

Hormonski poremećaji u podlozi debljine

Blažić, Andrea

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:887625>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Andrea Blažić

HORMONSKI POREMEĆAJI U PODLOZI DEBLJINE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Andrea Blažić

HORMONSKI POREMEĆAJI U PODLOZI DEBLJINE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci,
pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Vanja Licul, dr. med.
2. doc.dr.sc. Duška Petranović, prim. dr. med.
3. prof. dr. sc. Ines Mrakovčić-Šutić, dr. med.

Rad sadrži 38 stranica, 3 slike i 52 literaturna navoda.

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv.prof.dr.sc. Sanji Klobučar Majanović, dr. med. na ukazanom povjerenju i strpljenju, te na entuzijazmu s kojim prenosi svoja znanja i ljubav prema endokrinologiji svojim studentima.

Veliko hvala mojim roditeljima i sestri, obitelji i prijateljima koji su mi tijekom studija bili nesebična pomoć i podrška.

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. SVRHA RADA | 2 |
| 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU | 3 |
| 3.1. Hipotireoza | 3 |
| 3.1.1. Patofiziologija hipotireoze | 3 |
| 3.1.2. Hipotireoza i debljina | 6 |
| 3.1.3. Liječenje | 7 |
| 3.2. Hiperkortizolizam | 8 |
| 3.2.1. Patofiziologija Cushingovog sindroma | 10 |
| 3.2.2 Hiperkortizolizam i debljina | 12 |
| 3.2.3. Liječenje | 13 |
| 3.3. Kronična hiperandrogena anovulacija - sindrom policističnih jajnika (PCOS) | 14 |
| 3.3.1. Patofiziologija sindroma policističnih jajnika | 15 |
| 3.3.2. Sindrom policističnih jajnika i debljina | 17 |
| 3.3.3 Liječenje | 19 |
| 3.4. Metabolički sindrom | 21 |
| 3.4.1. Patofiziologija metaboličkog sindroma | 21 |
| 3.4.2. Liječenje | 22 |
| 3.5. Manje česti hormonski poremećaji u podlozi debljine | 23 |
| 3.5.1. Inzulinom | 23 |
| 3.5.2. Nedostatak hormona rasta | 23 |
| 3.5.3. Hipogonadizam u muškaraca | 24 |
| 4. RASPRAVA | 25 |
| 5. ZAKLJUČAK | 27 |
| 6. SAŽETAK | 28 |
| 7. SUMMARY | 29 |
| 8. LITERATURA | 30 |
| 9. ŽIVOTOPIS | 38 |

Popis skraćenica i akronima

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World health organization*)

T4 – tiroksin

T3 – trijodtironin

TSH – tireoidni stimulirajući hormon

CD8+ - citotoksični T limfociti (engl. *cluster of differentiation 8*)

TNF – faktor tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*)

IL-1 – interleukin 1

IFN- γ – interferon γ

PRL – prolaktin

GH – hormon rasta, somatotropin (engl. *growth hormone*)

TRH – tireotropin oslobađajući hormon (engl. *thyrotropin releasing hormone*)

aTPO – antitijela na tiroidnu peroksidazu (engl. *antithyroidperoxidase antibodies*)

fT4 – slobodni tiroksin (engl. *free thyroxine*)

LT4 – levotiroksin

CBG – globulin koji veže kortizol (engl. *cortisol binding globulin*)

ACTH – adrenokortikotropni hormon (engl. *adrenocorticotropic hormone*)

LDL receptor - lipoproteinski receptor niske gustoće (engl. *low density lipoprotein receptor*)

11-beta-HSD1 – 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaza 1 (engl. *11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1*)

11-beta-HSD2 – 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaza 2 (engl. *11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2*)

HPA – os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (engl. *hypothalamus-pineal-adrenal axis*)

MEN-1 – multipla endokrina neoplazija tip 1 (engl. *multiple endocrine neoplasia type 1*)

PCOS – sindrom policističnih jajnika (engl. *polycystic ovary syndrome*)

GnRH – gonadotropin-oslobađajući hormon (engl. *gonadotropin-releasing hormone*)

LH – hormon luteinizacije (engl. *luteinizing hormone*)

FSH – folikulostimulirajući hormon (engl. *follicle-stimulating hormone*)

SHBG – globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex-hormone binding globulin*)

LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*)

HDL – lipoprotein visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*)

IL-6 – interleukin 6

1. UVOD

Debljina ili pretilost definira se kao prekomjerna količina masnog tkiva u organizmu. Jedan od glavnih alata u dijagnostici debljine je indeks tjelesne mase (BMI, prema engl. *body mass index*), a računa se formulom koja uzima u obzir pacijentovu visinu u metrima i težinu u kilogramima. Rezultati veći od 25 smatraju se prekomjernom tjelesnom težinom, dok rezultati veći od 30 znače pretilost. (1) Prema podacima koje navodi WHO (engl. *World health organization*), u 2016. godini više od 1,9 milijardi odraslih osoba imalo je prekomjernu tjelesnu težinu, a od toga je oko 650 milijuna bilo pretilo. Podaci iz 2019. godine ukazuju na porast incidencije i među djecom, procjenjuje se da je te godine preko 38 milijuna djece mlađe od 5 godina imalo prekomjernu tjelesnu masu. (2) Postoji nekoliko hipoteza koje potencijalno objašnjavaju takav nagli globalni porast slučajeva preuhranjenosti i pretilosti. Najjednostavniji i općeprihvaćeni uzrok je promjena u životnim navikama, prije svega smanjena tjelesna aktivnosti i povećani unos kalorija. No u stvarnosti postoje brojni drugi čimbenici koji uzrokuju pretilost, neki od najvažnijih su genetski/epigenetski uzroci, mikrobiom te socioekonomske i psihosocijalne prilike. (3) U nešto manjem broju slučajeva kao uzrok pretilosti možemo identificirati endokrine poremećaje. To su najčešće hipotireoza, hiperkortizolizam, hipoandrogenizam u muškaraca te hiperandrogenizam u žena. (4) Iz tog razloga Europsko društvo za endokrinologiju u svojim smjernicama preporuča testiranje funkcije štitnjače kod svih bolesnika s pretilošću, s obzirom na visoku prevalenciju hipotireoze u pretilosti. Za hiperkortizolizam, muški hipogonadizam i disfunkciju ženskih spolnih žlijezda, hormonsko ispitivanje preporučuje se u slučaju kliničke sumnje na temeljni endokrini poremećaj. (5)

2. SVRHA RADA

Svrha ovog preglednog rada je prikazati raznolikost, etiologiju i klinički značaj najčešćih hormonskih poremećaja koji mogu dovesti do pretilosti. Ako uzmemo u obzir da je pretilost ozbiljan javnozdravstveni problem današnjice, osim prevencije i liječenja u smislu promjene životnog stila i zdrave prehrane, od velikog je značaja prepoznati, dijagnosticirati i liječiti hormonske bolesti koje rezultiraju pretilošću i time spriječiti ili ublažiti posljedice koje mogu imati na zdravlje.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. Hipotireoza

Hipotireoza je relativno često i potencijalno ozbiljno stanje, no nerijetko se zanemaruje u kliničkoj praksi. Lako se dijagnosticira laboratorijskim pretragama i u velikoj većini slučajeva može se uspješno liječiti. Češće se javlja u osoba ženskog spola, a kao glavni etiološki čimbenik ističe se autoimuni tireoiditis. Drugi važni uzroci uključuju urođene poremećaje štitnjače, prethodne operacije štitnjače i zračenje, lijekove poput litijevog karbonata i amiodarona te poremećaje hipofize i hipotalamusa. (6) Širom svijeta, nedostatak joda u prehrani i danas je još uvijek važan uzrok hipotireoze. (7) Hipotireoza se može manifestirati nespecifičnim konstitucijskim i neuropsihijatrijskim tegobama, hiperkolesterolemijom, hiponatremijom, hiperprolaktinemijom ili hiperhomocisteinemijom. Teška neliječena hipotireoza može dovesti do zatajenja srca, psihoze i kome. (6)

3.1.1. Patofiziologija hipotireoze

Štitnjača je vrlo dobro vaskularizirana žlijezda veličine otprilike 5 cm × 5 cm i težine 20-30 g u odraslih osoba. U svom anatomskom položaju okružuje prednju površinu dušnika neposredno ispod grkljana. (8) Histološki, štitnjača je građena od folikula sastavljenih od epitela tireocita koji okružuje lumen ispunjen tireoglobulinom. Tireoglobulin je glikoprotein u kojem se ostaci tirozina jodiraju te nastaju tiroksin (T4) i trijodotironin (T3). Folikuli također sadrže nekoliko manjih stanica koje se nazivaju parafolikularne stanice, ili C stanice, čija je uloga proizvodnja polipeptidnog hormona kalcitonina. (9)

Hipotireoza je stanje koje nastaje zbog nedovoljnog djelovanja hormona štitnjače. Učestalost je 2% kod odraslih žena, a rjeđa je kod muškaraca. Razlikuju se dvije glavne vrste, primarna i sekundarna hipotireoza. (10)

Najčešći uzrok hipotireoze (u 95% slučajeva) je bolest štitnjače (primarna hipotireoza). Disfunkcija tkiva štitnjače obično je uzrokovana autoimunom bolešću koja je dovela do uništenja parenhima štitnjače, ali može biti i posljedica kirurškog zahvata ili liječenja radioaktivnim jodom. Hipotireoza također može biti povezana s povećanjem štitnjače (gušavost), što je posljedica limfocitne infiltracije, kao kod Hashimotovog tireoiditisa, ili nedostatka joda u prehrani. (10) Sekundarna hipotireoza je rjeđa, a uzrok je smanjeno lučenje tireoidnog stimulirajućeg hormona (TSH) i posljedično smanjeno stvaranje i oslobađanje hormona štitnjače. Smanjeno lučenje TSH rezultat je poremećaja prednje hipofize (sekundarna hipotireoza) ili hipotalamusa (tercijarna hipotireoza). Sekundarna i tercijarna hipotireoza nisu posljedica promjena na razini same štitnjače i striktno je uzrokovana nedostatkom stimulacije TSH receptora zbog poremećenog oslobađanja TSH. (11)

Hashimotov tireoiditis

Hashimotov tireoiditis je najčešći uzrok hipotireoze u područjima svijeta s adekvatnim unosom joda. Bolest je 7 do 10 puta češća kod žena i obično se javlja u srednjoj dobi. (12) Karakterizirana je opsežnom infiltracijom štitnjače limfocitima i plazma stanicama, često praćenom stvaranjem germinalnog centra, atrofijom folikula s metaplazijom, nestajanjem koloida i blagom do umjerenom fibrozom. Završni stadij Hashimotovog tireoiditisa je atrofični tireoiditis. Kod atrofičnog tireoiditisa fibroza je znatno opsežnija, infiltracija limfocitima je manje izražena, a folikuli štitnjače gotovo potpuno nestaju. (13) Limfocitni infiltrat štitnjače kod autoimune hipotireoze sastoji se od aktiviranih T i B limfocita. Uništavanje stanica štitnjače prvenstveno je posredovano CD8⁺ citotoksičnim T stanicama. Dodatno, lokalna proizvodnja citokina, kao što su faktor tumorske nekroze (TNF), interleukin-1 (IL-1) i interferon γ (IFN- γ) čini stanice štitnjače osjetljivije na apoptozu i oksidativni stres. (12)

Bolesnici s Hashimotovim tireoiditisom najčešće se javljaju liječniku zbog pojave gušavosti, a rjeđe zbog drugih simptoma hipotireoze. Guša obično nije velika, nepravilne je i čvrste konzistencije. Koža je suha, smanjeno je znojenje, epiderma je stanjena, a stratum corneum je hiperkeratotičan. U koži se povećava sadržaj glikozaminoglikana koji zadržavaju vodu, što dovodi do zadebljanja kože u vidu netjestastih edema (miksedom). Lice je otečeno i kapci su karakteristično edematozni. Prisutno je bljedilo kože, često sa žutom nijansom zbog nakupljanja karotena. Rast noktiju je usporen, a kosa je suha, lomljiva, teško se održava i lako ispada. Ostale uobičajene značajke uključuju zatvor i debljanje. Razine prolaktina često su umjereno povećane, što dovodi do smanjenog libida, a kod dugotrajne bolesti može doći do oligomenoreje ili amenoreje, smanjene plodnosti i povećane učestalosti pobačaja. (12)

Hipotireoza zbog nedostatka joda

Jod je esencijalna komponenta hormona štitnjače. Dnevna potreba za jodom za sintezu hormona štitnjače je 150 µg. Perklorat i tiocijanat, koji se nalaze u pitkoj i podzemnoj vodi, povremeno u kravljem mlijeku, u povrću križarica i dimu cigareta (tiocijanat), inhibiraju simporter natrij/jodid na membrani stanica štitnjače kada su prisutni u farmakološkim razinama. Ingestija visokih razina, kao i kod konzumacije vode iz bunara, može dovesti do inhibicije transporta joda u folikularne stanice povećavajući rizik od gušavosti, osobito u regijama s nedostatkom joda. (10)

Sekundarna i tercijarna hipotireoza

Sekundarna i tercijarna hipotireoza, zajedničkog naziva centralna hipotireoza, karakterizirane su nedovoljnom proizvodnjom hormona štitnjače kao posljedicom kvantitativnih ili kvalitativnih promjena u izlučivanju TSH, dok je sama štitnjača obično funkcionalna. Uzrok su lezije koje zahvaćaju hipofizu (sekundarna hipotireoza) ili hipotalamus (tercijarna hipotireoza).

(13) Makroadenomi hipofize, kao što su nefunkcionalni adenomi hipofize i tumori koji luče prolaktin (PRL) ili somatotropin (GH), predstavljaju najčešći uzrok i čine više od polovice slučajeva. Različiti stupnjevi hipopituitarizma mogu biti posljedica kompresije normalnih stanica hipofize i/ili hipotalamusa. Kraniofaringeom je najčešći ekstraselarni tumor mozga koji uzrokuje hipopituitarizam, osobito u mlađih bolesnika. (14)

3.1.2. Hipotireoza i debljina

Pretilost i hipotireoza su dva česta stanja koja se obično povezuje jedno uz drugo. (15)

Disfunkcija štitnjače povezana je s promjenama tjelesne težine i sastava tijela, tjelesne temperature te ukupne potrošnje energije i energije u mirovanju neovisno o tjelesnoj aktivnosti.

(16) Često se kod pretilosti nalaze razine serumskog TSH koje su na gornjoj granici referentnog raspona ili blago povišene. Posljednjih desetljeća brojna su istraživanja pokušavala objasniti je li disfunkcija štitnjače uzrok ili posljedica viška masnog tkiva. (17) I subklinička i manifestna hipotireoza često su povezane s povećanjem tjelesne težine, smanjenom termogenezom i brzinom metabolizma. (16) Hormoni štitnjače reguliraju bazalni metabolizam, termogenezu i imaju važnu ulogu u metabolizmu lipida i glukoze, unosu hrane i oksidaciji masti. Disfunkcija štitnjače povezana je s promjenama tjelesne temperature te ukupne potrošnje energije i energije u mirovanju neovisno o tjelesnoj aktivnosti. (15, 16) U studiji na 27 097 osoba starijih od 40 godina s BMI od najmanje 30,0 kg/m², hipotireoza je korelirala s višim BMI i većom prevalencijom pretilosti. Također je zapaženo da su male varijacije u serumskom TSH uzrokovane minimalnim promjenama u dozi levotiroksina tijekom nadomjesne terapije povezane sa značajno promijenjenom potrošnjom energije u mirovanju u bolesnika s hipotireozom. Ove studije podupiru kliničke dokaze da je blaga disfunkcija štitnjače povezana sa značajnim promjenama tjelesne težine i vjerojatno predstavlja čimbenik rizika za prekomjernu tjelesnu težinu. (16)

Istraživanja također sugeriraju da hormon koji oslobađa tireotropin (TRH) i TSH igraju ulogu u regulaciji apetita. Središnja primjena TRH i TSH u pokusnih životinja uzrokovala je smanjenje unosa hrane, a slični učinci su uočeni nakon periferne primjene TRH. (17)

Masne stanice proizvode leptin i brojne druge čimbenike te se stoga masno tkivo smatra aktivnim endokrinim organom. Korelacija između TSH i BMI mogla bi biti posredovana leptinom koji proizvodi masno tkivo. Leptin fiziološki regulira energetske homeostazu informirajući središnji živčani sustav o rezervama masnog tkiva. Modulira neuroendokrine i bihevioralne odgovore na prekomjerno hranjenje, regulirajući time unos hrane i potrošnju energije. Leptin je također važan neuroendokrini regulator osovine hipotalamus-hipofiza-štitnjača. (16)

U kliničkoj praksi, trebalo bi posebno pripaziti na moguće prisutnu disfunkciju štitnjače u pretilih pacijenata, budući da je teško identificirati pretile pacijente koji su pogođeni blagim nedostatkom hormona štitnjače. S jedne strane, povišeni TSH može biti samo funkcionalna posljedica pretilosti. S druge strane, zatajenje štitnjače, osobito subklinički oblik, može ostati nedijagnosticirano u ovoj populaciji pacijenata. (15)

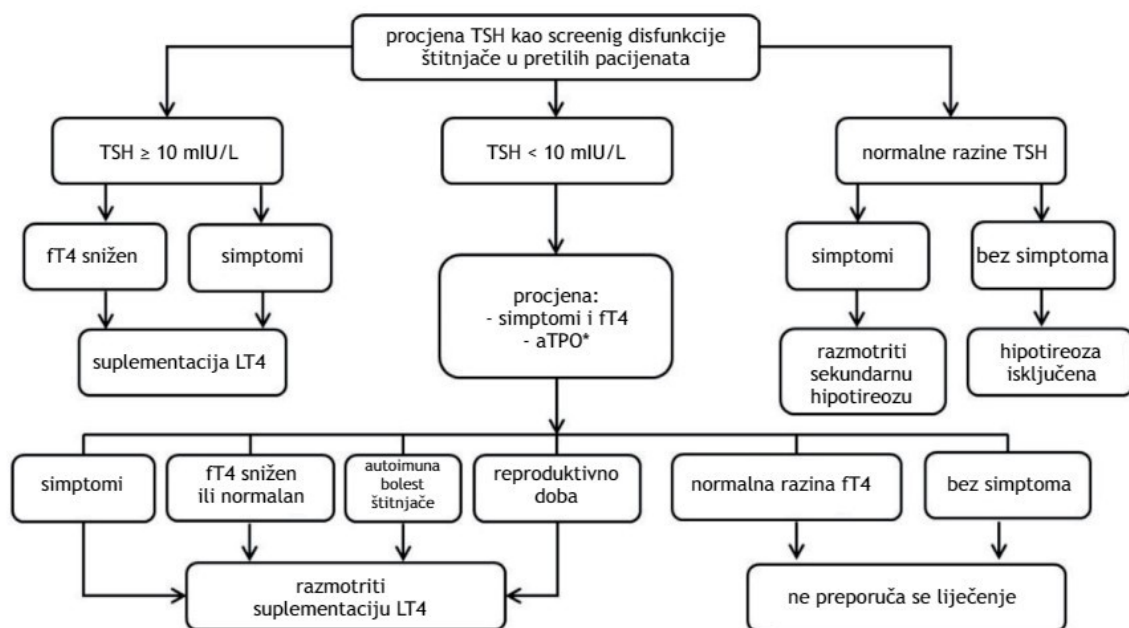
3.1.3. Liječenje

Ne postoje univerzalno prihvaćene preporuke za liječenje subkliničke hipotireoze, ali kod žena koje žele zatrudnjeti i trudnica te pacijenata kod kojih je razina TSH viša od 10 mIU/L, može se uvesti levotiroksin. Većina drugih pacijenata može se jednostavno nadzirati na godišnjoj razini. Može se također razmotriti liječenje kod mladih ili sredovječnih bolesnika koji imaju simptome hipotireoze ili rizik od srčanih bolesti. Liječenje se provodi s niskom dozom levotiroksina (25–50 µg/d) s ciljem normalizacije TSH. (18)

Za manifestnu i tešku hipotireozu, levotiroksin ostaje standard u terapiji. Još uvijek nema novih dokaza koji bi ukazivali na prednosti alternativnih pripravaka (kombinirana terapija

levotiroksin-liotironin, ili terapija ekstraktom štitnjače) nad monoterapijom levotiroksinom u poboljšanju zdravstvenih ishoda. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se razvili analozi hormona štitnjače s povoljnijim profilom koristi u odnosu na rizik. (19)

Kod pretelih pacijenata s hipotireozom, mršavljenje dovodi do značajnog smanjenja razine slobodnog T3 i TSH u serumu. Ima dokaza da čak i jednostavne promjene načina života, kao što su povećana tjelesna aktivnost i poboljšanje sastava tijela, dovode do smanjenja TSH i slobodnog T3. (15)



Slika 1 Ispitivanje disfunkcije štitnjače i liječenje hipotireoze u pretelih bolesnika (prema ref. 20). aTPO - antitijela na tiroidnu peroksidazu; ft4 - slobodni tiroksin; LT4 – levotiroksin. *Ako razine TSH i ft4 upućuju na subkliničku hipotireozu.

3.2. Hiperkortizolizam

Kortizol se oslobađa u cirkulaciju u cirkadijalnom obrascu s najvišim koncentracijama uočenim ujutro, a najnižima u kasnim večernjim satima. Između 90% i 97% cirkulirajućeg kortizola vezano je na globulin koji veže kortizol (CBG), α -1-globulin koji se proizvodi u jetri, a manje količine su vezane za albumin i globulin koji veže spolne hormone. 3-10% cirkulirajućeg kortizola koji nije vezan za proteine poznato je kao "slobodni kortizol" i predstavlja biološki

dostupan i aktivan oblik steroida. Samo u slobodnom obliku kortizol potiče glukoneogenezu i djeluje na periferna tkiva kako bi inhibirao unos proteina. Obično su dovoljna mjerenja ukupnog kortizola jer su promjene ukupne koncentracije paralelne onima u slobodnom hormonu. (21) Kortizol je steroidni hormon, sintetizira se iz kolesterola. Sintetizira se u sloju zona fasciculata kore nadbubrežne žlijezde. Adrenokortikotropni hormon (ACTH), koji se oslobađa iz hipofize, djeluje tako da povećava LDL receptore i povećava aktivnost kolesterol desmolaze, koja pretvara kolesterol u pregnenolon i određuje brzinu sinteze kortizola. Neaktivni oblik se pretvara u svoj aktivni oblik pomoću 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaze 1 (11-beta-HSD1) u većini tkiva, dok 11-beta-HSD2 inaktivira kortizol pretvarajući ga u kortizon u bubrezima i gušterači. Kortizol ima mnoge funkcije u ljudskom tijelu, kao što je posredovanje odgovora na stres, reguliranje metabolizma, upalni odgovor i imunološka funkcija. (22)

Hiperkortizolizam se odnosi na kliničko stanje koje je rezultat prekomjerne izloženosti tkiva kortizolu i/ili drugim glukokortikoidima. Kada takva izloženost perzistira, rezultira razvojem Cushingovog sindroma, koji je karakterističan skup kliničkih znakova i simptoma koji proizlaze iz kronične izloženosti višku kortizola, bilo egzogenog ili endogenog. Egzogeni Cushingov sindrom je najčešće rezultat jatrogene primjene glukokortikoida. Endogeni Cushingov sindrom uključuje dvije glavne podvrste: ovisnu o adrenokortikotropnom hormonu (ACTH) i neovisnu o ACTH. (23) Endogeni Cushingov sindrom je rijetka bolest, koju obično karakteriziraju hipertenzija, dijabetes, pretilost, osteoporoza, zaokruživanje lica, dorzocervikalni masni jastučić, tanka koža, ljubičaste strije, hirzutizam i poremećaji raspoloženja. Učinkovite dijagnostičke i probirne strategije dovode do dijagnoze značajno većeg broja slučajeva Cushingovog sindroma. Kao probirni test za Cushingov sindrom, Smjernice za kliničku praksu Endokrinog društva preporučuju jedan od testova s visokom dijagnostičkom točnošću: test supresije s 1 mg deksametazona, mjerenje noćnog kortizola u slini ili mjerenje 24-satnog kortizola u mokraći. (24) Poremećaj hipotalamus-hipofizno-nadbubrežne (HPA) osi obično je

centralni događaj pri razvoju hiperkortizolizma. Takav poremećaj može biti posljedica egzogenih ili endogenih uzroka ili, u nekim slučajevima, oboje. (23)

3.2.1. Patofiziologija Cushingovog sindroma

Cushingov sindrom je pojam koji se koristi za opisivanje nalaza hiperkortizolizma i rezultirajućih patofizioloških promjena. Međutim, eponim ne opisuje temeljne uzroke hiperkortizolizma. Mogu se opisati četiri etiološke kategorije: Cushingova bolest, adrenalni Cushingov sindrom, ektopični Cushingov sindrom i egzogeni Cushingov sindrom. (21)

Cushingova bolest

Cushingova bolest je najčešći uzrok Cushingovog sindroma (otprilike 70-80% pacijenata). U tim slučajevima primarni defekt nije nadbubrežna žlijezda nego hipofiza, obično u obliku benignog mikroadenoma. ACTH koji proizvede tumor stimulira obje nadbubrežne žlijezde što dovodi do bilateralne hiperplazije i znatno povećane koncentracije kortizola u serumu i mokraći. Patohistološki, hiperplazija nadbubrežne žlijezde prikazuje se kao ekspanzija kortikalnog tkiva nadbubrežne žlijezde s diskretnim čvorom. Hiperplazija nadbubrežne žlijezde obično je bilateralna, ali žlijezde nisu uvijek podjednako zahvaćene, a razlika u veličini između žlijezda može oponašati jednostranu neoplazmu. (21)

Adrenalni Cushingov sindrom

Adrenalni Cushingov sindrom odgovoran je za 8% slučajeva Cushingovog sindroma i nastaje kao rezultat adenoma ili karcinoma nadbubrežne žlijezde, pri čemu je karcinom rjeđi. Iako su adenomi nadbubrežne žlijezde česti i nalaze se u 1-2% asimptomatskih osoba, većina se smatra slučajnim nalazima jer je 80% takvih tumora nefunkcionalno. Općenito, adrenalni Cushingov sindrom se češće javlja u žena i jednostrano, najčešće u lijevoj nadbubrežnoj žlijezdi. Preostalo normalno tkivo nadbubrežne žlijezde često atrofira. Adenomi nadbubrežne žlijezde češće se

razvijaju u djece, dok se adenomi hipofize (Cushingova bolest) češće javljaju u odraslih. Nekoliko rijetkih nasljednih stanja (uključujući i multiplu neuroendokrinu neoplaziju tip 1 - MEN1) povezano je s adenomima nadbubrežne žlijezde. Patohistološki, adenomi nadbubrežne žlijezde pokazuju diskretni nodul blijedih kortikalnih stanica nadbubrežne žlijezde koje su citološki vrlo slične normalnom tkivu nadbubrežne žlijezde, ali tumorski noduli su dobro ograničeni, što olakšava dijagnozu. Gotovo su uvijek jednostrani. Karcinomi kore nadbubrežne žlijezde vrlo su rijetki (<1% lokaliziranih adrenalnih čvorova) i pokazuju citološke značajke maligniteta kao što su pleomorfizam, nekroza i/ili proširenje izvan nadbubrežne žlijezde. (21)

Ektopični Cushingov sindrom

Ektopični Cushingov sindrom čini 10-15% slučajeva Cushingovog sindroma i posljedica je prekomjerne proizvodnje biološki aktivnog ACTH od strane neendokrinih tumora. Najčešće su ovi tumori karcinomi malih stanica pluća, ali mogu ga lučiti i timomi, tumori otočnih stanica, karcinoidni tumori ili paragangliomi. Kao i kod Cushingove bolesti, nastaje obostrana hiperplazija nadbubrežne žlijezde. (21)

Egzogeni Cushingov sindrom

Egzogeni ili jatrogeni Cushingov sindrom obično je posljedica prekomjerne terapije steroidima tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Egzogeni steroidi potiskuju proizvodnju ACTH u hipofizi, a samim time i nadbubrežnu sintezu kortizola. Nakon što se u jednom trenutku ukloni egzogena izloženost steroidima, nadbubrežnim žlijezdama može trebati određeni vremenski period da vrate sintezu kortizola na normalne razine. Tijekom tog vremena pacijenti su u opasnosti od adrenalne insuficijencije. Zbog toga se propisane doze steroida postupno smanjuju i terapija se nikada ne prekida naglo. (21)

3.2.2 Hiperkortizolizam i debljina

Glukokortikoidi reguliraju metabolizam, a kronični hiperkortizolizam može dovesti do specifičnog oblika metaboličkog sindroma. Višak glukokortikoida utječe na niz metaboličkih putova određujući različite manifestacije metaboličkog sindroma. (23) Glukokortikoidi stimuliraju enzime uključene u glukoneogenezu jetre, povećavajući proizvodnju glukoze i koncentraciju glukoze u cirkulaciji, te uzrokuju jetrenu i perifernu inzulinsku rezistenciju izravnim i neizravnim mehanizmima. (25) Glukokortikoidi također ometaju inzulinom stimuliranu translokaciju transportera glukoze (GLUT4) u plazmatsku membranu, čime se smanjuje unos glukoze. U masnom tkivu glukokortikoidi potiču diferencijaciju pre-adipocita u adipocite i pospješuju inzulinom induciranu lipogenezu. U masnom tkivu i skeletnim mišićima glukokortikoidi smanjuju unos aminokiselina i povećavaju oksidaciju i lipolizu lipida, dok u jetri glukokortikoidi potiču lučenje lipoproteina i stimuliraju enzime uključene u sintezu masnih kiselina, pridonoseći razvoju steatoze jetre i narušavanju ravnoteže inzulina. Svi ti procesi pridonose inzulinskoj rezistenciji izazvanoj glukokortikoidima, glavnom obilježju metaboličkog sindroma. (23) U životinjskim modelima, glukokortikoidi inhibiraju lučenje inzulina iz gušterače, a kod ljudi mijenjaju oslobađanje inzulina natašte. Prijavljeni su i središnji učinci glukokortikoida na apetit. Promjene metabolizma glukoze uočene u bolesnika s Cushingovim sindromom pripisuju se i inzulinskoj rezistenciji uzrokovanoj glukokortikoidima i neadekvatnoj kompenzaciji β -stanica gušterače. (25)

Nedavni dokazi upućuju na to da povećani kardiovaskularni rizik ostaje u bolesnika s Cushingovom bolešću čak i 5 godina nakon uspješnog izlječenja. Konkretno, odrasli pacijenti s prekomjernom težinom u sklopu Cushingove bolesti imali su povećanje omjera struk-bokovi, porast dijastoličkog krvnog tlaka, porast omjera ukupnog i HDL kolesterola i razine fibrinogena u plazmi u usporedbi s kontrolama s istim BMI-om i dobi. (26)

Funkcionalni hiperkortizolizam nastaje kao posljedica kronične aktivacije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, a nalazimo ga kod depresije, anoreksije, bulimije, alkoholizma, šećerne bolesti tipa 2, sindroma policističnih jajnika, sindroma opstruktivne apneje u snu, paničnog poremećaja, generaliziranog anksioznog poremećaja te kronične bubrežne bolesti. U usporedbi s Cushingovim sindromom, funkcionalni hiperkortizolizam ima blaže kliničke manifestacije i u većini slučajeva je reverzibilan nakon što se izliječi primarna bolest. Komplikacije uključuju visceralnu pretilost, dislipidemiju, šećernu bolest tipa 2 i hipertenziju.

3.2.3. Liječenje

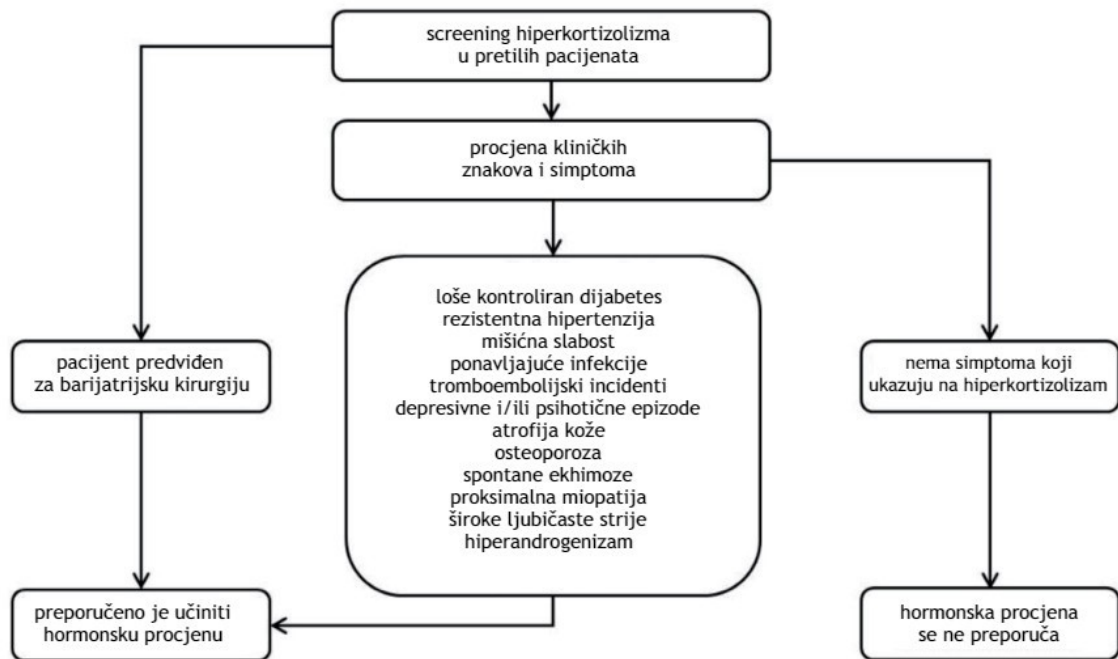
Liječenje hiperkortizolizma usmjereno je na blokiranje metaboličkih i kliničkih učinaka povišenih razina kortizola, na rješavanje primarnih uzroka hiperkortizolizma koji uključuju medicinske i kirurške intervencije te strategije usmjerene na upravljanje i modulaciju komplikacija i komorbiditeta povezanih s hiperkortizolizmom. (28) Opći princip liječenja hiperkortizolizma jest uspostaviti fiziološku endogenu proizvodnju kortizola, uklanjanjem bilo kojeg neoplastičnog izvora viška kortizola, izbjegavanjem trajne ovisnosti o lijekovima i izbjegavanjem dugotrajnog sekundarnog nedostatka hormona. Ovi ciljevi nisu uvijek ostvarivi kod svih pacijenata zbog raznovrsnosti etiologije i komorbiditeta. (23)

U slučajevima u kojim je hiperkortizolizam posljedica uporabe egzogenih glukokortikoida, središnja strategija liječenja je pažljivo monitorirano smanjenje upotrebe glukokortikoida s krajnjim ciljem potpunog prestanka njihove uporabe. Ovisno o početnoj indikaciji njihove primjene, trajanju i dozi glukokortikoida i eventualne sekundarne kortikalne atrofije, to može i ne mora biti uvijek moguće. Prijedlog je da se pacijentima kod kojih nije moguće potpuno ukinuti terapiju glukokortikoidima, ona smanji na najmanje djelotvorne doze. (28)

Strategije kirurškog liječenja nude najbolji potencijal za trajno liječenje hiperkortizolizma uzrokovanog tumorima, no to nije uvijek moguće. Druge opcije uključuju medikamentozno

liječenje antagonistom glukokortikoidnih (i progesteronskih) receptora mifepristonom (RU-486), te inhibitore sintetskih enzima nadbubrežne žlijezde poput ketokonazola, metirapona i mitotana, čija uporaba je ograničena za liječenje adrenokortikalnih karcinomima zbog značajne toksičnosti. Terapija adenoma hipofize i neuroendokrinih tumora koji uzrokuju Cushingov sindrom uključuje kabergolin, pasireotid i druge analoge somatostatina, uključujući oktreotid, no učinci su varijabilni. (29)

Adenomi hipofize koji uzrokuju Cushingovu bolest oko 70% su lokalni mikroadenomi, oko 30% je lokalno invazivno. Za Cushingovu bolest, najbolji potencijal za izlječenje je rana kirurška intervencija, obično transsfenoidalnim operativnim zahvatom. (28)



Slika 2 Probir hiperkortizolizma u pretilih pacijenata (prema ref. 20)

3.3. Kronična hiperandrogena anovulacija - sindrom policističnih jajnika (PCOS)

Sindrom policističnih jajnika je najčešća endokrinopatija u žena i najčešći uzrok anovulacije.

Sindrom je karakteriziran anovulacijama i hiperandrogenizmom. (30)

Normalna reproduktivna funkcija zahtijeva preciznu regulaciju osovine hipotalamus-hipofiza-jajnici. Unutar hipotalamusa, specifične jezgre otpuštaju GnRH u impulsima. Ovaj dekaeptid se veže na receptore gonadotropnih stanica u prednjoj hipofizi. Kao odgovor, gonadotropne stanice luče glikoproteinske gonadotropine, luteinizirajući hormon (LH) i folikulostimulirajući hormon (FSH), u perifernu cirkulaciju. Unutar jajnika, LH i FSH se vežu na teka i granulozne stanice kako bi stimulirali folikulogenezu i proizvodnju steroidnih hormona (estrogena, progesterona i androgena), gonadnih peptida (aktivin, inhibin i folistatin) i faktora rasta. Između ostalih funkcija, ovi čimbenici proizašli iz jajnika vraćaju se u hipotalamus i hipofizu kako bi inhibirali ili, sredinom ciklusa, povećali lučenje GnRH i gonadotropina. (31) Ovarijalni steroidi su također presudni za pripremu endometrija za implantaciju placente ako dođe do trudnoće. (30)

3.3.1. Patofiziologija sindroma policističnih jajnika

Primarni defekt u PCOS-u je nepoznat. (32) Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je vrlo rasprostranjen i složen genetski poremećaj koji pogađa žene reproduktivne dobi. Njegove karakteristike uključuju klinički i/ili biokemijski višak androgena, ovulacijsku disfunkciju i policistične jajnike. Žene s PCOS-om su pod povećanim rizikom od neplodnosti, pretilosti, inzulinske rezistencije, intolerancije na glukozu, šećerne bolesti tipa 2, dislipidemije i kardiovaskularnih bolesti. (33)

Postoje teorije o genetskoj osnovi za PCOS, ali je točan način prijenosa još uvijek nejasan. Hipoteze su se kretale od autosomno dominantnog modela do poligenetskog modela s interakcijama genetike i okoliša. Druga hipoteza sugerira da izloženost ženskog fetusa visokim koncentracijama androgena *in utero* može predisponirati PCOS u adolescenciji. (34) Činjenica je da je prevalencija PCOS-a među članovima obitelji povećana. Otprilike 20% do 40% ženskih rođaka žena s PCOS-om zahvaćeno je ovim stanjem, u usporedbi s prevalencijom od 6% do

10% u općoj populaciji. Studija obitelji blizanaca pokazala je 71% podudarnosti kod monozigotnih blizanaca, u usporedbi s 38% podudarnosti kod dizigotnih blizanaca i drugih sestara. Fenotipske komponente PCOS-a, uključujući hirsutizam, hiperandrogenemiju, oligomenoreju, akne i inzulinsku rezistenciju, također su povećane u obiteljima žena s PCOS-om. (33)

Kod PCOS-a, lučenje GnRH je povećano, što rezultira povećanjem frekvencije i amplitude LH vala uz normalno lučenje FSH. Oko 55% do 75% žena s PCOS-om imat će povišen omjer LH i FSH. Ne dolazi do razvoja dominantnog folikula, zaostaju nezreli folikuli i ne događa se ovulacija. Nije jasno je li abnormalna frekvencija pulsenog oslobađanja GnRH intrinzični problem u generatoru GnRH pulsa ili je pak posljedica niskih koncentracija progesterona zbog rijetke ovulacije. Povećana stimulacija LH dovodi do povećane steroidogeneze u jajniku, što dovodi do prekomjerne proizvodnje androgena. (32) Zahvaćeni jajnici luče povišene razine testosterona i androstendiona. Točnije, povišene razine slobodnog testosterona bilježe se u 70 do 80% žena s PCOS-om. Posljedično tome, povišene razine androstenediona doprinose većim razinama estrona kroz perifernu konverziju androgena u estrogene pomoću aromataze. (35)

Žene s PCOS-om pokazuju smanjene razine globulina koji veže spolne hormone (SHBG). Ovaj glikoprotein, proizveden u jetri, veže većinu spolnih steroida. Fiziološki, samo oko 1% tih steroida je slobodno i biodostupno. Sintezu SHBG potiskuju inzulin i androgeni, kortikosteroidi, progestini i hormon rasta. Zbog potisnute proizvodnje SHBG-a, manje cirkulirajućih androgena je vezano i stoga više ostaje dostupno za vezanje na receptore krajnjih organa. Sukladno tome, neke žene s PCOS-om imat će ukupne razine testosterona u normalnom rasponu, ali će biti klinički hiperandrogene zbog povišene razine slobodnog testosterona. (35)

Osim hiperandrogenizma, niske razine SHBG-a također su povezane s poremećenom kontrolom glukoze i rizikom za razvoj šećerne bolesti tipa 2. Mehanizam ove povezanosti nije u potpunosti shvaćen i može odražavati ulogu SHBG-a u homeostazi glukoze. (34)

3.3.2. Sindrom policističnih jajnika i debljina

Postoji bliska korelacija između adipoznosti i težine simptoma u žena s PCOS-om, a čak i skromno smanjenje tjelesne težine općenito se prevodi u značajna poboljšanja u redovitosti menstruacije, plodnosti i hiperandrogenim značajkama. (36) Pretilost se susreće u 30-70% žena oboljelih od PCOS-a, a njezina prisutnost značajno utječe na kliničku i laboratorijsku ekspresiju sindroma. Pretilost povećava rizik od popratnih bolesti povezanih s PCOS-om, kao što su poremećena tolerancija glukoze i šećerna bolest tipa 2, dislipidemija i arterijska hipertenzija. Etiopatogeneza pretilosti u PCOS-u još nije točno razjašnjena. Jasno je da postoji začarani krug abdominalne pretilosti, inzulinske rezistencije i hiperandrogenemije. Također su opisane razlike u razinama grelina i neuropeptida Y između pacijenata s PCOS-om i onih s pretilošću druge etiologije. (37)

Prisutnost inzulinske rezistencije kod žena s PCOS-om (u velikoj mjeri odražavajući smanjeno odlaganje glukoze u skeletne mišiće) je prvobitno utvrđeno 1980. godine. Sada je poznato da je povećanje tjelesne težine i kod normalnih žena i kod onih s PCOS-om povezano s inzulinskom rezistencijom. Međutim, većina žena s PCOS-om (između 50% i 90%, ovisno o korištenim dijagnostičkim kriterijima) ima inzulinsku rezistenciju u značajno većoj mjeri nego u kontrolnih žena iste dobi i BMI-ja. Nadalje, postoje dokazi da lijekovi koji poboljšavaju osjetljivost na inzulin kod žena s PCOS-om značajno poboljšavaju karakteristične metaboličke i endokrine značajke sindroma, ovulacijsku funkciju, menstrualni ciklus i stope plodnosti. (36)

Androgeni igraju važnu ulogu u određivanju sastava tijela. Muškarci imaju manje tjelesne masti s većom distribucijom masti u gornjem dijelu tijela (androidni tip) u usporedbi sa ženama, koje imaju tendenciju nakupljanja masnoće u donjem dijelu tijela (ginoidni tip). Prevalencija dijabetesa, hipertenzije i ateroskleroze viša je u žena s androidnom pretilošću u usporedbi s ginoidnom pretilošću. Također je uočeno da se prevalencija androidnog tjelesnog habitusa

povećava u žena nakon menopauze, a žene s androidnom pretilošću obično imaju značajke hiperandrogenizma kao što je hirsutizam. Žene s pretilošću gornjeg dijela tijela također imaju smanjenu osjetljivost na inzulin i imaju veći rizik od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa. Neovisno o BMI-ju, uočeno je da žene s PCOS-om imaju visoku prevalenciju pretilosti gornjeg dijela tijela, što je zabilježeno povećanim opsegom struka i omjerom struka i bokova u usporedbi s kontrolnom grupom žena s istim BMI-jem. U skladu s ovim nalazima, studije koje su koristile analizu sastava tijela denzitometrijom otkrile su povećano nakupljanje središnje masti kod žena s PCOS-om. (38)

Abdominalna pretilost smatra se važnim čimbenikom koji doprinosi hiperandrogenizmu jajnika i možda nadbubrežne žlijezde. Međutim, sam višak androgena također može doprinijeti taloženju trbušne masti u hiperandrogenih žena. Točno pojašnjenje međudjelovanja između masnog tkiva, proizvodnje steroida jajnika i nadbubrežne žlijezde te osjetljivosti na inzulin, kao i uloge genetskih čimbenika u PCOS-u i patofiziologiji pretilosti, i dalje ostaje vruća tema za buduća istraživanja. (37) Osim abnormalne distribucije masnog tkiva u žena s PCOS-om, mogu postojati i inherentne abnormalnosti lipolize unutar adipocita. Jedna studija je pokazala da postoji značajno (otprilike dvostruko) povećanje lipolize izazvane kateholaminima unutar visceralnih adipocita izoliranih od žena s PCOS-om bez pretilosti u usporedbi s kontrolnom skupinom žena s istim BMI-jem. Selektivno povećanje funkcije postreceptorske protein kinaze A – kompleksa lipaze osjetljive na hormone moglo bi pridonijeti toj abnormalnosti. (36)

Zabilježene su niže razine peptidnog hormona grelina natašte kod žena s PCOS-om u usporedbi s kontrolnom grupom ženama iste tjelesne težine. Grelin proizvode želučane endokrine stanice i sudjeluje u regulaciji apetita i tjelesne težine. Razina grelina naglo raste prije jela što dovodi do gladi i početka uzimanja hrane i pada nakon hranjenja što dovodi do potiskivanja apetita i sitosti. Opaženo je da su razine grelina natašte niže u pretilih osoba zbog kronične pozitivne energetske ravnoteže. Postoje dokazi da je homeostaza grelina u PCOS-u često neregulirana.

Osim niže razine grelina natašte, žene s PCOS-om imaju slabo i/ili sporo smanjenje razine ovog hormona nakon obroka, kao i osjećaj manje sitosti. Nedostatak supresije grelina nakon uzimanja hrane može ometati prekid hranjenja i dovesti do prejedanja i povećanja tjelesne težine. (38)

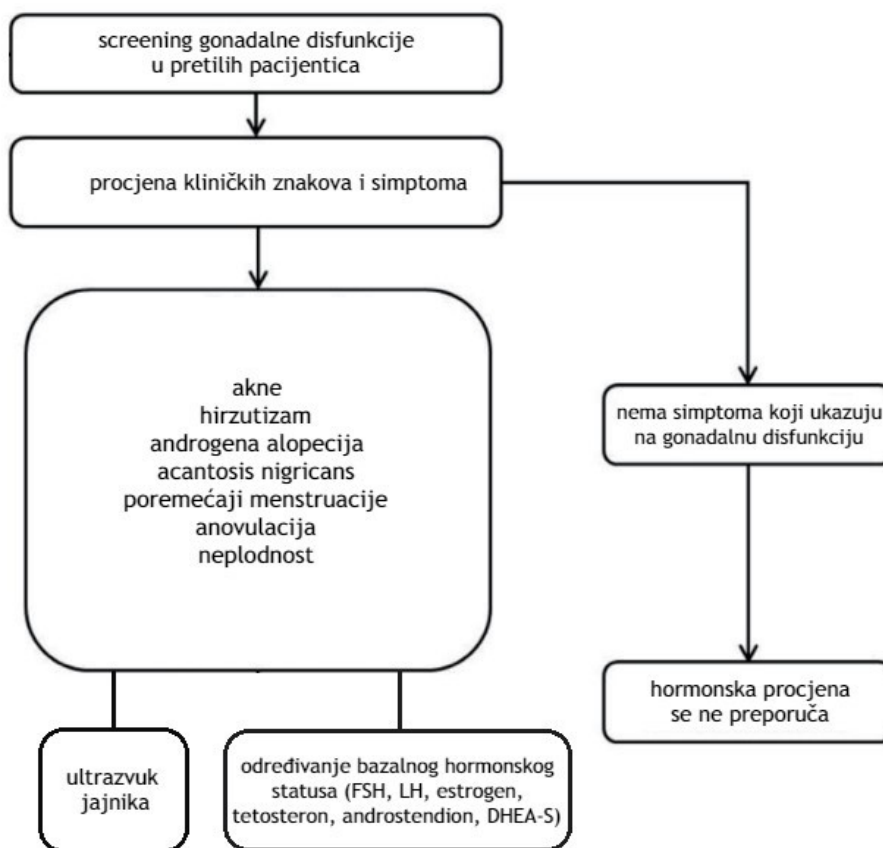
Osim svoje uloge u regulaciji apetita, tjelesne težine i metabolizma, leptin vjerojatno izravno utječe i na reproduktivnu sposobnost žena. Ta veza možda nije iznenađujuća s evolucijske točke gledišta jer osigurava optimalan nutritivni status za začeće i trudnoću. Pretpostavlja se da abnormalno visoke serumske koncentracije leptina u serumu mogu osigurati vezu između PCOS-a i disfunkcije jajnika (koja vodi do anovulacije i neplodnosti) kod nekih žena s ovim stanjem. Tome u prilog govori i činjenica da su receptori za leptin dokazani u ljudskim jajnicima i u preovulacijskim folikulima jajnika. U zdravih ljudi, razine leptina u serumu su u korelaciji s postotkom tjelesne masti. Rezultati većine studija o koncentracijama leptina u serumu u PCOS-u također otkrivaju blisku korelaciju serumskog leptina s postotkom tjelesne masti. Moguće je da leptin igra određenu ulogu u patogenezi PCOS-a i posljedične pretilosti. Potrebne su daljnje studije kako bi se utvrdile točne korelacije između razine leptina u serumu i drugih biokemijskih i fenotipskih značajki PCOS-a. (36)

3.3.3 Liječenje

Terapijske opcije koje su posebno usmjerene na hiperandrogene simptome su kombinirani oralni kontraceptivi i antiandrogeni. Pretilost značajno utječe na učinak oba navedena načina liječenja. Nedavno objavljena meta-analiza pokazala je smanjenu učinkovitost antiandrogena u liječenju hirzutizma u pretilih pacijenata s PCOS-om. Također, učinak liječenja oralnim kontraceptivima na proizvodnju androgena, sposobnost vezanja androgena u serumu i kliničke androgene simptome bio je smanjen u pretilih ispitanika. Tiazolidindioni povećavaju osjetljivost tkiva na inzulin te smanjuju hiperandrogenizam i omogućavaju ovulaciju, čime postižu i metaboličke i reproduktivne prednosti. (38)

Što se tiče neplodnosti, pokazalo se da gubitak težine povećava stopu ovulacije. Kao prva linija liječenja preporuča se promjena životnih navika u svrhu mršavljenja u periodu od 6 mjeseci prije nego se uvede bilo kakvo specifično medikamentozno liječenje neplodnosti. Klomifen citrat je lijek prvog izbora za indukciju ovulacije. (38)

Dijeta s visokim udjelom proteina ili ugljikohidrata izazvala je sličan gubitak težine i sličan stupanj poboljšanja cirkulirajućih androgena, metabolizma glukoze i leptina u maloj pilot studiji koja je trajala 4 tjedna. Druga kratkoročna studija uspoređivala je dijete obogaćene mononezasićenim masnim kiselinama i dijete sa smanjenim unosom ugljikohidrata sa uobičajenom prehranom među ženama s PCOS-om te je zabilježen niži inzulin natašte i niži akutni inzulinski odgovor na glukozu u žena koje su koristile dijetu s malim unosom ugljikohidrata. (38)



Slika 3 Probir na PCOS u pretilih pacijentica (prema ref. 20)

3.4. Metabolički sindrom

Metabolički sindrom (sindrom X, sindrom inzulinske rezistencije) sastoji se od metaboličkih abnormalnosti koje povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2. (39) Glavne značajke metaboličkog sindroma uključuju povišene trigliceride i LDL kolesterol, niži HDL kolesterol, visoki krvni tlak, hiperuricemiju, abdominalnu pretilost, protrombotično stanje s povišenim razinama inhibitora aktivatora plazminogena tipa 1 i povećano proupalno stanje karakterizirano visokim razinama proupalnih citokina kao što su IL-6 i TNF-alfa.

3.4.1. Patofiziologija metaboličkog sindroma

Najprihvaćenija hipoteza patofiziologije metaboličkog sindroma je inzulinska rezistencija. Inzulinska rezistencija započinje postprandijalnom hiperinzulinemijom, koju prati hiperinzulinemija natašte i na kraju hiperglikemija. (39) Početni i glavni doprinos razvoju inzulinske rezistencije je prevelika količina cirkulirajućih masnih kiselina. Slobodne masne kiseline vezane za albumin plazme uglavnom se dobivaju iz zaliha triglicerida masnog tkiva koje oslobađaju intracelularni lipolitički enzimi. Inzulin posreduje i u antilipolizi i u stimulaciji lipoprotein lipaze u masnom tkivu. Inhibicija lipolize u masnom tkivu najosjetljiviji je put djelovanja inzulina, a kada se razvije inzulinska rezistencija, povećana lipoliza proizvodi više masnih kiselina, što dodatno smanjuje antilipolitički učinak inzulina. Prekomjerno oslobađanje masnih kiselina povećava dostupnost supstrata i doprinosi stvaranju otpornosti na inzulin modificirajući signalizaciju. Masne kiseline ometaju unos glukoze posredovan inzulinom i akumuliraju se kao trigliceridi u skeletnom i srčanom mišiću, dok povećan protok masnih kiselina povećava proizvodnju glukoze i proizvodnju i nakupljanje triglicerida u jetri. (40)

Otpornost na leptin također bi mogla biti patofiziološki mehanizam nastanka metaboličkog sindroma. Kako je već spomenuto, leptin smanjuje apetit i potiče potrošnju energije. Međutim,

kada se razvije pretilost, dolazi do hiperleptinemije, što za posljedicu ima otpornost na leptin u mozgu i drugim tkivima. To vodi do upale, inzulinske rezistencije, dislipidemije, hipertenzije, ateroskleroze, a potencijalno i do kardiovaskularne bolesti i zatajenja srca. (41)

Osim očitih i najčešćih uzroka, otkriveni su i noviji potencijalni uzroci metaboličkog sindroma koje možemo povezati uz moderno društvo. Brojne industrijske kemikalije imaju svojstva koja ometaju metabolizam glukoze i uzrokuju inzulinsku rezistenciju. Prekidaju normalnu hormonsku signalizaciju bilo molekularnom sličnošću s prirodnim hormonima, blokadom hormonske aktivnosti, ili utječući na hormonsku sintezu, transport, vezanje ili katabolizam. Takav utjecaj mogu imati pesticidi, plastifikatori, konzervansi i umjetni zaslađivači, posebice fruktoza. (42)

3.4.2. Liječenje

U ranoj fazi bolesti treba provesti intervenciju u načinu prehrane: smanjiti unos rafiniranih ugljikohidrata i izbjegavati prerađenu hranu, jesti nemasno meso i ribu te veće količine voća i povrća. Primjeri korisnih obrazaca prehrane su mediteranska prehrana, nova nordijska prehrana, DASH dijeta, Ornish dijeta i Atkinsova dijeta. Najvažnije pri odabiru plana prehrane za svakog pacijenta je sposobnost da zadrži novi stil života tijekom duljeg razdoblja. (42)

U nekih bolesnika s metaboličkim sindromom promjena prehrane neće biti dovoljna i liječenje se mora proširiti na medikamentoznu terapiju. Lijekovi za mršavljenje dijele se u dvije skupine: sredstva za suzbijanje apetita i inhibitori apsorpcije masti. Supresori apetita su fentermin, fentermin/topiramid, naltrekson/bupropion, liraglutid i semaglutid. Nuspojave uključuju lupanje srca, glavobolju, parestezije, zatvor i nesanicu. Orlistat je inhibitor apsorpcije masti. Inhibira apsorpciju masti za ~30%, a također može smanjiti učestalost dijabetesa tipa 2. Općenito, veće smanjenje tjelesne težine dovodi do većeg smanjenja komponenti metaboličkog

sindroma te doprinosi smanjenju rizika progresije predijabetesa u manifestni dijabetes tipa 2. (39)

Barijatrijska kirurgija je opcija za bolesnike s metaboličkim sindromom koji imaju indeks tjelesne mase $>40 \text{ kg/m}^2$ ili $>35 \text{ kg/m}^2$ s komorbiditetima. Dodatno, indicirana je i kod pacijenata s indeksom tjelesne mase od 30 kg/m^2 koji su razvili dijabetes tip 2. Želučana premosnica ili uzdužna resekcija želuca rezultira dramatičnim smanjenjem težine i poboljšanjem većine simptoma metaboličkog sindroma. (39)

3.5. Manje česti hormonski poremećaji u podlozi debljine

3.5.1. Inzulinom

Inzulinom je rijedak neuroendokrini tumor s incidencijom od 4 na milijun osoba godišnje. Inzulinom se može pojaviti kao unifokalna sporadična tvorba u bolesnika bez nasljednog sindroma ili kao dio višestruke endokrine neoplazije tipa 1 (MEN-1). (43) Inzulinom u nekim slučajevima može dovesti do hiperfagije zbog indukcije hipoglikemije i gladi. To može dovesti do povećanja tjelesne težine u 20%-40% pacijenata, pa čak i do pretilosti. (44) Liječi se kirurški, a za pacijente koji nisu kandidati za kirurški zahvat ili one koji čekaju operaciju, modifikacija prehrane uključuje konzumaciju čestih, malih obroka tijekom dana i tijekom noći kako bi se izbjegla hipoglikemija. Lijek izbora je diazoksid, koji izravno inhibira oslobađanje inzulina iz β stanica putem stimulacije α -adrenergičkih receptora. (43)

3.5.2. Nedostatak hormona rasta

Hormon rasta (GH) izravno utječe na metabolizam lipida, ugljikohidrata i proteina. Nedostatak hormona rasta može biti urođen ili stečen. U djece, uzroci nedostatka GH uključuju anatomske oštećenje hipofize ili hipotalamusa, izolirani nedostatak GH u hipofizi i kombinaciju uzroka. U odraslih, najčešći uzroci nedostatka GH su zračenje hipofize i adenom hipofize. Nedostatak GH

povezan je s povišenom razinom kolesterola, smanjenom mišićnom masom i gustoćom kostiju, te povećanjem obujma masnog tkiva s predominatnom adipoznošću centralnog tipa. (45) Pacijentima s nedostatkom GH nedostaju lipolitički učinci tog hormona, što je djelomično odgovorno za razvoj debljine u ovih pacijenata. Postoji također i veća incidencija dislipidemije s povišenim ukupnim i LDL kolesterolom. (46) Liječi se nadomjesnom terapijom. (45)

3.5.3. Hipogonadizam u muškaraca

Muškarci s nedostatkom androgena pokazuju povećano nakupljanje masti i smanjenu mišićnu i mineralnu koštanu masu. Pretilost je pak povezana s oštećenom funkcijom muških spolnih žlijezda i trenutno je glavni uzrok hipogonadizma. Prema tome, postoji „začarani krug“ u kojem muški hipogonadizam može dovesti do povećane adipoznošći, dok pretilost može biti uzrok muškog hipogonadizma. Suprotno tome, kontinuirani gubitak težine može postići poboljšanje funkcije muških spolnih žlijezda. (47) Niska razina testosterona povezana je s povećanom masom masnog tkiva (osobito središnjom adipoznošću) i smanjenom mišićnom masom kod muškaraca. Ove morfološke značajke povezane su s metaboličkom disfunkcijom, a nedostatak testosterona povezan je s energetsom neravnotežom, poremećenim metabolizmom glukoze, smanjenom osjetljivošću na inzulin i dislipidemijom. To se može objasniti učincima koje androgeni imaju na enzimske putove metabolizma masnih kiselina, kontrolu glukoze i iskorištavanje energije.

Hipogonadizam u muškaraca se može liječiti nadomjesnom terapijom testosteronom koja pokazuje povoljne učinke na pretilost izravnim metaboličkim djelovanjem na masno tkivo i mišiće, ali i posrednim učinkom na pacijentov subjektivan osjećaj motivacije, snage i energije koji omogućuje da se uključi u aktivniji način života i time dodatno pospješi mršavljenje. (48)

4. RASPRAVA

Ako razmotrimo patofiziologiju hormonskih poremećaja koji mogu rezultirati debljinom, zamijetit ćemo da, iako se radi o raznovrsnim bolestima, u podlozi se nalazi poremećena ravnoteža hormona i metabolizma ugljikohidrata, masti i/ili proteina, te narušen sustav za korištenje i/ili pohranu energije.

Apetit i sitost su regulirani neurohormonskim procesima koji uključuju masno tkivo, endokrine organe, gastroenteralne peptide i središnji živčani sustav. (49) Pretilost se događa kada se ta povratna sprega iz bilo kojeg razloga prekine. Masno tkivo je važan regulator energetske homeostaze kroz djelovanje adipocita, makrofaga, imunoloških stanica i strukturnih proteina, a prekomjeren unos energije dovodi do hipertrofije visceralnog masnog tkiva i samim time do funkcionalnih promjena u njemu. Adipociti hipertrofiraju što uzrokuje upalu, proizvodnju citokina i oslobađanje adipokina, a to su sve okidači endokrine disregulacije i inzulinske rezistencije koju gotovo redovno vidimo u pretilosti. (49)

S druge strane, inzulinska rezistencija ima veliku ulogu u patofiziologiji mnogih endokrinopatija povezanih s pretilošću. Sindrom inzulinske rezistencije uzrokuje povećanje triglicerida, krvnog tlaka i glukoze u serumu, povećavajući rizik od dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti. Masno tkivo povećava lučenje inzulina i uzrokuje inzulinsku rezistenciju oslobađanjem viška slobodnih masnih kiselina. Kada je masno tkivo puno slobodnih masnih kiselina, to može dovesti do taloženja masnih kiselina u tkivima koja normalno preuzimaju glukozu (mišići, jetra i gušterača). To dovodi do smanjene inzulinske osjetljivosti na glukozu i inzulinske rezistencije. Inzulin smanjuje transkripciju proteina koji vežu hormone u jetri, što je često povezano s endokrinom disfunkcijom. (50)

Iz navedenog možemo vidjeti da su endokrini poremećaji i pretilost uzročno-posljedično povezani te da, ako su prisutni istovremeno, potenciraju svoje efekte i komplikacije. Uzevši to u obzir, kod pacijenata koji boluju od hormonskog poremećaja i pretilosti, liječenje bi trebalo

biti multimodalno, što znači da se istovremeno treba liječiti endokrinološka bolest, ali i samu pretilost koja je ili nastala kao posljedica ili bila uzrokom hormonskog disbalansa. Terapija endokrinološkog poremećaja ovisi o etiologiji, dok se liječenje pretilosti može provoditi promjenama prehrane i životnih navika, a u težim slučajevima farmakoterapijom (sredstva za suzbijanje apetita i inhibitori apsorpcije masti) ili barijatrijskom kirurgijom.

5. ZAKLJUČAK

Nedavne statistike pokazuju da epidemija preuhranjenosti/pretilosti nastavlja globalni porast, pri čemu broj ljudi s prekomjernom tjelesnom težinom prelazi 2 milijarde, što je oko 30% svjetske populacije. (51) Osim što je čimbenik rizika za druge bolesti, pretilost je složena bolest višestruke etiologije, s vlastitom patofiziologijom i komplikacijama. Neke od komplikacija pretilosti su kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest tip 2, opstruktivna plućna bolest, artritis i maligniteti. S obzirom na veliku smrtnost, znatan morbiditet i ekonomske posljedice pretilosti, ovo je bolest koja zahtijeva ozbiljnu pozornost medicinske zajednice. (52)

Osim primarnog i najčešćeg uzroka pretilosti, prekomjernog unosa i smanjenog iskorištavanja energije, pretilost može biti i sekundarna, kao posljedica drugih poremećaja. Tu veliku ulogu u nastanku pretilosti imaju hormonski poremećaji. Iako nisu česti kao primarni uzroci, potrebno je kod pacijenata koji zadovoljavaju kliničke kriterije dijagnosticirati ili isključiti postojanje određenih endokrinoloških bolesti i prema tome kreirati plan liječenja.

Najčešći hormonski poremećaji u podlozi debljine su nedostatak hormona štitnjače (hipotireoza), hiperkortizolizam (Cushingova bolest), sindrom policističnih jajnika (PCOS), određeni poremećaji na razini hipotalamusa i hipofize te genetske mutacije.

Liječenje će se prvenstveno sastojati od promjena životnih navika, a to uključuje prilagođavanje dijete kako bi ona bila zdravija ali i održiva, te uvođenja redovite fizičke aktivnosti. Od pomoći mogu biti i lijekovi za liječenje debljine, a kao posljednja linija služi barijatrijska kirurgija. Ukoliko se radi o hormonskim poremećajima u podlozi debljine, svoje mjesto u liječenju ima nadomjesna hormonska terapija, odnosno drugi terapijski modaliteti ovisno o vrsti poremećaja.

6. SAŽETAK

Debljina ili pretilost definira se kao prekomjerna količina masnog tkiva u organizmu. Prema WHO, u 2016. godini više od 1,9 milijardi odraslih osoba imalo je prekomjernu tjelesnu težinu, a od toga je oko 650 milijuna bilo pretilo. Debljina može biti primarna, zbog prekomjernog unosa i smanjenog korištenja energije, i sekundarna, kao posljedica drugih bolesti. Najčešći hormonski poremećaji koji mogu uzrokovati pretilost su nedostatak hormona štitnjače (hipotireoza), hiperkortizolizam (Cushingova bolest), sindrom policističnih jajnika (PCOS) i hipogonadizam u muškaraca te određeni poremećaji na razini hipotalamusa i hipofize. Ovisno o kojem endokrinološkom poremećaju se radi, u podlozi debljine se nalazi poremećena hormonska regulacija metabolizma ugljikohidrata, masti i/ili proteina, te narušen sustav za korištenje i/ili pohranu energije. Apetit i sitost su regulirani neurohormonskim procesima koji uključuju masno tkivo, endokrine organe, gastroenteralne peptide i središnji živčani sustav, a do pretilosti dolazi kada se ta povratna sprega iz bilo kojeg razloga prekine. S druge strane, masno tkivo je važan regulator energetske homeostaze i ako ga ima u suvišku, može dovesti do endokrine disregulacije i inzulinske rezistencije koju gotovo redovno vidimo u pretilosti. Iz toga proizlazi i strategija za liječenje pretilosti u endokrinološkim bolestima: osim liječenja uzročnog hormonskog poremećaja, određeni naponi se trebaju uložiti u gubitak tjelesne mase, kroz prilagodbu prehrane, fizičku aktivnost, uz pomoć farmakoterapije za liječenje pretilosti ili u krajnjem slučaju pomoću barijatrijske kirurgije.

Ključne riječi: endokrinologija, hormonski poremećaji, debljina, metabolizam

7. SUMMARY

Overweight or obesity is defined as an excessive amount of adipose tissue in the body. According to the WHO, in 2016, more than 1.9 billion adults were overweight, of which about 650 million were obese. Obesity can be primary, due to excessive energy intake and reduced energy consumption, and secondary, as a consequence of other disorders. The most common hormonal disorders that can cause obesity are thyroid hormone deficiency (hypothyroidism), hypercortisolism (Cushing's disease), polycystic ovary syndrome (PCOS), hypogonadism in men and certain disorders of the hypothalamus and pituitary gland. Depending on the endocrinological disorder, the underlying cause of obesity is disrupted hormonal regulation of carbohydrates, fats and / or protein metabolism, and a disrupted systems of energy consumption and storage. Appetite and satiety are regulated by neurohormonal processes involving adipose tissue, endocrine organs, gastroenteral peptides, and the central nervous system, and obesity occurs when this feedback is broken for any reason. On the other hand, adipose tissue is an important regulator of energy homeostasis and if it is found in excess, it can lead to endocrine dysregulation and insulin resistance, which we see almost regularly in obesity. Hence the strategy for treating obesity in endocrinological diseases is as follows: in addition to treating the causative hormonal disorder, certain efforts should be made considering weight loss, through dietary adjustments, physical activity, pharmacotherapy for obesity or, ultimately, bariatric surgery.

Key words: endocrinology, hormonal disorders, obesity, metabolism

8. LITERATURA

1. Ravnoteža u prehrani; regulacija unosa hrane; pretilost i gladovanje; vitamini i minerali. U: Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. p. 850-52.
2. World Health Organisation. [Internet.] Obesity and overweight. [Citirano 13.12.2021.] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Kanaya AM, Vaisse C. Obesity. U: Gardner DG, Shoback D. eds. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10e. McGraw Hill; 2017. [Citirano 13.12.2021.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2178§ionid=166253321>
4. Van Hulsteijn, LT, R Pasquali, F Casanueva, M Haluzik, S Ledoux, MP Monteiro, J Salvador, F Santini, H Toplak, OM Dekkers. " Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis", European Journal of Endocrinology 182, 1 (2020): 11-21, [Citirano 16.12.2021.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0666>
5. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. Eur J Endocrinol. 2020;182(1):G1-G32. doi:10.1530/EJE-19-0893 [Citirano 16.12.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855556/>
6. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet. 2004;363(9411):793-803. doi:10.1016/S0140-6736(04)15696-1 [Citirano: 2.3.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15016491/>
7. Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century?. Thyroid. 2001;11(5):437-447. doi:10.1089/105072501300176390 [Citirano: 2.3.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11396702/>

8. Jameson J, Mandel SJ, Weetman AP. Thyroid Gland Physiology and Testing. U: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine 21e. McGraw Hill; 2022. [Citirano 2.3.2022.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095§ionid=265439848>
9. Endocrine Glands. U: Mescher AL. eds. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 16e. McGraw Hill; 2021. [Cititrano 2.3.2022.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3047§ionid=255122552>
10. Thyroid Gland. U: Molina PE. eds. Endocrine Physiology, 5e. McGraw Hill; 2018. [Cititrano 2.3.2022.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2343§ionid=183488261>
11. Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. Pituitary. 2008;11(2):181-186. doi:10.1007/s11102-008-0122-6 [Citirano 2.3.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18415684/>
12. Hammett-Stabler CA, Maygarden SJ, Cotten SW. Pathology of the Endocrine System. U: Reisner HM. eds. Pathology: A Modern Case Study, 2e. McGraw Hill; 2020. [Citirano 2.3.2022.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2748§ionid=230843650>
13. Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. Pituitary. 2015;18(1):169-175. doi:10.1007/s11102-014-0559-8 [Citirano 2.3.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24554165/>
14. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):3068-3078. doi:10.1210/jc.2012-1616 [Citirano 2.3.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22851492/>

15. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):554-557. doi:10.4103/2230-8210.183454 [Citirano 2.3.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27366725/>
16. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3614-3617. doi:10.1210/jc.2010-1245 [Citirano 2.3.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685890/>
17. Walczak K, Sieminska L. Obesity and Thyroid Axis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(18):9434. Published 2021 Sep 7. doi:10.3390/ijerph18189434 [Citirano 2.3.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34574358/>
18. Jameson J, Mandel SJ, Weetman AP. Hypothyroidism. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 21e. McGraw Hill; 2022. [Citirano 2.3.2022.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095§ionid=263546550>
19. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-1751. doi:10.1089/thy.2014.0028 [Citirano 2.3.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266247/>
20. Kurylowicz, A. . *Endocrine Disorders Accompanying Obesity - Effect or Cause?*. U: Rao, V. , Rao, L. *Role of Obesity in Human Health and Disease* [Internet]. London: IntechOpen; 2021. doi: 10.5772/intechopen.98793. [citirano 19.6. 2022]. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/chapters/77401>
21. Hammett-Stabler CA, Maygarden SJ, Cotten SW. Pathology of the Endocrine System. U: Reisner HM. eds. *Pathology: A Modern Case Study*, 2e. McGraw Hill; 2020. [Citirano 2.5.2022.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2748§ionid=230843650>

22. Thau L, Gandhi J, Sharma S. Physiology, Cortisol. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 6, 2021. [Citirano 2.5.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855827/>
23. Uwaifo GI, Hura DE. Hypercortisolism. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 30, 2022. [Citirano 2.5.2022.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551526/>
24. Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2016;23(3):209-215. doi:10.1007/s40292-016-0153-4 [Citirano 2.5.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160717/>
25. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(7):611-629. doi:10.1016/S2213-8587(16)00086-3 [Citirano 2.5.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27177728/>
26. Valassi E, Crespo I, Santos A, Webb SM. Clinical consequences of Cushing's syndrome. Pituitary. 2012;15(3):319-329. doi:10.1007/s11102-012-0394-8 [Citirano 2.5.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22527617/>
27. Min L. FUNCTIONAL HYPERCORTISOLISM, VISCERAL OBESITY, AND METABOLIC SYNDROME. Endocr Pract. 2016;22(4):506-508. doi:10.4158/EP161197.CO [Citirano 2.5.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26789349/>
28. Bista B, Beck N. Cushing syndrome. Indian J Pediatr. 2014;81(2):158-164. doi:10.1007/s12098-013-1203-8 [Citirano 2.5.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24062268/>

29. Ferrau F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M133-M157. doi:10.1530/EJE-15-0354 [Citirano 2.5.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26060052/>
30. Poremećaji menstruacijskog ciklusa (amenoreja, oligomenoreja i kronične anovulacije). U: Šimunić V i sur. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. p. 205-15.
31. Reproductive Endocrinology. In: Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid CA, Corton MM, Schaffer JI. eds. *Williams Gynecology, 4e*. McGraw Hill; 2020. [Citirano 15.5.2022.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2658§ionid=241009554>
32. Bartelme KM. Polycystic Ovary Syndrome. U: O'Connell M, Smith JA. eds. *Women's Health Across the Lifespan, 2e*. McGraw Hill; 2019. [Citirano 15.5.2022.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2575§ionid=213570437>
33. Ketefian A, Goodarzi M. Polycystic Ovary Syndrome. U: Murray MF, Babyatsky MW, Giovanni MA, Alkuraya FS, Stewart DR. eds. *Clinical Genomics: Practical Applications in Adult Patient Care, 1e*. McGraw Hill; 2014. [Citirano 15.5.2022.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1094§ionid=61904737>
34. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):38. Published 2016 Jul 16. doi:10.1186/s12958-016-0173-x [Citirano 15.5.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423183/>
35. Polycystic Ovarian Syndrome and Hyperandrogenism. U: Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid CA, Corton MM, Schaffer JI. eds. *Williams Gynecology, 4e*. McGraw Hill; 2020. [Citirano 15.5.2022.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2658§ionid=241010058>

36. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):137-145. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02587.x [Citirano 15.5.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16886951/>
37. Vrbikova J, Hainer V. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obes Facts*. 2009;2(1):26-35. doi:10.1159/000194971 [Citirano 15.5.2022.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6444522/>
38. Sam S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obes Manag*. 2007;3(2):69-73. doi:10.1089/obe.2007.0019 [Citirano 15.5.2022.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861983/>
39. Eckel RH. The Metabolic Syndrome. U: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine 21e*. McGraw Hill; 2022. [Citirano 19.5.2022.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095§ionid=265446328>
40. Powers AC, Niswender KD, Evans-Molina C. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. U: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e*. McGraw Hill; 2018. [Citirano 19.5.2022.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129§ionid=192288322>
41. Al-Hussaniy HA, Alburghaif AH, Naji MA. Leptin hormone and its effectiveness in reproduction, metabolism, immunity, diabetes, hopes and ambitions. *J Med Life*. 2021;14(5):600-605. doi:10.25122/jml-2021-0153 [Citirano 19.5.2022.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8742898/>
42. Via MA, Mechanick JI. THE METABOLIC SYNDROME. U: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ. eds. *Hurst's The Heart, 14e*. McGraw Hill; 2017. [Citirano 16.5.2022.]

- Dostupno na:
<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2046§ionid=176573268>
43. Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surg Clin North Am.* 2009;89(5):1105-1121. doi:10.1016/j.suc.2009.06.009 [Citirano 20.5.2022] Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3470467/>
44. Duvillié B, Kourdoughli R, Druillennec S, Eychène A, Pouponnot C. Interplay Between Diabetes and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Insulinoma: The Role of Aging, Genetic Factors, and Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:563267. Published 2020 Sep 30. doi:10.3389/fendo.2020.563267 [Citirano 20.5.2022.] Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556217/>
45. Woodworth A, Lakhani V, Laposata M. *The Endocrine System.* U: Laposata M. eds. *Laposata's Laboratory Medicine: Diagnosis of Disease in the Clinical Laboratory, 3e.* McGraw Hill; 2019. [Citirano 20.5.2022.] Dostupno na:
<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2503§ionid=201364139>
46. Styne D. *Growth.* U: Gardner DG, Shoback D. eds. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10e.* McGraw Hill; 2017. [Citirano 21.5.2022.] Dostupno na:
<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2178§ionid=166247885>
47. Carrageta DF, Oliveira PF, Alves MG, Monteiro MP. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. *Obes Rev.* 2019;20(8):1148-1158. doi:10.1111/obr.12863 [Citirano 22.5.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31035310/>
48. Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(1):11-21. doi:10.1111/cen.13723 [Citirano 22.5.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29683196/>

49. Poddar M, Chetty Y, Chetty VT. How does obesity affect the endocrine system? A narrative review. *Clin Obes.* 2017;7(3):136-144. doi:10.1111/cob.12184 [Citirano 30.5.2022.]
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294570/>
50. Elte JW, Castro Cabezas M, Vrijland WW, Ruseler CH, Groen M, Mannaerts GH. Proposal for a multidisciplinary approach to the patient with morbid obesity: the St. Franciscus Hospital morbid obesity program. *Eur J Intern Med.* 2008;19(2):92-98. doi:10.1016/j.ejim.2007.06.015 [Citirano 30.5.2022] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18249303/>
51. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win?. *Adv Nutr.* 2019;10(suppl_1):S4-S9. doi:10.1093/advances/nmy055 [Citirano 31.5.2022.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6363526/>
52. Conway B, Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev.* 2004;5(3):145-151. doi:10.1111/j.1467-789X.2004.00144.x [Citirano 31.5.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15245383/>

9. ŽIVOTOPIS

Andrea Blažić rođena je 28. rujna 1992.godine u Rijeci. U Crikvenici završava Osnovnu školu Vladimira Nazora te potom upisuje opću gimnaziju u Srednjoj školi dr. Antuna Barca. Nakon mature upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, kojeg završava u akademskoj godini 2021./2022. Tijekom studija sudjelovala je u organizaciji Studentskog kongresa neuroznanosti NeuRi, Kongresa hitne medicine HitRi i AntiStigma tjedna. Bila je i članica udruge CroMSIC u sklopu koje je aktivno sudjelovala u javnozdravstvenim akcijama u svrhu prevencije bolesti i promicanja zdravlja.