

Hipotireoza i hipertireoza: promjene u metabolizmu i prehrana

Šimunić, Katarina

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:005339>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-15**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam

Katarina Šimunić

6950/N

**HIPOTIREOZA I HIPERTIREOZA: PROMJENE U
METABOLIZMU I PREHRANA**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Imunologija za nutricioniste

Mentor: Izv. prof. dr.sc. *Lidija Šver*

Zagreb, 2017.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam

Zavod za biokemijsko inženjerstvo
Laboratorij za biologiju i genetiku mikroorganizama

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

HIPOTIREOZA I HIPERTIREOZA: PROMJENE U METABOLIZMU I PREHRANA

Katarina Šimunić, 0058205406

Sažetak: Prevalencija endokrinih bolesti u današnje vrijeme sve je veća pa tako i poremećaji štitne žlijezde. Razlog pojave hipotireoze i hipertireoze su najčešće autoimune bolesti kao što su Hashimotov tireoiditis i Gravesova bolest. Kako štitnjača utječe na razna tkiva i organe, nastupanjem bolesti remete se metabolički putevi u tijelu. Dolazi do promjena u metabolizmu masti i sveukupnog lipidnog profila te do promjena u metabolizmu i homeostazi glukoze, a postoji i rizik od oboljenja od dijabetesa. Osim navdenog, hipo i hipertireoza uzrokuju hormonske promjene. Dio promjena u metabolizmu određeno je poremećenim lučenjem adiponektina, leptina, rezistina i inzulina. Osobe s dijagnozom hipotireoze najčešće su pretile, s povišenim ukupnim kolesterolom, LDL kolesterolom, smanjenim HDL-om i s povećanom vjerojatnosti za pojavu hipoglikemije. Suprotna slika karakterizira stanje hipertireoze gdje su ukupan i LDL kolesterol smanjeni, HDL može varirati, a osobe mogu biti u stanju hiperglikemije. Liječenje hipotireoze i hipertireoze prvenstveno se provodi primjerenim lijekovima, ali i prehrana može doprinijeti kontroli zdravlja. Određeni spojevi iz hrane mogu smanjiti biodostupnost joda na što treba pripaziti osobito u hipotireozi. Manjak pojedinih minerala kao što su selen, jod, cink, željezo te vitamina pridonosi slabijoj aktivnosti štitnjače. Potrebno je uvesti prehranu koja će osigurati prikladne količine makronutrijenata i mikronutrijenata kako bi se smanjili simptomi bolesti, pospješila pravilna funkcija metabolizma te postigla i održala poželjna tjelesna masa.

Ključne riječi: hipertireoza, hipotireoza, metabolizam, prehrana

Rad sadrži: 24 stranica, 1 slika, 0 tablica, 31 literaturnih navoda, 0 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: *Izv. prof. dr.sc. Lidija Šver*

Pomoć pri izradi: *Izv. prof. dr.sc. Lidija Šver*

Datum obrane: 17. srpnja 2017.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Biochemical Engineering
Laboratory for Laboratory for Biology and Microbial Genetics

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

HYPOTHYROIDISM AND HYPERTHYROIDISM: METABOLIC CHANGES AND NUTRITION

Katarina Šimunić, 0058205406

Abstract: The prevalence of endocrinological diseases is increasing and so are the thyroid disorders. Autoimmune diseases like Hashimoto's and Graves disease are the most common causes of the hypothyroidism and hyperthyroidism. Because the thyroid gland affects many tissues and organs, some metabolic pathways are modified during the disease. There is a change in fat metabolism and overall lipid profile, as well as changes in metabolism and glucose homeostasis, with higher risk of diabetes mellitus. Changes in hormonal secretion are present as well. Part of the changes include the secretion of adiponectin, leptin, resistin and insulin. Patients diagnosed with hypothyroidism are usually overweight with higher cholesterol levels and higher possibility of hypoglycemia, while those with hyperthyroidism mostly have lower cholesterol levels and episodes of hyperglycaemia. The therapy of thyroid disorders usually includes medications, but a proper nutrition can also contribute to the control of health. Certain food compounds may reduce the bioavailability of iodine, which should be especially observed in hypothyroidism. The deficiency of certain minerals such as selenium, iodine, zinc and iron as well as some vitamins are associated with weaker thyroid activity. It is necessary to introduce a diet that will provide appropriate amounts of macronutrients and micronutrients to reduce the symptoms of the disease, enhance the proper function of the metabolism and achieve and maintain the desired body weight.

Keywords: hyperthyroidism, hypothyroidism, metabolism, nutrition

Thesis contains: 24 pages, 1 figures, 0 tables, 31 references, 0 supplements

Original in: Croatian

Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: dr.sc. Lidija Šver, Associate Professor

Technical support and assistance: dr.sc. Lidija Šver, Associate Professor

Defence date: July 17th 2017

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. AKTIVNOST ŠTITNE ŽLIJEZDE	2
2.1.1. Autoimunosne bolesti štitnjače	3
2.1.2. Hipotireoza	6
2.2. POSLJEDICE HIPOTIREOZE I HIPERTIREOZE	6
2.2.1. Kardiovaskularni i hematopoetski sustav	7
2.2.2. Probavni sustav	7
2.2.3. Mokraćni sustav	7
2.2.3. Živčani sustav	7
2.2.4. Mišići i koštano tkivo	8
2.2.5. Endokrini sustav	8
2.3. LIJEČENJE	8
2.4. UTJECAJ HORMONA ŠTITNJAČE NA METABOLIZAM MASTI I LIPIDNI PROFIL	9
2.5. UTJECAJ HORMONA ŠTITNJAČE NA METABOLIZAM UGLJIKOHIDRATA I VEZA S DIJABETESOM	10
2.6. UTJECAJ HORMONA ŠTITNJAČE NA ADIPONEKTIN, LEPTIN, REZISTIN I INZULIN	12
2.7. UTJECAJ HORMONA ŠTITNJAČE NA SASTAV TIJELA I POTROŠNJU ENERGIJE	13
2.7.1. MALNUTRICIJA U HIPOTIREOZI I HIPERTIREOZI	14
2.7.2. Jod	15
2.7.3. Selen	16
2.7.4. Cink	16
2.7.5. Željezo	17
2.7.6. Vitamini	17
2.8. PREHRANA PRILAGOĐENA STANJU HIPOTIREOZE I HIPERTIREOZE	18
3. ZAKLJUČAK	21
4. LITERATURA	22

1. UVOD

Hipertireoza predstavlja stanje organizma u kojem dolazi do povećanog stvaranja i izlučivanja hormona štitnjače. Najčešćim uzrokom pojave hipertireoze smatra se Gravesova bolest, poznata i pod nazivom Basedowljeva bolest koja je u klasičnom obliku okarakterizirana hipertrofijom štitnjače (difuznom gušom). Nasuprot hipertireoze, hipotireozu karakterizira smanjeno stvaranje, lučenje i djelovanje hormona štitnjače.

Prema epidemiološkim istraživanjima provedenim u SAD-u prevalencija hipertireoze je otprilike 1,3 % dok je hipotireoza češća s prevalencijom od 4,9 % (Hage, 2011). U područjima s dostatnim unosom joda, obje bolesti pretežito zahvaćaju žensku populaciju, mogu biti i do nekoliko puta učestaliji u žena nego u muškaraca. Posebno su osjetljivi žene i muškarci starije dobi.

Hormoni štitnjače utječu gotovo na sve organe i tkiva. Ubrzavaju proces termogeneze i povećavaju potrošnju bazalnog metabolizma (BM) u hipertireozu tj. dolazi do stanja hipermetabolizma, dok je u stanju hipotireoze obrnuti slučaj tj. dolazi do usporavanja BM-a. Simptomi bolesti mogu varirati od vrlo blagih do teških oblika, a neki od simptoma su npr. poremećen rad srca, nemir, drhtanje ruku, nervoza, promjene tjelesne mase, krvnog tlaka, loša koncentracija, grčenje mišića, a u žena može doći i do poremećaja menstrualnog ciklusa. Na pojavu bolesti utječe osim genetičke predispozicije i okoliš npr. unos joda i stres te se zapravo smatra kako interakcija ova dva čimbenika uvjetuje indukciju bolesti.

Važnost regulacije hormona štitnjače vrlo je bitna jer u oboljelih osoba, neravnoteža ovih hormona povećava rizik za pojavu kardiovaskularnih bolesti, osteoporoze, dijabetesa te su prisutni problemi s postizanjem i održavanjem adekvatne tjelesne mase. Određeni nutrijenti prisutni u hrani mogu imati značajnu ulogu u kontroli hipertireoze i hipotireoze jer njihov nedostatak ili suvišak može potaknuti ili pojačati simptome bolesti.

Cilj ovog rada je proučiti i istražiti utjecaj nepravilnog lučenja hormona štitnjače na metabolizam te djelovanje komponenta unesenih hranom na metabolizam joda kao kritičnog elementa u poremećajima štitne žlijezde.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. AKTIVNOST ŠTITNE ŽLIJEZDE

Štitnjača je neparna žlijezda, nalazi se neposredno ispod grkljana, s objiju strana dušnika i ispred njega, a građena je od mnogo zatvorenih folikula koje su ispunjene koloidom. Folikuli su obloženi kubičnim epitelnim stanicama koje luče u unutrašnjost folikula. Glavni sastojak koloida je tireoglobulin (Tg), veliki glikoprotein koji u svojoj molekuli sadrži hormone štitnjače, a sintetiziraju ga i luče u folikule endoplazmatski retikulum i Golgijev aparat. Nakon što sekret dospije u folikule, hormoni štitnjače apsorbiraju se kroz folikularni epitel u krvi, a nakon toga dopijevaju u organizam. Osim uloge lučenja hormona štitnjače trijodtironina (T3) i tiroksina (T4), štitna žlijezda odgovorna je i za lučenje kalcitonina, hormona važnog u metabolizmu kalcija.

Za stvaranje hormona štitnjače potreban je jodid koji se prenosi u žljezdane stanice iz izvanstanične tekućine, a od tamo u folikule. Sposobnost hvatanja jodida posjeduju bazalne membrane stanica štitnjače što se naziva jodidna crpka. Kao što je spomenuto, Tg sadrži hormone štitnjače. Do nastanka hormona dolazi povezivanjem jodida s molekulama tirozina koje su prisutne u Tg-u. To povezivanje je moguće tek nakon što jodid prijeđe u svoj oksidirani oblik uz prisutnost enzima peroksidaze i vodikovog peroksida, dok enzim jodaza omogućuje povezivanje tirozina i jodida u kratkom vremenu. U prvom stupnju nastaje monojodtirozin, potom dijodtirozin i na kraju se više dijodtirozinskih ostataka udružuje međusobno i nastaje T4. Za razliku od toga, do nastanka T3 dolazi ukoliko se veže jedna molekula monojodtirozina s jednom molekulom dijodtirozina. Nakon sinteze hormoni štitnjače mogu biti pohranjeni u folikulima i do nekoliko mjeseci. Zbog toga se posljedice manjka hormona tireoidnih hormona, čak i ako potpuno zataji njihova sinteza, mogu zamijetiti tek nakon više mjeseci.

Prilikom oslobađanja T3 i T4 u krv, prvo mora doći do odvajanja od Tg-a. Stanice štitnjače sadrže na apikalnoj površini izdanke koji se pružaju u koloidnu šupljinu folikula, obavijaju male dijelove koloida i tvore pinocitozne mjehuriće. Do razgradnje Tg-a dolazi na način da se lizosomi stapaju s pinocitoznim mjehurićima i tvore probavne mjehuriće koji sadrže probavne enzime iz lizosoma. Jedan od tih enzima je proteinaza koja razgrađuje Tg i omogućuje oslobađanje hormona štitnjače. Nakon što su oslobođeni, T3 i T4 prolaze kroz bazalni dio stanice i odlaze u okolne kapilare. Pri ulasku u krv vežu se s bjelančevinama koje ih prenose do mjesta djelovanja, a pri ulasku u tkivne stanice se otpuste. Bjelančevine koje su glavni prenositelji su globulin, transtiretin i albumin. Zbog slabije veze T3 s bjelančevinama on se otpusti u stanice ranije. Kad uđu u stanicu opet se vežu s bjelančevinama i na taj način se pohranjuju u samoj stanici i iskorištavaju (Guyton, 1995).

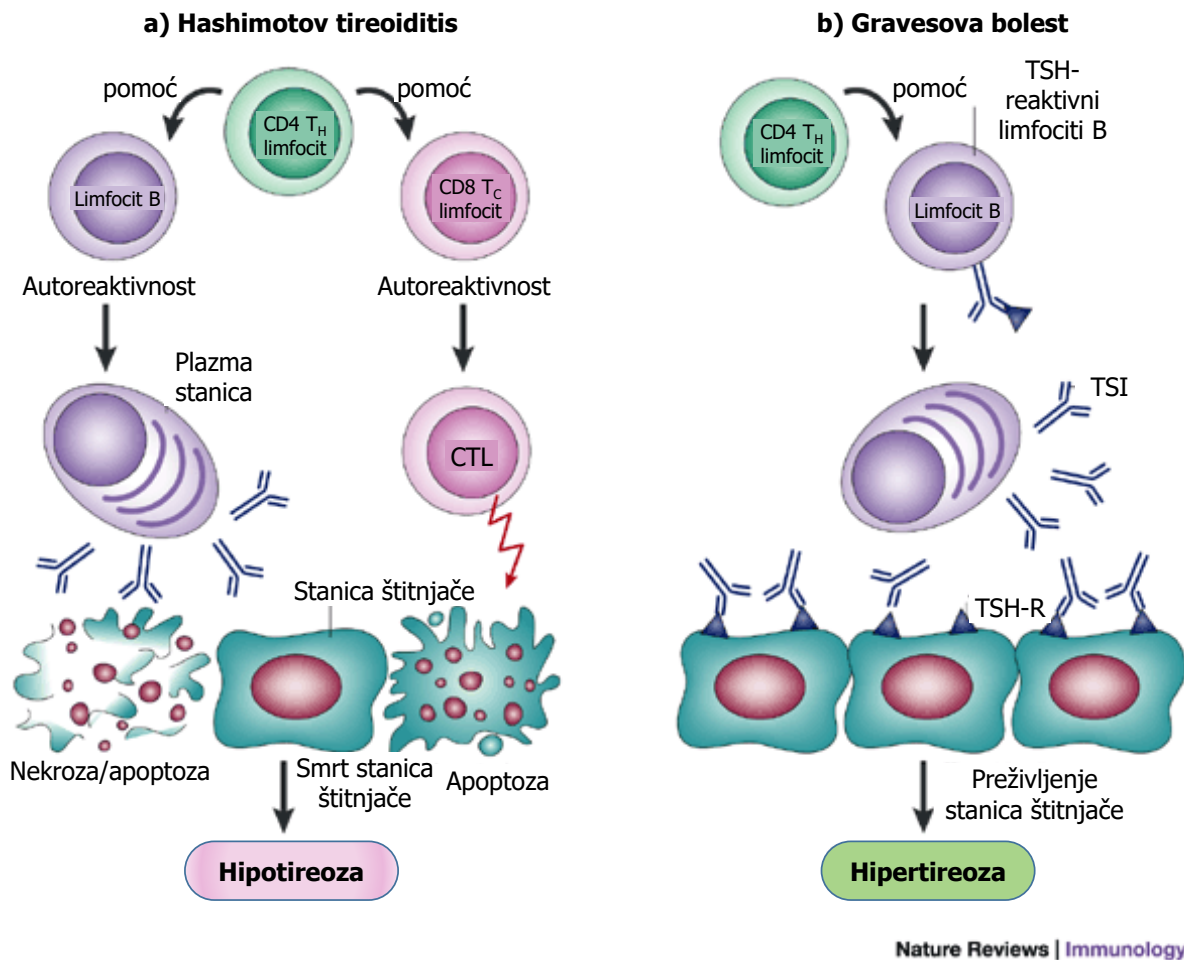
Najveću odgovornost u aktivnosti štitnjače posjeduje hipofiza koja ima ulogu izlučivanja tireotropina (engl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH). To je heterodimer koji je građen od α -podjedinice i β -podjedinice. β -podjedinica je dio koji je odgovoran za vezanje TSH za receptor. Stimulacijski učinak na oslobađanje TSH ima tireotropin oslobađajući hormon (engl. *thyrotropin-releasing hormone*, TRH), još poznat pod nazivom tireoliberin, a proizvodi se u hipotalamusu. TRH sudjeluje u procesu glikozilacije TSH koja je potrebna za pravilnu aktivnost hormona. Proizvodnja i izlučivanje TSH regulirana je i ovisno o razini hormona štitnjače T3 i T4. Nakon što je izlučen, TSH se veže na tireocite preko receptora i potiče lučenje hormona štitnjače iz tireocita. T4 ima znatno slabije djelovanje od T3, u tkivima se dejodira 5'dejodinazom u T3. Biološku aktivnost pokazuju samo slobodni trijodtironin i tiroksin (engl. *free triiodothyronine*, FT3) i (engl. *free tyroksin*, FT4). Oba hormona imaju inhibicijski učinak na sintezu TSH, a djeluju izravno, jer utječu na hipofizu vezujući se na nuklearni receptor i neizravno zbog utjecaja na sintezu i lučenje TRH tako što sintetiziraju inhibicijski protein (Solter, 2007). Inhibicijsko djelovanje na TSH pokazuju i somatostatin, dopamin i glukokortikoidi (Franceschi, 2014).

2.1.1. Autoimunosne bolesti štitnjače

Tireotoksikoza je kliničko stanje povećane serumske vrijednosti hormona štitnjače: FT3 i FT4, a hipertireoza je jedan od oblika tireotoksikoze. Osim Gravesove bolesti, koja je jedan od najčešćih autoimunosnih poremećaja, hipertireoza se može pojaviti i zbog Hashimotovog tireoiditisa, iako je taj oblik bolesti češće povezan s hipotireozom. Obje autoimunosne bolesti su organ-specifične i uzrokovane su djelovanjem autoreaktivnih limfocita koji napadaju vlastita tkiva i organe te dovode do njihova oštećenja. U bolesti dolazi do oblikovanja toksičnih čvorića koji rastu u štitnoj žlijezdi i luče hormone štitnjače. Za svrstavanje hipertireoze u autoimunosne poremećaje zaslužno je otkriće specifičnog tireoidnog stimulacijskog protutijela (TS-At) razreda IgG, podrazreda IgG₁ i IgG₄.

U serumu oboljelih osoba nalaze se povišene razine protutijela koja djeluju na tri glavna autoantigena: tireoidnu peroksidazu (TPOAt), tireoglobulin (TgAt) i na tireotropinski (TSH) receptor (TrAt). TrAt prisutna su u oko 80-90 % neliječenih bolesnika s hipertireozom, a u bolesnika s drugim bolestima štitnjače rijetko su prisutna (Kusić i sur., 2016). TrAt, koji imaju afinitet za vezanje za receptor za TSH (TSH-R), djeluju tako da istiskuju i inhibiraju vezanje TSH na receptor.

Točan mehanizam razvoja autoimunosnih bolesti još uvijek nije potpuno objašnjen, a pretpostavljeni mehanizam kojeg su opisali Stassi i De Maria (2002) prikazan je na Slici 1.



Slika 1. Mehanizmi koji dovode do a) hipotireoze uzrokovane Hashimotovim tireoiditisom b) hipertireoze uzrokovane Gravesovom bolešću. a) Tijekom Hashimotovog tireoiditisa, autoreaktivni pomoćnički CD4⁺ limfociti T pomažu u aktivaciji limfocita B i citotoksičnih CD8⁺ limfocita T na stanice štitnjače. Progresija bolesti vodi do smrti stanica štitnjače i hipotireoze. Pretpostavlja se da su i autoprotutijela i citotoksični limfociti T (CTL) specifični za stanice štitnjače su odgovorni za gubitak tireocita. b) U Gravesovoj bolesti, aktivirani CD4⁺ limfociti T induciraju limfocite B na lučenje tireoidna stimulirajuća protutijela (TSI) protiv receptora za tireoidni stimulirajući hormon (TSH-R) što dovodi do nekontrolirane proizvodnje hormona štitnjače i hipertireoze. Preuzeto: Stassi i De Maria, 2002.

Autoimunosti proces za koji se smatra da dovodi do pojave Gravesove bolesti je aktivacija tireoidnih specifičnih CD4⁺ limfocita T s naknadnim sudjelovanjem autoreaktivnih limfocita B koji proizvode protutijela (Stassi i De Maria, 2002). Glavna oznaka autoimunosti bolesti štitnjače je infiltracija limfocita unutar štitnjače koji onda prouzrokuju autoreaktivno djelovanje limfocita T i B. Također se proizvode citokini uključujući interleukin 2 (IL-2), interferon- γ , čimbenik tumorske nekroze (TNF), IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13 i IL-15. Za razliku od

Hashimotovog tireoiditisa kad je povećana ekspresija enzima kaspaza 3 i 8 i pozitivnih efektoru apoptoze, kod Gravesove bolesti stanice ne ulaze u apoptozu jer citokini IL-4 i IL-10 reguliraju ekspresiju protu-apoptotskih proteina koji onemogućavaju apoptozu (Iddah i Macharia, 2013). Kod prisutne hipertireoze, u tijelu je smanjen broj supresijskih limfocita T (T_S) specifičnih za antigen, što rezultira smanjenoj supresiji i povećanoj aktivnosti limfocita T_H , specifičnih za antigen štitnjače. Limfociti T_H imaju ulogu proizvodnje interferona- γ i stimuliraju limfocite B da proizvode protutijela (TS-At). Cirkulirajuća protutijela oponašaju djelovanje TSH, vežu se na TSH-R i na taj način uzrokuju povećanu sintezu i izlučivanje hormona iz štitnjače i tireoidnog antigena (Menconi i sur., 2014). Zajedničko djelovanje TS-At i interferona- γ uzrokuje stimulaciju limfocita T_H , a višak hormona štitnjače utječe na daljnje smanjenje aktivnosti T_S . U slučaju neliječenja, bolest potiče "samu sebe".

Osobe s dijagnozom supkliničke hipertireoze u serumu imaju vrlo nisku razinu tireotropina (TSH), ali su im koncentracije FT₄, ukupnog (engl. *total triiodothyronine*, TT₃) i/ili FT₃ u normalnim granicama. Iako su vrijednosti hormona štitnjače uredne, obično se nalaze na gornjoj granici normale referentnih vrijednosti, što je dovoljno da dovede do supresije TSH i potencijalnih učinaka na tkivo (Kusić i sur., 2016).

Hashimotov tireoiditis ili kronični autoimuni tireoiditis najčešće se javlja u osoba s haplotipovima HLA-DR3, -DR4, -DR5 i HLA-B8, bolest potiče upalu i dovodi do proizvodnje autoprotutijela. Prezentacija antigena predstavlja početak razvoja autoimunosti na koju odgovaraju CD4⁺ limfociti T povećanjem ekspresije molekula II razreda glavnog sustava tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC II). Pretpostavlja se kako ovaj događaj uzrokuje povećanje autoreaktivnih limfocita T i karakteristične upalne odgovore te daljnjim razvojem bolesti tireociti ulaze u apoptozu što u konačnici rezultira hipotireozom. Potpora ovoj pretpostavki je uočena povećana ekspresija receptora smrti CD95, koji pripada obitelji TNF-receptora, a odgovoran za prijenos signala za apoptozu stanice, i njegovog liganda CD95L u tkivu štitnjače kod Hashimotovog tireoiditisa u usporedbi s njihovim normalnim razinama (Iddah i Macharia, 2013). Limfociti T dovode do oslobađanja citokina koji onda potiču limfocite B na stvaranje protutijela. Molekule MHC II nisu izražene na površini normalnih tireocita, ali su prisutne na stanicama osoba s Hashimotovim tireoiditisom pa se zbog toga smatra kako pojava molekula MHC II predstavlja početak razvoja bolesti. Kao i kod Gravesove bolesti, poremećaji supresijske funkcije limfocita imaju značajnu ulogu u razvoju bolesti. Citokini koje izlučuju limfociti T_H interferiraju s funkcijom limfocita T_S . Pretpostavlja se kako određene genetske razlike u proizvodnji citokina uzrokuju poremećene imunoregulacije, druga moguća objašnjenja supresorskog učinka obuhvaćaju idiopatsko djelovanje između receptora za limfocite T, izravnu citotoksičnost i sekreciju antigen-specifičnih supresorskih čimbenika.

Limfociti B proizvode različita protutijela, a sastav teških i lakih lanaca protutijela na TgAt i TPOAt upućuje na poliklonski odgovor (Franceschi, 2014).

2.1.2. Hipotireoza

Najčešći uzroci hipotireoze su: prisutnost bolesti autoimunosne prirode (Hashimotovog tireoiditisa), korištenje antitireoidnih lijekova, endemski nedostatak joda, oštećenja štitnjače operacijom, poremećeno izlučivanje TSH-a, oštećenja hipotalamusa i hipofize, ali i liječenje hipertireoze radioaktivnim jodom vrlo često može uzrokovati hipotireozu. Moguća je pojava zbog periferne rezistencije na hormone štitnjače, ali taj slučaj je rijedak. Hashimotov tireoiditis je kronična autoimunosna upala štitnjače nastala zbog poremećaja imunskog sustava uz gensku predispoziciju, a rezultat je uništavanje tkiva štitnjače. Primarna hipotireoza prisutna je u većini slučajeva bolesti i posljedica je bolesti štitnjače koja ne proizvodi normalne količine hormona. Hipotireoza može biti i sekundarna, a uzrokovana je poremećajima hipofize i hipotalamusa. Hipofizna hipotireoza javlja se zbog smanjenog lučenja TSH-a ili zbog promjene njegove strukture usred poremećene glikozilacije. Hipotalamična hipotireoza posljedica je poremećenog stvaranja ili transporta TRH-a do hipofize. U stanju hipotireoze zbog gubitka funkcionalnog tkiva dolazi do smanjene sinteze hormona štitnjače pa hipofiza odgovara povećanim stvaranjem TSH-a koji povećava sintezu tireoglobulina što može dovesti do povećanja štitnjače. Kod dijagnoze bolest se prepoznaje zbog smanjene razine T4 i povišene razine TSH-a. Razina T3 nije nužno snižena i do značajnog poremećaja koncentracije dolazi tek u težim oblicima bolesti. Supklinička hipotireoza definira se kao stanje blagog do umjerenog povišenja vrijednosti TSH dok su vrijednosti FT4 normalne. U zadnje vrijeme puno se pažnje posvećuje istraživanju supkliničkog stanja jer je vrlo učestalo i procjenjuje se da u SAD-u oko 10% stanovništva starije dobi ima različito povećan TSH. Nažalost, poremećaj u oboljelih često nije uočen na vrijeme (Solter, 2007).

2.2. POSLJEDICE HIPOTIREOZE I HIPERTIREOZE

Prisutstvo hipertireoze i hipotireoze ima značajne posljedice na fizičko i psihičko stanje oboljelih osoba te se odražava i modificira rad pojedinih organa i organskih sustava: kardiovaskularnog sustava, dišnog, hematopoetskog, probavnog, živčanog i mišićnog sustava, endokrinog sustava. Utječe na rad bubrega i na koštano tkivo te na sveukupni metabolizam tijela.

2.2.1. Kardiovaskularni i hematopoetski sustav

Hormoni štitnjače imaju razne učinke na kardiovaskularni sustav. Razlog tome je hipermetabolizam i prekomjerno oslobađanje topline iz organizma u hipertireozi. Srčana eejkcija je povećana, pojačana je prokrvljenost i brži protok krvi što može uzrokovati šumove u srcu, povećano srce, povećani udarni volumen i frekvenciju srca. U slučaju neliječenja bolesti sistolički tlak je često povišen, a dijastolički snižen, a vrlo često su prisutni i poremećaji srčanog ritma (atrijska fibrilacija). Što se tiče hematopoetskog sustava, zbog povećane oksigenacije perifernog tkiva, povećana je masa eritrocita i povećan je volumen plazme što uzrokuje snižene koncentracije hemoglobina. Za hipotireozu karakteristično je stanje smanjenog udarnog volumena i frekvencije. Minutni volumen i protok krvi su također smanjeni. Ukupna masa eritrocita je smanjena kao i razina željeza, vitamina B₁₂ i folata (Solter, 2007).

2.2.2. Probavni sustav

Stanje hipermetabolizma uzrokuje smanjenje tjelesne mase unatoč povećanom apetitu bolesnika. Pojačan je motilitet crijeva pa se javljaju trbušni grčevi, a mogu biti prisutni i bolovi u trbuhu, mučnina i povraćanje. U osoba s hipotireozom moguće su mučnine i povraćanje te konstipacija jer je pražnjenje crijeva usporeno, dolazi i do nakupljanja vode u tijelu.

2.2.3. Mokraćni sustav

Na mokraćni sustav hipertireoza se odražava ubrzanjem protoka krvi kroz bubrege, povećana je glomerularna filtracija, tubularna reapsorpcija i sekrecijski kapacitet bubrega. Uglavnom su učinci vrlo blagi te se mokraćni sustav znatno ne oštećuje. Hipotireoza ima suprotne učinke. Ukupni volumen tjelesnih tekućina je povećan, limfna cirkulacija je smanjena, a propusnost krvnih žila je povećana.

2.2.3. Živčani sustav

Poremećaji živčanog sustava su vrlo karakteristični u oboljelih osoba s poremećajima štitnjače i treba im posvetiti posebnu pažnju. Osobe su često nervozne, umorne, osjećaju se iscrpljeno, emocionalno su nestabilne, imaju poteškoće sa spavanjem, u težim slučajevima hipertireoze može doći i do manično-depresivnog sindroma te paranoidne reakcije, a općenito je izražen nemir. Bolesnici s hipotireozom vrlo često imaju simptome mentalne disfunkcije te dolazi do određenog stupnja cerebrovaskularne hipoksije. Smanjene su im intelektualne sposobnosti, tromi su i teže pamte te je prisutna anksioznost (Solter, 2007).

2.2.4. Mišići i koštano tkivo

U oboljelih od hipertireoze je vrlo česta miopatija tj. slabi mišićna snaga, mogućnost kontrakcije mišića i relaksacija je kraća, u pojedinih osoba može se javiti teški oblik hipokalemije. Što se tiče koštanog tkiva, hormoni štitnjače utječu na trabekularnu i kortikalnu kost. Zbog povećanog djelovanja hormona štitnjače kalcij u serumu može biti povećan (javlja se umjerena hiperkalcemija) kao i djelovanje osteokalcina te se u tom slučaju kosti ubrzano pregrađuju. Također su snižene vrijednosti 1,25-dihidroksi-kolekalciferola (Kusić i sur., 2016). Ovakvo stanje organizma dovodi do demineralizacije i gubitka koštane mase, što za posljedicu ima osteoporozu i povećan rizik od prijeloma. Hipotireoidne osobe pate od ukočenosti zglobova, slabosti, mišićna kontrakcija i opuštanje su zakašnjeli pa su osobe usporene (Solter, 2007).

2.2.5. Endokrini sustav

Hipertireoza u žena može uzrokovati poremećaje menstrualnog ciklusa, a ponekad i amenoreju. U muškaraca je moguća oligospermija i poremećaji morfologije i pokretljivosti spermija (Kusić i sur., 2016). Općenito, plodnost je smanjena, a ukoliko dođe do trudnoće povećan je rizik od spontanog pobačaja. U hipotireozu izlučivanje hormona rasta je smanjeno te je, kao i u hipertireoze, moguća pojava amenoreje, a menstruacije mogu biti nepravilne i obilne u žena dok postoji mogućnost pojave impotencije u muškaraca. Postoji i rizik od razvitka insuficijencije nadbubrežnih žlijezda kao odgovor na stres (Solter, 2007).

2.3. LIJEČENJE

Oboljeli od hipertireoze liječenje obično započinju antitireoidnim lijekovima koji djeluju na način da: (i) sprječavaju stvaranje hormona štitnjače npr. tionamidi, (ii) blokiraju ulazak joda u štitnjaču (perklorat) te (iii) blokiraju izlučivanje hormona štitnjače (litij). Rezultat uspješne terapije je uspostavljanje fiziološke kontrole osi hipotalamus – hipofiza nad funkcijom štitnjače, pri tome je izlučivanje TSH-a normalno. Vrlo često je i liječenje s radioaktivnim jodom I-131 koje uzrokuje uništenje samih stanica štitnjače. Također se preporučuje visokokalorična dijeta s dodacima vitamina i kalija. Cilj liječenja hipotireoze je postići potpunu kliničku remisiju uključujući i odsutnost nespecifičnih smetnji npr. umora te normalizirati, odnosno optimizirati laboratorijske pokazatelje – TSH, T4 i FT4. Pri tome optimalne i normalne vrijednosti TSH-a nisu nužno iste (Solter, 2007).

2.4. UTJECAJ HORMONA ŠTITNJAČE NA METABOLIZAM MASTI I LIPIDNI PROFIL

Promjene uzrokovane hipertireozom i hipotireozom odražavaju se na metabolizam masti zbog uloge i utjecaja tireoidnih hormona na aktivnost enzima koji sudjeluju u metabolizmu masti. Naime hormoni štitnjače stimuliraju i lipogenezu i lipolizu (Langen i sur., 2016).

Za prijenos kolesterola i triglicerida odgovorni su lipoproteini, makromolekule kuglastog oblika koje su građene od različitih apolipoproteina. Podijeljeni su prema gustoći na hilomikrone, lipoproteine vrlo niske gustoće (engl. *very low-density lipoprotein*, VLDL), niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*, LDL), lipoproteine srednje gustoće (engl. *intermediate-density lipoprotein*, IDL) i visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*, HDL). HDL se još dijeli na HDL₂ i na HDL₃. Za hidrolizu HDL₂ u HDL₃ odgovorna je hepatička lipaza (HL) (Pavković, 2003). Lipoproteini koji su bogati trigliceridima ulaze u plazmu iz crijeva, u obliku tvorbe zvane hilomikron ili ulaze kao endogeni VLDL koji je sintetiziran iz glukoze ili dijelova slobodnih masnih kiselina iz jetre. Formirani VLDL zatim odlazi u jetru gdje se katabolizira do LDL-a. Enzim lipoprotein lipaza (LPL) ima ulogu u delipidizaciji pristiglih hilomikrona i VLDL kolesterola u IDL koji uz slobodni kolesterol i fosfolipide prelaze u HDL kolesterol. HDL kolesterol, poznat kao "dobri kolesterol" ima ulogu u prijenosu kolesterola iz tkiva u jetru. Nakon što kolesterol dospije u jetru, lecitin-kolesterol aciltransferaza (engl. *lecithin-cholesterol acyltransferase*, LCAT) ga esterificira, a zatim ga prijenosni protein estera kolesterola (engl. *cholesterylester transfer protein*, CETP) prenosi od HDL-a do serumskih triglicerida, VLDL-a i LDL-a. Pokazalo se da hormoni štitnjače utječu na CETP, na HL i na gen odgovoran za ekspresiju receptora za LDL (Laclaustra i sur., 2015).

Hormoni štitnjače stimuliraju jetrenu sintezu kolesterola tako što potiču enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduktazu da katalizira pretvorbu HMG-CoA u mevalonat, a količina kolesterola koji će se sintetizirati ovisi o unutarstaničnom kolesterolu u endoplazmatskom retikulumu (Duntas, 2002).

Razine LDL i HDL kolesterola te triglicerida plazme su snižene u prisutnoj hipertireozii dok su u stanju hipotireoze povišene. Istraživanja su pokazala kako T3 utječe na razine LDL kolesterola regulirajući broj receptora za LDL (Abdel-Gayoum, 2014). Promotorna regija za LDL receptor sadrži mjesto na koje se može vezati trijodtironin. Ukoliko se veže T3 dolazi do promjene gena odgovornog za ekspresiju LDL receptora jer T3 regulira protein koji veže regulacijski element kolesterola 2 (engl. *sterol regulatory element-binding protein 2*, SREBP 2) ključan za ekspresiju LDL receptora.

U stanju hipotireoze, dislipidemija se javlja u većine osoba. Proučavanje lipidnog profila pokazalo je povećane razine LDL kolesterola dok su HDL i trigliceridi bili ili povišeni ili u

normalnim granicama (Spadafranca i sur., 2015). Najčešće je prisutna hiperkolesterolemija, a nešto rjeđe hiperkolesterolemija uz hipertrigliceridemiju. Slučajevi gdje su razine lipida u normalnim granicama su vrlo rijetki i čine otprilike 8,5 % (Duntas i Brenta, 2012). Uzrok navedenom stanju je smanjena biosinteza i razgradnja lipoproteina uz usporene procese katabolizma. Smanjeni broj receptora za LDL dovodi do nakupljanja LDL-a koji cirkuliraju u plazmi i skloniji su oksidaciji, najvjerojatnije zbog smanjenja razine paraoksonaze 1 (PON 1) koja štiti od oksidacije. Aktivnost lipoprotein lipaze i hepatičke lipaze također je smanjena kao i aktivnost CETP-a. Zbog promjena djelovanja navedenih enzima, lipoproteini su povećani i to pretežito VLDL i IDL. Iz opisanog stanja koje nastupa usred hipotireoze, povezanost hipotireoze i kardiovaskularnih bolesti je vrlo česta.

Hipertireoza uzrokuje povećanu sintezu, ali i veće razlaganje lipida zbog prevladavajućih kataboličkih reakcija. Kolesterol se u plazmi oboljelih nalazi u niskim granicama. Takovom stanju može biti uzrok i/ili potpora i gubitak na težini te malnutricija (Duntas i Brenta, 2012). Visoki unos kolesterola u stanici uzrokuje njegovu povećanu sekreciju u žučne soli te dolazi do stanja hipolipidemije koje je uočeno u bolesnika. Također se pokazalo kako je LDL kolesterol isto kao i u stanju hipotireoze, iako u vrlo niskim količinama, znatno skloniji oksidaciji nego u zdrave populacije. U konačnici ovakvo stanje rezultira smanjenju razine ukupnog kolesterola i LDL kolesterola. Razina HDL kolesterola u oboljelih može ostati nepromijenjena, ali u nekih osoba može se javiti smanjenje njegove koncentracije.

2.5. UTJECAJ HORMONA ŠTITNJAČE NA METABOLIZAM UGLJIKOHIDRATA I VEZA S DIJABETESOM

Diabetes mellitus i poremećaji rada štitnjače jedni su od najčešćih endokrinih bolesti, a prisutnost oboljenja od obje bolesti istovremeno, primijećena je kod jednog dijela bolesnika tj. oboljenje od bolesti štitnjače pridonosi poremećaju homeostaze glukoze i lučenja inzulina od strane gušterače i obrnuto (Chaker i sur., 2016). U žena oboljelih od dijabetesa tipa 1 prevalencija poremećaja štitne žlijezde je najveća, dok je u muškaraca oboljelih od dijabetesa tipa 2 najmanja. Općenito se može reći da su dosadašnja istraživanja pokazala učestaliju prisutnost bolesti štitnjače u osoba koje boluju od dijabetesa tipa 1 nego u onih s dijabetesom tipa 2. U skladu s time pozitivne razine TPO protutijela izmjerene su u osoba s dijabetesom te se njihova prisutnost povezuje s povećanim rizikom za razvoj kliničke i supkliničke hipotireoze. Pojedina istraživanja izmjerila su i pozitivne razine TG-a u osoba s dijabetesom tipa 1 (Hage i sur., 2011).

Hipertireoza je popraćena povećanom sekrecijom inzulina te potiče hiperglikemiju. Problem predstavlja skraćeni poluživot inzulina u tijelu do kojeg dolazi zbog ubrzanih procesa degradacija u stanju hipertireoze i povećanog oslobađanja neaktivnih prekursora inzulina. Mehanizam reakcija kojim se objašnjava nastupanje navedenog stanja je povećana apsorpcija glukoze u crijevima koja je rezultat povišenih razina hormona štitnjače. Povišena razina hormona štitnjače potiče i proces glukoneogeneze u jetri te perifernu rezistenciju na inzulin što se dovodi u vezu s pojavom intolerancije na glukozu (Duntas i sur., 2011). Naime, hormoni štitnjače potiču povećanje koncentracije glavnog prenositelja glukoze u jetru (engl. *glucose transporter 2*, GLUT 2), što je uzrok povećane razine glukoze u jetri, a time i povećanog metabolizma glukoze. Pojedina istraživanja izmjerila su niske razine glukoze u krvi (hipoglikemiju) u osoba s hipotireozom, a kao jedan od mogućih uzroka javljanja hipoglikemije smatra se slabija apsorpcija glukoze u crijevima probavnog sustava što je suprotan mehanizam uspoređujući s hipertireozom (Khan i sur., 2017). U stanju hipotireoze u jetri je smanjenja razina odvijanja reakcija glukoneogeneze pa su i potrebe za inzulinom smanjenje. Dosadašnja istraživanja zabilježila su češće epizode hipoglikemije u osoba s dijabetesom tipa 1 kod kojih je kasnije došlo do poremećaja u radu štitne žlijezde u usporedbi s osobama oboljelih od dijabetesa tipa 1 u kojih se poremećaj štitne žlijezde nije javio.

U stanju hipertireoze došlo je do pojave inzulinske rezistencije i smanjenja osjetljivosti na inzulin.

Za očekivati je suprotan učinak u stanju hipotireoze, međutim kod manjka hormona štitnjače također je došlo do istih poremećaja. Uzrok pojave inzulinske rezistencije najvjerojatnije je oslabljena mogućnost iskorištenja glukoze u perifernim tkivima koju stimulira inzulin. Važno je napomenuti kako su rezultati dosadašnjih istraživanja provedenih u cilju otkrivanja veze hipotireoze i hipertireoze sa šećernom bolesti bili vrlo različiti pa čak i kontradiktorni. Nedavno objavljen rad na ovu temu (Chaker i sur., 2016) pokazao je prisutnost veze između povećanog rizika od pojave dijabetesa i povišene razine TSH-a. U skladu s time veza između povišene sekrecija inzulina i povišene razine slobodnog trijodtironina uočena je u osoba s predijabetesom.

U osoba s predijabetesom svako udvostručenje TSH razine pokazalo je i veći rizik za razvoj dijabetesa i prijelaz iz stanja predijabetesa u stanje dijabetesa. Iako se stanje hipertireoze povezuje s inzulinskom rezistencijom, rezultati novijih istraživanja pokazali su zaštitničku ulogu povišenih razina hormona štitnjače na razvitak dijabetesa. Uzrok može biti promijenjeno djelovanje nekih drugih mehanizama kao odgovor na povišene razine hormona štitnjače (poboljšano djelovanje β -stanica i povećana sekrecija inzulina) (Chaker i sur., 2016).

2.6. UTJECAJ HORMONA ŠTITNJAČE NA ADIPONEKTIN, LEPTIN, REZISTIN I INZULIN

Proučavanjem utjecaja hormona štitnjače na metabolizam masti, ugljikohidrata i promjenu tjelesne mase uočene su i određene promjene izlučivanja i djelovanja pojedinih hormona, prvenstveno adiponektina, leptina i grelina. Na temelju dosadašnjih istraživanja smatra se kako su poremećaji metabolizma uzrokovani promjenama interakcija između hormona štitnjače i adipocitokina osobito adiponektina, ali i rezistina i leptina. Adiponektin je nedavno opisan hormon, proizvodi ga i luči masno (adipozno) tkivo. Osim lučenja raznovrsnih hormona, adipozno tkivo izlučuje citokine i faktore rasta. Općenito adipozno tkivo dijelimo na bijelo i smeđe, a sastoji se od više vrsta stanica: adipocita, imunskih stanica i fibroblasta. Adipocitokinima se pripisuje uloga sudjelovanja u mnogim metaboličkim poremećajima kao što su dijabetes tipa 2, hipertenzija i ostale kardiovaskularne bolesti. Adiponektin se u najvećoj koncentraciji nalazi u plazmi gdje cirkulira tijelom te je uključen u razne protu-upalne i protu-aterogene procese. Također se povezuje s povećanom razinom procesa termogeneze i oksidacije lipida kao i s osjetljivošću tkiva na inzulin (Yu i sur., 2006). Smanjene razine adiponektina nalaze se u pretilih, osoba s dijabetesom i prisutnom inzulinskom rezistencijom. U osoba s hipertireozom, u dosad provedenim istraživanjima adiponektin je bio u znatno većoj koncentraciji za razliku od zdrave populacije. Kako se kod hipertireoze javlja inzulinska rezistencija, a adiponektinu se pripisuju protu-dijabetička svojstva i pozitivan utjecaj na inzulinsku osjetljivost, povećane razine se objašnjavaju, za sada, kao odgovor organizma na inzulinsku rezistenciju. Suprotni rezultati dobiveni su prilikom istraživanja razine adiponektina u stanju hipotireoze. U ovom slučaju koncentracije su bile smanjenje (Chen i sur., 2016). Primijećena je i negativna korelacija adiponektina s indeksom tjelesne mase (ITM), ukupnim kolesterolom i trigliceridima plazme. Povećana razina adiponektina uočena je kod povećane oksidacije masnih kiselina. Navedeni rezultati povezuju se s promjenama metabolizma masti i ugljikohidrata koji posljedično modificiraju djelovanje adiponektina (Yu i sur., 2006).

Leptin je hormon kojeg luče adipocitne stanice. Jedne od njegovih najvažnijih uloga su regulacija trošenja energije i održavanje tjelesne mase smanjenjem osjeta gladi. Način na koji to obavlja smatra se da je njegov pozitivan utjecaj na perifernu osjetljivost na inzulin i njegovo djelovanje na beta-stanice gušterače. Koncentracije leptina u serumu proporcionalne su ITM-u (Chen i sur., 2016). U skladu s time, u osoba s hipotireozom izmjerene razine leptina su povišene do 30 % u usporedbi s zdravom populacijom, dok su u oboljelih od hipertireoze razine leptina smanjene (Kawicka i Regulska-Ilow, 2015). Problem kod prevelike količine leptina u

tijelu je pojava rezistencije na leptin. Smatra se kako su razine leptina u određenoj mjeri ovisne o TSH-u jer postoji TSH receptor na adipocitima koji se stimulira (Chen i sur., 2016).

Nasuprot adiponektinu i leptinu koji imaju pozitivan utjecaj na inzulinsku osjetljivost, polipeptid rezistin djeluje na način da pridonosi inzulinskoj rezistenciji. Izlučuje se iz adipoznog tkiva i iz pojedinih makrofaga, a njegov utjecaj na organizam u stanjima hipertireoze i hipotireoze još se uvijek istražuje. Za sada su rezultati istraživanja provedenih s ciljem određivanja veze rezistina i hormona štitnjače pokazali povišene razine rezistina u serumu i u stanju hipertireoze i u stanju hipotireoze (Chen i sur., 2016). Smatra se kako povišene razine rezistina potiču stanje inzulinske rezistencije, dijabetes tipa 2 i kardiovaskularne bolesti. Razvoju stanja dijabetesa pridonosi i grelin tako što djeluje na smanjenje lučenja adiponektina. U stanju hipertireoze, koncentracija grelina je smanjena unatoč tome što prevladavaju reakcije katabolizma te se očekivalo povišenje njegove koncentracije. Međutim, čini se kako je koncentracija grelina kod poremećenog rada štitnjače ovisna o inzulinskoj rezistenciji u većoj mjeri nego o unosu hrane i potrošnji energije (Haga i sur., 2011). Hipertireoza je popraćena povišenim razinama inzulina i inzulinskom rezistencijom pa dolazi do inhibicije lučenja grelina. U pojedinim istraživanjima uočeno je kako grelin uzrokuje povećanje razine FT4 u tijelu i smanjenje TSH-a pa i inhibiciju stvaranja hormona štitnjače (Ruchala i sur., 2013). Kao mogući uzrok takvom djelovanju grelina navodi se odgovor tijela na poremećeno lučenje FT4. Nasuprot hipertireozu u stanju hipotireoze mjerenjem razine grelina su bile povišene ili u jednakoj količini kao i u zdravoj populaciji. Variranje rezultata prilikom istraživanja i razine grelina u pojedinim osoba mogu se javiti kao odgovor na promjene tjelesne mase, vrijeme prisutnosti poremećaja i težinu poremećaja te zbog različitih metoda mjerenja.

2.7. UTJECAJ HORMONA ŠTITNJAČE NA SASTAV TIJELA I POTROŠNJU ENERGIJE

Uloga hormona štitnjače u određivanju potrošnje energije, apetita i unosa hrane poznata je već neko vrijeme. Mjerenje kompozicije tijela kod poremećaja lučenja i rada hormona potrebna je kako bi se izbjegla ili izliječila malapsorpcija, pretilost, gladovanje organizma i kaheksija. Osobe u stanju hipertireoze najčešće prati veliki gubitak tjelesne mase, dok su u hipotireozu oboljeli većim dijelom pretili. Nutritivni status tijela najčešće se može procijeniti tijekom mjerenja ITM-a, debljine kožnih nabora, opsega struka i/ili bokova te analizom biokemijskih parametara. Neke od metoda za analizu sastava tijela su mjerenje bioelektričnom impedancijom i kvantitativnom digitalnom radiografijom. U muškaraca koji boluju od hipertireoze ukupno masno tkivo u tijelu bilo je najniže, a najveći postotak masnog tkiva zabilježen je u žena oboljelih od hipotireoze. U skladu s time mjerenjem postotka nemasne

tjelesne mase u hipotireozi rezultati su pokazali značajno niži udio nego u zdravoj populaciji. Analiza potrošnje energije tijekom mirovanja (engl. *resting energy expenditure*, REE) može poslužiti kao parametar za određivanje aktivnosti hormona štitnjače. Smanjenje REE-a u stanju hipotireoze jedan je glavnih uzročnika povećanja tjelesne mase, a povećanje REE-a u hipertireozi pridonosi gubitku tjelesne mase. Važna uloga štitne žlijezde u regulaciji metabolizma energije je takva da je odgovorna za otprilike 30 % potrošnje u stanju mirovanja. Povećanje REE-a uzrokovanog povišenom razinom hormona štitnjače dovodi organizam u stanje gdje je smanjena dostupnost energije koja je pohranjena u masnom tkivu. Ukoliko dođe do kronične neravnoteže između potrošnje energije i unosa, rezultat je povećanje ili smanjenje masnih stanica. Razlog dobitka na tjelesnoj masi u hipotireozi je usporavanje procesa termogeneze i općenito sveukupnog metabolizma, a često je popraćeno s pojavom konstipacije. Nasuprot tome, problem kod hipertireoze je česta pojava dijareje. Blaži poremećaji javljaju se već u supkliničkom obliku bolesti. Jedan od važnih pokazatelja razine TSH-a je ITM zbog uočene veze s pretilošću. Naime prilikom prekomjernog unosa energije tj. prehranom kojom se unosi od 2000 do 4000 kcal na dan, razina aktivnosti T3 se udvostručila, dok utjecaj na T4 nije zabilježen. Također treba napomenuti da je povećanje aktivnosti T3 bilo neovisno s obzirom na makronutrijent koji se konzumira. Istraživanja su pokazala da je umjereno povećanje slobodnog T3 prouzročilo povećanje potrošnje energije u osoba. Zbog navedenog utjecaja hormona štitnjače na metabolizam, potrebno je osobama s prisutnim poremećajem rada štitne žlijezde, osim terapijom lijekovima, osigurati i prilagođenu prehranu (Kawicka i Regulska-İlow, 2015).

2.7.1. MALNUTRICIJA U HIPOTIREOZI I HIPERTIREOZI

Bolesti štitne žlijezde mogu biti uzrokovane ili dodatno podržane neadekvatnom prehranom tj. nedostatkom ili pretjeranim unosom određenih nutrijenata. Do sada se nedostatan unos selena, cinka, željeza i ponajprije joda povezuje s poremećajima rada štitne žlijezde i hormona koje luči. Osim navedenih primijećen je nedostatak određenih proteina, vitamina A, C, B₆, B₅ i B₁ te od minerala nedostatak fosfora, magnezija, olova, natrija i kroma (Kamička i Regulska-İlow, 2015). U pojedinim istraživanjima uočeno je povećanje fosfata i kalcija u serumu u osoba s hipertireozom što se dovodi u vezu s pretpostavkom da hormoni štitnjače stimuliraju resorpciju kosti (Abdel-Gayoum, 2014).

2.7.2. Jod

Jod je esencijalan nutrijent za ljudski organizam i prvenstveno je potreban za normalan rad štitnjače i njenih hormona. Ovisno o regiji prebivanja, ali i prisutnosti određenih bolesti, unos joda znatno varira među populacijama i pojedincima. U zemljama u kojima se sol ne jodira poremećaji štitnjače su znatno učestaliji, a posebno ugrožene populacije su trudnice, adolescenti i mala djeca. Osim što neadekvatan unos joda može uzrokovati gušavost, moguća su i razna druga oštećenja kao npr. ireverzibilno oštećenje mozga fetusa i novorođenčadi, psihomotorna oštećenja, smanjena reprodukcija i smanjene intelektualne sposobnosti. Pojedina istraživanja došla su do rezultata kako nedovoljan unos joda uzrokuje značajno smanjenje kvocijenta inteligencije (Kawicka i Regulska-Ilow, 2015). Ukoliko je nedostatak joda kratkotrajan, tireoglobulin djeluje kao odličan pufer jer skladišti hormone štitnjače i jod. U kroničnom nedostatku dolazi do povećanja termogeneze, a zbog povećanog lučenja TSH-a omjer sadržaja joda u štitnjači i serumu je nekoliko puta veći nego u uvjetima kada je opskrba dobra.

Stimulacija štitnjače TSH-om uzrokuje povećanje, a inhibicija TSH-a uzrokuje smanjen prijenos joda. Za transport joda u štitnjaču potrebna je energija, a ovisi i o razini prisutnog kalija. Proučavanjem metabolizma joda ustanovljeno je kako se Na^+ i I^- zajednički transportiraju u stanicu. U osoba s hipertireozom gradijent koncentracije joda u štitnoj žlijezdi može biti i do sto puta veći nego u serumu, a kako je štitnjača stimulirana TSH-om tako se povećava i transmembranski prijenos joda dok je u hipotireozu mehanizam suprotan (Solter, 2007).

Jod se najčešće unosi u obliku jodida, a u potpunosti se apsorbira i to najvećim djelom u tankom crijevu. Biodostupnost joda najveća je ukoliko je u obliku jodida ili ako je vezan s proteinima. Nakon ulaska u krvotok nakuplja se u štitnjači ili se izlučuje bubrezima iz tijela van, a otprilike jedna petina joda ostaje u štitnjači. Određeni čimbenici utječu limitirajuće na apsorpciju joda kao što su glukozidi koji u svojoj strukturi posjeduju sumpor, a nalazimo ih u kupusnjačama (brokula, prokulice, kelj, kupus, rotkvica, koraba, hren...), također hemaglutinin iz leguminoza (grah, grašak, soja), polifenoli prisutni u voću, kikirikiju i crvenom kupusu, cijanogeni glikozidi iz badema, nitrati, floridi, kalcij, magnezij, željezo, kobalt i mangan koji se većinom unose vodom. Do inhibicijskog djelovanja spomenutih spojeva dolazi jer se blokira formiranje tiroksina iz tirozina.

Za jod, kao najvažniji nutrijent koji određuje poremećaje štitnjače, obavezan je njegov primjeren unos. Preporučeni unos joda varira, a ovisi o tjelesnoj masi, starosnoj dobi, spolu, tjelesnoj aktivnosti i zdravstvenom stanju. U hipotireozu, zbog smanjenih razina T3 i T4, preporučuje se povećanje njegovog unosa. Općenito, količina potrebnog joda na dan za zdravu

osobu otprilike iznosi 150 µg, oko 15 µg se nalazi u tijelu odrasle osobe, a potrebe se povećavaju u posebnim stanjima kao što su trudnoća i razdoblje dojenja kad je preporučan unos do 200 µg/dan. Podnošljiva gornja granica unosa joda za odrasle iznosi 1100 µg/dan (Gardner i sur., 1988). Najznačajniji prehrambeni izvori joda su morske životinje, ribe i školjkaši, a u puno manjoj koncentraciji nalazi se i u mlijeku, mliječnim proizvodima, jajima te soli ukoliko je jodirana. Potrebno je istaknuti kako se znatne količine soli unose konzumacijom gotovih jela, polugotovih jela, konzerviranom hranom i pekarskim proizvodima (Duraković i sur., 2017).

2.7.3. Selen

Nedostatna razina selena kod poremećaja rada štitnjače često se javlja nakon dugotrajnog hranjenja parenteralnom prehranom, uz prisutstvo bolesti fenilketonurije ili je rezultat nepravilne prehrane. U zdravih osoba štitna žlijezda održava dostatne količine selena u serumu i u stanjima kada je unos selena nedovoljan. Nakon unosa selen se apsorbira u probavnom traktu i odlazi u jetru gdje se veže na glikoproteine i formiraju se selenoglikoproteini koji cirkuliraju tijelom i dopijevaju do perifernih tkiva (Leo i sur., 2016). Značajni poremećaji metabolizma hormona štitnjače nastupaju ako su razine selena dugoročno i u znatnoj količini nedostatne. Dolazi do inhibicije sinteze i smanjuje se aktivnost jodotironin dejodinaze koja je odgovorna za konverziju tiroksina u metabolički aktivnije oblike. Isto tako izmjerena je povećana razina aktivnosti TSH-a u serumu kod nedostatka selena. Prehrana s adekvatnim unosom selena potiče sintezu i metabolizam hormona štitnjače te predstavlja zaštitu štitnoj žlijezdi od prevelikih količina joda (Kawicka i Regulska-Ilow, 2015). Hrana kojom se može osigurati dostatan unos selena je povrće, meso, mliječni proizvodi i orašasti plodovi. Potrebno je napomenuti kako previsoki unos selena nije preporučljiv jer se dovodi u vezu s povećanim rizikom od dijabetesa tipa 2 i nekim vrstama karcinoma (Harris, 2012).

2.7.4. Cink

Cink je još jedan mineral potreban za pravilnu funkciju štitnjače. Kofaktor je enzima dejodinaze koja vrši pretvorbu T4 u T3. Nedovoljan unos cinka uzrokuje smanjenu stopu metabolizma i smanjenu aktivnost štitne žlijezde. Pokazalo se njegovo pozitivno djelovanje na aktivnost T3 hormona ukoliko se unosi u preporučenim količinama, a u stanju nedostatka smanjena je sinteza T3 (Kawicka i Regulska-Ilow, 2015).

2.7.5. Željezo

Stanje anemije zabilježeno je u više od polovice oboljelih od hipotireoze pa je potrebno obratiti pažnju na adekvatan unos ovog minerala. Razlog važnosti željeza je taj što nedostatak uzrokuje smanjenu sintezu hormona štitnjače usred manje aktivnosti hema (Kawicka i Regulska-Ilow, 2015). Željezo je također dio enzima tireoid peroksidaze koja je dio metabolizma hormona štitnjače. Osim što smanjuje sintezu hormona, nedostatak uzrokuje povišenje TSH-a u plazmi, smanjuje aktivnost peroksidaze i potiče povećanje štitnjače (Duraković i sur., 2017).

2.7.6. Vitamini

Nedostatak vitamina D, vitamina skupine B i vitamina prisutnih u antioksidacijskim reakcijama zabilježena je kod poremećaja štitnjače. Smatra se kako je oksidacijski stres jedan od bitnih faktora u razvoju bolesti, a nedovoljan unos antioksidanata, što je izrazito prisutno s obzirom na današnju prehranu, dovodi do oksidacijskog stresa kao i poremećaja homeostaze metabolizma. Između ostalih negativnih posljedica slobodnih radikala na stanice i tkiva, istaknuti treba nepovoljan učinak na rad i oštećenje štitnjače. Povećana razina oksidacijskih reakcija u tijelu povećava nastajanje slobodnih radikala što u konačnici dovodi do lipidne peroksidacije staničnih membrana. U plazmi hipertireoidnih osoba primijećeno je da su prisutne veće razine lipidnih peroksida. Što se tiče vitamina A za sada se pretpostavlja kako nedostatak može utjecati na smanjeno iskorištenje joda koje uzrokuje smanjeno stvaranje i lučenje hormona štitnjače. Dokazano je da prehrana siromašna vitaminom A utječe na vezu hipofize i štitne žlijezde, a ako je istovremeno prisutan i manjak joda oboljenje od hipotireoze je značajno više uspoređujući pojavu bolesti samo ako je nedostatan unos joda. Osobe u kojih su se oba nutrijenta nedovoljno unosila zapažene su i povišene razine TSH-a zbog većeg lučenja te povećanje štitnjače. Povoljan utjecaj vitamina A na rjeđu pojavu poremećaja štitnjače, posebno gušavosti, uočen je prilikom dodatne suplementacije.

Veza vitamina D i autoimunih tireoidnih bolesti poznata je već neko vrijeme i manjak vitamina D učestalo je prisutan u oboljelih. Njegov adekvatan unos bitan je kako bi se očuvalo zdravlje kostiju, posebno kako bi se smanjio rizik od osteoporoze, jer vitamin D sudjeluje u homeostazi minerala važnih za njihovu pravilnu funkciju i metabolizam. Zbog poremećaja štitnjače, smanjuje se aktivnost paratireoidnog hormona (PTH) pa je njegova uloga proizvodnje aktivnog oblika vitamina D reducirana (Kawicka i Regulska-Ilow, 2015). U hipotireozu PTH vrijednosti u serumu su povišene pa može doći do rezistencije na hormon. U oba slučaja bolesti, hipotireozu i hipertireozu, vitamin D je bio u nižim koncentracijama nego u zdrave populacije. Smanjene

razine vitamina D vrlo su vjerojatno posljedica poremećene apsorpcije u probavnom traktu te, kao što je spomenuto, manje pretvorbe u aktivni oblik pa se preporučuje osigurati potrebne količine kalcija i vitamina D kako ne bi došlo do pogoršanja i većih komplikacija. Izvori vitamina D iz hrane su masna riba, jaja i mlijeko (obogaćeno vitaminom D), ali naravno sinteza vitamina D i količina u tijelu većinom ovisi o izloženosti tijela suncu (Harris, 2012).

2.8. PREHRANA PRILAGOĐENA STANJU HIPOTIREOZE I HIPERTIREOZE

Poremećaji štitnjače zbog utjecaja na razne segmente metabolizma i promjene homeostaze tijela trebali bi biti popraćeni i prilagođenom prehranom koja potpomaže liječenje lijekovima te smanjuje simptome bolesti, sprječava pretilost ili pothranjenost te malnutriciju. U blažim slučajevima hipotireoze postoji mogućnost zaobilaska terapije hormonima i regulacija bolesti prehranom, a ako nema uspjeha, onda je cilj uz prikladnu prehranu smanjiti doze hormonske terapije. Potpora nutrijentima osiguranih prehranom ima zadaću održavanja pravilnog rada štitnjače kako bi se u tijelu mogle proizvesti normalne količine hormona štitnjače i kako bi pretvorba T4 u T3 u tkivima bila uspješna. Kod bolesti štitnjače autoimune prirode, uvođenje primjerene prehrane preporučuje se nakon što se razine hormona štitnjače normaliziraju.

Usporeni metabolizam u hipotireozu usred smanjene razine hormona štitnjače, uzrokuje pohranu većeg dijela energije u masno tkivo što vodi do pretilosti. Iz ovog razloga važno je da je prehrana dobro uravnotežena, a istovremeno pridonosi gubitku na tjelesnoj masi, ukoliko je prisutna povećana tjelesna masa, ali se ne smije drastično reducirati energetska unos kako se usporena stopa metabolizma ne bi dodatno smanjila. Ako je osoba u normalnom rasponu tjelesne mase, prehrana treba osigurati zadržavanje takvog stanja. Pri planiranju adekvatne prehrane važno je uzeti u obzir goitrogene koji interferiraju s lijekovima i sprječavaju apsorpciju, a nalazimo ih u pojedinim namirnicama. Korištenjem lijekova za hipotireozu primijećeno je da željezo ima inhibicijsko djelovanje na apsorpciju lijeka levotiroksina, isti učinak na lijek pokazao se i kod visokog unosa vlakana, vegetarijanske dijeta i preparata s aluminijem. Kao što je spomenuto, potrebno je ograničiti unos hrane koja sadrži goitrogene jer oni dovode do poremećenog metabolizma joda, djeluju izravno na štitnjaču i inhibiraju sintezu hormona štitnjače što je osobito važno u bolesnika koji već imaju premali dnevni unos joda. Spojevi koji pokazuju ovakvo inhibicijsko djelovanje dijele se na cijanogene i flavonoide koji su prisutni u biljkama. Treba napomenuti da štetni spojevi nastaju tek razgradnjom glukozinolata i cijanogenih spojeva što obavljaju enzimi mirozinaza i tioglukozidaza koji su prisutni u istoj biljci, ali se aktiviraju tek nakon oštećenja biljnog tkiva. Izotiocijanati, izoflavoni (genistein i daidzein), tiocijanati, oksazolidini, nitrati, koji su produkti razgradnje, nalaze se

pretežito u biljkama porodice krstašica, a uzrokuju smanjeno iskorištenje i pohranu joda od strane štitne žlijezde, inhibiraju prijenos i ugradnju joda u tireoglobulin, čime se povećava lučenje TSH-a (Duraković i sur., 2017). Od škrobnog povrća krumpir i kukuruz sadrže cijanogene glikozide te luk i češnjak sadrže n-propil disulfid koji također imaju goitrogeno djelovanje pa isto inhibiraju iskorištavanje joda u tijelu i interferiraju s metabolizmom tireoglobulina. Sjemenje nekih vrsta grahorica (*Lathyrus cicera* i *L. clymenum*) isto tako predstavlja izvor znatnih goitrogenih spojeva kao i proso (Živković, 2002). Iz skupine flavonoida važno je istaknuti kvercetin. Prisutan je u voću i povrću (jabuke, luk, čaj, bobičasto voće) i djeluje inhibitorno na gen štitne žlijezde ograničavanjem ekspresije i njezine funkcije. Također inhibira vezanje jodida na tireoglobulin, inhibira TPO i ometa metabolizam hormona štitnjače (Giuliani i sur., 2014). U pojedinim slučajevima kao što su stres, nastao zbog mehaničkog oštećenja ili UV zračenja, može doći do povišenja koncentracije glukozinolata. Sličan slučaj je zapažen prilikom usitnjavanja hrane kad se povećava razina produkata glukozinolata u povrću (Klapec, 2010). Potpuno izbacivanje navedene hrane iz svakodnevne prehrane nije potrebno niti se preporučuje jer pridonose unosu važnih vitamina i minerala, iako treba ograničiti njihovu konzumaciju. Smanjenje goitrogene aktivnosti može se postići npr. kuhanjem. Preporučuje se i ne konzumirati hranu s visokim udjelom joda istovremeno s hranom koja sadrži goitrogene kako bi apsorpcija i iskorištenje joda bili što bolji i veći (Kawicka i Regulska-Ilow, 2015).

Soja je u zadnje vrijeme postala izuzetno popularna namirnica, posebno među vegetarijancima ali i ostaloj populaciji. Izvor je raznih nutrijenata i svrstana je u namirnicu visoke nutritivne gustoće. Sadrži proteine, polinezasićene masne kiseline, oligosaharide, polisaharide, saponine i izoflavone. Ipak, potrebno je pripaziti na njen unos jer je zapaženo negativno djelovanje pojedinih komponenta na štitnu žlijezdu i na smanjenu apsorpciju levotiroksina. Naime, soja sadrži genistein koji isto kao i hormoni štitnjače, veže molekulu joda iz TPO-a tj. konkurira hormonima štitnjače za jod, a može i inhibirati aktivnost TPO-a (Duraković i sur., 2017). Primijećena je povećana mogućnost pojave hipotireoze kod zdrave novorođenčadi pri dugotrajnom visokom svakodnevnom unosu soje kao i pogoršanje poremećaja u žena sa supkliničkom hipotireozom, ali potrebno je provesti dodatna istraživanja (Sathyapalan i sur., 2011).

Glavni cilj prehrane u stanju hipertireoze je postizanje i onda zadržavanje poželjne tj. normalne tjelesne mase jer su bolesnici najčešće pothranjeni zbog hipermetabolizma. Posebno se preporuča obratiti pozornost na dostatan unos proteina zbog prevladavajućih kataboličkih reakcija. Osim što se gubi nemasna tjelesna masa, značajan je gubitak i masnog tkiva što je pretežito rezultat povećane stope lipolize. Preveliki gubitak masnog tkiva i nedovoljan unos

masti uzrokuju ozbiljne hormonske poremećaje, narušava se imunosni sustav i apsorpcija vitamina topivih u mastima. Optimalan unos vitamina je potreban kako bi se što više povećao unos antioksidansa te spriječio oksidativni stres koji negativno utječe na štitnjaču. Uz primjerenu prehranu, tjelesna aktivnost također doprinosi pravilnom radu štitnjače stimulirajući proizvodnju hormona štitnjače, osjetljivost tkiva na njih i smanjuje stres koji interferira formiranju aktivnog oblika T3 (ANA, 2010).

3. ZAKLJUČAK

Hipotireoza i hipertireoza jedne su od najčešćih endokrinih bolesti i potrebno im je posvetiti prikladnu pažnju zbog njihovog utjecaja na razne metaboličke puteve u tijelu. Preveliko stvaranje i lučenje hormona štitnjače oznaka je stanja hipertireoze dok je smanjeno stvaranje i lučenje karakteristika hipotireoze. Na većinu metaboličkih reakcija navedeni poremećaji pokazuju suprotno djelovanje pa je potreban prikladan i različit pristup i liječenje. Djelovanje štitnjače odražava se i na lučenje hormona koji sudjeluju u održavanju energetske ravnoteže tijela, u ovom području potrebno je provesti dodatna istraživanja jer točan način regulacije još nije potpuno utvrđen. Prehrana primjerena poremećajima štitnjače i neravnoteži hormona treba pridonijeti povratku organizma u normalno stanje i spriječiti, koliko je moguće, pojavu dodatnih bolesti i komplikacija. Nutrijenti na koje pritom treba obratiti pozornost su proteini, prikladan unos i izvori masti i ugljikohidrata, jod, selen, cink, željezo i vitamin D. Potrebno je voditi računa o goitrogenim komponentama koje su uglavnom prisutne u kupusnjačama, one smanjuju apsorpciju joda, uzrokuju poremećaje pri njegovom metabolizmu i smanjuju količinu proizvedenih hormona štitnjače. Jod je kritičan element kod prisutne hipotireoze jer je organizam ionako u stanju nedostatka pa dodatno smanjenje biodostupnosti podržava bolest. Redukcija tjelesne mase najčešće je potrebna kod hipotireoidnog stanja, dok je kod hipertireoidnog potrebno povećati tjelesnu masu.

4. LITERATURA

Abdel-Gayoum A. A. (2014) Dyslipidemia and serum mineral profile in patients with thyroid disorders. *Saudi Medical Journal* **35**: 1469 – 1476.

ANA (2010) Nutrition Digest. ANA-American Nutrition Association, <<http://americannutritionassociation.org/newsletter/hypothyroidism>> Pristupljeno 23.06.2017.

Chaker L., Lightart S., Korevaar T. I. M., Hofman A., Franco O. H., Peeters R. P., Denhan A. (2016) Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *BMC Medicine* **14**: 150.

Chen Y., Wu X., Wu R., Sun X., Yang B., Wang Y., Xu Y. (2016) Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Scientific Reports* **6**: 26174.

Duntas L. H. (2002) Thyroid disease and lipids. *Thyroid* **12**: 287 – 293.

Duntas L. H., Brenta G. (2012) The effect of thyroid disorders in lipid levels and metabolism. *Medical Clinics of North America* **96**: 269 – 281.

Duntas L. H., Orgiazzi J., Brabant G. (2011) The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* **75**: 1-9.

Duraković D., Jašić M., Avdić A. (2017) Utjecaj unosa joda sa soli i goitrogena iz hrane na poremećaj funkcije štitne žlijezde. *Hrana u zdravlju i bolesti: znanstveno-stručni časopis za nutricionizam i dijetetiku* **6**: 15 – 21.

Franceschi D. (2014) Dijagnoza i terapija hipotireoze. Diplomski rad, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, str 1-8.

Gardner D. F., Centor R. M., Utiger R. D. (1988) Effects of low dose oral iodide supplementation on thyroid function in normal men. *Clinical Endocrinology* **28**: 283 – 288.

Giuliani C., Bucci I., Di Santo S., Rossi C., Grassadonia A., Piantelli M., Monaco F., Napolitano G. (2014) The flavonoid quercetin inhibits thyroid-restricted genes expression and thyroid function. *Food and Chemical Toxicology* **66**: 23 – 29.

Guyton A. C. (1995) Fiziologija čovjeka i mehanizmi bolesti, 5. izd., Medicinska naklada. str. 526 – 545.

Hage M., Zantout M. S., Azar S. T. (2011) Thyroid disorders and diabetes mellitus. *Journal of Thyroid Research* **2011**: 7 str.

Harris C. (2012) Thyroid Disease and Diet — Nutrition Plays a Part in Maintaining Thyroid Health Today's Dietitian Magazine, The Magazine for Nutritional Professionals, Vol. 14 No. 7 P. 40 <<http://www.todaysdietitian.com/newarchives/070112p40.shtml>> Pristupljeno 23.06.2017.

- Iddah M. A., Macharia B. M. (2013) Autoimmune thyroid disorders. *ISRN Endocrinology* **2013**: 9 str.
- Kawicka A., Regulska-Ilow B. (2015) Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* **69**: 80 – 90.
- Khan M. U., Kumar D., Ahmed K. (2017) Frequency thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes seen at Dow University Hospital, Karachi, Pakistan. *Rawal Medical Journal* **42**: 52 – 55.
- Klapec T. (2010) Prirodni toksini. U: *Kemijske i fizikalne opasnosti u hrani*, 1. izd., Hengl B., ur., Hrvatska agencija za hranu, Osijek. str. 16 – 17.
- Kusić Z., Bedeković V., Bence-Žigman Z., Bogović Crnčić T., Bonefačić B., Dabelić N., Dumić M., Đelmiš J., Franceschi M., Gladić-Nenadić V., et al. (2016) Hipertireoza, Medicinska naklada. str 1 – 19 i 76 – 76.
- Laclaustra M., Hurtado-Roca Y., Sendin M., Leon M., Ledesma M., Andreas E., Fernandez-Ortiz A., Guallar E., Ordovas J. M., Casasnovas J. A. (2015) Lower-normal TSH is associated with better metabolic risk factors: A cross-section study on Spanish men. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **25**: 1095 – 1103.
- Langen V. L., Niiranen T. J., Puukka P., Sundvall J., Jula A. M. (2016) Association of thyroid-stimulating hormone with lipid concentrations: an 11-year longitudinal study. *Clinical Endocrinology* **86**: 120 – 127.
- Leo M., Bartalena L., Rotondo Dottore G., Piantanida E., Premoli P., Ionni I., Di Cera M., Masiello E., Sassi L., Tanda M. L., et al. (2016) Effects of selenium on short-term control of hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole: results of a randomized clinical trial. *Journal of Endocrinological Investigation* **40**: 281 – 287.
- Menconi F., Marcocci C., Marinò M. (2014) Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmunity Reviews* **13**: 398 – 402.
- Pavković P. (2003) Osobitosti hiperlipoproteinemija u inzulin neovisnom dijabetesu. *Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*, str 7 – 14.
- Ruchala M., Gurgul E., Stangierski A., Wrotkowska E., Moczko J. (2013) Individual plasma ghrelin changes in the same patients in hyperthyroid, hypothyroid and euthyroid state. *Peptides* **51**: 31 – 34.
- Sathyapalan T., Manuchehri A. M., Thatcher N. J., Rigby A. S., Chapman T., Kilpatrick E. S., Atkin S. L. (2011) The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **95**: 1442 – 1449.

- Solter M. (2007) Bolesti štitnjače – klinička tireoidologija, Medicinska naklada. str 1-143.
- Spadafranca A., Cappelletti C., Leone A., Vignati L., Battezzati A., Bedogni G., Bertoli S. (2015) Relationship between thyroid hormones, resting energy expenditure and cardiometabolic risk factors in euthyroid subjects. *Clinical Nutrition* **34**: 674 – 678.
- Stassi G., De Maria R. (2002) Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nature Reviews Immunology* **2**: 195 – 204.
- Yu H., Yang Y., Zhang M., Lu H., Zhang J., Wang H., Cianflone K. (2006) Thyroid status influence on adiponectin acylation stimulating protein (ASP) and complement C3 in hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Nutrition & Metabolism* **3**: 13
- Živković R. (2002) Dijetetika. Medicinska naklada. str 225 – 226.

Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Kristina Šimunić

Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Kristina Šimunić

Kristina Šimunić