

ВЛИЯНИЕ НА НЕДОСТИГА НА ЖЕЛЯЗО ВЪРХУ ФУНКЦИЯТА НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА

В. Атанасова

*Катедра по хигиена и екомедицина, Факултет по обществено здраве, Медицински университет, Пловдив, 4002 бул. "В.Априлов" 15А, България
e-mail: victoria321@abv.bg*

ABSTRACT

Iron deficiency, with or without concomitant anemia, might have adverse effects on the thyroid gland metabolism. Iron deficiency anemia is a factor that influences on the pathogenesis of iodine deficiency disorders, because it is widely spread among vulnerable population groups. Eating habits research reports have shown that definite foods affect the iron status of pregnant women. The thyroid gland metabolism could be impaired by both, iron deficiency and reduced oxygen supply. Severe iron deficiency might reduce thyroid peroxidase activity and might impede thyroid hormones synthesis. Iron deficiency statement is often linked with goiter development. Nevertheless, the causal relationship between iron and iodine deficiencies is still unclear and needs further investigations. Preventing those micronutrient deficiencies among high-risk groups of population must be at the highest priority.

Ключови думи: железен дефицит, анемия, йоден дефицит, тироидпероксидаза

Освен йода и други микроелементи са от съществено значение за нормалния метаболизъм на щитовидната жлеза, например желязо, селен, витамин А и цинк. Ефектите на железния и селеновия статус върху йодния и тироидния метаболизъм имат някои общи черти (1).

Недостигът на желязо и йод са основен здравен проблем в Африка, където много деца са изложени на висок риск както от гуша, така и от желязодефицитна анемия (ЖДА). В райони на Западна и Северна Африка, 23-26% от децата в училищна възраст страдат от гуша и ЖДА. Недостигът на желязо с или без анемия може да има неблагоприятни ефекти върху метаболизма на щитовидната жлеза. ЖДА е фактор, който влияе върху патогенезата на йоддефицитните заболявания (ЙДЗ) поради високото си разпространение сред уязвимите групи от населението (2).

Недостигът на желязо се свързва с висока честота на гуша при ирански ученици. Изводите от това проучване показват, че гушата е по-разпространена при деца с по-нисък серумен феритин (SF), в сравнение с тези с нормални серумни концентрации на феритин. При възрастни, недостигът на желязо се придружава от намаляване на серумните Т4 и Т3 и повишаване на TSH концентрации в сравнение със здравите контроли (3).

Лошото усвояване на желязо при хипотиреоидизъм може поне отчасти да се дължи на ахлорхидрия, недостиг на солна киселина в стомашния сок (4). Намалената еритроцитна маса в хипотиреоидно състояние може да бъде адаптивен процес, в резултат на намалената необходимост от доставката на кислород към периферните тъкани, като една от последиците е намаляване концентрацията на серумния еритропоетин (4).

Проучване сред бременни жени в Южна България през 2013 г. показва, че 31% от тях са с железен дефицит, който кореспондира с недостатъчния прием на храни, богати на желязо (5). В друго проучване при бременни жени в България се установява, че 30% от тях са с $Hb < 110 \text{g/L}$, 69% са с $SF < 15 \mu\text{g/L}$, 18.5% са с $\text{Body iron} < 0 \text{mg/kg}$. Установява се, че има значима положителна корелация между Т4 и Hb ($R=0.217$, $p < 0.0339$) и отрицателна между Т4 и sTfR (серуман трансферинов рецептор) ($R=-0.236$, $p < 0.0189$). Резултатите показват, че степента на хормоналния недостиг може да повлияе на железния статус на бременните жени (6,7).

Двойно-сляпо клинично изпитване, извършено в регион в южната част на Иран върху девойки с железен дефицит доказва, че добавките от желязо подобряват някои от показателите на щитовидната жлеза. Не са били открити значителни промени в свободния Т3

(FT3) и TSH концентрация, но концентрацията на FT4 е показала значителна разлика между началото и края на проучването (8).

Данните от малкото налични напречно-срезови проучвания, които изследват корелация между ЙДЗ и ЖДА са несигурни. Недостигът на желязо е свързан с висока честота на гуша при ирански ученици. Национален скрининг при 2917 деца в Иран отчита високо значима разлика в степента на гуша, оценена чрез палпация между деца с ниски и нормални нива на SF (9). Гушата е 3.8 пъти по-разпространена при деца в училищна възраст с нисък SF, отколкото при деца с нормални концентрации на SF. Повишаването на серумните нива на T3 се наблюдава при деца с по-нисък SF, докато серумния T4 и TSH не се различават значително между тези с нисък и нормален феритин (9).

Изследване в Турция показва, че няма значима корелация между желязото и нивата на тироидните хормони при юноши (10). При друго изследване с ирански ученици се установява, че няма значима разлика между степента на гуша и дефицита на желязо. Доказва се, че липсва значима корелация между серумните нива на желязо, феритин или трансфериново насищане с показателите на щитовидната жлеза като T4, йод в урината и степента на гуша. Авторите предлагат да бъдат изследвани други фактори, които биха могли да обяснят широкото разпространение на гуша (11).

През 2007 г. Zimmermann извършва проучване в йоддефицитни области на Швейцария върху бременни жени от втори и трети триместър и прави извод, че железния статус на майката е определящ за по-високото ниво на TSH и/или по-ниското ниво на тоталния T4 (TT4) по време на бременност (12).

Друго проучване на ирански ученици в ендемичен район открива, че по-голямата част от участниците са имали I степен тиреомегалия. Въпреки ендемичния статут на гуша в южната част на Иран, съдържанието на йод в урината показало нормален прием на йод. Пациентите с железен дефицит са имали значително по-високо ниво на TSH и по-ниски концентрации на свободен T4, отколкото тези с нормално ниво на SF ($p < 0.001$). Авторите заключават, че железните добавки може да подобрят метаболизма на щитовидната жлеза при деца, но все пак трябва да се изследва ролята на други струмигени в тази област (13).

Противоречивите данни за връзката между ЙДЗ и ЖДА вероятно се дължат на факта, че проблемите на общественото здраве в развиващите се страни са многобройни. Някои хранителни дефицити, струмигени, както и анемията могат да се намесят в метаболизма на йода и желязото и да замъглят реалните взаимодействия между тези два микроелемента (14,15,16,17).

Изследване на хранителните навици на бременни жени в България през 2015 г. показва, че приема на определени храни влияе върху железния им статус. Честата употреба на кафе води до ниско ниво на показателя за нивото на желязото Body iron ($p < 0.0001$). Приемът на мляко повече от 3 пъти седмично се свързва с по-нисък SF ($p = 0.026$) и по-нисък Body iron ($p = 0.042$). Храненето с риба повече от 3 пъти седмично води до по-нисък sTfR ($p = 0.008$), по-висок SF ($p = 0.05$) и по-нисък Body iron ($p = 0.018$) (18).

Метаболизмът на щитовидната жлеза също може да бъде нарушен вследствие недостига на желязо и понижения пренос на кислород, подобно на увреждането на щитовидната жлеза след хипоксия при животни (19). Връзката между анемия и хипотиреоидизъм може да бъде физиологична до известна степен, тъй като хипотиреоидизъм води до намаляване нуждата от доставка на кислород към периферните тъкани (4). От друга страна, широко признат ефект на хормоните на щитовидната жлеза е влиянието им върху енергийния метаболизъм (20).

Допълнителен механизъм, който може да предизвика увеличение на обема на щитовидната жлеза при пациенти с ЖДА е взаимодействието на азотния оксид (NO) с Hb. NO е мощен вазодилататор, който се произвежда в ендотелните клетки и действа изключително в мястото на синтез (21). McMahon и др. (2002) показват, че свързването на NO

към хема и тиоловите групи на Hb варира като функция на HbO₂ насищане, което предполага участие на Hb в системния транспорт и доставка на NO в тъканите. Освен това, вазодилаторната дейност е обратно пропорционална на HbO₂ насищане (22). Теоретично, тази обратна връзка може да доведе до вазодилатация и увеличен обем на щитовидната жлеза в резултат на йодна профилактика при ЖДА. Според Lane, Gross (2002) NO може да бъде блокиран от хемовото желязо на хемоглобина, както и че животинската и човешката кръв съдържат ниски микромолярни концентрации на NO-Hb (21). Циркулиращият NO се свързва с Hb чрез неговите тиолови групи в SNO. С преносители SNOs се извежда в плазмата, което става в пряка зависимост към локалния приток на кръв. Еритроцитите поддържат определен O₂ градиент в тъканите, за контрол на биологична активност на NO в плазмата като улавят или доставят NO като функция на HbO₂ насищане (23).

Друг потенциален механизъм за намаляване на концентрацията на хормоните на щитовидната жлеза при ЖДА е нарушение в активността на тиреоидпероксидазата (ТРО). Тежкият недостиг на желязо може да намали тиреоидпероксидазната дейност и да попречи на синтеза на хормоните на щитовидната жлеза (24).

ТРО е гликозилиран, хем-свързан ензим, който се намира на апикалната мембрана на тиреоцита (25). Той играе ключова роля в синтеза на хормоните на щитовидната жлеза, тъй като катализира първите две стъпки – йодинирането на тиреоглобулина и свързването на йодтирозилите остатъци (24). Синтезът на хормоните на щитовидната жлеза се извършва на апикалната мембрана на тиреоцита, докато ТРО е локализиран в ендоплазмения ретикулум и в перинуклеарната мембрана (26). Само около 30% от синтезираната ТРО е в състояние правилно да се нагъне (folding) и да достигне апикалната повърхност на клетката (27). Според по-ранни проучвания, някои молекули на ТРО при човека, които се намират на повърхността на тиреоцита са неактивни, защото им липсва хем (28). Fayadat et al. (1999) показват, че H₂O₂ има допълнителна роля на апикалната мембрана на тиреоцита. В присъствието на H₂O₂, хемът автокаталитично се променя и след това ковалентно се свързва с ТРО. Като се има предвид решаващата роля на хема в дейността на ТРО, ЖДА може да намали активността на този ензим и по този начин да се намеси в йодния и тиреоидния метаболизъм (29).

Заключение

Недостигът на желязо в организма често се свързва с наличието на гуша. Независимо от това, проблемът за причинно-следствената връзка между желязния и йодния дефицит изисква по-нататъшно изясняване. Предотвратяването на тези микроелементни дефицити в рисковите популации трябва да бъде с най-висок приоритет.

Литература

1. Zimmermann MB, Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid*. 2002; 12: 867-878
2. Zimmermann M, Adou P, Torresani T et al. Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency anemia in Côte d'Ivoire. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 88-93
3. Beard JL, Borel MJ, Derr J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia. *Amer J Clin Nutr*. 1990; 52: 813-819
4. Marqusee E, Mandel SJ. The blood in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *The thyroid. A fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott. 2000; pp. 800-802
5. Bivolarska A.V., P.D. Gatseva, S.H. Kalev, B.Y. Tchervenkov. Evaluation of the nutritional behavior of pregnant women and the risk for iron deficiency. International Scientific-Practical Conference "Food, Technologies & Health", 2013. Proceedings Book.

6. Bivolarska A., P. Gatseva and A. Maneva. Association Between Thyroid and Iron Status of Pregnant Women in Southern Bulgaria. *Journal of Endocrinology and Diabetes Mellitus*, 2013, 1, 15-21.
7. Биволарска А. Йоден и желязен дефицит при рисковни групи от населението в някои райони на Южна България и влияние на фактори на околната среда върху разпространението им. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР”. МУ-Пловдив, 2014.
8. Eftekhari MH, Eshraghian MR, Mozaffari-Khosravi H et al. Effect of iron repletion and correction of iron deficiency on thyroid function in iron-deficient Iranian adolescent girls. *Pak J Biol Sci*. 2007; 10(2): 255-60
9. Azizi F, Mirmiran P, Sheikholeslam R et al. The relation between serum ferritin and goiter, urinary iodine and thyroid hormone concentration. *Int J Vitam Nutr Res*. 2002; 72: 296-299
10. Yavuz O, Yavuz T, Kahraman C et al. The relationship between iron status and thyroid hormones in adolescents living in an iodine deficient area. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17(10): 1443-9
11. Siavash Dastjerdi M, Hashemipour M, Rezvanian H et al. Iron deficiency in goitrous schoolchildren of Semirom, Iran. *Horm Res*. 2006; 66(1): 45-50. Epub 2006 May 19
12. Zimmermann M, Burgi H, Hurrell R. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (9): 3436-3440
13. Dabbaghmanesh MH, Sadegholvaad A, Ejtehadi F et al. The role of iron deficiency in persistent goiter. *Arch Iran Med*. 2008; 11(2): 157-61
14. Bivolarska A., P. Gatseva, M. Argirova – Study on urinary iodine and thiocyanate concentration in Bulgarian schoolchildren. Second Bulgarian – Greek conferece “Public Health and Health Care in Greece and Bulgaria: The Challenge of the Cross – border Collaboration”. Plovdiv, 8-10. Oktober 2010. 759-766.
15. Bivolarska A., P.Gatseva, M. Argirova – Studi on urinary iodine and thiocyanate concentration in university students smokers and non-smokers. *Science & Technologies-Stara Zagora*, volume I, number 1, 2011: Medicine, 84-89.
16. Bivolarska Anelia, Penka Gatseva. Thyroid status in pregnant women and association with nitrates as an environmental factor stimulating the manifestation of iodine deficiency. *Trace Elements and Electrolytes*. Vol. 32, 2015, 2: 60-64. DOI 10.5414/TEX01365
17. Bivolarska A, P.Gatseva, M.Argirova. Study on urinary iodine and thiocyanate concentrations in Bulgarian schoolchildren and students. In: *Iodine-characteristics, sources and health implications*, eds. A.H.Martinez, E.J.Perez, Nova Science Inc, NY., 2012, pp.109-119, ISBN 978-1-61942-708-2
18. Bivolarska Anelia V., Penka D. Gatseva, Ana I. Maneva. The Role of Eating Habits on the Iron Status of Pregnant Women. *The Journal of the American College of Nutrition*. Vol. 0, No. 0, 1–7 (2015). DOI:10.1080/07315724.2015.1014946
19. Galton VA. Some effects of altitude on thyroid function. *Endocrinology*. 1972; 91: 1393-1403
20. Lanni A, Moreno M, Lombardi A et al. Control of energy metabolism by iodothyronines. *J Endocrinol Invest*. 2001; 24: 897-913
21. Lane P, Gross S. Hemoglobin as a chariot for NO bioactivity. *Nat Med*. 2002; 8: 657-658
22. McMahon TJ, Moon RE, Lusching BP et al. Nitric oxide in the human respiratory cycle. *Nat Med*. 2002; 8: 711-717
23. Doctor Allan, Phil Spinella. Effect of Processing and Storage on Red Blood Cell Function In Vivo. *Seminars in Perinatology*. 2012; 36 (4): 248-259
24. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M et al. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr*. 2002; 132(7): 1951-5

25. Taurog AM. Hormone synthesis: thyroid iodine metabolism. In: LE Braverman LE, Utiger RD (eds). *The thyroid. A fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott. 2000; pp. 61-85
26. Penel C, Gruffat D, Alquier C. Thyrotropin chronically regulates the pool of thyroperoxidase and its intracellular distribution: a quantitative confocal microscopic study. *J Cell Physiol*. 1998; 174: 160-169
27. Fayadat L, Niccoli-Sire P, Lanet J et al. Human thyroperoxidase is largely retained and rapidly degraded in the endoplasmic reticulum. Its N-glycans are required for folding and intracellular trafficking. *Endocrinology*. 1998; 139: 4277-4285
28. Guo J, McLachlan SM, Hutchison S et al. The greater glycan content of recombinant human thyroid peroxidase of mammalian than of insect cell origin facilitates purification to homogeneity of enzymatically protein remaining soluble at high concentration. *Endocrinology*. 1998; 139: 999-1005
29. Fayadat L, Niccoli-Sire P, Lanet J et al. Role of heme in intracellular trafficking of thyroperoxidase and involvement of H₂O₂ generated at the apical surface of thyroid cells in autocatalytic covalent heme binding. *J Biol Chem*. 1999; 274: 10533-10538