

ИНЦИДЕНЦА НЕКИХ ТИРЕОИДНИХ ОБОЉЕЊА И ВАРИЈАЦИЈЕ НЕОНАТАЛНОГ TSH: ПОСЛЕДИЦА КОРЕКЦИЈЕ САДРЖАЈА ЈОДА?

Џејн Паунковић, Небојша Паунковић

УВОД

У предходним радовима (1,2) известили смо о појави вишеструког пораста учесталости имуногене хипертиреозе (Basedow-Gravesova болест) у нашем региону (Источна Србија) у периоду 1994-1996. године. Пораст је био реалан, дијагностички и методолошки коректно документован (3). Као могући узроци тог пораста дискутовани су фактори околине: стресорни чиниоци којима је ова популација излодена последњих година, различит (повећан) унос јода и последице Чернобилског акцидента.

Циљ овог саопштења је да после четири године од описане појаве прилоди нове податке о инциденци Graves-ове болести, као и да покуша да размотри улогу уноса јода у индукцији аутоимуне хипертиреозе. Јод као фактор, посебно је скренуо нашу падњу из следећих разлога: а) регион Источне Србије није био јод дефицитан, односно евентуални благи јодни дефицит коригован је обавезним јодирањем кухињске соли које се од 1953. године систематски проводи (10 mg KI/kg кухињске соли) (4,5); б) године 1993. почела је да се проводи нова законска уредба о корекцији садржаја јода у соли (6) (на предлог ICCIDD садржај јодида у соли је дуплиран за целу територију Југославије), а велики део ове, пограничне популације, користио је и знатно јефтинију со са Црне берзег из суседних земаља (са садржајем од 32 mg KJO₃ по kg соли); в) нека стара западања из увођења јодне профилакса из периода 1953-1963. године указивала су на пролазно повећање инциденце свих врста хипертиреозе, па и Gravesove болести (7)

Метод

а) Регистравање новооболелих од Gravesove болести:

У предходном саопштењу навели смо детаљно метод постављања дијагнозе Gravesove болести и начин регистрације оболелих (1). Овде само напомињемо да се радило о регистрацији клинички манифестних болесника, да је дијагноза постављена на основу свих савремених ендокринолошких, функционалних и имунолошких критеријума (Ислободни тиреоидни хормони, Иултрасензитивни TSH, TSH-R антитела, тестови uptake-а I-131, скинтиграфија тиреоидеје), да су сва дијагностичка и клиничка испитивања вршена у јединственој институцији за цело подручје, а налази су се односили само на становништво које је на овој територији живело и пре 1985. године.

б. Дизајн студије:

1. Документовање да се и пре 1993. године није радило о јод дефицитном подручју: подаци о преваленти тиреоидних обољења, извештаји са периодичних систематских прегледа школске деце, вредност теста uptake ¹³¹I код здравих особа, профил повишених вредности неонаталног TSH.

2. Континуирано регистравање инциденце тиреоидних обољења (аутоимуних и неаутоимуних) у току последњих 30 година.

3. Праћење вредности концентрације неонаталног TSH у периоду до 1993. године (1987-1993.) и након те године (1994-2000.).

4. Упознавање са евентуалним западањима о повећању инциденце хипертиреозе у периоду увођења јодне профилаксе у Југославији (1953-1963.).

РЕЗУЛТАТИ

AD 1. Параметри процене јодног статуса

Анализа регистра тиреоидних обољења који се у овој институцији води од 1970. године, за све тиреоидне болеснике у региону Тимочке Крајине (око 315.000 становника), даје следеће податке о преваленци ових болести (Табела 1).

Табела 1. Преваленца (кумулативна инциденца) тиреоидних обољења становника Тимочког региона за период 1970-1993. године (24 године)

Обољење	Број оболелих
Graves-ova болест	758
Plummer-ova болест	169
Hashimoto tireoiditis	75
Hypothyreosis prim.	135
Struma nodosa	1.300
Struma diffusa	150
Ca thyreoideae	84

Преваленца струме код школске деце за период 1970-1993. године

У току обавезних систематских прегледа школске деце до 1993. године регистрована је дифузна струма у испод 2% ученика. Ово вади и за период 1970-1975. године када је том питању поклањана посебна пажња и када су уз нашу помоћ посебно обучавани школски лекари и педијатри који изводе систематске прегледе.

Вредности uptake I-131 за тестиране особе код којих су после целокупне обраде искључена тиреоидна обољења

Фиксација ¹³¹I на неколико стотина еутиреоидних особа проверавана је у периоду 1969-1973. године. Циљ је био успостављање нормалних вредности овог теста. Дијагноза еутиреозе постављана је клиничким прегледом, вршењем теста супресије, одређивањем РВ¹³¹I (у 1969. и 1970. години), односно одређивањем концентрације укупног тироксина (после 1970. године).

Добијене су следеће вредности: фиксација ¹³¹I после 3х имала је опсег 7-20% (средња вредност са две стандард девијације), а после 24х била је 20-45%.

Графикон 1. Профил просечних вредности неонаталног TSH 1987-1993. (дистрибуција - фреквенца - нису узети у обзир деца са конзениционалном хипотиреозом)

AD 2. Праћење инциденце тиреоидних болести

Графикон 2. Инциденца имуноџених и неимуноџених тиреоидних обољења за период 1981 Б2000. за Тимочки реџион

Легенда:

GD Graves-ova болест
PD Plummer-ova болест
HT Hashimoto tireoiditis
HP Primarna hypotireosa

Графикон 3. Компаративна стандардизована инциденца Graves-ove болести за Тимочки реџион и Ошшину Зајечар

AD 3. Анализа вредности неонаталног TSH

Графикон 4. Средње вредности концентрација неонаталног TSH деце рођене у породилишћу за период пре и после корекције јодног садржаја

Графикон 5. Компаративни профил просечних вредности за оба периода

Графикон 6. Праћење средњих вредности (и стд.девијација) за период 1987-1999.

AD 4. Анализа запажања појаве пораста хипертиреозе после увођења јодне профилаксе 1953-1963.

Знатно учесталија појава свих видова хипертиреозе уочена је и приликом увођења јодне профилаксе. Уз осећање дубоког поштовања према аутору те опсервације, наводимо неке од тих резултата (7).

ДИСКУСИЈА

Западања и извештаји о зависности структуре тиреоидног морбидитета од јодног статуса доста су стари (8,9). Расправе о тој теми постајале су увек актуелне када је разматрана потреба за масовним корекцијама садржаја јода у исхрани људи (Јодна профилакса) (10,11). Мада има доста различитих података из ове области, покушаћемо да резимирамо најчешће прихваћене ставове:

- популација која живи на теренима **сиромашним јодом** у великом броју болује од увећања штитасте длезде (ендемска струма), које је на теренима тешког дефицита удружено са хипотиреозом и менталном ретардацијом (ендемски кретенизам);

- ови поремећаји се у року од неколико година од увођења додавања јода исхрани смањују, а у популацији која настави да узима довољне количине јода ишчезавају; деловање јода је превентивно, а не терапијско: једанпут формирана велика струма а наравно и ендемски кретенизам нису излечиви јодом;

- тиреоидни морбидитет има посебну структуру на јод дефицитарним и јод суфицичним теренима: у првим преовлађује дифузна и нодозна (најчешће полинодозна) струма, аутономне врсте хипертиреозе, а од карцинома фоликуларне форме; у јод суфицичним регијама чешћа је аутоимуна хипертиреоза (Gravesova болест) и аутоимуни тиреоидитис (Hashimoto), а структура тиреоидног карцинома је претедно папиларна;

- корекцијом тешког јодног дефицита, поред смањења до ишчезавања нове појаве ен-

демске тиреоидне дистрофије (струма и кретенизам) уочена је и појава пораста хипертиреозе. Углавном, ради се о појави регионалне тиреоидне аутономије (Plummer-ova болест) код претходно оболелих од еутиреоидне полинодозне струме. Појава аутоимуне хипертиреозе, Graves-ova болест, ређе је добро документована, али таквих западања има у литератури (7).

Остјају оиџворена ииџања:

- какав је утицај корекције **благот** јодног дефицита на тиреоидни морбидитет, посебно на индукцију хипертиреозе? Посебно (за нас) атрактивно питање је шта ће се десити ако се повећа садржај јода у исхрани становништва које ни пре тог повећања **није било под јод дефицитарним редимом?**

На прво питање све је више одговора: искуства из Аустрије, где је пре неколико година удвостручен садржај КЈ у кухињској соли, говоре за повећану инциденцу Gravesove болести (12), што вади и за новији извештај из Либагона (13). Овде се треба још једанпут осврнути на горе цитирани рад Кичића (надалост, само на српском језику, био недоступан широкој јавности): транзиторно повећање инциденце Gravesove болести јављало се и на теренима где није било озбиљније ендемије струме (7).

Извештаја који би се односили на друго постављено питање, из разумљивих разлога нема много. Ми смо опсервирани вишеструко (3-4 пута) повећање инциденце Gravesove болести у Тимочком Региону (Источна Србије), са максимумом у 1996. години (око 150 нових болесника у односу на 35-50 годишње, у периоду од 1980. до 1994.). Мада не треба искључити ни друге етиопатогенетске чиниоце, циљ овог саопштења је да покуша да сагледа улогу јода у овој појави. Утицај промене евентуалне генетске структуре оболелих минимизовали смо, јер су се подаци односили само на Аутохтоно становништво Т нису убројани случајеви оболења код имиграната на ово подручје. Утицај других фактора спољне средине постепено се осветљава у току последњих догађаја који утичу на популацију ширег или ужег региона. Чернобилски акцидент, по врло бројним извештајима из земаља Источне и Средње Европе, није индуковао пораст аутоимуне хипертиреозе (14,15). Масовни стресорни чиниоци којима је било изложено становништво и овог дела бивше Југославије у периоду који претходи нашој опсервацији, 1992-1994. године (распад државе, грађански рат у окружењу, хиперинфлација и социјална несигурност), били су бар подједнаког интензитета, а вероватно и блажи него они који су се поново јавили у периоду 1997-2000. године (грађански рат у самој Србији, тј. у покрајини Косово и Метохија, НАТО интервенција и најзад масовни грађански отпор који је резултирао рушењем диктаторског режима). Поменути догађаји за сада нису довели до новог пораста инциденце Gravesove болести. Ипак, студије прецизног тестирања утицаја стресорних чинилаца, као и неких других (пушење цигарета) у току су.

Резимирајући податке и чињенице које се односе на могући (вероватан) утицај корекције садржаја јода у исхрани популације на коју се извештај односи, напомињемо:

- На терену Региона Тимок акцијом јодне профилаксе која се проводи од 1953. године (јодирањем кухињске соли за целокупну употребу са 10 mg KI на 1 kg, а од 1963. године само соли за људску употребу), одклоњен је био евентуално присутан блади јодни дефицит. Ово документујемо подацима о ниској преваленци дифузне еутиреоидне струме код школске деце, структуром тиреоидног морбидитета, просечним вредностима теста ¹³¹I uptake код здравих особа, као и малом заступљеношћу лако повишених вредности TSH код неонатуса. Сви ови подаци се односе на период пре 1993. године, када је савезном законском регулативом прописано да се изврши корекција KI на 20 mg по 1 kg кухињске соли за људску употребу.

- Две године после тога ми смо регистровани значајан пораст аутоимуних хипертиреоза, који је достигао максимум 1996. године. Овај пораст је транзиторан Т инциденца се постепено враћа на ону из 1992. године. Ми смо, такође, регистровани и просечно снидење концентрација неонаталног TSH за период 1994-1997. године уз најниде вредности 1995. године. И ова појава је била транзиторног карактера а за њу вероватно не постоји алтернативно тумачење.

- Мада је античка изрека да „post hoc” није увек и Ipropter hoc, сматрамо да смо дали довољно аргумената да у овом случају то схватимо као синоним.

ЛИТЕРАТУРА

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. Рамзин С., Алековић Г.: Карактеристике ендемске струме у епицентрима гушавости, Хигијена VII Ђ радови II конгреса превентивне медицине, Београд 1956; 284-294.
5. Синадиновић Ј.Р., Хан Р.: Дефицит јода, ендемска гушавост и јодна профилакса. Поли-топ-П, Београд 1995.
6. Правилник о квалитету кухињске соли и соли за прехранбену индустрију, Сл. лист СРЈ бр 7/93.
7. Кичић М.: Проблеми хипертиреозе у току увођења јодне профилаксе ендемске тиреопатске дистрофије. *Војносанитетски преглед* 1977; 6:409-421.
8. Laurberg P., Pedersen K. M., 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. *J. Intern. Med.* 1991; 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. Рамзин С.: Значај ендемске струме, проблеми епидемиологије и етиологије код нас. Први југословенски симпозијум о гушавости, Београд 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 V. A., Beebe G., Brill A. B., 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 D. E.: Some data about clinical state and history of radiation exposure in children with Graves' disease residing at radiocontaminated due to Chernobyl accident areas of Russia. *Ibidem*, P-022.