

ZDRAVSTVENI CENTAR, SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU, ZAJEČAR

INCIDENCA NEKIH TIREOIDNIH OBOLJENJA I VARIJACIJE NEONATALNOG TSH: POSLEDICA KOREKCIJE SADRŽAJA JODA?

Džejn Paunković i Nebojša Paunković

UVOD

U predhodnim radovima (1,2) izvestili smo o pojavi višestrukog porasta učestalosti imunogene hipertireoze (Graves-Bazedovljeva bolest) u našem regionu (Istočna Srbija) u periodu 1994-1996. Porast je bio realan, dijagnostički i metodološki korektno dokumentovan (3). Kao mogući uzroci tog porasta diskutovani su faktori okoline: stresorni činioci kojima je ova populacija izložena poslednjih godina, različit (povećan) unos joda i posledice Černobilskog akcidenta.

Cilj ovog saopštenja je da posle četiri godine od opisane pojave priloži nove podatke o incidenci Graves-ove bolesti, kao i da pokuša da razmotri ulogu unosa joda u indukciji autoimune hipertireoze. Jod kao faktor posebno je skrenuo našu pažnju iz sledećih razloga: a) region Istočne Srbije nije bio joddeficitaran, odnosno eventualni blagi jodni deficit korigovan je obaveznom jodiranjem kuhinjske soli koje se od 1953 godine sistematski provodi (10 mg KI/kg kuhinjske soli) (4,5); b) godine 1993 počela je da se provodi nova zakonska uredba o korekciji sadržaja joda u soli (6) (na predlog ICCIDD sadržaj jodida u soli je dupliran za celu teritoriju Jugoslavije), a veliki deo ove, pogranične populacije je koristio i znatno jevtiniju so sa "crne berze" iz susednih zemalja (sa sadržajem od 32 mg KJO₃ po kg soli); c) neka stara zapažanja iz uvodjenja jodne profilaksa iz perioda 1953-1963 ukazivala su na prolazno povećanje incidence svih vrsta hipertireoze pa i Gravesove bolesti (7)

METODE

Registrowanje novoobolelih od Gravesove bolesti

U predhodnom saopštenju smo detaljno naveli metod postavljanja dijagnoze Gravesove bolesti i način registracije obolelih (1). Ovdje samo napominjemo da se radilo o registraciji klinički manifestnih bolesnika, da je dijagnoza postavljena na osnovu svih savremenih endokrinoloških, funkcionalnih i imunoloških kriterijuma ("slobodni" tireoidni hormoni, "ultrasenzitivni" TSH, TSH-R antitela, testovi uptake-a I-131, scintigrafija tireoideje), da su sva dijagnostička i klinička ispitivanja vršena u jedinstvenoj instituciji za celo područje i da su se nalazi odnosili samo na stanovništvo koje je na ovoj teritoriji živelo i pre 1985 godine.

Dizajn studije

Dokumentovanje da se i pre 1993 nije radilo o joddeficitnom području: podaci o prevalenci tireoidnih obolenja, izveštaji sa periodičnih sistematskih pregleda školske dece, vrednost testa uptake ¹³¹I kod zdravih osoba, profil povišenih vrednosti neonatalnog TSH

Kontinuirano registrowanje incidence tireoidnih oboljenja (autoimunih i neautoimunih) u toku poslednjih 30 godina.

Praćenje vrednosti koncentracije neonatalnog TSH u periodu do 1993 (1987-1993) i nakon te godine (1994-2000).

Drugi naučni skup o štitastoj žlezdi – Zlatibor 2000, Beograd 2001, str 153-160

Upoznavanje sa eventualnim zapažanjima o povećanju incidence hipertireoze u periodu uvođenja jodne profilakse u Jugoslaviji (1953-1963).

REZULTATI

AD 1. PARAMETRI PROCENE JODNOG STATUSA

Analiza registra tireoidnih oboljenja koji se u ovoj instituciji vodi od 1970 godine za sve tireoidne bolesnike u regionu Timočke Krajine (oko 315.000 stanovnika) daje sledeće podatke o prevalenci ovih bolesti (tabela 1).

Tabela 1. Prevalenca (kumulativna incidenca) tireoidnih oboljenja stanovnika Timočkog Regiona za period 1970-1993 godine (24 godine)

| Oboljenje | Broj obolelih |
|-----------------------|---------------|
| Graves-ova bolest | 758 |
| Plummer-ova bolest | 169 |
| Hashimoto tireoiditis | 75 |
| Hypothyreosis prim. | 135 |
| Struma nodosa | 1.300 |
| Struma diffusa | 150 |
| Ca thyreoideae | 84 |

Prevalenca strume kod školske dece za period 1970-1993

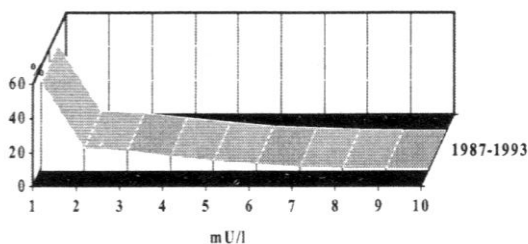
U toku obaveznih sistematskih pregleda školske dece do 1993 godine registrovana je difuzna struma u ispod 2% učenika. Ovo važi i za period 1970-1975 kada je tom pitanju poklanjana posebna pažnja i kada su uz našu pomoć posebno obučavani školski lekari i pedijatri koji sistematske preglede izvode.

Vrednosti uptake ^{131}I za testirane osobe kod kojih su posle celokupne obrade isključena tireoidna oboljenja

Fiksacija ^{131}I na nekoliko stotina eutireoidnih osoba proveravana je u periodu 1969-1973 godine. Cilj je bio uspostavljanje "normalnih vrednosti" ovog testa. Dijagnoza eutireoze postavljana je kliničkim pregledom, vršenjem testa supresije, određivanjem PB^{131}I (u 1969 i 1970 godini), odnosno određivanjem koncentracije ukupnog tiroksina (posle 1970 godine).

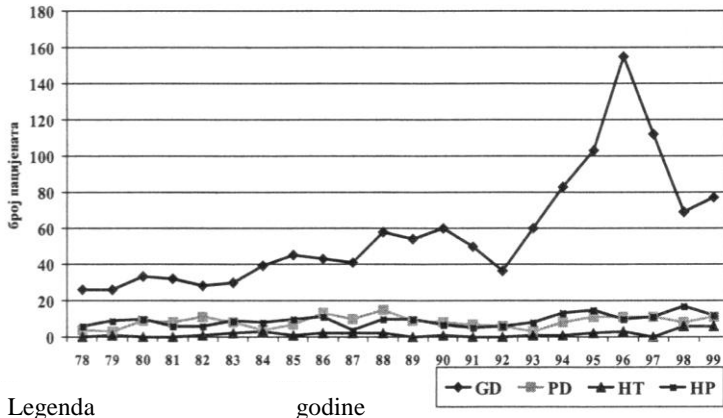
Dobijene su sledeće vrednosti: fiksacija ^{131}I posle 3h imala je opseg 7-20% (srednja vrednost sa dve standard devijacije), a posle 24h bila je 20-45%.

Grafikon 1. Profil prosečnih vrednosti neonatalnog TSH 1987-1993. (distribucija frekvenca – nisu uzeta u obzir deca sa kongenitalnom hipotireozom)



AD 2. PRAĆENJE INCIDENCE TIREOIDNIH BOLESTI

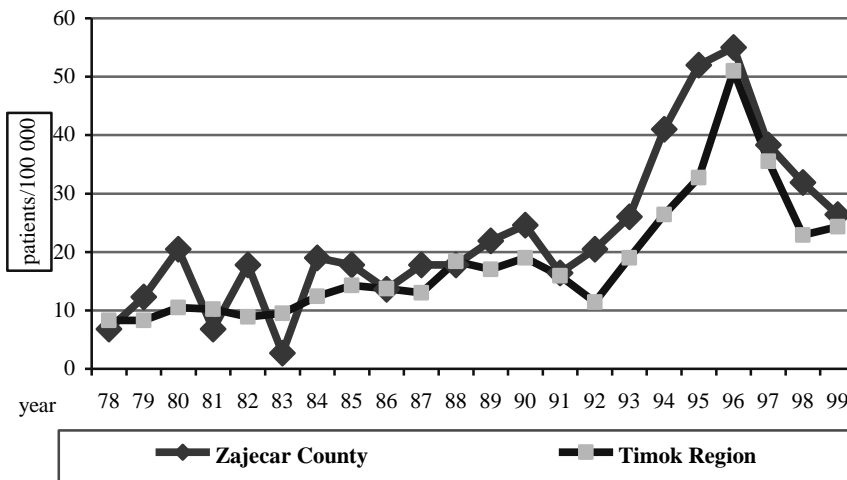
Grafikon 2. Incidenca imunogenih i neimunogenih tireoidnih oboljenja za period 1981-2000. za Timočki region



Legenda godine

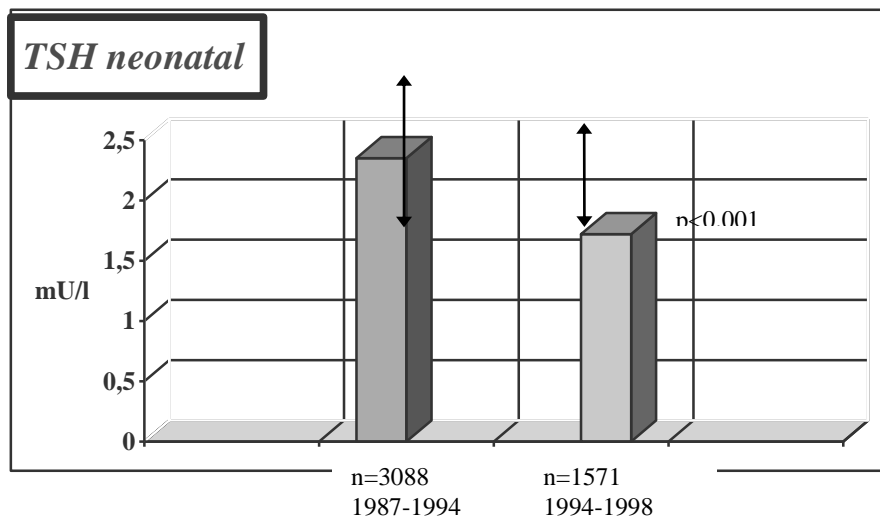
- GD Graves-ova bolest
 PD Plummer-ova bolest
 HT Hashimoto tireoiditis
 HP Hipotireoza primarna

Grafikon 3. Komparativna standardizovana incidenca Gravesove bolesti za Timočki Region i opštinu Zaječar (Standardized incidence of Graves' disease in County Zajecar and Timok Region)

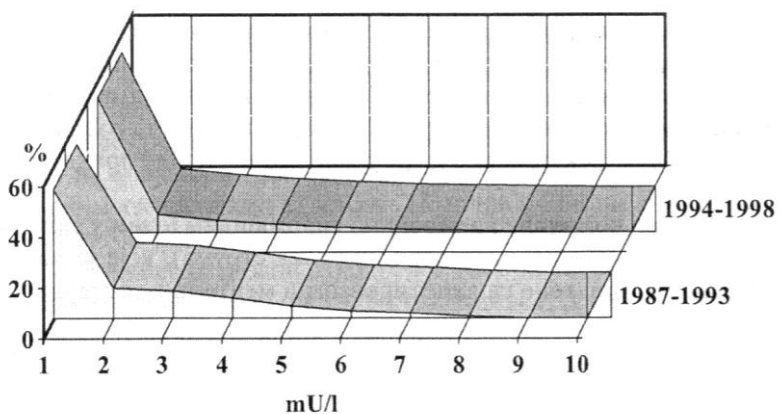


AD 3. ANALIZA VREDNOSTI NEONATALNOG TSH

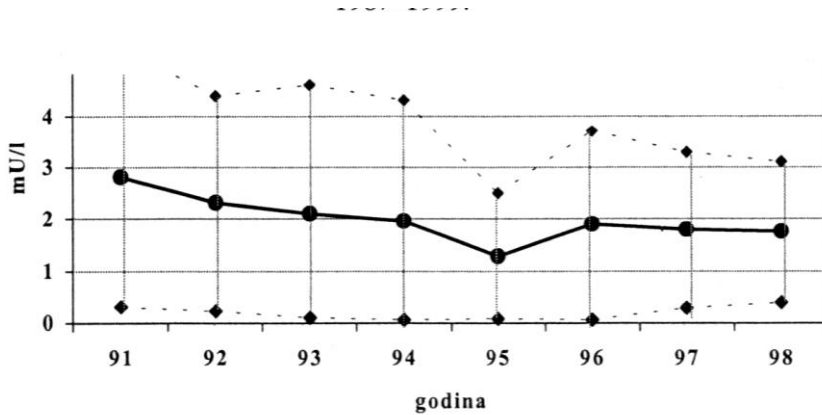
Grafikon 4. Srednje vrednosti koncentracija neonatalnog TSH dece rodjene u porodilištu za period pre i posle korekcije jodnog sadržaja



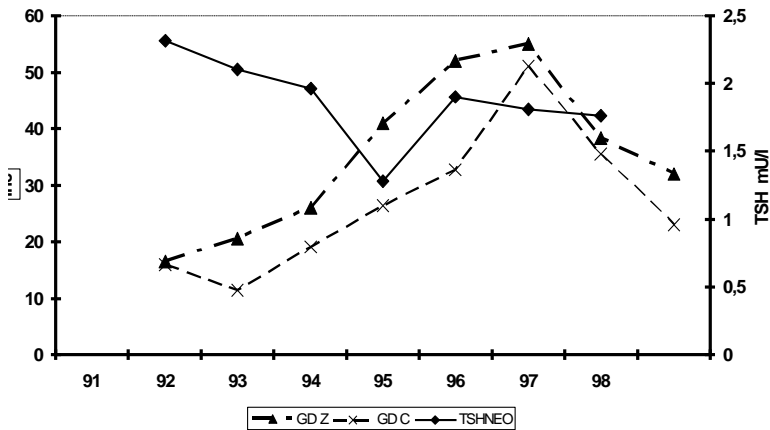
Grafikon 5. Komparativni profil prosečnih vrednosti TSH za oba perioda



Grafikon 6. Praćenje srednjih vrednosti (i standardnih devijacija) za period 1987-1999.



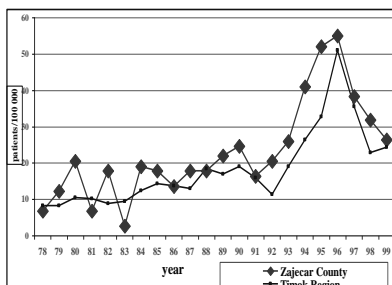
Grafikon 7. Incidenca imunogene hipertireoze (godišnji broj novoobolelih na 100.000 stanovnika za Timočki Region i opštinu Zaječar) i prosečne vrednosti neonatalnog TSH u zaječarskom porodilištu (400-600 neonatusa) za period 1992-1999 godine



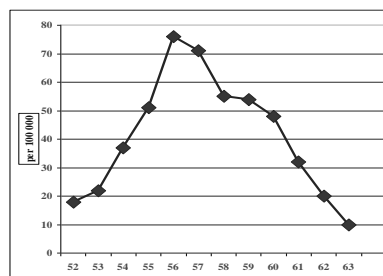
AD 4. ANALIZA ZAPAŽANJA POJAVE PORASTA HIPERTIREOZE POSLE UVODJENJA JODNE PROFILAKSE 1953-1963

Znatno učestalija pojava svih vidova hipertireoze uočena je i prilikom uvođenja jodne profilakse (period 1952-1963). Uz osećanje dubokog poštovanja prema autoru te opservacije (7), navodimo grafikon kojim se ilustruje slična pojava i kompariramo ga sa našim nalazima.

Grafikon 8



Standardized incidence of Graves' disease in County Zajecar and Timok Region 1978-1999



Standardized incidence of hyperthyroidism in Belgrade 1952 -1963

DISKUSIJA

Zapažanja i izveštaji o zavisnosti strukture tireoidnog morbiditeta od jednog statusa, su dosta stari (8,9). Rasprave o toj temi postajale su uvek aktuelne kada je razmatrana potreba za masovnim korekcijama sadržaja joda u ishrani ljudi ("jodna profilaksa") (10,11). Mada ima dosta različitih podataka iz ove oblasti, pokušaćemo da rezimiramo najčešće prihvaćene stavove:

populacija koja živi na terenima siromašnim jodom u velikom broju boluje od uvećanja štitaste žlezde (endemska struma) koje je na terenima teškog deficita udruženo sa hipotireozom i mentalnom retardacijom (endemski kretinizam).

ovi poremećaji u roku od nekoliko godina od uvođenja dodavanja joda ishrani se smanjuju a u populaciji koja nastavi da uzima dovoljne količine joda, iščezavaju.

delovanje joda je preventivno a ne terapijsko: jedanput formirana velika struma a naravno i endemski kretinizam nisu izlečivi jodom.

tireoidni morbiditet ima posebnu strukturu na joddeficitarnim i jod suficitnim terenima: u prvim preovladjuje difuzna i nodozna (najčešće polinodozna) struma, autonomne vrste hipertireoze, a od karcinoma folikularne forme; u jod suficitnim regijama češća je autoimuna hipertireoza (Gravesova bolest) i autoimuni tireoiditis (Hashimoto) a struktura tireoidnog karcinoma je pretežno papilarna.

korekcijom teškog jednog deficita, pored smanjenja do iščezavanja nove pojave endemske tireoidne distrofije (struma i kretinizam) uočena je i pojava porasta hipertireoze. Uglavnom se radi o pojavi regionalne tireoidne autonomije (Plummerova bolest) kod predhodno obolelih od eutireoidne polinodozne strume. Pojava autoimune hipertireoze, Gravesova bolest, redje je dobro dokumentovana ali takvih zapažanja ima u literaturi (7).

Ostaju otvorena pitanja:

kakav je uticaj korekcije blagog jednog deficita na tireoidni morbiditet, posebno na indukciju hipertireoze, i posebno (za nas) atraktivno pitanje

šta će se desiti ako se poveća sadržaj joda u ishrani stanovništva koje ni pre tog povećanja nije bilo pod joddeficitarnim režimom?

Na prvo pitanje odgovora je sve više: iskustva iz Austrije, gde je pre nekoliko godina udvostručen sadržaj KJ u kuhinjskoj soli govore za povećanu incidencu Gravesove bolesti (12), što važi i za noviji izveštaj iz Libanona (13). Ovde se treba još jedanput osvrnuti na gore citirani rad Kičića (nažalost samo na srpskom jeziku, bio nedostupan širokoj javnosti): tranzitorno povećanje incidence Gravesove bolesti javljalo se i na terenima gde nije bilo ozbiljnije endemije strume (7).

Izveštaja koji bi se odnosili na drugo postavljeno pitanje, iz razumljivih razloga nema mnogo. Mi smo opservirali višestruko (3-4 puta) povećanje incidence Gravesove bolesti u Timoćkom Regionu (Istočna Srbija) sa maksimumom u 1996 godini (oko 150 novih bolesnika u odnosu na 35-50 godišnje u periodu od 1980 do 1994). Mada ne treba isključiti ni druge etiopatogenetske činioce, cilj ovog saopštenja je da pokuša da sagleda ulogu joda u ovoj pojavi. Uticaj promene eventualne genetske strukture obolelih minimizovali smo jer su se podaci odnosili samo na "autohtono stanovništvo" – nisu ubrojani slučajevi obolenja kod imigranata na ovo područje. Uticaj drugih "faktora spoljne sredine" postepeno se rasvetljava u toku poslednjih događaja koji utiču na populaciju šireg ili užeg regiona. Černobilski akcident po vrlo brojnim izveštajima iz zemalja Istočne i Srednje Evrope nije indukovao porast autoimune hipertireoze (14,15). Masovni stresorni činioci kojima je bilo izloženo stanovništvo i ovog dela bivše Jugoslavije u periodu koji predhodi našoj opservaciji, 1992-1994, (raspad države, građanski rat u okruženju, hiperinflacija i socijalna nesigurnost) bili su bar podjednako intenziteta, a verovatno i blaži nego oni koji su se ponovo javili u periodu 1997-2000 (građanski rat u samoj Srbiji, tj u pokrajini Kosovo i Metohija, NATO intervencija i najzad masovni građanski otpor koji je rezultirao rušenjem diktatorskog režima). Pomenuti događaji za sada nisu doveli do novog porasta incidence Gravesove bolesti. Ipak, studije preciznog testiranja uticaja stresornih činilaca, kao i nekih drugih (pušenje cigareta) u toku su.

Rezimirajući podatke i činjenice koje se odnose na moguću (verovatan) uticaj korekcije sadržaja joda u ishrani populacije na koju se izveštaj odnosi, napominjemo:

na terenu Regiona Timok akcijom jodne profilakse koja se provodi od 1953 godine (jodiranjem kuhinjske soli za celokupnu upotrebu sa 10 mg KI na 1 kg, a od 1963 samo soli za ljudsku upotrebu),

odklonjen je bio eventualno prisutan blaži jodni deficit. Ovo dokumentujemo podacima o niskoj prevalenciji difuzne eutireoidne strume kod školske dece, strukturom tireoidnog morbiditeta, prosečnim vrednostima testa ^{131}I uptake kod zdravih osoba, kao i malom zastupljenošću lako povišenih vrednosti TSH kod neonatusa. Svi ovi podaci se odnose na period pre 1993 godine, kada je saveznom zakonskom regulativom propisano da se izvrši korekcija KI na 20 mg po 1 kg kuhinjske soli za ljudsku upotrebu.

dve godine posle toga mi smo registrovali značajan porast autoimunih hipertireoza, koji je dostigao maksimum 1996 godine. Ovaj porast je tranzitoran – incidenca se postepeno vraća na onu iz 1992 godine. Mi smo takodje registrovali i prosečno sniženje koncentracija neonatalnog TSH za period 1994-1997, uz najniže vrednosti 1995. I ova pojava je bila tranzitornog karaktera a za nju verovatno ne postoji alternativno tumačenje.

mada je antička izreka da "post hoc" nije uvek i "propter hoc" smatramo da smo dali dovoljno argumenata da u ovom slučaju to shvatimo kao sinonim.

LITERATURA

- 1 Paunkovic N, Paunkovic J, Pavlovic O, Paunovic Z. The significant increase in incidence of Graves' disease in Eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995). *Thyroid* 1998; 10:37-41.
- 2 Paunkovic J, Paunkovic N. Continuous monitoring of the autoimmune thyroid disease during 20 years: epidemic increase in incidence of Graves' disease in last 25 years, during and after the civil war in former Yugoslavia. *J Endocrinol Invest* 1998; 21 (suppl to No 4): 63 abstr 126.
- 3 Leclere J.F. Stress and autoimmune thyroid disease, In: Peter F., Wiersinga W., Hostalek U. *The Thyroid and Environment*, Schattauer, Stuttgart-New York 2000, str 155-162.
- 4 Ramzin S, Aleković G. Karakteristike endemske strume u epicentrima gušavosti, Higijena VII – radovi II kongresa preventivne medicine, Beograd 1956; 284-294.
- 5 Sinadinović J.R., Han R.: Deficit joda, endemska gušavost i jedna profilaksa. *Politop-P*, Beograd 1995.
- 6 Pravilnik o kvalitetu kuhinjske soli i soli za prehrambenu industriju, Sl.list SRJ br 7/93.
- 7 Kičić M. Problemi hipertireoze u toku uvođenja jedne profilakse endemske tireopatske distrofije. *Vojnosanitetski preglad* 1977; 6:409-421.
- 8 Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goiter in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland 1991; *J Intern Med* 229:415-420.
- 9 Subcommittee of the European Thyroid Association for the study of endemic goiter and iodine deficiency. Goiter and iodine deficiency in Europe. *Lancet* 1985; 1:1289-1293.
- 10 Ramzin S. Značaj endemske strume, problemio epidemiologije i etiologije kod nas. Prvi jugoslovenski simpozijum o gušavosti. Beograd 1959; 27-60.
- 11 DeQuervaine F, C.Wegelin. *Der Endemische Kretinismus*, Springer, Berlin 1936.
- 12 Mostbeck A, Galvin G, Bauer P et al. The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after an increase in salt iodization in 1990. *EJNM* 1998; 25:368-374.
- 13 Macaron C. An epidemic of hyperthyroidism following salt iodination in Lebanon. *J Med Lebanon* 1996; 44:200-202.
- 14 Ostapenko VA, Beebe G, Brill AB, Masnyk J, Robbins J, et al. Prevalence of thyroid antibodies in the Belarus. USA study of thyroid cancer and other thyroid diseases following the Chernobyl accident. 12th International Thyroid Congress, Kyoto 2000, P-037.
- 15 Shilin DE. Some data about clinical state and history of radiation exposure in children with Graves' disease residing at radiocontaminated due to Chernobyl accident areas in Russia. *Ibidem*, P-022.

Drugi naučni skup o štitastoj žlezdi – Zlatibor 2000, Beograd 2001, str 153-160.