

Jod a tyreoidální hormony

R. Bílek, J. Čerovská

Endokrinologický ústav, Praha, ředitel doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

Souhrn: V průběhu let 1995 až 2002 byl vyšetřen soubor 5 263 jedinců (2 276 mužů, 2 987 žen) ze 7 okresů České republiky ve věku 6–98 let, který byl získán náhodným výběrem z centrálního registru obyvatel. U jedinců patřících do tohoto souboru byla paralelně stanovena jodurie pomocí Sandell-Kolthoffovy reakce, které předcházela mineralizace moči alkalickým tavením ($n = 5\,263$), a tyreoglobulin (TG, $n = 3\,902$), tyreotropin (TSH, $n = 5\,162$), volný tyroxin (fT_4 , $n = 5\,160$), volný trijodtyronin (fT_3 , $n = 4\,931$), u nichž bylo stanovení v séru provedeno imunoanalyticky. Soubor byl rozdělen do skupin podle závažnosti jodového deficitu vyjádřeného jodurií nižší než $50\ \mu\text{g I/l}$, jodurií v rozmezí 50 – 100 , 100 – 200 a vyšší než $200\ \mu\text{g I/l}$. V těchto skupinách byl stanoven průměr a medián TG, TSH, fT_4 a fT_3 . Z výsledků vyplynulo, že průměr a medián TG a fT_4 stoupal s klesající hodnotou jodurie, naopak průměr a medián TSH klesal se snižující se jodurií. Hodnoty fT_3 byly na změnu koncentrace jodu v moči relativně nezávislé. Veškeré hormonální změny spadaly do normálního referenčního rozmezí. Z našich výsledků vyplynulo, že při nedostatečném zásobení organismu jodem dochází spíše ke zvýšení citlivosti tyrocytů na stimulaci TSH než ke zvýšení koncentrace cirkulujícího TSH. Ze všech sledovaných hormonů byl tyreoglobulin nejlepším ukazatelem stavu zásobení organismu jodem.

Klíčová slova: jod – tyreoglobulin – tyreotropin – tyroxin – trijodtyronin

Iodine and thyroid hormones

Summary: In the years 1995–2002, a survey was conducted involving 5 263 individuals (2 276 males, 2 987 females) between the ages of 6–98. They were selected randomly from the central registry in 7 counties in the Czech Republic. The level of urinary iodine in these individuals was established using the Sandell-Kolthoff reaction which was preceded by the alkaline ashing of the samples as follows: ($n = 5\,263$), thyroglobulin (TG, $n = 3\,902$), thyrotropin (TSH, $n = 5\,162$) free thyroxine (fT_4 , $n = 5\,160$) and free triiodothyronine (fT_3 , $n = 4\,931$), where the thyroid hormones, TSH, and TG were determined in serum using immunoassays. The individuals were divided into groups according to their iodine deficiency, i.e. to the group with urinary iodine concentration < 50 , 50 – 100 , 100 – 200 , and $> 200\ \mu\text{g I/l}$ of urine. In these groups the mean and median of TG, TSH, fT_4 , and fT_3 were calculated. The means and medians of TG and fT_4 increased with the decrease of urinary iodine, and conversely TSH decreased with the decrease of urinary iodine. The values of fT_3 were relatively unaffected by the changes in the concentrations of urinary iodine. All the hormonal changes fell into the normal reference range. It is evident from our results that in cases iodine deficiency in the organism, there is a tendency to raise the sensitivity thyrocytes to TSH stimulation rather than a rise in the concentration of circulating TSH. Of all the hormones observed, thyroglobulin was the best indicator of iodine retention in the organism.

Key words: iodine – thyroglobulin – thyrotropin – thyroxine – triiodothyronine

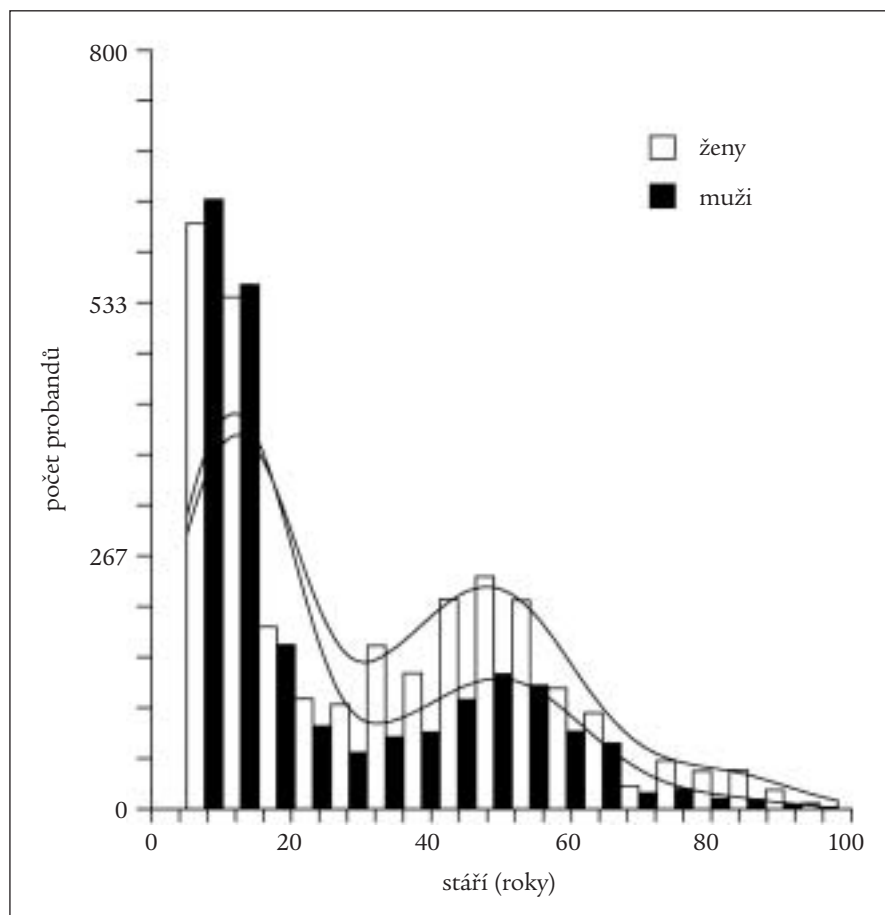
Úvod

Česká republika patří do oblastí s nedostatkem jodu a např. výskyt endemického kretenizmu byl v Čechách a na Slovensku zaznamenán ještě počátkem 20. století. Je velkou zásluhou doc. MUDr. K. Šilinka, DrSc., zakladatele a dlouholetého ředitele Endokrinologického ústavu v Praze, že v období let 1947–1953 zorganizoval rozsáhlou populační studii zaměřenou na vyšetření štítné žlázy a na zmapování jodového deficitu v jednotlivých částech České republiky. Této studie se v Čechách a na Mo-

ravě účastnilo přibližně 400 000 osob. Výsledky nebyly příliš příznivé. Ukázalo se, že na většině území České republiky je obyvatelstvo nedostatečně zásobeno jodem. Téměř okamžitě byl zahájen program jodové profylaxe, v jehož rámci byl do kuchyňské soli přidáván jod ve formě jodidu v množství $5\ \text{ppm}$ ($5\ \text{mg I/kg soli}$), u více postižených okresů v množství $12\ \text{ppm}$. V roce 1966 byla zákonem č. 20/1966 Sb. a ČSN 580910 zavedena povinná jodace kuchyňské soli, při které byl do soli přidáván jod v množství $18\ \text{mg/kg}$. Supplementace

kuchyňské soli jodem zlepšila situaci týkající se incidence nemocí způsobených nedostatečným příjmem jodu. V dalším období byla jodové profylaxi a preventivním programům směřujícím ke zdravé výživě věnována menší pozornost, což se bohužel projevilo ve zvýšení zdravotního rizika u nemocí způsobených jodovým deficitem. V 80. letech minulého století došlo k nárůstu prevalence strumy ve všech věkových kategoriích obyvatelstva České republiky [1].

Tato práce je dedikována prof. MUDr. V. Zamrazilovi, DrSc., který



Graf 1. Histogram stáří osob vyšetřovaných v rámci populačních studií prováděných v letech 1995–2002.

patří k vůdčím osobnostem zabývajícím se řešením problematiky jodového deficitu v České republice a se kterým máme tu čest spolupracovat. V období 1991–2002 zorganizoval v rámci Endokrinologického ústavu rozsáhlé epidemiologické studie zaměřené na hodnocení jodového deficitu a stavu štítné žlázy ve 12 regionech České republiky. Na základě získaných výsledků a na doporučení komise pro řešení jodového deficitu při Státním zdravotním ústavu, která vznikla v polovině 90. let a jejímž členem prof. Zamrazil je, byla postupně realizována opatření vedoucí k eliminaci jodového deficitu v České republice. Jedná se např. o nahrazení jodidu přidávaného k soli termodynamicky stabilnějším jodičnanem. Byla přijata legislativní opatření, tj. zákon č. 110/1997 Sb. a vyhlášky MZ ČR č. 293/1997 a č. 450/2004, ve kte-

rých se uvádí, že sůl označená jako jodovaná musí obsahovat 20–34 mg I/kg soli. Podle vyhlášek MZ ČR č. 298/1997 a č. 446/2004 má doporučený denní příjem jodu hodnotu 150 µg. Bylo dosaženo zlepšení v kvalitě výroby a skladování jodem obohacené soli. Podstatně se zvýšilo až na současných přibližně 70 % používání jodem suplementované soli v potravinářském průmyslu. Došlo k výrobě jodem obohacených prostředků klinické výživy a byla realizována opatření směřující k zlepšení informovanosti občanů České republiky týkající se zdravé výživy. Tato rozsáhlá a náročná práce splnila vytčené cíle a měla i mezinárodní ohlas. Podle kritérií World Health Organization (WHO), United Nations Children's Fund (UNICEF) a International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD) je od roku 2000

Česká republika zařazena mezi státy, u kterých jodový deficit není považován za obecný zdravotní problém v populaci [2–4]. Výsledky stanovení jodurie ve studiích prováděných po roce 2000 ukazují, že vzrůstá podíl obyvatelstva v České republice, které je podle kritérií WHO a ICCIDD zásobeno jodem více než dostatečně, tj. jejichž hladina jodurie přesahuje hodnotu 200 µg I/l moči. V roce 2002 mělo nadměrnou hladinu jodurie více než 40 % všech subjektů vyšetřených v naší laboratoři (n = 1 542) [4]. Existuje zde určité riziko, že náhlé zvýšení přívodu jodu do organismu může vést ke vzniku tyreotoxikózy a k aktivaci tyreoidální autoimunity. Také z tohoto důvodu jsme se snažili z dat získaných v letech 1995–2002 stanovit vztahy mezi hladinou jodurie, tyreotropinem (TSH), tyreoglobulinem (TG) a volnými frakcemi tyreoidálních hormonů trijodtyroninem (fT₃) a tyroxinem (fT₄).

Soubor vyšetřených a metodika

V průběhu let 1995–2002 byl vyšetřen soubor 5 263 jedinců (2 276 mužů, 2 987 žen) ve věku 6–98 let. Histogram stáří všech vyšetřených osob rozdělený podle pohlaví je uveden v grafu 1. Soubor byl získán náhodným výběrem z centrálního registru obyvatel. Kritériem výběru bylo trvalé bydliště v jednom ze 7 okresů České republiky, tj. okresu Jindřichův Hradec (rok 1995, 2001), Ústí nad Orlicí (1996), Klatovy (1997), Cheb (1998), Jablonec nad Nisou (1999), Příbram (2000) a Žďár nad Sázavou (2002). U jedinců patřících do tohoto souboru byla paralelně stanovena jodurie – koncentrace jodu v první ranní moči (n = 5 263) a sérové hodnoty tyreoglobulinu (n = 3 902), tyreotropinu (n = 5 162), volného tyroxinu (n = 5 160), volného trijodtyroninu (n = 4 931). Jod byl stanoven po mineralizaci moči alkalickým tavením kolorimetrickou Sandell-Kolthoffovou reakcí (oxidačně redukční reakce mezi ceřičitými a arzenitými ionty,

Tab. 1. Imunoanalytické metody použité ke stanovení TG, TSH, fT₄ a fT₃ v populačních studiích prováděných v období 1995–2002.

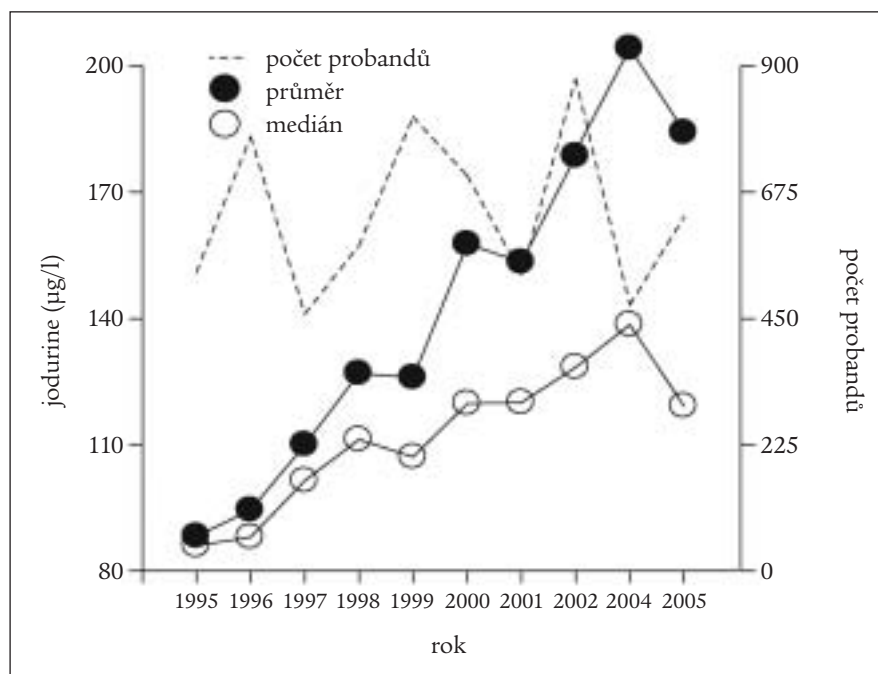
	Období	Imunoanalytický kit – výrobce, princip	Referenční rozmezí
TSH	1995–1998	Immunotech a.s., nekompetitivní imunoluminometrie	0,17–4,05 mU/l
	1999–2002	Roche Diagnostic, nekompetitivní imunoelektrochemiluminiscence	0,27–4,20 mU/l
fT ₄	1995–1996	Immunotech a.s., kompetitivní radioimunoanalýza	11,5–23 pmol/l
	1997–1998	Boehringer-Mannheim, kompetitivní enzymoimunoanalýza	11,8–24,6 pmol/l
	1999–2002	Roche Diagnostic, kompetitivní imunoelektrochemiluminiscence	12–22 pmol/l
fT ₃	1995–1996	Immunotech a.s., kompetitivní radioimunoanalýza	2,5–5,8 pmol/l
	1996–1998	Boehringer-Mannheim, kompetitivní enzymoimunoanalýza	5,4–9,3 pmol/l
	1999–2002	Roche Diagnostic, kompetitivní imunoelektrochemiluminiscence	2,8–7,1 pmol/l
TG	1995–1996	Endokrinologický ústav, laboratorní kompetitivní radioimunoanalýza	0–30 µg/l
	1997–2000	Boehringer-Mannheim, nekompetitivní enzymoimunoanalýza	0–53 µg/l
	2000–2002	Roche Diagnostics, nekompetitivní imunoelektrochemiluminiscence	0–53 µg/l

ve které jodid vystupuje jako katalyzátor). Detailně je postup stanovení popsán v literatuře [4]. Tyreoglobulin, tyreotropin, volné frakce tyroxinu (fT₄) a trijodtyroninu (fT₃) byly stanoveny komerčními imunoanalytickými kity, jejichž popis je včetně referenčního rozmezí uveden v tab. 1.

Výsledky byly statisticky vyhodnoceny pomocí programu NCSS 2004 firmy Statistical Solutions (USA). Data získaná v populačních studiích byla zpracována tím způsobem, že vyšetřené osoby byly rozděleny do skupin na základě hodnot jodurie podle kritérií WHO a ICCIDD [3], tj. na skupinu se závažným nedostatkem v příjmu jodu (jodurie nižší než 50 µg/l), na skupinu s mírným nedostatkem v příjmu jodu (jodurie spadá do rozmezí 50–100 µg/l), na skupinu s adekvátním příjmem jodu (jodurie spadá do rozmezí 100–200 µg/l) a na skupinu s více než adekvátním příjmem jodu (jodurie je vyšší než 200 µg/l). Pro každou ze skupin byly vypočteny vzhledem k nerovnoměrnému rozdělení jak průměry, tak i mediány jednotlivých hormonů a tyreoglobulinu.

Výsledky

Výsledky jodurie získané v populačních studiích prováděných v letech 1995–2002 v různých regionech České republiky znázorňuje graf 2. Aby

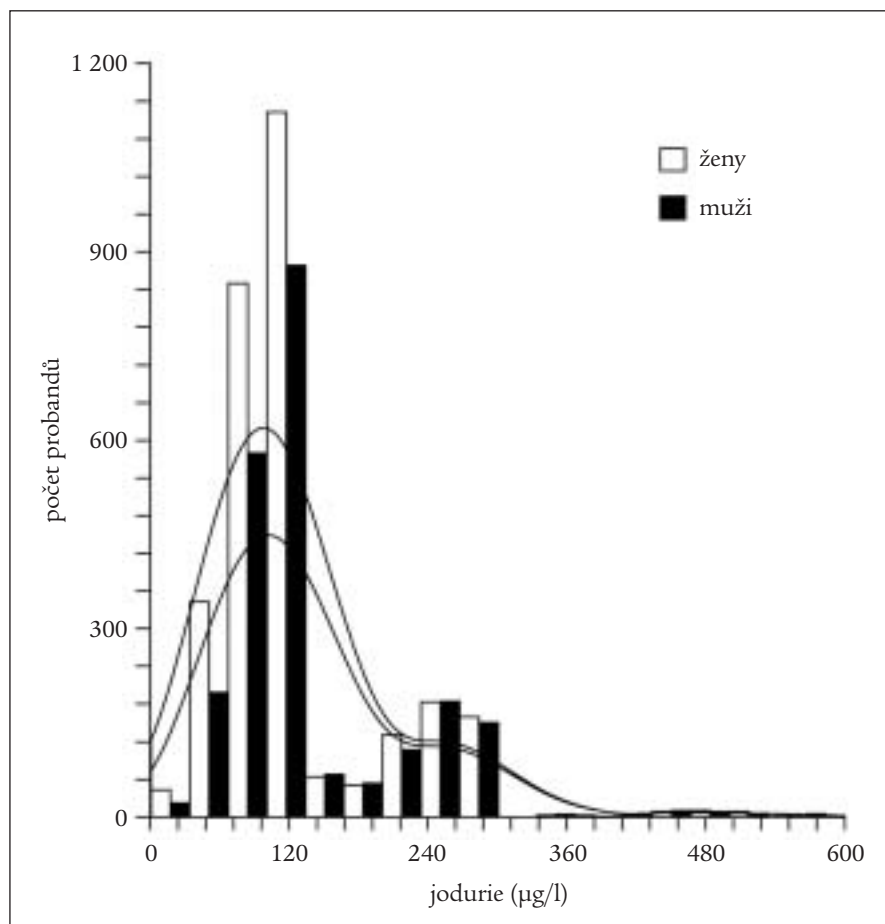


Graf 2. Vývoj průměrných hodnot a mediánů jodurie v jednotlivých letech, ve kterých byly prováděny populační studie o stavu zásobení jodu v různých oblastech České republiky.

bylo možné zjistit i současný trend vývoje jodurie v České republice, jsou na obr. 2 znázorněny i výsledky z posledních studií prováděných v Endokrinologickém ústavu v roce 2004 (oblast Jablonec) a v roce 2005 (oblast Příbram). Kromě průměrných hodnot a mediánů jodurií z jednotlivých roků je v grafu 2 uveden i počet vyšetřených osob.

Hodnocení vztahu mezi příjmem jodu do organismu vyjádřeným jako

jodurie a volnými frakcemi tyreoidálních hormonů fT₄, fT₃, tyreotropinu a tyreoglobulinu je zpracováno z populačních studií prováděných v letech 1995–2002. Na obr. 1 je uveden kombinovaný histogram stáří všech vyšetřovaných v období 1995 až 2002 rozdělený podle pohlaví. Na obr. 3 je znázorněna distribuce hodnot jodu v moči v celém sledovaném období 1995–2002. Výsledky vztahující se k případné závislosti mezi



Graf 3. Distribuce jodu v populačních studiích prováděných v letech 1995–2002.

koncentrací sledovaných hormonů a koncentrací jodu v moči jsou znázorněny na graf 4, kde jsou zakresleny výsledky průměrných hodnot a mediánů TG (graf 4A), TSH (obr. 4B), volné frakce tyroxinu (graf 4C) a volné frakce trijodtyroninu (graf 4D) vypočítaných z hodnot příslušných skupin probandů s daným rozmezím jodurie. Hodnoty jsou v grafech vyjádřeny jak jako celkový průměr a medián v dané skupině, tak i jako průměr a medián po rozdělení skupiny podle pohlaví. Na obrázku je rovněž znázorněn celkový počet vyšetřených osob a počet žen nebo mužů v dané skupině.

Diskuse

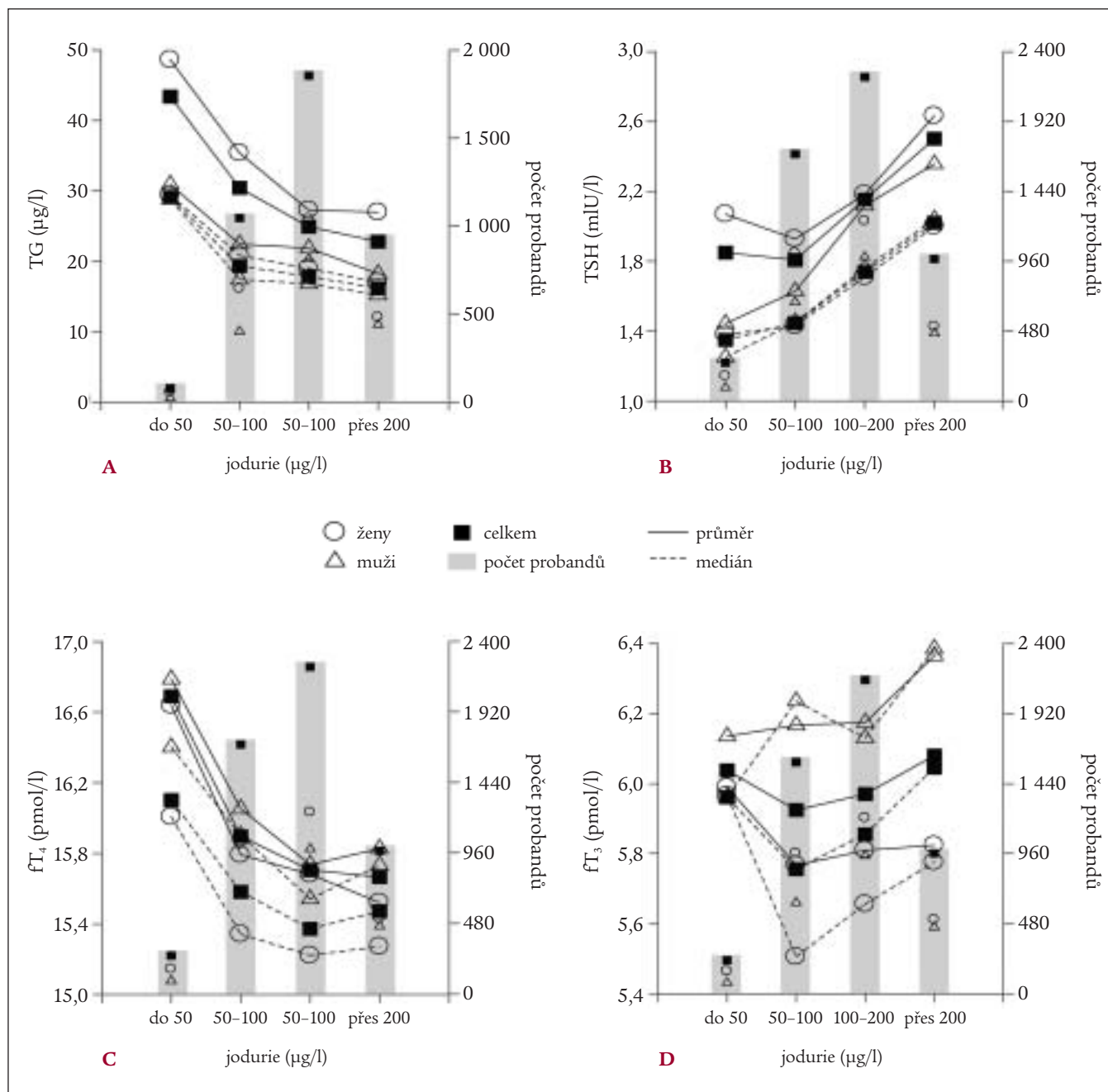
Jod je podstatný pro syntézu tyreoidálních hormonů. Spolu s TSH patří mezi dva hlavní fyziologické regulátory funkce i objemu štítné žlázy

[5]. Jod v tomto smyslu působí na rozdíl od TSH negativně, tj. snižuje odezvu štítné žlázy na TSH cestou inhibice své vlastní oxidace v procesu biosyntézy tyreoidálních hormonů (Wolff-Chaikoffův efekt) [6]. Příliš velký příjem jodu zvyšuje incidenci jodem indukovaného hypotyreoidizmu [7], hypertyreoidizmu, autoimunitních onemocnění [8] a zřejmě zde existuje i souvislost s karcinomem štítné žlázy. Naopak příliš malý přísun jodu do organismu vede k mentální retardaci, ke vzniku strumy, hypotyreoidizmu a k řadě dalších onemocnění souhrnně označovaných jako nemoci z nedostatku jodu [9].

Z histogramu stáří osob vyšetřených v rámci všech studií provedených v období 1995–2002, který je uveden na obr. 1, je patrné, že nejvyšší počet vyšetřených jedinců byly děti ve stáří 6–13 let, další vrchol je ve věku okolo

50 let. Graf 2 ukazuje zřetelný trend vzestupu jodurie v jednotlivých letech, ve kterých byly prováděny populační studie. Tento vzestup byl zastaven až v roce 2005. Zajímavé je v tomto smyslu porovnání hodnot získaných v okrese Příbram v roce 2000 a v roce 2005. Zatímco v roce 2000 mělo v oblasti Příbram jodurii vyšší než 200 µg I/l téměř 49 % probandů, v populační studii provedené v Příbrami v roce 2005 došlo ke snížení počtu osob s nadměrným příjmem jodu (jodurie vyšší než 200 µg I/l) na 33 %. Existence osob s více než adekvátním zásobením jodem je patrná také z výsledků uvedených na obr. 3, kde je zaznamenána distribuce jodu v moči v rámci všech výsledků naměřených v průběhu let 1995–2002. Na tomto obrázku hlavní vrchol odpovídá hladině jodurie přibližně 120 µg I/l, ale je zde i zřetelný vrchol v oblasti jodurie odpovídající 250 µg I/l.

Na obr. 4 jsou znázorněny změny průměrných hodnot a mediánů TG, TSH, fT_4 a fT_3 v závislosti na stupni jodového deficitu. Důležitým zjištěním je, že hodnoty sledovaných hormonů se u zkoumané populace vybrané pomocí náhodného výběru, tj. u populace netrpící v rozsahu větším, než je obvyklé, tyreoidálními nebo i jinými onemocněními, pohybovaly i za podmínek vzrůstajícího příjmu jodu v referenčním rozmezí. Přesto i v rámci těchto relativně subtilních změn je z grafu 4 patrná zřetelná odezva na změnu v příjmu jodu, kdy se vzrůstajícím deficitem jodu došlo ke zvýšení průměrných hodnot TG (graf 4A) a fT_4 (graf 4C), naopak hodnoty TSH (graf 4B) poklesly. Zvýšení hladiny TG a fT_4 odpovídá skutečnosti, že aktivita štítné žlázy při deficitu jodu vzrůstá [10]. Tomu ale neodpovídá průměr a medián cirkulujícího TSH, který byl nejnižší ve skupině se závažným nedostatkem jodu. Přesto ale i tato relativně nízká koncentrace TSH byla dostatečná k tomu, aby v této



Graf 4. Průměrné hodnoty a mediány tyreoglobulinu (TG, část A), tyreotropinu (TSH, část B), volného tyroxinu (fT₄, část C) a volného trijodtyroninu (fT₃, část D) vypočtené z naměřených hodnot u jedinců vyšetřených v rámci populačních studií prováděných v letech 1995–2002, kteří byli rozděleni do skupin podle hodnoty jodurie vyjadřující stupeň jodového deficitu (závažný deficit = jodurie do 50 μg I/l, mírný deficit = 50–100 μg I/l, adekvátní příjem jodu = 100–200 μg I/l, více než adekvátní příjem jodu = více než 200 μg I/l). Hodnoty jsou vypočteny jak pro celou skupinu (celkem), tak i pro podskupiny vzniklé rozdělením skupiny podle pohlaví (muži, ženy). Podobně sloupcový graf udává celkový počet probandů (celkem) skládající se z daného počtu žen a mužů náležejících k jednotlivým skupinám. Symboly vyjadřující celkem, muži, ženy jsou v tomto případě poloviční.

skupině byly nalezeny nejvyšší průměrné hodnoty jak TG, tak i fT₄. Naměřené výsledky je možné vysvětlit zvýšenou citlivostí tyreocytů na TSH při nedostatečném zásobení

organismu jodem. Předpokládáme, že se vzrůstající hodnotou jodurie koncentrace TSH vzrůstala, protože docházelo ke snížení citlivosti tyreocytů na stimulaci TSH, a tím i k po-

klesu hodnot fT₄. Ustanovení rovnováhy v regulaci tyreoidálních hormonů tak vyžadovalo vyšší koncentraci TSH. Je ale opět nutné zdůraznit, že veškeré změny se odehrávaly v rámci

normálních hodnot jednotlivých hormonů i tyreoglobulinu. Z našich výsledků tedy vyplývá, že spíše než zvyšování koncentrace TSH v cirkulaci jako reakce na nedostatečný přísun jodu dochází ke zvýšení citlivosti tyreocytů na stimulaci TSH. Naše výsledky se přibližují zjištění, že u více než adekvátního příjmu jodu vzrůstá riziko subklinického hypotyreoidizmu [7], ale jsou v protikladu ke konstatování [11], že snížený obsah jodu způsobuje zvýšenou koncentraci TSH v cirkulaci. Jak je vidět z grafu 4D, koncentrace volného trijodtyroninu, který je hlavním biologicky účinným hormonem štítné žlázy, nekoreluje s koncentrací jodu v moči. T3 vzniká především na periférii deiodací tyroxinu a na jeho produkci se uplatňuje řada dalších vlivů. Teprve chronický extrémní nedostatek jodu by jeho koncentraci mohl snížit, ale i zde by se jednalo především o preferenci biosyntézy T_3 nad T_4 , tj. došlo by ke zvýšení hodnoty poměru T_3/T_4 [11].

Z obr. 4A je patrné, že změny koncentrace TG dobře korespondují se změnami koncentrace jodu v moči. Podobný průběh vztahu mezi TG a jodurii dostaneme i při vyhodnocení dat souboru složeného ze všech jedinců vyšetřených v rámci populačních studií a z pacientů, kteří v období 1995–2002 navštívili Endokrinologický ústav a byla u nich paralelně stanovena koncentrace jodu v moči s koncentrací sérového TG ($n = 8\,544$). Naproti tomu je u tohoto celkového souboru probandů a pacientů

Endokrinologického ústavu z období 1995–2002 situace v případě TSH ($n = 19\,060$) i tyreoidálních hormonů (fT_4 , $n = 15\,412$; fT_3 , $n = 7\,067$) podstatně komplikovanější a nedovoluje s patřičnou mírou spolehlivosti vyvodit závěry o stavu zásobení organismu jodem. Tyreoglobulin je tak lepším ukazatelem deficitu jodu v porovnání s TSH a tyreoidální hormony, což je ve shodě s literaturou [12]. Nevýhodou samozřejmě je, že zvýšená koncentrace TG může být nacházena i u dalších patofyziologických stavů souvisejících se štítnou žlázou.

Poděkování

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR NR/8519-3 a NR/7763-3.

Literatura

1. Zamrazil V, Pohunková D, Vavrejšnová V et al. Prevalence of thyroid diseases in two samples of Czech population. A preliminary study. *Endocrinol Exp* 1989; 23: 97–104.
2. Zamrazil V, Bílek R, Čerňovská J et al. The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps towards success. *Thyroid* 2004; 14: 49–56.
3. WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 2nd ed. 2001. Publication WHO/NHD/01.1.
4. Bílek R, Bednář J, Zamrazil V. Spectrophotometric determination of urinary iodine by the Sandell-Kolthoff reaction subsequent to dry alkaline ashing. Results from the Czech Republic in the period 1994–2002. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 573–580.
5. Dumont JE, Lamy F, Roger PP et al. Physiological and pathological regula-

tion of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiological Rev* 1992; 72: 667–697.

6. Wolff J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem* 1948; 174: 555–564.

7. Chong W, Shan ZY, Sun W et al. Multivariate analysis of relationships between iodine biological exposure and subclinical thyroid dysfunctions. *Chin Med Sci J* 2005; 20: 202–205.

8. Li HS, Carayanniotis G. Iodination of tyrosyls in thyroglobulin generates neoantigenic determinants that cause thyroiditis. *J Immunol* 2006; 176: 4479–4483.

9. Dunn JT. What's happening to our iodine? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3398–3400.

10. Larsen PR, Davies FT, Schlumberger MJ. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders 2003: 360–361.

11. Fisher DA. Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. *Clin Chem* 1996; 42: 135–139.

12. van den Briel T, West CE, Hautvast JG et al. Serum thyroglobulin and urinary iodine concentration are the most appropriate indicators of iodine status and thyroid function under conditions of increasing iodine supply in schoolchildren in Benin. *J Nutr* 2001; 131: 2701–2706.

Ing. Radovan Bílek, CSc.

www.endo.cz

e-mail: rbilek@endo.cz

Doručeno do redakce: 21. 6. 2006

www.geriatrickarevue.cz