

Choroba Hashimoto a otyłość

Hashimoto disease and obesity

Dominika Gier¹, Lucyna Ostrowska²

¹Wydział Nauk o Zdrowiu i Fizjoterapii, Wyższa Szkoła Zdrowia w Gdańsku

²Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Odsetek osób chorujących na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy z roku na rok się zwiększa. Choroba dotyka najczęściej kobiety w wieku rozrodczym i coraz częściej małe dzieci. Chorobie Hashimoto towarzyszą, oprócz objawów związanych z niedoczynnością tarczycy, również symptomy ze strony układu nerwowego, problemy z koncentracją, przewlekłe zmęczenie, zła tolerancja zimna i osłabienie siły mięśniowej. Dominującym problemem wydaje się problem z utrzymaniem należytnej masy ciała. Z jednej strony niedoczynność tarczycy sprzyja rozwojowi otyłości, z drugiej otyłość może przyspieszyć rozwój autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Na przyrost masy ciała pacjentek z Hashimoto składa się wiele czynników, są wśród nich niskie stężenie FT4, niedobory składników mineralnych, jak selen czy cynk, zbyt mała podaż białka w diecie, stan zapalny. Wysoki poziom przeciwciał przeciw tarczycowym sprzyja wzrostowi stężeń glukozy i insuliny, a wzrost masy ciała prowadzi do dalszej insulinooporności.

Słowa kluczowe: Hashimoto, otyłość, insulinooporność, niedoczynność tarczycy

Przedrukowano za zgodą z: Forum Zaburzeń Metabolicznych 2019; 10 (1): 10–15

Hashimoto a metabolizm

Choroba Hashimoto, inaczej przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy, jest najczęściej występującym typem zapalenia gruczołu tarczowego i najczęściej występującą, niejatrogeną przyczyną hipotyreozy [1]. Niedoczynność tarczycy to zespół objawów klinicznych spowodowanych niedoborem tyroksyny [2]. Choroba ta jest wymieniana jako najważniejsza endokrynną przyczyną otyłości wśród dzieci i dorosłych [3]. Bardzo często pierwszym, zauważalnym sygnałem niedoczynności tarczycy jest przyrost masy ciała, związany z nadmiernym gromadzeniem się tkanki tłuszczowej oraz wody w glikozaminoglikanach tkanki łącznej, co powoduje obrzęki podskórne [1]. W warunkach niedoboru hormonów tarczycowych znacznie obniża się intensywność procesów utleniania w ustroju oraz spowalnia tempo przemiany materii. W warunkach ciężkiej niedoczynności tarczycy przemiany metaboliczne zmniejszają się nawet o połowę w stosunku do wartości wyjściowej. To właśnie

ze względu na obniżoną spoczynkową przemianę materii u osób chorych należy zwrócić uwagę na wartość energetyczną diety i dopasować żywienie pod kątem zarówno kaloryczności diety, jak i podaży pełnowartościowego białka oraz składników mineralnych [4].

Hormon tyreotropowy jako istotny marker otyłości

Doniesienia naukowe z ostatnich lat potwierdzają silny związek między niedoczynnością tarczycy a przyrostem masy ciała, co przekłada się na statystycznie istotnie wyższe stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) u osób z otyłością niż u pacjentów z prawidłową masą ciała. Otyłość ma silny wpływ na oś podwzgórze–przysadka–tarczyca (HPT, *hypothalamus–pituitary–thyroid*). Udowodniono, że minimalne zmiany na osi HPT czy w czynności tarczycy, przy stężeniach hormonów w zakresie normy, mogą być dodatnio skorelowane z po-

wstaniem zespołu metabolicznego [5]. Ważne jest, by jak najszybciej wdrożyć leczenie farmakologiczne w przypadku niedoczynności tarczycy, tak by uzyskać efekt w postaci obniżenia stężenia TSH do wartości poniżej 2,5 mg/dl. Wielu badaczy wskazuje na fakt, że wartości TSH przekraczające 2,5 mg/dl zwiększają u pacjentów ryzyko wystąpienia otyłości, a także jej powikłań w postaci zespołu metabolicznego [6]. Subkliniczna niedoczynność tarczycy to stan, w którym stwierdza się stężenie TSH powyżej górnej granicy normy, przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu wolnej tyroksyny. Objawy towarzyszące subklinicznej niedoczynności tarczycy są zazwyczaj słabo zauważalne lub nie występują. Stwierdzono, że u osób z indeksem masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 29 subkliniczna niedoczynność tarczycy jest wysoce rozpowszechniona [7]. Jej występowanie w populacji ogólnej szacuje się na 4–10%, natomiast u osób z otyłością na około 20% [8, 9]. Wzrost stężenia TSH ma dodatnią korelację z BMI zarówno u pacjentów z jawną, jak i subkliniczną niedoczynnością tarczycy [10, 11]. Niedawno odkryto specyficzne receptory TSH w tkance tłuszczowej co może sugerować bezpośrednią rolę TSH w funkcjonowaniu samych adipocytów i kontroli wydatków energetycznych [12]. Niektórzy badacze wysuwają hipotezę, że istotnym łącznikiem między masą ciała a hormonami tarczycy jest leptyna, która może wpływać na modyfikacje przysadkowej syntezy TSH. Dowody wskazują, że leptyna faktycznie może odgrywać ważną rolę we wzroście produkcji TSH, a jej stężenie nie tylko sprzyja otyłości, ale również dodatnio koreluje ze średnimi 24-godzinnymi stężeniami TSH [13].

Zaburzenia pracy tarczycy u osób otyłych mogą być związane z zaburzeniami sprzężenia zwrotnego na poziomie przysadki. Mimo prawidłowego stężenia FT4, TSH nie ulega obniżeniu – jest to najprawdopodobniej wynikiem oporności na hormony tarczycy na poziomie przysadki. Wynik przeprowadzonego w 2017 roku w grupie ponad 890 pacjentów z nadwagą i otyłością badania sugeruje, by u tych pacjentów TSH badać w połączeniu z przeciwciałami przeciw-tarczycowymi (a-TPO i a-TG). Wyniki pokazują, iż istnieje duże ryzyko, że wśród pacjentów z nadmierną masą ciała i podniesionym stężeniem TSH są osoby dotknięte wczesną autoimmunizacją [14]. Choroba Hashimoto rozwija się przez wiele lat, a jej początek może się manifestować właśnie przyrostem masy ciała. Redukcja masy ciała powoduje normalizację stężeń TSH i FT3, zmniejsza aktywność 5'-dejdodyny, której wzrost aktywności wiąże się z mechanizmem kompensacji poprawiającym wydatek energetyczny u otyłych pacjentów [15].

Hashimoto a insulina i zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Wiele badań wskazuje na korelację TSH ze stężeniami insuliny [9, 16]. Z jednej strony insulinooporność u pacjentów z autoimmunologicznym, przewlekłym zapaleniem tarczycy może wynikać z toczącego się procesu zapalnego

i produkcji cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*) czy IL-6 (*interleukinę 6*). Cytokiny te mogą uszkadzać receptory insulinowe i osłabiać ich aktywność fizjologiczną [17]. U pacjentów z Hashimoto oporność na insulinę jest również wiązana ze zmniejszoną liczbą limfocytów T-regulatorowych (TREG, *regulatory T cells*) i stanem zapalnym w wisceralnej tkance tłuszczowej [18]. Z drugiej – jak wykazują wyniki badań, insulinooporność u pacjentów z niedoczynnością tarczycy typu Hashimoto może wynikać ze zwiększonego stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, a co za tym idzie, zmniejszonego wychwytu glukozy i jej utleniania. Również zaniżone stężenie tyrozyny w organizmie może nasilać zjawisko po posiłkowym zwiększonego wyrzutu insuliny oraz wzrost oporności na insulinę w tkankach obwodowych. Badanie opublikowane w 2017 roku w „Biomedical Research”, pokazuje istotny związek stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych ze stężeniami glukozy, insuliny i insulinooporności [16]. W niniejszym badaniu wykazano również dodatnią korelację między stężeniami TSH a glukozy i insuliny na czczo. Pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy powinni być monitorowani pod względem ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej, zarówno ci w subklinicznej, jak i klinicznej niedoczynności [16]. W jednym z badań przedstawiono opis pacjenta z chorobą Hashimoto i cukrzycą typu 2, u którego suplementacja hormonem tarczycy i obniżenie stężenia TSH doprowadziły do poprawy wrażliwości na insulinę [19]. Skutek terapii był widoczny pod postacią zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę u tego pacjenta, z 96 do około 30 jednostek, a w efekcie do zmiany insulinoterapii na terapię doustną hipoglikemizującą. Dodatkowym efektem było obniżenie stężenia glukozy. Wzrost stężenia glukozy u pacjentów z Hashimoto może wynikać z mechanizmów zależnych od stężenia trójjodotyroniny, ale również glukagonu, hormonów kory nadnerczy i hormonu wzrostu [19].

Niedobory pierwiastków śladowych a wzrost masy ciała

Do prawidłowej pracy tarczycy niezbędne są pierwiastki śladowe, jak selen i cynk. Selen chroni tarczycę przed skutkami utleniania jodu, w efekcie którego powstaje nadtlenek wodoru i inne reaktywne formy tlenu. Bierze udział w konwersji FT4 do aktywnej biologicznie FT3. W licznych pracach potwierdzono skuteczność suplementacji selenem w obniżaniu stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych [20]. Socha i wsp. [21] w badaniach przeprowadzonych w grupie 137 pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Hashimoto wykazali, że stężenie selenu w surowicy pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy jest znacząco niższe niż w grupie pacjentów bez chorób tarczycy [21]. Badanie przeprowadzone przez Guarino i wsp. [22] na grupie 50 otyłych pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy miało na celu ocenę wpływu suplementacji selenem na

BMI, skład ciała, stopień insulinooporności i stężenie TSH pacjentów otrzymujących 83 mcg selenu/ dzień i będących na diecie niskokalorycznej, w porównaniu z grupą kontrolną będącą na diecie i otrzymującą placebo [22]. Pacjentów monitorowano przez 12 miesięcy. Wynik badania wykazał znaczący spadek TSH, BMI i odsetka wisceralnej tkanki tłuszczowej u pacjentów suplementowanych selenem w porównaniu z grupą placebo, zarówno po 6 jak i 12 miesiącach [22]. Wyniki innych badań również potwierdzają silne związki otyłości trzewnej z niskim spożyciem selenu. Jedno z badań sugeruje, że selen może mieć działanie hamujące na przerost adipocytów [23]. Guarino [22] i inni badacze wskazują, że otyłość jest odwrotnie skorelowana z krążącymi stężeniami selenu i tkankowej peroksydazy glutationowej. Jego niedobór wiąże się z insulinoopornością. Mechanizmem leżącym u podstaw tego zjawiska mogą być właściwości selenu, który poprzez aktywację kinazy białkowej naśladuje insulinę [22]. Zaniżone stężenie selenu w surowicy pacjentów z Hashimoto może być zatem jedną z przyczyn problemów z utrzymaniem należytej masy ciała.

Cynk to kolejny pierwiastek, który odgrywa znaczącą rolę w syntezie tyroksyny, jest składnikiem białek receptorowych dla trójiodotyroniny. Konsekwencją jego niedoboru w organizmie jest zarówno obniżenie stężenia $ft4$ i $ft3$ w surowicy jak i upośledzenie wiązania trójiodotyroniny z receptorem. Cynk ma istotny wpływ na metabolizm i termoregulację u pacjentów otyłych [24]. Ocena sposobu żywienia pacjentek z Hashimoto wykazała niedostateczne spożycie tego pierwiastka u 27% badanych [25]. Wiele badań wskazuje na istotną rolę cynku w ochronie przed insulinoopornością. Ahn i wsp. [26] w badaniu obserwacyjnym, w którym wzięło udział 656 mężczyzn i 825 kobiet ocenili zależności stężenia cynku w surowicy w stosunku do insulinooporności u dorosłych bez cukrzycy. Wyniki wykazały, że stężenie cynku jest odwrotnie proporcjonalne do insulinooporności. Niedobór cynku może sprzyjać nietolerancji glukozy spowodowanej zarówno zaburzeniami wydzielania, jak i działania insuliny. Cynk jest niezbędny na wstępnym etapie powstawania insuliny w komórkach β -trzustkowych, gdzie jest ona sprzężana z jonami cynku. Prawidłowe stężenie tego pierwiastka zwiększa dkomórkowy transport glukozy, indukuje magazynowanie glukozy w postaci glikogenu, zapewniając w ten sposób równowagę w gospodarce węglowodanowej. Badania oceniające wpływ suplementacji cynkiem u dorosłych z insulinoopornością potwierdziły, że zastosowanie 20–30 mg cynku korzystnie wpływa na stężenie glukozy na czczo, poprawia doustny test tolerancji glukozy i zmniejsza wskaźnik insulinooporności [27].

Gospodarka hormonalna a otyłość

Ważnym aspektem w utrzymaniu prawidłowej masy ciała u pacjentek z chorobą Hashimoto jest równowaga estro-

genów i progesteronu. Estrogen jest jednym z czynników sprzyjających rozwojowi autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, dlatego częściej chorują kobiety niż mężczyźni [28]. Ważne jest by nie dopuszczać do przewagi estrogenowej. Nadmiar estrogenów pobudza wątrobową syntezę globuliny wiążącej hormony tarczycy, co zmniejsza dostęp do wolnych hormonów i sprzyja niedoczynności tarczycy [29]. Nadmiar estrogenów sprzyja również kumulacji miedzi w organizmie, a ta działa antagonistycznie względem cynku, co może dodatkowo zmniejszać dostęp do tego pierwiastka i sprzyjać powstawaniu insulinooporności. Swój udział we wzroście stężenia miedzi ma również stosowanie niektórych doustnych środków antykoncepcyjnych [30]. Dzisiejszy styl życia, pośpiech, niewłaściwa dieta, sprzyjają powstawaniu zaburzeń gospodarki hormonalnej wśród młodych kobiet. Wysokie stężenie estrogenów w ustroju wspomaga też akumulację tłuszczu podskórnego i może przyczynić się do dodatkowego wzrostu masy ciała u młodych pacjentek z niedoczynnością tarczycy [31]. Natomiast niski estrogen u kobiet po menopauzie dodatnio koreluje ze wzrostem tkanki tłuszczowej trzewnej [32]. Aby zachować należną masę ciała u pacjentek z Hashimoto, trzeba utrzymać równowagę gospodarki hormonalnej.

Podsumowanie

Związek choroby Hashimoto z nadmierną masą ciała jest dobrze udokumentowany. Nawet 68% kobiet chorujących na chorobę Hashimoto ma problemy z nadwagą i otyłością [4]. Przyrost masy ciała ma nie tylko związek z niedoczynnością tarczycy czy niskim stężeniem hormonów tarczycowych, ale także ze stężeniem samego TSH. Również poziom przeciwciał przeciwtarczycowych, sprzyjający wzrostowi insulinooporności u pacjentek z Hashimoto może się przyczynić do przyrostu masy ciała. Stan zapalny toczący się w gruczole tarczycy oraz w wisceralnej tkance tłuszczowej, niedobór limfocytów TREG może również sprzyjać powstawaniu insulinooporności, a zaburzenia gospodarki węglowodanowej mogą powodować dalszy przyrost masy ciała. Niedobory pierwiastków, takich jak cynk i selen również wpływają na obniżenie tempa metabolizmu i sprzyjają gromadzeniu tkanki tłuszczowej. Ważne jest zatem, by u pacjentek z chorobą Hashimoto zarówno z niedoczynnością tarczycy (leczonych tyroksyną), jak i u tych w subklinicznej niedoczynności tarczycy, monitorować masę i skład ciała oraz parametry gospodarki węglowodanowej. Wdrożenie odpowiedniej diety zarówno pod względem kaloryczności, jak i zawartości węglowodanów oraz odpowiednia podaż selenu i cynku mogą pomóc w uzyskaniu normalizacji masy ciała, zawartości tkanki wisceralnej, obniżeniu stężenia TSH oraz zmniejszeniu wskaźnika insulinooporności u pacjentek z chorobą Hashimoto.

Abstract

The percentage of people with autoimmune thyroiditis increases year by year. The disease most often affects women of childbearing age and increasingly young children. Hashimoto's disease is accompanied, apart from symptoms associated with hypothyroidism, also symptoms of the nervous system, problems with concentration, chronic fatigue, poor tolerance of cold and weakness in muscle strength. The problem with maintaining proper body mass seems to be the dominant problem. On the one hand, hypothyroidism promotes the development of obesity, on the other, obesity can accelerate the development of autoimmune thyroiditis. The weight gain of patients with Hashimoto consists of many factors, among them low concentration of fT4, deficiencies of minerals, such as selenium or zinc, too low supply of protein in the diet, inflammation. High levels of antithyroid antibodies promote an increase in glucose and insulin levels, and weight gain leads to further insulin resistance.

Key words: Hashimoto, obesity, insulin resistance, hypothyroidism

Piśmiennictwo

- Gietka-Czarnel M, Jastrzębska H. Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy. Biblioteka lekarza Praktyka, Warszawa 2002 : 190–197.
- Łęcka K, Czyżyk A. Leczenie niedoczynności tarczycy. Farmacja Współczesna. 2008; 1: 69–78.
- Janczy A, Małgorzewicz S. Skuteczność diety redukcyjnej u pacjentek z Hashimoto. Forum Zaburzeń Metabolicznych . 2015 ; 6(3): 112–117.
- Omeljaniuk W, Dziemianowicz M, Naliwajko S, et al. Ocena sposobu żywienia pacjentek z chorobą Hashimoto. Bromatologia i chemia toksykologiczna. 2011; 3: 428–433.
- Wang X, Liu H, Chen J, et al. Metabolic Characteristics in Obese Patients Complicated by Mild Thyroid Hormone Deficiency. Horm Metab Res. 2016; 48(5): 331–337, doi: [10.1055/s-0042-105150](https://doi.org/10.1055/s-0042-105150), indexed in Pubmed: [27101096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27101096/).
- Oh JY, Sung YA, Lee HJ. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women. Korean J Intern Med. 2013; 28(2): 180–186, doi: [10.3904/kjim.2013.28.2.180](https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.2.180), indexed in Pubmed: [23525791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23525791/).
- Sami A, Iftekhar FM, Rauf AM, et al. Subclinical hypothyroidism among local adult obese population. Pak J Med Sci. 2018; 34(4): 980–983, doi: [10.12669/pjms.344.14127](https://doi.org/10.12669/pjms.344.14127).
- Reinehr T, Isa A, de Sousa G, et al. Thyroid hormones and their relation to weight status. Horm Res. 2008; 70(1): 51–57, doi: [10.1159/000129678](https://doi.org/10.1159/000129678), indexed in Pubmed: [18493150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18493150/).
- Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. Thyroid. 2006; 16(1): 73–78, doi: [10.1089/thy.2006.16.73](https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.73), indexed in Pubmed: [16487017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16487017/).
- Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(12): 5023–5027, doi: [10.1210/jc.2009-1180](https://doi.org/10.1210/jc.2009-1180), indexed in Pubmed: [19846737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846737/).
- Díez JJ, Iglesias P. Relationship between thyrotropin and body mass index in euthyroid subjects. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2011; 119(3): 144–150, doi: [10.1055/s-0030-1265133](https://doi.org/10.1055/s-0030-1265133), indexed in Pubmed: [21086247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21086247/).
- Draman MS, Stechman M, Scott-Coombes D, et al. The role of thyrotropin receptor activation in adipogenesis and modulation of fat phenotype. Front Endocrinol (Lausanne). 2017; 8: 83, doi: [10.3389/fendo.2017.00083](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00083), indexed in Pubmed: [28469599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28469599/).
- Kok P, Roelfsema F, Frölich M, et al. Bromocriptine reduces augmented thyrotropin secretion in obese premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(4): 1176–1181, doi: [10.1210/jc.2008-2303](https://doi.org/10.1210/jc.2008-2303), indexed in Pubmed: [19190107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19190107/).
- A L, GM S, S M, et al. The relationship between TSH levels and body mass index in overweight euthyroid subjects: role of autoimmunity. Journal of Endocrinology and Diabetes. 2018; 5(2): 1–7, doi: [10.15226/2374-6890/5/2/001100](https://doi.org/10.15226/2374-6890/5/2/001100).
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000; 160(4): 526–534, indexed in Pubmed: [10695693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10695693/).
- Ceyhun V, Tezcan K, Perihan V. Insulin resistance in patients with euthyroid Hashimoto thyroiditis. Biomedical Research. 2017; 28(4): 1543–1547.
- Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994; 91(11): 4854–4858, indexed in Pubmed: [8197147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8197147/).
- Yang M, Su Li, Tao Q, et al. Depletion of Regulatory T Cells in Visceral Adipose Tissues Contributes to Insulin Resistance in Hashimoto's Thyroiditis. Front Physiol. 2018; 9: 136, doi: [10.3389/fphys.2018.00136](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00136), indexed in Pubmed: [29541033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29541033/).
- Gierach M, Gierach J, Skowrońska A. Hashimoto's thyroiditis and carbohydrate metabolism disorders in patients hospitalized in the Department of Endocrinology and Diabetology of Ludwik Rydgier Collegium Medicum in Bydgoszcz between 2001-2010. Polish Journal of Endocrinology . 2012; 63(1): 14–17.
- Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(4): 1687–1691, doi: [10.1210/jcem.87.4.8421](https://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8421), indexed in Pubmed: [11932302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11932302/).
- Socha K, Dziemianowicz M, Omeljaniuk JW, et al. Nawyki żywieniowe a stężenie selenu w surowicy u pacjentów z chorobą Hashimoto. Probl Hig Epidemiol. 2012; 93(4): 824–827.
- Guarino G, Ragozzino G, Della Corte G, et al. Selenium Supplementation in Obese Patients with Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes. Journal of Nutrition and Health Sciences. 2018; 5(2): 1–10, doi: [10.15744/2393-9060.5.202](https://doi.org/10.15744/2393-9060.5.202).
- Kim CY, Kim GN, Wiacek JL, et al. Selenate inhibits adipogenesis through induction of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) signaling. Biochem Biophys Res Commun. 2012; 426(4): 551–557, doi: [10.1016/j.bbrc.2012.08.125](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.125), indexed in Pubmed: [22974981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22974981/).
- Di Martino G, Matera MG, De Martino B, et al. Relationship between zinc and obesity. J Med. 1993; 24(2-3): 177–183, indexed in Pubmed: [8409780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8409780/).

25. Naliwajko S, Markiewicz-Żukowska R, Sawicka E, et al. Składniki mineralne w diecie pacjentek z chorobą Hashimoto. *Bromat Chem Toksykol XLIV*. 2011; 3: 544–549.
26. Ahn BI, Kim MJ, Koo HS, et al. Serum zinc concentration is inversely associated with insulin resistance but not related with metabolic syndrome in nondiabetic Korean adults. *Biol Trace Elem Res*. 2014; 160(2): 169–175, doi: [10.1007/s12011-014-0045-1](https://doi.org/10.1007/s12011-014-0045-1), indexed in Pubmed: [24943234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24943234/).
27. Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Galappatthy P, et al. Zinc supplementation in prediabetes: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Diabetes*. 2018; 10(5): 386–397, doi: [10.1111/1753-0407.12621](https://doi.org/10.1111/1753-0407.12621), indexed in Pubmed: [29072815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29072815/).
28. Vanderpump M, Tunbridge W, French JM. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43(1): 55–68, indexed in Pubmed: [7641412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7641412/).
29. Ben-Rafael Z, Struass JF, Arendash-Durand B, et al. Changes in thyroid function tests and sex hormone binding globulin associated with treatment by gonadotropin. *Fertil Steril*. 1987; 48(2): 318–320, indexed in Pubmed: [3111894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3111894/).
30. Berg G, Kohlmeier L, Brenner H. Effect of oral contraceptive progestins on serum copper concentration. *Eur J Clin Nutr*. 1998; 52(10): 711–715, indexed in Pubmed: [9805216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9805216/).
31. Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L, et al. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest*. 1983; 72(3): 1150–1162, doi: [10.1172/JCI111040](https://doi.org/10.1172/JCI111040), indexed in Pubmed: [6350364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6350364/).
32. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, et al. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(4): 1104–1110, doi: [10.1210/jc.2008-0701](https://doi.org/10.1210/jc.2008-0701), indexed in Pubmed: [19126626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19126626/).