



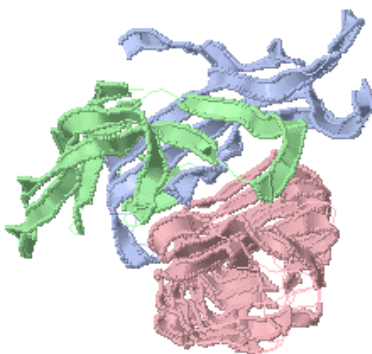
ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

*Συσχέτιση Διατροφικών Συνηθειών με τα Επίπεδα της Θυρεοειδοτρόπου
Ορμόνης (TSH) σε Φυσιολογικό Πληθυσμό*

(Επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ)



Εμμανουήλ Ελένη

Τριμελής Επιτροπή:

Νομικός Τζώρτζης, Επιβλέπων Καθηγητής

Παναγιωτάκος Δημοσθένης

Φραγκοπούλου Ελισάβετ

Αθήνα 2008

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

*Συσχέτιση Διατροφικών Συνηθειών με τα Επίπεδα της Θυρεοειδοτρόπου
Ορμόνης (TSH) σε Φυσιολογικό Πληθυσμό
(Επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ)*

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον **κ. Τζώρτζη Νομικό**, Λέκτορα Βιοχημείας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για την πολύτιμη βοήθεια, στήριξη και καθοδήγηση κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της πτυχιακής μου μελέτης. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της επιτροπής μου **κ. Δημοσθένη Παναγιωτάκο**, Λέκτορα Στατιστικής και Επιδημιολογίας και την **κα. Ελισάβετ Φραγκοπούλου**, Λέκτορα Βιοχημείας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου για την πολύτιμη παροχή γνώσεων που μου παρείχαν κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους γονείς μου για την ηθική αλλά και οικονομική υποστήριξη που μου προσέφεραν όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	i
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	ii-iv
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
1.0 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	2
1.1 Το Ενδοκρινικό Σύστημα	2
1.2 Ο Θυρεοειδής αδένας	2
1.3 Σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών	4
1.4 Αποθήκευση θυρεοειδικών ορμονών	6
1.5 Απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών	6
1.6 Μεταφορά θυρεοειδικών ορμονών	7
1.7 Μεταβολισμός και απέκκριση θυρεοειδικών ορμονών	7
1.8 Δράσεις θυρεοειδικών ορμονών	11
1.9 Έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος	15
1.10 TSH	15
1.10.1 Δομή της TSH	15
1.10.2 Παραγωγή της TSH	16
2.0 ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ	18
2.1 Υπερθυρεοειδισμός	18
2.1.1 Υποκλινικός Υπερθυρεοειδισμός	22
2.2 Υποθυρεοειδισμός	23
2.2.1 Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός	26
2.3 Η TSH ως δείκτης λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος	26

3.0	ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	
	ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ	29
3.1	Θυρεοειδικές Ορμόνες και Ηλικία	29
3.2	Θυρεοειδικές Ορμόνες και Παχυσαρκία	31
3.3	TSH και Διατροφή	33
3.3.1	TSH και Προσλαμβανόμενη Ενέργεια	33
3.3.2	TSH και Βιταμίνη Α	34
3.3.3	TSH και Σελήνιο	35
3.3.4	TSH και Ιώδιο	36
3.3.5	TSH, Πρωτεΐνη σόγιας και Φύκια	37
3.3.6	TSH και Ψευδάργυρος	38
3.3.7	TSH και Αιθανόλη	38
4.0	ΣΚΟΠΟΣ	39
5.0	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	40
5.1	Πληθυσμός της μελέτης	40
5.2	Διερευνούμενοι παράγοντες	41
5.2.1	Κοινωνικοδημογραφικές μεταβλητές και αποτίμηση του τρόπου ζωής	42
5.2.2	Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	43
5.2.3	Διατροφική αποτίμηση	44
5.2.4	Δημιουργία διατροφικού σκορ	48
5.2.5	Κλινικά χαρακτηριστικά	50
5.3	Μέτρηση της TSH	50

5.4	Στατιστική ανάλυση	51
6.0	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	52
6.1	Ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού.....	52
6.2	Η κατανομή της TSH	53
6.3	Επίδραση της ηλικίας στην TSH	57
6.3.1	Η επίδραση της ηλικίας στην TSH στον συνολικό πληθυσμό.....	57
6.3.2	Η επίδραση της ηλικίας σε ανθρωπομετρικά, βιοχημικά και διατροφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού	59
6.4	Η σχέση μεταξύ δεικτών παχυσαρκίας και του λογαρίθμου της TSH	64
6.5	Η επίδραση της κατανάλωσης τροφίμων στα επίπεδα της TSH	68
6.5.1	Συσχέτιση διατροφικών στοιχείων με το logTSH.....	68
6.5.2	Η σχέση σεληνίου ορού, προσλαμβανόμενης ποσότητας αιθανόλης μεσογειακού σκορ με την TSH.....	74
6.6	Συσχέτιση μεταξύ του σεληνίου του ορού και των επιπέδων της TSH	78
6.7	Συσχέτιση μεταξύ του μεσογειακού σκορ και των επιπέδων της TSH	78
7.0	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	80
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	83

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο θυρεοειδής αδένας αποτελεί μέρος του ενδοκρινικού συστήματος. Για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών απαιτούνται το ιώδιο και το αμινοξύ τυροσίνη. Μετά την ιωδίωση τους, οι τυροσίνες ενώνονται μεταξύ τους (σύζευξη, coupling) με την απελευθέρωση ενός μορίου αλανίνης, σχηματίζοντας τις θυρεοειδικές ορμόνες T4 και T3. Οι θυρεοειδικές ορμόνες κυκλοφορούν στο αίμα ενωμένες με πρωτεΐνες του πλάσματος. Παρ' όλο που οι θυρεοειδικές ορμόνες δεν είναι αυστηρά απαραίτητες για τη ζωή, ασκούν πολλές επιδράσεις σε σημαντικές φυσιολογικές διαδικασίες, όπως η ανάπτυξη και ο μεταβολισμός, στο καρδιαγγειακό, στο κεντρικό νευρικό και το αναπαραγωγικό σύστημα. Ο θυρεοειδής αδένας δεν λειτουργεί αυτόνομα, αλλά υπό τον έλεγχο της TSH. Η TSH παράγεται από τα θυρεοειδοτρόπα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (αδενοϋπόφυση). Τόσο η υπόφυση όσο και ο υποθάλαμος, έχουν την ιδιότητα να αντιλαμβάνονται τις αλλαγές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα και να προσαρμόζουν ανάλογα τη λειτουργία τους.

Ένας μεγάλος αριθμός ερευνών έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να εξετάσουν τη σχέση μεταξύ της TSH και διαφόρων βιοχημικών και ανθρωπομετρικών δεικτών. Παρόλα αυτά οι περισσότερες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε άτομα που βρίσκονται σε μια παθολογική κατάσταση, όπως υποθυρεοειδισμό και υπερθυρεοειδισμό, ενώ σε καμία πληθυσμιακή μελέτη δεν έχουν συσχετισθεί τα επίπεδα της TSH με την διατροφική πρόσληψη.

Σκοπός, λοιπόν, της μελέτης αυτής είναι να διερευνήσει πιθανές σχέσεις μεταξύ της TSH και διαφόρων διατροφικών δεικτών σε ένα φαινομενικά ευθυρεοειδικό πληθυσμό, προερχόμενο από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ.

Τα αποτελέσματα έδειξαν αρνητική συσχέτιση της TSH με την ηλικία. Επιπλέον, βρέθηκαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ διαφόρων δεικτών παχυσαρκίας και TSH, οι οποίες όμως χάθηκαν παρουσία συγχυτικών παραγόντων. Όσον αφορά δείκτες τους δείκτες διατροφικής πρόσληψης βρέθηκε μία σημαντική θετική σχέση μεταξύ του σεληνίου του ορού και της TSH.

Είναι λοιπόν φανερό ότι ακόμα και σε ένα ευθυρεοειδικό πληθυσμό τα επίπεδα της TSH μπορούν να είναι κάτω από την ρύθμιση μεταβολικών όσο και διατροφικών παραγόντων που μπορούν να καθορίσουν μακροπρόθεσμα την θυρεοειδική λειτουργία.

1.0 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Το Ενδοκρινικό Σύστημα

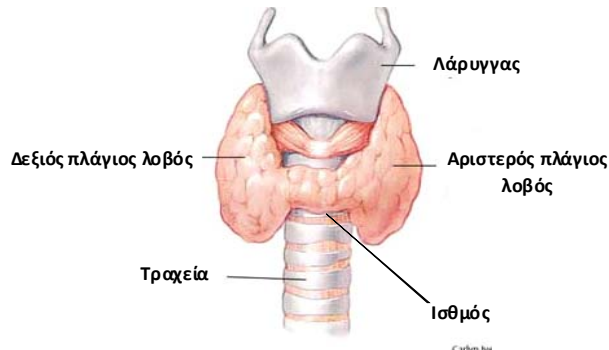
Το ενδοκρινικό σύστημα είναι ένα σύνθετο σύστημα αδένων και αποτελεί το ένα από τα δύο κύρια συστήματα επικοινωνίας του ανθρώπινου σώματος. Το δεύτερο είναι το νευρικό. Το ενδοκρινικό σύστημα αποτελείται από πολλούς αδένες που ονομάζονται ενδοκρινείς και εκκρίνουν ορμόνες. Οι αδένες αυτοί είναι ο θυρεοειδής αδένας, οι παραθυρεοειδείς αδένες, το πάγκρεας, οι ωοθήκες, οι όρχεις, τα επινεφρίδια, ο υποθάλαμος και η υπόφυση. Οι ορμόνες είναι χημικά μηνυματοφόρα μόρια, τα οποία εκκρίνονται από τους αδένες αυτούς και, μέσω της κυκλοφορίας, μεταφέρονται στα κύτταρα πάνω στα οποία δρουν. Τα κύτταρα τα οποία επηρεάζονται από τη δράση μιας συγκεκριμένης ορμόνης αποτελούν τα κύτταρα στόχους. Οι αδένες λοιπόν αυτοί, με την έκκριση των ορμονών, ελέγχουν και συντονίζουν πολλές δραστηριότητες του οργανισμού.

Το ενδοκρινικό σύστημα διαφέρει από τα περισσότερα άλλα συστήματα οργάνων του σώματος, αφού οι διάφοροι αδένες του δεν παρουσιάζουν ανατομική συνέχεια. Παρόλα αυτά, οι αδένες αυτοί αποτελούν ένα κανονικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού.

Διαταραχές στη λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος έχουν αρνητική επίδραση στη λειτουργία πολλών συστημάτων. Σημαντικά παραδείγματα είναι οι επιπτώσεις στην καρδιά και τα αγγεία, στον μεταβολισμό του σακχάρου (σακχαρώδης διαβήτης) και τον λιπιδίων (υπερλιπιδαιμία, υπερχοληστερολαιμία κλπ), στην ανάπτυξη του παιδιού, στην αναπαραγωγική ικανότητα των ανδρών και των γυναικών, διαταραχές στην εμμηνορρυσία, ακμή, διαταραχές των οστών (οστεοπόρωση) κλπ. Από τα παραπάνω γίνεται εμφανής ο σημαντικός ρόλος του συστήματος αυτού στην ομαλή λειτουργία του οργανισμού. [1], [2]

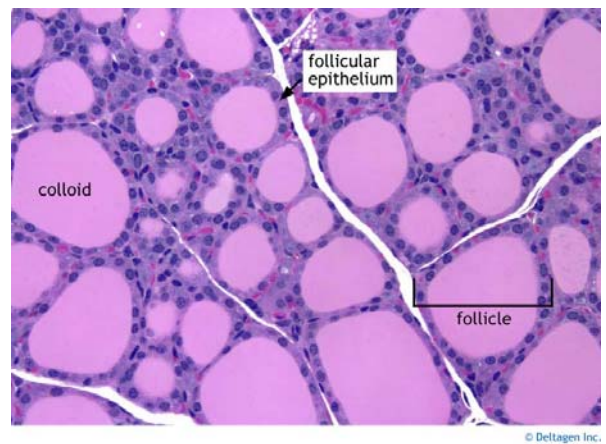
1.2 Ο θυρεοειδής αδένας

Ο θυρεοειδής αδένας αποτελεί μέρος του ενδοκρινικού συστήματος. Βρίσκεται αμέσως κάτω από το λάρυγγα μπροστά από την πρόσθια και τις πλάγιες επιφάνειες της τραχείας. Από ανατομικής πλευράς, ο θυρεοειδής αδένας αποτελείται από δύο πλάγιους λοβούς που συνδέονται μεταξύ τους με τον ισθμό και ζυγίζει 10-20g (Σχήμα 1.2.1).



Σχήμα 1.2.1: Ο θυρεοειδής αδένας

Ένας φυσιολογικός αδένας, ιστολογικά, αποτελείται από θυλάκια τα οποία περιέχουν μία ζελατινώδη ουσία, το κολλοειδές το οποίο περιβάλλεται από μονόστιβο θυρεοειδικό επιθήλιο. Τα κύτταρα των θυλακίων συνθέτουν την πρωτεΐνη θυρεοσφαιρίνη που μετά αποθηκεύεται ως κολλοειδές. (Σχήμα 1.2.2)



Σχήμα 1.2.2: Ιστολογία θυρεοειδούς αδένος

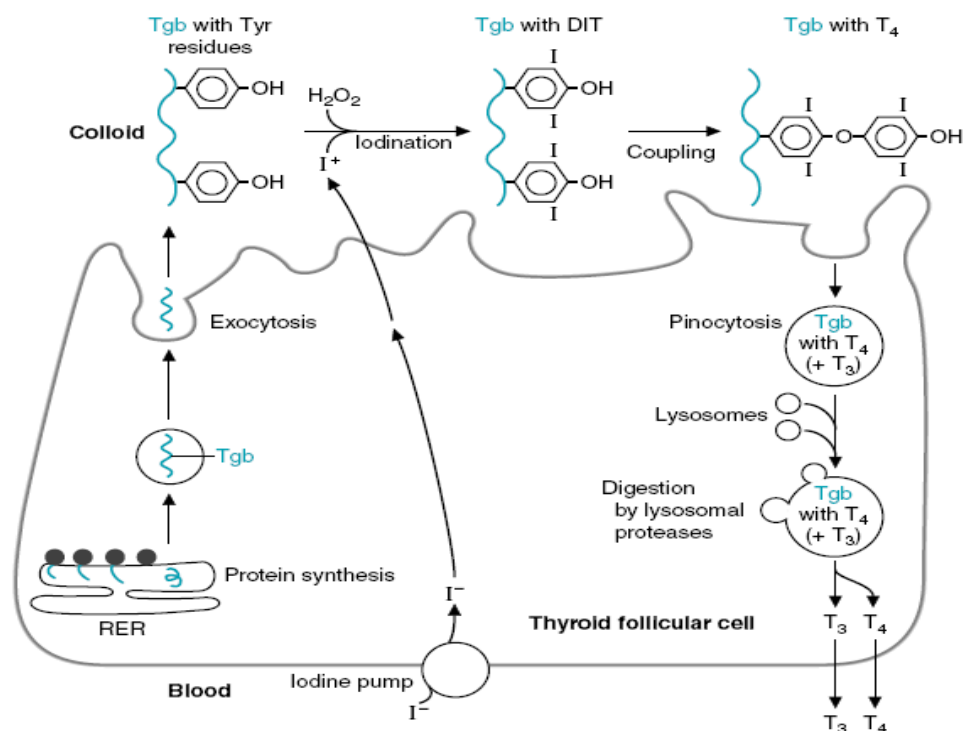
Ο κύριος ρόλος του θυρεοειδούς αδένος είναι η έκκριση 2 ορμονών, της θυροξίνης (T4) και της τριιωδοθυρονίνης (T3). Οι ορμόνες αυτές ασκούν έντονη επίδραση στο ρυθμό του μεταβολισμού του ανθρώπινου οργανισμού, ρυθμίζοντας τη χρησιμοποίηση της ενέργειας και

την παραγωγή θερμότητας, διευκολύνοντας έτσι την σωματική αύξηση. Εκτός των δύο αυτών ορμονών, ο θυρεοειδής αδένας εκκρίνει και μια τρίτη ορμόνη, την καλσιτονίνη, η οποία παίζει

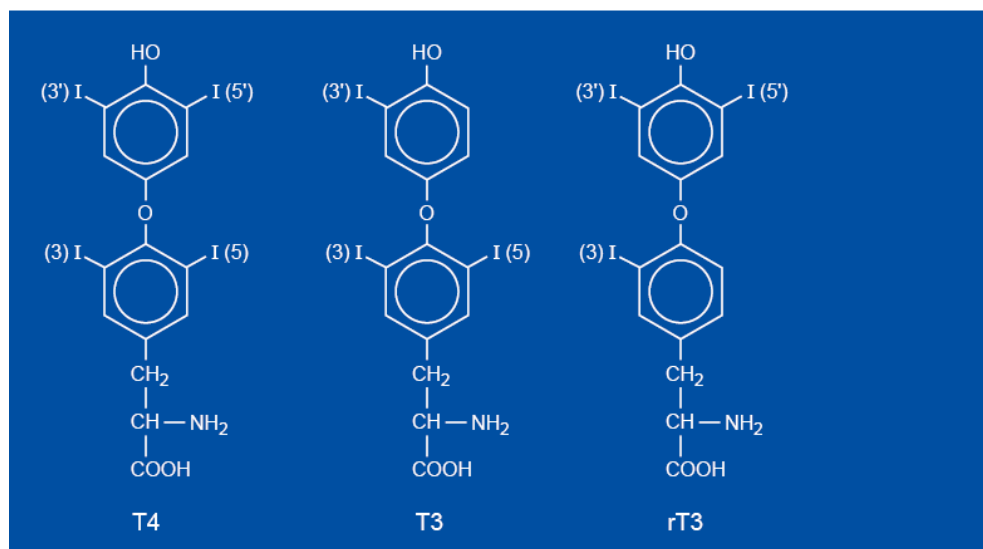
σπουδαίο ρόλο στο μεταβολισμό του ασβεστίου. Παρόλο που η συγκεκριμένη ορμόνη παράγεται από τον θυρεοειδή αδέν, στην πραγματικότητα δεν παράγεται από τα θυρεοειδικά κύτταρα, αλλά από μια κατηγορία κυττάρων διαφορετικής εμβρυολογικής προέλευσης, τα επονομαζόμενα κύτταρα C, τα οποία βρίσκονται μέσα στη μάζα του θυρεοειδούς αδέν. [2], [3], [4]

1.3 Σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών

Για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών απαιτούνται το ιώδιο και το αμινοξύ τυροσίνη. Το ιώδιο προσλαμβάνεται με την τροφή στη οργανική του μορφή, μετατρέπεται σε ιωδιούχο άλας μέσα στον στόμαχο και με τη μορφή αυτή απορροφάται γρήγορα από τον γαστρεντερικό σωλήνα και εισέρχεται στην κυκλοφορία, όπου κατανέμεται στα εξωκυττάρια υγρά. Στη συνέχεια ακολουθεί δύο δρόμους: είτε προσλαμβάνεται από τα κύτταρα του θυρεοειδούς αδέν, όπου χρησιμοποιείται για την παραγωγή των T3 και T4 ή απεκκρίνεται στα ούρα. Κάθε στιγμή το 50% του συνολικού ιωδίου του σώματος βρίσκεται εγκλωβισμένο μέσα στον θυρεοειδή αδέν. Η είσοδος του ιωδιούχου ανιόντος στα κύτταρα του θυλακίου λαμβάνει χώρα ενάντια σε μια πολύ ισχυρή ηλεκτροχημική κλίση. Για το λόγο αυτό απαιτείται η συνεχής χρήση ενέργειας από την υδρόλυση του ATP. Με άλλα λόγια το ιωδιούχο ανιόν μεταφέρεται ενεργητικά από το αίμα στο εσωτερικό των κυττάρων του θυλακίου εισερχόμενο από την βασική μεμβράνη αυτών. Κατά την είσοδο του στα κύτταρα, οξειδώνεται από το ένζυμο θυρεοειδική υπεροξειδάση και μετατρέπεται πάλι σε μοριακό ιώδιο (I_2) (οργανοποίηση). Το ίδιο ένζυμο συντελεί και στην ιωδίωση της τυροσίνης, προς σχηματισμό μόνο- και δι-ιωδοτυροσίνης (MIT, DIT). Η τυροσίνη που ιωδιώνεται δεν είναι «ελεύθερη» αλλά αποτελεί μέρος της θυρεοσφαιρίνης, μιας μεγάλης πρωτεΐνης με μοριακό βάρος 670,000. Μετά την ιωδίωση τους, οι τυροσίνες ενώνονται μεταξύ τους (σύζευξη, coupling) με την απελευθέρωση ενός μορίου αλανίνης, σχηματίζοντας τις θυρεοειδικές ορμόνες T4 και T3. Τόσο η ιωδίωση των τυροσινών, όσο και η σύζευξη των ιωδιωμένων μορφών τους λαμβάνουν χώρα στις παρυφές του αδενικού κυττάρου, προς την πλευρά του κολλοειδούς. (Σχήμα 1.3.1 και Σχήμα 1.3.2 [2], [3], [4])



Σχήμα 1.3.1: Σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών



Σχήμα 1.3.2: Δομή θυρεοειδικών ορμονών

1.4 Αποθήκευση των θυρεοειδικών ορμονών:

Οι T4 και T3 παραμένουν συνδεδεμένες με την τυροσίνη στο μόριο της θυρεοσφαιρίνης, η οποία μετά την ιωδίωσή της εναποθηκεύεται στο κολλοειδές των θυλακίων. Η αποθήκευση διαρκεί 2-3 μήνες. Κατά συνέπεια είναι δυνατό, ακόμα και σε περίπτωση ολοσχερούς διακοπής της σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών, να μην γίνουν αντιληπτά τα αποτελέσματα τις έλλειψής τους για μερικούς μήνες. [2], [3], [4]

1.5 Απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών:

Οι T4 και T3 εκκρίνονται στη κυκλοφορία ως ελεύθερες ορμόνες μετά από πρωτεολυτική πέψη της θυρεοσφαιρίνης που διεγείρεται από τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH). Πιο συγκεκριμένα, από την κορυφή των θυρεοειδικών κυττάρων βγαίνουν, σε φυσιολογικές συνθήκες, προεκβολές σαν ψευδοπόδια, οι οποίες περικλείουν μικρά τμήματα κολλοειδούς, σχηματίζοντας πινοκυτωσικά κυστίδια. Ταυτόχρονα, γίνεται συγχώνευση λυσοσωματίων και σχηματίζονται πεπτικά κυστίδια τα οποία περιέχουν λυσοσωματικά πεπτικά ένζυμα και το κολλοειδές. Στα ένζυμα αυτά περιλαμβάνονται και οι πρωτεάσες οι οποίες υδρολύουν τα μόρια της θυρεοσφαιρίνης προς τα αμινοξέα επιτρέποντας έτσι την απελευθέρωση της T4 και T3. Οι δύο αυτές ορμόνες, στη συνέχεια, διαχέονται από τη βάση του θυρεοειδικού κυττάρου προς τα γειτονικά τριχοειδή. Η T4 εκκρίνεται σε μεγαλύτερη ποσότητα από την T3. Σημαντικός, εντούτοις, είναι ο ρόλος διάφορων ιστών, όπως το ήπαρ και οι νεφροί, οι οποίοι μετατρέπουν μια σημαντική ποσότητα της T4 σε T3. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται με την απομάκρυνση ενός ατόμου ιωδίου από την T4.

Με τον τρόπο αυτό προκύπτει μια αυξημένη συγκέντρωση σε T3. Η σημασία αυτής της διαδικασίας έγκειται στο γεγονός ότι η T3 έχει πολύ σημαντική δράση, σε αντίθεση με την T4 η οποία είναι μια αδρανής ουσία με πολύ μικρή βιολογική επίδραση.

Αξίζει λοιπόν εδώ να σημειωθεί ότι άτομα που παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα περιφερικής αποϊωδίωσης λόγω ενζυμικών διαταραχών, είναι πιθανό να παρουσιάσουν σημεία ανεπάρκειας θυρεοειδικών ορμονών, ακόμα και αν οι συγκεντρώσεις T4 στο πλάσμα τους είναι φυσιολογικές ή ακόμα και αυξημένες. [2], [3]

1.6 Μεταφορά των θυρεοειδικών ορμονών:

Οι θυρεοειδικές ορμόνες κυκλοφορούν στο αίμα ενωμένες με πρωτεΐνες του πλάσματος. Εισερχόμενες, λοιπόν, στο αίμα, ολόκληρες σχεδόν οι ποσότητες (εκτός από ελάχιστα ποσά) της T4 και της T3, συνδέονται ισχυρά σε πρωτεΐνες μεταφοράς: τη θυροξινόδεσμευτική σφαιρίνη (thyroxin-binding globulin, TBG), που ανήκει στις γλυκοπρωτεΐνες, τη θυροξινόδεσμευτική προλευκωματίνη και τη λευκωματίνη. Περίπου το 75% της T4 είναι συνδεδεμένο με την θυροξινόδεσμευτική σφαιρίνη, το 20% με την λευκωματίνη και το 5% με τη θυροξινόδεσμευτική προλευκωματίνη. Οι ασύνδετες ή ελεύθερες ποσότητες τους, που αποτελούν και τις βιολογικά δραστικές, αντιπροσωπεύουν μόλις το 0,04% της συνολικής T4 και το 0,4 της συνολικής T3. Παρ' όλο που οι ποσότητες των ελεύθερων T3 και T4 είναι ελάχιστες, αντικατοπτρίζουν επακριβώς τη μεταβολική κατάσταση ενός ατόμου, διότι μόνο με τη μορφή αυτή μπορούν να διαπεράσουν τις κυτταρικές μεμβράνες και να ασκήσουν τις δράσεις τους. Η μισή περίπου ποσότητα της T4 που συνδέθηκε με τις πρωτεΐνες απελευθερώνεται στα κύτταρα των ιστών κάθε 6 μέρες περίπου, ενώ η μισή T3, εξαιτίας της μικρότερης ικανότητάς της για σύνδεση με τις πρωτεΐνες, απελευθερώνεται στα κύτταρα σε 1-3 μέρες περίπου. [2], [3], [4]

1.7 Μεταβολισμός και απέκκριση των θυρεοειδικών ορμονών

Η συγκέντρωση μιας ορμόνης στο πλάσμα δεν εξαρτάται μόνο από το ρυθμό έκκρισής της από τον ενδοκρινή αδένα, αλλά και από τον ρυθμό απομάκρυνσης της από το αίμα. Δύο είναι οι πιθανές οδοί: είτε μέσω απέκκρισης αυτής, είτε μέσω μεταβολικής τροποποίησης. Στις δύο αυτές διαδικασίες τον κύριο ρόλο έχουν το ήπαρ και οι νεφροί, χωρίς όμως να αποτελούν τον μοναδικό τρόπο απομάκρυνσης, καθώς ο μεταβολισμός των ορμονών μπορεί να πραγματοποιηθεί πάνω στα κύτταρα στα οποία δρουν.

Η απομάκρυνση των θυρεοειδικών ορμονών απαιτεί ένα μεγάλο χρονικό διάστημα (από μερικές ώρες έως και μέρες), και αυτό γιατί οι δεσμευμένες στις πρωτεΐνες ορμόνες είναι λιγότερο ευάλωτες σε απέκκριση ή ενζυμικό καταβολισμό.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο μεταβολισμός μιας ορμόνης έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση αυτής. Η εκκρινόμενη ορμόνη, δηλαδή, είναι βιολογικά ανενεργή και μέσω του μεταβολισμού της ενεργοποιείται και αποκτά με τον τρόπο αυτό την ικανότητα να εισέλθει στα κύτταρα στόχους. Στην περίπτωση αυτή ανήκουν και η T4 η οποία είναι μη δραστική ουσία και μετατρέπεται στη δραστική της μορφή T3 από διάφορα όργανα. [3], [4]

Η πλειοψηφία των περισσότερων μεταβολικά ενεργών θυρεοειδικών ορμονών 3, 5, 3'-T₃, παράγονται σε περιφερικούς ιστούς. Ομοίως, η υπεροχή του ανταγωνιστικού ανασταλτικού παράγοντα 3, 3', 5' T₃ (αντίστροφη T₃-r T₃) παράγεται επίσης έξω από τον θυρεοειδή αδένα. Επιπλέον, η μετατροπή στις ισομερείς μορφές T₂ και T₁ συμβαίνει επίσης περιφερικά. Οι μετασχηματισμοί αυτοί καταλύονται από ένζυμα αποϊωδιονίωσης τα οποία αφαιρούν άτομα ιωδίου από το εσωτερικό της τυροσίνης ή τους εξωτερικούς φαινολικούς δακτυλίους βενζολίου. Αυτή η σταδιακή αποϊωδιονίωση είναι η σημαντικότερη διαδρομή του μεταβολισμού ορμονών θυρεοειδή και οδηγεί και στους ενεργούς και ανενεργούς μεταβολίτες.

Η αποϊωδιονίωση καθορίζει, σε ένα μεγάλο βαθμό, την μεταβολική τύχη αυτών των ορμονών. Το μεγαλύτερο μέρος της ενεργοποίησης της προορμόνης T₄ στην περισσότερο ενεργή μορφή T₃ πραγματοποιείται μέσω αποϊωδιονίωσης εξωτερικά του θυρεοειδή αδένα. Η απενεργοποίηση της T₃ με μετατροπή αυτής σε T₂, καθώς επίσης και η απενεργοποίηση της T₄ μετατρεπόμενη σε rT₃, και η περιστασιακή μετατροπή της rT₃ σε T₂, καταλύονται επίσης από ένζυμα αποϊωδιονίωσης. Η σταδιακή αυτή απομάκρυνση ιωδίου από τον βενζοϊκό δακτύλιο στο εσωτερικό της τυροσίνης ή τον εξωτερικό φαινολικό δακτύλιο φαίνεται αποτελεί τη διαδρομή του περιφερικού μεταβολισμού των θυρεοειδικών ορμονών.

Πρόσφατα, ταυτοποιήθηκαν τρεις οικογένειες αποϊωδιονασών, οι οποίες ονομάστηκαν ισομορφές τύπου I, II, III. Αυτές οι τρεις ομάδες πρωτεϊνών διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά την κατανομή τους στους ιστούς, την κινητική των αντιδράσεων και την ευαισθησία τους σε διάφορα είδη αναστολέων (Πίνακας 1.7.1).

Πίνακας 1.7.1: Ισομορφές αποϊωδιονίωσης

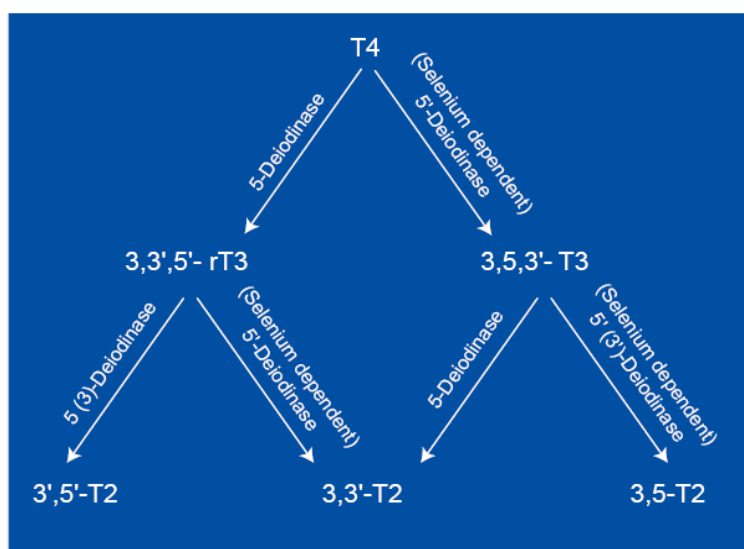
Ισομορφή	Τοποθεσία	Δραστηριότητα	Συμπαράγοντας	Αποτέλεσμα
Τύπου I αποϊωδιονάση	Ήπαρ, Νεφροί, Σκελετικοί μύες	5'-αποϊωδιονίωση	Σελήνιο	Αυξάνει την T ₃ Μειώνει την rT ₃
		5-αποϊωδιονίωση	Δεν ταυτοποιήθηκε	Αυξάνει την rT ₃ Μειώνει την T ₃
Τύπου II αποϊωδιονάση	Εγκέφαλος, Υπόφυση, BAT	5'-αποϊωδιονίωση	Δεν ταυτοποιήθηκε	Αυξάνει την T ₃ Μειώνει την rT ₃

Τύπου III αποϊωδιονάση	ΚΝΣ	5-αποϊωδιονίωση	Δεν ταυτοποιήθηκε	Αυξάνει την rT3 Μειώνει την T3
-----------------------------------	-----	-----------------	-------------------	-----------------------------------

Η αποϊωδιονάση τύπου I αποτελεί το κύριο ένζυμο του ήπατος, των νεφρών και των σκελετικών μυών. Μπορεί να καταλύσει τόσο την 5'-, όσο και την 5-αποϊωδιονίωση της T4 προς παραγωγή T3 ή rT3. Η αποϊωδιονάση αυτή είναι ένα σεληνοένζυμο, καθώς περιέχει σεληνοκυστεΐνη στην ενεργή πλευρά του ενζύμου.

Το ένζυμο αποϊωδιονάση τύπου II βρίσκεται κυρίως στον εγκέφαλο, την υπόφυση και στο φαιό λιπώδη ιστό. Η ισομορφή αυτή μπορεί να καταλύσει μόνο την 5'-αποϊωδιονίωση. Ωστόσο, αντίθετα με την 5'-αποϊωδιονάση, το ένζυμο αυτό δεν απαιτεί σελήνιο προκειμένου να δράσει. Δεδομένου ότι οι ιστοί οι οποίοι περιλαμβάνουν αποϊωδιονάσες τύπου II είναι σχετικά ανεξάρτητοι από την κυκλοφορούσα T3 για να καλύψουν τις μεταβολικές τους απαιτήσεις, το ένζυμο αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στο να παρέχει την T3 που απαιτείται για τη διέγερση της υπόφυσης με αποτέλεσμα την σύνθεση και έκκριση της TSH.

Η Τύπου III αποϊωδιονάση εντοπίζεται επίσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα και καταλύει την 5-αποϊωδιονίωση της T4 με αποτέλεσμα την παραγωγή rT3. (Σχήμα 1.7.1)

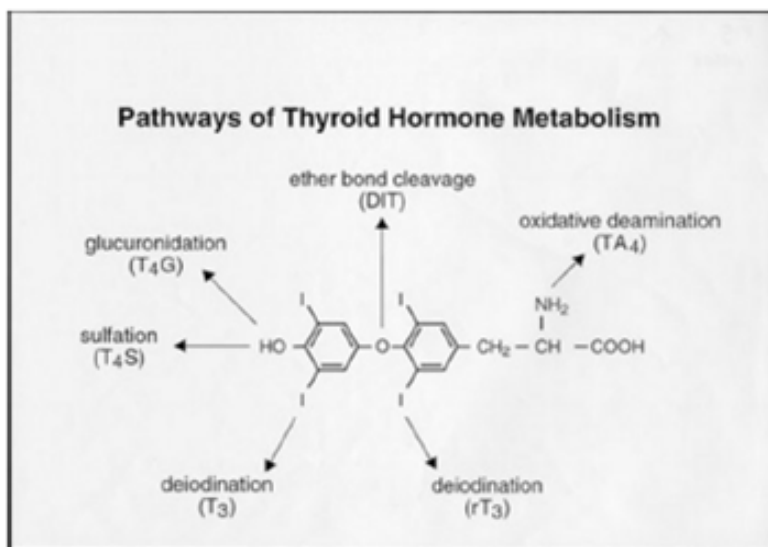


Σχήμα 1.7.1: Βιομετατροπές της T4

Τα επίπεδα της T3 και rT3 επηρεάζονται το ένα από το άλλο εξαιτίας της επίδρασης της 5'-αποϊωδιονίωσης στο σχηματισμό και τον μεταβολισμό τους, αντίστοιχα. Πρόσφατα στοιχεία έδειξαν ότι η ταυτόχρονη αύξηση της rT3 και μείωση της T3 που βρέθηκε κάτω από ορισμένες συνθήκες, είναι αποτέλεσμα μιας αλλαγής στη διαδικασία της 5' αποϊωδιονίωσης. Η αλλαγή αυτή έχει ως αποτέλεσμα μια ταυτόχρονη μείωση της παραγωγής T3 και μείωση του μεταβολισμού της rT3. Το τελικό αποτέλεσμα αυτού είναι μια μείωση της T3 και αύξηση της rT3 στην κυκλοφορία.

Ένα δεύτερο μονοπάτι του μεταβολισμού των θυρεοειδικών ορμονών περιλαμβάνει τη σύζευξη του φαινολικού υδροξυλίου του εξωτερικού φαινολικού δακτυλίου μεθειϊκό ή γλυκουρονικό οξύ. Η σύζευξη αυτή πραγματοποιείται κυρίως στο ήπαρ και, σε μικρότερο βαθμό, στους νεφρούς, και έχει ως αποτέλεσμα την βιομετατροπή της T4 σε T3. Οι επακόλουθοι μεταβολίτες αποβάλλονται και θεωρούνται σχετικά ανενεργοί.

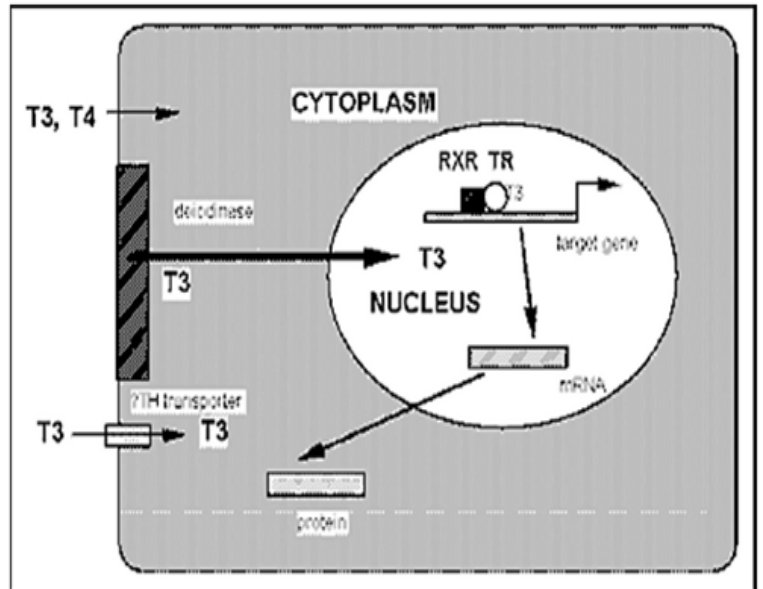
Οι θυρεοειδικές ορμόνες μπορούν επίσης να υποστούν απαμίνωση και αποκαρβοξυλίωση στο ήπαρ, προς σχηματισμό ενώσεων που καλούνται ανάλογα οξικού οξέως. Οι αντιδράσεις αυτές συμβαίνουν στη αλυσίδα της αλανίνης του εσωτερικού τυροσινικού δακτυλίου. Αν και τα ανάλογα αυτά πιστεύεται ότι είναι μεταβολικά ενεργά, λίγα είναι γνωστά για τις ποσότητες που παράγονται καθώς και για τη συμβολή τους στην ορμονική δραστηριότητα σε ανθρώπους ή ζώα. (Σχήμα 1.7.2). [5], [6]



Σχήμα 1.7.2: Μεταβολικά μονοπάτια θυρεοειδικών ορμονών**1.8 Δράσεις θυρεοειδικών ορμονών**

Είναι πιθανό ότι όλα τα κύτταρα του σώματος είναι στόχοι των θυρεοειδικών ορμονών. Παρ' όλο που οι θυρεοειδικές ορμόνες δεν είναι αυστηρά απαραίτητες για τη ζωή, ασκούν πολλές επιδράσεις σε σημαντικές φυσιολογικές διαδικασίες, όπως η ανάπτυξη και ο μεταβολισμός.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες ασκούν την δράση τους μέσω της σύνδεσης τους σε ειδικούς ενδοκυτταρικούς πυρηνικούς υποδοχείς τους. Οι υποδοχείς των ορμονών αυτών δεσμεύονται σε συγκεκριμένα γονίδια στόχους. Μετά τη σύνδεση των θυρεοειδικών ορμονών, ο υποδοχέας προκαλεί αλλαγές στην έκφραση του γονιδίου είτε αυξάνοντας,

**Σχήμα 1.8.1:** Μηχανισμός δράσης θυρεοειδικών ορμονών

είτε μειώνοντας τη μεταγραφική δραστηριότητα του γονιδίου στόχου. (Σχήμα 1.8.1)

Παραδείγματα τέτοιων γονιδίων τα οποία ρυθμίζονται είτε θετικά είτε αρνητικά από τις θυρεοειδικές ορμόνες περιγράφονται στον πίνακα 1.8.1. Οι θυρεοειδικές ορμόνες επιδρούν στην έκφραση γονιδίων για ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών διαδικασιών και λειτουργιών, όπως η γλυκονεογένεση, η λιπογένεση, ο πολλαπλασιασμός και η απόπτωση κυττάρων, η σηματοδότηση ινσουλίνης, η σηματοδότηση αδενυλικής κυκλάσης.

Πίνακας 1.8.1: Παραδείγματα γονιδίων που σχετίζονται θετικά με την T3

1. Συνθετάση λιπαρών οξέων
2. Αυξητική ορμόνη

3. Μηλικό ένζυμο
4. Βαριά αλυσίδα α της μυοσίνης
5. Τύπου I 5'-αποϊωδιονάσση

Πίνακας 1.8.2: Παραδείγματα γονιδίων που σχετίζονται αρνητικά με την T3

1. Υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα
2. Βαριά αλυσίδα β μυοσίνης
3. Προλακτίνη
4. TSH α
5. TSH β
6. TRH

Οι κυριότερες δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών είναι οι παρακάτω:

Θερμογένεση:

Τα θερμογενετικά αποτελέσματα των θυρεοειδικών ορμονών είναι χωρισμένα σε βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, τα οποία συμβαίνουν μέσα σε 6 ώρες και εξαφανίζονται εντελώς μετά από 48 ώρες, και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα τα οποία παρατηρούνται μετά από 30 ώρες και διαρκούν μέχρι και 60 ημέρες. Τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα περιλαμβάνουν μια άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ της T2 και του μιτοχονδριακού. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα περιλαμβάνουν την αλληλεπίδραση της T3 με πυρηνικούς υποδοχείς (υποδοχείς θυρεοειδικών ορμονών α1-2 και h1-2), η οποία δεσμεύεται στις ρυθμιστικές πλευρές των γονιδίων. Οι υποδοχείς της t3 στα γονίδια εντοπίζονται στα χρωμοσώματα 17 και 3 τα οποία εκφράζονται σε όλους σχεδόν τους ιστούς.

Ένας μεγάλος αριθμός ενδοκυτταρικών διαδικασιών είχαν ως στόχο να εξηγήσουν τη θερμογενετική δραστηριότητα των θυρεοειδικών ορμονών, όλες δρώντας με ένα διαφορετικό τρόπο. Η συνολική θερμογενετική επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών, κατά συνέπεια,

περιλαμβάνει τις επιδράσεις στην αντλία $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ άσης, την επίδραση στη συγκέντρωση Na^+ και K^+ στις κυτταρικές μεμβράνες, καθώς και στη συγκέντρωση Ca^{2+} μεταξύ του κυτοσολίου και του σαρκοπλασματικού δικτύου, και τέλος τα αποτελέσματα στη μιτοχονδριακή οξείδωση. Τα τελευταία είναι εν μέρει μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, καθώς εξαρτώνται από τη δράση της T3 στο γονιδίωμα, και εν μέρει βραχυπρόθεσμα, αντανακλώντας την άμεση δράση των θυρεοειδικών ορμονών, ιδιαίτερα τη T2 στα μιτοχόνδρια.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι οι κύριοι ρυθμιστές της μιτοχονδριακής βιογένεσης και της μιτοχονδριακής λειτουργίας, *in vivo*. Πολλά γονίδια που βρίσκονται στους κυτταρικούς πυρήνες φέρουν υποδοχείς θυρεοειδικών ορμονών, γεγονός που αποδεικνύει ότι οι ορμόνες αυτές επιδρούν άμεσα στα γονίδια μέσω των υποδοχέων τους. Είναι γενικά αποδεκτό ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες και οι υποδοχείς τους μπορούν να μεταφερθούν στα μιτοχόνδρια όπου επιδρούν σε μεταγραφικές διαδικασίες.

Μεταβολισμός:

Οι θυρεοειδικές ορμόνες διεγείρουν διάφορες μεταβολικές δραστηριότητες στους περισσότερους ιστούς, οδηγώντας σε μια αύξηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού. Μία από τις συνέπειες αυτής της δράσης είναι η αύξηση της παραγωγής θερμότητας στο σώμα, η οποία φαίνεται να προκύπτει εν μέρει από την αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου και την ποσότητα του ATP που υδρολύεται.. Μερικά παραδείγματα της επίδρασης των θυρεοειδικών ορμονών στο μεταβολισμό είναι τα παρακάτω:

Μεταβολισμός λιπιδίων: τα αυξημένα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών διεγείρουν την κινητοποίηση των λιπιδίων, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων στο πλάσμα. Επιπλέον, ενισχύουν την οξείδωση των λιπαρών οξέων σε διάφορους ιστούς. Τέλος, οι συγκεντρώσεις χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα σχετίζονται αντίστροφα με τα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών. Στον υποθυρεοειδισμό παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις χοληστερόλης στο αίμα.

Μεταβολισμός υδατανθράκων: οι θυρεοειδικές ορμόνες διεγείρουν σχεδόν όλες τα στάδια του μεταβολισμού των υδατανθράκων, συμπεριλαμβανομένου και της αύξησης των ινσουλινοεξαρτώμενων υποδοχέων της γλυκόζης στο εσωτερικό των κυττάρων, καθώς και της γλυκονεογένεσης και γλυκογονόλυσης προς παραγωγή γλυκόζης.

Ανάπτυξη: οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι απόλυτα απαραίτητες για την φυσιολογική ανάπτυξη των παιδιών, καθώς και των νεαρών ζώων, όπως αποδεικνύεται από την καθυστερημένη

ανάπτυξη που παρατηρείται σε περιπτώσεις έλλειψης θυρεοειδικών ορμονών. Η επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών στη ανάπτυξη είναι στενά συνδεδεμένη με αυτή της αυξητικής ορμόνης, κάτι που αποδεικνύει ότι πολύπλοκες φυσιολογικές διαδικασίες, όπως η ανάπτυξη, εξαρτώνται από πολλαπλούς ενδοκρινικούς ελέγχους.

Ανάπτυξη: είναι ο ρόλος των θυρεοειδικών ορμονών είναι σημαντικός στα θηλαστικά, για την ανάπτυξη του εγκεφάλου των εμβρύων και των νεογνών.

Άλλες επιδράσεις: όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, δεν φαίνεται να υπάρχουν όργανα ή ιστοί οι οποίοι να μην επηρεάζονται από τις θυρεοειδικές ορμόνες. Πιο συγκεκριμένα, αποδεδειγμένες επιδράσεις των θυρεοειδικών ορμονών περιλαμβάνουν:

Καρδιαγγειακό σύστημα: οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν τον καρδιακό ρυθμό, την καρδιακή συστολή και την καρδιακή παροχή. Επίσης οδηγούν σε αγγειοδιαστολή η οποία στην ενίσχυση της κυκλοφορίας του αίματος σε διάφορα όργανα.

Κεντρικό νευρικό σύστημα: τόσο οι αυξημένες όσο και οι μειωμένες συγκεντρώσεις θυρεοειδικών ορμονών οδηγούν σε αλλαγές της διανοητικής ικανότητας. Χαμηλές συγκεντρώσεις οδηγούν σε αργοστροφία, ενώ υψηλές σε άγχος και νευρικότητα.

Αναπαραγωγικό σύστημα: η φυσιολογική αναπαραγωγική συμπεριφορά εξαρτάται από τα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών. Ο υποθυρεοειδισμός σχετίζεται θετικά με στειρότητα.[2]

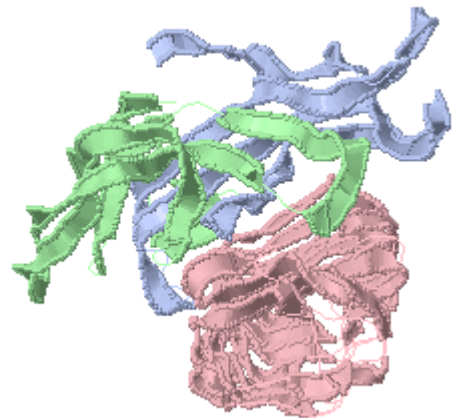
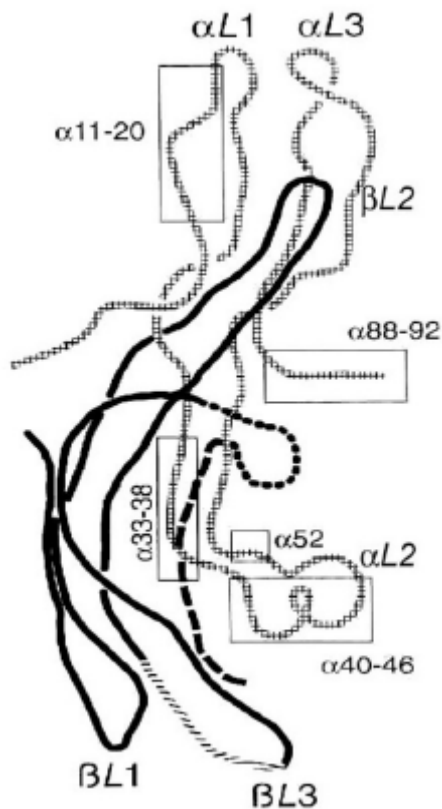
1.9 Έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος:

Ο θυρεοειδής αδένας δεν λειτουργεί αυτόνομα, αλλά υπό τον έλεγχο της TSH. Η TSH παράγεται από τα θυρεοτροφικά κύτταρα της αδenoϋπόφυσης. Η υποθαλαμική ορμόνη απελευθέρωσης θυρεοτροπίνης (TRH) μεταφέρεται μέσω του υποθαλαμο-υποφυσιακού πυλαίου συστήματος στα θυρεοτροφικά κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης και διεγείρει τη σύνθεση και απελευθέρωση της TSH. Η TSH, με τη σειρά της, αυξάνει την πρόσληψη ιωδιούχου άλατος από το θυρεοειδή αδένος και την ιωδίωση της θυρεοσφαιρίνης, αυξάνοντας ταυτόχρονα την υδρόλυσή της και την απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών T3 και T4. Οι συγκεντρώσεις των T4 και T3 στην κυκλοφορία ασκούν αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση αναστέλλοντας την απελευθέρωση TRH και TSH. [3], [4]

1.10 TSH

1.10.1 Δομή της TSH

Η TSH είναι μία γλυκοπρωτεΐνη, η οποία παρουσιάζει παρόμοια χημική δομή με άλλες ορμόνες, όπως η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (HCG), η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) και η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH). Οι ορμόνες αυτές είναι διμερείς αποτελούμενες από δύο πεπτιδικές υπομονάδες, την α (alpha) και την β (beta). Η α είναι κοινή για τις παραπάνω ορμόνες, ενώ η β διαφέρει και είναι αυτή που προσδίδει τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά στην κάθε ορμόνη (Σχήμα 1.10.1.1 και 1.10.1.2). [7]



Σχήμα 1.10.1: Δομή TSH

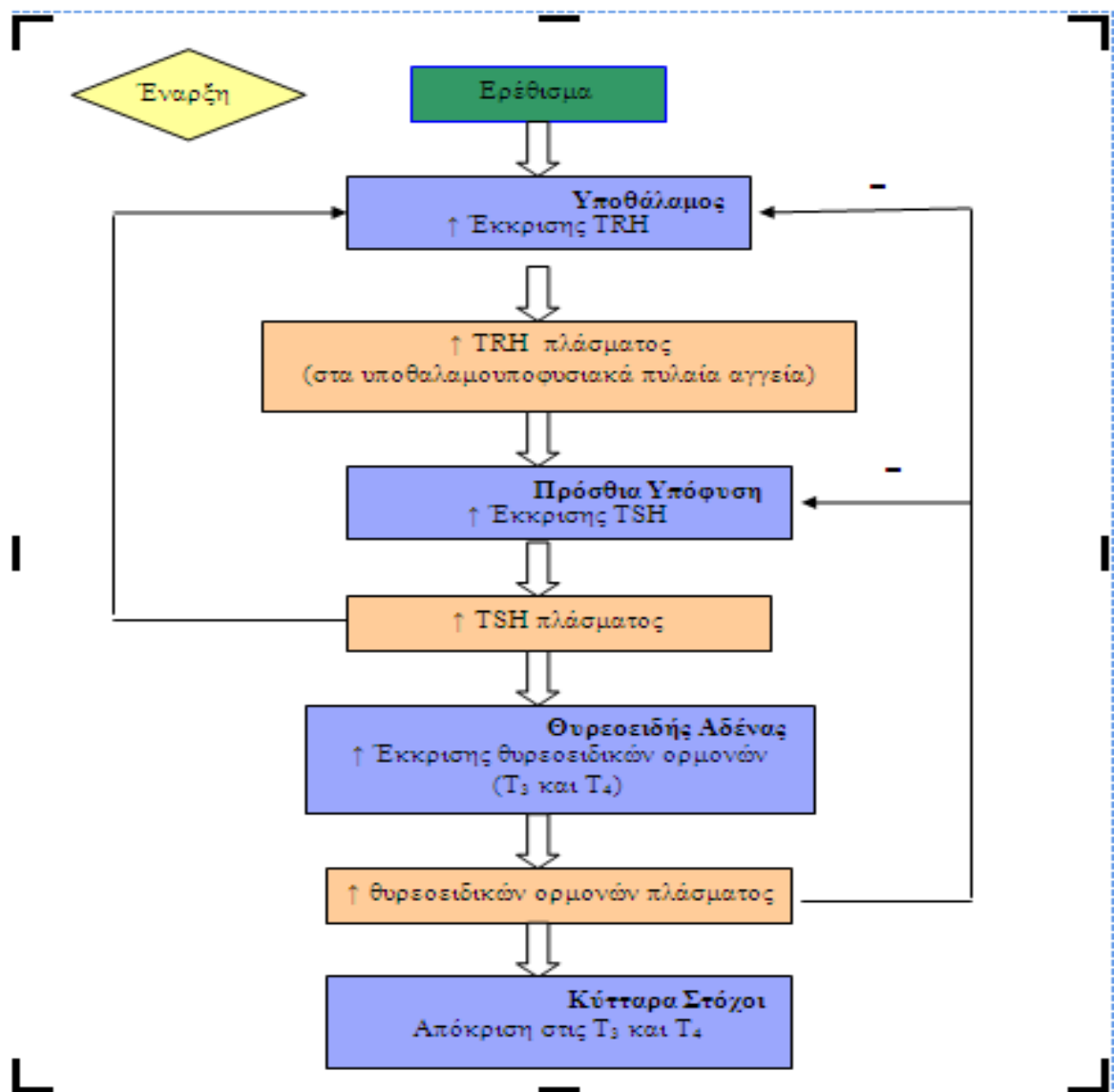
Σχήμα 1.10.2: Δομή TSH

1.10.2 Παραγωγή TSH

Η TSH παράγεται από τα θυρεοειδοτρόπα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (αδενοϋπόφυση), ενός μικρού αδένα που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου. Η ορμόνη αυτή

εκκρίνεται ως απάντηση στην έκκριση μιας άλλης ορμόνης, της θυρεοεκλυτίνης (TRH). Η θυρεοεκλυτίνη αποτελεί μια υποθαλαμική ορμόνη, εκκρίνεται δηλαδή από τον υποθάλαμο, μιας περιοχής του εγκεφάλου που ελέγχει τις λειτουργίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Συγκεκριμένα, ο υποθάλαμος εκκρίνει την THR, η οποία μεταφέρεται στην υπόφυση και αποτελεί το ερέθισμα για την έκκριση της TSH.

Τόσο η υπόφυση όσο και ο υποθάλαμος, έχουν την ιδιότητα να αντιλαμβάνονται τις αλλαγές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα και να προσαρμόζουν ανάλογα τη λειτουργία τους. Στην περίπτωση που παρατηρηθεί μείωση της στάθμης των ορμονών αυτών, αυξάνει η έκκριση της TRH από τον υποθάλαμο, η οποία μεταφέρεται μέσω του υποθαλαμο-υποφυσιακού πυλαιού συστήματος στα θυρεοτροφικά κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης και διεγείρει τη σύνθεση και απελευθέρωση της TSH. Η TSH με τη σειρά της μεταφέρεται στα θυρεοειδικά θυλακοειδή κύτταρα, όπου εντοπίζονται οι υποδοχείς της, με τους οποίους και συνδέεται. Με τον τρόπο αυτό διεγείρονται οι υποδοχείς με αποτέλεσμα να αυξάνεται η παραγωγή και έκκριση των T3 και T4, προκειμένου να επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα. Στην αντίστροφη περίπτωση, όπου τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών αυξάνονται, αναστέλλεται η έκκριση των TRH και TSH, με αποτέλεσμα να σταματά η έκκριση θυρεοειδικών ορμονών. Με τον μηχανισμό αρνητικής ανατροφοδότησης επιτυγχάνεται η διατήρηση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών σε σταθερά επίπεδα. (Σχήμα 1.10.2). [1], [2], [3]



Σχήμα 1.10.2: Μηχανισμός αρνητικής ανατροφοδότησης στη σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών

2.0 Ασθένειες του θυρεοειδή αδένος

2.1 Υπερθυρεοειδισμός:

Αιτιολογία

Υπερθυρεοειδισμός είναι η υπερμεταβολική κατάσταση του οργανισμού που οφείλεται στην υπερέκκριση των θυρεοειδικών ορμονών T3 ή T4 ή και των δύο. Συγκεκριμένα, ο οργανισμός παράγει περισσότερες θυρεοειδικές ορμόνες από αυτές που χρειάζεται στην πραγματικότητα. Το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από τις υψηλές συγκεντρώσεις των θυρεοειδικών ορμονών ονομάζεται θυρεοτοξίκωση. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου αυτού οφείλονται στις άμεσες φυσιολογικές επιδράσεις της υπέρμετρης συγκέντρωσης των ορμονών αυτών και στην υπερευαισθησία του οργανισμού στις κατεχολαμίνες, στην οποία οφείλονται πολλά κλινικά συμπτώματα, όπως η ταχυκαρδία, ο τρόμος, το έκπληκτο βλέμμα, οι εφιδρώσεις και η αργή σύγκλιση των άνω βλεφάρων.

Η συχνότερη αιτία του υπερθυρεοειδισμού είναι η διάχυτη τοξική βρογχοκήλη ή νόσος του Graves. Περισσότερο από 70% των περιπτώσεων της νόσου οφείλονται στην ασθένεια αυτή. Η νόσος του Graves κατατάσσεται στα αυτοάνοσα νοσήματα. Η εμφάνιση της νόσου στις γυναίκες είναι μέχρι και 6 φορές συχνότερη από ότι στους άντρες. Μάλιστα, παρουσιάζει τη μέγιστη συχνότητά της στις ηλικίες μεταξύ 20 και 40 ετών.

Στη νόσο του Graves η θυρεοτοξίκωση οφείλεται στην υπερπαραγωγή αντισωμάτων, κυρίως μικροσωμικών ή αντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης. Το 1956 ανακαλύφθηκε ένας παράγοντας ο οποίος είχε την ικανότητα να διεγείρει τη θυρεοειδική λειτουργία, με τρόπο αντίστοιχο της TSH. Ο παράγοντας αυτός ο οποίος ονομάστηκε LATS (long acting thyroid stimulator), στη συνέχεια αποδείχθηκε ότι ήταν η ανοσοσφαιρίνη G (IgG). Αυτές οι θυρεοειδοτρόποι ανοσοσφαιρίνες προκαλούν αύξηση των κυττάρων του θυρεοειδούς και έκκριση θυρεοειδικών ορμονών.

Στη νόσο του Graves παρατηρείται ένα σύνολο συμπτωμάτων, όπως βρογχοκήλη, θυρεοτοξίκωση, οφθαλμοπάθεια που εκτείνεται από τη δακρύρροια μέχρι και την πρόπτωση του βολβού, την παράλυση των εξοφθαλμίων μυών, και την απώλεια όρασης λόγω προσβολής του οπτικού νεύρου, και τέλος θυρεοειδική δερματίτιδα, η οποία συνήθως εκδηλώνεται ως σημαντική πάχυνση του δέρματος χωρίς παραμονή εντυπώματος κατά την πίεση στην περιοχή

κατανομής της. Η οφθαλμοπάθεια είναι αποτέλεσμα της φλεγμονώδους διήθησης λεμφοκυττάρων από τους εξοφθάλμιους μύες, με εναπόθεση βλεννοπολυσακχαριτών.

Εκτός από τη νόσο του Graves υπάρχει ένα σύνολο άλλων παθολογικών καταστάσεων που επίσης προκαλούν την υπερέκκριση θυρεοειδικών ορμονών.

Στην τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη, ένα ή περισσότερα αδενώματα που έχουν αναπτυχθεί στη περιοχή του θυρεοειδούς, υπερλειτουργούν αυτόνομα, χωρίς την δράση της TSH ή της TSI (thyroid stimulating immunoglobulins, θυρεοδιεγερτικές ανοσοσφαιρίνες). Ανάλογα με το βαθμό υπερλειτουργίας τους, τα αδενώματα αυτά μπορούν να προκαλέσουν από ευθυρεοειδισμό μέχρι υπερθυρεοειδισμό.

Η υποξεία θυρεοειδίτιδα (του de Quervain ή κοκκιωματώδης) καθώς και η χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα (θυρεοειδίτιδα του Hashimoto), αποτελούν επίσης αίτια υπερθυρεοειδισμού, αλλά λιγότερο συχνά. Κατά την διάρκεια των νόσων αυτών μπορεί να εκδηλωθεί μια υπερθυρεοειδική φάση η οποία φαίνεται να οφείλεται στην απελευθέρωση ορμονών από τα καταστρεφόμενα θυλάκια.

Σε περίπτωση των καρκινωμάτων του θυρεοειδή ο υπερθυρεοειδισμός οφείλεται σε αυτόνομη υπερέκκριση θυρεοειδικών ορμονών. Οι ασθενείς με τέτοια καρκινώματα συνήθως είναι ευθυρεοειδικοί.

Σε υπερθυρεοειδισμό μπορούν επίσης να οδηγήσουν νεοπλάσματα της υπόφυσης. Λόγω του ότι η TSH είναι μια υποφυσιακή ορμόνη, νεοπλάσματα αυτά προκαλούν υπερέκκριση της TSH και, κατά συνέπεια, υπερδιέγερση του θυρεοειδούς αδένος και υπερέκκριση θυρεοειδικών ορμονών T3 και T4.

Τέλος, η υπερβολική λήψη θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να οδηγήσει στην κλινική εικόνα υπερθυρεοειδισμού. [2], [3], [4]

Κλινικά γνωρίσματα

Οι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό ταλαιπωρούνται συχνά από ευερεθιστότητα, νευρικότητα, ευσυγκινησία, αυξημένη εφίδρωση, αύξηση της όρεξης με ταυτόχρονη απώλεια βάρους, παρά την αυξημένη πρόσληψη τροφής, δυσανεξία στη ζέστη και το κρύο, αδυναμία, τρόμο, αυξημένο αριθμό κενώσεων το 24ώρο και πολλά άλλα σημεία και συμπτώματα (πίνακας 2.1.1)

Πίνακας 2.1.1: Σημεία και Συμπτώματα Θυρεοτοξίκωσης

Σημεία
Ταχυκαρδία Βρογχοκήλη Δερματικές αλλοιώσεις Τρόμος Θυρεοειδής Οφθαλμικά σημεία Κολπική μαρμαρυγή Σπληνομεγαλία Γυναικομαστία
Συμπτώματα
Νευρικότητα Εφιδρώσεις Υπερευαισθησία στη θερμότητα Αίσθημα παλμών Κόπωση Απώλεια βάρους Ταχυκαρδία Δύσπνοια Αδυναμία Αύξηση της όρεξης Οφθαλμικά ενοχλήματα Εξοίδηση κνημών

Διάρροια

Ανορεξία

Κατά τη φυσική εξέταση, είναι δυνατό να εντοπιστεί ένα σύνολο σημείων, όπως, βρογχοκήλη, ταχυκαρδία, αύξηση της συστολικής πίεσης, ζεστή και υγρή επιδερμίδα, καρδιακά φυσήματα, εξόφθαλμο, σύσπαση του άνω βλεφάρου, κα.

Στους υπερήλικες, ο υπερθυρεοειδισμός παρουσιάζεται συχνά ως καρδιακή ανεπάρκεια με την παρουσία ταχυκαρδίας. Είναι επίσης συχνό το φαινόμενο της παρουσίας κολπικής μαρμαρυγής στα άτομα αυτά.

Τα άτομα που πάσχουν από θυρεοειδισμό παρουσιάζουν πολύ συχνά δερματικές αλλοιώσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μυξοιδηματώδης δερματοπάθεια, η οποία εμφανίζεται κυρίως στην περιοχή των κνημών και οφείλεται σε τοπική συλλογή βλεννοπρωτεϊνών.

Ο εξόφθαλμος, ο οποίος αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου του Graves, οφείλεται επίσης σε συλλογή βλεννοπρωτεϊνών στο πίσω μέρος του οφθαλμού. Πολλές φορές ο εξόφθαλμος παραμένει και μάλιστα είναι δυνατό να χειροτερέψει ακόμα και μετά τη θεραπεία της νόσου του Graves.

Όταν ο υπερθυρεοειδισμός βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο, εμφανίζονται συχνά, μυοπάθειες, όπως απώλεια μυϊκής μάζας, και μυϊκή αδυναμία, οι οποίες αν προσβάλουν μεγάλους μύες οδηγούν σε προβλήματα, όπως αδυναμία ανύψωσης από βαθύ κάθισμα κλπ. Επίσης, είναι δυνατό να προκληθεί βλάβη των οφθαλμικών μυών. Στην περίπτωση αυτή το άτομο οδηγείται σε διαταραχές της κινητικότητας των οφθαλμών.

Τέλος, όταν ο υπερθυρεοειδισμός βρίσκεται σε πολύ προχωρημένο στάδιο, τότε έχουμε το φαινόμενο της θυρεοτοξικής κρίσης. Το φαινόμενο αυτό αποτελεί επικίνδυνη επιπλοκή για τη ζωή του ατόμου, η οποία μπορεί να εμφανισθεί ύστερα από χειρουργικές επεμβάσεις, θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, ή βαρύ stress (π.χ. σε μη ελεγχόμενο διαβήτη, λοιμώξεις, έμφραγμα του μυοκαρδίου κλπ). Ο ασθενής με θυρεοτοξική κρίση παρουσιάζει πυρετό, έξαψη, εφίδρωση, έντονη ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια. Παρουσιάζονται επίσης και εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό όπως, ναυτία, έμετοι, διάρροια. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα

αυτής της κατάστασης είναι η δυσανάλογη προς τα άλλα κλινικά ευρήματα υπερπυρεξία. Στην κατάσταση αυτή απαιτείται η άμεση θεραπεία.

Στην περίπτωση αυτή ο αδένας είναι διάχυτα διογκωμένος, τα θυρεοειδικά θυλάκια είναι μικρά, με ελάχιστη ποσότητα κολλοειδούς και με μεγάλη υπερτροφία και υπερπλασία των αδενικών κυττάρων. Στη συγκεκριμένη νόσο παρατηρείται, επίσης, διαφόρου βαθμού λεμφοκυτταρική διήθηση. [2], [3], [4]

2.1.1 Υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός:

Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις TSH με τα επίπεδα της ελεύθερης T3 και T4 μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα. Ο καθορισμός του υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού βασίζεται σε εργαστηριακά, και όχι κλινικά κριτήρια.

Πρόσφατα πραγματοποιήθηκε μια ταξινόμηση των ασθενών με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό σε δύο κατηγορίες: σε αυτούς με ελαφρώς χαμηλά άλλα αποδεκτά επίπεδα TSH (0.1-0.4mU/L) και σε αυτούς με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα TSH (0.1 mU/L).

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν πληροφορίες για τα περιστατικά υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού στον γενικό πληθυσμό. Ο επιπολασμός του κυμαίνεται από 0,6-16% ανάλογα τα διαγνωστικά κριτήρια, την ευαισθησία των χρησιμοποιούμενων μεθόδων και την πρόσληψη ιωδίου καθώς και από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια της TSH που θέτει ο κάθε ερευνητής.

Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός μπορεί να οφείλεται σε ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες και να είναι παροδικός ή μόνιμος.

Ο υπερθυρεοειδισμός που οφείλεται σε εξωγενείς παράγοντες συνήθως σχετίζεται με θεραπεία καταστολής της TSH με L-θυροξίνη (L-T4) για αντιμετώπιση ενός θυρεοειδικού όζου, μιας πολυοζώδους βρογχοκήλης ή διαφόρων καρκινωμάτων του θυρεοειδούς. Επιπλέον, η TSH μπορεί να υποστεί μια ακούσια καταστολή κατά την διάρκεια θεραπευτικής ορμονικής υποκατάστασης στο 20% των υποθυρεοειδικών ατόμων.

Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός που οφείλεται σε ενδογενείς παράγοντες, συνήθως σχετίζεται με τις ίδιες αιτίες που προκαλούν θυρεοτοξίκωση, την νόσο Grave's, το θυρεοειδικό

αδένωμα και την οζώδη βρογχοκήλη. Οι δύο τελευταίες ασθενείς συνήθως παρατηρούνται σε ηλικιωμένα άτομα, κυρίως σε περιοχές με έλλειψη ιωδίου.

Επιπτώσεις

Τα υπερβολικά αυξημένα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών προκαλούν ένα ευρύ φάσμα καρδιαγγειακών αλλαγών, οι οποίες προκύπτουν τόσο από τις άμεσες και έμμεσες επιδράσεις τους στο καρδιαγγειακό σύστημα, όσο και από τις επιδράσεις οι οποίες διαμεσολαβούνται από νευροορμονική δραστηριότητα.

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στον υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό σχετίζεται με τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα λόγω της ηλεκτροφυσιολογικής επίδρασης των θυρεοειδικών ορμονών, καθώς και με τα μακροπρόθεσμα, τα οποία προκύπτουν από τη διόγκωση της αριστερής κοιλίας και από το αυξημένο καρδιακό έργο. Οι περισσότερες μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, είτε εξωγενή είτε ενδογενή, έδειξαν ότι τα άτομα αυτά είχαν αυξημένο καρδιακό ρυθμό και αυξημένη παρουσία αρρυθμίας. Η συχνότερη καρδιακή ανωμαλία που αναφέρεται σε ασθενείς με εξωγενή ή ενδογενή υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό, ανεξάρτητα από την αιτιολογία, είναι η διόγκωση αριστερής κοιλίας.

Ο ρόλος του υπερθυρεοειδισμού στο μεταβολισμό των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων είναι αμφισβητούμενος. Οι συγκεντρώσεις διαφόρων δεικτών της σύνθεσης των οστών στον ορό του αίματος, καθώς και της επαναρρόφησης αυτών, όπως π.χ. η οστεοκαλσίνη, το τελοπεπτιδίο τύπου I και η υδροξυπρολίνη, είναι αυξημένα σε ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό και σχετίζονται αρνητικά με τις συγκεντρώσεις της TSH στον ορό. [8], [9]

2.2 Υποθυρεοειδισμός

Ο υποθυρεοειδισμός είναι μια ασθένεια κατά την οποία παρατηρείται έλλειψη των ορμονών του θυρεοειδούς, με αποτέλεσμα τον μειωμένο μεταβολισμό στα διάφορα συστήματα του οργανισμού.

Ο υποθυρεοειδισμός διακρίνεται σε 2 ομάδες, ανάλογα με το σημείο όπου εντοπίζεται το πρόβλημα και εμποδίζεται έτσι η σύνθεση των T3 και T4. Ο **πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός**, ο οποίος μπορεί να είναι είτε συγγενής είτε επίκτητος, οφείλεται σε ανεπάρκεια του θυρεοειδούς να συνθέσει θυρεοειδικές ορμόνες. Ο συγγενής υποθυρεοειδισμός οφείλεται σε αγενεσία του

θυρεοειδούς αδένα (πλήρης έλλειψη του θυρεοειδικού ιστού), ή σε υποπλασία του θυρεοειδούς, ή σε δυσορμονογένεση. Στον επίκτητο πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό εντοπίζεται βλάβη στον θυρεοειδή αδένα. Αντίθετα, **ο δευτεροπαθής υποθυρεοειδισμός** οφείλεται σε έλλειψη της ορμόνης του υποθαλάμου TRH ή της υποφυσιικής ορμόνης TSH ή τέλος σε αντίσταση του υποδοχέα των θυρεοειδικών ορμονών. (Πίνακας 2.2.1)

Πίνακας 2.2.1: Αίτια Υποθυρεοειδισμού

Πρωτοπαθής	Δευτεροπαθής
Αυτοάνοσα Θυρεοειδίτιδα του Hashimoto Μέρος του συνδρόμου πολυαδενικής ανεπάρκειας τύπου II ΙΑΤΡΟΓΕΝΗ Θεραπεία με ιώδιο ¹³¹I Θυρεοειδεκτομή ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΗ Έλλειψη ιωδίου Περίσσεια ιωδίου Λίθιο Αμωδαρόνη Αντιθυρεοειδικά φάρμακα ΣΥΓΓΕΝΗ Αγενεσία θυρεοειδούς Δυσγενεσία θυρεοειδούς Υποπλαστικός θυρεοειδής	Δυσλειτουργία του υποθαλάμου Νεοπλάσματα Φυματίωση Σαρκοείδωση Ιστιοκυττάρωση από κύτταρα του Langerhans Αιμοχρωμάτωση Ακτινοθεραπεία Δυσλειτουργία της υπόφυσης Νεοπλάσματα Χειρουργικές επεμβάσεις στην υπόφυση Νέκρωση της υπόφυσης μετά από τοκετό Ιδιοπαθής λειτουργία της υπόφυσης Περίσσεια γλυκοκορτικοειδών (σύνδρομο Cushing) Ακτινοθεραπεία

Ελλειμματική βιοσύνθεση	
-------------------------	--

Τα συμπτώματα ή σημεία του υποθυρεοειδισμού εξαρτώνται από την ηλικία του ασθενούς. Κατά την βρεφική ηλικία προκαλεί διανοητική καθυστέρηση, λόγω διαταραχής στην ωρίμανση του ΚΝΣ, και νανισμό λόγω κακής ωρίμανσης του σκελετικού συστήματος. Στην παιδική και ενήλικη ηλικία προκαλεί υπνηλία, δυσανεξία στο κρύο, βρόγχος φωνής, ελάττωση των διανοητικών λειτουργιών και διανοητική σύγχυση. Επίσης, προκαλεί διακοπή της αύξηση του ύψους σε παιδιά που βρίσκονται στην φάση της ανάπτυξης. Ο υποθυρεοειδισμός προκαλεί επίσης, διαταραχές στην καρδιά. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η άσηπτη περικαρδίτιδα και η ελάττωση της συσταλτικότητας του καρδιακού μυός. Οι καρδιακές αυτές διαταραχές είναι ανάλογες της ηλικίας και εμφανίζονται συχνότερα σε ηλικιωμένα άτομα και σχεδόν καθόλου σε παιδιά και νέους. (Πίνακας 2.2.2) [2], [3], [4]

Πίνακας 2.2.2: Κλινικά Γνωρίσματα Υποθυρεοειδισμού

Στα παιδιά
Αδυναμίες εκμάθησης Διανοητική καθυστέρηση Βραχυσωμία Καθυστέρηση της οστικής ηλικίας Καθυστέρηση της ενήβωσης
Στους ενηλίκους
Καταβολή των δυνάμεων Δυσανεξία του ψύχους Αδυναμία Λήθαργος

Αύξηση του βάρους

Δυσκοιλιότητα

Μυαλγίες

Αρθραλγίες

2.2.1 Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός

Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός

Πρόσφατα καθορίστηκε ο ορισμός του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού ως επίπεδα TSH πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο και επίπεδα ελεύθερης T4 μέσα στα φυσιολογικά όρια.

Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός εμφανίζεται στο 4-10% του γενικού πληθυσμού και στο 7-26% των ηλικιωμένων. Περίπου το 2-5% των ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό εξελίσσεται σε υποθυρεοειδισμό, ετησίως. Τέλος, σε υποκλινικό υποθυρεοειδισμό μπορεί να οδηγήσει η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από υποηχογένεση στον υπέρηχο του θυρεοειδή και από την παρουσία αντισωμάτων στον ορό, με πιο συχνά τα αντισώματα εναντίον των υπεροξειδασών, λιγότερο συχνά αντισώματα εναντίον της θυρεοσφαιρίνης και σπάνια αντισώματα που δεσμεύουν τους υποδοχείς της TSH. [10], [11]

2.3 Η TSH ως βιοχημικός δείκτης λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα

Η ποιότητα της TSH χαρακτηρίζεται από την κλινική της ευαισθησία- την ικανότητα να διακρίνει τις υπερθυρεοειδικές τιμές από τις ευθυρεοειδικές. Τα τελευταία τριάντα χρόνια η ευαισθησία και η ειδικότητα της TSH έχουν βελτιωθεί δραματικά.

Οι τιμές της TSH στον ορό αποτελούν το πρώτο βήμα για τη διάγνωση του υποθυρεοειδισμού.

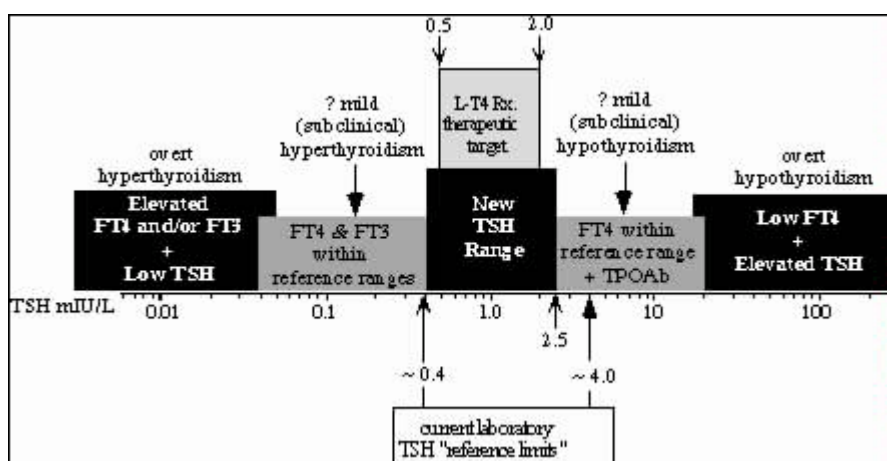
Οι τιμές της TSH του ορού είναι υψηλότερες στα νεογνά και τα παιδιά. Παρ' όλο που οι τιμές της TSH του ορού παρουσιάζουν μια ημερήσια διακύμανση, με τις υψηλότερες να παρατηρούνται τα μεσάνυχτα και στις 04:00, η διάγνωση δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ώρα. Τα φυσιολογικά όρια των ευθυρεοειδικών ενηλίκων έχουν σταδιακά μειωθεί τις δύο τελευταίες δεκαετίες. Η βελτιώσεις των μεθόδων προσδιορισμού της TSH έχουν οδηγήσει σε

σημαντική μείωση της ευαισθησίας και των ορίων ανίχνευσης (0,3-0,4 mIU/L) και είναι εν μέρει υπεύθυνα για την μείωση του ανώτερου φυσιολογικού ορίου από 10 mIU/L σε 4 mIU/L.

Τα φυσιολογικά επίπεδα της TSH σε υγιή άτομα κυμαίνονται από 0,4mU/L έως 4.0 mU/L και είναι διανεμημένα λογαριθμικά με τον γεωμετρικό μέσο της TSH να βρίσκεται στο 1,5 mU/L.

Πρόσφατες οδηγίες συστήνουν τη χρήση της TSH ως την πρώτη γραμμή ελέγχου για υποθυρεοειδισμό και υποθυρεοειδισμό σε ασθενείς με σταθερή θυρεοειδική κατάσταση και φυσιολογική υποθαλαμική/υποφυσιακή λειτουργία. Η μέθοδος αυτή φαίνεται να είναι οικονομικά αποδοτικότερη από τις μετρήσεις της TSH και της ελεύθερης T4 ή της ελεύθερης T4 και ελεύθερης T3, αλλά απαιτεί τη χρήση μια δοκιμής για την TSH με λειτουργική ευαισθησία κάτω από 0,02mU/L. Παρόλα αυτά, η τεχνική αυτή μπορεί να χάσει ασθενείς με κεντρικό υποθυρεοειδισμό ή υπερέκκριση TSH λόγω όγκων του θυρεοειδούς.

Τα αυξημένα επίπεδα της TSH στον ορό αποτελούν δείκτη για τους ασθενείς που έχουν μόλις αναπτύξει υποθυρεοειδισμό, ανεξάρτητα από την αιτία ή τη σοβαρότητα, ακόμα και σε άτομα στα οποία η έλλειψη θυρεοειδικών ορμονών είναι τόσο ήπια που οι συγκεντρώσεις της T4 στον ορό βρίσκονται στα φυσιολογικά όρια. Κατά συνέπεια, ακόμα και επίπεδα TSH τα οποία βρίσκονται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια (π.χ. μεγαλύτερα από 3.0 mU/L) μπορούν να δείξουν μια ήπια θυρεοειδική δυσλειτουργία με μεγάλο κίνδυνο εξέλιξης σε υποθυρεοειδισμό, ειδικά αν ανιχνευτούν θυρεοειδικά αντισώματα. Αποτέλεσμα αυτού ήταν να προταθεί η μείωση του ανώτερου φυσιολογικού ορίου για την TSH σε 2,5 mU/L. (Σχήμα 2.3) [12], [13]



Σχήμα 2.3: Εύρη τιμών της TSH

1: Interpretation matrix for thyroid function results*

	High T_4	Normal T_4	Low T_4
High TSH	In vivo or in vitro artefact Pituitary hyperthyroidism [TSHoma] Thyroid hormone resistance	Mild thyroid failure (primary) (also termed subclinical hypothyroidism and diminished thyroid reserve)	Primary hypothyroidism
Normal TSH	As above Sampling within 6 h of thyroxine dose	Normal (in patients taking thyroxine, TSH > 3 mU/L may indicate subtle underreplacement)	Pituitary or hypothalamic hypothyroidism Severe non-thyroidal illness
Low TSH	Hyperthyroidism (for this diagnosis, TSH must be suppressed rather than just low)	Subclinical hyperthyroidism Subtle thyroxine overreplacement Thyroid autonomy (multinodular goitre or autonomous functioning thyroid nodule) Non-thyroidal illness	Pituitary or hypothalamic hypothyroidism Severe non-thyroidal illness

T_4 = serum free thyroxine. TSH = thyroid stimulating hormone.

*The Health Insurance Commission restricts financial reimbursement to serum TSH alone, except in specified clinical circumstances, when additional measurements of free T_4 and free triiodothyronine (T_3) are sanctioned. We suggest that practitioners routinely request "thyroid function tests" and provide clear clinical information to enable the laboratory to perform additional tests if justified. The information should include the suspected condition (especially if hypopituitarism) and medications (eg, thyroxine, carbimazole or propylthiouracil, amiodarone or phenytoin).

3.0 Θυρεοειδικές ορμόνες και δείκτες κινδύνου για καρδιαγγειακά

3.1 Θυρεοειδικές ορμόνες και ηλικία

Ένας μεγάλος αριθμός δυσλειτουργιών του θυρεοειδή έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα. Πρώτα από όλα, αναφέρεται ότι τα ηλικιωμένα άτομα εμφανίζουν μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του θυρεοειδή αδένου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κλινικού και υποκλινικού υποθυρεοειδισμού. Η επικράτηση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι αυξημένη τόσο σε ηλικιωμένους άνδρες, όσο και σε ηλικιωμένες γυναίκες, και εμφανίζεται σε ποσοστό 1-1,5% του γενικού πληθυσμού με ικανοποιητική πρόσληψη ιωδίου, ενώ σε περιοχές με έλλειψη ιωδίου το ποσοστό ανέρχεται στο 7-8% του γενικού πληθυσμού.

Η συνύπαρξη διαφόρων ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες στα επίπεδα της TSH και των θυρεοειδικών ορμονών, χαρακτηριστικό του ευθυρεοειδικού συνδρόμου.

Η μείωση της θυρεοειδικής λειτουργίας, η οποία εξαρτάται από την ηλικία, έχει αποδειχθεί κυρίως σε υπερήλικα άτομα.

Ένας μεγάλος αριθμός ερευνών πραγματοποιήθηκε προκειμένου να εξεταστεί ο ακριβής ρόλος της ηλικίας στα επίπεδα της TSH. Η μελέτη Whickham έδειξε, για πρώτη φορά, ότι η συχνότητα εμφάνισης υποθυρεοειδισμού αυξάνεται στα ηλικιωμένα άτομα. Εφτά χρόνια αργότερα, στοιχεία από μια άλλη έρευνα, την έρευνα Framingham, τεκμηρίωσαν τα ευρήματα της προηγούμενης μελέτης. Μια μικρότερη μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε σε 125 ασθενείς γηροκομείων έδειξε ότι το 8% παρουσίαζε υποθυρεοειδισμό (χαμηλή T4, υψηλή TSH) και μόνο το 0,7% αυτών υπερθυρεοειδισμό (υψηλή T4, χαμηλή ή μη μετρήσιμη TSH). Τα στοιχεία αυτά είναι συγκρίσιμα με αυτά που προέκυψαν από την μελέτη Whickham που ακολούθησε στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα οποία έδειξαν ότι η συχνότητα υποθυρεοειδισμού σε ηλικιωμένους είναι 11% σε αντίθεση με τον υπερθυρεοειδισμό ο οποίος εμφανίζεται με συχνότητα 2,5%.

Η εξήγηση των παραπάνω έγκειται στο γεγονός ότι η σύνθεση και η απελευθέρωση της TRH στον υποθάλαμο μειώνεται με την ηλικία λόγω αλλαγών που συμβαίνουν στη νευρορύθμιση. Επιπλέον, ο υποθάλαμος φαίνεται να γίνεται πιο ευαίσθητος στις κυκλοφορούσες

T3 και T4 μέσω του μηχανισμού αρνητικής ανατροφοδότησης. Η έκκριση των T4 και T3 από τον ανθρώπινο θυρεοειδή μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε ποντίκια. Η T3 και, σε μικρότερο βαθμό, η T4 μειώνονται με την ηλικία. Είναι γνωστό ότι η αποικοδόμηση της T4 είναι μειωμένη σε ηλικιωμένα άτομα, κάτι που πιθανόν να εξηγεί γιατί τα επίπεδα της T4 παραμένουν στα φυσιολογικά όρια. Ο συνδυασμός των χαμηλών επιπέδων TSH και T3, με φυσιολογικά επίπεδα T4 και αυξημένη rT3 σε ηλικιωμένα άτομα περιγράφεται σαν εν μέρει κεντρικός υποθυρεοειδισμός, ο οποίος έχει προκληθεί από την ηλικία και σχετίζεται με μια εξασθενημένη δραστηριότητα της αποϊωδινάσης τύπου I.

Παρά το μεγάλο όγκο ερευνών, δεν έχει ακόμα συμφωνηθεί ο αντίκτυπος της υποκλινικής θυρεοειδικής δυσλειτουργίας στην υγεία, και πρόσφατα έχουν δοθεί νέες συστάσεις για τον έλεγχο και την θεραπεία αυτών των περιστατικών. Ένα από τα ισχυρότερα επιχειρήματα που έχουν προταθεί για την άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσλειτουργιών αυτών είναι ότι ίσως επηρεάζουν τη διαδικασία της γήρανσης/ή την παθογένεση ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία.

Πολλές είναι οι έρευνες που έχουν βρει σημαντική συσχέτιση της αυτοανοσίας τους θυρεοειδή και/ή του υποκλινικού θυρεοειδισμού, με την αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακή νόσο, πιθανόν μέσω της δισλιπιδαιμίας και τους εξασθενημένους μηχανισμούς αυτοανοσίας. Παρόλα αυτά, τα παραπάνω ευρήματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί.

Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός μπορεί, επίσης, να προκαλέσει καρδιαγγειακά προβλήματα σε ηλικιωμένα άτομα. Μία μεγάλη μακροχρόνια μελέτη σε άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω, προερχόμενα από τον πληθυσμό του Framingham, έδειξε ότι άτομα με πολύ χαμηλά επίπεδα TSH (0,1 mU/L) έχουν τριπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν ίνωση των αρτηριών. Η άποψη ότι τα πολύ αυξημένα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών μπορούν να αυξήσουν την καρδιακή νοσηρότητα, υποστηρίχθηκε και από επόμενες μεγάλες και μακροχρόνιες μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν στο Ηνωμένο Βασίλειο σε άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω, τα οποία εξετάζονταν για 10 χρόνια. Από την έρευνα αυτή βρέθηκε μια σημαντική αύξηση της θνησιμότητας, ανεξαρτήτως της αιτίας, από το δεύτερο έως τον πέμπτο χρόνο παρακολούθησης, στα άτομα με χαμηλά, αλλά όχι απαραίτητα μη ανιχνεύσιμα, επίπεδα TSH (<0.5 mU/L).

Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός μπορεί επίσης να εμπλακεί και σε άλλα προβλήματα υγείας στους ηλικιωμένους. Τόσο ο εξωγενής, όσο και ο ενδογενής υπερθυρεοειδισμός σχετίζονται

με μειωμένη οστική πυκνότητα με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος καταγμάτων. Μία έρευνα η οποία διήρκησε 2 χρόνια και πραγματοποιήθηκε σε 1843 άτομα, ηλικίας 55 ετών και άνω, έδειξε ότι τα χαμηλά επίπεδα TSH και υψηλότερα επίπεδα T4 σχετίζονται με τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας και Alzheimer.

Αντίθετα με τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, οι πρόσφατες συστάσεις υποστηρίζουν την δραστική αντιμετώπιση των περισσότερων ασθενών με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό, παρά την σχεδόν πλήρη απουσία στοιχείων που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της αντιθυρεοειδικής θεραπείας. Αυτό είναι πιθανό να οφείλεται στον αναγνωρισμένο κίνδυνο των υπερβολικών θυρεοειδικών ορμονών τόσο στην καρδιά, όσο και στο σκελετό. [14], [15]

3.2 Θυρεοειδικές ορμόνες και παχυσαρκία

Ο ρόλος των θυρεοειδικών ορμονών στην ενίσχυση του βασικού μεταβολικού ρυθμού, οποίος σχετίζεται με την παχυσαρκία, οδηγεί στη γενική πεποίθηση ότι αλλαγές στη θυρεοειδική λειτουργία σχετίζονται με την εμφάνιση παχυσαρκίας. Τα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών φάνηκε ότι είναι αυξημένα σε ζώα με αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη, και επίσης τα επίπεδα T4 και T3 βρέθηκαν να είναι υψηλότερα σε παχύσαρκους από ότι σε λιποβαρείς.

Η υπερφαγία, ακόμα και σε οριακά επίπεδα (όπως ένα μεγάλο γεύμα), οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και συνακόλουθα στην ενεργοποίηση των μονο-αποϊωδιονασών, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την αποϊωδιονίωση της T4 σε T3 και της T3 σε T2. Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς και η αυξημένη διαθεσιμότητα των T3 και T2 δρουν συνεργιστικά στην αύξηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού.

Είναι γεγονός ότι η πρόσληψη τροφής, καθώς επίσης και η τροφογενής θερμογένεση είναι γενικά μειωμένα σε άτομα με υποθυρεοειδισμό. Οι ασθενείς αυτοί ζυγίζουν περίπου 15-30% παραπάνω, ενώ χάνουν το βάρος αυτό κατά τη θεραπεία υποκατάστασης των ορμονών. Παρόλα αυτά, το 7% των ασθενών αυτών διατηρεί το αυξημένο βάρος του ακόμα και όταν φτάσουν σε ευθυρεοειδικά επίπεδα, κατά τη θεραπεία τους.

Σε αντίθεση με τα ευθυρεοειδικά ή υπερθυρεοειδικά ποντίκια, τα υποθυρεοειδικά εμφανίζουν παχυσαρκία όταν ταϊστούν με μια δίαιτα πλούσια σε λίπος, λόγω της ανικανότητας να επιτύχουν μια ισορροπία στο λίπος. Τα υποθυρεοειδικά ποντίκια παρουσιάζουν μία αύξηση στο

λόγο αποθήκευση λίπους/πρόσληψη λίπους και μία μείωση στο λόγο αποθήκευση πρωτεϊνών/πρόσληψη πρωτεϊνών. Το αυξημένο σωματικό λίπος στα ποντίκια αυτά είναι σε συμφωνία με την μειωμένη οξείδωση των λιπαρών οξέων και τις χαμηλές συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων του ορού που παρατηρούνται στον υποθυρεοειδισμό. Λόγω της έλλειψης της T3 τόσο το ισοζύγιο ενέργειας όσο και η ισορροπία των λιποειδών, δεν διατηρούνται παρά τη αύξηση των συγκεντρώσεων λεπτίνης στον ορό.

Κατά την έναρξη της θεραπείας με T3, τα επίπεδα πρόσληψης οξυγόνου αυξάνονται από τη πρώτη μέρα, ενώ η πρόσληψη τροφής αυξάνεται μετά από μία εβδομάδα, αποδεικνύοντας την άμεση επίδραση της T3 στην πρόσληψη τροφής, πιθανότατα λόγω της μείωσης των αποθεμάτων λίπους. Μια άλλη πιθανή πορεία δράσης είναι μέσω της ευαισθητοποίησης και ενίσχυσης των αδρενεργικών υποδοχέων, οι οποίοι καταστέλλουν την παραγωγή λεπτίνης στον λιπώδη ιστό.

Ο υπερθυρεοειδισμός, από την άλλη, σχετίζεται με αυξημένη πρόσληψη τροφής και αυξημένη τροφογενή θερμογένεση. Ως αποτέλεσμα, η πρόσληψη βάρους είναι κατά προσέγγιση μειωμένη κατά 15% (σε σχέση με ευθυρεοειδικά άτομα) και μία αύξηση του σωματικού βάρους αποτελεί ένδειξη της επιτυχούς θεραπείας.

Παρόλο που τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα T4 από ότι τα ελλειποβαρή, φαίνεται ότι ο λόγος T4/TSH και ο λόγος T3/T4 είναι χαμηλότεροι στα παχύσαρκα άτομα από ότι στα μη παχύσαρκα. Αυτό αποτελεί συνέπεια της χαμηλής δραστηριότητας της αποϊωδονάσης η οποία μετατρέπει την T4 σε T3.

Συνολικά, το ορμονικό προφίλ των παχύσαρκων ατόμων συνδέεται με μειωμένη λειτουργία του θυρεοειδή αδένα και προσομοιάζει με το φαινόμενο της υποφυσιοθυρεοειδικής αντίστασης και του ελαττωματικού περιφερικού μεταβολισμού των TH. Οι διαταραχές στην έκκριση της TSH μπορεί να είναι και δευτεροπαθείς, όπως υποστηρίζεται και από δεδομένα που δείχνουν ότι διατροφικοί παράγοντες όπως η πρωτεϊνική πρόσληψη και η μεταπορροφητική οξείδωση πρωτεϊνών μπορούν να επηρεάσουν την συγκέντρωση της TSH. Έτσι, η πιθανότερη εξήγηση για τους διαφορετικούς ρόλους της TSH στη παχυσαρκία είναι η επίδραση της λεπτίνης και άλλων νευροπεπτιδίων στην TSH. [16]

3.3 TSH και Διατροφή

3.3.1 TSH και Προσλαμβανόμενη Ενέργεια

Η μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη καθώς και η δαπάνη ενέργειας, φαίνεται ότι είναι ικανά να επιδρούν σημαντικά στην περιφερική μετατροπή των θυρεοειδικών ορμονών. Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα χαρακτηριστικών μεταξύ των ατόμων, όπως γενετικοί παράγοντες, παχυσαρκία και φύλο, καθώς επίσης και το περιεχόμενο των υποθερμικών διαιτών σε μικροθρεπτικά συστατικά, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την παραπάνω λειτουργία. Τόσο η διατροφική κατάσταση, όσο και οι ενεργειακές δαπάνες επιδρούν στη λειτουργία του θυρεοειδούς κεντρικά, στην έκκριση της TSH, στα επίπεδα αποϊωδιονίωσης και οπουδήποτε αλλού. Η αύξηση της rT3 εντοπίζεται από τη δαπάνη της T3 κατά τη διάρκεια του θερμικού περιορισμού, γεγονός που δείχνει ότι είναι πιθανό η ηπατική περιφερική διαδρομή να παίζει ένα ουσιαστικό ρόλο στο μεταβολικό έλεγχο κατά τη διάρκεια θερμικής ισορροπίας. Φαίνεται μάλιστα ότι η αύξηση της rT3 που προκύπτει κατά την νηστεία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αύξησης της παραγωγής και μείωσης της κάθαρσης αυτού του μεταβολίτη. Η αύξηση των επιπέδων της T4 και της rT3 που παρατηρείται με τον θερμικό περιορισμό μπορεί, επιπλέον, να επηρεάζεται από τη διάρκεια του θερμικού περιορισμού. Υπάρχουν στοιχεία τα οποία αποδεικνύουν ότι, όταν ο περιορισμός των θερμίδων διαρκεί περισσότερο από τρεις εβδομάδες, οι T4 και rT3 επιστρέφουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Τέλος, ο λόγος T3/rT3 φαίνεται να παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στην ισορροπία μεταξύ της προσλαμβανόμενης και δαπανούμενης ενέργειας. Στους άνδρες τα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών στον ορό παρουσίασαν μεγάλη ευαισθησία σε οριακές αλλαγές στην ενεργειακή πρόσληψη και δαπάνη. Ένα οριακά αρνητικό (-15%) ενεργειακό ισοζύγιο οδήγησε τα ποσοστά T4/T3 και T3/rT3 σε μια εξασθενημένη περιφερική μετατροπή.

Η λιμοκτονία καθώς και οι δίαιτες πολύ λίγων θερμίδων οδηγούν σε μια επιλεκτική μείωση της έκφρασης της TRH με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή TSH. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η παρατεταμένη νηστεία έχει προφανείς επιδράσεις στο σύστημα υποθαλάμου, υπόφυσης και θυρεοειδή αδένες στα ποντίκια, κάτι που γίνεται φανερό από τα χαμηλά επίπεδα T3 και T4 του πλάσματος, καθώς και των ελεύθερων T3 και T4, και από τα χαμηλά ή κανονικά επίπεδα της TSH. Επιπλέον, η νηστεία έχει ως αποτέλεσμα και μια μειωμένη αναλογία TSH και m-RNA της TSH στην πρόσθια υπόφυση, μειωμένο m-RNA της προ-TRH στους υποθαλαμικούς

πυρήνες, και μια μείωση της συγκέντρωσης της TRH στο αίμα της πυλαίας αρτηρίας που προέρχεται από την υπόφυση.

Η λιμοκτονία επηρεάζει το ποσοστό γλυκοζυλίωσης της νεοσυντιθέμενης TSH, η οποία αλλάζει και γίνεται λιγότερο ενεργή. Η TSH μειώνεται και η χαμηλή ενεργότητά της οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα T4 και T3. Η χαμηλή αυτή δραστηριότητα του θυρεοειδή αδένος μαζί με τη χαμηλή δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι ένας απαραίτητος προστατευτικός μηχανισμός επιβίωσης κατά την πείνα και τη λιμοκτονία. Πιστεύεται, μάλιστα, ότι η οξεία μείωση των επιπέδων λεπτίνης, η οποία σχετίζεται με τη λιμοκτονία, είναι υπεύθυνη για την πτώση της παραγωγής TRH. Στα ποντίκια φάνηκε ότι η λεπτίνη εμπόδιζε την καταστολή του m-RNA η οποία οφειλόταν στη νηστεία. Οι επιδράσεις της λεπτίνης πιθανότατα διαμεσολαβούνται από τη μελανοκορτίνη, η οποία ακολούθως μειώνεται κατά τη νηστεία. Είναι επίσης γνωστή η πρόληψη της καταστολής της έκφρασης του γονιδίου της προ-TRH, όταν χορηγείται ενδοεγκεφαλικά (300 mg κάθε 6 ώρες για 3 ημέρες κατά τη νηστεία), καθώς επίσης και η αύξηση της ελεύθερης κυκλοφορούσας T4 2,5 φορές πάνω από τα επίπεδα της ομάδας ελέγχου. [5], [16].

3.3.2 TSH και Βιταμίνη Α

Η βιταμίνη Α διαμορφώνει το μεταβολισμό του θυρεοειδούς αδένος, τον περιφερικό μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών καθώς επίσης και την παραγωγή της TSH από την πρόσθια υπόφυση.

Τα ρετινοειδή παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ανάπτυξης. Η βιολογική τους δράση διαμεσολαβείται από έναν πυρηνικό υποδοχέα ο οποίος ανήκει στους υποδοχείς των στεροειδών/ θυρεοειδικών ορμονών. Το ρετινοϊκό οξύ έχειδειχθεί ότι αναστέλλει την σύνθεση και έκκριση της θυρεοτροπίνης (TSH). Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για την επίδραση των ρετινοειδών στην έκκριση της TSH σε υγιή άτομα.

Τα αποτελέσματα μιας έρευνας υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη Α επηρεάζει σε πολύ μικρό βαθμό την έκκριση της TSH σε υγιή άτομα. Τα στοιχεία της ίδια έρευνας δείχνουν, επίσης, πως είναι απίθανο να συμβεί οποιαδήποτε συνεργασία της βιταμίνης Α με την θυρεοειδική ορμόνη T3 για τη ρύθμιση της έκκρισης της TSH.

Μια άλλη έρευνα ωστόσο, εξετάζοντας τη σχέση διάφορων μικροθρεπτικών συστατικών, μεταξύ των οποίων και η ρετινόλη (μορφή στην οποία συναντάται η βιταμίνη Α στα τρόφιμα), βρήκε ότι σε υπερήλικα άτομα (ηλικίας 90-107 ετών), η ρετινόλη του πλάσματος είχε αρνητική συσχέτιση με τόσο με τα επίπεδα της ελεύθερης T4 στον ορό, όσο και με αυτά της TSH. Παρ όλα αυτά, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση σε νεότερα άτομα. [17], [18], [19]

3.3.3 TSH και Σελήνιο

Το σελήνιο αποτελεί το ενεργό κέντρο του ηπατικού ενζύμου τύπου I αποϊωδιονάση της ιωδοθυρονίνης, το οποίο καταλύει την μετατροπή της προ-ορμόνης θυροξίνης (T4) στην ενεργή μορφή T3. Σε περίπτωση έλλειψης σεληνίου η ενεργότητα του ενζύμου αυτού αναμένεται θεωρητικά να εξασθενίσει, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα αποϊωδιονίωσης της T4 σε T3, καθώς και αποικοδόμησης της rT3. Επίσης, η επάρκεια της κατάστασης του σεληνίου του οργανισμού μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό του ιωδίου, εξαιτίας του ρόλου του σεληνίου στα σεληνοένζυμα αποϊωδινάσες. Ως εκ τούτου, η έλλειψη σεληνίου μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα έλλειψης ιωδίου.

Μια πληθώρα ερευνών έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό τον έλεγχο της επίδρασης της έλλειψης σεληνίου στη λειτουργία του θυρεοειδή. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν πάνω σε ζώα έδειξαν ότι έλλειψη σεληνίου σχετίζεται με εξασθενημένη δραστητικότητα του ενζύμου τύπου I 5'-αποϊωδιονάση του ήπατος και των νεφρών και μειωμένα επίπεδα T3. Η μείωση της ενεργότητας του ενζύμου αυτού στα ζώα βρέθηκε να είναι της τάξης του 47%, λόγω της έλλειψης σεληνίου. Αντίθετα, η χορήγηση σεληνίου αντιστρέφει πλήρως τα αποτελέσματα της έλλειψης αυτού του ιχνοστοιχείου.

Άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε τρωκτικά έδειξαν ότι μια αυξημένη έλλειψη σεληνίου οδηγεί σε πλήρη απενεργοποίηση του σεληνοενζύμου 5'-αποϊωδιονάση, αύξηση της κυκλοφορούσας T4 και του χρόνου ημιζωής αυτής, καθώς και σε μια μικρή ή ανύπαρκτη αλλαγή στις συγκεντρώσεις της T3 ή της TSH.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι σε σύνδρομο χαμηλής T3 έχει βρεθεί μία μείωση στο σελήνιο του ορού.

Στοιχεία υποστηρίζουν επίσης ότι υπάρχει μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού λόγου T3/T4 και των μειωμένων επιπέδων σεληνίου, ακόμα και σε άτομα τα οποία θεωρούνται ευθυρεοειδικά. Η συσχέτιση αυτή είναι ιδιαίτερα ισχυρή σε ηλικιωμένα άτομα, κάτι που πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα της εξασθενημένης περιφερικής μετατροπής στα άτομα αυτά.

Έρευνες έχουν, επίσης, δείξει μια προοδευτική μείωση τόσο στον λόγο T3/T4 (λόγω των μειωμένων επιπέδων T4), όσο και στο σελήνιο και τη δραστικότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, με την αύξηση της ηλικίας. Επίσης παρατηρήθηκε μια υψηλή συσχέτιση μεταξύ του λόγου T3/T4, της T4 και του σεληνίου. Το γενικό συμπέρασμα που διεξήχθη ήταν ότι η κατάσταση του σεληνίου στον οργανισμό επηρεάζει τις θυρεοειδικές ορμόνες στους ηλικιωμένους, κυρίως μέσω της ρύθμισης των επιπέδων της T4.

Πολλές είναι οι έρευνες που έχουν γίνει με σκοπό να διερευνήσουν τη σχέση της κατάστασης του σεληνίου στον οργανισμό με την θυρεοειδική λειτουργία. Πιο συγκεκριμένα, έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2003 έδειξε ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του σεληνίου του πλάσματος και της θυρεοειδικής λειτουργίας.

Μια άλλη έρευνα, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ενήλικους άνδρες, προσπαθώντας να εξετάσει το πώς η πρόσληψη του σεληνίου επηρεάζει την θυρεοειδική λειτουργία, βρήκε ότι σε άτομα τα οποία προσλάμβαναν χαμηλές ποσότητες σεληνίου υπήρχε αύξηση των επιπέδων της T3 του ορού, ενώ αντίθετα υπήρχε μείωση των επιπέδων αυτής σε άτομα που προσλάμβαναν υψηλές ποσότητες σεληνίου. Αλλαγές φάνηκαν και στα επίπεδα της TSH οι οποίες έγιναν με σκοπό την αντιστάθμιση των αλλαγών στα επίπεδα της T3. Φάνηκε, λοιπόν, ότι στα άτομα με χαμηλή πρόσληψη σεληνίου τα επίπεδα της TSH μειώθηκαν, σε αντίθεση με τα άτομα που προσλάμβαναν υψηλές ποσότητες σεληνίου, όπου τα επίπεδα της TSH μειώθηκαν. [20]-[26]

3.3.4 TSH και Ιώδιο

Ο ρόλος του ιωδίου στον οργανισμό είναι πολύ σημαντικός, καθώς αποτελεί συστατικό των θυρεοειδικών ορμονών. Η θέση του αυτή αποτελεί και τη μοναδική βιολογική του λειτουργία, σε αντίθεση με το σελήνιο το οποίο συμμετέχει σε ένα μεγάλο αριθμό βιολογικών διεργασιών μέσω της ύπαρξής του σε διάφορες σεληνοπρωτεΐνες. Η μοναδική αυτή λειτουργία του σεληνίου, καθιστά ευκολότερη τη χρήση δεικτών με σκοπό τον έλεγχο της επαρκούς πρόσληψης ιωδίου από τη

διατροφή. Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αποτελεί ένα πολύ καλό δείκτη της λειτουργικής κατάστασης του ιωδίου, καθώς τα επίπεδα αυτής αυξάνονται σε περίπτωση ανεπαρκούς διατροφικής πρόσληψης ιωδίου, προκειμένου να αντισταθμίσουν την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών.

Η χορήγηση αυξημένων δόσεων ιωδίου ενισχύει την ορμονική σύνθεση, μέχρι τα ενδοθυρεοειδικά επίπεδα ιωδίου να φτάσουν σε ένα κρίσιμο σημείο. Πέρα από αυτό το σημείο η οργανοποίηση του ιωδίου καθώς και η σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών σταματούν. Η χρόνια η επαναλαμβανόμενη χορήγηση μέτριων ή μεγάλων δόσεων ιωδίου προκαλούν μείωση της μεταφοράς του ιωδίου η οποία οδηγεί σε μείωση του ενδοθυρεοειδικού ιωδίου.

Μια άλλη επίδραση των μεγάλων δόσεων ιωδίου είναι η άμεση παρεμπόδιση της απελευθέρωσης ορμονών. Σε φυσιολογικά άτομα, η επίδραση αυτή στην απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών προκαλεί μια προσωρινή μείωση στα επίπεδα T4 και T3 του ορού. Η μείωση αυτή έχει ως αποτέλεσμα μια αντισταθμιστική αύξηση της TSH, η οποία διεγείρει την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών, αντιδρώντας έτσι στην επίδραση του ιωδίου.

Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα αποτελέσματα του ιωδίου είναι το γεγονός ότι μπορεί να είναι ικανό να προκαλέσει απόπτωση των κυττάρων του θυρεοειδή αδένα. Κάτω από διαφορετικές συνθήκες μπορεί επίσης να προκαλέσει υπερπλασία, οδηγώντας στην εμφάνιση βρογχοκήλης.

Η έλλειψη ιωδίου ήταν συνήθως η κύρια αιτία εμφάνισης βρογχοκήλης σε όλο τον κόσμο και συνεχίζει να είναι μέχρι και σήμερα σε ορισμένες περιοχές. [27]-[32]

3.3.5 TSH, Πρωτεΐνη σόγιας και φύκια

Τα φύκια και η σόγια είναι δύο τρόφιμα τα οποία, αναφέρεται μέσα από πολλές μελέτες ότι επηρεάζουν την θυρεοειδική λειτουργία, τα πρώτα λόγω της περιεκτικότητάς τους σε ιώδιο και τα δεύτερα εξαιτίας της επίδρασης στη δημιουργία βρογχοκήλης.

Οι έρευνες που έγιναν προκειμένου να ελέγξουν τη σχέση μεταξύ της πρωτεΐνης σόγιας και της θυρεοειδικής λειτουργίας κατέληξαν στο κοινό συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτών.

Αντίθετα, έρευνες έχουν δείξει ότι η χορήγηση συμπληρώματος φυκιών σχετίστηκε με μια μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της TSH. [33], [34]

3.3.6 TSH και Ψευδάργυρος

Έρευνες έχουν γίνει και προκειμένου να εξετάσουν τυχόν συσχετίσεις του ψευδαργύρου (Zn) με την θυρεοειδική λειτουργία. Τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξαν ήταν αντιφατικά μεταξύ των ερευνών. Έρευνα που διεξήχθη το 1996, εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ διαφόρων δεικτών που αντιπροσωπεύουν την κατάσταση Zn στον οργανισμό, με τη θυρεοειδική λειτουργία, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του Zn και των θυρεοειδικών ορμονών, παρά μόνο ότι τα επίπεδα Zn μειώνονταν με την ηλικία.

Από μια άλλη μελέτη βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του Zn και της ελεύθερης T4, καθώς επίσης και με τον λόγο της ελεύθερης T3/ ελεύθερη T4. Το γενικό συμπέρασμα στο οποίο, όμως, κατέληξε και αυτή η έρευνα ήταν ότι δεν υπάρχει καμία σχέση παρά μόνο σε υπερβολικά μεγάλη ηλικία. [18], [24]

3.3.7 TSH και Αιθανόλη

Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς είναι ένα σύνηθες φαινόμενο σε άτομα με αλκοολισμό. Τα περισσότερα ευρήματα μελετών που έχουν γίνει προκειμένου να ελέγξουν τη σχέση μεταξύ του αλκοόλ και της λειτουργία του θυρεοειδή έχουν δείξει ότι αλκοολικά άτομα παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα συνολικής T4 και συνολικής και ελεύθερης T3. μια πιθανή εξήγηση που έχει προταθεί για προκειμένου να ερμηνεύσει τα παραπάνω ευρήματα είναι ότι το αλκοόλ ασκεί μια άμεση τοξική δράση πάνω στον θυρεοειδή αδέν, η οποία προκαλεί μια αντισταθμιστική δραστηριοποίηση του υποθαλαμο-υποφυσιακού αδέν, με αποτέλεσμα την έκκριση TRH. Η απελευθέρωση της TRH οδηγεί σε έκκριση της TSH από την υπόφυση προκειμένου να εξισορροπηθούν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών.

Έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα έχουν δείξει ότι η πρόσληψη αλκοόλ οδηγεί σε εξασθενημένη 5'-αποϊωδιωνίωση. [22], [35]

4.0 ΣΚΟΠΟΣ

Η TSH είναι η ορμόνη που εκκρίνεται από την υπόφυση και στόχο έχει να διεγείρει την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών, T4 και T3. Οι θυρεοειδικές ορμόνες, αν και δεν είναι αυστηρά απαραίτητες για τη ζωή, ασκούν πολλές επιδράσεις σε σημαντικές φυσιολογικές λειτουργίες, όπως η ανάπτυξη και ο μεταβολισμός.

Ένας μεγάλος αριθμός ερευνών έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να εξετάσουν τη σχέση μεταξύ της TSH και διαφόρων βιοχημικών και ανθρωπομετρικών δεικτών. Παρόλα αυτά οι περισσότερες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε άτομα που βρίσκονται σε μια παθολογική κατάσταση, όπως υποθυρεοειδισμό και υπερθυρεοειδισμό, ενώ σε καμία πληθυσμιακή μελέτη δεν έχουν συσχετισθεί τα επίπεδα της TSH με την διατροφική πρόσληψη.

Σκοπός, λοιπόν, της μελέτης αυτής είναι να διερευνήσει πιθανές σχέσεις μεταξύ της TSH και διαφόρων διατροφικών δεικτών σε ένα φαινομενικά ευθυρεοειδικό πληθυσμό, προερχόμενο από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ.

5.0 Μεθοδολογία

5.1 Πληθυσμός της μελέτης

Στις αρχές του 2001 η Α καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών πραγματοποίησε μία υγειονομική και διατροφική έρευνα, την μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ». Πρόκειται για μια διαχρονική μελέτη παρακολούθησης δείγματος του γενικού πληθυσμού, η οποία είχε ως αρχικό στόχο να καταγράψει τις τιμές διαφόρων παραγόντων και χαρακτηριστικών σε τυχαία επιλεγμένο και αντιπροσωπευτικό δείγμα του νομού Αττικής. Ο πληθυσμός περιλαμβάνει τους περισσότερους τύπους του σύγχρονου Έλληνα, καθώς αποτελείται από άτομα αστικών, ημιαστικών και αγροτικών περιοχών, ενώ παράλληλα αποτελεί το 40% του γενικού πληθυσμού της χώρας. (Πηγή Ε.Σ.Υ.Ε. 2001)

Το δείγμα της μελέτης περιλαμβάνει 3042 άτομα άνω των 18 ετών, εκ των οποίων οι 1514 (48%) είναι άνδρες και οι 1128 (52%) είναι γυναίκες. Στον πίνακα παρουσιάζεται η ηλικιακή κατανομή των ατόμων της μελέτης.

Πίνακας 4.1.1 Ηλικιακή κατανομή των ανδρών και γυναικών της μελέτης

	Ηλικιακή ομάδα	Γυναίκες	Άνδρες	Σύνολο
	< 35	380 24,9%	333 22,0%	713 23,4%
	35 - 45	400 26,2%	385 25,4%	785 25,8%
	45 - 55	376 24,6%	434 28,7%	810 26,6%
	55 - 65	209 13,7%	223 14,7%	432 14,2%
	65 - 75	126 8,2%	97 6,4%	223 7,3%
	> 75	37 2,4%	42 2,8%	79 2,6%

Το τελικό μέγεθος του δείγματος προέκυψε έπειτα από ανάλυση στατιστικής ισχύος με βάση την αποτίμηση διαφορών στο εκτιμώμενο σχετικό κίνδυνο για προοπτική παρακολούθηση 10 ετών μεγαλύτερων από 10%, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας <5% και με στατιστική ισχύ ($1 - \text{Σφάλμα τύπου II}$) >80% για αμφίπλευρους ελέγχους.

Η δειγματοληψία είναι τυχαία, πολυδιάστατη (ανά πόλη), στρωματοποιημένη (ανά ηλικιακή κατηγορία και φύλο) και αναλογική (με βάση τον πληθυσμό των Δήμων και Κοινοτήτων της Υπερνομαρχίας Αττικής, καθώς επίσης και των νομαρχιών Ανατολικής και Δυτικής Αττικής. Η συνεισφορά των ευρύτερων περιοχών της Αττικής στο τελικό δείγμα της μελέτης είναι η εξής:

- Δήμος Αθηναίων ~ 20%
- Δήμος Πειραιώς ~ 8%
- Ευρύτερη περιφέρεια πρωτεύουσας ~ 41%
- «Υπόλοιπο Αττικής» ~ 29%
- Νήσοι ~ 2%

Με βάση το σχεδιασμό επιλέχθηκαν τυχαία εργασιακοί χώροι (Δημόσιοι και Ιδιωτικοί), κέντρα συγκέντρωσης ηλικιωμένων, καθώς επίσης και Δημοτικοί χώροι, όπου τυχαία επιλογή εφαρμόστηκε στις λίστες των ατόμων (δυναμική ακολουθία τυχαίων αριθμών, 1= ένταξη στη μελέτη, 0= μη ένταξη στη μελέτη). Με τον τρόπο αυτό ελαχιστοποιείται η συμμετοχή εθελοντών στη μελέτη και του συστηματικού σφάλματος κατά την επιλογή. Το πρωτόκολλο προέβλεπε να επιλέγεται ένα άτομο ανά οικογένεια, οικοδομικό συγκρότημα και τετράγωνο.

Τα στοιχεία συγκεντρώθηκαν σε ειδικά ερωτηματολόγια από τους ερευνητές της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ» και κωδικοποιήθηκαν σε βάση δεδομένων που σχεδιάστηκε για το σκοπό της μελέτης. Τα ερωτηματολόγια της μελέτης ήταν εμπιστευτικά, απλά και γρήγορα προσπελάσιμα. Όλα τα άτομα ενημερώθηκαν για το σκοπό της μελέτης και συμφώνησαν να συμμετάσχουν.

Η μελέτη είχε την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής της Καρδιολογικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

5.2 Διερευνούμενοι παράγοντες

Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε ερωτήσεις σχετικά με κοινωνικο- δημογραφικούς παράγοντες, ιατρικό ιστορικό σχετικά με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ψυχολογικά χαρακτηριστικά, καθώς επίσης και συνήθειες που αφορούσαν τον τρόπο ζωής των συμμετεχόντων (π.χ. διατροφικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, κάπνισμα, κλπ).

5.2.1 Κοινωνικοδημογραφικές μεταβλητές και αποτίμηση του τρόπου ζωής

Το μορφωτικό επίπεδο των συμμετεχόντων (ως ανάλογο του κοινωνικού επιπέδου) καθορίστηκε από τα χρόνια εκπαίδευσης. Για μεγαλύτερη ευκολία, οι συμμετέχοντες κατατάχθηκαν σε τρεις κατηγορίες:

- 1^η κατηγορία: <9 έτη σχολίου
- 2^η κατηγορία: έως το λύκειο και τεχνικές σχολές (10-14 έτη), και
- 3^η κατηγορία: πανεπιστημιακές ή άλλες ανώτερες/ ανώτατες σχολές.

Το μέσο ετήσιο δηλωθέν εισόδημα κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών ετών καταγράφηκε και το οικονομικό επίπεδο των συμμετεχόντων ταξινομήθηκε σε τρεις ομάδες:

- Χαμηλό : <8000 ευρώ
- Μεσαίο: 8000- 10000 ευρώ
- Υψηλό: 10000-20000 ευρώ
- Πολύ υψηλό: >20000 ευρώ

Συγκεντρώθηκαν επίσης πληροφορίες σχετικά με την οικογενειακή κατάσταση (έγγαμος, άγαμος, διαζευγμένος ή σε χηρεία), καθώς επίσης και με τον αριθμό των παιδιών ανά οικογένεια.

Ως καπνιστές ορίστηκαν όσοι κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ημερησίως, πρώην καπνιστές όσοι σταμάτησαν το κάπνισμα για τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη ενώ ως μη καπνιστές όσοι δεν κάπνισαν ούτε ένα τσιγάρο στη ζωή τους. Οι περιστασιακοί καπνιστές (λιγότερα από 7 τσιγάρα ανά ημέρα) καταγράφηκαν και συνδυάστηκαν με τους καπνιστές, λόγω του μικρού αριθμού των ατόμων αυτής της κατηγορίας. Πραγματοποιώντας μια πιο αναλυτική εκτίμηση των καπνιστικών συνηθειών, υπολογίστηκαν τα πακέτα/έτη (πακέτα τσιγάρων ανά ημέρα x έτη καπνίσματος), εξομοιωμένο για ποσότητα νικοτίνης 0,8 mg/ τσιγάρο.

Για τον υπολογισμό της φυσικής άσκησης χρησιμοποιήθηκε ένας δείκτης εβδομαδιαίου ενεργειακού ισοζυγίου ως εξής:

- Αρχικά λήφθηκε υπόψη η συχνότητα (φορές ανά εβδομάδα), η διάρκεια (σε λεπτά τη φορά) και η ένταση της φυσικής δραστηριότητας κατά την τελευταία περίοδο. Η

ένταση της φυσικής δραστηριότητας βαθμονομήθηκε με ποιοτικούς όρους σε ελαφρά (<4 kcal/ λεπτό, όπως αργό βάδισμα, στατική ποδηλασία, ελαφρές διατάσεις, κλπ), μέτρια (4-7 kcal/ λεπτό, όπως έντονο βάδισμα, ποδηλασία εξωτερικού χώρου, μέτριας έντασης κολύμβηση, κλπ) και έντονη (>7 kcal/λεπτό, όπως έντονο βάδισμα σε ανωφέρεια, τρέξιμο μακρινών αποστάσεων, γρήγορη αγωνιστική ποδηλασία, γρήγορη ποδηλασία, γρήγορη κολύμβηση, κλπ).

Οι συμμετέχοντες οι οποίοι δεν δήλωσαν σωματική δραστηριότητα, ορίστηκαν ως φυσικά ανενεργοί (δηλαδή, ότι ακολουθούν καθιστική ζωή). Για τους υπόλοιπους υπολογίστηκε ένας ειδικός δείκτης, πολλαπλασιάζοντας την εβδομαδιαία συχνότητα με τη διάρκεια και την ένταση της φυσικής δραστηριότητας. Στη συνέχεια υπολογίστηκαν τα τριτημόρια του δείκτη και κατατάχθηκαν οι σωματικά δραστήριοι σε τρεις ομάδες:

- Χαμηλή φυσική δραστηριότητα (1^ο τριτημόριο)
- Μεσαία φυσική δραστηριότητα (2^ο τριτημόριο)
- Υψηλή φυσική δραστηριότητα (3^ο τριτημόριο)

Επίσης, καταγράφηκε και η επαγγελματική φυσική δραστηριότητα.

5.2.2 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Το ύψος μετρήθηκε, στρογγυλοποιημένο στο 0,5 εκ του μέτρου, χωρίς υποδήματα, με πλάτη ίσια, ακουμπισμένη σε μέτρο του τοίχου με τους οφθαλμούς να κοιτάζουν εμπρός, (ο οπτικός άξονας είναι οριζόντιος, όταν η οροφή του έξω ακουστικού πόρου βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με την κάτω πλευρά του οφθαλμικού κόγχου), ενώ ένα ορθογώνιο τρίγωνο με τη μια κάθετη πλευρά εφάπτεται του τριχωτού της κεφαλής και με την άλλη στον τοίχο.

Το βάρος μετρήθηκε με ράβδο εξισορρόπησης, στρογγυλοποιημένο στα πλησιέστερα 100 g, χωρίς υποδήματα, με ελαφρά ένδυση.

Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας τα δύο παραπάνω στοιχεία, υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ως το πηλίκο του βάρους (σε χιλιογραμμάρια) προς το τετράγωνο του ύψους (σε τετραγωνικά μέτρα).

5.2.3 Διατροφική αποτίμηση

Η εκτίμηση των διατροφικών συνηθειών στηρίχθηκε σε ένα έγκυρο ερωτηματολόγιο εβδομαδιαίας καταγραφής της συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. [1] Το ερωτηματολόγιο συχνότητας χρησιμοποιείται για τη συλλογή πληροφοριών σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες και συμπληρώνεται είτε απευθείας από τους συμμετέχοντες ή με τη βοήθεια εκπαιδευμένων ατόμων. Οι κατά πρόσωπο συνεντεύξεις ενδεχομένως πλεονεκτούν ως προς το ότι επιτρέπουν διευκρινίσεις κατά τη διάρκεια συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου, αλλά αυξάνουν την πιθανότητα συστηματικού σφάλματος λόγω απώλειας της σχετικής ανωνυμίας του συμμετέχοντα. Τα ερωτηματολόγια συχνότητας αποτελούν τη συνηθέστερη μέθοδο συλλογής διατροφικών πληροφοριών σε επιδημιολογικές έρευνες διότι αντικατοπτρίζουν καλύτερα την έκθεση του ατόμου σε διατροφικούς παράγοντες. Η κατάταξη των ατόμων ανάλογα με τη συνήθη διατροφική τους πρόσληψη επαρκεί για την εκτίμηση συσχετίσεων μεταξύ της διατροφής και διατροφοεξαρτώμενων νοσημάτων. Όταν όμως ο στόχος της έρευνας είναι η σύγκριση της πρόσληψης τροφίμων και θρεπτικών συστατικών μεταξύ διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων ή η παρακολούθηση της αποδοχής διατροφικών συστάσεων από τον πληθυσμό απαιτείται η εκτίμηση των απόλυτων τιμών πρόσληψης. Στις περιπτώσεις αυτές οι μέθοδοι ανάκλησης 24ώρου ή τήρησης ημερολογίου είναι οι προτιμότερες μέθοδοι συλλογής δεδομένων.

Πιο συγκεκριμένα, ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να αναφέρουν τη μέση κατανάλωση (ανά εβδομάδα ή ημέρα) διάφορων ειδών τροφής (κατά τη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών), καθώς και τη μερίδα που καταναλώνουν (μικρή, μεσαία και μεγάλη σε σύγκριση με αυτή του εστιατορίου). Ρωτήθηκαν επίσης για τη μέση κατανάλωση του κάθε τροφίμου 10 χρόνια πριν.

Τα τρόφιμα καθώς και άλλες διατροφικές ερωτήσεις που χρησιμοποιήθηκαν είναι τα ακόλουθα:

Νηστεία	Χορτοφαγική διαίτα
Ειδική διαίτα για παχυσαρκία	Δίαιτα υψηλή σε φυτικές ίνες
Ειδική διαίτα για διαβήτη	Άλλες δίαιτες
Ειδική διαίτα για υψηλά λιπίδια	Δίαιτα με χρήση συμπληρωμάτων
Ειδική διαίτα για υπέρταση	Βιταμίνη Α

B-καροτένιο	Λικέρ
Βιταμίνη B1	Ουίσκι
Βιταμίνη B2	Βότκα/ τζιν
Βιταμίνη B6	Μπράντυ/ κονιάκ
Βιταμίνη B12	Ούζο
Παντοθενικό οξύ	Άλλα ποτά
Φυλλικό οξύ	Κρασί
Βιταμίνη C	Μπύρα
Βιταμίνη D	Γάλα πλήρες
Βιταμίνη E	Γάλα χαμηλό σε λιπαρά
Βιταμίνη K	Γιαούρτι πλήρες
Σίδηρος	Ζυμαρικά
Σελήνιο	Ζυμαρικά με σάλτσα ντομάτας
Ψευδάργυρος	Ζυμαρικά με κιμά
Μαγνήσιο	Ζυμαρικά με άλλες σάλτσες
Ασβέστιο	Ρύζι
Άλλα συμπληρώματα	Σπανακόρυζο
Οινοπνευματώδη ποτά	Λαχανόρυζο
Πρασόρυζο	Χοιρινό
Γεμιστά	Αρνί
Ντολμαδάκια γιαλαντζί	Κατσίκι
Τυρόπιτα	Κεφτεδάκια/σουτζουκάκια
Χορτόπιτα κρεατόπιτα	Συκώτι/ έντερα
Κοτόπιτα	Σουβλάκι με πίτα
Πίτσα	Κοτόπουλο
Βοδινό	Ντολμάδες με κιμά

Γιουβαρλάκια	Κεριάσια φράουλες
Γεμιστά με κιμά	Μπανάνα
Παστίτσιο	Σύκα
Μουσακάς	Ανανάς
Μικρά ψάρια	Ακτινίδια
Μεγάλα ψάρια	Αβοκάντο
Θαλασσινά	Φρούτα κομπόστα
Μπριάμ	Φρούτα αποξηραμένα
Φασολάκια	Ξηροί καρποί αλατισμένοι
Μπάμιες	Ξηροί καρποί ανάλατοι
Πορτοκάλια	Τσιπς/ γαριδάκια
Μανταρίνια	Γλυκίσματα
Μήλα	Σοκολάτα
Αχλάδια	Παγωτό
Καρπούζι	Φρέσκο χυμό φρούτων
Πεπόνι	Συσκευασμένο χυμό φρούτων
Ροδάκινο	Αναψυκτικά τύπου κόλα
Σταφύλια	Άλλα αναψυκτικά με ζάχαρη
Βερίκοκα	
Αναψυκτικά light	Μπισκότα
Ειδική διαίτα για αλλεργία	Σκληρά τυριά
Ειδική διαίτα για εγκυμοσύνη	Άλλα τυριά
Δίαιτα χαμηλή σε λίπος	Ρυζόγαλο
Δίαιτα χαμηλή σε νάτριο	Κρέμα
Δίαιτα ελεύθερης γλουτένης	Αλλαντικά
Γιαούρτι χαμηλών λιπαρών	Αυγά
Φέτα	Ψωμί παξιμάδι

Ψωμί του τοστ	Γίγαντες
Δημητριακά	Φάβα
Μέλι/ μαρμελάδα	Κουκιά
Μαργαρίνη	Αρακάς
Βούτυρο	Κολοκυθάκια
Ελληνικός καφές	Παντζάρια
Καφές ντεκαφεϊνέ	Μελιτζάνα
Άλλοι καφέδες	Καρότα μαγειρεμένα
Τσάι	Μανιτάρια
Άγριο τσάι/ χαμομήλι	Σπανάκι
Ζάχαρη	Αγκινάρα
Χορτόσουπα	Σκόρδο
Κρεατόσουπα	Μαϊντανός
Πατσάς	Δυόσμος
Κοτόσουπα	Κάπαρη
Ψαρόσουπα	Ρόκα
Φακές	Πατάτες τηγανητές
Ρεβύθια	Πατάτες βραστές/ ψητές
Φασόλια σούπα	Πατάτες πουρέ
Τραχανάς	Λάχανο
Μαρούλι	Κρεμύδι στη σαλάτα
Καρότα ωμά	Ελιές
Ντομάτα	Λεμόνι στο φαγητό
Αγγούρι	Ξύδι στο φαγητό
Πιπεριά	Σκορδαλιά
Μπρόκολο/ κουνουπίδι	Ταραμοσαλάτα
Πράσινα χόρτα	Μελιτζανοσαλάτα

Τζατζίκι	Ψητό/ στη σχάρα φαγητό
Ρώσικη σαλάτα	Τηγανητό φαγητό
Μαγιονέζα	Φαγητό μαγειρεμένο με βούτυρο
Κέικ	Φαγητό μαγειρεμένο με μαργαρίνη
Μπακλαβά/κανταΐφι/ γαλακτομπούρεκο	Φαγητό μαγειρεμένο με ελαιόλαδο
Ραβανί/ καρυδόπιτα	Φαγητό μαγειρεμένο με σπορέλαια
Χαλβάς/ σιμιγδαλένιος/ πολίτικος	Φαγητό τηγανητό/ ψητό/ στη σχάρα με βούτυρο
Πάστες	Φαγητό τηγανητό/ ψητό/ στη σχάρα με μαργαρίνη
Κουραμπιέδες	Φαγητό τηγανητό/ ψητό/ στη σχάρα με ελαιόλαδο
Μελομακάρονα	Φαγητό τηγανητό/ ψητό/ στη σχάρα με σπορέλαια
Λουκουμάδες/ τηγανήτες	Φαγητό τηγανητό/ ψητό/ στη σχάρα με σπορέλαια
Γλυκό του κουταλιού	Σαλάτα με ελαιόλαδο
Βραστό φαγητό	Σαλάτα με σπορέλαιο
Μαγειρευτό φαγητό	Σαλάτα χωρίς λάδι

Στη συνέχεια, η συχνότητα της κατανάλωσης ποσοτικοποιήθηκε κατά προσέγγιση με βάση τη δηλωθείσα κατανάλωση. Έτσι, υπολογίστηκε το γινόμενο της ημερήσιας κατανάλωσης με το 30, και της εβδομαδιαίας κατανάλωσης με το 4, ενώ η τιμή 0 θα δοθεί σε τροφές οι οποίες καταναλώνονται σπάνια ή και καθόλου.

Η κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε σε ποτήρια κρασιού (100 ml) και ποσοτικοποιήθηκε ως πρόσληψη αιθανόλης (γραμμάρια ανά ποτό). Ένα ποτήρι κρασί θεωρήθηκε ισοδύναμο με 12% συγκέντρωση αιθανόλης.

5.2.4 Δημιουργία διατροφικού σκορ

Μια ομάδα μελέτης είχε προτείνει μια διατροφική πυραμίδα για να περιγράψει το Μεσογειακό τρόπο διατροφής. Σύμφωνα με αυτή, το διατροφικό σχήμα αποτελείται από:

- Καθημερινή κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών και προϊόντων τους (όπως ψωμί ολικής άλεσης, ζυμαρικά, ρύζι, κλπ), λαχανικά (2-3 μερίδες/ ημέρα), φρούτα (6 μερίδες/ ημέρα), ελαιόλαδο (ως το κύριο λίπος της διατροφής) και γαλακτοκομικά προϊόντα (1-2 μερίδες/ ημέρα).
- Εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριών (4-5 μερίδες/ εβδομάδα), πουλερικών (3-4 μερίδες/ εβδομάδα)ελιές, όσπρια και ξηρούς καρπούς (3 μερίδες/ εβδομάδα), πατάτες αυγά και γλυκά (3-4 μερίδες/ εβδομάδα)
- Μηνιαία κατανάλωση κόκκινου κρέατος και προϊόντων κρέατος (4-5 μερίδες/ μήνα)

Χαρακτηρίζεται επίσης από μέτρια κατανάλωση κρασιού (1-2 ποτήρια/ ημέρα) και υψηλή αναλογία μονοακόρεστων/ κορεσμένων λιπών >2.

Με βάση αυτό το διατροφικό πρότυπο, υπολογίστηκε ένας ειδικός δείκτης διατροφής ο οποίος καταδεικνύει τον βαθμό υιοθέτησης της μεσογειακής διατροφής. Ειδικότερα, για την κατανάλωση προϊόντων πλησιέστερων σε αυτό το διατροφικό πρότυπο αποδόθηκε:

- Ο αριθμός 0 για τη μηδενική ή σπάνια κατανάλωση τέτοιων τροφών
- Ο αριθμός 1 για κατανάλωση 1-4 φορές/ μήνα
- Ο αριθμός 2 για κατανάλωση 5-8 φορές/ μήνα
- Ο αριθμός 3 για κατανάλωση 9-12 φορές/ μήνα
- Ο αριθμός 4 για κατανάλωση 13-18 φορές/ μήνα
- Ο αριθμός 5 για καθημερινή κατανάλωση

Αντίθετα, για την κατανάλωση τροφών που απέχουν από αυτή την παραδοσιακή δίαιτα, όπως κρέας και προϊόντα κρέατος, αποδόθηκε αντίστροφο σκορ (πχ 0 για καθημερινή κατανάλωση τέτοιων προϊόντων, 5 για σπάνια ή μηδενική κατανάλωσή τους.

Όσον αφορά τη χρήση αλκοόλ, αποδόθηκε:

- Ο αριθμός 5 για κατανάλωση λιγότερων από 3 ποτήρια κρασιού/ ημέρα
- Ο αριθμός 0 για κατανάλωση περισσότερων από 7 ποτήρια κρασιού/ ημέρα, και
- Οι αριθμοί 1-4 για κατανάλωση 3,4-5,6 και 7 ποτήρια κρασιού/ ημέρα.

5.2.5 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στο τέλος της φυσικής εξέτασης, με το άτομο ξεκούραστο για τουλάχιστον 30 λεπτά, ενώ βρισκόταν σε καθιστή θέση. Η αρτηριακή πίεση λαμβάνονταν από καρδιολόγο, τρεις φορές στο δεξιό χέρι, το οποίο ήταν χαλαρό, στηριζόταν σε τραπέζι και σχημάτιζε γωνία 45° με τον κορμό (ELKA, σφυγμομανόμετρο, von Schlieben, Μόναχο, Γερμανία). Το επίπεδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης καθορίστηκε από τον πρώτο ήχο καλής ακουστικής ποιότητας ενώ η διαστολική πίεση από την πλήρη εξαφάνιση των επαναλαμβανόμενων ήχων (φάση V). Αλλαγές στην ένταση των ήχων δεν λήφθηκαν υπόψη. Άτομα των οποίων ο μέσος όρος τιμών αρτηριακής πίεσης ήταν >140/90 mmHg ή ελάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία θεωρήθηκαν υπερτασικά.

Υπερλιπιδαιμία ορίστηκε ως επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας >200 mg/ dl ή ύπαρξη υπολιπιδαιμικής αγωγής.

Η ύπαρξη επιπέδων σακχάρου νηστείας >125 mg/ dl ή υπογλυκαιμικής αγωγής έθετε τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη.

5.3 Μέτρηση της TSH

Η μέτρηση της TSH έγινε στον βιοχημικό αναλυτή AIA 600II με αντιδραστήρια της εταιρείας Tosoh (Tokyo, Japan). Η μέτρηση είναι μία δύο-θέσεων ανοσοενζυμική δοκιμασία. Η TSH του δείγματος συνδέεται με μονοκλωνικό αντίσωμα της, το οποίο είναι ακινητοποιημένο πάνω σε μαγνητικά σφαιρίδια καθώς και με δεύτερο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο είναι συζευγμένο με το ένζυμο αλκαλική φωσφατάση. Τα μαγνητικά σφαιρίδια ξεπλένονται για να απομακρυνθεί η περίσσεια του δεύτερου αντισώματος και στην συνέχεια επωάζονται με κατάλληλο υπόστρωμα το οποίο θα δώσει φθορίζουσα ουσία ύστερα από την αντίδραση του με

την αλκαλική φωσφατάση. Η ένταση του φθορισμού είναι ανάλογη της ποσότητας της TSH η οποία είναι συδεδεμένη στα μαγνητικά σφαιρίδια. Το εύρος των ανιχνεύσιμων συγκεντρώσεων TSH είναι από 0,01 έως 110 $\mu\text{IU/mL}$.

5.4 Στατιστική ανάλυση

Ο έλεγχος κανονικότητας της κατανομής τόσο της TSH, όσο και του $\log\text{TSH}$ πραγματοποιήθηκε με το τεστ Kolmogorov-Smirnov. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές $\pm$ τυπική απόκλιση. Οι ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες ή σχετικές (%) συχνότητες. Οι συσχετίσεις μεταξύ συνεχών και κατηγορικών μεταβλητών έγιναν με το Student's t-test ή με ανάλυση διακύμανσης (ANOVA). Εξαιτίας των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni, προκειμένου να ερμηνευτεί η αύξηση του σφάλματος τύπου I. Οι έλεγχοι μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του κριτηρίου χ^2 . Συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson r . Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση εφαρμόστηκε για να ελεγχθεί η συσχέτιση ανάμεσα στην TSH και διάφορους ανθρωπομετρικούς και βιοχημικούς δείκτες, ελέγχοντας για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Όλες οι αναφερόμενες τιμές πιθανοτήτων (p) βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους και συγκρίνονται στο επίπεδο σημαντικότητας του 5%. Για όλους τους στατιστικούς υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS έκδοση 12.0 (Statistical Package for social sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, U.S.A.).

6.0 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Η κατανομή των διάφορων ανθρωπομετρικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών παρουσιάζεται στον πίνακα 3.1.1.1.

Πίνακας 3.1.1: Ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

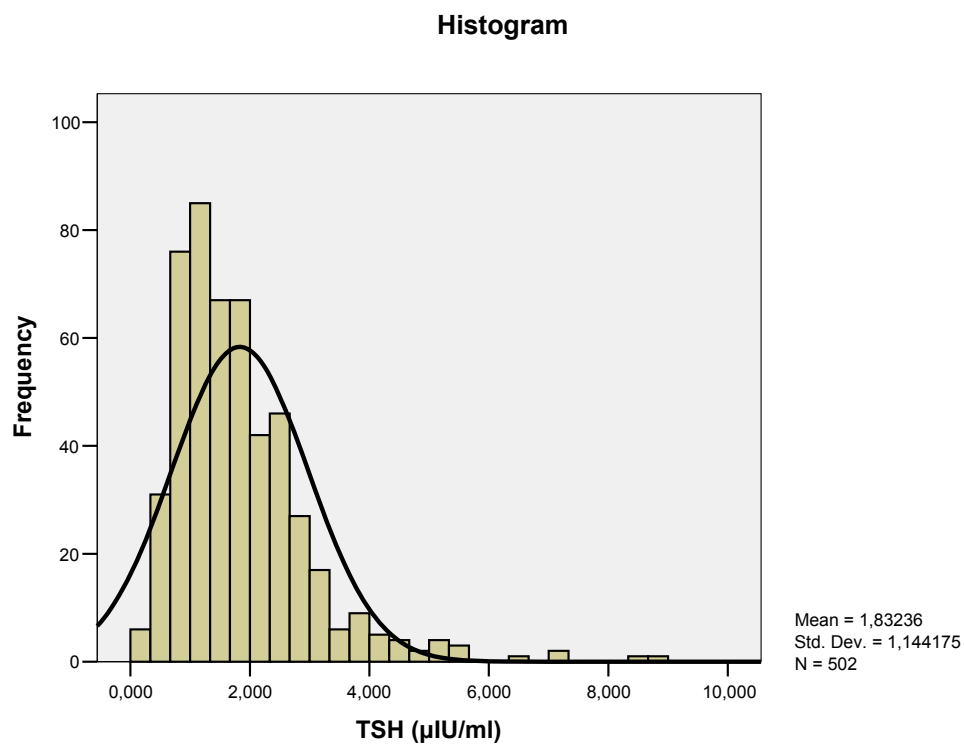
	Συνολικός Πληθυσμός	Άνδρες	Γυναίκες	P
N	502	293 (58.4%)	209 (41.6%)	
Ηλικία (έτη)	39,6 ± 11,8	40,7 ± 11,3	37,9 ± 12,3	0,011
Βάρος (kg)	76,3 ± 16,4	84,1 ± 13,9	65,4 ± 13,0	<0,001
Ύψος (cm)	171,1 ± 9,236	175,8 ± 7,28	164,4 ± 7,372	<0,001
ΔΜΣ (kg/ m²)	25,9 ± 4,55	27,2 ± 4,02	24,2 ± 4,703	<0,001
Περιφέρεια (cm)	89,4 ± 16,2	96,3 ± 14,002	80,0 ± 14,0	<0,001
ΣΑΠ (mmHg)	119 ± 16,7	123 ± 16,3	114 ± 16,02	<0,001
ΔΑΠ (mmHg)	79 ± 33,0	83 ± 41,8	76 ± 11,8	0,007
Γλυκόζη (mg/dL)	88 ± 20,9	91 ± 21,7	87 ± 19,5	0,038
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	188 ± 37,3	193 ± 38,6	183 ± 34,6	0,002
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	106,5 ± 71,88	122,0 ± 83,77	85,2 ± 42,9	<0,001
HDL- χοληστερόλη (mg/dL)	48,1 ± 13,5	44,3 ± 12,1	53,3 ± 13,6	<0,001
LDL- χοληστερόλη	119,7 ± 35,11	125,0 ± 36,87	112,3 ± 31,15	<0,001

(mg/dL)				
Καπνιστές	Όχι: 276 (55%) Ναι: 226 (45%)	Όχι: 142 (48,5%) Ναι: 151 (51,5%)	Όχι: 134 (64,1%) Ναι: 75 (35,9%)	0,001
Φυσική δραστηριότητα	Όχι: 305 (60,8%) Ναι: 197 (39,2%)	Όχι: 182 (62,1%) Ναι: 111 (37,9%)	Όχι: 123 (58,9%) Ναι: 86 (41,1%)	0,516
Tsh (μIU/mL)	1,83 ± 1,14	1,75 ± 1,15	1,95 ± 1,13	0,061

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα, και είναι λογικό, υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών, τόσο στα ανθρωπομετρικά (ηλικία, βάρος, ύψος, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης), όσο και στα βιοχημικά χαρακτηριστικά (ΣΑΠ, ΔΑΠ, γλυκόζη, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL, TSH), εκτός από τα ποσοστά των φυσικά δραστήριων ανδρών και γυναικών. Όσον αφορά της TSH, οι γυναίκες έχουν ελαφρώς αυξημένα επίπεδα TSH, ωστόσο η διαφορά αυτή είναι στατιστικά οριακά σημαντική.

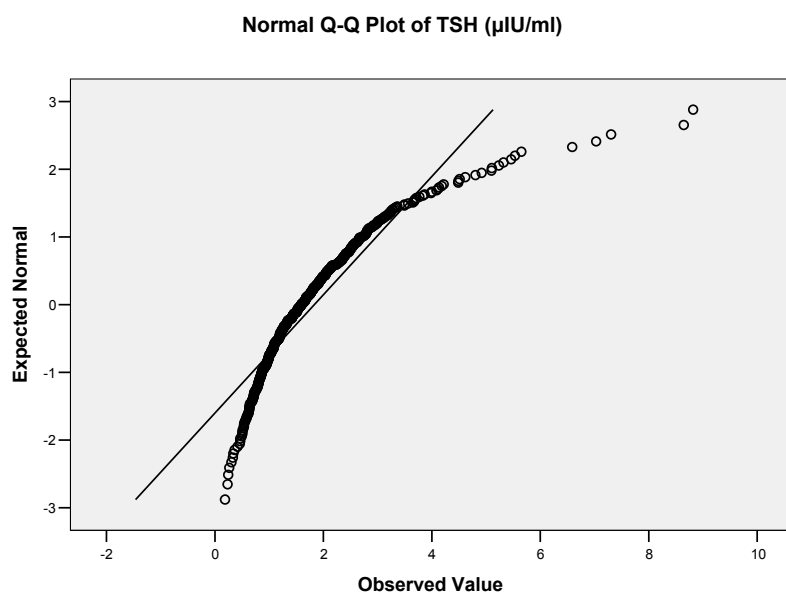
6.2 Η κατανομή της TSH

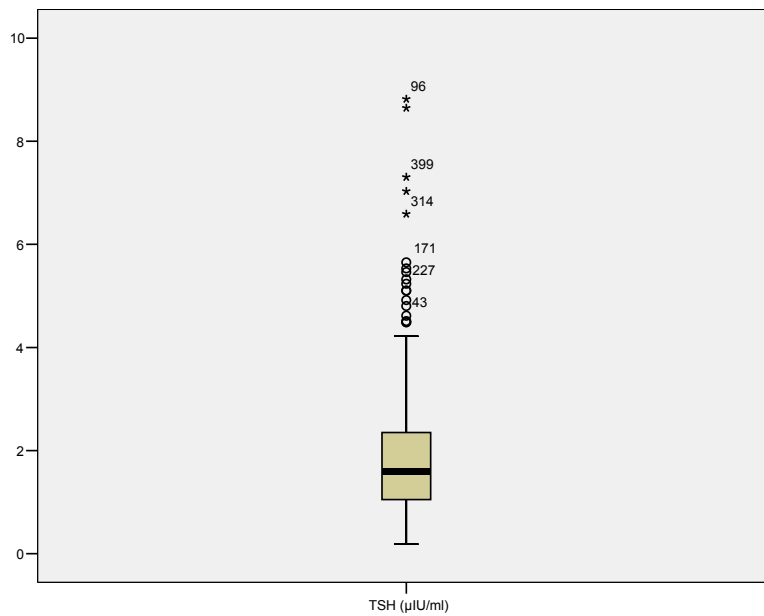
Προκειμένου να προχωρήσουμε σε περαιτέρω στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ», έγινε έλεγχος της κανονικότητας της TSH. Ο έλεγχος της κανονικότητας έγινε με 2 τρόπους. Πρώτα χρησιμοποιήθηκε το τεστ Kolmogorov- Smirnov, με το οποίο βρέθηκε ότι οι τιμές της TSH δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή ($P < 0,05$). Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώνεται και από το ιστόγραμμα κατανομής των τιμών της TSH (Σχήμα 3.2.1), στο οποίο φαίνεται ότι η κατανομή είναι μετατοπισμένη προς υψηλότερες τιμές. Το ίδιο αποτέλεσμα έδειξε και ο έλεγχος καλής προσαρμογής μέσω του διαγράμματος Q-Q. (Σχήμα 6.2.1)



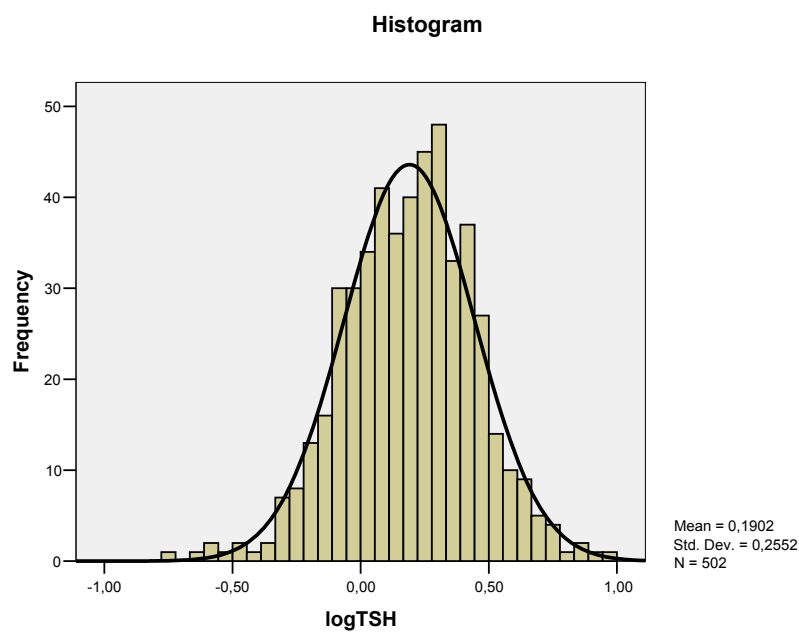
Σχήμα6.2.1: Η κατανομή της TSH

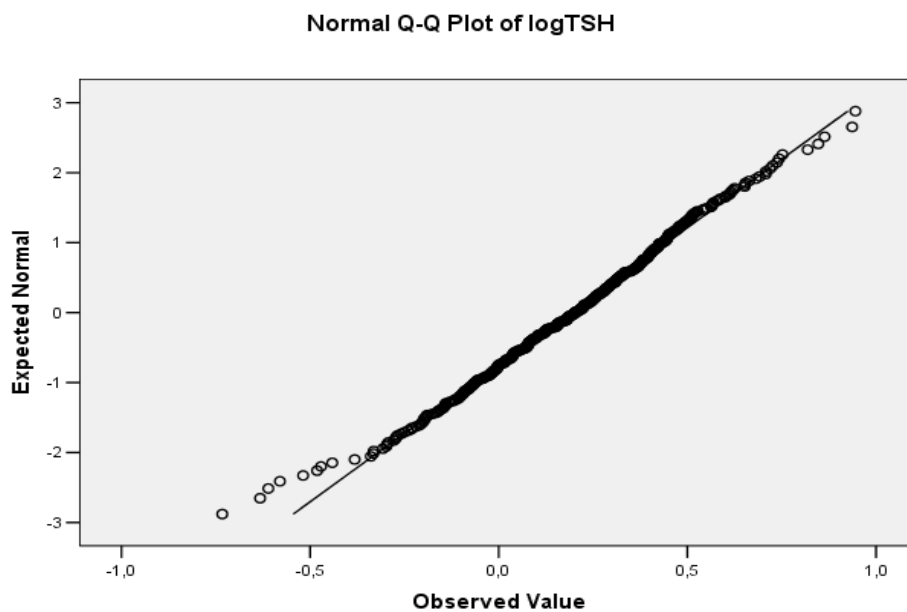
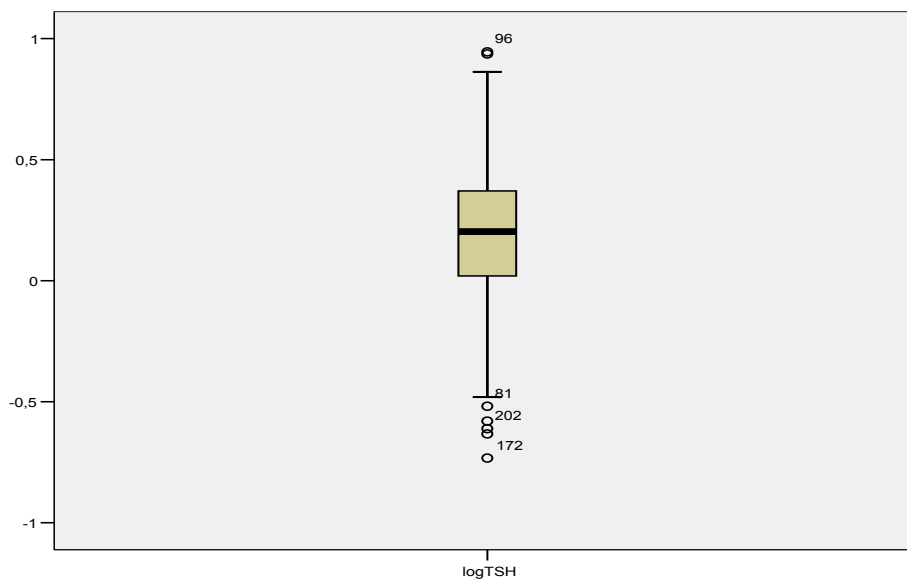
Το ίδιο αποτέλεσμα έδειξε και ο έλεγχος καλής προσαρμογής μέσω του διαγράμματος Q-Q. (Σχήμα 6.2.2)



Σχήμα 6.2.2: Διάγραμμα Q-Q των τιμών της TSH**Σχήμα 6.2.3:** Θηκόγραμμα των τιμών της TSH

Είναι λοιπόν φανερό ότι η TSH δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή. Για το λόγο αυτό, κρίθηκε απαραίτητη η δημιουργία του λογαρίθμου της TSH ($\log TSH$), ο οποίος, μέσα από τους ίδιους ελέγχους κανονικότητας, βρέθηκε ότι ακολουθεί την κανονική κατανομή και η κανονικότητα αυτή φαίνεται στα Σχήματα 6.2.4 και 6.2.5.



Σχήμα 6.2.4: Η κατανομή των λογαριθμημένων τιμών της TSH (logTSH)**Σχήμα 6.2.5:** Διάγραμμα Q-Q των λογαριθμημένων τιμών της TSH (logTSH)**Σχήμα 6.2.6:** Θηκόγραμμα των λογαριθμημένων τιμών της TSH (logTSH)

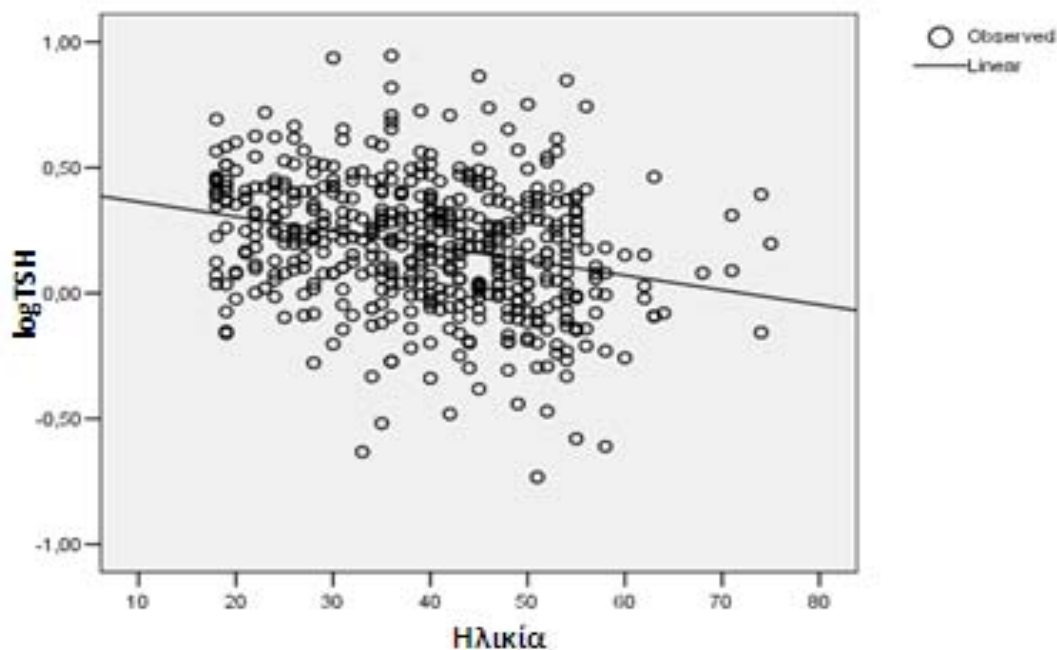
Για όλες λοιπόν της αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκε ο λογάριθμος της TSH (logTSH).

6.3 Επίδραση της ηλικίας στην TSH

6.3.1 Η επίδραση της ηλικίας στην TSH στο σύνολο του πληθυσμού

Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης αρχικά διερευνήθηκε η πιθανή επίδραση της ηλικίας στην TSH. Αρχικά, ο συσχετισμός Pearson έδειξε μια στατιστικά σημαντική ($P < 0.001$) αρνητική συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και logTSH ($\rho = -0,270$). (Σχήμα 6.3.1.1)

Λόγω της ισχυρότατης συσχέτισης της TSH με τη ηλικία στον συνολικό πληθυσμό του δείγματος, εξετάστηκε η επίδραση της ηλικίας σε άνδρες και γυναίκες χωριστά. Το αποτέλεσμα αυτής της ανάλυσης έδειξε ότι υπάρχει ισχυρή αρνητική συσχέτιση της ηλικίας με τη TSH, τόσο στους άνδρες ($\rho = -0.324$, $P < 0.001$), όσο και στις γυναίκες ($\rho = -0.194$, $P = 0.005$).



Σχήμα 6.3.1.1: Συσχέτιση Pearson μεταξύ ηλικίας και logTSH

Η στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ ηλικίας και logTSH παραμένει και παρουσία συγχυτικών παραγόντων κατά την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης. (Πίνακας 6.3.1.1)

Πίνακας 6.3.1.1: Ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης μεταξύ logTSH (εξαρτώμενη μεταβλητή) και συγχυτικών παραγόντων

	logTSH		
	B	SE	P
Ηλικία	-0,006	0,157	<0.001
ΔΜΣ (kg/m²)	0,003	0,003	0.388
Φύλο	-0,017	0,030	0.564
Γλυκόζη αίματος (mg/dl)	0,002	0,001	0,041
Υπέρταση	-0,005	0,032	0,882
Ολική χοληστερόλη ορού (mg/dl)	0,000	0,000	0,655
Τρυγλυκερίδια (mg/dl)	0,000	0,000	0,631
CRP (mg/L)	0,008	0,006	0,195
Σελήνιο ορού	0,001	0,000	0.056
Αδιμπονεκτίνη (μg/ml)	0,005	0,008	0,562
Μεσογειακό score	0,001	0,002	0.678

6.3.2 Η επίδραση της ηλικίας σε ανθρωπομετρικά, βιοχημικά και διατροφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Παρατηρώντας την τόσο ισχυρή σχέση μεταξύ ηλικίας, πραγματοποιήθηκε διαχωρισμός των ηλικιακών ομάδων του δείγματος σε τριτημόρια. Η ηλικιακές ομάδες που δημιουργήθηκαν ήταν οι εξής:

- 1^ο τριτημόριο: 15- 35 ετών
- 2^ο τριτημόριο: 36- 45 ετών
- 1^ο τριτημόριο: 46- 74 ετών

Ο διαχωρισμός αυτός έγινε με σκοπό να ελεγχθεί αν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριτημορίων για διάφορους ανθρωπομετρικούς, κλινικούς και διατροφικούς δείκτες, οι οποίες θα μπορούσαν να εξηγήσουν την παρατηρούμενη σχέση μεταξύ ηλικίας και logTSH. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης παρατίθενται στους πίνακες 6.3.2.1 και 6.3.2.2.

Πίνακας 6.3.2.1: Ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά μεταξύ των τριτημορίων ηλικίας

	1 ^ο (18-35 ετών)	2 ^ο (36-45 ετών)	3 ^ο (46-74 ετών)
logTSH	0.26 ± 0.23 ²	0.20 ± 0.25 ³	0.11 ± 0.26
TSH (mg/dl)	2.06 ± 1.08 ²	1.88 ± 1.26 ³	1.55 ± 1.05
ΔΜΣ (kg/ m ²)	23.9 ± 4.1 ^{1,2}	27,0 ± 4.5	27.2 ± 4.4
ΣΑΠ (mmHg)	114 ± 14.5 ^{1,2}	120 ± 14.3	126 ± 18.4
ΔΑΠ (mmHg)	73 ± 11.4 ^{1,2}	85 ± 55.9	82± 14.1
Γλυκόζη αίματος (mg/dl)	84 ± 12.5 ^{1,2}	90 ± 21.3	93 ± 25.9
Ολική χοληστερόλη ορού (mg/dl)	168 ± 33.4 ^{1,2}	193 ± 31.0 ³	206 ± 36.6
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	79 ± 42.3 ^{1,2}	125 ± 98.7	118 ± 58.0

HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	49 ± 12.1	46 ± 15.4	49 ± 12.9
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	104 ± 32.1 ^{1,2}	122 ± 33.4 ³	134 ± 33.0
CRP (mg/L)	1,6 ± 2.9	2.0 ± 2.1	2,1 ± 2.1
Σερίνιο ορού	103 ± 39.5 ^{1,2}	85 ± 28.9	85 ± 26.9
Κάπνισμα	181 (36%)	155 (30.9%)	166 (33%)

¹ P<0.05, μεταξύ του 1^{ου} και 2^{ου} τριτημορίου

² P<0.05, μεταξύ του 1^{ου} και 3^{ου} τριτημορίου

³ P<0.05, μεταξύ του 2^{ου} και 3^{ου} τριτημορίου

Όσον αφορά στην TSH, βρέθηκε ότι τόσο ο λογάριθμος αυτής, όσο και η απόλυτη τιμή διαφέρουν σημαντικά μεταξύ του 1^{ου} και 3^{ου} τριτημορίου, καθώς επίσης και μεταξύ του 2^{ου} και 3^{ου}. Βρέθηκε δηλαδή ότι, τα άτομα ηλικίας 18-35 και 36-45 ετών έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα TSH από τα άτομα ηλικίας 45-74 ετών. Ακόμα και μεταξύ του 1^{ου} και 2^{ου} τριτημορίου διαφαίνεται διαφορά, με τις τιμές της TSH να μειώνονται για ηλικίες 36-45, η μείωση όμως αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Ο ΔΜΣ φαίνεται ότι αυξάνεται σημαντικά μετά τα 35 έτη με αποτέλεσμα ο μέσος όρος να κυμαίνεται στο 27 kg/m² σε ηλικίες 36-45 και 46-74, κατατάσσοντας τα άτομα στη ομάδα των υπέρβαρων.

Η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ), βρέθηκε ότι αυξάνεται σημαντικά από την 1^η ηλικιακή ομάδα προς τη 2^η και την 3^η. Σημαντικά αυξημένη είναι και στην 3^η ηλικιακή ομάδα σε σχέση με την 2^η. Από την άλλη, η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά μετά τα 35 έτη ζωής και έως τα 45, ενώ μετά το 45^ο έτος, και μέχρι το 74^ο βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση αυτής.

Για τη γλυκόζη βρέθηκε ότι τόσο τα άτομα ηλικίας 36-45 ετών, όσο και τα άτομα ηλικίας 46-74 ετών έχουν σημαντικά υψηλότερη γλυκόζη αίματος (90 και 93 mg/dl, αντίστοιχα) σε σχέση με τα άτομα ηλικίας 18-35 ετών (84 mg/dl).

Η ολική χοληστερόλη βρέθηκε επίσης να αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα ηλικίας 46-74 ετών βρέθηκε ότι είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (206 mg/dl) σε σχέση με τις άλλες 2 ηλικιακές ομάδες. Σημαντικά υψηλότερα ήταν επίσης, τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης στα άτομα μεταξύ 36 και 45 ετών (193 mg/dl) σε σχέση με αυτά των ατόμων μεταξύ 18 και 35 (168 mg/dl).

Τα τριγλυκερίδια φαίνεται να είναι σημαντικά χαμηλότερα στα άτομα μεταξύ 18 και 35 ετών (79 mg/dl) σε σχέση με άτομα ηλικίας 36-45 (125 mg/dl) και 46-74 ετών (118 mg/dl). Μάλιστα, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τα υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων παρουσιάζονται στην 2^η ηλικιακή ομάδα (36-45 έτη).

Οι διαφορές που παρατηρούνται στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης στις τρεις ηλικιακές ομάδες, δεν είναι στατιστικά σημαντικές. Αντίθετα, η LDL χοληστερόλη φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από την ηλικία και μάλιστα με αύξοντα τρόπο. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η LDL χοληστερόλη είναι σημαντικά χαμηλότερη στις ηλικίες μεταξύ 18 και 35 ετών (104 mg/dl) σε σχέση με τις άλλες δύο ηλικιακές ομάδες. Στατιστικά σημαντική είναι επίσης η διαφορά μεταξύ των ατόμων ηλικίας 36-45 ετών (122 mg/dl) και 46-74 ετών (134 mg/dl).

Η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία, αλλά η αύξηση που παρατηρείται δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Το σελήνιο του ορού βρέθηκε ότι μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι τα άτομα ηλικίας 18-35 ετών έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα σεληνίου ορού (103μg/L) σε σχέση με τα άτομα ηλικίας 36-45 ετών (85μg/L) και 46-74 ετών (84 μg/L).

Πίνακας 6.3.2.2: Σύγκριση διατροφικών στοιχείων μεταξύ των τριών ηλικιακών ομάδων

	1 ^ο (18-35 ετών)	2 ^ο (36-45 ετών)	3 ^ο (46-74 ετών)
Πρόσληψη αιθανόλης (g/d)	7,4 ± 13.1 ²	12,2 ± 16.4 ³	18,4 ± 17.8

Καφές (ml/d)	169,7 ± 101.5 ²	142,9 ± 104.4	137,5 ± 126.8
Μεσογειακή διατροφή- Score	29,9 ± 7.3 ^{1,2}	26,3 ± 3.9	25,8 ± 5.7
Κατανάλωση ψαριού	2,1 ± 1.3	2,3 ± 1.5	2,1 ± 1.4
Κατανάλωση ξηρών καρπών	1,58 ± 1.4	1,84 ± 1.9	1,4 ± 1.4
Κατανάλωση οσπρίων	4,6 ± 2.6 ¹	5,6 ± 3.5	5,3 ± 2.1
Κατανάλωση γαλακτοκομικών	13,5 ± 4.6 ^{1,2}	11,7 ± 4.9	1010,3 ± 4.7
Κατανάλωση φρούτων	25,9 ± 12.8	26,2 ± 13.5	24,2 ± 11.9
Κατανάλωση λαχανικών	29,8 ± 14.0 ^{1,2}	36,6 ± 18.0	37,1 ± 12.1
Κατανάλωση πατάτας	13,9 ± 7.7	12,2 ± 7.7	10,7 ± 6.9
Κατανάλωση δημητριακών	52,0 ± 18.0	56,1 ± 23.3	52,7 ± 13.8
Κατανάλωση γλυκών	5,4 ± 2.4	5,0 ± 2.7	4,6 ± 2.5
Κατανάλωση κόκκινου κρέατος	5,3 ± 2.8 ²	4,9 ± 2.3	4,3 ± 2.1
Κατανάλωση αυγών	1,2 ± 0,9	1,2 ± 0,9	0,9 ± 0,8
Κατανάλωση πουλερικών	1,5 ± 0,9 ²	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,7
Συνολική κατανάλωση κρέατος	6,7 ± 3.3 ²	6,2 ± 2.4	5,1 ± 2.1
Ξηρά φρούτα	6,5 ± 5.3	7,5 ± 8.4	5,6 ± 5.4
Κατανάλωση γαλακτοκομικών χαμηλών σε	2,6 ± 2.9	2,9 ± 3.0	32,6 ± 3.1

λιπαρά			
Πρόσληψη σεληνίου (μg/d)	90,7 ± 22.6	91,5 ± 31.0	83,0 ± 21.3
Πρόσληψη βιταμίνης A (μg/d)	1998,4 ± 604.2	2057± 769.6	1942± 550.3
Πρόσληψη βιταμίνης C (mg/d)	70 ± 24.3	76 ± 31.4	73 ± 20.7
Πρόσληψη βιταμίνης E (mg/d)	35 ± 11.5	36 ± 14.3	34 ± 10.1

¹ P<0.05, μεταξύ του 1^{ου} και 2^{ου} τριτημορίου

² P<0.05, μεταξύ του 1^{ου} και 3^{ου} τριτημορίου

³ P<0.05, μεταξύ του 2^{ου} και 3^{ου} τριτημορίου

Από την έρευνα βρέθηκε ότι τα άτομα ηλικίας 46-74 ετών προσλαμβάνουν σημαντικά υψηλότερη ποσότητα αιθανόλης (18 g/ ημέρα) σε σχέση με τα άτομα ηλικίας 18-35 ετών (7g/ημέρα) και 36-45 ετών (12 g/ ημέρα).

Η κατανάλωση καφέ βρέθηκε να μειώνεται με την ηλικία, με μόνη όμως σημαντική διαφορά αυτή μεταξύ των ηλικιών 18-35 και 46-74 έτη.

Το μεσογειακό σκορ φαίνεται να μειώνεται από τις μικρότερες ηλικιακές ομάδες στις μεγαλύτερες. Σημαντική είναι μάλιστα η διαφορά μεταξύ των ηλικιών 18-35 και 36-45 (29,9 και 26,3, αντίστοιχα), και 18-35 με 46-75 έτη (29,9 και 25,8, αντίστοιχα).

Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε στην κατανάλωση οσπρίων μεταξύ των ατόμων ηλικίας 18-35 και 36-45 ετών (5 και 6 μερίδες/ εβδομάδα, αντίστοιχα).

Η κατανάλωση δημητριακών φαίνεται ότι μειώνεται με την ηλικία. Από τις αναλύσεις βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση από τις ηλικίες 18-35 (14 μερίδες/εβδομάδα)σε ηλικίες 36-45 (12 μερίδες/εβδομάδα) και 46-74 έτη (10 μερίδες/εβδομάδα).

Αντίθετα, η πρόσληψη λαχανικών φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία, έχοντας σημαντικές αυξήσεις από την πρώτη ηλικιακή ομάδα (30 μερίδες/ εβδομάδα) στην δεύτερη (37 μερίδες/ εβδομάδα) και στην τρίτη (37 μερίδες εβδομάδα).

Η κατανάλωση κόκκινου κρέατος βρέθηκε να μειώνεται σημαντικά από τις 5 μερίδες/εβδομάδα, στην ηλικιακή ομάδα 18-35 ετών σε 4 μερίδες/εβδομάδα στην τρίτη ηλικιακή ομάδα (46-74 έτη).

Όμοια μείωση παρατηρήθηκε και στην κατανάλωση πουλερικών, όπου τα άτομα ηλικίας 18-35 ετών κατανάλωναν 2 μερίδες/ εβδομάδα, ενώ τα άτομα ηλικίας 46-74 κατανάλωναν 1 μερίδα /εβδομάδα.

Στη συνολική κατανάλωση κρέατος βρέθηκε ότι τα άτομα ηλικίας 18-35 ετών καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες κρέατος (7 μερίδες/ εβδομάδα) σε σχέση με τα άτομα ηλικίας 46-74 ετών (5 μερίδες/εβδομάδα).

Στην κατανάλωση πατάτας, βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των ποσοτήτων μεταξύ των ατόμων ηλικίας 18-35 ετών (14 μερίδες/ εβδομάδα) και 46-74 ετών (10 μερίδες/εβδομάδα).

Η κατανάλωση ψαριού, ξηρών καρπών, φρέσκων και ξηρών φρούτων, δημητριακών, γλυκών, αυγών, γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά, αναψυκτικών light, καθώς επίσης και η πρόσληψη σεληνίου και βιταμινών A, C, E, δεν βρέθηκε να επηρεάζονται από την ηλικία.

6.4 Η σχέση μεταξύ δεικτών παχυσαρκίας και του λογαρίθμου της TSH

Συσχετισμός Pearson μεταξύ ΔΜΣ και logTSH έδειξε στατιστικά σημαντική σχέση ($\rho = -0.058$, $P = 0.194$). Κάνοντας την ίδια ανάλυση σε άνδρες και γυναίκες χωριστά, εξακολουθούσε να μην υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ΔΜΣ και logTSH. Τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 6.4.1.

Πίνακας 3.4.1: Συσχετισμός Pearson μεταξύ ΔΜΣ και logTSH

logTSH			
	Συνολικός πληθυσμός	Άνδρες	Γυναίκες
ΔΜΣ	$\rho=-0.058, P=0.194$	$\rho=-0.106, P=0.072$	$\rho=0.051, P=0.463$

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε διαχωρισμός των ατόμων του δείγματος σε ελλειποβαρείς ($\Delta\text{ΜΣ}<18$), φυσιολογικούς ($18<\Delta\text{ΜΣ}<25 \text{ kg/m}^2$), υπέρβαρους ($25<\Delta\text{ΜΣ}<30 \text{ kg/m}^2$) και παχύσαρκους ($\Delta\text{ΜΣ}>30 \text{ kg/m}^2$), προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω κάποια πιθανή σχέση μεταξύ του logTSH και των τεσσάρων κατηγοριών ΔΜΣ. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 6.4.2, και δείχνουν πως δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της TSH μεταξύ των τεσσάρων κατηγοριών.

Πίνακας 6.4.2: Σύγκριση logTSH σε 4 κατηγορίες ΔΜΣ

	logTSH	TSH
ΔΜΣ		
1^ο (<18 Kg/ m²)	$0.25 \pm 0,37$	$1.79 \pm 2,3$
2^ο (18- 25 kg/m²)	0.20 ± 0.26	$1.59 \pm 1,8$
3^ο (25- 30 kg/m²)	$0.20 \pm 0,24$	$1.57 \pm 1,7$
4^ο (>30 kg/m²)	0.16 ± 0.27	$1.45 \pm 1,9$

Εξετάζοντας την πιθανή σχέση μεταξύ της TSH και διαφόρων ανθρωπομετρικών στοιχείων, όπως περιφέρεια μέσης, περιφέρεια ισχίων και λόγος περιφέρειας μέσης προς

περιφέρεια ισχίων, τόσο στο συνολικό πληθυσμό του δείγματος, όσο και σε άνδρες και γυναίκες χωριστά, προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα, όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 6.4.3.

Πίνακας 6.4.3: Σχέση μεταξύ περιφέρειας μέσης, περιφέρειας ισχύων και λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων με το logTSH

	logTSH		
	Συνολικός πληθυσμός	Άνδρες	Γυναίκες
Περιφέρεια μέσης (cm)	$\rho = -0.103^*$, $P = 0.023$	$\rho = -0.169^{**}$, $P = 0.004$	$\rho = 0.048$, $P = 0.497$
Περιφέρεια ισχίων (cm)	$\rho = -0.012$, $P = 0.799$	$\rho = -0.040$, $P = 0.505$	$\rho = 0.040$, $P = 0.574$
Περιφέρεια μέσης/περιφέρεια ισχίων (λόγος)	$\rho = -0.148^{**}$, $P = 0.001$	$\rho = -0.189^{**}$, $P = 0.001$	$\rho = -0.027$, $P = 0.702$

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

Συγκεκριμένα, όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα, βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της περιφέρειας μέσης και του logTSH, τόσο στο γενικό πληθυσμό ($\rho = -0.103^*$, $P = 0.0230$), όσο και στους άνδρες, χωριστά ($\rho = -0.169^{**}$, $P = 0.004$). Η περιφέρεια των ισχίων από μόνη της δεν βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική σχέση με το logTSH. Αντίθετα, ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς τη περιφέρεια ισχύων βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με το logTSH στο συνολικό πληθυσμό του δείγματος ($\rho = -0.148^{**}$, $P = 0.001$), αλλά και στους άνδρες χωριστά ($\rho = -0.189^{**}$, $P = 0.001$).

Εξετάζοντας περαιτέρω τη σημαντική αυτή σχέση μεταξύ του λόγου των δύο περιφερειών και του logTSH, έγινε ταξινόμηση των λόγων σε φυσιολογικούς και μη φυσιολογικούς, και ελέγχθηκε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της TSH (συγκεκριμένα στη logTSH) μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει μια στατιστικά σημαντική διαφορά στο logTSH μεταξύ των ατόμων με φυσιολογικό

λόγο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων και αυτών με μη φυσιολογικό ($P=0,010$). (Πίνακας 3.5.2)

Πίνακας 6.4.4: Η σχέση του logTSH σε φυσιολογικό και μη λόγο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχύων

Λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχύων	logTSH	
	Γενικός πληθυσμός (n=481)	P
Φυσιολογικός 325 (67,6%)	0,21 ± 0,24	0,010
Μη φυσιολογικός λόγος 156 (32,4%)	0,14 ± 0,29	

Όπως φαίνεται, λοιπόν, από τα παραπάνω, υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων. Κάνοντας την ανάλυση θέτοντας ως συγχυτικό παράγοντα την ηλικία βρέθηκε ότι η συσχέτιση αυτή χάνεται, όπως φαίνεται και στον πίνακα 6.5.3.

Πίνακας 6.4.5: Σχέση logTSH και λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων, παρουσία συγχυτικών παραγόντων

	logTSH		
	B	T.Σ	P
Λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων	-0,149	0,108	0,170
Ηλικία	-0,005	0,001	<0,001

6.5 Η επίδραση της κατανάλωσης τροφίμων στα επίπεδα της TSH

6.5.1 Συσχέτιση διατροφικών στοιχείων με το logTSH

Κύριος σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης της κατανάλωσης ορισμένων τροφίμων και της πρόσληψης διαφόρων συστατικών πάνω στην θυρεοειδοτρόπο ορμόνη. Εξετάστηκε, λοιπόν, η επίδραση της κατανάλωσης τροφίμων και συστατικών στα επίπεδα της TSH (logTSH), τόσο του γενικού πληθυσμού, όσο και σε άνδρες και γυναίκες, χωριστά. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης (συσχετισμός Pearson) παρατίθενται στον Πίνακα 6.5.1.1.

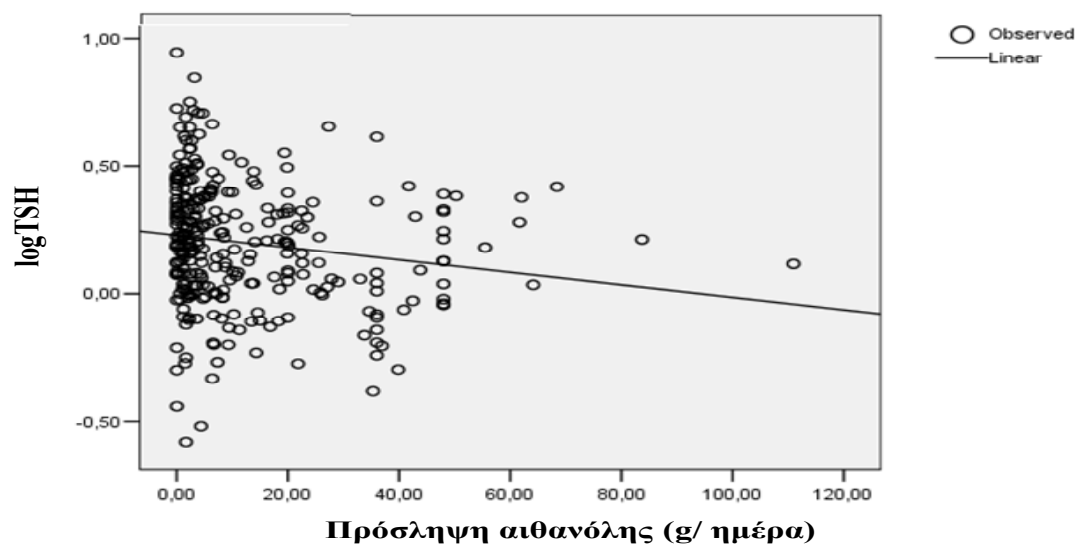
Πίνακας 6.5.1.1: Η επίδραση της κατανάλωσης τροφίμων στα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης

	<u>logTSH</u>		
	Συνολικός πληθυσμός	Άνδρες	Γυναίκες
Πρόσληψη αιθανόλης (g/ημέρα)	$\rho = -0,162^*$, $P = 0.005$	$\rho = -0.158^*$, $P = 0.032$	$\rho = -0.052$, $P = 0.590$
Κατανάλωση καφέ (ml/ημέρα)	$\rho = -0,062$, $P = 0.194$	$\rho = -0.024$, $P = 0.716$	$\rho = -0.095$, $P = 0.176$
Κατανάλωση ψαριού	$\rho = 0,043$, $P = 0.481$	$\rho = 0.094$, $P = 0.238$	$\rho = -0.015$, $P = 0.879$
Κατανάλωση ξηρών καρπών	$\rho = -0,050$, $P = 0.423$	$\rho = 0.060$, $P = 0.455$	$\rho = -0.194^*$, $P = 0.049$
Κατανάλωση οσπρίων	$\rho = 0,067$, $P = 0.281$	$\rho = 0.104$, $P = 0.191$	$\rho = 0.060$, $P = 0.542$
Κατανάλωση γαλακτοκομικών	$\rho = 0,111$, $P = 0.071$	$\rho = 0.223^{**}$, $P = 0.005$	$\rho = -0.087$, $P = 0.376$
Κατανάλωση φρούτων	$\rho = 0,034$, $P = 0.577$	$\rho = 0.075$, $P = 0.352$	$\rho = -0.049$, $P = 0.620$
Κατανάλωση λαχανικών	$\rho = -0,062$, $P = 0.313$	$\rho = 0.095$, $P = 0.234$	$\rho = -0.010$, $P = 0.920$
Κατανάλωση πατάτας	$\rho = -0,004$, $P = 0.950$	$\rho = 0.024$, $P = 0.760$	$\rho = -0.035$, $P = 0.722$
Κατανάλωση δημητριακών	$\rho = 0,045$, $P = 0.467$	$\rho = 0.125$, $P = 0.117$	$\rho = -0.082$, $P = 0.403$
Κατανάλωση	$\rho = 0,047$, $P = 0.442$	$\rho = 0.171^*$, $P = 0.032$	$\rho = -0.126$, $P = 0.199$

γλυκών			
Κατανάλωση κόκκινου κρέατος	$\rho = -0,005$, $P = 0.929$	$\rho = 0.011$, $P = 0.891$	$\rho = 0.010$, $P = 0.922$
Κατανάλωση αυγών	$\rho = 0,065$, $P = 0.295$	$\rho = 0.072$, $P = 0.367$	$\rho = 0.051$, $P = 0.604$
Κατανάλωση πουλερικών	$\rho = 0,053$, $P = 0.395$	$\rho = 0.100$, $P = 0.210$	$\rho = 0.013$, $P = 0.895$
Συνολική κατανάλωση κρέατος	$\rho = 0,025$, $P = 0.690$	$\rho = 0.040$, $P = 0.615$	$\rho = 0.034$, $P = 0.728$
Κατανάλωση ξηρών φρούτων	$\rho = -0,029$, $P = 0.642$	$\rho = 0.072$, $P = 0.371$	$\rho = -0.177$, $P = 0.069$
Κατανάλωση γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά	$\rho = 0,029$, $P = 0.637$	$\rho = 0.020$, $P = 0.801$	$\rho = -0.017$, $P = 0.864$
Πρόσληψη σεληνίου (μg/ημέρα)	$\rho = 0,092$, $P = 0.137$	$\rho = 0.173^*$, $P = 0.030$	$\rho = -0.040$, $P = 0.680$
Πρόσληψη βιταμίνης A (μg/ημέρα)	$\rho = 0,032$, $P = 0.601$	$\rho = 0.077$, $P = 0.336$	$\rho = -0.061$, $P = 0.536$
Πρόσληψη βιταμίνης C (mg/ημέρα)	$\rho = -0,031$, $P = 0.617$	$\rho = -0.029$, $P = 0.716$	$\rho = -0.040$, $P = 0.682$
Πρόσληψη βιταμίνης E (mg/ημέρα)	$\rho = 0,026$, $P = 0.669$	$\rho = 0.070$, $P = 0.381$	$\rho = -0.062$, $P = 0.527$
Μεσογειακό σκορ	$\rho = 0,088$, $P = 0.048^*$	$\rho = 0.072$, $P = 0.217$	$\rho = 0.057$, $P = 0.416$
Χολίνη (mg/ημέρα)	$\rho = 0.041$, $P = 0.506$	$\rho = 0.093$, $P = 0.247$	$\rho = -0.032$, $P = 0.745$
Βεταΐνη (mg/ημέρα)	$\rho = -0.046$, $P = 0.455$	$\rho = 0.058$, $P = 0.469$	$\rho = -0.026$, $P = 0.792$
Σελήνιο ορού (μg/L)	$\rho = 0.093^{**}$, $P < 0.001$	$\rho = 0.294^{**}$, $P < 0.001$	$\rho = 0.045$, $P = 0.535$

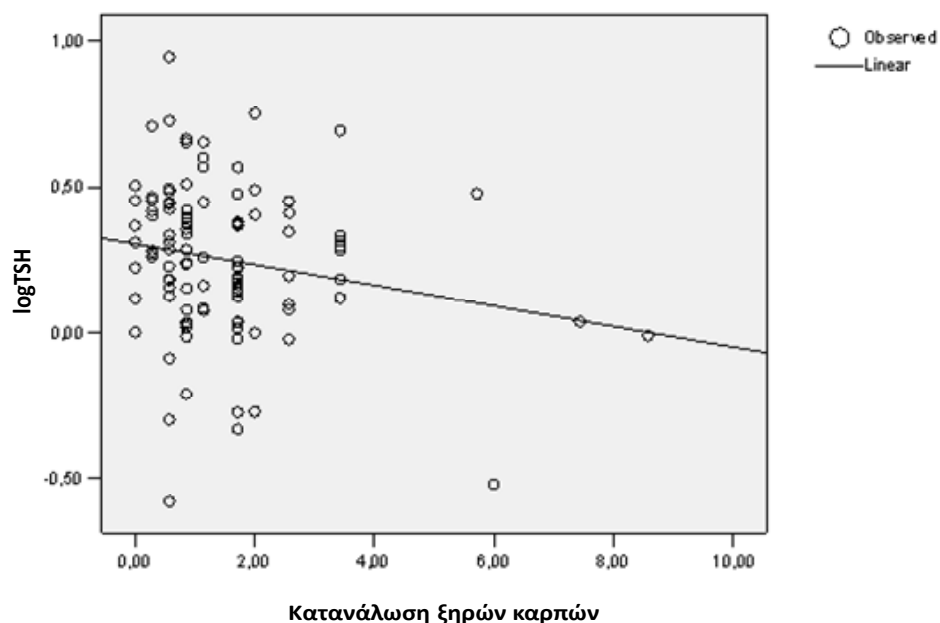
Όπως φαίνεται και από τον παραπάνω πίνακα, η προσλαμβανόμενη ποσότητα αιθανόλης βρέθηκε να επηρεάζει αρνητικά τα επίπεδα του logTSH, τόσο στο συνολικό πληθυσμό ($\rho = -$

0,162*, $P=0.005$), όσο και στους άνδρες μεμονωμένα ($\rho=-0.158^*$, $P=0.032$). Η συσχέτιση αυτή φαίνεται στο Σχήμα 6.5.1.1.



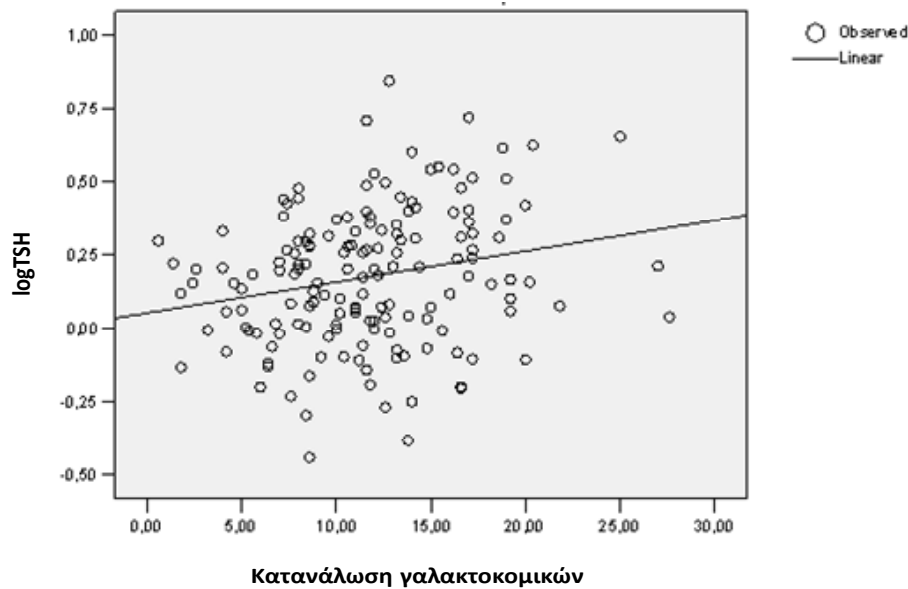
Σχήμα 6.5.1.1: Συσχέτιση αιθανόλης και logTSH

Η κατανάλωση ξηρών καρπών φαίνεται να έχει μία αρνητική, στατιστικά σημαντική επίδραση στο logTSH, αλλά μόνο στον γυναικείο πληθυσμό ($\rho=-0.194^*$, $P=0.049$). (Σχήμα 3.5.1.2)

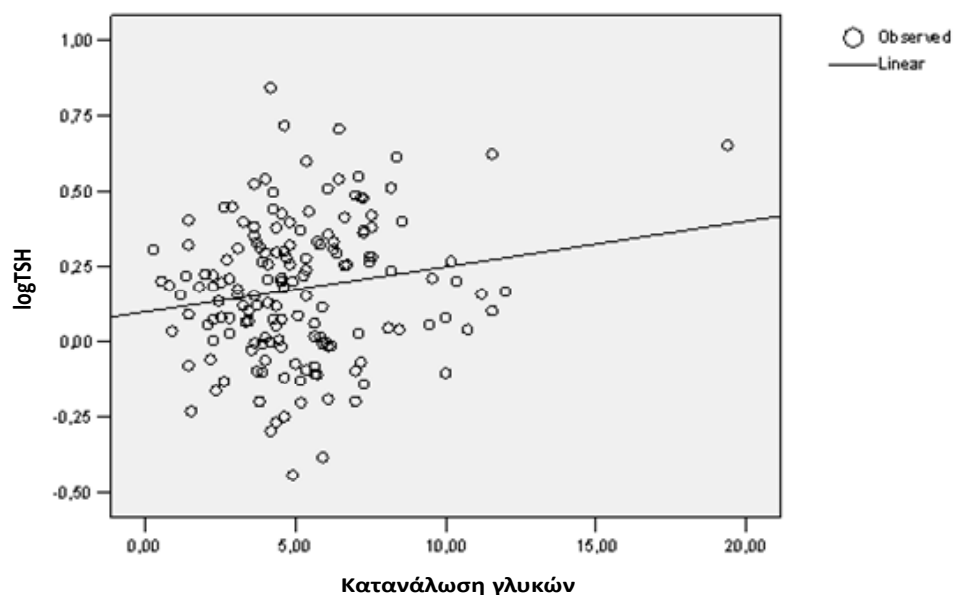


Σχήμα 6.5.1.2: Συσχέτιση κατανάλωσης ξηρών καρπών και logTSH στις γυναίκες

Αντίθετα, η κατανάλωση γαλακτοκομικών βρέθηκε ότι σχετίζεται αρνητικά με το logTSH μόνο στους άνδρες ($\rho = 0.223^{**}$, $P = 0.005$). (Σχήμα 6.5.1.3)

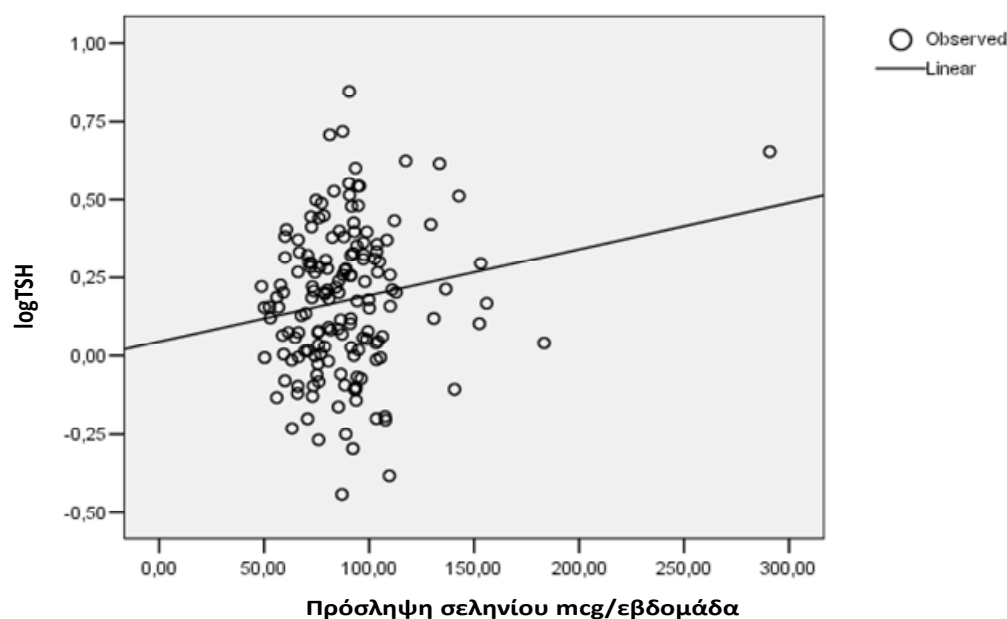
**Σχήμα 6.5.1.3:** Συσχέτιση κατανάλωσης γαλακτοκομικών και logTSH στους άνδρες

Όμοια, με τα γαλακτοκομικά, βρέθηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης γλυκών και του logTSH στον ανδρικό πληθυσμό του δείγματος ($\rho = 0.171^{*}$, $P = 0.032$). (Σχήμα 6.5.1.4)



Σχήμα 6.5.1.4: Συσχέτιση κατανάλωσης γλυκών και logTSH στους άνδρες

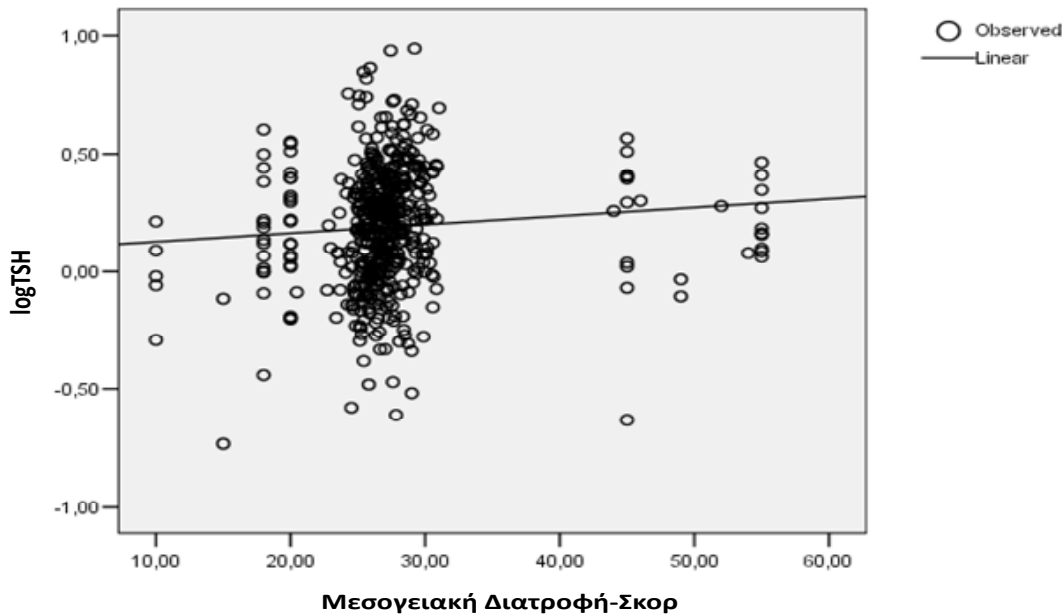
Η επίδραση της πρόσληψης σεληνίου αφορούσε επίσης, τον ανδρικό πληθυσμό ($\rho = 0.173^*$, $P = 0.030$). (Σχήμα 3.5.1.5)



Σχήμα 6.5.1.5: Συσχέτιση πρόσληψης σεληνίου και logTSH στους άνδρες

Όσον αφορά στο μεσογειακό σκορ, βρέθηκε μια οριακή, αλλά στατιστικά σημαντική, θετική συσχέτιση με το logTSH ($\rho = 0,088$, $P = 0.048^*$). Η συσχέτιση αυτή αφορούσε το

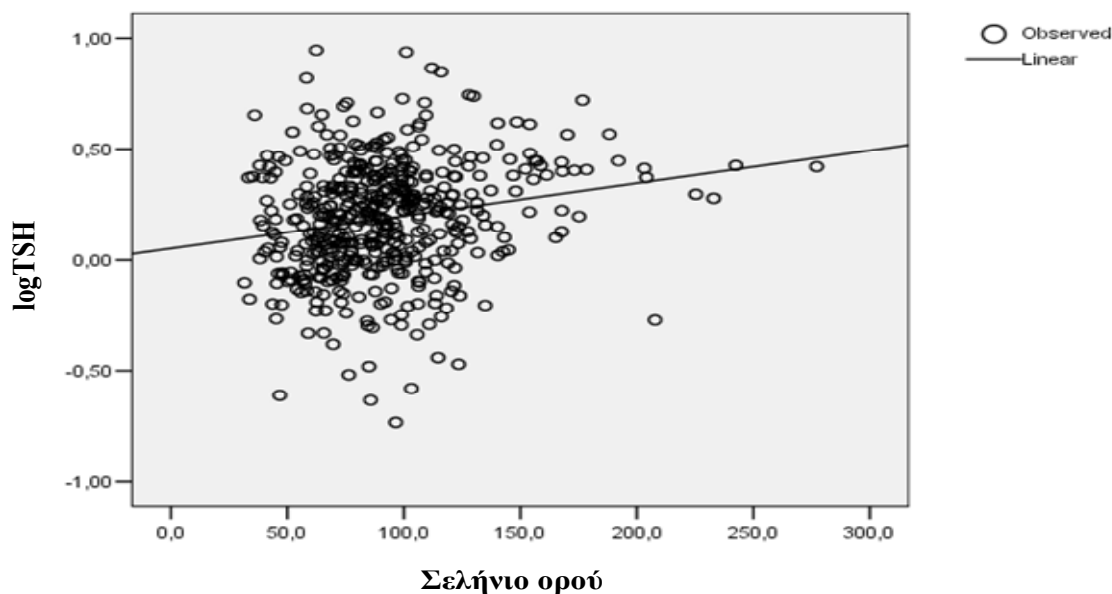
συνολικό πληθυσμό του δείγματος, ενώ καμία σημαντική συσχέτιση δεν βρέθηκε σε άνδρες και γυναίκες χωριστά. (Σχήμα 3.5.1.6)



Σχήμα 6.5.1.6: Συσχέτιση μεσογειακής διατροφής-σκορ και logTSH

Εξετάζοντας την σχέση μεταξύ των επιπέδων σεληνίου του ορού με το logTSH, βρέθηκε μια ισχυρά θετική συσχέτιση τόσο στο σύνολο του πληθυσμού του δείγματος ($\rho = 0.193^{**}$,

$P < 0.001$), όσο και στους άνδρες του δείγματος, χωριστά ($\rho = 0.294^{**}$, $P < 0.001$). (Σχήμα



6.5.1.7)

Σχήμα 6.5.1.7: Συσχέτιση σεληνίου ορού και logTSH

Τέλος, τα υπόλοιπα διατροφικά στοιχεία που εξετάστηκαν (κατανάλωση καφέ, ψαριού, οσπρίων, λαχανικών, πατάτας, δημητριακών, κόκκινου κρέατος, αυγών, πουλερικών, ξηρών φρούτων, γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά, καθώς και η συνολική κατανάλωση κρέατος, η πρόσληψη βιταμινών A,C και E, χολίνης και βεταΐνης) δεν βρέθηκε να επηρεάζουν το logTSH.

6.5.2 Η σχέση σεληνίου ορού, προσλαμβανόμενης ποσότητας αιθανόλης, μεσογειακού σκορ με την TSH

Όπως φαίνεται και στον πίνακα 6.5.1.1, τόσο το σελήνιο ορού και η προσλαμβανόμενη ποσότητα αιθανόλης, όσο και το μεσογειακό σκορ, συσχετίζονται ισχυρά με το logTSH ($P < 0.05$). Προκειμένου να διερευνηθούν περεταίρω οι συσχετίσεις αυτές έγινε διαχωρισμός των παραπάνω μεταβλητών σε 3 ισάριθμες ομάδες. Ο διαχωρισμός αυτός έγινε με σκοπό να ελεγχθεί ο τρόπος που μεταβάλλεται η TSH από τριτημόριο σε τριτημόριο. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 6.5.2.1.

Πίνακας 6.5.2.1: Σύγκριση του λογάριθμου της TSH (logTSH) με τα τριτημόρια του σεληνίου του ορού, της αιθανόλης που προσλαμβάνεται, του μεσογειακού σκορ

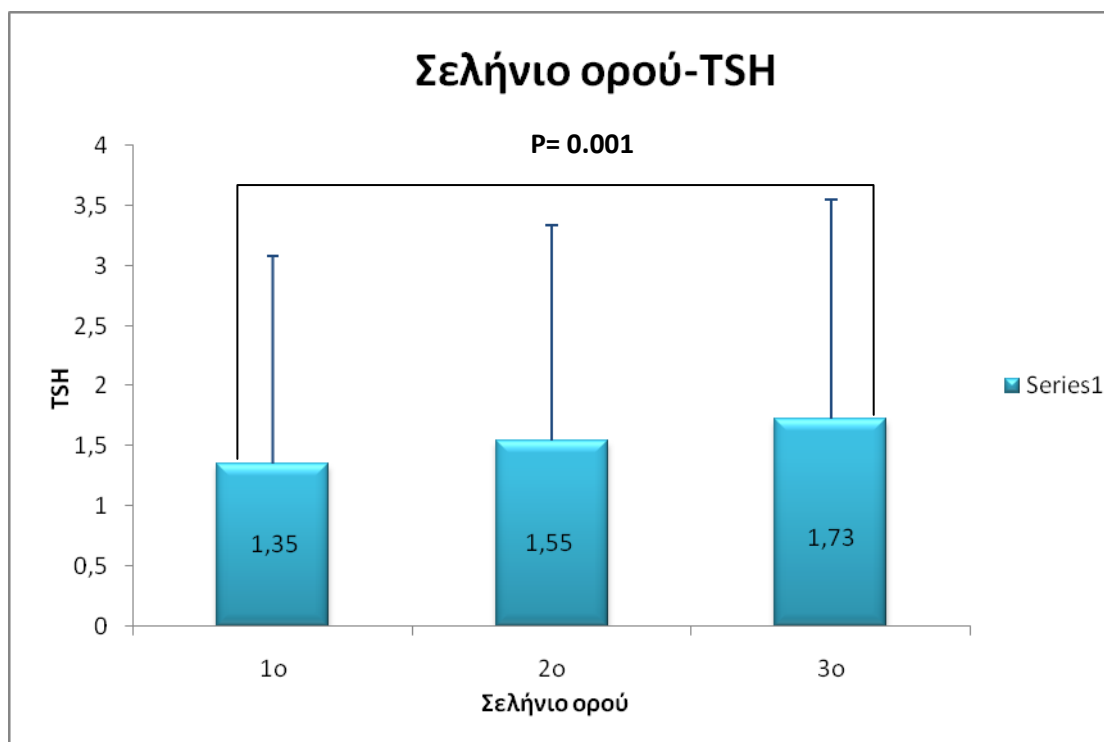
	logTSH	TSH
Σελήνιο ορού (μg/L)		
1 ^ο (31,6- 74,3)	0,13 ± 0,24 ²	1,35 ± 1,73
2 ^ο (75,2- 99,5)	0,19 ± 0,25	1,55 ± 1,78
3 ^ο (99,6-277,2)	0,24 ± 0,26	1,73 ± 1,82
Αιθανόλη (g/ ημέρα)		
1 ^ο (0- 2,3)	0,23 ± 0,25 ²	1,69 ± 1,78
2 ^ο (2,33- 11,03)	0,23 ± 0,25 ³	1,69 ± 1,78
3 ^ο (11,29- 11,96)	0,14 ± 0,21	1,37 ± 1,62
Μεσογειακό Score		
1 ^ο (10- 25.53)	0,14 ± 0,27 ²	1,39 ± 1,86
2 ^ο (25.57- 27.35)	0,20 ± 0,22	1,57 ± 1,66
3 ^ο (27.38- 55)	0,23 ± 0,026	1,71 ± 1,82

¹ P<0,05, μεταξύ του 1^{ου} και του 2^{ου} τριτημορίου

² P<0.05, μεταξύ του 1^{ου} και του 3^{ου} τριτημορίου

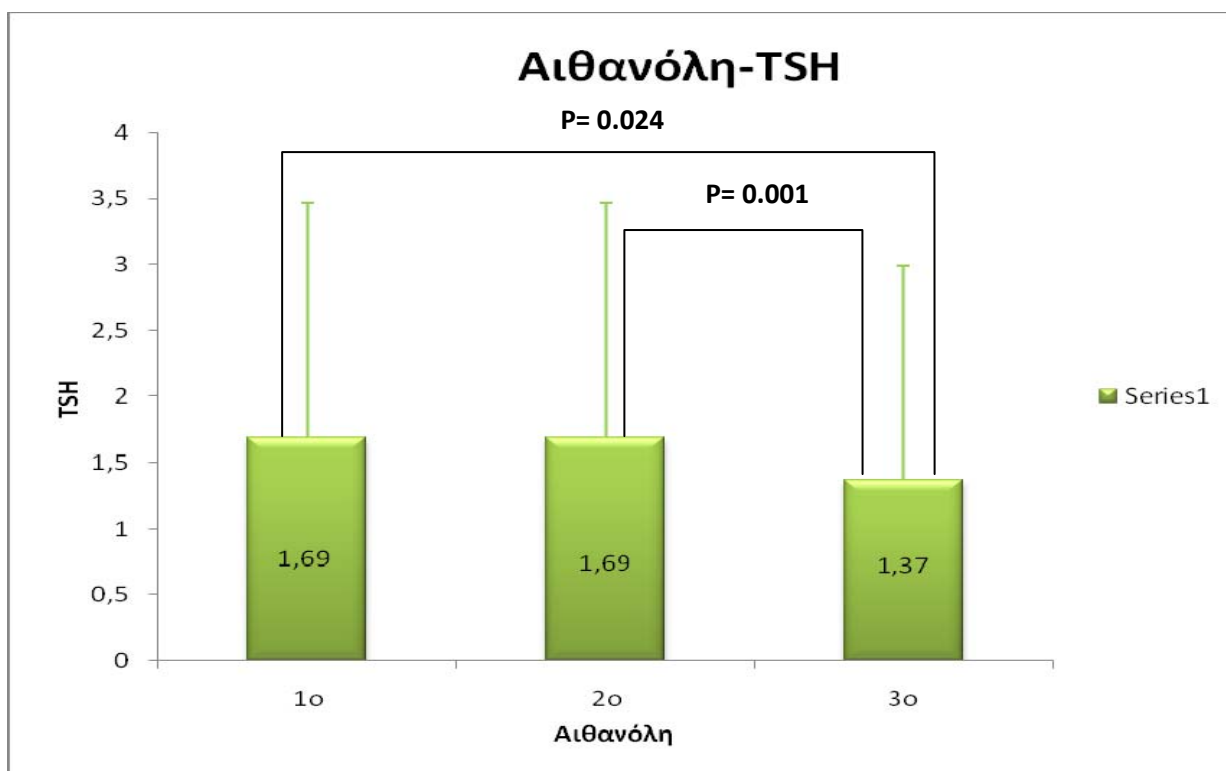
³ P<0.05, μεταξύ του 2^{ου} και του 3^{ου} τριτημορίου

Από τον παραπάνω πίνακα φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της TSH μεταξύ του 1^{ου} (1,35 ± 1,73) και του 3^{ου} τριτημορίου σεληνίου (1,73 ± 1,82). Βρέθηκε μάλιστα ότι για υψηλότερα επίπεδα σεληνίου ορού (99,6-277,2 μg/L) έχουμε και υψηλότερα επίπεδα TSH. (Σχήμα 6.5.2.1)



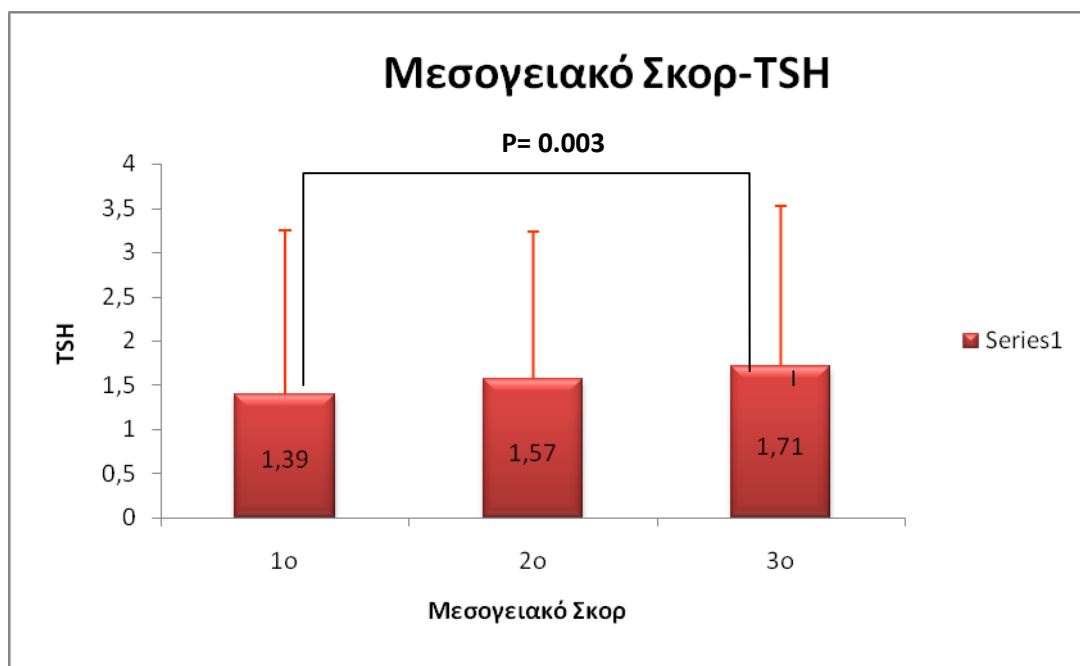
Σχήμα 6.5.2.1: Συσχέτιση της TSH με το σελήνιο ορού

Η προσλαμβανόμενη ποσότητα αιθανόλης βρέθηκε να ότι σχετίζεται σημαντικά με τα επίπεδα της TSH, και μάλιστα βρέθηκαν ισχυρές διαφορές μεταξύ του 1^{ου} ($1,69 \pm 1,78$) και 3^{ου} τριτημορίου ($1,37 \pm 1,62$), καθώς επίσης και μεταξύ του 2^{ου} ($1,69 \pm 1,78$) και 3^{ου}. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι η πρόσληψη αιθανόλης μεγαλύτερης των 11g/ ημέρα προκαλεί σημαντική μείωση στα επίπεδα της TSH σε σχέση με πρόσληψη αιθανόλης μικρότερης των 11 γραμμαρίων. (Σχήμα 6.5.2.2)



Σχήμα 6.5.2.2: Συσχέτιση της TSH με την προσλαμβανόμενη ποσότητα αιθανόλης

Στατιστικά σημαντικές ήταν και οι διαφορές στα επίπεδα της TSH μεταξύ του 1^{ου} ($1.39 \pm 1,86$) και του 3^{ου} τριτημορίου ($1,71 \pm 1,82$) του μεσογειακού σκορ. Βρέθηκε δηλαδή, ότι τα άτομα με μεσογειακό σκορ μεταξύ 10 και 25,53 έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα TSH από τα άτομα με σκορ 27,38-55.(Σχήμα 6.5.2.3)



Σχήμα 6.5.2.3: Συσχέτιση της TSH με το μεσογειακό σκορ

6.6 Συσχέτιση μεταξύ του σεληνίου του ορού και των επιπέδων της TSH

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η συσχέτιση του σεληνίου του ορού με τα επίπεδα της TSH είναι πολύ ισχυρή ($\rho=0.193$, $P<0.001$). προκειμένου να ελέγξουμε αν η συσχέτιση αυτή είναι άμεση, και δεν οφείλεται σε άλλους συγχυτικούς παράγοντες, κάναμε την ανάλυση θέτοντας έναν- έναν τους παρακάτω συγχυτικούς παράγοντες: ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, γλυκόζη αίματος, ύπαρξη ή όχι υπέρτασης, χοληστερόλη ορού, τριγλυκερίδια, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και αδιμπονεκτίνη.

Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης έδειξαν ότι η στατιστική σημαντικότητα της σχέση του σεληνίου του ορού με την TSH δεν επηρεάζεται από κανέναν από τους παραπάνω παράγοντες.

6.7 Συσχέτιση μεταξύ του μεσογειακού σκορ και των επιπέδων της TSH

Παρόμοια διαδικασία με το σελήνιο ορού ακολουθήθηκε και για το μεσογειακό σκορ, χρησιμοποιώντας τους ίδιους συγχυτικούς παράγοντες. Η μόνη διαφορά ήταν ότι ο κάθε

συγκυτικός έμπαινε χωριστά από τους υπόλοιπους. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης έδειξαν πως η στατιστική σημαντικότητα της σχέσης του μεσογειακού σκορ με την TSH χάθηκε με όλους τους συγκυτικούς παράγοντες, εκτός του BMI και της αδιπονεκτίνης η οποία έδωσε οριακό $P=0.059$.

7.0 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη μας βρέθηκε ότι ο μέσος όρος της TSH ήταν $1,8 \pm 1,15$ με 95% CI από 1,71-1,92. Αντίστοιχες επιδημιολογικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε θεωρητικά υγιή πληθυσμό έχουν δείξει συγκρίσιμα αποτελέσματα στο μέσο όρο της TSH. [36], [37], [38]

Ο πληθυσμός του δείγματός μας θεωρείται «φυσιολογικός». Παρόλα αυτά για να χαρακτηριστούν τα άτομα του δείγματος πραγματικά ευθυρεοειδικά θα πρέπει, εκτός της TSH, να μετρηθούν και οι τιμές των θυρεοειδικών ορμονών T4 και T3, καθώς επίσης και των θυρεοειδικών αντισωμάτων. Βάσει των παραπάνω, είναι λοιπόν πιθανό ο μέσος όρος που υπολογίστηκε να μην είναι χαρακτηριστικός του πραγματικά ευθυρεοειδικού πληθυσμού, μιας και στον πληθυσμό αυτό μπορεί να συνυπάρχουν άτομα με υπερθυρεοειδισμό και υποθυρεοειδισμό.

Ένας μεγάλος αριθμός δυσλειτουργιών του θυρεοειδή έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα. Συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι τα ηλικιωμένα άτομα εμφανίζουν μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του θυρεοειδή αδένος, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κλινικού και υποκλινικού υποθυρεοειδισμού. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι η σύνθεση και απελευθέρωση της TRH στον υποθάλαμο μειώνεται με την ηλικία λόγω αλλαγών που συμβαίνουν στη νευρορύθμιση. Φαίνεται επίσης, ότι με την αύξηση της ηλικίας, αυξάνεται και η ευαισθητοποίηση του υποθαλάμου στην αρνητική ανατροφοδότηση που λαμβάνει από τις T4 και T3 αποτέλεσμα αυτού είναι η μείωση της παραγωγής των ορμονών αυτών από τον θυρεοειδή αδένος. Επίσης, παρατηρείται το φαινόμενο τα επίπεδα της T4 κάποιες φορές να βρίσκονται στα φυσιολογικά όρια, κάτι που ερμηνεύεται από το γεγονός ότι με την αύξηση της ηλικίας μειώνεται η αποικοδόμηση της T4. Ο συνδυασμός των χαμηλών επιπέδων TSH και T3, με φυσιολογικά επίπεδα T4 και αυξημένη rT3 σε ηλικιωμένα άτομα περιγράφεται σαν εν μέρει κεντρικός υποθυρεοειδισμός, ο οποίος έχει προκληθεί από την ηλικία και σχετίζεται με μια εξασθενημένη δραστηριότητα της αποϊωδινάσης τύπου I.

Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες σε φυσιολογικό πληθυσμό αυτού του εύρους που να εξετάζουν τη συσχέτιση ηλικίας και TSH. Κατά την ανάλυση των δεδομένων βρέθηκε μια πολύ ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της TSH και της ηλικίας. Μάλιστα, με την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης δεν φαίνεται να επηρεάζεται η σχέση αυτή από άλλους συγχυτικούς παράγοντες, γεγονός που αποδεικνύει ότι κανένας από τους παράγοντες αυτούς δεν επηρεάζει από μόνος του τη παραπάνω σχέση.

Από την ανάλυση που έγινε στα τριτημόρια της ηλικίας φαίνεται, εμμέσως, ότι η μειωμένη κατανάλωση κρέατος (το οποίο αποτελεί τον κύριο παράγοντα που καθορίζει τα επίπεδα σεληνίου στο αίμα), καθώς και το μειωμένο μεσογειακό σκορ, τα οποία παρατηρούνται σε μεγάλες ηλικίες, και τα οποία σε μετέπειτα ανάλυση έχουν δείξει και συσχέτιση με το σελήνιο, μπορούν να οδηγήσουν σε μια ερμηνεία του φαινομένου. [14], [15]

Όσον αφορά στους δείκτες παχυσαρκίας, φάνηκε ότι υπάρχει μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της περιφέρειας μέσης και του λόγου περιφέρεια μέσης προς περιφέρεια ισχίων και της TSH. Ωστόσο, κάνοντας γραμμική παλινδρόμηση βρέθηκε ότι η ηλικία επηρεάζει τη σχέση αυτή. Η σχέση, δηλαδή, του λόγου περιφέρεια μέσης προς περιφέρεια ισχίων με την TSH οφείλεται απλά στο γεγονός ότι οι πιο παχύσαρκοι είναι μεγαλύτερης ηλικίας άνθρωποι και άρα έχουν χαμηλότερα επίπεδα TSH.

Κατά την ανάλυση της συσχέτισης της κατανάλωσης διαφόρων τροφίμων και μικροθρεπτικών συστατικών βρέθηκε ότι κάποια από αυτά σχετίζονται με την TSH στον συνολικό πληθυσμό του δείγματος αλλά και στους άνδρες χωριστά. Αντίθετα, οι συσχετίσεις που βρέθηκαν στον γυναικείο πληθυσμό ήταν ελάχιστες. Μία πιθανή εξήγηση του ευρήματος αυτού μπορεί να αποτελούν τα οιστρογόνα. Τα οιστρογόνα επιδρούν στις θυρεοειδικές ορμόνες T3 και T4, επηρεάζοντας τα επίπεδα της TBG, και άρα τα επίπεδα της ελεύθερης T3 και T4. Επειδή η λήψη του αίματος στις γυναίκες της ΑΤΤΙΚΑ δεν έχει γίνει την ίδια χρονική στιγμή του κύκλου τους, οι οποιεσδήποτε διαφορές που μπορεί να οφείλονται διατροφικούς παράγοντες, όπως συμβαίνει στους άνδρες μπορεί να καλύπτονται από της έμμεση επίδραση των οιστρογόνων στην TSH.

Το σελήνιο αποτελεί το ενεργό κέντρο του ηπατικού ενζύμου τύπου I αποϊωδινάση της ιωδοθυρονίνης, το οποίο καταλύει την μετατροπή της προ-ορμόνης θυροξίνης (T4) στην ενεργή μορφή T3. Ο ρόλος του σεληνίου στο μεταβολισμό της TSH εντοπίζεται σε δύο σημεία. Πρώτον, στον μεταβολισμό της T4 σε T3 μέσω του σεληνοενζύμου αποϊωδινάση τύπου I και, δεύτερον, στη σύνθεση της T4 στον θυρεοειδή αδένα, λόγω των υπεροξειδασών η οποίες εμπλέκονται στη διαδικασία σύνθεσης, καθώς ανήκουν και αυτές στην ομάδα των σεληνοενζύμων.

Δεν υπάρχει ακόμα μελέτη η οποία να έχει συσχετίσει το σελήνιο του ορού με την TSH σε ευθυρεοειδικό πληθυσμό. Ωστόσο, όλες οι μέχρι τώρα μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση σεληνίου είτε δεν έχει κανένα αποτέλεσμα, είτε οδηγεί σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Το γεγονός ότι τα άτομα που καταναλώνουν λιγότερο σελήνιο είναι πιο ηλικιωμένα θα μπορούσε

να εξηγήσει εν μέρει τη θετική σχέση μεταξύ σεληνίου και TSH, αλλά δεν μπορεί να εξηγήσει μόνο αυτή τη σχέση πλήρως της σχέση αυτή, καθώς κάνοντας γραμμική παλινδρόμηση, η συσχέτιση μεταξύ σεληνίου και TSH παραμένει στατιστικά σημαντική παρουσία συγχυτικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης και της ηλικίας.[23], [39]

Βιβλιογραφία

1. Ν. Γελαδάς, Μ. Τσακόπουλος, 2001, «Φυσιολογία Του Ανθρώπου»
2. Arthur. C. Cuyton, 1990, «Φυσιολογία του Ανθρώπου»
3. Δ. Σ. Εμμανουήλ, Χ. Μ. Μουτσόπουλος, 1991, «Βασικές Αρχές Παθοφυσιολογίας»
4. Thomas E. Andreoli, M.O., M.A.C.P, 2003, «Cecil Παθοφυσιολογία»
5. Kelly, G. S., 2000, «Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. Altern. Med. Rev. 5, 306-333»
6. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR ,2002, «Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocr Rev 23: 38-89»
7. Wikipedia, the free encyclopedia «Thyroid stimulating hormone»
8. Reid, J. R. & Wheeler, S. F., 2005, «Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. Am. Fam. Physician 72, 623-630»
9. Biondi, B., Palmieri, E. A., Klain, M., Schlumberger, M., Filetti, S., & Lombardi, G., 2005, «Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. Eur. J. Endocrinol. 152, 1-9»
10. Papi, G., Uberti, E. D., Betterle, C., Carani, C., Pearce, E. N., Braverman, L. E., & Roti, E., 2007, «Subclinical hypothyroidism. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 14, 197-208»
11. Roberts, C. G. & Ladenson, P. W., 2004, «Hypothyroidism. Lancet 363, 793-803»
12. Roberts, C. G. & Ladenson, P. W., 2004, «Hypothyroidism. Lancet 363, 793-803»
13. Brabant, G., Beck-Peccoz, P., Jarzab, B., Laurberg, P., Orgiazzi, J., Szabolcs, I., Weetman, A. P., & Wiersinga, W. M., 2006, «Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? Eur. J. Endocrinol. 154, 633-637»
14. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A, 1995, «The aging thyroid., Endocr Rev 16:686–715»

15. **Weissel, M., 2006**, «*Disturbances of thyroid function in the elderly. Wien. Klin. Wochenschr. 118, 16-20*»
16. **Krotkiewski, M., 2002**, «*Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. Eur. J. Pharmacol. 440, 85-98*»
17. **Ceresini G, Rebecchi I, Morganti S, Maggio M, Solerte SB, Corcione L, Izzo S, Mecocci P, Valenti G, 2002**, «*Effects of vitamin A administration on serum thyrotropin concentrations in healthy human subjects*»
18. **Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Nesi B, Pratelli L, Savarino L, Cucinotta D, Cavalli G, 2000**, «*Blood micronutrient and thyroid hormone concentrations in the oldest-old*»
19. **Zimmermann MB, 2007**, «*Interactions of vitamin A and iodine deficiencies: effects on the pituitary-thyroid axis*»
20. **Rayman MP, Thompson AJ, Bekaert B, Catterick J, Galassini R, Hall E, Warren-Perry M, Beckett GJ, 2008**, «*Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom*»
21. **Thomson CD 2003**, «*Selenium and iodine interactions with thyroid status*»
22. **Greg Kelly, ND, 2000**, «*Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones: A Review*»
23. **Jean-Pierre Chanoine, 2003**, «*Selenium and thyroid function in infants, children and adolescents*»
24. **Olivieri O, Girelli D, Stanzial AM, Rossi L, Bassi A, Corrocher R, 1996**, «*Selenium, zinc, and thyroid hormones in healthy subjects: low T3/T4 ratio in the elderly is related to impaired selenium status*»
25. **Olivieri O, Girelli D, Azzini M, Stanzial AM, Russo C, Ferroni M, Corrocher R, 1995**, «*Low selenium status in the elderly influences thyroid hormones*»
26. **Hawkes WC, Keim NL, 2003**, «*Dietary selenium intake modulates thyroid hormone and energy metabolism in men*»
27. **Arthur JR, 1999**, «*Functional indicators of iodine and selenium status*»

28. **Robison LM, Sylvester PW, Birkenfeld P, Lang JP, Bull RJ, 1998,** «*Comparison of the effects of iodine and iodide on thyroid function in humans. J Toxicol Environ Health 55:93-106*»
29. **Vagenakis AG, Downs P, Braverman LE, Burger A, Ingbar S.H, 1973,** «*Control of thyroid hormone secretion in normal subjects receiving iodides. J Clin Invest 52:528*»
30. **Vagenakis AG, Rapoport B, Azizi F, et al, 1974,** «*Hyper-response to thyrotropin-releasing hormone accompanying small decreases in serum thyroid hormone concentration. J Clin Invest 54:913-918*»
31. **Vitale M, DiMatola T, D'Ascoli F, Salzano S, Bogazzi F, Frnzi G, Martino E, Rossi G, 200,** «*Iodide excess induces apoptosis through a p53 independent mechanism involving oxidative stress. Endocrinology 141:598-605*»
32. **Burikhanov RB, Matsuzaki S, 2000,** «*Excess iodine induces apoptosis in the thyroid of goitrogen-pretreated rats in vivo. Thyroid 10:123-9*»
33. **Teas J, Braverman LE, Kurzer MS, Pino S, Hurley TG, Hebert JR, 2007,** «*Seaweed and soy: companion foods in Asian cuisine and their effects on thyroid function in American women*»
34. **Victoria W Persky, Mary E Turyk, Ling Wang, Sally Freels, Robert Chatterton Jr, Barnes, John Erdman Jr Stephen, Daniel W Sepkovic, H Leon Bradlow, and Susan Potter, 2002,** «*Effect of soy protein on endogenous hormones in postmenopausal women*»
35. **Hermann D, Heinz A, Mann K., 2002,** «*Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in alcoholism*»
36. **Jose-Manuel Ferná'ndez-Real, Abel Lo'pez-Bermejo, Antoni Castro, Roser Casamitjana, and Wifredo Ricart, 2006,** «*Thyroid Function Is Intrinsically Linked to Insulin Sensitivity and Endothelium-Dependent Vasodilation in Healthy Euthyroid Subjects*»
37. **Gómez JM, Maravall FJ, Gómez N, Gumà A, Casamitjana R, Soler J., 2002,** «*Pituitary-thyroid axis, thyroid volume and leptin in healthy adults*»
38. **Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR., 2007,** «*Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002)*»

39. **J. Kořhrle, 2000**, «*The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action*»