výsledky mohou být zkresleny krátkou dobou léčby alternativním způsobem a zároveň tím, zda během ní pacientky přestaly užívat potřebné tyreoidální hormony. Pokud si rozdělíme respondentky na ty, které léky přestaly užívat a na ty, které léky užívat nepřestaly, zjistíme, že všechny respondentky, které uvedly, že se jejich zdravotní stav zhoršil, patří mezi ty, které během léčby léky užívat přestaly. Avšak při bližším prozkoumání se procentuální zastoupení pacientek, u kterých došlo ke zlepšení zdravotního stavu, v obou skupinách příliš neliší. U pacientek, které přestaly užívat léky, došlo v 53,7 % ke zlepšení stavu a u pacientek, které nepřestaly léky užívat, došlo ke zlepšení v 59,2 % případů. Je jisté, že ke zhoršení zdravotního stavu bude s větší pravděpodobností docházet u pacientů, jež se během alternativní léčby rozhodnou přestat léky užívat, nicméně na zhoršení stavu se podílí i řada dalších faktorů. Nelze tedy jednoznačně konstatovat, že za zhoršení zdravotního stavu stojí pouze vysazení potřebných léků. Je nutné vzít v potaz i například výši potřebné dávky hormonů u individuálního jedince. Alternativní způsob léčby se jeví jako dobrý doprovodný způsob léčby k substituční léčbě a jistě by se nemělo jeho zařazení do léčebného plánu brát na lehkou váhu.

3.3 Formulace výzkumných otázek

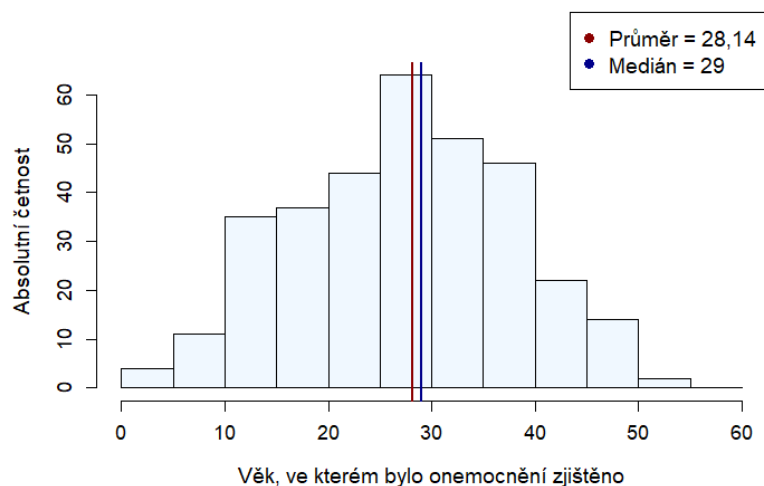
Před samotnou analýzou datové sady si stanovíme otázky, na které budeme hledat odpovědi. V první řadě se podíváme, zdali má věk pacientek vliv na výskyt hypotyreózy. Dalším tématem, jemuž se budeme věnovat, jsou symptomy doprovázející onemocnění hypotyreózy. Zaměříme se na chování výskytu těchto symptomů před a po zahájení léčby, přičemž budeme očekávat, že má léčba pozitivní vliv na výskyt daných symptomů. Dále se blíže podíváme, jak se symptomy projevují v závislosti na životním stylu respondentek, tedy na tom, zdali kouří cigarety či nikoli a zdali jsou jejich stravovací návyky zdravé či spíše nezdravé. Zároveň otestujeme, jakým způsobem ovlivňuje kouření cigaret a podstoupení totální tyreoidektomie výši potřebné dávky tyreoidálních hormonů a v poslední kapitole si představíme logistickou regresi, pomocí které budeme modelovat závislost výskytu symptomů na výši dávky tyreoidálních hormonů a dalších proměnných, a to věku pacientek, kouření cigaret a typu stravování.

3.4 Závislost výskytu hypotyreózy na věku pacientek

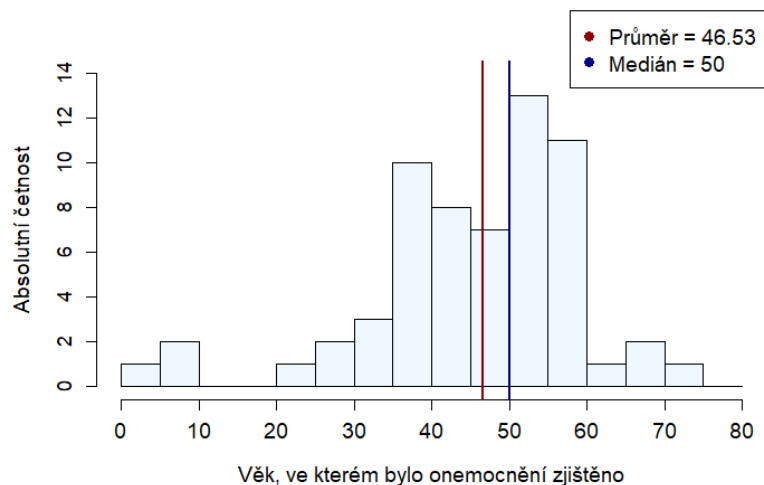
Jednou z informací zahrnutých do dotazníkového šetření, byla otázka týkající se věku, ve kterém bylo respondentkám onemocnění hypotyreózou zjištěno. Zamrazil uvádí, že výskyt hypotyreózy souvisí s věkem pacientů. V období dětství a dospívání je hypotyreóza diagnostikována vzácně, ke zřetelnějšímu výskytu pak dochází po porodu a k výraznému výskytu dochází ve stáří, a to především v období klimakteria, viz [24] str. 13-14. Abychom mohli zkoumat dané tvrzení, vytvoříme dvě skupiny respondentek. Je zřejmé, že ženě, která má 30 let nemohlo být onemocnění diagnostikováno například ve věku 50 let, a proto vytvoříme skupinu žen do 55 let a skupinu žen nad 55 let (včetně). Hranici 55 let jsme zvolili z toho důvodu, že se přibližně jedná o období klimakteria a přechodné období stáří. Díky tomu budeme schopni otestovat, zda dochází k diagnostice hypotyreózy jak v mladším věku (přibližně období po porodu), tak i ve věku starším (okolo období klimakteria). Absolutní zastoupení žen do věku 55 let je 333 a žen nad 55 let je v souboru 62. Zbylá jedna respondentka neuvedla svůj věk, a proto nebyla do daného testování zahrnuta.

Při pohledu na histogramy 3.5 a 3.6 vidíme, že průměrný věk, ve kterém bylo pacientkám onemocnění diagnostikováno, se v těchto dvou skupinách liší zhruba o 20 let. Stejně tvrzení platí i pro mediánový rozdíl. Ženám, kterým je momentálně méně jak 55 let, byla hypotyreóza diagnostikována v průměru ve věku 28 let, což by mohlo odpovídat období po porodu. Naopak u respondentek věku vyššího jak 55 let, se onemocnění vyskytlo v průměru během 47 roku života, přičemž hodnota mediánu vychází 50 let. Daná hranice by mohla odpovídat období klimakteria, jelikož se uvádí, viz [23], že toto období nastává během 49-51 roku života ženy. Budeme chtít testovat, zdali se tyto věkové hranice od sebe liší natolik, abychom byli schopni jednoznačně říci, že ke zřetelnému výskytu dochází jak v období klimakteria, tak v poporodním období. Pokud by se daný předpoklad potvrdil, znamenalo by to, že výskyt hypotyreózy opravdu závisí na věku pacientky.

Tuto závislost můžeme testovat pomocí vhodného testu. Jelikož se věk, ve kterém bylo onemocnění respondentkám zjištěno, ani v jedné ze skupin neřídí normálním rozdělením, k testování využijeme dvouvýběrový Wilcoxonův test, se kterým jsme se seznámili v kapitole 2.1. Nulovou hypotézou bude tvrzení, že se hodnoty mediánu v obou skupinách rovnají, a tedy že výskyt hypotyreózy nezávisí na věku pacientky. Výsledná p-hodnota testu pro oboustrannou alternativu vyšla nižší jak 0,001, tedy i nižší jak hladina významnosti 0,05, a proto zamítáme námi stanovenou nulovou hypotézu. Díky těmto výsledkům můžeme konstatovat, že diagnostika hypotyreózy, tedy i výskyt daného onemocnění, závisí na věku pacientek a dochází k němu především v období klimakteria a v období po porodu.



Obrázek 3.5: Histogram věkového rozhraní, ve kterém byla hypotyreóza zjištěna respondentkám mladším 55 let.



Obrázek 3.6: Histogram věkového rozhraní, ve kterém byla hypotyreóza zjištěna respondentkám starším 55 let (včetně).

3.5 Vliv zahájení léčby na výskyt symptomů

V této kapitole se budeme zabývat doprovodnými symptomy onemocnění hypotyreózy, přičemž budeme zkoumat, zda mělo zahájení léčby vliv na výskyt daných symptomů či nikoli. Předpokládejme, že zahájení léčby a substituce hormonů vede k eliminaci či alespoň ke zmírnění daných symptomů. Náš předpoklad ověříme pomocí McNemarova testu, tzv. *testu efektu ošetření*, jemuž je věnována kapitola 2.3.3. Nulovou hypotézou při testování bude tvrzení, že zahájení léčby nemá vliv na výskyt daných symptomů.

V tabulce 3.2 jsou zaznamenány relativní četnosti jednotlivých symptomů a výsledné p-hodnoty McNemarova testu. V příloze B pak najdeme grafické znázornění relativních četností pro dané symptomy. Zjištěná p-hodnota nám podává informaci o tom, zda zahájení léčby mělo vliv na výskyt symptomů či nikoli. Jestliže vyjde p-hodnota nižší než hladina významnosti 0,05, zamítáme námi stanovenou nulovou hypotézu. Znamená to tedy, že léčba má vliv na výskyt daných symptomů.

Nulovou hypotézu zamítáme ve dvou případech, a to pro symptom *nadměrná únava* a *zimomřivost*. Jelikož v obou případech došlo ke snížení výskytu daných symptomů, mluvíme o pozitivním vlivu léčby na výskyt těchto symptomů. Četnost nadměrné únavy se snížila o 11,6 % a zimomřivosti o 12,6 %. V ostatních případech se nepotvrdila souvislost mezi zahájením léčby a výskytem jednotlivých symptomů.

	Před (%)	Po (%)	p-hodnota
Padání vlasů	42,2	44,9	0,400
Přírůstek tělesné hmotnosti	52,8	49,0	0,245
Úbytek tělesné hmotnosti	10,6	8,6	0,350
Nadměrná únava	65,4	53,8	<0,001
Zimomřivost	51,0	38,4	<0,001
Nadměrné bušení srdce	30,3	31,8	0,653
Změna menstruačního cyklu	21,2	22,5	0,640
Sklony k úzkostem či depresi	41,4	39,4	0,475

Tabulka 3.2: Tabulka relativních četností výskytu vybraných symptomů před/po zahájení léčby a výsledné p-hodnoty McNemarova testu.

Pokud se však zaměříme na situaci, kdy zkoumáme, jak se změnil výskyt symptomů po zahájení léčby u respondentek, které před zahájením jednotlivými symptomy trpěly, dojdeme k zajímavým výsledkům. Tabulka 3.3 přináší informaci o tom, kolik respondentek mělo daný symptom před zahájením léčby a kolik z nich mělo ten stejný symptom po jejím zahájení. Ve čtvrtém sloupci již vidíme, jak se tyto počty liší procentuálně, tedy jaký je procentuální pokles výskytu těchto symptomů.

U všech symptomů došlo k výraznému snížení výskytu, u některých zhruba o třetinu, u některých téměř o polovinu a úbytek tělesné hmotnosti se snížil dokonce o 76,2 %. Ve všech případech má léčba pozitivní účinek na potlačení výskytu daného symptomu.

	Před	Po	Pokles výskytu (%)	Interval spolehlivosti (%)
Padání vlasů	167	102	38,9	(31,5; 46,8)
Přírůstek tělesné hmotnosti	209	129	38,3	(31,7; 45,2)
Úbytek tělesné hmotnosti	42	10	76,2	(60,5; 87,9)
Nadměrná únava	259	160	38,2	(32,3; 44,4)
Zimomřivost	202	109	46,0	(39,0; 53,2)
Nadměrné bušení srdce	120	61	49,2	(39,9; 58,4)
Změna menstruačního cyklu	84	50	40,5	(29,9; 51,7)
Sklony k úzkostem či depresi	164	112	31,7	(24,7; 39,4)

Tabulka 3.3: Absolutní četnosti výskytu vybraných symptomů před/po zahájení léčby pro respondentky, které trpěly danými symptomy již před zahájením léčby a procentuální pokles výskytu symptomů u těchto respondentek doplněný o 95% interval spolehlivosti.

Podívejme se na opačnou situaci, tedy na respondentky, které danými symptomy před zahájením léčby netrpěly, ale po jejím zahájení již ano. Tato skutečnost je zobrazena v tabulce 3.4, kde ve druhém sloupci sledujeme absolutní zastoupení respondentek, které daný symptom před zahájením léčby neměly a ve třetím sloupci vidíme, u kolika z nich se daný symptom po zahájení léčby projevil. Daný nárůst je popsán v procentech ve sloupci čtvrtém. U třech typů symptomů vidíme relativně vysoký nárůst, a to u padání vlasů, přírůstku tělesné hmotnosti a nadměrné únavy. Léčba má v těchto případech negativní účinek na výskyt daných symptomů. Tyto nárůsty by mohly být způsobeny například typem léku, který začaly respondentky k léčbě užívat.

	Před	Po	Nárůst výskytu (%)	Interval spolehlivosti (%)
Padání vlasů	229	76	33,2	(27,1; 39,7)
Přírůstek tělesné hmotnosti	187	65	34,8	(28,0; 42,1)
Úbytek tělesné hmotnosti	354	24	6,8	(4,4; 9,9)
Nadměrná únava	137	53	38,7	(30,5; 47,4)
Zimomřivost	194	43	22,2	(16,5; 28,7)
Nadměrné bušení srdce	276	65	23,6	(18,7; 29,0)
Změna menstruačního cyklu	312	39	12,5	(9,0; 16,7)
Sklony k úzkostem či depresi	232	44	19,0	(14,1; 24,6)

Tabulka 3.4: Absolutní četnosti výskytu vybraných symptomů před/po zahájení léčby pro respondentky, které danými symptomy před zahájením léčby netrpěly a po jejím zahájení již ano a procentuální nárůst výskytu symptomů u těchto respondentek doplněný o 95% interval spolehlivosti.

3.6 Závislost symptomů na životním stylu respondentek

Nyní se podívejme, jak výskyt symptomů souvisí s životním stylem respondentek. Budeme sledovat symptomy v závislosti na dvou proměnných – kouření cigaret a stravování. Naším cílem bude zjistit, zda tyto proměnné negativně působí na výskyt námi uvažovaných symptomů. Jelikož se v každém z jednotlivých případů jedná o průzkum souvislosti dvou kategoriálních proměnných, budeme k posouzení vztahu využívat chí-kvadrát test nezávislosti (viz kapitola 2.3.2). Před samotným testováním nezávislosti byl ověřen předpoklad na dostatečné očekávané četnosti, který byl ve všech případech splněn.

3.6.1 Symptomy v závislosti na kouření cigaret

Počet respondentek, které kouří cigarety, je roven 65, což představuje zhruba jednu čtvrtinu z celkového souboru.

Pro proměnnou, zabývající se otázkou kouření cigaret, a každý uvažovaný symptom zvlášť byl proveden chí-kvadrát test nezávislosti, jehož nulová hypotéza mluví o nezávislosti výskytu jednotlivých symptomů na tom, zda respondentka kouří cigarety. V tabulce 3.5 již vidíme znázorněny příslušné p-hodnoty chí-kvadrát testu nezávislosti. Nulovou hypotézu jsme zamítli na hladině významnosti 0,05 v případě padání vlasů, změn menstruačního cyklu a sklonů k úzkostem či depresi. Pro lepší představu, jak se mění zastoupení symptomů v závislosti na proměnné *kouření*, najdeme v příloze C grafické znázornění relativních četností výskytu pro jednotlivé symptomy.

	Kouří cigarety		Nekouří cigarety		p-hodnota
	Má (%)	Nemá (%)	Má (%)	Nemá (%)	
Padání vlasů	21,3	12,4	78,7	87,6	0,024
Přírůstek tělesné hmotnosti	17,0	15,8	83,0	84,2	0,859
Úbytek tělesné hmotnosti	23,5	15,7	76,5	84,3	0,353
Nadměrná únava	18,8	13,7	81,2	86,3	0,217
Zimomřivost	13,2	18,4	86,8	81,6	0,215
Nadměrné bušení srdce	18,3	15,6	81,7	84,4	0,596
Změna menstruačního cyklu	24,7	14,0	75,3	86,0	0,025
Sklony k úzkostem či depresi	21,8	12,9	78,2	87,1	0,028

Tabulka 3.5: Relativní četnosti výskytu vybraných symptomů v jednotlivých skupinách (kuřačka/nekuřačka × má/nemá symptom) a výsledné p-hodnoty chí-kvadrát testu nezávislosti mezi kouřením cigaret a danými symptomy.

K posouzení síly vztahu mezi proměnnými, u nichž jsme zamítli nulovou hypotézu o nezávislosti, budeme využívat poměr šancí, kterému jsem se blíže věnovali v kapitole 2.3.4. V tabulce 3.6 jsou již zaznamenány samotné hodnoty poměru šancí pro případy, kdy byla zamítnuta hypotéza nezávislosti. Příslušné hodnoty jsou doplněny o 95% intervaly spolehlivosti. Ve všech třech případech můžeme díky hodnotě poměru šancí konstatovat, že šance, že se daný symptom vyskytuje u ženy kouřící cigarety, je přibližně dvakrát vyšší než šance, že se daný symptom vyskytuje u ženy, která cigarety nekouří. Mluvíme zde o negativním dopadu kouření cigaret na výskyt těchto tří symptomů.

	Poměr šancí	Interval spolehlivosti
Padání vlasů	1,9	(1,1; 3,3)
Změna menstruačního cyklu	2,0	(1,1; 3,6)
Sklony k úzkostem či depresi	1,9	(1,1; 3,2)

Tabulka 3.6: Hodnoty poměru šancí pro signifikantní závislost mezi kouřením cigaret a symptomy doplněné o 95% interval spolehlivosti.

3.6.2 Symptomy v závislosti na stravování

Respondentky byly při dotazníkovém šetření tázány, zda je jejich stravování spíše zdravé nebo spíše nezdravé. Necelá čtvrtina dotazovaných se stravuje spíše nezdravě (24,7 %), zatímco více jak třičtvrtě z nich se stravuje spíše zdravě (75,3 %). Bude nás zajímat, zdali má zdravé či nezdravé stravování vliv na výskyt vybraných symptomů. Opět využijeme chí-kvadrát test nezávislosti k posouzení vztahu mezi uvažovanými proměnnými.

Výsledné p-hodnoty chí-kvadrát testu nezávislosti, podle kterých se rozhodujeme o zamítnutí či nezamítnutí nulové hypotézy na hladině významnosti 0,05, jsou zaznamenány v tabulce 3.7. Vidíme určitý vztah mezi stravováním a zimomřivostí, nadměrným bušením srdce a sklony k úzkostem či depresi. Pro lepší představu, jak se mění zastoupení symptomů v závislosti na proměnné *stravování*, najdeme v příloze D grafické znázornění relativních četností výskytu pro jednotlivé symptomy.

	Zdravé stravování		Nezdravé stravování		p-hodnota
	Má (%)	Nemá (%)	Má (%)	Nemá (%)	
Padání vlasů	27,5	22,5	72,5	77,5	0,298
Přírůstek tělesné hmotnosti	26,8	22,8	73,2	77,2	0,416
Úbytek tělesné hmotnosti	23,5	24,9	76,5	75,1	1
Nadměrná únava	24,9	24,6	75,1	75,4	1
Zimomřivost	17,8	29,1	82,2	70,9	0,015
Nadměrné bušení srdce	31,7	21,5	68,3	78,5	0,038
Změna menstruačního cyklu	30,3	23,1	69,7	76,9	0,212
Sklony k úzkostem či depresi	30,8	20,8	69,2	79,2	0,034

Tabulka 3.7: Relativní četnosti výskytu vybraných symptomů v jednotlivých skupinách (zdravé/nezdravé stravování × má/nemá symptom) a výsledné p-hodnoty chí-kvadrát testu nezávislosti mezi typem stravování a danými symptomy.

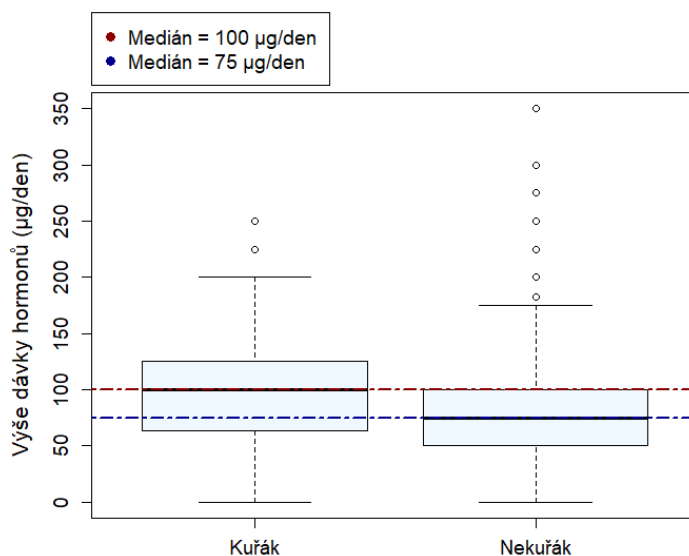
Podívejme se blíže na poměry šancí z tabulky 3.8. V případě změny menstruačního cyklu a sklonu k úzkostem či depresi můžeme konstatovat, že je přibližně 1,7 krát vyšší šance, že se u respondentky, která se stravuje spíše nezdravě, projeví tyto dva symptomy nežli u respondentky, která se stravuje spíše zdravě. Nezdravé stravování tedy zvyšuje riziko výskytu těchto symptomů. V případě zimomřivosti si musíme dát pozor na správnou formulaci hodnoty poměru šancí. Převrácená hodnota tohoto čísla značí, že je zde 2 krát vyšší šance na výskyt zimomřivosti u ženy, která se stravuje spíše zdravě nežli u ženy, která se stravuje spíše nezdravě. Znamená to tedy, že u žen stravující se spíše nezdravě se zimomřivost vyskytuje méně častěji. Dané tvrzení, by mohlo být vysvětleno pomocí tradiční čínské medicíny. Dle ní se věří, viz [13], že nezdravá jídla přinášejí do lidského organismu horko a vlhko, což by mohlo vést k objasnění našeho zkoumaného problému. Mezi jídla přinášející horko a vlhko patří např. mastná a tučná jídla, tvrdý alkohol, sladkosti či grilovaná a smažená jídla. Mezi ně dokonce řadíme i potraviny, které se nejeví jako nezdravé a těmi jsou např. mléčné výrobky nebo ostré koření.

	Poměr šancí	Interval spolehlivosti
Zimomřivost	0,5	(0,3; 0,9)
Změna menstruačního cyklu	1,7	(1,1; 2,7)
Sklony k úzkostem či depresi	1,7	(1,1; 2,7)

Tabulka 3.8: Hodnoty poměru šancí pro signifikantní závislost mezi typem stravování a symptomy doplněné o 95% interval spolehlivosti.

3.7 Výše dávky tyreoidálních hormonů v závislosti na kouření cigaret

V kapitole 3.6.1 jsme se dozvěděli, jak kouření cigaret negativně ovlivňuje výskyt některých doprovodných symptomů hypotyreózy. V této kapitole se zaměříme na vztah mezi kouřením cigaret a potřebnou dávkou tyreoidálních hormonů. Na obrázku 3.7 vidíme vykreslené krabicové grafy, které zobrazují, jak se chová výše dávky hormonu pro kategorie *kuřák* a *nekuřák*. Mediánový rozdíl mezi těmito dvěma kategoriemi je 25 $\mu\text{g}/\text{den}$.



Obrázek 3.7: Krabicové grafy porovnávající výši dávky hormonů v závislosti na kouření cigaret.

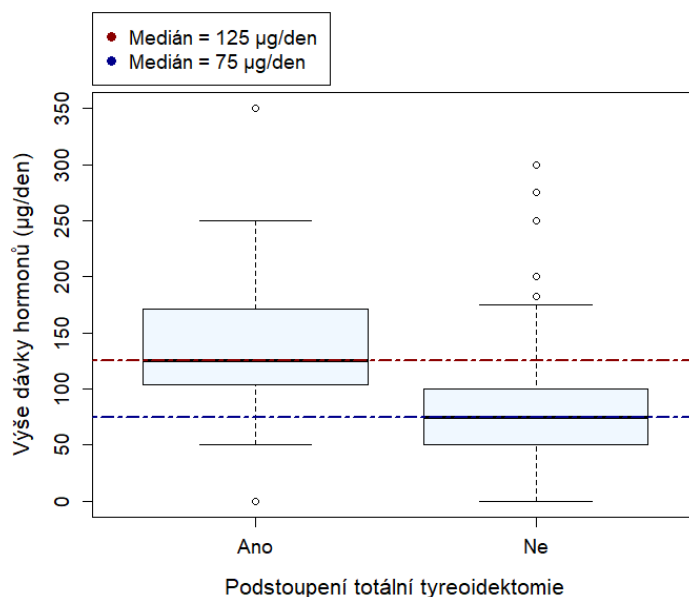
Jelikož se *výše dávky* neřídí ani v jedné z kategorií normálním rozdělením, využijeme k posouzení vztahu dvouvýběrový Wilcoxonův test. Nulovou hypotézou pro oboustrannou alternativu bude tvrzení, že výše dávky hormonů dosahují v obou kategoriích (kuřák/nekuřák) stejných hodnot. Znamenalo by to tedy, že kouření cigaret nemá vliv na výši dávek hormonů. V případě, že vyjde výsledná p-hodnota dvouvýběrového Wilcoxonova testu nižší než hladina významnosti 0,05, zamítáme nulovou hypotézu ve prospěch alternativy. Z výsledků v tabulce 3.9 je zřejmé, že jsme námi stanovenou hypotézu zamítli, což značí, že kouření cigaret má vliv na výši dávek hormonů. Abychom popsali daný vztah, budeme testovat jednostrannou alternativu, pro kterou platí, že dávky hormonů dosahují vyšších hodnot u kuřáček nežli u nekuřáček. Výsledná p-hodnota, zaznamenaná v tabulce 3.9, svědčí ve prospěch alternativy. Proto můžeme říci, že dávky hormonů dosahují vyšších hodnot u žen kuřáček nežli u žen nekuřáček. Jedná se zde o negativní vliv kouření cigaret na potřebnou výši dávek hormonů, a tedy i na samotné onemocnění.

	p-hodnota
Oboustranná alternativa: $x_{0,5}^{kuřák} \neq y_{0,5}^{nekuřák}$	0,004
Jednostranná alternativa: $x_{0,5}^{kuřák} > y_{0,5}^{nekuřák}$	0,002

Tabulka 3.9: Výsledné p-hodnoty dvouvýběrového Wilcoxonova testu při testování nezávislosti mezi výší dávkou hormonů a kouřením cigaret pro oboustrannou a jednostrannou alternativu.

3.8 Výše dávky tyreoidálních hormonů v závislosti na totální tyreoidektomii

Ve 12 případech se v datové sadě objevují respondentky, které prodělaly totální tyreoidektomii (neboli *úplné odstranění štítné žlázy*). Bude nás zajímat, jak se liší výše dávky hormonů pro ženy s podstoupenou totální tyreoidektomií, a naopak pro ženy, které daný zákrok nepodstoupily. Při porovnání krabicových grafů na obrázku 3.8 je patrné, že ženy s totální tyreoidektomií užívají vyšší dávky hormonů nežli ženy bez podstoupení totální tyreoidektomie, přičemž mediánový rozdíl mezi těmito dvěma kategoriemi je 50 $\mu\text{g}/\text{den}$. Daný předpoklad ověříme vhodným testem.



Obrázek 3.8: Krabicové grafy porovnávající výši dávky hormonů v závislosti na podstoupení totální tyreoidektomie.

Jelikož zde není splněna podmínka pro normální rozdělení, závislost mezi proměnnou popisující výši dávky hormonů a mezi proměnnou týkající se otázky podstoupení totální tyreoidek-

tomie opět ověříme pomocí dvouvýběrového Wilcoxonova testu. Nulová hypotéza bude v tomto případě hovořit u nezávislosti výši dávky na tom, zda pacientka podstoupila totální tyreoidektomii či nikoli. Díky výsledné p-hodnotě, zaznamenané v tabulce 3.10, zamítáme námi stanovenou nulovou hypotézu. Následně testujeme jednostrannou alternativu, pro kterou platí, že výše dávky hormonů dosahují vyšších hodnot u žen, které podstoupily totální tyreoidektomii. Výsledná p-hodnota svědčí ve prospěch alternativy (viz tabulka 3.10). Díky těmto výsledkům se potvrdil náš předpoklad, že ženy, které podstoupily totální tyreoidektomii užívají vyšší dávky hormonů nežli ženy, které daný zákrok nepodstoupily. Tento fakt není překvapující. Je zřejmé, že tělo bez štítné žlázy nebude schopno vyrábět potřebné tyreoidální hormony a z tohoto důvodu musí být dodávány jiným způsobem, tedy prostřednictvím léků, a to ve vyšší míře než v případě, že štítná žláza není odstraněna. Pokud štítná žláza u pacienta s hypotyreózou v těle nechybí, je alespoň z části schopna tyreoidální hormony vyrábět, a proto není potřeba substituce hormonů v tak velké míře.

	p-hodnota
Oboustranná alternativa: $x_{0,5}^{\text{podstoupení}} \neq y_{0,5}^{\text{nepodstoupení}}$	<0,001
Jednostranná alternativa: $x_{0,5}^{\text{podstoupení}} > y_{0,5}^{\text{nepodstoupení}}$	<0,001

Tabulka 3.10: Výsledné p-hodnoty dvouvýběrového Wilcoxonova testu při testování nezávislosti mezi výši dávky hormonů a totální tyreoidektomií pro oboustrannou a jednostrannou alternativu.

3.9 Závislost výskytu symptomů na výši dávky tyreoidálních hormonů

V této kapitole budeme zkoumat, zda má výše dávky hormonů vliv na výskyt symptomů. K posouzení daného vztahu využijeme logistickou regresi, kterou jsme si představili v kapitole 2.4. Závislými veličinami budou v tomto případě proměnné vztahující se k jednotlivým symptomům a proměnná *výše dávky* bude naopak veličinou nezávislou.

Demonstrujme danou problematiku pro jeden ze symptomů – *přírůstek tělesné hmotnosti*. Budeme vycházet z modelu ve tvaru

$$\ln\left(\frac{p(x)}{1-p(x)}\right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot x, \quad (3.1)$$

kde x je výše dávky hormonů a hodnota $p(x)$ je podmíněná pravděpodobnost, která značí pravděpodobnost toho, že se přírůstek tělesné hmotnosti vyskytne při určité výši dávky hormonů. Ve

statistickém softwaru R voláme funkci *glm*, pomocí níž vytvoříme model pro logistickou regresi. Funkce má následující předpis

$$\text{glm}(y \sim x, \text{family} = \text{"binomial"}),$$

přičemž y je závislá proměnná, tedy v našem případě proměnná *přírůstek tělesné hmotnosti*, která má dvě kategorie: 1 – daný symptom se vyskytuje, 0 – daný symptom se nevyskytuje. Naopak x je vysvětlující proměnná, v našem případě *výše dávky hormonů*. Prostřednictvím symbolu " \sim " funkci říkáme, že požadujeme model pro přírůstek tělesné hmotnosti v závislosti na výši dávky hormonů. Parametr *family = "binomial"* nám zaručí, že budeme vytvářet model pro logistickou regresi. Následně pomocí *summary()* vypíšeme přehled s informacemi pro daný model, v němž nás bude zajímat kolonka s odhadnutými parametry β_0 , β_1 a p-hodnota, která nám udává, zda je vztah mezi výší dávky hormonů a přírůstkem tělesné hmotnosti statisticky signifikantní na hladině významnosti 0,05 či nikoli.

Výsledná p-hodnota pro náš model vyšla menší jak 0,001, a tedy i menší jak hladina významnosti 0,05, a proto můžeme konstatovat, že výše dávky má vliv na výskyt přírůstku tělesné hmotnosti. Přejdeme nyní k interpretaci odhadnutých parametrů β_0 , β_1 , které jsme dosadili do modelu (3.1), přičemž jsme obdrželi model ve tvaru

$$\ln\left(\frac{p(x)}{1-p(x)}\right) = -0,7383 + 0,0085 \cdot x.$$

Jelikož je odhad $\hat{\beta}_1$ větší jak 0, znamená to, že se logaritmus šance na výskyt přírůstku tělesné hmotnosti zvyšuje s rostoucí výší dávky hormonů. Pokud by byla výše dávky nulová, logaritmus šance, že se přírůstek hmotnosti vyskytuje, by byl roven hodnotě -0,7383, tedy odhadu absolutního členu β_0 . Logaritmus šance na výskyt daného symptomu se zvýší o 0,0085 v případě, že se výše dávky hormonů zvýší o 1 μg .

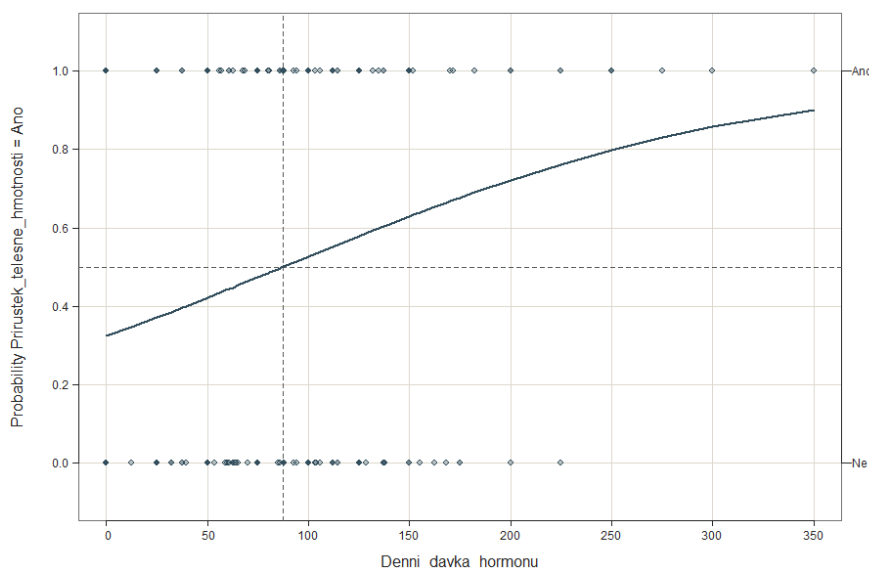
Míru závislosti mezi výskytem přírůstku tělesné hmotnosti a výší dávky hormonů interpretujeme pomocí poměru šancí. Poměr šancí vypočítáme pomocí odhadu $\hat{\beta}_1$ a pomocí vzorce (2.25) z kapitoly o logistické regresi. V našem případě počítáme $e^{0,0085} = 1,0085$. Jelikož poměr šancí vyšel 1,0085, znamená to, že se šance na výskyt přírůstku tělesné hmotnosti zvýší 1,0085 krát, pokud se dávka hormonů zvýší o 1 μg . Procentuální nárůst šance vyjádříme odečtením jedničky od čísla 1,0085 a danou hodnotu násobíme stem, přičemž dostaneme výsledný procentuální nárůst šance, který se v tomto případě rovná necelému jedné procentu (0,85 %).

Na závěr vykreslíme graf 3.9, v němž je zaznačen průběh logistické funkce, pomocí níž lze odhadnout pravděpodobnost toho, že dojde k výskytu daného symptomu v závislosti na výši dávky hormonů. Výše dávky hormonů, pro kterou platí, že pravděpodobnost výskytu přírůstku

tělesné hmotnosti je rovna 0,5, je 87,3 $\mu\text{g}/\text{den}$. Tento výpočet jsme provedli pomocí vzorce (2.20), kde jsme vyjádřili hodnotu x následující způsobem

$$x = \frac{\ln\left(\frac{p(x)}{1-p(x)}\right) - \beta_0}{\beta_1},$$

přičemž za hodnoty β_0, β_1 jsme dosadili hodnoty odhadnutých parametrů $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1$ a za hodnotu $p(x)$ číslo 0,5. Od dávky výše 87,3 $\mu\text{g}/\text{den}$ bude se vzrůstající dávkou hormonů pravděpodobnější, že se přírůstek tělesné hmotnosti u respondentky vyskytne, než že se nevyskytne.



Obrázek 3.9: Odhad pravděpodobnosti výskytu přírůstku tělesné hmotnosti v závislosti na výši dávky hormonů.

Tabulka 3.11 zobrazuje odhady parametrů β_0 a β_1 a výsledné p-hodnoty pro jednotlivé druhy symptomů. Statisticky signifikantní závislost mezi výší dávky hormonů a symptomy pozorujeme ve třech případech – přírůstek tělesné hmotnosti, úbytek tělesné hmotnosti a nadměrná únava.

	Odhad β_0	Odhad β_1	p-hodnota
Padání vlasů	-0,5223	0,0038	0,053
Přírůstek tělesné hmotnosti	-0,7383	0,0085	<0,001
Úbytek tělesné hmotnosti	-1,5534	-0,0115	0,005
Nadměrná únava	-0,1819	0,0041	0,037
Zimomřivost	-0,3140	-0,0019	0,348
Nadměrné bušení srdce	-0,9509	0,0022	0,268
Změna menstruačního cyklu	-1,4795	0,0026	0,240
Sklony k úzkostem či depresi	-0,4111	-0,0004	0,838

Tabulka 3.11: Odhady parametrů β_0 , β_1 logistické regrese a výsledné p-hodnoty testu nezávislosti mezi vyšší dávkou hormonů a jednotlivými symptomy.

Poměry šancí pro statisticky významné případy jsou zaznamenány v tabulce 3.12. Interpretaci pro symptom *přírůstek tělesné hmotnosti* jsme si již uvedli. Šance na výskyt úbytku tělesné hmotnosti se v tomto případě sníží 1,0116 krát (při výpočtu převrácené hodnoty čísla 0,9885), pokud se dávka hormonů zvýší o 1 μg . Ke snížení dochází díky odhadu parametru β_1 , který vyšel menší jak 0 (viz tabulka 3.11). Procentuálně tato šance klesne o 1,16 %. V případě nadměrné únavy šance na její výskyt vzroste 1,0041 krát při zvýšení dávky o 1 μg . Procentuálně se šance zvýší o 0,41 %.

	Poměr šancí	Interval spolehlivosti
Přírůstek tělesné hmotnosti	1,0085	(1,0044; 0,0128)
Úbytek tělesné hmotnosti	0,9885	(0,9803; 0,9963)
Nadměrná únava	1,0041	(1,0003; 1,0081)

Tabulka 3.12: Hodnoty poměru šancí pro signifikantní závislost mezi vyšší dávkou hormonů a symptomy doplněné o 95% interval spolehlivosti.

Grafické znázornění odhadu pravděpodobnosti výskytu symptomu v závislosti na vyšší dávky hormonů pro signifikantní výsledky logistické regrese najdeme v příloze E.

Byly modelovány i složitější modely logistické regrese, pomocí kterých jsme chtěli zjistit, jakým způsobem proměnná *výše dávky hormonů* ovlivňuje výskyt jednotlivých symptomů v pří-

padě, kdy je doplněná o další proměnné, a to jak aditivně, tak v interakci. Výchozí model ve statistickém softwaru R byl následující

```
glm(y ~ x1 * x2 + x1 * x3 + x1 * x4 + x2 * x3 + x2 * x4 + x3 * x4, family = "binomial"),
```

kde y je proměnná vztahující se k jednotlivým symptomům a pro každý symptom zvlášť má dvě kategorie: 0 – daný symptom se nevyskytuje, 1 – daný symptom se vyskytuje. Parametry x_1 , x_2 , x_3 a x_4 jsou vysvětlující proměnné, v tomto případě je x_1 výše dávky hormonů, x_2 je věk respondentek, x_3 je kvalitativní proměnná kouření (má dvě kategorie: kuřák/nekuřák) a x_4 je kvalitativní proměnná stravování (má dvě kategorie: zdravé/nezdravé stravování).

V situaci, kdy nebyla prokázána významnost modelu, jsme daný model postupně pro jednotlivé symptomy zjednodušovali, přičemž jsme při testování významnosti modelu kladli důraz na proměnnou výše dávky hormonů. Ani jeden z takto testovaných modelů však nebyl označen za signifikantní, a proto jsme v konečném důsledku pracovali pouze s modelem obsahující jedinou proměnnou a tou byla výše dávky hormonů.

Závěr

Stěžejním tématem bakalářské práce je jedno z nejčastějších onemocnění štítné žlázy zvané hypotyreóza. Hlavním cílem bylo poznání dané problematiky a její bližší prozkoumání prostřednictvím statistické analýzy dat.

Se štítnou žlázou a její funkcí v lidském těle nás seznámila první kapitola teoretické části, která současně kladla důraz na bližší popis onemocnění hypotyreózy. Teoretická část mimo jiné v druhé kapitole definovala vztahy statistických metod, jejichž praktické využití jsme uplatnili v druhé části bakalářské práce. Jednalo se především o metody, které napomáhají nalézt souvislosti mezi různými faktory a určit sílu jejich vzájemného vztahu.

Praktická část bakalářské práce přináší mnoho poznatků o onemocnění hypotyreózy a faktorech s ní spojenými. Těchto výsledků by však nebylo dosaženo bez datové sady, jež byla získána prostřednictvím dotazníkového šetření na pacientech trpících hypotyreózou. Následně byla tato data podrobena analýze ve statistickém programu R. V první řadě se nám podařilo díky analýze potvrdit tvrzení, jež je uváděno v odborné literatuře, a to tedy, že výskyt hypotyreózy souvisí s věkem pacientek, přičemž rizikovým obdobím, kdy dochází k nejvyššímu počtu diagnostikovaných případů, je období po porodu a období klimakteria ženy.

Hypotyreóza je doprovázena velkým množstvím symptomů, které mohou znepříjemňovat každodenní život mnoha pacientů. Symptomy se pro nás tímto staly jednou z hlavních oblastí, kterou bylo vhodné blíže prozkoumat. Pokud se u pacienta prokáže hypotyreóza, je nezbytné bezprostředně zahájit její léčbu, což nás vedlo k otázce, zda zahájení léčby působí pozitivně na výskyt doprovodných symptomů hypotyreózy. Díky McNemarově testu jsme byli schopni konstatovat, že léčba působí pozitivně na výskyt dvou z osmi námi uvažovaných symptomů.

Bezesporu zajímavým tématem, o které se práce opírá, je posouzení vztahu životního stylu respondentek s výskytem doprovodných symptomů hypotyreózy. Je známým faktem, že kouření cigaret negativně působí na lidský organismus a v našem zájmu bylo zjistit, jestli je tomu tak i v případě onemocnění hypotyreózy. Negativní vliv kouření cigaret se v tomto případě opravdu potvrdil, jelikož jsme u třech symptomů zaznamenali, že kouření cigaret napomáhá k jejich hojnějšímu výskytu. Výskyt symptomů jsme zkoumali i v souvislosti se zdravým a nezdravým způsobem stravování. Překvapením bylo, že nezdravé stravování vede u jednoho ze symptomů k nižší šanci na jeho výskyt nežli u stravování zdravého. Vysvětlení této skutečnosti jsme dali do spojitosti s tvrzením tradiční čínské medicíny.

Celoživotní léčba hypotyreózy spočívá v užívání léků obsahujících denní dávky hormonů, jež jsou potřeba ke správné funkci štítné žlázy. Jak však tyto dávky ovlivňuje kouření cigaret či

podstoupení zákroku, díky němuž je některým pacientům odstraněna celá štítná žláza? Odpovědi na tuto otázku nám v jedné z kapitol poskytl takzvaný dvouvýběrový Wilcoxonův test, jehož výsledky vedly k tvrzení, že vyšší dávky hormonů užívají respondentky kouřící cigarety než respondentky, které cigarety nekouří. Podobného výsledku jsme dosáhli u respondentek, které podstoupily zmíněný zákrok. Taktéž užívají vyšší dávky hormonů nežli ženy, které daný zákrok nepodstoupily.

V poslední kapitole praktické části jsme vytvářeli jak jednoduché, tak i složitější modely logistické regrese. I přesto, že testování složitějších modelů nevedlo k významným výsledkům, se nám díky jednoduché logistické regresi podařilo prokázat, jakým způsobem výše dávky potřebných hormonů ovlivňuje výskyt některých doprovodných symptomů hypotyreózy.

Za přínos této bakalářské práce považuji především výsledky statistické analýzy dat, které vedou k bližšímu poznání onemocnění hypotyreózy a věřím, že si najdou příznivce jak v řadách nadšenců do práce s daty, tak v řadách osob, pro něž je obor statistiky zcela neznámý, například těch osob, které s onemocněním hypotyreózy samy bojují.

Literatura

- [1] AGRESTI, A.: *An Introduction to Categorical Data Analysis* [online]. 2nd ed. New Jersey: John-Wiley & Sons, 2007 [cit. 2023-04-08]. ISBN 978-0-471-22618-5. Dostupné z: <https://mregresion.files.wordpress.com/2012/08/agresti-introduction-to-categorical-data.pdf>
- [2] ANDĚL, J.: *Statistické metody*. 5. vyd. Praha: MatfyzPress, 2019. ISBN 978-80-7378-381-5.
- [3] BAYLISS, R. I. S., TUNBRIDGE, W. M. G.: *Thyroid Disease: The Facts*. 2nd ed. reprinted. Oxford: Oxford University Press, 1992. ISBN 0-19-262103-3.
- [4] BLEHA, O.: *Štítná žláza: funkce - pathologie - terapie*. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1956.
- [5] BUDÍKOVÁ, M., KRÁLOVÁ, M., MAROŠ, B.: *Průvodce základními statistickými metodami*. Praha: Grada, 2010. ISBN 978-80-247-3243-5.
- [6] BUDÍKOVÁ, M., LERCH, T., MIKOLÁŠ, Š.: *Základní statistické metody*. Brno: Masarykova univerzita, 2005. ISBN 80-210-3886-1.
- [7] CRAMÉR, H.: *Mathematical Methods of Statistics*. 19th ed. Princeton: Princeton University Press, 1999. ISBN 0-691-00547-8.
- [8] DOKOUPIL, P.: *Aplikovaná logistická regrese* [online]. Olomouc, 2012 [cit. 2023-04-11]. Diplomová práce. Univerzita Palackého v Olomouci, Přírodovědecká fakulta. Dostupné z: https://theses.cz/id/a5zu7h/Diplomov_prce_-_Dokoupil_Petr.pdf
- [9] FROST, J.: *Odds Ratio: Formula, Calculating & Interpreting* [online]. Copyright © 2023 [cit. 2023-04-05]. Dostupné z: <https://statisticsbyjim.com/probability/odds-ratio/#more-13597>
- [10] *Funkce exponenciální* [online]. Copyright © 2011 [cit. 2023-04-13]. Dostupné z: <https://www2.karlin.mff.cuni.cz/~portal/funkce/?page=dfex>

- [11] HEBÁK, P. a kol.: *Statistické myšlení a nástroje analýzy dat*. Praha: Informatorium, 2013. ISBN 978-80-7333-105-4.
- [12] HENDL, J.: *Přehled statistických metod: Analýza a metaanalýza dat*. 5. rozšířené vyd. Praha: Portál, 2015. ISBN 978-80-262-0981-2.
- [13] HOFFMANN, P.: *Vlhko a horko SHI/RE* [online]. TCM Herbs, Copyright © [cit. 2023-04-13]. Dostupné z: <https://www.patentnimedicina.cz/cz/nejcastejsi-cinske-po-jmy/vlhko-a-horko-shi-re/syndromy>
- [14] HRON, K., KUNDEROVÁ, P., VENCÁLEK, O.: *Základy počtu pravděpodobnosti a metod matematické statistiky*. 4. doplněné vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2021. ISBN 978-80-244-5990-5.
- [15] LÍMANOVÁ, Z. a kol.: *Štítná žláza*. Praha: Galén, 2006. ISBN 80-7262-400-8.
- [16] LÍMANOVÁ, Z., NĚMEC, J., ZAMRAZIL, V.: *Nemoci štítné žlázy: Diagnostika a terapie*. Praha: Galén, 1995. ISBN 80-85824-25-6.
- [17] *Logistic Regression: Interaction Terms* [online]. [cit. 2023-04-12]. Dostupné z: https://www.cantab.net/users/filimon/cursoFCDEF/will/logistic_interact.pdf
- [18] MANDINCOVÁ, P.: *Psychosociální aspekty péče o nemocného: Onemocnění štítné žlázy*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3811-6.
- [19] MARKALOUS, B., GREGOROVÁ, M.: *Nemoci štítné žlázy: otázky a odpovědi pro pacienty a jejich rodiny*. Praha: Triton, 2003. ISBN 80-7254-375-X.
- [20] NĚMEC, J., ZAMRAZIL, V., NERADILOVÁ, M., VÁŇA, S.: *Nemoci štítné žlázy: rady nemocným*. Praha: Laguna, 1995. ISBN 80-85952-01-7.
- [21] PAVLÍK, J., JAROŠ, F., LOUČKA, M., VESELÝ, P.: *Aplikovaná statistika*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická, 2005. ISBN 80-7080-569-2.
- [22] *Testování hypotéz o podílech* [online]. [cit. 2023-04-13]. Dostupné z: <https://portal.mate-matickabiologie.cz/index.php?pg=aplikovana-analyza-klinickyh-a-biologickyh-dat--analyza-a-management-dat-pro-zdravotnicke-obory--testovani-hypotez-o-kvalitativ-nich-promennych--testovani-hypotez-o-podilech>

- [23] TRNĚNÁ, Z., HORČIČKA, L.: *Inkontinence a menopauza* [online]. 2011 [cit. 2023-04-10]. Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2011/01/05.pdf>
- [24] ZAMRAZIL, V.: *Hypothyreóza: Průvodce ošetřujícího lékaře*. Praha: Maxdorf, 2007. ISBN 978-80-7345-111-0.
- [25] ZAMRAZIL, V., ČEŘOVSKÁ, J.: *Jod a štítná žláza: Optimální přívod jodu a poruchy z jeho nedostatku*. Praha: Mladá fronta, 2014. ISBN 978-80-204-3302-2.

Příloha A

Online dotazník

** Povinné pole*

1. Jaké je Vaše pohlaví? *

Muž

Žena

2. Kolik je Vám let? *

Vaše odpověď

3. Jste v současné době *

Student

Pracující

Nezaměstnaný/á

Jiné: *uvedte*

4. V kolika letech Vám bylo zjištěno onemocnění štítné žlázy? *

Vaše odpověď

5. Jakou formou hypotyreózy trpíte? *

Autoimunitní formou (tzv. Hashimotova tyreoiditida)

Nevím

Jiné: *uvedte*

6. Jaký typ léku jste bral/a na začátku léčby? *

- Letrox
- Euthyrox
- Nevzpomínám si
- Jiné: *uvedte*

7. Jaký typ léku berete nyní? *

- Letrox
- Euthyrox
- Jiné: *uvedte*

8. Jakou dávku léku jste bral/a na začátku své léčby? *

Vaše odpověď

9. Jakou dávku léku berete nyní? *

Vaše odpověď

10. Jak často si zapomenete vzít lék v rámci měsíce? *

Vaše odpověď

11. Trpí Vaše matka stejným onemocněním štítné žlázy? *

- Ano
- Ne
- Nevím

12. Trpí Váš otec stejným onemocněním štítné žlázy? *

- Ano
- Ne
- Nevím

13. Objevilo se u Vás toto onemocnění bezprostředně po porodu? (Pokud jste muž, zatrhněte prosím automaticky třetí možnost.) *

- Ano
- Ne
- Porodem jsem si nikdy neprošel/neprošla

14. Prodělal/a jste operaci štítné žlázy? *

- Ano
- Ne

15. Byla Vám operativně odstraněna celá štítná žláza? *

- Ano
- Ne

16. Pokud jste alespoň na jednu ze dvou předchozích otázek odpověděl/a ano, v kolika letech jste podstoupil/a tento zákrok?

Vaše odpověď

17. Objevily se u Vás před zjištěním onemocnění štítné žlázy některé z těchto symptomů? *

- Padání vlasů
- Příbytek tělesné hmotnosti
- Úbytek tělesné hmotnosti
- Nadměrná únava
- Zimomřivost
- Nadměrné bušení srdce
- Změna menstruačního cyklu
- Sklony k úzkostem či depresi
- Jiné: *uvedte*

18. Objevily se u Vás po zjištění hypotyreózy a zahájení léčby některé z těchto symptomů? *

- Padání vlasů
- Příbytek tělesné hmotnosti
- Úbytek tělesné hmotnosti
- Nadměrná únava
- Zimomřivost
- Nadměrné bušení srdce
- Změna menstruačního cyklu
- Sklony k úzkostem či depresi
- Jiné: *uvedte*

19. Trpíte některým z těchto autoimunitních onemocnění? *

- Cukrovka
- Anémie (chudokrevnost)
- Celiakie
- Žádným
- Jiné: *uvedte*

20. Jsou Vaše stravovací návyky zdravé či spíše nezdravé? *

- Zdravé
- Nezdravé

21. Jste kuřák? *

- Ano
- Ne

22. Užíváte hormonální antikoncepci? *

- Ano
- Ne

23. Jak často do týdne se věnujete pohybovým aktivitám/sportu? *

- Nevěnuji se žádné pohybové aktivitě
- 1x – 2x týdně
- 3x – 4x týdně
- 5x – 6x týdně
- Každý den

24. Jak moc je pro Vás Vaše zaměstnání/studium stresující? (Pokud nepracujete či nestudujete, otázku prosím nevyplňujte.)

Vyberte ze škály od 1 do 5.

- 1 - není stresující
- 2 - zřídka stresující
- 3 - neutrální
- 4 - často stresující
- 5 - každý den stresující

- | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

25. Jak snášíte stresové situace? *

Vyberte ze škály od 1 do 5.

- 1 - velmi snadno
- 2 - snadno
- 3 - neutrálně
- 4 - obtížně
- 5 - velmi obtížně

- | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

26. Jste momentálně spokojený/á ve svém životě? *

- Ano
- Ne
- Nechci odpovídat

27. Jste typ člověka spíše introvertní či extrovertní? *

- Introvertní
- Extrovertní

28. Zkoušel/a jste k léčbě onemocnění štítné žlázy využít alternativní medicínu? *

- Ano
- Ne

Následující otázky se budou vztahovat k předchozí otázce. Pokud jste se tedy nikdy neléčil/a pomocí alternativní medicíny, můžete přejít k poslední otázce.

29. Pokud ano, jakou?

Vaše odpověď

30. Jak dlouho (v rámci let) jste se léčil/a (stále léčíte) pomocí alternativní medicíny (pokud jste se léčil/a pouze pár měsíců, napište 0 let)?

Vaše odpověď

31. Přestal/a jste brát léky na onemocnění štítné žlázy během léčby alternativní medicínou?

- Ano
- Ne

32. Došlo ke zlepšení Vašeho stavu?

- Ano, došlo ke zlepšení
- Ne, došlo ke zhoršení
- Nedošlo ke zlepšení ani zhoršení

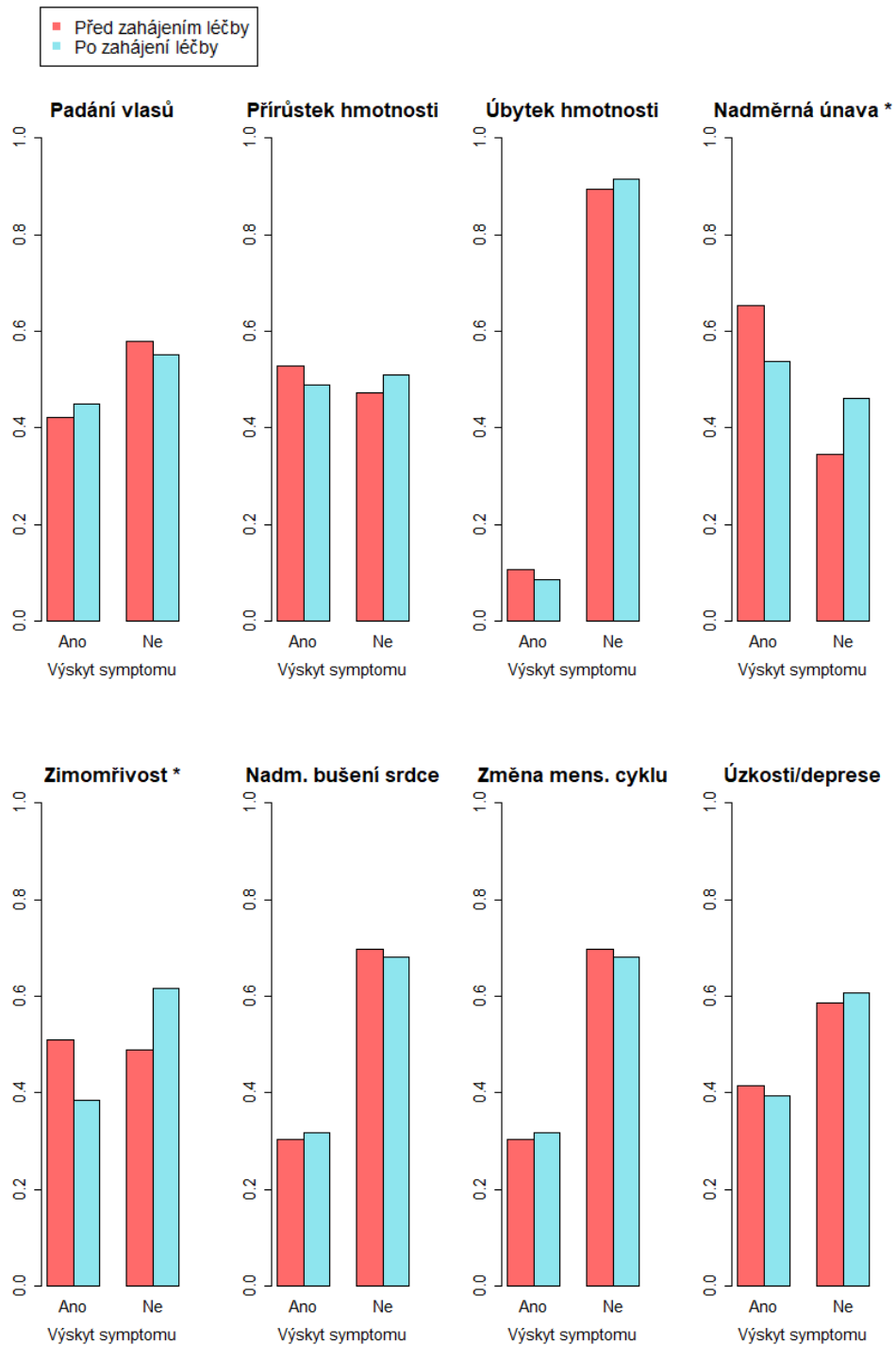
33. Na závěr jsem pro Vás připravila prostor, kde se můžete podělit o Váš vlastní příběh spojený s touto nemocí. Pokud se o něj dělit nechcete, samozřejmě nemusíte. Je to jen na Vás. Budu také moc ráda za každou připomínku, která Vás k tématu napadne. Děkuji.

Vaše odpověď

Příloha B

Relativní četnosti symptomů před a po zahájení léčby

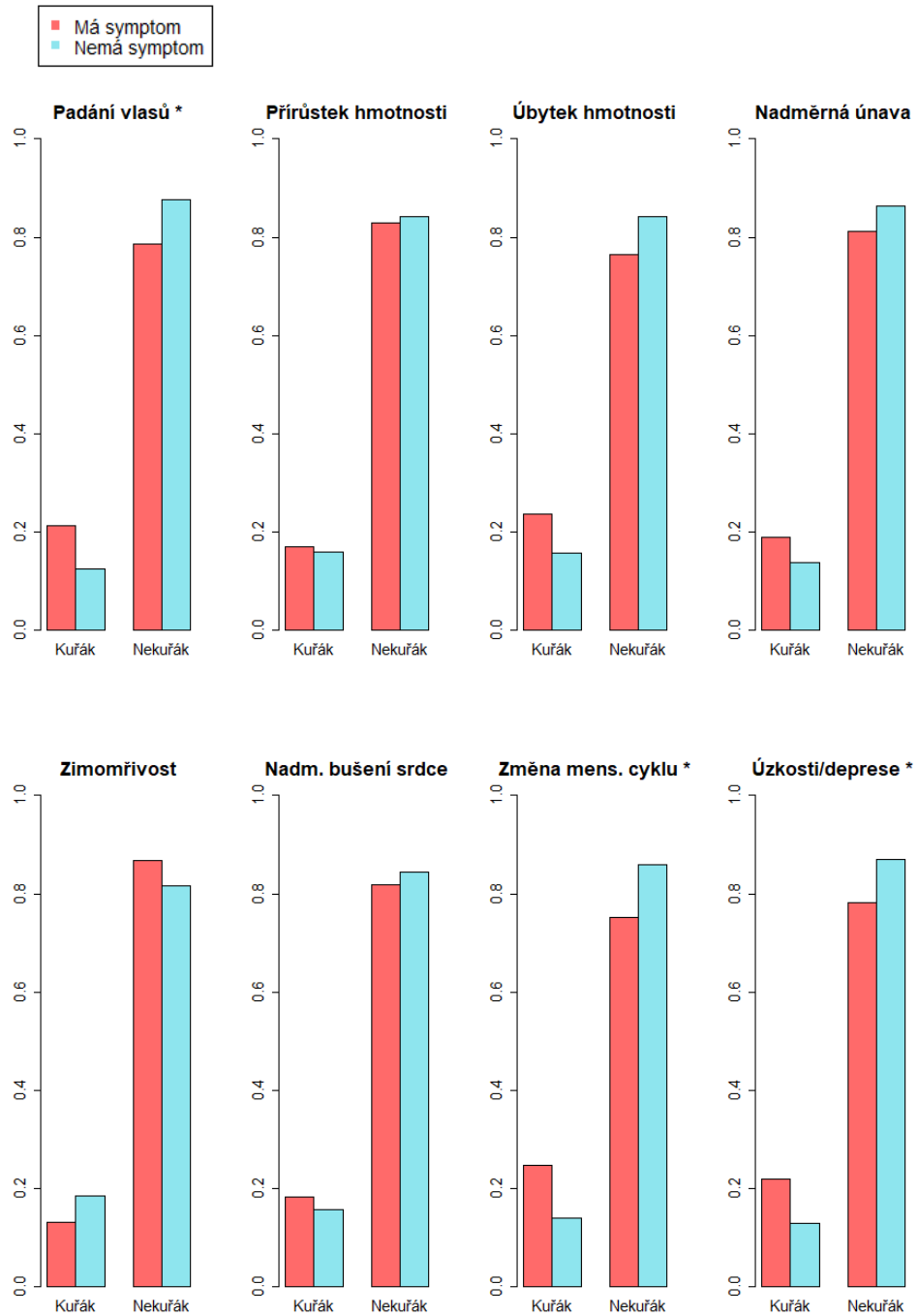
* *Signifikantní pokles četnosti daného symptomu vlivem zahájení léčby*



Příloha C

Relativní četnosti symptomů v souvislosti s kouřením

* Signifikantní nárůst četnosti daného symptomu vlivem kouření cigaret

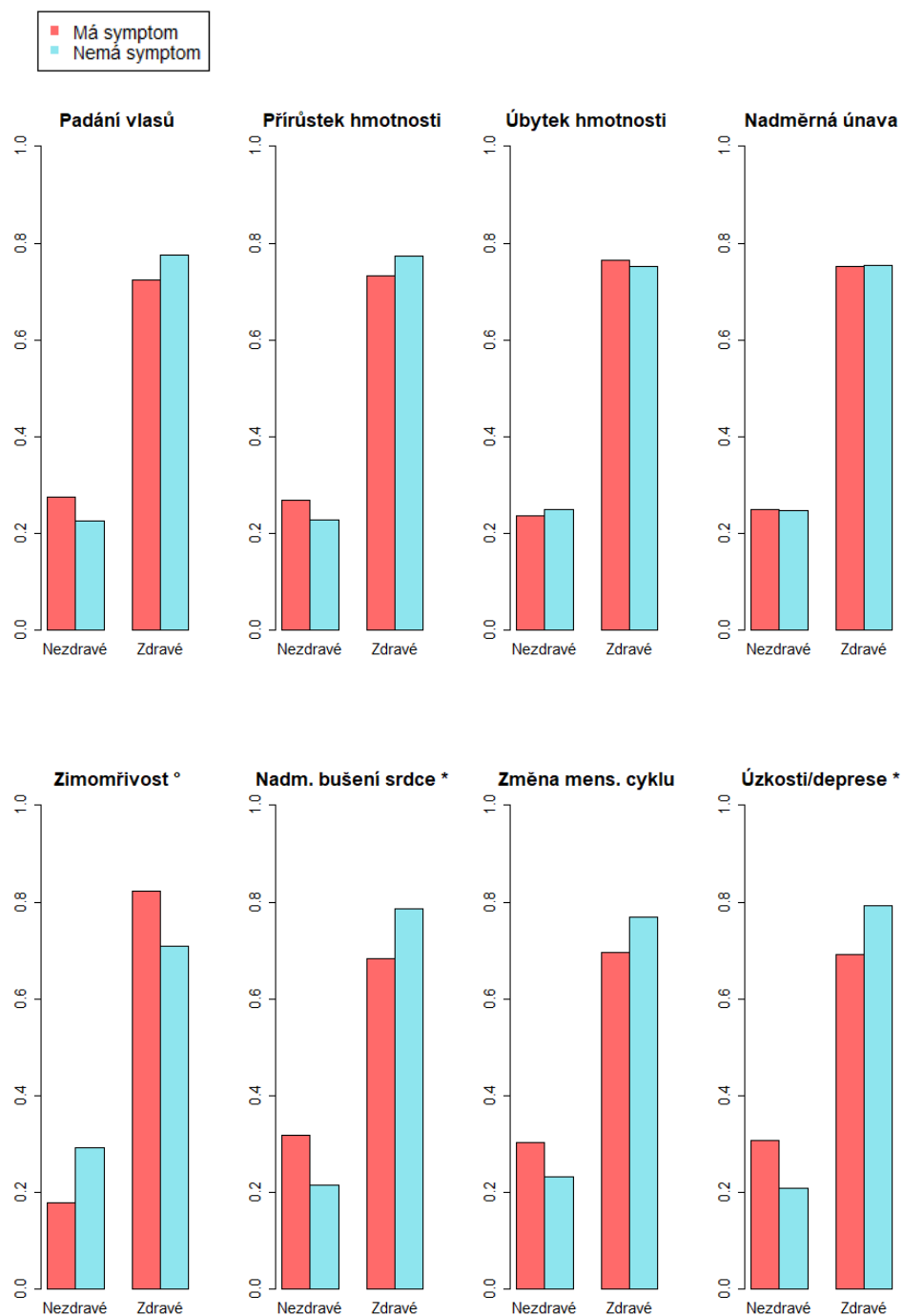


Příloha D

Relativní četnosti symptomů v souvislosti se stravováním

* *Signifikantní nárůst četnosti daného symptomu vlivem nezdravého stravování*

° *Signifikantní pokles četnosti daného symptomu vlivem nezdravého stravování*



Příloha E

Odhad pravděpodobnosti výskytu symptomu v závislosti na výši dávky tyreoidálních hormonů pro signifikantní výsledky logistické regrese

