

# Utjecaj mediteranske prehrane na hormonski status štitne žlijezde

---

Jureško, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:171:027742>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-28**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Jureško**

**UTJECAJ MEDITERANSKE PREHRANE NA HORMONSKI STATUS ŠTITNE  
ŽLIJEZDE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

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

**Split, srpanj 2024.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Anatomija štitne žlijezde .....</b>	<b>2</b>
1.1.1. Histološka građa štitne žlijezde.....	2
1.1.2. Položaj i građa štitne žlijezde.....	2
1.1.3. Krvožilni sustav štitne žlijezde.....	3
1.1.4. Limfni sustav štitne žlijezde.....	3
1.1.5. Inervacija štitne žlijezde.....	4
<b>1.2. Fiziologija štitne žlijezde .....</b>	<b>5</b>
1.2.1. Os hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda .....	5
1.2.2. Sinteza i lučenje hormona štitne žlijezde.....	6
1.2.3. Ulazak hormona u stanicu i mehanizam njihovog djelovanja.....	9
1.2.4. Djelovanje hormona štitne žlijezde.....	10
<b>1.3. Patofiziologija i dijagnoza bolesti štitne žlijezde .....</b>	<b>12</b>
1.3.1. Hipotireoza .....	12
1.3.2. Hipertireoza.....	12
1.3.3. Tumori štitne žlijezde.....	13
<b>1.4. Vanjski čimbenici koji utječu na funkciju štitne žlijezde .....</b>	<b>15</b>
1.4.1. Temperatura okoliša .....	15
1.4.2. Utjecaj nadmorske visine.....	15
1.4.3. Utjecaj prehrane.....	16
1.4.4. Utjecaj minerala .....	16
1.4.5. Utjecaj fizičkog i emocionalnog stresa.....	17
1.4.6. Utjecaj zračenja.....	17
1.4.7. Utjecaj okolišnih toksina.....	18
1.4.8. Utjecaj lijekova.....	18
1.4.9. Utjecaj virusa.....	19
<b>1.5. Mediteranska prehrana.....</b>	<b>20</b>
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>22</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>24</b>
3.1. Organizacija istraživanja i ispitanici .....	25
3.2. Biokemijska mjerenja .....	25

3.3. Skupine ispitanika .....	25
3.4. Prikupljanje podataka – indeks mediteranske prehrane .....	26
3.5. Statistička analiza.....	27
4. REZULTATI .....	29
4.1. Usporedba indeksa mediteranske prehrane između eutiroidnih ispitanika i ispitanika s poremećajima funkcije štitnjače.....	32
4.2. Usporedba vrijednosti TSH, hormona štitnjače i protutijela na proteine štitnjače s indeksom mediteranske prehrane .....	33
5. RASPRAVA.....	36
6. ZAKLJUČCI .....	40
7. LITERATURA .....	42
8. SAŽETAK .....	47
9. SUMMARY .....	49
10. ŽIVOTOPIS.....	52

## ZAHVALA

*Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Tatijani Zemunik i dr. sc. Mirjani Babić Leko na nesebičnoj pomoći i savjetima.*

*Zahvaljujem obitelji, prijateljima, Josipu i sinu Toniju na podršci, razumijevanju, strpljenju i motivaciji tijekom studija.*

*Ovaj diplomski rad proizlazi iz rezultata projekta Hrvatske zaklade za znanost „Reguliranje funkcije štitne i doštitne žlijezde i homeostaze kalcija u krvi“ kojem je voditeljica prof. dr. sc. Tatijana Zemunik (IP 2593).*

# POPIS KRATICA

cAMP - ciklički adenzin-monofosfat

DIT - dijodtirozin

*FFq* - upitnik o prehranbenim navikama (engl. *food frequency questionnaire*)

fT3 - slobodni trijodtironin (engl. *free triiodothyronine*)

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

LBD - domena receptora koja veže ligand (engl. *ligand-binding domain*)

MCT8 - monokarboksilatni transporter 8 (engl. *monocarboxylate transporter 8*)

MDSS - indeks mediteranske prehrane (engl. *Mediterranean Diet Serving Score*)

MEN - sindrom multiple endokrine neoplazije

MIT- monojodtirozin

mRNA - glasnička RNA (engl. *messenger RNA*)

NIS - simporter natrija/jodida (engl. *sodium/iodide symporter*)

rT3 - reverzni trijodtironin

RXR - receptor za retinoid X (engl. *retinoid X receptor*)

T3 - trijodtironin

TBG - globulin koji veže tiroksin (engl. *thyroxine-binding globulin*)

Tg - tireoglobulin

TgAb - protutijela na tireoglobulin (engl. *thyroglobulin antibodies*)

TPOAb - protutijela na peroksidazu (engl. *thyroid peroxidase antibodies*)

TR - receptor hormona štitnjače (engl. *thyroid hormone receptor*)

TR $\alpha$  - izoforma receptora hormona štitnjače  $\alpha$

TR $\beta$  - izoforma receptora hormona štitnjače  $\beta$

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

TRE - regulacijski elementi hormona štitnjače (engl. *thyroid hormone response elements*)

TTF - transkripcijski faktor štitnjače (engl. *thyroid transcription factor*)

TT4 - ukupni tiroksin (engl. *total thyroxine*)

TTR - transtiretin

## **1. UVOD**



## 1.1. Anatomija štitne žlijezde

### 1.1.1. Histološka građa štitne žlijezde

Štitna žlijezda okružena je vezivnom kapsulom od koje se prema unutrašnjosti žlijezde pružaju vezivne pregrade (lat. *septa*) koje ju dijele na režnjiće. Svaki je režnjić podijeljen na 20 do 40 folikula. Folikuli su okruženi jednoslojnim kubičnim epitelom u čijem se središtu nalazi koloid koji luče epitelne stanice pod utjecajem tireotropnog hormona (engl. *thyroid-stimulating hormon*, TSH). Folikule međusobno odjeljuje vezivno tkivo u kojem se nalaze krvne žile, limfne žile i živci (1).

U štitnoj žlijezdi nalazimo i parafolikularne ili C stanice. One se obično nalaze na gornjim polovima žlijezde u interfolikularnoj stromi i čine svega 0,1% stanica žlijezde, a funkcija im je proizvodnja hormona kalcitonina (1).

### 1.1.2. Položaj i građa štitne žlijezde

Štitna žlijezda (grč. *thyreos*-štit, *eidos*-oblik) je mala, neparna žlijezda s unutarnjim lučenjem smještena na prednjem dijelu vrata neposredno ispred Adamove jabučice. U odraslih osoba teži 15 do 30 grama i obično je teža kod žena (1). Na vodoravnom presjeku je oblika potkove, a u konkavnom dijelu straga leži dušnik (2). Sastoji se od dva režnja, lijevi i desni (lat. *lobus sinister et dexter*) koje spaja tanko središnje suženje koje se naziva istmus (3). Istmus se nalazi u razini 3. i 4. hrskavice dušnika. Oko 50% ljudi ima dodatan tračak vezivnog tkiva - piramidni režanj (lat. *lobus pyramidalis*) koji seže prema jezičnoj kosti (1,2). Gledano sprijeda, žlijezda ima oblik slova H ili štita po čemu je i dobila ime. Stražnja strana štitne žlijezde medijalno dodiruje jednjak i povratni laringealni živac, a lateralno je u dodiru sa žilno-živčanim snopom vrata i sternokleidomastoidnim mišićem (2).

Štitnjača je obavijena fibroznom ovojnicom (lat. *capsula fibrosa*) koja u dubinu žlijezde otpušta vezivne pregrade koje ju dijele na manje režnjiće. Neki od vezivnih snopova pričvršćuju ju za prednju stranu dušnika, krikoidnu i tiroidnu hrskavicu. Na stražnjoj strani štitnjače obično su smještene 4 doštitne žlijezde (3).

### 1.1.3. Krvožilni sustav štitne žlijezde

Štitna žlijezda izuzetno je dobro vaskularizirana te uz nadbubrežnu žlijedu ima najoblniju krvnu opskrbu na gram tkiva (1). Opskrbljuju je gornja i donja tiroidna arterija (lat. *a. thyroidea superior et inferior*) (2). Smještene su između vanjske i unutarnje vezivne ovojnice gdje se obilno granaju i anastomoziraju te vezivnim tračcima prodiru u tkivo. U oko 1-4% ljudi postoji akcesorna mala štitna arterija (lat. *a. thyroidea ima*) koja se odvaja od okolnih arterija, a najčešće je ogranak karotidne arterije ili brahiocefaličnog trunkusa te ulazi u donji pol istmusa (1,2). Unutar vezivnih pregrada nalaze se brojne fenestrirane kapilare, a broj i gustoća fenestri pod izravnim je utjecajem TSH (3). Iz kapilarne mreže polaze vene koje vezivnim tračcima stižu na površinu gdje tvore vensku mrežu (2). Gornje i donje štitne vene (lat. *vv. thyroideae superiores et inferiores*) odvođe krv iz gornjeg i srednjeg dijela žlijezde te se ulijevaju u jugulnu venu, a donje štitne vene (lat. *vv. thyroideae inferiores*) odvođe krv s donjeg pola i ulijevaju se u lijevu brahiocefaličnu venu (2).

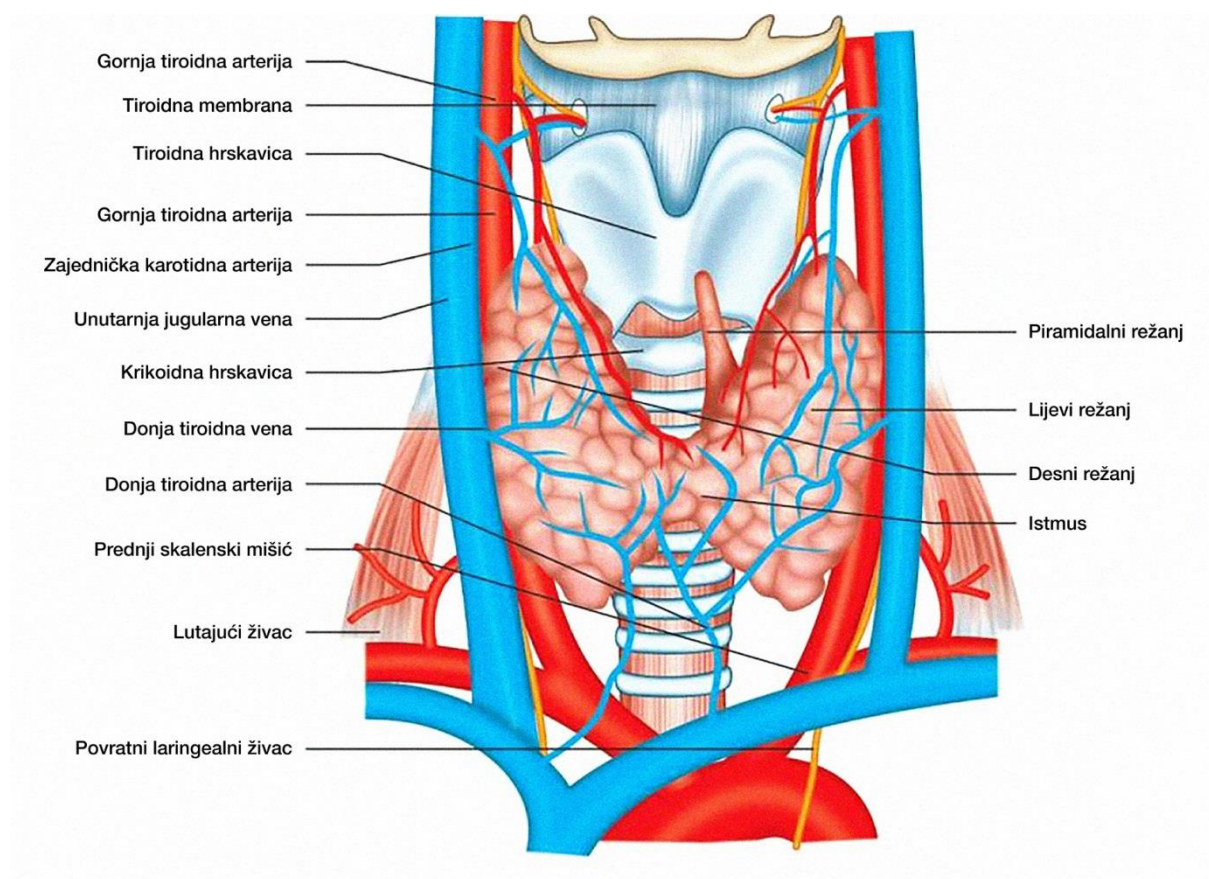
### 1.1.4. Limfni sustav štitne žlijezde

Štitna žlijezda ima bogatu limfnu mrežu koja se širi u više smjerova. Hollinsheadova shema drenaže dijeli ju u 4 smjera: medijalnu gornju, medijalnu donju, lateralnu i stražnju drenažu. Medijalna gornja drenaža drenira gornji dio istmusa i medijalnu stranu gornjeg dijela reznjeva te se slijeva u diagastrične i dijelom u prelaringealne (Delfijeve) limfne čvorove. Medijalna donja drenaža kupi limfu donjeg dijela istmusa i donjih medijalnih dijelova reznjeva te završava u pretrahealnim i brahiocefaličnim limfnim čvorovima. Lateralne strane reznjeva dreniraju se u limfne čvorove oko unutarnje jugularne arterije. Limfa stražnjeg dijela drenira se u limfne čvorove oko rekurentnog laringealnog živca i retrofaringealne limfne čvorove (1).

Pojednostavljeno, limfa štitne žlijezde drenira se u periglandularne, prelaringealne, pretrahealne i paratrahealne limfne čvorove te završava u medijastinalnim limfnim čvorovima (1).

### 1.1.5. Inervacija štitne žlijezde

Štitnu žlijezdu inervira autonomni živčani sustav postganglijskim vlaknima koji dolaze iz gornjeg, srednjeg i donjeg ganglija simpatičkog lanca. Parasimpatička inervacija dolazi putem srčanih i laringealnih ogranaka vagalnog živca. Vlakna djeluju izravno na krvne žile te putem njih posredno na tkivo žlijezde (2).



**Slika 1.** Anatomija štitne žlijezde.

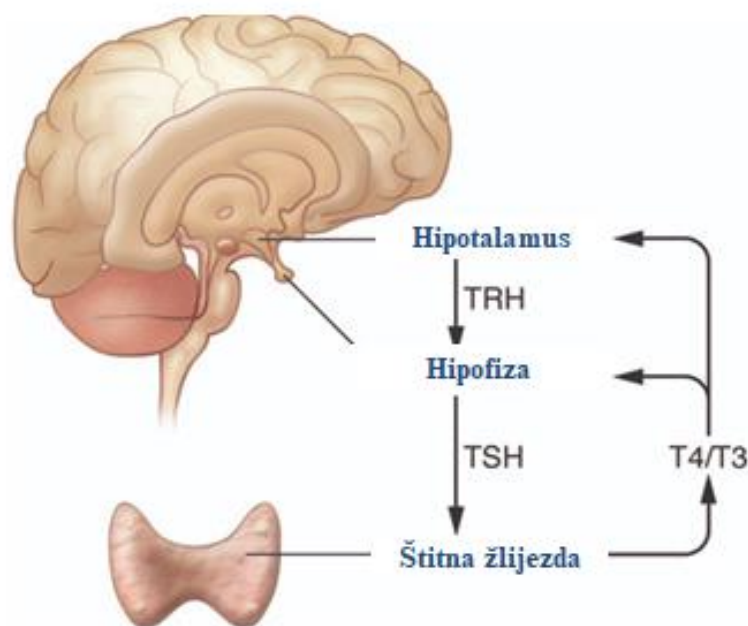
Preuzeto i prilagođeno prema: Baig MQ. Practical radiotherapy and chemotherapy planning. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2017. str.450.

## 1.2. Fiziologija štitne žlijezde

### 1.2.1. Os hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda

Proizvodnja hormona štitne žlijezde regulirana je negativnom povratnom spregom na razini osi hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda. Neuronima paraventricularnih jezgara hipotalamusa zamjećuju cirkulirajuće razine hormona štitne žlijezde - tiroksina (T4) i trijodtironina (T3). Hormoni štitnjače vežu se za izoformu receptora hormona štitnjače  $\beta$  2 (TR $\beta$  2) na paraventricularnim jezgrama i induciraju ekspresiju gena za proizvodnju tireotropin oslobađajućeg hormona (engl. *thyrotropin-releasing hormone*, TRH). Kada su razine cirkulirajućih hormona visoke, ekspresija gena za TRH je niska i obrnuto (2). TRH oslobođen iz paraventricularnih jezgara hipotalamično-hipofiznim krvnim žilama prenosi se do adenohipofize. Vežanjem na receptore za TRH, unutar stanice se aktiviraju G-proteini, koji posljedično aktiviraju adenilil ciklazu koja povećava razinu cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) te potiče oslobađanje TSH. Osim TRH, na lučenje TSH djeluju leptin, somatostatin i dopamin, a smatra se da i simpatikus ima ulogu u sekreciji (5).

TSH se tada veže na receptore za TSH na folikularnim stanicama štitne žlijezde. Vežanjem za receptor pokreće se unutarstanična kaskada i aktivira adenilil ciklaza čime se povećava količina cAMP-a u stanici. Drugi glasnik u ovom procesu je cAMP koji aktivira fosforilaze te posljedično uzrokuje mnogostrukih fosforilacija u stanici što povećava lučenje hormona i potiče rast žljezdanog tkiva (6). Štitnjača izlučuje dva važna hormona T4 i T3. T4 čini preko 80% sintetiziranih hormona, ali se u perifernim tkivima koja su dobro prokrvljena kao što su jetra i bubrezi dejodinacijom većinom konvertira u 4 puta aktivniji T3 (6,7,8). Ova složena povratna sprega održava koncentraciju hormona u krvotoku gotovo stalnom (6).



**Slika 2.** Osovina hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda.

Preuzeto i prilagođeno prema: Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action  
 J Clin Invest. 2012;122:3035-43.

### 1.2.2. Sinteza i lučenje hormona štitne žlijezde

Prvi korak u sintezi hormona štitnjače jest unos joda. Ljudski organizam ovisan je o unosu joda putem hrane kao što su mlijeko, riba, jaja, a može biti i dodan u pojedine namirnice kao što su brašno ili sol. Preporučeni unos iznosi 150 mikrograma dnevno (2). Jod se apsorbira u krvotok u obliku jodidnog iona ( $I^-$ ) u proksimalnom dijelu probavnoga sustava. U štitnu žlijezdu ulazi aktivnim transportom kroz bazolateralnu membranu pomoću simportera natrija/jodida (engl. *sodium/iodide symporter*, NIS). NIS prenosi dva iona natrija i jedan joda. Energiju potrebnu za prijenos osigurava gradijent natrija koji generira natrij-kalij crpka (6). Aktivnost natrij-jod simportera i unos joda regulira TSH i koncentracija iona joda. Ovaj proces se naziva hvatanje jodida. Preko 90% joda u tijelu sadržano je u štitnoj žlijezdi. NIS može koncentrirati ione joda tako da koncentracija bude preko 30 puta veća nego u plazmi. Kada jod uđe u folikularnu stanicu štitne žlijezde, elektrokemijskim gradijentom

putuje do apikalnog dijela stanice. Prenosi se kroz apikalnu membranu nedovoljno objašnjenim mehanizmom, ali smatra se da ulogu ima transmembranski protein pendrin (2,6).

Osim joda, za sintezu hormona štitnjače potrebna je bjelančevina tireoglobulin (Tg). Sintetiziraju je folikularne stanice i jedna je od najvećih bjelančevina u ljudskom tijelu molekularne mase 660 kDa (2). Sinteza Tg odvija se u endoplazmatskom retikulumu, a reguliraju je TSH i transkripcijski faktor štitnjače 1 i 2 (engl. *thyroid transcription factor*, TTF). Zatim se molekule Tg u Golgijevom aparatu uklapaju u mjehuriće i procesom egzocitoze kroz apikalnu membranu folikularne stanice izlučuju u koloid (10).

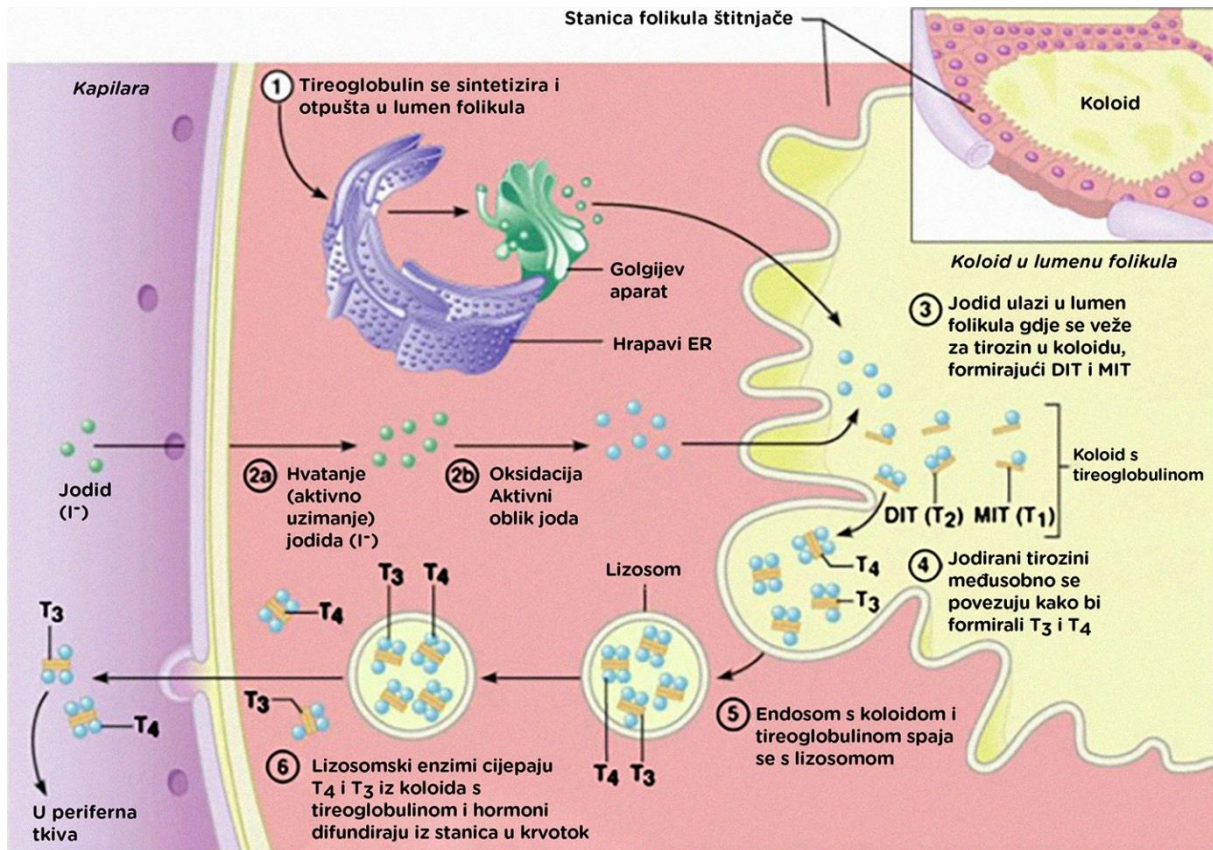
Glavni supstrat za sintezu hormona uz jod su molekule tirozina kojih ima oko 140 u svakoj molekuli Tg. Kako bi se jod mogao vezati s tirozinom, jodidni ion mora biti u nekom od oksidiranih oblika -  $I_3^-$  ili  $I_0$ , što omogućuje enzim peroksidaza vezan za apikalnu membranu stanice (6). Proces vezanja jodida za aminokiselinu tirozin vezanu za molekulu Tg naziva se organifikacija. Enzim peroksidaza ubrzava ovaj prirodno veoma spor proces. Jodiranjem tirozinskih ostataka formiraju se monojodtirozin (MIT) i dijodtirozin (DIT) još uvijek vezani za molekulu Tg. Od oko 140 tirozinskih ostataka samo maleni udio se može jodirati (6).

Nakon formiranja MIT-a i DIT-a događa se uparivanje. Dvije molekule DIT formiraju T4 odnosno tetrajodtironin, a po jedna molekula DIT i MIT formiraju T3. Nakon uparivanja, molekule T3 i T4 su i dalje vezane za Tg. Hormoni štitne žlijezde se u takvom obliku pohranjuju u folikulima. Tijelo tako ima rezervu hormona dovoljnu za 2 do 3 mjeseca (6).

Kada folikularnu stanicu stimulira TSH, Tg se procesom mikropinocitoze unosi u tireocite (1). Nakon ulaska u stanicu, lizosomi se vežu sa pinocitotskim mjehurićima. Brojne proteaze iz lizosoma razgrađuju molekule Tg. S molekula se otpuštaju T3, T4, MIT i DIT. MIT i DIT se ne mogu upariti kako bi formirali T3 ili T4, već se dejodiraju u ione joda i tirozin koji se ponovo koriste za sintezu Tg i jodifikaciju. T3 i T4 se kroz bazalni dio stanice otpuštaju u krvotok. Prije se smatralo da u krvotok ulaze procesom pasivne difuzije, ali najnovija saznanja govore u prilog postojanju transportera na staničnoj membrani (1).



Uobičajeno, 90% otpuštenih hormona čini T4, a samo 10% T3. Većinom cirkuliraju vezani za serumske proteine, ali 0,3% T3 i 0,03% T4 cirkuliraju u slobodnoj formi. Serumski proteini za koje su vezani su: globulin koji veže tiroksin (engl. *thyroid binding globulin*, TBG), transtiretin (TTR), prealbumin koji veže tiroksin i albumin. Najviši afinitet za vezanje ima TBG (1,6).



**Slika 3.** Sinteza hormona štitnjače.

Preuzeto i prilagođeno prema Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, de León EL. Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology for surgeons. *Int J of Otolaryngol and Head & Neck Surg.*2018;07:160-88.

### 1.2.3. Ulazak hormona u stanicu i mehanizam njihovog djelovanja

Kako bi se vezao za receptor hormona štitnjače, T4 se mora u perifernim tkivima konvertirati u aktivniju formu T3 pomoću enzima dejodinaze 1 i 2. Dejodinaza 3 pretvara T4 u inaktivnu formu - reverzni trijodtironin (rT3). Zbog hidrofobnosti hormona štitne žlijezde, smatralo se kako u stanicu ulaze procesom difuzije, međutim, nove spoznaje ukazuju na postojanje transportera za hormone. Na X kromosomu identificiran je gen za specifičan transportni protein monokarboksilatni transporter 8 (MCT8), a deficit toga gena u ljudi uzrokuje neurološke bolesti (11).

Glavno mjesto djelovanja hormona jest jezgra stanice, a receptori se nalaze neposredno u blizini lanaca DNA ili su za njih vezani. Receptori za hormone štitnjače (engl. *thyroid hormone receptors*, TR) ponašaju se kao transkripcijski čimbenici koji aktiviraju mnogobrojne gene (11). Kada za njih nisu vezani hormoni, stvaraju heterodimere s receptorom za retinoid X (engl. *retinoid X receptor*, RXR) na regulacijske elemente hormona štitnjače (engl. *thyroid hormone response elements*, TRE) na DNA. Ovo vezivanje aktivira korepresore i njihove deacetilaze i zaustavlja ekspresiju gena (11).

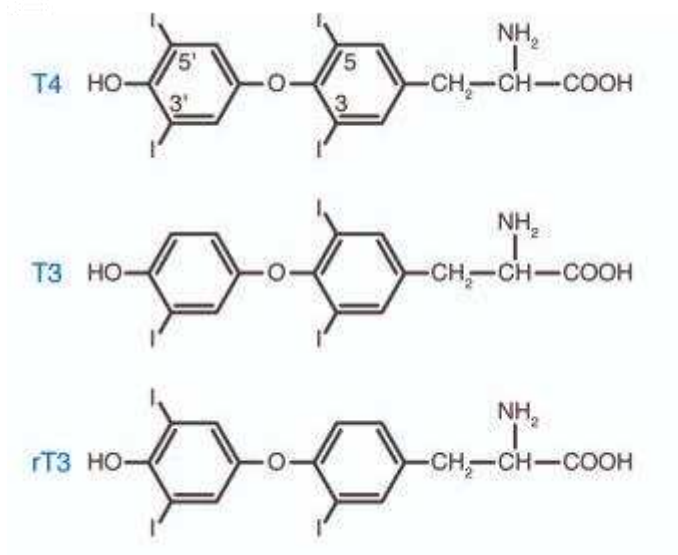
Kada se T3 veže za domenu receptora koja veže ligand (engl. *ligand-binding domain*, LBD), događaju se konformacijske promjene, otpuštaju se korepresori i vežu koaktivatori gena. Ova promjena dovodi do aktivacije polimeraze III i početka transkripcije gena. Dolazi do stvaranja velikih količina glasničke RNA (engl. *messenger RNA*, mRNA), zatim translacije na ribosomima i nastanka brojnih bjelančevina enzimatiskog i drugih vrsta djelovanja (7,11).

Osim djelovanja putem receptora, hormoni štitne žlijezde djeluju i neovisno o njima što se naziva negenomskim učincima. Smatra se da su mjesta djelovanja ionski kanali i enzimi u citoplazmi, mitohondrijima, staničnoj membrani i drugim staničnim organelima (12).

Postoje dvije izoforme receptora za hormone štitnjače (engl. *thyroid hormone receptor*, TR), TR $\alpha$  (izoforma receptora hormona štitnjače  $\alpha$ ) i TR $\beta$ . TR $\alpha$  kodira gen na 17., a TR $\beta$  na 3. kromosomu (11). Iako imaju sličnu strukturu, razlikuju se u amino i karboksi krajevima, a razlika na amino kraju odgovorna je za povećanu potentnost  $\alpha$  receptora (13). Alternativnim prekrajanjem nastaje nekoliko izoformi receptora čija je distribucija različita u tkivima. TR $\alpha$  ima 3 izoforme; TR $\alpha$ 2 i TR $\alpha$ 3 ne vežu T3, a TR $\alpha$ 1 veže i nalazi se u skeletnom mišiću, srčanom mišiću i mozgu. Alternativnim prekrajanjem TR $\beta$  nastaju tri produkta; TR $\beta$ 1 koji je eksprimiran na brojnim tkivima, TR $\beta$ 2 receptor koji se nalazi u unutarnjem uhu, oku i



mozgu i TR $\beta$ 3 koji se nalazi u bubrežima, jetri i plućima i smatra se odgovornim za metaboličke učinke hormona štitne žlijezde (11).



**Slika 4.** Struktura hormona.

Preuzeto i prilagođeno prema Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest. 2012;122:3035-43.

#### 1.2.4. Djelovanje hormona štitne žlijezde

Gotovo da ne postoje tkiva u tijelu koja nisu podložna djelovanju hormona štitne žlijezde. Hormoni su nužni za pravilan rast, razvoj i vitalne metaboličke procese (8).

Hormoni štitne žlijezde igraju važnu ulogu u potrošnji energije. Kako je bazalni metabolizam najveći potrošač energije, njegovo usporenje dovodi do porasta tjelesne mase i razvoja pretilosti. Hormoni pojačavaju bazalni metabolizam povećavajući staničnu metaboličku aktivnost povećanjem broja i aktivnosti mitohondrija, a time i sinteze ATP-a, aktivnog prijenosa kroz stanične membrane te održavanjem gradijenata natrija, kalija i kalcija (7). Nužni su za održavanje tjelesne temperature i proizvodnju topline (8).

Metabolizam masti pod velikim je utjecajem hormona štitne žlijezde. U perifernom masnom tkivu uzrokuju mobilizaciju lipida čime se povećava količina slobodnih masnih

kiselina u plazmi i utilizacija u stanicama. Koncentracija triglicerida i kolesterola u plazmi obrnuto je proporcionalna razini hormona (5).

Na metabolizam ugljikohidrata djeluju na brojne načine; pospješuju apsorpciju u gastrointestinalnom sustavu, povećavaju ulazak glukoze u stanicu, glikolizu i glukoneogenezu i lučenje inzulina u gušterači (7).

Na kardiovaskularni sustav hormoni djeluju pozitivno inotropno i kronotropno te povećavaju srčanu frekvenciju, udarni volumen i srčani minutni volumen povećanjem unutarstanične koncentracije iona kalcija. U perifernoj vaskulaturi smanjuju otpor protoku krvi (8).

U središnjem živčanom sustavu pojačavaju odgovor na vanjske podražaje i stanje budnosti. Manjak uzrokuje usporenost misaonih procesa, a višak nervozu i anksioznost. Na periferni živčani sustav djeluju pojačanjem tetivnih refleksa, tonusa i motiliteta probavnog sustava (8).

Za normalne spolne funkcije također je potreban optimalan status hormona štitnjače. U žena su potrebni za ovulaciju, a manjak može uzrokovati polimenoreju i metroragiju, ali i oligomenoreju ili amenoreju. U muškaraca su važni za spermatogenezu; manjak može uzrokovati smanjen libido, a suvišak impotenciju (7,8).

U skeletnom sustavu hormoni su izrazito važni za razvoj kosti i održavanje koštane mase. Nužni su za pravilnu enhondralnu osifikaciju, rast u visinu, cijeljenje prijeloma i održavanje primjerene gustoće kostiju. U djece s hipertireozom primjećeno je preuranjeno zatvaranje lubanjskih šavova i ploča rasta dugih kostiju, a u djece s hipotireozom usporen rast i mineralizacija kosti (14).

### 1.3. Patofiziologija i dijagnoza bolesti štitne žlijezde

#### 1.3.1. Hipotireoza

Hipotireoza je stanje usporenog metabolizma koje nastaje zbog manjka hormona štitne žlijezde, T4 i T3. Češća je kod žena nego kod muškaraca. Simptomi hipotireoze su: umor, pospanost, mišićna slabost, smanjena srčana frekvencija i srčani udarni volumen, opstipacija, porast tjelesne mase, usporenost misaonih procesa, ljuštenje i suhoća kože, edemi, nepodnošenje hladnoće, usporeni refleksi, gubitak kose i opstipacija (15).

Najčešći uzrok hipotireoze je primarna hipotireoza odnosno bolest same žlijezde. Rijetko uzrok može biti bolest hipofize ili hipotalamusa što se naziva sekundarna hipotireoza.

Najčešći uzrok primarne hipotireoze jest Hashimotova bolest, kronična autoimuna bolest štitnjače. Tkivo štitnjače uništavaju limfociti i protutijela te se stanice žlijezde zamjenjuju vezivnim tkivom što rezultira smanjenom produkcijom hormona. Ostali uzroci su: terapija radioaktivnim jodom, kirurško uklanjanje žlijezde, manjak joda (rijedak u razvijenim zemljama), lijekovi koji smanjuju sintezu hormona i upalne bolesti štitnjače (15).

Dijagnoza primarne hipotireoze postavlja se mjerenjem koncentracije TSH, slobodnog T3 (engl. *free triiodthyronine*, fT3) i slobodnog T4 (engl. *free thyroxine*, fT4) u serumu. Nalaz visokih razina TSH, a niskih razina slobodnih frakcija hormona upućuje na primarnu hipotireozu, dok je u sekundarnoj uz niske razine hormona i koncentracija TSH u serumu snižena ili normalna. Liječenje se provodi nadomještanjem hormona (15).

#### 1.3.2. Hipertireoza

Hipertireoza je stanje ubrzanog metabolizma koje nastaje zbog povećane produkcije tiroksina i trijodtironina. Hipertireoza se očituje pojačanjem uobičajenog djelovanja hormona stoga su simptomi: pretjerano znojenje, pojačana razdražljivost, nervoza, gubitak tjelesne mase uz pojačan apetit, nesаница, proljevi, tahikardija i palpitacije, nepodnošenje vrućine te ponekad egzoftalmus i gušavost (15). Najčešći uzrok hipertireoze jest Gravesova (Basedowljeva) bolest, autoimuna bolest u kojoj dolazi do stvaranja protutijela na TSH receptor što rezultira pojačanom sintezom hormona. Ostali rijedi uzroci su: solitarni adenom,

multinodozna struma, lijekovima uzrokovana hipertireoza, tireoiditisi i veoma rijetko, tumor hipofize koji luči TSH (15).

Dijagnoza se postavlja mjerenjem koncentracije hormona u serumu, a nalazi su suprotni nego u hipotireozu, nizak TSH (osim u slučaju tumora hipofize) i visoke razine fT3 i fT4. Liječenje se provodi lijekovima koji smanjuju sintezu ili otpuštanje hormona, uklanjanjem dijela ili cijele štitnjače ili primjenom radioaktivnog joda (15).

### 1.3.3. Tumori štitne žlijezde

Tumori štitne žlijezde dijele se na benigne i maligne. Nekoliko kliničkih kriterija upućuje na mogući malignitet. Maligni tumori obično ne nakupljaju radioaktivni jod (hladni čvorovi), češći su nakon izlaganja zračenju, češći su kod muškaraca, jako mladih ili jako starih osoba i najčešće su solitarni. Kako bi se procijenila malignost čvora u štitnoj žlijezdi radi se biopsija ili kirurška resekcija te potom citološki ili patohistološki nalaz (16).

Adenomi su benigni tumori nastali od folikularnih stanica, obično su solitarni. Većina adenoma ne proizvodi hormone štitne žlijezde, a oni koji proizvode često uzrokuju tireotoksikozu i nazivaju se toksični adenomi. Toksični adenomi često imaju mutaciju gena za receptor za TSH, dok nefunkcionalni adenomi mogu imati mutaciju u onkogenu *ras* ili drugim onkogenima. Obično su dobro ograničeni, okruženi kapsulom. Prezentiraju se bezbolnim čvorom, tireotoksikozom ili poteškoćama s gutanjem. Dijagnoza se postavlja biopsijom pod kontrolom ultrazvuka, a kirurški se uklanjaju kako bi se otklonila sumnja na malignitet. Adenomi ne metastaziraju i nema povrata bolesti te je prognoza odlična (16).

Karcinomi štitne žlijezde su u porastu zbog poboljšane dijagnostike bolesti štitnjače uporabom ultrazvuka. U djetinjstvu i starosti je podjednaka distribucija među spolovima dok su u ranoj i srednjoj odrasloj dobi učestaliji u žena. Većina karcinoma štitne žlijezde nastaje iz epitelnih folikularnih stanica, samo medularni nastaje od parafolikularnih i uglavnom su dobro diferencirani. Papilarni karcinom čini više od 85% svih karcinoma štitnjače, slijedi folikularni s 5-15%, anaplastični manje od 5% slučajeva, a medularni oko 5% slučajeva. Karcinomi koji nastaju iz folikularnih stanica često imaju mutacije u RAS i PI-3K/AK5 signalnim putevima, a medularni karcinom povezujemo s mutacijama protoonkogena *ret*. Od

okolišnih čimbenika rizika za nastanak karcinoma štitnjače, najistaknutije je izlaganje ionizirajućem zračenju, posebice u ranom djetinjstvu (16).

Papilarni karcinom je najučestaliji karcinom štitne žlijezde i većinom je povezan s izlaganjem zračenju u dječjoj dobi. Može biti solitarni ili rijetko mogu postojati multiple lezije. Pojedini su dobro ograničeni, dok dio infiltrira okolni parenhim i pruža prstolike izdanke u okolno tkivo. Rijetko metastazira hematogeno, a često limfom u vratne limfne čvorove. Većinom se prezentiraju kao bezbolne mase u vratu, bilo u štitnoj žlijezdi ili metastaze u vratnim limfnim čvorovima. Dijagnoza se postavlja biopsijom, citološkim i patohistološkim nalazom. Liječenje je kirurško i radioaktivnim jodom, a prognoza je izvrsna s desetogodišnjim preživljenjem preko 95% (16).

Folikularni karcinom je drugi po učestalosti od karcinoma štitne žlijezde (čini 5-15%). Češći je u žena, najčešće u dobi od 40 do 60 godina. Rizikni čimbenik je nedostatak joda u prehrani. Najčešće se manifestiraju kao bezbolni, solitarni čvorovi. Za razliku od papilarnog karcinoma, metastaze folikularnoga su većinom hematogene u pluća, jetra i kosti. Liječi se kirurški i radioaktivnim jodom i preživljenje je preko 90% (16).

Analplastični karcinom štitnjače čini manje od 5% tumora štitne žlijezde. Jedan je od najsmrtonosnijih tumora općenito te je stopa mortaliteta gotovo 100%. Obično se pojavljuje u starijih osoba (preko 65 godina) za razliku od papilarnog i folikularnog. Većinom nastaje *de novo*, ali može nastati i malignom alternacijom bolje diferenciranih tumora štitne žlijezde. Karakterizira ih brz rast i invazija okolnih organa (16).

Medularni karcinom nastaje iz parafolikularnih ili C stanica štitne žlijezde. Kako te stanice luče kalcitonin, njegovo mjerenje je važno za dijagnozu i praćenje pacijenata. Oko 70% medularnih karcinoma nastaje sporadično, a ostatak je nasljedan u sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije tipa 2 (MEN 2). Većina medularnih karcinoma ima mutaciju u protoonkogenu *ret* za receptor s tirozin kinaznom aktivnošću. Medularni karcinomi koji nastaju sporadično javljaju se u osoba starih oko 50-60 godina, a oni povezanim s MEN 2A i MEN 2B sindromima često zahvaćaju mlađe osobe i djecu. Sporadični slučajevi obično se očituju kao solitarni čvor, a u osoba s medularnim karcinomom u sklopu MEN sindroma česta je multicentričnost. Tumori se očituju kao bezbolni čvor, a zbog pritiska na okolne strukture mogu uzrokovati promuklost ili otežano gutanje. Liječenje je kirurško odstranjenje štitnjače i limfnih čvorova vrata. Kod ove vrste karcinoma terapija radioaktivnim jodom nema učinka. Djeci s MEN sindromom preventivno se uklanja štitna žlijezda kako bi se spriječio nastanak

karcinoma u budućnosti. Za praćenje tijeka bolesti i učinka liječenja važna je razina kalcitonina, a ukupno preživljenje iznosi oko 60% (16).

#### **1.4. Vanjski čimbenici koji utječu na funkciju štitne žlijezde**

Brojne egzogene i endogene tvari imaju veliki utjecaj na funkciju štitne žlijezde (17). Endokrini disruptori i oklišni čimbenici narušavaju ravnotežu hormona koji čine os hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda (18). Zračenje, jod, selenij, pušenje, virusne infekcije i brojni drugi vanjski čimbenici, potiču nastanak bolesti štitnjače (19).

##### **1.4.1. Temperatura okoliša**

Promjene temperature mijenjaju lučenje TSH, a time i razine hormona štitne žlijezde. Smatra se da te promjene nastaju na razini hipotalamusa i hipofize, a periferno se mijenja razgradnja hormona i lučenje probavnim sustavom (17). U djece koja su bila u jatrogenoj hipotermiji uočen je porast serumske razine TSH dok u odraslih nije bilo porasta ili je bio minimalan. Nekoliko studija pokazalo je porast razine T3 i T4 tijekom zimskih mjeseci. Ovi učinci vjerojatno nastaju zbog povećane potrebe tkiva za hormonima štitne žlijezde. Suprotno tome, viša temperatura okoliša smanjuje razine hormona u plazmi tako da je uočen pad razine T3 u febrilnih osoba i osoba izloženih vrućini (17).

##### **1.4.2. Utjecaj nadmorske visine**

Naglo povišenje nadmorske visine u ljudi uzrokuje porast serumskih razina T3, T4 i fT4, a razina fT3 ostaje normalna. Kod ljudi prilagođenih na visoke nadmorske visine, razine T4 su bile normalne, a fT3 i fT4 povišene (17).

### **1.4.3. Utjecaj prehrane**

U osoba koje poste ili gladuju prva dva dana uočen je veliki pad ukupne razine trijodtironina koji nastaje zbog smanjene pretvorbe tiroksina i ubrzane razgradnje. Pad serumske razine T3 praćen je porastom razine neaktivnog oblika rT3 (17). Gladovanje nema velik utjecaj na razinu T4. Istraživanja su pokazala da konzumacija masti umjesto ugljikohidrata ima jednak utjecaj kao i gladovanje - povećano stvaranje rT3, dok konzumacija ugljikohidrata smanjuje pretvorbu u neaktivni oblik rT3. Proteini povećavaju razinu T3, ali smatra se da je to zbog glukoneogeneze u jetri. Koncentracija TSH u plazmi se ne mijenja, ali odgovor na TRH i noćni porast su oslabljeni što je neočekivano s obzirom da bi snižene koncentracije fT3 negativnom povratnom spregom trebale povisiti razinu TSH. Metaboličke i hormonske promjene u gladovanju, kao što je porast serumske razine kortizola i pad adrenergičke stimulacije mogu biti odgovorne za pad serumskih koncentracija T3 (17). U osoba koje su se kratkotrajno pridržavale prehrane s niskim glikemijskim indeksom (malen unos ugljikohidrata, viši udio masti u prehrani) uočen je pad serumskih razina TSH i T3 dok nije bilo razlike u koncentracijama T4 i rT3. Ketogena dijeta koja se smatra dijetom niskog glikemijskog indeksa (60% unosa čine masti, 25% proteini i 15% ugljikohidrati) te uz to izaziva metaboličku acidozu smanjuje razinu T3, povisuje razinu T4, a ne mijenja koncentraciju TSH pa se smatra da svoj učinak na smanjenje tjelesne mase ostvaruje nekim drugim mehanizmom kao što je povećanje unutarstanične razine T3, povećanje afiniteta receptora ili djelovanjem na korepresore (20).

Prejedaње ima suprotan učinak, porast serumskih koncentracija T3 zbog povećane pretvorbe T4 u T3, pogotovo kada je suvišak kalorija unesen u obliku ugljikohidrata (17).

### **1.4.4. Utjecaj minerala**

Jod je ključan za optimalnu funkciju štitne žlijezde. Suplementacija joda u prehrani znatno je smanjila učestalost bolesti štitnjače povezanih s deficijencijom joda kao što su gušavost i kretinizam (19). Povećan unos joda rezultira smanjenom proizvodnjom i otpuštanjem hormona štitne žlijezde što se naziva Wolf-Chakoffov efekt (21). Nakon 5-7 dana u zdrave osobe ovaj učinak prestaje (fenomen bijega ili adaptacije) zato što smanjeno otpuštanje hormona uzrokuje pad serumskih koncentracija T3 i T4 što negativnom povratnom spregom povećava razinu TSH, a povećana koncentracija TSH suprotstavlja se učinku joda. U

osoba s poremećajima štitne žlijezde zaostaje hipotireoza. U osoba s multinodoznom strumom i područjima autonomnog lučenja hormona u odgovoru na povećan unos joda može se povećati produkcija i otpuštanje hormona što se naziva Jod-Basedowljim efektom (21). Jod smanjuje osjetljivost žlijezde na TSH, količinu mRNA za tireoidnu peroksidazu i za natrij-jod simporter i proliferaciju tireocita (17).

Povećane količine kalcija u prehrani mogu uzrokovati gušavost. Fluor ima blagi antitireoidni učinak vjerojatno utjecajem na transport joda te tim mehanizmom prevelika količina joda može uzrokovati gušavost. Kobalt nepoznatim mehanizmom zaustavlja vezanje joda u štitnjači. Selenij kao sastojak glutation peroksidaze i superoksid dismutaze važan je za zaštitu od oksidativnog stresa stoga manjak istoga može uzrokovati oksidativno oštećenje štitne žlijezde i pad periferne razine hormona (17). Litij koji se koristi u liječenju manično-depresivnih psihoza povećava masu štitnjače, otpuštanje joda i razgradnju T4 (17).

#### **1.4.5. Utjecaj fizičkog i emocionalnog stresa**

Povećane razine kortizola u stresu smanjuju otpuštanje TSH i proizvodnju T3. Nakon operacijskih zahvata gladovanje i povišene razine glukokortikoida uzrokuju promjene u funkciji štitnjače (17).

#### **1.4.6. Utjecaj zračenja**

Zračenje je jedan od najbolje opisanih vanjskih čimbenika koji utječu na funkciju štitne žlijezde. Učinci su: hipofunkcija žlijezde sa smanjenim razinama hormona, autoimune bolesti, nastanak čvorova i karcinoma (osobito papilarnog). U osoba koje su bile izložene zračenju u liječenju Hodgkinova limfoma primjećen je porast učestalosti autoimunih bolesti i razine protutijela na proteine štitnjače (21).



#### **1.4.7. Utjecaj okolišnih toksina**

Brojne kemikalije u okolišu vjerojatno povećavaju učestalost autoimunih bolesti, no potrebne su nove studije kako bi se dokazala povezanost s bolestima štitne žlijezde (21). Toksini ometaju proizvodnju, metabolizam i djelovanje hormona djelujući na osovinu hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda. Neke kemikalije kao što su poliklorirani bifenoli mogu imati agonističko djelovanje s hormonima. Proteini soje povezuju se sa smanjenom apsorpcijom T4 i povećanom incidencijom autoimunih bolesti. Perklorati inhibiraju unos joda, a nalazimo ih svuda u okolišu (hrani, vodi, a dokazani su i u majčinom mlijeku). Poliaromatski ugljikovodici mogu uzrokovati gušavost i autoimune bolesti (21).

Pušenje i kemikalije iz dima, kao i prestanak pušenja povezuju se s autoimunim bolestima štitnjače. Porast tjelesne mase nakon prestanka pušenja može biti uzrokovan hipotireozom. Cijanid iz dima cigareta metabolizira se u tiocijanat koji smanjuje koncentraciju joda u štitnjači (21).

#### **1.4.8. Utjecaj lijekova**

Velik broj lijekova interferira s funkcijom štitne žlijezde, primjerice lijekovi utječu na transport, metabolizam, djelovanje i ekskreciju hormona. Učinci pojedinih lijekova nisu poznati ili imaju više mehanizama djelovanja (17).

Neki hormoni i lijekovi interferiraju s transportom hormona, primjerice estrogeni, heroin, metadon i fluorouracil povećavaju razinu TBG-a, dok je androgeni, glukokortikoidi i anabolički steroidi smanjuju. Salicilati, furosemid, heparin i sulfonilureje ometaju vezanje hormona za TBG i TTR. Učinak povećanog vezanja je povećanje razine ukupnog T4 (TT4), a smanjenog obrnuto međutim to nema velikog utjecaja na koncentraciju aktivnih, slobodnih frakcija (17).

Neki lijekovi u širokoj uporabi kao što su glukokortikoidi, propranolol i amiodaron inhibiraju perifernu konverziju T4 u T3 što uzrokuje pad razine T3 i povećanje neaktivne frakcije rT3 (17).

Antikonvulzivi difenilhidantoin, karbamazepin i fenobarbital, antituberkulotik rifampicin i neki drugi lijekovi povećavaju razgradnju i fekalnu ekskreciju hormona (17).

Jod, litij, metoklopramid, domperidon, haloperidol, cimetidin, spironolakton i amfetamini povećavaju serumsku razinu TSH ili odgovor na TRH, a hormoni štitnjače (u supstitucijskoj terapiji, dopamin, L-dopa, serotoniniski agonisti, glukokortikoidi, somatostatin, hormon rasta i drugi) je smanjuju. Pojedini lijekovi blokiraju periferne učinke hormona štitnjače dok drugi oponašaju njihove učinke. Neki lijekovi kao što su biotin i heparin mogu davati lažne rezultate laboratorijskih testova fT4, fT3 TSH, primjerice fT4 i fT3 će biti lažno povišeni, a tireoglobulin i TSH lažno sniženi.

Antiaritmik amiodaron zbog visokog udjela joda može izazvati hipertireozu koja se naziva „tip 1 amiodaronom izazvana tireotoksikoza“ u osoba s prijašnjim poremećajima funkcije štitne žlijezde, dok „tip 2 amiodaronom izazvana tireotoksikoza“ nastaje u osoba s prethodno zdravom štitnom žlijezdom zbog citotoksičnog učinka. Također može uzrokovati amiodaronom izazvanu hipotireozu obično u područjima siromašnim jodom (18).

#### **1.4.9. Utjecaj virusa**

Pojedini virusi koji aktiviraju urođeni i stečeni imunitet povezani su s Hashimotovim tireoiditisom (Epstein-Barr virus, HTLV-1, herpes simplex virus, mumps, rubella) (18). Hepatitis B i parvovirus B19 mogu uzrokovati autoimune bolesti štitnjače, a HIV se povezuje s gotovo svim bolestima štitne žlijezde (18).

## 1.5. Mediteranska prehrana

Mediteranska prehrana jedan je od najzdravijih i najistraženijih načina prehrane danas. Tradicionalna je prehrana zemalja mediteranskog bazena kao što su Hrvatska, Grčka, Španjolska, a posebice Italija (22). Temelji se na unošenju namirnica biljnog podrijetla. Osnovu prehrane čini svakodnevna konzumacija voća, povrća, žitarica cjelovitog zrna, mliječnih proizvoda i orašastih plodova. Maslinovo ulje, po mogućnosti ekstra djevičansko, najvažniji je izvor masti u mediteranskoj prehrani. Unos namirnica životinjskog podrijetla ograničen je na nekoliko puta tjedno te se preferira unos ribe, morskih plodova i bijelog mesa naspram crvenom mesu (23,24). Unos slatkiša je ograničen na dva puta tjedno, a poželjna je umjerena konzumacija vina. Zbog ovakvog načina prehrane koji uključuje cjelovite i minimalno obrađene namirnice, minimalnu konzumaciju „nezdravih namirnica“ kao što su slatkiši i zašćerana pića, a svakodnevnu konzumaciju protektivnih čimbenika kao što su voće, povrće, orašasti plodovi, mediteranska prehrana značajno smanjuje rizik od pretilosti (25). Studije pokazuju da osobe koje se pridržavaju mediteranske prehrane imaju statistički značajno manji indeks tjelesne mase, opseg struka i omjer obujma struka i visine (25). Osim same prehrane, važan dio mediteranske prehrane je životni stil koji uključuje umjerenu tjelesnu aktivnost, dovoljno odmora i sna, kuhanje, sezonalnost, lokalne i ekološki prihvatljive prehrambene namirnice (23). Studije su pokazale brojne prednosti mediteranske prehrane kao što su: smanjenje indeksa tjelesne mase, smanjenje učestalosti metaboličkog sindroma, dijabetesa tipa II, kardiovaskularnih bolesti i učestalosti pojedinih vrsta raka (invazivnog karcinoma dojke, kolorektalnog karcinoma i karcinoma prostate) (22,26). Osim na tjelesno zdravlje, uočeni su brojni benefiti na mentalno zdravlje, primjerice poboljšanje kognitivnih funkcija, smanjenje učestalosti depresivnih epizoda i demencije i sveukupno povećanje kvalitete života (22). Nažalost, u posljednje vrijeme viđamo trend porasta konzumacije brze hrane, šećera, obrađenih namirnica i zasićenih masti, umjesto zdravijeg mediteranskog obrasca prehrane. Sjedilački način života i „zapadnjački“ način prehrane osobito je uočen u mlađoj populaciji te su se hrvatski studenti u presječnoj studiji iz 2021. godine našli na sramotnom predzadnjem mjestu po pridržavanju mediteranske prehrane (27).



**Slika 5.** Piramida mediteranske prehrane.

Preuzeto i prilagođeno prema Corsello A, Pugliese D, Gasbarrini A, Armuzzi A. Diet and nutrients in gastrointestinal chronic diseases. *Nutrients*. 2020;12:2693.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi postoji li povezanost između indeksa mediteranske prehrane i parametara koji govore o aktivnosti štitne žlijezde (koncentracija TSH, hormona štitnjače (fT4 i fT3), Tg i protutijela na proteine štitnjače (protutijela na tireoglobulin (engl. *thyroglobulin antibodies*, TgAb) i protutijela na štitnu peroksidazu (engl. *thyroid peroxidase antibodies*, TPOAb) u serumu ispitanika).

Dodatni je cilj bio utvrditi ima li razlike u vrijednostima indeksa mediteranske prehrane između eutiroidnih pojedinaca, eutiroidnih pojedinaca s pozitivnim vrijednostima protutijela TgAb i/ili TPOAb, hipotiroidnih ispitanika i hipertiroidnih ispitanika.

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

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

Ovo istraživanje po ustroju je presječno. Ispitanici su regrutirani kroz projekt „10 001 Dalmatinac“. Početno je uključeno 4848 ispitanika starijih od 18 godina, ali su isključeni ispitanici koji uzimaju lijekove za štitnjaču ili su bili podvrgnuti operaciji štitne žlijezde pa je konačan broj ispitanika 4620. Ispitanici su s područja Dalmacije (2811 s otoka Koručule, 1025 s otoka Visa i 1012 iz grada Splita). Svaki sudionik potpisao je pisani informirani pristanak, a protokol istraživanja je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Ur. broj: 2181-198-03-04-14-0031 i 2181-198-03-04-19-0022).

### **3.2. Biokemijska mjerenja**

Uzorci krvi uzeti su u jutarnjim satima (od 7 do 9 ujutro) nakon noćnog gladovanja. Koncentracija TSH, fT3, fT4, Tg, TgAb i TPOAb u serumu određena je imunotestom pomoću potpuno automatiziranog uređaja “Liaison Biomedica Chemiluminescence Analyzer“ u Radiobiokemijskom laboratoriju na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra u Splitu. Referentne vrijednosti analiziranih parametara su bile sljedeće: TSH, 0,3 – 3,6 mIU/l; fT3, 3,39 – 6,47 pmol/l; fT4, 10,29 -21,88 pmol/l; Tg, 0,2–50 ng/ml; TgAb, 5–100 IU/ml i TPOAb, 1–16 IU/ml.

### **3.3. Skupine ispitanika**

Ispitanici su podjeljeni u šest kliničkih skupina: ispitanici s eutireozom, ispitanici s eutireozom s povišenim protutijelima, ispitanici sa subkliničkom hipotireozom, ispitanici s kliničkom hipotireozom, ispitanici sa subkliničkom hipertireozom i ispitanici s kliničkom hipertireozom. Zbog malog broja ispitanika, ispitanici sa subkliničkom hipertireozom i kliničkom hipertireozom svrstani su u istu skupinu pri statističkoj obradi. Eutireoza se definira kao stanje u kojem su vrijednosti hormona TSH, fT3 i fT4 unutar normalnog raspona, a nema prisutnosti pozitivnih protutijela. Ispitanici koji imaju normalne vrijednosti svih triju hormona, ali imaju pozitivna protutijela (TPOAt i/ili TgAt), svrstavaju se u skupinu eutireoze s prisutnim protutijelima. Subklinička hipotireoza definira se kao povišene vrijednosti TSH-a



(>3,6 mIU/L) uz normalne vrijednosti fT3 i fT4, dok se klinička hipotireoza definira povišenim TSH-om (>3,6 mIU/L), niskim fT3 ( $\leq 6,47$  pmol/L) i niskim fT4 (<10,29 pmol/L). Subklinička hipertireoza je definirana niskim vrijednostima TSH-a (<0,3 mIU/L) uz normalne vrijednosti fT3 i fT4, dok se klinička hipertireoza definira niskim TSH-om (<0,3 mIU/L), visokim fT3 ( $\geq 3,39$  pmol/L) i visokim fT4 (>21,88 pmol/L). U ovim definicijama korištene su granične vrijednosti TSH-a navedene u uputama za testne setove.

### 3.4. Prikupljanje podataka – indeks mediteranske prehrane

Kako bismo procijenili konzumaciju pojedinih nutrijenata, koristili smo upitnik o prehrambenim navikama (engl. *food frequency questionnaire, FFQ*). Upitnik je sačinjen od 56 pitanja o konzumaciji različitih vrsta namirnica (hrane i pića). Na svako pitanje bilo je šest mogućih odgovora o učestalosti konzumacije hrane ili pića (1 = svakodnevno, 2 = dva ili tri puta tjedno, 3 = jednom tjedno, 4 = jednom mjesečno, 5 = rijetko, 6 = nikad). Četiri pitanja o konzumaciji masnoća imala su tri moguća odgovora (1 = uvijek, 2 = ponekad, 3 = nikad).

Kako bismo procijenili koliko se ispitanici pridržavaju mediteranske prehrane koristili smo indeks mediteranske prehrane (engl. *Mediterranean Diet Serving Score, MDSS*) (23). Prema ovom upitniku namirnica smo podijelili u 14 skupina: povrće, voće, žitarice, orašasti plodovi, jaja, mliječni proizvodi, maslinovo ulje, krumpiri, mahunarke, bijelo meso, crveno meso, riba, slatkiši i fermentirana pića. Uglavnom smo se vodili upitnikom koji su koristili Kolčić i suradnici (22), uz pojedine modifikacije prema Marendiću i suradnicima (24). Po 3 boda (za svaku kategoriju) dobivali su ispitanici koji su dnevno jeli: 1-2 porcije žitarica, 1-2 porcije voća,  $\geq 2$  porcije povrća ili 1 porciju maslinovog ulja. Po 2 boda za svaku kategoriju su dobivali ispitanici koji su svakodnevno jeli: 2 porcije mliječnih proizvoda ili 1-2 porcije orašastih plodova. Jedan bod za svaku kategoriju su dobivali ispitanici koji su jeli  $\geq 2$  porcije mahunarki,  $\geq 2$  porcije ribe i školjki, 2 porcije bijelog mesa, 2 porcije crvenog mesa ili 2-4 porcije jaja tjedno. Oni koji su jeli  $\leq 2$  porcije slatkiša,  $\leq 3$  porcije krumpira ili pili 1-2 čaše vina tjedno također su dobivali po 1 bod. Prema Kolčić i suradnicima, one ispitanike koji su prelazili prethodno navedene količine namirnica (slatkiša, jaja, vina, mesa, krumpira) bodovali smo s 0 bodova (22). Oni koji nisu jeli dovoljnu količinu žitarica, voća, povrća, maslinovog ulja, mliječnih proizvoda, orašastih plodova, mahunarki, ribe i školjki, bijelog mesa, crvenog mesa ili jaja prema navedenim smjernicama, također su dobili 0 bodova (22).

Upitnik je sadržavao 5 pitanja o konzumaciji povrća koje smo podijelili u 5 kategorija: lisnato povrće, korijenasto povrće, biljke krstašice, rajčica, ukiseljeno i konzervirano povrće. Po 3 boda su dobivali ispitanici koji su barem 2 vrste povrća jeli svakodnevno ili jednu vrstu povrća svakodnevno u kombinaciji s druge dvije vrste 2 do 3 puta tjedno. Četiri pitanja odnosila su se na konzumaciju žitarica koje smo također podijelili u 5 kategorija (bijeli kruh, integralni kruh, riža, tjestenina i muesli). Tri boda dobivali su ispitanici koji su svakodnevno jeli barem jednu vrstu žitarica. Dva su se pitanja odnosila na konzumaciju voća koje smo podijelili u dvije kategorije: suho i svježe. Oni koji su svakodnevno konzumirali barem jednu vrstu voća dobivali su po 3 boda. Upitnik je sadržavao 5 pitanja o konzumaciji mliječnih proizvoda (mlijeko, jogurt, tvrdi sir, svježi sir, kiselo vrhnje) te su 2 boda dobivali ispitanici koji su svakodnevno konzumirali dvije vrste mliječnih proizvoda ili jednu svakodnevno u kombinaciji s druge dvije kategorije mliječnih proizvoda 2-3 puta tjedno. Ispitanici su odgovarali na 4 pitanja o učestalosti konzumacije ribe koja je također bila podjeljena u 5 kategorija: bijela riba, plava riba, morski plodovi, hobotnica i lignja. Po 1 bod su dobivali ispitanici koji su 2-3 puta tjedno jeli barem jednu vrstu ribe. Bijelo meso je bilo podjeljeno u dvije kategorije: pileće i pureće meso. Četiri pitanja su se odnosila na konzumaciju crvenog mesa (svinjetina, janjetina, govedina i teletina), 6 na konzumaciju slatke hrane (kolači, keksi, bomboni, čokolada, cedevita i nealkoholna slatka pića), a 3 na pijenje vina (crnog, bijelog ili bevande). Najveći mogući broj bodova iznosio je 24, a pridržavaju se mediteranske prehrane oni ispitanici čiji je zbroj veći od 13,5.

### **3.5. Statistička analiza**

Vrijednosti indeksa mediteranske prehrane su uspoređene između eutiroidnih pojedinaca, eutiroidnih pojedinaca pozitivnih na protutijela na proteine štitne žlijezde, ispitanika sa subkliničkom i kliničkom hipotireozom te ispitanika sa subkliničkom i kliničkom hipertireozom pomoću jednosmjerne analize varijance (ANOVA). Razlike u vrijednostima indeksa mediteranske prehrane između dvije skupine su analizirane *post-hoc* Scheffé testom.

Povezanost indeksa mediteranske prehrane s vrijednostima TSH, hormona štitnjače (fT3, fT4), Tg i protutijela štitne žlijezde (TgAb i TPOAb) je analizirana pomoću korelacije (korištenjem Pearsonovog i Spermanovog koeficijenta korelacije). Dodatno su ove analize korigirane za utjecaj spola i dobi pomoću linearne regresije (parametari koji govore o

aktivnosti štitne žlijezde (koncentracija TSH, fT4, fT3, Tg, TgAb i TPOAb u serumu) = zavisna varijabla, indeks mediteranske prehrane = nezavisna varijabla). Prije primjene linearne regresije, regresijske pretpostavke (normalnost reziduala, linearnost podataka i homoskedastičnost) su testirane pomoću dijagnostičkih dijagrama. Prije analize, vrijednosti TSH su logaritamski transformirane (budući da je distribucija TSH bila zakošena u desno, slijedeći približno log-normalnu distribuciju).

Statistička analiza je rađena u programu R (R Foundation for Statistical Computing, Beč, Austrija), uz razinu značajnosti od  $\alpha \leq 0,05$ .

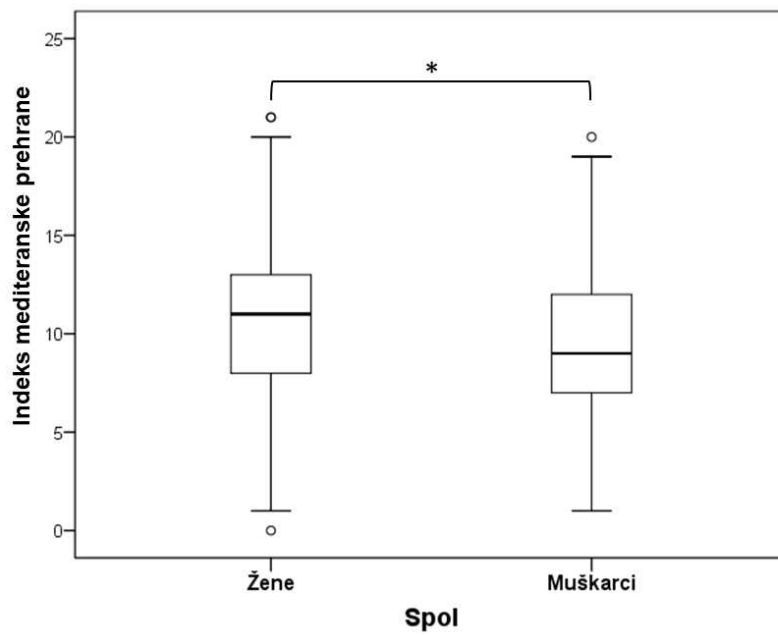
## **4. REZULTATI**

Ovo istraživanje je obuhvatilo 4620 ispitanika. Od ukupno 4620 ispitanika, indeks mediteranske prehrane (MDSS zbir) je određen za 4495 ispitanika te je za njih 889 (19,8%) pokazano da se pridržavaju mediteranske prehrane (ispitanici čiji je MDSS zbir  $\geq 13,5$ ). Vrijednosti indeksa mediteranske prehrane, biokemijskih parametara i demografskih podataka su prikazani u Tablici 1. Vrijednosti indeksa mediteranske prehrane su bile značajno više u skupini ženskih ispitanika u odnosu na muške ispitanike ( $t = 9,779$ ,  $df = 4493$ ,  $P < 0,001$ , Slika 6). Vrijednosti indeksa mediteranske prehrane su bile u pozitivnoj asocijaciji s dobi ispitanika ( $\beta = 0,220$ ,  $SE = 0,062$ ,  $P < 0,001$ , Slika 7). Zbog toga su sve analize korigirane za utjecaj spola i dobi.

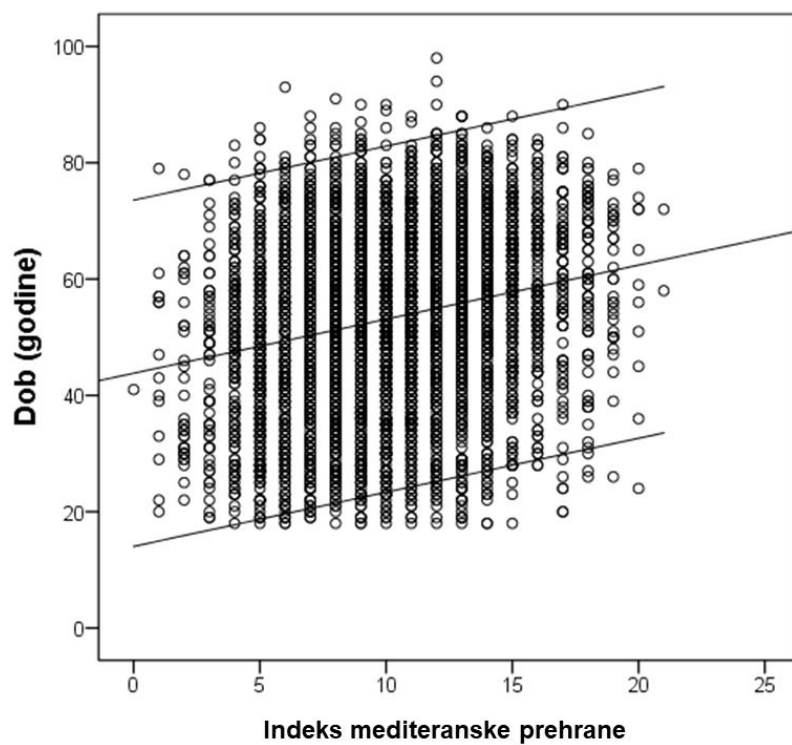
**Tablica 1.** Kliničke karakteristike ispitanika

Varijabla	Vrijednosti*
Spol	
Žene	2792 (60,4%)
Muškarci	1828 (39,6%)
Dob (godine)	55 (42 - 66)
Indeks mediteranske prehrane	10 (8 - 13)
TSH (mIU/l)	1,6 (1,1 - 2,5)
fT4 (pmol/l)	12,9 (11,9 - 14,1)
fT3 (pmol/l)	4,4 (4,2 - 4,8)
Tg (ng/ml)	10,1 (5,5 - 16,8)
TgAb (IU/ml)	8,5 (5 - 19,1)
TPOAb (IU/ml)	4,4 (1,7 - 11,5)
Kliničke skupine	
Eutiroidni ispitanici	2939 (70,5%)
Eutiroidni ispitanici s pozitivnim protutijelima	747 (17,9%)
Subklinička hipotireoza	313 (7,5%)
Klinička hipotireoza	127 (3,1%)
Subklinička hipertireoza	39 (0,9%)
Klinička hipertireoza	6 (0,1%)

\*Vrijednosti ispitivanih varijabli su prikazane kao medijan (25. - 75. percentil) ili broj ispitanika (postotak). fT3, slobodni trijodtironin (engl. *free triiodothyronine*); fT4, slobodni tiroksin (engl. *free thyroxine*); Tg, tireoglobulin; TgAb, protutijela na tireoglobulin (engl. *thyroglobulin antibodies*); TPOAb, protutijela na peroksidazu (engl. *thyroid peroxidase antibodies*); TSH, tireotropin (engl. *thyroid-stimulating hormone*).



**Slika 6.** Usporedba vrijednosti indeksa mediteranske prehrane između muškaraca i žena.  $*P \leq 0,05$  (ANOVA).

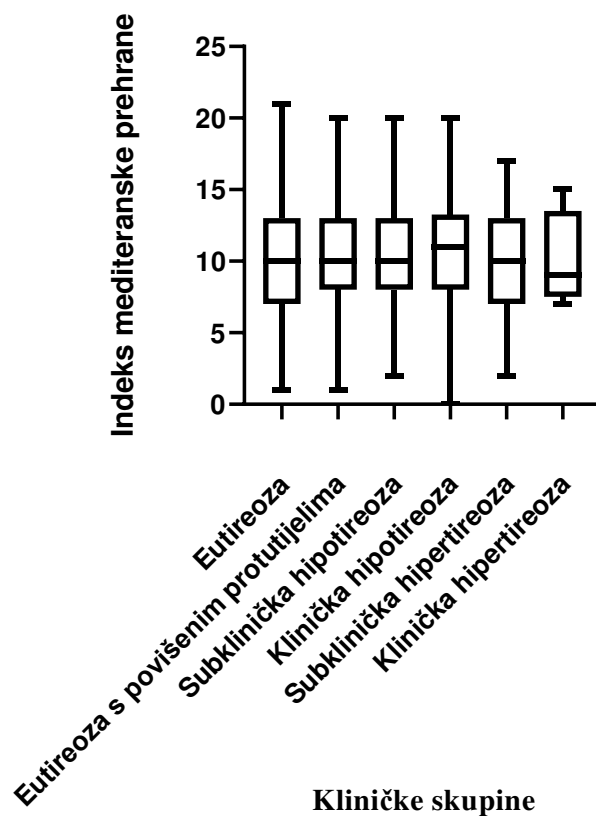


**Slika 7.** Usporedba vrijednosti indeksa mediteranske prehrane s dobi ispitanika (ANOVA).

#### 4.1. Usporedba indeksa mediteranske prehrane između eutiroidnih ispitanika i ispitanika s poremećajima funkcije štitnjače

Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima indeksa mediteranske prehrane između šest ispitivanih skupina (ispitanici s eutireozom, ispitanici s eutireozom s povišenim protutijelima, ispitanici sa subkliničkom hipotireozom, ispitanici s kliničkom hipotireozom, ispitanici sa subkliničkom hipertireozom i ispitanici s kliničkom hipertireozom) ( $F_{5, 4081} = 0,865, P = 0,504$ , Slika 8).

Statistički značajna razlika u vrijednostima indeksa mediteranske prehrane nije pokazana između ispitanika s eutireozom i eutireozom s povišenim protutijelima ( $P = 0,969$ ), između ispitanika s eutireozom i sa subkliničkom hipotireozom ( $P = 0,501$ ), eutireozom i kliničkom hipotireozom ( $P = 0,973$ ), eutireozom i subkliničkom hipertireozom ( $P > 0,999$ ), eutireozom i kliničkom hipertireozom ( $P > 0,999$ ). Statistički značajne razlike nije bilo ni između ispitanika s eutireozom s povišenim protutijelima i subkliničkom hipotireozom ( $P = 0,897$ ), eutireozom s povišenim protutijelima i kliničkom hipotireozom ( $P = 0,980$ ), eutireozom s povišenim protutijelima i subkliničkom hipertireozom ( $P = 0,999$ ), eutireozom s povišenim protutijelima i kliničkom hipertireozom ( $P > 0,999$ ), subkliničkom hipotireozom i kliničkom hipotireozom ( $P > 0,999$ ), subkliničkom hipotireozom i subkliničkom hipertireozom ( $P = 0,983$ ), subkliničkom hipotireozom i kliničkom hipertireozom ( $P > 0,999$ ), kliničkom hipotireozom i subkliničkom hipertireozom ( $P = 0,989$ ), kliničkom hipotireozom i kliničkom hipertireozom ( $P > 0,999$ ) i između ispitanika sa subkliničkom hipertireozom i kliničkom hipertireozom ( $P > 0,999$ ).



**Slika 8.** Usporedba vrijednosti indeksa mediteranske prehrane između kliničkih skupina (ANOVA).

#### 4.2. Usporedba vrijednosti TSH, hormona štitnjače i protutijela na proteine štitnjače s indeksom mediteranske prehrane

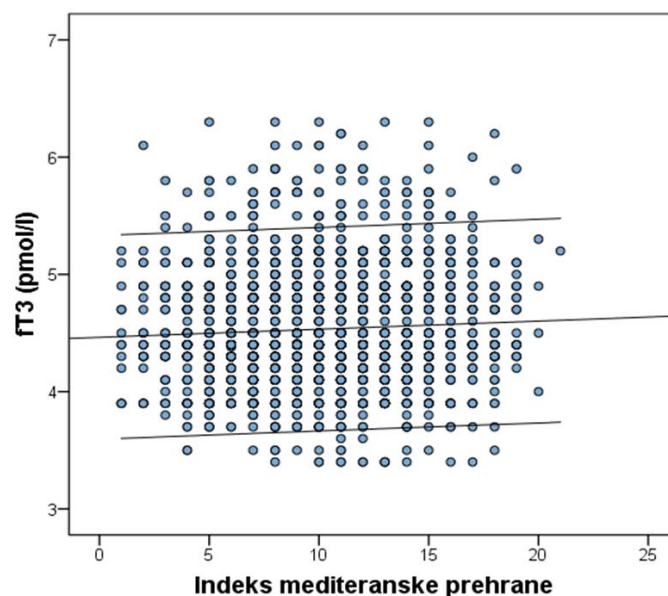
Vrijednosti TSH, hormona štitnjače i protutijela na proteine štitnjače su korelirane s vrijednostima indeksa mediteranske prehrane zasebno u svakoj kliničkoj skupini. U skupini ispitanika s eutireozom je pokazana značajna pozitivna korelacija  $ft3$  s indeksom mediteranske prehrane ( $r = 0,058$ ,  $P = 0,008$ ; Slika 9). Isto je potvrđeno i nakon korekcije za utjecaj spola i dobi, naime linearna regresija je pokazala značajnu pozitivnu povezanost indeksa mediteranske prehrane s vrijednostima  $ft3$  ( $\beta = 0,065$ ,  $SE = 0,002$ ,  $P = 0,001$ , indeks mediteranske prehrane = nezavisna varijabla,  $ft3$  = zavisna varijabla). U skupini ispitanika s eutireozom nije pokazana značajna korelacija indeksa mediteranske prehrane s vrijednostima TSH ( $r = -0,033$ ,  $P = 0,077$ ),  $ft4$  ( $r = 0,027$ ,  $P = 0,145$ ), niti Tg ( $r = 0,028$ ,  $P = 0,180$ ).



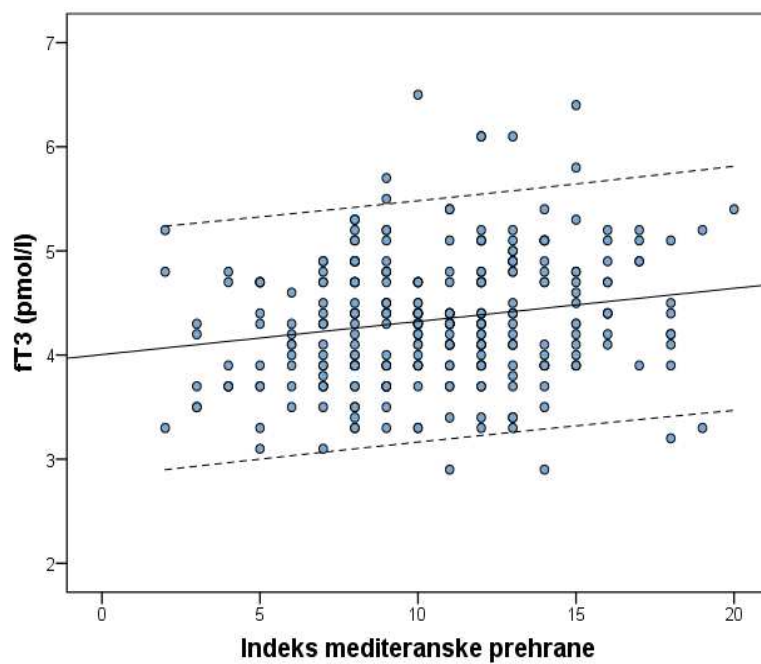
U skupini ispitanika sa subkliničkom hipotireozom je pokazana značajna pozitivna korelacija indeksa mediteranske prehrane s fT3 ( $r = 0,189$ ,  $P = 0,006$ ; Slika 10) i fT4 ( $r = 0,140$ ,  $P = 0,014$ ; Slika 11). Nakon korekcije za utjecaj spola i dobi je također potvrđena pozitivna povezanost indeksa mediteranske prehrane s fT3 ( $\beta = 0,228$ ,  $SE = 0,010$ ,  $P < 0,001$ ) i fT4 ( $\beta = 0,171$ ,  $SE = 0,027$ ,  $P = 0,005$ ) (indeks mediteranske prehrane = nezavisna varijabla, hormoni štitnjače = zavisne varijable). U skupini ispitanika sa subkliničkom hipotireozom nije pokazana značajna korelacija indeksa mediteranske prehrane s vrijednostima TSH ( $r = 0,052$ ,  $P = 0,364$ ), Tg ( $r = 0,013$ ,  $P = 0,827$ ), TgAb ( $r_s = 0,081$ ,  $P = 0,155$ ), niti TPOAb ( $r_s = 0,116$ ,  $P = 0,252$ ).

U skupini ispitanika s eutireozom s povišenim protutijelima nije pokazana značajna korelacija indeksa mediteranske prehrane s vrijednostima TSH ( $r = -0,012$ ,  $P = 0,748$ ), fT3 ( $r = -0,020$ ,  $P = 0,589$ ), fT4 ( $r = -0,046$ ,  $P = 0,209$ ), Tg ( $r = 0,046$ ,  $P = 0,268$ ), TgAb ( $r_s = 0,081$ ,  $P = 0,168$ ), niti TPOAb ( $r_s = 0,064$ ,  $P = 0,083$ ).

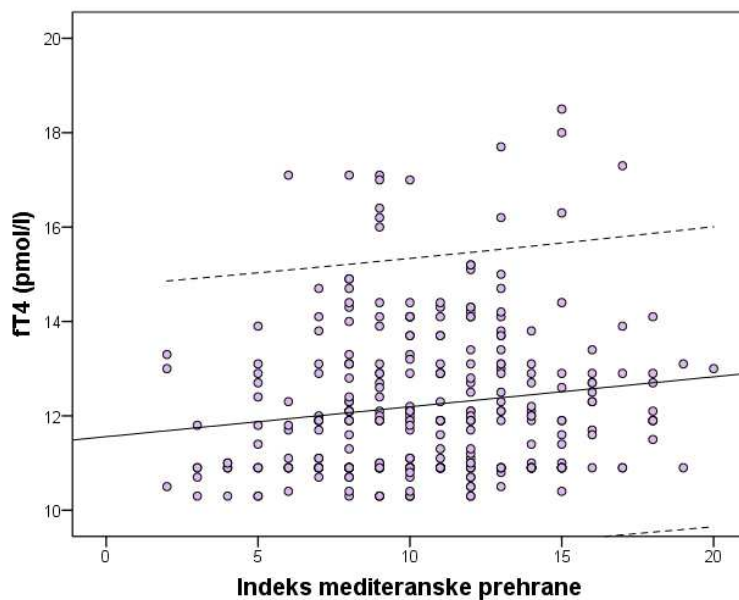
U skupini ispitanika s hipertireozom (subklinička + klinička hipertireoza) nije pokazana značajna korelacija indeksa mediteranske prehrane s vrijednostima TSH ( $r = 0,009$ ,  $P = 0,955$ ), fT3 ( $r = 0,170$ ,  $P = 0,275$ ), fT4 ( $r = 0,043$ ,  $P = 0,779$ ), Tg ( $r = -0,296$ ,  $P = 0,095$ ), TgAb ( $r_s = 0,146$ ,  $P = 0,344$ ), niti TPOAb ( $r_s = -0,046$ ,  $P = 0,766$ ).



**Slika 9.** Pozitivna povezanost indeksa mediteranske prehrane s vrijednostima fT3 u skupini ispitanika s eutireozom.



**Slika 10.** Pozitivna povezanost indeksa mediteranske prehrane s vrijednostima fT3 u skupini ispitanika sa subkliničkom hipotireozom.



**Slika 11.** Pozitivna povezanost indeksa mediteranske prehrane s vrijednostima fT4 u skupini ispitanika sa subkliničkom hipotireozom.

## **5. RASPRAVA**

Cilj ovog presječnog istraživanja koje je obuhvatilo 4620 ispitanika (za 4495 ispitanika je određen indeks mediteranske prehrane) bio je utvrditi postoji li povezanost između indeksa mediteranske prehrane i parametara koji govore o aktivnosti štitne žlijezde (koncentracija TSH, fT4, fT3, Tg, TgAb i TPOAb u serumu ispitanika). Utvrđeno je kako se neočekivano mali broj osoba (19,8%) u Dalmaciji s obzirom na geografski položaj i tradicionalnu prehranu pridržava Mediteranske prehrane (indeks mediteranske prehrane  $\geq$  13,5). Prosječna vrijednost indeksa mediteranske prehrane iznosila je samo 10 od moguća 24 boda. Pokazalo se kako se žene više pridržavaju mediteranske prehrane te da indeks mediteranske prehrane raste s dobi ispitanika. Ispitanici su podijeljeni u šest kliničkih skupina: ispitanici s eutireozom, ispitanici s eutireozom s povišenim protutijelima, ispitanici sa subkliničkom hipotireozom, ispitanici s kliničkom hipotireozom, ispitanici sa subkliničkom hipertireozom i ispitanici s kliničkom hipertireozom. Indeks mediteranske prehrane se nije značajno razlikovao između šest kliničkih skupina, no rezultati ovog istraživanja pokazali su značajnu pozitivnu korelaciju vrijednosti fT3 s indeksom mediteranske prehrane u skupini ispitanika s eutireozom te značajnu pozitivnu korelaciju vrijednosti fT3 i fT4 s indeksom mediteranske prehrane kod bolesnika sa subkliničkom hipotireozom, dok u ostalim skupinama nisu uočene statistički značajne razlike. Nije uočena povezanost indeksa mediteranske prehrane s vrijednostima TSH, Tg, TgAb i TPOAb.

Do danas se mali broj studija bavio istraživanjem povezanosti mediteranske prehrane s aktivnosti štitne žlijezde. U studiji koja je obuhvatila 324 zdravih pretilih ispitanika ili ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom, Zupo i suradnici su opazili značajno niže vrijednosti fT3 i fT4 kod ispitanika koji se pridržavaju mediteranske prehrane u odnosu na ispitanike koji se ne pridržavaju mediteranske prehrane. Vrijednosti TSH su bile nepromijenjene između ove dvije skupine ispitanika (29). U svojoj studiji oni su koristili PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) upitnik za procjenu pridržavanja mediteranskom načinu prehrane, dok se u našoj studiji koristio indeks mediteranske prehrane. Dodatno su Zupo i suradnici uključili značajno manji broj ispitanika u svom istraživanju (324 naspram 4495 u našoj studiji) te je njihovo istraživanje provedeno na pretilim ispitanicima, dok naše istraživanje nije bilo ograničeno na skupinu pretilih ispitanika. Dobro je poznato da indeks tjelesne mase utječe na vrijednosti TSH i hormona štitnjače stoga bi sve ovo navedeno moglo objasniti suprotne rezultate opažene u našem istraživanju i istraživanju Zupo i suradnika (29,30). U studiji iz 2022. godine Barrea i suradnici su pomoću PREDIMED upitnika procijenili koliko se ispitanici pridržavaju mediteranske prehrane te su utvrdili kako

je slabije pridržavanje povezano s većom učestalošću nodularne bolesti štitnjače, pogotovo čvorova s visokim rizikom za razvoj maligne bolesti (31). Ovo istraživanje je obuhvatilo 794 ispitanika te je kod 391 ispitanika potvrđena nodularna bolest štitnjače (31). Barrea i suradnici su nakon pregleda dostupne literature potvrdili da je mediteranska prehrana povezana sa smanjenim rizikom razvoja nodularne bolesti štitnjače i karcinoma štitne žlijezde i da zbog svojih protuupalnih i antioksidativnih učinaka ima brojne benefite na reproduktivno zdravlje i liječenje neuroendokrinih tumora (32). U longitudinalnoj studiji iz 2022. godine Llahi i suradnici su tijekom 14 godina pratili 450 064 muškaraca i žena iz devet europskih država, od kojih je 712 razvilo diferencirani karcinom štitne žlijezde. Upotrebom relativnog MD zbroja (rMD score) i prilagođenog relativnog MD zbroja (arMED score) napravili su procjenu koliko se ispitanici pridržavaju mediteranske prehrane. Rezultati su pokazali kako visoka adhezija mediteranske prehrane nije povezana s razvojem diferenciranih karcinoma štitne žlijezde (33).

Nakon pregleda dostupne literature, Ruggeri i suradnici su zaključili kako trenutni dokazi iz literature sugeriraju da mediteranska prehrana s naglaskom na biljne namirnice ima potencijalno protektivni učinak za razvoj autoimunih bolesti štitnjače, a kako zapadnjačka, visokalorijska prehrana bogata životinjskim mastima, soli i rafiniranim namirnicama potiče autoimunost djelovanjem na imunološki sustav, crijevnu mikrobiotu, povećanjem oksidativnog stresa i poticanjem upale (34). Brojne studije su pokazale da pojedinačne komponente mediteranske prehrane imaju benevolentni učinak na štitnu žlijezdu. Pregledom dostupne literature, Ruggeri i suradnici su potvrdili da plava riba bogata omega 3 masnim kiselinama ima protektivan učinak za razvoj autoimunog tireoiditisa (34). Brdar i suradnici su pokazali da konzumacija plave i bijele ribe te morskih plodova značajno povećava vrijednosti fT3 i fT4 (35). Ekstra djevičansko maslinovo ulje djeluje protektivno na tkivo štitnjače te stimulira funkciju štitne žlijezde u eutiroidnih i hipotiroidnih životinja (36). Umjerena konzumacija alkohola koja je jedan od glavnih principa mediteranske prehrane smanjuje rizik za razvoj Hashimotovog tireoiditisa i karcinoma štitnjače (37). Morski plodovi i riba bogati su selenijem, jodom, cinkom i željezom te djeluju protektivno na razvoj autoimunih bolesti štitnjače (39). Čini se da mediteranska prehrana ima brojne pozitivne učinke na prevenciju bolesti štitne žlijezde, s naglaskom na autoimune bolesti i karcinome (38). U našem istraživanju nije uočena statistički značajna povezanost mediteranske prehrane i autoimunih bolesti štitnjače.

Nedostatak ovog istraživanja je to što se radi o presječnom istraživanju pa zato ne možemo izravno zaključivati o uzročno-posljedičnoj vezi između pridržavanja mediteranske prehrane i parametrima aktivnosti i biljezima autoimunih bolesti štitne žlijezde. Također, prikupljanje podataka o prehrani zahtjevalo je od ispitanika prisjećanje pri ispunjavanju upitnika, stoga postoji mogućnost odstupanja prisjećanja (engl. *recall bias*). Konačno, u upitniku o prehrambenim navikama ispitanici sami procjenjuju koliko učestalo konzumiraju određenu hranu te količinski unos namirnica nije direktno kvantificiran.

Najveća prednost ovog istraživanja je velik broj ispitanika s područja Dalmacije koja kao dio mediteranskog bazena je tradicionalno mjesto mediteranske prehrane i stila života stoga je idealno područje za proučavanje učestalosti pridržavanja mediteranske prehrane i njenog učinka na funkciju štitne žlijezde.

Zaključno, naše istraživanje je pokazalo pozitivnu povezanost vrijednosti fT3 s indeksom mediteranske prehrane u skupini ispitanika s eutireozom te pozitivnu povezanost vrijednosti fT3 i fT4 s indeksom mediteranske prehrane kod bolesnika sa subkliničkom hipotireozom. Nije uočena značajna razlika u vrijednostima indeksa mediteranske prehrane između eutiroidnih ispitanika i ispitanika s hipotireozom i hipertireozom. Također, vrijednosti indeksa mediteranske prehrane nisu pokazale značajnu povezanost s vrijednostima TSH i protutijela na proteine štitnjače. Cilj budućih istraživanja bi trebalo biti provođenje randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja kojima bi se najbolje rasvijetlila potencijalna protektivna uloga mediteranske prehrane u nastanku autoimunih bolesti štitnjače i karcinoma štitnjače. Dodatno, s obzirom na to da su ispitanici s višim vrijednostima indeksa mediteranske prehrane imali više vrijednosti fT3 i fT4, rezultati ovog istraživanja bi mogli poslužiti u kreiranju smjernica za odabir prikladne, potencijalno protektivne prehrane kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Utvrđeno je kako se mali broj osoba (19,8%) u Dalmaciji pridržava mediteranske prehrane.
2. Pokazano je da se žene više pridržavaju mediteranske prehrane te da indeks mediteranske prehrane raste s dobi ispitanika.
3. Nije uočena značajna razlika u vrijednostima indeksa mediteranske prehrane između eutiroidnih pojedinaca, eutiroidnih pojedinaca pozitivnih na protutijela štitne žlijezde, hipotiroidnih ispitanika i hipertiroidnih ispitanika
4. Dokazana je pozitivna povezanost vrijednosti fT3 s indeksom mediteranske prehrane u skupini ispitanika s eutireozom te pozitivna povezanost vrijednosti fT3 i fT4 s indeksom mediteranske prehrane kod bolesnika sa subkličičkom hipotireozom.
5. Vrijednosti indeksa mediteranske prehrane nisu pokazale značajnu povezanost s vrijednostima TSH i protutijela na proteine štitnjače.



## **7. LITERATURA**

1. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, de León EL. Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology for surgeons. *Int J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;07:160-88.
2. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. *Anatomija čovjeka.* Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
3. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43:221-7.
4. Baig MQ. *Practical radiotherapy and chemotherapy planning.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2017. str. 450.
5. Mullur L, Liu Y, Brent G. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol rev.* 2014;94:355-82.
6. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija.* 12.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 916-18.
7. Pirahanchi Y, Jialal I, Toro F. Physiology, thyroid stimulating hormone (TSH) [Internet]. Treasure Island (FL): Nih.gov. StatPearls Publishing; 2023. [citirano 04. veljače 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/>
8. Armstrong M, Numan A, Fingeret A. Physiology, thyroid function [Internet]. Treasure Island (FL): Nih.gov. StatPearls Publishing; 2019. [citirano 06. veljače 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/>
9. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action *J Clin Invest.* 2012;122:3035-43.
10. Shahid MA, Sharma S. Physiology, thyroid Hormone [Internet]. Treasure Island (FL): Nih.gov. StatPearls Publishing; 2023. [citirano 06. veljače 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
11. Saponaro F, Sestito S, Runfola M, Rapposelli S, Chiellini G. Selective thyroid hormone receptor-beta (TR $\beta$ ) agonists: new perspectives for the treatment of metabolic and neurodegenerative disorders. *Front Med.* 2020;7:331.
12. Brtko J. Thyroid hormone and thyroid hormone nuclear receptors: history and present state of art. *Endocr Regul.* 2021;55:103-19.
13. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012;122:3035-43.

14. Kim HY, Mohan S. Role and mechanisms of actions of thyroid hormone on the skeletal development. *Bone Res.* 2013;1:146-61.
15. Institute of medicine (US) committee on medicare coverage of routine thyroid screening; Stone MB, Wallace RB, editors. Medicare coverage of routine screening for thyroid dysfunction [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2003. [citirano 20. veljače 2024]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK221544/>
16. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA. Robbins Basic pathology. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania Elsevier; 2018.
17. Sarne D. Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function [Internet]. South Dartmouth (MA): Nih.gov. MDText.com, Inc.; 2016. [citirano 21 veljača 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285560/>
18. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. Environmental issues in thyroid diseases. *Front Endocrinol.* 2017;8:50.
19. Brent GA. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2010;20:755-61.
20. Duntas LH. Nutrition and thyroid disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2023;30:324-9.
21. Burger A. Environment and thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1526-8.
22. Kolčić I, Relja A, Gelemanović A, Miljković A, Boban K, Hayward C i sur. Mediterranean diet in the southern Croatia – does it still exist? *Croat Med J.* 2016;57:415-24.
23. Hutchins-Wiese HL, Bales CW, Porter Starr KN. Mediterranean diet scoring systems: understanding the evolution and applications for Mediterranean and non-Mediterranean countries. *Br J Nutr.* 2022;128:1371-92.
24. Marendić M, Polić N, Matek H, Oršulić L, Polašek O, Kolčić I. Mediterranean diet assessment challenges: Validation of the Croatian version of the 14-item Mediterranean Diet Serving Score (MDSS) Questionnaire. *PLoS ONE.* 2021;16:1-22.
25. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D i sur. A 14-Item mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED Trial. Peiró C, editor. *PLoS ONE.* 2012;7:e43134.

26. Relja A, Miljković A, Gelemanović A, Bošković M, Hayward C, Polašek O i sur. Nut Consumption and cardiovascular risk factors: a cross-sectional study in a mediterranean population. *Nutrients*. 2017;9:1296.
27. Cena H, Porri D, De Giuseppe R, Kalmpourtzidou A, Salvatore FP, El Ghoch M i sur. How healthy are health-related behaviors in university students: the HOLISTic study. *Nutrients*. 2021;13:675.
28. Corsello A, Pugliese D, Gasbarrini A, Armuzzi A. Diet and nutrients in gastrointestinal chronic diseases. *Nutrients*. 2020;12:2693.
29. Zupo R, Castellana F, Panza F, Lampignano L, Murro I, Di Noia C i sur. Adherence to a mediterranean diet and thyroid function in obesity: a cross-sectional apulian survey. *Nutrients*. 2020;12:3173.
30. Babić Leko M, Gunjača I, Pleić N, Zemunik T. Environmental factors affecting thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Int J Mol Sci*. 2021;22:6521.
31. Barrea L, Muscogiuri G, Alteriis G de, Porcelli T, Vetrani C, Verde L i sur. Adherence to the mediterranean diet as a modifiable risk factor for thyroid nodular disease and thyroid cancer: results from a pilot study. *Front Nutr*. 2022;9:944200.
32. Barrea L, Verde L, Annunziata G, Elisabetta Camajani, Caprio M, Antoan Stefan Sojat i sur. Role of mediterranean diet in endocrine diseases: a joint overview by the endocrinologist and the nutritionist. *J Endocrinol Invest*. 2024;47:17-33.
33. Llahi F, Cayssials V, Farràs M, Agudo A, Sandström M, Eriksen AK i sur. Adherence to mediterranean diet and the risk of differentiated thyroid cancer in a European cohort: The EPIC study. *Front Nutr*. 2022;9:982369.
34. Ruggeri RM, Barbalace MC, Croce L, Malaguti M, Campennì A, Rotondi M i sur. Autoimmune thyroid disorders: the mediterranean diet as a protective choice. *Nutrients*. 2023;15:3953.
35. Brdar D, Gunjača I, Pleić N, Torlak V, Knežević P, Punda A i sur. The effect of food groups and nutrients on thyroid hormone levels in healthy individuals. *Nutrition*. 2021;91-92:111394.

36. Pang KL, Lumintang JN, Chin KY. Thyroid-modulating activities of olive and its polyphenols: a systematic review. *Nutrients*. 2021;13:529.
37. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB i sur. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case–control study. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:483-90.
38. Bellastella G, Scappaticcio L, Caiazzo F, Tomasuolo M, Carotenuto R, Caputo M i sur. Mediterranean diet and thyroid: an interesting alliance. *Nutrients*. 2022;14:4130.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi postoji li povezanost između indeksa mediteranske prehrane i parametara koji govore o aktivnosti štitne žlijezde (koncentracija TSH, fT4, fT3, Tg, TgAb, TPOAb u serumu ispitanika). Dodatni cilj bio je utvrditi ima li razlike u vrijednostima indeksa mediteranske prehrane između kliničkih skupina (ispitanici s eutireozom, hipotireozom i hipertireozom).

**Materijali i metode:** U ovo presječno istraživanje uključeni su ispitanici stariji od 18 godina s područja Korčule, Visa i Splita. Konačan broj ispitanika bio je 4620 nakon što su isključeni ispitanici koji uzimaju lijekove za štitnjaču ili su bili podvrgnuti operaciji štitne žlijezde. Koncentracija TSH, fT3, fT4, Tg, TgAb i TPOAb je određena u serumu ispitanika. Indeks mediteranske prehrane određen je iz upitnika o učestalosti konzumacije pojedinih namirnica. Vrijednosti indeksa mediteranske prehrane su uspoređene između kliničkih skupina te korelirane s vrijednostima TSH, fT3, fT4, Tg i protutijela na proteina štitne žlijezde. Dodatno su ove analize korigirane za utjecaj spola i dobi pomoću linearne regresije.

**Rezultati:** Vrijednosti indeksa mediteranske prehrane su bile značajno više u skupini ženskih ispitanika u odnosu na muške ispitanike ( $t = 9,779$ ,  $df = 4493$ ,  $P < 0,001$ ). Vrijednosti indeksa mediteranske prehrane su bile pozitivno povezane s dobi ispitanika ( $\beta = 0,220$ ,  $SE = 0,062$ ,  $P < 0,001$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima indeksa mediteranske prehrane između ispitivanih kliničkih skupina ( $F_{5, 4081} = 0,865$ ,  $P = 0,504$ ). U skupini ispitanika s eutireozom je pokazana značajna pozitivna korelacija fT3 s indeksom mediteranske prehrane ( $r = 0,058$ ,  $P = 0,008$ ), dok je u skupini ispitanika sa subkliničkom hipotireozom pokazana značajna pozitivna korelacija indeksa mediteranske prehrane s fT3 ( $r = 0,189$ ,  $P = 0,006$ ) i fT4 ( $r = 0,140$ ,  $P = 0,014$ ).

**Zaključci:** Dokazana je pozitivna povezanost vrijednosti fT3 s indeksom mediteranske prehrane u skupini ispitanika s eutireozom te pozitivna povezanost vrijednosti fT3 i fT4 s indeksom mediteranske prehrane kod bolesnika sa subkliničkom hipotireozom. Pokazalo se kako se žene više pridržavaju mediteranske prehrane te da indeks mediteranske prehrane raste s dobi ispitanika. Utvrđeno je kako se mali broj osoba (19,8%) u Dalmaciji pridržava mediteranske prehrane.

## **9. SUMMARY**



**Diploma thesis title:** The effect of the Mediterranean diet on the hormonal status of the thyroid gland

**Objectives:** The main goal of this research was to determine if there is a correlation between the adherence to Mediterranean diet (assessed by Mediterranean Diet Serving Score) and parameters indicating thyroid gland activity (concentration of TSH, fT4, fT3, Tg, TgAb and TPOAb in the serum of the subjects). An additional objective was to investigate whether there are differences in the values of the MDSS score among clinical groups of subjects.

**Materials and Methods:** This cross-sectional study included participants over 18 years of age from the areas of Korčula, Vis, and Split. The final number of participants was 4620 after excluding those taking thyroid medications or undergoing thyroid surgery. Concentrations of TSH, fT3, fT4, Tg, TgAb, and TPOAb were determined in the serum of participants. MDSS score was assessed from a food frequency questionnaire (*FFQ*). Values of the MDSS score were compared among clinical groups (subjects with euthyroidism, hypothyroidism and hyperthyroidism), and MDSS score was correlated with the values of TSH, fT3, fT4, Tg, and antibodies to thyroid proteins. Additionally, these analyses were adjusted for the influence of gender and age using linear regression.

**Results:** Values of the MDSS score were significantly higher in the females compared to males ( $t = 9.779$ ,  $df = 4493$ ,  $P < 0.001$ ). Values of the MDSS score showed a positive association with the age of the participants ( $\beta = 0.220$ ,  $SE = 0.062$ ,  $P < 0.001$ ). There was no statistically significant difference in the values of the MDSS score among the examined clinical groups ( $F_{5, 4081} = 0.865$ ,  $P = 0.504$ ). In the group of subjects with euthyroidism, a significant positive correlation was found between fT3 and the MDSS score ( $r = 0.058$ ,  $P = 0.008$ ), while in the group of subjects with subclinical hypothyroidism, a significant positive correlation was observed between the MDSS score and fT3 ( $r = 0.189$ ,  $P = 0.006$ ) and fT4 ( $r = 0.140$ ,  $P = 0.014$ ).

**Conclusions:** We observed a significant positive correlation between the values of fT3 and the MDSS score in the group of subjects with euthyroidism, and a positive correlation between the values of fT3 and fT4 and the MDSS score in patients with subclinical hypothyroidism. It was demonstrated that women adhere more to the Mediterranean diet, and the MDSS score increases with the age of the participants. A small percentage of individuals (19.8%) in Dalmatia adhere to the Mediterranean diet.

## **10. ŽIVOTOPIS**

