

Katja Zaletel¹, Simona Gaberšček², Andrej Doma³, Sergej Hojker⁴

Huda hipotiroza zaradi pomanjkanja joda ob neslani presni vegetarijanski prehrani

Severe Hypothyroidism Caused by Iodine Deficiency Related to the Consumption of Unsalted Uncooked Vegetarian Food

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: jedna preskrba, neslana presna vegetarijanska prehrana, golša, hipotiroza

Ustrezna jedna preskrba je potrebna za normalno delovanje in velikost ščitnice. Glavni vir joda je v večini razvitih držav jodirana kuhinjska sol. V Sloveniji je sol jodirana s 25 mg kalijevega jodida na kg, kar zagotavlja ustrezno jedno preskrbo za večino populacije. Pomanjkanje joda se lahko pojavi pri posameznikih, ki uživajo manj slano ali celo neslano hrano. Pri 27-letnem moškem, ki se je štiri leta prehranjeval s presno, popolnoma neslano vegetarijansko hrano, smo ugotovili hudo hipotirozo in veliko golšo z volumnom 107,4 ml, kar je približno štirikrat več od normalne velikosti. S preiskavami smo izključili avtoimunsko bolezen ščitnice in druge pogoste vzroke hipotiroze. Golšo in hipotirozo smo pripisali hudemu pomanjkanju joda v hrani in zaviralnemu učinku tiocianatov iz surove zelenjave na transport jodida v tirocit. Bolnika smo najprej zdravili s kombinacijo L-tiroksina in jodida, po šestih mesecih pa samo s preparatom jodida. Prenehal se je prehranjevati s presno neslano hrano. Po letu in pol je bila ščitnica štirikrat manjša in je delovala normalno. Dolgotrajna popolnoma neslana hrana lahko povzroči hudo pomanjkanje joda, ki vodi v izrazito rast ščitnice in hudo hipotirozo.

ABSTRACT

KEY WORDS: iodine supply, unsalted uncooked vegetarian food, goiter, hypothyroidism

Adequate iodine supply is necessary for normal thyroid function and size. The main source of iodine in most developed countries is iodized salt. In Slovenia, salt is iodized with 25 mg of potassium iodide per kg, which ensures an adequate iodine supply to the general population. Iodine deficiency may occur in individuals consuming less salted or even unsalted food. In a 27-year-old man who had consumed uncooked and unsalted vegetarian food for 4 years, we diagnosed severe hypothyroidism and a large goiter with a volume of 107.4 ml, which was approximately four times its normal size. With investigations, autoimmune thyroid disease and other frequent causes of hypothyroidism were excluded. Goiter and hypothyroidism were attributed to the severe lack of ingested iodine and to the inhibitory effect of thiocyanates from raw vegetables on iodide transport into the thyrocyte. For six months, the patient was treated with a combination of L-thyroxine and iodide, followed by iodide tablets only. He also

¹ Doc. dr. Katja Zaletel, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

² Doc. dr. Simona Gaberšček, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; simona.gaberscek@kclj.si

³ Andrej Doma, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

⁴ Prof. dr. Sergej Hojker, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

stopped eating fresh unsalted food. After a year and a half, his thyroid gland was four times smaller and its function had returned to normal. Long-term consumption of completely unsalted food may cause severe iodine deficiency, which leads to significantly increased thyroid growth and severe hypothyroidism.

UVOD

Jod je sestavni del ščitničnih hormonov in je nujno potreben za uravnavanje delovanja in velikosti ščitnice. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) naj bi znašal dnevni vnos joda za odraslega človeka 150 µg, za nosečnice in doječe matere pa približno 250 µg (1). V Sloveniji smo ustrezno jodno preskrbo zagotovili leta 1999, ko se je vsebnost joda v kilogramu kuhinjske soli povečala s prejšnjih 10 mg kalijevega jodida (KI) na 20–30 mg KI (povprečno 25 mg KI/kg soli). Že 6 gramov soli dnevno zadostuje za vnos 150 µg joda. Rezultati novejših raziskav v Sloveniji kažejo, da je ob normalni prehrani, ki vključuje jodirano kuhinjsko sol, vnos joda ustrezen (2, 3).

Jod v obliki jodida (I⁻) prehaja v ščitnično celico proti koncentracijskemu in električnemu gradientu s pomočjo transportne beljakovine, ki jo imenujemo natrijev/jodidni simporter (Na⁺/I⁻-simporter, NIS). V prisotnosti encima tiroidna peroksidaza (TPO) in vodikovega peroksida (H₂O₂) se nato jodid oksidira. Sledi vezava joda na tirozilne ostanke na molekuli tiroglobulina (Tg) z nastankom monojodtirozinov in diiodtirozinov, ki se nato povežejo pretežno v tiroksin (tetrajodtironin, T₄) in v manjši meri v trijodtironin (T₃). Hormona se s proteolizo sprostita s Tg in v prosti obliki prehajata v kri. Aktivna oblika hormona je T₃, ki nastaja v največji meri z dejodiranjem T₄ pod vplivom dejodaz v perifernih tkivih (4–7).

Ključna dejavnika, ki uravnava delovanje in velikost zdrave ščitnice, sta hormon hipofize tirotropin (tiroideo stimulirajoči hormon, TSH) in jodna preskrba (4, 8). TSH stimulira vse faze v sintezi in sproščanju ščitničnih hormonov (ekspresijo NIS, TPO, Tg, H₂O₂, proteolizo Tg), z vplivom na dejodaze pa stimulira tudi pretvorbo T₄ v T₃. TSH se zaradi mehanizma negativne povratne zan-

ke zviša, če je koncentracija ščitničnih hormonov prenizka.

Če je vnos joda manjši od priporočenega, se poveča ekspresija proteina NIS in s tem privzem jodida v tirocit, lahko tudi do 50-krat. Ker je na razpolago manj joda, se v ščitnici tvori več T₃ kot T₄, jodid pa se intracelularno učinkoviteje reciklira. Pomanjkanje joda v ščitnici poveča sintezo rastnih dejavnikov, ki povzročijo proliferacijo tirocitov, fibroblastov in žilja, kar volumsko poveča žlezo. Na področjih z zmanjšanim vnosom joda so ščitnice povprečno večje kot na področjih z ustreznim vnosom. Po kriterijih SZO ima na področjih endemske golšavosti več kot 5% otrok, starih 6–12 let, golšo in izločajo z urinom manj kot 100 µg joda/l (1). Po raziskavah v Sloveniji ima golšo le 1% šolskih otrok in adolescentov, kar je odraz ustrezne jodne preskrbe (2, 3). Le zelo hudo pomanjkanje joda pa je lahko vzrok za zmanjšano sintezo ščitničnih hormonov in hipotirozo, kar je sicer v razvitem svetu, ki ima ustrezno jodno profilakso, silno redek pojav. Z njim se lahko srečamo pri ekstremnih načinih prehranjevanja, npr. pri vegetarijancih. Če ne uživajo prehranskih dodatkov ali alg, naj bi znašal vnos joda le 40–65% priporočenega (9–11).

PRIKAZ PRIMERA

27-letnega moškega smo na Oddelek za bolezni ščitnice na Kliniki za nuklearno medicino sprejeli zaradi velike golše in hude hipotiroze. Bolnik je pol leta opažal vedno večjo oteklino na vratu, ki mu ni povzročala lokalnih težav. Bolnik je pol leta opažal vedno večjo oteklino na vratu, ki mu ni povzročala lokalnih težav. Navajal je še utrujenost, zaspanost, slabo je prenašal mraz, zapletal se mu je jezik, koža je bila suha in rumenkasto obarvana. Dva meseca je bil apatičen, upočasnjen, brez energije in depresiven z občutki krivde in brezupa. Sicer je bil zdrav. Povedal je, da se 4 leta in pol prehranjuje le presno, brez dodatkov soli ali kakršnihkoli začimb. Užival je le suro-

Tabela 1. Učinki zdravljenja na ščitnično funkcijo, tiroglobulin in ščitnični volumen pri bolniku s hudim pomanjkanjem joda. Odebeljeno so označene vrednosti izven referenčnega območja za posamezno preiskavo. ft_3 – prosti trijodtironin (angl. free triiodothyronine), ft_4 – prosti tiroksin (angl. free thyroxine), Tg – tiroglobulin, TSH – tirotropin oz. tiroideo stimulirajoči hormon.

	Laboratorijske vrednosti po dnevih od pričetka zdravljenja									
	0	5	8	12	14	19	22	37	202	533
TSH ^a (mE/l)	80,8	78,8	67,8	47,8	36,6	16,6	9,64	0,840	0,323	0,503
ft_4 ^b (pmol/l)	0,00	2,01	2,24	3,56	3,46	5,75	5,77	/	21,4	14,2
ft_3 ^c (pmol/l)	1,99	4,06	5,9	7,67	8,00	8,01	5,71	/	7,89	5,6
Tg ^d (μg/l)	2.140	2.090	/	/	/	1.550	1.180	95	/	8
Volumen ^e (ml)	107,4	/	94,5	/	/	/	/	/	/	29,3

^a TSH: referenčno območje 0,46–4,68 mE/l

^b ft_4 : referenčno območje 10,0–28,2 pmol/l

^c ft_3 : referenčno območje 4,26–8,10 pmol/l

^d Tg: referenčno območje do 70 μg/l

^e volumen ščitnice: normalen do 25 ml

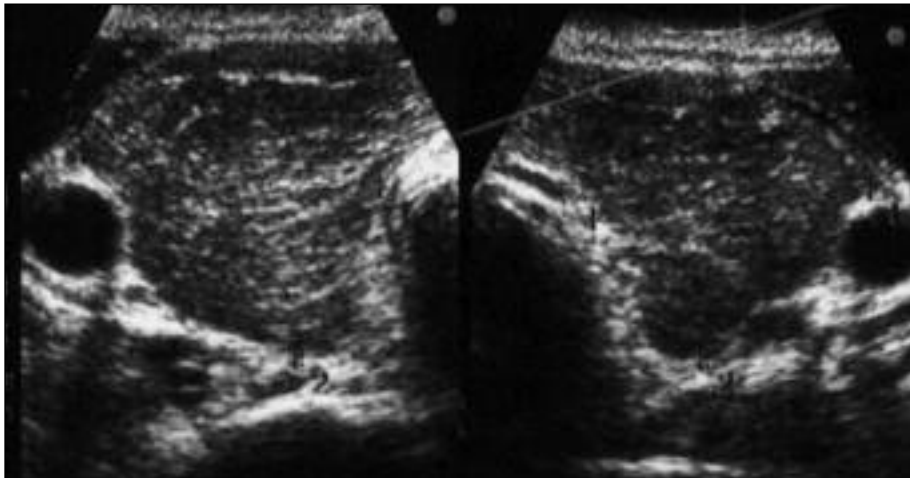
vo sadje in zelenjavo, zlasti zelje, ter oreške in semena. Ni užival mesa, mesnih izdelkov, mleka, mlečnih izdelkov, kruha, testenin ali riža. Pil je samo vodo. Ni kadil.

Ob sprejemu je bil klinično hipotirotičen, koža je bila suha in hladna, krvni tlak je bil 90/50 mmHg. Imel je zadebeljen jezik, ščitnica je bila povečana do tretje stopnje, srčni ritem je bil reden s frekvenco 58/min.

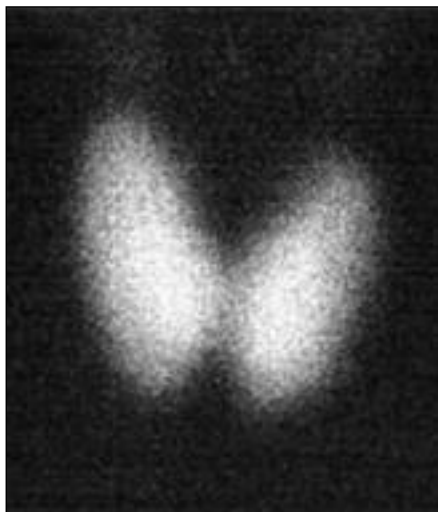
Ugotavljali smo hudo hipotirozo z močno zvišanim tiroglobulinom (tabela 1). Ščitnična protitelesa so bila negativna. Volumen žleze je bil približno štirikrat večji od pričakovanega (tabela 1). Ultrazvočno je bila žleza

hipoehogena (slika 1). Citološka analiza punktata ščitnice je pokazala ščitnično tkivo s povečano aktivnostjo tirocitov, brez znakov, sumljivih za vnetje. S takšno citološko analizo in z negativnimi ščitničnimi protitelesi smo izključili avtoimunsko bolezen ščitnice. Na scintigramu ščitnice z jodom-131 sta oba režnja zelo intenzivno kopičila izotop (slika 2). Kopičenje po dveh urah je bilo 74,8%, po 24 urah pa 92,2%, kar je precej več kot normalno (približno 10–15%).

V hemogramu je izstopal povečan povprečni korpuskularni volumen eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*, MCV) 97,5 fl (refe-



Slika 1. Ultrazvok ščitnice. Ščitnica je difuzno povečana in hipoehogena.



Slika 2. Scintigrafija ščitnice z jodom-131. Kopičenje je intenzivno, po 24 urah 92,2% (normalno 10–15%) in homogena.

renčno območje 81,0–94,0 fl), hemoglobin je bil normalen 125 g/l (referenčno območje 120–180 g/l). Ugotavljali smo znižan nivo železa 8,5 $\mu\text{mol/l}$ (referenčno območje 10,7–28,6 $\mu\text{mol/l}$), znižano sečnino: 1,5 mmol/l (referenčno območje 2,8–7,5 mmol/l), zvišan kreatinin: 110 $\mu\text{mol/l}$ (referenčno območje 44–97 $\mu\text{mol/l}$), znižan vitamin B₁₂: 32 pmol/l (referenčno območje 150–700 pmol/l), zvišan celokupni holesterol: 5,83 mmol/l (referenčno območje 4,0–5,7 mmol/l) in zvišan nivo lipoproteinov majhne gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL): 4,35 mmol/l (referenčno območje 2,0–3,9 mmol/l).

Z anamnezo in opravljenimi preiskavami smo izključili najpogostejše vzroke za hipotirozo: avtoimunska bolezen ščitnice, iatrogeno hipotirozo (po zdravljenju z radiojodom, po tiroidektomiji ali obsevanju) in sekundarno hipotirozo. Zaključili smo, da sta golša in hipotiroza najverjetneje posledica pomanjkanja joda ob dolgoletni presni prehrani brez dodatka soli.

Uvedli smo nadomestno zdravljenje s preparatom L-tiroksina, 50 μg dnevno 14 dni, nato 100 μg dnevno. Kot je razvidno iz tabele 1, se je hipotiroza hitro izboljšala. Tudi bolnikovo počutje se je ob odpustu čez 22 dni bistveno izboljšalo, bil je manj depresiven in imel je več volje. Že v času hospitalizacije je opustil pre-

sno prehranjevanje, pričel se je prehranjevati tudi z jajci, ribami in jogurtom. Ob odpustu smo mu uvedli še multivitaminski preparat, ki vsebuje 150 μg jodida.

Doma je nadaljeval terapijo s 100 μg L-tiroksina in z multivitaminskim preparatom še 6 mesecev. Nato smo ukinitvi L-tiroksin, še naprej pa je jemal preparat z jodidom. Eno leto po ukinitvi L-tiroksina in ob normalni jodni preskrbi je bilo delovanje ščitnice povsem normalno, koncentracija tiroglobulina se je normalizirala, volumen ščitnice pa se je izrazito zmanjšal (tabela 1).

RAZPRAVA

Huda hipotiroza zaradi pomanjkanja joda je v razvitem svetu izredno redka, vendar je mogoča ob dolgotrajnem zelo zmanjšanem vnosu joda v telo. Glede na to, da je jodirana kuhinjska sol praktično edini pomemben vir joda v naši prehrani, z uživanjem neslane hrane ne zadostimo dnevnim potrebam po jodu. Voda, sadje, zelenjava in oreški, ki jih je naš bolnik užival presne, vsebujejo izredno malo joda. Poleg tega pa je v nekateri zelenjavi, predvsem svežem zelju, cvetači in brokoli, povečana vsebnost tioglukozidov, ki se v telesu metabolizirajo v tiocianate (12). Serumska koncentracija tiocianatov je večja tudi pri kadilcih. Tiocianat (SCN⁻) zavira vstop jodida v ščitnico prek kompetitivne inhibicije proteina NIS. Na ta način dodatno prispeva k znižanju koncentracije jodida v tirocitu. Ugotovili so, da raven tiocianata v neki populaciji vpliva na prevalenco golše (13). Menimo, da je bilo pomanjkanje joda pri našem bolniku najverjetneje kombinacija zmanjšane vnosa joda s prehrano in zmanjšane vnosa jodida v ščitnico zaradi tiocianatov v surovi zelenjavi. Na slednje kažejo anamnestični podatki, nimamo pa podatka o bolnikovi serumski koncentraciji tiocianata.

Znano je, da se pri pomanjkanju joda ščitnica poveča, kar se je zgodilo tudi pri našem bolniku (14). V takšni žlezi se tvorijo rastni dejavniki, kot so npr. insulinski rastni dejavnik (angl. *insulin growth factor*, IGF), epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor*, EGF), fibroblastni rastni dejavnik (angl. *fibroblast growth factor*, FGF) in transformirajoči rastni dejavnik (angl. *transforming*

growth factor alpha, TGF-alfa). Zaradi hudega pomanjkanja joda se zmanjša sinteza ščitničnih hormonov, zaloge v sami ščitnici in na prenosnih beljakovinah pa se postopno izčrpajo. Ob znižanju prostih ščitničnih hormonov se po mehanizmu negativne povratne zanke zviša TSH, ki dodatno stimulira rast ščitnice. Aktivacijo opisanih prilagoditvenih mehanizmov vidimo pri našem bolniku, kjer se je TSH močno zvišal ob znižanju obeh prostih ščitničnih hormonov, ščitnica pa se je kar štirikratno povečala. Visok tiroglobulin je odraz hitre rasti žleze in stimulacije s TSH. TSH stimulira tudi ekspresijo proteina NIS na membrani tirocita. Na ta način se jodid učinkoviteje prenaša v tirocit. Dobro merilo funkcije NIS je scintigrafija ščitnice oz. meritev kopičenja joda, ki je bilo pri našem bolniku izrazito povečano. Ob hudem pomanjkanju joda se razmerje med T_4 in T_3 spremeni v prid T_3 , saj se v žlezi sintetizira več T_3 kot T_4 . T_4 namreč vsebuje 4 atome joda, T_3 pa samo 3. Poleg tega pa je verjetno pretvorba T_4 v T_3 zvečana zaradi večje aktivnosti dejodaz, saj poleg zvišanega TSH in drugih dejavnikov tudi jod uravnava njihovo delovanje. Odraz aktivacije teh dveh prilagoditvenih mehanizmov sta pri našem bolniku izredno nizka koncentracija T_4 ob relativno višji koncentraciji T_3 .

Najpogostejši vzrok hipotiroze je ena od avtoimunskih bolezní ščitnice (tj. Hashimotov tiroiditis), pojavi pa se lahko tudi po zdravljenju z radioaktivnim jodom, po operaciji ščitnice, po zunanem obsevanju vratu in zaradi nekaterih zdravil (litij, amiodaron, sunitinib) (15). Redka vzroka pa sta sekundarna in kongenitalna hipotiroza. V našem primeru smo izključili vse našteté vzroke in

hipotirozo pripisali izrazitemu pomanjkanju joda v hrani. Ne glede na vzrok ima hipotiroza značilno klinično sliko, lahko pa tudi nespecifične laboratorijske najdbe, kot so anemija, zvišan holesterol, kreatinin, mioglobin in kreatin-kinaza ter hiponatriemija. Nekatere od teh najdb so bile prisotne pri našem bolniku, znižano koncentracijo vitamina B_{12} in železa pa najverjetneje lahko pripisemo pomanjkljivemu vnosu s presno hrano.

Čeprav se zdi smiselno hipotirozo zaradi pomanjkanja joda zdraviti samo z dodajanjem joda, pa moramo ob hudi hipotirozi najprej z nadomeščanjem L-tiroksina zagotoviti normalno serumsko raven ščitničnih hormonov. Pri našem bolniku smo z nadomestnim zdravljenjem že v enem mesecu dosegli normalno preskrbo s ščitničnim hormonom, po šestih mesecih pa smo lahko prenehali z nadomeščanjem L-tiroksina. Bolnik je pričel uživati soljeno hrano, ves čas smo dodajali tudi 150 μ g jodida dnevno. Po letu in pol je imel skoraj normalno veliko ščitnico, ki je delovala popolnoma normalno.

ZAKLJUČEK

Čeprav se zdrava ščitnica lahko prilagodi na velika nihanja vnosa joda, pa dolgotrajna popolnoma neslana presna vegetarijanska prehrana povzroči tako hudo pomanjkanje joda, da prilagoditveni mehanizmi odpovejo. Kljub temu da se ščitnica poveča, se sinteza ščitničnih hormonov ob tako nizkem vnosu joda pomembno zmanjša. V razvitem svetu je to redek problem, lahko pa se pojavi ob ekstremnem načinu prehranjevanja.

LITERATURA

1. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009; 30 (4): 376-408.
2. Zaletel K, Gaberšček S, Pirnat E. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J.* 2011; 52 (5): 615-21.
3. Kotnik P, Sirca Campa A, Zupancic M, et al. Goiter prevalence and urinary iodine concentration in Slovenian adolescents. *Thyroid.* 2006; 16 (8): 769-73.
4. Gaberšček S, Zaletel K, Hojker S. Fiziologija ščitnice: vloga Na^+/I^- -simporterja in metabolizem jodida. *Zdrav Vestn.* 2000; 69 (4): 261-5.
5. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterisation of the human thyroid iodide transporter. *Nature.* 1996; 379 (6564): 458-60.

6. Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 226 (2): 339–45.
7. Toyoda N, Nishikawa M, Horimoto M, et al. Synergistic effect of thyroid hormone and thyrotropin on iodothyronine 5'-deiodinase in FRTL-5 rat thyroid cells. *Endocrinology.* 1990; 127 (3): 1199–205.
8. Cavalieri RR. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. *Thyroid.* 1997; 7 (2): 177–81.
9. Lightowler HJ, Davies GJ. Iodine intake and iodine deficiency in vegans as assessed by the duplicate-portion technique and urinary iodine excretion. *Brit J Nutr.* 1998; 80 (6): 529–35.
10. Waldmann A, Koschizke JW, Leitzmann C, et al. Dietary intakes and lifestyle factors of a vegan population in Germany: results from the German Vegan Study. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57 (8): 947–55.
11. Lightowler HJ, Davies GJ. Assessment of iodine intake in vegans: weighed dietary record vs duplicate portion technique. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56 (8): 765–70.
12. De Groef B, Decallonne BR, Van der Geyten S, et al. Perchlorate versus other environmental sodium/iodide symporter inhibitors: potential thyroid-related health effects. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155 (1): 17–25.
13. Brauer VFH, Below H, Kramer A, et al. The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154 (2): 229–35.
14. Krohn K, Führer D, Bayer Y, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev.* 2005; 26 (4): 504–24.
15. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism [internet]. South Dartmouth (MA): Thyroid Disease Manager; c2011 [cited 2011 Nov 30]. Dosegljivo na: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter9/9-frame.htm>

Prispelo 30. 11. 2011