

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijske  
dijagnostike**

**Antonela Čakalić**

**UTJECAJ POREMEĆAJA FUNKCIJE  
ŠTITNJAČE NA ČIMBENIKE RIZIKA  
KARDIOVASKULARNIH BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijske  
dijagnostike**

**Antonela Čakalić**

**UTJECAJ POREMEĆAJA FUNKCIJE  
ŠTITNJAČE NA ČIMBENIKE RIZIKA  
KARDIOVASKULARNIH BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**

Rad je ostvaren u: Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku,  
Kliničkog bolničkog centra Osijek

Mentor rada: doc. dr. sc. Sanja Mandić, mag. med. biochem.

Rad ima 27 lista, 2 tablice i 2 slike.

## Sadržaj rada

1. Uvod.....	1
1.1. Štitna žlijezda.....	1
1.1.1. Anatomija i fiziologija.....	1
1.1.2. Hormoni štitnjače.....	2
1.2. Hipotireoza.....	2
1.2.1. Definicija i epidemiologija.....	2
1.2.2. Subklinikahipotireoza.....	2
1.3. Lipidi i hiperlipidemija.....	3
1.4. Utjecaj hormona štitnjače na metabolizam lipida i lipoproteina.....	5
1.5. Hipotireoza i kardiovaskularne bolesti.....	5
2. Hipoteza.....	7
3. Cilj.....	8
4. Ispitanici i metode.....	9
4.1. Ustroj studije.....	9
4.2. Ispitanici.....	9
4.3. Metode.....	9
4.4. Statističke metode.....	13
5. Rezultati.....	14
6. Rasprava.....	17
7. Zaključak.....	20
8. Sažetak.....	21
9. Summary.....	23
10. Literatura.....	25

## Popis kratica:

ATP - adenzin trifosfat

antiTg - autoantitijela protiv tireoglobulina

anti TPO - autoantitijela protiv tiroidne peroksidaze

Apo A1 - apolipoprotein A1

Apo B - apolipoprotein B

CETP - kolesterol ester prijenosni protein

CHE - kolesterol esteraza

CHO - kolesterol oksidaza

CRP - C-reaktivni protein

DIT - dijod tirozin

FT3 - slobodni trijodtironin

FT4 - slobodni tiroksin

GK - glicerolkinaza

GPO - glicerol fosfat oksidaza

HDL - lipoprotein visoke gustoće

HMG-CoA - 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaza

IDL - lipoprotein srednje gustoće

LDL - lipoprotein niske gustoće

MIT - monojod tirozin

NEFA - neesterificirane masne kiseline

POD - peroksidaza

rT3 - reverzni trijodtironin

T3 - trijodtironin

T4 - tiroksin

TBG - tiroksin vezujući globulin

TRH - tireotropin

TSH - tireotropni hormon

VLDL - lipoproteini vrlo male gustoće

## 1. Uvod

### 1.1. Štitna žlijezda

#### 1.1.1. Anatomija i fiziologija

Štitnjača je najveća endokrina žlijezda, smještena na prednjem donjem dijelu vrata, gdje poput potkove obavija dušnik. Građena je od dva režnja, lijevog i desnog, koje povezuje isthmus. Središnji, prednji dio štitne žlijezde, isthmus, nalazi se neposredno ispod dušnika, dok se lijevi i desni režanj postranično nalaze uz dušnik i grkljan. Građena je od specifičnog žljezdanog tkiva (parenhima) i vezivne strome. Osnovna građevna jedinica parenhima je folikul. Folikul se sastoji od šupljine ispunjene viskoznom koloidom, okružene slojem stanica na čijoj površini nalazi se bazalna membrana. Štitna žlijezda izlučuje trijodtironin (T3) i tiroksin (T4) te stimulira izlučivanje kalcitonina, odgovornog za metabolizam kalcijevih iona u tjelesnim tekućinama. Hormoni se štitnjače stvaraju i luče nakon stimulacije tireotropnim hormonom (TSH), kojeg luči prednji režanj hipofize. Na prednji režanj hipofize djeluje hormon tireotropin (TRH) koji se otpušta iz hipotalamusa i stimulira otpuštanje TSH iz hipofize. Lučenje hormona štitnjače regulirano je mehanizmom negativne povratne sprege i ovisno je o koncentracijama hormona štitnjače u krvotoku (1,2).

Za sintezu (T4) i (T3) u štitnjači potreban je jod koji se u organizam unosi hranom. Jod se u organizmu prenosi u obliku jodidnih iona do štitnjače te se veže za tirozilne ostatke unutar molekula tireoglobulina, pri čemu nastaju dijodtirozin (DIT) i monojodtirozin (MIT). Vežanjem molekula DIT i MIT nastaje trijodtironin, dok vežanjem dvije molekule DIT-a nastaje tiroksin. Molekule T3 i T4 otpuštaju se u cirkulaciju. Štitnjača je jedini izvor T4 hormona, dok samo 20% T3 potječe iz štitnjače, a preostali dio nastaje perifernom pretvorbom iz T4, uglavnom u jetri i u bubrezima. U pretvorbi T4 u T3 posreduju dva izoenzima: dejodinaza tip I i II. Dejodinacijom vanjskog prstena nastaje biološki aktivan T3 (oko 80%), a dejodinacijom unutarnjeg prstena biološki neaktivan oblik, reverzni T3 (rT3). Tako se T4 smatra i spremištem ili prohormonom T3. Pretvorba T4 u T3 kontrolirani je proces pri kojem se kod smanjenih potreba za aktivnim hormonom T3 stvara više neaktivnog rT3. Dnevno se u krvotok izlučuje oko 10 µg T3 (10-15%) i oko 100 µg T4 (85-90%) (1,2).

### 1.1.2. Hormoni štitnjače

Hormoni su štitnjače u krvotoku uglavnom vezani za prijenosne proteine: tiroksin vezujući globulin (TBG), transferin (prealbumin) i albumin. Vrlo mali dio T3 i T4 je u slobodnom obliku koji je fiziološki aktivan. Budući da je veza između T3 i TGB 20-30 puta slabija od veze T4 s TGB, omjer slobodnog i vezanog T3 je 8-10 puta veći od omjera slobodnog i vezanog T4. Biološka aktivnost T3 je oko četiri puta veća od aktivnosti T4, ali mu je  $t_{1/2}$  u serumu kraće (1 dan) u odnosu na T4 (6 dana). Hormoni štitnjače utječu na brojne fiziološke procese u organizmu, od regulacije rasta stanica i njihove diferencijacije pa sve do regulacije samog metabolizma. Najvažnija aktivnost ovih hormona je u jetri, srcu i bubrezima. Oni povećavaju metaboličke aktivnosti gotovo svih tkiva u tijelu, utječu na rast, povećavaju bazalni metabolizam, pospješuju metabolizam ugljikohidrata i masti te sintezu proteina. Osim toga, hormoni štitnjače potiču izlučivanje ostalih endokrinih žlijezda, ali i povećavaju potrebu tkiva za drugim hormonima (1,2).

### 1.2. Hipotireoza

Bolesti se štitnjače mogu podijeliti prema morfološkom kriteriju i funkcionalnom stanju. Morfološki ih dijelimo na tumorske i netumorske, dok se prema funkcionalnom stanju dijele na eutireoidne (normalna funkcija), hipertireoidne (pojačana funkcija) i hipotireoidne (smanjena funkcija) (2).

#### 1.2.1. Definicija i epidemiologija

Hipotireoza je najčešći endokrinološki poremećaj kojeg prate snižene koncentracije hormona štitnjače, T4 i/ili T3, uz povećanu koncentraciju TSH. Najčešći uzrok je bolest štitnjače (primarna), dok je rjeđe uzrok poremećaja u hipofizi i hipotalamusu (sekundarna). Hipotireoza ovisno o stupnju težine može dovesti do invaliditeta, a u krajnjem slučaju dovodi do miksedemske kome i smrti. Nепrepoznata kod djece može biti uzrok kretenizmu. Primarna hipotireoza javlja se uglavnom kao posljedica Hashimotova tireoiditisa i udružena je s tvrdom gušom. Sekundarna hipotireoza javlja se kod insuficijencije hipotalamo-hipofizne osovine, zbog manjka lučenja tireoliberina ili zbog prestanka lučenja TSH iz hipofize. Bolest je povezana s brojnim poremećajima poput gušavosti, ataksije, debljanja, bradikardije, letargije, konstipacije i drugih. Svaka sumnja na hipotireozu potvrđuje se određivanjem TSH u krvi. Također se od potvrdne dijagnostike rade ukupni i slobodni T3, ukupni i slobodni T4, autoantitijela protiv tireoidne peroksidaze (anti-TPO), odnosno protiv tireoglobulina (anti-



Tg), antitijela na TSH receptore, ultrazvuk štitnjače uz eventualnu citološku punkciju te scintigrafiju štitnjače (2).

### 1.2.2. Subklinička hipotireoza

Subklinička je hipotireoza kliničko stanje koje prati umjereno povišena koncentracija TSH u serumu uz istovremeno normalne koncentracije FT3 i FT4. To je stanje koje prethodi klinički izraženoj hipotireozu. Pacijenti sa subkliničkom hipotireozom su uglavnom asimptomatski ili imaju blage i nespecifične simptome. Često je karakterizirana kardiovaskularnim i neurološkim promjenama te promjenama lipidnog metabolizma (3). Prevalencija ovog stanja je oko 7,5-8,5% među ženama i 2,8-4,4% u muškaraca (4).

### 1.3. Lipidi i hiperlipidemija

Lipidi (ili masti) su organske tvari različite kemijske građe te u njih uvrštavamo masti i ulja, voskove, fosfolipide i steroide. Zajedničko im je svojstvo netopljivosti u vodi i izuzetno dobra topljivost u nepolarnim organskim otapalima, kao što su eter, kloroform, petroleter i drugi. Značajnu ulogu u organizmu imaju kao izvori energije, pričuva energije. Glavni su sastojci staničnih membrana te su značajni u staničnoj signalizaciji, bilo kao steroidni hormoni ili kao glasničke molekule. U tijelo se unose hranom, u želucu se mali dio hidrolizira, a glavni proces probave lipida odvija se u tankom crijevu (2).

Hiperlipidemija obuhvaća skupinu poremećaja karakteriziranih suviškom masnoća u krvi, kao što su kolesterol, trigliceridi i lipoproteini i predstavlja važan faktor rizika za nastanak ateroskleroze i bolesti srca. Može biti uzrokovana genetskim faktorima ili sekundarnim faktorima kao kod stečene hiperlipidemije (5).

Trigliceridi su esteri glicerola i masnih kiselina te su glavni sastojak životinjskih i biljnih masti i ulja. Energetski su najznačajniji spojevi i imaju važnu ulogu u građi svih živih stanica. Nalaze se u masnim tkivima i služe kao pričuva energije potrebne za razvoj (2).

Kolesterol je alkohol kojeg nalazimo u staničnim membranama tkiva, a potreban je za normalan rad organizma. U organizam ga unosimo hranom, a male količine sintetiziraju se u samom organizmu. Njegova se biosinteza najvećim dijelom odvija se u jetri, te manjim dijelom u ekstrahepatičnim tkivima, nadbubrežnoj žlijezdi i u reproduktivnim organima (2).

Kolesterol u organizam unosimo hranom, a male količine se sintetiziraju u samom organizmu. Neophodan je sastojak staničnih membrana i lipoproteina i prekursor je za sintezu steroidnih hormona i žučnih kiselina. Iako ima aterogeni potencijal koji može povećati rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti, bolji pokazatelj rizika su lipoproteini: lipoproteini visoke gustoće (HDL), lipoproteini niske gustoće (LDL) kojima se kolesterol prenosi, a koji imaju suprotne uloge u patogenezi poremećaja metabolizma lipida (2).

Lipoproteini su biokemijski spojevi sastavljeni od proteina i lipida. Njihova glavna uloga prijenos je netopivih masti i kolesterola u sva tkiva u organizmu. Proteinski dio sastoji se od apolipoproteina ( apo A, apo B, apo C, D, E, H). Lipoproteini se klasificiraju prema njihovoj gustoći i pokretljivosti na hilomikrone, lipoprotein vrlo male gustoće (VLDL), lipoprotein srednje gustoće (IDL), LDL, HDL (2).

HDL-kolesterol je čestica kojoj je glavna funkcija transport kolesterola iz perifernih stanica u jetru. Niske vrijednosti upućuju na povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti (8).

LDL-kolesterol je čestica koju u ljudskom organizmu čini većinu od ukupne količine kolesterola. Poznat je još kao i „loš kolesterol“ jer svojim nakupljanjima dovodi do nastanka plaka u arterijama uzrokujući pri tome različite srčane bolesti i moždane udare. Njegova glavna uloga je prijenos kolesterola iz jetre u stanice (8).

Apolipoproteini su proteini koji čine sastavni, površinski dio čestica lipoproteina. U organizmu služe kao aktivatori i kofaktori enzimima koji sudjeluju u metabolizmu lipoproteina te kao ligandi u vezanju za specifične receptore (2).

Apo A1 je protein koji ima važnu ulogu u metabolizmu lipida te je važan protein u česticama lipoproteina visoke gustoće (HDL). Također služi za sakupljanje kolesterola iz tkiva i njegov transport do jetre kako bi ga se izlučilo iz organizma (2).

Apo B je glavni strukturni, površinski protein pronađen na svim beta-lipoproteinima. Sintetizira se u jetri i uloga mu je transport kolesterola. Visoke koncentracije Apo B100 dovode do ateroskleroze i srčanih zastoja (9).

#### 1.4. Utjecaj hormona štitnjače na metabolizam lipida i lipoproteina

Hormoni štitnjače imaju značajan učinak na sintezu, mobilizaciju i metabolizam lipida pa promjene njihovih koncentracija rezultiraju promjenom sastava i transporta lipoproteina (6). Oni stimuliraju korištenje lipidnih supstrata zbog povećanja mobilizacije triglicerida pohranjenih u masnom tkivu. Zbog toga rastu koncentracije neesterificiranih masnih kiselina (NEFA) i glicerola. Hormoni štitnjače utječu na aktivnost nekolicine ključnih enzima u metabolizmu lipoproteina. Stimuliraju sintezu kolesterola u jetri posredstvom indukcije 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimA (HMG-CoA) reduktaze koja katalizira pretvorbu HMG-CoA u mevalonat, prvi korak u biosintezi kolesterola. Osim toga, hormoni štitnjače aktiviraju LDL receptore te stimuliraju kolesteril ester transportni protein, enzim koji prenosi kolesteril ester s HDL2 na VLDL i trigliceride u suprotnom smjeru. Konačno, stimuliraju lipoprotein lipazu koja katabolizira trigliceridima bogate lipoproteine te jetrenu lipazu koja hidrolizira HDL2 u HDL3 i doprinosi pretvorbi IDL u LDL i u pretvorbi LDL-a u LDL male gustoće. T3 regulira i apolipoprotein A-V, komponentu nekoliko lipoproteinskih frakcija uključujući VLDL, HDL i hilomikrone, koji tako ima važnu ulogu u regulaciji triglicerida (3-6).

#### 1.5. Hipotireoza i kardiovaskularne bolesti

Hipotireoza je česti metabolički poremećaj s prevalencijom od oko 4,6% u općoj populaciji, zastupljenija je u žena te prevalencija raste s dobi (6). Hipotireoza uzrokuje hiperlipidemiju koja se uglavnom manifestira porastom kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida. Iako je u hipotireozu smanjena aktivnost HMG-CoA reduktaze, porast LDL-a i triglicerida uzrokovan je smanjenom aktivnošću LDL-receptora i posljedično smanjenim katabolizmom LDL-a i IDL-a. Osim toga, smanjenje aktivnosti lipoprotein lipaze smanjuje klirens trigliceridima bogatih lipoproteina. Također povećana je koncentracija lipoproteina (a) (Lp(a)) koji ima trombogeni i aterogeni učinak posredstvom favoriziranja odlaganja kolesterola u oštećeni endotel. Zanimljivo je da se kod hipotireoidnih pacijenata može naći povećana koncentracija HDL-a, uglavnom zbog porasta frakcije HDL2 čestica (4,6). Tome doprinosi i smanjena aktivnost kolesteril ester prijenosni protein (CETP) zbog čega je smanjen prijenos kolesteril estera s HDL-a na VLDL i posljedično povećanje koncentracije HDL-a (5).

Osim porasta LDL kolesterola, razvoju kardiovaskularnih bolesti doprinosi i njihov sadržaj. Tako je pokazano da je hipotireoza povezana s povećanom koncentracijom LDL-a (5).

Navedeni poremećaji lipidnog metabolizma povećavaju rizik od endotelne disfunkcije i hipertenzije i povezani su s razvojem kardiovaskularnih bolesti (7). Međutim hipotireoza utječe i na neke druge faktore koji povećavaju taj rizik pa tako pojačavaju oksidaciju LDL-a. Upalne promjene koje nastaju u koronarnim arterijama kao posljedica svih ovih zbivanja mogu dovesti do povećanja upalnih biljega poput CRP-a (3,6).

Svi ovi učinci na lipidni profil i rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti dobro su opisani u hipotireozu, pa sukladno tome postoji preporuka testiranja hormona štitnjače kod pacijenata s dislipidemijom. Međutim, utjecaj subkliničke hipotireoze na lipidni status i rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti još nije jasno potvrđen.

## 2. Hipoteza

Hipoteza ovog istraživanja je kako je subklinička hipotireoza povezana s proaterogenim lipidnim statusom i upalnim biljezima, tj. čimbenicima rizika kardiovaskularnih bolesti.

### 3. Cilj

Glavni cilj: Ispitati je li subklinička hipotireoza povezana s proaterogenim lipidnim statusom i upalnim biljezima koji se smatraju čimbenicima rizika kardiovaskularnih bolesti.

Specifični ciljevi:

1. Ispitati postoji li razlika u lipidnom statusu ispitanika sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na kontrolnu skupinu
2. Ispitati postoji li razlika u koncentraciji upalnih biljega ispitanika sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na kontrolnu skupinu
3. Ispitati povezanost subkliničke hipotireoze s prisutnošću antitijela na štitnu žlijezdu
4. Ispitati povezanost TSH s lipidnim parametrima

## 4. Ispitanici i metode

### 4.1. Ustroj studije

Presječno istraživanje (prospektivno istraživanje parova)

### 4.2. Ispitanici

U istraživanje uključeni su ispitanici ženskog spolana kojima je ispitivan status TSH i hormon štitnjače, FT4 i FT3 u Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku KBC Osijek u periodu od dva mjeseca.

Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine:

1. Ispitanici s povećanim vrijednostima TSH i normalnim vrijednostima FT4 i FT3 hormona (skupina sa subkliničkom hipotireozom)
2. Ispitanici s normalnim vrijednostima TSH, FT4 i FT3 (kontrolna skupina)

Iz istraživanja isključeni su ispitanici koji su na terapiji zbog poremećaja funkcije štitnjače, ispitanici koji su uzimali antilipemike te kardiološki pacijenti.

### 4.3. Metode

Uzorci venske krvi uzeti su nakon 12-satnog gladovanja, ujutro između 7 i 9:30 sati u epruvetu s aktivatorom zgrušavanja (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA). Uzorci su potom centrifugirani 10 minuta na 3500 rpm. Tim postupkom odvojio se serum od stanica, koji je poslužio za mjerenje koncentracija TSH, FT4, FT3, Anti-TPO, Anti-Tg, kolesterola, triglicerida, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola, Apo A1, Apo B i CRP-a. Koncentracije TSH, FT4, FT3, Anti-TPO i Anti Tg izmjerile su se kemiluminiscentnom imunoanalizom na UniCel DxI 600 imunokemijskom analizatoru (Beckman Coulter Inc., Brea, USA). Kolesterol, trigliceridi, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Apo A1, Apo B i CRP odredili su se na Beckman Coulter AU 680 analizatoru (Beckman Coulter Inc., Brea, USA) s reagensima iste firme i to CRP, Apo A1 i Apo B imunoturbidimetrijskom metodom, a kolesterol, trigliceridi, HDL-kolesterol i LDL-kolesterol enzimatskom spektrofotometrijskom metodom.

Mjerenje koncentracije TSH

Access HYPERSensitive hTSH test je dvostrani imunoenzimatski „sendvič“ test. Uzorak se dodaje u reakcijsku posudicu s ovčjim anti-hTSH-alkalna fosfataza konjugatom, puferom, paramagnetskim česticama obloženim s mišjim monoklonskim anti-hTSH antitijelima. hTSH se vežu za imobilizirana monoklonska antitijela anti-hTSH na čvrstoj fazi dok se ovčji anti-hTSH-alkalna fosfataza konjugat veže s drugom stranom antigena hTSH. Nakon inkubacije u reakcijskoj posudici, materijal vezan na čvrstoj fazi zadržava se u magnetnom polju, dok se nevezani materijal ispire. U posudicu se dodaje kemiluminiscentni supstrat Lumi-Phos\* 530 i mjeri se svjetlost uz pomoć luminometra. Svjetlosni produkt direktno je proporcionalan koncentraciji ljudskog TSH u uzorku.

Mjerenje koncentracije FT4

FT4 se mjeri enzimatskim imunokemijskim testom u dva koraka. Monoklonska anti-tiroksin antitijela vezana s biotinom, uzorak, pufer i streptavidinom obložena čvrsta faza se dodaju u reakcijsku posudicu. Za vrijeme prve inkubacije anti-T4 antitijela vezana s biotinom vežu se na čvrstu fazu i slobodni T4 u uzorku. Nakon inkubacije u reakcijskoj posudici vezani materijal na čvrstoj fazi zadržava se u magnetnom polju, dok se nevezani materijal ispire. Zatim se u reakcijsku posudicu dodaje pufer i trijodtironin (T3)-alkalna fosfataza konjugat. Trijodtironin-alkalna fosfataza konjugat veže se za slobodnu stranu anti-T4 antitijela. Nakon inkubacije u reakcijskoj posudici vezani materijal na čvrstoj fazi zadržava se u magnetnom polju, dok se nevezani materijal ispire. U komicu dodaje se kemiluminiscentni supstrat Lumi-Phos\* 530 i mjeri se svjetlost uz pomoć luminometra. Svjetlosni produkt obrnuto je proporcionalan koncentraciji slobodnog T4 u uzorku.

Mjerenje koncentracije FT3

Slobodni T3 je kompetitivan imunoenzimatski test. Uzorak se dodaje u reakcijsku posudicu s anti-T3 monoklonskim antitijelom konjugiranim s alkalnom fosfatazom. Tijekom inkubacije, slobodni T3 u uzorku reagira s anti-T3 antitijelima. Čestice obložene streptavidinom i biotinirani T3 analog dodaju se u smjesu. Nevezana mjesta na anti-T3 antitijelima vežu se za čestice posredstvom T3 analoga. Nakon inkubacije u reakcijskoj komorici, materijal vezan na čvrstu fazu ostaje u magnetnom polju, dok se nevezani materijal ispire. U reakcijsku posudicu potom dodaje se kemiluminiscentni supstrat Lumi-Phos\* 530 i



mjeri se svjetlost uz pomoć luminometra. Svjetlosni produkt obrnuto je proporcionalan slobodnom T3 u uzorku.

#### Mjerenje koncentracije TPO antitijela

Test na TPO antitijelo je sekvencirani imunoenzimatski "sendvič" test u dva koraka. Uzorak se dodaje u reakcijsku posudicu s paramagnetskim česticama obloženim tiroperoksidaza proteinom. TPO antitijela iz seruma ili plazme vežu se na tiroperoksidazu. Nakon inkubacije u reakcijskoj posudici, materijal vezan na čvrstu fazu zadržava se u magnetnom polju, dok se nevezani materijal ispire. Potom se dodaje protein A-alkalna fosfataza konjugat koji veže se na TPO antitijela. Nakon druge inkubacije, materijal vezan na čvrstoj fazi zadržava se u magnetnom polju, dok se nevezani materijal ispire. Dodatkom kemiluminiscentnog supstrata Lumi-Phos\* 530 u posudicu mjeri se svjetlost uz pomoć luminometra. Svjetlosni produkt direktno je proporcionalan koncentraciji TPO antitijela u uzorku.

#### Mjerenje koncentracije antitijela na tireoglobulin

Test za određivanje koncentracije antitijela na tireoglobulin je sekvencirani imunoenzimatski "sendvič" test u dva koraka. Uzorak se dodaje u reakcijsku posudicu s paramagnetskim česticama obloženim tireoglobulinom. Tg antitijela iz seruma ili plazme vežu se na tireoglobulin. Nakon inkubacije u reakcijskoj posudici, materijal vezan na čvrstoj fazi se zadržava u magnetnom polju, dok se nevezani materijal ispire. Tireoglobulin-alkalna fosfataza konjugat dodaje se i veže za Tg antitijela. Nakon druge inkubacije, materijal vezan na čvrstoj fazi zadržava se u magnetnom polju, dok se nevezani materijal ispire. Dodatkom kemiluminiscentnog supstrata Lumi-Phos\* 530 u reakcijsku posudicu, mjeri se svjetlost s luminometrom. Svjetlosni produkt direktno je proporcionalan koncentraciji tireoglobulin antitijela u uzorku.

#### Mjerenje koncentracije triglicerida

Test za određivanje triglicerida temelji se na nizu povezanih enzimatskih reakcija. Trigliceridi iz uzorka hidroliziraju se kombinacijom mikrobnih lipaza kako bi dobili glicerol i masne kiseline. Glicerol se fosforilira adenzintrifosfatom (ATP) u prisustvu glicerolkinaze (GK) i stvara glicerol-3-fosfat. Glicerol-3-fosfat se oksidira molekulom kisika u prisutnosti glicerol fosfat oksidaze (GPO) i stvara vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ) i dihidroksiaceton fosfat. Stvoreni  $H_2O_2$  reagira s 4-aminofenazonom i N,N-bis(4-sulfobutil)-3,5-

dimetilanilindinatrijevom solju (MADB) u prisutnosti peroksidaze (POD) i stvara kromofor, koji se očitava pri 660/800 nm. Povećanje apsorpcije pri 660/800 nm proporcionalno je sadržaju triglicerida u uzorku.

#### Mjerenje koncentracije kolesterola

Test za određivanje kolesterola temelji se na enzimatskoj metodi. U ovom postupku kolesterol esteraze (CHE) hidroliziraju estere kolesterola u uzorku. Kolesterol oksidaza (CHO) oksidira stvoreni slobodni kolesterol u kolesten-3-on uz istodobno stvaranje vodik-peroksida ( $H_2O_2$ ), koji se oksidativno veže s 4-aminoantipirinom i fenolom u prisutnosti peroksidaze (POD) radi stvaranja kromofora. Dobivena crvena kinoninska boja može mjeriti se spektrofotometrijski pri 540/600 nm kao povećanje apsorpcije.

#### Mjerenje koncentracije LDL-kolesterola

Metoda određivanja koncentracije LDL-kolesterola temelji se na mjerenju koncentracije LDL-a pomoću CHO/PAP sustava nakon prethodne razgradnje svih ne-LDL lipoproteina.

#### Mjerenje koncentracije HDL-kolesterola

Humana  $\beta$ -lipoproteinska antitijela vežu se za lipoproteine koji nisu HDL (LDL, VLDL i hilomikroni). Formirani kompleksi antigen-antitijelo blokiraju reakcije enzima kada se doda R2. HDL-kolesterol kvantificira se u prisutnosti kromogenog sustava enzima.

#### Mjerenje koncentracije Apo A1

Mjerenje koncentracije Apo A temelji se na imunokemijskoj reakciji između antiApo A1 iz reagensa i Apo A1 iz uzorka pri čemu nastaju netopljivi agregati. Apsorpcija tih agregata proporcionalna je koncentraciji Apo A1 u uzorku.

#### Mjerenje koncentracije Apo B

Mjerenje koncentracije Apo B temelji se na imunokemijskoj reakciji između antiApo B iz reagensa i Apo B iz uzorka pri čemu nastaju netopljivi agregati. Apsorpcija tih agregata proporcionalna je koncentraciji Apo B u uzorku.

#### 4.4. Statističke metode

Rezultati su obrađeni statističkim programom MedCalc verzija 12.4.0.0.0. (MedCalcSoftware, Mariakerke, Belgium). Deskriptivna statistika uz odgovarajuće srednje vrijednosti i standardne devijacije ili medijane i interkvartilne raspone (ovisno o normalnosti raspodjele) koristila se za prikaz podataka. Kolmogorov-Smirnovljevim testom ispitana je raspodjela podataka. Ovisno o normalnosti raspodjele, razlike između grupa testirale su se odgovarajućim parametrijskim ili neparametrijskim testom (t-test ili Mann-Whitney U test). Povezanost subkliničke hipotireoze s prisutnošću antitijela na štitnu žlijezdu testirala se Fišer egzaktnim testom. Pearsonov koeficijent korelacije rho koristio se za mjerenje povezanosti TSH s varijablama lipidnog statusa.  $P < 0,05$  predstavljala je razinu značajnosti koja se koristila za ocjenu značajnosti dobivenih rezultata.

## 5. Rezultati

Svi ispitanici bili su ženskog spola i dobno su usklađeni: prosječna dob kontrolnih ispitanika je 63 godine (38-84), a ispitanika sa subkličkom hipotireozom 61 godina (37-84) (P=0,188; t-test).

Ispitanici sa subkličkom hipotireozom imali su statistički značajno više vrijednosti TSH, kolesterola, LDL-kolesterola i Apo B, dok su vrijednosti FT4 bile niže (Tablica 1).

**Tablica 1.** Klinički parametri ispitivanih skupina

	ISPITANICI SA SUBKLINIČKOM HIPOTIREOZOM N=74	KONTROLNI ISPITANICI N=77	
	srednjavrijednost; SD	srednjavrijednost; SD	P-vrijednost*
FT4 (pmol/L)	10,46 (1,50)	12,13 (2,04)	<0,001
Kolesterol (mmol/L)	5,97 (1,19)	5,24 (1,01)	<0,001
LDL-kolesterol (mmol/L)	3,38 (0,83)	2,96 (0,72)	0,001
Apolipoprotein B (g/L)	1,06 (0,25)	0,92 (0,22)	<0,001
Apolipoprotein A1 (g/L)	1,78 (0,22)	1,72 (0,24)	0,065
	medijan; IQ	medijan; IQ	P-vrijednost†
TSH (mIU/L)	8,09 (6,78-9,75)	1,44 (0,91-2,43)	<0,001
FT3 (pmol/L)	4,88 (4,52-5,28)	4,90 (4,53-5,37)	0,845
Trigliceridi (mmol/L)	1,58 (1,19-2,05)	1,50 (1,01-1,81)	0,066
HDL-kolesterol (mmol/L)	1,45 (1,28-1,72)	1,43 (1,23-1,71)	0,589
CRP (mg/L)	2,1 (1,0-4,1)	2,7 (1,1-6,4)	0,181

SD (standardna devijacija); IQ (interkvartilni raspon)

\* t-test; †Mann-Whitney test

Ispitivanjem povezanosti TSH s pojedinim parametrima lipidnog statusa (Tablica 2) dobivena je slaba korelacija samo s kolesterolom.

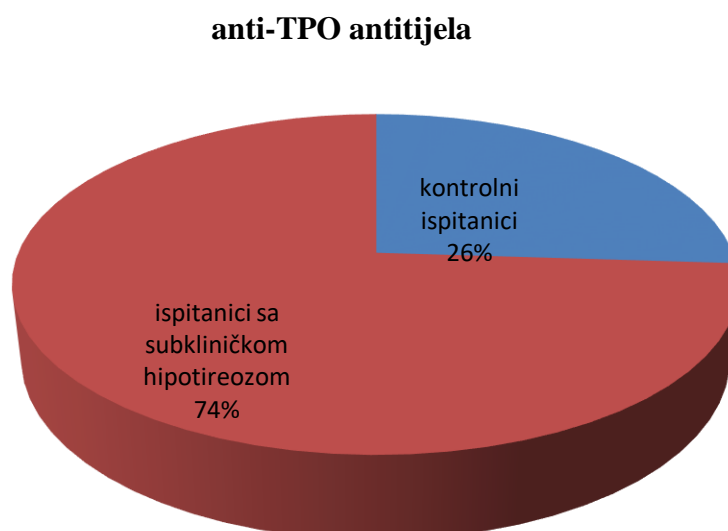
Tablica 2. Korelacija parametara lipidnog statusa sa TSH

	Pearsonovkoeficijentkorelacijerho	P-vrijednost (CI)
Kolesterol	0,25	0,002 (0,091-0,391)
Trigliceridi	0,14	0,087 (-0,021-0,293)
HDL-kolesterol	0,03	0,688 (-0,127-0,192)
LDL-kolesterol	0,20	0,013 (0,043-0,350)
Apolipoprotein B	0,24	0,003 (0,086-0,387)
Apolipoprotein A1	0,15	0,064 (-0,009-0,304)

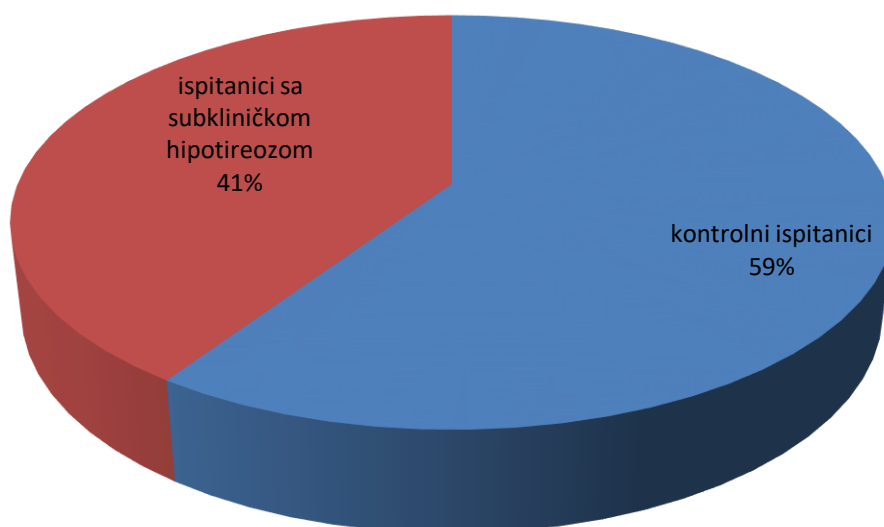
CI (interval pouzdanosti)

Anti-TPO antitijela zastupljenija su u skupini ispitanika sa subkličkom hipotireozom: 55/74 vs 20/77 u kontrolnoj skupini ( $P < 0,001$ ; Fisher egzaktni test), dok anti-Tg antitijela nisu pokazala statistički značajnu razliku u zastupljenosti među ispitivanim skupinama: 19/74 u subkličkoj hipotireozu vs 29/77 u kontrolnih ispitanika ( $P = 0,319$ ; Fisher egzaktni test) (Slika 1).

Slika 1. Zastupljenost anti-TPO i anti-Tg pozitivnih antitijela u ispitivanim skupinama



**anti-Tg antitijela**



## 6. Rasprava

Ovim istraživanjem utvrđene su značajne razlike prosječnih vrijednosti lipidnog profila između ispitanika sa subkliničkom hipotireozom i eutireoidnih ispitanika. Ispitanici sa subkliničkom hipotireozom imali su više vrijednosti kolesterola, LDL-kolesterola i Apo B lipoproteina. Vrijednosti triglicerida također su kod njih bile više, a HDL-kolesterola niže, premda ne statistički značajno. LDL-kolesterol karakterizira relativno visok sadržaj kolesterola i u vanjskom omotaču apolipoproteina B, tako da je istovremeni porast ova tri analita donekle očekivan.

Ispitivanje je napravljeno na ženskoj populaciji, budući da subklinička hipotireoza češće pogađa žene te je prevalencija u starijih žena čak 5-20% (14). Prosječna je dob ispitanica sa subkliničkom hipotireozom bila 61 godina, a eutireoidnih 63 godine. Važnost istraživanja ovog entiteta bolesti je velika šansa da progredira u hipotireozu, naročito kod Anti-TPO pozitivnih individua (14). Čak 74% žena sa subkliničkom hipotireozom u ovom istraživanju je imalo pozitivna TPO antitijela, dok ih je u eutireoidnoj skupini imalo 25%. Anti-TPO antitijela predstavljaju važan biljeg kroničnog autoimunog tireoiditisa koji dovodi do razaranja funkcionalnog parenhima štitnjače i konačno do hipotireoze. Uz anti-TPO, mogu biti prisutna i Tg-antitijela, premda je njihova zastupljenost puno rjeđa (14). Ovim istraživanjem nije nađena razlika u frekvenciji pojavljivanja Tg-At među ispitivanim skupinama.

Štitnjača utječe na lipidni metabolizam i na neke od čimbenika rizika kardiovaskularnih bolesti. Hipotireoza je jedan od najčešćih uzroka sekundarne dislipidemije. Dislipidemija predstavlja osnovu nastanka upalnih promjena u stjenkama krvnih žila što ima za posljedicu nastanak ateroskleroze, a manifestira se porastom upalnih biljega, među kojima je i CRP. Prethodnim istraživanjima pronađena je povezanost hipotireoze s abnormalnostima lipidnog metabolizma te povećanje rizika kardiovaskularnih bolesti. Ista ispitivanja na populaciji sa subkliničkom hipotireozom su dala kontradiktorne rezultate. Važno je napomenuti da je većina istraživanja napravljena na Azijatima, uglavnom na populaciji Indijaca te da su istraživanja uključivala oba spola. Iako rasna i etnička pripadnost imaju utjecaj na lipidni status rezultati ovog istraživanja su slični većini prethodnih. Nekolicinom istraživanja na populaciji Indijaca utvrđene su povećane koncentracije kolesterola i LDL-kolesterola u subkliničkoj hipotireozu, ali suprotno ovom istraživanju i više vrijednosti triglicerida (6). S druge strane Efstathiadou Z. i njegovi suradnici utvrdili su kako pacijenti sa subkliničkom hipotireozom imaju viši kolesterol, LDL-kolesterol i apo B, dok su vrijednosti triglicerida, HDL-kolesterola i Apo A

bile kao u eutireoidnih pacijenata (15). Njihovo je istraživanje napravljeno na populaciji Grka, a njime je obuhvaćena i analiza apolipoproteinskih čestica: Apo B i Apo A1. Apo B se osim u LDL nalazi i u hilomikronima, VLDL, IDL i Lp(a) česticama. Kako sve one imaju aterogeni potencijal, Apo B predstavlja ukupnu količinu lipoproteinskih čestica aterosklerotskog procesa te je bolji pokazatelj rizika nastanka CVD od mjerenja pojedinačnih frakcija u čijem je sastavu. Još bolji pokazatelj rizika smatra se omjer Apo B/Apo A1.

Nekolicina je istraživanja suprotno očekivanom, dobila čak više vrijednosti HDL-kolesterola u skupini sa subkliničkom hipotireozom (5,11) što se može objasniti smanjenom aktivnošću kolesteril ester prijenosnog proteina i jetrene lipaze (16) te značajnim utjecajem čimbenika okoliša na taj parametar. Upravo je zbog toga možda bolji izbor izračunavanja omjera proaterogenih i ateroprotektivnih čimbenika za procjenu rizika te mjerenje apolipoproteina.

Korelacija lipidnih parametara s TSH pokazala je snažnu pozitivnu povezanost s kolesterolom trigliceridima i LDL-kolesterolom te negativnu korelaciju s HDL-kolesterolom u istraživanju Katricha i suradnika (17). Suprotno njima Alamdari i suradnici nisu našli korelaciju lipidnih parametara s TSH. U našem istraživanju pronađena je slaba povezanost TSH samo s kolesterolom. Izostanak korelacije s drugim lipidnim parametrima donekle se može objasniti varijabilnošću TSH uslijed pulsatilnih i cirkardijalnih varijacijama tog hormona te potencijalnom utjecaju raznih drugih kliničkih stanja i lijekova na njegovu koncentraciju.

Ograničenje ovog istraživanja je mali broj ispitanika te nedostatak podataka o životnim navikama poput pušenja i konzumacije alkohola te prehrane i vježbanja koji mogu utjecati na lipidni status. Osim toga, nedostaju podaci o indeksu tjelesne težine, drugim bolestima poput Dijabetes Melitusa, jetrenim, bubrežnim i drugim sistemskim bolestima koje također mogu utjecati na lipidni status. Iz istraživanja isključeni su pacijenti koji su uzimali lijekove za štitnjaču ili za lipidni status, međutim nije zatražena informacija o eventualnoj drugoj terapiji koja također može utjecati na lipidni status (poput estrogena) ili na hormone štitnjače (poput amiodarona). Nadalje, skupina ispitanika sa subkliničkom hipotireozom formirana je temeljem jednokratnog povećanja TSH što može biti prolazno. I sam vremenski period trajanja stanja subkliničke hipotireoze zasigurno ima utjecaj na lipidni status, no taj period nije poznat. Neki su autori podijelili pacijente ovisno o jačini subkliničke hipotireoze i napravili dvije zasebne grupe: I) pacijenti s  $TSH < 10$  i II) pacijenti s  $TSH > 10$  (18). Međutim usporedbom tih skupina nisu dobili razliku u lipidnom profilu.



U našoj zemlji su poremećaji funkcije štitnjače vrlo učestali, a hipotireoza je najčešći poremećaj. Iako je lipidni status u subkliničkoj hipotireozu analiziran u nekoliko istraživanja, ovo je prvo istraživanje u Hrvatskoj populaciji. Tim istraživanjem dokazano je da funkcija štitnjače može imati važan utjecaj na lipidni profil u našoj populaciji te da bi zbog mogućih potencijalno opasnih posljedica pacijentima sa subkliničkom hipotireozom trebalo provjeriti i lipidni status kako bi se osigurala rana dijagnoza i terapija tog stanja.

## 7. Zaključak

Na temelju provedenog istraživanja i rezultata dobivenih iz istoga, proizašli su sljedeći zaključci:

1. Anti-TPO su zastupljenija u skupini ispitanika sa subkličkom hipotireozom u odnosu na kontrolne ispitanike, dok su Tg-At podjednako zastupljena u obje skupine
2. Pacijenti sa subkličkom hipotireozom imaju više koncentracije kolesterola, LDL-kolesterola i Apo B što ukazuje kako poremećaj funkcije štitnjače utječe na neke od čimbenika rizika razvoja kardiovaskularnih bolesti
3. Između dviju ispitivanih skupina nema značajnih razlika u koncentraciji upalnog biljega CRP-a
4. TSH je pokazao slabu povezanost s kolesterolom, ali ne i ostalim parametrima lipidnog profila
5. Funkcija štitnjače može imati važan utjecaj na lipidni profil u našoj populaciji pa bi zbog mogućih potencijalno opasnih posljedica pacijentima sa subkličkom hipotireozom bilo dobro provjeriti i lipidni status kako bi se osigurala rana dijagnoza i terapija tog stanja

## 8. Sažetak

**Uvod:** Hormoni štitnjače utječu na brojne fiziološke procese u organizmu, od regulacije rasta stanica i njihove diferencijacije pa sve do regulacije samog metabolizma. Hipotireoza je najčešći endokrinološki poremećaj kojeg prate snižene koncentracije hormona štitnjače, T4 i/ili T3, uz povećanu koncentraciju TSH. Subklinička hipotireoza je kliničko stanje koje prati umjereno povišena koncentracija TSH u serumu uz istovremeno normalne koncentracije T3 i T4.

**Cilj istraživanja:** Cilj je ovog istraživanja ispitati je li subklinička hipotireoza povezana s proaterogenim lipidnim statusom i upalnim biljezima koji se smatraju čimbenicima rizika kardiovaskularnih bolesti.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je provedeno na ženskoj populaciji koja je podijeljena u dvije skupine: I) eutiroidna (N=77; prosječne dobi 63 godine), II) subklinička hipotireoza (N=74; prosječne dobi 61 godina). Uzorci venske krvi dobiveni su venepunkcijom u epruvete s aktivatorom zgrušavanja (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA). Koncentracije TSH, FT4, FT3, Anti-TPO i Anti Tg izmjerile su se kemiluminiscentnom imunoanalizom na UniCel DxI 600 imunokemijskom analizatoru (Beckman Coulter Inc., Brea, USA). Kolesterol, trigliceridi, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Apo A1, Apo B i CRP odredili su se na Beckman Coulter AU 680 analizatoru (Beckman Coulter Inc., Brea, USA) s reagensima iste firme i to CRP, Apo A1 i Apo B imunoturbidimetrijskom metodom, a kolesterol, trigliceridi, HDL-kolesterol i LDL-kolesterol enzimatskom spektrofotometrijskom metodom.

**Rezultati:** Anti-TPO antitijela zastupljenija su u skupini ispitanika sa subkliničkom hipotireozom: 55/74 vs 20/77 u eutiroidnoj skupini ( $P < 0,001$ ; Fisher egzaktni test). Ispitanici sa subkliničkom hipotireozom imali su statistički značajno više prosječne vrijednosti kolesterola (5,97 vs 5,24;  $P < 0,001$ ), LDL-kolesterola (3,38 vs 2,96;  $P = 0,001$ ) i Apo B (1,06 vs 0,92;  $P < 0,001$ ). Ispitivanjem povezanosti TSH s pojedinim parametrima lipidnog statusa dobivena je slaba korelacija samo s kolesterolom ( $\rho = 0,25$ ;  $P = 0,002$ ).

**Zaključak:** Istraživanjem je dokazano da funkcija štitnjače može imati važan utjecaj na lipidni profil u našoj populaciji te da bi zbog mogućih potencijalno opasnih posljedica pacijentima sa

subkličkom hipotireozom trebalo provjeriti i lipidni status kako bi se osigurala rana dijagnoza i terapija tog stanja.

**Ključne riječi:** subklička hipotireoza, hormoni štitnjače, lipidi, kardiovaskularne bolesti

## 9. Summary

**Introduction:** Thyroid hormones influence the numerous physiological processes in the body, such as the regulation of cell growth and their differentiation as well as the regulation of the metabolism itself. Hypothyroidism is the most common endocrine disorder associated with decreased thyroid hormone concentrations, T4 and/or T3, along with increased TSH concentration. Subclinical hypothyroidism is a clinical condition monitored by a moderately elevated TSH concentration in the serum with normal T3 and T4 concentrations.

**Objectives:** The aim of this study is to examine whether subclinical hypothyroidism is associated with proatherogenic lipid status and inflammatory markers considered to be risk factors for cardiovascular disease.

**Participants and Methods:** The study was conducted on a female population divided into two groups: I) euthyroid (N = 77, mean age 63), II) subclinical hypothyroidism (N = 74, mean age 61 years). Venous blood samples were obtained by venepuncture in clot activator tubes (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NY, the USA). Concentrations of TSH, FT4, FT3, Anti-TPO and Anti Tg were measured by chemiluminescence immunoassay on the UniCelDxi 600 immunochemical analyser (Beckman Coulter Inc., Brea, USA). Cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol, Apo A1, Apo B and CRP were determined on Beckman Coulter AU 680 analyser (Beckman Coulter Inc., Brea, USA) with reagents of the same company including CRP, Apo A1 and Apo B immunoturbidimetric method, while cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol and LDL cholesterol were determined by enzymatic spectrophotometric method.

**Results:** Anti-TPO antibodies were more represented in the subclinical hypothyroidism group: 55/74 vs. 20/77 in the euthyroid group ( $P < 0.001$ ; Fisher's exact test). Subclinical hypothyroidism subjects had statistically significantly higher average cholesterol levels (5.97 vs. 5.24,  $P < 0.001$ ), LDL cholesterol (3.38 vs. 2.96,  $P = 0.001$ ), and Apo B (1.06 vs. 0.92;  $P < 0.001$ ). Examination of TSH correlation with certain lipid status parameters resulted in poor correlation with cholesterol alone ( $\rho = 0.25$ ;  $P = 0.002$ ).

**Conclusion:** The research has shown that thyroid function may have an important influence on the lipid profile in our population and that potentially dangerous consequences for patients with subclinical hypothyroidism should also be inspected for lipid status to provide early diagnosis and therapy for this condition.

**Keywords:** subclinical hypothyroidism, thyroid hormones, lipids, cardiovascular diseases

## 10. Literatura:

1. Bukovec-Megla Ž, Posavec Lj. Bolesti štitnjače – racionalna dijagnostika. Zagreb: Medicinska naklada; studeni 2010.
2. Čvorišćec D, Čelepak I. Štrausova medicinska biokemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
3. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones*. 2002; 218-23.
4. Pucci E, Chiovato L. and Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *International Journal of Obesity*. 2000; 109-11.
5. Shafi M, Azim W and Nawaz A. Effect of hypothyroidism on lipid profile in asymptomatic newly diagnosed patients. *Biomedica Vol.* 2013; 12-5
6. Rizos CV, Elisaf MS and Liberopoulos EN. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2011; 76-84.
7. Jin T and Teng X. Update on Lipid Metabolism and Thyroid Disorders. *Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2014.
8. Roche Cobas, Package inserts, HDLC3. 2012
9. Thomas Dayspring MD, FACP, Apolipoprotein B 100 and 48. 2016.
10. Wang CY, Chang TC and Chen MF. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. *Endocrine Journal*. 2012; 911-7.
11. James SR, Ray L, Ravichandran K, Nanda SK. High atherogenic index of plasma in subclinical hypothyroidism: Implications in assessment of cardiovascular disease risk. 2017; 656.
12. Debeljak Ž. Novosti u endokrinološkoj laboratorijskoj dijagnostici. Zagreb: Medicinska naklada; prosinac 2015.
13. D. Ivančević, D. Dodig, Z. Kusić. *Klinička nuklearna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada, 1999.
14. Kusić Z, Jukić T, Franceschi M, Dabelić N, Rončević S, Lukinac Lj i sur. Smjernice Hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače. *Liječ Vjesn* 2009; godište 131.
15. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuviitis A, Bairaktari ET, Elisaf MS i sur. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: Is L-thyroxine substitution beneficial. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:705-10.

16. Tan KCB, Shiu SWM and Kung AWC. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol.*, 1998; 83:149-153.
17. Karthick N, Dillara K, Poornina KN, Subhasini AS. Dyslipidaemic Changes in Woman with Subclinical Hypothyroidism. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2013 Oct.
18. Laway BA, War FA, Shas S, Misgar RA, Kotwal SK. Alteration of Lipid Parameters in Patients With Subclinical Hypothyroidism. In *tEndocrinol Metab.* 2014.



## 11. Životopis

***Ime i prezime:*** Antonela Čakalić

***Datum i mjesto rođenja:*** 16.08.1991., Osijek

***e-mail:*** cakalic1991@gmail.com

### **Obrazovanje:**

2006. - 2010. - Medicinska škola Osijek, smjer laboratorijski tehničar

2010. - 2013. - Zdravstveno veleučilište Zagreb, stručni studij medicinsko laboratorijske dijagnostike

2014. - 2017. - Diplomski sveučilišni studij medicinsko-laboratorijske dijagnostike, Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

2014. - 2015. - Stručno osposobljavanje u KBC-u Osijek

2016. - Opća županijska bolnica Vukovar, Odjel za laboratorijsku dijagnostiku i transfuzijsku medicinu