
Jandrić-Kočić Marijana¹

ULOGA HIPOTIROIDIZMA U NASTANKU METABOLIČKOG SINDROMA I HEPATIČNE STEATOZE

Uvod: Kontrolisane studije ukazuju da smanjena funkcija štitne žlijezde može predstavljati nezavisni faktor rizika za nastanak elemenata metaboličkog sindroma i hepatične steatoze, koja se smatra jetrenom komponentom metaboličkog sindroma.

Cilj: Istraživanje je imalo za cilj ispitati ulogu hipotiroidizma u nastanku metaboličkog sindroma i hepatične steatoze.

Metode: Istraživanje je obuhvatilo 27 (54.0%) žena i 23 (46.0%) muškarca prosječne starosti 48 ± 6.9 godina sa verifikovanim hipotiroidizmom i 29 (58.0%) žena i 21 (42.0%) muškarca prosječne starosti 45 ± 5.8 godina sa urednom funkcijom štitne žlijezde. Podaci su prikupljeni na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, dostupne medicinske dokumentacije, laboratorijskih analiza i ultrazvučnog pregleda.

Rezultati: Hipotiroidizam (otvoreni i subklinički) ima statistički značajnu ulogu u nastanku metaboličkog sindroma i hepatične steatoze ($p < 0.05$).

Zaključak: Pravovremena dijagnoza i adekvatan terapijski menadžment poremećaja štitne žlijezde značajno bi smanjili incidencu kardiovaskularnih komplikacija, mogućnost nastanka steatohepatitisa, troškove zdravstvene zaštite i gubitak prihoda zbog izgubljene produktivnosti.

Ključne riječi: hipotiroidizam, metabolički, sindrom, hepatična steatoza.

Role of hypothyroidism in the onset of metabolic syndrome and hepatic steatosis

Introduction: The comorbidity of metabolic syndrome and hypothyroidism results in significant progression of the atherosclerotic process, bearing in mind the overlap of pathogenic mechanisms. Reduced thyroid function is an independent risk factor for liver steatosis, which is considered a hepatic component of metabolic syndrome.

Objective: The study aimed to examine the role of hypothyroidism in the onset of metabolic syndrome and hepatic steatosis.

¹ Dom zdravlja Krupa na Uni, Banjaluka, marijanajandrickocic@gmail.com.

Methods: The study included 27 (54.0%) women and 23 (46.0%) men of average age 48 ± 6.9 years with verified hypothyroidism and 29 (58.0%) women and 21 (42.0%) men of average age 45 ± 5.8 years with regular function. thyroid gland. Data were collected on the basis of history, physical examination, available medical records, laboratory analyzes and ultrasound examination

Results: Hypothyroidism (open and subclinical) had a statistically significant role in the onset of metabolic syndrome and hepatic steatosis ($p < 0.05$).

Conclusion: Timely diagnosis and adequate therapeutic management of thyroid disorders would significantly reduce the incidence of cardiovascular complications, the possibility of steatohepatitis, health care costs, and loss of income due to lost productivity.

Keywords: hypothyroidism, metabolic, syndrome, hepatic steatosis

UVOD

Hipotiroidizam je stanje koje nastaje kao posljedica nedovoljne količine biološki aktivnih hormona štitne žlijezde na tkivnom nivou ili nesposobnosti tkiva da ih koristi.^{1,2}

Metabolički sindrom je skup faktora rizika koji samostalno i sinergistički povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti. Nacionalni obrazovni program o holesterolu, stručni panel za otkrivanje, evaluaciju i liječenje visokog holesterola u krvi kod odraslih (engl. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III) metabolički sindrom je definisao kao prisustvo tri i više sledećih parametara:

- Obim struka ≥ 102 cm kod muškaraca, odnosno ≥ 88 cm kod žena,
- Krvi pritisak $\geq 130/85$, odnosno antihipertenzivna terapija,
- HDL holesterol < 1 mmol/L kod muškaraca, odnosno < 1.3 mmol/L kod žena i terapija za navedeni poremećaj,
- Trigliceridi > 1.7 mmol/L, odnosno terapija za navedeni poremećaj
- Glukoza u krvi ≥ 5.6 mmol/L ili terapija za navedeni poremećaj.^{3,4}

Hepatična steatoza ili nealkoholna masna jetra (engl. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) definiše se kao intracitoplazmatična akumulacija triglicerida (neutralnih masti).

Prilikom postavljanja dijagnoze nealkoholne masne jetre neophodno je isključiti značajnu konzumaciju alkohola (sedmični unos alkohola manji od 140 grama za osobe muškog pola, odnosno manji od 120 grama za žene).⁵⁻⁸

Metabolički sindrom i hipotiroidizam su nezavisni faktori rizika za kardiovaskularne bolesti.

Njihov komorbiditet za posljedicu ima značajno napredovanje aterosklerotskog procesa, imajući u vidu preklapanje patogenetskih mehanizama. Iako se ne može sa sigurnošću otkriti prevalencija elemenata metaboličkog sindroma kod osoba sa hipotiroidizmom, smatra se da je ona značajno veća u odnosu na ostalu populaciju. Hipotiroidizmom indukovani elementi metaboličkog sindroma predisponiraju NA-FLD. Smanjena funkcija štitne žlijezde može predstavljati nezavisni faktor rizika za nastanak hepatične steatoze.⁵⁻⁸

CILJ ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je imalo za cilj ispitati ulogu hipotiroidizma u nastanku metaboličkog sindroma i hepatične steatoze.

METODE ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je provedeno u periodu od dvadeset mjeseci, od 01. 10. 2016. do 01. 07. 2018.

Evaluirano je ukupno 100 pacijenata starosti 20–79 godina, odnosno dvije grupe po 50 pacijenata. U prvoj su bili pacijenti sa dijagnostifikovanom hipotireozom, dok su drugu grupu činili pacijenti sa urednom funkcijom štitne žlijezde. Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja bili su: starost iznad 79 godina, starost ispod 20 godina, trudnoća, upotreba lijekova koji utiču na funkciju štitne žlijezde (levotiroksin, tireostatici, interferon, amiodaron, litijum, kortikosteroidi), prisustvo malignih i uznapredovalih hroničnih bolesti (ciroza jetre, bubrežna insuficijencija, dekompenzovana bolest srca), prisustvo psihotičnih poremećaja.

Podaci su prikupljeni na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, dostupne medicinske dokumentacije, laboratorijskih analiza i ultrazvučnog pregleda.

Iz dostupne medicinske dokumentacije dobili smo podatke o godini rođenja pacijenta i njihovom zdravstvenom stanju (verifikovane bolesti, kontinuirana terapija).

Mjerenje krvnog pritiska je izvršeno aparatom za mjerenje krvnog pritiska, sfingomanometrom na živu.

Laboratorijske analize rađene u JZU Dom zdravlja Krupa na Uni podrazumjevale su uzimanje 10 mL venske krvi. Vakuum epruvete sa etilendiamintetraacetskom kiselinom i 5 mL venske krvi koristila se za analizu slobodnog tiroksina (engl. free thyroxine, FT4) i tireostimulirajućeg hormona (eng. thyroid stimulating hormone, TSH). Analiza je rađena pomoću enzimskog testa (Berlin Chemie AG Menarini Njemačka).

Vakuum epruvete bez etilendiamintetraacetske kiseline sa preostalim 5 mL venske krvi centrifugirane su na 3.500 obrtaja/minuti 10 minuta. Dobijeni serum

koristio je za analizu triglicerida i šećera u krvi uz pomoć biohemijskog analizatora Reflotron Plus (Hoffmann La Roche Switzerland).

Vrijednosti HDL holesterola određivane su u referentnoj bolničkoj ustanovi ili, po nahođenju pacijenata, u privatnoj zdravstvenoj ustanovi. Metabolički sindrom je definisan prema kriterijumima NCEP ATP III.

U zavisnosti od vrijednosti TSH i FT4 kod učesnika istraživanja je verifikovan: hipotiroidizam (TSH>5 mIU/L, T4<4.5 ug/dL), subklinički hipotiroidizam (TSH>5 mIU/L, T4 4.5–12 ug/dL), uredna funkcija štitne žlijezde (TSH 0.5–5 mIU/L, T4 4.5–12 ug/dL).

Ultrazvučni pregled svih učesnika u istraživanju vršen je od strane jednog operatera u JZU Dom zdravlja Krupa na Uni pomoću konveksne sonde (5MHz).

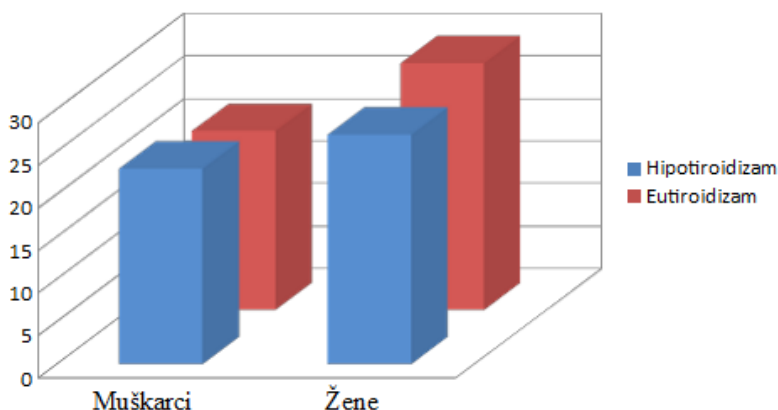
Utrazvučna dijagnoza hepatične steatoze podrazumjevala je difuzno povećanje ehogenosti jetrenog parenhima (eventualno narušenu vizualizaciju dijafragme i granica hepatičnih krvnih sudova).

Za potrebe istraživanja pacijenti su podjeljeni u tri dobne grupe. Prvu grupu su činili ispitanici starosti 20–39 godine, u drugoj su bile osobe između 40 i 59 godina starosti, dok su treću činili pacijenti stariji od 60 godina.

Za analizu podataka korišćene su deskriptivne statističke metode: distribucija frekvencije obilježja, aritmetička sredina, standardna devijacija i procenti. Za utvrđivanje statističke značajnosti korišten je χ^2 -test nezavisnosti. Nivo značajnosti je podešen na 95% interval povjerenja. Rezultati su prikazani tekstualno, tabelarno i grafički, a kompletan rad obrađen je u tekst procesoru Microsoft Word for Windows.

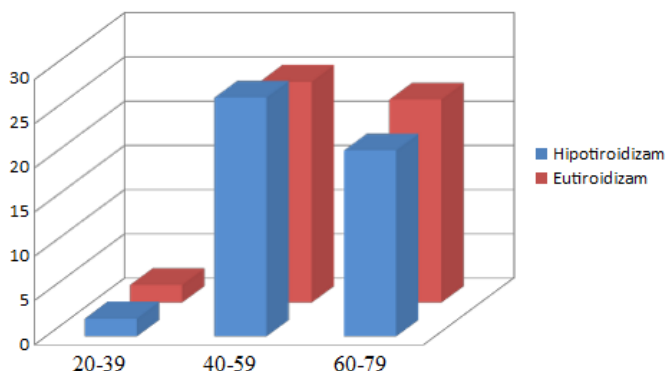
REZULTATI

Grafikon 1. Polna struktura ispitanika



Istraživanje je obuhvatilo 50 ispitanika sa verifikovanim hipotiroidizmom, među kojima je bilo 27 (54.0%) žena i 23 (46.0%) muškarca. Urednu funkciju štitne žlijezde imalo je 50 učesnika u istraživanju, među kojima je bilo 29 (58.0%) žena i 21 (42.0%) muškarac.

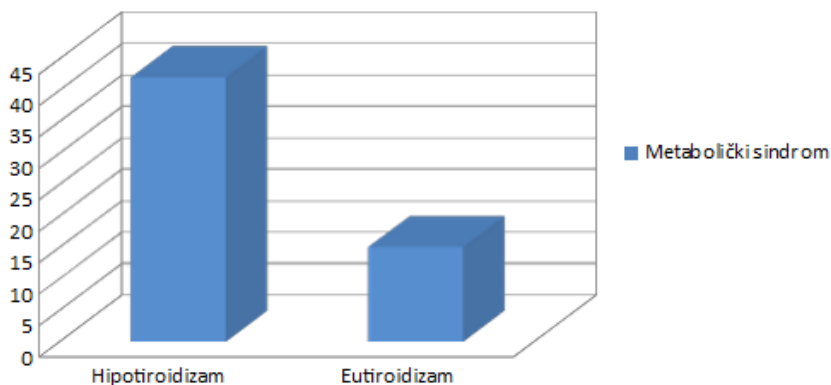
Grafikon 2. Starosna struktura ispitanika



Najveći broj ispitanika sa verifikovanim hipotiroidizmom bili su životne dobi 40–59 godina, 27 (54.0%) pacijenata. Prosječna starost istih iznosila je 48 ± 6.9 godina.

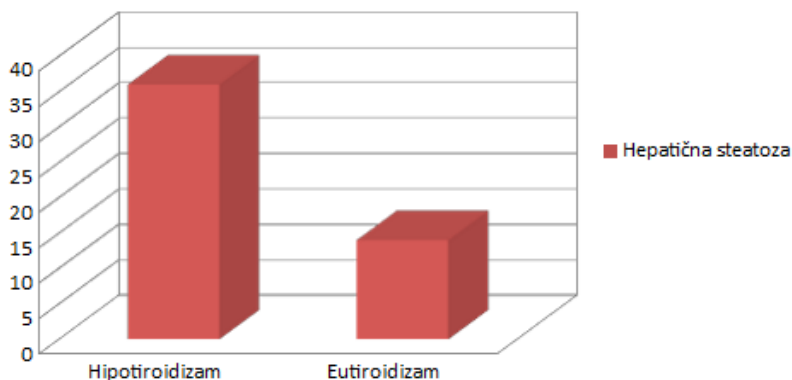
Najveći broj ispitanika sa urednom funkcijom štitne žlijezde bili su životne dobi 40–59 godina, 25 (50%) ispitanika. Prosječna starost istih bila je 45 ± 5.8 godina.

Grafikon 3. Međusobni odnos prisustva metaboličkog sindroma i funkcije štitne žlijezde ispitanika $p < 0.05$



Metabolički sindrom je utvrđen kod 42 (84.0%) ispitanika sa verifikovanim hipotiroidizmom i 15 (30.0%) učesnika u istraživanju sa urednom funkcijom štitne žlijezde. Postoji statistički značajno češće prisustvo hipotireoze kod pacijenata sa smanjenom funkcijom štitne žlijezde ($p < 0.05$).

Grafikon 4. Međusobni odnos prisustva hepatične steatoze i funkcije štitne žlijezde ispitanika
 $p < 0.05$



Hepatična steatoza je utvrđena kod 36 (72.0%) ispitanika sa verifikovanim hipotiroidizmom i 4 (28.0%) učesnika u istraživanju sa urednom funkcijom štitne žlijezde. Postoji statistički značajno češće prisustvo hepatične steatoze kod pacijenata sa smanjenom funkcijom štitne žlijezde ($p < 0.05$).

DISKUSIJA

Istraživanje je verifikovalo postojanje statistički značajne povezanosti hipotiroidizma i metaboličkog sindroma ($p < 0.05$).

Tiroidni hormoni regulišu ekspresiju gena za prenosnik glukoze tipa 4 (engl. Glucose transporter type 4, GLUT-4) i fosfoglicerat kinazu odgovornih za prenošenje glukoze i glikolizu. Smanjena translokacija GLUT-4 otežava transport glukoze na plazma membrani što rezultira smanjenim unosom u mišićno i masno tkivo. Hipotiroidizam prati smanjena apsorpcija glukoze iz gastrointestinalnog trakta, njena dugotrajna akumulacija na periferiji, smanjenje glukoneogeneze, mase beta ćelija pankreasa, smanjenje klirensa inzulina i inzulinska rezistencija.¹⁰⁻¹³

Tiroidni hormoni kod pacova inhibiraju ekspresiju gena za angiopoietin like 3 (ANGPTL3) i apolipoprotein A5 (ApoA5), koji djeluju kao snažan inhibitor lipoproteinske lipaze.

Hipotiroidizam je praćen smanjenom aktivnošću hidroksi metil koenzim A glutaril reduktaze (engl. 3 hydroxy 3 methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA reductase), povećanim vrijednostima LDL (engl. Low Density Lipoprotein, LDL) holesterola i triglicerida usljed smanjene koncentracije LDL receptora, niže aktivnosti lipoproteinske lipaze, smanjenog klirensa lipoproteina bogatih trigliceridima, te povećane oksidacije slobodnih masnih kiselina.¹⁰⁻¹³

Hipotiroidizam prati povećanje tjelesne mase i pretilost kao posljedica složene interakcije hormona štitne žlijezde i masnog tkiva. Smanjenje tiroidnih hormona rezultira povećanjem koncentracije cirkulišućih adipocitokina, kao što su tumor nekroza faktor i leptin i sniženim vrijednostima adiponektina. Leptin je uključen u regulaciju apetita, sa povećanom koncentracijom kod pretilih osoba i oboljelih od dijabetesa tipa 2. S druge strane, adiponektin ima antiaterogena svojstva i njegova koncentracija je obrnuto srazmjerna visceralnoj masnoći. Odnos leptin/adiponektin predstavlja značajan p predilektor razvoja metaboličkog sindroma.^{14,15,16,17}

Hipotiroidizam je drugi najvažniji uzrok sekundarne hipertenzije. Praćen je pogoršanjem parametara dijasolne funkcije lijeve komore (produženo vrijeme izovolumetrijske relaksacije, poremećeno komorsko punjenje), promjenom srčane frekvencije i aktivnosti komponenti renin angiotenzin aldosteron sistema. Hemodinamske promjene (povećanje ukupne tjelesne tečnosti, uz relativno smanjenje intravaskularnog volumena i hiponatrijemije) rezultuju povećanim opterećenjem srca i posljedičnom hipertrofijom. Povećanje sistemske vaskularne rezistencije nastaje kao posljedica smanjenog vazodilatatornog efekta trijodtironina (engl. 3,5,3 Triiodo L thyonine T3), endotelne disfunkcije (smanjene sinteze adrenomedulina i azotnog oksida), povećane aktivnosti simpatičkog nervnog sistema i smanjene gustine vaskularnog nervnog sistema (beta adrenergičkih receptora). Hipotiroidizam je praćen smanjenjem eritropoetske aktivnosti koštane srži, nižom masom eritrocita i smanjenjem ukupnog volumena krvi. Uska povezanost sa gojaznošću doprinosi nastanku hipertenzije.¹⁸ Smanjena funkcija štitne žlijezde predisponira nastanak hepatične steatoze ($p < 0.05$) Hipotiroidizam predstavlja nezavisan faktor rizika za nastanak hepatične steatoze. Povećava hepatičnu produkciju fibroblasti faktor rasta 21 (engl. Fibroblast Growth factor, FGF-21) koji kod eksperimentalnih životinja stimulira ketogenezu, glukoneogenezu i oksidaciju masnih kiselina i povećava ranjivost na metaboličke stresore. Predisponira mitohondrijalnu disfunkciju, oksidativni stres i produkciju reaktivnih vrsta kiseonika (engl. Reactive Oxygen Species, ROS). Direktnim hepatotoksičnim djelovanjem ili povećanjem slobodnih radikala kiseonika povećava koncentraciju leptina koji stimulira upalne procese i jetrenu fibrozu. Kontrolisane studije opisuju povećanje markera oksidativnog stresa u serumu hipotireoznih pacijenata (malodialdehid). Hipotiroidizmom indukovani elementi metaboličkog sindroma predisponiraju razvoj hepatične steatoze.¹⁹⁻²⁴

ZAKLJUČAK

Hipotiroidizam (otvoreni i subklinički) ima statistički značajnu ulogu u nastanku metaboličkog sindroma i hepatične steatoze.

PREPORUKE

Pravovremena dijagnoza i adekvatan terapijski menadžment poremećaja štitne žlijezde značajno bi smanjili incidencu kardiovaskularnih komplikacija, mogućnost nastanka steatohepatitisa, troškove zdravstvene zaštite i gubitak prihoda zbog izgubljene produktivnosti.

LITERATURA

1. Mikač G, Petrović V, Stanetić K, Stoisavljević-Šatara S. Bolesti žlijezde sa unutrašnjim lučenjem, ishrane i metabolizma, Klinički vodiči za primarnu zdravstvenu zaštitu. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2010; 6–255.
2. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse Poremećaj rada štitaste žlijezde. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2012; 7–40.
3. Gyawali P, Takanche JS, Shrestha RK, Bhattarai P, Khanal K, Risal P, Koju R. Pattern of Thyroid Dysfunction in Patients with Metabolic Syndrome and Its Relationship with Components of Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab J.* 2015; 39 (1): 66–73. Dostupno na: <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.1.66>.
4. Stoisavljević RD. Prevalencija metaboličkog sindroma odraslog stanovništva Republike Srpske. Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet. Beograd. 2014. Dostupno na: <http://nardus.mpn.gov.rs/handle/123456789/2447>.
5. Pearce EN, Wilson PWF, Yang Q, Vasani RS, Braverman VE. Thyroid function and Lipid Subparticle in Patient with Short-Term Hypothyroidism and a population-Based Cohort. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 2008; 93 (3): 888–894. Dostupno na: <https://dx.doi.org/10.1210%2Fjc.2007-1987>.
6. Cotrim HP, Parise ER, Figueiredo-Filho C, Porta G, Oliveira CP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Brazilian Society of Hepatology Consensus. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2016; 53 (2). Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032016000200013>.
7. Toolman KG, Dalpiaz AS. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2007; 3 (6): 1153–1163. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2387293/>.
8. Wilkins T, Tadkod A, Hepburn I, Shade RR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 2013; 88 (1): 35–42. Dostupno na: <https://www.aafp.org/afp/2017/0615/p796.html>.
9. Khatiwada S, Kumar Sah S, Rajenda KC, Baral N, Lamsal M. Thyroid dysfunction in metabolic syndrome patients and its relationship with component of metabolic syndrome. *Clinical Diabetes and endocrinology*. 2016. 2: 3. Dostupno na: <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs40842-016-0021-0>.
10. Bermúdez V, Salazar J, Añez R, Rojas M, Estrella V, Ordonez M, Chacín M, Hernández JD, Arias V, Cabrera M, Cano-Ponce C, Rojas J. Metabolic Syndrome and Subclinical Hypothyroidism: A Type 2 Diabetes-Dependent Association. *J Thyroid Res.* 2018 Jul 29; 2018: 8251076. Dostupno na: 10.1155/2018/8251076.

11. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Journal of Diabetes Research*. 2013. Dostupno na: <https://doi.org/10.1155/2013/390534>.
12. Rajeswari G, Satya Gopal P, Satya Srinivas P, Suresh E. Study of insulin levels of hypothyroidism patient. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2015, 3 (8): 2000–2003. Dostupno na: <https://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/1645/1565>.
13. Kapadia KP, Bhatt PA, Shah JS. Association between altered thyroid state and insulin resistance. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2012; 3 (2): 156–160. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356957/>.
14. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effect of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2011; 5: 76–84. Dostupno na: <https://dx.doi.org/10.2174%2F1874192401105010076>.
15. Bano A, Chaker L, Plompen EPC, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, Janssen HLA, Murad SD, Peeters RP. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam study. *Journal Clinical Metabolism*. 2016; 101: 3204–3211. Dostupno na: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1300>.
16. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carle A, Pedersen IB, Karmisholt J. Thyroid function and obesity. *European Thyroid Journal*. 2012; 1 (3): 159–67. Dostupno na: <https://doi.org/10.1159/000342994>.
17. Shina RA, Singh RA, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(5): 259–269. Dostupno na: <https://dx.doi.org/10.1038%2Fnrendo.2018.10>.
18. Mazza A, Beltramello G, Armigliato M, Montemurro D, Zorzan S, Zuin M, Rampin L, Marzola MC, Grassetto G, Al Nahhas A, Rubello D. Arterial hypertension and thyroid disorders; What is important to know in clinical practice? *Annales d'Endocrinologie*. 2011 Sept; 72 (4), 296–303. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2011.05.004>.
19. Woo YC, Xu a, Wang Y, Lam KS. Fibroblast grow factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives. *Clinical Endocrinology*. Oxford. 2013; 78 (4): 489–96. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/cen.12095>.
20. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Not Associated with Thyroid Hormone Levels an Hypothyroidism: A Sistematic review and Meta Analysis. *European Thyroid Journal*. 2017; 6: 208–215. Dostupno na: <https://dx.doi.org/10.1159%2F000454920>.
21. Takakusagi S, Sato K, Suzuki Y, Kobayashi T, Kakizaki S, Takagi H. Possible Improvement of Liver Steatosis Associated with Elevated Creatine phosphokinaze Level Due to Subclinical Hypothyroidism by thyroid Hormone Replacement Therapy. 2018; 3 (39): 22. Dostupno na: <https://biomedres.us/pdfs/BJSTR.MS.ID.000992.pdf>.
22. Domouzloglou EM, Fisher FM, Astapova I, Fox EC, Kharitononkov A, Flier JS, Hollenberg AN Maratos FE. Fibroblast growth factor 21 and thyroid hormone show mutual regulatory dependency but have independent actions in vivo. *Endocrinology*. 2014; 155 (5): 231–40. Dostupno na: <https://dx.doi.org/10.1210%2Fen.2013-1902>.

23. Eshraghian A, Jahromi AH. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: A systematic review, 2014; 20 (25): 8102–8109. Dostupno na: <https://dx.doi.org/10.3748%2Fwjg.v20.i25.8102>.
24. Bano A, Chaker L, Plompen EPC, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, Janssen HLA, Murad SD, Peeters RP. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam study. *Journal Clinical Metabolism*. 2016; 101: 3204–3211. Dostupno na: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1300>.