

# Prikaz povezanosti hormonalnog sustava žena i prehrane primjenom konceptualnih modela

---

Juričević, Josipa

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:088916>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

**Josipa Juričević**  
0119047007

**PRIKAZ POVEZANOSTI HORMONALNOG SUSTAVA  
ŽENA I PREHRANE PRIMJENOM KONCEPTUALNIH  
MODELA**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet: Modeliranje i optimiranje u nutricionizmu**

**Mentor: prof.dr.sc. Jasenka Gajdoš Kljusurić**

**Zagreb, godina 2023.**

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

Zavod za procesno inženjerstvo  
Laboratorij za mjerenje, regulaciju i automatizaciju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Nutricionizam

**Prikaz povezanosti hormonalnog sustava žena i prehrane primjenom konceptualnih modela**  
**Josipa Juričević, 0119047007**

## Sažetak:

Hormoni, molekule proizvedene iz endokrinih žlijezda, imaju ulogu u različitim fiziološkim procesima u ženskom tijelu. Uključeni su u rast i razvoj, metabolizam, regulaciju unosa hrane, ravnotežu elektrolita i reprodukciju. Cilj ovog rada je primjenom načela konceptualnog modeliranja pružiti pregled složenih hormonalnih sustava u ženskom organizmu te prikazati utjecaj prehrane na iste. Hrana i njene komponente utječu na razinu i funkcije hormona u organizmu. Određeni prehrambeni obrasci ponašanja mogu potaknuti procese koji će uzrokovati različita stanja koja negativno utječu na zdravlje. Osim toga, prehrana može poslužiti i kao alat optimiranja hormonalnog balansa u svrhu liječenja ili smanjivanja simptoma određenih poremećaja. Kompleksnost utjecaja hormona na zdravlje i kvalitetu života ženske populacije pobliže se može proučiti pomoću konceptualnih modela. Korištenjem boja, oblika i strelica, konceptualni modeli pomažu u lakšem shvaćanju promatranih sustava jer ističu važne informacije, olakšava se, vrlo često se i pojednostavljuje povezivanje promatranih čimbenika u sustavu te se naglašavaju razlike u razinama hormona kroz promatrani životni vijek žene.

**Ključne riječi:** hormoni, prehrana, estrogen, konceptualni model

**Rad sadrži:** 34 stranice, 5 slika, 1 tablica, 42 literaturna navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** prof. dr. sc. Jasenka Gajdoš Kljusurić

**Datum obrane:** 5.srpnja 2023.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb  
Faculty of Food Technology and Biotechnology  
University undergraduate study Nutrition

Department of Process Engineering  
Laboratory for Measurement, Control and Automatisation

Scientific area: Biotechnical Sciences  
Scientific field: Nutrition

**The connection between the hormonal system of women and nutrition shown by conceptual models**

**Josipa Juričević, 0119047007**

**Abstract:** Hormones, molecules produced by endocrine glands, play a role in various physiological processes in the female body. They are involved in growth and development, metabolism, regulation of food intake, electrolyte balance and reproduction. The aim of this paper is to provide an overview of the complex hormonal systems in the female organism by applying the principles of conceptual modeling and to show the influence of nutrition on them. Food and its components affect the level and functions of hormones in the body. Certain dietary patterns of behaviour can trigger processes that will cause various conditions which can have a negative impact on health. Nutrition can also serve as a tool for optimizing hormonal balance for the purpose of treating or reducing symptoms of certain disorders. The complexity of the influence of hormones on health and quality of life of the female population is explained more in detail by using conceptual models. With the use of colours and shapes, conceptual models can make observed systems easier to understand because they highlight important information, facilitate (very often simplify) the connection of the observed factors in the system, and emphasize the differences in the hormone levels throughout the observed life span of women.

**Keywords:** hormones, diet, estrogen, conceptual model

**Thesis contains:** 34 pages, 5 figures, 1 table, 42 references

**Original in:** Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** Jasenka Gajdoš Kljusurić, PhD , Full Professor

**Thesis defended:** July 5<sup>th</sup> 2023

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI DIO.....	2
2.1. KONCEPTUALNO MODELIRANJE .....	2
2.2. FUNKCIJA HORMONA I NJIHOVA VAŽNOST U PREHRANI .....	2
2.3. SPOLNI HORMONI .....	7
2.3.1. ESTROGENI I DISTRIBUCIJA MASTI .....	8
2.3.2. INTERAKCIJA ESTROGENA I SEROTONINA.....	9
2.3.3. ODNOS MELATONINA I SPOLNIH HORMONA.....	11
2.4. UTJECAJ INZULINA NA METABOLIČKE PROCESSE U ŽENSKOM TIJELU .....	11
2.4.1. INZULIN I TRUDNOĆA .....	13
2.5. REGULACIJA UNOSA HRANE.....	14
2.5.1. ULOGA SPOLNIH HORMONA U REGULACIJI UNOSA HRANE.....	15
2.5.2. ULOGA GRELINA U REGULACIJI UNOSA HRANE .....	18
2.5.3. ULOGA LEPTINA U REGULACIJI UNOSA HRANE .....	19
2.5.4. ULOGA SEROTONINA U REGULACIJI UNOSA HRANE .....	21
2.6. PREHRANA I HORMONI.....	21
2.6.1. MEDITERANSKA PREHRANA .....	23
2.6.2. UTJECAJ PREHRAMBENIH FITOESTROGENA NA SPOLNE HORMONE .....	24
2.6.3. UTJECAJ PREHRANE BOGATE MASTIMA NA HORMONALNE SUSTAVE.....	25
2.6.4. UTJECAJ VISOKOPROTEINSKE DIJETE NA HORMONSKE SUSTAVE .....	26

2.7. PRIMJENJIVOST KONCEPTUALNIH MODELA U PROMATRANOJ TEMATICI ..	27
3. ZAKLJUČCI.....	27
4. POPIS LITERATURE.....	30

## 1. UVOD

Endokrine žlijezde proizvode hormone, molekule koje reguliraju različite funkcije u organizmu. Hormoni su uključeni u razne procese koji se događaju u tijelu, a tako određeni hormoni imaju više bitnih uloga.

Ženski spolni hormoni, osim uloge u reproduktivnom sustavu, utječu na metabolizam ugljikohidrata i lipida, ali i na distribuciju masti u ženskom tijelu. Nadalje, imaju bitnu ulogu u kontroli unosa hrane te obrascima prehranbenog ponašanja. Inzulin je hormon koji utječe na mnoge fiziološke procese, a ima važnu ulogu u ravnoteži glukoze, rastu stanica i metabolizmu. Sustav regulacije unosa hrane kompleksna je mreža koja se sastoji od odgovora, ali i međusobnih interakcija različitih hormona. Ovaj sustav uključuje hormone poput leptina, grelina, spolnih hormona, gastrointestinalnih hormona i inzulina. Hormoni utječu i jedni na druge te poremećaji u njihovoj interakciji mogu dovesti do različitih fizioloških stanja.

Prehrana također ima svoj utjecaj u hormonalnom balansu. Unos određene vrste hrane ili njenih komponenti može utjecati na razinu hormona u organizmu, direktno ili indirektno. Također i manjak određenih nutrijenata može imati utjecaj na funkcionalnost hormona. Zbog potencijalnih pozitivnih učinaka na zdravlje, određeni obrasci prehrane ili suplementacija nekim mikronutrijentima, promatraju se kao strategija za liječenje i ublažavanje simptoma hormonalnih poremećaja kod žena.

Modelima se koriste u opisivanju određenih sustava, s ciljem boljeg razumijevanja istih. Tako konceptualni modeli koriste oblike i boje kojima se dodatno nastoji istaknuti ono što je važnije u promatranom skupu informacija. Stoga je cilj ovog rada, primjenom načela konceptualnih modela, korištenjem boja i/ili različitih oblika, izdvojiti najbitnije informacije i time olakšati razumijevanje utjecaja hormona na opću kvalitetu života te uloge prehrane u njihovoj ravnoteži.

## **2. TEORIJSKI DIO**

### **2.1. KONCEPTUALNO MODELIRANJE**

Konceptualno modeliranje korištenjem boja i oblika doprinosi boljem razumijevanju promatranog sustava. Na primjer, korištenjem boje može se bolje povezati organ sa slike i njegova funkcija navedena u tablici. Nadalje, oblici, boje i strelice mogu se koristiti za prikaze složenih sustava, kao što je sustav za regulaciju unosa hrane, te tako pomoći u njihovom shvaćanju. Interakcije između određenih hormona, također se mogu predočiti korištenjem oblika, strelica i boja. Osim toga, boje su korisne i za grafove koji prikazuju više parametara, gdje se svaki može obojati drugom bojom. Dakle, konceptualno modeliranje je koristan alat za bolje razumijevanje opisane teorijske podloge.

### **2.2. FUNKCIJA HORMONA I NJIHOVA VAŽNOST U PREHRANI**

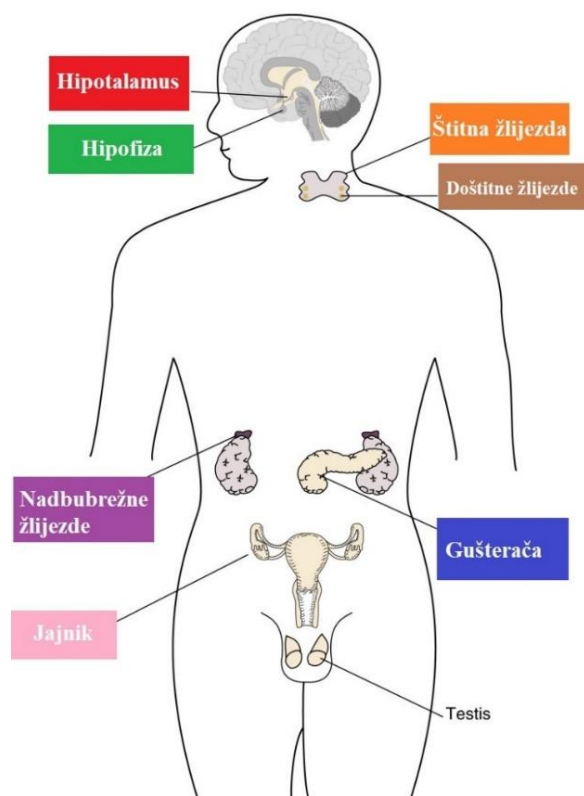
Hormoni reguliraju razne funkcije u tijelu, uključujući rast i razvoj, metabolizam, ravnotežu elektrolita i reprodukciju. To su molekule koje proizvode endokrine žlijezde, kao što su hipotalamus, hipofiza, nadbubrežne žlijezde, spolne žlijezde, štitnjača, doštitne žlijezde i gušterača. Produkti ovih žlijezda se, u odgovoru na stimulans, otpuštaju u krvotok te tako dolaze do ciljnih stanica. Interakcija između hormona i njegova receptora aktivira kaskadu biokemijskih reakcija, koja modificira funkciju ili aktivnost ciljne stanice (Hiller- Sturmhöfel i Bartke, 1998).

Kako bi se održala ravnoteža u tijelu, proizvodnja i lučenje hormona strogo je regulirana. Većina tjelesnih funkcija kontrolirana je pomoću više hormona, koji reguliraju jedni druge. Na primjer, hipotalamus luči određeni oslobađajući hormon, koji se preko krvi transportira do hipofize. Tamo oslobađajući hormon potiče proizvodnju i sekreciju hipofiznih hormona, koji se krvlju transportiraju do ciljnih žlijezda. U tim žlijezdama, oslobađa se hormon koji utječe na organe koji su ciljani ovom hormonskom kaskadom. Povratna informacija ciljnih žlijezda hipotalamusu i hipofizi osigurava da će aktivnost hormonskog sustava ostati u granicama normale (Hiller- Sturmhöfel i Bartke, 1998).

Slika 1 je povezana s tablicom 1 te govori o tome gdje su smještene pojedine žlijezde te koja je funkcija njihovih hormona (boja u slici 1 označava endokrini organ koji je istom bojom označen u tablici 1 i pojašnjen). Vidi se kako mnogi od njih sudjeluju u metabolizmu makronutrijenata i ponekih mikronutrijenata te regulaciji unosa hrane. Tako se dobiva uvid u



važnost hormonalnog sustava u raznim aspektima života, pa tako i u prehrani.



**Slika 1.** Lokacija endokrinih organa u tijelu (prema Hiller- Sturmhöfel i Bartke, 1998)

**Tablica 1.** Hormoni endokrinih žlijezda i njihove funkcije (prema Hiller- Sturmhöfel i Bartke, 1998)

Žlijezda	Hormoni	Funkcije
Hipotalamus	CRH, GnRH, TRH, GHRH, somatostatin, dopamin	Utječu na oslobađanje hormona iz hipofize
Hipofiza (prednji režanj)	ACTH, LH, FSH, TSH	Stimulacija hormona drugih žlijezda
	Hormon rasta	Rast i razvoj tijela
	Prolaktin	Proizvodnja mlijeka
Hipofiza (stražnji režanj)	Vazopresin	Regulacija razine vode i elektrolita
	Oksitocin	Kontrakcija maternice
Nadbubrežne žlijezde	Kortizol	Regulacija metabolizma makronutrijenata; štiti od stresa
	Aldosteron	Regulacija vode i elektrolita

**Tablica 1.** Hormoni endokrinih žlijezda i njihove funkcije (*prema* Hiller- Sturmhöfel i Bartke, 1998)-*nastavak*

Jajnici	Estrogen	Razvoj ženskih reproduktivnih organa
	Progesteron	Priprema za trudnoću
Štitna žlijezda	Tiroksin, trijodtironin	Regulacija metaboličkih procesa
	Kalcitonin	Regulacija metabolizma kalcija (smanjenje razine kalcije u krvi)
Doštitne žlijezde	Paratiroidni hormon	Regulacija metabolizma kalcija (povećanje razine kalcija u krvi)
Gušterača	Inzulin	Regulacija metabolizma ugljikohidrata: Snižava razine šećera u krvi
	Glukagon	Povećava razine šećera u krvi

CRH-kortikotropin-oslobađajući hormon, GnRH-gonadotropin-oslobađajući hormon, TRH-tirotropin-oslobađajući hormon, GHRH-hormon rasta-oslobađajući hormon, ACTH-adrenokortikotropni hormoni, LH- luteinizirajući hormon, FSH- folikostimulirajući hormon, TSH-tirotropin

Hipotalamus je mala regija smještena u mozgu koja kontrolira jedenje i pijenje, spolne funkcije i ponašanja, krvni tlak i otkucaje srca, održavanje temperature, spavanje-buđenje ciklus te emocionalna stanja. Hormoni koje on ispušta igraju važnu ulogu u regulaciji ovih funkcija. Kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH) dio je hormonskog sustava koji regulira metabolizam ugljikohidrata, proteina i masti. Osim toga, sudjeluje i u održavanju ravnoteže natrija i vode u tijelu. Gonadotropin-oslobađajući hormon (GnRH) kontrolira spolne i reproduktivne funkcije, uključujući trudnoću i laktaciju. Naime, GnRH potiče lučenje luteinizirajućeg (LH) i folikostimulirajućeg hormona (FSH), koji potiču stvaranje estrogena. Nadalje, tirotropin-oslobađajući hormon dio je hormonskog sustava koji regulira metaboličke procese u svim stanicama te pridonosi hormonskoj regulaciji laktacije. Dopamin, neurotransmiter koji ima neke hormonalne efekte, suprimira laktaciju dok se dijete ne rodi. Hormon rasta-oslobađajući hormon potiče rast organizma, dok somatostatin ima njemu

suprotan učinak (Hiller- Sturmhöfel i Bartke, 1998).

Hipofiza je smještena u mozgu direktno ispod hipotalamusa. Sastoji se od dva dijela, prednjeg i zadnjeg. Iz prednjeg dijela izlučuje se adrenokortikotropni hormon (ACTH), koji stimulira proizvodnju kortizola te muških i ženskih spolnih hormona, u manjim količinama. Tirotropin (TSH) stimulira štitnjaču da proizvodi i otpušta svoje hormone. LH i FSH reguliraju proizvodnju spolnih hormona. Dakle, ovi hormoni djeluju na druge žlijezde, dok hormon rasta (GH) i prolaktin djeluju izravno na ciljne organe. GH, osim što ima bitnu ulogu u rastu i razvoju organizma, utječe i na metabolizam ugljikohidrata, proteina i masti. GH povećava razine glukoze u krvi tako što smanjuje njen ulazak u stanice mišića i adipozno tkivo te potiče njenu proizvodnju iz prekursora u jetri, odnosno glukoneogenezu. Osim toga, GH povećava preuzimanje aminokiselina iz krvi u stanice, kao i njihovu ugradnju u proteine te stimulira razgradnju lipida u masnom tkivu. Nadalje, GH može stimulirati proizvodnju inzulinu sličnog čimbenika rasta-1 (IGF-1) u jetri i bubrezima. IGF-1 se transportira putem krvi do ciljnog organa, gdje se veže za specifične stanične receptore. Ova interakcija može dovesti do povećane proizvodnje DNA i diobe stanica, temelja procesa rasta. Prolaktin ima središnju ulogu u razvoju ženske dojke i započinjanju i održavanju laktacije nakon poroda. Zadnji režanj hipofize ne proizvodi vlastite, već skladišti dva hormona, vazopresin i oksitocin, koji su proizvedeni pomoću neurona u hipotalamusu. Vazopresin ima bitnu ulogu u održavanju ravnoteže vode i elektrolita. Njegovo otpuštanje potiče reapsorpciju vode iz urina u bubrezima, što smanjuje volumen urina i čuva vodu u tijelu. Visok krvni tlak ili povišeni krvni volumen rezultiraju inhibicijom otpuštanja vazopresina. Posljedično, više vode se izlučuje urinom pa se tako krvni tlak i volumen smanjuju. Krvni tlak se uvelike može regulirati prehranom i načinom života. Na primjer, praćenje mediteranske prehrane pokazuje zaštitni efekt protiv hipertenzije (Tosti i sur., 2018). Suprotno tomu, nikotin povećava otpuštanje vazopresina, rezultirajući smanjenom proizvodnjom urina i retencijom vode. Takav efekt imaju i morfij, snažna bol, strah, mučnina i anestezija. Oksitocin je hormon koji stimulira kontrakcije maternice prilikom poroda (Hiller- Sturmhöfel i Bartke, 1998).

Nadbubrežne žlijezde male su strukture smještene na vrhu bubrega. Proizvode razne hormone, primarno kortikosteroide, poput glukokortikoida i mineralokortikoida. Također, izvor su malih količina spolnih hormona, no te količine su neznčajne u usporedbi s onima proizvedenim u spolnim žlijezdama. Glavni glukokortikoid kod ljudi je kortizol, koji regulira metabolizam ugljikohidrata, proteina i masti. Djeluje na metabolizam glukoze slično kao i GH, povećavajući njenu razinu u krvi. Nadalje, u raznim tkivima potiče razgradnju lipida i proteina u produkte

koji se mogu koristiti za glukoneogenezu. Osim metaboličke aktivnosti, kortizol ima važnu ulogu u odgovoru organizma na stres. Primarni ljudski mineralokortikoid je aldosteron, koji sudjeluje u regulaciji ravnoteže vode i elektrolita. Njegove funkcije su očuvanje natrija i lučenje kalija iz tijela. Na primjer, aldosteron potiče reapsorpciju natrija u bubregu, tako smanjujući lučenje vode i povećavajući volumen krvi. Slično tomu, smanjuje omjer koncentracija natrij/kalij u znoju i slini, sprječavajući gubitak natrija ovim putevima. Otpuštanje ovog hormona uvjetovano je sustavom koji kontrolira funkciju bubrega. Dodatno, na razine aldosterona utječu i razine natrija i kalija u krvi. Natrij i kalij su mikronutrijenti kojima se čovjek opskrbljuje pomoću prehrane (Hiller- Sturmhöfel i Bartke, 1998).

Osim uloge u reproduktivnom sustavu, ženski spolni hormoni imaju još bitnih uloga u tijelu. Na primjer, utječu na metabolizam ugljikohidrata i lipida. Estrogen koordinira normalni razvoj i funkciju ženskih genitalija i dojki te određuje kako će se masno tkivo distribuirati u tijelu. Kod odraslih žena, primarna mu je funkcija regulacija menstrualnog ciklusa. Progesteron priprema tijelo za potencijalnu trudnoću. Testosteron se, kod žena, luči u nadbubrežnim žlijezdama i u jajnicima, u malim količinama. Molekularna struktura ovih hormona slična je kolesterolu (Hiller- Sturmhöfel i Bartke, 1998).

Štitna žlijezda nalazi se ispred dušnika i ispod grkljana. Proizvodi dva hormona, tiroksin ( $T_4$ ) i trijodotironin ( $T_3$ ), jodirane derivate aminokiseline tirozina. Većina proizvedenog  $T_4$  se pretvara u  $T_3$  u jetri i bubrezima, budući da je potonji puno aktivniji hormon. Generalno, oni povećavaju metabolizam u skoro svim tkivima u tijelu. Sudjeluju u metaboličkim procesima koji uključuju ugljikohidrate, proteine i lipide. Nadalje, određene stanice u štitnjači proizvode kalcitonin, hormon koji pomaže u održavanju normalne razine kalcija u krvi. On smanjuje koncentracije kalcija u krvi tako što smanjuje oslobađanje kalcija iz kosti. Osim toga, inhibira reapsorpciju kalcija u bubrezima. Suprotno tome djeluje paratiroidni hormon (PTH) kojeg izlučuju doštitne žlijezde. To su četiri male žlijezde locirane iza štitnjače. Hormon kojeg izlučuju povećava razine kalcija u krvi, što pomaže u održavanju kvalitete kosti i adekvatne opskrbe kalcijem, koji je potreban za razne funkcije u tijelu. PTH izaziva reapsorpciju kalcija i ekskreciju fosfata iz urina. Također, potiče oslobađanje kalcija iz kosti, što povećava njegovu razinu u krvi. Osim toga, PTH stimulira apsorpciju kalcija iz hrane u gastrointestinalni trakt. Oslobađanje ovog hormona regulirano je razinama kalcija u krvi, gdje niske razine potiču lučenje PTH, a visoke to suprimiraju. Za mnoge funkcije PTH, potreban je i 1,25-dihidroksikolekalciferol, derivat vitamina D. Estrogeni, glukokortikoidi i GH, također su uključeni u regulaciju razine kalcije i metabolizam kosti (Hiller- Sturmhöfel i Bartke, 1998).

Gušterača se nalazi u abdominalnom dijelu tijela, iza stomaka. Proizvodi različite probavne enzime koji se luče u gastrointestinalni trakt te su esencijalni za efektivno probavljanje hrane. Njena druga funkcija je proizvodnja hormona, inzulina i glukagona, koji se otpuštaju u krvotok i imaju ključnu ulogu u regulaciji glukoze. Djelovanje inzulina suprotno je djelovanju GH, to jest on smanjuje koncentraciju glukoze u krvi te potiče stvaranje zaliha energije u obliku glikogena. Nadalje, inhibira glukoneogenezu i sprječava razgradnju uskladištenih nutrijenata. Osim toga, sudjeluje u transportu aminokiselina u stanice i sintezi proteina u stanicama mišića, tako snižavajući razine aminokiselina dostupnih za glukoneogenezu u jetri. Smanjuje razine glicerola, koji isto može poslužiti za dobivanje glukoze iz glukoneogeneze, tako što povećava sintezu masti u jetri i adipoznom tkivu. Glavne aktivnosti glukagona suprotne su onima od inzulina. Glukagon povećava koncentraciju glukoze u krvi te potiče razgradnju glikogena i glukoneogenezu u jetri, kao i razgradnju lipida i proteina (Hiller- Sturmhöfel i Bartke, 1998). Prehrana je važna kada se priča o hormonima jer energija i nutrijenti koji se dobiju iz hrane, služe kao sirovi materijal za proizvodnju hormona i "goriva" za tijelo. Na primjer, steroidni hormoni su derivati kolesterola, koji u tijelo dopijeva putem prehrane. Hormonalne promjene utječu na ljude tijekom cijelog života, a efekt je različit među pojedincima. Mehanizmi bioloških reakcija povezanih s hranom i njenim aktivnim komponentama, pripisuju se raznim staničnim, ali i hormonalnim putevima (Al-Dujaili, 2020). Na primjer, prehrambeni ugljikohidrati, povećavajući razinu inzulina, povećavaju i razinu triptofana, prekursora za serotonin. Na poslijetku, dolazi do povećanog oslobađanja serotonina, kojemu je jedna od uloga i regulacija unosa hrane. Obrok bogat ugljikohidratima, a siromašan proteinima će imati ovakav efekt (Wurtman i Wurtman, 1995). Na ovom primjeru jasno se vidi kako hormoni djeluju jedni na druge, ali i utjecaj prehrane na hormonalne sustave. Dobro uravnotežena prehrana ima velik utjecaj na hormone i zdravlje čovjeka. Nekoliko faktora povezanih uz prehranu može utjecati na neravnotežu hormona. Na primjer, alergije na hranu, pretilost, upalni procesi uzrokovani lošom prehranom i sjedećim načinom života, probavni problemi i drugi (Al-Dujaili, 2020).

### **2.3. SPOLNI HORMONI**

Spolni hormoni reguliraju seksualnu diferencijaciju i reprodukciju te imaju utjecaj na mnoge druge fiziološke sustave. Dva glavna razreda ženskih spolnih hormona, estrogeni i progesterini, nastaju u jajnicima, nadbubrežnoj žlijezdi i placenti tijekom trudnoće. Zajedno utječu na razvoj

sekundarnih ženskih spolnih organa, kontroliraju trudnoću, ovulaciju i menstrualni ciklus te utječu na brojne metaboličke procese (Vardanyan i Hrubby, 2006).

Estrogeni hormoni su estron, estriol te  $17\beta$ -estradiol, od kojih je zadnji biološki najaktivniji. Prije menopauze, upravo je on dominirajući estrogen, dok je estron važniji nakon menopauze. Estrogeni koordiniraju sistemsku regulaciju tijekom ovulacijskog ciklusa, uključujući reproduktivni trakt, dojke, mukozne membrane i druga tkiva (Vardanyan i Hrubby, 2006). Vežu se na dva podtipa receptora, alfa i beta, a estradiol ima sličan afinitet za oba (Bjune i sur., 2022). Nakon vezanja na receptor, dolazi do konformacijske promjene koja rezultira ulaskom estrogen-receptor kompleksa u jezgru, gdje se on disocira i vrati u nativno stanje (Vardanyan i Hrubby, 2006). Estrogen može proći krv-mozak barijeru, a mozak može endogeno proizvoditi estrogen iz kolesterola. Dakle, uz ulogu u ženskoj fiziologiji i reprodukciji, estrogen je ključna signalna molekula unutar mozga. Receptori za estrogen su široko raspoređeni u mozgu, a prisutni su i u neuronima i u glija stanicama (Rettberg i sur., 2014). Niska razina estrogena signalizira hipotalamusu da otpusti GnRH koji poticanjem lučenja folikulostimulirajućeg (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) potiče stvaranje estrogena. Suprotno tomu, kada su visoke razine estrogena, dolazi do negativne povratne sprege (Domínguez-López i sur., 2020). Pojam progestini uključuje progesteron i spojeve koji imaju njemu sličan učinak. Progesteron se smatra hormonom trudnoće, budući da se proizvodi tijekom cijele trudnoće te povećava nadražljivost i kontraktibilnost maternice. U isto vrijeme, sprječava sazrijevanje nove jajne stanice. Progesteron priprema endometrij za potencijalnu trudnoću te sprječava ovulaciju (Vardanyan i Hrubby, 2006).

U ženskom tijelu su prisutni i muški spolni hormoni, androgeni. Enzim aromataza povezuje muške i ženske spolne hormone tako što katalizira pretvorbu androgena u estrogene (Bjune i sur., 2022).

### 2.3.1. Estrogeni i distribucija masti

Spolni hormoni, između ostaloga, utječu i na razliku u distribuciji masti između spolova. Više koncentracije estrogena povezane su s ginoidnim tipom tijela te nakupljanjem masti na bokovima i bedrima. Većina masti u tijelu je pohranjena u potkožno ili u visceralno masno tkivo. Povećana razina visceralne masti povezana je s rizikom od raznih metaboličkih stanja, poput inzulinske rezistencije, dijabetesa tipa 2 te kardiovaskularnih bolesti. Ona čini oko 10-20% ukupnog masnog tkiva kod muškaraca te 5-10% kod žena. Gubitkom estrogena, nakon menopauze, žene često počinju nakupljati mast u visceralnom području, što im povećava rizik

od navedenih zdravstvenih komplikacija (Bjune i sur., 2022).

Estrogen pokazuje zaštitni efekt protiv pretilosti preko različitih mehanizama, kao što je regulacija unosa i potrošnje energije te njegov direktan utjecaj na masno tkivo. Naime, pokazano je da estradiol smanjuje ekspresiju gena za sintezu triacilglicerola te potiče lipolizu (D'Eon i sur., 2005). Dakle, estrogen utječe na količinu masnog tkiva, ali vrijedi i obrnuto, masno tkivo može povećati lokalnu proizvodnju estrogena u nekim tkivima. Adipozno tkivo je najvažnije mjesto za proizvodnju steroida izvan gonada, zbog prisutnosti enzima aromataza citokrom P450, koji pretvara androgene u estrogene. Radi toga, lokalno proizveden estrogen može utjecati na metabolizam neovisno o njegovim razinama u plazmi (Bjune i sur., 2022).

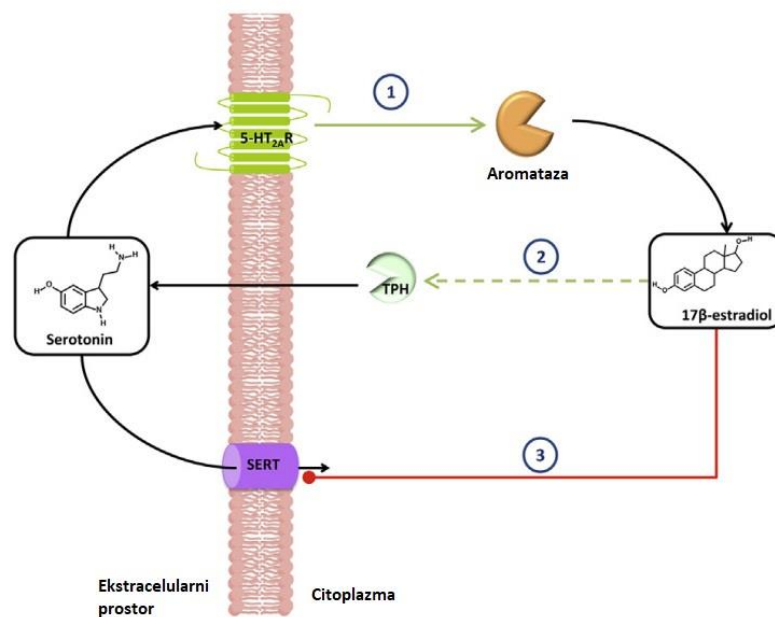
Efekt koji estrogen ima na distribuciju masnog tkiva kontroliran je estrogen receptorima. Točnije, signaliziranje između estrogena i estrogen receptora (ER) alfa je ono što daje protektivni efekt protiv pretilosti (Bjune i sur., 2022). Receptori za estrogen prisutni su u masnom tkivu, gdje ER alfa regulira adipoznu homeostazu, dok ER beta regulira distribuciju masnog tkiva. Žene prije menopauze imaju balansiran omjer ovih receptora. Nakon menopauze, dolazi do promjene u omjeru u korist ER beta, što može utjecati na dobitak na tjelesnoj masi (Rettberg i sur., 2014).

Lipedema je poremećaj u distribuciji masti koji pogađa oko 11% ženske populacije. Okarakteriziran je disproporcionalnim nakupljanjem potkožnog masnog tkiva uglavnom u donjem dijelu tijela. Smatra se kako estrogen ima ulogu u patofiziologiji ovog poremećaja, iako istraživanja o njegovoj ulozi ostaju kontroverzna. Katzer i sur. (2021) predlažu sljedeće: estrogen receptori alfa i beta imaju ulogu u deregulaciji masnog tkiva putem dva mehanizma. Prvo, adipociti u području donjeg dijela tijela kod osoba s lipedemom imaju viši omjer ER alfa/ER beta. To može rezultirati promjenama u mehanizmima ekspresije gena, povećanim ulaskom slobodnih masnih kiselina u adipocite te stvaranjem triacilglicerola putem povećane aktivnosti lipoprotein lipaze, smanjenom lipolizom, promjenama u metabolizmu glukoze te smanjenom funkcijom mitohondrija. Drugo, adipociti iz potkožnog masnog tkiva donjeg dijela tijela pojačano stvaraju steroidogene enzime. Parakrino signaliziranje koje se pojavljuje među adipocitima aktivira ER alfa. Kada se ovi mehanizmi promatraju zajedno, ishod bi bio povećanje adipogeneze i pohranjivanja masti u adipocite, povećavajući ukupnu masu adipoznog tkiva.

### 2.3.2. Interakcija estrogena i serotonina

Serotonin ili 5-hidroksitriptamin (5-HT) je povezan sa zdravstvenim stanjima, poput depresije,

migrene, sindroma iritabilnog crijeva te poremećaja u prehrani. Kako su ovo sve stanja koja se češće pojavljuju kod ženske populacije, smatra se kako interakcije estrogena i serotonina imaju ulogu u njihovim patofiziološkim mehanizmima. Na slici 2 prikazana je interakcija serotonina i estrogena u ljudskom trofoblastu. Trofoblasti su stanice koje se nalaze u ljudskoj placenti, a javljaju se kao odličan model za promatranje ove interakcije, budući da proizvode velike količine estrogena i serotonina. Serotonin stimulira 5-HT<sub>2A</sub> receptor koji povećava aktivnost aromataze da proizvodi estrogene (1). Nastali estradiol regulira sintezu enzima triptofan hidroksilaze (TPH) putem kojeg nastaje serotonin (2). S druge strane, estradiol inhibira SERT (3), 5-HT transporter odgovoran za količinu serotonina dostupnu za stimulaciju estrogena (Hudon Thibeault i sur., 2019).



**Slika 2.** Interakcije serotonina i estrogena opažene u ljudskoj placenti i literaturi (prema Hudon Thibeault i sur., 2019)

Nekoliko reproduktivnih prekretnica u ženskom životu, kao što su menstruacija, trudnoća i menopauza, povezane su s velikom promjenom u razinama estrogena. Također, vezane su i uz promjene u prevalenciji bolesti vezanih uz serotonin i intenzivnost njihovih simptoma. Tijekom trudnoće i za vrijeme kontinuiranog uzimanja kontracepcijskih tableta, razine estrogena su visoke, dok je prevalencija smanjena za većinu bolesti vezanih uz serotonin. U situacijama kada je smanjena razina estrogena, na primjer u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa, javlja se



pogoršanje vezano uz navedene bolesti. Za vrijeme nakon menopauze, kada su razine estrogena niske, ali stabilne, stanje se poboljšava (Hudon Thibeault i sur., 2019).

### 2.3.3. Odnos melatonina i spolnih hormona

Melatonin ili 5-metoksi-N-acetil triptamin mala je molekula sintetizirana iz serotonina. Definira se kao hormon epifize, ali i kao bioaktivni amin sa ciljanim stanicama blizu mjesta njegove sinteze u određenim tkivima. Opisuje ga se kao izlazni kemijski signal središnjeg cirkadijskog oscilatora, hipotalamusa. Naime, melatonin ima utjecaj na generalne cirkadijske funkcije, kao što su tjelesna temperatura, endokrini ritam i spavanje. Razine melatonina u plazmi su povišene tijekom nekoliko sati noću, kako bi se potaknulo spavanje. Receptori za melatonin su smješteni u hipotalamusu i mogu posredovati faznim promjenama ovog hormona (Olcese, 2020).

Melatonin ima ulogu i u ženskom reproduktivnom ciklusu. Tomu u prilog ide činjenica da se receptori za njega nalaze i u organima ženskog reproduktivnog trakta, poput jajnika, maternice i dojki, ali i u posteljici. Melatonin prolazi kroz posteljicu i može se vezati na receptore u tkivu fetusa. Osim toga, mnogi ženski reproduktivni hormoni prolaze kroz 24-satne ritme standardnih spavanje-buđenje ciklusa, ukazujući na to da su pod endogenom cirkadijskom kontrolom. Poremećaji u cirkadijskom sustavu tako mogu poremetiti reproduktivni ciklus. Nadalje, u visokim dozama i kada je udružen s progesteronom, melatonin može potisnuti ovulaciju. Tijekom trudnoće, kada je ovulacija potisnuta, povišene razine progesterona popraćene su povećanjem razine melatonina u plazmi (Olcese, 2020).

Žensko tijelo je izloženo fluktuirajućim razinama melatonina kroz različite životne stadije. Tijekom ranog djetinjstva, visoke koncentracije melatonina koreliraju s niskom sekrecijom gonadotropina. Kada se promatra pubertet, oslobađanje GnRH, ali i LH i FSH tijekom ovulacije, je najveće tijekom noći, kada su visoke razine melatonina. U starijoj životnoj dobi dolazi do obrnute korelacije od one iz djetinjstva, odnosno niska razina melatonina povezuje se sa visokom sekrecijom gonadotropina (Olcese, 2020).

## 2.4. UTJECAJ INZULINA NA METABOLIČKE PROCESSE U ŽENSKOM TIJELU

Inzulin ima važnu ulogu u ravnoteži glukoze, rastu stanica i metabolizmu. To je polipeptidni hormon kojeg izlučuju beta stanice gušterače. U gušterači se nalaze i alfa stanice koje

proizvode glukagon te delta stanice koje proizvode somatostatin. Nakon unosa hrane, dolazi do istovremenog povećanja proizvodnje inzulina i smanjenja lučenja glukagona, kako bi se serumske koncentracije glukoze vratile u normalu. Glukagonu sličan peptid-1 i o glukoziovisan inzulotropičan polipeptid su inkretinski hormoni gastrointestinalnog trakta koji uvelike potiču lučenje inzulina uzrokovano nutrijentima. Nakon izlučivanja, inzulin krvotokom dolazi do hepatocita, stanica jetre, koje potiče da pohrane glukozu u obliku glikogena. Nadalje, inzulin krvotokom dolazi i do stanica skeletnih mišića i adipocita, koji također pohranjuju glukozu, spuštajući njenu koncentraciju u krvi na bazalnu razinu. U mišićima, inzulin potiče iskorištavanje aminokiselina i glukoze iz krvi. Aminokiseline se koriste za sintezu proteina, a glukoza ide u proces glikolize u svrhu dobivanja energije. Nadalje, u masnom tkivu, inzulin potiče pohranjivanje masnih kiselina u obliku triacilglicerola koji se koriste kao dugoročna skladišta energije (Rahman i sur., 2021).

Ukoliko dođe do deficita inzulina, stanice ne mogu koristiti glukozu kao izvor energije. Kao posljedica javlja se visoka koncentracija glukoze u krvi, što dovodi do hiperglikemije. Dugotrajna hiperglikemija dovodi do dijabetesa i zdravstvenih komplikacija, poput poremećaja živčanog sustava i disfunkcije očiju i bubrega. Kako stanica ne može koristiti glukozu, mora se osloniti na mast kao izvor energije. To pak može uzrokovati otpuštanje ketona u krvotok i kronično stanje ketoacidoze. Inzulinska rezistencija je stanje u kojem je tkivo neosjetljivo na inzulin, što rezultira povećanjem koncentracije glukoze u krvi. Dolazi do signalizacije gušterači da proizvede više inzulina kako bi se razina glukoze u krvi smanjila. Nastaje stanje poznato kao hiperinzulinemija, gdje je količina inzulina u krvi viša no inače. Neke od posljedica ovog stanja su dijabetes tipa 2, pretilost i Alzheimerova bolest (Rahman i sur., 2021).

U mozgu, utjecaj inzulina se očituje na pamćenju i kognitivnim sposobnostima. U istraživanju koje su proveli Benedict i sur. (2008) opaženo je da intranazalna administracija jedne doze inzulina smanjuje unos hrane kod zdravih muškaraca, ali ne i kod žena. Međutim, značajno poboljšanje pamćenja opaženo je kod žena. Pretpostavlja se da fundamentalna razlika središnjeg živčanog sustava između spolova utječe na različit odgovor na jednokratnu dozu inzulina.

Estrogen utječe na transport glukoze u stanice mozga te regulira enzime uključene u procese poput glikolize i mitohondrijske proizvodnje energije, u čijim signalnim kaskadama sudjeluje i inzulin. Regulacija transportera glukoze osjetljivog na inzulin pomoću estrogena zahtijeva istovremeni porast razine estradiol/ER i inzulinske sustav inzulinskih receptora (Rettberg i sur., 2014).

Regulacija inzulina preko estrogena posredovana je ER alfa receptorima, koji se nalaze u jetri, skeletnim mišićima i beta stanicama u gušterači (Rettberg i sur., 2014). Pretpostavlja se da, u skeletnim mišićima, ER alfa ima pozitivan utjecaj na inzulinsko signaliziranje i ekspresiju GLUT-4. GLUT-4 pripada obitelji receptora koji su odgovorni za transport glukoze. Nadalje, protektivni učinak estradiola na beta stanice gušterače smatra se negenomskim i neovisnim o ER. Dakle, estradiol utječe na homeostazu glukoze preko različitih organskih sustava sa efektima specifičnim za taj organ (Gupte i sur., 2015).

Estradiol tako može direktno utjecati na inzulin, ali i indirektno preko faktora kao što su oksidativni stres, koji doprinosi stvaranju inzulinske rezistencije. Jedna od teorija o razvoju inzulinske rezistencije govori o tome da kronični oksidativni stres aktivira enzime koji inhibiraju procese potrebne za uspješnu inzulinsku signalizaciju. Estradiol suprimira oksidativni stres sprječavajući nastanak slobodnih radikala te povećanjem učinkovitosti u njihovom neutraliziranju (Gupte i sur., 2015).

Ipak, glavni uzrok inzulinske rezistencije je pretilost, točnije visceralna pretilost, koja je učestala pojava nakon menopauze, kada razine estrogena opadnu. Međutim, kao izazov se postavlja pitanje dolazi li do inzulinske rezistencije zbog pada razine estrogena ili se ona javlja kao sekundarna posljedica preraspodjele masnog tkiva u korist visceralnom (Rettberg i sur., 2014).

#### 2.4.1. Inzulin i trudnoća

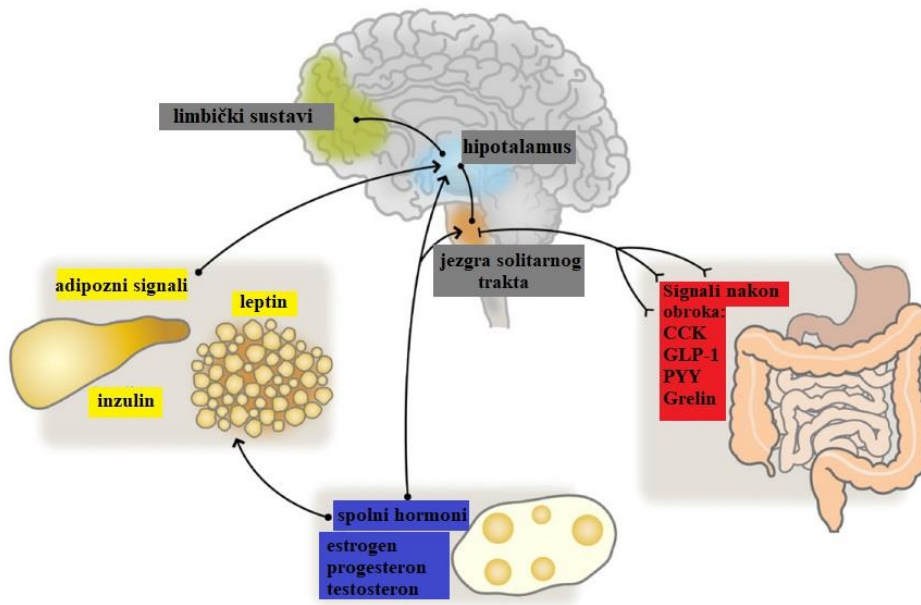
Trudnoća je vrijeme povišenog unosa hrane i skladištenja masti kod majke, kao i prilagodbe metabolizma glukoze u svrhu zadovoljenja energijskih potreba fetusa. Glavni izvor energije koje fetus dobiva od majke je glukoza. Pasivnom difuzijom kroz placentu, glukoza prelazi iz majčina krvotoka do fetusa. To znači da majka mora održavati više razine glukoze od fetusa. No, majčino periferno tkivo postaje neosjetljivo na inzulin, to više što trudnoća dalje napreduje. To se događa da bi se spriječilo iskorištavanje glukoze u majčinom tkivu i ono sačuvalo za fetus, ujedno održavajući povišenu razinu glukoze kod majke. Međutim, ovakva situacija stvara predispoziciju za izlaganje fetusa prekomjernoj količini glukoze kada su njene razine povišene u majke, što se dogodi nakon obroka. Kako bi se to neutraliziralo, tijekom trudnoće postoji veći kapacitet za lučenje inzulina zbog povećanja mase beta stanica i glukozom stimuliranu sekreciju inzulina pri nižim koncentracijama glukoze. Dakle, nakon obroka će veća sekrecija inzulina uzrokovati brže uklanjanje glukoze iz krvi. Ovakva prilagodba pruža održavanje gradijenta u koncentraciji glukoze između majke i fetusa, ali i zaštitu fetusa od

prekomjerne količine glukoze koja može biti štetna za njegov razvoj (Khant Aung i sur., 2020). S druge strane, povećana koncentracija inzulina u hipotalamusu tijekom trudnoće je kontraproduktivna. Naime, inzulin potiče sitost i supresiju izlaska glukoze iz jetre, što nije prilagođeno ovom stanju. Kako bi se to neutraliziralo, pretpostavlja se da trudnoća izaziva stanje neosjetljivosti na inzulin u mozgu (Khant Aung i sur., 2020).

## **2.5. REGULACIJA UNOSA HRANE**

Unos hrane reguliran je pomoću dva glavna puta; homeostatskog te hedonističkog. Homeostatski putevi uključuju hipotalamus i moždano deblo, dok se hedonistički uglavnom nalaze u kortikolimbickim područjima. Homeostatski put izjednačava unos i potrošnju energije kako bi održao njenu stabilnu bilancu. S druge strane, glavne uloge hedonističkog sustava su promoviranje ponašanja traženja hrane i signaliziranje nagrade nakon obroka. Kada tijelu manjka energije, ova dva sustava djeluju sinergistički kako bi se povećala šansa za unosom hrane. Tijekom gladovanja, opada razina glukoze i slobodnih masnih kiselina, dok se koncentracija ketonskih tijela povećava. To je popraćeno niskom razinom inzulina i leptina, a visokom razinom glukagona, hormona rasta i katekolamina. Osim toga, niske su razine i gastrointestinalnih hormona, osim grelina. Tada mozak reagira na način da potiče unos hrane u svrhu obnove zaliha energija. U stanju sitosti i kada tijelo ima dovoljno energije, dolazi do obrnutog stanja (van Galen i sur., 2021).

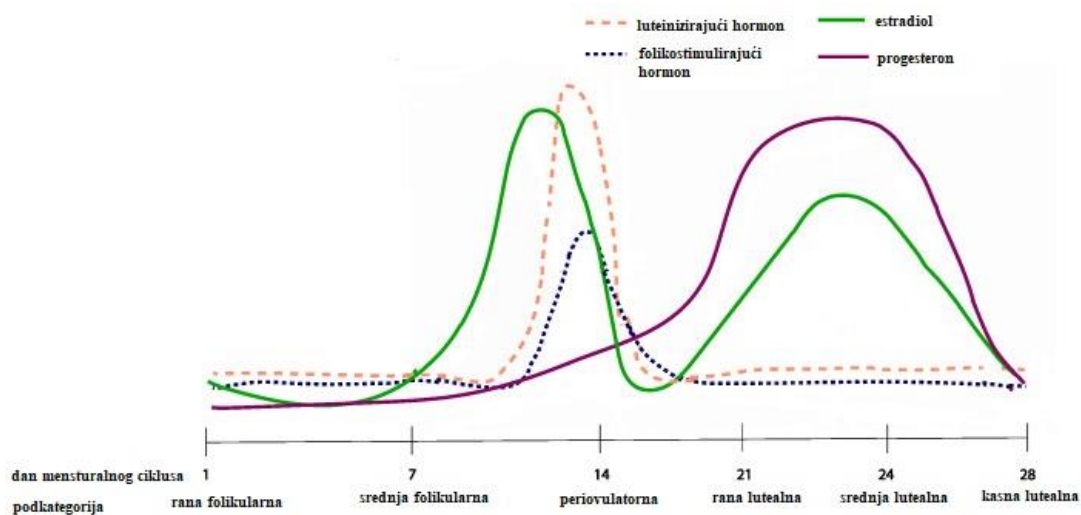
Na slici 3 slikovito su prikazani mehanizmi u kontroli unosa hrane. Naime, periferni sustav hranjenja uključuje signale proizvedene kao odgovor na unos hrane. Gastrointestinalni hormoni poput kolekistokinina (CCK), peptida YY (PYY) i glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) potiču sitost, dok grelin čini obrnuto. Informacija iz ovih signala prenosi se do jezgre solitarnog trakta u moždanom deblu. Zatim dolazi do hipotalamusa, gdje se aktiviraju sustavi koji uzrokuju sitost, odnosno glad u slučaju grelina. Dugoročni mehanizmi reguliraju unos hrane kako bi se održala ravnoteža energije. Cirkulirajući adipozni signali, kao što su inzulin i leptin, proporcionalni su količini prisutnog masnog tkiva. Oni šalju signale mozgu koji pobuđuju sustave za smanjenje unosa hrane i pohranu energije. Kroz mehanizme povezane sa središnjim živčanim sustavom, kao i kroz efekte na adipozno tkivo, i spolni hormoni imaju ulogu u regulaciji apetita i metabolizma energije (Hirschberg, 2012).



**Slika 3.** Aferentni mehanizmi u kontroli apetita i homeostazi energije (prema Hirschberg, 2012)

### 2.5.1. Uloga spolnih hormona u regulaciji unosa hrane

Spolni hormoni imaju ključnu ulogu u regulaciji apetita, obrascima prehranbenog ponašanja te metabolizmu energije. Također, povezani su s nizom velikih kliničkih poremećaja kod žena, gdje se posebna zabrinutost javlja za pretilost i poremećaje u prehrani. Kod većine vrsta, a tako i kod čovjeka, unos hrane i reproduktivne funkcije su usko povezane. Tako, na primjer, dnevni unos hrane može varirati ovisno o hormonalnoj fazi menstrualnog ciklusa (Hirschberg, 2012). Menstrualni ciklus može se podijeliti na šest potkategorija, koje odražavaju promjene u razinama spolnih hormona, kao što je vidljivo na slici 4. Za vrijeme folikularne faze, visoke su razine estradiola, dok u lutealnoj fazi prevladava progesteron (Hamidovic i sur., 2023).



**Slika 4.** Hormonalne promjene tijekom šest podkategorija menstrualnog ciklusa (prema Hamidovic i sur., 2023)

Pretpostavlja se da progesteron stimulira, a estrogen suprimira apetit tijekom ciklusa. To potvrđuju Gorczyca i sur. (2016) rezultatima koji pokazuju povećan unos proteina, specifično animalnog podrijetla, kao i povećanje žudnje za hranom tijekom lutealne faze. Također, pokazalo se i povećanje apetita, žudnje za slatkim, slanim i drugom hranom tijekom kasne lutealne faze. Suprotno tomu, ukupna energija, masti i ugljikohidrati nisu varirali tijekom ciklusa. Klump i sur. (2013) predlažu da progesteron i estradiol imaju međusobne interakcije koje utječu na povećanje emocionalnog jedenja tijekom lutealne faze.

Kada žena uđe u menopauzu, cikličko lučenje estradiola i progesterona nestane, a stvaranje spolnih hormona se naglo smanji. Dolazi do porasta tjelesne mase, pri čemu se povećava ukupno i abdominalno masno tkivo, a mišićna masa se smanjuje. Također, dolazi do smanjenja potrošnje energije i smanjene oksidacije masti, što može pridonijeti debljanju. Dio potrošnje energije koji otpada na tjelesnu aktivnost je smanjen, što je i za očekivati kod žena starije dobi. Međutim, smanjena je i metabolička razina pri odmoru, što je moguća posljedica gubitka mišićne mase (Hirschberg, 2012).

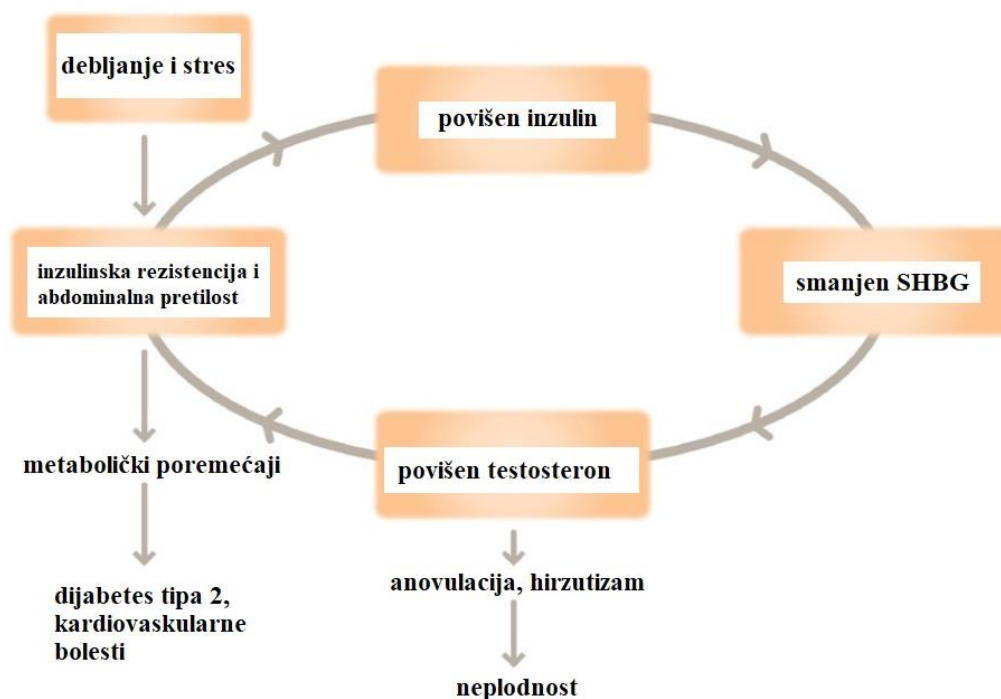
Tijekom trudnoće i laktacije dolazi do brojnih fizioloških promjena kako bi se tijelo prilagodilo novom stanju. Potrebe za energijom su povećane, a dolazi i do promjena u apetitu i kompoziciji tijela. Ovakve prilagodbe uzrokovane su promjenom uobičajenog obrasca lučenja hormona. Naime, majka je duže vrijeme izložena povećanim razinama hormona poput progesterona, estradiola, glukokortikoida te prolaktina, koji se inače otpuštaju u određenom periodu u menstrualnom ciklusu (Grattan i Ladyman, 2020). Pod utjecajem estrogena i progesterona,

masno tkivo se nakuplja u gluteofemoralnoj regiji, kako bi se napravile zalihe energije za laktaciju. Naime, energetske potrebe tijekom laktacije još su veće od onih za vrijeme trudnoće. Visoka razina prolaktina na početku same laktacije povećava majčin unos energije. Kada se razine prolaktina smanje, visoka energetska potreba će poticati mobilizaciju masti koju će tijelo iskorištavati kao izvor energije. Dakle, laktacija može pridonijeti gubitku tjelesne mase majke (Hirschberg, 2012). Sukladno tomu, Dujmović i sur. (2014) tvrde kako dojenje mora trajati šest mjeseci postporođajno kako bi se postigao značajan gubitak tjelesne mase. Naime, ustanovili su kako su, postporođajno, tjelesnu masu gubile i žene koje su dojile i one koje nisu. No, nakon tri mjeseca, taj gubitak je prestao za ne-dojilje. Kada je prošlo šest mjeseci od poroda, gubitak mase kod žena koje su dojile bio je značajno veći nego kod onih koje nisu.

Budući da su poremećaji u prehrani učestaliji među ženskom populacijom, može se pretpostaviti kako spolni hormoni imaju ulogu u tome. Kod poremećaja poput anoreksije nervoze i bulimije nervoze, dolazi do abnormalnosti u funkcioniranju endokrinog sustava koje ometaju i menstrualni ciklus. Upravo ove promjene mogu biti uzrok i/ili posljedica poremećaja u prehrani. Česta pojava kod žena koje boluju od anoreksije jest amenoreja, izostanak menstrualnog krvarenja. Smatra se kako je to odraz inhibicije hipotalamus-hipofiza-spolna žlijezda (HPG) osi kao sekundarna posljedica gladovanja, a ne primarno endokrini poremećaj. Deficit energije ometa lučenje GnRH, što smanjuje oslobađanje FSH i LH. Zbog toga dolazi do smanjene razine estrogena i izostanka krvarenja. Žene koje imaju bulimiju nervozu pokazuju iregularan način prehrane u kojem naizmjenično dolazi do prejedanja, a zatim do povraćanja ili drugih postupaka „čišćenja“. Iako im tjelesna masa ostaje u granicama normale, menstrualni ciklus im je često poremećen, na isti način kao i kod anoreksije. Osim toga, učestala hormonalna abnormalnost kod žena s bulimijom, zbog koje dolazi do menstrualnih poremećaja, je sindrom policističnih jajnika (PCOS) (Hirschberg, 2012). PCOS je najučestaliji ženski endokrini poremećaj. Karakteriziran je kroničnom anovulacijom, hiperandrogenizmom i policističnim jajnicima. Pretilost i inzulinska rezistencija česte su pojave kod žena koje boluju od PCOS (Barrea i sur., 2019). Pretpostavlja se kako visoka razina androgenih hormona može potaknuti bulimično ponašanje tako što utječe na žudnju za hranom i/ili kontrolu impulsa. Naime, kada se na ženama s bulimijom primijenio tretman koji je smanjio razine testosterona, smanjili su se i simptomi bolesti (Naessén i sur., 2007).

Pretilost, jedan od vodećih zdravstvenih problema diljem svijeta, također je povezana s abnormalnostima endokrinog sustava. Interakcije između glukokortikoida i spolnih hormona doprinose patofiziologiji abdominalne pretilosti, koja je povezana sa prekomjernom

stimulacijom hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA) osi. Takva hiperaktivnost uzrokuje povećanje razine kortizola, povećanu lipolizu i pretvorbu slobodnih masnih kiselina u glukozu te skladištenja masti u abdominalnom dijelu tijela. Tako se stvara predispozicija za inzulinsku rezistenciju i hiperinzulinemiju. Inzulin stimulira biosintezu testosterona u jajniku i inhibira proizvodnju globulina koji veže spolne hormone (SHBG), tako povećavajući razine slobodnog testosterona. Visoke razine testosterona mogu onda potaknuti akumulaciju masti u abdominalnom području i inzulinsku rezistenciju. Kao što prikazuje slika 5, stvara se začarani krug koji može izazvati metaboličke komplikacije i razne zdravstvene probleme (Hirschberg, 2012).



**Slika 5.** Tzv. „začarani“ krug endokrinih i metaboličkih abnormalnosti uzrokovanih debljanjem (prema Hirschberg, 2012).

### 2.5.2. Uloga grelina u regulaciji unosa hrane

Grelin je peptid sastavljen od 28 aminokiselina koji utječe na homeostatski i hedonistički unos hrane. Luči se u želucu tijekom stanja negativne energijske bilance te se veže na receptor za oslobađanje hormona rasta (GHSR). U cirkulaciji su prisutna dva oblika grelina, deacilirani i acilirani. Deacilirani grelin predstavlja inaktivan oblik peptida, zbog toga što ne aktivira GHSR. Acil-grelin nastaje reakcijom koju katalizira enzim grelin-o-aciltransferaza (GOAT).



Takav oblik potiče unos hrane i metaboličke promjene aktivacijom GHSR unutar arkuatne jezge (ARC) u hipotalamusu. U toj regiji mozga, neuropeptid Y (NPY) i AgRP neuroni potiču unos hrane i smanjuju potrošnu energije, dok neuroni koji proizvode pro-opiomelanokortin (POMC) te kokain i amfetamin-regulirani transkript (CART) daju osjećaj sitnosti i ubrzavaju metabolizam. Aktivacijom AgRP/NPY neurona, grelin potiče unos hrane. Osim toga, periferni grelin veže se za GHSR u području mozga koji regulira hranjenje ovisno o promjenama u metaboličkim signalima, poput razine glukoze ili masnih kiselina u krvi. Informacija dolazi do jezgre solitarnog trakta, koja ima receptore i za estrogen, leptin i kolekistokinin. Grelina djeluje i na druge regije u mozgu kako bi modulirao preferencije i motivaciju za hranom (Smith i sur., 2022).

Lučenje grelina može biti uvjetovano i drugim hormonima, poput estrogena koji povećava njegovo lučenje. ER alfa se nalazi u stanicama želuca koje proizvode grelin kod štakora. Lokalno proizveden estrogen direktno utječe na stanice koje proizvode grelin stimulirajući njegovu sekreciju (Matsubara i sur., 2004). S druge strane, estrogen ima metabolički učinak suprotan onom od grelina. Dakle, visoke razine estrogena povezane su sa smanjenim unosom hrane, povećanom potrošnjom energije te iskorištenjem masti umjesto ugljikohidrata. Područja u mozgu odgovorna za učinak estradiola i grelina se preklapaju, poput ARC i NTS, ali i drugih dijelova sa ER i GHSR, pa tim putem estradiol može smanjiti učinke grelina. Osim toga, djeluje inhibirajuće na NPY neurone, a stimulira POMC (Smith i sur., 2022).

### 2.5.3. Uloga leptina u regulaciji unosa hrane

Leptin, adipokin kojeg izlučuje masno tkivo, ima veliki utjecaj na reguliranje unosa i potrošnje energije. Nakon unosa hrane, leptin se veže na receptore u hipotalamusu, gdje provodi akutnu inhibiciju apetita. Točnije, leptin regulira apetit i metabolizam tako što inhibira sintezu AgRP/NPY, a potiče transkripciju POMC. Osim što regulira unos hrane, leptin utječe na tjelesnu masu, reproduktivnu funkciju, razvoj fetusa, protuupalne imunološke odgovore, angiogenezu i lipolizu (Obradović i sur., 2021).

Koncentracije leptina direktno su proporcionalne količini adipoznog tkiva u tijelu. Pretili ljudi imaju više masnog tkiva nego osobe normalne tjelesne mase, a tako i veće koncentracije leptina. Dolazi do paradoksa gdje pretili ljudi zapravo imaju veće količine hormona koji uzrokuje sitost. Objašnjenje se krije iza toga da dolazi do rezistencije na leptin koja se dogodi kada pretilost narušava učinke ovog hormona (Obradović i sur., 2021).

Lučenje leptina proporcionalno je tjelesnoj masi i nutritivnom statusu. Tijekom gladovanja,

serumske razine leptina se smanjuju, što djeluje kao signal za koordinaciju fiziološkog odgovora na ovo stanje. Osim toga, sekrecija ovisi i o vrsti masnog tkiva, a veća je u potkožnom nego u visceralnom. Od hormona, inzulin je primarni regulator proizvodnje leptina. Dugotrajna hiperinzulinemija dovodi do povećanja koncentracije leptina u plazmi. Nadalje, blokiran transport glukoze ili glikoliza, u prisustvu visokih razina inzulina, inhibiraju lučenje leptina u adipocitima. Izlučen, leptin cirkulira krvotokom vezan za proteine ili u slobodnom, biološki aktivnom obliku. Ravnoteža između ova dva oblika regulira njegovu biodostupnost (Obradović i sur., 2021).

Žene i prije i poslije menopauze imaju veće razine leptina od muškaraca, što se pripisuje endogenim razinama estrogena ili distribuciji masnog tkiva. Prije menopauze, razine leptina podudaraju se sa razinama estrogena, što prestaje nakon menopauze. Kada se smanji koncentracija estrogena, smanjuje se i osjetljivost na leptin. Tako može doći do pretilosti, koja i jest opažena kod žena u toj dobi (Rettberg i sur., 2014).

Promjene koncentracije estrogena tijekom menstrualnog ciklusa reguliraju ekspresiju receptora za leptin. Kao rezultat javlja se veća osjetljivost na leptin kada su razine estrogena visoke (Rettberg i sur., 2014). Krishnan i sur. (2016) istražili su kako estradiol i leptin utječu na unos hrane i žudnju za istom kroz menstrualni ciklus zdravih žena. Veće koncentracije leptina u plazmi, neovisno o fazi menstrualnog ciklusa, povezuju se s manjim unosom hrane bogate ugljikohidratima i slatkisha. Nadalje, veći omjer estradiol/leptin uzrokuje veću želju za ugljikohidratima i slatkim hranom u lutealnoj fazi. Zaključeno je da je žudnja za određenom hranom više povezana sa spolnim hormonima, dok je uobičajen unos hrane povezan sa leptinom. U suštini, balans između leptina i spolnih hormona kontrolira žudnju za hranom i prehrambeno ponašanje, što utječe na dugoročno održavanje tjelesne mase.

Osim na inzulin, prilagodbe u trudnoći odnose se i na leptin, čije se cirkulacijske koncentracije povećavaju. Glavni razlozi za povišene razine leptina su povećana sekrecija iz masnog tkiva, lučenje iz posteljice i smanjeno uklanjanje iz krvi. Međutim, efekt ovog hormona je supresija apetita i unosa hrane, što je kontraproduktivno za trudničko stanje. Slično kao i kod inzulina, trudnoća se tome protivi tako da uzrokuje neosjetljivost u mozgu i na leptin. Pretpostavlja se da je smanjena osjetljivost na leptin tijekom trudnoće prilagodba koja omogućava povećanje masnog tkiva za vrijeme povećanog unosa hrane. Tako se dozvoljava stanje pozitivne bilance energije kada je fiziološki prikladno dobiti na tjelesnoj masi. Sukladno tomu, periferno tkivo poput jetre i bijelog masnog tkiva također pokazuje neosjetljivost na povišenje koncentracije leptina. Ono se odupire normalnoj funkciji leptina da uzrokuje lipolizu te tako olakšava

skladištenje adipoznog tkiva. Moguće je da neosjetljivost na leptin doprinosi neosjetljivosti na inzulin tijekom trudnoće (Khant Aung i sur., 2020).

#### 2.5.4. Uloga serotonina u regulaciji unosa hrane

Serotonin ima važnu ulogu u unosu hrane, bila onda homeostatske ili hedonističke prirode. Nastaje u različitim dijelovima mozga te ovisno o tome pokazuje različite efekte. Na primjer, aktivnost serotonergičkih neurona se u određenim dijelovima hipotalamusa povećava nakon unosa hrane, dok u drugima ne. S kontrolom unosa energije povezan je preko gastrointestinalnih hormona, ali i preko POMC i AgRP/NPY neurona. Hormoni kolekistokinin i glukagonu sličan peptid-1 se otpuštaju u gastrointestinalnom sustavu kao odgovor na konzumaciju hrane. Oni stimuliraju serotonergičke neurone i izazivaju gubitak apetita. Nadalje, POMC ima dugoročan i kratkoročan utjecaj na serotonin, ovisno o regiji iz koje dolazi, a djeluje tako da suprimira apetit. AgRP/NPY neuroni djeluju na suprotan način (van Galen i sur., 2021). Ukoliko se konzumacija hrane ne zaustavi kada se zalihe energije napune, dolazi do unosa hrane koji prelazi nutritivne potrebe i debljanja. Uzroci tomu su inhibicija homeostatske regulacije i/ili povećana hedonistička želja za hranom. Zbog uloge serotonina u kontroli unosa hrane, smatra se kako je smanjeno serotonergičko signaliziranje povezano s pretilošću (van Galen i sur., 2021).

## 2.6. PREHRANA I HORMONI

Način prehrane pojedinca ima posljedice na njegov zdravstveni status, a među tim i na hormone u njegovu tijelu. Osim same hrane, bitan faktor je i vrijeme dana u kojem se konzumiraju obroci. Vrijeme u koje se jede može sinkronizirati različite organe i tkiva koja su povezana s probavom hrane, njenom apsorpcijom i metabolizmom. Također, povezano je s regulacijom tjelesne mase, osjetljivošću inzulina i tolerancijom glukoze. Žene koje jedu kasnije u danu pokazale su smanjenu potrošnju energije u mirovanju, smanjenu toleranciju na glukozu te promjene u razinama kortizola, gdje su opažene niže koncentracije kortizola ujutro te poslijepodne. Normalan dnevni ritam značio bi da su razine ovog hormona najviše ujutro, kratko nakon buđenja, a niže pred spavanje (Bandín i sur., 2015).

Unos određene hrane ili njenih komponenti može utjecati na razine hormona u tijelu, direktno ili indirektno. Na primjer, unos prebiotika može smanjiti razine kolesterola u serumu te tako utjecati na proizvodnju androgena u jajnicima i nadbubrežnim žlijezdama. Prebiotici djeluju

kao neprobavljivi ugljikohidrati u svrhu povećanja broja zdravih crijevnih bakterija, od kojih su neke uključene u razgradnju i metabolizam masti. Snižavajući razine kolesterola, prekursora za spolne hormone, smanjuje se i proizvodnja androgena. Nadalje, koristeći serumski inzulin, smanjuju i koncentraciju glukoze u krvi. Osim toga, smanjuju serumske razine grelina, istovremeno povećavajući koncentracije leptina, GLP-1 i PYY. Zbog ovih mehanizama, smatraju se korisnima u svrhu smanjenja tjelesne mase ili liječenja PCOS (Gholizadeh Shamasbi i sur., 2019).

Moguć je manjak određenih nutrijenata koji imaju utjecaj na funkciju hormona. Tada se razmatraju suplementi tog nutrijenta u svrhu optimizacije hormonalnog balansa. Na primjer, suplementacija vitaminom D kod žena oboljelih od PCOS. Vitamin D ima ulogu u ženskom reproduktivnom sustavu kao važan faktor u biosintezi estrogena. Osim toga, receptor za vitamin D se nalazi i u stanicama jajnika. Nadalje, vitamin D pokazuje pozitivan utjecaj na aktivnost inzulina tako što stimulira ekspresiju receptora za inzulin i potiče odaziv inzulina za transport glukoze. Zbog potencijalnih pozitivnih učinaka na PCOS, razmatra se suplementacija vitaminom D za pacijentice (Mu i sur., 2021).

Hrana nije samo metaboličko gorivo za tijelo već ima utjecaja i na funkcije mozga, poput raspoloženja i kognitivnih sposobnosti. Kao poveznica između prehrane i mozga, javlja se triptofan, esencijalna aminokiselina koja se koristi kao prekursor za sintezu serotonina. Izvor triptofana predstavljaju orašasti plodovi, sjemenke i žitarice (Stresser i sur., 2016). Unos ugljikohidrata može povećati koncentracije triptofana u mozgu ovisno o glikemijskom indeksu, odnosno sposobnosti da potiče lučenje inzulina. Međutim, inzulin nema direktan efekt na razine triptofana u plazmi, već djeluje tako što snižava razinu velike neutralne aminokiseline (LNAA). Naime, LNAA se natječe s triptofanom za prijelaz preko krv-mozak barijere. Snižavanje razine LNAA će, dakle, dopustiti ulazak triptofana u mozak. Unos proteina također povećava razine plazmatskog triptofana, međutim ono nije značajno u usporedbi s povećanjem drugih aminokiseline. Naime, triptofan se u proteinima nalazi u manjoj količini nego druge aminokiseline. Povećanje razina triptofana zbog konzumiranja ugljikohidratnog obroka siromašnog proteinima, uzrokuje povećanje oslobađanja serotonina. Točan mehanizam se odvija preko zasićenja enzima triptofan hidroksilaze, što ubrzava sintezu serotonina. Na ovaj način do mozga dolazi informacija o nutritivnom statusu osobe te o sastavu makronutrijenata u zadnjem obroku (Wurtman i Wurtman, 1995).

Unos hrane kompleksan je proces u koji su uključeni mnogi biokemijski procesi, a time i aktivacija centra nagrade i zadovoljstva u mozgu. Osoba kontinuirano jede hranu kako bi

osjetila te pozitivne osjećaje. Doživljeno zadovoljstvo zbog unosa odabrane hrane može dovesti do prejedanja te naposljetku do pretilosti. Raspoloženje osobe također može utjecati na izbor hrane. Poremećaj u dostupnosti serotonina može dovesti do žudnje za hranom bogatom ugljikohidratima kako bi došlo do povećanja biodostupnosti triptofana u mozgu (Strasser i sur., 2016). Raheja i sur. (2015) pokazali su da pretile žene imaju niže razine triptofana u usporedbi s pretilim muškarcima, dok te razlike nema kod žena i muškaraca s normalnom tjelesnom masom. Oskudnost triptofana povezana je i s depresijom, koja je prevalentna kod ženskog roda. Autori zaključuju da ovakvi rezultati ukazuju ili na izloženost depresiji kod pretilih žena ili obrnuto, osjetljivost na pretilost kod žena s depresijom.

Na raspoloženje se može utjecati i preko kortizola, hormona uključenog u odgovor organizma na stres. Na primjer, pokazalo se da tamna čokolada bogata polifenolima snižava razine kortizola u slini. Ovaj učinak pripisuje se flavonoidima prisutnima u ovoj namirnici. Smanjenje razine hormona stresa, kao što je kortizol, pozitivno utječe na poremećaje raspoloženja, poput depresije i anksioznosti (Tsang i sur., 2019)

#### 2.6.1. Mediteranska prehrana

Mediteranska dijeta je generičko ime za tradicionalni način prehrane osoba koje žive na Mediteranu. Bazira se na minimalno procesiranim cjelovitim žitaricama i leguminozama, obilju svježeg voća i povrća, umjerenj konzumaciji ribe te maslinovom ulju i orašastim plodovima, kao glavnim izvorima masti. Maslinovo ulje izvor je oleinske kiseline, predstavnika mononezasićenih masnih kiselina, čemu i duguje svoj pozitivan učinak na zdravlje. Mlijeko i mliječni proizvodi, kao i crveno meso, konzumiraju se rijetko, a vino se pije u umjerenim količinama uz obroke. Vjeruje se kako ovaj način prehrane ima zaštitni učinak protiv mnogih poremećaja, poput kardiovaskularnih bolesti, pretilosti, dijabetesa, hipertenzije i različitih tumora. Točan mehanizam kojim ova dijeta pokazuje svoje pozitivne učinke na navedene bolesti, nije poznat. Pretpostavlja se da djeluje preko nekoliko različitih čimbenika, a jedan od njih je vezan uz hormonalne sustave. Točnije, dolazi do modifikacije hormona i faktora rasta koji su uključeni u patogenezu raka (Tosti i sur., 2018).

Iako konzumacija mediteranske dijete ne zahtjeva brojanje kalorija i smanjeni unos energije, zamjena procesirane hrane bogate kalorijama s minimalno obrađenom hranom biljnog podrijetla, rezultirat će gubitkom tjelesne mase. Kalorijska restrikcija, bez malnutricije, pokazala se povoljnom u smislu smanjenja metaboličkih i hormonskih faktora uključenih u patogenezu različitih tumora. Pretpostavlja se da kratkolančane masne kiseline koje proizvodi

crijevna mikrobiota iz velike količine otpornog škroba i oligosaharida, koji su prisutni u mediteranskoj prehrani, mogu izazvati sitost. To čine tako što inhibiraju pražnjenje crijeva, preko povećane proizvodnje hormona poput GLP-1 i PYY. Žene na mediteranskoj dijeti pokazuju značajno povećanje plazmatske koncentracije nekoliko veznih proteina. Rezultat toga je smanjenje biološke funkcije IGF-1, testosterona i estradiola. Inzulin, IGF-1, estrogeni i androgeni su snažni mitogeni koji stimuliraju rast i razvoj različitih tumora. Nije još poznato jesu li ove endokrine modifikacije posljedica promjene kvalitete prehrane, gubitka tjelesne mase ili oboje. Smanjenje masnog tkiva zbog hrane niske energetske gustoće, a visokog udjela vlakana, najvjerojatnije je objašnjenje poboljšanja u inzulinskoj osjetljivosti. Također, niski glikemijski indeks, visok unos mononezasićenih i omega-3 masnih kiselina i niži unos aminokiselina s razgranatim lancima, doprinose smanjenju inzulinske rezistencije i popratne hiperinzulinemije. Nadalje, prehrana bogata vlaknima može povećati fekalnu masu i ekskreciju estrogena, što uzrokuje smanjenu plazmatsku koncentraciju estrona i estradiola (Tosti i sur., 2018).

Žene s PCOS pokazale su manje pridržavanje za mediteransku prehranu te su unosile manje ekstra djevičanskog maslinovog ulja, leguminoza, ribe i orašastih plodova od žena iz kontrolne grupe. Ovi rezultati su zanimljivi zbog nutraceutičkog potencijala maslinova ulja. Naime, u ekstra djevičanskom maslinovom ulju identificiran je velik broj fenolnih komponenti, od kojih oleokantal ima protuupalni učinak. Na temelju toga, pretpostavlja se da dugoročna konzumacija ovog ulja doprinosi smanjenju upalnih procesa, tako poboljšavajući inzulinsku osjetljivost i popratnu hiperinzulinemiju kod žena s PCOS. Nadalje, analiza sedam dana iz dnevnika prehrane, pokazala je da žene s PCOS unose više jednostavnih ugljikohidrata i zasićenih masnih kiselina. Ovakav način prehrane pogoršava hiperandrogenemiju, upalni status i inzulinsku rezistenciju. Pridržavanje mediteranske prehrane i unos mononezasićenih masnih kiselina su faktori koji imaju snažan utjecaj na razinu testosterona. Naime, rezultati su pokazali da niži unos mononezasićenih masnih kiselina ukazuje na višu koncentraciju testosterona. Također, određeni nutrijenti, kao što je glukoza, mogu stimulirati proizvodnju androgenih hormona u jajnicima te direktno poticati upalne procese kod žena s PCOS. Sve u svemu, mediteranska prehrana mogla bi biti jedna od najboljih nutritivnih strategija za upravljanje ovom bolesti (Barrea i sur., 2019).

#### 2.6.2. Utjecaj prehrambenih fitoestrogena na spolne hormone

Fitoestrogeni su polifenolne molekule sa strukturnim sličnostima endogenim ljudskim

hormonima, estrogenima. To su sekundarni metaboliti biljaka, a leguminoze, posebno soja, predstavljaju njihove glavne prehrambene izvore. U manjim količinama se pojavljuju u voću, povrću i žitaricama. Najučestalijima se smatraju izoflavoni i lignani. Probava fitoestrogena se događa u tankom crijevu, gdje se slabo apsorbiraju. Oni koji dođu do jetre se konjugiraju i cirkuliraju plazmom do ekskrecije urinom. Ostali se metaboliziraju pomoću crijevne mikrobiote. Fitoestrogeni pokazuju antioksidativnu, antiproliferativnu, antimutagenu i antiangiogenску aktivnost te tako pozitivno utječu na zdravlje (Domínguez-López i sur., 2020). Zbog svoje strukturne sličnosti estradiolu, mogu se vezati na ER te ometati lučenje gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) i estrogena. Naime, pri niskoj koncentraciji estrogena, šalje se signal hipotalamusu koji uzrokuje povećanje njegove razine. Prisutnost egzogenih komponenti koje imaju strukturne sličnosti estrogenu može omesti ovaj sustav. Fitoestrogeni utječu na spolne hormone i na načine neovisno o ER, poput inhibicije aromataze i drugih enzima uključenih u sintezu steroidnih hormona (Domínguez-López i sur., 2020). U prilog potencijalnom anti-estrogenskom efektu fitoestrogena ide istraživanje gdje su Xu i sur. (1998) opazili značajni pad razine estrogena nakon konzumacije proizvoda od soje. Žene koje su unosile visoke razine soje kroz tri menstrualna ciklusa, imale su manje urinarne koncentracije ukupnih estrogena, kao i hipoteziranih genotoksičnih estrogenskih metabolita. Zaključili su da konzumacija izoflavona iz soje može imati preventivne učinke na rak tako što smanjuje sintezu estrogena te preusmjerava metabolizam od genotoksičnih metabolita prema inaktivnima. S druge strane, postoje istraživanja koja nisu pokazala nikakve modifikacije spolnih hormona zbog konzumacije sojinih izoflavona. Brown i sur. (2002) nisu opazili promjenu u razinama estrgoena, kao ni progesterona, androgena i SHBG, kod žena na dijeti bogatoj sojom. Sve u svemu, dostupni dokazi za poveznicu između konzumacije soje i endokrinih biomarkera su kontradiktorni.

Izvor prehrambenih fitoestrogena su i lanene sjemenke, koje su bogate lignanom. Zbog njegove estrogenske aktivnosti, smatra se da lanene sjemenke imaju zaštitni efekt protiv simptoma menopauze. Naime, biljni estrogeni iz prehrane mogu povećati razine estrogena, koje opadaju tijekom menopauze. Dakle, prehrana bogata fitoestrogenima može smanjiti učestalost simptoma tipičnih za menopauzu tako što povećava razine estrogena te time mijenja hormonalni balans (Cetisli i sur., 2015).

### 2.6.3. Utjecaj prehrane bogate mastima na hormonalne sustave

Među dijetama baziranih na visokom unosu masti, nalazi se i ketogena dijeta. Karakterizirana

je, također i niskim unosom ugljikohidrata te adekvatnim unosom proteina. Zbog smanjenja količine glukoze u krvi, dolazi do smanjene oksidacije glukoze. Umjesto toga, događa se povećana oksidacija masti, koja rezultira proizvodnjom ketonskih tijela. Ona se koriste kao izvor energije u stanju ketoze. Važno je uočiti razliku između fiziološke ketoze, do koje dolazi na ovoj dijeti, i patološke ketoze, koja je posljedica hiperglikemije i deficita inzulina. Ketogena dijeta smanjuje povećanje u sekreciji grelina, koje se inače opaža nakon gubitka tjelesne mase, time smanjujući osjećaj gladi. Ova dijeta se razmatra kao potencijalna nutraceutička terapija koja povećava inzulinsku osjetljivost kod žena s PCOS. Osim toga, istražuju se terapijske uloge ketogene dijete u mnogim patološkim stanjima, kao što su epilepsija, pretilost, rak i dijabetes tipa 2 (Paoli i sur., 2020).

Smatra se da bi ketogena dijeta mogla poboljšati hiperinzulinemiju i kompoziciju tijela te tako pridonijeti normalizaciji kliničke slike kod žena s PCOS. Teorijska pretpostavka iza toga je bazirana na tome da niski unos ugljikohidrata smanjuje razine inzulina u krvi, a tako i razine IGF-1, što smanjuje proizvodnju androgena (Paoli i sur., 2020).

Prehrana bogata mastima, aktivirajući određene mehanizme, može uzrokovati rezistenciju na leptin. Na primjer, zasićene masne kiseline povećavaju razine triacilglicerola u plazmi, što ometa transport leptina kroz krv-mozak barijeru. Nadalje, lučenje leptina dolazi kao odgovor na određene makronutrijente, kao što su masti. Na ove načine se aktiviraju mehanizmi koji mogu dovesti do periferalne rezistencije na leptin te biti kritične točke u ranoj patofiziologiji pretilosti (Mendoza-Herrera K i sur., 2021). Razine leptina ovise i o kojem se tipu masti radi. Kratz i sur. (2002) pokazali su da prehrana bogata mononezasićenim masnim kiselinama i alfa-linolenskom kiselinom, u usporedbi s prehranom bogatom zasićenim masnim kiselinama, značajno snižava serumske razine leptina i povećava osjetljivost na isti kod žena.

Prehrambene masti tijelu osiguravaju masne kiseline koje, osim što su izvor energije, mogu djelovati na funkciju hormona. Na primjer, kaprilna kiselina može modulirati fiziološke funkcije grelina. To je zasićena srednjelančana masna kiselina (MCFA) koja se nalazi u kokosovom ulju, ulju palminih koštica te mliječnim proizvodima. Supstrat je za GOAT te tako sudjeluje u aciliranju grelina. On se u ovakvom obliku može vezati za receptor i provoditi svoje funkcije. Dakle, preko kovalentne modifikacije enzima, kaprilna kiselina pokazuje ulogu u moduliranju funkcije grelina (Lemarié i sur., 2016).

#### 2.6.4. Utjecaj visokoproteinske dijete na hormonske sustave

Visokoproteinske dijete i suplementacija proteinima, često se koriste u svrhe smanjenja tjelesne



mase. Proteini pružaju veći osjećaj sitosti od ostalih makronutrijenata te sudjeluju u očuvanju mišićne mase. Geizenaar i sur. (2018) postavili su hipotezu da žene imaju manju supresiju unosa energije, sporije pražnjenje crijeva te manji odgovor crijevnih hormona na konzumaciju proteina sirutke. Rezultati su pokazali da proteini imaju manji efekt sitosti na žene. Nadalje, potvrdili su da je gastričko pražnjenje sporije kod žena. Također, žene su pokazale niže koncentracije glukagona, CCK i GLP-1 nakon unosa proteina. Za ovakve rezultate barem je dijelom odgovorno sporije pražnjenje crijeva. Budući da i CCK i GLP-1 smanjuju apetit i unos hrane, niža razina ovih hormona može objasniti smanjeni osjećaj sitosti koji je opažen. Spolni hormoni imaju ulogu u regulaciji unosa hrane, kao i dio menstrualnog ciklusa u kojem se žena nalazi. Moguće je da ove razlike imaju ulogu u opaženim rezultatima.

## **2.7. PRIMJENJIVOST KONCEPTUALNIH MODELA U PROMATRANOJ TEMATICI**

Može se zaključiti da se kroz konceptualno modeliranje jednostavnije mogu prikazati složeni problemi. Kompleksnost pojedinih sustava, kao što je sustav regulacije unosa hrane, može se raščlanjivanjem na jednostavnije grafičke komponente bolje razumjeti. Konceptualni modeli daju vizualan prikaz promatrane teme, koji pomaže u njenom lakšem shvaćanju. Začarani krug endokrinih i metaboličkih abnormalnosti uzrokovanih debljanjem složen je problem koji se može približiti čitatelju pomoću slikovitog prikaza. Većinu informacija ljudi primaju preko osjetila vida, a boje imaju veliku ulogu u obradi tih informacija. Na primjer, povezivanje pojmova na slici i u tablici može se olakšati korištenjem boja. Nadalje, graf koji prikazuje mijenjanje ženskih spolnih hormona tijekom faza menstrualnog ciklusa, gdje je svaki hormon označen drugom bojom, pomaže u shvaćanju razlika između njihovih razina kroz ciklus. Interakcije određenih hormona u tijelu, također su primjer kompleksnog sustava koji se može lakše shvatiti pomoću boja, oblika i strelica.

## **3. ZAKLJUČCI**

Primjenom načela konceptualnih modela postiže se bolje razumijevanje utjecaja hormona na zdravlje i kvalitetu života ženske populacije te njihova povezanost sa prehranom.

1. Vrlo često se bojama nastoji povezati određeni pojam, tako npr. prilikom povezivanja lokacija endokrinih organa u tijelu sa hormonima endokrinih žlijezda i njihovim funkcijama – najjednostavniji način je koristiti istu boju u slici/tablici. Također, ista boja hormona unutar određene skupine, olakšava shvaćanje i njihove međusobne povezanosti.
2. Korištenjem boja u konceptualnim modelima ističu se važne informacije koje su na primjeru prikaza hormonalnih promjena trenda tijekom šest podkategorija menstrualnog ciklusa žene, olakšava se povezivanje pojmova te se naglašavaju razlike u razinama hormona kroz promatrani ciklus. Svaki hormon označen je drukčijom bojom, a razvidna je varijacija kroz promatrani ciklus. Navedeni konceptualni model u formi grafa pokazuje kako koncentracije određenih hormona opadaju i/ili rastu ovisno o fazi ciklusa, a upravo te promjene utječu na određene fiziološke procese u organizmu.
3. Kompleksni problemi, poput sustava regulacije razgradnje konzumirane hrane ili endokrinih i metaboličkih posljedica uzrokovanih debljanjem, grafički se mogu svesti na jednostavnije komponente koje služe za njihovo lakše shvaćanje. Aferentni mehanizmi u kontroli apetita i homeostazi energije daje slikovit prikaz mehanizama u kontroli unosa hrane. U ovaj sustav uključen je velik broj hormona koji imaju različite funkcije. Hormoni djeluju na ciljni organ, ali i jedni na druge.
4. Konceptualni model kojim se slikovito prikazuje tzv. „začarani“ krug endokrinih i metaboličkih abnormalnosti uzrokovanih debljanjem ukazuje na iznimno važnu činjenicu da debljanje pokreće određena metabolička stanja, koja uzrokuju promjene u razinama hormona u tijelu što se očituje i na razine i funkcije drugih hormona u tijelu. Promjena u koncentraciji nekih od njih može poticati nastajanje onih metaboličkih stanja koja su započela ovaj „začarani“ krug. Upravo ovakav model pojednostavljuje prikaz velikog broja informacija te pridonosi lakšem razumijevanju promatranog sustava – u ovom slučaju povećanja tjelesne mase.
5. Međusobna interakcija hormona složen je sustav koji uključuje velik broj različitih faktora, a njegovo se bolje razumijevanje ostvaruje konceptualnim modelima koji sadrže boje, različite oblike koje se međusobno povezuje strelicama. Tako u primjeru odnosa (interakcije) dva hormona, estrogena i serotonina, crvenom bojom na slici označeno je

inhibicijsko djelovanje, dok je poticanje sinteze označeno zelenom bojom, čime se vizualno naglašava razlika između ta dva djelovanja. Strelicama se daje uvid koje komponente djeluju na koje te se olakšava razumijevanje cijelog mehanizma. Dakle, konceptualno modeliranje pokazuje se kao koristan alat za opisivanje i pojednostavljivanje promatranih sustava.

#### 4. POPIS LITERATURE

Al-Dujaili E (2020) Special Issue „The Relationship between Diet and Hormones“-Nutrients. [https://www.mdpi.com/journal/nutrients/special\\_issues/diet\\_hormones](https://www.mdpi.com/journal/nutrients/special_issues/diet_hormones).  
Pristupljeno 26.svibnja 2023.

Bandín C, Scheer FA, Luque AJ, Ávila-Gandía V, Zamora S, Madrid JA, i sur. (2015) Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *Int J Obes* **39**, 828-833. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.182>

Barrea L, Arnone A, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Salzano C, i sur. (2019) Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Nutrients* **11**, 2278. <https://doi.org/10.3390/nu11102278>

Bjune JI, Strømland PP, Jersin RÅ, Mellgren G, Dankel SN (2022) Metabolic and Epigenetic Regulation by Estrogen in Adipocytes. *Front Endocrinol* **13**, 828780. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.828780>

Brown BD, Thomas W, Hutchins A, Martini MC, Slavin JL (2002) Types of dietary fat and soy minimally affect hormones and biomarkers associated with breast cancer risk in premenopausal women. *Nutr Cancer* **43**, 22-30. [https://doi.org/10.1207/S15327914NC431\\_2](https://doi.org/10.1207/S15327914NC431_2)

Cetisli NE, Saruhan A, Kivcak B (2015) The effects of flaxseed on menopausal symptoms and quality of life. *Holist Nurs Pract* **29**, 151-157. <https://doi.org/10.1097/HNP.0000000000000085>

D'Eon TM, Souza SC, Aronovitz M, Obin MS, Fried SK, Greenberg AS (2005) Estrogen regulation of adiposity and fuel partitioning. Evidence of genomic and non-genomic regulation of lipogenic and oxidative pathways. *J Biol Chem* **280**, 35983-35991. <https://doi.org/10.1074/jbc.M507339200>

Domínguez-López I, Yago-Aragón M, Salas-Huetos A, Tresserra-Rimbau A, Hurtado-Barroso S (2020) Effects of Dietary Phytoestrogens on Hormones throughout a Human Lifespan: A Review. *Nutrients* **12**, 2456. <https://doi.org/10.3390/nu12082456>

Dujmović M, Krešić G, Mandić ML, Kenjerić D, Cvijanović O (2014) Changes in Dietary Intake and Body Weight in Lactating and Non-Lactating Women: Prospective Study in Northern Coastal Croatia. *Coll Antropol* **38**, 179-187. <https://hrcak.srce.hr/120879>

Gholizadeh Shamasbi S, Dehgan P, Mohammad-Alizadeh Charandabi S, Aliasgarzadeh A, Mirghafourvand M (2019) The effect of resistant dextrin as a prebiotic on metabolic parameters and androgen level in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized, triple-blind, controlled, clinical trial. *Eur J Nutr* **58**, 629-640. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1648-7>

Giezenaar C, Luscombe-Marsh ND, Hutchison AT, Lange K, Hausken T, Jones KL, i sur. (2018) Effect of gender on the acute effects of whey protein ingestion on energy intake, appetite, gastric emptying and gut hormone responses in healthy young adults. *Nutr Diabetes* **8**, 40. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0048-7>

Gorczyca AM, Sjaarda LA, Mitchell EM, Perkins NJ, Schliep KC, Wactawski-Wende J, i sur. (2016) Changes in macronutrient, micronutrient, and food group intakes throughout the menstrual cycle in healthy, premenopausal women. *Eur J Nutr* **55**, 1181–1188. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0931-0>

Grattan DR, Ladyman SR (2020) Neurophysiological and cognitive changes in pregnancy. *Handb Clin Neurol* **171**, 25-55. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64239-4.00002-3>

Gupte AA, Pownall HJ, Hamilton DJ (2015) Estrogen: an emerging regulator of insulin action and mitochondrial function. *J Diabetes Res* **2015**, 916585. <https://doi.org/10.1155/2015/916585>

Hamidovic A, Soumare F, Naveed A, Davis J (2023) Mid-Luteal Progesterone Is Inversely Associated with Premenstrual Food Cravings. *Nutrients* **15**, 1097.

<https://doi.org/10.3390/nu15051097>

Hiller-Sturmhöfel S, Bartke A (1998) The endocrine system: an overview. *Alcohol Health Res World* **22**, 153-64.

Hirschberg AL (2012) Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas* **71**, 248-256. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.016>

Hudon Thibeault AA, Sanderson JT, Vaillancourt C (2019) Serotonin-estrogen interactions: What can we learn from pregnancy? *Biochimie* **161**, 88-108. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.03.023>

Katzer K, Hill JL, McIver KB, Foster MT (2021) Lipedema and the Potential Role of Estrogen in Excessive Adipose Tissue Accumulation. *Int J Mol Sci* **22**, 11720. <https://doi.org/10.3390/ijms222111720>

Khant Aung Z, Grattan DR, Ladyman SR (2020) Pregnancy-induced adaptation of central sensitivity to leptin and insulin. *Mol Cell Endocrinol* **516**, 110933. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110933>

Klump KL, Keel PK, Racine SE, Burt SA, Neale M, Sisk CL, i sur. (2013) The interactive effects of estrogen and progesterone on changes in emotional eating across the menstrual cycle. *J Abnorm Psychol* **122**, 131–137. <https://doi.org/10.1037/a0029524>

Kratz M, von Eckardstein A, Fobker M, Buyken A, Posny N, Schulte H, i sur. (2002) The impact of dietary fat composition on serum leptin concentrations in healthy nonobese men and women. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 5008-5014. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020496>

Krishnan S, Tryon RR, Horn WF, Welch L, Keim NL (2016) Estradiol, SHBG and leptin interplay with food craving and intake across the menstrual cycle. *Physiol Behav* **165**, 304-312. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.08.010>

Lemarié F, Beauchamp E, Legrand P, Rioux V (2016) Revisiting the metabolism and physiological functions of caprylic acid (C8:0) with special focus on ghrelin octanoylation. *Biochimie* **120**, 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.08.002>

Matsubara M, Sakata I, Wada R, Yamazaki M, Inoue K, Sakai T (2004) Estrogen Modulates Ghrelin Expression in the Female Rat Stomach. *Peptides* **25**, 289–297. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2003.12.020>

Mendoza-Herrera K, Florio AA, Moore M, Marrero A, Tamez M, Bhupathiraju SN, i sur. (2021) The Leptin System and Diet: A Mini Review of the Current Evidence. *Front Endocrinol* **12**, 749050. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749050>

Mu Y, Cheng D, Yin TL, Yang J (2021) Vitamin D and Polycystic Ovary Syndrome: a Narrative Review. *Reprod Sci* **28**, 2110-2117. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00369-2>

Naessén S, Carlström K, Byström B, Pierre Y, Hirschberg AL (2007) Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. *Psychoneuroendocrinology* **32**, 548-554.

Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, i sur. (2021) Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol* **12**, 585887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>

Olcese JM (2020) Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. *Front Endocrinol* **11**, 85. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00085>

Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M (2020) Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med* **18**, 104. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-0227>

Raheja UK, Fuchs D, Giegling I, Brenner LA, Rovner SF, Mohyuddin I, i sur. (2015) In psychiatrically healthy individuals, overweight women but not men have lower tryptophan levels. *Pteridines* **26**, 79-84. <https://doi.org/10.1515/pterid-2015-0002>

Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, i sur. (2021) Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *Int J Mol Sci* **22**, 6403. <https://doi.org/10.3390/ijms22126403>

Rettberg JR, Yao J, Brinton RD (2014) Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol* **35**, 8-30. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.08.001>

Smith A, Woodside B, Abizaid A (2022) Ghrelin and the Control of Energy Balance in Females. *Front Endocrinol* **13**, 904754. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.904754>

Strasser B, Gostner JM, Fuchs D (2016) Mood, food, and cognition: role of tryptophan and serotonin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **19**, 55-61. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000237>

Tosti V, Bertozzi B, Fontana L (2018) Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **73**, 318-326. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>

Tsang C, Hodgson L, Bussu A, Farhat G, Al-Dujaili E (2019) Effect of Polyphenol-Rich Dark Chocolate on Salivary Cortisol and Mood in Adults. *Antioxidants* **8**, 149. <https://doi.org/10.3390/antiox806014>

van Galen KA, Ter Horst KW, Serlie MJ (2021) Serotonin, food intake, and obesity. *Obes Rev* **22**, e13210. <https://doi.org/10.1111/obr.13210>

Vardanyan RS, Hruby VJ (2006) *Synthesis of Essential Drugs*, 1. izd., Elsevier, Amsterdam, str. 365-379.

Wurtman RJ, Wurtman JJ (1995) Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obes Res* **3**, 477S-480S. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00215.x>



Xu X, Duncan AM, Merz BE, Kurzer MS (1998) Effects of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7, 1101–1108

### Izjava o izvornosti

Ja JOSIPA JURIČEVIĆ izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

  
Vlastoručni potpis