

Nové pohľady na epidemiológiu tyreopatií

P. Langer

Laboratórium diabetu z výživy, Ústav experimentálnej endokrinológie SAV, Bratislava, Slovenská republika, riaditeľ MUDr. Vladimír Štrbák, DrSc.

Súhrn: Na základe úsilia o globálne odstránenie jódového deficitu pomocou monitorovanej jódovej profylaxie sa v priebehu posledných desaťročí podarilo významne znížiť výskyt endemickej strumy vo viacerých krajinách. Viaceré epidemiologické údaje však dlhodobo ukazujú, že určitý počet pomerne malých štítnych žliaz (ŠŽ) sa nachádza aj na územiach s deficitom jódu, a naopak ani úspešná jódová profylaxia neznižuje objem ŠŽ rovnako. Po 40 rokoch úspešnej a dobre monitorovanej a povinnej konzumácie jódovanej soli sa zistilo na Slovensku u 2 661 dospelých mužov a žien významné zníženie objemov ŠŽ ako bolo v Nemecku a Dánsku u 1 380 dospelých okolo roku 1990, kde v tom čase nebol príjem jódu na optimálnej úrovni. Napriek tomuto zníženiu sa súčasne zistil u týchto dospelých na Slovensku priemerný objem ŠŽ u horného kvartilu 22,5 ml, čo bolo 4-krát viac ako priemerný objem ŠŽ u prvého kvartilu (6,3 ml) a približne dvakrát viac ako priemerné objemy u druhého (9,4 ml) a tretieho kvartilu (12,7 ml). Tieto rozdiely v objemoch však pravdepodobne už nie je možné vysvetliť výraznými rozdielmi v celoživotnom príjme jódu a preto treba uvažovať o možnom účinku iných faktorov ako je príjem jódu. Do úvahy prichádzajú predovšetkým faktory hereditárne (včítane etnických a autoimúnnych) a tiež faktory environmentálne (napr. perzistentné polutanty). Uvádza sa krátky prehľad epidemiologických štúdií zo Slovenska publikovaných inde, kde sa ukázali jednak možné účinky hereditárnych faktorov (napr. zvýšený rast ŠŽ u časti detí medzi sledovaných po 7 rokov, ktorý nebol závislý od suplementácie jódom u časti z nich; ďalej tiež významne rozdielny objem ŠŽ u 10- až 14-ročných súrodencov narodených v intervale menšom ako 24 mesiacov po sebe, ktorí sa stravovali po celý život v tej istej rodine a škole a preto mali približne rovnaký celoživotný príjem jódu). Tiež sa uvádzajú možné účinky environmentálnych polutantov na objem ŠŽ pri rovnakom príjme jódu u vyše 2 000 dospelých. Poukazuje sa na to, že horná hranica optimálneho príjmu jódu sa ukazuje rovnako dôležitá ako jeho dolná hranica, čo nadobúda veľký perspektívny význam. Ako príklad krajiny s historicky trvalo vysoko nadoptimálnym príjmom jódu sa uvádza Japonsko, kde nejestvuje problém endemickej strumy z jódového deficitu, ale vyskytuje sa pravdepodobne reverzibilná struma z nadbytku jódu. Pre nedostatok veľkých epidemiologických štúdií sa však nezdá byť zatiaľ vyriešená otázka výskytu autoimúnnych ochorení ŠŽ u všeobecnej populácie.

Kľúčová slová: objem štítnej žľazy – epidemiológia strumy – jódová profylaxia – hereditárne faktory – environmentálne polutanty

New aspects of the epidemiology of goitre

Summary: Due to successful progress in monitored iodine prophylaxis of iodine deficiency during the last decades the prevalence of endemic goitre in several countries considerably decreased. Nevertheless, epidemiological studies have been also indicating a certain prevalence of small thyroids in the areas of iodine deficiency too, and, vice versa, that even after successful iodine prophylaxis the thyroid volume (ThV) is not equally decreasing in all subjects and goitre does still exist. This phenomenon has been called sporadic goitre and hereditary etiological factors were suspected. It is shown that after 40 years of successfully monitored and mandatory consumption of iodized salt in Slovakia the distribution of ThV in 2661 adults has considerably decreased as compared to that of 1380 adults from Germany and Denmark where median iodine deficiency was still present around 1990. However, in spite of that, in those 2661 adults from Slovakia the average ThV in the upper quartile was 22.5 ml which was 4-times higher than the value in the lower quartile (6.3 ml) or about twice as much as that in the second (9.4 ml) or third quartile (12.7 ml). Such differences possibly cannot be explained by considerable differences in life-long iodine intake any more and that is the reason why some factors different from iodine deficiency should be taken into account. Among them perhaps hereditary factors (including ethnical and autoimmune ones) and environmental factors (such as persistent chlorinated pollutants) should be considered first. It is postulated that sufficient iodine intake in Slovakia for last 40–50 years is a prerequisite for evaluating the role of such factors. Short overview of epidemiological studies from Slovakia published elsewhere is presented showing possible participation of hereditary factors. Thus, one study showed increased thyroid growth in a group of children followed for 7 years which was independent of iodine supplementation. Another study showed significantly different ThV in several pairs of siblings born within the interval of less than 24 months. Since such siblings took the same meals for the whole life in the same family and in the same school, they apparently had about the same life-long intake of iodine and thus the differences in ThV cannot result from iodine deficiency of one member of the pair. In addition, possible effect of environmental pollutants on ThV in a cohort of more than 2 000 adults with the same long-term iodine intake was observed. Finally, it is underlined that the upper limit of optimal iodine intake starts to be equally important as the lower limit and that such circumstance turns out to be of considerable importance. Japan is presented as a country with historically permanent very high iodine intake where any problem of endemic goitre from iodine deficiency never existed. However, possibly reversible goitre from megadoses of iodine exists, while the question of prevalence of autoimmune thyroid disorders does not seem to be definitely solved because of the lack of large epidemiological surveys in general population.

Key words: thyroid volume – epidemiology of goitre – iodine prophylaxis – hereditary factors – environmental pollutants

Od začiatku 18. storočia, kedy bol objavený jód, sa opakovane dokázalo, že jeho nedostatok je príčinou endemickej strumy a naopak, že jeho optimálny prívod vedie nielen k zníženiu veľkosti štítnej žľazy, ale aj k odstráneniu ďalších porúch z jódového deficitu.

Avšak súčasne sa opakovane ukázalo, že ani v endemických oblastiach nie sú všetky žľazy maximálne zväčšené, ba dokonca niektoré sú aj pomerne malé a že naopak aj po úspechu jódovej profylaxie stále zostáva určitý počet žliaz veľkých. Už z týchto faktov vždy bolo cítiť, že v tomto smere jódová profylaxia akosi zlyháva a že najmä tento druhý fenomén sa akosi vymyká zo základnej predstavy o jej celoplošnom účinku. Tento fenomén sa nazval sporadická struma, ba dokonca sa vyslovil predpoklad, že jeho príčinou sú genetické faktory, ktorý však v súčasnosti postupne už prestáva byť iba púhym predpokladom.

Venujme však najprv pozornosť tomu opačnému javu, teda tým žľazám, ktoré napriek výraznému nedostatku jódu sú stále malé. Aj keď dnes už možno predpokladať, že asi aj tu budú príčinou genetické faktory, treba venovať pozornosť niekto-

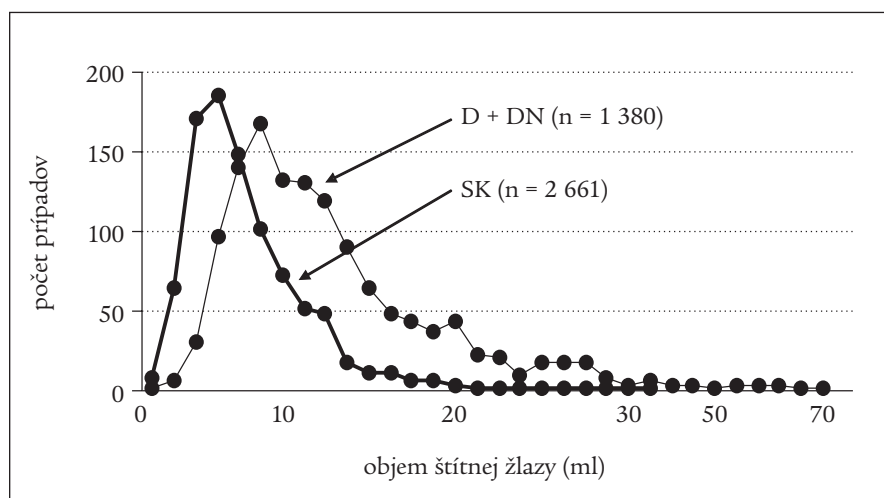
rým údajom. Už od 30-tich rokov minulého storočia mnohí sa pokúšali nájsť presnejšie ukazovatele objemu žľazy, než bola semikvantitatívna palpácia, avšak v tých časoch jedinou možnosťou bolo postmortálne váženie štítnej žľazy.

Z viacerých starších prác možno vybrať niekoľko pomerne najexaktnejších. Tak Šilink a Reisenauer (22) okolo roku 1950 zisťovali postmortálnu hmotnosť štítnej žľazy 369 dospelých mužov a žien a ich údaje ukazujú, že pásmo malých žliaz bolo v rozpätí 8–12 g a maximum bolo v rozpätí 20–30 g. V tej istej práci publikovali priemernú postmortálnu hmotnosť štítnej žľazy 33,69 g u 2 365 mužov a 36,06 g u 2 020 žien, ktorú zisťovali v roku 1958 v 7 okresoch Čiech a Moravy, teda ešte pred výraznejším účinkom jódovej profylaxie. Mortensen et al (17) sledovali postmortálnu hmotnosť klinicky normálnych štítnych žliaz u 1 000 za sebou zomrelých v Mayo Clinic a zistili, že vo veku 30–69 rokov bolo 60 žliaz v kategórii 5–15 g a maximum výskytu (282 žliaz) bolo v kategórii 15–35 g, kým absolútne maximálne hodnoty boli na úrovni do 105 g. Gerber (4) zisťoval vo Švajčiarsku postmortálnu hmotnosť celkovo 4 865 štítnych žliaz mužov a žien. Ukázal, že v ro-

koch 1949/1950 bola hlavne horná hranica hmotnosti, ale aj priemerná hmotnosť 2 392 žliaz u jednotlivých vekových skupín (30–90 rokov) mužov a žien oveľa vyššia ako hmotnosť 2 462 žliaz po 30 rokoch jódovej profylaxie zistená v rokoch 1978/1979. Súčasne sa však ukázalo, že ani 30-ročná jódová profylaxia podstatne nezmenila hmotnosť najmenších žliaz, ktorej priemerná hodnota bola okolo 8 g. Maximálne hodnoty v rokoch 1949/1950 však siahali až do výšky 890 g (!). **Z uvedených výsledkov postmortálneho váženia štítnych žliaz pomerne jednoznačne vyplýva, že pásmo malých žliaz v rôznych krajinách bolo pomerne stabilné, avšak jódová profylaxia predovšetkým zmenšovala objem veľkých a stredne veľkých žliaz.** Toto zistenie by mohlo mať pomerne veľký význam pre pochopenie základnej otázky, totiž aká je miera účinku jódovej profylaxie, to je hranice medzi tým, čo jódová profylaxia ešte môže dokázať a čo už dokázať nemôže.

Pomerne konštantnú dolnú hranicu rozpätia objemov štítnych žliaz tiež potvrdzujú práce z novej éry sonografickej volumetrie. Ponáraním žliaz do vody a meraním objemu vody nimi vytlačenej podľa Archimedovho zákona sa zistilo, že jeden gram žľazy sa rovná jednému mililitru objemu a preto sú sonografické údaje porovnateľné s údajmi o postmortálnej hmotnosti [1]. Na tomto mieste však treba upozorniť na technické problémy pri porovnávaní výsledkov rôznych autorov, ktoré prichádzajú do úvahy najmä v súčasnom období veľkého rozšírenia tejto metódy, pričom erudícia a hodnovernosť výsledkov niektorých málo skúsených autorov nemusí byť vždy na spoľahlivej úrovni, ako bolo opakovane zdôraznené [5,8,13]. Preto sú v ďalšom uvedené iba výsledky ultrazvukových meraní medzinárodne renomovaných autorov.

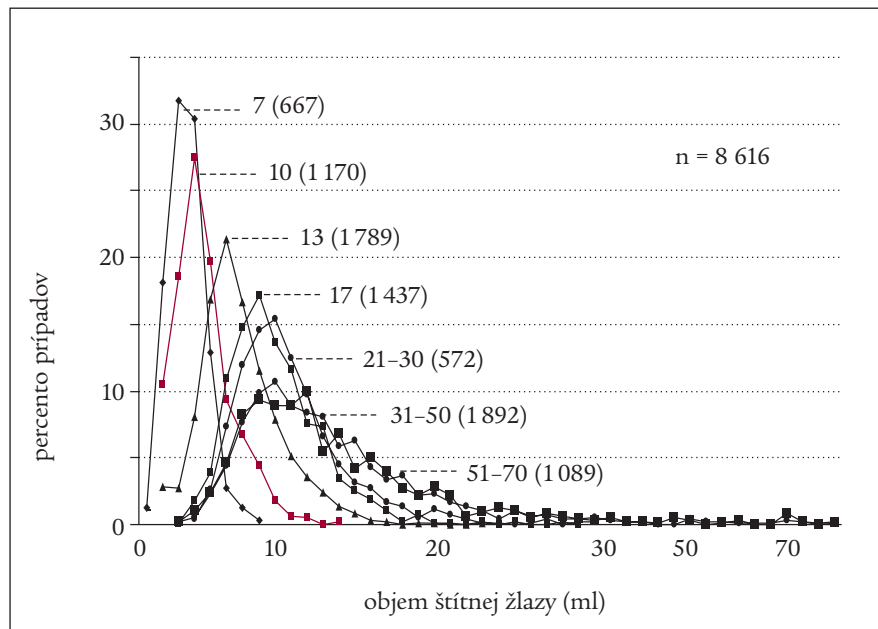
V 80. rokoch XX. storočia sa vykonali prvé ultrazvukové štúdie v Ne-



Obr. 1. Porovnanie distribúcie ultrasonograficky meraných objemov štítnej žľazy medzi spojitými výsledkami z Nemecka a Dánska [6,18, 21] – spolu 1 410 dospelých mužov a žien a výsledkami zo Slovenska [24] – spolu 2 661 dospelých mužov a žien.

mecku, kde vtedy ešte nebola zavedená povinná jódová profylaxia (fakticky sa tak nestalo ani dodnes) a preto možno jednoznačne predpokladať mierny jódový deficit „európskeho typu“. Tak Struve a Hinrichs [21] merali objemy štítnej žľazy u 250 mužov a 250 žien vo veku 20–80 rokov a Hintze et al [6] u 489 žien a 80 mužov nad 60 rokov. V tom istom období meral Nygaard et al [18] v mierne deficitnom Dánsku štítnu žľazu u 391 žien vo veku 15–65 rokov. Nakoľko distribúcia objemov v týchto prácach bola približne rovnaká (maximum výskytu bolo v rozpätí 10 až 20 ml), na obr. 1 sú uvedené spojené hodnoty všetkých troch vyššie uvedených prác. Na porovnanie sú tu uvedené tiež výsledky meraní u 2 661 mužov a žien 41–70 ročných na Slovensku (Tajtáková et al) [24], kde podobne ako v Českej republike v čase meraní bola už asi 40 rokov jódová dostatočnosť. Na tomto obrázku sú počty osôb zo Slovenska delené tromi, aby boli porovnateľné s použitou stupnicou. Napriek tomu, že v tejto skupine bola prevaha starších osôb, vo výskyte veľkých objemov vidno pokles zhruba o 10 ml, ktorý je v podstate paralelný s priebehom hodnôt v Nemecku a Dánsku, avšak vo výskyte stredných objemov je už zrejme menší pokles a vo výskyte malých objemov je prakticky zhoda oboch súborov.

Zo všetkých uvedených výsledkov gravimetrických a ultrazvukových meraní možno súdiť, že **jód asi pôsobí na štítnu žľazu diferencovane, a to najviac na veľké žľazy s pravdepodobne vysokým rastovým potenciálom, menej na stredné a najmenej na malé žľazy, ak vôbec**. Na rozdiel od tohto predpokladu však všeobecne prevládajú predstavy, že jódová profylaxia pôsobí na všetky žľazy **celoplošne a rovnako**. Okrem toho možno tiež predpokladať, že pôsobenie jódovej profylaxie sa **pravdepodobne postupom času stretáva s akousi genetickou bariérou**,



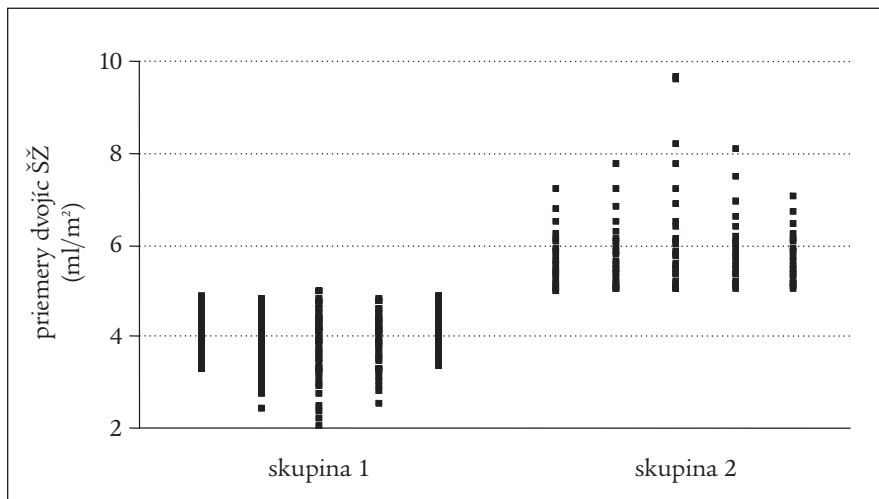
Obr. 2. Distribúcia objemov štítnej žľazy u vekových skupín z celkového počtu 8616 osôb vo veku 7–70 rokov zo Slovenska [24].

ktorá diferencovane znižuje jeho účinok a ktorá je asi tým silnejšia, čím sú štítnu žľazu menšie.

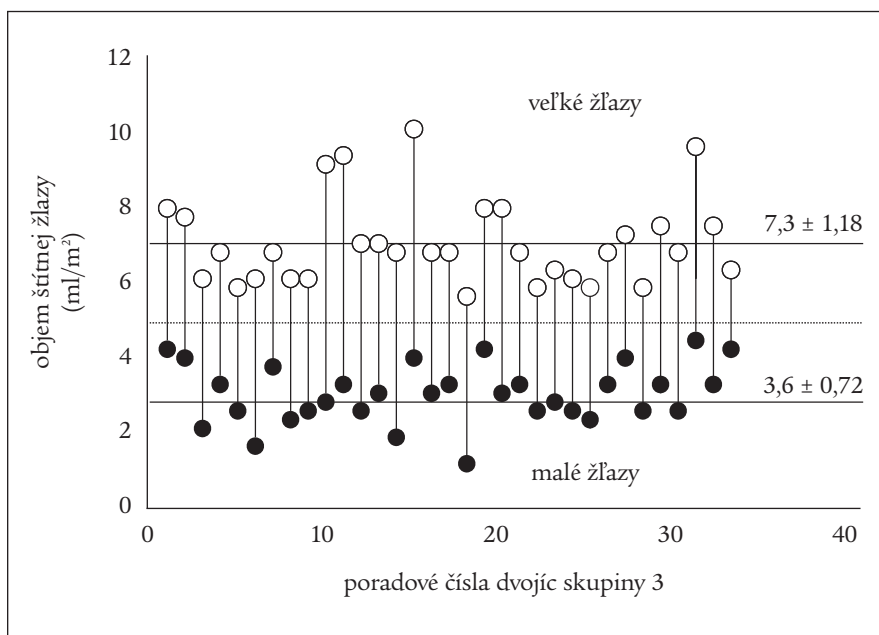
Rozborom distribúcie 2 661 objemov štítnej žľazy zo Slovenska (uvedených na obr. 1) sa ukázalo, že priemer prvého kvartilu objemov je 6,3 ml, druhého kvartilu iba o málo viac – a to 9,4 ml a tretieho tiež o málo viac – a to 12,7 ml, avšak priemer štvrtého kvartilu výrazne vystúpi až na 22,5 ml. To značí, že horná (štvrtá) štvrtina štítnych žliaz u dospelých na Slovensku je takmer 4-krát väčšia a tretia štvrtina dvakrát väčšia ako dolná štvrtina, a to už v podmienkach dlhodobého optimálneho príjmu jódu. Na obr. 2 je pohľad na distribúciu objemov štítnej žľazy u 8616 jedincov z rôznych krajov Slovenska rozdelených na vekové skupiny od 7 do 70 rokov [24]. Ukázalo sa, že harmonika objemov štítnej žľazy sa s postupom veku rozťahuje smerom k vyšším hodnotám. Už vo veku 7 rokov sa oddeľuje malá skupinka žliaz, ktorej objemy sú asi 4-krát väčšie ako tie najmenšie objemy. Podiel tejto skupinky potom stúpa u 10, 13 a 17 ročných, a vo veku 20–70 rokov už predstavuje 20–25 % z celkového po-

čtu, teda jeho horný kvartil, ktorý je asi 4-krát väčší ako dolný kvartil podobne, ako bolo uvedené vyššie.

Tieto rozdiely v objemoch však už zďaleka nie je možné vysvetliť celoživotnými rozdielmi v príjme jódu. Základný vzťah medzi príjmom jódu a objemom štítnej žľazy zrejme prestáva postupne platiť tam, kde je takýto optimálny príjem jódu celoplošne zabezpečený a toto bude pravdepodobne platiť tým viac, čím tento stav bude trvať dlhšie. Vzniká teda otázka, aké sú príčiny toho, že pri rovnakom príjme jódu má veľká časť obyvateľstva až niekoľkonásobne väčšiu štítnu žľazu ako iná veľká časť obyvateľstva. Naše štúdie ukazujú, že veľmi pravdepodobne sú to **faktory iné ako príjem jódu a že ich účinok možno pozorovať práve vďaka tomu, že tento príjem jódu u obyvateľstva je dlhodobo rovnaký**. Pravdepodobne sa jedná predovšetkým o hereditárne čiže genetické faktory, ktoré by mohli byť kľúčové a mohli by rozhodujúcim spôsobom ovplyvňovať aj pôsobenie ďalších faktorov, napríklad environmentálnych. Vychádzajúc z tohto predpokladu, pokúsili sme sa



Obr. 3. Priemerné hodnoty objemov štítnej žľazy u dvojíc súrodencov narodených v rozpätí maximálne 24 mesiacov po sebe. Výsledky boli arbitrárne rozdelené na dve skupiny: skupina 1: hodnoty priemeru pod 5 ml/m²; skupina 2: hodnoty priemeru nad 5 ml/m² [14], podstatne modifikované s rozšíreným počtom výsledkov.



Obr. 4. Jednotlivé hodnoty objemov štítnej žľazy u dvojíc súrodencov narodených v rozpätí menej ako 24 mesiacov po sebe a zaradených do skupiny 3, keď jedna hodnota bola pod 5 ml/m² a druhá nad 5 ml/m² [14], podstatne modifikované s rozšíreným počtom výsledkov.

sledovať možné účinky na objem štítnej žľazy týchto faktorov iných ako je príjem jódu.

Predovšetkým sú to faktory hereditárne. V jednej zo štúdií [14] sme vyšetrili 323 dvojíc súrodencov, ktorí sa narodili v rozpätí menšom ako 24 mesiacov po sebe, bol teda medzi nimi minimálny vekový rozdiel. Zis-

tili sme (obr. 3), že u 56 % vyšetrených dvojíc boli obidve žľazy boli malé, pričom priemery týchto dvojíc boli menšie ako 5 ml/m² (skupina 1), avšak v druhej skupine u 33 % dvojíc boli priemery obidvoch žliaz väčšie ako 5 ml/m² (skupina 2). Rozhranie objemov na úrovni 5 ml/m² sme zvolili arbitrárne na základe distribúcie

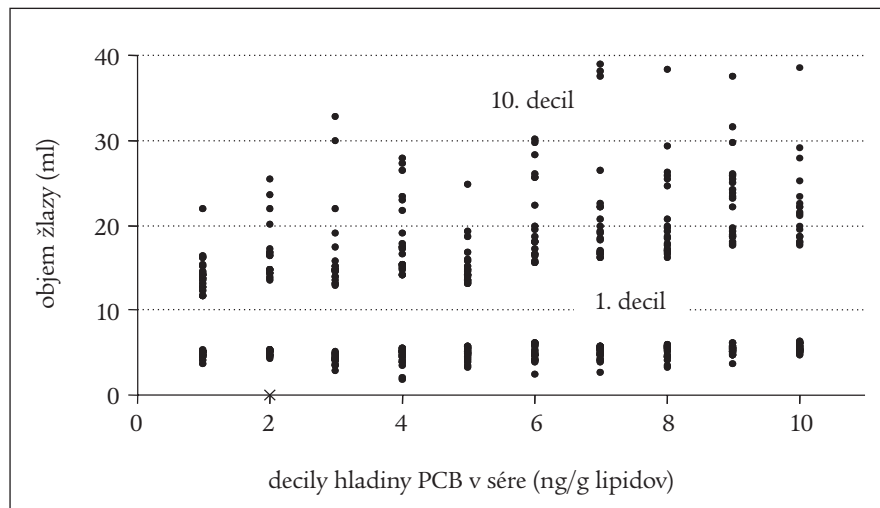
objemov u skupiny 3 (obr. 4), do ktorej sme zaradili 10 % dvojíc, u ktorých jedna žľaza bola menšia ako 5 ml/m², avšak druhá bola väčšia ako 5 ml/m². U tejto skupiny rozdiel medzi priermi veľkých a malých žliaz bol dvojnásobný a vysoko signifikantný ($p < 0,01$). Pritom treba zdôrazniť, že tá väčšia žľaza z dvojice zďaleka nie vždy bola u toho o rok staršieho súrodenca. Pri hodnotení skupiny 3 sa nechce jednoducho uveriť, že by z každej tejto dvojice žijúcej a stravujúcej sa po celý 10–12 či 12–14 ročný život v tej istej rodine a škole bol jeden súrodenec jódom deficitný a jeho o rok starší či mladší brat alebo sestra naopak jódom optimálny. Preto považujeme túto štúdiu okrem iných [15,23] za ďalšie potvrdenie výrazného účinku hereditárnych faktorov na rast štítnej žľazy pri rovnakom celoživotnom príjme jódu danom rovnakým celoživotným stravovacím profilom, čo považujeme za ďaleko spoľahlivejší údaj o príjme jódu ako jednorázové stanovenie jodúrie.

V roku 2001 sme v rámci európskeho projektu vyšetrili 2 046 dospelých z okresov Michalovce, Svidník a Stropkov, z ktorých okolo 40 % žilo v oblasti vysoko znečistenej polychlórovanými bifenyli (PCB). Hladiny všetkých hlavných organochlóratov – t.j. PCB a pesticídov DDE ako metabolitu známeho DDT a hexachlórbenzénu (HCB) – boli neobyčajne vysoké, pretože hladiny PCB boli v rozpätí štyroch rádov veľkosti, teda od 102 (100) až po 105 (čiže 100 tisíc) ng/g lipidov (vychádzajúc z učebnicových údajov o obsahu 5–10 g celkových lipidov na 1000 ml séra, pri uvažovaní priemernej hladiny 7,5 g lipidov/1 000 ml možno predpokladať, že 1 g lipidov sa nachádza približne v 150 ml séra). Okolo 15–20 % najvyšších zistených hodnôt PCB predstavuje vôbec najvyššie hladiny doteraz zistené vo svete. Rozpätie hladín DDE a HCB sa pohybovalo zhruba od 100 do 20 000 ng/g, avšak hodnôt nad 10 000 už bolo po-

merne málo. Práve uvedené unikátne vysoké rozpätie hladín organochlorátov umožnilo získať okrem iného aj relevantné závery o ich pôsobení na objem štítnej žľazy. Všetky zistenia sa však vzťahujú aj na ostatné organochloráty, ktorých účinky sú podobné účinkom PCB, avšak v súčasnej dobe určiť ich percentuálny podiel jednotlivých organochlorátov nie je možné.

Obr. 5 ukazuje distribúciu extrémne nízkych a extrémne vysokých objemov štítnej žľazy vyšetrených osôb. Výsledky boli najprv stratifikované v horizontálnom smere podľa decilov hladín PCB (200 hodnôt v každom decile) a hodnoty v každom z týchto decilov boli ďalej stratifikované na decily objemov štítnej žľazy (10×20 objemov na každý decil PCB). Na obr. 5 sú však uvedené iba hodnoty prvého decilu objemov pre každý decil hladín PCB (dolná časť) a v hornej časti podobne vyčlenené hodnoty 10. decilu. Viaceré hodnoty na grafe sa však prekrývajú, zvlášť v najnižšom decile objemov. Napriek tomu, že hladiny PCB smerom doprava stúpajú až 1 000-krát, štítne žľazy v prvom decile zostávajú stále malé. Naproti tomu hodnoty 10. decilu objemov smerom k vyšším hladinám PCB stúpajú výrazne a pri najvyššej koncentrácii PCB dosahujú hodnoty až 3-krát vyššie ako hodnoty 1. decilu.

Lineárna multifaktoriálna regresná analýza ukázala signifikantnú pozitívnu asociáciu medzi jednotlivými organochlorátmi a objemom štítnej žľazy. Na tomto vzťahu sa zrejme súčasne s nimi podieľa aj vek (staršie osoby sú totiž dlhšie exponované a majú vyššie hladiny organochlorátov), ďalej imunomodulácia stimulovaná organochlorátmi a manifestovaná zvýšením antiperoxidázových protilátok (osoby so zvýšenou hladinou týchto protilátok sú početnejšie v skupinách so zvýšenými hladinami organochlorátov a súčasne so zvýšeným objemom žľazy), ako aj zvýšené hladiny TSH, ktoré sa väčšinou, ale



Obr. 5. Hodnoty 1. a 10. decilu objemov štítnej žľazy, ktoré prislúchajú ku každému z 10 decilov stúpajúcich hladín polychlórovaných bifenylov (PCB) v sére vyšetrených osôb. Podrobnejší výklad v texte (nepublikované).

nie vždy, vyskytujú súčasne u osôb so zvýšenými protilátkami. Najmä výskyt autoprotilátok sa považuje za výsledok pôsobenia hereditárnych faktorov na činnosť imunitného systému pričom však ďalšie podobné účinky nemožno vylúčiť.

Doteraz uvedené výsledky a úvahy ukazujú, že **po dlhodobom pôsobení monitorovanej jódovej profylaxie asi dochádza k stabilizácii veľkej väčšiny objemov štítnej žľazy u danej populácie a pri ďalšom pôsobení kontrolovaná jódová profylaxia už asi iba udržiava dosiahnutý stav. Za tohto stavu na objem štítnej žľazy výraznejšie pôsobia predovšetkým faktory iné ako je príjem jódu, a to najmä faktory hereditárne čiže endogénne (včítane etnických a autoimunitných), ako aj faktory environmentálne čiže exogénne.**

Úloha hereditárnych faktorov sa v poslednej dobe predovšetkým začína hľadať v oblasti zvýšenej vnímavosti geneticky predisponovaných jedincov na environmentálne toxikanty. Zistilo sa, že metabolizmus xenobiotík je pod genetickou kontrolou, z čoho vyplýva, že rôzni jedinci môžu byť alebo rezistentní alebo extrémne vnímaví na chemické

látky a s použitím modernej simulátnej mnohopočetnej analýzy gémovej exprese metódou „microarray“ sa vypracovalo niekoľko metód na identifikáciu génov, ktoré sa aktivujú xenobiotikami [26]. Nedávno tiež Kretschmer et al [12] ukázali účinky xenobiotík na rôzne jadrové receptory. Pokiaľ ide o vzťah týchto nových poznatkov ku štítnej žľaze, Pocar et al [20] našli signifikantný útlm exprese sodíkovo-jodidového symportéru (NIS) a katepsínu B v izolovaných tyreocytoch po podaní dioxínu a jemu podobného koplánárneho kongeneru PCB-126. Nové základné názory o prenose environmentálnych inštrukcií na genóm prináša rýchlo sa rozvíjajúca epigenetika, ktorá sa zaoberá zmenami exprese génov nenapojenými na DNA, ale ovplyvňovanými nadriadeným informačným systémom – chromatínom – ktorý v jadre bunky obaľuje DNA [27].

V súčasnosti vrcholí celosvetové úsilie o globálne odstránenie jódového deficitu, ktoré v roku 1991 formulovali spoločne UNICEF, WHO a ICCIDD (International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders) ako cieľ do roku 2000. Tento ideál sa samozrejme nemohol splniť, avšak dosiahli sa významné úspechy. Každý

štát sveta má dnes svoju jódomú komisiu čiže národný výbor ICCIDD, ktorý úzko spolupracuje s príslušnou vládou na plnení tejto globálnej úlohy. Doterajší pokrok je v rôznych štátoch rôzny, ale je neustály a nepochybny. Predpokladajme že splnenie globálneho konečného cieľa sa podarí dosiahnuť až o niekoľko desaťročí. Čo však sa stane potom? Bezpochyby poklesne rozpätie objemov štítnej žľazy a žľazy o hmotnosti nad 500 gramov, ktoré pozoroval ešte Gerber vo Švajčiarsku pred 60 rokmi, asi vymiznú celkom. Objemy štítnej žľazy budú určovať faktory iné ako neprimeraný prívod jódu, lebo ten už za ideálneho stavu by mal byť už všade primeraný. Budú to zrejme naďalej najmä faktory hereditárne, ktorým sa v súčasnosti venuje veľká pozornosť a samozrejme tiež faktory environmentálne vrátane toxických. Tých posledných sa ľudstvo asi tak ľahko nezbaví, aj keď už prebieha globálny boj proti súčasným chemickým polutantom. Už dnes však vidíme, že nastupujú nové, napr. estrogénom podobný bisfenol A, proti ktorým sa ešte nebojuje a celý boj sa obmedzuje iba na varovné hlasy vedcov, proti ktorým stoja komerčné záujmy mocných výrobcov. Teda to isté, ako tomu bolo pred pol storočím v prípade PCB a iných.

Za krajinu „jódomovej budúcnosti“ možno v súčasnosti do istej miery považovať Japonsko, kde už po tisícročia nepoznajú epidemiologicky závažnejší jódomý deficit. Naproti tomu sa tu však vyskytujú poruchy z nadbytočného príjmu jódu a všeobecný príjem jódu je najmenej dva až trikrát vyšší ako odporúčaná dávka. Medzi tieto poruchy patrí struma po dlhodobom príjme megadávok jódu u niektorých rybárov. Vysoký príjem jódu môže tiež ovplyvňovať epidemiológiu tyreopatií zvyšovaním výskytu autoimúnnej tyreoiditídy alebo autonómneho adenómu u geneticky vnímavých osôb.

Regulácia hornej hranice príjmu jódu sa však začína stávať epidemiologicky významným problémom podobne ako jódomý deficit, a to najmä v civilizovaných štátoch s priemyselnou výrobou potravín a stúpajúcou spotrebou doplnkov výživy s obsahom jódu, ktorý sa dostáva už aj do kozmetických výrobkov. Okrem toho do mliečnych výrobkov sa môže dostávať nadbytok jódu z jódovaných prostriedkov používaných na dezinfekciu vemeňa za účelom prevencie mastitídy, do hydínového mäsa z používanej rybej múčky či do chleba z jodičnanu draselného používaného ako regulátor kvasenia. Výbory ICCIDD v jednotlivých štátoch teda budú musieť prísne dbať aj na hornú hranicu príjmu jódu.

Epidemiologická situácia tyreopatií v Japonsku sa v niektorých aspektoch líši od situácie v iných častiach sveta. Epidemiologických štúdií tyreopatií u japonskej populácie je však pomerne málo, pretože tento problém v Japonsku nie je prioritný. Časť štúdií je publikovaná v japončine a ďaleko najviac štúdií sa venuje sledovaniu štítnej žľazy u tých, ktorí prežili výbuchy atómových púm a tieto nemajú výpovednú hodnotu vzhľadom k celkovej populácii.

Pokiaľ ide o tyreopatie u všeobecnej populácie, Okamura et al [19] vyšetrili 546 mužov a 705 žien nad 40 rokov. Pozitívne protilátky, vtedy ešte proti mikrozómom, našli u 7,7 % mužov a 15,0 % žien. Hypertyreózu zistili u 0,2 %, hraničnú hypertyreózu u 0,7 %, hypotyreózu u 0,3 %, latentnú hypotyreózu u 4,2 % a netyreoideálne ochorenie u 2,4 %. Posledné známe epidemiologické štúdium vykonali Konno et al [10,11] u 2 931 mužov a 1 179 žien vo veku 45 ± 10 rokov. Pozitívne protilátky proti peroxidáze a tyreoglobulínu zistili u 6,4 % mužov a 13,8 % žien, pričom výskyt stúpala s vekom. Z celkového počtu boli normálne hladiny TSH (0,15 až 5,00 mU/l) u 98,8 % mužov a 96,2 % žien. Hladiny TSH nad 5,0 mU/l malo

0,68 % mužov a 2,87 % žien. Jodúria bola veľmi vysoká, a to v rozpätí asi 500–5 000 µg/l. Mizukami et al [16] dokumentovali klinicky, laboratórne (veľmi vysoký TSH, veľmi nízky FT4) aj histologicky (biopsia, imunohistochemia, elektrónová mikroskopia) hypotyreózu z nadmerného príjmu jódu, ktorá bola reverzibilná po obmedzení príjmu jódu.

Koike a Naruse [9] analýzou 11 104 karcinómov štítnej žľazy z národného registra za roky 1977–1986 zistili incidenciu pre rok 1985 1,1/100 000 u mužov a 3,1/100 000 u žien. Pri papilárných a folikulárných karcinómoch bol pomer žien a mužov 6 : 1 a pri anaplastických, ktorých väčšina bola vo veku nad 60 rokov, bol tento pomer 2 : 1. Pravdepodobne analýzou toho istého súboru sa zistil papilárny karcinóm u 78,4 %, folikulárny karcinóm u 17,2 % a anaplastický karcinóm u 2,7 % [3].

Pokiaľ ide o mládež, ešte pred érou sonografie Inoue et al [7] vyšetrili 10 220 detí 6–16 ročných (4 886 chlapcov a 5 334 dievčat 6–16 ročných). U tých s palpačnou strumou stanovili protilátky a u takto pozitívnych vykonali biopsiu tenkou ihlou. Takto zistili spomedzi všetkých lymfocytárnu tyreoiditídu u 3,0/1 000, avšak u dospievajúcich dievčat až 8,2/1 000. Ako prvý vyšetril v Japonsku štítnu žľazu ultrazvukom Ueda [25] u 153 chlapcov a 147 dievčat vo veku 8 mesiacov až 15 rokov. Objemy vzhľadom k vekovému rozpätiu sa pohybovali od 1,5 do 16 ml s maximom cca medzi 5 a 10 ml. Nedávno Zimmerman et al [29] zistili, že u detí s jodúriou > 500 µg/l, akých je v Japonsku veľa, sa zväčšuje objem štítnej žľazy.

Porovnávanie týchto výsledkov so stavom na Slovensku a v Českej republike naráža na problémy týkajúce sa hlavne rôznej metodiky stanovovania a rôznych referenčných hladín. Vcelku však možno povedať, že výskyt pozitívnych autoprotilátok, zvýšených hladín TSH a subklinickej aj

zjavnej hypotyreózy je u nás vyšší u oboch pohlaví, hodnoty jodúrie sú však niekoľkonásobne nižšie, pričom hodnoty mediánov jodúrie u väčších súborov sa v oboch republikách pohybujú medzi 100–150 µg/l, čo zodpovedá kritériám WHO pre normálnu jodúriu [2,15,23,24,28]. Ultrazvukové objemy štítnej žľazy u mládeže sa zdajú byť veľmi podobné, avšak výskyt lymfocytárnej tyreoiditídy by mohol byť u nás o niečo vyšší, aj keď nemáme primeranú epidemiologickú štúdiu.

Literatúra

1. Brunn J, Block U, Ruf G et al. Volumetrie der Schilddrüsennappen mittels Real-time-Sonographie. Deutsche med Wschrft 1981; 106: 1338–1340.
2. Dvořáková M, Bílek R, Čerovská J et al. Objemy štítnej žľazy u dospelých vo veku 18-65 let v Českej republike – stanovení normy. Vnitř Lék 2006; 52: 15–16.
3. Ezaki H, Ebihara S, Fujimoto Y et al. Analysis of thyroid carcinoma based on material registered in Japan during 1977–1986 with special reference to predominance of papillary type. Cancer 1992; 15: 808–814.
4. Gerber D. Schilddrüsengewichte und Jodsalzprophylaxe. Schweiz Med Wschr 1980; 110: 2010–2017.
5. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Danish Med Bull 1990; 37: 249–263.
6. Hintze G, Windeler J, Baumert J et al. Thyroid volume and goitre prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationship to laboratory indices. Acta Endocrinol 1991; 124: 12–18.
7. Inoue M, Taketani N, Sato T et al. High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: Epidemiological and clinical study. Endocrinologia Japonica 1975; 22: 483–488.
8. Knudsen N, Bols B, Bülow I et al. Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes. Thyroid 1999; 9: 1069–1074.
9. Koike A, Naruse T. Incidence of thyroid cancer in Japan. Semin Surg Oncol 1991; 7: 107–111.
10. Konno N, Yuri K, Taguchi H et al. Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotropin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determination. Clin Endocrinol 1993; 38: 273–281.
11. Konno N, Makita H, Yuri K et al. Association between dietary iodide intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 393–397.
12. Kretschmer XC, Baldwin WS. Mini review: CAR and PXR: Xenosensors of endocrine disruptors? Chemico-Biological Interactions 2005; 155: 111–128.
13. Langer P, Tajtáková M. Assessing goitre prevalence. The Lancet 2000; 355: 1996.
14. Langer P, Tajtáková M, Bohov P et al. Possible role of genetic factors in thyroid growth rate and in the assessment of upper limit of normal thyroid volume in iodine-replete adolescents. Thyroid 1999; 9: 557–562.
15. Langer P, Tajtáková M, Koška J et al. Multimodal distribution versus logarithmic transformation of thyroid volume in adolescents. Endocrine J 2003; 50: 117–125.
16. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A et al. Iodine-induced hypothyroidism: A clinical and histological study of 28 patients. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 466–471.
17. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid gland. J Clin Endocrinol 1955; 15: 1270–1280.
18. Nygaard B, Gideon P, Dige-Petersen H et al. Thyroid volume and morphology and urinary iodine excretion in a Danish municipality. Acta Endocrinol 1993; 129: 505–510.
19. Okamura K, Nakashima T, Ueda K et al. Thyroid disorders in the general population of Hisayama, Japan, with special reference to prevalence and sex differences. Int J Epidemiol 1987; 16: 545–549.
20. Pocar P, Klonisch T, Brandsch C et al. AhR-agonist-induced transcriptional changes in thyroid function in primary porcine thyrocytes. Toxicol Sci 2006; 89: 408–414.
21. Struve C, Hinrichs J. Schilddrüsenvolumina und Häufigkeit hardförmigen Veränderungen bei Schilddrüsen gesunden Männern und Frauen verschiedener Altersklassen. Deutsch Med Wschr 1989; 114: 283–287.
22. Šilink K, Reisenauer R. Geographical spread of endemic goiter and problems of its mapping. In: K. Šilink a K. Černý (eds). Endemic goitre and allied diseases. 33–47. Bratislava: Veda 1966.
23. Tajtáková M, Langer P, Gonsorčíková V et al. Recognising of the subgroups with rapidly growing thyroids among adolescents under iodine replete conditions: seven years follow-up. Eur J Endocrinol 1998; 138: 674–680.
24. Tajtáková M, Langer P, Fodor G et al. Epidemiologický profil objemu štítnej žľazy a tyreopatií na Slovensku. Vnitř Lék 2000; 46: 756–761.
25. Ueda D. Normal volume of the thyroid gland in children. J Clin Ultrasound 1990; 18: 455–462.
26. Vezina CM, Walker NJ, Olson JR. Subchronic exposure to TCDD, PCDF, PCB 126, and PCB 153: Effect of hepatic gene expression. Environ Health Perspect 2004; 112: 1636–1644.
27. Wade PA, Archer TK. Epigenetics: Environmental instructions for the genome. Environ Health Perspect 2006; 114: A140–A141.
28. Zamrazil V, Bílek R, Čerovská J et al. The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps toward success. Thyroid 2004; 14: 49–56.
29. Zimmerman MB, Ito Y, Hess SY et al. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. Am J Clin Nutr 2005; 81: 840–844.

MUDr. Pavel Langer, DrSc.

www.savba.sk

e-mail: pavel.langer@savba.sk

Doručeno do redakce: 12. 6. 2006