

# Određivanje parametara koji utječu na volumen štitne žlijezde

---

**Vujičević, Marina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:470135>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Vujičević**

**ODREĐIVANJE PARAMETARA KOJI UTJEČU NA VOLUMEN ŠTITNE ŽLIJEZDE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2020. / 2021.**

**Mentor: prof. dr. sc. Tatijana Zemunik**

**Split, siječanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Vujičević**

**ODREĐIVANJE PARAMETARA KOJI UTJEČU NA VOLUMEN ŠTITNE ŽLIJEZDE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2020. / 2021.**

**Mentor: prof. dr. sc. Tatijana Zemunik**

**Split, siječanj 2021.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

## DIPLOMSKI RAD

**Kemijско-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija**

**Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 64. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 28. sjednici fakultetskog vijeća Kemijско-tehnološkog fakulteta i 26. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** prof. dr. sc. Tatijana Zemunik

### ODREĐIVANJE PARAMETARA KOJI UTJEČU NA VOLUMEN ŠTITNE ŽLIJEZDE

Marina Vujičević, broj indeksa: 176

#### Sažetak

**Cilj:** Cilj istraživanja je utvrditi parametre koji utječu na volumen štitne žlijezde u populaciji mladih odraslih osoba za koje je utvrđeno da ne boluju od bolesti štitne žlijezde.

**Materijal i metode:** Istraživanje je provedeno na uzorku od 145 zdravih pojedinaca, uključujući 26 muškaraca i 119 žena dobi od 19 do 29 godina koji žive u Dalmaciji, području s dovoljnim unosom joda. Ultrazvukom su određene dimenzije štitne žlijezde kako bi odredili njezin volumen. Prikupljeni su antropometrijski podatci i određene serumske koncentracije TSH, fT<sub>4</sub>, Tg, anti-Tg i anti-TPO. Korelacije volumena štitne žlijezde i ostalih kontinuiranih varijabli su određene pomoću Pearsonovog testa korelacije, dok smo pomoću multivarijantne linearne regresijske analize odredili povezanost potencijalnih prediktora volumena štitne žlijezde.

**Rezultati:** Volumen štitne žlijezde bio je veći kod muškaraca nego kod žena ( $p = 3.53 \times 10^{-8}$ ) i pozitivno je korelirao s antropometrijskim mjerenjima, s najvećim korelacijskim koeficijentom za visinu ( $r = 0.53$ ,  $p = 6.36 \times 10^{-12}$ ), zatim ukupnu površinu tijela, BSA ( $r = 0.48$ ,  $p = 1.68 \times 10^{-9}$ ), težinu ( $r = 0.43$ ,  $p = 8.28 \times 10^{-8}$ ) te indeks tjelesne mase, BMI ( $r = 0.17$ ,  $p = 0.04$ ). Nije uočena značajna povezanost dobi i pušenja cigareta s volumenom štitne žlijezde ( $p=0.13$  i  $p=0.95$ ). Univarijantna analiza je pokazala povezanost volumena štitne žlijezde i razine fT<sub>4</sub> u plazmi ( $r = 0.35$ ,  $p = 1.73 \times 10^{-5}$ ), dok je multivarijantna analiza pokazala da su visina i razine fT<sub>4</sub> važni parametri s značajnom ulogom u volumenu štitne žlijezde.

**Zaključak:** Potvrdili smo prethodno uočene povezanosti volumena štitne žlijezde sa spolom i antropometrijskim parametrima i otkrili značajnu povezanost volumena štitne žlijezde i razine fT<sub>4</sub>. Nadalje, visina i razine fT<sub>4</sub> su se pokazali kao važni parametri za predviđanje volumena štitne žlijezde.

**Ključne riječi:** volumen štitne žlijezde, korelacija, spol, visina, težina, ukupna površina tijela (BSA), fT<sub>4</sub>

**Rad sadrži:** 39 stranica, 2 tablice, 7 slika i 43 reference

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav povjerenstva za obranu:** prof. dr. sc. Anita Markotić, doc. dr. sc. Vesela Torlak, prof. dr. sc. Tatijana Zemunik

**Datum obrane:** 22.01.2021.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy**

**University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences  
**Scientific field:** Pharmacy  
**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 64 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 28 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 26  
**Mentor:** prof. dr. sc. Tatijana Zemunik

### DETERMINANTS OF THYROID VOLUME

Marina Vujičević, index number: 176

#### Summary

**Objectives:** The aim of this study was to investigate thyroid volume (TV) and its determinants in healthy young adults without present or previous thyroid disease.

**Material and methods:** The study was performed in a sample of 145 healthy young participants aged 19-29 years, living in an iodine-sufficient area of Dalmatia. Dimensions of the thyroid gland were obtained by ultrasound and used to determine TV. Anthropometric data were collected, and measurements of serum TSH, fT4, Tg, TgAb and TPOAb levels were determined. Correlations between TV and other continuous variables were determined using the Pearson correlation test, while multivariate linear regression analysis was used to determine the associations of the potential predictors for the TV.

**Results:** TV in men was larger than in women ( $p = 3.53 \times 10^{-8}$ ) and was positively correlated with anthropometric measurements, with the highest correlation coefficient for height ( $r = 0.53$ ,  $p = 6.36 \times 10^{-12}$ ), then body surface area, BSA ( $r = 0.48$ ,  $p = 1.68 \times 10^{-9}$ ), weight ( $r = 0.43$ ,  $p = 8.28 \times 10^{-8}$ ) and body mass index, BMI ( $r = 0.17$ ,  $p = 0.04$ ). Age and cigarette smoking did not appear to be significantly associated with TV ( $p = 0.13$  and  $p = 0.95$ , respectively). Univariate analysis showed TV correlated with fT4 plasma levels ( $r = 0.35$ ,  $p = 1.73 \times 10^{-5}$ ), while multivariate analysis showed height and fT4 levels to be important parameters with a significant role in TV.

**Conclusion:** We confirmed previously observed association of TV with sex and anthropometric parameters and reported a significant correlation between TV and fT4 levels. Furthermore, fT4 levels and height were found to be the important parameters for predicting TV.

**Key words:** thyroid volume, correlation, sex, high, weight, body surface area (BSA), fT4

**Thesis contains:** 39 pages, 2 tables, 7 figures and 43 references

**Original in:** Croatian

**Defense committee:** prof. dr. sc. Anita Markotić, doc. dr. sc. Vesela Torlak, prof. dr. sc. Tatijana Zemunik

**Defense date:** 22.01.2021.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Anatomija štitne žlijezde.....	2
1.2. Fiziologija štitne žlijezde .....	5
1.3. Djelovanje hormona štitne žlijezde na stanice .....	8
1.4. Djelovanje hormona štitne žlijezde na ostale organske sustave i organizam u cijelosti .	10
1.5 Čimbenici koji utječu na volumen i funkciju štitne žlijezde.....	13
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	15
<b>3. MATERIJAL I METODE</b> .....	17
<b>4. REZULTATI</b> .....	19
<b>5. RASPRAVA</b> .....	23
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	27
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....	29
<b>8. SAŽETAK</b> .....	34
<b>9. SUMMARY</b> .....	36
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	38

Diplomski rad izrađen je u sklopu HRZZ projekta „Reguliranje funkcije štitne i doštitne žlijezde i homeostaze kalcija u krvi“ broj 2593, voditeljice prof. dr. sc. Tatijane Zemunik.

Diplomski rad sadrži rezultate znanstvenih istraživanja provedenih u Zavodu za biologiju i humanu genetiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Mjerenja hormona štitne žlijezde napravljena su u Laboratoriju za biokemiju Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu.



*Zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Tatijani Zemunik, na uloženom trudu i velikoj pomoći  
prilikom izrade ovog rada.*

*Veliko hvala prijateljima i dragim osobama koji su mi uljepšali studentske dane i bili  
potpora kako u životu, tako i u pisanju ovog rada.*

*Najveće hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi i podršci.*

## **Popis oznaka i kratica**

TSH - tireotropin

TRH – tireotropin-oslobađajući hormon

T<sub>3</sub> - trijodtironin

T<sub>4</sub> - tiroksin

fT<sub>4</sub> – slobdni tiroksin

Tg -tireoglobulin

anti-Tg – antitijela na tireoglobulin

anti-TPO – antitijela na tireoidnu peroksidazu

MIT - monojodtirozin

DIT - dijodtirozin

TBG - globulin koji veže tiroksin

TTR - transtiretin

RTR – receptor za retinoid X

LDL – lipoproteini male gustoće

BMI – indeks tjelesne mase

BSA – ukupna površina tijela

## **1. UVOD**

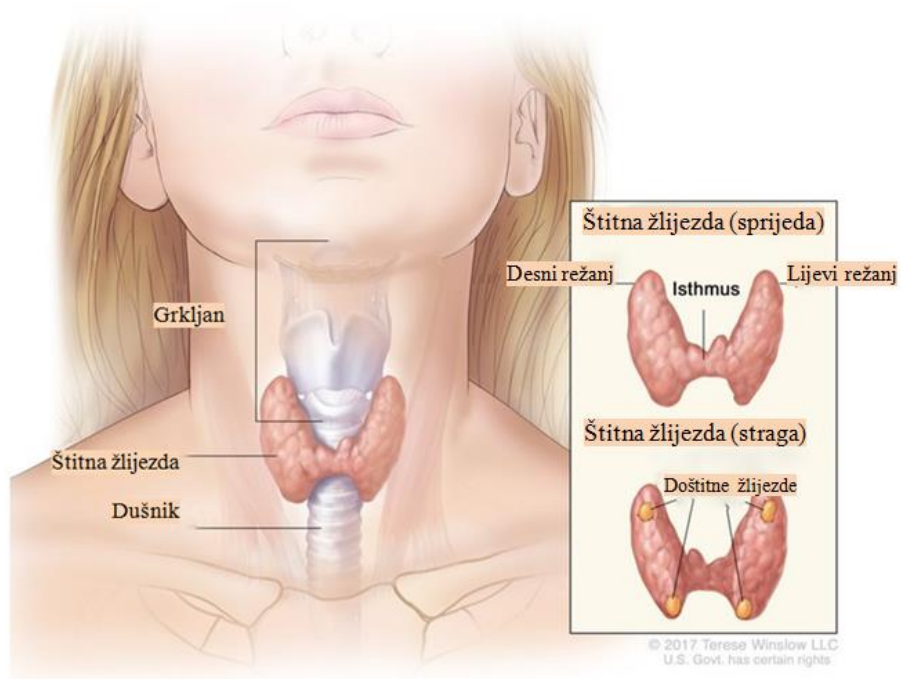
## 1.1. Anatomija štitne žlijezde

Štitna žlijezda (lat. *glandula thyroidea*) je parenhimalni organ koja pripada skupini žlijezda s unutrašnjim izlučivanjem tj. endokrinim žlijezdama. Njihova uloga je proizvodnja hormona i njihovo izlučivanje u krv (1). Jedna je od najvećih endokrinih žlijezda čija masa u odraslih iznosi 15-20 grama (2). Veće je mase kod muškaraca nego kod žena. U novorođenčadi teži 1 g i povećava se za 1 gram godišnje do 15-te godine (3).

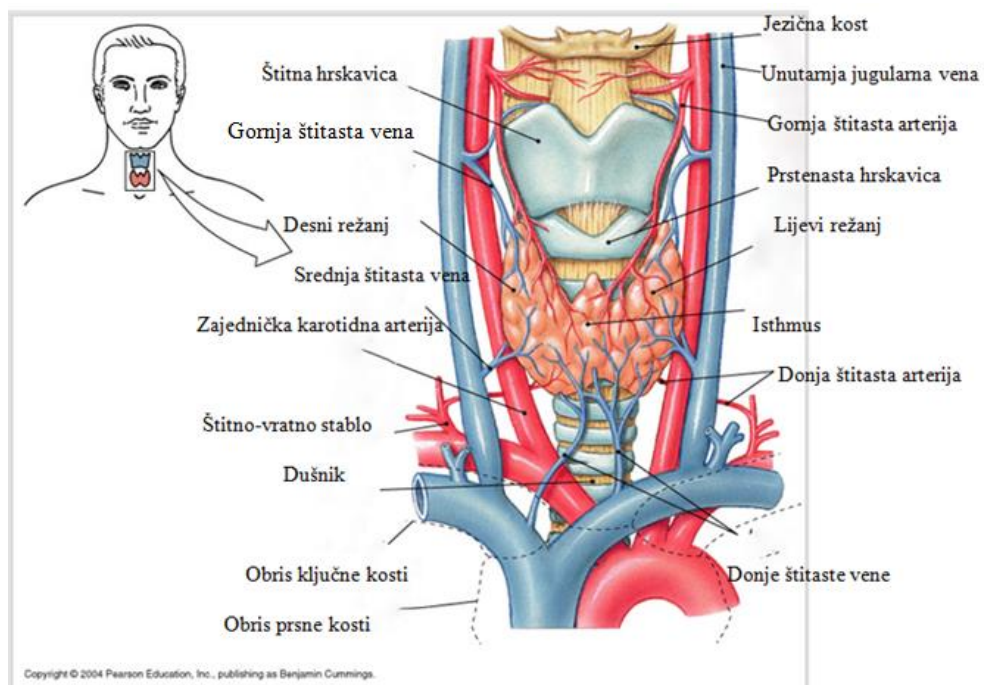
Nalazi se na prednjoj strani vrata u razini donjeg dijela grkljana i gornjeg dijela dušnika (4). Oblika je slova H. Ima dva režnja (lat. *lobus dexter i lobus sinister*) povezana suženim dijelom isthmusom. Svaki režanj je dužine oko 4 cm, širine oko 2 cm i debljine 2-3 mm. Isthmus je dužine i visine 2 cm te debljine od 2 do 6 mm (1, 3). Katkad žlijezda ima još jedan režanj lobus pyramidalis koji se odvaja od isthmusa kao uski tračak žljezdanog tkiva penjući se do jezične kosti (1, 4).

Obavijena je vezivnom ovojnicom (lat. *capsula fibrosa*) odnosno izdankom srednjeg lista vezivne ovojnice vrata. Predstavlja vanjsku ovojnicu štitne žlijezde koja je obavija s prednje i lateralnih strana te se veže za stražnji lateralni dio dušnika i grkljana. Štitna žlijezda ima i vlastitu ovojnicu tj. unutarnju ovojnicu. Od unutarnje ovojnice odlaze vezivni tračci koji tkivo žlijezde dijele u režnjiće. Iz prostora između ovojnica također ulaze i ogranci arterija i vena štitnjače (1, 4). Između te dvije ovojnice smještene su i doštitne žlijezde (lat. *glandulae parathyroidae*) (4).

Štitna žlijezda je dobro vaskulariziran organ. Volumen krvi koji protječe kroz nju je pet puta veći od vlastite mase žlijezde (2). Opskrbljuju je gornja i donja štitasta arterija, *a. thyroidea inferior* i *a. thyroidea superior*. Na površini žlijezde razgranjuju se u mrežu od koje se odvajaju ogranci i idu vezivnim tračcima u žljezdano tkivo. Ponekad postoji i peta arterija, *a. thyroidea ima*, koja je ogranak zajedničke karotidne arterije ili brahiocefaličnog trunkusa. Smještena je ispod dušnika i grana se po donjem dijelu žlijezde. Iz štitne žlijezde krv odvođe gornje i srednje štitaste vene, *v. thyroideae superiores* i *v. thyroideae mediae*, koje se izljevaju u unutarnju jugularnu venu te donja štitasta vena, *v. thyroidea inferior*, koja se izljevaju u lijevu brahiocefaličnu venu (1, 4).



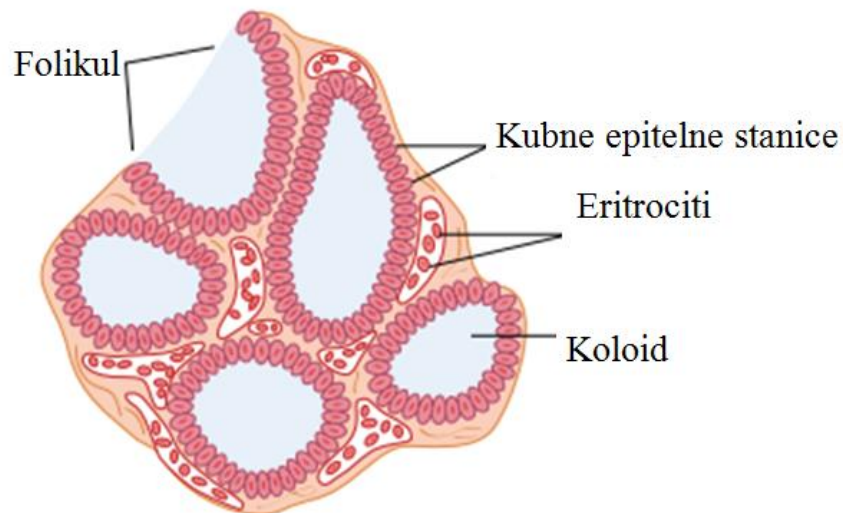
Slika 1: Anatomija štitnih i doštitnih žlijezda, preuzeto i uređeno s <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/hypothyroidism>



Slika 2: Anatomija štitne žlijezde, preuzeto i uređeno s <https://www.thyroid.com.au/thyroid-cancer/papillary-thyroid-cancer/>

Štitna žlijezda se sastoji od velikog broja folikula ispunjenih izlučenom tvari nazvanom koloid. Folikuli su obloženi kubnim epitelnim stanicama koje luče koloid u unutrašnjost folikula. U koloidu se nalazi tireoglobulin, veliki glikoprotein čiji se tirozinski ostaci jodiraju te iz njega nastaju hormoni štitne žlijezde (2, 5).

Jedina je žlijezda u ljudskom tijelu čiji su hormoni pohranjeni ekstracelularno (u koloidu) (3). Folikularni epitel, ovisno o aktivnosti žlijezde, može mjenjati oblik iz pločastog u cilindrični. Metabolički aktivna štitna žlijezda ima cilindrični epitel. Između folikularnih stanica nalaze se parafolikularne ili C stanice koje luče kalcitonin (5).



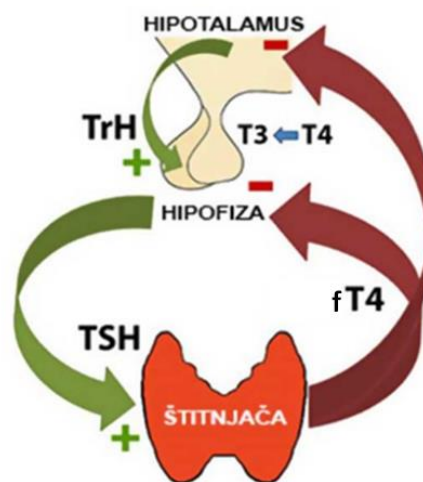
Slika 3: Mikroskopski izgled štitne žlijezde, preuzeto i uređeno iz *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology (12th Edition)*

## 1.2. Fiziologija štitne žlijezde

Hormoni štitne žlijezde su izuzetno bitni za održavanje optimalnih homeostatskih uvjeta u organizmu. Upravo zato postoje posebni mehanizmi povratne sprege koji djeluju preko hipotalamo-hipofizne osi i tako nadziru izlučivanje hormona štitne žlijezde (2).

Adenohipofiza je prednji režanj hipofize koji luči šest važnih peptidnih hormona koji imaju važne uloge u nadzoru nad metaboličkim procesima u tijelu. Među njima je i tireotropin (TSH) (2). Tireotropin se veže za TSH receptor koji se nalazi na bazolatelarnoj membrani folikularnih stanica i tako povećava sve poznate sekrecijske funkcije stanica štitne žlijezde (2, 6). Među njima su: povećana proteoliza tireoglobulina, povećani rad jodidne crpke, povećano jodiranje tirozina, povećanje volumena i sekrecije hormona iz stanica štitne žlijezde te povećanje broja stanica štitne žlijezde. Lučenje TSH nadzire hormon iz hipotalamusa TRH (tireotropin-oslobađajući hormon). Izravno potiče žljezdane stanice adenohipofize na povećanje sekrecije TSH (2).

Kako bi se smanjila TSH hiperstimulacija i uspostavio adekvatan odnos hipotalamo-hipofizne osi i štitne žlijezde postoje mehanizmi negativne povratne sprege (3). Pri povećanju koncentracije hormona u tjelesnim tekućinama smanjuje se lučenje TSH (2, 6). Povećanjem koncentracije hormona štitne žlijezde na vrijednost koje je 1,75 puta veća od normalne, lučenje TSH smanjuje se gotovo na nulu (2). Također hormoni štitne žlijezde negativnom povratnom spregom djeluju na lučenje TRH iz hipotalamusa (3).



Slika 4: Regulacija lučenja hormona štitne žlijezde, preuzeto i uređeno s

<https://odaberizdravlje.hr/stitnjaca/>

Biosinteza hormona štitne žlijezde regulirana je s najmanje tri faktora: TSH stimulacijom, dostupnosti joda i aktivnosti enzima dejodinaze (3).

Jod, unesen hranom i vodom u organizam u obliku jodida, neophodan je za sintezu hormona štitne žlijezde (2, 7). Kako bi se stvorile normalne količine tiroksina potrebno je u obliku jodida hranom unijeti otprilike 50 mg joda godišnje ili oko 1 mg tjedno. Otprilike petinu cirkulirajućih jodida preuzimaju iz krvi stanice štitne žlijezde i iskorištavaju za sintezu hormona (2). Štitna žlijezda aktivno preuzima jodid iz krvi pomoću simportera natrija i jodida (NIS) koji se nalazi na bazolatelarnoj membrani folikularne stanice i kotransportom prenosi jedan jodidni ion zajedno s dva iona natrija u unutrašnjost stanice. Ovaj proces koncentriranja jodida unutar stanice zove se hvatanje jodida. Normalna štitna žlijezda pomoću jodidne crpke može koncentrirati ione joda tako da je njihova koncentracija 30 puta veća nego u krvi (2, 3). Epitelne stanice štitne žlijezde u folikule luče veliku glikoproteinsku molekulu tireoglobulina. Svaka molekula tireoglobulina sadržava oko 70 aminokiselina tirozina. To su glavni supstrati na koji se vežu jodidni ioni kako bi se stvorili hormoni štitne žlijezde (2). Važan stupanj u sintezi je oksidacija jodidnih iona koju pospješuje enzim peroksidaza i njemu pridružen vodikov peroksid. Tek nakon pretvorbe jodidnih iona u oksidirani oblik joda, jod se može izravno vezati za molekulu tirozina. Proces vezanja joda s molekulom tireoglobulina zove se organifikacijom tireoglobulina (2). Ona rezultira u stvaranju monojodtirozina (MIT) i diiodtirozina (DIT), ovisno o tome koliko se jodidnih iona inkorporira u molekulu tireoglobulina. Spajanjem monojodtirozina (donor) s diiodtirozinom (akceptor) nastaje trijodtironin ( $T_3$ ) dok spajanjem dva diiodtirozina nastaje tiroksin ( $T_4$ ). Spajanjem diiodtirozina s monojodtirozinom nastaje reverzni  $T_3$  koji čini samo 0.9% tireoidnih hormona otpuštenih u cirkulaciju i izgleda da u čovjeka nema funkcijskog značaja (2, 3).

Štitna žlijezda je jedinstvena među endokrinim žlijezdama upravo zbog mogućnosti pohrane velike količine hormona. Završetkom sinteze hormona, svaka molekula tireoglobulina sadrži i do 30 molekula tiroksina i nekoliko molekula trijodtironina. Pohranjuju se u folikulima u količinama dostatnima za normalnu opskrbu tijela hormonima dva do tri mjeseca. Ovo je ujedno i razlog što se fiziološki učinci manjka hormona očituju tek mjesecima poslije prestanka njihove sinteze (2).

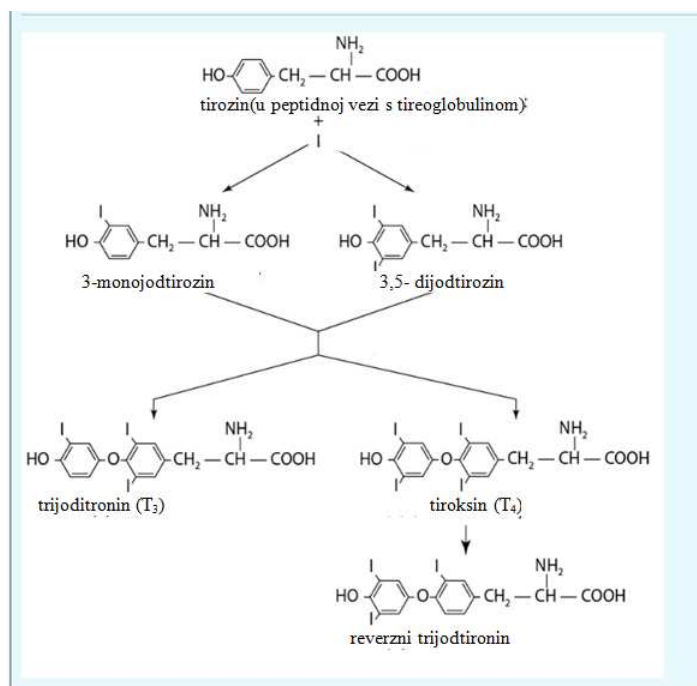
Kako bi sintetizirani hormoni dospjeli u krv moraju se odcijepiti od tireoglobulina. Taj se proces odvija tako da izdanci, koji se nalaze na apikalnoj površini stanica, obavijaju male



djelove koloida i tako tvore pinocitozne mjehuriće. S tim mjehurićima se stapaju lizosomi koji sadržavaju probavne enzime među kojima su i proteaze. One cijepaju molekulu tireoglobulina i tako oslobađaju hormone štitne žlijezde. Slobodni hormoni kroz bazalni dio stanice difundiraju u okolne kapilare (2, 3).

Međutim neće se svi jodirani tirozini pretvoriti u hormone. Otprilike tri četvrtine ostaju u molekuli tireoglobulina kao monojodtirozin i diiodtirozin. Oni se također otpuštaju s molekule tireoglobulina prilikom njegove razgradnje, ali za razliku od tireoidnih hormona ne dolazi do njihovog otpuštanja u krv. Umjesto toga enzim dejodaza otečjepljuje jod iz molekule, koji se onda može ponovno upotrijebiti za novi ciklus stvaranja hormona (2).

Od ukupne količine hormona otpuštenih iz štitne žlijezde 93% čini tiroksin dok 7% trijodtironin (2). Međutim trijodtironin proizveden u štitnoj žlijezdi čini samo 20% ukupne količine trijodtironina u organizmu. Razlog tomu je to što se gotovo sav tiroksin naposljetku pretvori u trijodtironin. Taj proces katalizira dejodinaza (3).



Slika 5: Sinteza hormona štitne žlijezde, preuzeto i uređeno s

<https://www.merckmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/thyroid-disorders/overview-of-thyroid-function>

### 1.3. Djelovanje hormona štitne žlijezde na stanice

Hormoni štitne žlijezde su hidrofobne molekule pa se kroz plazmu prenose prijenosnim bjelančevinama (2, 3). Iz toga proizlazi da je slobodna frakcija hormona štitne žlijezde u krvi vrlo niska i iznosi 0,03%  $T_4$  i 0,3%  $T_3$  (3). Više od 99% tiroksina i trijodtironina se reverzibilno veže za prijenosne bjelančevine plazme koje se sintetiziraju u jetri (2,8). Najvažniji nosači su: globulin koji veže tiroksin (eng. *thyroxine-binding globulin*, TBG), transtiretin (TTR; prije zvan prealbumin koji veže trioksin, eng. *thyroxine-binding prealbumin* TPBA) i albumin (2, 3, 8). Hormoni štitne žlijezde se pretežito vežu za TBG (2, 3). TTR ima visok afinitet za  $T_4$ , ali malen kapacitet. Albumin ima mnogo manji afinitet za  $T_3$  i  $T_4$  od TBG i TTR, ali zbog njegove visoke koncentracije u krvi veže oko 10% hormona štitne žlijezde prisutnih u plazmi (8).

Slobodna frakcija  $T_4$  je obrnuto proporcionalna koncentraciji slobodnih mjesta vezanja na TBG. Samo je slobodna frakcija hormona dostupna za ulazak u tkiva i ostvarivanje svojih učinaka (8).

Bjelančevine plazme na koje su vezani hormoni štitne žlijezde služe kao mjesto pohrane. Ne izlučuju se iz organizma već otpuštaju hormone sukladno s homeostatskim mehanizmima (8).

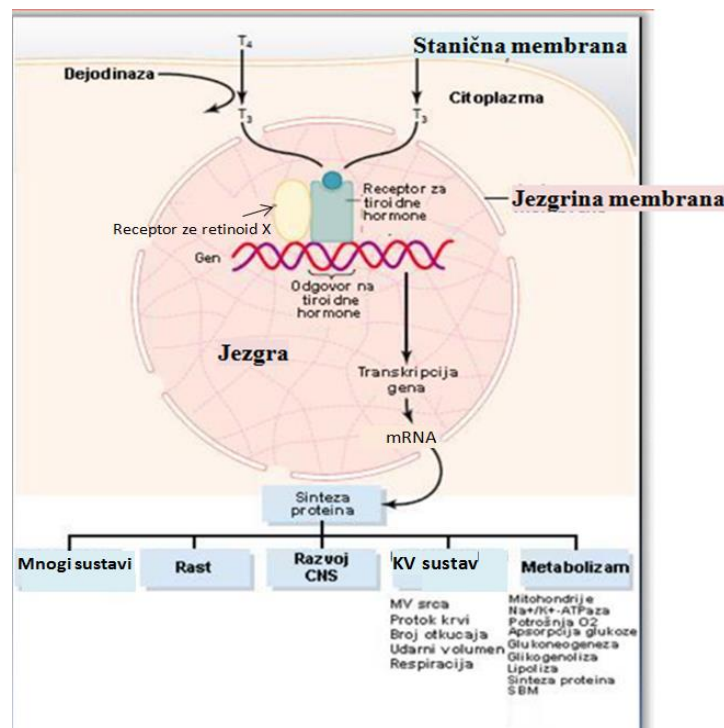
Dakle hormoni štitne žlijezde imaju dugo razdoblje latencije i produljeno djelovanje ponajviše zbog vezanja na bjelančevine i posljedično sporo otpuštanje. Zbog velikog afiniteta bjelančevina plazme za hormone štitne žlijezde, a pogotovo za tiroksin vrlo sporo ih otpuštaju u tkivne stanice. Polovica tiroksina se otpusti tijekom 6 dana, a trijodtironina u jednom danu (2).

Transport hormona u stanice, a i van njih je posredovan monokarboksilatnim transporterom 8 i 10 (3, 8).

Najbitniji dio metabolizma tiroksina je njegova dejodinacija (2, 8). Taj proces je reguliran na razini stanice pomoću enzima dejodinaze čija je aktivnost različita ovisno o tipu stanice i tkiva. Naime da bi postao biološki aktivan, tiroksin se mora pretvoriti u trijodtironin ( $T_3$ ) (9).

Unutarstanični receptori imaju vrlo visok afinitet za  $T_3$  te on čini više od 90% ukupne količine hormona štitne žlijezde vezanih za receptore. Ti receptori nalaze se u jezgri pričvršćeni za genske lance DNA ili su smješteni u njihovoj neposrednoj blizini (2). Obično se vežu za DNA kao heterodimer s receptorom za retinoid X (eng. *retinoid X receptor*, RTR) na specifičnim dijelovima koji se nazivaju tireoidni regulacijski elementi (2, 8). Vezivanjem hormona receptori se aktiviraju i započinje proces transkripcije, a time proces stvaranja novih vrsta bjelančevina (2, 10). Većina učinaka hormona štitne žlijezde nastaje zbog enzimatskih i ostalih funkcija novonastalih bjelančevina (2).

Hormoni štitne žlijezde u stanicama djeluju i bez posredovanja gena. Učinci nastaju unutar nekoliko minuta, što je prebrzo da bi se moglo objasniti promjenama u sintezi bjelančevina (2, 10). Dakle za njih nije potrebna interakcija nuklearnog tireoidnog receptora i njegovog liganda trijoditronina (11). Negenski učinci vidljivi su u različitim tkivima odnosno organima kao što su srce, hipofiza i masno tkivo (2). Ciljna mjesta takvog djelovanja su: plazmatska membrana, citoplazma i stanični organeli kao što su mitohondriji. Uključuju i regulaciju ionskih kanala, oksidacijsku fosforilaciju i aktivaciju unutarstaničnih glasnika (2, 11).



Slika 6: Aktivacija ciljne stanice pomoću hormona štitne žlijezde, preuzeto i uređeno iz *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology (12th Edition)*

#### **1.4. Djelovanje hormona štitne žlijezde na ostale organske sustave i organizam u cijelosti**

Hormoni štitne žlijezde povećavaju stanični metabolizam gotovo svih tkiva (2). Stimuliraju bazalni metabolizam povećanim stvaranjem ATP-a te proizvodnjom i održavanjem ionskih gradijenata. Dva ionska gradijenta koja direktno ili indirektno stimuliraju su gradijent natrija i kalija kroz staničnu membranu i gradijent kalcija između citoplazme i sarkoplazmatskog retikuluma (12). Povećava se broj i aktivnost mitohondrija (2). Također hormoni štitne žlijezde stimuliraju metabolizam glukoze, masti i bjelančevina, ali to ima manji doprinos povećanju bazalnog metabolizma (12). Bazalni metabolizam se može povećati 60-100% iznad svoje normalne vrijednosti (2).

Pospješuju skoro sve oblike metabolizma ugljikohidrata tako da ubrzavaju ulazak glukoze u stanice, potiču glikolizu i glukoneogenezu, povećavaju apsorpciju ugljikohidrata iz probavnog sustava. Svi ti učinci uzrokuju i pojačano lučenje inzulina (2). Nekoliko studija je povežalo djelovanje hormona štitne žlijezde s razvojem i funkcijom stanica otočića gušterače (12).

Uz metabolizam ugljikohidrata pospješuje se i metabolizam masti. Iz masnog tkiva brzo se mobiliziraju lipidi pa se masne zalihe u tijelu smanjuju. Zbog toga se povećava koncentracija slobodnih masnih kiselina u plazmi i ubrzava njihova oksidacija u stanicama (2). Međutim osim lipolize hormoni štitne žlijezde stimuliraju i lipogenezu. Smatra se da je stimulacija lipogeneze indirektna, odnosno u svrhu nadoknade izgubljenog masnog tkiva lipolizom (12).

Iako povećavaju koncentraciju slobodnih masnih kiselina, povišena razina hormona štitne žlijezde smanjuje koncentraciju kolesterola, fosfolipida i triglicerida u plazmi (2). Oni reguliraju sintezu kolesterola putem više mehanizama. Najbitniji put je aktivacija gena za transkripciju LDL receptora što rezultira povećanim preuzimanjem kolesterola u hepatocite (12). Još jedan od mehanizama smanjenja koncentracije kolesterola u plazmi je njegovo povećano izlučivanje u žuč, a potom u feces (2).

Konverzija kolesterola u žučne kiseline je potrebna za održavanje homeostaze kolesterola. Žučne kiseline zajedno s nuklearnim receptorom za hormone štitne žlijezde stimuliraju ciljne gene koji reguliraju metabolizam žučnih kiselina i kolesterola. Nedavno provedena klinička studija na zdravim ispitanicima i onim s cirozom jetre otkrila je da

sinteza žučnih kiselina pozitivno korelira s izdatkom energije i postprandijalno s razinom TSH u serumu. To ukazuje da razina žučnih kiselina u serumu utječe na osovину hipofiza-štitna žlijezda (12).

Već je utvrđeno da je status štitne žlijezde, bilo hipotireoidizam ili hipertireoidizam, povezan s promjenama u tjelesnoj masi. Kod zdravih osoba, varijacije u razini TSH u serumu, čak i unutar referentnog intervala, povezane su s promjenama u tjelesnoj masi (12). Ako se lučenje hormona štitne žlijezde znatno poveća, tjelesna masa se gotovo uvijek smanjuje (2). Bitno je naglasiti da se to ne očituje uvijek. Razlog tog nesklada je što hormoni štitne žlijezde povećavaju i apetit (2, 12).

Hormoni štitne žlijezde povećavaju lučenje probavnih sokova i pokretljivost probavnog sustava. Zbog toga hipertireoza često uzrokuje proljev dok hipotireoza opstipaciju (2).

Iz mnogih invazivnih i neinvazivnih mjerenja kod pacijenata s poremećajima štitne žlijezde, jasno je da su i srčane funkcije, kao što su srčani minutni volumen i sistemna vaskularna rezistencija, usko povezane sa statusom štitne žlijezde (13). Zbog povećanog metabolizma odnosno povećanog oslobađanja proizvoda metabolizma dolazi do vazodilatacije, a time i povećanog protoka krvi (2). Vazodilatacija je također posljedica izravnog djelovanja trijodtironina na glatke mišiće krvnih žila što uzrokuje njihovu relaksaciju (13). Ujedno se povećava i srčani minutni volumen i za 60% više od normalnih vrijednosti. Suprotno, u teškoj hipotireozii srčani minutni volumen se smanjuje na 50% normalne vrijednosti. Povećava se i srčana frekvencija. Osim zbog povećanja srčanog volumena, frekvencija se povećava jer hormoni štitne žlijezde djeluju i izravno na podražljivost srca. Također se povećava snaga srčane kontrakcije zbog povećane enzimске aktivnosti (2). Produkcija bjelančevina sarkoplazmatskog retikuluma kao što su fosfolamban i kalcij ATPaza regulirana je trijodtironinom, odnosno njegovim utjecajem na transkripciju gena. Otpuštanje i ponovno preuzimanje kalcija u sarkoplazmatski retikulum je kritičan proces koji određuje kontrakciju u sistoli i dijasoličku relaksaciju (13). Taj učinak na srčanu kontrakciju imaju čak i neznatno veće količine hormona štitne žlijezde. Kada dođe do znatnog povećanja hormona štitne žlijezde srčana snaga slabi zbog katabolizma bjelančevina (2). Dakle i gensko i negensko djelovanje hormona štitne žlijezde modulira funkcije miokarda (13).

Ključna meta hormona štitne žlijezde su i skeletni mišići. Utječu na njihovu kontrakciju, regeneraciju te transport i metabolizam glukoze (12). Potiče se snažnija mišićna kontrakcija. Kod hipertireoze najtipičniji simptom je mišićni tremor. Posljedica je povećane podražljivosti živčanih sinapsi u dijelovima kralježnične moždine koji nadziru mišićni tonus (2).

Ubrzavaju se mentalne funkcije. Osobe s hipertireozom sklone su anksioznosti, krajnjoj zabrinutosti i paranoji (2).

Zbog učinka na podražljivost sinapsa imaju i učinak na spavanje. Osoba s hipertireozom osjeća trajan umor, ali loše spava dok je obilježje hipotireoze krajnja pospanost gdje oboljeli spavaju 12 do 14 sati dnevno (2).

Od svih sustava koji su pod utjecajem štitne žlijezde, čini se da je središnji živčani sustav izrazito osjetljiv tijekom faza razvoja (14). Hormoni štitne žlijezde stimuliraju rast i razvoj mozga za vrijeme fetalnog i u prvih nekoliko godina života (2).

Kostur je izrazito osjetljiv na hormone štitne žlijezde što ima veliki utjecaj na razvoj kostiju, rast u visinu i održavanje kostiju kod odraslih. Manjak hormona štine žlijezde kod djece rezultira zaustavljanjem rasta i sazrijevanja kostiju, dok tireotoksikoza ubrzava taj proces. Kod odraslih osoba tireotoksikoza je važan i utvrđen uzrok sekundarne osteoporoze. Također je povećan rizik fraktura u subkiničkom hipertireoidizmu. Čak i status štitne žlijezde na gornjoj granici referentnog intervala je povezan s povećanim rizikom lomova kod postmenopauzalnih žena (15).

Hormoni štitne žlijezde djeluju i na spolne funkcije te je potrebno normalno lučenje za normalno funkcioniranje spolnih funkcija kao što su libido, menstrualni ciklus i potencija (2, 16). Tireotoksikoza inducira nepravilnosti u pokretljivosti spermija dok je hipotireoidizam povezan s promjenama u morfologiji spermija. Također su uočene nepravilnosti erekcije. Kod žena tireotoksikoza je većinom povezana s hipomenorejom i polimenorejom, a hipotireoza s oligomenorejom. Disfunkcija štitne žlijezde je povezana i sa smanjenom plodnošću (16).

## 1.5 Čimbenici koji utječu na volumen i funkciju štitne žlijezde

Genetski faktori su odgovorni za 71% varijacije volumena štitne žlijezde (17). Dosad su određena 4 neovisna genetska lokusa povezana s volumenom štitne žlijezde (18, 19). Uz genetske faktore, volumen štitne žlijezde je pod velikim utjecajem unosa joda i geografske regije (20).

Poznati fiziološki faktori koji utječu na volumen štitne žlijezde su: starost, visina, težina, BSA, godišnje doba, pušenje, konzumacija alkohola i menstrualni ciklus (21-24). Volumen štitne žlijezde se povećava s dobi (25, 26). Mogući razlog je povišena razina TSH u grupama starijih ispitanika ili povećanje broja i veličine folikula (21, 27). Također volumen štitne žlijezde pozitivno korelira s visinom pojedinca (28). Ipak prikladniji parametri u procjeni korelacije s volumenom štitne žlijezde su BSA (engl. *body surface area*, *BSA*) i BMI (engl. *body mass index*, *BMI*), indikatori veličine tijela i stupnja pretilosti, od same tjelesne mase i visine (29). Nadalje nemasna tjelesna masa je određena kao bitan parametar volumena štitne žlijezde (30). Što se godišnjih doba tiče, volumen štitne žlijezde je za 23% veći za vrijeme zimskog nego ljetnog perioda (21). U populaciji s nedostatkom joda, pušenje pozitivno korelira s volumenom štitne žlijezde, dok u populaciji s dovoljnim unosom joda nije uočena korelacija (31-35). Alkohol ima direktni toksični efekt na štitnu žlijezdu. Kronični alkoholizam, s ili bez ciroze jetre, povezan je sa znatnim smanjenjem volumena štitne žlijezde. Menstrualni ciklus je povezan s cikličkim izmjenama volumena štitne žlijezde. Mogući uzrok je razlika od 50% između minimalnih vrijednosti serumskog TSH u prvom dijelu ciklusa i maksimalnih vrijednosti u drugom dijelu ciklusa (21).

Hormoni štitne žlijezde utječu na njen volumen. Uočen je pozitivan odnos volumena štitne žlijezde i razine fT4 (31, 17). Također TSH pozitivno korelira s volumenom i promjene njegovih serumskih koncentracija objašnjavaju utjecaj starosti i menstrualnog ciklusa na volumen štitne žlijezde (21, 27, 31)

Funkcija štitne žlijezde je pod utjecajem mnogih faktora. Promjene u temperaturi okoline mogu uzrokovati promjene u sekreciji TSH i u serumskoj koncentraciji i metabolizmu hormona štitne žlijezde. U većini studija, izlaganjem odraslih osoba hladnoći ili čak intenzivnoj hipotermiji, došlo je do nikakvih ili minimalnih promjena TSH u serumu. Međutim u nekim studijama produžen boravak u arktičkim područjima vodio je povećanju TSH. Ostale studije su zabilježile da su T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> vrijednosti više tijekom hladnijih mjeseci. S

druge strane, generalno se smatra da povećanje temperature okoline ima suprotan utjecaj (36). Gladovanje ima značajan utjecaj na funkciju štitne žlijezde, uzrokujući smanjenje serumskog T<sub>3</sub>. Ostali poznati faktori s utjecajem na funkciju štitne žlijezde su: fizički i emocionalni stres, neki lijekovi, goitrogeni u hrani i manjak nekih minerala kao što su selen i cink (36, 37).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja je utvrditi parametre koji utječu na volumen štitne žlijezde u populaciji mladih odraslih osoba za koje je utvrđeno da ne boluju od bolesti štitne žlijezde.

### **3. MATERIЈAL I METODE**

Istraživanje je provedeno na uzorku od 145 zdravih pojedinaca, uključujući 26 muškaraca i 119 žena dobi od 19 do 29 godina koji žive u Dalmaciji, području s dovoljnim unosom joda, u gradu Splitu. Prije uključivanja u istraživanje, svi sudionici su potpisali informirani pristanak. Prikupljeni su podaci o dobi, spolu, visini, težini, volumenu štitne žlijezde i pušačkom statusu.

Ultrasonografija štitne žlijezde je izvedena pomoću Medison Accuvix V10 (Samsung Medison Co., Ltd, Seoul 135–280, Koreja), visokofrekventne linearne sonde (8-12 MHz). Ultrazvukom prikupljene dimenzije štitne žlijezde su korištene u određivanju tireoidnog volumena, koji je izračunat kao suma volumena oba režnja štitne žlijezde. Volumen svakog režnja je izračunat kao dužina  $\times$  širina  $\times$  dubina  $\times$  0.479. BMI je izračunat kao tjelesna težina (kg) podijeljena s kvadratom visine ( $m^2$ ), dok je BSA izračunat prema sljedećoj formuli:  $BSA (m^2) = W^{0.425} \times H^{0.725} \times 71.8 \times 10^{-4}$ , gdje W predstavlja težinu u kg i H visinu u cm.

Tireotropin (TSH), slobodni tiroksin ( $fT_4$ ) i tireoglobulin (Tg) zajedno s tireoidnim antijelima (antitijela na tireoglobulin, anti-Tg i antitijela na tireoidnu peroksidazu, anti-TPO) su određeni metodom imunoeseja u potpuno automatiziranom instrumentu “Liaison” Biomedica Chemiluminescence Analyzer. Referentne vrijednosti korištene za našu populaciju bile su: TSH 0.3–3.6 mIU/L,  $fT_4$  10.1–22.3 pmol/L, Tg 0.2-50 ng/mL, anti-Tg 5–100 IU/mL, anti-TPO 1–16 IU/mL.

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD) za kontinuirane varijable i kao frekvencija (postotci) za kategoričke varijable, prikazano u Tablici 1. Napravljene su usporedbe volumena štitne žlijezde u dvije skupine koristeći Studentov t-test. Pearsonov test korelacije korišten je za provjeru korelacije između volumena i ostalih kontinuiranih varijabli. Multivarijantna linearna regresijska analiza korištena je u određivanju povezanosti potencijalnih prediktora s volumenom štitne žlijezde. Da bi se izbjegla multikolinearnost, zadržana je samo jedna varijabla antropometrijskih parametara. P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajne. Statistička analiza provedena je koristeći softver R.

#### **4. RESULTATI**

U istraživanju je sudjelovalo 145 zdravih ispitanika (119 žena) starosti od 19 do 29 godina. Opisne informacije o ispitanicima se nalaze u Tablici 1, zajedno s koncentracijama TSH, fT<sub>4</sub>, anti-Tg, anti-TPO i Tg te volumenom štitne žlijezde.

Tablica 1. Karakteristike ispitanika

Varijabla	Srednja vrijednost ± (SD) ili N (%)	
Spol		
	Muškarci	26 (18%)
	Žene	119 (82%)
Starost (godine)		23.03 (1.83)
Visina (cm)		172.9 (8.40)
Težina (kg)		66.07 (11.67)
BMI (kg /m <sup>2</sup> )		22.03 (2.96)
Površina tijela (m <sup>2</sup> )		1.78 (0.18)
Pušenje		
	Da	26 (18%)
	Ne	119 (82%)
TSH (mIU/L)		1.55 (0.68)
fT <sub>4</sub> (pmol/L)		13.18 (1.52)
anti-Tg (IU/mL)		33.56 (21.98)
anti-TPO (IU/mL)		13.4 (7.21)
Tg (ng/mL)		10.01 (8.18)
Volumen štitne žlijezde (cm <sup>3</sup> )		10.59 (3.44)

Volumen štitne žlijezde bio je veći kod muškaraca (srednja vrijednost ± SD: 14.20 ± 3.11 ml) nego kod žena (srednja vrijednost ± SD: 9.81 ± 2.99 ml) ( $p = 3.53 \times 10^{-8}$ ). Nije uočena značajna povezanost dobi ( $p = 0.13$ ) i pušenja ( $p = 0.95$ ) s volumenom štitne žlijezde.

Volumen štitne žlijezde je pozitivno korelirao s antropometrijskim mjerenjima, uočen je najveći koeficijent korelacije za visinu ( $r = 0.53$ ,  $p = 6.36 \times 10^{-12}$ ), nakon čega je slijedio BSA ( $r = 0.48$ ,  $p = 1.68 \times 10^{-9}$ ), težina ( $r = 0.43$ ,  $p = 8.28 \times 10^{-8}$ ) i BMI ( $r = 0.17$ ,  $p = 0.04$ ).

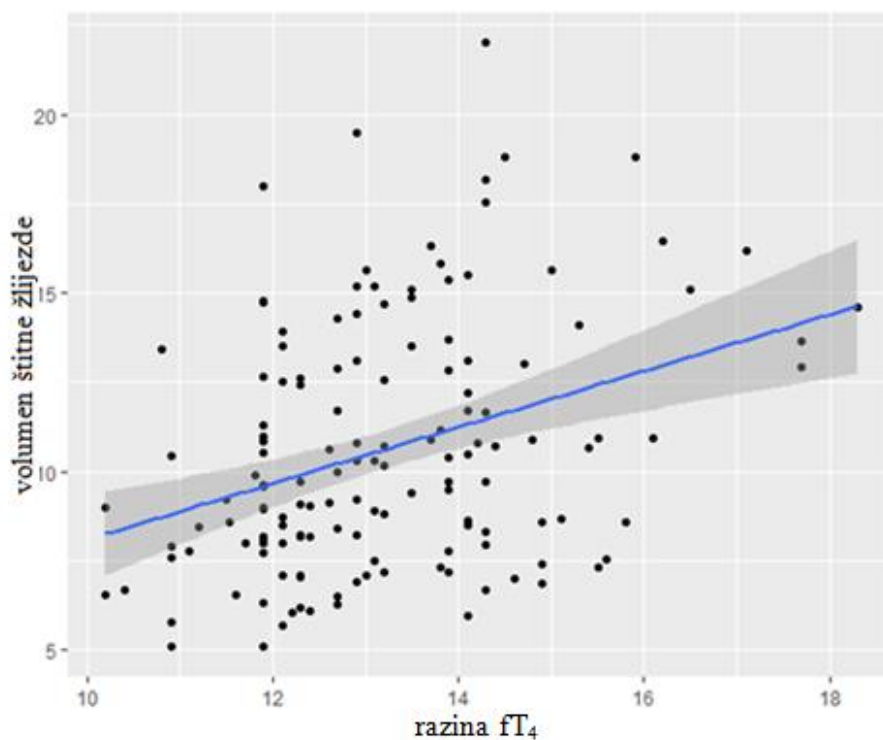
Sve korelacije između hormona (TSH, fT<sub>4</sub>, Tg) i antitijela štitne žlijezde (anti-Tg, anti-TPO) s volumenom štitne žlijezde su prikazani u Tablici 2. Pokazali smo značajnu pozitivnu korelaciju između volumena štitne žlijezde i koncentracije fT<sub>4</sub> ( $r = 0.35$ ), dok za ostale

hormone i antitijela štitne žlezde nije utvrđena značajna povezanost s volumenom same žlijezde.

Tablica 2. Korelacija između tireoidnih hormona i antitijela i volumena štitne žlijezde

Varijabla	Korelacijski koeficijent	P vrijednost
TSH	-0.07	0.42
fT <sub>4</sub>	0.35	1.73×10 <sup>-5</sup>
anti-Tg	0.05	0.58
anti-TPO	0.03	0.69
Tg	-0.06	0.42

Univarijantna linearna regresijska analiza s razinama fT<sub>4</sub> kao neovisne varijable, pokazala je pozitivnu korelaciju između fT<sub>4</sub> i volumena štitne žlijezde ( $\beta = 0.79$ ,  $p = 1.73 \times 10^{-5}$ ) i objasnila 11,5% varijance volumena štitne žlijezde.



Slika 7: Dijagram rasipanja i pripadajuća regresijska linija za odnos volumena štitne žlijezde i razina fT<sub>4</sub>

Kako bi analizirali moguće prediktore volumena štitne žlijezde, napravili smo multivarijantnu linearnu regresijsku analizu koristeći samo varijable koje su bile značajne u univarijantnom modelu. Nakon uzimanja u obzir multikolinearnosti između antropometrijskih parametara, uključili smo spol, težinu i razinu fT<sub>4</sub> u model linearne regresije i testirali njihovu povezanost s volumenom štitne žlijezde. Regresijska analiza je pokazala da su visina i razine fT<sub>4</sub> povezane s volumenom štitne žlijezde ( $\beta = 0.14$ ,  $p = 5.37 \times 10^{-4}$  i  $0.44$ ,  $p = 7.9 \times 10^{-3}$ ). Ovaj model je objasnio 32,6% varijance volumena štitne žlijezde.



## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju, pronašli smo značajnu povezanost volumena štitne žlijezde sa spolom, visinom, težinom, BSA, BMI, kao i s razinom fT<sub>4</sub> kod zdravih mladih odraslih osoba Dalmacije, iz grada Splita.

Procijenjeno je da su genetski faktori odgovorni za 71% individualnih varijacija volumena štitne žlijezde kod eutireoidnih ispitanika s klinički normalnom štitnom žlijezdom (17). Dosad su određena 4 neovisna genetska lokusa povezana s volumenom štitne žlijezde na razini značajnosti cijelog genoma. Smješteni su unutar ili blizu *CAPZB*, *FGF7* i *LOC440389* (18, 19).

Uz genetske faktore, volumen štitne žlijezde je pod velikim utjecajem unosa joda i geografske regije (20). Hrvatska populacija pripada populaciji s dovoljnim unosom joda i to od kada je regulirano obvezno jodiranje soli s 25 mg kalijeva jodida po kilogramu soli, implemetirano u Hrvatskoj 1996. godine. Istraživanje provedeno 2009. pokazalo je da se ukupni medijan koncentracije joda u urinu školske djece, iz sve 4 bitne geografske regije u Hrvatskoj, nalazi u normalnom rasponu (38).

Zasad poznati fiziološki faktori koji utječu na volumen štitne žlijezde su: starost, visina, težina, BSA, godišnje doba, pušenje, konzumacija alkohola i menstrualni ciklus (21-24). Iako su neka istraživanja proučavala razlike volumena štitne žlijezde između spolova, opće prihvaćeno je da je ta razlika posljedica veće tjelesne mase muškaraca (21). Međutim rezultati jednog Korejskog istraživanja nisu u skladu s tom činjenicom. Autori su pronašli značajnu razliku tjelesne mase među spolovima, ali ne i razliku u volumenu štitne žlijezde između muškaraca i žena (25). U našoj studiji, prosječna vrijednost volumena štitne žlijezde u 145 ispitanika bila je veća kod muškaraca nego kod žena. Većina istraživanja je pokazala da se volumen štitne žlijezde povećava s dobi (25, 26). Mogući razlog ove observacije je povišena razina TSH u grupama starijih ispitanika ili, kao što neke ranije studije predlažu, povećanje broja i veličine folikula (21, 27). Što se tiče našeg istraživanja povezanost između ova dva parametra nije uočena jer je provedeno kod mladih odraslih osoba slične dobi (srednja vrijednost 23.03±1.83, raspon 19-29 godina).

Naše istraživanje je pokazalo snažnu korelaciju volumena štitne žlijezde s visinom, tjelesnom masom i BSA, s najznačajnijom korelacijom za visinu, dok je BMI pokazao umjerenu korelaciju. Sultana *i sur.* su također pokazali pozitivnu korelaciju između volumena štitne žlijezde i visine pojedinaca (28). Čini se da su prikladniji parametri u procjeni korelacije

s volumenom štitne žlijezde BSA i BMI, indikatori veličine tijela i stupnja pretilosti, od same tjelesne mase i visine. Rezultati studije od Azizi *i sur.* pokazuju da su, kod djece u Teheranu, najbolji prediktori volumena štitne žlijezde bili visina, težina i BSA (29). Ista grupa autora otkrila je identične rezultate kod školske djece u Emiratima (26). Volumen štitne žlijezde u ove dvije studije odgovarao je objavljenim volumenima u europskoj anketi (39). Nemasna tjelesna masa kao parametar koji određuje veličinu štitne žlijezde istražili su Wesche *i sur.* uspoređujući rezultate zdravih nepretilih odraslih i odraslih sa znatnom pretilosti. Zaključili su da kod zdravih odraslih osoba, nemasna tjelesna masa može bolje od tjelesne mase objasniti razlike u volumenu štitne žlijezde između osoba s pretilošću i onih koji nisu pretili. Nemasna tjelesna masa se čini kao bitan parametar koji određuje volumen štitne žlijezde (30).

Nekoliko studija je proučilo pozitivnu povezanost pušenja i tireoidnog volumena kod negativne interakcije s unosom joda. U populaciji s nedostatkom joda, pušenje je pozitivno koreliralo s volumenom štitne žlijezde, dok u populaciji s dovoljnim unosom joda pušenje cigareta nije bilo povezano s volumenom (31-35). Nadalje, učinak na tireoidni volumen u Danskoj smanjen je za 12% nakon obveznog jodiranja soli u 2000. godine (40). U našem istraživanju nismo pronašli nikakvu povezanost volumena štitne žlijezde i pušenja, vjerojatno jer naši ispitanici pripadaju populaciji s dovoljnim unosom joda kao i to što je većina ispitanika pripadala nepušačima.

U ovom istraživanju postojao je značajan pozitivan odnos volumena štitne žlijezde i razine fT<sub>4</sub>. Istraživanje koje su objavili Barrere *i sur.* imalo je slične rezultate kod zdravih odraslih Francuza (31). Nadalje Hansen *i sur.* su pokazali da razina TSH i fT<sub>4</sub> u serumu ima malu, ali značajnu ulogu u varijacijama u volumenu štitne žlijezde (17). Osim fT<sub>4</sub>, ostali hormoni štitne žlijezde i antitijela nisu značajno korelirala s volumenom štitne žlijezde. Nekoliko studija je objavilo da nema značajne korelacije između tireoidnog volumena i hormona štitne žlijezde (41-43). S druge strane, istraživanje provedeno na 2987 zdravih odraslih Francuza pokazalo je povezanost tireoidnog volumena i TSH (31).

Naposljetku, u ovom istraživanju izveli smo multivarijantnu linearnu regresijsku analizu koristeći samo varijable koje su bile značajne u univarijantnom modelu i pokazali da su visina i fT<sub>4</sub> povezani s tireoidnim volumenom. Tim je načinom objašnjeno 32,6% varijance tireoidnog volumena.

Glavna snaga ovog istraživanja je dobra selekcija zdravih pojedinaca na temelju detaljne procjene funkcije štitne žlijezde (uključujući mjerenja Tg, TSH, fT<sub>4</sub>, anti-Tg i anti-TPO) i uključenja etnički homogenih sudionika iz Dalmacije slične dobi. Glavna limitacija ovog istraživanja je skromna veličina uzorka.

Zaključno, ovo istraživanje smo izveli na dalmatinskoj populaciji mladih odraslih osoba za koje smo smatrali da su bili izloženi dovoljnom unosu joda. Kao što je očekivano, pokazali smo značajnu povezanost volumena štitne žlijezde sa spolom, težinom, visinom, BMI i BSA. Dodatno smo pokazali veoma snažnu povezanost razina fT<sub>4</sub> i volumena štitne žlijezde te potvrdili otkriće koje datira iz 2000. godine, a bilo je provedeno na velikom uzorku u francuskoj populaciji. Naši rezultati također naglašavaju da pušenje ne utječe na volumen štitne žlijezde u populacijama s dovoljnim unosom joda. Na kraju, pokazalo se da su visina i razine fT<sub>4</sub> najvažniji parametri koji su objasnili 32,6% varijance volumena štitne žlijezde.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Volumen štitne žlijezde pozitivno korelira sa spolom, težinom, visinom, ukupnom površinom tijela (BSA) i indeksom tjelesne mase (BMI).
2. Volumen štitne žlijezde je značajno povezan s razinama slobodnog tiroksina (fT<sub>4</sub>).
3. Pušenje ne utječe na volumen štitne žlijezde u našoj populaciji koja unosi dovoljnu količinu joda.
4. Visina i razine fT<sub>4</sub> su najvažniji parametri koji su u ovom istraživanju objasnili 32,6% varijance volumena štitne žlijezde.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
2. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
3. Benvenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid Gland: Anatomy and Physiology: Elsevier; 2018.
4. Jalšovec D. Sustavna i topografska anatomija čovjeka. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
5. Saraga-Babić M, Puljak L, Mardešić S, Kostić S, Sapunar D. Embriologija i histologija. Sveučilište u Splitu; 2014.
6. Gregory A. Brent. Mechanism of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2012;122: 3035–43.
7. Shao W, Liu J, Liu D. Evaluation of energy spectrum CT for the measurement of thyroid iodine content. *BMC Med Imaging* 2016;16:47.
8. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology E-Book : Elsevier Health Sciences; 2011.
9. van der Sperk AH, Fliers E, Boelen A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 2017;458:29.
10. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions. *Endocr Rev* 2010; 31:139–170.
11. Davis PJ, Leonard JL, Lin HY, Leinung M, Mousa SA. Molecular Basis of Nongenomic Actions of Thyroid Hormone. *Vitam Horm* 2018;106:67-96.
12. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev* 2014;94: 355–382.
13. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-9.
14. Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Horm Res Paediatr* 2018;90:73-81.



15. Duncan Bassett JH, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev* 2016;37:135–187.
16. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702-55.
17. Hansen PS, Brix TH, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, Kyvik KO, Hegedüs L. Genetic and Environmental Causes of Individual Differences in Thyroid Size: A Study of Healthy Danish Twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2071-7.
18. Teumer A, Rawal R, Homuth G, Ernst F, Heier M, Evert M. Genome-wide Association Study Identifies Four Genetic Loci Associated with Thyroid Volume and Goiter Risk. *Am J Hum Genet* 2011; 88:664-73.
19. Panicker V, Wilson SG, Walsh JP, Richards JB, Brown SJ, Beilby JP et al. A Locus on Chromosome 1p36 Is Associated with Thyrotropin and Thyroid Function as Identified by Genome-wide Association Study. *Am J Hum Genet* 2010;87:430–5.
20. Moghadam NR, Shajari A, Afkhami-Ardekani M. Influence of physiological factors on thyroid size determined by ultrasound. *Acta Med Iran* 2011;49:302-4.
21. Hegedus L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull* 1990;37:249-63.
22. Hegedus L, Karstrup S, Rasmussen N. Evidence of cyclic alterations of thyroid size during the menstrual cycle in healthy women. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:142-5.
23. Hegedus L, Rasmussen N, Knudsen N. Seasonal variation in thyroid size in healthy males. *Horm Metab Res* 1987;19:391-2.
24. Mo Z, Lou X, Mao G, Wang Z, Zhu W, Chen Z et al. Larger Thyroid Volume and Adequate Iodine Nutrition in Chinese Schoolchildren: Local Normative Reference Values Compared with WHO/IGN. *Int J Endocrinol* 2016;2016:8079704.
25. Lee DH, Cho KJ, Sun DI, Hwang SJ, Kim DK, Kim MS et al. Thyroid dimensions of Korean adults on routine neck computed tomography and its relationship to age, sex, and body size. *Surg Radiol Anat* 2006;28:25-32.

26. Azizi F, Malik M, Bebars E, Delshad H, Bakir A. Thyroid volumes in schoolchildren of the Emirates. *J Endocrinol Invest* 2003;26:56-60.
27. Roberts PF. Variation in the morphometry of the normal human thyroid in growth and aging. *J Pathol* 1974;112:161-8.
28. Sultana SZ, Begum J, Mannan S, Sultana S, Hasan N, Rahman H et al. A morphometric study of postmortem thyroid gland of Bangladeshi people of different age groups. *Bangladesh J Anat* 2007;5:5-9
29. Azizi F, Delshad H, Mehrabi Y. Thyroid volumes in schoolchildren of Tehran: comparison with European schoolchildren. *J Endocrinol Invest* 2001;24:756-62.
30. Wesche MF, Wiersinga WM, Smits NJ. Lean body mass as a determinant of thyroid size. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:701-6.
31. Barrere X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P et al. Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:273-8.
32. Karatoprak C, Kartal I, Kayatas K, Ozdemir A, Yolbas S, Meric K et al. Does smoking affect thyroid gland enlargement and nodule formation in iodine-sufficient regions? *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;73:542-5.
33. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Arch Intern Med* 2002;162:439-43.
34. Ittermann T, Schmidt CO, Kramer A, Below H, Ulrich J, Thamm M et al. Smoking as a risk factor for thyroid volume progression and incident goiter in a region with improved iodine supply. *Comparative Study. Eur J Endocrinol* 2008;159:761-6.
35. Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, Guma A, Soler J. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:629-34.

36. Sarne D, Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, W de Herder W. Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2016.
37. Mezzomo TR, Nadal J. Effect of nutrients and dietary substances on thyroid function and hypothyroidism. *Demetra: Food, Nutrition & Health*; 2016;11:427-433.
38. Kusic Z, Jukic T, Rogan SA, Juresa V, Dabelic N, Stanicic J et al. Current status of iodine intake in Croatia--the results of 2009 survey. *Coll Antropol* 2012;36:123-8.
39. Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, Peter F et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*. 1997; 136(2):180-7.
40. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Carle A, Laurberg P, Pedersen IB et al. The impact of smoking on thyroid volume and function in relation to a shift towards iodine sufficiency. *Eur J Epidemiol* 2008;23:423-9. .
41. Hegedus L, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Holm B, Schnohr P et al. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:260-3.
42. Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, Stubbe P, Friedrich HJ, Wood WG et al. Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;112:494-501.
43. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:273-80.

## **8. SAŽETAK**

**Naslov:** Određivanje parametara koji utječu na volumen štitne žlijezde

**Cilj:** Cilj istraživanja je utvrditi parametre koji utječu na volumen štitne žlijezde u populaciji mladih odraslih osoba za koje je utvrđeno da ne boluju od bolesti štitne žlijezde.

**Materijal i metode:** Istraživanje je provedeno na uzorku od 145 zdravih pojedinaca, uključujući 26 muškaraca i 119 žena dobi od 19 do 29 godina koji žive u Dalmaciji, području s dovoljnim unosom joda. Ultrazvukom su određene dimenzije štitne žlijezde kako bi odredili njezin volumen. Prikupljeni su antropometrijski podaci i određene serumske koncentracije TSH, fT<sub>4</sub>, Tg, anti-Tg i anti-TPO. Korelacije volumena štitne žlijezde i ostalih kontinuiranih varijabli su određene pomoću Pearsonovog testa korelacije, dok smo pomoću multivarijantne linearne regresijske analize odredili potencijalne prediktore volumena štitne žlijezde.

**Rezultati:** Volumen štitne žlijezde bio je veći kod muškaraca nego kod žena ( $p = 3.53 \times 10^{-8}$ ) i pozitivno je korelirao s antropometrijskim mjerenjima, s najvećim korelacijskim koeficijentom za visinu ( $r = 0.53$ ,  $p = 6.36 \times 10^{-12}$ ), zatim ukupnu površinu tijela, BSA ( $r = 0.48$ ,  $p = 1.68 \times 10^{-9}$ ), težinu ( $r = 0.43$ ,  $p = 8.28 \times 10^{-8}$ ) te indeks tjelesne mase, BMI ( $r = 0.17$ ,  $p = 0.04$ ). Nije uočena značajna povezanost dobi i pušenja cigareta s volumenom štitne žlijezde ( $p = 0.13$  i  $p = 0.95$ ). Univarijantna analiza je pokazala povezanost volumena štitne žlijezde i razine fT<sub>4</sub> u plazmi ( $r = 0.35$ ,  $p = 1.73 \times 10^{-5}$ ), dok je multivarijantna analiza pokazala da su visina i razine fT<sub>4</sub> važni parametri sa značajnom ulogom u volumenu štitne žlijezde.

**Zaključak:** Potvrdili smo prethodno uočene povezanosti volumena štitne žlijezde sa spolom i antropometrijskim parametrima i otkrili značajnu povezanost volumena štitne žlijezde i razina fT<sub>4</sub>. Nadalje, visina i razine fT<sub>4</sub> su se pokazali kao važni parametri za predviđanje volumena štitne žlijezde.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Determinants of thyroid volume

**Objectives:** The aim of this study was to investigate thyroid volume (TV) and its determinants in healthy young adults without present or previous thyroid disease.

**Material and methods:** The study was performed in a sample of 145 healthy young participants aged 19-29 years, living in an iodine-sufficient area of Dalmatia. Dimensions of the thyroid gland were obtained by ultrasound and used to determine TV. Anthropometric data were collected, and measurements of serum TSH, fT4, Tg, TgAb and TPOAb levels were determined. Correlations between TV and other continuous variables were determined using the Pearson correlation test, while multivariate linear regression analysis was used to determine the associations of the potential predictors for the TV.

**Results:** TV in men was larger than in women ( $p = 3.53 \times 10^{-8}$ ) and was positively correlated with anthropometric measurements, with the highest correlation coefficient for height ( $r = 0.53$ ,  $p = 6.36 \times 10^{-12}$ ), then body surface area, BSA ( $r = 0.48$ ,  $p = 1.68 \times 10^{-9}$ ), weight ( $r = 0.43$ ,  $p = 8.28 \times 10^{-8}$ ) and body mass index, BMI ( $r = 0.17$ ,  $p = 0.04$ ). Age and cigarette smoking did not appear to be significantly associated with TV ( $p = 0.13$  and  $p = 0.95$ , respectively). Univariate analysis showed TV correlated with fT4 plasma levels ( $r = 0.35$ ,  $p = 1.73 \times 10^{-5}$ ), while multivariate analysis showed height and fT4 levels to be important parameters with a significant role in TV.

**Conclusion:** We confirmed previously observed association of TV with sex and anthropometric parameters and reported a significant correlation between TV and fT4 levels. Furthermore, fT4 levels and height were found to be the important parameters for predicting TV.

## **10. ŽIVOTOPIS**



**OSOBNI PODACI:**

**Ime i prezime:** Marina Vujičević

**Datum rođenja:** 26.2.1997.

**Mjesto rođenja:** Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Ulica Antuna Branka Šimića 74, 21 000 Split

**E-adresa:** [vujicevic.marina@gmail.com](mailto:vujicevic.marina@gmail.com)

**OBRAZOVANJE:**

2003. – 2011. Osnovna škola „Blatine-Škrape“, Split

2011. – 2015. III. gimnazija „Prirodoslovno-matematička“, Split

2015. – 2020. Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet, smjer Farmacija

**STRUČNO OSPOSOBLJAVANJE:**

Od svibnja do rujna 2020. - Ljekarne Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna „Marjan“

**POSEBNE VJEŠTINE:**

Strani jezici: engleski jezik (B2 razina)

španjolski jezik (Škola stranih jezika „Jantar“, završena B2 razina 2019.godine)

Rad na računalu: MS Office, Eskulap 2000

Vozačka dozvola B kategorije

**AKTIVNOSTI:**

Stipendistica Nacionalne zaklade za potporu učeničkom i studentkom standardu (NZPUSS) za 2015./2016. i 2016./2017. godinu i grada Splita za izvrsnost od 2017. do 2020. godine

Članica Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske, CPSA (Croatian Pharmacy and Medical Biochemistry Students' Association)

**PUBLIKACIJE:**

Tema ovog diplomskog rada sadržana je u radu: Zemunik T, Gunjača I, Torlak V, Škrabić R, Vujičević M, Barić A, Vuletić M, Škrabić V, Punda A, Matana A; Determinants of thyroid volume in healthy young adults of Dalmatia; koji je trenutno u tisku u časopisu Periodicum biologorum.