

# Uloga okolišnih čimbenika u etiopatogenezi bolesti štitnjače

---

Znahor, Matea

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:609763>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-07**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ  
SANITARNO INŽENJERSTVO

Matea Znahor

ULOGA OKOLIŠNIH ČIMBENIKA  
U ETIOPATOGENEZI BOLESTI ŠTITNJACE

Završni rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ  
SANITARNO INŽENJERSTVO

Matea Znahor

ULOGA OKOLIŠNIH ČIMBENIKA  
U ETIOPATOGENEZI BOLESTI ŠTITNJAČE

Završni rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: doc. dr. sc. Božena Čurko-Cofek, dr. med.

Završni rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Gordana Čanadi Jurešić
2. izv. prof. dr. sc. Lara Batičić
3. doc. dr. sc. Božena Čurko-Cofek

Rad sadrži 41 stranicu, 16 slika, 70 literaturnih navoda.

## SAŽETAK

Štitnjača, mala endokrina žlijezda smještena u vratu, igra ključnu ulogu u regulaciji metaboličkih procesa u tijelu. Proizvodi hormone tiroksin i trijodtironin koji su neophodni za normalno funkcioniranje organizma, a njihova sinteza uključuje složen proces hvatanja joda iz krvi i niz biokemijskih reakcija. Regulacija funkcije štitnjače ovisi o međudjelovanju hipotalamusa, hipofize i same štitnjače, pri čemu tireotropin igra ključnu ulogu u poticanju proizvodnje hormona. Poremećaji u funkciji štitnjače u vidu hipertireoze ili hipotireoze mogu dovesti do ozbiljnih zdravstvenih problema, bilo da uzrokovane autoimunim mehanizmima, kao što je slučaj kod Hashimoto tireoiditisa i Gravesove bolesti, ili drugim uzrocima.

Okolišni čimbenici i životne navike mogu značajno utjecati na rad štitnjače. Izloženost kemijskim spojevima, poput pesticida, triklosana i perklorata, te teškim metalima mogu djelovati kao endokrini disruptori, ometajući normalnu funkciju štitnjače. Pesticidi mogu utjecati na sintezu hormona, dok teški metali mogu biti toksični pri višim koncentracijama. Također, životne navike poput pušenja, konzumacije alkohola i loše prehrane mogu povećati rizik od bolesti štitnjače.

Osim navedenog, utjecaj prehrane, manjak tjelesne aktivnosti, stres i lijekovi također utječu na rad štitnjače. Prehrana bogata jodom, ali i određeni sastojci različitih namirnica mogu promijeniti razine hormona štitnjače. Tjelesna aktivnost i stres također mogu utjecati na funkciju štitnjače, dok određeni lijekovi mogu izazvati autoimune bolesti štitnjače. Razumijevanje i kontroliranje navedenih čimbenika može smanjiti učestalost bolesti štitnjače u populaciji.

**Ključne riječi:** Štitnjača; Poremećaji rada štitnjače; Okolišni čimbenici; Pesticidi; Teški metali; Način života; Zagađivači; Endokrini disruptori

## SUMMARY

The thyroid, a small endocrine gland located in the neck, plays a crucial role in regulating the body's metabolic processes. It produces the hormones thyroxine and triiodothyronine, which are essential for the normal functioning of the body, and their synthesis involves a complex process of iodine uptake from the blood and a series of biochemical reactions. The regulation of the thyroid function depends on the interaction between the hypothalamus, pituitary gland, and the thyroid itself, with thyrotropin playing a key role in stimulating hormone production. Disturbances in thyroid function in the form of hyperthyroidism or hypothyroidism can lead to serious health problems, whether caused by autoimmune mechanisms, such as Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease, or other causes.

Environmental factors and lifestyle habits can significantly impact thyroid function. Exposure to chemical compounds such as pesticides, triclosan, and perchlorate, as well as heavy metals, can act as endocrine disruptors, interfering with normal thyroid function. Pesticides can affect hormone synthesis, while heavy metals can be toxic at higher concentrations. Additionally, lifestyle habits such as smoking, alcohol consumption, and poor diet can increase the risk of thyroid diseases.

Furthermore, the impact of diet, lack of physical activity, stress, and medications also influences thyroid function. A diet rich in iodine, as well as certain ingredients in different foods, can alter thyroid hormone levels. Physical activity and stress can also affect thyroid function, while certain medications can trigger autoimmune thyroid diseases. Understanding and managing these factors can reduce the prevalence of thyroid diseases in the population.

**Keywords:** Thyroid gland; Thyroid disorders; Environmental factors; Pesticides; Heavy metals; Lifestyle; Pollutants; Endocrine disruptors

## SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA .....	1
2. SVRHA RADA .....	3
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	4
3.1. Građa i funkcija štitnjače.....	4
3.2. Sinteza hormona štitnjače.....	7
3.3. Regulacija rada štitnjače.....	9
3.4. Poremećaji rada štitnjače.....	11
3.4.1. Hipertireoza .....	12
3.4.1.1. Gravesova bolest .....	12
3.4.1.2. Tumori štitne žlijezde .....	13
3.4.2. Hipotireoza .....	14
3.4.2.1. Hashimotova bolest .....	14
3.4.2.2. Endemska gušavost .....	14
3.4.2.3. Idiopatska netoksična koloidna guša .....	15
3.5. Okolišni čimbenici koji utječu na rad štitnjače .....	17
3.5.1. Čimbenici vezani uz način života.....	17
3.5.1.1. Pušenje .....	17
3.5.1.2. Alkohol.....	18
3.5.1.3. Indeks tjelesne mase.....	19
3.5.1.4. Prehrana.....	20
3.5.1.5. Tjelesna aktivnost.....	24
3.5.1.6. Stres .....	24
3.5.1.7. Lijekovi .....	25
3.5.2. Zagađivači .....	26
3.5.2.1. Pesticidi .....	26
3.5.2.2. Triklosan.....	28
3.5.2.3. Perklorat .....	30
3.5.2.4. Teški metali .....	31

4. RASPRAVA .....	32
5. ZAKLJUČAK .....	34
6. LITERATURA.....	35
7. ŽIVOTOPIS .....	41



## 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA

Štitnjača je mala, ali izuzetno važna endokrina žlijezda smještena u vratu čija funkcija direktno utječe na mnoge vitalne procese u ljudskom organizmu. Njeni hormoni reguliraju metabolizam, rad srca, temperaturu tijela, pa čak i mentalno zdravlje. Zbog ove ključne uloge štitnjače, svaki poremećaj njenog rada može dovesti do ozbiljnih posljedica za zdravlje. Proučavanje tih čimbenika omogućava bolje razumijevanje i prevenciju bolesti povezanih sa štitnjačom, uključujući hipertireozu, hipotireozu i autoimune poremećaje poput Hashimoto tireoiditisa i Gravesove bolesti (1).

Štitnjača proizvodi dva ključna hormona, tiroksin ( $T_4$ ) i trijodtironin ( $T_3$ ), koji su neophodni za normalno funkcioniranje tijela. Proces sinteze hormona štitnjače počinje hvatanjem jodidnih iona iz krvi, a zatim slijedi niz biokemijskih procesa koji uključuju oksidaciju jodida, jodiranje tirozina te konačno spajanje molekula koje rezultira stvaranjem aktivnih hormona. Ovi hormoni potom ulaze u krvotok i prenose se do ciljnih stanica gdje reguliraju metaboličke procese. Štitnjača također proizvodi hormon kalcitonin, koji igra važnu ulogu u regulaciji razine kalcija u tijelu (2).

Regulacija rada štitnjače je složen proces koji uključuje hipotalamus, hipofizu i štitnjaču. Hipofiza izlučuje tireotropin (TSH – engl. *thyroid stimulating hormone*), hormon koji stimulira štitnjaču na proizvodnju hormona  $T_4$  i  $T_3$ . Kada razina tih hormona u krvi postane visoka, hipofiza smanjuje proizvodnju TSH, čime se održava ravnoteža (3). Ukoliko dođe do poremećaja u ovom regulatornom mehanizmu, mogu se razviti bolesti poput hipertireoze ili hipotireoze. Hipertireoza se karakterizira prekomjernim lučenjem hormona štitnjače, što rezultira ubrzanim metabolizmom i simptomima poput nervoze, ubrzanog rada srca, mršavljenja i prekomjernog znojenja. Nasuprot tome, hipotireoza se očituje usporenim metabolizmom, umorom, debljanjem i sniženom tjelesnom temperaturom (1).

Poznato je da okolišni čimbenici mogu značajno utjecati na rad štitnjače. Među njima dominira izloženost različitim kemijskim spojevima poput pesticida, triklosana te teških metala, što može poremetiti normalnu funkciju štitnjače. Ove tvari često djeluju kao endokrini disruptori, što znači da ometaju djelovanje hormona štitnjače, dovodeći do poremećaja poput gušavosti, hipertireoze ili hipotireoze. Pesticidi mogu utjecati na metabolizam i proizvodnju hormona štitnjače, dok teški metali, iako esencijalni u tragovima, pri višim koncentracijama mogu biti toksični i uzrokovati disfunkciju štitnjače (4).

Uz okolišne faktore, životne navike također igraju ključnu ulogu u zdravlju štitnjače. Pušenje je, na primjer, povezano s povećanim rizikom od Gravesove bolesti i hipertireoze, dok je prekomjerna konzumacija alkohola povezana sa smanjenjem volumena štitnjače. Prehrana, posebno unos joda, također značajno utječe na rad štitnjače. Dok je nedostatak joda povezan s hipotireozom i endemskom gušom, prekomjeran unos joda može dovesti do hipertireoze.

Osim navedenih čimbenika, tjelesna aktivnost i stres također mogu imati značajan utjecaj na rad štitnjače. Hormoni štitnjače sudjeluju u normalnom funkcioniranju skeletnih mišića, plućnog, srčanog i vaskularnog sustava, što znači da promjene u njihovoj razini mogu značajno utjecati na sportske performanse i opće zdravlje. Stres se dominantno povezuje s razvojem autoimunih poremećaja štitnjače poput Gravesove bolesti i Hashimoto tireoiditisa (5).

## 2. SVRHA RADA

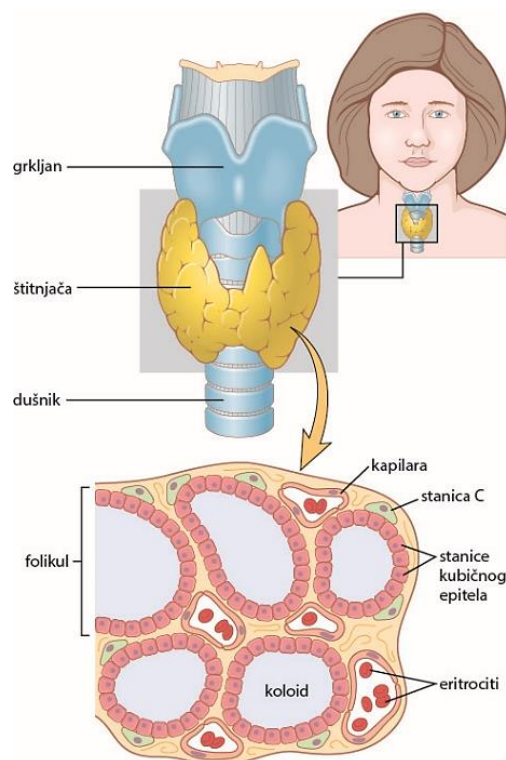
Štitnjača je endokrina žlijezda koja ima ključnu ulogu u regulaciji brojnih metaboličkih procesa, a time posljedično i normalnom funkcioniranju cijelog organizma. Stoga poremećaj rada ove žlijezde može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih posljedica. Sve je više spoznaja o tome da različiti čimbenici vezani uz način života, kao što su pušenje, alkohol, prehrana, stres, ali i različiti okolišni čimbenici u obliku različitih kemijskih spojeva, teških metala i zagađivača mogu povećati rizik od nastanka bolesti štitnjače. Pregledom aktualne literature i istraživanja, cilj ovog rada je identificirati ključne rizike i procijeniti njihovu ulogu u razvoju bolesti štitnjače, kao što su hipertireoza, hipotireoza te autoimune bolesti. Razumijevanjem samih štetnih čimbenika i mehanizama kojima oni mogu narušiti normalnu funkciju štitnjače omogućuje se pojedincima i općoj populaciji da se zaštite od utjecaja negativnih čimbenika, da se izradi javno-zdravstvena strategija kontrole štetnih čimbenika i promicanja zdravijeg načina života, te na taj način smanjiti učestalost bolesti štitnjače u populaciji.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. Građa i funkcija štitnjače

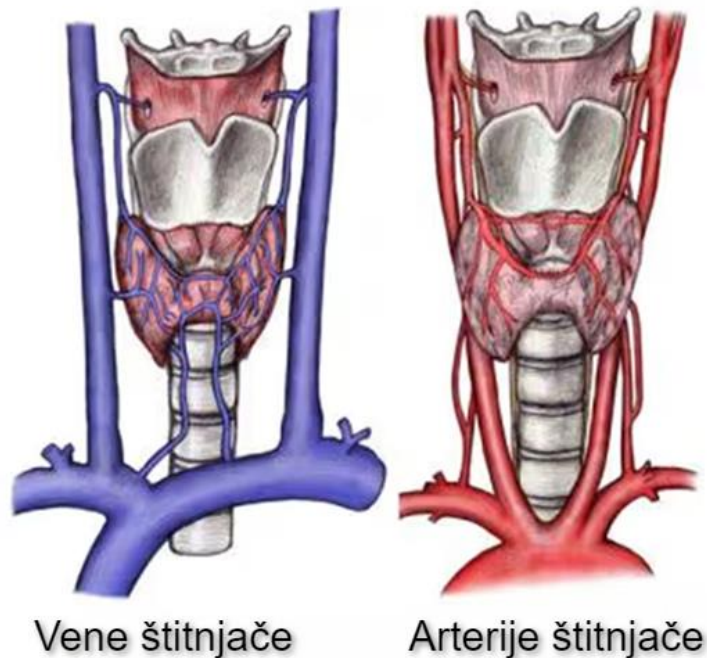
Podrijetlo imena štitne žlijezde ili štitnjače potječe od grčke riječi *thyreooidos* koja je složenica riječi *thyreos* – štit i *eidos* – oblik. Štitna žlijezda smještena je u području vrata, ispod grkljana i ispred dušnika. Sastoji se od dva režnja koji su povezani suženim dijelom koji nazivamo istmus. Teži oko 15 do 25 grama kod odraslih osoba, što je čini jednom od najvećih endokrinih žlijezda (6).

Štitnjača je građena od mnoštva zatvorenih folikula promjera od 100 do 300 mikrometara. Ti folikuli sadrže koloid, izlučenu tvar, i obloženi su kubičnim epitelnim stanicama koje izlučuju hormone u unutrašnjost folikula. Koloid se uglavnom sastoji od tireoglobulina (Tg), velikog glikoproteina koji sadrži hormone štitnjače. Štitnjača proizvodi dva ključna hormona:  $T_4$  i  $T_3$ . Njihovo lučenje uglavnom regulira TSH, hormon koji izlučuje adenohipofiza. Osim toga, štitnjača također sadrži C stanice koje izlučuju kalcitonin, hormon važan za metabolizam kalcija (Slika 1) (7).



**Slika 1. Shematski prikaz anatomskog položaja i mikroskopske strukture štitnjače. Preuzeto s: (7).**

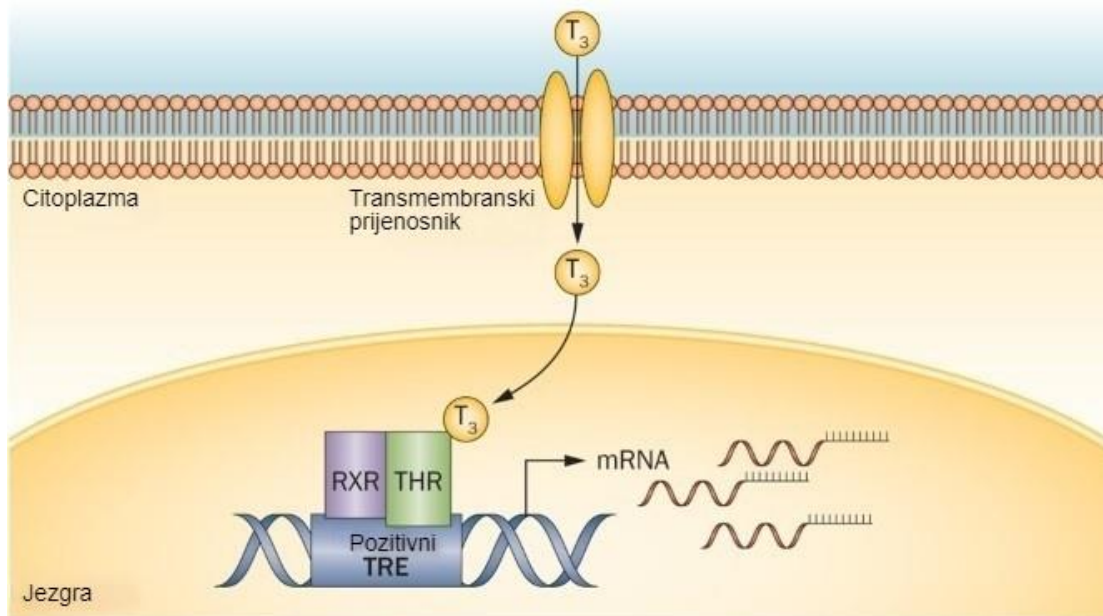
Kako bi hormoni djelovali u tijelu, moraju se kroz folikularni epitel apsorbirati natrag u krvotok. Kroz štitnjaču protječe 2% ukupnog tjelesnog protoka krvi što je volumen krvi koji je otprilike pet puta veći od mase same žlijezde. Time je osigurana iznimno dobra opskrba krvlju, u usporedbi s bilo kojim drugim dijelom tijela (Slika 2) (7).



**Slika 2. Opskrba štitnjače venskom i arterijskom krvi.** Preuzeto i prilagođeno prema: (8).

Većinu hormona koji se izlučuje iz štitnjače u krv čini  $T_4$ , koji se pretvara u  $T_3$ . Tijekom prijenosa u cirkulaciji, većina molekula  $T_4$  gubi jednu molekulu joda čime nastaje  $T_3$  koji potom djeluje na ciljne stanice (9).

Ciljne stanice na koje djeluju hormoni štitnjače posjeduju odgovarajuće receptore. Receptori za hormone štitnjače nalaze se u jezgri stanice, vezani za gene DNK ili se nalaze blizu njih (Slika 3). Oni imaju vrlo visok afinitet za  $T_3$  te zato on čini više od 90% ukupnog hormona štitnjače koji se veže na receptor. Vezivanjem hormona dolazi do aktivacije receptora čime započinje proces transkripcije gena. Stvara se veliki broj različitih vrsta glasničke RNK, nakon čega slijedi i translacija RNK na citoplazmatskim ribosomima. Posljedica ovih procesa je proizvodnja velike količine bjelancevina, većinom enzima, u svim stanicama tijela koji potom rezultiraju općim povećanjem aktivnosti cijelog tijela (10).

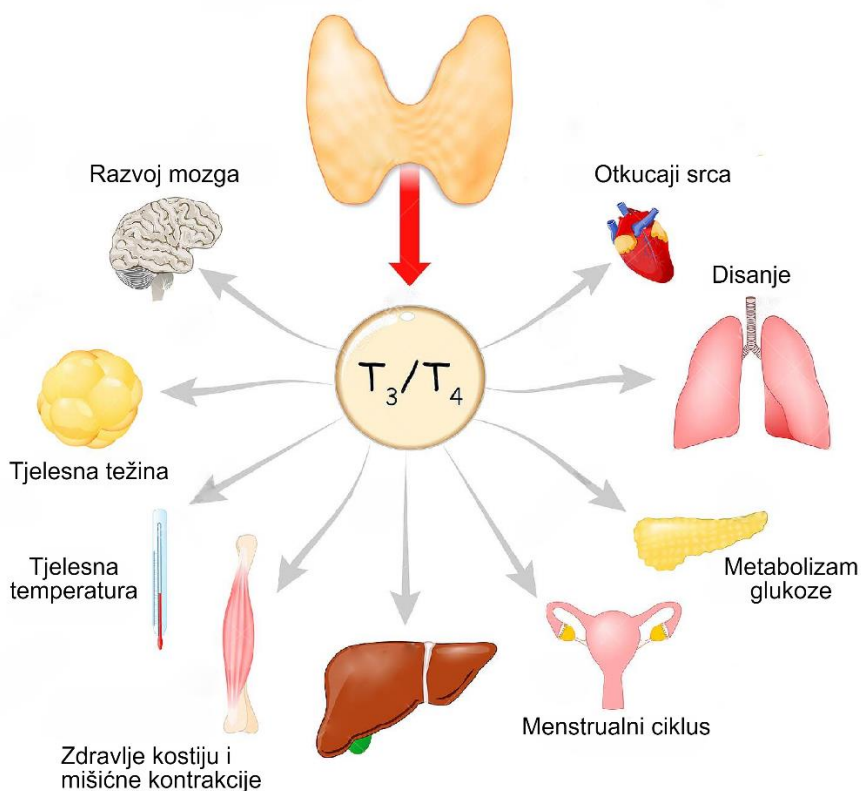


**Slika 3. Shematski prikaz receptora za trijodtironin** (T<sub>3</sub> – trijodtironin, RXR – receptor za retinoičnu kiselinu, THR – receptor za hormone štitnjače, TRE – element koji odgovara na hormone štitnjače). Preuzeto i prilagođeno prema: (11).

Hormoni štitnjače povećavaju metaboličku aktivnost organizma na način da povećavaju aktivnost postojećih mitohondrija, a također povećavaju i njihov broj. To je praćeno povećanim stvaranjem adenozin trifosfata čime se osigurava energija za stanične funkcije. Ustanovljeno je da se djelovanjem T<sub>4</sub> i T<sub>3</sub> povećava površina mitohondrijskih membrana, a time i metabolička aktivnost stanice. Kada se hormoni štitnjače izlučuju u velikim količinama, bazalni metabolizam može porasti i 60-100% od normalnog. Također, dolazi do značajnog porasta iskorištenja hranjivih tvari za energiju. Povećano iskorištavanje energije rezultira i povećanom proizvodnjom topline (Slika 4) (12).

Uz povećanje sinteze proteina, povećava se i njihova razgradnja. Stimuliraju se mentalni procesi i pojačava aktivnost drugih endokrinih žlijezda. Hormoni štitne žlijezde povećavaju aktivni transport iona kroz staničnu membranu. Jedan od enzima kojem se povećava aktivnost kao odgovor na hormone štitnjače je Na<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup>-ATPaza. Zbog toga je povećan prijenos iona natrija i kalija kroz staničnu membranu. Također, ovi hormoni povećavaju propusnost staničnih membrana većine stanica za ione natrija favorizirajući natrijsku crpku (7).

# Hormoni štitnjače



**Slika 4. Prikaz funkcije hormona štitnjače u organizmu ( $T_3$  – trijodtironin,  $T_4$  – tiroksin).**

Preuzeto i prilagođeno prema: (13).

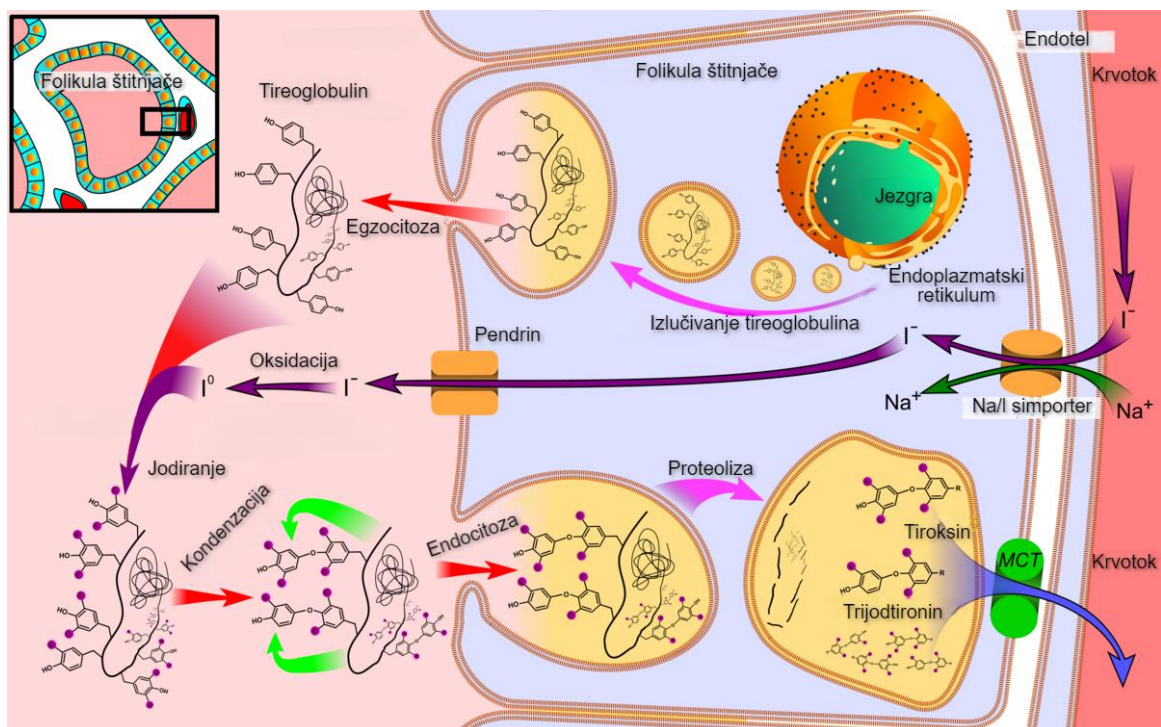
## 3.2. Sinteza hormona štitnjače

Sinteza hormona štitnjače složen je proces koji uključuje više koraka, počevši od hvatanja jodidnih iona iz krvi, pa sve do izlučivanja hormona  $T_3$  i  $T_4$  u krvotok. Postupak sinteze obuhvaća nekoliko faza, uključujući oksidaciju jodida, jodiranje tirozina, te konačno spajanje molekula koje dovodi do stvaranja aktivnih hormona. Za sintezu normalne količine hormona potrebno je 50 mg joda godišnje. Kako bi se osigurao dovoljan unos joda u organizam te ujedno smanjila mogućnost pojave guše, obična se kuhinjska sol jodira kalijevim jodidom (KI) ili kalijevim jodatom ( $KIO_3$ ) i kao takva stavlja na tržište (14).

Jodidni ioni se aktivnim transportom iz krvi prenose u stanice folikula štitnjače. Dok se u stanicama folikula prikupljaju jodidi, one također sintetiziraju Tg, veliki glikoprotein koji se proizvodi u hrapavom endoplazmatskom retikulumu, modificira u Golgijevom kompleksu i



pakira u sekretorne vezikule. Vezikule tada prolaze kroz egzocitozu, što oslobađa Tg u lumen folikula ispunjen koloidom. Tg sadrži velik broj molekula aminokiseline tirozin koje se moraju spojiti s jodom da bi nastali hormoni štitnjače. Međutim, negativno nabijeni jodidni ioni ne mogu se vezati za tirozin dok ne prođu oksidaciju (uklanjanje elektrona) u jod. Kako se jodidni ioni oksidiraju, oni prolaze kroz membranu u lumen folikula. Molekule joda potom reagiraju s tirozinskim dijelovima molekula Tg. Vezivanje jednog atoma joda daje monojodtirozin ( $T_1$ ), a drugo jodiranje proizvodi dijodtirozin ( $T_2$ ). Tijekom posljednjeg koraka u sintezi hormona štitnjače, dvije molekule  $T_2$  se spajaju kako bi formirale  $T_4$ , ili se jedan  $T_1$  i jedan  $T_2$  spajaju kako bi formirale  $T_3$ . Kapljice koloida ponovno ulaze u stanice folikula putem pinocitoze i spajaju se s lizosomima. Probavni enzimi u lizosomima razgrađuju Tg, odvajajući molekule  $T_3$  i  $T_4$ . Budući da su  $T_3$  i  $T_4$  topljivi u lipidima, oni difundiraju kroz staničnu membranu u međustaničnu tekućinu, a zatim u krvotok.  $T_4$  se obično luči u većoj količini od  $T_3$ , ali  $T_3$  ima nekoliko puta snažnije djelovanje. Štoviše, nakon što  $T_4$  uđe u krv i u tjelesne stanice, većina se pretvara u  $T_3$  uklanjanjem jednog atoma joda. Više od 99%  $T_3$  i  $T_4$  veže se za transportne proteine u krvi, uglavnom za globulin koji veže  $T_4$  (TBG – engl. *thyroxine-binding globulin*) (Slika 5) (15).



**Slika 5. Sinteza hormona štitne žlijezde (MCT – monokarboksilni transporter). Preuzeto i prilagođeno prema: (16).**



### 3.3. Regulacija rada štitnjače

Da bi se održala normalna metabolička aktivnost u tijelu, konstantno se mora izlučivati odgovarajuća količina hormona štitnjače. Kako bi se osigurala idealna razina lučenja, aktiviraju se regulacijski mehanizmi koji mehanizmom negativne povratne sprege djeluju preko hipotalamusa i adenohipofize (17).

Adenohipofiza luči hormon TSH koji je po strukturi glikoprotein te mu je uloga reguliranje izlučivanja  $T_4$  i  $T_3$  iz štitnjače. Ubrzava proteolizu pohranjenog Tg u folikulama te potiče oslobađanje hormona u krvotok. Također, pojačava rad jodidne pumpe i jodiranje tiroksina što potiče stvaranje hormona i samim time rezultira povećanjem volumena stanica štitne žlijezde. TSH povećava sekrecijske aktivnosti stanica štitnjače (18).

Aktivacija počinje vezanjem TSH na receptore smještene na bazalnoj membrani stanica štitnjače. Glavno mjesto ekspresije receptora za hormon koji stimulira štitnjaču (TSH-R) je bazolateralna membrana tireocita. Aktivacija TSH-R potiče unos joda, sintezu i izlučivanje hormona štitnjače te proliferaciju folikularnih stanica štitnjače. Kod odraslih tireocita, stimulacija TSH-om ključna je za održavanje građe folikula i regulaciju ekspresije gena specifičnih za štitnjaču, kao što su oni koji kodiraju Tg, tireoidnu peroksidazu (TPO) i natrij/jodidni simporter (NIS). Ciklički adenzin monofosfat (cAMP) uključen je u stimulacijske učinke TSH. Većina učinaka TSH na stanice štitnjače javlja se aktivacijom unutarstaničnih putova u čijoj aktivaciji kao drugi glasnik sudjeluje cAMP.

Adenilat ciklaza se aktivira u staničnoj membrani, što posljedično povećava stvaranje cAMP u stanici. cAMP djeluje kao drugi glasnik kod aktiviranja protein-kinaze, koja uzrokuje fosforilacije u stanici. To je posljedica trenutnog povećanja lučenja hormona štitnjače i dugotrajnog rasta same žlijezde. Takvo praćenje aktivnosti stanica štitnjače slično je djelovanju cAMP kao drugog glasnika među mnogim drugim ciljnim tjelesnim tkivima (19).

Izlučivanje TSH iz adenohipofize kontrolira hipotalamus koji luči hormon koji oslobađa tireotropin (TRH – engl. *thyrotropin-releasing hormone*). TRH je tripeptid - amid, piroglutamil – histidil – prolin – amid koji potiče stanice adenohipofize na pojačano lučenje TSH. Molekularni mehanizam kojim TRH stimulira izlučivanje TSH iz adenohipofize započinje vezivanjem TRH za receptore na staničnoj membrani hipofize. U hipofiznim stanicama aktivira se sustav drugog glasnika koji stvara fosfolipazu C, a zatim i drugi glasnici, poput iona kalcija i diacilglicerola, što u konačnici uzrokuje otpuštanje TSH (20).

Kada se poveća koncentracija hormona štitnjače u tijelu, smanjuje se lučenje TSH iz adenohipofize. Ukoliko se izlučivanje hormona štitnjače poveća na vrijednost koja je oko 1,75 puta veća od normalnog izlučivanja, lučenje TSH će se svesti gotovo na nulu. Ovaj inhibicijski učinak očituje se čak i kada se adenohipofiza odvoji od hipotalamusa. Stoga se smatra da povećane koncentracije hormona štitnjače inhibiraju izlučivanje TSH i izravnim djelovanjem na adenohipofizu. Bez obzira na mehanizam, učinak TSH se odražava u koncentraciji slobodnih hormona štitne žlijezde u cirkulaciji (20).

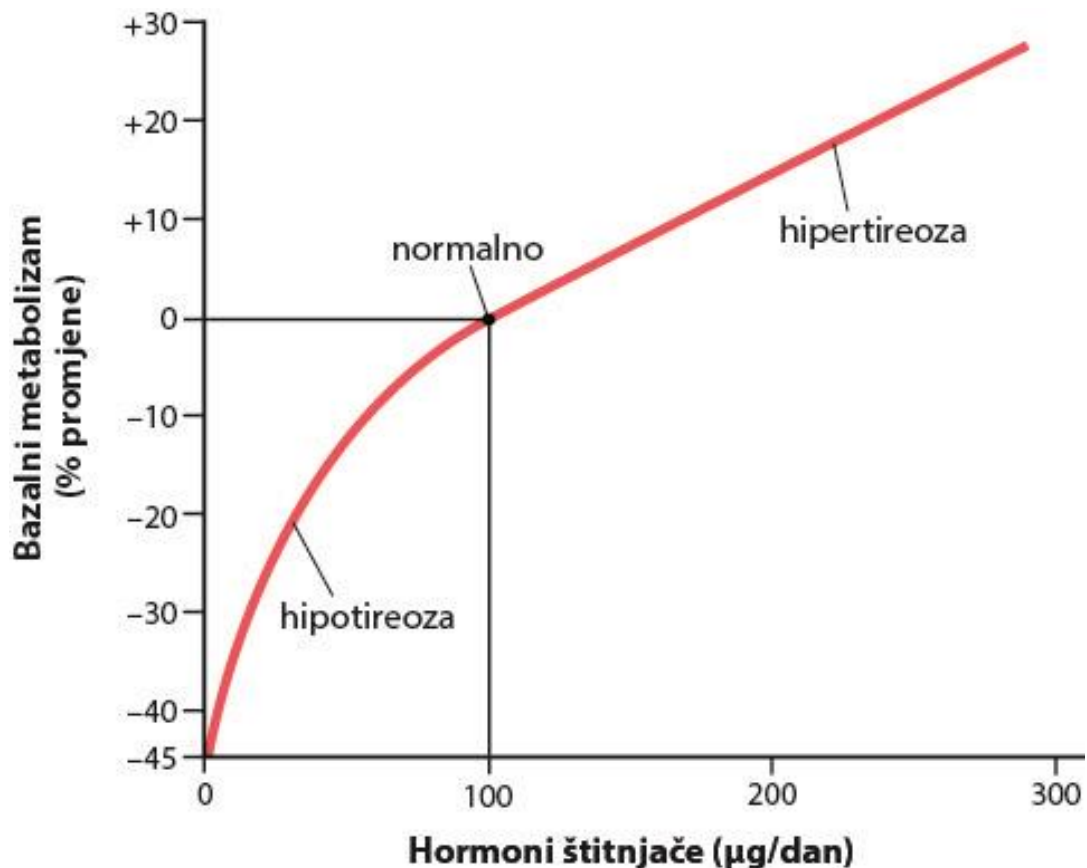
Nasuprot TSH koji stimulira rad štitnjače, postoje različite kemijske tvari koje pokazuju antitireoidni učinak. Najpoznatije među njima su tiocijanat, propiltiouracil i visoka koncentracija anorganskog joda. Svaka od ovih tvari različitim mehanizmima inhibira izlučivanje hormona iz štitnjače. Jodidna pumpa, koja aktivno transportira jod u stanice štitnjače, također može transportirati tiocijanatne, perkloratne ili nitratne ione te na taj način tiocijanat u dovoljno velikoj koncentraciji može kompetitivno blokirati prijenos joda u stanicu. Smanjenjem unosa joda u žljezdane stanice ne sprječava se stvaranje Tg-a, već jodiranje samog Tg-a te time i stvaranje hormona štitnjače. Zbog nedostatka hormona, povećava se lučenje TSH iz adenohipofize što će potaknuti rast štitnjače, ali se neće moći stvoriti potrebna količina hormona. Stoga primjena tiocijanata i nekih drugih iona koji sprječavaju izlučivanje, može uzrokovati ozbiljno povećanje štitnjače, poznato pod nazivom guša (21).

Propiltiouracil smanjuje proizvodnju hormona štitne žlijezde. Djeluje kao inhibitor za stvaranje hormona iz jodida i tirozina na način da djelomično blokira enzim peroksidazu koji je ključan za jodiranje tirozina te sprječava povezivanje dviju molekula jodiranog tirozina u T<sub>4</sub> ili T<sub>3</sub>. Propiltiouracil, poput tiocijanata, ne ometa stvaranje Tg. Kao rezultat, smanjene količine T<sub>4</sub> i T<sub>3</sub> unutar Tg-a mogu putem povratne sprege dovesti do povećane sekrecije TSH iz adenohipofize, što može potaknuti rast žljezdanog tkiva i razvoj guše (22).

Visoke koncentracije jodida u krvi smanjuju vezanje jodida, jodiranje tirozina i proizvodnju hormona štitnjače što ima za posljedicu smanjenu aktivnost štitnjače. Također, velike koncentracije jodida inhibiraju stanice štitnjače u procesu endocitoze folikularnog koloida. Budući da je endocitoza koloida ključna za oslobađanje pohranjenih hormona štitnjače, njihovo otpuštanje u krv gotovo odmah prestaje (7).

### 3.4. Poremećaji rada štitnjače

Postoji nekoliko glavnih vrsta poremećaja štitnjače koje uključuju hipertireozu, hipotireozu, gušu, rak štitnjače, tireoiditis i čvorove u štitnjači. Svaki od ovih poremećaja ima svoje uzroke, simptome i moguće posljedice, a razumijevanje njihova djelovanja može pomoći u pravovremenoj dijagnozi i učinkovitoj terapiji. Hipertireoza je definirana povišenim cirkulirajućim slobodnim hormonima štitnjače. Najčešći uzroci su različiti oblici autonomije štitnjače i Gravesova bolest. Hipotireoza je definirana nedostatkom hormona štitnjače. To je čest endokrini poremećaj uzrokovan autoimunim tireoiditisom (Hashimoto tireoiditis) ili nedostatkom joda. Takvo povećano ili smanjeno lučenje hormona štitnjače ujedno se odražava i na bazalni metabolizam (Slika 6) (23).



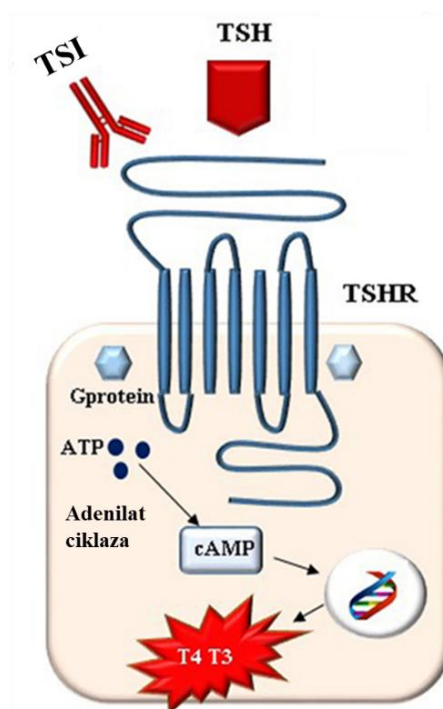
Slika 6. Odnos sekrecije hormona štitnjače i promjene intenziteta bazalnog metabolizma kod hipotireoze i hipertireoze. Preuzeto s: (7).

### 3.4.1. Hipertireoza

Hipertireoza je stanje u kojem štitnjača proizvodi previše hormona, što dovodi do ubrzanog metabolizma i pojave različitih simptoma povezanih s time. Kod većine bolesnika s hipertireozom štitnjača je povećana dva do tri puta, uz značajnu hiperplaziju što rezultira značajnim povećanjem broja stanica i povećanjem njezinog izlučivanja (24).

#### 3.4.1.1. Gravesova bolest

Najčešći oblik hipertireoze, Gravesova bolest, autoimuna je bolest koja uzrokuje stvaranje protutijela protiv TSH receptora na stanicama štitnjače, takozvanih imunoglobulina koji potiču štitnjaču (TSI – engl. *thyroid stimulating immunoglobulin*) (Slika 7). Ta se protutijela vežu za iste receptore u membrani kao i TSH, što uzrokuje trajnu aktivaciju cAMP sustava u stanici te razvoj hipertireoze. Protutijela na TSH imaju dugotrajan učinak na štitnu žlijezdu koji je vidljiv i nakon 12 sati. Nasuprot tome, učinak TSH vidljiv je tek nešto više od jednog sata. Povišeni hormoni štitnjače, uzrokovani djelovanjem TSI, inhibiraju proizvodnju TSH u adenohipofizi. Kao rezultat toga, većina bolesnika s Gravesovom bolesti ima sniženu koncentraciju TSH, što je često jednako nuli (5).



**Slika 7. Djelovanje imunoglobulina koji stimulira štitnjaču (TSI – imunoglobulin koji stimulira štitnjaču, TSH – hormon koji stimulira štitnjaču, TSHR – receptor za hormon koji stimulira štitnjaču, ATP – adenzin-trifosfat, cAMP – ciklički adenzin-monofosfat, T<sub>4</sub> – tiroksin, T<sub>3</sub> -trijodtironin). Preuzeto i prilagođeno prema: (25).**

Dolazi do gubitka imunološke tolerancije, s infiltracijom limfocita T u štitnjaču i aktivacijom limfocita B, kao i povećanjem sinteze i sekrecije autoantitijela usmjerenih protiv TSH receptora. Posljedično, interakcija između TSH receptora i specifičnog autoantitijela uzrokuje imunološki odgovor koji rezultira povećanjem štitnjače (gušavost), hipertireozom, oftalmopatijom i dermopatijom (5).

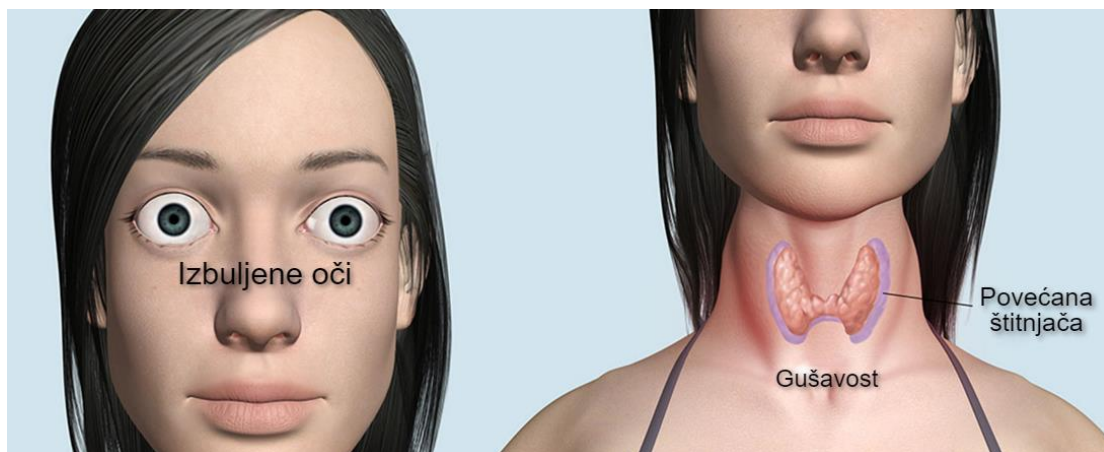
Protutijela koja uzrokuju hipertireozu posljedica su imunoloških događaja usmjerenih protiv tkiva štitnjače. Pretpostavlja se da se tijekom života pacijenta iz stanica štitnjače otpuštaju mnogi antigeni, što potiče stvaranje protutijela protiv tkiva štitnjače.

#### 3.4.1.2. Tumori štitne žlijezde

Hipertireoza ponekad nastaje zbog prisutnosti lokaliziranog adenoma, vrste tumora u žljezdanom tkivu, koji proizvodi velike količine hormona štitnjače. Ovo stanje se razlikuje od uobičajenijeg oblika hipertireoze jer nema znakova autoimune bolesti. Sve dok adenom proizvodi velike količine hormona, funkcija preostalog dijela štitnjače je gotovo potpuno inhibirana jer hormoni koje adenom oslobađa smanjuju izlučivanje TSH iz hipofize (24).

#### 3.4.1.3. Simptomi hipertireoze

Simptomi hipertireoze, kao što su povećana razdražljivost, pojačano znojenje, gubitak tjelesne mase, slabost, proljev, nervoza, lako se prepoznaju kada se uzme u obzir fiziologija hormona štitnjače. U većine bolesnika pojava poznata kao egzoftalmus opisuje ispupčenje očne jabučice kod hipertireoznih bolesnika (Slika 8). Nažalost, u nekih bolesnika se zbog ispupčenja očnih jabučica može istegnuti očni živac što dovodi do oštećenja vida. Oštećenja očiju su češća od ostalih vrsta oštećenja jer se kapci ne zatvore u potpunosti tijekom spavanja ili treptanja. Širenje očnog procjepa uzrokovano je edematoznom proliferacijom retroorbitalnog tkiva i degenerativnim promjenama vanjskih očnih mišića. Imunoglobulini koji se povezuju s očnim mišićima mogu se otkriti u krvi većine bolesnika. Koncentracije ovih imunoglobulina obično su najviše kod bolesnika s visokom koncentracijom TSH. Kao rezultat toga, imamo razloga vjerovati da je egzoftalmus uzrokovan autoimunim mehanizmom sličnim hipertireozu. Egzoftalmus se tipično smanjuje tijekom liječenja hipertireoze (24).



**Slika 8. Pojava egzoftalmusa u pacijenata s hipertireozom. Preuzeto i prilagođeno prema: (26).**

### 3.4.2. Hipotireoza

Promjene u hipotireozu obično su suprotne od onih u hipertireozu. Često je izazvana autoimunim odgovorom protiv štitnjače.

#### 3.4.2.1. Hashimotova bolest

Kod većine pacijenata unutar štitnjače razvija se autoimuna upala (tireoiditis) koja sve više dovodi do propadanja žljezdanog tkiva. Kod Hashimoto tireoiditisa dolazi do staničnog imunološkog odgovora s visokim stupnjem upale i apoptoze, što uzrokuje razaranje tkiva i disfunkciju štitnjače. Hashimoto tireoiditis također dijeli humoralne mehanizme s Gravesovom bolešću, uključujući prisutnost autoantitijela protiv tireoidne peroksidaze i Tg (5).

#### 3.4.2.2. Endemska gušavost

U drugim oblicima hipotireoze štitnjača je često povećana, što rezultira pojavom guše (Slika 9). Pojam gušavost koristi se za opisivanje značajno povećane štitnjače. Kako bi se osigurala pravilna proizvodnja hormona štitnjače, potrebno je oko 50 mg joda svake godine. U određenim dijelovima svijeta, primjerice u švicarskim Alpama, Andama i području Velikih jezera u SAD-u, tlo sadrži vrlo malo joda, što rezultira time da prehrambeni proizvodi ne sadrže ni minimalne količine ovog elementa. Kao posljedica toga, u vrijeme kada se jod nije dodavao kuhinjskoj soli, mnogi stanovnici tih područja razvijali su značajno povećanje štitnjače, poznato kao endemska guša. Takav tip guše nastaje zbog nedostatka joda koji ometa proizvodnju T<sub>4</sub> i T<sub>3</sub>, što dovodi do povećanog lučenja TSH koji potiče stanice štitnjače na izlučivanje velikih

količina tireoglobulinskog koloida u folikule, što uzrokuje daljnje povećanje žlijezde. Međutim, zbog nedostatka joda, ne dolazi do stvaranja hormona štitnjače unutar Tg, što rezultira povećanim izlučivanjem TSH. Folikuli postaju ogromni, a štitnjača se može povećati 10 do 20 puta (27).



**Slika 9. Guša.** Preuzeto s: (28).

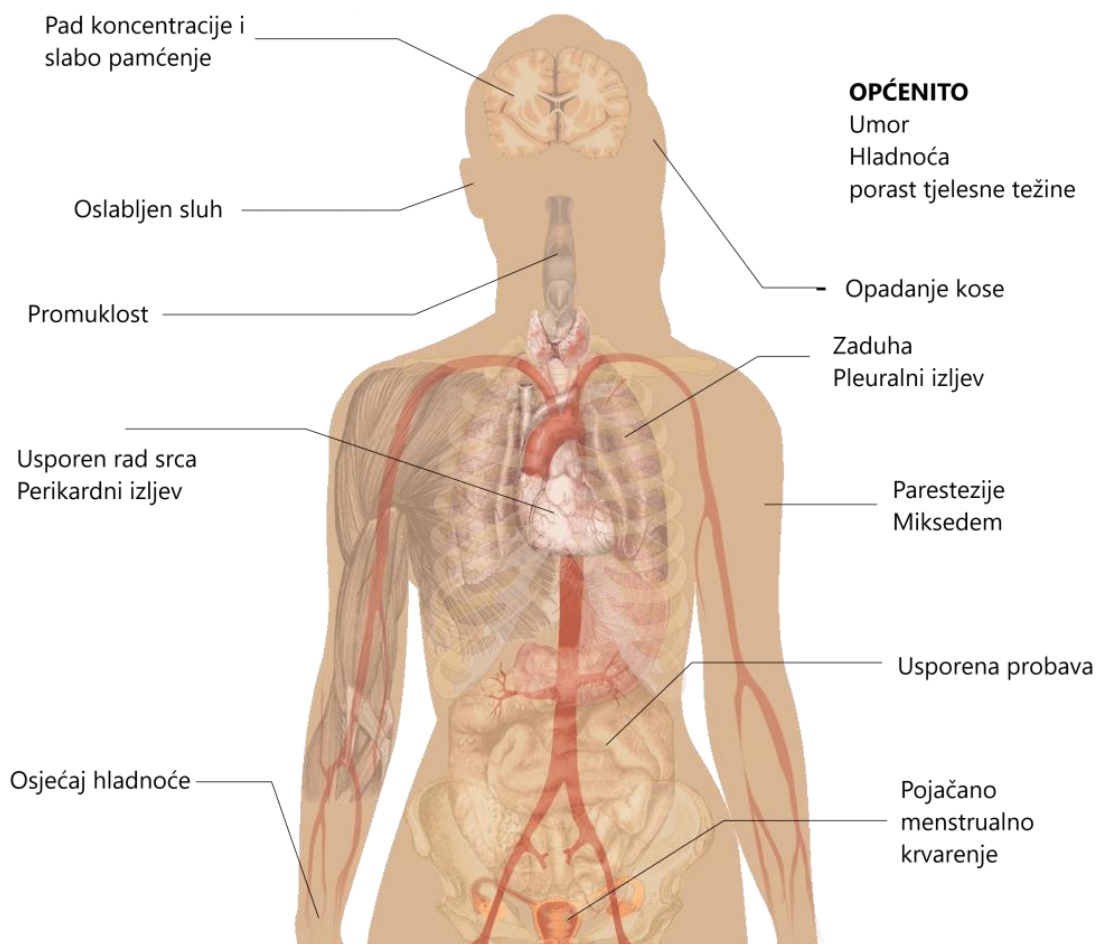
#### 3.4.2.3. Idiopatska netoksična koloidna guša

Guša se može razviti i kod osoba koje unose dovoljne količine joda kroz prehranu. Lučenje štitnjače je smanjeno, slično kao kod endemske guše. Točan uzrok povećanja štitnjače s takvim tipom guše nije poznat, no većina oboljelih pokazuje simptome blage upale žlijezde. Pretpostavlja se da upala uzrokuje blagu hipotireozu, što dovodi do povećanog lučenja TSH, a time i do rasta dijelova žlijezde. Kod nekih osoba oboljelih od koloidne guše dolazi do poremećaja enzimskih sustava potrebnih za sintezu hormona unutar štitne žlijezde, kao što su manjak mehanizma za hvatanje jodida, što smanjuje unos jodida u stanice štitnjače; manjak sustava peroksidaze, što onemogućava oksidaciju jodida u jod; manjak udruživanja jodiranih tirozina u molekuli Tg, što sprječava stvaranje konačnih oblika hormona štitnjače; manjak enzima dejodaze, što onemogućuje ponovno korištenje joda iz jodiranih tirozina koji se nisu udružili u konačni oblik hormona. Ove molekule sadrže dvije trećine ukupnog joda, što dovodi do njegovog nedostatka (29).

Neke vrste hrane sadrže tvari, poput propiltiouracila, koje uzrokuju gušavost pa kažemo da djeluju antitireoidno. One uzrokuju povećanje štitnjače zbog pojačane stimulacije s TSH. Takve tvari nalaze se u određenim vrstama repe i kupusa (7).

#### 3.4.2.4. Simptomi hipotireoze

Karakteristična obilježja hipotireoze su uvijek slična, bez obzira na uzrok, bilo da se radi o tireoiditisu, endemskoj koloidnoj guši, idiopatskoj koloidnoj guši, razaranju štitnjače zračenjem ili kirurškom uklanjanju štitnjače. Neki od simptoma (Slika 10) koji se navode su umor, mišićna slabost, snižen krvni tlak te usporena srčana frekvencija, zatajenje trofičkih funkcija u tijelu te u najtežim oblicima pojava edematoznog izgleda cijelog tijela zvana miksedem. Javlja se kod pacijenata s gotovo potpunim gubitkom funkcije štitnjače. U ovom stanju dolazi do prekomjernog stvaranja tkivnog gela u međustaničnim prostorima, zbog povećanih količina hijaluronske kiseline i hondroitin-sulfata vezanih za proteine. To rezultira povećanjem ukupne količine međustanične tekućine. Nastali edem je uglavnom tvrd i nepomičan, jer je višak tekućine uzrokovan povećanom količinom gela (7).

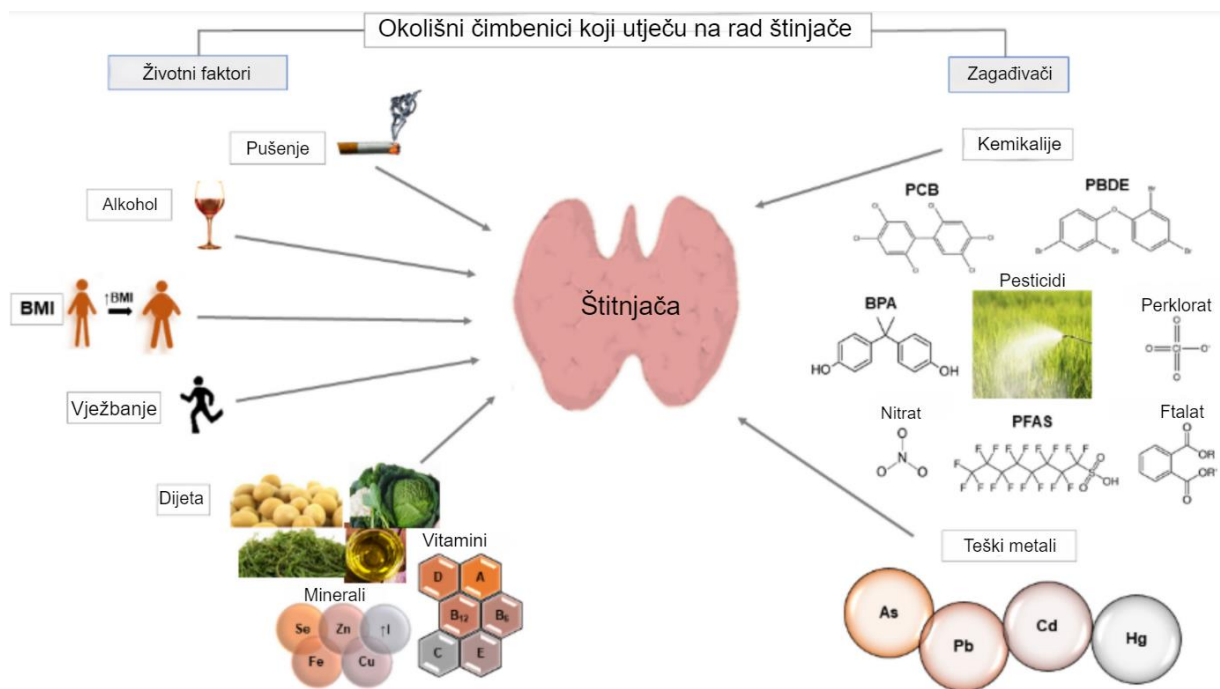


**Slika 10. Simptomi hipotireoze.** Preuzeto i prilagođeno prema: (30).



### 3.5. Okolišni čimbenici koji utječu na rad štitnjače

Okolišni čimbenici imaju značajan utjecaj na funkciju štitnjače. Možemo ih podijeliti na čimbenike vezane uz način života i na zagađivače (Slika 11). U životne čimbenike ubrajamo različite životne navike kao što su pušenje, prekomjerno konzumiranje alkohola, loša prehrana, manjak tjelesne aktivnosti, smanjen unos potrebnih vitamina i minerala. Skupinu zagađivača čini izloženost različitim kemikalijama, poput pesticida i industrijskih spojeva poput polikloriranih bifenila (PCB) i bisfenola A (BPA), te teški metali. Ti faktori mogu dovesti do raznih poremećaja rada štitnjače, poput gušavosti, hipotireoze ili pak hipertireoze. Zbog velikog značaja štitnjače u regulaciji metabolizma i mnogih drugih tjelesnih funkcija bitno je poznavati ove čimbenike koji mogu mijenjati razinu hormona štitnjače te razinu TSH. Poznat je također i utjecaj genetskih čimbenika koji doprinose do 65% među individualnim varijacijama u razinama TSH i hormona štitnjače (31).



Slika 11. Prikaz okolišnih čimbenika koji utječu na rad štitnjače. Preuzeto i prilagođeno prema: (32)

#### 3.5.1. Čimbenici vezani uz način života

##### 3.5.1.1. Pušenje

Dugo je poznato da je pušenje čimbenik rizika za Gravesovu bolest. Prema trenutnim spoznajama pušenje povećava rizik od Gravesove hipertireoze otprilike dva puta, a rizik od

Gravesove orbitopatije oko tri puta. Učinak je ovisan o dozi, izraženiji je kod žena nego kod muškaraca i nestaje nekoliko godina nakon prestanka pušenja (33,5).

Većina istraživanja koja proučavaju utjecaj pušenja na razine TSH i hormona štitnjače pokazala je smanjenje razine TSH i povećanje razina  $T_3$  i  $T_4$  kod pušača. Također je primijećeno da se razine TSH postupno povećavaju nakon prestanka pušenja. Mehanizam putem kojeg pušenje utječe na razine TSH i hormona štitnjače još uvijek nije jasan. To nije iznenađujuće s obzirom na to da duhan sadrži više od 4000 komponenti. Jedan od predloženih mehanizama je da tiocijanat, koji nastaje iz cijanida u duhanu, inhibira transport jodida i ugradnju joda u Tg (34). Budući da je transport jodida ograničavajući korak u sintezi hormona štitnjače, izloženost tiocijanatu rezultira smanjenom sintezom hormona štitnjače. Međutim, također je primijećeno da tiocijanat smanjuje razinu proteinskog nosača za  $T_4$  u krvi pa posljedično povećava razinu slobodnog  $T_4$ , što bi moglo objasniti povećanje razine  $T_4$  kod pušača. Dodatno, nekoliko studija sugerira da pušenje utječe na autoimune procese u štitnjači, što rezultira promjenama u razinama TSH i hormona štitnjače. Također je predloženo da je povećanje razine hormona štitnjače i posljedično smanjenje razine TSH rezultat povećane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava kod pušača (35).

#### 3.5.1.2. Alkohol

Dokazano je da alkohol ima toksični učinak na stanice štitnjače, što dovodi do smanjenog volumena štitnjače kod osoba koje konzumiraju alkohol. Nedavna studija koja je istraživala utjecaj konzumacije alkohola na razine hormona štitnjače izvijestila je o povećanju razine TSH i smanjenju razine slobodnog  $T_3$ . Međutim, druge studije donijele su proturječne rezultate, s razinama TSH koje su ostale nepromijenjene ili povećane kod alkoholičara, dok su razine hormona štitnjače bile smanjene, nepromijenjene ili povećane. Kod pacijenata s kroničnom alkoholnom cirozom zabilježeno je povećanje razine Tg u serumu. Mnoge studije su mjerile razine TSH i hormona štitnjače tijekom odvikavanja od alkohola, ali su dobiveni rezultati neusklađeni (32).

Eksperimentalno je dokazano da kronično uzimanje etanola povećava razine TRH, što bi posljedično moglo dovesti do smanjenja broja TRH receptora u hipofizi i smanjenog odgovora TSH nakon stimulacije s TRH. Pretpostavljeno je da bi to mogao biti mehanizam putem kojeg alkohol uzrokuje promjene u razinama TSH i hormona štitnjače. Stoga se smatra da je smanjenje razine hormona štitnjače kod alkoholičara izazvano povećanim oslobađanjem TRH (32).

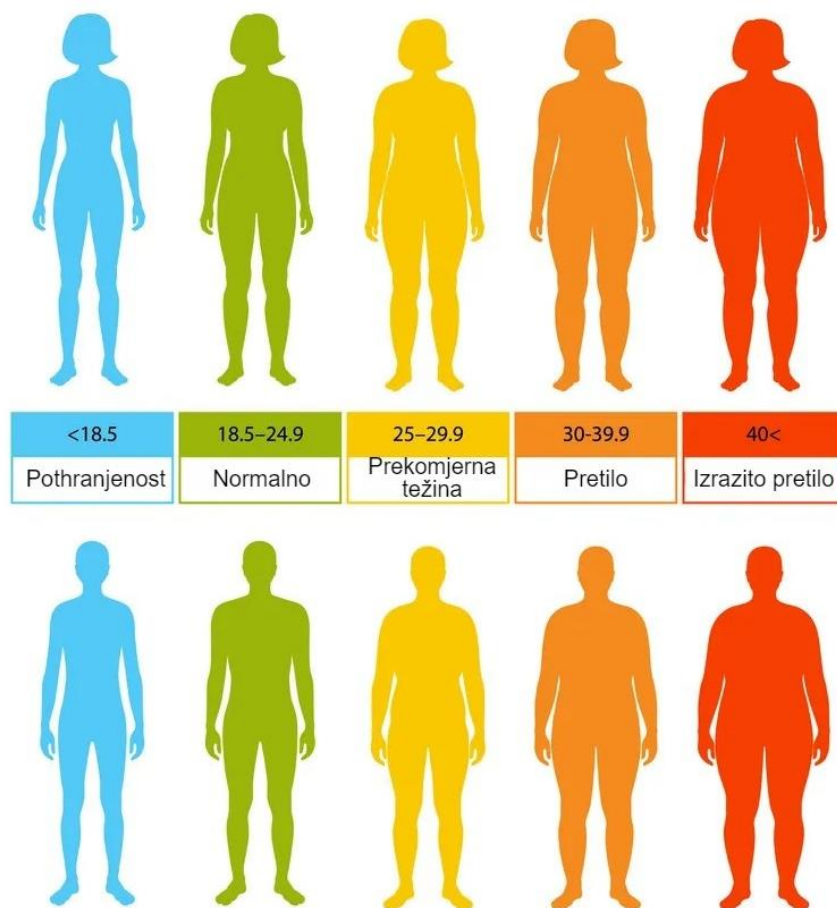
Rezultati istraživanja ukazuju da vjerojatno postoji uzročno-posljedična veza između unosa alkohola i autoimune bolesti štitnjače, s obzirom na snagu i dosljednost njihove povezanosti kao i na prisutnost povezanosti između doze i učinka (33).

#### 3.5.1.3. Indeks tjelesne mase

Odnos između razina hormona štitnjače i tjelesne težine dobro je shvaćen kod autoimunih poremećaja. Hipertireoza je praćena gubitkom težine, dok je hipotireoza povezana s povećanjem težine (36). Međutim, razlog za varijacije u razinama TSH i hormona štitnjače kod eutiroidnih pojedinaca nakon povećanja indeksa tjelesne mase (BMI – engl. *body mass index*) nije potpuno razjašnjen. Masno tkivo izlučuje hormon leptin koji je također uključen u proizvodnju hipotalamičkog TRH. Postoji pozitivna korelacija između razina leptina i BMI-a, pa bi to moglo biti dobro objašnjenje zašto se razine TSH povećavaju s povećanjem BMI-a (37).

Većina studija koje su istraživale utjecaj BMI-a na razine TSH i hormona štitnjače pokazala su pozitivnu korelaciju između vrijednosti BMI-a i razina TSH i slobodnog T<sub>3</sub>. Također je utvrđeno da visoki BMI kod trudnica može biti povezan s povišenim razinama TSH i povećanom težinom fetalne štitnjače. Međutim, rezultati studija koje su istraživale povezanost između slobodnog T<sub>4</sub> i BMI-a bili su kontradiktorni. Većina studija nije utvrdila povezanost između slobodnog T<sub>4</sub> i BMI-a, iako su neke studije izvijestile o negativnoj, pa čak i pozitivnoj povezanosti između slobodnog T<sub>4</sub> i BMI-a u općoj populaciji (37).

Međutim, neki autori smatraju da su promjene u razinama TSH i hormona štitnjače uzrok, a ne posljedica povećanja BMI-a. Predlažu da smanjena funkcija štitnjače može dovesti do pretilosti (Slika 12), vjerojatno kao rezultat usporenog metabolizma. U prošlosti su hormoni štitnjače čak korišteni za liječenje pretilosti, ali je zbog brojnih nuspojava ova metoda mršavljenja napuštena. Također se spekulira da je povećanje razine TSH kod pretilosti posljedica hormonske rezistencije. Ova hipoteza mogla bi objasniti zašto su i TSH i T<sub>3</sub> povišeni kod pretilosti. Budući da su T<sub>3</sub> receptori smanjeni kod pretilosti, to bi moglo dovesti do smanjenog negativnog povratnog djelovanja između TSH i hormona štitnjače te posljedičnog povećanja razina i TSH i T<sub>3</sub>. Također se pretpostavlja da su promjene u razinama TSH i hormona štitnjače kod pretilosti rezultat prilagodbe na povećanje težine ili subkliničke hipotireoze (36).



**Slika 12. Kategorije indeksa tjelesne mase.** Izračun prema formuli:  $BMI = \text{težina u kilogramima} / (\text{visina u metrima})^2$ . Preuzeto i prilagođeno prema: (38).

#### 3.5.1.4. Prehrana

Uz BMI možemo povezati i određene komponente u prehrani koje mogu promijeniti razine TSH i hormona štitnjače, poput soje, povrća iz porodice kupusnjača, hrane povezane s razvojem endemske gušavosti, pića (kava i čaj), druge hrane (brza hrana, alge, začini) te mikronutrijenata (vitamini i minerali). Važno je napomenuti da cijanogeni glikozidi i flavonoidi, koji se nalaze u širokom rasponu biljnih namirnica, mogu utjecati na razine TSH i hormona štitnjače. Iako postoje mnogi pokazatelji da određena vrsta hrane utječe na funkciju štitnjače, do sada je provedeno nedovoljno istraživanja na tu temu. Većina istraživanja usredotočila se na utjecaj hrane na bazi soje na razine TSH i hormona štitnjače (32).

Postoje brojni dokazi da spojevi prisutni u povrću iz porodice kupusnjače mogu imati negativan učinak na štitnjaču. Povrće iz ove porodice uključuje brokulu, kupus, cvjetaču i repu. Dva spoja identificirana u kupusnjačama su tiocijanat i goitrin. Tiocijanat i goitrin nastaju

razgradnjom indol glukozinolata i progoitrina pod utjecajem enzima mirozinaze. Goitrin inhibira unos joda u štitnjaču, dok tiocijanat također smanjuje unos joda u štitnjaču budući da je konkurentski inhibitor natrij-jodidnog simportera (NIS). Međutim, studije na ljudima do sada nisu pokazale nikakav učinak povrća iz porodice kupusnjača na razine TSH i hormona štitnjače (32).

Mnoge eksperimentalne studije pokazale su da derivati maslina, osobito maslinovo ulje, imaju stimulativan učinak na štitnjaču. Eksperimenti su provedeni na različitim životinjskim modelima: štakorima, pilićima, janjadi, kozama i teladi. Međutim, mehanizam putem kojeg derivati maslina i maslinovo ulje utječu na razine TSH i hormona štitnjače još uvijek nije potpuno jasan. Koliko je poznato, samo je jedna studija na ljudima pokazala učinak konzumacije maslinovog ulja na razine hormona štitnjače. Primijećeno je da mediteranska prehrana, bogata maslinovim uljem, blago inhibira proizvodnju slobodnog T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>, ali bez značajnog utjecaja na funkciju štitnjače (39).

U posljednjih nekoliko godina, nekoliko studija pokazalo je povezanost između unosa makronutrijenata i osjetljivosti na tumore. Iako mehanizmi koji stoje iza ovih povezanosti još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni, pretpostavlja se da konzumacija ugljikohidrata može poticati inzulinsku rezistenciju, dok unos proteina može biti povezan s povećanim rizikom od razvoja raka zbog visokog sadržaja nitrozamina u nekim prerađenim mesnim proizvodima. Nedavno su istraživani odnosi između unosa makronutrijenata (ugljikohidrata i proteina) i rizika od diferenciranog karcinoma štitnjače. Studija je pokazala da je kod žena, ali ne i kod muškaraca, veći rizik od diferenciranog karcinoma štitnjače povezan s prekomjernim unosom kalorija, proteina i ugljikohidrata, dok visoki unos lipida i vlakana te tjelesna aktivnost nisu pokazali sličnu povezanost (40).

Postoje dokazi da unos obroka pripremljenih izvan kuće (brza hrana) može utjecati na razinu hormona štitnjače. Konzumacija takve hrane povećava tjelesnu težinu (BMI) i razinu inzulina. Primijećeno je povećanje razine hormona štitnjače nakon konzumacije bijelog kruha i tjestenine, dok je konzumacija integralnog kruha dovela do smanjenja razine slobodnog T<sub>4</sub>. Dodatno, pokazalo se da konzumacija slanine i kobasica povećava u krvi razine slobodnih T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>.

Neki začini mogu promijeniti razinu hormona štitnjače. Na primjer, piperin (glavni alkaloid koji se nalazi u crnom papru) smanjuje razinu hormona štitnjače kod miševa. Također, pokazalo se da cimet smanjuje razinu T<sub>3</sub> kod štakora (32,41).

Ekstrakti zelenog i crnog čaja imaju antitireoidni potencijal. U in vitro studiji utvrđeno je da izloženost katehinima utječe na enzime uključene u sintezu hormona štitnjače, što dovodi do smanjenja aktivnosti TPO i 5'-dehidrogenaze I. Međutim, ne postoje dovoljni dokazi o mogućem antitireoidnom učinku katehina kod ljudi. Iako je u uzorcima čaja otkriven perklorat (kemijska tvar koja ometa proizvodnju hormona štitnjače), zaključeno je da je izloženost perkloratu zbog konzumacije čaja preniska da bi imala negativan učinak na zdravlje (32). Također, dokazi ukazuju na to da kofein blokira apsorpciju terapije nadomjesnim hormonima štitnjače (levotiroksin) kod pacijenata s hipotireozom. Iako su ti rezultati sugerirali moguću interakciju kofeina s hormonskim sustavom štitnjače, do danas je provedeno malo studija na ovu temu (42).

Mnogi mikronutrijenti pokazali su da imaju utjecaj na razine TSH i hormona štitnjače. Među vitaminima, najviše je proučavan vitamin D. Osim toga, brojni elementi u tragovima, poput selena, cinka, željeza, bakra i joda, pokazali su da mogu utjecati na funkciju štitnjače (32).

Makrofagi, dendritičke stanice, monociti, limfociti-T i B izražavaju enzim za aktivaciju vitamina D, CYP27B1, kao i receptor za vitamin D (VDR). Aktivni hormon 1,25(OH)<sub>2</sub>D (koji potječe ili iz sistemske cirkulacije ili iz lokalne konverzije 25(OH)D) vezuje se za VDR, čime se mijenjaju urođeni i stečeni imuni sustav. Niske razine vitamina D identificirane su kao čimbenik rizika za razne autoimune bolesti, kao što su dijabetes tipa I, reumatoidni artritis i multipla skleroza (33).

Vitamin D se uglavnom se sintetizira u koži kada je izložena sunčevoj svjetlosti (95%), dok se samo mali dio unosi hranom (5%). Receptori vitamina D otkriveni su u hipofizi, a smatra se da vitamin D, osim što regulira druge hormone hipofize, također utječe na lučenje TSH. Smatra se da smanjena razina TSH koja je prisutna pri višem statusu vitamina D, proizlazi iz povećanja razina hormona štitnjače (što je rezultat stimulirajućeg učinka vitamina D na tireocite). Mnoge studije su pokazale povezanost između nedostatka vitamina D i autoimunih bolesti štitnjače. Osim toga, u jednoj studiji koja je uključivala trudnice, uočena je pozitivna korelacija između razina TSH i vitamina D, dok su razine slobodnog T<sub>3</sub> i slobodnog T<sub>4</sub> bile negativno korelirane s razinama vitamina D. Preporuka je trudnicama kojima je dijagnosticirana prolazna hipertireoza da trebaju biti testirane na mogući nedostatak vitamina D (32).

Dobro je poznato da nedostatak joda narušava normalno funkcioniranje štitnjače, ali, s druge strane, visoki unos joda također može uzrokovati probleme sa štitnjačom. Iako većina zdravih ljudi dobro podnosi visoki unos joda, kod osjetljivih pojedinaca to može dovesti do

razvoja hipertireoze, a kod velikih količina i hipotireoze. Uzroci viška joda uključuju konzumaciju previše jodirane soli, unos previše joda putem vode i mlijeka te uzimanje dodataka prehrani koji sadrže jod. Većina studija koje su istraživale učinak visokog unosa joda na razine TSH i hormona štitnjače kod zdravih odraslih osoba zabilježila je porast razine TSH i pad razine hormona štitnjače nakon viška joda. Iako je provedeno samo nekoliko studija, obrazac razina TSH i hormona štitnjače primijećen u tim studijama pokazao je dosljednost: povećanje razine TSH praćeno padom razine hormona štitnjače. Ovaj hormonski profil karakterističan je za hipotireozu (32).

Željezo je najzastupljeniji element u tragovima u ljudskom tijelu i ključno je za različite stanične funkcije. Namirnice bogate željezom uključuju crveno meso, perad, ribu, lisnato zeleno povrće, leću i grah. Željezo je posebno važno za sintezu hormona štitnjače, a njegov nedostatak može utjecati na razine hormona štitnjače na nekoliko načina:

1. smanjenjem aktivnosti enzima TPO
2. povećanim dejodiranjem  $rT_3$  čime se metabolizam hormona štitnjače usmjerava prema inaktivacijskim signalnim putovima
3. neučinkovitom eritropoezom što rezultira smanjenjem transporta kisika do tkiva. Kisik je ključan za različite enzimске reakcije, uključujući sintezu hormona štitnjače (32,43).

Cink je drugi najzastupljeniji element u tragovima u ljudskom tijelu i ima važne strukturalne, katalitičke i regulacijske uloge. Cink se nalazi u mesu, mlijeku i ribi. Cink sudjeluje u sintezi TSH i u sintezi hormona štitnjače. Cink je također važan za pravilno funkcioniranje  $T_3$  jer nuklearni receptori za  $T_3$  sadrže ione cinka. Značajno niže razine cinka zabilježene su kod pacijenata s hipotireozom, a neke studije su pokazale povoljan učinak dodataka cinka na razine hormona štitnjače. Studije o povezanosti između razina cinka i TSH te hormona štitnjače kod eutiroidnih pojedinaca većinom nisu pokazale povezanost između cinka i razina TSH,  $T_4$  i  $T_3$  (44, 45).

Selen je esencijalni element u tragovima koji je ključan za normalno funkcioniranje mnogih enzima. Unosi se putem hrane, uglavnom mesa, žitarica i morskih plodova. Sadržaj selena u hrani određuje se njegovim sadržajem u tlu. Tako, neke regije s niskim sadržajem selena u tlu koriste gnojiva bogata selenom kako bi povećale njegov sadržaj u tlu i, posljedično, unos selena kod biljaka. Selen je važan za funkcioniranje mnogih enzima uključenih u sintezu i metabolizam hormona štitnjače te zaštitu od oksidativnih oštećenja (kao što su jodotironin

dejodaze, tioredoksin reduktaze i glutation peroksidaze). Zapravo, u usporedbi s drugim organima, štitnjača ima visoku koncentraciju selena. Mnoge studije su zabilježile nedostatak selena kod pacijenata s benignim bolestima štitnjače. Stoga se nadoknada selena koristi za liječenje raznih autoimunih bolesti štitnjače. Većina studija na zdravim pojedincima je promatrala inverzan odnos između koncentracije selena i razine T<sub>4</sub>. Što se tiče TSH i T<sub>3</sub>, većina studija nije zabilježila značajne promjene u ovim hormonima nakon unosa selena. Važno je napomenuti da, osim nedostatka selena, ni višak selena nije dobar za zdravlje (46).

Niske razine selena povezane su sa slabom funkcijom imunološkog sustava. Stoga se pretpostavlja da blagi nutritivni nedostatak selena može potaknuti autoimunost štitnjače. Nasuprot tome, dodatak selena mogao bi imati povoljan učinak na autoimunost štitnjače, a to je testirano u dosad osam randomiziranih kliničkih ispitivanja s placebo kontrolom. U studije su bili uključeni pacijenti s Hashimoto tireoiditisom i TPO protutijelima. Početne vrijednosti TSH bile su ili normalne ili blago povišene, a neki sudionici su koristili egzogeni T<sub>4</sub>. Naime, u prirodnom tijeku autoimunih bolesti štitnjače, TPO protutijela su dugo vremena prisutna u serumu s postupnim porastom koncentracije prije nego što TSH postane blago poremećen (stadij subkliničke disfunkcije štitnjače), a konačno i slobodni T<sub>4</sub> i/ili T<sub>3</sub> postanu poremećeni (stadij očite hipo- ili hipertireoze) (47).

#### 3.5.1.5. Tjelesna aktivnost

Tjelovježba utječe na homeostazu tijela kroz međusobnu povezanost hipotalamusa, hipofize i štitnjače. Stoga su primijećene promjene u razinama TSH i hormona štitnjače nakon tjelesne aktivnosti. Osim toga, hormoni štitnjače sudjeluju u normalnom funkcioniranju skeletnih mišića te plućnog, srčanog i vaskularnog sustava, čija aktivnost se značajno mijenja tijekom vježbanja. Mnoge studije su mjerile razine TSH i hormona štitnjače nakon vježbanja kod zdravih osoba, ali su rezultati studija bili nedosljedni. Nedavnim studijama nije uočena promjene u razinama TSH i T<sub>4</sub> nakon vježbanja. Čimbenici koji doprinose razlikama među studijama uključuju tjelesno stanje ispitanika, intenzitet, trajanje i vrstu vježbanja, razlike u dobi i spolu među ispitanicima te čak i temperaturne uvjete okoline (32).

#### 3.5.1.6. Stres

Stres je odgovor tijela na dnevne događaje koji se u različitim oblicima javljaju tijekom cijelog života i mogu izazvati pojavu kroničnog stresa za kojeg je poznato da djeluje na štitnjaču. Stres također djeluje na osovinu hipotalamus-hipofiza-štitnjača. Stoga, ustanovljeno je da akutni stres djeluje na sniženje TSH i T<sub>3</sub> (48). Kronični stres je jedan od čimbenika koji



sudjeluje u patogenezi Gravesove bolesti. Brojne studije izvještavaju o većoj učestalosti stresnih životnih događaja u godini koja prethodi dijagnozi Gravesove hipertireoze u odnosu na kontrole. Povezanost izloženosti stresu i razvoja Hashimoto tireoiditisa slabo je istražena. Studija koja je u petogodišnjem periodu pratila životne događaje (kako ugodne, tako i neugodne) i svakodnevne stresore ispitanika nisu pronašle izravnu povezanost između izloženosti stresu i novonastaloj pojavi TPO protutijela ili razvoju očitog autoimunog hipotireoidizma (33). Ipak, treba imati na umu da stres utječe na druge endokrine (nadbubrežna žlijezda) i imune mehanizme koji mogu utjecati na razvoj Hashimoto tireoiditisa (49).

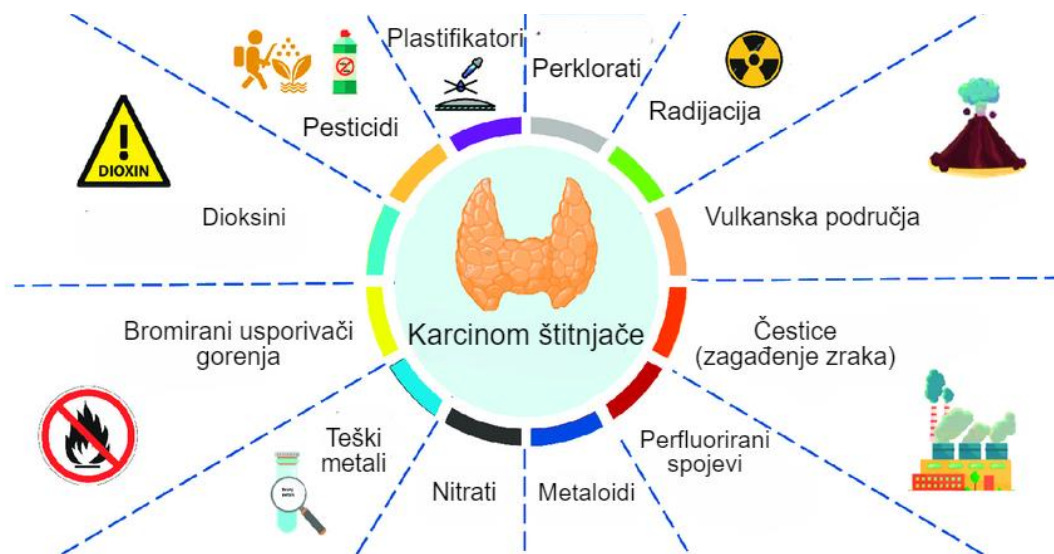
#### 3.5.1.7. Lijekovi

Među lijekovima, interferon- $\alpha$  i lijekovi koji sadrže jod povezani su s autoimunim bolestima štitnjače. Novonastala protutijela usmjerena protiv štitnjače i očite promjene u normalnoj funkciji štitnjače zabilježeni su tijekom terapije interferonom- $\alpha$ , što sugerira da ona može pogoršati postojeće ili izazvati latentne poremećaje štitnjače i inducirati autoimunu bolest štitnjače. Standardna dvostruka terapija s interferonom- $\alpha$  / ribavirinom zamijenjena je trostrukom terapijom s novim izravno djelujućim antivirusnim lijekovima (inhibitor serinske proteaze NS3/4A) (s ribavirinom ili bez njega), čime se smanjio rizik od autoimune bolesti štitnjače (50).

Lijekovi koji sadrže jod mogu inducirati hipotireozu kod eutireoidnih pacijenata s Hashimotovim tireoiditisom, kirurški tretiranom Gravesovom bolešću ili nakon hemitiroidektomije zbog čvorova. Lijekovi također mogu uzrokovati hipertireoidizam kod pacijenata s endemskom gušom zbog nedostatka joda, autonomnim čvorovima ili netoksičnom nodularnom gušom, te kod pacijenata koji su nedavno tretirani antitiroidnim lijekovima za Gravesovu bolest. Rijetko se hipotireoidizam ili hipertireoidizam javljaju kod pacijenata s normalnom funkcijom štitnjače koji su na terapiji s jodidom. Hipotireoidizam uzrokovan jodom može se pojaviti kod pacijenata koji se liječe lijekovima koji mijenjaju funkciju štitnjače (litij, fenazon, sulfisoksazol itd.). Amiodaron (za liječenje srčanih aritmija) ima ozbiljne nuspojave na funkciju štitnjače. Amiodaron ima sličnu strukturu kao i hormoni štitnjače (jodni dijelovi na unutarnjem benzenskom prstenu) i može uzrokovati disfunkciju štitnjače. Disfunkcije štitnjače uzrokovane amiodaronom su "amiodaron-inducirana tireotoksikoza", obično u područjima s nedostatkom joda i "amiodaron-inducirani hipotireoidizam", obično u područjima s dovoljnom količinom joda. Pacijenti koji se liječe amiodaronom trebaju biti kontrolirani zbog moguće pojave disfunkcije štitnjače (51).

### 3.5.2. Zagađivači

Mnogi industrijski kemijski spojevi i teški metali mogu poremetiti normalno funkcioniranje štitnjače. Ovi kemijski spojevi klasificiraju se kao endokrini disruptori (Slika 13). Budući da su hormoni štitnjače ključni za normalan razvoj mozga, svaki spoj koji bi mogao potencijalno utjecati na normalnu funkciju štitnjače treba temeljito istražiti. Stoga mnoge studije o utjecaju potencijalnih endokrinih disruptora na normalnu funkciju štitnjače uključuju trudnice, dojenčad i malu djecu. Iako je dosad provedeno mnogo studija o utjecaju različitih vrsta kemikalija na razine TSH i hormona štitnjače, još uvijek postoji velika varijabilnost među rezultatima na što je mogao utjecati broj sudionika i njihova izloženost različitim podtipovima i dozama kemikalija. Stoga je teško donijeti opći zaključak o tome utječe li i kako određena kemikalija na funkciju štitnjače (52).



Slika 13. Vrste kemijskih zagađivača. Preuzeto i prilagođeno prema: (53).

#### 3.5.2.1. Pesticidi

Pesticidi su endokrini disruptori za koje su različite *in vitro* i *in vivo* studije pokazale da pesticidi, uključujući insekticide, fungicide i herbicide, mijenjaju normalnu funkciju štitnjače. Pesticidi utječu na metabolizam i proizvodnju hormona štitnjače. Neke studije su uspoređivale razine TSH i hormona štitnjače između konvencionalnih poljoprivrednika (koji koriste pesticide) i organskih poljoprivrednika. Korištenje pesticida nije dalo konzistentne rezultate. Kod ispitanika je povećalo, smanjilo ili nije imalo učinka na razinu TSH, T<sub>4</sub> i T<sub>3</sub>. Takve varijacije u rezultatima očekivane su jer su analizirane različite vrste pesticida (54).

Rana izloženost pesticidima ometa neonatalni status tireoidnih hormona, iako mehanizam ometanja još nije jasno razjašnjen. Na temelju analize podataka dobivenih iz Nacionalnog istraživanja zdravlja i prehrane iz 2001.–2002. godine, procijenjen je utjecaj izloženosti odabranim organoklornim pesticidima (OKP) na T<sub>4</sub> i TSH (55). Podaci su pokazali da su razine TSH i T<sub>4</sub> bile najniže kod osoba starih 20–39 godina, a najviše kod osoba starijih od 60 godina, te da su razine TSH i T<sub>4</sub> kod muškaraca i žena s nedostatkom joda ovisile o etničkoj pripadnosti, dobi i pušenju (31).

Izloženost pesticidima iz klase postojanih organskih zagađivača (POZ) može igrati potencijalno važnu ulogu kao čimbenik rizika, utječući na morfologiju štitnjače i homeostazu hormona štitnjače. OKP, karbamati i piretroidi smatraju se vrstama kemijskih pesticida. OKP, uključujući diklordifeniltrikloroetan (DDT) i heksaklorobenzen (HKB), poznati su po ometanju hormona štitnjače. Nakon Drugog svjetskog rata i sve do 1960-ih i 1970-ih, oni su bili široko korišteni na farmama i u stambenim sredinama, a zatim su ograničeni ili zabranjeni u Sjedinjenim Američkim Državama i drugim zemljama zbog svoje toksičnosti, karcinogenosti i postojanosti. Ipak, još uvijek se koriste u mnogim zemljama u razvoju. OKP imaju strukturnu sličnost s T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>. Tako se mogu natjecati za vezanje na transportne proteine te tako ometati signalizaciju i transport hormona štitnjače. Ovaj poremećaj može smanjiti cirkulaciju hormona štitnjače i utjecati na štitnjaču putem abnormalne proliferacije, što može rezultirati tumorogenezom (56).

Organofosfati (OF) spadaju među najaktivnije i najšire korištene insekticide, trenutno čineći približno 35% svih korištenih pesticida. Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC) klasificirala je diazinon i malation u klasu 2A, dok su paration, diklorvos i tetraklorinfos svrstani u klasu 2B. Globalno, oko 1,8 milijardi ljudi bavi se poljoprivredom i koristi približno 1500 kemikalija kao pesticide. Zbog svoje kemijske prirode, pesticidi mogu uzrokovati ozbiljne ekološke i zdravstvene probleme. Globalna potrošnja pesticida povećala se na 3,5 milijuna tona do 2020. godine. Zbog visoke potrošnje pesticida i njihove kancerogenosti, mnoge su studije istraživale povezanost između upotrebe pesticida i različitih vrsta raka (Slika 14) (56).

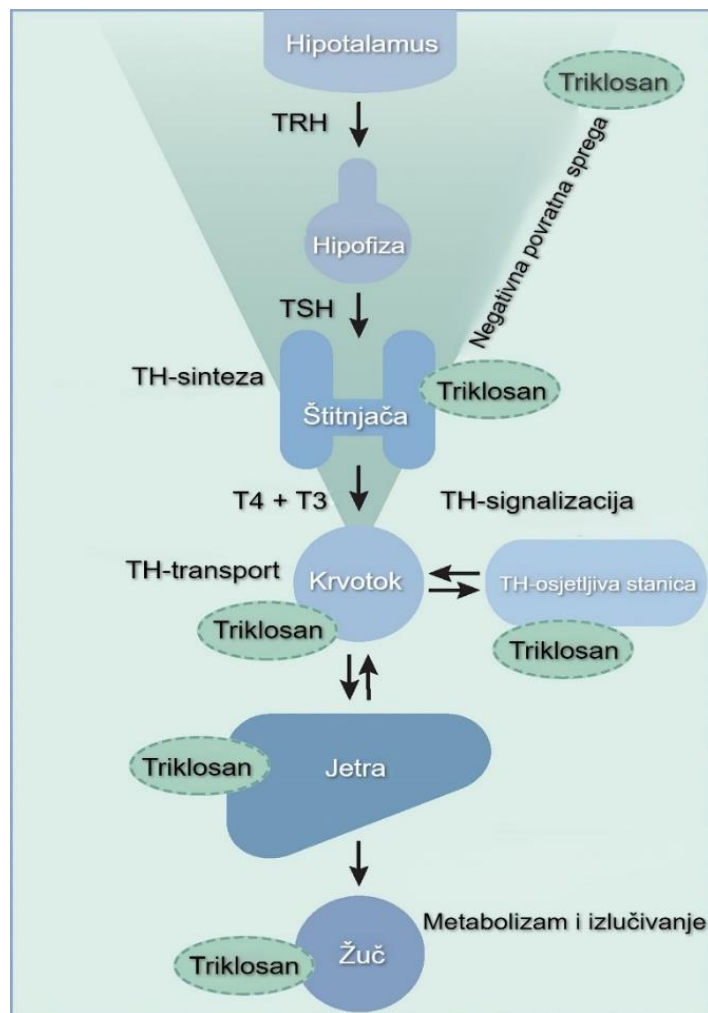


**Slika 14. Učinci pesticida na štitnjaču.** Preuzeto i prilagođeno prema: (56).

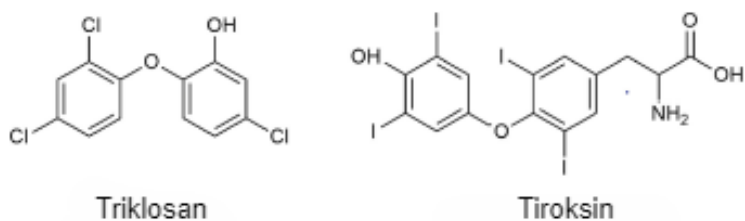
#### 3.5.2.2. Triklosan

Triklosan je antimikrobni agens koji se koristi u nekim pastama za zube, proizvodima za osobnu njegu, sapunima, sredstvima za čišćenje i medicinskim uređajima. Izloženost može nastati ili putem oralne ingestije (npr. pasta za zube) ili dermalnom apsorpcijom (npr. sapuni ili proizvodi za osobnu njegu). Biološki poluživot triklosana je kraći od 24 sata, a uglavnom se izlučuje urinom u obliku glukuronida ili sulfatnog konjugata (57).

Kemikalije mogu smanjiti razine cirkulirajućih hormona štitnjače putem različitih mehanizama, uključujući inhibiciju unosa jodida i sintezu hormona štitnjače u štitnjači. Međutim, to nisu jedini mehanizmi ometanja sustava hormona štitnjače, a sve veći broj kemikalija pokazuje da ometa rad receptora hormona štitnjače, enzima i transportera koji igraju važnu ulogu u posredovanju djelovanja hormona štitnjače (Slika 15). Triklosan ima sličnu kemijsku strukturu kao T<sub>4</sub> te se može umjesto njega vezati za receptore (Slika 16) (58).



**Slika 15. Djelovanje triklosana u organizmu** (TRH – hormon koji otpušta tireotropin, TSH – tireotropin, TH – tireoidni hormon, T<sub>4</sub> – tiroksin, T<sub>3</sub> – trijodtironin). Preuzeto i prilagođeno prema: (58).



**Slika 16. Kemijske strukture triklosana i tiroksina.** Triklosan ima kemijsku formulu C<sub>12</sub> H<sub>7</sub> Cl<sub>3</sub> O<sub>2</sub>, a hormon štitne žlijezde tiroksin C<sub>15</sub> H<sub>11</sub> I<sub>4</sub> NO<sub>4</sub>. Preuzeto i prilagođeno prema: (58).

Triklosan uzrokuje smanjenje koncentracije  $T_4$  u serumu kod glodavaca povećanjem jetrenog katabolizma endogenih tireoidnih hormona. Smanjenje  $T_4$  tijekom fetalnog neurološkog razvoja može dovesti do smanjenih kognitivnih sposobnosti ili povećanog rizika od problema u ponašanju kod djece. Provedeno je samo nekoliko epidemioloških studija koje su ispitivale izloženost triklosanu i funkciju štitnjače kod adolescenata ili odraslih. U jednoj studiji na trudnicama, koncentracije triklosana u urinu tijekom trećeg tromjesečja bile su obrnuto proporcionalne s koncentracijama slobodnog  $T_4$  majki te s koncentracijama slobodnog  $T_3$  u serumu pupkovine (59).

### 3.5.2.3. Perklorat

Perklorat ( $ClO_4^-$ ) je snažan oksidirajući anion koji se koristi u raketnim gorivima, eksplozivima, vatrometu i gorivima za projekte. Perklorat se prirodno formira u atmosferi i nakuplja u područjima sušne klime. Također je prisutan u vodi za navodnjavanje, tlu i nekim gnojivima, što povećava njegovo nakupljanje u voću i povrću. Stoga se ljudi najviše izlažu perkloratu putem kontaminirane hrane i pitke vode (60).

Perklorat je snažan inhibitor unosa jodida posredovanog NIS-om u tireocitima, čime se ometa prvi korak u sintezi hormona štitnjače. Taj inhibitory učinak prepoznat je još 1950-ih godina, kada se perklorat često koristio kao terapijski lijek za liječenje hipertireoze (61). Budući da ovaj anion istiskuje jodid iz štitnjače, korišten je u testu "perkloratni izazov" za otkrivanje defekata organifikacije joda u štitnjači. Nekoliko studija doprinijelo je karakterizaciji ometajućih učinaka perklorata na funkciju štitnjače i naglasilo važnost regulacije razina perklorata u okolišu. Perklorat i jodid su anioni sličnog naboja i veličine. Međutim, vrijedi napomenuti da NIS pokazuje veći afinitet za perklorat nego za jodid. U skladu s tim, *in vitro* studije pokazale su da je transport jodida u tireocitima gotovo potpuno obustavljen pri izloženosti koncentraciji od 10  $\mu M$  perklorata, bez promjena u ekspresiji NIS-a. Dugo se smatralo da je perklorat snažan inhibitor unosa jodida posredovanog NIS-om, bez da se transportira u tireocite. Međutim, studije su pokazale da se ovaj anion aktivno transportira putem NIS-a u elektroneutralnoj stehiometriji. Osim snažnog inhibiranja aktivnosti NIS-a, opisano je i da perklorat suprimira ekspresiju gena za Tg i TPO, što je povezano s poremećajem sinteze hormona štitnjače uzrokovanim ovim kontaminantom.

Nedavna studija pokazala je da ljudi koji su bili istovremeno izloženi perkloratu, nitratu i tiocijanatu pokazuju povećanu osjetljivost na središnje hormone štitnjače, što se čini preciznijim pokazateljem za procjenu homeostaze pituitarno-štitnjačne osi nego pojedinačni

parametri poput razina TSH ili T<sub>4</sub> u serumu (62). Smatra se da su poremećaji funkcije štitnjače uzrokovani djelovanjem perklorata posebno kritični tijekom određenih osjetljivih razdoblja, poput trudnoće. Studija provedena na trudnicama koje žive u područjima s nedostatkom joda pokazala je da izloženost perkloratu narušava kognitivni razvoj potomaka. Taj se poremećaj nije mogao poništiti terapijom s T<sub>4</sub> kod majki, što sugerira da je fetalna funkcija štitnjače osjetljivija na poremećaje izazvane perkloratom. Slično tome, potomci štakora izloženih perkloratu tijekom trudnoće pokazali su brojne promjene u sinaptičkoj funkciji u odrasloj dobi (62).

#### 3.5.2.4. Teški metali

Metali u tragovima su esencijalni nutrijenti, ali pri višim koncentracijama mogu biti toksični za žive stanice. Metali mogu djelovati i kao endokrini disruptori, remeteći hormonalni sustav, i kao karcinogeni, potičući malignu transformaciju. Slično kao i drugi karcinogeni, transformirajući učinak teških metala veći je kod organizama u razvoju, kao što su fetus (kontaminiran preko majke) i pojedinci u ranom djetinjstvu. U posljednjim desetljećima zagađenje okoliša metalima znatno se povećalo u industrijaliziranim zemljama. Iako su još uvijek unutar "normalnih" granica za svaki pojedini metal, hormetički učinak (aktivnost teških metala pri vrlo niskim koncentracijama zbog bifazičnog, nelinearnog odgovora stanica) i mogući potencirajući učinak koji proizlazi iz mješavine različitih metala koji djeluju sinergijski mogu objasniti oštećenje stanica pri vrlo niskim koncentracijama (63).

Učinak metala na ljudsku štitnjaču slabo je proučen te za neke teške metale niti ne postoje podaci. Oskudne studije koje su provedene uglavnom se fokusiraju na učinak metala na poremećaj funkcije štitnjače. Koncentracija metala u tkivima rijetko je mjerena u štitnjači. Akumulacija i metabolizam teških metala u štitnjači ili karcinogena aktivnost različitih doza i različitih vrsta metala nije istražena (63).

#### 4. RASPRAVA

Normalna funkcija štitnjače i lučenje njenih hormona,  $T_4$  i  $T_3$ , djeluju na gotovo sve tjelesne stanice, neophodna je za normalan rast i razvoj te pridonosi održavanju homeostaze u ljudskom organizmu. Upravo stoga, bilo kakav poremećaj funkcije štitnjače može imati značajne posljedice na zdravlje, bilo da se radi o hipertireozu, hipotireozu, autoimunoj bolesti ili karcinomu štitnjače. Broj ljudi s bolestima štitnjače je visok i obuhvaća oko 12% opće populacije te je u porastu posljednjih desetljeća (32). Analize su pokazale da na povećani rizik od pojave bolesti štitnjače utječu dob, spol (češće kod žena), BMI, stupanj obrazovanja i prihodi. Osim toga, utvrđeno je da su poremećaji štitnjače povezani i s nekim drugim bolestima, kao što je dijabetes, kardiovaskularne bolesti, bolesti usne šupljine, depresija (64). Stoga je u suvremenom okruženju važno prepoznati čimbenike koji mogu utjecati na rad štitnjače i poznavati mehanizme njihova djelovanja. Među njima su najčešći oni koje svrstavamo u okolišne zagađivače te oni vezani uz stil života (1).

Rad štitnjače osjetljiv je na vanjske čimbenike kao što su pušenje, nepravilna prehrana, nedostatak tjelesne aktivnosti te izloženost opasnim kemijskim spojevima. Mnoge studije se provode kako bi se utvrdilo koje promjene u radu štitnjače se javljaju djelovanjem ovih čimbenika. Jedna je bilježila utjecaj triklosana na koncentracije TSH,  $T_4$  i  $T_3$  mjereći njegovu koncentraciju u mokraći trudnica između 16. tjedna trudnoće i poroda, te kod djece u dobi od 1 do 3 godine. Zaključak je bio da triklosan nije povezan s hormonima štitnjače tijekom trudnoće. Uočili su nekoliko povezanosti koncentracija triklosana s koncentracijama hormona štitnjače kod novorođenčadi pri porodu i djece u dobi od 3 godine. Više razine triklosana tijekom trudnoće, osobito u razdoblju oko poroda, bile su povezane s nižim ukupnim  $T_4$  u serumu pupkovine. Triklosan u djetinjstvu, posebno u dobi od 1 godine, bio je pozitivno povezan s ukupnim  $T_4$  u dobi od 3 godine (65).

U sustavnom pregledu koji je analizirao nekoliko studija o utjecaju pesticida na razvoj hipotireoze doznajemo da izloženost insekticidima, uključujući organoklorne i organofosfatne, te herbicidima povećava rizik od hipotireoze. Kada je riječ o izvoru izloženosti, dokazi pokazuju da profesionalna izloženost organoklornim insekticidima doprinosi pojavi hipotireoze. Ipak, zbog malog broja studija koje se bave izloženošću iz okoliša, teško je donijeti čvrste zaključke (66).

Zapaženo je da je incidencija raka štitnjače značajno povećana u vulkanskim područjima. Stoga je vulkansko okruženje dobar model za istraživanje mogućih čimbenika koji



potiču rak štitnjače. U vulkanskom području planine Etna na Siciliji, kao i u drugim vulkanskim područjima, dokumentirano je zagađenje teškim metalima koje nije posljedica ljudskog djelovanja, nego je posljedica emisije plinova, pepela i lave. Kontaminacija tla, vode i atmosfere, preko lanca ishrane, biokontaminira stanovnike, što je potvrđeno visokim razinama metala u mokraći i vlasištu u usporedbi s osobama koje žive u susjednim nevulkanskim područjima (63).

Svaki metal ima specifična fizikalno-kemijska svojstva koja određuju njegov mehanizam djelovanja. Stoga toksičnost metala ovisi i o njegovim specifičnim kemijskim značajkama, ali i o drugim čimbenicima kao što su doza i put izloženosti. Također, toksičnost ovisi i o čimbenicima vezanim uz izložene osobe, što uključuje njihov nutritivni i zdravstveni status te dob, spol i genetsku pozadinu pojedinca (67, 68).

U većini slučajeva arsen (As), kadmij (Cd), krom (Cr) i bakar (Cu) smanjuju razine hormona štitnjače, s povećanjem TSH ili bez njega (63). Različite vrste teških metala mogu poremetiti sintezu hormona štitnjače ili utjecati na njihov metabolizam i interakciju s receptorima. Zbog negativne povratne sprege, povećan TSH može biti posljedica djelovanja teških metala, a kronična hipersekrecija TSH može pogodovati hiperplaziji stanica štitnjače i pojavi raka štitnjače (69).

Štoviše, studije o sadržaju Cu, selena (Se) i cinka (Zn) u krvi i tkivu raka štitnjače pokazale su da su razine Se i Zn značajno niže u tkivu raka u usporedbi s normalnim tkivom štitnjače drugih pacijenata. Pri tome treba istaknuti da je Se osobito važan za rad štitnjače. On je sastavni dio selenoproteina u štitnjači koji štite tireocite od oksidativnog oštećenja. Upravo štitnjača sadrži po gramu tkiva više Se od bilo kojeg drugog organa, a nedostatak Se pogoduje razvoju autoimune bolesti štitnjače te potencijalno i karcinoma (33). S druge strane, razine Cu i Zn bile su više u krvi pacijenata s rakom štitnjače, što također sugerira moguću ulogu ovih metala u kancerogenom procesu (70).

## 5. ZAKLJUČAK

Veliki broj kemijskih spojeva iz okoliša koji remete endokrini sustav može utjecati na sustav hormona štitnjače. Određeni kemijski spojevi mogu smanjiti razine hormona štitnjače u cirkulaciji putem različitih mehanizama, uključujući inhibiciju unosa jodida i sinteze hormona štitnjače unutar same štitne žlijezde. Međutim, to nisu jedini mehanizmi poremećaja sustava hormona štitnjače, a sve veći broj kemikalija pokazao je sposobnost ometanja hormona štitnjače putem interakcije s receptorom za hormon štitnjače, enzimima ili serumskim proteinima i transporterima koji igraju ključnu ulogu u posredovanju djelovanja hormona štitnjače.

S obzirom na složenost funkcije štitnjače i njenu osjetljivost na različite utjecaje, jasno je da je potrebno poduzeti preventivne mjere kako bi se smanjio rizik od njenih poremećaja. To uključuje promicanje zdravijih životnih navika, smanjenje izloženosti štetnim kemikalijama i osiguranje adekvatnog unosa joda. Osim toga, redoviti pregledi i praćenje funkcije štitnjače mogu pomoći u ranoj dijagnostici i liječenju bolesti, čime se sprječava razvoj ozbiljnijih zdravstvenih komplikacija. Kroz razumijevanje i kontrolu ovih čimbenika moguće je smanjiti učestalost bolesti štitnjače i poboljšati opće zdravlje populacije.

Ova tema ima značajan javnozdravstveni značaj, s obzirom na sve veću učestalost poremećaja štitnjače u populaciji i na njen utjecaj na funkcije drugih organa. Kroz pregled funkcije štitnjače, sinteze njenih hormona, mehanizama regulacije i čimbenika koji ih mogu poremetiti, ovaj rad pruža uvid u ključne aspekte zdravlja štitnjače i njenih poremećaja. Razumijevanjem ovih procesa, moguće je razviti učinkovite strategije za prevenciju, rano otkrivanje i liječenje bolesti štitnjače čime se doprinosi poboljšanju kvalitete života.

## 6. LITERATURA

1. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment. *J. Autoimmun.* 2009;32(3-4):231–9.
2. Bílek R, Dvořáková M, Grimmichová T, Jiskra J. Iodine, thyroglobulin and thyroid gland. *Physiol. Res.* [Internet]. 2020;69(Suppl 2):S225–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33094621/>
3. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol. Rev.* 2014;94(2):355–82.
4. Fiore M, Oliveri Conti G, Caltabiano R, Buffone A, Zuccarello P, Cormaci L, et al. Role of Emerging Environmental Risk Factors in Thyroid Cancer: A Brief Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* [Internet]. 2019;16(7):1185. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6480006/>
5. Vargas-Uricoechea H. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells* [Internet]. 2023;12(6):918. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/12/6/918>
6. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin. Anat.* 2011;25(1):19–31.
7. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska Fiziologija* [Internet]. 13. izdanje. Zagreb; Medicinska naklada; 2017. - [ažurirano 9.9.2020.; citirano 16.08.2024.] Dostupno na: [www.scribd.com/document/475434773/Guyton-i-Hall-Medicinska-Fiziologija-13-Izdanje](http://www.scribd.com/document/475434773/Guyton-i-Hall-Medicinska-Fiziologija-13-Izdanje)
8. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Moreno MME, Luque de León E. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *IJOHNS.* 2018;7:160-88.
9. Pirahanchi Y, Jialal I, Toro F. Physiology, Thyroid Stimulating Hormone (TSH) [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/>
10. Sinha R, Yen PM. Cellular Action of Thyroid Hormone [Internet]. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. PubMed. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285568/>

11. Ortiga-Carvalho T M, Sidhaye A R, Wondisford F E. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nature reviews. Endocrinology*, 2014;10(10), 582–91. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.143>
12. Iwen KA, Oelkrug R, Brabant G. Effects of thyroid hormones on thermogenesis and energy partitioning. *J. Mol. Endocrinol.* [Internet]. 2018;60(3):R157–70. Available from: <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/60/3/JME-17-0319.xml>
13. Hypothyroidism. [Internet]. Available from: <https://medicoinfo.org/hypothyroidism-underactive-thyroid-sign-and-symptoms-causes-risk-factors-mechanism-diagnosis-complications-and-treatment/>
14. Jod i štitnjača [Internet]. Hzzjz.hr. 2017 [cited 2024 Aug 30]. Available from: <https://www.hzzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/jod-i-stitnjaca/>
15. Tortora GJ, Derrickson B. Principles of Anatomy and Physiology. 15.izd. Hoboken NJ: John Wiley & Sons; 2016. p. 658-61.
16. Synthesis of thyroid hormones [Internet]. Available from: <https://www.passeidireto.com/arquivo/93739939/eixo-tireotrofico>
17. Shahid MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
18. Jara EL, Muñoz-Durango N, Llanos C, Fardella C, González PA, Bueno SM, et al. Modulating the function of the immune system by thyroid hormones and thyrotropin. *Immunol. Letters.* 2017;184:76–83. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016524781630325X>
19. Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. The Mysterious Universe of the TSH Receptor. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2022;22:13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9315062/>
20. Pirahanchi Y, Jialal I. Physiology, Thyroid [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519566/>
21. Willemin ME, Lumen A. Thiocyanate: a review and evaluation of the kinetics and the modes of action for thyroid hormone perturbations. *Critical Reviews in Toxicology.* 2017;47(7):543–69.
22. Sue M, Akama T, Kawashima A, Nakamura H, Hara T, Tanigawa K, et al. Propylthiouracil Increases Sodium/Iodide Symporter Gene Expression and Iodide Uptake in Rat Thyroid Cells in the Absence of TSH. *Thyroid.* 2012;22(8):844–52.

23. Gessl A, Lemmens-Gruber R, Kautzky-Willer A. Thyroid disorders. Handbook of Experimental Pharmacology [Internet]. 2012;214:361–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23027459/>
24. Cleveland Clinic. Hyperthyroidism: Symptoms, Causes, Treatment & Medication [Internet]. Cleveland Clinic. 2021. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/14129-hyperthyroidism>
25. Bucci I, Giuliani C, Napolitano G. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Pregnancy: Clinical Relevance. *Front. Endocrinol.* 2017;8,137. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00137>
26. Hipertireoza [Internet]. Available from: <https://www.endokrinologija-jelcic.com/novosti/hipertireoza/>
27. Gaitan E, Nelson NC, Poole GV. Endemic goiter and endemic thyroid disorders. *World J. Surg.* 1991;15(2):205–15.
28. Guša [Internet]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Goitre>
29. Constantinescu SM, Hospel J, Daumerie C, Alexopoulou O, Maiter D, Burlacu MC. Significance of thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in medically treated Graves' disease. *Eur. thyroid J.* 2023;12(6):e230193. <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-019320>.
30. Weetman AP, Jameson JL. Disorders of the thyroid gland. Harrison's principles of internal medicine. 2011;18e. Available from: <http://www.accessmedicine.com.lp.hscl.ufl.edu/content.aspx?aID=9140510>
31. Duntas LH. Chemical contamination and the thyroid. *Endocrine.* 2014;48(1):53–64.
32. 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(12):6521.
33. Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol. Metabol.* 2016;31(2):213.
34. Brent GA. Environmental Exposures and Autoimmune Thyroid Disease. Thyroid [Internet]. *Thyroid.* 2010;20(7):755–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2935336/>
35. Gruppen EG, Kootstra-Ros J, Kobold AM, Connelly MA, Touw D, Bos JHJ, Hak E, Links TP, Bakker SJL, Dullaart RPF. Cigarette smoking is associated with higher thyroid hormone and lower TSH levels: The PREVEND study. *Endocrine* 2020;67: 613–22.

36. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016;20:554–7.
37. Reinehr T, Isa A, de Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid Hormones and Their Relation to Weight Status. *Hormone Res.* 2008;70(1):51–7.
38. Body Mass Index [Internet]. Available from: <https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/body-mass-index-vector-36039706>
39. Zupo R, Castellana F, Panza F, Lampignano L, Murro I, Di Noia C, Triggiani V, Giannelli G, Sardone R, De Pergola G. Adherence to a mediterranean diet and thyroid function in obesity: A cross-sectional Apulian survey. *Nutrients* 2020;12:3173.
40. Nettore IC, Colao A, Macchia PE. Nutritional and Environmental Factors in Thyroid Carcinogenesis. *Int. J. Env. Res. Pub. Health* [Internet]. 2018;15(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121258/>
41. Gaique TG, Lopes BP, Souza LL, Paula GSM, Pazos-Moura CC, Oliveira KJ. Cinnamon intake reduces serum T3 level and modulates tissue-specific expression of thyroid hormone receptor and target genes in rats. *J. Sci. Food Agric.* 2016; 96:2889–95.
42. Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, Russo A, Lapa D, Giorgianni G, Saraceno G, Trimarchi F. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008;18:293–301.
43. Surks MI. Effect of thyrotropin on thyroidal iodine metabolism during hypoxia. *Am. J. Physiol.* 1969;216:436–9.
44. Beserra JB, Morais JBS, Severo JS, Cruz KJC, De Oliveira ARS, De Oliveira FE, De Matos Neto EM, Henriques GS, Marreiro DDN. No association between zinc and thyroid activity in obese women. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2021;91:40–7.
45. Ertek S, Cicero AFG, Caglar O, Erdogan G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones* 2010; 9:263–8.
46. Jain RB. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biol. Trace Elem. Res.* 2014;159:87–98.
47. Effraimidis G, Strieder TG, Tijssen JG, Wiersinga WM. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study. *Eur. J. Endocrinol.* 2011;164:107-13.
48. Puttaswamy SH, Nandibewur NP, Kumar P, Venkataiah V, Pinjar MJ. A Cross-Sectional Study of the Relationship Between Perceived Stress and Thyroid Function Among Apparently Normal Women in the Reproductive Age. *Cureus* 2024;16(3):e55567.

49. Markomanolaki ZS, Tigani X, Siamatras T, Bacopoulou F, Tsartsalis A, Artemiadis A, et al. Stress Management in Women with Hashimoto's thyroiditis: A Randomized Controlled Trial. *J. Mol. Biochem.* 2019;8(1):3-12.
50. Pastore F, Martocchia A, Stefanelli M, Prunas P, Giordano S, Toussan L, et al. Hepatitis C virus infection and thyroid autoimmune disorders: a model of interactions between the host and the environment. *World J. Hepatol.* 2016;8:83–91.
51. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. Environmental Issues in Thyroid Diseases. [Internet]. *Front. Endocr.* 2017;8(50). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5357628/>
52. Howdeshell KL. A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ. Health Perspect.* 2002;110:337–48.
53. Kruger E, Toraih EA, Hussein MH, Shehata SA, Waheed A, Fawzy MS, Kandil E. Thyroid Carcinoma: A Review for 25 Years of Environmental Risk Factors Studies. *Cancers.* 2022;14(24):6172.
54. Nankongnab N, Kongtip P, Kallayanatham N, Pundee R, Yimsabai J, Woskie S. Longitudinal study of thyroid hormones between conventional and organic farmers in Thailand. *Toxics* 2020;8:82.
55. Jain RB. Association between thyroid function and selected organochlorine pesticides: data from NHANES 2001–2002. *Sci. Total Environ.* 2014;466–7:706–15.
56. Norouzi F, Alizadeh I, Faraji M. Human exposure to pesticides and thyroid cancer: a worldwide systematic review of the literatures. *Thyr. Res.* [Internet]. 2023;16(1):1–7. Available from: <https://web.s.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=2&sid=ee676b49-da29-4838-8a45-a5b5768f0532%40redis&bdata=JnNpdGU9ZWwhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#AN=163726016&db=asn>
57. Sandborgh-Englund G, Adolfsson-Erici M, Odham G, Ekstrand J. Pharmacokinetics of triclosan following oral ingestion in humans. *J. Toxicol. Environ. Health.* 2006; 69:1861–73.
58. Homburg M, Rasmussen ÅK, Ramhøj L, Feldt-Rasmussen U. The Influence of Triclosan on the Thyroid Hormone System in Humans - A Systematic Review. *Front. Endocr.* [Internet]. 2022;13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9202756/>
59. Wang X, Ouyang F, Feng L, Wang X, Liu Z, Zhang J. Maternal Urinary Triclosan Concentration in Relation to Maternal and Neonatal Thyroid Hormone Levels: A Prospective Study. *Envir. Health Persp.* 2017;125:067017.

60. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Environmental perchlorate exposure: Potential adverse thyroid effects. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014;21:372–6.
61. Lawrence JE, Lamm SH, Pino S, Richman K, Braverman LE. The effect of short-term low-dose perchlorate on various aspects of thyroid function. *Thyroid* 2000;10(8):659–63.
62. Serrano-Nascimento C, Nunes MT. Perchlorate, nitrate, and thiocyanate: Environmental relevant NIS-inhibitors pollutants and their impact on thyroid function and human health. *Front. Endocrin.* [Internet]. 2022;13:995503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36339434/>
63. Vigneri R, Malandrino P, Gianì F, Russo M, Vigneri P. Heavy metals in the volcanic environment and thyroid cancer. *Mol. Cell. Endocrin.* [Internet]. 2017;457:73–80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720716304385?via%3Dihub>
64. Zhang X, Wang X, Hu H, Qu H, Xu Y, Li Q. Prevalence and Trends of Thyroid Disease Among Adults, 1999-2018. *Endocr. Practice.* 2023;29(11):875-80.
65. Braun JM, Chen A, Hoofnagle AN, Papandonatos GD, Jackson-Browne MS, Hauser R, et al. Associations of early life urinary triclosan concentrations with maternal, neonatal, and child thyroid hormone levels. *Horm. Behav.* 2018;101:77–84.
66. Sirikul W, Sapbamrer R. Exposure to pesticides and the risk of hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2023;23(1):1867.
67. Hughes MF. Biomarkers of exposure: a case study with inorganic arsenic. *Environ. Health Perspect.* 2006;114:1790-6.
68. Balmain A, Harris CC. Carcinogenesis in mouse and human cells: parallels and paradoxes. *Carcinogenesis.* 2000;21:371-7.
69. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocr. Relat. Cancer.* 2009;16:1065-72.
70. Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, Gózdź S. Copper, zinc, and selenium in whole blood and thyroid tissue of people with various thyroid diseases. *Biol. Trace Elem. Res.* 2003;93:9-18.



## **7. ŽIVOTOPIS**

Matea Znahor rođena je 25.11.2001. godine u Puli, Republika Hrvatska. U Puli je pohađala Osnovnu školu Vidikovac. Svoje školovanje je nastavila u Gimnaziji Pula, prirodoslovno-matematički smjer. Srednju školu je završila 2020. godine te iste godine upisala Sveučilišni prijediplomski studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, smjer Sanitarno inženjerstvo. Uz srednjoškolsko obrazovanje i studiranje aktivno je sudjelovala u organizacijskom timu Pula Film Festivala, gdje je obavljala poslove voditelja lokacije.