

# Utjecaj prehrane na hormonski status štitne žlijezde

---

**Knežević, Petra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:171:265489>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-02**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



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

**PETRA KNEŽEVIĆ**

**UTJECAJ PREHRANE NA HORMONSKI STATUS**

**ŠTITNE ŽLIJEZDE**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentorica:**

**Prof. dr. sc. Tatijana Zemunik, dr.med.**

**Split, listopad 2020.**

Kemijsko tehnološki fakultet i Medicinski fakultet Split  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Nastavni predmet:** Biologija biljaka i životinja

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

**Mentorica:** Prof. dr. sc. Tatijana Zemunik, dr. med.

**Pomoć pri izradi:** Prof. dr. sc. Tatijana Zemunik, dr. med.

## UTJECAJ PREHRANE NA HORMONSKI STATUS ŠTITNE ŽLIJEZDE

Petra Knežević, 165

### Sažetak:

**Uvod i cilj:** Adekvatne plazmatske razine tireoidnih hormona su iznimno bitne za rast, diferencijaciju i metabolizam svake stanice u tijelu. Dokazano je da brojni vanjski čimbenici utječu na hormonski status štitne žlijezde međutim vrlo je malo informacija o utjecaju prehrane na serumske razine fT3. Stoga je cilj ovog istraživanja bio odrediti utjecaj konzumiranja određenih skupina namirnica na razinu fT3 u serumu i na taj način identificirati skupine namirnica koje su u izravnoj vezi s razinom fT3 u zdravih pojedinaca.

**Materijali i metode:** U presječnu studiju su bili uključeni ispitanici stariji od 18 godina s područja grada Splita, otoka Visa i Korčule. Ukupan broj od 2640 ispitanika dobiven je nakon isključenja onih ispitanika koji su prijavili poremećaje u radu ili operacije štitnjače, koji uzimaju lijekove za regulaciju rada štitnjače te onih čije su vrijednosti fT3 bile izvan referentnog raspona. Koncentracija fT3 u plazmi određena je pomoću potpuno automatiziranog uređaja "Liaison" Biomedica Chemiluminescence Analyzer. Podaci su prikupljeni pomoću upitnika o učestalosti konzumacije pojedinih namirnica. Dobivene vrijednosti izražene su kao srednje vrijednosti, tj. aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija (SD). Pearsonov koeficijent korelacije je korišten za izračun brojčanih varijabli dok su t-test i ANOVA korišteni da bi se procijenila povezanost među grupama i vrijednostima fT3. Provedena je višestruka linearna regresijska analiza kako bi se procijenila povezanost prehrambenih faktora s razinom fT3 u plazmi.

**Rezultati:** U istraživanju smo uočili niže vrijednosti plazmatskog fT3 u žena u odnosu na muškarce. Linearna regresijska analiza pokazala je da su prehrambene skupine s visokim faktorom utjecaja za biljno ulje bile negativno povezane s plazmatskom razinom fT3 ( $\beta=-0.057$ , SE =0.011, p=.01). Prehrambena skupina s visoko – negativnim faktorom utjecaja za kruh od mekinja i pozitivnim faktorom utjecaja za bijeli kruh bile su pozitivno povezane s plazmatskom razinom fT3 ( $\beta=0.049$ , SE =0.011, p=.027) kao i skupina s visokim faktorom za čokoladu, kekse, kolače i bombone ( $\beta=0.044$ , SE =0.011, p=.049).

**Zaključak:** Učestala konzumacija biljnog ulja pokazala je negativnu povezanost s plazmatskom koncentracijom fT3 zbog boljeg staničnog iskorištenja fT3. Učestala konzumacija kruha od mekinja pokazala je negativnu povezanost s plazmatskom razinom fT3 zbog sniženog glikemijskog indeksa. Konzumacija prehrambenih namirnica s većim glikemijskim indeksom, kao što su bijeli kruh, čokolada, keksi, kolači i bomboni, pokazala je pozitivnu povezanost s plazmatskom koncentracijom fT3 zbog pretpostavke da hrana s visokim glikemijskim indeksom pojačava perifernu konverziju T4 u T3.

**Ključne riječi:** fT3, štitna žlijezda, prehrana, hranjivi sastojci

**Rad sadrži:** 44 stranice, 7 slika, 2 tablice, 41 literaturnu referencu

**Jezi izvornika:** hrvatski

### Sastav povjerenstva:

- |                                   |                    |
|-----------------------------------|--------------------|
| 1. Prof. dr. sc. Anita Markotić   | član – predsjednik |
| 2. Doc. dr. sc. Vesela Torlak     | član               |
| 3. Prof. dr. sc. Tatijana Zemunik | član – mentor      |

**Datum obrane:** 22. listopada 2020. godine

**Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku (pdf format) 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

**Course title:** Biology of plants and animals

**Thesis subject:** was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session 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. Tatijana Zemunik, PhD

**Technical assistance:** Prof. Tatijana Zemunik, PhD

### THE EFFECT OF DIET ON THE HORMONAL STATUS OF THE THYROID GLAND

Petra Knežević, 165

#### Summary:

**Introduction and objectives:** Adequate plasma levels of thyroid hormones are extremely important for the development, differentiation, and metabolism of every cell in the body. Numerous environmental factors have been shown to affect thyroid hormone status however there is very little information on the impact of diet on serum fT3 levels. Therefore, the objective of this study is to determine the impact of consuming certain groups of food items on serum fT3 levels and thus to identify food groups that are directly related to fT3 levels in healthy individuals.

**Material and methods:** This cross-sectional study was performed on adult participants over 18 years of age that originated from the city of Split and islands of Korčula and Vis. A total of 2640 participants were obtained after excluding those who reported thyroid dysfunction or surgery, usage of medication, or fT3 levels outside the reference values. Plasma fT3 levels were determined using a fully automated instrument "Liaison" Biomedical Chemiluminescence Analyzer. Data were collected using a food frequency questionnaire. The data are presented as the mean  $\pm$  standard deviation (SD). Pearson's correlation coefficient was calculated for numerical variables, while t-test and ANOVA were used to assess the association between groups in fT3 levels. A multiple linear regression analysis was performed to assess the association of dietary factors with plasma fT3 levels.

**Results:** Linear regression analysis revealed that the dietary group with high loadings for plant oil was negatively associated with the plasma fT3 levels ( $\beta=-0.057$ , SE =0.011, p=.01). The dietary group with high-negative loading for bran bread and positive loading for white bread was positively associated with the plasma fT3 levels ( $\beta=0.049$ , SE =0.011, p=.027), as well as the dietary group with high loadings for chocolate, cookies, cakes, and bonbons ( $\beta=0.044$ , SE =0.011, p=.049). Other dietary groups showed no association with fT3 levels.

**Conclusion:** Frequent consumption of plant oil was negatively associated with plasma fT3 levels due to better cell utilization of fT3. Frequent consumption of bran bread showed a negative association with fT3 levels possibly due to a lower glycemic index. Consumption of food items with high glycemic index such as consumption of chocolate, cookies, cakes, and bonbons showed a positive association with fT3 levels suggesting that food with a high glycemic index stimulates T4 to T3 conversion.

**Key words:** fT3, thyroid, dietary intake, multiple nutrients

**Theses contains:** 44 pages, 7 figures, 2 tables, 41 references

**Original in:** Croatian

#### Defence committee:

- |  |                     |
|--|---------------------|
| 1. Anita Markotić, MD, PhD, prof.          | Chair person        |
| 2. Vesela Torlak, MD, PhD, assistant prof. | Member              |
| 3. Tatijana Zemunik, MD, PhD, prof.        | Member - Supervisor |

**Defence date:** 22th October 2020

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

## SADRŽAJ:

1.	UVOD .....	1
1.1	Anatomija štitne žlijezde .....	2
1.1.1	Položaj i građa .....	2
1.1.2	Krvožilni sustav štitne žlijezde .....	2
1.1.3	Limfni sustav štitne žlijezde .....	3
1.1.4	Inervacija štitne žlijezde .....	3
1.2	Fiziologija štitne žlijezde .....	4
1.2.1	Osovina hipotalamus – hipofiza – štitna žlijezda .....	4
1.2.2	Hipotalamični TRH neuron .....	5
1.2.3	Hipofiza i lučenje TSH .....	5
1.2.4	Regulacija sekrecije TSH .....	7
1.2.5	Sinteza i metabolizam hormona .....	7
1.2.6	Ulazak hormona u stanicu i mehanizam djelovanja .....	11
1.3	Vanjski čimbenici koji utječu na funkciju štitnjače .....	13
1.3.1	Utjecaj joda i ostalih minerala .....	13
1.3.2	Utjecaj prehrane .....	14
1.3.3	Utjecaj temperature i nadmorske visine .....	15
1.3.4	Fizički i emocionalni stres .....	16
1.3.5	Lijekovi koji utječu na štitnjaču .....	16
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA .....	18
3.	MATERIJALI I METODE .....	20
3.1	Organizacija istraživanja i ispitanici .....	21
3.2	Biokemijska analiza .....	21
3.3	Prikupljanje podataka .....	21
3.4	Statistička analiza .....	22
4.	REZULTATI .....	23

5.	RASPRAVA.....	27
6.	ZAKLJUČCI.....	32
7.	POPIS CITIRANE LITERATURE.....	34
8.	SAŽETAK.....	39
9.	SUMMARY .....	41
10.	ŽIVOTOPIS .....	43

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 Radiobiokemijskom laboratoriju Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu.



## ***Zahvala***

*Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Tatijani Zemunik na ukazanom povjerenju te nesebičnoj i stručnoj pomoći prilikom pisanja diplomskog rada.*

*Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima i bratu koji su mi bili najveća podrška tijekom svih pet godina akademskog obrazovanja.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

DIT – dijodtirozin

fT3 – slobodni trijodtironin (*eng. free triiodothyronine*)

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

MCT8 – monokarboksilatni transporter 8

MIT – monojodtirozin

OTC – „preko pulta“ (*eng. over the counter*)

rT3 – reverzni trijodtironin

RXR – retinoidni receptor X

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

TBG – tiroksin-vežući globulin (*eng. thyroxine-binding globulin*)

TPO – enzim tiroperoksidaza

TR – tireoidni receptor

TRE – *eng. thyroid response elements*

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

TRHR – receptor tireotropin oslobađajućeg hormona

TR $\alpha$ 1 – izoforma tireoidnog receptora  $\alpha$ 1

TR $\alpha$ 2 – izoforma tireoidnog receptora  $\alpha$ 2

TR $\beta$ 1 – izoforma tireoidnog receptora  $\beta$ 1

TR $\beta$ 2 – izoforma tireoidnog receptora  $\beta$ 2

TSH – tireoidni stimulirajući hormon

TT3 – ukupni trijodtironin (*eng. total triiodothyronine*)

TT4 – ukupni tiroksin (*eng. total thyroxine*)

## **1. UVOD**

## **1.1 Anatomija štitne žlijezde**

### **1.1.1 Položaj i građa**

Štitna žlijezda ili štitnjača (grč. thyreos - štit, eidos – oblik) je endokrini organ čija je uloga proizvodnja nekoliko vrsta hormona koji uvelike sudjeluju u regulaciji tjelesnog metabolizma (1). Samo ime „štitnjača“ proizlazi iz njezinog oblika koji podsjeća na štit. Teži između 15 i 25 g u odraslih i sastoji se od lijevog i desnog režnja koji su povezani centralnom tkivnom premosnicom (istmusom) (2).

Smještena je na anteriornoj strani vrata uz dušnik gdje središnji dio žlijezde prekriva drugi, treći i četvrti trahealni prsten posteriorno (2). Lateralna strana režnjeva štitnjače dodiruje medijalnu stranu dušnika i grkljana, a lateralno karotidni snop i sternokleidomastoidealni mišić (3).

Štitnjača je obavijena dvjema ovojnica od kojih je vanjska, capsula fibrosa, čvršća i slabije razdijeljena među režnjevima dok je unutrašnja ovojnica adherentnija te se ona nastavlja u žljezdani parenhim gdje razdvaja žlijezdu u mnogo manje režnjeve (2,3). Unutarnja ovojnica povezana je s vanjskom, a u prostoru između njih nalaze se krvne žile, paratireoidne žlijezde te povratni (rekurentni) laringealni živci. Posteriornu površinu štitne žlijezde zauzimaju paratireoidne žlijezde dok se rekurentni laringealni živci protežu medijalno od lateralnih strana režnjeva (4).

### **1.1.2 Krvožilni sustav štitne žlijezde**

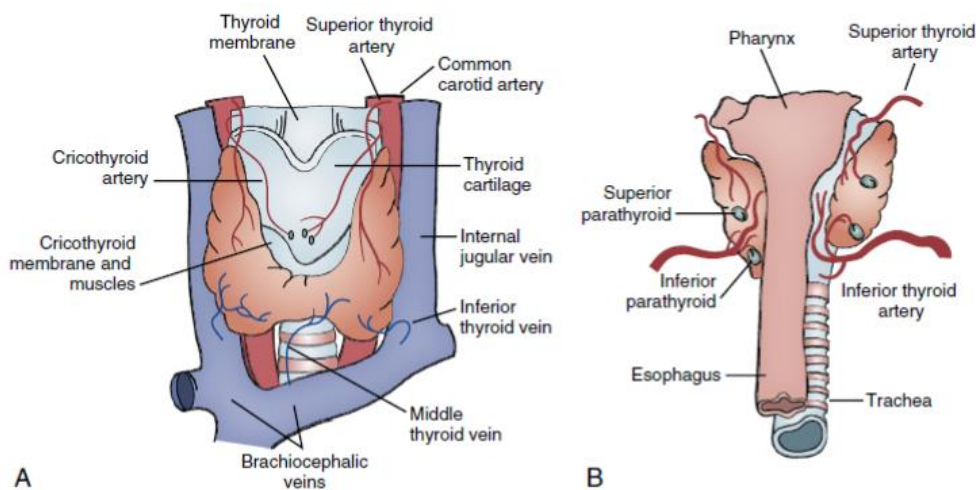
Štitnjača je iznimno vaskulariziran organ zahvaljujući četirima arterijama koje ju obilno opskrbljuju krvlju. Smještene na površini, one se granaju u mreže arteriola i anastomoza koje prodiru duboko u njezino tkivo. Kapilarna mreža lokalizirana je u interfolikularnom vezivnom tkivu gdje okružuje svaki folikul, a endotel kapilara sastoji se od fenestri koje su pod izravnim utjecajem tireoidnog stimulirajućeg hormona (TSH) koji povećava broj i gustoću fenestri. Venski pleksus prodire kroz tireoidni parenhim i dijeli se na gornju, srednju i donju tireoidnu venu (4).

### 1.1.3 Limfni sustav štitne žlijezde

Bogata meža limfnih žilica obavija folikule štitnjače i usko su povezane s malim limfnim žilama u vezivnom tkivu između režnjeva. One se pak spajaju na površinske limfne žile koje završavaju u limfnim čvorovima od kojih je najvažnija skupina od 1 do 5 čvorova zvani Delphievi čvorovi koji se nalaze odmah povrhu centralnog dijela štitnjače koji spaja režnjeve. Za njih je karakteristično da se osjećaju kada postoji sumnja na karcinom ili Hashimotov tireoiditis. Osim toga u neposrednoj blizini nalaze se još i limfni čvorovi od koji su vrijedni spomenuti pretrahealni čvor ispod istmusa uz samu površinu štitnjače te oni uz rekurentni laringealni živac, karotidni snop i dr. (4).

### 1.1.4 Inervacija štitne žlijezde

Inervacija štitnjače je mnogo slabija za razliku od ostalih endokrinih žlijezda u ljudskom tijelu. Simpatikus, parasimpatikus te peptidergička vlakna ulaze u tkivo štitnjače gdje su u bliskom kontaktu s krvnim žilama. Kontakt se vrši preko regulacijskih peptida kao što su vazoaktivni intestinalni peptid, neuropeptid Y, tvar P, galanin te su oni odgovorni za funkcioniranje folikularnih stanica putem parakrinog izlučivanja (4).



**Slika 1.** Anatomija štitne žlijezde. Slika A anteriorni prikaz. Slika B posteriorni prikaz (Izvor: Felice M, Lauro RD. *Anatomy and Development of the Thyroid*. U: Jameson JL, de Kretser DM, Grossman AB, Potts, Jr. JT, De Groot LJ, Giudice LC i dr., ur. *Endocrinology: Adult and Pediatric 7th ed.* Philadelphia: Elsevier; 2016. Str. 1257-1277.)

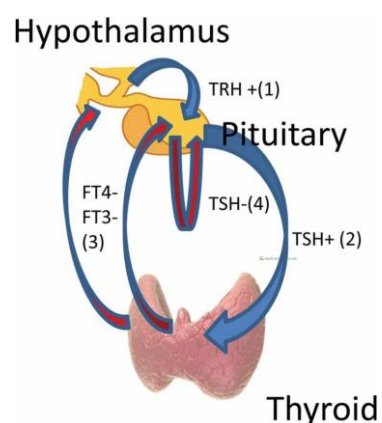
## 1.2 Fiziologija štitne žlijezde

### 1.2.1 Osovina hipotalamus – hipofiza – štitna žlijezda

Štitnjača je građena od folikularnih stanica koje predstavljaju njezine funkcionalne jedinice. One sintetiziraju tireoidne hormone od kojih su dva biološki najznačajnija, a to su trijodtironin (T3) i tiroksin (T4). Najmasovniji sekretorni produkt folikularnih stanica je hormon T4 dok se T3 direktno izlučuje iz žlijezde u postotku od samo 15-20%. Ostatak cirkulirajućeg T3 nastaje perifernom konverzijom T4 u T3 uz pomoć enzima monodejodinaze (5).

Hormoni štitnjače aktivni su u svim tkivima jer su potrebni za rast i razvoj te čitav niz kompleksnih metaboličkih i termoregulacijskih procesa, ali i posebnih reakcija vezanih za određeni organ. Na molekularnoj razini, T3 (kao aktivni oblik) veže se za nuklearni receptor i na taj način kontrolira ekspresiju gena i transkripciju (5).

Kontrola nad stvaranjem i sekrecijom hormona štitnjače odvija se pod nadzorom hipofize i hipotalamusa. Koncentracija T3 i T4 u izravnoj je vezi s TSH koji se izlučuje iz prednjeg režnja hipofize. Osim toga izlučivanje TSH nadzire tripeptidni tireotropin oslobađajući hormon TRH kao središnji neuropeptid hipotalamusa. TRH-TSH veza iznimno je podložna okolišnim i fiziološkim čimbenicima kao što su npr. cirkulirajuće koncentracije dopamina, norepinefrina itd. (5).



**Slika 2.** Prikaz pozitivne i negativne povratne sprege kod osovine hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda (Izvor: *Fitzgeralda SP, Beanb NG. Thyroid stimulating hormone (TSH) autoregulation reduces variation in the TSH response to thyroid hormones. Temperature (Austin). 2018; 5(4): 380–389.*)

### 1.2.2 Hipotalamični TRH neuron

Neuropeptid TRH, koji je zaslužan za regulaciju rada štitne žlijezde preko prednjeg režnja hipofize, proizvodi neuron zvan hipotalamični TRH neuron, smješten je u paraventricularnim jezgrama hipotalamusa. TRH se sintetizira iz velikog prekursora koji se sastoji od 242 aminokiseline na krajevima neurona. U prednji režanj hipofize ulazi putem portalne cirkulacije gdje se veže za G proteine koji se nalaze na membranama tireotropnih stanica čija je uloga izlučivanje TSH (6).

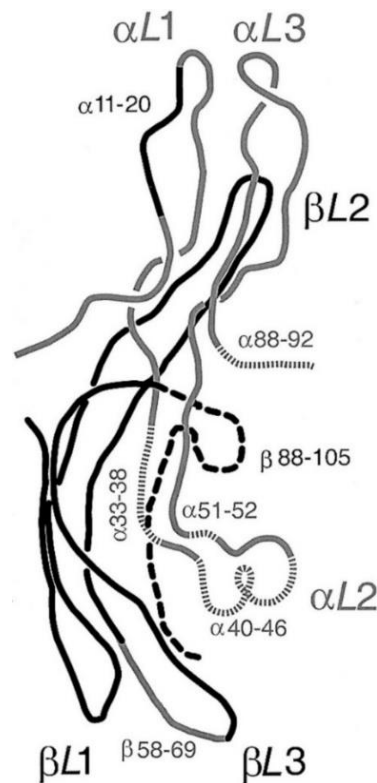
TRH osim što regulira sintezu TSH u prednjem režnju hipofize on također regulira i osjećaj gladi, termoregulaciju i autonomnu regulaciju. Na gensku ekspresiju TRH u hipotalamičnom TRH neuronu inhibirajuće djeluje tireoidni hormon T3, ali isto tako genska ekspresija TRH se pojačava sniženjem koncentracija T3 i T4 u serumu. T3 inhibira ekspresiju TRH gena na način da se veže za nuklearni tireoidni receptor (TR) i njegovu izformu (TR $\beta$ 2) koja je bitna posebno zbog negativne povratne sprege na ekspresiju TRH. T3 se nalazi lokalno u hipotalamusu, a nastaje konverzijom iz T4 zbog aktivnosti enzima dejodinaze tipa 2 (D2) i na taj način hipotalamični TRH neuron održava serumsku koncentraciju tireoidnih hormona unutar uskog raspona (7).

### 1.2.3 Hipofiza i lučenje TSH

Tireotropne stanice, smještene u prednjem režnju hipofize, proizvode TSH koji se veže za TSH receptor (TSHR) u štitnjači. TSH je građen od dvije podjedinice,  $\alpha$  i  $\beta$ .  $\alpha$  podjedinica zajednička je i nekim drugim glikoproteinima kao što su luteinizirajući hormon, folikulostimulirajući hormon itd. dok je  $\beta$  podjedinica jedinstvena i specifična za TSH. Obje podjedinice sačinjavaju tri petlje koje se nazivaju cisteinski čvor. Moguće su mutacije na genima koji kodiraju i  $\alpha$  i  $\beta$  podjedinicu što se pokazalo da utječe na aktivnost TSH (8).

Poluvrijeme života TSH u serumu iznosi oko 50 min sa klirensom od 50mL/min. Sekrecija TSH odvija se dualno: pulsirajuća i apulsirajuća (bazalna) sekrecija. 40-50% sekrecije TSH otpada na bazalnu sekreciju dok preostalih 50-60% pripada pulsirajućoj sekreciji. U periodu od 24 sata procijenjeno je da se TSH otpusti u cirkulaciju pulsirajućom sekrecijom otprilike 15 do 20 puta što bi značilo svakih 90 minuta. Pokazalo se da su pulsevi TSH u direktnoj vezi s izlučivanjem T3 iz štitnjače jer se vršna vrijednost (pik) slobodnog T3

(fT3) u plazmi javlja nakon 90 minuta od vršne koncentracije pulsirajućeg TSH. Međutim unatoč tome, srednja vrijednost razine ukupnog fT3 se povisi za samo 11% što objašnjava činjenica da T3 ima dugo poluvrijeme života, ali i time što se većina fT3 stvara periferno, a ne direktno iz štitnjače. Osim spomenutog pulsirajućeg načina sekrecije, TSH je podložan i cirkardijalnom obrascu izlučivanja gdje noćne razine TSH mogu biti i dvostruko veće od dnevnih. Varijacije u cirkardijalnoj sekreciji uglavnom su rezultat velike sekrecije TSH u toku noći. Za razliku od ostalih hormona koje izlučuje hipofiza, koji su ovisni o ritmu spavanja, razina TSH može se povećati netom prije spavanja, a ako spavanje izostaje to onda pojačava njegovo izlučivanje što znači da on pak ne ovisi o ritmu spavanja (9).



**Slika 3.** Struktura TSH (Izvor: Sz kudlinski MW, Fremont V, Ronin C i dr. *Thyroidstimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. Physiol Rev.* 2002 Apr;82(2):473-502.)



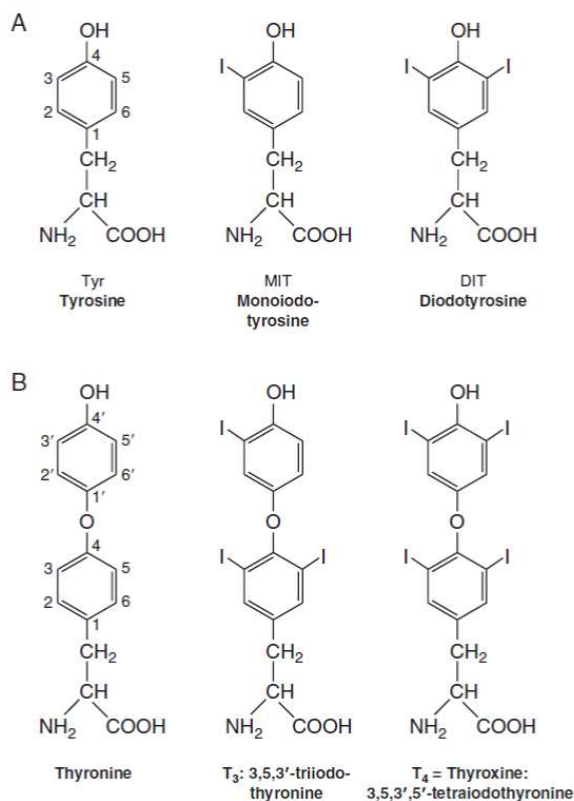
#### **1.2.4 Regulacija sekrecije TSH**

Glavni regulator sekrecije TSH je TRH koji se otpušta u područje tireotropnih stanica prednjeg režnja hipofize, ali i u područje neurohipofize te ekstrahipotalamično područje središnjeg žvačnog sustava. Mehanizam preko kojeg TRH djeluje kada se veže za receptor na adenohipofizi jest aktivacija fosfoinozitola, kao sekundarnog glasnika, što rezultira otpuštanjem kalcija iz spremišnih organela praćeno velikim ulaskom ekstracelularnog kalcija u stanicu uslijed čega dolazi do otpuštanje TSH. Još jedan peptid, koji se proizvodi i izlučuje u području hipotalamusa, somatostatin, inhibitorno djeluje na lučenje TSH. Osim njega uvidjelo se da i neke druge tvari utječu stimulatивно na TRH potičući na taj način lučenje TSH kao što su katekolamini i histamin dok vitamin D stimulatивно djelovanje ostvaruje putem drugog mehanizma (10).

Tiroidni hormoni, T3 i T4, direktno suprimiraju djelovanje adenohipofize i sekreciju TSH (11). Hipofiza je iznimno osjetljiva na negativnu povratnu spregu uzrokovanu tireoidnim hormonima što je dokazano akutnom primjenom T3 koja je već unutar nekoliko sati snizila razinu TSH u serumu dok dugotrajna, kronična administracija T3 dovodi do supresije sekrecije TSH. Također uvidjelo se da T3 i T4 smanjuju amplitudu pulsirajuće sekrecije TSH, ali ne i njezinu sekreciju (12). Osim direktnog djelovanja koje tireoidni hormoni imaju, oni također mogu suprimirati sekreciju TSH i na druge načine primjerice smanjujući broj TRH-receptora te potičući stvaranje TRH-razarajućij enzima u hipofizi (9).

#### **1.2.5 Sinteza i metabolizam hormona**

T3 i T4 u svom sastav sadrže jod, a sastavna jedinica im je aminokiselina tirozin. Građeni su od dva fenilna prstena povezana eterskim mostom. Jod se nadodaje na fenilne prstenove i to na tri pozicije kod sinteze T3 odnosno četiri pozicije kod T4. Položaji i brojevi atoma joda, koji se nalaze vezani na tirozinu, ukazuju na afinitet molekule za nuklearnim receptorima na koje se vežu tireoidni hormoni što nam dokazuje činjenica da gubitkom vanjskog atoma joda, T3 postaje biološki aktivniji od T4 (13).

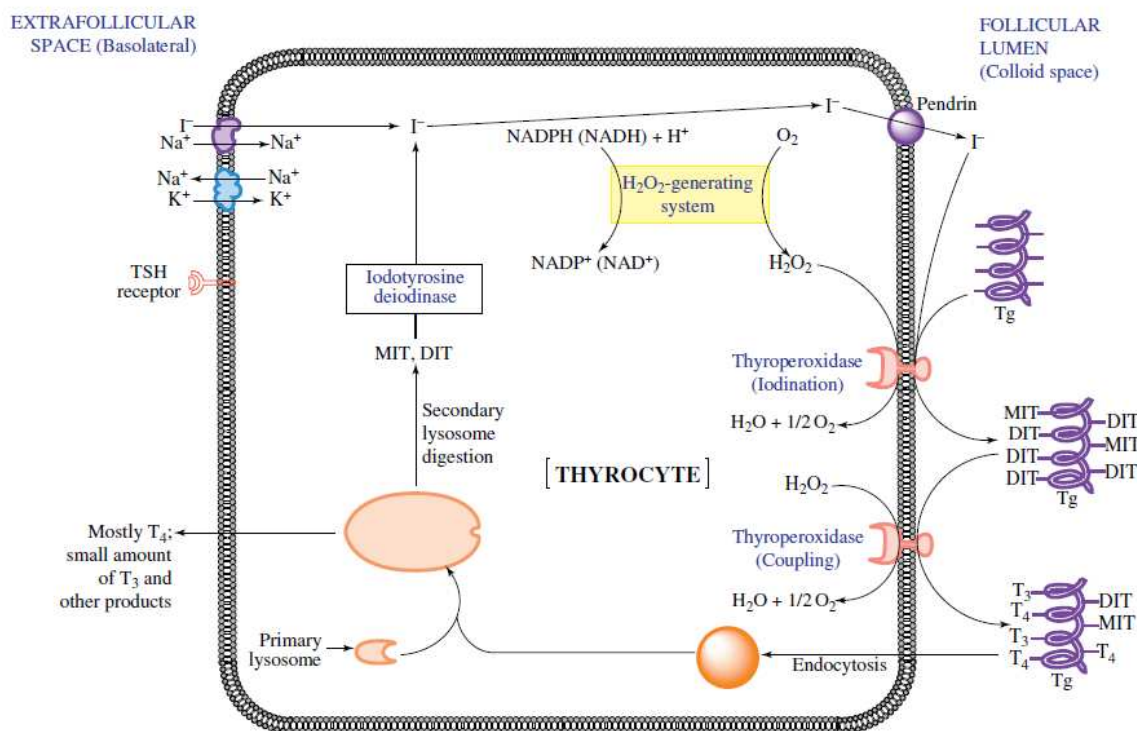


**Slika 4.** Strukture tireoidnih hormona. Slika A prekursori. Slika B sistem numeriranja prstenova te produkti s obzirom na položaje joda (Izvor: *Norman AW, Henry HL. Chapter 5 - Thyroid Hormones. U: Norman AW, Henry HL. Hormones, 3rd ed. San Diego: Elsevier; 2015. Str. 89-107.*)

Sinteza hormona štitnjače ovisi o dostupnosti joda koji u organizam dolaze putem prehrane. Tireociti, u kojima se odvija sinteza hormona štitnjače, akumuliraju jodide tako da se u njima nalazi 20-30 puta veća koncentracija nego u krvi no taj omjer može biti i veći. Jodidi iz krvi u tireocite ulaze preko  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  simporta na bazolateralnoj membrani. Određeni anioni kao što su perklorati ( $\text{ClO}_4^-$ ) i tiocijanati ( $\text{SCN}^-$ ) mogu se kompetitivno natjecati s jodidima za transport u folikularne stanice čime inhibiraju unos  $\text{I}^-$  te time posljedično i sintezu hormona (14).

Nakon ulaska jodida u lumen folikula slijedi aktivacija i organifikacija joda. Aktivacija se vrši procesom katalizirane oksidacije pomoću enzima tiroperoksidaza (TPO). Za tu reakciju potreban je vodikov peroksid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) koji se generira putem NADPH oksidacijskog sustava. Slobodni radikali joda, koji nastaju pomoću TPO-a i  $\text{H}_2\text{O}_2$ , jodiraju slobodne tirozinske rezidue na tireoglobulinu što se naziva „organifikacija joda“. Na taj način

nastaju monojodtirozin (MIT) i dijodtirozin (DIT) koji se vežu za tireoglobulin. Potom slijede reakcije sparivanja molekula i pohrane istih u koloid. Rezidue procesa organifikacije (monojodtirozin i dijodtirozin) sparuju se, uz pomoć enzima tiroperoksidaze, na način da je favorizirana reakcija sparivanja dviju molekula DIT-a, u svrhu nastajanja T4, uz uvjet da je jedna molekula DIT-a vezana za tireoglobulin. Vezanjem MIT-a i DIT-a nastaje T3 (15). Sinteza T4 u odnosu na T3 u folikulima u omjeru je 5:1 (16).



**Slika 5.** Sinteza tireoidnih hormona u tireocitu (Izvor: *Bhagavan NV, Ha C. Endocrine Metabolism IV: Thyroid Gland. U: Bhagavan NV, Ha C. Essentials of Medical Biochemistry. San Diego: Elsevier; 2015. Str. 425-434.*)

T4 i T3 ostaju vezani uz tireoglobulin dok, pod stimulacijom TSH, mikrovili folikularnih stanica ne započnu endocitozu koloidnog sadržaja zajedno s hormonima i lizosomalnim enzimima. Prilikom sekrecije u krvotok, T4 i T3 se proteolitički odvajaju od tireoglobulina i vežu za tiroksin-vežući globulin (TBG) koji im služi kao transportni oblik, ali i kao pohrana hormona jer su isključivo slobodni oblici T4 i T3 aktivni (17). Zbog svoje

hidrofobnosti, osim spomenutog tiroksin-vežućeg globulina, tireoidni hormoni se još vežu i za transtiretin (prealbumin) i serumski albumin. Za sekreciju T4 i T3 iz tireocita dugo se vjerovalo da je rezultat pasivne difuzije međutim, zbog njihove građe koja je većinski poput aminopropionske kiseline, dokazano je da prilikom transporta s bazolateralne membrane u krvotok vrlo vjerovatno postoji transporter. Prvi takav otkriveni proteinski transporter bio je MCT8 koji je kasnije dokazan kao izrazito specifičan isključivo za tireoidne hormone, a ne aminopropionske kiseline. Pronađen je u tkivima brojnih organa uključujući mozak, jetru, bubrege i hipofizu (18).

T4 je snažnije vezan za proteine plazme za razliku od T3 koji zato u većoj frakciji difundira iz krvi u stanice gdje vrši svoju biološku aktivnost ili bude razgrađen. Posljedično tome, T3 ima znatno kraće poluvrijeme života koje iznosi otprilike jednu šestinu onog od T4. Međutim zbog svoje vezanosti na proteine plazme i T3 i T4 imaju dugo poluvrijeme života koje se uglavnom mjeri u danima, a njihova ukupna količina u krvi je 3 puta veća od one koja se stvara u štitnjači za vrijeme jednog dana. Zbog toga proteine plazme, na koje se vežu T3 i T4, smatramo rezervoarom ekstratireoidnih hormona te stoga promjene u sekreciji štitnjače (pojačanje ili smanjenje) neće dovesti do brzog i velikog osciliranja koncentracija T3 i T4 u serumu (19).

Iako je glavni produkt sekrecije iz štitnjače i glavni spremišni oblik na proteinima plazme T4, on nema direktnu ulogu vezanja za tireoidni nuklearni receptor (TR). T4 smatramo prohormonom koji se na periferiji konverzijom pretvara u T3 čija je uloga vezanje za TR te posljedično kontrola ekspresije ili supresije gena. Periferna konverzija T4 u T3 događa se pod utjecajem tri enzima: jodotironin dejoinaze I, II i III. Oni pripadaju skupini o selenu-ovisnih enzima koji u svom aktivnom mjestu imaju aminokiselinu selen-cistein (16, 19). Dejodinaza I je membranski vezan enzim kojeg pronalazimo u tkivima jetre, bubrega, središnjeg živčanog sustava, prednjeg režnja hipofize, ali i u samoj štitnjači. T4 dolazi u kontakt s dejodinazom I nakon što prijeđe plazmatsku membranu pomoću MCT8 transportera i tada nastaje T3 koji odlazi u cirkulaciju i sačinjava 80% sveukupnog T3 u krvi. Tip I dejodinaze može ukloniti jod s vanjskog (fenolnog) prstena ili s unutarnjeg (tirozilnog) dijela T4. Ako se ukloni jod s pozicije fenolnog prstena nastaje T3, a ako se ukloni s vanjskog, tirozilnog prstena nastaje reverzni T3 (rT3) koji je nefunkcionalan i podliježe daljnjem procesu dejodinacije. Ekspresija dejodinaze tipa I na hepatičnim stanicama pod negativnom je povratnom spregom s koncentracijom T3 u serumu (19).

Dejodinaza tipa II. smještena je unutarstanično i nalazi se u brojnim ekstrahepatičnim tkivima. Zaslužna je za najveći postotak T3 u krvi koji nastaje van štitnjače. Iako je koncentracija T3 u krvi većinom konstantna, stanice mogu imati povećane potrebe za hormonom usljed različitih fizioloških procesa te zato dejodinaza tipa II stvara T3 dejodinacijom T4 lokalno u tkivima gdje je potreba za tim povećana. Samim time i enzim se stvara i razgrađuje po potrebi za razliku od dejodinaze tipa I. Može se reći da dejodinaza tipa II. odgovara na lokalne potrebe tkiva (19).

Dejodinaza tipa III. ima isključivo degradacijsku ulogu jer uklanja jod s tirozalnog prstena kod T4, ali i kod T3 te je rezultat tog reverzibilni T3 (rT3). rT3 može nastati djelovanjem i dejodinaze tipa I i tipa III. Kao neaktivni produkt reakcije, rT3 je podložan daljnjoj dejodinaciji vanjskog prstena, te iako se stvara u gotovo jednako velikom postotku kao i T3, rT3 se puno brže razgrađuje (19).

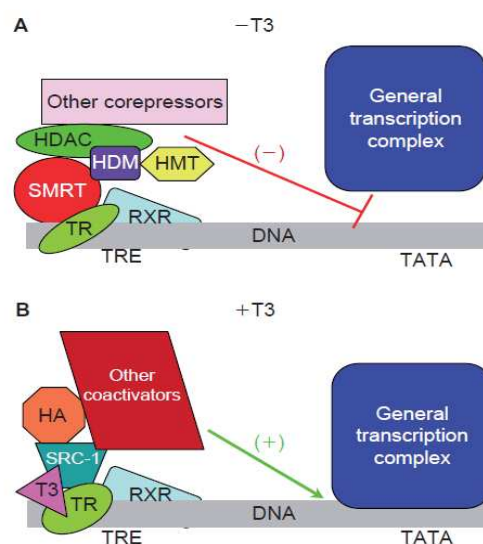
### 1.2.6 Ulazak hormona u stanicu i mehanizam djelovanja

Hormoni štitnjače vežu se za nuklearni receptor koji se nalazi unutar stanice u jezgri. Dokazano je kako tireoidni hormoni ne prelaze staničnu membranu procesom difuzije kako bi došli do receptora, već im u tom pomažu transportni proteini, od kojih je najvažniji MCT8, već spomenut kod sekrecije hormona iz tireocita. Mutacije gena koji kodiraju MCT8 u ljudi dovode do raznih neuroloških simptoma što znači da je prisutnost ovog transportnog proteina od iznimne važnosti ponajviše u živčanom sustavu (14).

Nuklearni receptor tireoidnih hormona (TR) pripada velikoj obitelji nuklearnih receptora, od ukupno 48 članova u ljudi, kojima pripadaju i steroidni receptori, receptori za vitamin D te drugih nesteroidnih lipida. Afinitet TR-a za T3 je 10-15 puta veći nego li je za T4 zbog čega je, uostalom, T4 prohormon. Postoji nekoliko izoformi TR-a od kojih su četiri najviše proučavane: TR $\alpha$ 1 i TR $\alpha$ 2 (kodirani genom *THRA*) te TR $\beta$ 1 i TR $\beta$ 2 (kodirani genom *THRB*). Navedeni podtipovi receptora rezultat su „splicinga“ (prekrajanja) prilikom procesuiranja mRNA. TR $\alpha$ 1 i obje izoforme TR $\beta$  imaju gotovo podjednak afinitet prema T3 i sposobnost aktivacije genske transkripcije. TR $\alpha$ 2 nema afinitet prema T3 zbog greške koja je nastala na domeni na koju se veže ligand u procesu prekrajanja zbog čega je ujedno izmijenjena i sposobnost vezivanja za DNA. TR $\alpha$  i TR $\beta$  izraženi su u raznim tkivima u čovjeka s tim da se TR $\alpha$ 1 pojavljuje u ranim fazama života dok se TR $\beta$  javljaju u periodima

zrelости. Specifično je da ni TR $\alpha$  ni TR $\beta$  nisu pronađeni jedino u tkivu testisa iako su široko rašireni po cijelom organizmu. Izoforme TR $\alpha$  receptora visoko su izražene u tkivima mozga, skeletnog i srčanog mišića, jetre, bubrega i smeđoj masti, dok TR $\beta$ 2 pronalazimo u hipofizi, hipotalamusu i rožnici. Studije na miševima su pokazale kako uklaňjanjem određenih izoformi TR-a delecijom gena dolazi do određenih fenotipskih razlika koje ukazuju na njihovu važnost kao npr. da TR $\beta$  izoforme sudjeluju u regulaciji lučenja TRH i TSH preko T3 i bitni su za razvoj rožnice. Delecijom izoforme TR $\alpha$ 1 dolazimo do saznanja kako je ona iznimno bitna kod srčane i intestinalne funkcije te kod temperaturne adaptacije na hladnoću. To nam pokazuje da su funkcije svake izoforme jedinstvene, ali se one mogu nadopunjavati u određenim situacijama kada je to potrebno (14).

Iako tireoidni hormoni nemaju steroidnu strukturu, njihovi nuklearni receptori, kao i steroidni nuklearni receptori, kao najteži zadatak imaju vezanje za regulatornu regiju (TRE – thyroid response elements) gena od interesa. Za razliku od drugih koji su uglavnom usidreni u citoplazmatske proteine u stanju mirovanja, TR, kada nije vezan za ligand, povezuje se sa nuklearnim kromatinom. Heterodimeni TR, nevezan za ligand, ima ulogu potiskivanja gena koji se inače aktiviraju s T3. U odsutnosti T3, heterodimer TR-a veže se za regulatornu regiju gena (TRE) te zajedno sa korepresorima blokira transkripciju. Vezanjem T3 za TR, korepresori se zamjenjuju koaktivatorima te se pojačava kaskada dodatnih transkripcijskih faktora potrebnih kod aktivacije transkripcije ciljanih gena (14).



**Slika 6.** Slika A vezanje heterodimera TR i retinoidnog receptora X (RXR) bez prisustva T3. Slika B Vezanje heterodimera TR i retinoidnog receptora X (RXR) u prisustvu liganda T3 (Izvor: Goodman MH. *Thyroid Gland. U: Goodman MH. Basic Medical Endocrinology, 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009. Str. 43-59.*)

### 1.3 Vanjski čimbenici koji utječu na funkciju štitnjače

Štitnjača, zahvaljujući precizno reguliranoj povratnoj sprezi i vlastitoj autoregulaciji, osigurava obilno spremište hormona unutar same žlijezde, ali i na periferiji zbog čega su tkiva pod konstantnom opskrbom neovisno o promjenama koje mogu utjecati na njihov status. Razni egzogeni i endogeni poremećaji utječu na štitnjaču i mijenjaju razine njezinih hormona od kojih kao najznačajnije izdvajamo vanjske okolišne čimbenike, kemikalije, lijekove, prehranu, stres i brojne druge (20).

#### 1.3.1 Utjecaj joda i ostalih minerala

Jod je najvažniji mineral koji utječe na funkciju štitnjače. Glavni je supstrat za sintezu tireoidnih hormona. Pretjerana akutna primjena velikih doza jodida dovodi do pojačane proizvodnje hormona sve dok se ne dosegne kritična razina joda unutar štitnjače. Kada se to dogodi organifikacija joda i sinteza hormona su blokirani (Wolff-Chaikoffova blokada). Ukoliko se jod u obliku jodida unosi kronično u srednje visokim ili visokim dozama dolazi do smanjenja njegovog ukupnog nakupljanja u štitnjači. Jod utječe na rad štitnjače na nekoliko razina kao npr. desenzitizira ju na stimulaciju TSH. On također antagonizira stimulirajući utjecaj TSH na proliferaciju tireocita. Povišene koncentracije joda djeluju inhibirajuće na otpuštanje hormona iz štitnjače zbog čega posljedično dolazi do pada serumskih koncentracija T3 i T4, a u zdravih pojedinaca to bi izazvalo kompenzatorni odgovor pojačanog lučenja TSH koji bi stimulirao njihovo otpuštanje. Nedostatak joda uzrokuje gušavost koja je i dalje prisutna u nekim dijelovima svijeta (20). Najteže posljedice deficita joda vidljive su u trudnica kod kojih dolazi do oštećenja ploda. Stanje karakterizirano teškom mentalno retardacijom, različitim stupnjem zaostajanja u rastu, gluhoćom i spastičnošću jednim imenom zovemo kretenizam. Važnost štitnjače, odnosno njezinih hormona koji ovise o jodu, je vidljiva u činjenici da mozak novorođenčeta odmah pri rođenju doseže svega jednu trećinu cjelokupne veličine te zatim nastavlja svoj ubrzan rast sve do druge godine života za što su mu prijeko potrebni T3 i T4. Postoje dva oblika kretenizma u praksi: Neurološki kretenizam koji se opisuje predominantno neuromotornim defektom uključujući strabizam, gluhoću, diplegiju te brojne druge poremećaje koordinacije i takvi pacijenti obično imaju gušu. Drugi oblik je miksedemski koji pokazuje ozbiljne simptome hipotireoidizma, zaostajanje u rastu, razvoju kostiju i spolnom sazrijevanju (21).

Od ostalih minerala koji su proučavani i koji su pokazali nekakav utjecaj na štitnjaču izdvajam kalcij koji je pokazao goitrogeni učinak jer količine od 2g kalcija na dan izazivaju smanjenje klirensa joda u štitnjači.

Bromidi se također koncentriraju u štitnjači te konkuriraju jodu inhibirajući njegov transport u štitnjaču.

Fluor se ne koncentrira u štitnjači, ali također ima antitireoidni učinak koji se vjerojatno zasniva na blokiranju transporta joda u žlijezdu.

Litij, kojeg nalazimo u lijekovima za manično-depresivna stanja, utječe na štitnjaču tako što joj povećava ukupnu masu te usporava otpuštanje hormona utječući tako na smanjenje serumske razine T3 (20).

### **1.3.2 Utjecaj prehrane**

Hormoni štitnjače su centralni hormoni koji sudjeluju u cjelokupnom tjelesnom metabolizmu i zato ne iznenađuje činjenica da prehrana i kalorijski unos igraju veliku ulogu u regulaciji stvaranja, skladištenja i raspoloživosti istih. Iako brojne promjene na planu prehrane mogu dovesti do promjena razina tireoidnih hormona ipak najbitnije promjene predstavljaju alteracije u cjelokupnom unosu hrane te opskrbi jodom (20).

Za vrijeme gladovanja i posta primijećene su brojne promjene u razinama hormona štitnjače od kojih je najzamjetniji bio pad u serumskoj koncentraciji TT3 već unutar 24 do 48 sati od početka gladovanja. Uočeno je da iako su promjene u frakciji slobodnog T3 hormona male, apsolutna koncentracija fT3 postaje bitno smanjena, a razlog tome znanstvenici smatraju da je u smanjenom stvaranju T4 koji se konvertira u T3 dok postoje i manje vjerojatne teorije da bi razlog mogao biti pojačani metabolizam T3. Smanjenje razine fT3 prati i smanjenje rT3. Međutim, sastav prehrane pojedinca određuje proizvodnju T3 više nego li to čini kalorijska restrikcija jer samo 50 g glukoze popravljaju serumske razine T3 i rT3 koje je induciralo stanje gladovanja. Prehrana bogata mastima daje jednake rezultate kao i gladovanje, dok prehrana bogata proteinima parcijalno popravljaju razinu proizvodnje T3 dijelom zato što se proteini pretvaraju u glukozu procesom glukoneogeneze. Razina TSH u periodu gladovanja ostaje ista ili blago snižena dok su njezin odgovor na TRH i noćni porast u koncentraciji iznimno oslabljeni što je paradoksalno s obzirom na drastično snižene vrijednosti fT3, a to bi, putem negativne povratne sprege, trebalo izazvati povišenje TSH. Postoji nekoliko hipoteza koje objašnjavaju ovaj paradoks, između ostalog, kako iako TSH,



za vrijeme gladovanja, redovito odgovara na stimulirajuće i suprimirajuće podražaje, točka njezine povratne sprege se „resetira“. Drugo objašnjenje je da TSH odgovara samo na poticaj unutarstaničnog T3 koji se ne mijenja toliko brzo za vrijeme gladovanja. Istraživanja na tkivima mišje jetre pokazala su kako se maksimalni kapacitet vezanja T3 za proteine nositelje, uslijed gladovanja, umanjio za gotovo 50%. Pretpostavlja se kako je proporcionalno smanjenju koncentracije tireoidnih hormona uslijedilo i smanjenje maksimalnog vezanja za proteine, a ne smanjenje afiniteta između hormona i nosača. Proučavanje odgovora štitnjače u stanjima gladovanja dovodi nas do zaključka kako bi pothranjenost, zajedno s akutnim i kroničnim bolestima, dijelom mogla biti odgovorna za promatrane promjene u fiziologiji štitnjače. Za razliku od gladovanja, prejedanje ima suprotan učinak tako što se povećavaju serumske razine T3 zato što je pojačana konverzija T4 u T3 (20).

### 1.3.3 Utjecaj temperature i nadmorske visine

Brojna istraživanja proučavala su utjecaj vanjske temperature na sekreciju tireoidnih hormona. Jedno od zapažanja bilo je da se kod novorođenčadi pojavljuje velik skok u serumskoj razini TSH praćeno povišenjem koncentracija ostalih tireoidnih hormona samo nekoliko sati nakon rođenja. Razlog tom smatra se postnatalno hlađenje tijela djeteta koje se parcijalno sprječava grijanjem tijela umatanjem u odjeću. Studije na odraslima koji su bili izloženi niskim temperaturama nisu pokazale klinički značajne razlike u koncentracijama hormona. Izlaganjem tijela niskim temperaturama duži period vremena općenito rezultira održavanjem normalne razine totalnog T4 (TT4) i slobodnog T4 (fT4) te normalne ili snižene razine totalnog T3 (TT3) i slobodnog T3 (fT3) dok su neka istraživanja potvrdila povišenje razine TSH zbog povećane koncentracije tireoglobulina i T3. Objašnjenje za navedene alteracije u koncentracijama krije se u povećanom metabolizmu tireoidnih hormona i njihovom klirensu. Dosada nema dovoljno istraživanja na poveznici tireoidni hormoni-vanjska temperatura, ali je primijećeno da se razina hormona povisuje u zimskim mjesecima. Utjecaj visoke temperature na razine hormona nije temeljitije istraživano. Uvidjelo se da su koncentracije tireoidnih hormona u ljetnim mjesecima snižene. Smanjenje serumskog T3, praćeno smanjenjem rT3, pokazalo se kod normalnih dobrovoljaca koji su bili izloženi kratkotrajnoj vrućini te u febrilnim stanjima (20).

Dokazano je kako nadmorska visina utječe na razinu hormona i to na način da se javlja akutno povišenje razina T4 i T3 u ranim fazama izlaganja pojedinca visinama. Na vrlo

visokim visinama (do 6300 m) zabilježene su povišene razine T4, fT4, T3 i TSH s normalnim vrijednostima fT3. Ljudi koji su se adaptirali na život pri višim nadmorskim visinama u krvi imaju nižu razinu T4 s višim razinama fT4 i fT3 te normalan odgovor TSH na stimulaciju TRH-om (20).

#### **1.3.4 Fizički i emocionalni stres**

Najistaknutije istraživanje o utjecaju stresa na rad štitnjače bilo je provedeno na divljim zečevima koje je rezultiralo znakovima tireotoksikoze međutim takav ishod je manje vjerojatan u ljudi zato što se u stresu prvenstveno oslobađaju kortikalni hormoni koji, osim što suprimiraju otpuštanje TSH, inhibiraju i proizvodnju T3. Rezultate takvih istraživanja na ljudima jako je teško definirati jer se ne može jasno razlučiti jesu li promjene u radu štitnjače izazivane nespecifičnim utjecajima stresa ili čimbenicima koji uzrokuju stres kao što su gore navedeni utjecaji niske i visoke temperature, nadmorske visine, gladovanja ili pretilosti. Operacija je pristavljala fizički stres u istraživanjima jer se sumnjalo da su tireoidni hormoni izazivali pojačanu potrebu za kisikom i povećanu potrošnju proteina kao izvora energije u postoperativnom razdoblju. Primijećeno je da su u prvim satima poslije operacije niske serumske razine TT3 i fT3. Pretpostavlja se da bi pojačano postoperativno izlučivanje glukokortikoida i preoperativni post mogli biti razlog promjena u radu štitnjače. Utjecaj akutnog emocionalnog stresa na štitnjaču temeljimo na istraživanjima koja su uglavnom provedena na psihijatrijskim pacijentima te su rezultati uglavnom zamaskirani utjecajem prirode mentalne bolesti ili lijekovima koji se za te svrhe koriste (20).

#### **1.3.5 Lijekovi koji utječu na štitnjaču**

Poznato je da postoji rastuća lista lijekova za koje se zna da utječu na funkciju štitnjače te interpretaciju laboratorijskih nalaza njezinih hormona. Ta lista uključuje cijeli niz lijekova od OTC pripravaka pa sve do napredne medicinske terapije koja uključuje npr. antiaritmike, antineoplastike, glukokortikoide itd. Jod je element čiji smo inhibitorni utjecaj na sintezu i otpuštanje hormona štitnjače prethodno pojasnili međutim isti takav učinak imaju i neke tvari koje u svom sastavu sadrže velik postotak joda kao npr. amiodaron, antiaritmik

III. grupe, koji djelomičnom dejodinacijom otpušta otprilike 7 mg joda u tableti od 200 mg što je za 45 puta veća doza od dnevne preporučene za muškarce i žene koje nisu trudne. On može izazvati hipertireozu poznatu kao „tip 1 amiodaronom izazvanu tireotoksikozu“. Osim toga amiodaron ima izravno štetno djelovanje na štitnjaču jer izaziva destruktivni tireoiditis poznat kao „tip 2 amiodaronom izazvana tireotoksikoza“. Smatra se da je to rezultat izravnog citotoksičnog djelovanja na tireocite. Takvo stanje zahtjeva liječenje kortikosteroidima. Drugi, često korišteni lijekovi, koji sadrže višak joda su kontrastna sredstva, topikalni jod-povidon te brojni OTC pripravci uključujući ekspektoranse, preparate za intimnu njegu i preparate bogate morskim algama. Litij je također često korišten lijek u psihijatrijskoj medicini, a njegov utjecaj smo već prethodno objasnili. Noviji lijekovi sa svrhom pojačavanja imunološkog odgovora u borbi protiv tumorskih stanica kao što su CTLA-4 inhibitori te PD-1 inhibitori pojačavaju autoimunost štitne žlijezde. Alemtuzumab, humanizirano monoklonsko protutijelo, koje se veže za CD52 antigen na površini stanica izaziva povišenu stopu tireoidne autoimunosti kod pacijenata koji boluju od multiple skleroze. Neki lijekovi djeluju na način da povisuju koncentraciju transportnog tireoglobulina u krvi, a u njih svrstavamo oralne estrogene, selektivne modulatore estrogenskih receptora, metadon, heroin i fluorouracil. Lijekovi koji pak reduciraju ovaj protein su androgeni, glukokortikoidi i niacin. Konverziju T4 u T3 inhibiraju deksametazon, propranolol te antitireoidni lijekovi kao što je propiltiouracil. Amiodaron inhibira proizvodnju T3 kako na periferiji tako i u hipofizi. Na apsorpciju egzogeno unesenih tireoidnih hormona bitno utječu antacidi, lijekovi koji sadrže željezo, sukralfat, smole koje vežu žučne kiseline (kolestiramin) te ih je potrebno razdvojiti najmanje 4 h od uzimanja hormona. Antiepileptici, heparin i biotin primarno utječu na izmijenjene rezultate laboratorijskih testova hormona štitnjače (22).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni cilj ovog istraživanja je odrediti utjecaj konzumiranja određenih namirnica (grupiranih u prehrambene faktore tj. skupine namirnica prema učestalosti njihove konzumacije) na razinu fT3 u serumu i na taj način identificirati skupine namirnica koje su u izravnoj vezi s razinom fT3 u zdravih pojedinaca.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1 Organizacija istraživanja i ispitanici**

Provedeno istraživanje je po organizaciji presječno. Ispitanici su stariji od 18. godina i potječu iz grada Splita te s otoka Korčule i Visa. Ispitanici su regrutirani kroz projekt „10 001 Dalmatinac“ (23). Od početnih 2820 odraslih sudionika (Split 1003, Korčula 923 i Vis 894) isključeno je 180 pojedinaca koji su prijavili bilo kakve poremećaje u radu štitne žlijezde, uzimali lijekove koji mogu utjecati na rad štitne žlijezde ili koji su bili podvrgnuti operacijama iste te ispitanici čije vrijednosti fT3 nisu bile u granicama normale. Ukupno 2640 pojedinaca bilo je analizirano. Svaki sudionik predao je pisani informirani pristanak, a protokol istraživanja je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (No: 2181-198-03-04-14-0031 i 2181-198-03-04-19-0022).

### **3.2 Biokemijska analiza**

Koncentracija slobodnog T3 (fT3) u plazmi određena je imunoesej metodom u potpuno automatiziranom instrumentu “Liaison” Biomedica Chemiluminescence Analyzer u Radiobiokemijskom laboratoriju na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu, KBC Split. Referentna vrijednosti fT3 za navedenu populaciju bila je 3.39 – 6.47 pmol/L.

### **3.3 Prikupljanje podataka**

Konzumacija pojedinih namirnica procijenjena je pomoću upitnika o učestalosti konzumacije istih. Upitnik je sadržavao pitanja o učestalosti unosa 54 različite namirnice i pića. Učestalost konzumacije pojedinih namirnica određena je pomoću pet kategorija: svakodnevno, 2-3 puta tjedno, jednom tjedno, povremeno i nikada. Također upitnik je sadržavao i četiri pitanja o učestalosti konzumacije masti s tri ponuđena odgovora: uvijek, ponekad i nikada. Zbog potrebe analize podataka, frekvencija konzumacije pojedinih namirnica i pića su pretvorene u ekvivalentni tjedni unos kako slijedi: svaki dan (pretvoreno u 7 puta tjedno), 2-3 puta tjedno (2.5), jednom tjedno (1), povremeno (0.5, jednom u dva tjedna) i nikada (0). Frekvencija konzumacije masti je također pretvorena u kvantitativni tjedni unos: uvijek (7), ponekad (2.5) i nikada (0).

Također smo analizirali povezanost između razine fT3 i nekoliko dodatnih faktora kao što je spol, dob, indeks tjelesne mase i pušenje cigareta.

### 3.4 Statistička analiza

Dobivene vrijednosti izražene su kao srednje vrijednosti, tj. aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija (SD) za kontinuirane varijable i kao frekvencije (postotak) za kategorijske varijable u Tablici 1. Pearsonov koeficijent korelacije je korišten za izračun brojčanih varijabli dok su t-test i ANOVA korišteni da bi se procijenila povezanost među grupama u razini fT3. Popis od 58 namirnica iz upitnika po učestalosti njihove konzumacije je reduciran na ključne skupine namirnica (faktore) primjenjujući Principal Component Analysis (PCA) (24).

Ako je apsolutna vrijednost faktora utjecaja (engl. *loading factor*) bila  $>0.30$ , smatrano je da pojedinačna namirnica utječe na taj faktor. Provedena je višestruka linearna regresijska analiza kako bi se procijenila povezanost prehrambenih faktora s razinom fT3 u plazmi tako da su skupine namirnica (faktori) predstavljale nezavisne varijable, a razina fT3 zavisne varijable. Model linearne regresije bio je prilagođen za rod. Statistički značajnim su se smatrale p vrijednosti  $<0.05$ .

Statističke analize provedene su pomoću Statistical Package Software for Social Science, version 16 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).



#### **4. REZULTATI**

Opće karakteristike 2636 sudionika koji su sudjelovali u istraživanju prikazane su u Tablici 1 (za četiri sudionika nedostaju vrijednost roda, a sedamnaestero se nisu izjasnili o pušačkom statusu). Vidljivo je kako žene imaju niže vrijednosti serumskog fT3 od muškaraca (Tablica 1).

Variable	Values	P-value
Rod		< 0.01
Muškarci (%)	1068 (40%)	
Žene (%)	1568 (59%)	
Dob (godine)	53.87 ± 15.02	0.158
ITM	27.38 ± 4.28	0.153
Pušenje cigareta		0.242
Pušač (%)	679 (25.8%)	
Nepušač (%)	1353 (51.4%)	
Bivši pušač (%)	583 (22.2%)	

**Tablica 1.** Karakteristike sudionika u istraživanju.

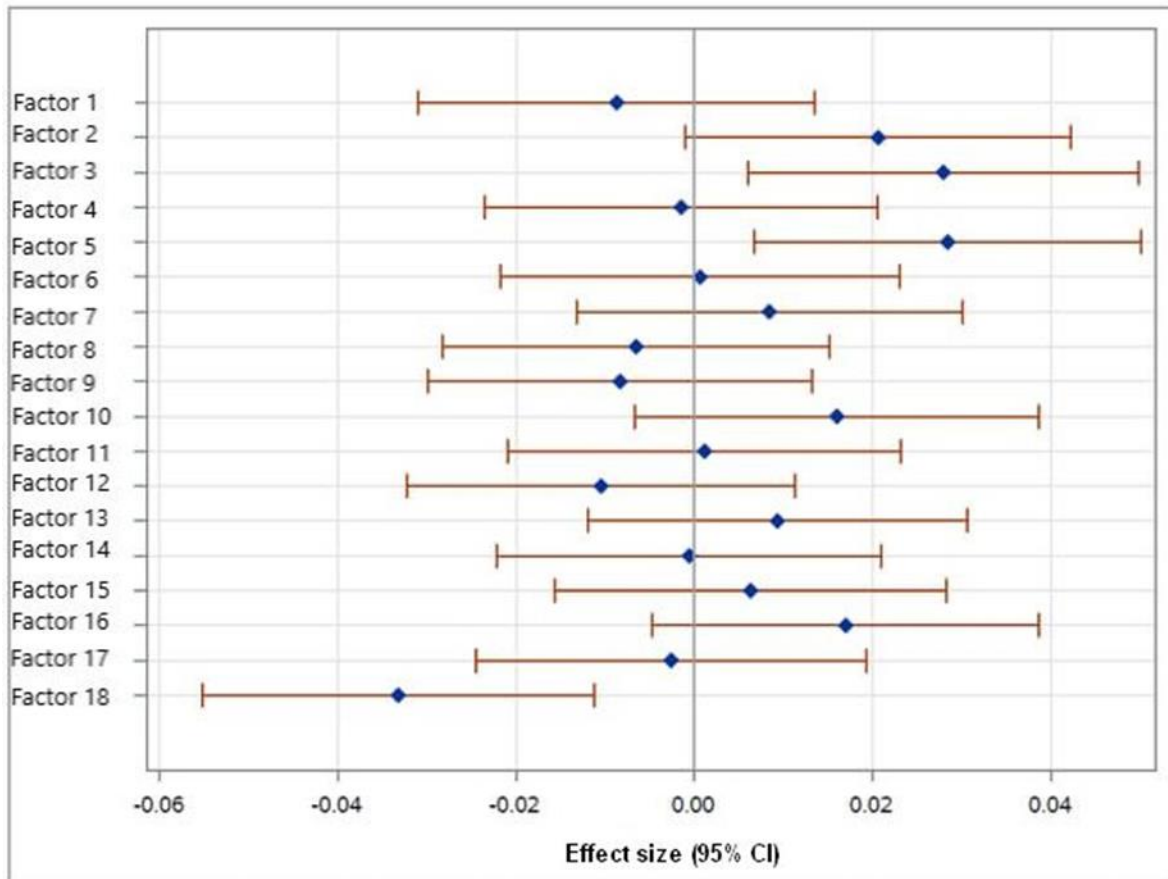
Prikladnost podataka za analizu faktora podržana je Kaiser-Meyer-Olkin mjerom adekvatnosti uzorkovanja (0,76) i Bartlettovim testom sferičnosti ( $p < 0,001$ ). Analiza faktora otkriva 18 prehrambenih faktora, što objašnjava 53.85% ukupne varijabilnosti u unosu hrane. Identificirani faktori s odgovarajućim prehrambenim namirnicama i faktorima utjecaja su navedeni u Tablici 2. Faktori su uglavnom bili u skladu s uobičajenim prehrambenim skupinama.

<b>Faktori</b>	<b>Prehrambena skupina (Faktor utjecaja)</b>
Faktor 1	Korijenasto povrće (0.75), lisnato povrće (0.72), voćasto povrće (0.69), cvjetasto povrće (0.68), konzervirano i ukiseljeno povrće (0.58)
Faktor 2	Lignja i hobotnica (0.76), morski plodovi (školjke i rakovi) (0.71), plava riba (0.66), bijela riba (0.55), sušena riba i slane srdele (0.49)
Faktor 3	Čokolada (0.76), keksi (0.76), kolači (0.68), bomboni (0.52)
Faktor 4	Kobasice (0.66), salame (0.57), gljive (0.45), jaja (0.42)
Faktor 5	Kruh od mekinja (-0.80), bijeli kruh (0.76)
Faktor 6	Orašasti plodovi (0.66), sušeno voće (0.64), muesli (0.50), mahunarke (0.41)
Faktor 7	Bezalkoholna pića (0.67), cedevita (0.67), voćni sokovi (0.63)
Faktor 8	Punomasni sir (0.75), svježi sir (0.65), tvrdi sir (0.53), kiselo vrhnje (0.47)
Faktor 9	Životinjske masti (0.70), maslac (0.68), svinjetina (0.36)
Faktor 10	Ribljí proizvodi (0.68), konzervirani mesni proizvodi (0.61)
Faktor 11	Jogurt (0.70), mlijeko (0.57), svježe voće (0.42)
Faktor 12	Puretina (0.74), piletina (0.53)
Faktor 13	Iznutrice (0.74), janjetina (0.58)
Faktor 14	Divljač (0.68), slanina (0.56), krumpir (0.35)
Faktor 15	Govedina (0.70), teletina (0.43)
Faktor 16	Juhe u prahu (0.66), sokovi od povrća (0.55), žestoka alkoholna pića (0.44)
Faktor 17	Voćni kompot (0.68), pekmez i marmelade (0.50)
Faktor 18	Biljno ulje (0.72)

**Tablica 2.** Popis prehrambenih namirnica i faktora utjecaja za 18 prehrambenih skupina (faktora) koji su identificirani analizom glavnih komponenti.

Linearna regresijska analiza pokazala je da su prehrambene skupine s visokim faktorom utjecaja za biljno ulje bile negativno povezane s plazmatskom razinom fT3 ( $\beta = -0.057$ , SE = 0.011,  $p = .01$ ). Prehrambena skupina s visoko – negativnim faktorom utjecaja za kruh od mekinja i pozitivnim faktorom utjecaja za bijeli kruh su pozitivno povezane s plazmatskom razinom fT3 ( $\beta = 0.049$ , SE = 0.011,  $p = .027$ ) kao i skupina s visokim faktorom za čokoladu, kekse, kolače i bombone ( $\beta = 0.044$ , SE = 0.011,  $p = .049$ ). Ostale prehrambene

skupine ne pokazuju povezanost sa plazmatskom razinom fT3. Rezultati linearne regresije prikazani su na Slici 7.



**Slika 7.** Veličine utjecaja i 95%tni interval pouzdanosti dobiveni pomoću linearne regresijske analize za povezivanje prehrambenih skupina (faktora) s razinom slobodnog trijodtironina. Statistički značajni prehrambeni faktori su linije koje ne sijeku vertikalnu os.

## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju dokazali smo kako su plazmatske vrijednosti fT3 manje kod žena u odnosu na muškarce. Također pokazalo se kako prehrambena skupina (faktor 18) kod učestale konzumacije biljnog ulja pokazuje negativnu povezanost s razinom fT3 u plazmi. Prehrambena skupina (faktor 5) s učestalom konzumacijom bijelog kruha pokazuje pozitivnu povezanost s razinom fT3 u plazmi dok učestala konzumacija kruha od mekinja pokazuje negativnu povezanost s razinom fT3. Nadalje prehrambena grupa (faktor 5) s učestalom konzumacijom čokolade, keksa, kolača i bombona pokazuje pozitivnu povezanost s razinom fT3 u plazmi.

Manje razine plazmatskog fT3 kod ženske populacije u skladu su s prethodno objavljenim radovima o većim razinama plazmatskog fT3 kod muškaraca isključujući razdoblja rane mladosti i veoma kasne starosti. Jedno od mogućih objašnjenja navode se manje razine testosterona u žena koji utječe na perifernu dejodinazu tipa 1. U dobi od 80 godina primjetno je izjednačavanje razina fT3 kod muškaraca i žena (25). U pogledu prehrambenih navika i njihovog utjecaja na razine tireoidnih hormona, istakle su se dvije studije koje su pokazale protektivnu povezanost veganske prehrane kod stanja hipotireoze, veganske i vegetarijanske prehrane u stanju hipertireoze (26, 27). Mediteranska prehrana se smatra karakterističnom za područje Dalmacije. Kolčić i sur. pokazali su kako veliki postotak ispitanika ima obrazac prehrane koji je u skladu sa smjernicama mediteranske prehrane i to ponajviše na otoku Visu međutim svega 23% ispitanika se pridržava prave mediteranske prehrane s većim naglaskom na stariju populaciju (28). U mediteranskom tipu prehrane glavni izvor masnoća je maslinovo ulje koje se uglavnom sastoji od nezasićenih masnih kiselina kao što je oleinska kiselina, a povezuje se s dugovječnošću, boljim općim zdravljem, smanjenom incidencijom i smrtnosti od karcinoma i kroničnih bolesti (29). Jedno istraživanje pokazalo je protektivni učinak maslinovog ulja (*Olea europaea*) na hipofizu i tireoidne hormone kod oksidativnog stresa koji je induciran primjenom deltametrina u odraslih ženki štakora. Životinje koje su tretirane deltametrinom pokazale su značajnu redukciju u tjelesnoj težini i relativnoj težini štitne žlijezde. Deltametrin je uzorkovao i značajne promjene u razinama tireoidnih hormona u krvi. Primjena maslinovog ulja kod ženki štakora, koje su tretirane deltametrinom, dovela je do jačeg antioksidativnog djelovanja i značajnog popravljavanja razina tireoidnih hormona u serumu. Veličina štitne žlijezde neznatno se popravila nakon primjene maslinovog ulja (30). Isto protektivno djelovanje opisano je i za tršljino ulje (*Pistacia lentiscus*) koje je testirano na odraslim laboratorijskim štakorima tretiranim klorpirifosom. Tršlja kao zimzelen grm sveprisutna je na mediteranskom području, a obiluje smolama i

eteričnim uljima koji imaju dugu povijest primjene u narodnoj medicini. Kao i kod deltametrina, klorpirifos također uzrokuje oksidativni stres kojim oštećuje tkivo štitnjače smanjujući njezinu relativnu težinu kao i razinu tireoidnih hormona u serumu. Tršljino ulje umanjuje štetan učinak klorpirifosa na tkivo štitnjače te popravljaju razine hormona u krvi vraćajući ih u normalni raspon (31). Pozitivni utjecaj maslinovog i tršljino ulja u ublažavanju oksidativnog stresa izazvanog deltametrinom odnosno klorpirifosom prepisuje se visokim koncentracijama prirodnih antioksidativnih molekula kao što su terpeni (mircen,  $\alpha$ -pinen, limonen) i nezasićenih masnih kiselina (oleinska kiselina) (30, 31). Najzastupljenija nezasićena masna kiselina u obje vrste ulja, oleinska kiselina, pokazala je najsnažniji citoprotektivni učinak mehanizmom pojačane degradacije slobodnih kisikovih radikala (31). Opažanja u tim istraživanjima jasno daju do znanja da konzumacija ulja bogatim oleinskom kiselinom (npr. maslinovo ulje) sprječava nakupljanje slobodnih radikala te tako prevenira oštećenje organa (30).

Ovo istraživanje također je pokazalo da, kod česte konzumacije biljnog ulja, plazmatske razine fT3 u serumu zdravih Dalmatinaca opadaju što objašnjavamo boljom iskoristivošću fT3 u stanicama. Pretpostavljamo da se objašnjenje ovog opažanja krije u mogućem mehanizmu djelovanja kojim mediteranski tip prehrane utječe na gensku ekspresiju obzirom da se mehanizam djelovanja tireoidnih hormona (rast, diferencijacija i metabolizam) zasniva na regulaciji genske ekspresije. Slično tireoidnim hormonima, pretpostavljamo da postoji mehanizam kojim se određene hranjive tvari vežu za nuklearne receptore i tako direktno upravljaju genskom ekspresijom. Nutrigenomske studije već su dokazale da kardioprotektivni utjecaj mediteranske prehrane nastaje moduliranjem ekspresije pro-aterosklerotskih gena uz sinergističko antioksidativno djelovanje kao dodatni benefit te prehrane (32, 33).

Učestala konzumacija bijelog kruha (faktor 5) te učestala konzumacija čokolade, keksa, kolača i bombona (faktor 3) pokazuje pozitivnu poveznicu s razinom serumskog fT3 u zdravih Dalmatinaca. Sve navedene namirnice imaju visok glikemijski indeks. Konzumacija kruha uobičajena je u tradicionalnoj mediteranskoj prehrani, no postoje različita mišljenja o utjecaju kruha na tjelesnu težinu i time sveukupno zdravlje pojedinca. Bijeli kruh sadrži pet puta veću količinu složenih ugljikohidrata od kruha koji sadrži cijelovito zrno i crno brašno. Dodamo li k tomu i konzumaciju kompleksnih ugljikohidrata iz drugih izvora (kao npr. u našem slučaju čokolada, keksi, kolači, bomboni) omjer između bijelog i tamnog kruha povisuje se na sedam. Brojne studije su pokazale prednosti konzumacije cjelovitog zrna

ističući protektivno djelovanje protiv pretilosti, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti i raka. Za hranu bogatu cjelovitim zrnom karakterističan je duži osjećaj sitosti, bogatstvo vlaknima, smanjen glikemijski odgovor te mnoštvo vitamina i minerala s antioksidativnim djelovanjem. Preporučuje se konzumacija kruha od iznimno fino obrađenog cjelovitog zrna pšenice jer smanjuje glukozni odgovor u krvi za razliku od bijelog kruha iako veličina čestice zrna pšenice dokazano ne utječe na glikemijski odgovor (34, 35, 36). Hormoni štitnjače utječu na energetske homeostazu regulirajući proizvodnju i perifernu iskoristivost glukoze te lipolizu i lipogenezu. Zbog toga se smatra da su hormoni štitnjače usko povezani sa svim sastavnicama metaboličkog sindroma jer je dokazano da djeluju na tjelesnu težinu, krvni tlak, dislipidemije i inzulinsku rezistenciju (37). U jednoj studiji provedenoj na šiljastim miševima, koji su dovedeni u stanje dijabetesa i pretilosti, ispostavilo se kako prehrana sukrozom uzrokuje porast serumske razine T3 koji je pratio osjetan pad serumske koncentracije T4. To je sugeriralo da povišene razine T3 ne potječu iz štitnjače već pojačanom perifernom konverzijom T4 u T3. Mjerenjem aktivnosti hepatske jodotironin dehidrogenaze, enzima koji je odgovoran za stvaranje T3 u cirkulaciji izvan same žlijezde, potvrdili su činjenicu da je aktivnost enzima i konverzija T4 u T3 u sukroznoj prehrani pojačana. Također su uvidjeli da je veličina jetre u miševa tretiranih sukroznom prehranom bila dvostruko veća od miševa koji to nisu bili. Sadržaj T3 u jetri bio je povećan i izveden je iz relativne težine jetre tretiranih miševa. Slično ispitivanje provedeno je i na albino miševima tretiranih sukroznom dijetom i dobiveni su slični rezultati s povišenim vrijednostima T3 hormona u plazmi što nas navodi na zaključka da ovakva pojava nije specifična samo za određenu životinjsku vrstu (38). Nadalje, još jedno istraživanje koje je provedeno na zdravim mladim dobrovoljcima pokazalo je kako nakon kratkog perioda prejedanja (3 tjedna) dolazi do pojačane termogeneze odnosno energetske iskoristivosti u stanicama kao posljedica povišene razine T3 u serumu ispitanika. Prisutnost ugljikohidrata u obilnoj prehrani, koju su ispitanici primali tijekom perioda prejedanja, smatrao se razlogom zbog kojeg je došlo do promjena u metabolizmu tireoidnih hormona (39). Povišene vrijednosti tireoidnih hormona pronađene su u serumu (ob/ob) miševa kojima su uklonjene nadbubrežne žlijezde. Miševi su bili pretili pa se ispitivao njihov tjelesni odgovor na održavanje energije uvjetovane prehranom. Prehrana se razlikovala u izvorima ugljikohidrata (škrob, glukoza, fruktoza) te omjerima masnoća i škroba odnosno masnoća i glukoze. Najzapaženiji je bio porast seruskog T4 kod (ob/ob) miševa hranjenim škrobom gdje je koncentracija bila gotovo dvostruko veća nego kod lažno operiranih miševa. Koncentracija T3 ipak nije bila dosljedna povišenju koncentracije T4 u ovoj studiji (40). Kabadi i sur. ispitali su utjecaj nekontrolirane šećerne bolesti na hormonski status štitne



žlijezde i zaključili kako su vrijednosti T3 snižene, a rT3 povišene. Iste te vrijednosti normaliziraju se kada organizam prijeđe u euglikemijsko stanje, ali autori smatraju da su takve promjene rezultat poremećenog metabolizma jer im ni stupanj pretilosti ni trajanje simptoma nisu dodatno pridonijeli (41).

Ovo istraživanje dalo nam je jasnu sliku kako visok glikemijski indeks može utjecati na hormonski status tireoidnih hormona bilo u zdravom ili bolesnom stanju organizma. Rezultati koje smo dobili provodeći ispitivanje na zdravim pojedincima nam ukazuju kako je konzumacija kompleksnih ugljikohidrata iz primjerice bijelog kruha, čokolade, keksa, kolača i bombona pozitivno povezana s plazmatskom razinom fT3 što se može objasniti, kako je navedeno i u brojnim sličnim studijama, pojačanom konverzijom T4 u T3 u jetri. Za razliku od tog, učestala konzumacija kruha od mekinja pokazala je negativnu povezanost s plazmatskom koncentracijom fT3 te je konzumacija takvog kruha preporučljiva zbog niskog glikemijskog odgovora u krvi.

Jedno od ograničenja ovog istraživanja jest da su zaključci doneseni na temelju poveznica dok se uzroci nisu ispitivali. Sve varijable iz upitnika o učestalosti konzumacije namirnica su prijavljivali sudionici te je ograničeno saznanje o kvalitativnom unosu hrane međutim podaci su i dalje relevantni. Ne isključujemo mogućnost postojanja interferirajućih faktora koji nisu mjereni kao što je postojanje dijabetesa, metaboličkog sindroma ili nekog drugog stanja kod ispitanika.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Plazmatske vrijednosti fT3 manje su u žena u odnosu na muškarce.
2. Učestala konzumacija biljnog ulja (ulja bogata oleinskom kiselinom) negativno je povezana s razinom fT3 u plazmi zbog boljeg iskorištenja fT3 u stanicama.
3. Konzumacija kruha od mekinja negativno je povezana s razinom fT3 u plazmi jer sadrži niži glikemijski indeks.
4. Konzumacija bijelog kruha te namirnica s visokim glikemijskim indeksom (čokolada, keksi, kolači, bomboni) imaju pozitivnu poveznicu s razinom fT3 u plazmi zbog pojačane konverzije T4 u T3 na periferiji.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Hall JE. Thyroid Metabolic Hormones. U: Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. Str. 907-19.
2. Fancy T, Gallagher D 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010 Apr;43(2):221-7, vii. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.001.
3. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat.* 2012 Jan;25(1):19-31. doi: 10.1002/ca.21220.
4. Felice M, Lauro RD. Anatomy and Development of the Thyroid. U: Jameson JL, de Kretser DM, Grossman AB, Potts, Jr. JT, De Groot LJ, Giudice LC i dr., ur. *Endocrinology: Adult and Pediatric* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Str. 1257-1277.
5. Joffe RL. Hypothalamic–Pituitary–Thyroid Axis. U: Pfaff DW ur. *Hormones, Brain and Behavior.* New York, Elsevier; 2002. Str. 867-881.
6. Landek M, Caturegli P. Anatomy of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. U: Wondisford FE, Radovick S, ur. *Clinical Management of Thyroid Disease.* Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009. Str. 3-6.
7. Fliers E, Boelen A, van Trotsenburg AS. Central regulation of the hypothalamo-pituitary-thyroid (HPT) axis: focus on clinical aspects. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:127-38. doi: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00009-5.
8. Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C i dr. Thyroidstimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. *Physiol Rev.* 2002 Apr;82(2):473-502.
9. Gordon DF, Ridgway EC. Thyroid-Stimulating Hormone: Physiology and Secretion. U: Jameson JL, de Kretser DM, Grossman AB, Potts, Jr. JT, De Groot LJ, Giudice LC i dr., ur. *Endocrinology: Adult and Pediatric* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Str. 1278-1296.e7.
10. Duntas LH. Thyroid-Stimulating Hormone (TSH; Thyroptopin). U: Huhtaniemi I, Martini L, ur. *Encyclopedia of Endocrine Diseases* 2nd ed. Cambridge: Elsevier; 2019. Str. 403-407.
11. Larsen PR. Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. *N Engl J Med.* 1982 Jan 7;306(1):23-32.

12. Samuels MH, Veldhuis JD, Henry P, Ridgway EC. Pathophysiology of pulsatile and copulsatile release of thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and alpha-subunit. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Aug;71(2):425-32.
13. Liu Y, Milanesi A, Brent GA. Thyroid Hormones. U: Litwack G, ur. *Hormonal Signaling in Biology and Medicine.* San Diego: Elsevier; 2019. Str. 487-506.
14. Norman AW, Henry HL. Chapter 5 - Thyroid Hormones. U: Norman AW, Henry HL. *Hormones*, 3rd ed. San Diego: Elsevier; 2015. Str. 89-107.
15. Bhagavan NV, Ha C. Endocrine Metabolism IV: Thyroid Gland. U: Bhagavan NV, Ha C. *Essentials of Medical Biochemistry.* San Diego: Elsevier; 2015. Str. 425-434.
16. Köhrle J. Thyroid Hormones and Derivatives: Endogenous Thyroid Hormones and Their Targets. *Methods Mol Biol.* 2018;1801:85-104.
17. Mense MG, Boorman GA. Thyroid Gland. U: Suttie AW, ur. *Boorman's Pathology of the Rat*, 2nd ed. Chantilly: Elsevier; 2015. Str. 669-686.
18. Braun D, Schweizer U. Thyroid Hormone Transport and Transporters. *Vitam Horm.* 2018;106:19-44. doi: 10.1016/bs.vh.2017.04.005.
19. Goodman MH. Thyroid Gland. U: Goodman MH. *Basic Medical Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009. Str. 43-59.
20. Sarne D. Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, i dr., ur. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285560/>
21. Eastman CJ, Zimmermann MB. The Iodine Deficiency Disorders. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, i dr., ur. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285556/>
22. Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. *N Engl J Med.* 2019 Aug 22;381(8):749-761. doi: 10.1056/NEJMra1901214.
23. Rudan I, Marusic A, Jankovic S, Rotim K, Boban M, Lauc G i dr. "10 001 dalmatians": Croatia launches its national biobank. *Croat. Med. J.* 2009, 50, 4–6.

24. Matana A, Torlak V, Brdar D, Popović M, Lozić B, Barbalić M i dr. Dietary Factors Associated with Plasma Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin Antibodies. *Nutrients*. 2017 Oct 28;9(11):1186. doi: 10.3390/nu9111186.
25. Strich D, Karavani G, Edri S, Chay C, Gillis D. FT3 is higher in males than in females and decreases over the lifespan. *Endocr Pract*. 2017 Jul;23(7):803-807. doi: 10.4158/EP171776.OR.
26. Tonstad S, Nathan E, Oda K, Fraser G. Vegan diets and hypothyroidism. *Nutrients*. 2013 Nov;5(11):4642-4652. DOI: 10.3390/nu5114642.
27. Tonstad S., Nathan E., Oda K., Fraser G.E. Prevalence of hyperthyroidism according to type of vegetarian diet. *Public Health Nutr*. 2015;18:1482–1487. doi: 10.1017/S1368980014002183.
28. Kolčić I, Relja A, Gelemanović A, Miljković A, Boban K, Hayward C i dr. Mediterranean diet in the southern Croatia - does it still exist? *Croat Med J*. 2016 Oct 31;57(5):415-424. doi: 10.3325/cmj.2016.57.415.
29. Gonçalves-de-Albuquerque CF, Medeiros-de-Moraes IM, Oliveira FM, Burth P, Bozza PT, Castro Faria MV i dr. Omega-9 Oleic Acid Induces Fatty Acid Oxidation and Decreases Organ Dysfunction and Mortality in Experimental Sepsis. *PLoS One*. 2016 Apr 14;11(4):e0153607. doi: 10.1371/journal.pone.0153607.
30. Mekircha F, Chebab S, Gabbianelli R, Leghouchi E. The possible ameliorative effect of *Olea europaea* L. oil against deltamethrin-induced oxidative stress and alterations of serum concentrations of thyroid and reproductive hormones in adult female rats. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2018 Oct;161:374-382. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.05.086.
31. Chebab S, Mekircha F, Leghouchi E. Potential protective effect of *Pistacia lentiscus* oil against chlorpyrifos-induced hormonal changes and oxidative damage in ovaries and thyroid of female rats. *Biomed Pharmacother*. 2017 Dec;96:1310-1316. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.081.
32. Viguerie N, Langin D. Effect of thyroid hormone on gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003 Jul;6(4):377-81. doi: 10.1097/01.mco.0000078998.96795.e7.

33. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and Vascular Effect of the Mediterranean Diet. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 23;20(19):4716. doi: 10.3390/ijms20194716.
34. Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrisch J. The effect of particle size of whole-grain flour on plasma glucose, insulin, glucagon and thyroid-stimulating hormone in humans. *J Am Coll Nutr*. 1999 Dec;18(6):591-7. doi: 10.1080/07315724.1999.10718893.
35. Serra-Majem L, Bautista-Castaño I. Relationship between bread and obesity. *Br J Nutr*. 2015 Apr;113 Suppl 2:S29-35. doi: 10.1017/S0007114514003249.
36. Fardet A. New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: what is beyond fibre? *Nutr Res Rev*. 2010 Jun;23(1):65-134. doi: 10.1017/S0954422410000041.
37. Delitala AP, Fanciulli G, Pes GM, Maioli M, Delitala G. Thyroid Hormones, Metabolic Syndrome and Its Components. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2017;17(1):56-62. doi: 10.2174/1871530317666170320105221.
38. Shafrir E. Overnutrition in spiny mice (*Acomys cahirinus*): beta-cell expansion leading to rupture and overt diabetes on fat-rich diet and protective energy-wasting elevation in thyroid hormone on sucrose-rich diet. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000 Mar-Apr;16(2):94-105. doi: 10.1002/(sici)1520-7560(200003/04)16:2<94::aid-dmrr82>3.0.co;2-u.
39. Danforth E Jr, Horton ES, O'Connell M, Sims EA, Burger AG, Ingbar SH, et al. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. *J Clin Invest*. 1979 Nov;64(5):1336-47. doi: 10.1172/JCI109590.
40. Kang JS, Pilkington JD, Ferguson D, Kim HK, Romsos DR. Dietary glucose and fat attenuate effects of adrenalectomy on energy balance in ob/ob mice. *J Nutr*. 1992 Apr;122(4):895-905. doi: 10.1093/jn/122.4.895.
41. Kabadi UM (1984) Impaired pituitary thyrotroph function in uncontrolled type II diabetes mellitus: normalization on recovery. *J Clin Endocrinol Metab* 59 (3):521-525.  
<https://doi:10.1210/jcem-59-3-521>.



## **8. SAŽETAK**

**Uvod i cilj:** Adekvatne plazmatske razine tireoidnih hormona su iznimno bitne za rast, diferencijaciju i metabolizam svake stanice u tijelu. Dokazano je da brojni vanjski čimbenici utječu na hormonski status štitne žlijezde međutim vrlo je malo informacija o utjecaju prehrane na serumske razine fT3. Stoga je cilj ovog istraživanja bio odrediti utjecaj konzumiranja određenih skupina namirnica na razinu fT3 u serumu i na taj način identificirati skupine namirnica koje su u izravnoj vezi s razinom fT3 u zdravih pojedinaca.

**Materijali i metode:** U presječnu studiju su bili uključeni ispitanici stariji od 18 godina s područja grada Splita, otoka Visa i Korčule. Ukupan broj od 2640 ispitanika dobiven je nakon isključenja onih ispitanika koji su prijavili poremećaje u radu ili operacije štitnjače, koji uzimaju lijekove za regulaciju rada štitnjače te onih čije su vrijednosti fT3 bile izvan referentnog raspona. Koncentracija fT3 u plazmi određena je pomoću potpuno automatiziranog uređaja "Liaison" Biomedica Chemiluminescence Analyzer. Podaci su prikupljeni pomoću upitnika o učestalosti konzumacije pojedinih namirnica. Dobivene vrijednosti izražene su kao srednje vrijednosti, tj. aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija (SD). Pearsonov koeficijent korelacije je korišten za izračun brojčanih varijabli dok su t-test i ANOVA korišteni da bi se procijenila povezanost među grupama i vrijednostima fT3. Provedena je višestruka linearna regresijska analiza kako bi se procijenila povezanost prehrambenih faktora s razinom fT3 u plazmi.

**Rezultati:** U istraživanju smo uočili niže vrijednosti plazmatskog fT3 u žena u odnosu na muškarce. Linearna regresijska analiza pokazala je da su prehrambene skupine s visokim faktorom utjecaja za biljno ulje bile negativno povezane s plazmatskom razinom fT3 ( $\beta=-0.057$ , SE =0.011, p=.01). Prehrambena skupina s visoko – negativnim faktorom utjecaja za kruh od mekinja i pozitivnim faktorom utjecaja za bijeli kruh bile su pozitivno povezane s plazmatskom razinom fT3 ( $\beta=0.049$ , SE =0.011, p=.027) kao i skupina s visokim faktorom za čokoladu, kekse, kolače i bombone ( $\beta=0.044$ , SE =0.011, p=.049).

**Zaključak:** Učestala konzumacija biljnog ulja pokazala je negativnu povezanost s plazmatskom koncentracijom fT3 zbog boljeg staničnog iskorištenja fT3. Učestala konzumacija kruha od mekinja pokazala je negativnu povezanost s plazmatskom razinom fT3 zbog sniženog glikemijskog indeksa. Konzumacija prehrambenih namirnica s većim glikemijskim indeksom, kao što su bijeli kruh, čokolada, keksi, kolači i bomboni, pokazala je pozitivnu povezanost s plazmatskom koncentracijom fT3 zbog pretpostavke da hrana s visokim glikemijskim indeksom pojačava perifernu konverziju T4 u T3.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** The effect of diet on the hormonal status of the thyroid gland.

**Introduction and objectives:** Adequate plasma levels of thyroid hormones are extremely important for the development, differentiation, and metabolism of every cell in the body. Numerous environmental factors have been shown to affect thyroid hormone status however there is very little information on the impact of diet on serum fT3 levels. Therefore, the objective of this study is to determine the impact of consuming certain groups of food items on serum fT3 levels and thus to identify food groups that are directly related to fT3 levels in healthy individuals.

**Material and methods:** This cross-sectional study was performed on adult participants over 18 years of age that originated from the city of Split and islands of Korčula and Vis. A total of 2640 participants were obtained after excluding those who reported thyroid dysfunction or surgery, usage of medication, or fT3 levels outside the reference values. Plasma fT3 levels were determined using a fully automated instrument “Liaison” Biomedica Chemiluminescence Analyzer. Data were collected using a food frequency questionnaire. The data are presented as the mean  $\pm$  standard deviation (SD). Pearson’s correlation coefficient was calculated for numerical variables, while t-test and ANOVA were used to assess the association between groups in fT3 levels. A multiple linear regression analysis was performed to assess the association of dietary factors with plasma fT3 levels.

**Results:** Linear regression analysis revealed that the dietary group with high loadings for plant oil was negatively associated with the plasma fT3 levels ( $\beta=-0.057$ , SE =0.011,  $p=.01$ ). The dietary group with high-negative loading for bran bread and positive loading for white bread was positively associated with the plasma fT3 levels ( $\beta=0.049$ , SE =0.011,  $p=.027$ ), as well as the dietary group with high loadings for chocolate, cookies, cakes, and bonbons ( $\beta=0.044$ , SE =0.011,  $p=.049$ ). Other dietary groups showed no association with fT3 levels.

**Conclusion:** Frequent consumption of plant oil was negatively associated with plasma fT3 levels due to better cell utilization of fT3. Frequent consumption of bran bread showed a negative association with fT3 levels possibly due to a lower glycemic index. Consumption of food items with high glycemic index such as consumption of chocolate, cookies, cakes, and bonbons showed a positive association with fT3 levels suggesting that food with a high glycemic index stimulates T4 to T3 conversion.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

Ime i prezime: Petra Knežević

Datum i mjesto rođenja: 28.06.1996., Šibenik, Šibensko-kninska županija, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa prebivališta: Vrpoljačka cesta 108, Vrpolje, 22 000 Šibenik

E-mail: [petraknezevic286@gmail.com](mailto:petraknezevic286@gmail.com)

**Obrazovanje:**

2003. – 2011. Osnovna škola „Vrpolje“, Vrpolje, Republika Hrvatska

2011. – 2015. Gimnazija „Antuna Vrančića“ Šibenik, Republika Hrvatska

2015. – 2020. Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu i Kemijsko-tehnološki fakultet Sveučilišta u Splitu

**Stručno osposobljavanje:**

Veljača 2020. – listopad 2020. u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Blatine

**Znanja i vještine:**

Rad na računalu: MS office, Esculap 2000

Strani jezici: engleski – tečno, talijanski – osnovno, njemački – osnovno

**Publikacije:**

Tema ovog diplomskog rada sadržana je u radu: Brdar D, Gunjača I, Pleić N, Matana A, Torlak V, Knežević P, Punda A, Polašek O, Hayward C, Zemunik T. „The effect of food groups and nutrients on plasma free triiodothyronine levels in healthy individuals“ koji je trenutno u procesu recenzije.