

Pregledni prispevek/Review article

VPLIV KAJENJA NA ŠČITNICO

INFLUENCE OF CIGARETTE SMOKING ON THYROID GLAND

Simona Gaberšček, Sergej Hojker

Klinika za nuklearno medicino, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2001-08-02, sprejeto 2001-09-25; ZDRAV VESTN 2002; 71: 101–3

Ključne besede: kajenje; tiocianat; golša; avtoimunska bolezen ščitnice; endokrina oftalmopatija

Izvleček – Izhodišča. Kadičci imajo v serumu višjo koncentracijo tiocianata od nekadičcev. Tiocianat zavira kopičenje jodida in njegovo organifikacijo ter poveča izstop jodida iz ščitnične celice in vitro. Na področjih pomanjkanja joda v prehrani je pogostnost pojava golše pri kadičcih povečana. Pri kadičcih je večja tudi prevalenca bazedovke. Kajenje je še močnejše povezano s prevalenco in težo endokrine oftalmopatije. Možna vzroka sta iritativno delovanje cigaretnega dima in stimulacija imunskega dogajanja. Kajenje poslabša tudi klinične in biokemične manifestacije hipotiroze pri bolnikih s tiroiditisom Hashimoto.

Zaključki. Tudi ščitnico je treba uvrstiti na obsežen seznam organov, na katere škodljivo vpliva kajenje. Kajenje poveča pojav golše zlasti na področjih pomanjkanja joda v prehrani (Slovenija je področje blagega pomanjkanja joda). Bolnikom z endokrino oftalmopatijo moramo odsvetovati kajenje.

Key words: cigarette smoking; thiocyanate; goiter; autoimmune thyroid disease; endocrine ophthalmopathy

Abstract – Background. Serum thiocyanate concentrations are higher in smokers than in nonsmokers. Thiocyanate inhibits iodide uptake and organification of iodine and increases iodide efflux from the thyroid cell in vitro. In iodine-deficient areas the incidence of goiter among smokers is increased. Smokers have higher prevalence of Graves' disease. There is an even stronger relationship between smoking, and prevalence and degree of endocrine ophthalmopathy. Possible causes are direct irritative effect of cigarette smoke and stimulation of immune reactions. Smoking ameliorates clinical and metabolic effects of hypothyroidism in patients with Hashimoto thyroiditis.

Conclusions. Thyroid should be added to the growing list of organs negatively influenced by cigarette smoking. In the iodine-deficient areas possible goitrogenic effect of smoking should be considered (Slovenia is a mild iodine-deficient area). Patients with endocrine ophthalmopathy should be encouraged to refrain from smoking.

Uvod

Namen prispevka je opozoriti na do sedaj znane podatke iz literature, ki dokazujejo, da tudi ščitnica spada med organe, na katere vpliva kajenje. Prikazali bomo nekatere vplive kajenja na vzroke, potek in zdravljenje različnih ščitničnih bolezni. Vplive kajenja bomo poskušali umestiti v trenutno znano etiopatogenezo ščitničnih bolezni.

Sestavine cigaretnega dima

Za opredeljevanje vplivov kajenja je treba dobiti anamnestične podatke (1). Pomembni so podatki o vrsti kajenja (cigarete, cigare, pipa), količini dnevno pokajenih cigaret, celotni količini pokajenih cigaret v življenju, o načinu kajenja (število vdihov, dolžina vdih, navada inhaliranja). Zaradi vseh teh spremenljivk je za raziskovanje vplivov kajenja potrebno tudi merjenje produktov tobačnega dima v telesnih tekočinah. Običajno merijo v krvi koncentracijo *nikotina*, koncentracijo njegovega presnovnega produkta *kotina*, koncentracijo *karboksihemoglobina* in koncentracijo *tiocianata*, ki je presnovni produkt cianida iz cigaretnega dima (2). Ni dokazov o vplivu kotina ali karboksihemoglobina na ščitnico, nikotin vpliva nanjo v manjši meri, najpomembnejši pa je vpliv tiocianata.

Tiocianati se izločajo z urinom, najdemo jih tudi v slini in znoju. Merjenje serumske koncentracije tiocianata je najbolj uporabna metoda za epidemiološke študije o vplivu kajenja. Metoda (3) je relativno občutljiva (80%), a slabo specifična (70%). Koncentracija tiocianata v serumu je v dobri korelaciji s količino pokajenih cigaret (4, 5). Srednja vrednost koncentracije tiocianata v serumu nekadičcev je okoli 40 $\mu\text{mol/l}$, v serumu kadičcev cigaret 140 $\mu\text{mol/l}$ in v serumu kadičcev cigar 100 $\mu\text{mol/l}$. Diskriminatorni nivo (koncentracija, ki loči nekadičce od kadičcev) je nad 70 $\mu\text{mol/l}$. Če upoštevamo to mejo, lahko 93,4% osebkov zanesljivo opredelimo kot nekadičce oziroma kot kadičce. Koncentracija tiocianata lahko poraste med kajenjem in takoj po kajenju ene same cigarete. Tiocianati so tudi v hrani, npr. v zelju, brokoliju, mandljih, česnu, repi in hrenu. Pri ljudeh, ki pojedjo veliko takšne hrane, lahko izmerimo v serumu zelo visoke koncentracije tiocianata.

Delovanje ščitnice

In vitro (6) so na modelu prašičjih ščitničnih foliklov ugotovili, da kotinin in nikotin ne vplivata na ščitnične celice. Tiocianat v koncentracijah, značilnih za kadičce, zavira vstop jodida v ščitnično celico in organifikacijo jodida, izstop jodida pa poveča. Tiocianat z jodidom tekmuje za vezavo na transport-

no beljakovino za prenos jodida (Na^+/I -simporter). Učinek tiocianata je zato pomembnejši pri pomanjkanju jodida. Nikotin aktivira simpatikus (7), kar poveča sintezo T_3 (trijodtironina). V tobačnem dimu so poleg tiocianata našli tudi *piridine* (8). Metaboliti hidroksipiridina zavirajo delovanje TPO (tiroidne peroksidaze, encima, ključnega za sintezo ščitničnih hormonov) in periferno konverzijo T_4 (tetrajodtironina, tiroksina) v T_3 . Tiocianat in metaboliti hidroksipiridina torej zavirajo sintezo ščitničnih hormonov, nikotin pa jo stimulira. Neto učinek na koncentracijo ščitničnih hormonov je v pogojih ustrezne preskrbe z jodom zanemarljiv, kar potrjujejo tudi podatki kliničnih študij. Pri hudih kadičih so v primerjavi z nekadilci izmerili nižjo koncentracijo celotnega T_4 in T_3 . Tega ni spremljal zvišani TSH (tiotropin). Prosti hormoni so bili v mejah normalnih vrednosti (8). Kadilke so imele višje koncentracije celotnega T_3 in nižji rT_3 (reverzni T_3 , ki prav tako kot T_3 nastaja iz T_4 , le da nima perifernega učinka), koncentracije so bile še višje pri hudih kadičkah (7). Koncentraciji T_4 in TSH se nista razlikovali. Ericsson in Lindgärde (9) sta ugotovila, da je koncentracija TSH statistično značilno nižja pri kadičih in bivših kadičih, nista pa dokazala vpliva na koncentracijo T_3 . Prenehanje kajenja naj bi bilo povezano s padcem koncentracije T_4 , rT_3 in rahlim dvigom TSH, koncentracija T_3 je ostala nespremenjena (10). Rezultati različnih kliničnih študij se razlikujejo, ker so največkrat merili koncentracijo celotnih in ne prostih hormonov. Ugotovimo lahko, da kajenje ne vpliva bistveno na koncentracijo prostih ščitničnih hormonov, samo ti pa učinkujejo na periferiji.

Golša

Kadilci imajo golšo pogostejše kot nekadilci (2, 9, 11). Golšo so odkrili pri 14,8% kadič in pri 9,4% nekadilč (7). Niso dokazali povezave med pojavnostjo golše in stopnjo kajenja. S palpacijo so odkrili golšo pri 14,3% kadičev ter pri 13,4% nekadilčev (12). Na področju blagega pomanjkanja joda so s pomočjo ultrazvoka merili volumen žleze pri zdravih preiskovancih in odkrili golšo pri 29,9% kadičev in 2,7% nekadilčev, povprečni volumen ščitnice kadičev je znašal 26 ml in nekadilčev 15 ml (13). Na področju zadostne preskrbe z jodom niso opazili razlik med volumni žlez kadičev in nekadilčev (14). Kasnejša študija (15) je na isti skupini bolnikov pokazala, da je bilo med bolniki z golšo 45% kadičev in 40% nekadilčev. Manjša neuemanja med študijami so posledica različno velikih populacij, razlik v definiciji kadičev in nekadilčev ter razlik v dnevnem vnosu joda. Velikost ščitnice so pogosto določali s palpacijo, kar je nenatančna metoda za določanje velikosti žleze. Na rast golše najverjetneje vpliva tiocianat v kombinaciji s pomanjkanjem joda. Slovenija je področje blagega pomanjkanja joda (16, 17), zato lahko pri nas tudi kajenje prispeva k večji incidenci golše.

Bazedovka

Bazedovka je avtoimunska bolezen, za katero so značilni: klinična slika hipertiroze, zvišana koncentracija ščitničnih hormonov v serumu in zvišana koncentracija protiteles proti receptorju za TSH (pogosto tudi protiteles proti TPO in Tg – tiroglobulinu). Včasih sta ji pridružena še endokrina oftalmopatija (EO), bolezen, ki prizadene strukture orbite in zunanje očesne mišice ter pretibialni miksedem, odebelitev kože pretibialno. Danes velja, da je pojav bazedovke posledica genetskih dejavnikov, endogenih dejavnikov in dejavnikov iz okolja (18). Eden od možnih dejavnikov iz okolja je tudi kajenje. Kadilci imajo bazedovko pogostejše od nekadilčev, med bolniki z bazedovko je več kadičev kot v zdravi populaciji (9, 15, 19), čeprav vsi avtorji te povezave niso mogli potrditi (20). Kajenje je povezano z večjo verjetnostjo pojava avtoimunske

bolezni ščitnice (21), pri čemer je pomembna celotna količina pokajenih cigaret. Kajenje vpliva na humoralno in celično imunost (22). Domnevajo, da morda bolniki z bazedovko kadijo več, ker živijo bolj stresno življenje ali pa so bolj nervozni. Stres je eden od vzročnih dejavnikov za bazedovko (23), poveča pa tudi željo po kajenju (24).

Eden od dejavnikov okolja, ki vpliva na pojav bazedovke, je tudi kajenje. Tesno je povezano z EO in nekoliko slabše z bazedovko.

Endokrina oftalmopatija

EO se najpogosteje pojavi v času aktivne bazedovke, lahko pa tudi pred njenim nastopom ali celo v remisiji bolezni (25). Okoli 90% bolnikov z bazedovko ima vsaj minimalne znake EO. Etiologija bolezni ni znana. Domnevajo, da je vzrok morda skupni antigen, prisoten v ščitnici in v tkivu orbite. Med bolniki z bazedovko in EO je veliko več kadičev kot med bolniki z bazedovko brez EO, še manj pa je kadičev med zdravimi (15, 20, 26). Nevarnost za pojav EO je pri kadičih 2,4-krat večja kot pri nekadilcih (27). Dokazana je povezava med količino in trajanjem kajenja ter izraženostjo EO (26). Kajenje poveča nevarnost za pojav EO, povezano je s hujšo obliko bolezni (15). Cigaretni dim deluje na oko neposredno dražljivo. To pojasni vnetne spremembe pri EO, ki zajamejo mehko tkivo. Kajenje vpliva tudi na imunske procese, vpletene v pojav EO. V retrobulbarnem vezivnem tkivu so pri hudi obliki EO našli različne citokine (28). *In vitro* so dokazali (29), da retrobulbarni fibroblasti v stanju hipoksije povečajo tvorbo glikozaminoglikanov, proteinov ter DNK v bazalnih razmerah in pod vplivom citokinov. Kajenje povzroči hipoksijo in s tem poslabša že prisotno imunsko reakcijo v orbiti, ki jo sprožijo ali vzdržujejo citokini. Hipoksija lahko prispeva k patogenezi EO tudi prek večje ekspresije adhezijskih molekul, na katero pa spet vplivajo citokini (30).

EO najpogosteje zdravimo z glukokortikoidi, redkeje z radioterapijo (obsevanjem orbite), izjemoma s kirurško dekompresijo orbite. Rezultati terapije niso vedno zadovoljivi, razlogov za neuspeh pogosto ne razumemo. Ugotovili so (31), da kajenje zmanjša učinkovitost radioterapije in terapije z glukokortikoidi ter da se ob terapiji bazedovke z radiojodom EO pri kadičih poslabša pogostejše kot pri nekadilcih.

Kajenje je torej eden od dejavnikov ogrožanja za pojav in poslabšanje EO. Bolnikom z EO moramo odsvetovati kajenje.

Kronični avtoimunski tiroiditis Hashimoto

Kronični avtoimunski tiroiditis Hashimoto je avtoimunska bolezen ščitnice, za katero je značilna zvišana koncentracija protiteles proti TPO in/ali Tg. Kaže se s klinično sliko evtiroze (normalne koncentracije ščitničnih hormonov), hipertiroze (stanja presežka ščitničnih hormonov) ali najpogostejše hipotiroze (stanja pomanjkanja ščitničnih hormonov). Vzročne povezave med kajenjem in tiroiditisom Hashimoto niso odkrili (9, 19), kajenje pa poveča nevarnost za nastop hipotiroze pri bolnikih s tiroiditisom Hashimoto (32). Večina žlez s tiroiditisom Hashimoto ima že mejno zmanjšano funkcijo, zaradi dodatnega učinka tiocianata pa prej in v višjem odstotku nastopi hipotiroza. Kajenje tudi poveča metabolne učinke hipotiroze v odvisnosti od odmerka (33). Kadilke z latentno hipotirozo (zvišan TSH, normalna ščitnična hormona) so imele višje koncentracije holesterola, holesterola LDL, CK (kreatinske kinaze) in daljši patelarni refleksni čas od nekadilčev.

Ker kajenje poslabša klinične in biokemične manifestacije hipotiroze, je pri bolnikih s tiroiditisom Hashimoto in že latentno hipotirozo pomembno pridobiti podatek o kajenju ter čim prej začeti z nadomestnim zdravljenjem.

Zaključki

Tiocianat je najpomembnejši metabolit cigaretnega dima, ki vpliva na ščitnico. V koncentracijah, značilnih za kadilce, zavi- ra vstop jodida v ščitnično celico, organifikacijo jodida in po- veča izstop jodida. Nikotin z aktivacijo simpatikusa stimulira sintezo ščitničnih hormonov. Neto učinek kajenja na koncen- tracijo prostih ščitničnih hormonov je zanemarljiv. Kajenje ve- ča prevalenco golše na področjih pomanjkanja joda v prehra- ni. Takšno področje je tudi Slovenija. Kajenje je eden od de- javnikov iz okolja, ki poleg genetskih in endogenih dejavni- kov vpliva na pojav basedovke. Je rizični dejavnik za pojav EO. Bolezen je pri kadilcih pogostejša in hujša ter šibkeje odre- agira na zdravljenje. Bolnikom z EO moramo odsvetovati ka- jenje. Kajenje poslabša klinične in biokemične manifestacije hipotiroze, zato je pri bolnikih s tiroiditisom Hashimoto in latentno hipotirozo potrebno čimprej začeti z nadomestnim zdravljenjem.

Zaključimo lahko, da tudi ščitnica spada med organe, na kate- re vpliva kajenje. Najmočnejši je vpliv na EO, zato tem bolni- kom odsvetujemo kajenje.

Literatura

- Prignot J. Quantification and chemical markers of tobacco-exposure. *Eur J Resp Dis* 1987; 70: 1-7.
- Bertelsen JB, Hegedüs L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid* 1994; 4: 327-32.
- Galvin KT, Kerin MJ, Williams G, Gorst KL, Morgan RH, Kester RC. Compar- ison of three methods for measuring cigarette smoking in patients with vascular disease. *Cardiovascular Surgery* 1994; 2: 48-51.
- Butts WC, Kuehneman M, Widdowson GM. Automated method for deter- mining serum thiocyanate, to distinguish smokers from nonsmokers. *Clin Chem* 1974; 20: 1344-8.
- Pechacek TF, Folsom AR, De Gaudermaris R, Jacobs DR, Luepker RV, Gillum RF, Blackburn H. Smoke exposure in pipe and cigar smokers. Serum thiocyanate measures. *JAMA* 1985; 254: 3330-2.
- Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M. Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol* 1992; 127: 520-5.
- Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblis S, Melander A. Influence of cigarette smoking on goitre formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 615-8.
- Sepkovic DW, Haley NJ, Wynder EL. Thyroid activity in cigarette smokers. *Arch Intern Med* 1984; 144: 501-3.
- Ericsson UB, Lindgärde F. Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goitre, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Int Med* 1991; 229: 67-71.
- Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martino E. Cigarette smoking and the thyroid. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 507-12.
- Lio S, Napolitano G, Marinuzzi G, Monaco F. Role of smoking in goitre morphology and thyrotropin response to TRH in untreated goitrous women. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 93-7.
- Petersen K, Lindstedt G, Lundberg PA, Bengtsson C, Lapidus L, Nystrom E. Thyroid disease in middle-aged and elderly Swedish women: thyroid-related hormones, thyroid dysfunction and goitre in relation to age and smoking. *J Intern Med* 1991; 229: 407-14.
- Hegedüs L, Karstrup S, Veiergang D, Jacobsen B, Skovsted L, Feldt-Rasmus- sen U. High frequency of goitre in cigarette smokers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22: 287-92.
- Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26: 273-80.
- Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269: 479-82.
- Hojker S, Zalete K. Jodni deficit u Sloveniji. In: Žarković G, Rezaković D, Konjodžić F, Tahirović H eds. Jodni deficit u regionu. Vol. 29. Academy of sciences and arts of Bosnia and Herzegovina, Special publications, 2000: 61-9.
- Porenta M, Hojker S, Avčin J, Budihna N. Golšavost v Sloveniji. *Radiol Oncol* 1993; 27: Suppl 6: 46-50.
- Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236-48.
- Bartalena L, Martino E, Marocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzi F et al. More on smoking habits in Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 733-7.
- Shine B, Fells P, Edwards OM, Weetman AP. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* 1990; 335: 1262-3.
- Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L. Cigarette smoking and risk of clinical overt thyroid disease. A population-based twin case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 661-6.
- Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42: 241-9.
- Winsa B, Adami HO, Bergstrom R, Gamstedt A, Dahlberg PA, Adamson U et al. Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* 1991; 338: 1475-9.
- Perkins KA, Grobe JE. Increased desire to smoke during acute stress. *Br J Addiction* 1992; 87: 1037-40.
- Rasmussen AK, Nygaard B, Feldt-Rasmussen U. ¹³¹I and thyroid associated ophthalmopathy. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 155-60.
- Winsa B, Mandahl A, Karlsson FA. Graves' disease, endocrine ophthalmo- pathy and tobacco smoking. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 156-60.
- Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 291-4.
- Heufelder AE, Bahn RS. Detection and localization of cytokine immunore- activity in retro-ocular connective tissue in Graves' ophthalmopathy. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 10-7.
- Metcalfe RA, Weetman AP. Stimulation of extraocular muscle fibroblasts by cytokines and hypoxia: possible role in thyroid-associated ophthalmo- pathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 67-72.
- Shreeniwas R, Koga S, Karakurum M, Pinsky D, Kaiser E, Brett J et al. Hypoxia-mediated induction of endothelial cells interleukin-1 α . *J Clin Invest* 1992; 90: 2333-9.
- Bartalena L, Marocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, Nardi M, Martino E, Pinchera A. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998; 129: 632-5.
- Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Relationship between cigarette smoking and hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 607-12.
- Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995; 333: 964-9.