

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Jacek Pantofliński

**BADANIA PRZESIEWOWE TARCZYCY WŚRÓD DOROSŁYCH
MIESZKAŃCÓW REGIONU KRAKOWSKIEGO**

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. Bohdan Huszno

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Endokrynologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik jednostki : doc. dr hab. Alicja Hubalewska-Dydejczyk

Kraków 2008

Panu Profesorowi Bohdanowi Huszno dziękuję za stworzenie warunków do wykonania badań oraz pomoc udzieloną w trakcie pisania niniejszej pracy.

SPIS TREŚCI.

WPROWADZENIE	4
Funkcja tarczycy w organizmie człowieka	5
Budowa gruczołu tarczowego	13
Badanie palpacyjne gruczołu tarczowego	14
Diagnostyka obrazowa tarczycy	17
<i>Badania izotopowe</i>	17
<i>Ultrasonografia</i>	18
Epidemiologia wola i niedoboru jodu. Rys historyczny	22
CEL PRACY	28
MATERIAŁ i METODYKA	29
Badana populacja	29
Przebieg i zakres badań	29
Analiza statystyczna	31
WYNIKI	33
Badanie podmiotowe	34
Badanie palpacyjne tarczycy	37
Badanie ultrasonograficzne	40
Porównanie badania fizykalnego oraz ultrasonograficznego gruczołu tarczowego	42
Zmiany ogniskowe w zakresie gruczołu tarczowego	44
Zaburzenia funkcji tarczycy	47
<i>Nadczynność tarczycy</i>	48
<i>Niedoczynność tarczycy</i>	49
Joduria	50
Objętość tarczycy	52
OMÓWIENIE WYNIKÓW, DYSKUSJA	62
PODSUMOWANIE	74
WNIOSKI	75
STRESZCZENIE	76
SUMMARY	79
PIŚMIENNICTWO	82
WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH w TEKŚCIE	104
SPIS TABEL i RYCIN	106
ZAŁĄCZNIKI	109

WPROWADZENIE.

Rodzaj oraz częstość chorób tarczycy, występujących w badanej populacji na danym obszarze, odzwierciedla wpływ czynników środowiskowych, a szczególnie stopień niedoboru jodu [1]. Zaburzenia z niedoboru jodu są poważnym problemem zdrowia publicznego w 118 krajach [2]. W 1990 roku 1, 572 miliarda ludzi, czyli 28,9 % populacji Ziemi, było narażonych na niedobór jodu [3]. Według szacunków WHO opublikowanych w 1999 roku nadal liczba osób z rozpoznawanym wolem sięga 13% populacji świata (740 milionów, z tego 130 mln w Europie)[4]. W 1986 roku Światowa Konferencja Zdrowia w Genewie wydała rezolucję o zapobieganiu i kontroli zaburzeń z niedoboru jodu (IDD)[5].

Na terenach niedoboru jodu, a zwłaszcza w okresie wprowadzania suplementacji tego pierwiastka, obserwowana jest wyższa częstość nadczynności tarczycy, głównie w wyniku autonomizacji tyreocytów w istniejącym wole guzkowym, przede wszystkim w starszej wiekowo populacji [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Natomiast na obszarach o prawidłowej podaży jodu, nadczynność tarczycy ma podłoże głównie autoimmunizacyjne w postaci choroby Graves-Basedowa [7, 8], jednak częściej rozpoznawana jest niedoczynność tarczycy, zwłaszcza w starszych grupach wiekowych [6, 7, 8, 9, 10].

Populacja ludzi dorosłych nie jest główną grupą ryzyka zaburzeń z niedoboru jodu. Do takiej grupy zalicza się noworodki, dzieci szkolne i kobiety w ciąży [4, 12, 13]. Okresowe badania ludzi dorosłych mają jednak duże znaczenie dla ogólnej oceny zdrowotności populacji i stanowią istotną część oszacowania stanu chorobowości gruczołu tarczowego w obszarze niedoboru jodu, zwłaszcza wobec wzrostu częstości raka tarczycy. Wole guzkowe jest jednym z głównych czynników etiologicznych raka tarczycy, bowiem około 80% chorych z rakiem tarczycy miało rozpoznane wole guzkowe przed ujawnieniem się choroby nowotworowej [14]. Według WHO/ICCIDD najlepszymi miernikami oceny stanu tarczycy i niedoboru jodu w dzieci w badaniach populacyjnych jest pomiar objętości tarczycy w badaniu ultrasonograficznym oraz oznaczenie stężenia jodu w porannej próbce moczu [4] .

Na stan chorobowości gruczołu tarczowego populacji polskiej w ciągu ostatnich trzydziestu lat wpłynęły trzy niezmiernie ważne wydarzenia. Po pierwsze zaprzestanie

jodowania soli kuchennej od 1980 do 1986 roku, następnie awaria elektrowni atomowej w Czarnobylu w dniu 26.04.1986 oraz powrót do nieobowiązkowego modelu jodowania soli kuchennej w 1986 z następowym wdrożeniem od 1997 roku obligatoryjnego modelu profilaktyki jodowej.

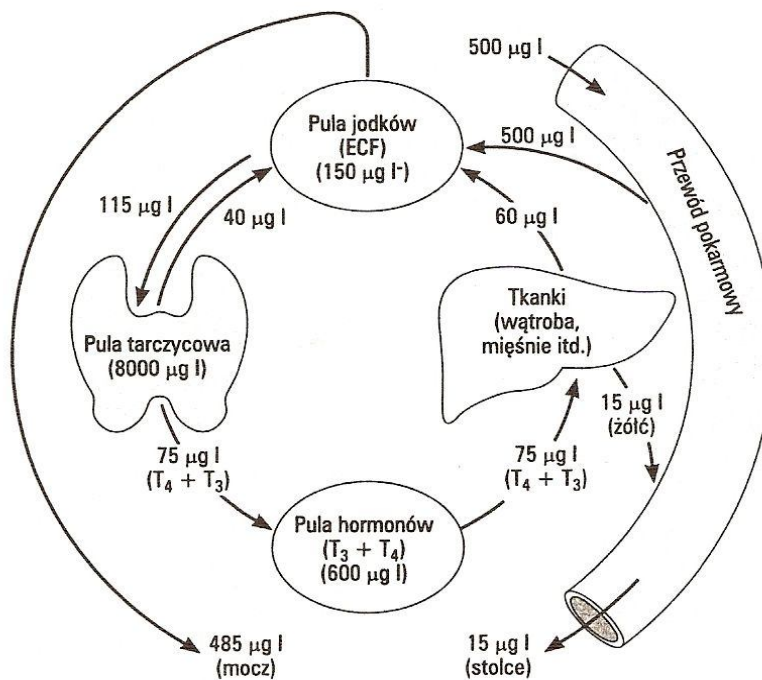
Funkcja tarczycy w organizmie człowieka.

Hormony tarczycy warunkują prawidłowy rozwój i funkcjonowanie organizmu ludzkiego we wszystkich okresach życia człowieka – szczególną rolę odgrywają w okresie życia płodowego. Od odpowiedniego stężenia hormonów tarczycy zależy wiele ważnych procesów życiowych, takich jak : prawidłowy rozwój płodu, rozwój i czynność mózgu oraz obwodowego układu nerwowego, gospodarka wapniowo-fosforanowa, metabolizm białek, tłuszczów i węglowodanów, bilans wodny, przemiany energetyczne i produkcja ciepła, rozwój i dojrzewanie układu kostnego, a także regulacja siły mięśniowej [15, 16, 17, 18].

Pierwiastkiem niezbędnym do syntezy hormonów tarczycy jest jod. O odkryciu nowego pierwiastka – jodu - doniósł Courtois w 1813 r. W 1824 Angelini, a rok później Cantu wykazali, że woda z szeregu źródeł, słynnych ze swego leczniczego działania przeciwko wole, zawiera jodki. Od 1820 roku Dumas i Coindet rozpoczęli doświadczenia nad wpływem jodu na wole. W 1831 Boussignault wykazał związek pomiędzy występowaniem wola w różnych miejscowościach w Andach a spożywaniem soli kuchennej, pochodzącej z różnych kopalni, w zależności czy w danej kopalni występowała domieszka jodków, czy nie. Boussignault był pierwszym, który zaproponował wprowadzenie do użytku soli kuchennej tylko z dodatkiem jodków. Jego prace przeszły bez echa i za właściwego pioniera teorii jodowej uważa się Chatina [19].

Naturalnymi źródłami jodu w diecie są ryby morskie, żółtka jaj kurzych, mleko i jego produkty, mięso wołowe, produkty zbożowe, owoce i jarzyny. Podstawowym modelem w profilaktyce jodowej jest jodowanie soli kuchennej. W różnych modelach profilaktyki jodowej, produkty spożywcze mogą zostać wzbogacone jodem w procesie ich produkcji. Podobnie wzbogacona jodem może zostać woda oraz pasza zwierząt hodowlanych [20, 21, 22, 23].

Jod dostaje się do organizmu człowieka głównie przez przewód pokarmowy - ze spożytym pokarmem i wodą pitną. Zawartość jodu w ciele ludzkim wynosi 10-15 mg, z czego 80% znajduje się w tarczycy (8-12mg), w przeważającej części zmagazynowany w tyreoglobulinie [24, 25, 26, 27, ryc.1]. Pozostała część tego pierwiastka znajduje się w śliniankach, błonie śluzowej żołądka, wątrobie, nerkach, gruczołach sutkowych, jajnikach, łożysku, mięśniach, skórze, mięśniach szkieletowych, włosach, przysadce, tkance tłuszczowej oczodołu i mięśniu okrężnym oka [25, 28, 29].



Ryc.1. Metabolizm jodu.

Jod, pod postacią jodków, absorbowany jest z przewodu pokarmowego i dostaje się do osocza. Zdolność tarczycy do koncentracji jodku jest wyrażana stosunkiem stężenia tego pierwiastka w tarczycy do stężenia w surowicy (T/S). Wartość tego stosunku w warunkach fizjologicznych wynosi około 50/1 [26]. Transport jonów jodkowych do tyreocyta i ich organifikacja są kluczowymi etapami biosyntezy hormonów tarczycy [27, 30].

Wychwytywanie jodków przez tarczycę regulowane jest przez:

- czynniki endogenne
 - TSH (*thyroid stimulating hormone*, tyreotropina)
 - NIS (*Sodium Iodide Symporter*, symporter sodowo-jodowy)
 - zawartość jodków w samej tarczycy
- czynniki egzogenne
 - nadchlorany (ClO_4^-), tiocyjaniany (SCN^-), azotany (NO_3^-), nadtechnecjany (TcO_4^-)
 - immunoglobuliny stymulujące tarczycę
 - tyreostatyki i leki (np. węglan litu) hamujące syntezę hormonów tarczycy

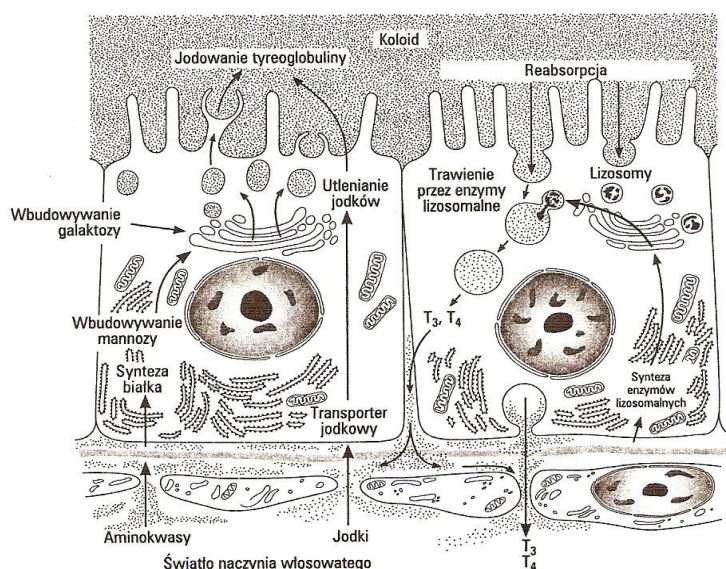
TSH i małe stężenie jodków w tarczycy pobudza wychwytywanie jodków przez ten gruczoł [25, 31, 32]. Aktywny transport anionu jodkowego do tyreocyta zachodzi za pośrednictwem symportera sodowo-jodowego (NIS-który przenosi 2 jony Na^+ z 1 jonem I^-) [26, 31, 33, 34, 35, 36]. Łączenie jonów sodu z symporterem jest aktywowane przez cAMP, natomiast inhibitorem powstawania kompleksu $\text{I}(\text{Na}^+)_2$ i jego dysocjacji prowadzącej do uwolnienia w świetle komórki cząsteczki jodu są jony SCN^- i ClO_4^- [26, 33, 34, 36].

Peroksydaza tarczycowa (TPO) jest podstawowym enzymem biosyntezy katalizującym utlenienie jonu jodkowego do jodu elementarnego (ze stopnia utlenienia -1 do stopnia utlenienia 0), co jest warunkiem połączenia z aminokwasem tyrozyną tyreoglobuliny (Tg) i utworzenia monojodotyrozyny (MIT), bądź diiodotyrozyny (DIT). W warunkach fizjologicznych około 25% reszt tyrozolowych Tg jest jodowanych do poziomu MIT i DIT [25, 26, 31].

Z połączenia dwóch DIT powstaje tyroksyna (T4 3,5,3'5'- tetrajodotyronina), a z połączenia MIT i DIT powstaje trijodotyronina (T3 3,5,3'- trójjodotyronina). Sprzęganie jodotyrozyn jest również zależne od TPO. Na jedną cząsteczkę Tg przypada maksymalnie 4 jodotyroniny [26, 31, 37, 38].

Jodotyrozyny i jodotyroniny związane wiązaniami peptydowymi z Tg są magazynowane w koloidzie zawartym w świetle pęcherzyka. Na drodze pinocytozy krople koloidu pobierane są przez wierzchołkową powierzchnię tyreocyta i pod wpływem działania enzymów lizosomalnych dochodzi do proteolizy Tg z

uwolnieniem T4, T3 i jodotyrozyn [25, 26, 32, 36]. Proces ten jest hamowany przez lit oraz nadmiar jodu. Jodotyrozyny są odjodowywane przez dejodynazy tarczycowe, a uwolniony jod ponownie bierze udział w procesie jodowania tyreoglobuliny [39, ryc.2]. Ze względu na to, że dejodynazy należą do selenoprotein, selen odgrywa rolę w lokalnej i układowej gospodarce hormonów tarczycy. Na obszarach ubogich w jod, współlistnienie niedoboru selenu nasila niedoczynność tarczycy prowadzącą do obrzęku śluzowego. Jednocześnie odpowiednia suplementacja selenu chroni gruczoł tarczowy przed uszkodzeniami będącymi wynikiem nadmiernej podaży jodu, co sugeruje, że niedobór selenu powinien zostać uzupełniony wcześniej niż niedobór jodu w sytuacji niewystarczającej ilości obu pierwiastków [38].



Ryc.2. Synteza i jodowanie tyreoglobuliny.

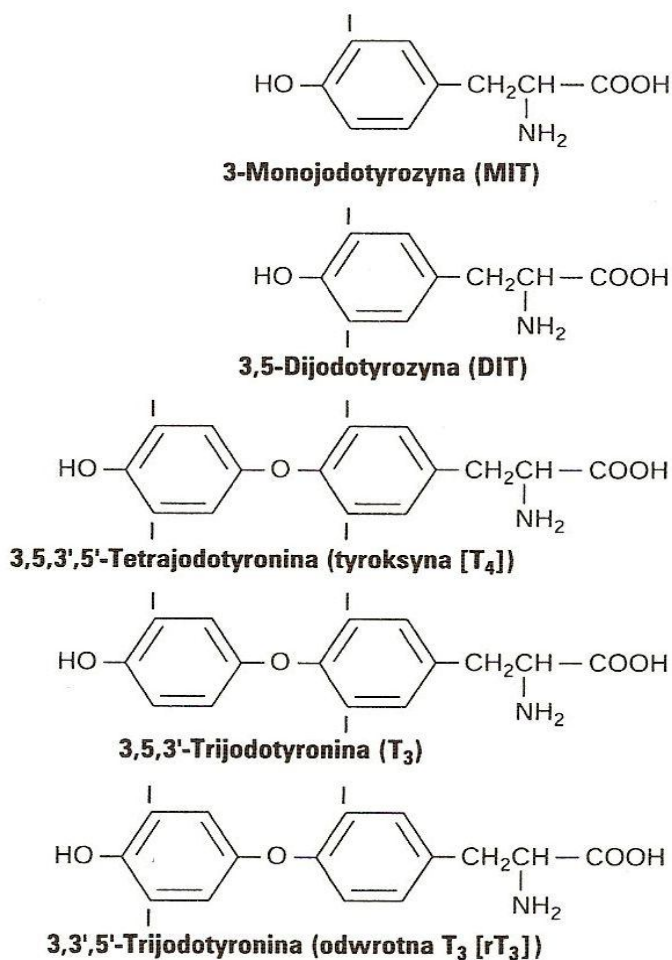
Do krwi hormony dostają się na zasadzie dyfuzji prostej, choć udział aktywnego transportu też jest brany pod uwagę. Stosunek wydzielonej do krwi T4 do T3 wynosi około 5:1. Proces ten jest zależny od TSH [25, 26, 27, 33, 36].

Hormony tarczycy po wydzieleniu do krwi, wiążą się w ponad 99% z białkami nośnikowymi:

- TBG (globuliny wiążące hormony tarczycy)
- TBPA (prealbuminy wiążące hormony tarczycy)
- TBA (albuminy wiążące hormony tarczycy).

Wolna frakcja T4 (FT4) stanowi jedynie około 0,03-0,05% całkowitej T4, natomiast wolna frakcja T3 (FT3) około 0,3-0,5% całkowitej T3.

Główny produkt sekrecyjny gruczołu tarczowego T4 pełni rolę prohormonu, a biologicznie aktywnym hormonem jest T3 [25, 26, 27, 36, 39]. Konwersja T4 do T3 (odłączenie atomu jodu w pozycji 5' pierścienia zewnętrznego fenolowego) odbywa się w 20% w samej tarczycy, a w 80% w tkankach pozataarczycowych, głównie w wątrobie i nerkach, przy udziale specyficznych enzymów - dejodynaz. Jeśli z T4 odłączony zostanie atom jodu w pozycji 5, to powstaje nieaktywny metabolit rT3 (*reverse-T3*) [25, 26, 27, 32, 36, ryc.3].

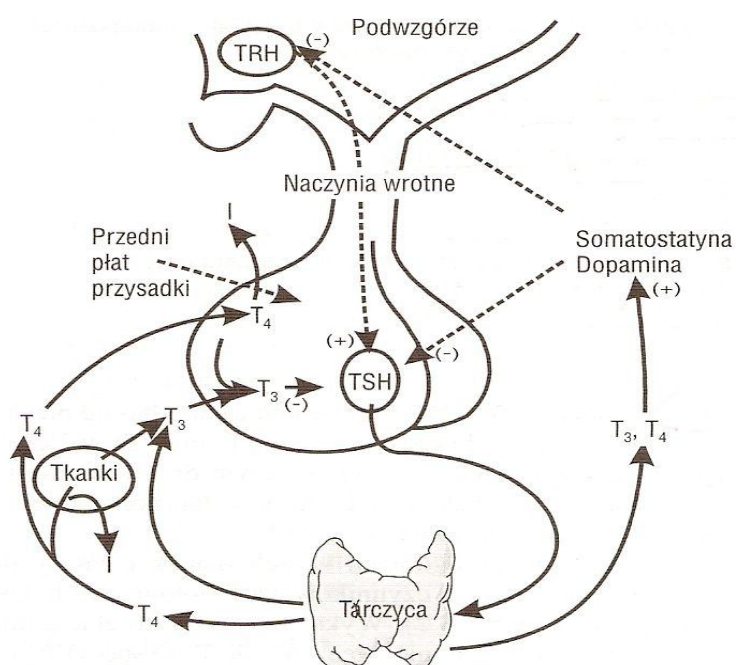


Ryc.3. Struktura hormonów tarczycy i związków pokrewnych.

W organizmie człowieka wykryto aktywność trzech różnych dejodynaz, podzielonych na podstawie:

- różnego powinowactwa do substratów
- wrażliwości na propylotiouracyl
- różnego wpływu, jaki wywiera ich aktywność na stan czynnościowy tarczycy [27].

Najważniejszym układem regulującym czynność tarczycy jest ujemne sprzężenie zwrotne pomiędzy podwzgórzem, przysadką i tarczycą [ryc.4].



Ryc.4. Oś podwzgórze-przysadka-tarczyca.

Biosynteza i uwalnianie hormonów tarczycy z tyreocytów wymaga współdziałania szeregu przemian biologicznych i biochemicznych w komórce, czasowo i przestrzennie skoordynowanych i kontrolowanych głównie przez następujące czynniki sygnałowe:

- hormony (TSH, katecholaminy, acetylocholina)

- czynniki wzrostowe: insulina, insulinowy czynnik wzrostu-1 (*insulin-like growth factor*, IGF-1), czynnik wzrostowy naskórka (*epidermal growth factor*, EGF), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), czynnik transformujący wzrost (*transforming growth factor β* , TGF β)
- cytokiny: interleukina 1 (IL-1), interferon (INF), czynnik martwicy guza α i β (*tumor necrosis factor*, TNF α β) [39, 40].

Spośród wymienionych powyżej regulatorów funkcji tyreocyta podstawową rolę odgrywa TSH. Jednocześnie bardzo ważnym regulatorem procesu syntezy i wydzielania hormonów tarczycy jest stężenie jodków w osoczu [27, 36, 39, 40].

W warunkach niedoboru jodu dochodzi do zmian prawie na wszystkich etapach jego organifikacji w tarczycy:

1. nasileniu ulega aktywny transport jodku do gruczołu (wartość współczynnika T/S może ulec zwiększeniu do 100/1 i więcej)
2. wzrasta wychwyt 24-godzinny radiojodu nawet do 80% (w warunkach prawidłowego dowozu jodu tarczyca gromadzi około 15-30% podanej aktywności radiojodu).
3. zwiększa się ilość produkowanych cząstek hormonu tarczycy, przy zużyciu tej samej ilości atomów jodu; w cząsteczce Tg zwiększa się stosunek MIT/DIT i T3/T4 - dochodzi do preferencyjnej produkcji T3.
4. zwiększa się aktywność 5'-dejdynazy w tyreocytach - powodująca dodatkowy wzrost T3
5. biosynteza hormonów tarczycy jest przyspieszona
6. zmniejsza się ilość Tg w koloidzie tarczycowym
7. zwiększa się ponowne zużycie jodu uwolnionego w procesie odjodowania jodotyrozyn
8. względna nadprodukcja T3 przy jednocześnie zmniejszonej produkcji T4 prowadzi w efekcie do zmniejszonej ekspresji hormonu tarczycy w komórkach tyreotropowych przysadki, co w konsekwencji doprowadza do zwiększonej biosyntezy i uwalniania do krwiobiegu TSH [26].

Wszystkie wymienione powyżej czynniki stanowią podstawowy mechanizm zabezpieczający organizm przed niedoborem jodu.

W warunkach względnego nadmiaru TSH ujawnia się jego efekt proliferacyjny nasilony dodatkowo tym, że tyreocyt zawierający mało jodu wykazuje nadreaktywność na działanie TSH [26, 39]. Jednocześnie w następstwie

wewnątrztrzęczycowego niedoboru jodu, zwiększa się uwalnianie miejscowych czynników wzrostowych takich, jak EGF, VEGF, IGF-1, a zmniejsza się antyproliferacyjne działanie TGF- β [37, 40, 41]. TSH stymuluje przerost tyreocytów (*hypertrophia*), a uwolnione czynniki wzrostowe powodują zwiększenie liczby tyreocytów (*hyperplasia*) [25, 42, 43]. Końcowym efektem niedoboru jodu jest powstanie wola. Początkowo ma ono charakter wola mięszonego i nie towarzyszą mu zaburzenia czynności tarczycy. Z upływem lat zmiany wsteczne prowadzą do tworzenia się torbieli, rozplemu tkanki łącznej i pojawienia się drobnych zmian guzkowych w tarczycy. W każdym wieloletnim wolu z niedoboru jodu, występuje populacja komórek funkcjonujących autonomicznie. Namnażanie się tych komórek, stymulowane przez miejscowe czynniki wzrostowe, prowadzi do rozwoju wola guzowatego, a to wiąże się z ryzykiem rozwinięcia się nadczynności tarczycy i raka tarczycy [25, 41, 42, 43].

Minimalna ilość jodu, zapobiegająca powstawaniu wola z niedoboru tego pierwiastka, wynosi 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała. Zalecana podaż dobową jodu, zazwyczaj dwukrotnie wyższą od minimalnej, uwzględnia efekt rozcieńczenia, klirens nerkowy oraz działanie substancji wolotwórczych i innych czynników związanych z zanieczyszczeniem środowiska [44, 45, 46, 47]. Wykazano, że na obszarach nie dotkniętych endemią wola, dobowe wydalanie jodu z moczem wynosi 100-150 μg ; stąd również dobową podaż jodu powinna wynosić nie mniej niż 100 μg , optymalnie 150 μg [48].

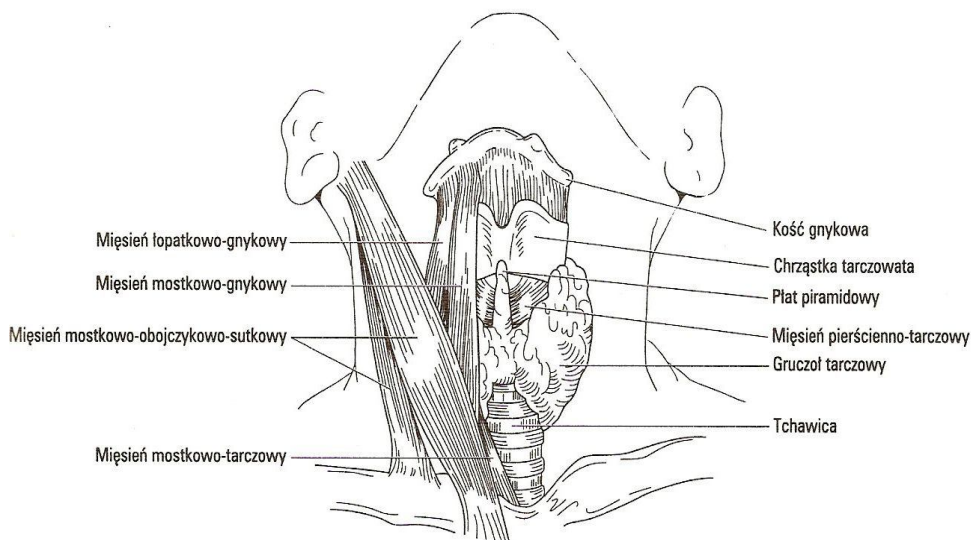
Zapotrzebowanie na jod, jak również na hormony tarczycy, w ciągu życia osobniczego człowieka nie jest stałe. Istnieją przedziały wiekowe (okres wzrostu i dojrzewania) oraz pewne stany fizjologiczne (okres ciąży i laktacji), w których zapotrzebowanie na jod, ze względu na konieczność zwiększania produkcji hormonów tarczycy, jest większe [18, 25, 44, 45].

Zgodnie z zaleceniami podanymi przez WHO, UNICEF i ICCIDD dobową podaż jodu powinna wynosić [49, 50]:

- 90 μg dla noworodków, niemowląt i dla dzieci do 5 roku życia
- 120 μg dla dzieci od 6 do 12 roku życia
- 150 μg dla dzieci powyżej 12 roku życia i dla dorosłych
- 200 μg dla kobiet ciężarnych i karmiących.

Budowa gruczołu tarczowego.

Tarczycy jest nieparzystym gruczołem położonym na szyi, składającym się z dwóch płatów bocznych, połączonych wąskim pasmem tkanki tarczycowej, tzw. cieśnią, czyli wężiną (*isthmus*). Czasami stwierdza się również obecność płata środkowego, zwanego piramidowym, jako pozostałości przewodu tarczowo-językowego (*ductus thyreoglossus*) występującego w rozwoju embrionalnym. Cieśń gruczołu tarczowego jest umiejscowiona tuż poniżej chrząstki pierścieniowej, w połowie odległości pomiędzy szczytem chrząstki tarczowatej a wcięciem szyjnym mostka. Każdy płatek jest – w pewnym przybliżeniu – kształtu gruszki i jego wymiary wynoszą około : 2,5-4,0 cm długości, 1,5-2,0 cm szerokości i 1,0-1,5 cm grubości. Całkowita masa gruczołu tarczowego u osób dorosłych wynosi w przybliżeniu 10-20 g [27].



Ryc.5. Lokalizacja anatomiczna tarczycy u człowieka.

Brzuszna i grzbietowa powierzchnia tarczycy jest osłonięta przez powięź szyjną i mięśnie szyi, grzbietowo-bocznie tarczycy graniczy z pasmem naczyniowo-nerwowym szyi. Grzbietowo do tarczycy leżą przełyk, kręgosłup i mięśnie przykręgosłupowe [51, ryc.5].

Budowa histologiczna tarczycy charakteryzuje się występowaniem pęcherzyków o ścianach składających się z jednej warstwy komórek nabłonkowych. Są to tzw. komórki pęcherzykowe tarczycy, które w warunkach normalnych przybierają kształt sześcienny. Pęcherzyki są wypełnione substancją białkową, zwaną koloidem. Kształt komórek pęcherzykowych tarczycy ulega zmianom w zależności od stanu funkcjonalnego gruczołu. Badania hodowli tkankowych sugerują, iż każdy pęcherzyk może być zbudowany z indywidualnego klonu komórek. Komórki pęcherzykowe syntetyzują tyreoglobulinę, która jest przekazywana do światła pęcherzyka. Biosynteza T4 i T3 odbywa się w obrębie tyreoglobuliny na pograniczu komórki i koloidu. Z powierzchni pęcherzyka do światła wystają liczne mikrokosmki; są one zaangażowane w endocytozę tyreoglobuliny; następnie, w komórce tyreoglobulina jest hydrolizowana w celu uwolnienia hormonów tarczycy [52]. Należy przypomnieć, że tarczycy nie składa się z samych komórek pęcherzykowych (70%), lecz także komórek *endothelium* (ponad 15%), fibroblastów (około 10%) oraz komórek okołopęcherzykowych (komórek C), wytwarzających kalcytoninę. Gruczoł tarczowy jest bogato unaczyniony. Krew tętnicza doprowadzają tętnice tarczowe górne, odchodzące od tętnic szyjnych zewnętrznych, oraz tętnice tarczowe dolne, odchodzące od pni tarczowo-szyjnych. Drenaż żylny odbywa się za pośrednictwem licznych żył powierzchownych, łączących się w żyły tarczowe górne, boczne i dolne. Przepływ krwi przez gruczoł tarczowy jest ogromny, gdyż około 7 litrów krwi przepływa w ciągu godziny przez tarczycę normalnej wielkości [27].

Badanie palpacyjne gruczołu tarczowego.

Według klasycznego poglądu uważa się, że gruczoł tarczowy jest powiększony, jeśli jego płaty boczne są większe od dystalnego paliczka kciuka osoby badanej [53]. Jednak, używając w badaniu fizykalnym powyższego kryterium, musimy mieć świadomość, że w rzeczywistości objętość tarczycy może być co najmniej 4 do 5-krotnie większa [53, 54]. Powiększenie tarczycy nazywamy wolem. Stwierdzenie powiększenia gruczołu u pacjenta nie powinno nastęrczać specjalnych trudności

zwłaszcza jeśli na szyi nie ma nadmiaru tkanki tłuszczowej. Czasami jednak obrzmienie szyi czy wręcz twór guzowaty na szyi może wynikać z innych przyczyn pozataarczycowych, takich jak : obecność nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej w postaci fałdu tłuszczowego bądź tłuszczaków, obecność powiększonych węzłów chłonnych (węzły chłonne delfickie, przedtchawicze, na wysokości cieśni tarczycy), potworniaki (np. torbiele skórzaste), a także guzy bądź torbiele przytarczyc, czy torbiele szyjne. Tego typu zmiany tworzą tzw. wole rzekome [27].

Przyjęty przez WHO w 1960 roku podział wola na stopnie – według jego wielkości – zakładał ocenę dwóch cech wola – jego wyczuwalności palpacyjnej i jego widoczności podczas normalnego położenia szyi i w pozycji pełnego wyprostu [tab.1].

Stopień 0	wola nie stwierdza się
Stopień Ia	wole wyczuwalne jedynie palpacyjnie i niewidoczne nawet przy ustawieniu szyi w pozycji pełnego wyprostu
Stopień Ib	wole wyczuwalne palpacyjnie w pozycji normalnej i widoczne przy ustawieniu szyi w pozycji pełnego wyprostu; do tego stopnia wielkości wola kwalifikuje się również wole guzkowe, nawet jeśli nie przebiega z powiększeniem tarczycy
Stopień II	wole widoczne przy normalnym ułożeniu szyi; badanie palpacyjne nie musi być wykonane, aby stwierdzić powiększenie tarczycy
Stopień III	bardzo duże wole, widoczne z odległości

Tab.1. Klasyfikacja wola według WHO z 1960 r.

Stopień 0 oznacza, że wola w ogóle nie stwierdza się, a dokładniej nie wyczuwa się palpacyjnie gruczołu tarczowego. Zarezerwowanie stopnia I dla tarczycy wyczuwalnej spowodowało konieczność podziału tego stopnia na Ia i Ib, przy czym faktycznie

powiększenie tarczycy występuje w stopniu Ib i wyższych (II i III). Stopień Ia dotyczy tarczycy wyczuwalnej palpacyjnie, ale nie powiększonej, dlatego, nie można w takich przypadkach mówić o obecności jakiegokolwiek wola. W 1994 roku WHO zaproponowało uproszczoną klasyfikację wola, którą przedstawiono w tabeli 2 [55]. Umożliwiła ona wykonywanie badań przesiewowych, w kierunku obecności wola, przez pracowników niemedycznych takich jak np. nauczyciele, zwłaszcza w regionach świata uznawanych jako obszary ciężkiego niedoboru jodu. Ponadto wprowadzenie tego prostego podziału spowodowało istotne zwiększenie czułości rozpoznawania wola, przy jednoczesnym, nieznacznym spadku swoistości [56, 57].

Stopień 0	Nie stwierdza się obecności wola
Stopień 1	Obecność zgrubienia szyi, odpowiadającego powiększonej tarczycy, które jest wyczuwalne palpacyjnie, natomiast nie jest widoczne, gdy szyja jest ustawiona w pozycji normalnej. Do stopnia 1 zalicza się również wole guzkowe, jeśli powiększenie tarczycy jest niewidoczne
Stopień 2	Obrzmienie szyi, które jest widoczne, gdy szyja jest ustawiona w pozycji normalnej, odpowiadające powiększonej tarczycy – stwierdzonej podczas badania palpacyjnego

Tab.2. Uproszczona klasyfikacja wola według WHO z 1994 r.

Diagnostyka obrazowa tarczycy

Aktualnie dysponujemy kilkoma metodami umożliwiającymi obrazowanie gruczołu tarczowego, między innymi : badania ultrasonograficzne (USG), badania radioizotopowe – scyntygrafia planarna, SPECT (tomografia emisyjna pojedynczego fotonu), transmisyjna tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*), magnetyczny rezonans jądrowy (MRI, *magnetic resonance imaging*) oraz pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*). Największe znaczenie, spośród wymienionych powyżej technik obrazowych stosowanych w tyreologii, mają jednak badania ultrasonograficzne oraz badania izotopowe.

Badania izotopowe.

Diagnostyka izotopowa tarczycy odbywa się przy użyciu radioizotopów czy radiofarmaceutyków. Badanie scyntygraficzne jest metodą służącą do oceny morfologii i pośrednio czynności gruczołu tarczowego. Scyntygrafia umożliwia ocenę lokalizacji tkanki tarczycowej, jej wielkości, kształtu i rozkładu radioizotopu w obrębie miększu tarczycy. W radioizotopowej diagnostyce tarczycy główną rolę odgrywają dwa radiopierwiastki: radiojod i radiotechnet. Ten ostatni jako ^{99m}Tc , natomiast jod w postaci trzech izotopów a to ^{131}I , ^{123}I , ^{132}I .

Najbardziej przydatnym radioizotopem w diagnostyce tarczycy jest ^{123}I – radioizotop cyklotronowy emitujący tylko promieniowanie γ . Posiada on niską energię promieniowania (159 keV), a jego fizyczny półokres rozpadu wynosi około 13 godzin. Ograniczeniem w jego stosowaniu jest jednak wysoka cena. Podobne cechy fizyczne ma ^{132}I otrzymywany z generatorów telurowych. Obecnie najczęściej stosowanym w diagnostyce radiofarmaceutykiem jest technet ^{99m}Tc – radioizotop generatorowy. Ma on korzystne cechy fizyczne : jego okres półrozpadu wynosi około 6 godzin, a energia promieniowania gamma – 140,5 keV. Technet ulega czynnemu wychwytowi przez komórki pęcherzykowe tarczycy, a następnie stopniowo dyfunduje z gruczołu tarczowego do łożyska naczyniowego. Nadtechnecjan nie ulega wbudowaniu w cząsteczkę tyrozyny, biorąc udział jedynie w tak zwanej fazie nieorganicznej przemiany jodu. Nie jest radioznacznikiem swoistym dla tarczycy. ^{99m}Tc gromadzi się również w śliniankach, śluzówkach twarzoczaszki, śluzówce żołądka, splotach naczyniówkowych komór mózgu, a wydalany jest głównie drogą układu moczowego. Radioizotop reaktorowy (^{131}I) emituje zarówno promieniowanie γ , jak i β . Ma dość

długi okres półtrwania (około 8 dni) oraz stosunkowo dużą energię promieniowania (364 keV- γ , 610 keV- β), co mimo, że jest z punktu widzenia ochrony radiologicznej wadą, czyni go przydatnym do leczenia i w diagnostyce, między innymi wola zamostkowego [58, 59].

Badanie SPECT umożliwia obrazowanie danego narządu w trzech wymiarach. Ocena objętości gruczołu tarczowego polega na zarejestrowaniu serii obrazów (przez obrót gammakamery o pełne 360 stopni) a następnie ich rekonstrukcji za pomocą odpowiedniego programu komputerowego [59, 60, 61, 62, 63].

Ultrasonografia.

Ultrasonografia jest obecnie podstawową metodą obrazowania gruczołu tarczowego. Jej wartość wynika z dużej czułości, braku narażenia pacjenta na szkodliwe promieniowanie, a jednocześnie z prostoty, powtarzalności, szybkości uzyskiwania wyników, dostępności i niskich kosztów.

Metoda opiera się na emisji fal dźwiękowych o wysokiej częstotliwości i rejestracji wiązki odbitej. Fale ultradźwiękowe ulegają zjawiskom pochłaniania, odbicia i rozproszenia w zależności od właściwości tkanek określanych jako impedancja akustyczna. Efekt odbicia bądź rozproszenia fali powstaje na granicy ośrodków o różnej impedancji akustycznej. Zasadniczym elementem aparatury jest głowica zawierająca przetworniki piezoelektryczne. Piezoelektryk charakteryzuje się zdolnością przetwarzania sygnału elektrycznego na fale ultradźwiękowe i odwrotnie : fali akustycznej na prąd elektryczny. Głowica jest zatem jednocześnie emiterym i odbiorcą ultradźwięków. W dalszej kolejności sygnał elektryczny zostaje przetworzony na impuls świetlny prezentowany na ekranie monitora. Intensywność świecenia zależy od amplitudy rejestrowanej fali odbitej [58].

Do badania tarczycy używa się głowic liniowych o wysokiej częstotliwości i rozdzielczości; zalecane są szerokopasmowe głowice 5-14 MHz, najczęściej 7,5 MHz. Długość czoła głowicy nie powinna być mniejsza niż 4 cm. Zaleca się, aby głowica była przystosowana do jednoczesnego wykonywania badań w technice kolorowego dopplera i dopplera mocy. Badanie USG tarczycy musi obejmować serię obrazów poprzecznych miąższu obu płatów i cieśni oraz obrazów podłużnych płatów tarczycy. W trakcie badania należy dokonać pomiarów szerokości, grubości oraz długości każdego z płatów oraz grubości cieśni. W przypadku uwidocznionych

nieprawidłowych zmian ogniskowych bądź rozlanych należy ocenić : lokalizację, echogeniczność w stosunku do prawidłowego miększu tarczycy (zmiany hipo-, hyper-, normoechogeniczne, o mieszanej echogeniczności), obecność i rodzaj zwapnień (mikro-, makrozwapnienia), granice zmiany, wzorzec unaczynienia (doppler kolorowy, doppler mocy) [64] .

Ultrasonografia jest metodą z wyboru w określeniu objętości tarczycy [65]. Przy palpacyjnym badaniu wielkości tarczycy przeciętny błąd wynosi 34%, maksymalny zaś może dochodzić nawet do 100% [66]. Ultrasonograficzne określenie objętości tarczycy jest zalecane przez Międzynarodową Komisję ds. Zaburzeń z Niedoboru Jodu (ICCIDD) – grupę roboczą WHO [4, 67]. W krajach, w których rzadko obserwuje się zespoły z niedoboru jodu, ultrasonograficznie i autopsyjnie wykrywa się wielkości tarczycy zgodne z objętościami ustalonymi dla prawidłowego gruczołu [65, 68, 69, 70]. Prostej i wystarczająco dokładnej metody określenia objętości każdego z obu płatów tarczycy dostarcza forma elipsoidalna. Na podstawie długości (a) , szerokości (b) i grubości (c) każdego płata można obliczyć jego objętość według następujących formuł [65, 71] :

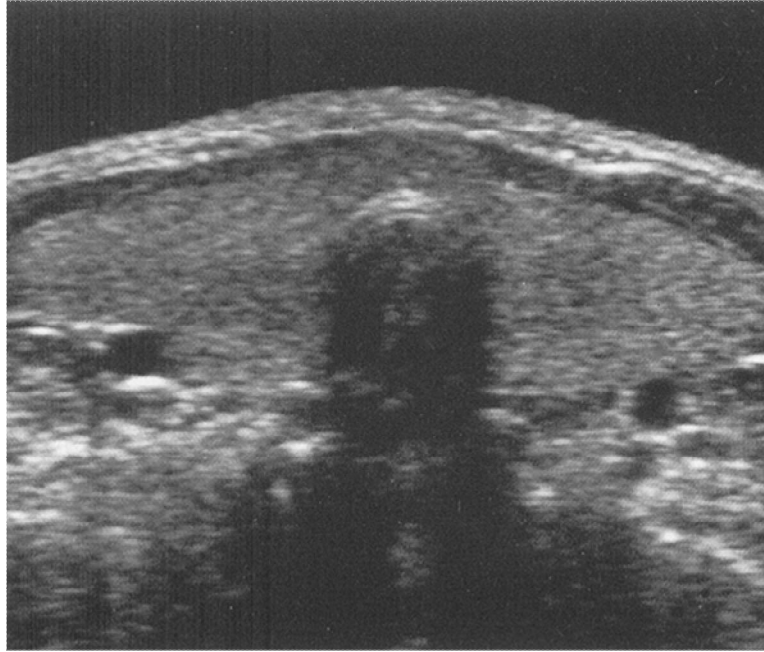
$$1.V (ml) = 0,479 \times a (cm) \times b (cm) \times c (cm)$$

$$2.V (ml) = 0,53 \times a (cm) \times b(cm) \times c (cm)$$

$$3.V (ml) = \pi/6 \times a (cm) \times b (cm) \times c (cm)$$

Współczynniki przeliczeń uwzględniane w tych wzorach odpowiadają poprawce na elipsoidalność kształtu płatów tarczycy. Suma objętości obu płatów daje całkowitą objętość gruczołu, przy czym cieśń może w tych wzorach zostać pominięta. Odsetek błędów w tej metodzie wynosi $\pm 10\%$ i nie ma istotnego znaczenia dla rozpatrywanego problemu klinicznego. W załączniku 1 przedstawiono referencyjne górne granice objętości tarczycy, mierzonych ultrasonograficznie, w grupach wiekowych u dzieci szkolnych oraz u osób dorosłych [21, 72].

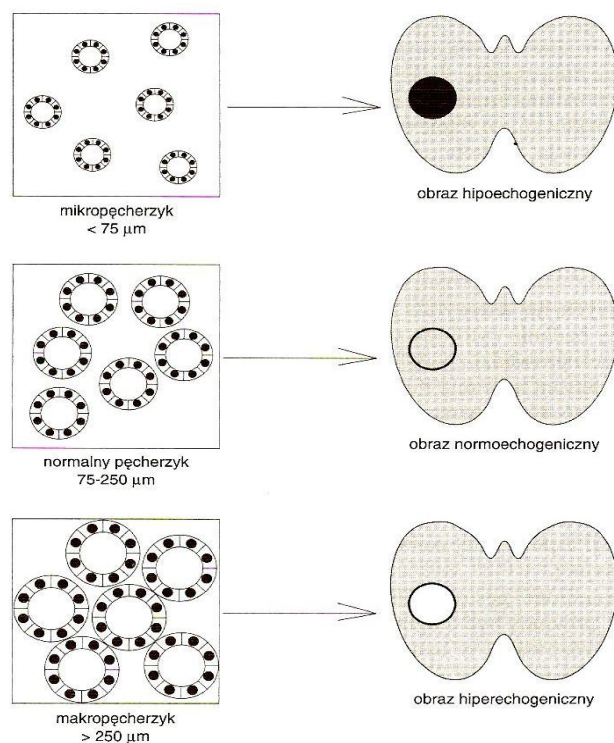
Zakłada się, że pomiar w standardowych przekrojach poprzecznych i podłużnych, przy pomocy USG, daje możliwie najbardziej dokładne oznaczenie wielkości i wysoką powtarzalność wyników. Ograniczeniem jest to, że przy dużych wola guzkowych, o policyklicznej konfiguracji lub części wola położonej zamostkowo, model obrotowej elipsoidy nie może być podstawą obliczeń. W tych przypadkach ultrasonograficzne oznaczenie wielkości jest obarczone większym błędem [51, 73].



Ryc.6. Prawidłowy echogram tarczycy w badaniu ultrasonograficznym (przekrój poprzeczny).

W warunkach prawidłowych tarczyca wykazuje jednorodny, dość jasny charakter echa i wyraźnie odróżnia się od otaczających tkanek [ryc. 6]. Echogeniczność tarczycy zależy od intensywności sygnału akustycznego odbitego od powierzchni granicznych ośrodków o różnym oporze akustycznym [64]. W praktyce o echogeniczności mięszu tarczycy i obecnych w nim zmian ogniskowych decydują :

- wielkość pęcherzyków tarczycy (75 -250 μm) [ryc.7]
- zawartość płynu tkankowego i koloidu
- obecność nacieków limfocytarnych
- podścielisko łącznotkankowe.



Ryc.7. Zależność pomiędzy wielkością pęcherzyków a echogenicznością gruczołu tarczowego.

Ultrasonografia jest szczególnie czułą metodą wykrywania zmian ogniskowych. Przy optymalnej technice badania minimalny wymiar wykrywanych zmian wynosi 0,5-1 mm (w zależności od użytego aparatu)[51]. Obserwacje wskazują, że połowa zmian guzowatych wykrytych ultrasonograficznie nie jest stwierdzana palpacyjnie : w tym 1/3 guzków o średnicy powyżej 2 cm [58]. W Stanach Zjednoczonych w trakcie badań autopsyjnych wykazano obecność zmian guzkowych w tarczycy u 50% badanych [74]. Występowanie wola guzkowego rośnie wraz z wiekiem. Prawdopodobieństwo zmian złośliwych w obrębie wola guzkowego zależy od wielu czynników między innymi – wieku, wpływu promieniowania jonizującego, płci oraz wywiadu rodzinnego w kierunku raka tarczycy [75, 76]. Ponadto inne cechy morfologiczne zmian ogniskowych takie jak : obecność mikrozwapnień, nieregularne obrysy, obniżona echogeniczność, kształt guzka oraz wzmożony przepływ naczyniowy w badaniu dopplerowskim sugerują złośliwy charakter. Powiększone węzły chłonne szyjne stanowią także cechę zwiększającą ryzyko złośliwości guzka, podobnie jak występowanie kilku cech łącznie[77, 78].

Podsumowując rolę ultrasonografii w tyreologii, oprócz oceny objętości gruczołu tarczowego oraz detekcji zmian ogniskowych, należy wspomnieć o przydatności tej metody obrazowej w typowaniu do biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej guzków „podejrzanych” w wolu wieloguzkowym a także w zwiększeniu czułości BAC (poprzez kontrolę położenia igły biopsyjnej) [79, 80]. Ultrasonografia tarczycy wzbogacona o badanie Dopplera ułatwia diagnostykę niektórych przypadków tyreotoksykozy [81]. Ponadto jest metodą poprawiającą wykrywalność raka tarczycy oraz pooperacyjną miejscową wznowę raka [82].

Epidemiologia wola i niedoboru jodu. Rys historyczny.

Problem wola i tzw. kretynizmu endemicznego, a więc chorób z niedoboru jodu jest stary jak życie na naszej Ziemi i są ślady, że choroby te istniały już 3000 lat temu w cywilizacji chińskiej i hinduskiej, później także w greckiej i rzymskiej. Bardziej szczegółowe opisy pochodzą z epoki Renesansu, ale dopiero wiek XIX i XX stworzyły podstawy do walki z niedoborem jodu. Jednak, jak wynika z wieloletnich obserwacji, problem z punktu widzenia globalnego nie został rozwiązany. Przez wiele lat nawet uważano, że nie jest możliwa całkowita eliminacja chorób z niedoboru jodu w świecie (IDD – *Iodine Deficiency Disorders*). W połowie ubiegłego wieku konsekwentna polityka i nadzorowanie akcji profilaktycznych prowadzonych w niektórych krajach pozwoliły nawet na pełną likwidację tych chorób [67]. Do krajów tych należą: większość stanów w USA, Anglia, kraje skandynawskie, Austria, Japonia, a ostatnio dołączyła do nich Polska [83, 84, 85, 86, 87]. Natomiast w krajach Trzeciego Świata, w regionach zacofanych ekonomicznie i edukacyjnie ciągle występują cięższe lub lżejsze postaci chorób z niedoboru jodu i konieczne jest stałe prowadzenie działań i opracowania metod dla zapobiegania poważniejszym skutkom deficytu jodu [67].

Obserwacje wiążące się z występowaniem wola u ludzi na ziemiach polskich posiadają dość długą tradycję. Pierwszy opis wola znajduje się w tekstach Stanisława Staszica z XVIII wieku i dotyczy mieszkańców niektórych obszarów Podkarpacia [88]. Pierwsze lekarskie opracowanie dotyczące wola i matolectwa na terenie ówczesnej Galicji Zachodniej, opublikowane zostało w 1889 roku. Autorzy tej pracy Ciechanowski i Urbanik stwierdzili, że stopień częstości wola na Podkarpaciu, idzie prawie równoległe z rozpowszechnianiem się endemicznego matolectwa [89]. W 1932

roku Tubiasz przedstawił pierwszą statystykę częstości wola w całej Polsce, dotyczącą tylko wyników badań poborowych z jednego roku 1930. Najrozleglejszym obszarem z największą częstością wola były ziemie południowo-zachodnie, wzdłuż zachodniego Podkarpacia (w ówczesnym powiecie strzyżowskim częstość wola osiągała 51,3%, a u poborowych w powiecie nowosądeckim i myślenickim powyżej 20%) [90]. Bardziej szczegółowe i wszechstronne badania przeprowadzone w 1933 roku we wsi Przysietnica w powiecie nowosądeckim wykazały obecność wola u 60,8% ogółu osób zbadanych [91]. W oparciu o wykonane tam badania lekarskie i chemiczną analizę pobranych próbek wody pitnej, spośród wielu domniemyanych czynników przyczyniających się do endemii wola, za główną przyczynę tego stanu, przyjęto niedobór jodu w środowisku. Najwyższą częstość wola w obszarze zachodnio-małopolskim potwierdziły także publikacje Ciechanowskiego z 1934 roku [92]. Rezultatem zaistniałej sytuacji epidemiologicznej za sprawą Komitetu do Walki z Wolem (utworzonego w 1932 roku przy Szkole Higieny) było wprowadzenie do handlu jodowanej soli kuchennej wydobywanej w Wieliczce [93]. Profilaktyka jodowa w Polsce, prowadzona w 1935 roku, dotyczyła obszaru endemii karpackiej [94, 95]. W latach drugiej wojny światowej jodowanie soli zostało przerwane [96]. Po wojnie badania prowadzone pod kierunkiem Nowakowskiego, potwierdziły istnienie endemii wola w województwie krakowskim. Najbardziej dotkniętymi rejonami były powiat myślenicki (36,5% wola, a w Skomialnej Czarnej aż 60%) i nowosądecki, gdzie częstość wola sięgała 38% [97, 98]. Należy przypomnieć, że Nowakowski w swych badaniach przyjął 3 stopnie wola, za Wojniczem [99]. Wielkość wola klasyfikowano następująco: wole I stopnia - widoczne powiększenie tarczycy do wielkości połowy pięści badanego, wole II stopnia - do wielkości pięści badanego, wole III stopnia - większe od pięści badanego. Uzyskane wyniki badań przemawiały za koniecznością wznowienia profilaktyki jodowej, co nastąpiło w 1947 roku w rejonie karpackim, a w 1949 w sudeckim. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w latach pięćdziesiątych wykazały utrzymywanie się wysokiej częstości wola w znanym już obszarze endemii karpackiej [97, 100, 101, 102], a także w rejonie Sudetów [103]. Przeprowadzone badania epidemiologiczne w latach sześćdziesiątych [103, 104] i siedemdziesiątych [105, 106, 107, 108, 109] wykazały wysoką częstość wola u dzieci szkolnych (np. w Krakowie u 27,9% badanych dzieci rozpoznano wole), co zdecydowało o rozpowszechnieniu profilaktyki jodowej na większości terytorium Polski. Profilaktyka jodowa, mimo swej niepełnej skuteczności, spowodowała

usunięcie ciężkich objawów endemii w postaci kretynizmu i wyraźne zmniejszenie częstości dużych rozmiarów wola. Zaniedbania administracyjne w roku 1980 spowodowały zaprzestanie jodowania soli na obszarze całego kraju, m.in. w kopalniach soli w Wieliczce i Kłodawie, które były głównym dostawcą soli kuchennej dla Polski Południowej [110]. Efektem tego był wzrost częstości wola u noworodków i młodzieży szkolnej oraz wysoki odsetek noworodków z podwyższonymi wartościami TSH [111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122]. W 1978 roku zainicjowano w Instytucie Pediatrii w Krakowie badania przesiewowe wrodzonej niedomogi tarczycy u noworodków. W czasie tych badań okazało się, że wśród noworodków badanych masowo, istnieją cztery grupy zaburzeń, które nie spełniały kryteriów wrodzonej niedomogi tarczycy (WNT), a które były identyfikowane jako IDD:

- hypertyropinemia,
- hypertyropinemia z wolem,
- hypotyroksynemia,
- hypotyreoza przemijająca [85].

W latach 1988-1990 w związku z awarią elektrowni atomowej w Czarnobylu, przeprowadzono w Polsce badania nad skutkami radiacji oraz podjętych działań profilaktycznych w ramach programu MZXVII [115]. Badania te, koordynowane przez prof. Janusza Naumana, wykazały m.in. wysoką częstość wola w zbadanej populacji, wynoszącą w województwie nowosądeckim średnio 60%, w krakowskim - ok. 50%, kieleckim-45%, poznańskim-30%, białostockim-27% [122, 123, 124].

W 1991 roku w Krakowie z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, w porozumieniu z Ministerstwem Zdrowia, powstała Polska Komisja ds. Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu z siedzibą w Klinice Endokrynologii, wówczas Akademii Medycznej w Krakowie. Komisja ta została powołana na wzór takich samych komisji, jakie powstały w innych krajach Europy i stała się organem doradczym Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej w problemach profilaktyki jodowej. Dzięki staraniom w/w Komisji dostępność soli jodowanej w całym kraju, znacząco się zwiększyła. Stopniowo rozszerzał się model nieobowiązkowej profilaktyki jodowej. W okresie od 1992 do 1995 z inicjatywy Polskiej Komisji ds. Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu przeprowadzono szereg projektów badawczych dotyczących niedoboru jodu w Polsce [96, 107, 110, 121, 122]. Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że częstość wola u dzieci szkolnych

wahała się w granicach od 3,4% do 56,6%, u kobiet ciężarnych od 35,1% do 70%. Wykazano, że ponad 80% dzieci i 80% kobiet ciężarnych wydała z moczem mniej niż 100 µg jodu/dobę [96, 121, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135]. W obliczu uzyskanych wyników, zgodnie z kryteriami ICCIDD, w zdecydowanej większości kraju stwierdzono umiarkowany niedobór jodu, a jedynie w wąskim pasie nadmorskim-lekki. Konsekwencją tego było występowanie endemii wola o umiarkowanym lub lekkim nasileniu, bez zaburzeń czynności tarczycy [110]. Na podstawie uzyskanych wyników badań, Polska Komisja ds. Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu zarekomendowała obowiązkowy model jodowania soli stołowej na poziomie 30 ± 10 mg KI/kg soli kuchennej, który zakłada, że codzienne spożycie jodu z tej soli oraz jodu z pokarmem, pozwoli na osiągnięcie wielkości spożycia na poziomie 100-150 µg dziennie, zgodnie z rekomendacją WHO i ICCIDD [48]. 24 lipca 1996 Minister Zdrowia i Opieki Społecznej podpisał zarządzenie opublikowane w Monitorze Polskim (nr 48 poz. 462), dotyczące obowiązkowego jodowania całej produkcji soli stołowej kierowanej do bezpośredniej konsumpcji, lecz bez jodowania soli używanej w przetwórstwie przemysłu spożywczego [136]. Od 24 stycznia 1997 roku został wprowadzony obowiązkowy model jodowania soli kuchennej. Model ten jest uzupełniany przez dodatkową podaż jodu dla kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią [50].

Ostatnie dwie dekady ubiegłego wieku – to okres intensyfikacji działań na całym świecie dla wyeliminowania IDD, którego nasilenie w różnych regionach jest różne. Najcięższe postaci chorób z niedoboru jodu występują w krajach Trzeciego Świata. Wprowadzenie określenia - Zespół Zaburzeń z Niedoboru Jodu (IDD)- zaproponował w 1983 roku Basil Hetzel [137, załącznik 2].

Wystąpienie poszczególnych objawów tego zespołu zależy od:

- a. stopnia obniżonej podaży jodu w diecie i czasu jego trwania
- b. wieku i płci osoby dotkniętej tym niedoborem
- c. stosowanego modelu profilaktyki jodowej i jej efektywności [13, 110].
- d. współdziałania innych czynników, jak:
 - genetyczne wady enzymów biorących udział w syntezie hormonów [31, 41, 138, 139, 140, 141]
 - obecności czynników wolotwórczych (goitrogenów) zawartych w roślinach jadalnych, takich jak: kapusta, rzepa, kalafior, szpinak, brukselka, groch, rzodkiew, orzeszki ziemne, soja [41, 110, 142, 143]

- zanieczyszczeń przemysłowych: pochodne kwasu ftalowego, fenole, węglowodory alifatyczne i aromatyczne, związki siarki [41, 144], azotyny [41, 145, 146], nadmiar fluoru [41, 147, 148], wapnia [100, 101, 135, 146, 147, 149], molibdenu, rtęci, ołowiu i manganu [41, 149]
- niedoboru selenu [150, 151, 152, 153, 154]
- niedobór witaminy A, cynku, miedzi, żelaza i wanadu [149]
- czynników mikrobiologicznych: *Escherichia coli* w wodzie pitnej [41, 155]
- czynników autoimmunologicznych [41, 156]
- leków (tyreostatyki, lit, barbiturany, fenytoina, diuretyki) [39, 41]
- palenie papierosów (z towarzyszącym wytwarzaniem tiocyjanianu, który hamuje zarówno aktywność symportera Na/I, jak i peroksydazy tarczycowej) [157, 158].

W marcu 1985 roku odbyła się w New Delhi seria spotkań grupy światowych ekspertów do zwalczania niedoboru jodu w krajach azjatyckich, w wyniku których to powstała Międzynarodowa Komisja Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu (ICCIDD). Komisja, której pierwszym dyrektorem został wspomniany uprzednio Basil Hetzel, podjęła ogólnoswiatową akcję zwalczania skutków niedoboru jodu, organizując w tym celu grupy regionalne i narodowe. Z pierwszych badań okazało się, że jakkolwiek kraje Trzeciego Świata są dotknięte najcięższymi postaciami IDD, to i w Europie endemie wola, zwłaszcza w grupach dzieci i młodzieży, nadal istnieją. Z danych przedstawionych przez WHO wiadomo bowiem, że nawet średniego stopnia niedobór jodu obniża IQ populacji o 10-15 punktów [85, 159].

W warunkach obligatoryjnego modelu profilaktyki jodowej, powstaje możliwość nadmiernej podaży jodu pochodzącego z innych źródeł, który może spowodować efekty uboczne. Komisja Europejska ustaliła górne, bezpieczne poziomy dziennej podaży jodu dla poszczególnych grup wiekowych [149, załącznik 3]. Należy założyć, że od wartości 1 mg jodu dziennie, wzrasta realne ryzyko wzbudzenia nadczynności tarczycy u ludzi po 40 r.ż. z makro - lub mikroguzowatymi autonomicznymi zmianami tarczycy lub u osób z autoimmunologiczną chorobą tarczycy [14, 41, 160, 161, 162, 163], a przy wartościach powyżej 1 mg/kg masy ciała/dobę może pojawić się niepożądany efekt Wolffa-Chaikoffa, polegający na przejściowym i odwracalnym (po około 48 godzinach) zahamowaniu syntezy hormonów tarczycy, spowodowany szybkim wzrostem zawartości organicznego jodu w tarczycy [23]. Mechanizm ucieczki od fenomenu Wolffa-Chaikoffa prawdopodobnie związany jest ze znaczącym spadkiem zawartości NIS w błonie tyreocyta [164]. Kolejnym niepożądanym efektem

zwiększonego spożycia jodu może być wystąpienie autoimmunologicznej choroby tarczycy u osób predysponowanych genetycznie (zwłaszcza choroby Hashimoto) [8, 41, 163, 165, 166]. Wymienione efekty uboczne mogą być istotne jedynie przy przekraczaniu bezpiecznego poziomu jodu na początku akcji profilaktycznej w obszarach niedoboru jodu, gdyż nie obserwuje się ich w społeczeństwach z dużą dzienną podażą tego pierwiastka (Japonia - ok. 2 mg, USA - ok. 800 µg). Podobnie podanie dzieciom i dorosłym po awarii w Czarnobylu w 1986 roku dawki jodu 40-90 mg w warunkach braku jakiejkolwiek profilaktyki jodowej, wykazało znikomą ilość powikłań [167, 168].

Badania prowadzone w ramach Narodowego Programu Eliminacji Niedoboru Jodu w Polsce (1999-2003) finansowane przez Ministerstwo Zdrowia, wykazały wzrost wśród osób dorosłych przypadków nadczynności tarczycy indukowanej jodem, podobnie, jak w innych krajach po wprowadzeniu profilaktyki jodowej. Jednakże częstość tego zjawiska w Polsce nie osiągnęła poziomu endemii [169, 170].

Niniejsze badanie stanowi część badań podjętych w Polsce po awarii elektrowni atomowej w Czarnobylu, koordynowanych przez prof. dr hab. Janusza Naumana [115].

CEL PRACY

1. Określenie aktualnych norm objętości tarczycy w populacji ludzi dorosłych regionu krakowskiego w oparciu o badanie przekrojowe w latach 1997-1999.
2. Analiza czynników mogących wpływać na wielkość tarczycy (wiek, płeć, wzrost, waga, BMI, powierzchnia ciała).
3. Porównanie skuteczności diagnostycznej badania palpacyjnego w porównaniu do badania ultrasonograficznego gruczołu tarczowego.
4. Ocena tyreotropinemii oraz jodurii w badanej populacji.

MATERIAŁ i METODYKA.

Badana populacja

Badaniem objęto populację obszaru województwa krakowskiego zgodnie z podziałem administracyjnym Polski obowiązującym do 31.12.1998 roku. Badana populacja jest próbą losową całego regionu. Wyłoniona została w oparciu o dane ze spisu mieszkańców oraz list wyborczych z wykorzystaniem tabeli liczb losowych. W regionie przeprowadzono losowanie miast i wsi a następnie ulic, placów i numerów domów. Ostateczną jednostką losowania było mieszkanie w mieście lub dom na wsi, a jednostkami badania członkowie rodziny zamieszkującej na stałe mieszkanie lub dom i urodzeni w okresie 1.01.1921-31.12.1985. Badania poprzedzono powiadomieniem władz administracyjnych miasta Krakowa oraz informacją w lokalnej prasie i rozgłośniach radiowych. Każda wylosowana osoba otrzymała pisemne zaproszenie do wzięcia udziału w bezpłatnych badaniach. Badania rozpoczęto w styczniu 1997 i trwały one do 15 grudnia 1999 roku. Od kwietnia 1999 zaproszono po raz drugi osoby, które nie zgłosiły się w pierwszym terminie.

Do badań w latach 1997-1999 przystąpiło 1534 osób. Ostatecznie wyłoniono grupę **1321** osób (837 kobiet, 484 mężczyzn) w wieku od 18 do 78 lat, w obrębie której określono parametry związane z funkcją i wielkością gruczołu tarczowego. Próbę populacyjną przedstawioną w obecnej pracy stanowią zatem dorośli mieszkańcy regionu krakowskiego. Celem oszacowania aktualnych norm objętości tarczycy, spośród wymienionej grupy wyselekcjonowano **844** osoby (484 kobiety, 360 mężczyzn), które miały prawidłowy poziom TSH, nie powiększoną, według kryteriów WHO, pozabawioną zmian guzkowych tarczycę oraz bez wywiadu w kierunku chorób tarczycy.

Przebieg i zakres badań.

Badania przeprowadzono w Klinice Endokrynologii CM UJ i obejmowały one :

Wywiad w formie kwestionariusza [załącznik 4], opracowanego w Klinice Endokrynologii, dotyczący : zmian w tarczycy zaobserwowanych przez pacjenta, rozpoznanych i leczonych chorób tarczycy, rodzinnego występowania chorób

tarczycy, przyjmowania preparatów zawierających jod, objawów sugerujących zaburzenie funkcji tarczycy w chwili badania.

Badanie przedmiotowe : wzrost (cm), waga (kg), BMI (kg/m²), powierzchnia ciała (wg Dubois'a) [171], ciśnienie tętnicze (mm Hg), tętno, badanie palpacyjne tarczycy i okolicznych węzłów chłonnych oraz badanie w kierunku występowania objawów ocznych. Zgodnie z definicją Perez'a przyjęto, że gruczoł tarczowy jest powiększony jeżeli jego pojedynczy płat boczny jest większy od końcowego paliczka kciuka osoby badanej [53].

Badanie ultrasonograficzne gruczołu tarczowego (aparatury Aloka z głowicą liniową 7.5 MHz w Pracowni Ultrasonograficznej Kliniki Endokrynologii). Pacjenci byli badani w pozycji leżącej z głową lekko odgiętą do tyłu, objętość tarczycy obliczano według wzoru zalecanego przez WHO/ICCIDD $Vol. = (A1 \times B1 \times C1 + A2 \times B2 \times C2) \times 0,479$, gdzie A1, B1, C1, A2, B2, C2 – oznaczają grubość, szerokość oraz długość odpowiednio prawego i lewego płata tarczycy. Za wartości referencyjne górnych granic objętości tarczycy mierzonych ultrasonograficznie przyjęto normy WHO z 1997 roku, tzn. dla kobiet –18,0 ml, dla mężczyzn –20,0 ml [110]. Przekroczenie w/w norm kwalifikowało do rozpoznania powiększenia gruczołu tarczowego, czyli obecności wola. Oceniano także echogeniczność miększu tarczycy wg schematu : echostruktura , obecność pojedynczych lub mnogich guzków.

Ocena stężenia jodu w porannej porcji moczu. Próbkę moczu przyniesione przez badane osoby przechowywano w temp. – 20 ° C w 5 ml probówkach. Pomiar jodurii w jednorazowej próbce moczu przeprowadzono w Katedrze Diagnostyki Klinicznej Uniwersytetu Jagiellońskiego według metody Sandell-Kolthofa (jod jako katalizator w reakcji redukcyjno-oksydacyjnej między jonami ceru i arsenu) [172].

Oznaczenie TSH i FT4. Pobierano od badanych osób krew żylną na skrzep. Oznaczenia zostały wykonane w Pracowni Izotopowej Kliniki Endokrynologii CM UJ: TSH metodą IRMA z zastosowaniem 125-I (zestawy firmy Byk-Gulden); FT4 metodą ECL (zestaw firmy Roche). Zakres normy dla TSH 0,25 - 6,5 µj/ml, FT4 7,7-23,2 pmol/l.

Oznaczenie przeciwciał przeciw tarczycowym. Wykonano oznaczenia (z krwi żyłnej pobieranej na skrzep) ATMA (przeciwciała antymikrosomalne, odpowiadające ATPO)

w Katedrze Diagnostyki Klinicznej CM UJ stosując immunoenzymatyczny test MAB firmy DIAMED Lab.S.C.

Informacje uzyskane z wywiadu od pacjentów oraz wyniki przeprowadzonych badań umieszczono w bazie danych używając programu komputerowego Microsoft Excel. Dostęp do powyższej bazy danych został zabezpieczony hasłem.

Osoby, u których stwierdzono nieprawidłowości w badaniu USG tarczycy, kierowano do dalszej diagnostyki (BAC, scyntygrafia) i leczenia w Poradni Kliniki Endokrynologii CM UJ. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wartości TSH i FT4 wdrażano leczenie farmakologiczne, jeśli stan kliniczny pacjenta tego wymagał poszerzano diagnostykę hormonalną i wizualizacyjną. Osoby tej grupy pozostały pod dalszą opieką w Poradni Kliniki Endokrynologii CM UJ.

Analiza statystyczna

Badaną grupę scharakteryzowano posługując się metodami statystyki opisowej z uwzględnieniem parametrów rozkładu takich jak : średnia arytmetyczna (X), mediana (Me), odchylenie standardowe (SD), rozstęp (min – max) oraz częstość występowania wyrażana w liczbach (N) lub odsetkach (%). Analizę statystyczną przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na płeć oraz grupy wiekowe.

Na podstawie histogramów oraz wyników testu W Shapiro-Wilka oceniono normalność rozkładów zmiennych ciągłych. Zmienne o rozkładzie normalnym analizowano za pomocą testów parametrycznych, natomiast dla zmiennych nie prezentujących rozkładu normalnego zastosowano testy nieparametryczne.

Dla porównania względem siebie 2 grup zmiennych ciągłych o charakterze normalnym użyto testu t-Studenta, natomiast dla rozkładów nie wykazujących rozkładu normalnego użyto testu U Manna-Whitneya. Porównanie kilku grup wykonano za pomocą analizy wariancji (ANOVA) Kruskala-Wallisa i testu mediany.

Ocenę występowania korelacji pomiędzy zmiennymi nie spełniającymi kryteriów rozkładu normalnego dokonano za pomocą testu rang Spearmana.

Rozkłady liczebnościowe i procentowe oszacowano testem Chi-kwadrat Pearsona.

Jako nie istotne statystycznie oznaczono poziomy istotności $p > 0,05$. Za istotne przyjmowano wyniki testów dla których p było mniejsze lub równe 0,05 i w tych przypadkach podawano otrzymaną wartość poziomu prawdopodobieństwa p .

Uzyskane wyniki przedstawiono w formie tabel oraz wykresów.

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA
PL v. 8.0 firmy Statsoft.

WYNIKI

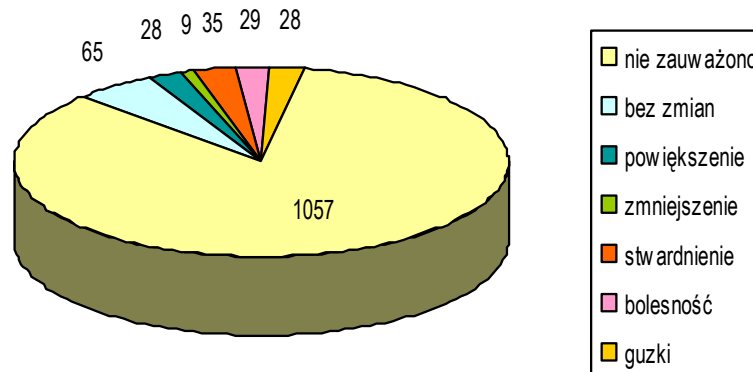
Badaniem objęto 1321 osób z regionu krakowskiego, 837 kobiet (63,3%), 484 mężczyzn (36,7%) w wieku od 18 do 78 lat. Średnia wieku (\pm SD) omawianej grupy pacjentów $43,8 \pm 16,3$ lat (dla obojga płci), średnia wieku u kobiet - $44,3 \pm 15,9$ lat, a u mężczyzn - $40,9 \pm 17,6$ lat. 919 osób (69,4%) stanowili mieszkańcy miasta Krakowa, natomiast 402 osoby (30,6%) zamieszkiwały pozostałe miejscowości na terenie ówczesnego województwa krakowskiego. Najliczniejszą grupę stanowiły osoby w przedziale wiekowym pomiędzy 18 a 28 lat (26,0 %), natomiast najmniej liczną – osoby w wieku 29-39 lat (13,2%). Opis badanej grupy, z uwzględnieniem płci oraz przedziałów wiekowych przedstawiono w tabeli 3.

grupy wiekowe		kobiety	mężczyźni	razem
18-28 lat	N	196	148	344
	%	56,8	43,2	26,0
29-39 lat	N	129	46	175
	%	73,3	26,7	13,2
40-49 lat	N	192	97	289
	%	66,2	33,8	21,9
50-59 lat	N	159	89	248
	%	63,9	36,1	18,8
> 60 lat	N	161	104	265
	%	60,5	39,5	20,1
razem	N	837	484	1321
	%	63,3	36,7	100

Tab.3. Charakterystyka badanej grupy populacyjnej.

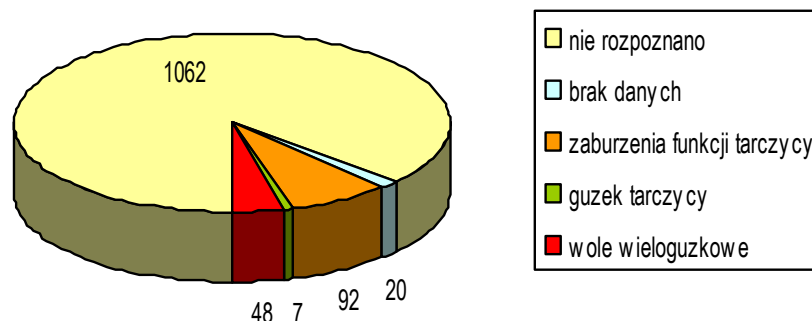
Badanie podmiotowe.

Wśród badanych osób przeprowadzono wywiad, w formie kwestionariusza, na temat zmian budowy gruczołu tarczowego, rozpoznanych uprzednio chorób tarczycy oraz trybu leczenia w ciągu ostatnich lat, a także rodzinnego obciążenia schorzeniami tarczycy.



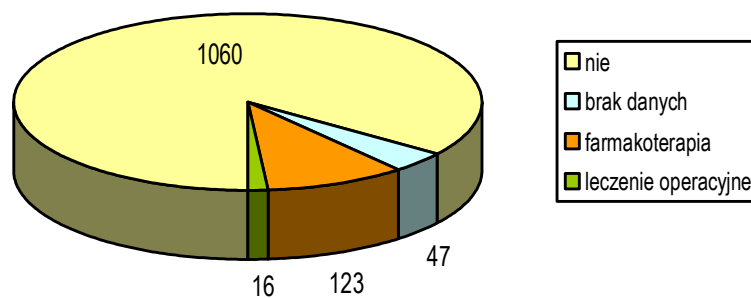
Ryc.8. Wywiad w kierunku zmian w zakresie gruczołu tarczowego.

Miarodajny wywiad dotyczący zmian w zakresie tarczycy po 1989 roku uzyskano od 1251 osób. Istotne zmiany w zakresie gruczołu tarczowego stwierdziło 129 osób (10,3%). 1057 osób (84,5%) nie zwróciło uwagi na wygląd tarczycy; 65 osób (5,2%) nie zaobserwowało jakichkolwiek zmian w zakresie gruczołu tarczowego; 28 badanych pacjentów (2,2%) uznało, że w tym okresie czasu doszło do powiększenia tarczycy a 9 osób (0,7%) stwierdziło zmniejszenie rozmiarów tarczycy; 35 (2,8%) zgłosiło stwardnienie gruczołu; 29 badanych (2,3 %) odczuwało bolesność miejscową; natomiast 28 osób (2,2%) podało wystąpienie zmian guzkowych w tarczycy [ryc.8].



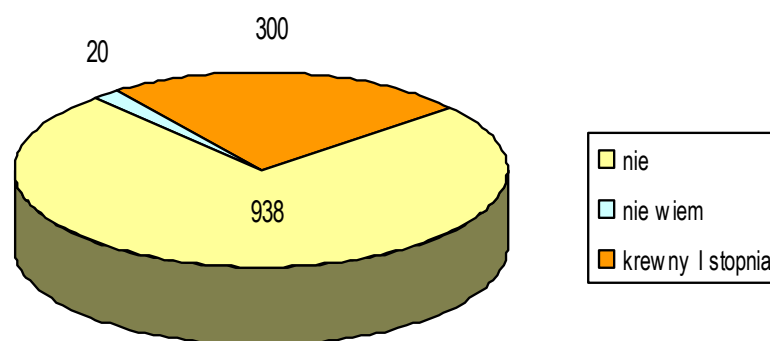
Ryc.9. Wywiad w kierunku rozpoznanych uprzednio chorób tarczycy w badanej grupie.

Pełny wywiad dotyczący rozpoznanych wcześniej chorób tarczycy udzieliło 1229 osób. Pozytywną odpowiedź na temat rozpoznanych uprzednio schorzeń tarczycy uzyskano od 147 pacjentów (12,0%). U 92 osób (7,5%) występowały zaburzenia funkcji tarczycy (niedoczynność, nadczynność tarczycy); 7 osób (0,6%) zgłosiło rozpoznanie guzka w obrębie gruczołu tarczowego natomiast 48 osób (3,9%) – wole wieloguzkowe; 1062 chorych (86,4%) nie miało rozpoznanej żadnej patologii gruczołu tarczowego; 20 pacjentów (1,6%) zgłosiło rozpoznaną chorobę tarczycy, jednak nie potrafiło dokładnie podać typu zaburzeń [ryc.9].



Ryc.10. Wywiad w kierunku leczenia chorób tarczycy.

Rycina 10 przedstawia wywiad, którego udzieliło 1246 osób, w kierunku trybu leczenia chorób tarczycy w przeszłości. 1060 chorych (85,1%) nie było leczonych nigdy z powodu chorób tarczycy; u 123 pacjentów (9,9%) prowadzono leczenie farmakologiczne (tyreostatyki, hormony tarczycy, preparaty jodu); 16 pacjentów (1,3%) poddano leczeniu operacyjnemu; 47 chorych (3,8%) nie pamiętało sposobu leczenia .



Ryc.11. Wywiad w kierunku schorzeń tarczycy w rodzinie.

Wywiadu związanego ze schorzeniami tarczycy, które występowały w rodzinie respondentów udzieliło 1258 osób. Przedstawiono go na rycinie 11. 938 badanych osób (74,6%) odpowiedziało, że w ich rodzinach nie występowały choroby tarczycy. 20 pacjentów (1,6%) nie potrafiło odpowiedzieć jednoznacznie na to pytanie; natomiast 300 badanych zgłosiło dodatni wywiad wśród osób w I stopniu pokrewieństwa.

Badanie palpacyjne tarczycy.

Na podstawie badania fizykalnego częstość wola w badanej grupie populacyjnej oszacowano na 18,6% (245 pacjentów); w tym, w grupie kobiet - 21,0% oraz w grupie mężczyzn - 14,5% (różnica istotna statystycznie, $p < 0,01$, χ^2 Pearsona 8,837). Największy odsetek przypadków powiększonej tarczycy, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, obserwowano w grupie wiekowej pomiędzy 40 a 49 r.ż. Wśród kobiet najmniejsza częstość wola występowała w grupie wiekowej pomiędzy 18 a 28 r.ż; natomiast u mężczyzn w wieku 29-39 lat. Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 4.

grupy wiekowe	tarczyca		kobiety	mężczyźni	razem
18-28	nie powiększona	N	167	133	300
		%	25,2	32,2	27,8
	powiększona	N	29	15	44
		%	16,6	21,4	18,0
29-39	nie powiększona	N	98	38	136
		%	14,8	9,2	12,7
	powiększona	N	31	8	39
		%	17,7	11,4	15,9
40-49	nie powiększona	N	149	78	227
		%	22,6	18,9	21,2
	powiększona	N	43	19	62
		%	24,6	27,1	25,3
50-59	nie powiększona	N	124	74	198
		%	18,8	17,7	18,4
	powiększona	N	35	15	50
		%	20,0	21,4	20,4
>60	nie powiększona	N	124	91	215
		%	18,6	22,0	19,9
	powiększona	N	37	13	50
		%	21,1	18,6	20,4
razem	nie powiększona	N	662	414	1076
		%	79,0	85,5	81,4
	powiększona	N	175	70	245
		%	21,0	14,5	18,6

Tab.4. Wielkość tarczycy w badaniu palpacyjnym z uwzględnieniem płci oraz grup wiekowych.

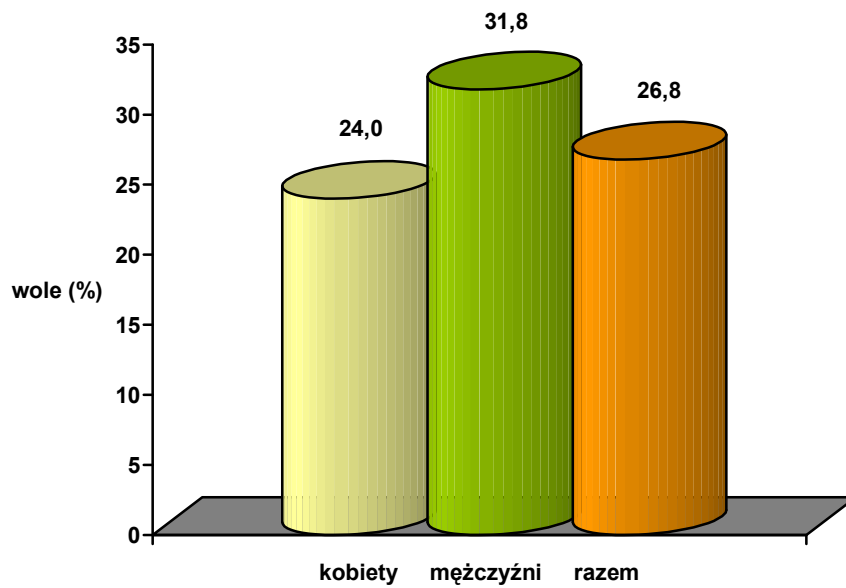
W badaniu palpacyjnym 1193 pacjentów (90,3%) miało prawidłową konsystencję gruczołu tarczowego. U pozostałych 49 osób (9,7 %) konsystencję tarczycy określono jako nieprawidłową. Bolesność uciskową wykazano jedynie u 2 pacjentów (0,1%). Nie obserwowano natomiast szmeru naczyniowego, stridoru ani objawów ocznych sugerujących chorobę Graves-Basedowa w badanej grupie pacjentów. Badaniem fizykalnym u 31 osób stwierdzono powiększone okoliczne węzły chłonne. Powyższe obserwacje przedstawiono w tabeli 5.

badana cecha		kobiety		mężczyźni		razem	
		tak	nie	tak	nie	tak	nie
konsystencja (jej prawidłowość)	N	756	43	437	6	1193	49
	%	90,3	9,7	90,2	9,8	90,3	9,7
bolesność	N	2	835	0	484	2	1319
	%	0,2	99,8	0	100	0,1	99,9
szmer naczyniowy	N	0	837	0	484	0	1321
	%	0	100	0	100	0	100
stridor	N	0	837	0	484	0	1321
	%	0	100	0	100	0	100
Objawy oczne	N	0	837	0	484	0	1321
	%	0	100	0	100	0	100
Powiększone ww chłonne	N	18	819	13	471	31	1290
	%	2,2	97,8	2,7	97,3	2,3	97,7

Tab.5. Struktura tarczycy oraz inne objawy w badaniu fizykalnym.

Badanie ultrasonograficzne.

Pomiar objętości tarczycy metodą ultrasonograficzną, w badanej grupie 1321 osób, umożliwił rozpoznanie wola u 355 osób (26,8%) [ryc.2]. W grupie kobiet odsetek wola oszacowano na 24,0% (201 pacjentek); odpowiednio w grupie mężczyzn – 31,8% (154 pacjentów). Różnica częstości występowania powiększonej tarczycy pomiędzy grupą mężczyzn a kobiet była istotna statystycznie ($p < 0,001$, χ^2 Pearsona 13,1809).



Ryc.12. Częstość wola w badaniu ultrasonograficznym z uwzględnieniem płci.

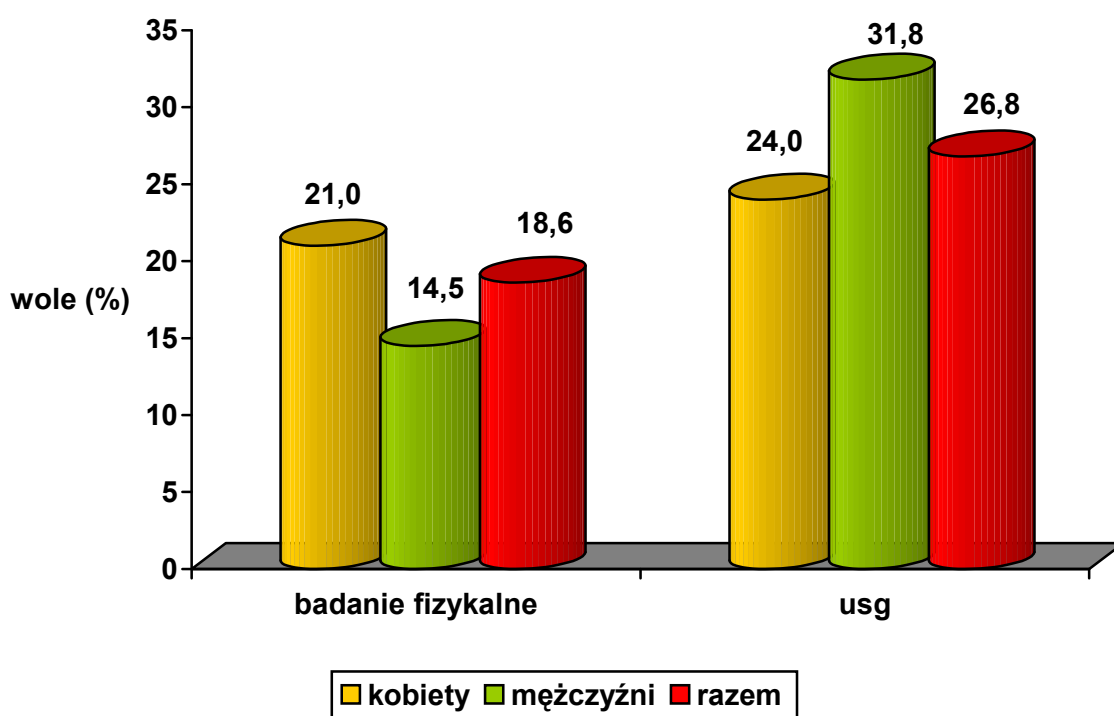
grupy wiekowe	kobiety		mężczyźni	razem
18-28 lat	N	27	30	57
	%	13,4	19,5	16,1
29-39 lat	N	35	15	50
	%	17,4	9,7	14,1
40-49 lat	N	50	45	95
	%	24,9	29,2	26,7
50-59 lat	N	43	34	77
	%	21,4	22,1	21,7
> 60 lat	N	46	30	76
	%	22,9	19,5	21,4
Razem	N	201	154	355
	%	56,6	43,4	100

Tab.6. Częstość wola na podstawie ultrasonografii w poszczególnych grupach wiekowych.

Biorąc pod uwagę analizę występowania wola w grupach wiekowych stwierdzono, podobnie jak w badaniu fizykalnym, największą częstość wola w przedziale wiekowym 40-49 lat, zarówno u mężczyzn jak i u kobiet [tab. 6]. Wśród kobiet najmniejszą częstość wola obserwowano w grupie wiekowej 18-28 lat (13,4%), natomiast u mężczyzn w przedziale wiekowym 29-39 lat (9,7%).

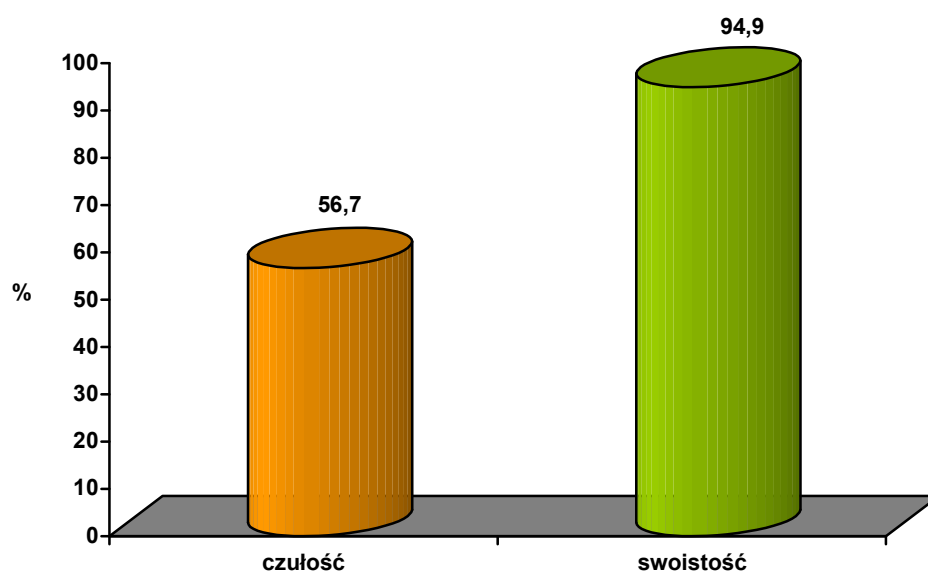
Porównanie badania fizykalnego oraz ultrasonograficznego gruczołu tarczowego.

Badanie wielkości (objętości) tarczycy przy pomocy ultrasonografii, traktowanej jako metoda referencyjna, pozwoliło oszacować występowanie wola w populacji osób dorosłych w regionie krakowskim na 26,8%, jednocześnie to samo rozpoznanie na podstawie palpacji postawiono u 18,6% uczestników badania. Badanie ultrasonograficzne przyczyniło się też do wzrostu rozpoznania wola szczególnie wśród mężczyzn – 31,8% w usg, a w badaniu fizykalnym zaledwie – 14,5%. Porównanie badania palpacyjnego z badaniem ultrasonograficznym przedstawiono na rycinie 13.



Ryc.13. Porównanie częstości występowania wola w badaniu fizykalnym oraz ultrasonografii.

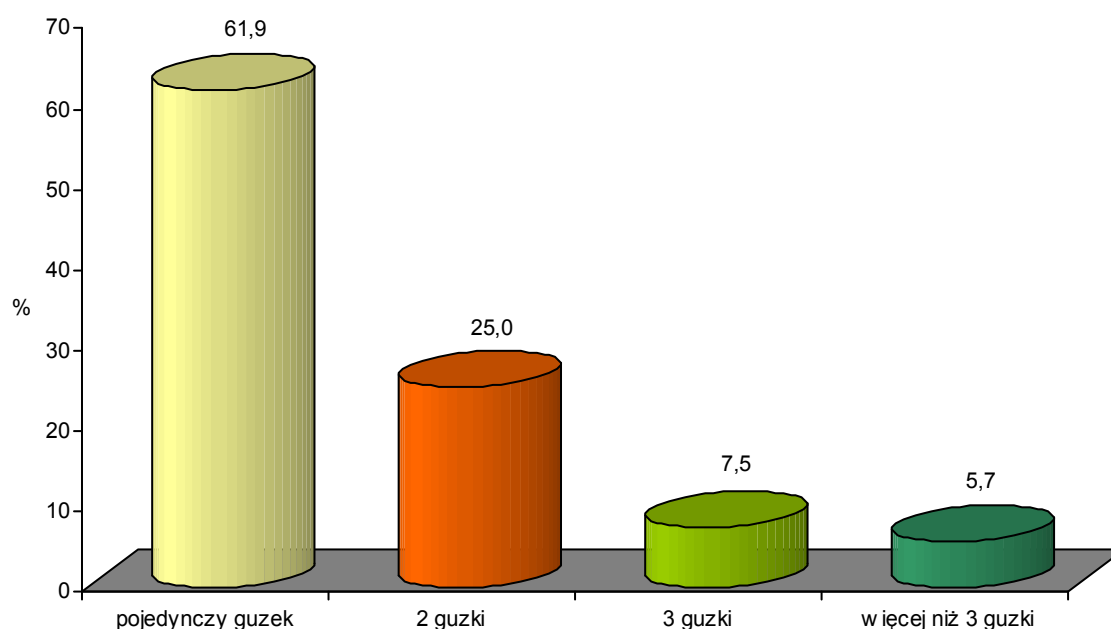
Czułość badania palpacyjnego tarczycy w stosunku do badania ultrasonograficznego wyniosła 56,7%, natomiast swoistość – 94,9% [ryc.14].



Ryc.14.Czułość i swoistość badania palpacyjnego tarczycy w stosunku do badania ultrasonograficznego.

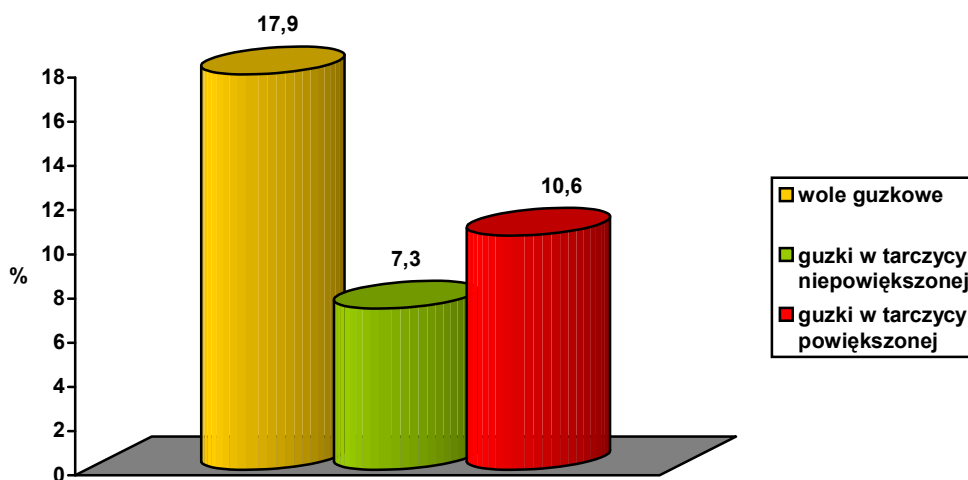
Zmiany ogniskowe w zakresie gruczołu tarczowego.

W badanym materiale stwierdzono prawidłową echostrukturę tarczycy u 1255 osób (95,0%), natomiast pozostała część, czyli 66 pacjentów (5,0%), prezentowała niejednorodny echogram miększu tarczycy w badaniu ultrasonograficznym. Zmiany ogniskowe (guzki o charakterze litym, lito-torbielowatym oraz torbiele) stwierdzono u 236 pacjentów (17,9%). 146 badanych osób (61,9%) posiadało pojedynczą zmianę ogniskową, u pozostałych 90 osób (38,1%) wykazano obecność kilku zmian ogniskowych (wole wieloguzkowe)[ryc.15].



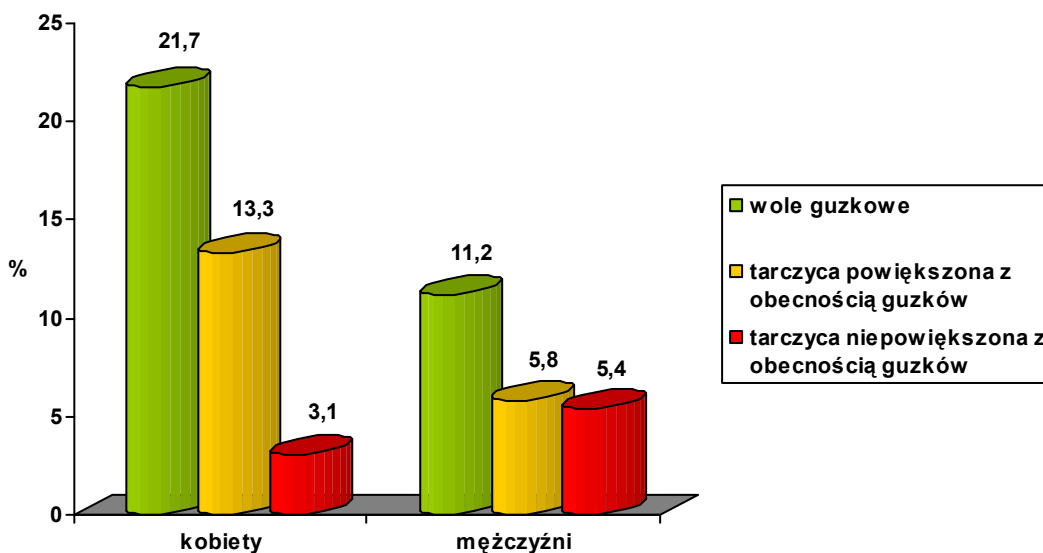
Ryc.15. Liczba zmian ogniskowych w badaniu usg tarczycy u pacjentów z wolem guzkowym.

Jednocześnie u 97 osób (7,3%) obserwowano obecność zmian ogniskowych w nie powiększonym gruczole tarczowym. Pozostała część (139 pacjentów, 10,6%) posiadało powiększoną tarczycę w badaniu ultrasonograficznym[ryc.16].



Ryc.16. Częstość wola guzkowego w badanej grupie pacjentów.

Biorąc pod uwagę płeć badanych osób można było stwierdzić przewagę występowania wola guzkowego w grupie kobiet (21,7%) w stosunku do mężczyzn (11,2%) – różnica istotna statystycznie (chi kwadrat Pearsona=23,07 $p < 0,001$). Obserwowano natomiast odwrotną proporcję występowania zmian guzkowych w nie powiększonej tarczycy (większa częstość u mężczyzn niż u kobiet) [ryc.17].



Ryc.17. Występowanie wola guzkowego z uwzględnieniem podziału na płeć.

Analizując poszczególne grupy wiekowe, stwierdzono progresję występowania wola guzkowego wraz z wiekiem badanych osób, z wyraźną dominacją w grupie 50-59 lat. Po uwzględnieniu płci w przedziałach wiekowych uwidoczniło się różnicę częstości występowania wola guzkowego między grupą mężczyzn (największa częstość w najstarszych grupach wiekowych tj. 50-59 lat oraz powyżej 60 lat) a grupą kobiet (tu grupa wiekowa 50-59 lat). Najmniejszą częstość wola guzkowego obserwowano w najmłodszych grupach wiekowych, zarówno w u kobiet jak i wśród mężczyzn [tab.7].

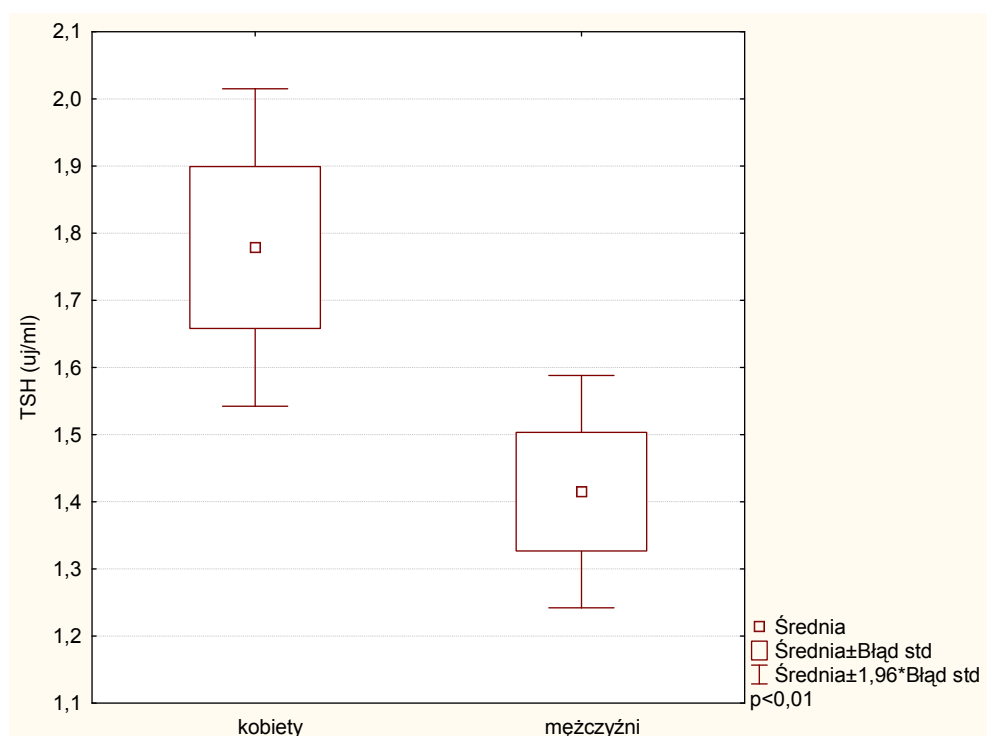
grupy wiekowe	kobiety		mężczyźni	Razem
18-28 lat	N	13	8	21
	%	5,5	3,4	8,9
29-39 lat	N	19	2	21
	%	8,1	0,8	8,9
40-49 lat	N	49	12	61
	%	20,8	5,0	25,8
50-59 lat	N	53	16	69
	%	22,5	6,8	29,3
> 60 lat	N	48	16	64
	%	20,2	6,8	27,0
Razem	N	182	54	236
	%	77,2	22,8	100

Tab.7. Częstość wola guzkowego w grupach wiekowych.

Analiza statystyczna, w oparciu o test chi-kwadrat Pearsona, nie wykazała istotnych różnic w ilości zmian guzkowych pomiędzy grupą mężczyzn i kobiet ($p=0,13$). Nie stwierdzono również istotnego związku pomiędzy pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób tarczycy a obecnością wola guzkowego ($p=0,49$), natomiast leczenie miało wpływ na ilość zmian guzkowych na granicy poziomu istotności statystycznej ($p=0,058$).

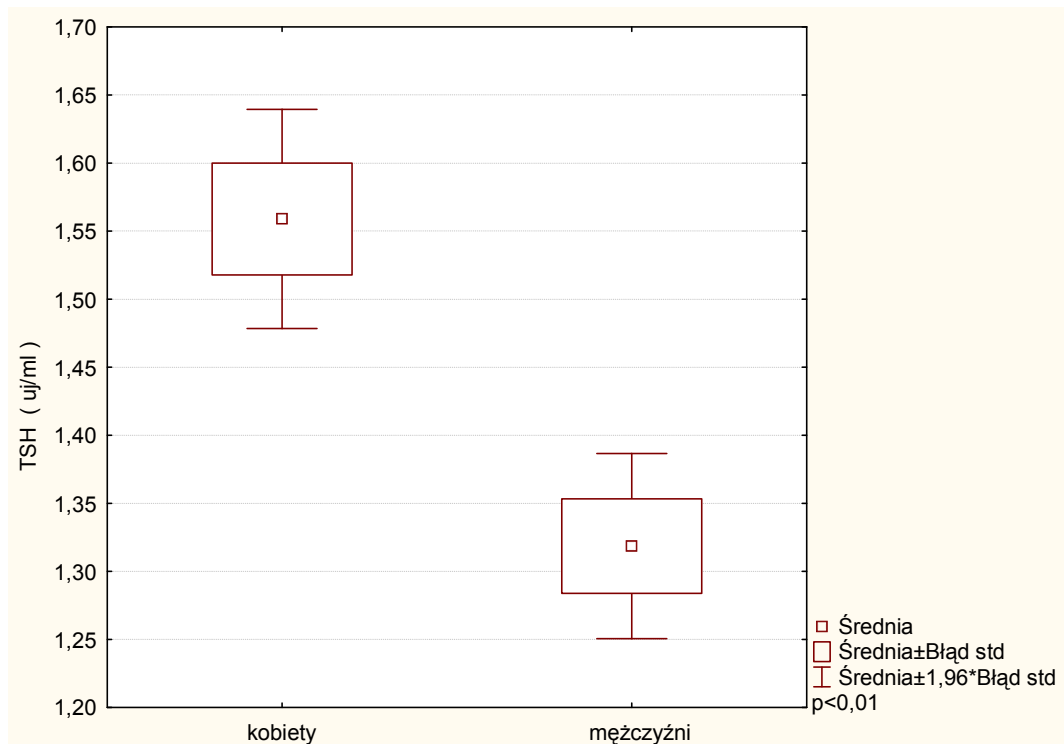
Zaburzenia funkcji tarczycy.

Wykonane oznaczenia TSH wykazały jego prawidłowy poziom u 1268 pacjentów (95,9%). Średnia wartość TSH (\pm SD) wśród badanych osób wyniosła $1,65 \pm 2,96$ μ j/ml; w grupie kobiet $1,78 \pm 3,42$ μ j/ml; odpowiednio u mężczyzn $1,42 \pm 1,86$ μ j/ml. Różnica TSH-emii pomiędzy kobietami a mężczyznami [ryc.18] była istotna statystycznie ($p < 0,01$).



Ryc.18. Porównanie TSH-emii w grupie kobiet i mężczyzn w badanej próbie populacyjnej 1321 osób.

Po wyeliminowaniu osób z powiększonym oraz pozbawionym zmian guzkowych gruczołem tarczowym oraz leczonych uprzednio z powodu chorób tarczycy średnią TSH-emie (\pm SD) oszacowano na $1,46 \pm 0,82$ μ j/ml, wykazując również istotną statystycznie różnicę wartości TSH pomiędzy grupą kobiet a mężczyzn (kobiety $1,56 \pm 0,9$ μ j/ml ; mężczyźni – $1,32 \pm 0,66$ μ j/ml, $p < 0,01$). Powyższe wyniki obrazuje rycina 19.



Ryc.19. TSH-emia w grupie pacjentów bez obecności wola oraz bez zaburzeń funkcji tarczycy z uwzględnieniem podziału na płeć.

Nadczynność tarczycy.

W badanej grupie obniżony poziom TSH ($<0,2 \mu\text{j/ml}$) przy prawidłowym poziomie FT4 ($7,7\text{-}23,2 \text{ pmol/l}$) wykazano u 13 osób (0,98%). Powodem stanu subklinicznej nadczynności tarczycy w tej grupie badanych pacjentów było przyjmowanie preparatów l-tyroksyny (3 osoby po strumektomii, 5 osoby leczone zachowawczo z powodu wola obojętnego), preparatów zawierających jod (2 osoby) oraz wole guzkowe autonomiczne (3 osoby).

Nadczynność tarczycy, w oparciu o wykonane oznaczenia TSH oraz FT4, rozpoznano u 15 pacjentów (1,14%), w tym u 14 kobiet oraz u 1 mężczyzny. Średnia wieku ($\pm\text{SD}$) osób z nadczynnością tarczycy $45,5 \pm 19,1$ lat. Największą liczbę przypadków nadczynności (35,7%) stwierdzono w najmłodszej grupie wiekowej (18-28 lat). Celem uzupełnienia dalszej diagnostyki, oprócz oznaczeń TSH, FT4 oraz badania ultrasonograficznego, przeprowadzono badania scyntygraficzne. Na podstawie całości obrazu klinicznego postawiono u 9 kobiet oraz 1 mężczyzny rozpoznanie choroby Graves-Basedowa (MGB), u 3 kobiet wola guzkowego toksycznego (SNT) oraz u 2 pacjentek jatrogennej nadczynności tarczycy (*tyreotoxicosis factitia*, spowodowanej przedawkowaniem preparatów l-tyroksyny w związku z leczeniem wola guzkowego obojętnego). Wyniki przedstawiono w tabeli 8.

		kobiety	mężczyźni	razem
MGB	N	9	1	10
	%	0,72	0,08	0,8
SNT	N	3	0	3
	%	0,24	0	0,24
T.factitia	N	2	0	2
	%	0,16	0	0,16
razem	N	14	1	15
	%	1,12	0,08	1,2

Tab.8. Częstość oraz etiologia nadczynności tarczycy w badanej grupie.

Niedoczynność tarczycy.

Niedoczynność tarczycy rozpoznano u 24 osób (1,82%); w tym u 21 kobiet oraz u 3 mężczyzn. Średnia wieku (\pm SD) w tej grupie chorych $57,7 \pm 11,8$ lat. 54,2% przypadków niedoczynności tarczycy występowało w najstarszej grupie wiekowej (> 60 lat). W oparciu o badanie ultrasonograficzne oraz oznaczenie poziomu przeciwciał przeciwko antygenowi mikrosomalnemu tarczycy (ATMA) rozpoznano 12 przypadków choroby Hashimoto. U 5 pacjentów niedoczynność tarczycy była wynikiem przebytej strumektomii, 3 osoby prezentowały niedoczynność w przebiegu leczenia tyreostatycznego, natomiast u 2 badanych była ona konsekwencją leczenia radiojodem w przeszłości. Nie udało się ustalić etiologii niedoczynności tarczycy u pozostałych 2 pacjentów [tab.9].

		kobiety	mężczyźni	razem
ch. Hashimoto	N	11	1	12
	%	0,86	0,09	0,95
leczenie radiojodem	N	2	0	2
	%	0,16	0	0,16
stan po strumektomii	N	4	1	5
	%	0,32	0,09	0,41
tyreostatyki	N	3	0	3
	%	0,23	0	0,23
nieznana etiologia	N	1	1	2
	%	0,09	0,09	0,18
razem	N	21	3	24
	%	1,66	0,27	1,93

Tab.9. Etiologia i częstość występowania niedoczynności tarczycy w badanej grupie.

Joduria.

Oznaczenie jodurii w porannej próbce moczu wykonano u 780 osób; 496 kobiet (63,6%) oraz 284 mężczyzn (36,4%). Pozostali pacjenci nie dostarczyli próbek moczu do badania. Średnia wartość (\pm SD) jodurii w badanej populacji wyniosła $109,8 \pm 69,8$ μ g/l, mediana (Me) 94,0 μ g/l [tab.10].

Grupy wiekowe	N	%	X	SD	Me	Min	Max
18-28	210	26,9	119,8	75,0	106,	6,0	370
29-39	110	14,1	113,9	77,7	96,0	10,0	350
40-49	177	22,7	101,2	61,3	92,0	6,0	380
50-59	146	18,7	106,3	68,6	88,5	6,0	310
>60	137	17,6	105,9	65,5	86,5	9,0	360
Razem	780	100	109,8	69,8	94,0	6,0	380

Tab.10. Joduria w badanej grupie mieszkańców regionu krakowskiego.

W grupie kobiet średnią wartość jodurii określono jako $102,7 \pm 68,7 \mu\text{g/l}$, mediana $84,0 \mu\text{g/l}$, natomiast w wśród mężczyzn $121,7 \pm 70,1 \mu\text{g/l}$, mediana $108,5 \mu\text{g/l}$ [tab.11, 12]. Wykazano jednocześnie znamiennej statystycznie różnicę średniej wartości jodurii w grupach płci ($p < 0,001$).

grupy wiekowe	N	%	X	SD	Me	Min	Max
18-28	116	23,4	114,0	78,5	92,5	6,0	360
29-39	78	15,7	102,4	76,5	71,0	10,0	350
40-49	120	24,4	97,6	58,0	85,0	6,0	330
50-59	90	18,1	100,9	67,7	82,0	7,0	300
>60	92	18,2	96,6	62,1	92,0	9,0	280
razem	496	100	102,7	68,7	84,0	6,0	380

Tab.11. Joduria u kobiet w poszczególnych grupach wiekowych.

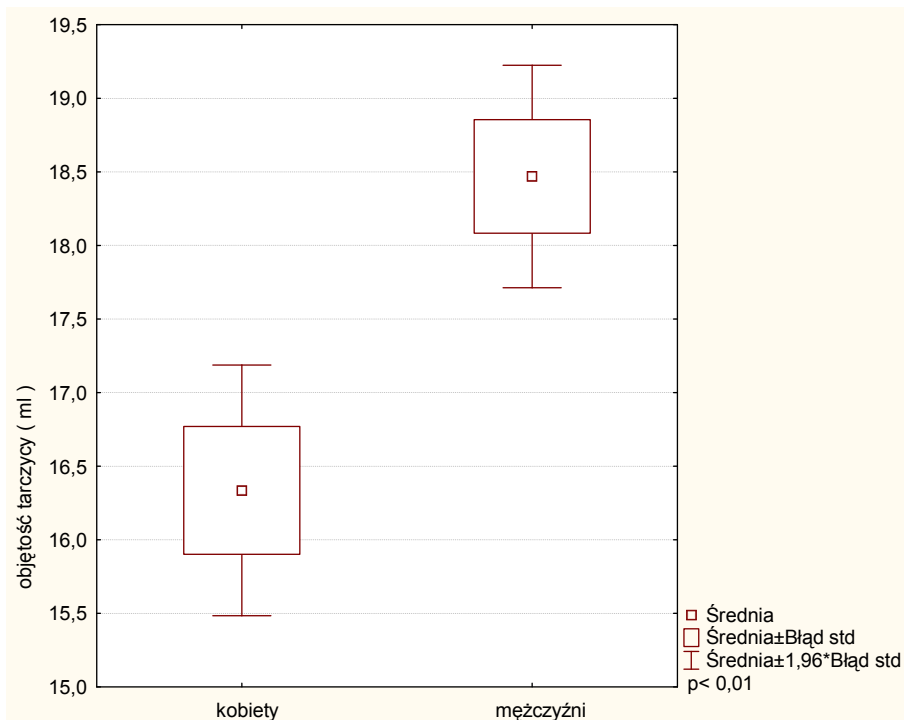
grupy wiekowe	N	%	X	SD	Me	Min	Max
18-28	94	33,1	126,9	70,2	113,5	6,0	300
29-39	31	10,9	140,0	74,6	133,0	10,0	310
40-49	56	19,7	108,9	67,6	101,5	6,0	380
50-59	56	19,7	114,9	69,9	99,0	7,0	310
>60	47	16,6	122,5	69,4	102,0	9,0	360
razem	284	100	121,7	70,1	84,0	6,0	380

Tab.12. Joduria u mężczyzn w poszczególnych grupach wiekowych.

Najwyższe wartości jodurii wykazano w najmłodszych grupach wiekowych, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Średnią jodurię przekraczającą $100 \mu\text{g/l}$ obserwowano we wszystkich grupach wiekowych u mężczyzn, natomiast u kobiet w grupach wiekowych 40-49 lat oraz powyżej 60 lat średnia joduria nie przekroczyła tej wartości. Jednocześnie jodurię przewyższającą $100 \mu\text{g/l}$ stwierdzono u 46,6% badanych osób.

Objętość tarczycy.

W badanej populacji mieszkańców regionu krakowskiego (1321 osób) średnia objętość tarczycy wyniosła $17,1 \pm 11,1$ ml i była statystycznie większa ($p < 0,01$) u mężczyzn ($18,5$ ml $\pm 8,1$) niż u kobiet ($16,3 \pm 12,3$ ml) [ryc.20].



Ryc.20. Porównanie średniej objętości tarczycy w grupie kobiet oraz w grupie mężczyzn (1321 osób).

Na podstawie przeprowadzonej analizy wariancji (ANOVA) dla rang Kruskala-Wallisa stwierdzono istotny statystycznie ($p=0,002$) wpływ obecności zmian guzkowych na objętość tarczycy [tab.13].

zmienna zależna: objętość tarczycy	ANOVA (rang Kruskala-Wallisa). Zmienna niezależna (grupująca): guzki tarczycy Test Kruskala-Wallisa: H (5, N= 235) =24,19843 p =,0002		
	Kod	N	Suma
1	1	146	14979,50
2	2	59	7930,50
3	3	16	2503,00
4	4	6	1067,00
5	5	6	855,50
8	8	2	394,50

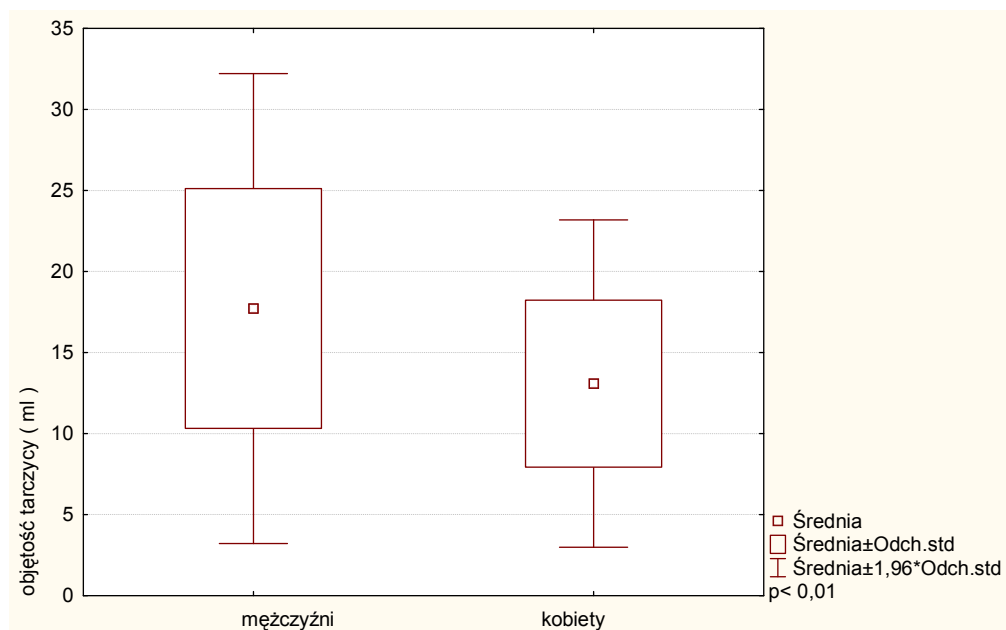
Tab.13. Wpływ zmian ogniskowych na objętość tarczycy.

Spośród innych czynników mogących mieć wpływ na objętość tarczycy wykazano, w teście nieparametrycznym U Manna-Whitneya, istotny związek pomiędzy płcią ($p < 0,001$), dodatnim wywiadem rodzinnym ($p < 0,01$), przebytych w przeszłości leczeniem ($p < 0,001$) a objętością tarczycy.

Celem oszacowania aktualnych zakresów objętości tarczycy dla regionu krakowskiego, spośród badanej próby populacyjnej wyselekcjonowano **844** osoby (484 kobiety, 360 mężczyzn), które miały prawidłowy poziom TSH, nie powiększoną wg norm WHO i pozbawioną zmian guzkowych tarczycę oraz bez wywiadu w kierunku chorób tarczycy. Charakterystykę wyżej wymienionej grupy przedstawiono w tabeli 14.

grupy wiekowe	kobiety		mężczyźni	razem
18-28 lat	N	133	112	245
	%	54,3	45,7	29,0
29-39 lat	N	83	38	121
	%	68,6	31,4	14,4
40-49 lat	N	104	75	179
	%	58,1	41,9	21,2
50-59 lat	N	77	64	141
	%	54,6	45,4	16,7
> 60 lat	N	87	71	158
	%	55,1	44,9	18,7
Razem	N	484	360	844
	%	57,3	42,7	100

Tab.14. Charakterystyka wyselekcjonowanej grupy pacjentów.



Ryc.21. Porównanie średniej objętości tarczycy w grupie kobiet oraz w grupie mężczyzn (844 osoby).

W grupie 484 kobiet średnia objętość tarczycy (\pm SD) wynosiła $13,1 \pm 5,2$ ml, mediana (Me) 12,3 ml, natomiast w grupie 360 mężczyzn - $17,7 \pm 7,4$ ml, mediana (Me) 16,2 ml [ryc.21]. Różnica średniej objętości tarczycy pomiędzy mężczyznami a kobietami była istotna statystycznie ($p < 0,01$).

W tabeli 15 przedstawiono statystykę opisową objętości tarczycy w grupie kobiet z uwzględnieniem poszczególnych przedziałów wiekowych. Górny zakres objętości tarczycy, na poziomie 95 percentyla, określono na 22,4 ml.

grupy wiekowe	N	X	Me	Min.	Maks.	SD	percentyl 95
18-28	133	12,0	11,0	5,5	30,0	4,5	21,0
29-39	83	13,9	13,0	3,7	31,1	5,1	23,4
40-49	104	13,8	13,1	5,6	50,1	5,8	23,3
50-59	77	12,7	12,3	5,1	26,3	4,0	19,7
>60	87	13,5	13,0	4,2	35,9	5,9	27,5
razem	484	13,1	12,3	3,7	50,7	5,2	22,4

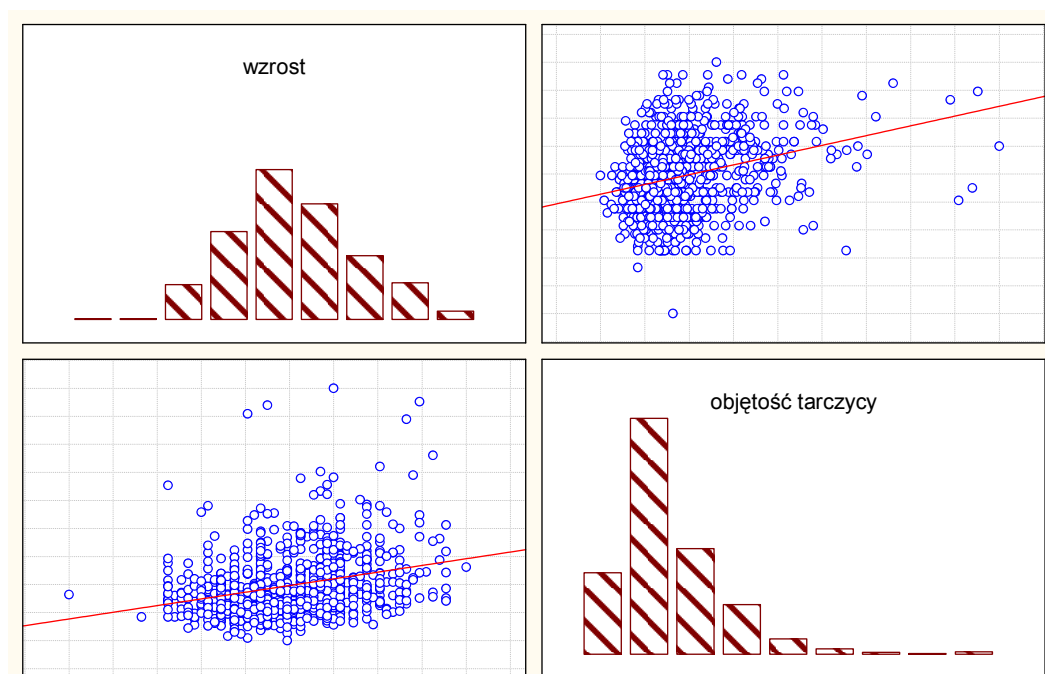
Tab.15. Charakterystyka opisowa objętości tarczycy w grupie 484 wyselekcjonowanych kobiet.

Tabela 16 przedstawia charakterystykę objętości tarczycy wśród 360 mężczyzn omawianej grupy. Górny pułap objętości tarczycy u mężczyzn wyniósł (percentyl 95) – 30,9 ml.

grupy wiekowe	N	X	Me	Min.	Maks.	SD	percentyl 95
18-28	1123	15,5	14,2	7,0	42,1	5,7	25,8
29-39	38	18,8	17,4	9,7	39,8	7,0	38,0
40-49	75	19,4	18,8	8,2	53,2	7,5	32,9
50-59	64	19,3	17,2	6,9	56,0	10,0	37,5
>60	71	17,4	16,0	7,3	38,7	6,5	30,3
razem	360	17,7	16,2	6,9	56,0	7,4	30,9

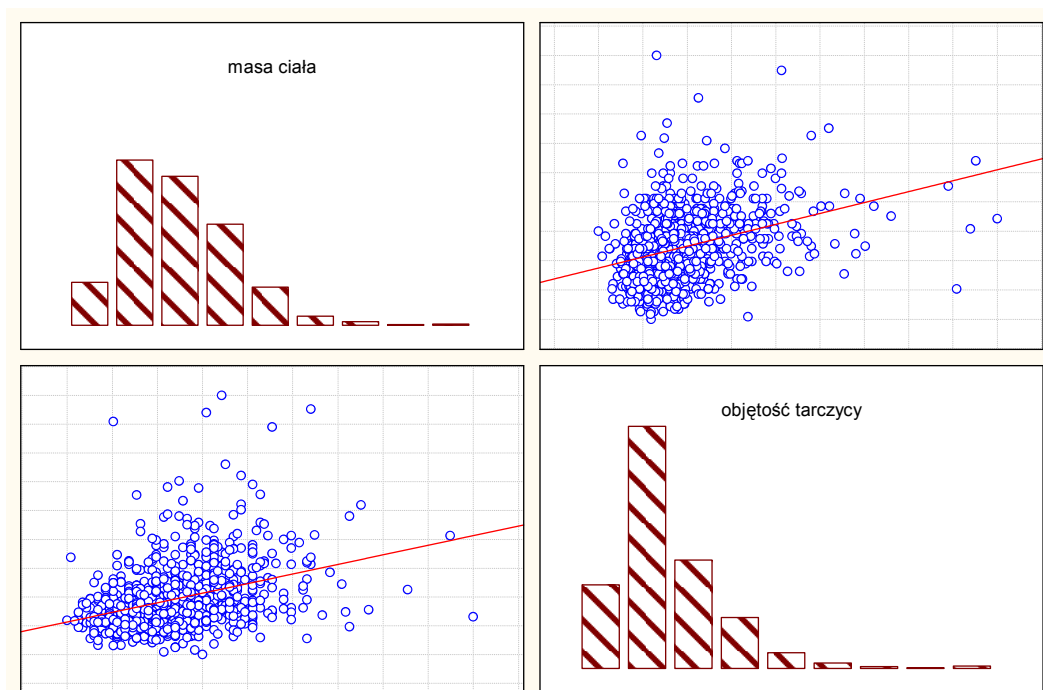
Tab.16. Charakterystyka opisowa objętości tarczycy w grupie 360 wyselekcjonowanych mężczyzn.

Dzięki zastosowaniu nieparametrycznego testu rang Spearmana stwierdzono istotną korelację pomiędzy objętością tarczycy a wzrostem [ryc.22], masą ciała [ryc.23], BMI [ryc.24] oraz powierzchnią ciała [ryc.25] u badanych osób.



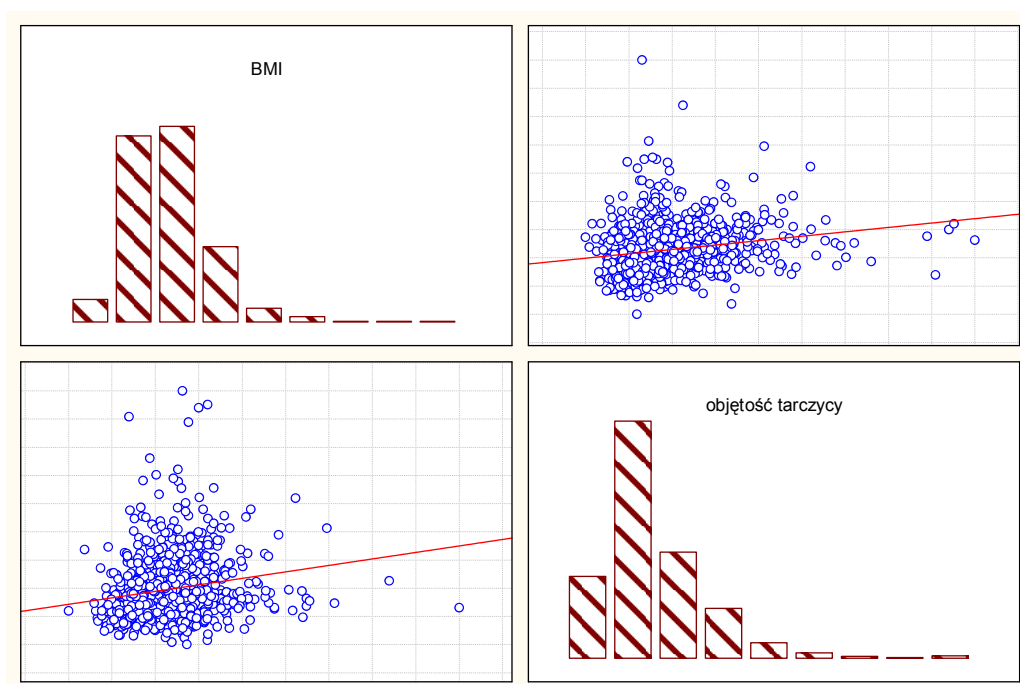
Korelacja porządku rang Spearmana , wsp. korelacji =0,285814 ($p < 0,05$)

Ryc.22. Korelacja między objętością tarczycy a wzrostem.



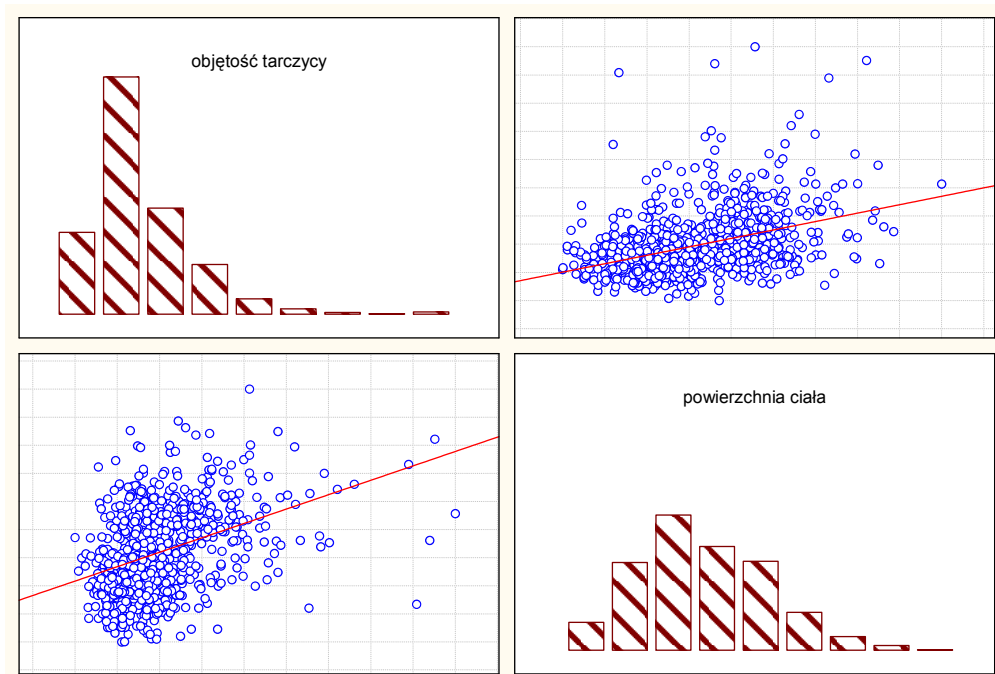
Korelacja porządku rang Spearmana , wsp. korelacji =0,393371 ($p < 0,05$)

Ryc.23.Korelacja między objętością tarczycy a masą ciała.



Korelacja porządku rang Spearmana , wsp. korelacji =0,252497 ($p < 0,05$)

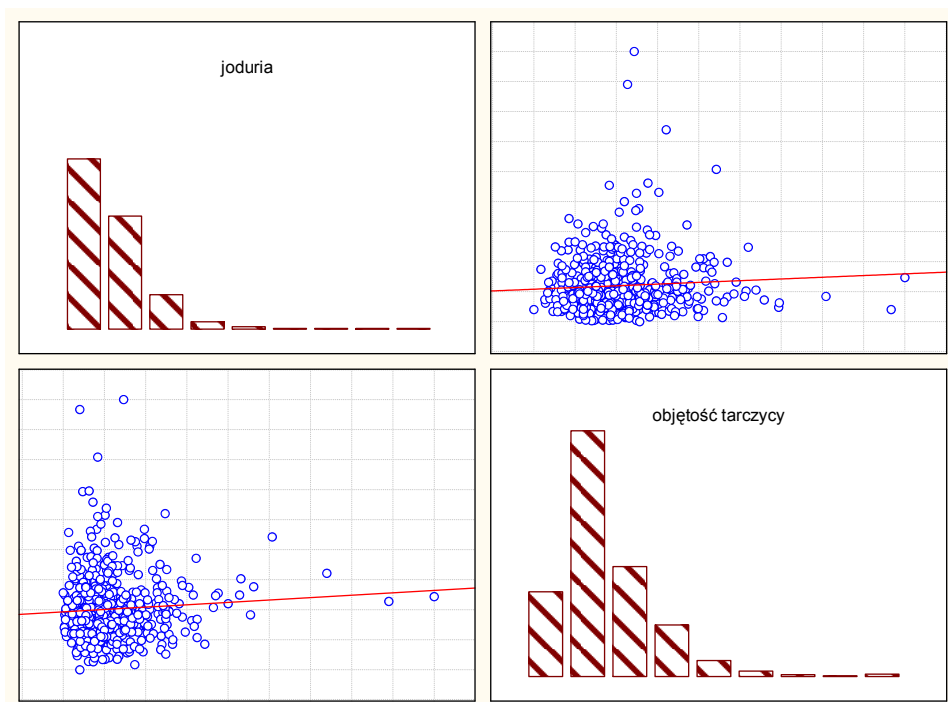
Ryc.24.Korelacja między objętością tarczycy a BMI.



Korelacja porządku rang Spearmana , wsp. korelacji =0,408072 ($p < 0,05$)

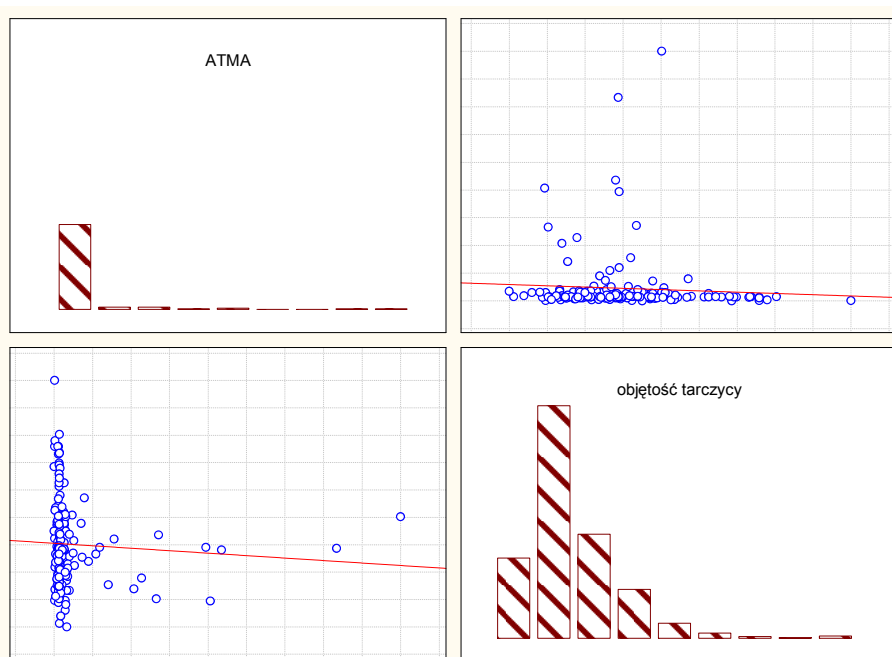
Ryc.25.Korelacja między objętością tarczycy a powierzchnią ciała.

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie korelacji pomiędzy objętością tarczycy a jodurą [ryc.26]. Dla celów poznawczych podjęto także próbę określenia powiązania między objętością tarczycy a poziomem przeciwciał antymikrosomalnych (ATMA) u badanych osób, nie stwierdzając również istotnej korelacji [ryc.27].



Korelacja porządku rang Spearmana , wsp. korelacji =0,067968 ($p < 0,05$)

Ryc.26.Korelacja między objętością tarczycy a jodurią.



Korelacja porządku rang Spearmana , wsp. korelacji =-0,157726 $p < 0,05$)

Ryc.27.Korelacja między objętością tarczycy a poziomem przeciwciał antymikrosomalnych (ATMA) .

Korelacje o największej mocy statystycznej pomiędzy objętością tarczycy a wzrostem, masą ciała, BMI oraz powierzchnią ciała wykazano w najmłodszej grupie wiekowej tj. u osób w wieku 18-28 lat [tab 17].

Para zmiennych	Korelacja porządku rang Spearmana BD usuwane parami wsp. korelacji są istotne z $p < 0,05$		
	N	R	t(N-2)
Wzrost & objętość tarczycy	245	0,360119	6,017426
Masa ciała & objętość tarczycy	245	0,485690	8,661357
BMI & objętość tarczycy	245	0,351258	5,848224
Powierzchnia ciała & objętość tarczycy	245	0,473512	8,380357

Tab.17. Korelacje między objętością tarczycy a wzrostem, masą ciała, BMI oraz powierzchnią ciała w grupie wiekowej 18-28 lat.

Współczynnik określający objętość tarczycy w przeliczeniu na powierzchnię ciała (\pm SD) wynosił w grupie kobiet $7,73 \pm 3,01$ ml/m² [tab.18], w grupie mężczyzn $9,12 \pm 3,60$ ml/m² [tab.19]. Była więc istotna statystycznie różnica pomiędzy mężczyznami a kobietami ($p < 0,001$).

zmienna	N	X	Me	Min	Max	Percentyl 5,0	Percentyl 95,0	SD
wsp. objętość tarczyc/pow. ciała (ml/m ²)	484	7,732	7,256	1,980	32,395	4,197	13,374	3,013

Tab.18. Współczynnik objętość tarczycy/powierzchnia ciała w grupie kobiet.

zmienna	N	X	Me	Min	Max	Percentyl 5,0	Percentyl 95,0	SD
wsp. objętość tarczyc/pow. ciała (ml/m ²)	360	9,121	8,321	3,155	28,330	4,769	15,158	3,602

Tab.19. Współczynnik objętość tarczycy/powierzchnia ciała w grupie mężczyzn.

OMÓWIENIE WYNIKÓW, DYSKUSJA.

Okresowe badania populacji dorosłych osób mają duże znaczenie dla ogólnej oceny zdrowotnej społeczeństwa oraz stanowią istotną część oceny podaży jodu i stanu chorobowości gruczołu tarczowego w obszarze jego niedoboru, zwłaszcza wobec wzrostu częstości raka tarczycy [173, 174, 175]. Wole guzkowe jest jednym z głównych czynników etiologicznych raka tarczycy, bowiem około 80% chorych z rakiem tarczycy miało rozpoznane wole guzkowe przed ujawnieniem się choroby nowotworowej [176]. Najczęstszym następstwem niedoboru jodu, w każdym okresie życia, jest wole obojętne, początkowo miąższowe, które w przypadku zaniechania leczenia, może być podłożem powstania wola guzkowego. Występowanie wola w odsetku przekraczającym 5% wśród dzieci w wieku 6-12 lat pozwala zaliczyć je do wola endemicznego. Jeśli zasięg schorzenia jest mniejszy, czyli nie przekracza 5% badanej populacji, używa się określenia wole sporadyczne. W populacji dorosłych, u których wole ma zwykle charakter guzowaty, stwierdza się w krajach o dostatecznym spożyciu jodu obecność palpacyjnego guza tarczycy u 4-7% badanych, natomiast obecność zmian ogniskowych wykrywanych ultrasonograficznie dotyczy aż 50% populacji [58, 137].

Objawy kliniczne wola endemicznego, do którego dochodzi na obszarach ubogich w jod, nie różnią się od nietoksycznego wola sporadycznego, a różnicowanie tych dwóch stanów patologicznych opiera się przede wszystkim na kryteriach epidemiologicznych. U chorych z powiększoną tarczycą możemy spotkać się z różnymi rozmiarami wola od niewielkich pojedynczych guzków tarczycy bez hiperplazji całego gruczołu tarczowego do wola znacznych rozmiarów i to zarówno pod postacią wola miąższowego, jak i wola guzkowego. Rozpoznanie wola endemicznego opiera się na oglądaniu, badaniu palpacyjnym, zweryfikowane jednak powinno być badaniem ultrasonograficznym, a w przypadku wola guzkowego badaniem histopatologicznym materiału uzyskanego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Dopiero te badania dają nam obiektywną informację o rozmiarach i strukturze wola. Ocena stanu czynnościowego wola powinna opierać się o badanie poziomu hormonów tarczycy i TSH. Przyjmuje się obecnie, że zaczątki wola na terenach z niedoborem jodu powstają we wczesnych latach okresu dziecięcego i wtedy odpowiednie leczenie może doprowadzić do całkowitej likwidacji wola [177, 178,

179]. Grupami najlepiej ilustrującymi stan niedoboru jodu są noworodki, dzieci szkolne i kobiety w ciąży [3, 4, 13]. Potomstwo osób żyjących na obszarach niedoboru jodu ma, jak wykazano, obniżony iloraz inteligencji nawet o 20 punktów w porównaniu do rówieśników zamieszkujących tereny bez niedoboru jodu [85, 159, 180]. Wole, które stwierdza się u młodzieży oraz osób dorosłych jest już trudniejsze do leczenia. Prawidłowo prowadzone leczenie powoduje zmniejszenie rozmiarów wola, czasem bardzo znaczne, jednak całkowita likwidacja wola jest w praktyce trudno osiągalna.

Na terenach niedoboru jodu, a zwłaszcza w okresie wprowadzania suplementacji tego pierwiastka, obserwowana jest wyższa częstość nadczynności tarczycy, głównie w wyniku autonomizacji tyreocytów w istniejącym wolu guzkowym, przede wszystkim w starszej wiekowo populacji [6, 7, 8, 9, 163]. Natomiast na obszarach o prawidłowej podaży jodu nadczynność tarczycy na podłoże głównie autoimmunizacyjne w postaci choroby Grave-Basedowa, jednak częściej rozpoznawana jest niedoczynność tarczycy, zwłaszcza w starszych grupach wiekowych [7, 8, 166]. Badania prowadzone na świecie pokazują jednocześnie rozbieżne wyniki jeśli chodzi o wzrost poziomu autoprzeciwciał tarczycowych po zastosowaniu profilaktyki jodowej. Na obszarach o wystarczającym zaopatrzeniu w jod, takich jak Stany Zjednoczone, duża podaż jodu może skutkować mniejszym odsetkiem remisji u pacjentów z chorobą Graves-Basedowa leczonych tioamidem, podczas gdy w rejonach niedoboru jodu, mała podaż jodu prawdopodobnie umożliwia kontrolę tyreotoksykozy z zastosowaniem mniejszych dawek tioamidu [181, 182, 183].

Na stan chorobowości gruczołu tarczowego populacji polskiej w ciągu ostatnich trzydziestu lat wpłynęły trzy znaczące wydarzenia. Po pierwsze zaprzestanie jodowania soli kuchennej od 1980 do 1986 roku, następnie awaria elektrowni atomowej w Czarnobylu w dniu 26.04.1986 oraz powrót do nieobowiązkowego modelu jodowania soli kuchennej w 1986 z następowym wdrożeniem od 1997 roku obowiązkowego modelu profilaktyki jodowej. W latach 1989-1990 w związku z awarią elektrowni atomowej w Czarnobylu, przeprowadzono w Polsce badania nad skutkami radiacji oraz podjętych działań profilaktycznych w ramach programu MZXVII [115]. Badania te, koordynowane przez prof. Janusza Naumana, wykazały m.in. wysoką częstość wola w badanej populacji [122, 123, 124]. Obowiązkowe jodowanie soli kuchennej doprowadziło do zasadniczej zmiany podaży jodu na poziomie populacyjnym, wskutek czego, Polska została zakwalifikowana do obszarów

o wystarczającej podaży tego pierwiastka [86, 87, 169, 184]. Jednakże konsekwencje niedoboru jodu w latach 1980-1996, jak również nie w pełni skuteczna profilaktyka jodowa w okresie 1947-1980, powodują, że w populacji ludzi dorosłych nadal obserwujemy wole endemiczne.

Małopolska od dawna była terenem endemii wola [88, 89, 90, 91, 92, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 115, 116, 119, 122, 185, 186, 187, 188, 189]. Badania obserwacyjne przeprowadzone w latach 1989-1990 oraz 1998-1999, nad niedoborem jodu wśród mieszkańców Krakowa, wykazały różnice w średniej objętości tarczycy, między Polską, a innymi krajami o prawidłowej podaży jodu, mogące uzasadniać konieczność określenia polskich, populacyjnych norm objętości tarczycy [190].

Objętość tarczycy.

Według WHO/ICCIDD jednym z najlepszych mierników niedoboru jodu w diecie w danej populacji, oprócz oceny wydalania jodków z moczem, jest oszacowanie objętości tarczycy w badaniu palpacyjnym oraz ultrasonograficznym [4]. Korzyści w postaci zmniejszenia się objętości tarczycy, po wprowadzeniu profilaktyki jodowej w obszarze niedoboru tego pierwiastka zostały już wielokrotnie udowodnione [14, 139, 191, 192, 193, 194, 195]. Proces cofania się endemii wola w wyniku profilaktyki jodowej rozpoczyna się od najmłodszych grup wiekowych i dlatego dla oceny niedoboru jodu w populacji najbardziej miarodajnym wskaźnikiem jest badanie częstości wola wśród dzieci szkolnych [4, 13]. Należy pamiętać, że profilaktyka jodowa nie zlikwiduje istniejącej już endemii wola w grupie osób dorosłych. Obserwowany, w ciągu ostatnich lat, spadek częstości wola mięszonego znacząco bardziej wyraźny w grupie kobiet niż mężczyzn, należy niewątpliwie wiązać z intensyfikacją profilaktyki jodowej wśród kobiet. W chwili obecnej można założyć, że znacząca ilość kobiet w ciąży (około 50%) otrzymuje dodatkową porcję jodu na poziomie 150-200 µg/dobę, zgodnie z zaleceniami Polskiej Komisji ds. Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu [50, 190].

W przeprowadzonym badaniu, w oparciu o pomiar ultrasonograficzny, określono średnią objętość tarczycy w grupie kobiet na 13,1 ml, natomiast w grupie mężczyzn – 17,7 ml, stwierdzając jednocześnie, że różnica średniej objętości tarczycy pomiędzy kobietami a mężczyznami była istotna statystycznie ($p < 0,01$). Najmniejsze wartości średniej objętości tarczycy obserwowano w najmłodszych grupach wiekowych tj. w przedziałach 18-28 lat, zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn. Dzięki wyłonieniu, z

badanej próby populacyjnej, osób z prawidłową wielkością tarczycy w badaniu fizykalnym, bez schorzeń tarczycy w wywiadzie oraz prawidłowym poziomem TSH, podjęto próbę określenia referencyjnych zakresów objętości tarczycy dla mieszkańców regionu krakowskiego. W grupie kobiet górny zakres objętości tarczycy (poziom percentyl 95) wyniósł 22,4 ml, natomiast w grupie mężczyzn – 30,9 ml. Powyższe wartości znacząco odbiegają od referencyjnych granic objętości tarczycy uznawanych przez większość badaczy w świecie [110]. Należy jednak pamiętać, że badana grupa to próba populacyjna osób dorosłych żyjąca w obszarze niedoboru jodu jakim była Małopolska podobnie jak prawie całe terytorium Polski. Wielu autorów sugeruje, na podstawie przeprowadzonych metaanaliz, konieczność stworzenia specyficznych dla danej populacji norm objętości tarczycy. Obserwacje prowadzone w krajach o dużej częstotliwości upośledzenia wzrostu wśród dzieci wykazują przykładowo większą zależność objętości tarczycy od powierzchni ciała niż od wieku [54, 56, 196, 197, 198].

Wyniki badań z lat 1999-2000 przeprowadzone przez Orłowską-Florek [199] w reprezentatywnej próbie populacji dorosłych mieszkańców miasta Rzeszowa, który jest położony w obszarze zwanym dawniej rejonem karpackiej endemii wola, wykazały nieco wyższe średnie wartości objętości tarczycy – tzn. u kobiet 17,8 ml natomiast u mężczyzn 19,9 ml. W badaniach Kinalskiej i wsp.[114] dotyczących regionu północno-wschodniej Polski z okresu przed wprowadzeniem obowiązkowej profilaktyki jodowej średnia objętość tarczycy u kobiet wynosiła 26 a u mężczyzn 27 ml, czyli była istotnie wyższa niż w później badanej populacji Rzeszowa oraz mieszkańców regionu krakowskiego. Znaczące różnice średniej objętości tarczycy w różnych regionach naszego kraju, wynikają najpewniej z modelu profilaktyki jodowej w Polsce przed rokiem 1997. W latach 1986-1992 działał bowiem nieobowiązkowy i nieefektywny model jodowania soli kuchennej co zostało potwierdzone utrzymującym się nadal wysokim odsetkiem wola wśród dzieci w latach 1992-1994 [111, 125, 126, 132, 133, 134, 135].

Wartości objętości tarczycy mieszkańców regionu krakowskiego są zbliżone do wartości uzyskanych w nieco wcześniejszych badaniach w Europie, które dotyczyły populacji z łagodnym niedoborem jodu takich jak duńska [200, 201, 202] i niemiecka [76, 203, 204]. We Francji średnia objętość tarczycy podana przez Barrère [158] to 8,6 ml dla kobiet oraz 12,1 ml dla mężczyzn. Dane pochodzące z Hiszpanii [205] szacują średnią objętość tarczycy w grupie kobiet na 6,57 ml natomiast u mężczyzn -9,87 ml.

W Szwecji, kraju będącym obszarem o prawidłowej podaży jodu, średnia objętość tarczycy w opracowaniu Gutekunst wyniosła 10,1 ml [24]. Inne doniesienia z różnych państw europejskich określają co prawda średnią objętość tarczycy, lecz wykonane były w oparciu o badania stosunkowo małych grup populacyjnych [67, 206, 207].

W krajach położonych na obszarach znacznego niedoboru jodu, średnie objętości tarczycy są znacznie większe. Afryka, na przykład, jest kontynentem gdzie 1/3 ludności doświadcza zaburzeń wynikających właśnie z niedoboru jodu [208]. Na Wybrzeżu Kości Słoniowej [209] u osób powyżej 60 r.ż. średnia objętość tarczycy w grupie kobiet oceniona została na 50 ml, natomiast w grupie mężczyzn – 33 ml, w Senegalu [210] u kobiet 25,8 ml, u mężczyzn -26,2 ml.

Opracowania przedstawione przez badaczy na świecie, podobnie jak niniejsze badanie, wykazały istotnie większą objętość tarczycy w grupie mężczyzn niż u kobiet [158, 199, 200, 205]. Hegedus [200] w swoich doniesieniach sugeruje, że różnica średniej objętości tarczycy pomiędzy grupą mężczyzn i kobiet wynika jedynie z różnicy ciężaru ciała, jednak można również uznać te obserwacje za rezultat coraz powszechniej stosowanej suplementacji jodowej w ciąży oraz częstszego stosowania u kobiet preparatów witaminowych zawierających jod w innych okresach życia. Natomiast Hintze [203] w badaniach populacji osób powyżej 60 r.ż. odnotował wyższą średnią objętość tarczycy w grupie kobiet (kobiety 19,2 ml, mężczyźni – 16,6 ml). Gomez i wsp. [205] stwierdzili istotne statystycznie różnice średniej objętości tarczycy pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi wśród mężczyzn, nie wykazując takiego zróżnicowania u kobiet. Barrère [158] u kobiet w wieku 35-45 lat stosujących doustną antykoncepcję wykazał mniejszą objętość tarczycy w stosunku do kobiet nie używających antykoncepcji.

W obecnym badaniu wykazano korelację objętości tarczycy z powierzchnią ciała, BMI, wzrostem oraz ciężarem ciała. Korelacje o największej mocy statystycznej uwidoczono przede wszystkim w najmłodszej grupie wiekowej tj. w przedziale 18-28 lat. Nie stwierdzono natomiast korelacji pomiędzy objętością tarczycy a joduriią i poziomem przeciwciał ATMA. Powyższe wyniki korespondują z doniesieniami z innych krajów [202, 205, 212]. Kinalska wykazała ujemną korelację pomiędzy objętością tarczycy a wydalaniem jodków z moczem [114]. Brak takiej korelacji był jednak stwierdzany wielokrotnie przez Orłowską-Florek [199], Lewińskiego [213], Barrere [158], Nygaard [202] i Gomeza [205]. Wpływ niskiej jodurii na objętość

tarczycy był natomiast wykazywany przy porównaniu obszarów różniących się spożyciem jodu [24, 201]. Brak tej korelacji, jak również wysoką częstość wola w badanej populacji można tłumaczyć względnie krótkim okresem trwania obligatoryjnej profilaktyki jodowej w naszym kraju (od 1997 r.) oraz faktem gorszej podatności na cofanie się zmian morfologicznych w tarczycy u osób dorosłych.

Analiza statystyczna wykazała również, w bieżącym badaniu, istotny wpływ płci, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób tarczycy, prowadzonego w przeszłości leczenia oraz obecności zmian guzkowych na objętość tarczycy. Dane te są zbieżne z obserwacjami w innych krajach [202, 203, 205, 210, 212].

Występowanie wola

Na podstawie palpacji powiększenie gruczołu tarczowego (wole), w bieżącym badaniu, stwierdzono ogółem u 18,6% osób, w grupie kobiet częstość wola oszacowano na 21,0% oraz odpowiednio w grupie mężczyzn -14,5%. Badanie fizykalne tarczycy zweryfikowano po wykonaniu ultrasonografii w badanej populacji. Badanie ultrasonograficzne, traktowane jako metoda referencyjna w ocenie objętości tarczycy, zgodnie z przyjętymi kryteriami, pozwoliło na rozpoznanie wola u 26,8% pacjentów (24,0% u kobiet oraz 31,8% u mężczyzn). Szczególnie w grupie mężczyzn ultrasonografia w istotny sposób wpłynęła na wzrost rozpoznania częstości wola. Ocena skuteczności diagnostycznej badania palpacyjnego w stosunku do ultrasonografii przyniosła następujące wyniki: czułość metody 56,7%, swoistość - 94,9%.

Zgodność badania palpacyjnego z oceną USG objętości tarczycy opisywana w literaturze wykazuje dość znaczne rozpiętości: 50% [211], 60% [196], 65% [125], 70% [129], 73% [127], 82% [126]. Peterson [211] sugeruje iż rozpoznawanie wola przy pomocy palpacji ma istotną wartość jedynie w obszarach ciężkiego niedoboru jodu. Natomiast na terenach zdefiniowanych jako obszary o prawidłowej podaży bądź łagodnego niedoboru jodu, gdzie występowanie wizualnie powiększonej tarczycy nie jest zjawiskiem częstym, czułość i swoistość rozpoznawania wola w badaniu palpacyjnym jest bardzo niska - wówczas preferowane jest badanie ultrasonograficzne [3, 214]. Zimmermann [56] uważa, że wprowadzenie uproszczonej klasyfikacji wola przez WHO w 1994 roku umożliwiło zwiększenie czułości przy tylko nieznacznym obniżeniu swoistości tej metody badawczej. Ponadto w krajach stanowiących obszary ciężkiego niedoboru jodu, badanie palpacyjne tarczycy wykonywane przez personel

niemedyczny (np. nauczycieli) można traktować jako badanie przesiewowe w kierunku wola.

Częstość występowania wola w obecnym badaniu koresponduje z wynikami Orłowskiej–Florek uzyskanymi w populacji mieszkańców Podkarpacia [199]. Z kolei badania przeprowadzone przez Sonnenberg w 1986 roku, na terenie gminy Sejny, wykazały, że 31,8% osób miało powiększoną tarczycę, jednocześnie wole w grupie kobiet występowało ponad 3-krotnie częściej niż u mężczyzn [215]. Na obszarach umiarkowanego niedoboru jodu, w bezpośrednim sąsiedztwie naszego kraju, tj. na terenie Niemiec częstość wola jest równie wysoka (wole u kobiet -23,6% i 25,6% u mężczyzn)[216]. W południowej części Włoch częstość wola w ocenie ultrasonograficznej sięga 59,6% u dorosłych osób [6]. Natomiast w Islandii, kraju o wysokim spożyciu jodu, Laurberg [166] ocenił częstość wola na 1,9% u kobiet i 2,2% u mężczyzn. Podobnie niską częstość wola obserwowano w centralnej części Norwegii w badaniu HUNT [165]. Na obszarach ciężkiego niedoboru jodu częstość wola jest znacznie wyższa. W centralnej części Afryki, wśród dorosłych mieszkańców wiejskich osad pasterskich wole palpacyjnie stwierdzono u 82,6% kobiet oraz u 70,9% mężczyzn [217]. Z kolei na Wybrzeżu Kości Słoniowej wole w grupie wiekowej powyżej 60 r.ż. wykazano u 72,2% mężczyzn oraz u prawie 100% kobiet [218].

Częstość występowania wola wykazuje zróżnicowanie w zależności od wieku pacjentów. Najmniejszą częstość wola w bieżącym badaniu uzyskano u kobiet w najmłodszej grupie wiekowej, tj. 18-28 lat, natomiast u mężczyzn w przedziale wieku 29-39 lat. Największy odsetek osób z wolem obserwowano w najstarszych grupie wiekowej 40-49 lat, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Wyraźnie niższa częstość występowania wola w najmłodszych przedziałach wiekowych wynika zapewne z faktu, że ta grupa populacyjna nie była tak długo narażona na niedobór jodu jak osoby w starszym wieku. Młode pokolenie było objęte nieobowiązkowym a następnie od 1997 roku obowiązkowym modelem profilaktyki jodowej w Polsce. Z kolei starsze grupy wiekowe zetknęły się z niedoborem jodu znacznie wcześniej, wobec czego w warunkach istniejącego już wola trudno wnioskować o skuteczności profilaktyki jodowej. Badania na terenie Danii [201] wykazały również tendencję wzrostową wola wraz z wiekiem pacjentów, jednak nie obserwowano dalszej progresji powyżej 49 r.ż. Ponadto wśród osób, które przeprowadziły się do regionów o łagodnym niedoborze jodu częstość wola pozostała taka sama. Lind [219] w badaniach przeprowadzonych w Austrii, stwierdził wysoką częstość wola wśród starszej części badanej populacji

(częstość wola 34,3% u kobiet oraz 21,3% u mężczyzn), która znacznie dłużej żyła w rejonie niedoboru jodu, natomiast poniżej 40 r.ż. wole rozpoznano u mniej niż 5% badanych. Obserwacje pochodzące z Niemiec [203, 204] pokazują również istotnie większą częstość wola w starszych grupach wiekowych.

Wole guzkowe na podstawie ultrasonografii (zmiany ogniskowe lite, lito-torbielowate oraz torbiele) stwierdzono u 17,9% badanych osób, z tego u 7,3% chorych zmiany ogniskowe były zlokalizowane w nie powiększonej tarczycy. 61,9% pacjentów z wolem guzkowym posiadało pojedynczą zmianę ogniskową w zakresie gruczołu tarczowego, natomiast u pozostałej części chorych wykazano obecność wola wieloguzkowego. Zmiany ogniskowe występowały istotnie statystycznie częściej ($p < 0,001$) u kobiet (21,7%) niż u mężczyzn (11,2%), w obu grupach płci stwierdzono progresję wola guzkowego wraz z wiekiem. Zmiany guzkowe miały również istotny wpływ na objętość tarczycy.

Powszechna dostępność badania obrazowego jakim jest ultrasonografia zwiększa możliwość wykrycia zmian ogniskowych w tarczycy, które w badaniu palpacyjnym nie są osiągalne [179, 220]. Według doniesień niektórych badaczy nawet do 50% pacjentów posiada zmiany ogniskowe w tarczycy uwidocznione w trakcie USG pomimo prawidłowej wielkości gruczołu w badaniu fizykalnym [221, 222, 223]. Na powstanie wola guzkowego mają wpływ czynniki środowiskowe, konstytucjonalne oraz genetyczne. Czynnikiem środowiskowym o największym znaczeniu jest niewątpliwie zaopatrzenie w jod na danym terenie. Wysoka częstość wola guzkowego w obszarach niedoboru jodu była już wielokrotnie dokumentowana w literaturze [19, 202, 209, 220, 224]. Czynniki endogenne odgrywają również istotną rolę w etiologii wola guzkowego, gdyż proporcje kobiet do mężczyzn w obszarach bez endemii wola wahają się od 5:1 do 10:1 [225]. Badania prowadzone wśród bliźniąt jednojajowych na obszarach niedoboru jodu wykazały udział dziedziczenia w przypadku wola guzkowego w 80%, natomiast u bliźniąt jednojajowych zamieszkujących tereny bez niedoboru jodu znaczenie czynników genetycznych określono na 42% [226, 227]. Doniesienia światowe odnośnie genów mogących być „kandydatami” w etiologii wola prostego są rozbieżne. Corral i wsp. [228] przedstawili punktową mutację w obrębie genu tyreoglobuliny w chromosomie 8, nie potwierdzoną jednak przez innych badaczy [229]. Prowadząc analizę genomu w populacji kanadyjskiej Bignell [230] zidentyfikował region w chromosomie 14 jako MNG-1 (*multinodular goiter 1*), z kolei inne dwa badania [229, 231] nie ustaliły konsensusu jeśli chodzi o rolę genów

związanych z Tg, symporterem sodowo-jodowym ani receptorem dla TSH w etiologii wola. Kolejnym ważnym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę jest wpływ promieniowania jonizującego (np. awaria w elektrowni atomowej w Czarnobylu w 1986 roku), które wraz z indukcją wzrostu wola spowodowaną niedoborem jodu mogło zwiększyć generację guzków tarczycy, przy współistnieniu innych czynników ryzyka, jak ciąża, czy czynnik genetyczny. Tezę tę potwierdza obserwowany w tym czasie w Polsce wzrost zapadalności na raka tarczycy [174, 232].

Obserwowaną akcelerację zmian ogniskowych w tarczycy wraz z wiekiem badanych osób można traktować jako wynik dłuższej ekspozycji na niedobór jodu w na terenie naszego kraju. Częste występowanie guzków wraz z wiekiem w powiększonej tarczycy, może być także potwierdzeniem teorii o powolnym przekształcaniu się wola miąższowego (w obszarze niedoboru jodu) w wole guzowate [41, 58, 157, 179]. Wzrost częstości występowania zmian guzkowych w tarczycy wraz z wiekiem potwierdzają badania przeprowadzone przez Knudsen [179], Aghini-Lombardi [6], Foo [212], Berghout [233] oraz Mazur [234].

Dodatnia korelacja pomiędzy objętością tarczycy a obecnością zmian ogniskowych była podawana również w obserwacjach Knudsen [179], Berghout [233], Franke [209], Mazur [234] oraz Brandera [235].

Badania Gutekunsta [24] wykazały wyższą częstość wola guzkowego na terenie Niemiec (obszar umiarkowanego niedoboru jodu) wynoszącą 13,4% w porównaniu do Szwecji (obszar bez niedoboru jodu) – 2,6%. Natomiast Knudsen [201] nie stwierdził statystycznie istotnej różnicy w częstości wola guzkowego pomiędzy regionem łagodnego (Kopenhaga), a umiarkowanego (Aalborg) niedoboru jodu, wykazał zaś większą częstość wola wieloguzkowego w tym drugim obszarze. W brytyjskim badaniu Wickham [236] oszacowano częstość zmian guzkowych w tarczycy na 5,3% wśród kobiet oraz 0,8% u mężczyzn. Doniesienia pochodzące z Framingham, Massachusetts [237] określiły częstość wola guzkowego – odpowiednio na 6,4% u kobiet oraz 1,6% u mężczyzn. Materiał zebrany w rejonie podkarpackim naszego kraju [199] wykazał bardzo zbliżoną częstość występowania wola guzkowego w porównaniu do regionu krakowskiego - 17% badanych osób (20,8% u kobiet i 11,4% u mężczyzn). Wyniki badań prowadzonych przez Sonnenberg i wsp. [215] w regionie północno-wschodnim Polski ujawniły częstość wola guzkowego u 12% pacjentów. Badania autopsyjne pokazują z kolei obecność pojedynczych lub mnogich zmian ogniskowych w tarczycy w 50% przypadków [239]. Doniesienia na temat stanu

funkcjonalnego pojedynczych guzków tarczycy są dosyć skąpe. Niemniej jednak przyjmuje się, że ok. 5% zmian ogniskowych stanowią guzki scyntygraficznie „gorące”, 10% - „ciepłe”, a 85% - „zimne” [179, 238].

Zaburzenia funkcji tarczycy.

Nadczynność tarczycy rozpoznano u 1,14% dorosłych osób regionu krakowskiego. Nadczynność tarczycy zdecydowanie częściej obserwowano w grupie kobiet niż u mężczyzn. Jednocześnie u 0,98% badanych osób stwierdzono stan subklinicznej nadczynności (wpływ tyroksyny oraz preparatów zawierających jod). Stan niedoczynności tarczycy wykazano u 1,82% pacjentów, z wyraźną również dominacją kobiet. Przeszło 50% przypadków niedoczynności obserwowano w najstarszej grupie wiekowej (powyżej 60 lat). Jeśli chodzi o etiologię niedoczynności tarczycy najczęstszą przyczyną była choroba Hashimoto.

Niższe poziomy TSH w populacji osób dorosłych, obserwowane są częściej na obszarach umiarkowanego niedoboru jodu, w porównaniu z terenami o łagodnym niedoborze jodu. W rejonach o prawidłowej podaży jodu, poziom TSH wzrasta wraz z wiekiem [8, 240, 241, 242]. Wyższe wartości TSH-emii na obszarach bez niedoboru jodu, w stosunku do terenów bez deficytu tego pierwiastka, odnotował w swoich badaniach w 1986 roku Gutekunst [24]. Zjawisko wzrostu występowania przypadków nadczynności tarczycy na obszarach niedoboru jodu po wprowadzeniu profilaktyki jodowej jest zjawiskiem przemijającym i udokumentowanym w opracowaniach wielu autorów [7, 14, 160, 161, 162, 163, 191, 243]. Badania prowadzone przez Huszno i wsp. [244] na terenie Krakowa w 2000 roku, wykazały że spośród 566 przypadków nadczynności tarczycy, u 155 osób (20%) istniał związek z nadmierną podażą jodu nie wynikającą z profilaktyki jodowej (wpływ stosowanych leków). Publikacje Lazarusa [245] i Lewińskiego [169] również nie potwierdziły istotnie zwiększonej zapadalności na indukowaną jodem nadczynność tarczycy po wprowadzeniu profilaktyki jodowej. Na obszarach niedoboru jodu, w Austrii zwiększenie suplementacji jodem soli spożywczej doprowadziło do większej zapadalności na chorobę Graves-Basedowa [246]. Dla porównania – w Grecji wzrost podaży jodu u dzieci w wieku szkolnym wiązał się z częstszym występowaniem autooprzeciwciał tarczycowych i subklinicznej niedoczynności tarczycy [247]. Na obszarach wystarczająco bogatych w jod, takich jak USA, duża podaż jodu może skutkować mniejszym odsetkiem remisji u pacjentów z chorobą Graves-Basedowa leczonych tyreostatykami [182]. W dużym badaniu przekrojowym (ok. 35 000 osób), przeprowadzonym w latach 1995-1997 w Norwegii

[165], oszacowano częstość występowania nadczynności tarczycy u kobiet jako 2,5% oraz u mężczyzn - 0,6%, natomiast stan niedoczynności tarczycy odpowiednio w grupie kobiet 4,8%, w grupie mężczyzn - 0,9%. Ponadto zauważono znaczny wzrost zaburzeń funkcji tarczycy wraz z wiekiem badanych osób a także niemałą liczbę przypadków nierozpoznanych uprzednio dysfunkcji z towarzyszącym wysokim mianem autoprzeciwciał tarczycowych. W badaniu NHANES III, które objęło reprezentacyjną próbkę populacji USA, u 4,6% stwierdzono zwiększone stężenie TSH, w tym u 0,3% rozpoznano jawną niedoczynność tarczycy [248]. Według Naumana [249] częstość zachorowań na nadczynność tarczycy w Polsce jest zbliżona do 54/100 000 ludności na rok, natomiast zapadalność związana z niedoczynnością tarczycy sięga 48/100 000 mieszkańców w roku.

Powszechnie wiadomo, że występowanie autoimmunologicznych chorób tarczycy łączy się z płcią i 5-10 razy częściej obserwowane jest u kobiet [239]. Kobiety mają wyższy poziom IgG i IgM i wykazują bardziej nasiloną odpowiedź w przypadku narażenia na antygeny. Rola hormonów płciowych w promowaniu podatności kobiet na proces autoimmunologiczny była postulowana już od dawna. Estrogeny pobudzają odpowiedź autoimmunologiczną, szczególnie szlak produkcji przeciwciał przez komórki Th2 [250]. Ocena zjawisk epigenetycznych, w ostatnim czasie, wykazała przesunięcie inaktywacji chromosomu X w etiologii klinicznie jawnych postaci autoimmunologicznych zaburzeń tarczycy [251, 252, 253]. Mechanizm ten predysponuje kobiety do ekspresji antygenów związanych z chromosomem X w tkankach obwodowych [250].

Joduria.

Średnia joduria (\pm SD) w badanej populacji regionu krakowskiego wyniosła $109,8 \pm 69,8$, $\mu\text{g/l}$, mediana (Me) $94,0$ $\mu\text{g/l}$. Stwierdzono również znamienne wyższą jodurię w grupie mężczyzn niż u kobiet. Najwyższe wartości jodurii wykazano w najmłodszych przedziałach wiekowych u obu płci. W badaniach epidemiologicznych, określenie stężenia jodu w porannej próbce moczu jest najbardziej uznanym miernikiem niedoboru jodu na danym obszarze [3]. Według kryteriów ICCIDD za teren bez niedoboru jodu można uznać obszar, na którym jodurię > 100 $\mu\text{g/l}$ stwierdza się u ponad 50% mieszkańców, a niższą u od 20 $\mu\text{g/l}$ u mniej niż 20% zbadanych osób [4]. Średnia joduria w regionie krakowskim jest istotnie wyższa w stosunku do wartości uzyskanych w badaniach w północno-wschodniej Polsce w 1992 roku [114] –

40 µg/l, w okresie przed obowiązkową profilaktyką jodową. Orłowska-Florek [199] na podstawie badań przeprowadzonych na obszarze Podkarpacia uzyskała zbliżone do regionu krakowskiego wartości jodurii. Znacznie wyższą jodurę, wynoszącą 140,7 µg/l, stwierdził Grzesiuk [254] w 1999 roku wśród zdrowych ochotników w wieku 22-29 lat. Zonnenberg [255] uzyskała natomiast niższy wynik średniej jodurii (90 µg/l) w populacji gminy Augustów w 1998 roku. Wyniki badań przeprowadzonych po wprowadzeniu obowiązkowego modelu profilaktyki jodowej w Polsce w 1997 roku, wskazują zatem na znaczną jego efektywność.

Zbliżone wartości średniej jodurii w doniesieniach światowych otrzymali: Willergot [256] w 1997 roku w okolicach Lipska oraz Zamarzil [257] w Czechach. Wyższe wartości jodurii w obszarach niedoboru jodu po wprowadzeniu profilaktyki jodowej stwierdzili: Liesenkotter [258] w 1997 roku w aglomeracji Berlina; Foo [212] w 1999 w Malezji; Burgi [259] w badaniach z 1997 roku wśród dzieci w Szwajcarii. W obszarach o wysokiej podaży jodu wartości jodurii są odpowiednio wyższe. Hollowell [173] w USA w latach 1988-1994 wykazał średnią jodurę na poziomie 265 µg/l, a Nagata [260] w Japonii – 360 µg/l.

Uzyskane wyniki średniej jodurii, były wyższe u mężczyzn, niż u kobiet (121,7 µg/l versus 102,7 µg/l). Wyższe wartości średniej jodurii u mężczyzn prawdopodobnie wiążą się z większym spożyciem soli kuchennej. W badaniach Gartnera [261] studenci spożywający stale dużo soli kuchennej jodowanej, mieli statystycznie istotną, wyższą średnią jodurę, niż ich koledzy o niskim spożyciu w/w soli (72 µg/g kreatyniny versus 66 µg/g kreatyniny). W publikacji Hollowella [173] średnia joduria w USA była również wyższa u mężczyzn niż kobiet zarówno badanych w latach 1971-74 (353 µg/l versus 285 µg/l), jak i 1988-94 (160 µg/l versus 130 µg/l). Podobne doniesienia opisywane są także w pracach: Als [262] oraz Orłowskiej-Florek [199]. Według Als [262] różnice te, wynikają z na ogół większego zapotrzebowania białkowo-kalorycznego u mężczyzn z uwagi na ich większą masę ciała, co w konsekwencji pociąga za sobą większe spożycie jodu.

PODSUMOWANIE.

1. Występowanie wola w populacji dorosłych osób w regionie krakowskim stwierdzono w 26,8% przypadków, przy istotnej statystycznie różnicy częstości wola pomiędzy grupą mężczyzn (31,8%) a grupą kobiet (24,0%).
2. Czulość badania palpacyjnego w stosunku do badania ultrasonograficznego tarczycy wyniosła zaledwie 56,8%, natomiast swoistość 94,9%.
3. Ultrasonografia przyczyniła się w szczególny sposób do wzrostu rozpoznania częstości wola wśród mężczyzn.
4. Częstość wola guzkowego w badanej populacji określono na 17,9%. Zmiany guzkowe w 7,3% przypadków były obecne w nie powiększonym gruczole tarczowym.
5. Obserwowano wzrost częstości występowania zmian ogniskowych w tarczycy wraz z wiekiem badanych osób. Jednocześnie obecność guzków wpłynęła istotnie na objętość tarczycy.
6. Średnią objętość tarczycy w badanej grupie populacyjnej oszacowano na 17,1 ml, w grupie mężczyzn na 18,5 ml oraz odpowiednio u kobiet – 16,3 ml.
7. Stwierdzono korelację pomiędzy objętością tarczycy a masą ciała, wzrostem, BMI oraz powierzchnią ciała. Korelacje o największej mocy statystycznej uwidoczniono w najmłodszej grupie wiekowej tj. 18-28 lat. Nie wykazano natomiast korelacji pomiędzy objętością tarczycy a joduriami oraz poziomem przeciwciał tarczycowych (ATMA).
8. Górny zakres objętości tarczycy w badanej populacji dorosłych mieszkańców regionu krakowskiego, na poziomie 95 percentyla, wyniósł u kobiet 22,4 ml, natomiast w grupie mężczyzn 30,9 ml.
9. Średnia wartość TSH w badanej populacji to 1,65 $\mu\text{j/ml}$.
10. Nadczynność tarczycy zdiagnozowano u 1,14 % badanych osób, natomiast niedoczynność tarczycy została ujawniona u 1,82 % pacjentów.
11. Średnia wartość jodurii w badanej grupie populacyjnej wyniosła 109,8 $\mu\text{g/l}$, joduria medialna 94,0 $\mu\text{g/l}$.

WNIOSKI.

1. Badanie ultrasonograficzne należy uważać za referencyjną metodę w ocenie objętości tarczycy.
2. Badanie fizykalne gruczołu tarczowego charakteryzuje się niską czułością w diagnostyce wola oraz zmian ogniskowych w tarczycy.
3. Średnia objętość tarczycy w badanej populacji a zwłaszcza zakresy objętości tarczycy w badanej próbie populacyjnej znacznie przekraczają referencyjne normy ogólnoswiatowe. Wielkość tarczycy w danej populacji należy jednak porównywać z wartościami uzyskanymi w obszarach o zbliżonej podaży jodu.
4. Poziom jodurii w badanej populacji dorosłych ludzi w regionie krakowskim wskazuje na efektywność modelu profilaktyki jodowej prowadzonej w naszym kraju.

STRESZCZENIE.

Okresowe badania populacji dorosłych osób mają duże znaczenie dla ogólnej oceny zdrowotnej społeczeństwa oraz stanowią istotną część oceny podaży jodu i stanu chorobowości gruczołu tarczowego w obszarze jego niedoboru, zwłaszcza wobec wzrostu częstości raka tarczycy. Wole guzkowe jest jednym z głównych czynników etiologicznych raka tarczycy, bowiem około 80% chorych z rakiem tarczycy miało rozpoznane wole guzkowe przed ujawnieniem się choroby nowotworowej.

Rodzaj oraz częstość chorób tarczycy, występujących w badanej populacji na danym obszarze, odzwierciedla wpływ czynników środowiskowych, a szczególnie stopień niedoboru jodu. Zaburzenia z niedoboru jodu są poważnym problemem zdrowia publicznego w wielu krajach. Według szacunków WHO opublikowanych w 1999 roku nadal liczba osób z rozpoznawanym wolem sięgała 740 milionów. W 1986 roku Światowa Konferencja Zdrowia w Genewie wydała rezolucję o zapobieganiu i kontroli zaburzeń z niedoboru jodu. Najlepszymi miernikami oceny stanu tarczycy i niedoboru jodu w diecie w badaniach populacyjnych, zgodnie z zaleceniami WHO, jest pomiar objętości tarczycy w badaniu ultrasonograficznym oraz oznaczenie stężenia jodu w porannej próbce moczu.

Na stan chorobowości gruczołu tarczowego populacji polskiej w ciągu ostatnich trzydziestu lat wpłynęły trzy znaczące wydarzenia. Po pierwsze zaprzestanie jodowania soli kuchennej od 1980 do 1986 roku, następnie awaria elektrowni atomowej w Czarnobylu w 1986 roku oraz powrót do nieobowiązkowego modelu jodowania soli kuchennej w 1986 z następowym wdrożeniem od 1997 roku obowiązkowego modelu profilaktyki jodowej.

Niniejsze badanie stanowi część badań podjętych w Polsce w latach 1997-1999, po awarii elektrowni atomowej w Czarnobylu, koordynowanych przez prof. dr hab. Janusza Naumana.

Celem pracy było określenie aktualnych norm objętości tarczycy w populacji dorosłych osób regionu krakowskiego, analiza czynników mogących wpływać na wielkość tarczycy, porównanie zgodności badania palpacyjnego oraz badania ultrasonograficznego tarczycy a także oszacowanie jodurii i TSH- emii w badanym obszarze.

Badania przeprowadzono w latach 1997-1999 na terenie ówczesnego województwa krakowskiego. Analizie poddano wyniki badań uzyskane od 1321 osób; 837 kobiet oraz

484 mężczyzn w wieku od 18 do 78 lat. Średnia wieku omawianej grupy pacjentów $43,8 \pm 16,3$ lat (dla obojga płci), średnia wieku u kobiet - $44,3 \pm 15,9$ lat, a u mężczyzn - $40,9 \pm 17,6$ lat.

Na podstawie badania fizykalnego częstość wola w badanej grupie populacyjnej oszacowano na 18,6%; w tym, w grupie kobiet - 21,0% oraz w grupie mężczyzn - 14,5% (różnica istotna statystycznie). Największy odsetek przypadków powiększonej tarczycy, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, obserwowano w grupie wiekowej pomiędzy 40 a 49 r.ż. Wśród kobiet najmniejsza częstość wola występowała w grupie wiekowej pomiędzy 18 a 28 r.ż, natomiast u mężczyzn w wieku 29-39 lat.

Pomiar objętości tarczycy metodą ultrasonograficzną, w badanej grupie 1321 osób, umożliwił rozpoznanie wola u 26,8% pacjentów. W grupie kobiet odsetek wola oszacowano na 24,0%; odpowiednio w grupie mężczyzn - 31,8%. Różnica częstości występowania powiększonej tarczycy pomiędzy grupą mężczyzn a kobiet była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Biorąc pod uwagę analizę występowania wola w grupach wiekowych stwierdzono, podobnie jak w badaniu fizykalnym, największą częstość wola w przedziale wiekowym 40-49 lat, zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Czułość badania palpacyjnego tarczycy w stosunku do badania ultrasonograficznego wyniosła 56,7%, natomiast swoistość - 94,9%. Ultrasonografia przyczyniła się w szczególności do wzrostu rozpoznania częstości wola wśród mężczyzn.

Zmiany ogniskowe (guzki o charakterze litym, lito-torbielowatym oraz torbiele) stwierdzono u 236 pacjentów (17,9%). 146 badanych osób (61,9%) posiadało pojedynczą zmianę ogniskową, u pozostałych 90 osób (38,1%) wykazano obecność kilku zmian ogniskowych (wole wieloguzkowe). Zmiany guzkowe w 7,3% przypadków były obecne w nie powiększonym gruczole tarczowym. Obserwowano wzrost częstości występowania zmian ogniskowych w tarczycy wraz z wiekiem badanych osób. Jednocześnie obecność guzków wpłynęła istotnie na objętość tarczycy. Biorąc pod uwagę płeć badanych osób można było stwierdzić przewagę występowania wola guzkowego w grupie kobiet (21,7%) w stosunku do mężczyzn (11,2%) - różnica istotna statystycznie.

W badanej populacji mieszkańców regionu krakowskiego średnia objętość tarczycy wyniosła $17,1 \pm 11,1$ ml i była statystycznie większa ($p < 0,01$) u mężczyzn ($18,5$ ml $\pm 8,1$) niż u kobiet ($16,3 \pm 12,3$ ml). Stwierdzono korelację pomiędzy objętością tarczycy a masą ciała, wzrostem, BMI oraz powierzchnią ciała. Korelacje o największej mocy statystycznej uwidoczniono w najmłodszej grupie wiekowej tj. 18-28 lat. Nie wykazano

natomiast korelacji pomiędzy objętością tarczycy a jodurją oraz poziomem przeciwciał tarczycowych (ATMA).

Górny zakres objętości tarczycy w badanej populacji dorosłych mieszkańców regionu krakowskiego, na poziomie 95 percentyla, wyniósł u kobiet 22,4 ml, natomiast w grupie mężczyzn 30,9 ml.

Średnia wartość TSH wśród badanych osób wyniosła $1,65 \pm 2,96$ $\mu\text{j/ml}$; w grupie kobiet $1,78 \pm 3,42$ $\mu\text{j/ml}$; odpowiednio u mężczyzn $1,42 \pm 1,86$ $\mu\text{j/ml}$. Różnica TSH-emii pomiędzy kobietami a mężczyznami była istotna statystycznie ($p < 0,01$). Nadczynność tarczycy rozpoznano u 15 pacjentów (1,14%), w tym u 14 kobiet oraz u 1 mężczyzny. Na podstawie całości obrazu klinicznego postawiono u 9 kobiet oraz 1 mężczyzny rozpoznanie choroby Graves-Basedowa (MGB), u 3 kobiet wola guzkowego toksycznego (SNT) oraz u 2 pacjentek jatrogennej nadczynności tarczycy (*tyreotoxicosis factitia*, spowodowanej przedawkowaniem preparatów l-tyroksyny w związku z leczeniem wola guzkowego obojętnego). Niedoczynność tarczycy rozpoznano u 24 osób (1,82%); w tym u 21 kobiet oraz u 3 mężczyzn. W oparciu o badanie ultrasonograficzne oraz oznaczenie poziomu przeciwciał przeciwko antygenowi mikrosomalnemu tarczycy (ATMA) rozpoznano 12 przypadków choroby Hashimoto. U 5 pacjentów niedoczynność tarczycy była wynikiem przebytej strumektomii, 3 osoby prezentowały niedoczynność w przebiegu leczenia tyreostatycznego, natomiast u 2 badanych była ona konsekwencją leczenia radiojodem w przeszłości. Nie udało się ustalić etiologii niedoczynności tarczycy u pozostałych 2 pacjentów.

Średnia wartość jodurii w badanej populacji wyniosła 109,8 $\mu\text{g/l}$, mediana (Me) 94,0 $\mu\text{g/l}$. W grupie kobiet średnią wartość jodurii określono jako 102,7 $\mu\text{g/l}$, mediana 84,0 $\mu\text{g/l}$, natomiast w wśród mężczyzn 121,7 $\mu\text{g/l}$, mediana 108,5 $\mu\text{g/l}$. Wykazano jednocześnie znamiennej statystycznie różnicę średniej wartości jodurii w grupach płci ($p < 0,001$).

SUMMARY.

Periodical check-ups of adults are of a great importance for the general assessment of health status of a given population; they also contribute significantly to the evaluation of iodine supply and thyroid gland morbidity in iodine deficient areas, especially in view of the increasing incidence of thyroid cancer in adult population. Evidence of nodular goiter is one of the main risk factors of thyroid cancer, because 80% of thyroid cancer subjects had suffered from nodular goiter prior to confirmed malignancy.

Type and frequency of thyroid disorders in a given population reflect influence of environmental factors, mainly iodine deficiency. The iodine deficiency disorders pose a major challenge to the public health problem in many countries. Worldwide, approximately 740 million people still had goiter according to the 1999 data by WHO. In 1986 World Health Assembly in Geneva adopted a resolution on prevention and control of iodine deficiency disorders (IDD). The most reliable measures of dietary iodine deficiency in population studies as recommended by WHO are as follows: thyroid gland volume measured by ultrasound and possibly - as a supplementary method - by palpation and urinary iodine concentration in morning urine samples.

Within the past 30 years, three important events affecting thyroid morbidity have taken place in Polish population: interrupting iodization of household salt from 1980 to 1986, Chernobyl disaster in 1986 and finally reintroduction of non-obligatory model of salt iodization in 1986 followed by the obligatory model of salt iodization in 1997.

The present studies are a fragment of a larger study initiated in Poland following the Chernobyl disaster, carried out in the years 1997-99 and coordinated by Professor Janusz Nauman, MD, Ph.D.

The aim of the present study was to evaluate thyroid volume ranges in adult population of the Cracow region, to estimate correlation between thyroid volume and factors such as weight, BMI, height, body surface area ect., assessment of the diagnostic validity of thyroid palpation versus ultrasound and to determine iodine urinary excretion and TSH level.

Thyroid studies were carried out in the former Cracow voivodeship between 1997 and 1999. Data for analysis were obtained from 1321 individuals, 837 females and 484 males aged 18-78 years. The mean age of the whole study population 43.8 ± 16.3

years, while the mean age of females and males was 44.3 ± 15.9 and 40.9 ± 17.6 years, respectively.

The prevalence of goiter in the study population, detected by palpation was 18.6%; the percentage reached 24.0% among female subjects and 14.5% in males (a statistically significant difference between females and males). The highest prevalence of goiter was observed in the 40-49-year age group (for both sexes). The lowest percentage of individuals presenting with goiter was noted among women aged 18-28 years and in males 29-39 years of age.

By ultrasound, the prevalence of goiter in the study adult population of the Cracow region was 26.8%. The percentage of female and male subjects with goiter was 24,0% and 31,8% respectively. There was a statistically significant difference in goiter prevalence between females and males ($p < 0.001$). Taking into consideration age brackets of the examined population, the highest prevalence of goiter was observed in the 40-49-year age group, as previously shown by palpation.

Diagnostic validity of thyroid palpation versus thyroid ultrasound regarded as the reference test was as follows: sensitivity 56.7% and specificity 94.9%.

Nodular lesions (solid, cystic and mixed) were found in 236 (17.9%) patients. 146 (61.9%) subjects had single nodules in the thyroid gland and the rest of them had multiple focal lesions (a multinodular goiter). Nodular goiter without thyroid enlargement was diagnosed in 7.3% of individuals. The occurrence of nodules increased with age. A significant prevalence of nodular goiter in the group of females (21.7%) over the group of males (11.2%) was found.

The mean volume of the thyroid among adults in the Cracow region was 17.1 ± 11.1 ml being larger in the group of males (18.5 ± 8.1 ml) than females (16.3 ± 12.3 ml). A correlation was found between thyroid volume and weight, BMI, height and body surface area. The strongest correlation occurred in the youngest age group i.e. 18-28 years. Thyroid volume did not correlate with urinary iodine excretion and thyroid antibodies (ATMA).

The upper limit of thyroid volume (the 95th percentile) in the examined population was 22.4 ml in females and 30.9 ml in males.

The mean TSH level was 1.65 ± 2.96 $\mu\text{j/ml}$ in the whole study group, 1.78 ± 3.42 $\mu\text{j/ml}$ in female subjects and 1.42 ± 1.86 $\mu\text{j/ml}$ in males. The difference in the mean TSH level between females and males was statistically significant.

Hyperthyroidism was detected in 15 individuals (1.14%); 14 women and one man. Graves's disease was diagnosed in 9 females and one male, toxic nodular goiter in 3 female subjects and thyrotoxicosis factitia in 2 females (overdosing l-thyroxine in the treatment of simple nodular goiter).

Hypothyroidism occurred in 24 (1.82%) individuals: 21 females and 3 males. Additional evaluation of thyroid ultrasound and determination of thyroid antibodies provided the diagnosis of Hashimoto's disease in 12 subjects. There were 5 individuals with hypothyroidism after thyroidectomies; hypothyroidism in 3 subjects was a result of anti-thyroid drug therapy and 2 persons suffered from hypothyroidism due to radioactive iodine therapy in the past. The etiology of the two remaining hypothyroid cases has not been established.

The mean level of urinary iodine in the study population was 109.8 µg/l, median (Me) – 94.0 µg/l. Among females the mean ioduria value was 102.7 µg/l, Me 84 µg/l and among males – 121.7 µg/l, Me-108.5 µg/l. The mean urinary iodine excretion values were statistically higher in males as compared with females ($p < 0.001$).

PIŚMIENICTWO

1. Vanderpump M. P. J., Tunbridge W. M. G.: The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid*. 1996 Philadelphia: Lippincott- Raven: 474-482.
2. ICCIDD/UNICEF/WHO. Global prevalence of iodine deficiency disorders. MDIS Working Paper1. Micronutrient Deficiency Information System, Geneva, World Health Organization, 1993.
3. WHO/UNICEF/ ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. Micronutrient series. Geneva WHO, WHO/NUT/94. 6. 1994.
4. WHO, UNICEF, ICCIDD. Progress towards elimination of iodine deficiency disorders. Geneva, 1999, WHO/NHD/99. 4.
5. 39-th World Health Assembly 1986 Resolution for prevention and control of IDD. Geneva, WHO, 1986.
6. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E., Vitti P., Maccherini D., Leoli F., Rago T., Grasso L., Valeriano R., Balestrieri A., Pinchera A.: The Spectrum of Thyroid Disorders in an Iodine- Deficient Community: The Pescopagano Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 561-566.
7. Kahaly G. J., Dienes H. P., Beyer J., Hommel G.: Iodine induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 1998, 139: 290-297.
8. Knudsen N., Bulow I., Jorgensen T., Laurberg P., Ovesen L., Perrild H.: Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol* 2000, 143: 485-491.
9. Laurberg P., Nohr S. B., Pedersen K. M., Hreidarsson A. B., Andersen S., Pedersen I., Knudsen N., Perrild H., Jorgensen T., Ovesen L.: Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid* 2000, 10: 951-963.
10. Laurberg P., Pedersen K. M., Hreidarsson A., Sigfusson N., Iversen E., Knudsen P.: Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 765-769.

11. Lind P., Langsteger W., Molnar M., Gallowitsch H. J., Mikosch P., Gomez I.: Epidemiology of Thyroid Diseases in Iodine Sufficiency. *Thyroid* 1998, 8: 1179-1183.
12. Valeix P., Zarebska M., Preziosi P., Galan P., Pelletier B., Hercberg S.: Iodine deficiency in France. *Lancet* 1999, vol. 353: 1766-1767.
13. WHO. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. A guide for programme managers. Second edition. WHO/NHD/01.1.
14. Phillips D.: Iodine, milk and elimination of endemic goiter in Britain: the story of an accidental public health triumph. *J Epidemiol and Comm Health* 1997, 4: 391-393.
15. Delong G. R.: Observations on the neurology of endemic cretinism. In: Delong GR, Robbins J, Condliffe PG, eds. *Iodine and the brain*. New York, Plenum Press 1989, 231.
16. Fisher D. A.: Thyroid hormone effects on growth and development. In: Delange F., Fisher D. A., Malvaux P., eds. *Pediatric thyroidology*. Basel: Karger, 1985, 75-89.
17. Glinoe D.: Maternal thyroid function in pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1993, 16, 374.
18. Lewiński A., Karbownik M.: Profilaktyka jodowa u kobiet w ciąży i w okresie fizjologicznej laktacji. *Endokrynol Pol* 1997 Supl. 1 do 1/1997, 48: 27-35.
19. Hetzel B. S., Dunn J. T., Stanbury J. B. (eds): *The Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders*. Amsterdam: Elsevier, 1987.
20. Burgi H.: Iodization of salt and food. Technical and legal aspects. *Iodine deficiency in Europe*, Edited by F. Delange. Plenum Press, New York, 1993.
21. Delange F.: Iodine deficiency in Europe. Merck. *Thyroid International* 1/1995.
22. Delange F, Burgi H.: Iodine deficiency disorders in Europe. *Bulletin of WHO* 1989, 67, 3.
23. Delange F.: The Wolff-Chaikoff effect in Paediatrics. *Iodine prophylaxis following nuclear accidents*. Pergamon Press, 1988, 83.
24. Gutekunst R., Smolarek H., Hasenpusch U., Stubbe P., Friedrich H. J., Wood W. G. & Scriba P. C.: Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrin* 1986, 112: 494-501.
25. Lewiński A., Karbownik M.: Wstęp do tyreologii- podstawy fizjologii i patologii gruczołu tarczowego- *Endokrynol Pol* 1996, supl. 1 do 1/1996, 47: 1-14.
26. Nauman J.: Jod- metabolizm w tarczycy, molekularne mechanizmy działania i zastosowanie w przypadku awarii jądrowej- *Endokrynol Pol* 1997, 48, supl 1: 17-26.

27. Romer T. E.: Endokrynologia Kliniczna dla ginekologa, internisty i pediatri. PWN, 1998, 342-430.
28. Dann J. T., Pretel E. A., Daza C. H., Viteri F. E.: Towards the eradication of endemic goiter cretinism and iodine deficiency. Pan American Health Organization. WHO, Scientific Publication 502, USA 1986.
29. Szponar L., Stoś K., Przygoda B., Kuchanowicz H.: Zapobieganie niedoborom jodu na drodze żywieniowej. Endokrynol Pol 1997, Supl. 1 do 1/1997, 48: 51-57.
30. Taurog A.: Hormone synthesis: thyroid iodine metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Thyroid. A fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott; 2000, 61-85.
31. Dumont J. E., Ermans A. M., Maenhaut C., Coppee F., Stanbury J. B.: Large goitre as maladaptation to iodine deficiency. Clin Endocrinol 1995, 43: 1-10.
32. Łącka K.: Choroby tarczycy. PZWL, 2001.
33. Dohan O., De la Vieja A., Carrasco N.: Molecular study of the sodium- iodine symporter (NIS): a new field in thyroidology. Trends in Endocrinology and Metabolism 2000, 11: 99-104.
34. Filetti S., Bidatr J. M., Arturi F., Caillou B., Russo D., Schlumberger M.: Sodium/iodine symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. Eur J Endocrinol 1999, 141: 443-457.
35. Riedel C., Dohan O., De la Vieja A., Ginter C. S., Carrasco N.: Journey of the iodine transporter NIS: from its molecular identification to its clinical role in cancer. Trends in Biochemical Sciences, 2001, 26: 490-496.
36. Spitzweg Ch., Haufelder A., Morris J. C.: Thyroid iodine transport. Thyroid 2000, 10: 321-330.
37. Gerber H. The transformation of normal thyroid cells to goiter: the role of iodine depletion and redepletion. Merck European Thyroid Symposium. Warsaw. Schattauer 1996, 65-74.
38. Langer P.: Human thyroids as the target of enviromental and genetic factors. Endokrynol Pol 2000, 3, suppl 1: 59.
39. Nauman A.: Tarczyca i mechanizmy regulujące wydzielanie aktywnego hormonu trijodotyroniny. Endokrynol Pol 1993, 44, 2: 109-116.
40. Gerard A.C., Poncin S., Caetano B., Sonveaux P., Audinot JN., Feron O., Colin IM., Soncin F. : Iodine deficiency induces a thyroid stimulating hormone-independent early phase of microvascular reshaping in the thyroid. Am J Pathol 2008, 172(3): 748-760.

41. Jastrzębska H.: Wole obojętne. Nowa Klinika, 1999, 6: 823-825.
42. Brzeziński J., Lewiński A.: Increased plasma concentration of epidermal growth factor in female patients with non-toxic nodular goitre. *Eur J Endocrinol* 1998, 138 (4): 388-393.
43. Gartner R., Veitenhansl M., Aktas J., Schopohl D.: Role of basic fibroblast growth factor in the pathogenesis of nodular goiter. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996, 104 Supp 4: 36-38.
44. Recommended Dietary Allowances. 10 Th Edition Iodine. Food and Nutrition Board. US National Research Council. National Academy Press publ., Washington DC 1989, 213-217.
45. Stanbury J. B., Hetzel B. S. ; Endemic goiter and cretinism: iodine nutrition in health and disease. J Willey, New York, 1980, 1-606.
46. Köhrle J. : Environment and endocrinology : The case of thyroidology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2008, 69(2): 116-122.
47. Vejbjerg P., Knudsen N, Perrild H, Carle A, Laurberg P., Pedersen IB, Rasmussen LB, Ovesen L, Jørgensen T. : The impact of smoking on thyroid volume and function in relation to a shift towards iodine sufficiency. *Eur J Epidemiol* 2008, 23(6): 423-429.
48. Beckers C., Delange F.: Etiology of endemic goiter. Iodine deficiency. *Endemic Goiter and Endemic Cretinism*. Stanbury BJ, Hetzel BS, New York, 1980, 199-217.
49. WHO, UNICEF, ICCIDD. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva, WHO/NUT/1996, 13.
50. Szybiński Z. Niedobór jodu w ciąży – nadal aktualny problem zdrowia publicznego. *Endokrynol Pol* 2005, 56 (1): 65-71.
51. Kremer H., Dobrinski W. Diagnostyka ultrasonograficzna. Urban & Partner, 1996, 307-324.
52. Greenspan F.S., Gardner D.G.: *Basic & Clinical Endocrinology*. Lange, 2001, 201-272.
53. Perez C., Scrimshaw S. & Munoz A. Technique of endemic goiter surveys. *Endemic goiter*, pp. 369-383, Geneva : WHO, 1960.
54. Delange F. What do we call a goiter ? *Eur J Endocrinol* 1999, 140: 486-488.
55. WHO, UNICEF & ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94.6. Geneva : WHO 1994.
56. Zimmermann M, Saad A., Hess S., Torresani T., Chaouki N. Thyroid ultrasound compared with World Health Organization 1960 and 1994 palpation criteria for

- determination of goiter prevalence in regions of mild and severe iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2000, 143: 727-731.
57. Peterson S, Sanga A., Eklöf H., Bunga B., Taube A., Gebre-Medhin M. et all. Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. *Lancet* 2000, 355: 106-110.
 58. Gietka-Czernel M., Jastrzębska H. *Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy.* Warszawa 2002.
 59. Gierach M., Gierach J., Pilecki S., Junik R. Ocena objętości wola za pomocą badania ultrasonograficznego oraz badania scyntygraficznego (SPECT) z zastosowaniem ¹³¹I. *Endokrynol Pol* 2007, 58 (5): 403-407.
 60. Murase K., Kanada S., Yasuhara Y i wsp. SPECT volume measurement using an automatic threshold selection method combined with a V filter. *Eur J Nucl Med.* 1989, 54: 21-25.
 61. Eschner W., Bahre M, Luig H. Iterative reconstruction of thyroidal SPECT images. *Eur J Nucl Med.* 1987 ; 13: 100-102.
 62. Wesche MF., Tiel-van Buul MM., Smits NJ., Wiersinga WM. Ultrasonographic versus scintigraphic measurement of thyroid volume in patient referred for ¹³¹I therapy. *Nucl Med Commun* 1998; 19 (4): 341-346.
 63. Rink T., Bormuth FJ., Schroth HJ., Braun S., Zimny M. Spectrometric assessment of thyroid depth within the radioiodine test. *Nuklearmedizin.* 2005, 44 (5): 192-196.
 64. Białek E., Jakubowski W. *Diagnostyka ultrasonograficzna tarczycy, przytarczyc i węzłów chłonnych szyi.* Roztoczańska Szkoła Ultrasonografii, Warszawa 2004.
 65. Brunn J., Block U., Ruf G., Bos I., Kunze WP., Scriba PC. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound. *Dtsch Med Wochenschr* 1981, 106 (41) : 1338-1340.
 66. Igl W., Lukas P., Leisner B., Fink U., Seiderer M., Pickardt CR., Lissner J. Sonographic determination of thyroid volume. Comparison with other methods. *Nuklearmedizin.* 1981, 20 (2): 64 -71.
 67. Hetzel B. *The Story of Iodine Deficiency.* Oxford Univ Press. Oxford 1989.
 68. Berghout A., Wiersinga W. M., Smits N. J. & Touber J. L.: Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol,* 1987, 26: 237-280.
 69. Gutekunst R., Becker W., Hehrmann R., Olbricht T., Pfannenstiel P.: Ultrasonic diagnosis of the thyroid gland. *Dtsch Med Wochenschr* 1988, 113(27): 1109-1112.

70. Pankow BG., Michalak J., McGee MK.: Adult human thyroid weight. *Health Phys*, 49 (1985): 1097.
71. Shabana W., Peeters E., De Maeseneer M. Measuring thyroid gland volume : Should we change the correction factor? *Am J Roentgenol*. 2006, 186(1) : 234-236.
72. Szybiński Z.: Założenia nowego modelu profilaktyki jodowej w Polsce i rekomendowane postępowanie lecznicze w wolu endemicznym. *Endokrynol Pol Supl*. 1do 1/1997, 48.
73. Miccoli P., Minuto Mn., Orlandini C., Galleri D., Massi M., Berti P. Ultrasonography estimated thyroid volume: a prospective study about its reliability. *Thyroid*. 2006, 16(1): 37-39.
74. Mortensen JD., Woolner LB., Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15: 1270-1280.
75. Frates M. et all. Management of the Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Statement. *Radiology* 2005; 237: 794-800.
76. Sherman SI., Angelos P., Ball D., et all. Thyroid Carcinoma. *J. Natl Compr Canc Netw* 2005, 3: 404-457.
77. Cappelli C., Castellano M., Pirola I., Gandossi E., De Martino E., Cumetti D., Agosti B., Rosei AE.: Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006, 155 (1): 27-31.
78. Polska Grupa do Spraw Nowotworów Endokrynnych. III Konferencja Naukowa Rak Tarczycy – Szczyrk, 25 marzec 2006.
79. Rolanda C., Hertel MD. Fine-Needle Aspiration of the Thyroid: Technique and Terminology. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 36 (2007): 737-751.
80. Gharib H., Papini E., Valcavi R. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006, 12: 63-102.
81. Bogazzi F. et all. Color Flow Doppler Sonography Rapidly Differentiates Type I an Type II Amiodarone –Induced Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 1997, 7: 541.
82. Appetecchia M., Solivetti FM. The Association of Colour Flow Doppler Sonography and Conventional Ultrasonography Improves the Diagnosis of Thyroid Carcinoma. *Horm Res* 2006, 66: 249-256.
83. Rybakowa M.: Jak zwalczyliśmy choroby z niedoboru jodu u dzieci w Polsce. *Przegl. Med. Uniw. Rzeszów*, 2003, 2, 159.

84. Rybakowa M.: Zagadnienie niedoboru jodu w Polsce. *Endokrynol Pol* 1992, 43, (Supl. 1).114.
85. Rybakowa M., Tylek-Lemańska D. Aktualny stan działań grupy endokrynologów krakowskich Instytutu Pediatrii CM UJ, nad eliminacją chorób z niedoboru jodu (IDD) w Polsce. *Przegląd Lekarski*. 2005, 62 (7): 729-731.
86. Szybiński Z.: Aktualne wyniki i dalsze perspektywy profilaktyki jodowej w Polsce. *Endokrynol Pol* 2004, 55, 378.
87. Szybinski Z., Golkowski F., Buziak-Bereza M., Trofimiuk M., Przybylik-Mazurek E., Huszno B., Bandurska-Stankiewicz E., Bar-Andziak E., Dorant B., Kinalska I., Lewiński A., Klencki M., Rybakowa M., Sowinski J., Szewczyk L., Szponar L., Wasik R. Effectiveness of the iodine prophylaxis model adopted in Poland. *J Endocrinol Invest* 2008, 31(4): 309-313.
88. Chodźko W.: Medycyna zapobiegawcza a nowe studium lekarskie w Polsce. *Polski Tygodnik Lekarski* 1946, 1, 30: 939-946.
89. Ciechanowski S., Urbanik R.: Materiały do geografii wola i matołectwa w Galicji, *Materiały Antropol. Archeolog. Etnograf.*, 1898, 3, 21, Akademia Umiejętności Kraków.
90. Tubiasz S.: Wole endemiczne, *Lekarz Wojskowy*, 1932, 20, 11: 827-840.
91. Cwojdzńska J.: Wole endemiczne we wsi Przysietnica pow. Nowosądeckiego. *Zdrowie Publiczne* 1935, 50, 3: 252-271.
92. Ciechanowski S.: Próba charakterystyki endemii wołowych w Polsce, *Polska Gazeta Lekarska* 1934, 8: 137-140; 1934, 9: 157-160; 1934, 10: 174-176.
93. Lutyński R.: Państwowa Szkoła Higieny w Warszawie- inicjator profilaktyki jodowej. *Roczn. PZH*, 1998, 49: 409-413.
94. Heller J.: Dwa lata profilaktyki jodowej w województwie krakowskim. *Zdrowie Publiczne*, 1938, 53, 5: 449-445.
95. Lutyński R.: Występowanie wola endemicznego- czynniki środowiskowe i profilaktyka jodowa w Polsce Południowej. *Przegląd Epidemiologiczny*, 1995, 49: 341-344.
96. Szybiński Z., Nauman J., Gembicki M., Rybakowa M., Huszno B., Gołkowski F., Drożdż R., Stanuch H., Starkel L., Skalski M.: Principles, main goals and methods of the Nationwide program: Investigation on iodine deficiency and model of iodine prophylaxis in Poland. *Endokryn Pol* 1993, 44, 3: 235-248.

97. Nowakowski B.: Wole w województwie krakowskim. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 1951, 3: 202-208.
98. Nowakowski B.: Spis wola w powiatach myślenickim i nowosądeckim w r. 1946. Polski Tygodnik Lekarski 1947, 2, 40: 1152-1155; 2, 41: 1180-1183.
99. Wojnicz A.: Przyczynek do badań nad wolem w Łucku. Zdrowie. 1929, 6.
100. Gastoł B.: Stosunek jodu do wapnia oraz chemiczne wskaźniki zanieczyszczenia wody a wole endemiczne. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. 1960, 14, 413.
101. Gastoł B.: Składniki mineralne wody a wole w powiecie myślenickim. Przegląd Lekarski 1952, 8: 76-82.
102. Król W., Styło D.: Rozprzestrzenienie wola w województwie krakowskim i znaczenie środowiska w kształtowaniu rodzaju i stopnia endemii. Pol Tyg Lek 1957, 12, 52: 2019-2025.
103. Czyżewski, Falkiewicz.: Stan wola nagminnego na Dolnym Śląsku. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 1951, 3: 156-201.
104. Falkiewicz A., Pacyński A.: Wole w Polsce. Wrocławskie Towarzystwo Naukowe. Wrocław 1967.
105. Sieradzki J., Mruk K., Szybiński Z., Huszno B., Korzeniowska D.: Badania dynamiki zmian ciężaru ciała i wzrostu dzieci szkolnych z wolem i bez wola w ognisku endemii karpackiej. Pol Tyg Lek 1975, 30, 759.
106. Sieradzki J, Mruk K, Szybiński Z., Jędrychowski W., Tarnawski A., Korzeniowska D., Bobrowski A., Huszno B., Barylak H., Bednarczyk D., Rudziński A., Marczevska M.: Wole u dzieci szkolnych województwa krakowskiego, a niektóre wskaźniki rozwoju dzieci. Pol Tyg Lek 1974, 29, 51, 2217.
107. Szybiński Z., Jędrychowski W., Konieczna W., Barylak H., Bednarczyk D i in: Częstość wola u dzieci szkolnych województwa krakowskiego w zależności od miejsca zamieszkania, płci i wieku. Pol Tyg Lek 1974, 29, 50, 2157.
108. Szybiński Z., Sieradzki J., Huszno B., Tarnawski A., Korzeniowska D.: Wole u młodzieży szkolnej na obszarze endemii karpackiej. Przegł Lek 1972, 29, 6, 619.
109. Szybiński Z., Zapała Z., Sieradzki J., Janus T., Traczewski W. .: Badania nad ogniskiem wola na obszarze endemii karpackiej. Przegł Lek 1971, 28, 9, 575
110. Szybiński Z.: Założenia nowego modelu profilaktyki jodowej w Polsce i rekomendowane postępowanie lecznicze w wolu endemicznym. Endokrynol Pol . Supl. 1 do 1/1997, 48.

111. Gembicki M., Sowiński J., Ruchała M.: Częstość występowania wola u dzieci w województwie poznańskim. *Endokrynol Pol* 1992, 43, 24.
112. Kinalska I.: Endemia wola w północno-wschodnim regionie Polski. *Endokrynol Pol*, 1992, 43, 370.
113. Kinalska I., Zonenberg A., Telejko B., Zimnicki P., Zarzycki W.: Epidemiologia chorób tarczycy na terenie gminy Sejny po katastrofie w elektrowni atomowej w Czernobylu. *Endokrynol Pol* 1992, 43, 385.
114. Kinalska I., Gutekunst R., Borawski J., Zonenberg A., Zarzycki W., Kowalska I.: Wielkość tarczycy i poziom jodu w moczu populacji miasta Białegostoku. *Endokrynol Pol* 1992, 43, 393.
115. Nauman J.: Wyniki badań programu MZ-XVII prowadzonych w skali kraju- podsumowanie i wnioski. *Endokrynol Pol* 1991, 42, 2, 359.
116. Rybakowa M., Ratajczak R., Tylek D.: Thyroid dysfunction in newborns and infants in an iodine- deficient area. *Folia Med. Cracov.* 1993, 34 (1-4): 59-63.
117. Rybakowa M., Barylak A., Golonek G., Rutkowski M.: Volumetry of thyroid gland in children by ultrasonography. *Endokrynol Pol* 1991, 41, 509.
118. Rybakowa M., Tylek D., Ratajczak R.: Organizacja i wyniki masowych badań przesiewowych wrodzonej niedomogi tarczycy u noworodków w województwie miejskim krakowskim. *Endokrynol Pol* 1989, 40, 4.
119. Rybakowa M., Tylek D. et al: Thyroid status in newborns in the Krakow District. *Proceedings: 2 Symposium interdisziplinare Probleme des Iodmangels, der Iodprophylaxe, des Iodexzesses und antithyreoidaler Substanzen.* 24-26. 01. 1989 Karl-Marx-Stadt, Berlin-Chemie, 1989.
120. Rybakowa M., Markowa-Kraik E., i wsp.: Poziom TSH i hormonów tarczycy u noworodków z hipertyreotropinemią wykrytą w testach przesiewowych. *Endokrynol Pol* 1985, 36, 277.
121. Szybiński Z., Żarnecki A.: Prevalence of goiter, iodine deficiency and iodine prophylaxis in Poland. The results of nationwide study. *Endokrynol Pol* 1993, 44, 3: 373-388.
122. Szybiński Z., Korzeniowska D., Przybyszowski A., Przybyłowski J., Skalski M., Gołkowski F., Stanuch H., Wiśniowski Z.: Wyniki badań epidemiologicznych podjętych po awarii w Czernobylu wśród dorosłej części populacji regionu krakowskiego. *Endokrynol Pol* 1991, 42, 263

123. Gembicki M., Sowiński J., Ruchała M., Bednarek J.: Wpływ skażenia radioaktywnego i profilaktyki jodowej w następstwie awarii reaktora atomowego w Czarnobylu na morfologię i czynność tarczycy mieszkańców regionu poznańskiego. *Endokrynol Pol* 1991, 42, 2.
124. Kinalska I., Zarzycki W., Zonenberg A., Rybaczuk M., Zimmicki P., Hołowaczyk H., Gosiewska A., Kulikowski M., Dierżanowski E., Modzelewski A.: Results of studies on the effect of radiologic contamination after the Czernobyl catastrophe and prophylactic iodine on thyroid morphology and function of inhabitants of North-East Poland. *Endokrynol Pol* 1991, 42, 2, 215.
125. Bar-Andziak E., Łazęcki D., Radwanowska N., Nauman J.: Iodine intake and goiter incidence among schoolchildren living in Warsaw region (Warsaw and Ciechanów Voivodships- Warsaw coordinating center). *Endokrynol Pol* 1993, 44, 3: 287-296.
126. Dorant B, Kamińska H.: Epidemiologic estimation of goiter in children from Gdańsk, Elbląg, Olsztyn and Toruń districts (Gdańsk Coordinating Center), *Endokrynol Pol* 1993, 44, 3: 333-341.
127. Gembicki M., Ruchała M.: The results of epidemiological studies concerning iodine deficiency and goiter in Poznań region (Poznań coordinating center), *Endokrynol Pol* 1993, 44, 3: 317-332
128. Gołkowski F., Szybiński Z., Huszno B., Stanuch H., Żarnecki A.: Ultrasound measurement of thyroid volume in the Nation-Wide epidemiological survey on iodine deficiency in Poland. *Endokrynol Pol* 1993, 44, 3: 351-358.
129. Kinalska I., Borawski J.: Iodine deficiency disorders in the North-Eastern region of Poland (Białystok Coordinating Center), *Endokrynol Pol* 1993, 44, 3: 297-304.
130. Koehler B., Kozłowska A.: Goiter incidence in region of Katowice in relation to iodine deficiency and iodine prophylaxis (Katowice Coordinating Center), *Endokrynol Pol* 1993, 44, 3: 305-309.
131. Krzyczkowska-Sendrakowska M., Zdebski Z., Kaim I., Gołkowski F., Szybiński Z.: Iodine deficiency in pregnant women in an area of moderate goiter endemia. *Endokrynol Pol* 1993, 44, 3: 367-372.
132. Lewiński A, Tomaszewski W., Klencki M., Wajs E., Karbownik M., Słowińska-Klencka D., Skowrońska- Józwiak E., Biliński P., Brzeziński J., Sewerynek E.: Occurrence of goitre in relation to iodine deficiency in school children in Łódź city, the Łódź metropolitan area and in Piotrków, Sieradz, Płock, Włocławek, Radom and

- Skierniewice voivodships (Łódź Coordinating Center), *Endokrynol Pol* 1993, 44, 3: 271-285.
133. Rybakowa M., Tylek D., Ratajczak R., Anton A., Skalski M., Przybylik-Mazurek E., Huszno B., Gołkowski F., Tarnawski A., Szybiński Z.: Goiter incidence and urinary iodine excretion in children of age group 6-13 years living in South-Eastern Poland (Kraków Coordinating Center). *Endokrynol Pol* 1993, 44: 249-258.
 134. Syrenicz A., Napierała K.: Iodized salt consumption, urinary iodine concentration and prevalence of goiter in children from four districts of North-Western Poland (Szczecin Coordinating Center). *Endokrynol Pol* 1993, 44, 3: 343-350.
 135. Wąsikowa R., Iwanicka Z., Żak T., Borg E., Basiak A., Bieniasz J., Kostecka L., Kotschy B., Maj A., Noczyńska A: Goiter prevalence in children in lower and middle silesia (Wrocław-Coordinating Center). *Endokrynol Pol* 1993, 44, 3: 259-269.
 136. Rozporządzenie MZiOS- *Monitor Polski* 1996, 7-18.
 137. Hetzel B. S.: Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* 1983, 2: 1126-1129.
 138. Korman E.: Patogeneza wola prostego u dzieci i młodzieży. *Pediatrics Praktyczna*. 1995, 50, supp 1, 27.
 139. Lamberg B. A.: Endemic Goiter in Finland and Changes during 30 years of iodine prophylaxis. *Endocrinol Exper*. 1986, 20: 35-45.
 140. Łącka K.: Wole obojętne uwarunkowane wrodzonymi zaburzeniami biosyntezy hormonów tarczycy. *Pediatrics Praktyczna*. 1995, 3: 55-63.
 141. Paschke R., Neumann S.: Genetic predisposition versus iodine deficiency as a risk factor for goiter and hypothyroidism. *The thyroid and Environment*. Merck European Symposium. Budapest. Schattauer 2000, 15-23.
 142. Gaitan E.: Environmental natural goitrogens. Merck European Symposium Budapest. Schattauer 2000, 69-78.
 143. Köhrle J.: Flavonoids as a risk factor for goiter and hypothyroidism. Merck European Symposium. Budapest. Schattauer 2000, 41-64.
 144. Gaitan E., Cooksey R. C.: The problem of goitrogenic substances in the presence of sufficient iodine supplementation. In: 2 Symposium Interdisziplinäre Probleme des Iodmangels, der Iodprophylaxe des Iodexzesses and antithyreoidaler Substanzen. Karl-Marx-Stadt, 24-26. 01. 1989, 76.
 145. Bloomfield R. A., Welsch C. W., Garner G. B., Muhrer M. E. .: Effect of dietary nitrate on thyroid function. *Science* 1961, 134, 1690.

146. Szajerwald- Hoła G.: Wole w powiecie wadowickim. Praca doktorska AM Kraków, 1974.
147. Day T. M., Pawell- Jackson R. R.: Fluoride, water hardness and endemic goitre. *Lancet* 1972, 113, 1135.
148. Kahl S.: Wpływ fluoru na czynność tarczycy. Dysertacja doktorska. Kraków, 1972.
149. European Commission Health & Consumer Protection Directorate- General. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine. SCF/CS/NUT/UPPLEV/26 Final 7 October 2002.
150. Bączyk M., Rabska B., Ruchała M., Korman E.: Czy istnieją wskazania do profilaktyki i leczenia wola obojętnego u dzieci połączoną suplementacją jodu i selenu? *Endokrynol Pol* 1999, 50, suppl 1: 157
151. Dumont J. E., Corvilain B., Contempre B.: The biochemistry of endemic cretinism: roles of iodine and selenium deficiency and goitrogens. *Mol Cell Endocrinol* 1994, 100 (1-2):163-6.
152. Köhrle J.: Retinoids and selenium- new potent modulators of thyroid function. *Endokrynol Pol*, 1999, 50, supp 1,27.
153. Vanderpas J.: Selenium and iodine deficiency as risk factors for goiter and hypothyroidism. *Merck European Symposium. Budapest. Schattauer* 2000: 25-40.
154. Zagrodzki P., Szmigiel H., Ratajczak R., Szybiński Z., Zachwieja Z.: The role of selenium in iodine metabolism in children with goiter. *Environ Health Perspect* 2000, 108 (1): 67-71.
155. Skalski M.: Wpływ czynników wolotwórczych zawartych w wydalinach zwierzęcych na morfologię i fizjologię gruczołu tarczowego u szczura. Praca doktorska, Kraków, 1983.
156. Costa A., Benedetto V., Ricci C., Borelli P., Fadda E., Ravarino N., Torchio B., Dario U., Fragapane P., Varvello G., de Filippis V.: Immunological features of endemic goiter. *Clin Immunol Immunopathol* 1986, 41: 265-272.
157. Laurberg P.: Wole wieloguzkowe. *Thyroid International* 2000, 3: 3-12.
158. Barrère X., Veleix P., Preziosi P., Bensimon P., Pelletier B., Galan P., Hercberg S.: Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU. VI. MAX cohort. *Clin Endocrinol* 2000, 52: 273-278.
159. Stanbury J. B.: The damaged brain of iodine deficiency. New York. Cognizant Communication 1994.

160. Baltisberg B. L., Minder C. H., Burgi H.: Decrease of incidence of toxic nodular goiter in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1995, 132: 546-549.
161. Bar-Andziak E., Nauman J.: Possible risk of iodine induced hyperthyroidism as a consequence of obligatory iodine prophylaxis in Poland. *Endokrynol Pol* 1998, 49, suppl 1: 55-62.
162. Joseph K., Hoffken H.: Complications of high dose iodine therapy in case of reactor accident. Radiodosimetry and preventive measures in the event of nuclear accident IAEA-TECDOC-893, 1996, 101.
163. Lind P., Langsteger W., Molnar M., Gallowitsch H. J., Mikosch P., Gomez I.: Epidemiology of Thyroid Diseases in Iodine Sufficiency. *Thyroid* 1998, 8: 1179-1183.
164. Spitzweg Ch. Morris J.: The immune response to iodine transporter. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2000, 29: 389-397.
165. Bjørø T., Holmen J., Kruger Ø., Midthjell K., Hunstad K., Schreiner T., Sandnes L., Brochmann H.: Prevalence of thyroid diseases, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in large, unselected population. The Health Study of North-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000, 143: 639-647.
166. Laurberg P., Pendersen K. M., Hreidarsson A., Sigfusson N., Iversen E., Knudsen P.: Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 765-769.
167. Lewiński A., Świętosławski J., Wajs E., Sewerynek E., Karbownik M., Rybicka J., Kulak J., Skowrońska-Jóźwiak E., Małolepsza A. Wpływ profilaktycznej dawki jodku potasu na przebieg chorób tarczycy (1986-1990) zdiagnozowanych przed awarią elektrowni atomowej w Czarnobylu u dorosłych pacjentów Poradni Endokrynologicznej Szpitala Klinicznego nr 3 Akademii Medycznej w Łodzi. *Endokrynol Pol* 1991, 42, 321.
168. Zimmermann MB., Ito Y., Hess SY., Fujieda K., Molinari L. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am J Nutr.* 2005, 81(4): 840-844.
169. Lewiński A., Szybiński Z., Bandurska-Stankiewicz E., Grzywa M., Karwowska A., Kinalska I., Kowalska A., Makarewicz J., Nauman J., Słowińska-Klencka D., Sowiński J., Syrenicz A., Zonenberg A., Huszno B., Klencki M.: Iodine-induced

- hypertyroidism an epidemiological survey several years after institution of iodine prophylaxis in Poland. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26 (Suppl. to no. 2): 57-62.
170. National Reports on Iodine Status in West-central European Countries. Iodine deficiency in Europe. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26, suppl to No 9.
171. Dubois & Dubois. *Arch Intern Med*. 1916, 17, 863.
172. Pino S., Fang S. L., Braverman L. E.: Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. *Clinical Chemistry* 1996, 42: 239-243.
173. Hollowell J. G., Staehling N. W., Nannon W. H., Flanders D. W., Gunter E. W., Maberly G. F., Braverman L. E., Pino S., Miller D. T., Garbe P. L., DeLozier D. M., Jackson R. J.: Iodine Nutrition in the United States. Trends and Public Health Implications: Iodine Excretion Data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83, 3401-3408.
174. Szybiński Z., Huszno B., Zemła B., Bandurska-Stankiewicz E., Przybylik- Mazurek E., Nowak W., Cichoń S., Buziak-Bereza M., Trofimiuk M., Szybiński P.: Incidence of thyroid cancer in the selected areas of iodine deficiency in Poland. *J Endocrinol Invest* 2003, 26 (Suppl. to no. 2): 63-70.
175. Davies L., Welch H. : Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *J A M A* 2006; 295 (18):2164-2167.
176. Przybylik-Mazurek E., Szybiński Z.: Biologiczne czynniki ryzyka zróżnicowanego raka tarczycy. *Wiadomości Lekarskie* 2001, tom 54, supl. 1
177. Gembicki M. : Leczenie wola endemicznego. *Endokrynol Pol*, supl. 1 do 1/1997: 45-49.
178. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Pinchera A., Leoli F., Rago T., Bartolomei A. M., Vitti P.: Effect of Iodized salt on Thyroid Volume of Children Living in Area Previously Characterized by Moderate Iodine Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 1136-1139.
179. Knudsen N., Perrild H., Christiansen E., Rasmussen S., Dige-Petersen H., Jorgensen T.: Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 2000, 142: 224-230.
180. Vermiglio F., Lo Presti VP., Moleti M., Sidoti M., Tortorella G., Scaffidi G., Castagna Mg., Mattina F., Violi MA., Crisa A., Artemisia A., Trimarchi F. :

- Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89(12): 6054-6060.
181. Todd C. H., Allain T., Gomo Z. A., Hasler J. A., Ndiweni M., Oken E.: Increase in thyrotoxicosis associated with iodine supplements in Zimbabwe. *Lancet* 1995, 346: 1523-1564.
 182. Roti E., degli Uberti E.: Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 2001, 11:493-500.
 183. Wiersinga W., Braverman L.: Iodine-induced thyroid disease. *Diseases of the Thyroid*. Humana Press, 2003.
 184. ICCIDD. West and Central Europe Assesses its Iodine Nutrition. *IDD Newsletter* 2002, 18: 51-55.
 185. Dłużniewska K., Tylek D., Baranowska K., Drożdż R., Hennig J., Hołyńska B., Ostachowicz B., Zysiak M., Potocki A., Pulka J.: Ocena ilości jodu w całodziennym pożywieniu i w moczu osób objętych badaniami epidemiologicznymi w makroregionie krakowskim po awarii w Czarnobylu oraz poziom jodu w wodzie pitnej w badanym obszarze. *Endokrynol Pol* 1991, 42, 2: 241-251.
 186. Ewy Z., Bobek S., Kamiński J.: Poziom jodu w wodzie i mleku, a częstość występowania wola u ludzi. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 1962, 16: 335-342.
 187. Gastoł B.: Z badań nad etiopatogenezą wola endemicznego w powiecie nowosądeckim. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 1962, 16, 167.
 188. Rybakowa M., Tylek D., Sołtysik-Wilk E., Głonek G., Stanuch H., Szafran Z., Sucharski P.: Badania epidemiologiczne po awarii w Czarnobylu w populacji dzieci w regionie krakowskim. *Endokrynol Pol* 1991, 42, 2: 253- 261.
 189. Tylek D., Rybakowa M., Sołtysik-Wilk E., Ratajczak R., Dłużniewska K., Zygmunt A., Szczepaniak B.: Spożycie jodu w pokarmach dzieci a kliniczne i biochemiczne cechy niedoboru jodu w wybranych województwach Polski południowo-wschodniej. *Endokrynol Pol* 1992, 43: 90-100.
 190. Buziak-Bereza M., Gołkowski F., Szybiński Z.: Badania nad niedoborem jodu wśród dorosłych mieszkańców Krakowa. *Przegl Lek* 2005(62)4: 222-226.
 191. Delange F.: Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. *Eur J Nucl Med* 2002, 29 (suppl. 2): 404-416.

192. Delange F., Benker G., Caron P., Eber O., Ott W., Peter F., Podoba J., Simescu M., Szybinski Z., Vertongen F., Vitti P., Wiersinga W., Zamrazil V.: Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997, 136: 180-187.
193. Gołkowski F., Huszno B., Trofimiuk M., Sowiński J., Bandurska-Stankiewicz E., Dorant B., Szybiński Z.: Prevalence of goiter in schoolchildren- a study on the influence of adequate iodine prophylaxis in Poland. *J Endocrinol Invest* 2003, 26 (Suppl. to no 2): 11-15.
194. Hintze G., Emrich D., Richter K., Thal H., Wasielewski T., Kobberling J.: Effect of voluntary intake of iodinated salt on prevalence of goitre in children. *Acta Endocrinologica*, 1988, 117: 333-338.
195. Lindberg O., Anderson L. C., Lamberg B. A.: The impact of 25 years of iodine prophylaxis on the adult thyroid weight in Finland. *J Endocrinol Invest* 1989, 12: 789-793.
196. WHO/ICCIDD. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. *Bulletin of World Health Organization*, 1997, 75 (2): 95-97.
197. Svensson J., Nilsson PE., Olsson C., Nilsson JA., Lindberg B., Ivarsson S.: Interpretation of normative thyroid volumes in children and adolescent: is there a need for a multivariate model ? *Thyroid* 2004 , 14(7):536-543.
198. Zimmermann M., Ito Y., Hess S., Fujieda K., Molinari L.: High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am J Clin Nutr* 2004 , 81 (4) : 840-844.
199. Orłowska-Florek R., Grzywa M.: Objętość i echostruktura tarczycy oraz joduria w miejskiej populacji osób dorosłych w Rzeszowie. *Pol Arch Med. Wewn* 2004, 122, (2): 937-943.
200. Hegedus L., Perrild H., Poulsen L. R., Andersen J. R., Holm B., Schnohr P., Jensen G., Hansen J. M.: The determination of thyroid volume by ultrasound and relationship to body weight, age and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 56: 260-263.
201. Knudsen N., Bulow I., Jorgensen T., Laurberg P., Ovesen L., Perrild H.: Goiter prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol* 2000, 53: 479-485.

202. Nygaard B., Gideon P., Dige-Petersen H., Jespersen N., Solling K., Veje A.: Thyroid volume and morphology and urinary iodine excretion in a Danish municipality. *Acta Endocrinol*, 1993, 129: 505-510.
203. Hintze G., Windeler J., Baumert J., Stein H., Kobberling J.: Thyroid volume and goitre prevalence in the elderly and their relationship to laboratory indices. *Acta Endocrinol* 1991, 124: 12-18.
204. Riehl J., Kierdorf H., Schmitt H., Suiter T. & Sieberth H. G.: Strumaprevalenz im Raum Aachen. Sonographische Volumetrie der Schilddrüse bei 1336 Erwachsenen in einem Strumaendemiegebiet. *Ultraschall in der Medizin* 1995, 16: 84-89.
205. Gomez J., Maravall F., Gomez N., Guma A., Soler J.: Determinants of thyroid volume as measured by USG in healthy adults randomly selected. *Clin Endocrinol* 2000, 53: 629-634.
206. Milakovic M, Berg G., Nystrom E., Lindstedt G., Gebre-Medhin M., Eggertsen R. : Urinary iodine and thyroid volume in a Swedish population. *J Intern Med* 2004, 255 (5): 610-614.
207. Ivanac G., Rozman B., Skreb F., Brkljacic B., Pavic L. : Ultrasonographic measurement of the thyroid volume. *Coll Antropol* 2004, 28 (1): 287-291.
208. Gaitan E., Nelson NC., Poole GV.: Endemic goiter and endemic thyroid disorders. *World J Surg* 1991, 15: 205-215.
209. Franke D., Filler G., Zivienjak M., Kouame P., Ohde I., Eckhardt L., Doehring E., Ehrich J. H.: Sonomorphologic Evaluation of Goiter in an Iodine Deficiency Area in the Ivory Coast. *American J of Public Health* 1999, vol. 89, 12: 1857-1860.
210. Smyth P. P. A., Darke C., Parkes A. B., Smith D. F., Hetherington A. M., Lazarus J. H.: Assessment of Goiter in Area of Endemic Iodine Deficiency. *Thyroid* 1999, 5: 895-901.
211. Peterson S., Sanga A., Eklof H., Bunga B., Taube A., Gebre-Medhin M., Rosling H.: Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. *Lancet* 2000, 355: 106-110.
212. Foo L. C., Zulfiqar A., Nafikudin M., Fadzil M. T., Asmah ASA.: Local versus WHO/ International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders-recommended thyroid volume reference in the assessment of iodine deficiency disorders. *Eur J Endocrinol* 1999, 140: 491-497.

213. Lewiński A., Karbownik M., Tomaszewski W.: Incidence of goiter and urinary iodide concentration in schoolchildren in the town Opoczno (the Piotrków Trybunalski Voivodship). *Endokrynol Pol* 1998, 49, (suppl.1), 101.
214. Vitti P., Martino E., Aghini-Lombardi F., Rago T., Antonangeli L., Maccherini D.: Thyroid volume measurement by ultrasound in children as a tool for assessment of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79: 600-603.
215. Zonenberg A., Telejko B., Zarzycki W., Zimnicki P., Kinalska I.: Badania epidemiologiczne tarczycy na terenie gminy Sejny. *Endokrynol Pol* 1992, 43 (4): 377-384.
216. Gruning T., Zophel K., Wunderlich G., Franke W. G.: Prevalence of goiter and iodine deficiency in Saxony is less than previously assumed. A study 6 years after discontinuation of general iodization of table salt. *Med. Klin*, 2001, 15, 96 (1): 1-8.
217. Biassoni P., Ravera G., Bertocchi J., Schenone F., Bourdoux P.: Influence of dietary habits on thyroid status of nomadic people, the Bororo shepherds, roaming a central African region affected by severe iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*, 1998, 138: 681-685.
218. Franke D., Filler G., Zivienjak M., Kouame P., Ohde I., Eckhardt L., Doehring E., Ehrich J. H. H.: Sonomorphologic Evaluation of Goiter in an Iodine Deficiency Area in the Ivory Coast. *American J of Public Health*, 1999, vol. 89, 12: 1857-1860.
219. Lind P., Kumnig G., Heinisch M., Igerc I., Mikosch P., Gallowitsch H. J., Kresnik E., Gomez I., Unterweger O., Aigner H.: Iodine supplementation in Austria: methods and results. *Thyroid* 2002, 12: 903-907.
220. Carroll B. A.: Asymptomatic thyroid nodules: incidental sonographic detection. *American J Roentgenology*. 1982, 138: 499-501.
221. Giuffrida D., Gharib H.: Controversies in the management of cold, hot and occult thyroid nodules. 1995 *Am J Med* 99: 642-650.
222. Hegedus L.: Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30: 339-360.
223. Marqusee E., Benson CB., Frates MC., Doubilet PM., Larsen P., Cibas E., Mandel S.: Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000, 133 : 696-700.
224. Takahashi T., Fujimori K., Simon S. L., Bechtner G., Edwards R., Trott K. R.: Thyroid nodules, thyroid function and dietary iodine in the Marshall Islands. *International J Epidemiology* 1999, 28: 742-749.

225. Hegedus L., Bonnema SJ., Bennedbek F.: Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives. *Endocr Rev* 2003, 24(1):102-132.
226. Brix T., Kyvik K., Hegedus L.: Major role of genes in the etiology of simple goiter in females. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 3071-3075.
227. Greig W., Boyle J., Duncan A., Nicol J., Gray M., Buchanan W., McGirr E.: Genetic and non-genetic factors in simple goiter formation : evidence from a twin study. *Q J Med* 1967, 36: 175-188.
228. Corral J., Martin C., Perez R., Sanchez I., Mories MT., San Millan J., Miralles J., Gonzalez-Sarmiento R.: Thyroglobulin gene point mutation associated with non-epidemic simple goiter. *Lancet* 1993, 341: 462-464.
229. Neumann S., Willgerodt H., Ackermann F., Reske A., Jung M., Reis A., Paschke R.: Linkage of familial euthyroid goiter to the multinodular goiter-1 locus and exclusion of the candidate genes thyroglobulin, thyroperoxidase, and Na⁺/I⁻ symporter. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 3750-3756.
230. Bignell G., Canzian F., Shayeghi M., Stark M., Shugart Y., Biggs P., Mangion j., Hamoudi R., Rosenblatt J., Buu P., Sun S., Stoffer S., Goldgar DE, Romeo G., Houlston R., Narod S., Stratton M., Foulkes W.: Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. *Am J Hum Genet* 1997, 61: 1123-1130.
231. McKay J., Williamson J., Lesueur F., Stark M., Duffield A., Canzian F., Romeo G., Hoffman L.: At least three genes account for familial papillary thyroid carcinoma: TCO and MNG-1 excluded as susceptibility loci from a large Tasmanian family. *Eur J Endocrinol* 1999, 141: 122-125.
232. Huszno B., Szybiński Z., Przybylik-Mazurek E., Stachura J., Trofimiuk M., Buziak-Bereza M., Gołkowski F., Pantofliński J.: Influence of iodine deficiency and iodine prophylaxis on thyroid cancer histotypes and incidence in endemic goiter area. *J Endocrinol Invest* 2003, 26, Suppl to no 2 : 71-76.
233. Berghout A., Wiersinga W. M., Smith N. J., Toubler J. L.: Interrelationship between age, thyroid volume, thyroid nodularity and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med.* 1990, 89: 602-611.
234. Mazur S., Paśławska R., Grzywa M.: Analiza losowej próby 500 pacjentek poddanych ultrasonograficznemu badaniu tarczycy w latach 1993-95 w prywatnym centrum medycznym Rzeszowa. *Endokrynol Pol* 1997, 50, supl. 1: 131-137.

235. Brander A., Viikinokoski P., Nickels J., Kivisaari L.: Thyroid Gland – US Screening in Random Adult Population. *Radiology* 1991, 181, 683.
236. Tunbridge W., Evered D., Hall R., Appleton D., Brewis M., Clark F., Evans J., Young E., Bird T., Smith P.: Spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977, 7: 481-493.
237. Vander J., Gaston E., Dawber T.: Significance of solitary nontoxic thyroid nodules. Preliminary report. *N Eng J Med* 1954, 251, 970.
238. Ashcraft M., Van Herle A.: Management of thyroid nodules. History and physical, blood tests, x-ray test, and ultrasonography. *Head Neck Surg* 1981, 3: 216-230.
239. Wang C, Crapo L.: The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab North Am* 1997, 26: 189-216.
240. Kratzch J., Fielder G., Leichue A. et al: New Reference Intervals for Thyrotropin and Thyroid Hormones Based on National Academy of Biochemistry Criteria and Regular Ultrasonography of the Thyroid. *Clin Chem* 2005, 51: 1480-1486.
241. Voltzke H., Alte D., Kohlman T. et al: Reference Intervals of Serum Thyroid Function Tests in a Previously Iodine-Deficient Area. *Thyroid* 2005; 15: 279-285.
242. Hoogedorn E., Hermus A., De Vegt F. et al: Thyroid Function and Prevalence of Anti-Thyroperoxidase Antibodies in a Population with Borderline Sufficient Iodine Intake ; Influences of Age and Sex. *Clin Chem* 2006, 52:104-111.
243. Braverman L. E.: Adequate iodine intake- the good far outweighs the bad. *Eur J Endocrinol*, 1998, 139: 14-15.
244. Huszno B., Gołkowski F., Trofimiuk M., Buziak- Bereza M., Bałdys- Waligórska A., Szybiński Z.: Iodine induced hyperthyroidism (IIH) in Kraków. Satellite Symposium of the 27th Annual Meeting of European Thyroid Association, Kraków, August 2001, Abstract Book, 43.
245. Lazarus J. H., Parkes A. B., John R., N'Diaye M., Prysor- Jones S. G.: Endemic goitre in Senegal- thyroid function, etiological factors and treatment with oral iodized oil. *Acta Endocrinol* 1992, 126: 149-154.
246. Mostbeck A., Galvan G., Bauer P. et al : The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after an increase in salt iodization in 1990. *Eur J Nucl Med*. 1998, 25: 369-374.
247. Tsatsoulis A., Johnson E., Andricula M. et al : Thyroid autoimmunity is associated with higher urinary iodine concentrations in an iodine-deficient area of Northwestern Greece. *Thyroid* 1999, 9: 279-283.

248. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D., Hannon W. H., Gunter E. W., Spencer C. A., Braverman L. E.: Serum TSH, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 489-499.
249. Nauman J.: Rational diagnosis of thyroid dysfunction. *Endokrynol Pol* 1997, supl. 1, 48 (2): 61.
250. Scherbaum WA., Bogner U., Weinheimer B., Bottazzo G.: *Autoimmune Thyroiditis. Approaches Towards its Etiological Differentiation.* Springer- Verlag, 1991.
251. Chitnis S., Monteiro J., Glass D. et al. The role of X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. *Arthritis Res* 2000, 2: 399-406.
252. Brix T., Knudsen G., Kristiansen M., Kyvik K., Hegedus L.: High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease : A possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 5949-5953.
253. Drexhage HA., Strieder T., Lam-Tse W., Prummel M., Tijssen J., Wiersinga W.: A reduced IL2R (CD25) expression level in first and second degree female relatives of autoimmune thyroid disease patients. A sign of a poor capability to preserve tolerance? *Autoimmunity* 2006, 39(2): 93-98.
254. Grzesiuk W., Kondracka A., Słoń M., Wojda M., Nauman J.: Salt iodination as effective method of iodine supplementation. *Med Sci Monit*, 2002, 8, CR288-291.
255. Zonnenberg A., Zarzycki W., Więcko D., Rybaczuk M., Borawski J., Zarzycka B., Jakuczyk D., Kinalska I.: Joduria u mieszkańców gminy Augustów w Północno-Wschodniej Polsce. *Endokrynol Pol* 1999, 49, supp 1, 392.
256. Willergot H., Keller F., Perschke C., Stach B.: The status of iodine nutrition in newborns infants, schoolchildren, adolescents and adults in former East Germany. *Experimental Clin Endocrinol and Diab.* 1997, 105, Supp 4: 38-42.
257. Zamarzil V.: Iodine deficiency (with evaluation of results of improved iodine supply in the Czech Republic and interrelationships among iodine and thyroid status and selenium, calcium and magnesium intake, antropometric data and parameters of bone density). *Endokrynol Pol* 2000, 3, suppl 1, 95.
258. Liesenkotter K. P., Kiebler A., Stach B., Willgerodt H., Gruters A.: Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. *Experimental Clin Endocrinol and Diab* 1997, 105: 46-50.

259. Burgi H., Portmann L., Podoba J., Vertongen F., Srbecky M.: Thyroid volumes and urinary iodine in Swiss school children, 17 years after improved prophylaxis of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1999, 140: 104-106.
260. Nagata K., Takasu N., Akamine H., Ohshiro Ch., Komiya K., Suzawa A., Nomura T.: Urinary Iodine and Thyroid antibodies in Okinawa, Yamagata, Hyogo, Japan: The differences in iodine intake do not affect antibody positivity. *Endocrinol J* 1998, 45: 797-803.
261. Gartner R., Bechtner G., Rafferzeder M., Greil W.: Comparison of urinary iodine excretion and thyroid volume students with or without constant iodized salt intake. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997, 105, suppl 4: 43-45.
262. Als C., Keller A., Minder C., Haldimann M., Gerber H.: Age- and gender- dependent urinary iodine concentrations in an area- covering population sample from Bernese region in Switzerland. *Eur J Endocrinol* 2000, 143: 629- 637.

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W TEKŚCIE.

ATMA	- przeciwciała antymikrosomalne
ATPO	- przeciwciała antyperoksydazowe
BMI	- wskaźnik masy ciała (<i>body mass index</i>)
BAC	- biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BSA	- powierzchnia ciała (<i>body surface area</i>)
cAMP	- cykliczny adenozyjno-monofosforan
CT	- tomografia komputerowa (<i>computed tomography</i>)
DIT	- diiodotyrozyna
EGF	- czynnik wzrostowy naskórka (<i>epidermal growth factor</i>)
FT3	- wolna trójiodotyronina (<i>free triiodothyronin</i>)
FT4	- wolna tyroksyna (<i>free thyroxine</i>)
ICCIDD	- Międzynarodowa Komisja ds. Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu (<i>International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders</i>)
IDD	- Zespół Zaburzeń z Niedoboru Jodu (<i>Iodine Deficiency Disorders</i>)
IGF-1	- insulinopodobny czynnik wzrostowy typu 1 (<i>insulin-like growth factor</i>)
IL-1	- interleukina 1
INF	- interferon
Max	- maximum
Me	- mediana
MGB	- choroba Graves- Basedowa
Min	- minimum
MIT	- monoiodotyrozyna
MRI	- magnetyczny rezonans jądrowy (<i>magnetic resonance imaging</i>)
N	- liczba
NIS	- symporter sodowo- jodowy (<i>sodium iodide symporter</i>)
PET	- pozytronowa tomografia emisyjna (<i>positron emission tomography</i>)
rT3	- odwrotna trójiodotyronina (<i>reverse triiodothyronine</i>)
SD	- odchylenie standardowe (<i>standard deviation</i>)
SN	- wole guzkowe (<i>struma nodosa</i>)
SNT	- wole guzkowe toksyczne (<i>struma nodosa toxica</i>)
SPECT	- tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (<i>single photon emission tomography</i>)
TBA	- albuminy wiążące hormony tarczycy (<i>thyroxine-binding albumin</i>)
TBG	- globuliny wiążące hormony tarczycy (<i>thyroxine-binding globulin</i>)
TBPA	- prealbuminy wiążące hormony tarczycy (<i>thyroxine-binding prealbumin</i>)
Tg	- tyreoglobulina
TGF β	- czynnik transformujący wzrost – β (<i>transforming growth factor β</i>)

TNF	- czynnik martwicy guza (<i>tumor necrosis factor</i>)
TPO	- peroksydaza tarczycowa (<i>thyroperoxidase</i>)
TSH	- tyreotropina (<i>thyroid stimulating hormon</i>)
T3	- trójiodotyronina
T4	- tyroksyna
USG	- ultrasonografia
WHO	- Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WNT	- wrodzona niedoczynność tarczycy
X	- średnia

SPIS TABEL i RYCIN.

Tabela	str.
Tab.1.Klasyfikacja wola według WHO z 1960 r.	15
Tab.2.Uproszczona klasyfikacja wola według WHO z 1994 r.	16
Tab.3.Charakterystyka badanej grupy populacyjnej.	33
Tab.4.Wielkość tarczycy w badaniu palpacyjnym z uwzględnieniem płci oraz grup wiekowych.	38
Tab.5.Struktura tarczycy oraz inne objawy w badaniu fizykalnym.	39
Tab.6.Częstość wola na podstawie ultrasonografii w poszczególnych grupach wiekowych.	41
Tab.7.Częstość wola guzkowego w grupach wiekowych.	46
Tab.8.Częstość oraz etiologia nadczynności tarczycy w badanej grupie.	49
Tab.9.Etiologia i częstość występowania niedoczynności tarczycy w badanej grupie.	50
Tab.10.Joduria w badanej grupie mieszkańców regionu krakowskiego krakowskiego.	50
Tab.11.Joduria u kobiet w poszczególnych grupach wiekowych.	51
Tab.12.Joduria u mężczyzn w poszczególnych grupach wiekowych.	51
Tab.13.Wpływ zmian ogniskowych na objętość tarczycy.	53
Tab.14.Charakterystyka wyselekcjonowanej grupy pacjentów.	54
Tab.15.Charakterystyka opisowa objętości tarczycy w grupie 484 wyselekcjonowanych kobiet.	55
Tab.16.Charakterystyka opisowa objętości tarczycy w grupie 360 wyselekcjonowanych mężczyzn.	56
Tab.17.Korelacje między objętością tarczycy a wzrostem, masą ciała, BMI oraz powierzchnią ciała w grupie wiekowej 18-28 lat.	60
Tab.18. Współczynnik objętość tarczycy/powierzchnia ciała w grupie kobiet.	60
Tab.19.Współczynnik objętość tarczycy/powierzchnia ciała w grupie mężczyzn.	61

Rycina	str.
Ryc.1.Metabolizm jodu (w/g Greenspan F.S., Gardner D.G.: Basic & Clinical Endocrinology. Lange 2001).	6
Ryc.2.Synteza i jodowanie tyreoglobuliny (w/g Greenspan F.S., Gardner D.G.: Basic & Clinical Endocrinology. Lange 2001).	8
Ryc.3.Struktura hormonów tarczycy i związków pokrewnych (w/g Greenspan F.S., Gardner D.G.: Basic & Clinical Endocrinology. Lange 2001).	9
Ryc.4.Oś podwzgórze-przysadka-tarczyca (w/g Romer T. E.: Endokrynologia Kliniczna dla ginekologa, internisty i pediatry. PWN 1998).	10
Ryc.5.Lokalizacja anatomiczna tarczycy u człowieka (w/g Greenspan F.S., Gardner D.G.: Basic & Clinical Endocrinology. Lange 2001).	13
Ryc.6.Prawidłowy echogram tarczycy w badaniu ultrasonograficznym-przekrój poprzeczny (w/g Gietka-Czernel M., Jastrzębska H. Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy. Warszawa 2002).	20
Ryc.7.Zależność między wielkością pęcherzyków a echogenicznością gruczołu tarczowego (w/g Romer T. E.: Endokrynologia Kliniczna dla ginekologa, internisty i pediatry. PWN 1998).	21
Ryc.8.Wywiad kierunku zmian w zakresie gruczołu tarczowego.	34
Ryc.9.Wywiad w kierunku rozpoznanych uprzednio chorób tarczycy w badanej grupie.	35
Ryc.10.Wywiad w kierunku leczenia chorób tarczycy.	36
Ryc.11.Wywiad w kierunku schorzeń tarczycy w rodzinie.	37
Ryc.12.Częstość wola w badaniu ultrasonograficznym z uwzględnieniem płci.	40
Ryc.13.Porównanie częstości występowania wola w badaniu fizykalnym oraz ultrasonografii.	42
Ryc.14.Czułość i swoistość badania palpacyjnego tarczycy w stosunku do badania ultrasonograficznego.	43
Ryc.15.Liczba zmian ogniskowych w badaniu usg tarczycy u pacjentów z wolem guzkowym.	44
Ryc.16.Częstość wola guzkowego w badanej grupie pacjentów.	45
Ryc.17.Występowanie wola guzkowego z uwzględnieniem podziału na płeć.	45
Ryc.18.Porównanie TSH-emii w grupie kobiet i mężczyzn w badanej próbie populacyjnej 1321osób.	47
Ryc.19.TSH-emia w grupie pacjentów bez obecności wola oraz bez zaburzeń funkcji tarczycy z uwzględnieniem podziału na płeć.	48
Ryc.20.Porównanie średniej objętości tarczycy w grupie kobiet oraz w grupie mężczyzn (1321 osób).	52

Ryc.21.Porównanie średniej objętości tarczycy w grupie kobiet oraz w grupie mężczyzn (844 osoby).	54
Ryc.22.Korelacja między objętością tarczycy a wzrostem.	56
Ryc.23.Korelacja między objętością tarczycy a masą ciała.	57
Ryc.24.Korelacja między objętością tarczycy a BMI.	57
Ryc.25.Korelacja między objętością tarczycy a powierzchnią ciała.	58
Ryc.26.Korelacja między objętością tarczycy a jodurą.	59
Ryc.27.Korelacja między objętością tarczycy a poziomem przeciwciał antymikrosomalnych (ATMA).	59

ZAŁĄCZNIKI.

Załącznik 1. Górne granice referencyjne objętości tarczycy mierzonych ultrasonograficznie (w ml) w grupach wieku u dzieci szkolnych [21,110].

Wiek w latach	Chłopcy	Dziewczynki
6	5,4	4,9
7	5,7	6,3
8	6,1	6,7
9	6,8	8,0
10	7,8	9,3
11	9,0	9,8
12	10,4	11,7
13	12,0	13,8
14	13,9	14,9
15	16,0	15,6

Górne granice referencyjne objętości tarczycy mierzonych ultrasonograficznie (w ml) u dorosłych:

Kobiety - 18,0

Mężczyźni - 20,0

Załącznik 2. Zespół Zaburzeń z Niedoboru Jodu [13].

<i>Płód</i>	Poronienia Martwe urodzenia Wady wrodzone Zwiększona śmiertelność okołoporodowa Zwiększona śmiertelność noworodków Kretynizm neurologiczny: niedorozwój umysłowy, głuchota, spastyczne porażenie kończyn, zez. Obrzęk śluzowaty: niedorozwój umysłowy, karłowatość, niedoczynność tarczycy Zaburzenia psychomotoryczne
<i>Noworodek</i>	Niedoczynność tarczycy noworodków
<i>Dzieci i młodzież</i>	Opóźnienie rozwoju umysłowego i fizycznego
<i>Dorośli</i>	Wole i jego powikłania Nadczynność indukowana jodem
<i>Niezależnie od wieku</i>	Wole Niedoczynność tarczycy Upośledzenie funkcji umysłowych Wzrost wrażliwości na promieniowanie jonizujące.

Załącznik 3. Górne bezpieczne poziomy dziennej podaży jodu [149].

<i>Wiek w latach</i>	<i>Górny bezpieczny poziom spożycia jodu ($\mu\text{g}/\text{dobę}$)</i>
1-3	200
4-6	250
7-10	300
11-14	450
15-17	500

Załącznik 4. Kwestionariusz badania.

WPŁYW AWARII W CZERNOBYLU
NA ROZWÓJ CHOROÓB TARCZYCY W POLSCE ;
II FAZA BADAŃ-UPRZEDNIO BADANI DOROŚLI - ZADANIE II

I. DANE OGÓLNE

1. numer (nr taki jak w badaniach Czernobyl I)

- nr region
- gmina
- nr rodziny
- nr osoby w rodzinie
- rok badania

2. Imię :

3. Nazwisko:

4. Adres: ulica:

5. nr domu:

6. nr mieszkania

7. kod: -

8. miejscowość:

9. data ur. (dd.mm.rr):

10. płeć: 1.kobieta , 2.mężczyzna - 1-2

11. Czy przeprowadzono badanie?: - 1-2

1. nie - 1-3 ⇒ KONIEC
- 1. chory nie wyraził zgody na badanie
 - 2. chory zmarł
 - 3. chory zmienił miejsce zamieszkania
2. tak

II. WYWIAD:

12. Czy po 1989 roku ktoś zauważył u Pana/i zmiany w tarczycy?

1. nie zauważyłem/am - 1-3
2. nie zmieniła się
3. tak, zmieniła się
 - powiększyła się - 1-2, 1. nie, 2. tak --
 - zmniejszyła się - 1-2, 1. nie, 2. tak
 - stwardniała - 1-2, 1. nie, 2. tak
 - wystąpiła bolesność - 1-2, 1. nie, 2. tak
 - pojawiły się guzki - 1-2, 1. nie, 2. tak
 - zmiany zauważono w roku - 86-00

13. Czy rozpoznano u Pana/i po roku 1989 chorobę tarczycy

1. nie rozpoznano - 1- 11
2. tak, jednak nie pamiętam jaką
3. tak, rozpoznano niedoczynność tarczycy
4. tak, rozpoznano chorobę Gravesa-Basedowa
5. tak, rozpoznano wole mięszone
6. tak, rozpoznano pojedynczy guzek w eutyreozy
7. tak, rozpoznano pojedynczy guzek z nadczynnością
8. tak, rozpoznano wole wieloguzkowe w eutyreozy
9. tak, rozpoznano wole wieloguzkowe nadczynne
10. tak, rozpoznano ostre zapalenie tarczycy
11. tak, rozpoznano raka tarczycy

• w roku - 89-00

14. Czy był/a Pan/i leczony/a

1. nie - 1- 7
2. tak, ale nie pamiętam jak
3. tak, tylko lekami
 - 1. tyreostatykami - 1- 2
 - 2. hormonami tarczycy
4. tak, izotopem jodu
5. tak, operacyjnie
6. operacyjnie z następowym podaniem izotopu jodu
7. inaczej, jak? -

• w roku - 61-00

5 Czy ktoś w Pana/i rodzinie chorował/ choruje na choroby tarczycy?

1. nikt - 1-3
2. nie wiem
3. tak w I stopniu pokrewieństwa
 - 1. nie wiem na jaką chorobę - 1- 4
 - 2. nadczynność tarczycy
 - 3. niedoczynność tarczycy
 - 4. nowotwór tarczycy

16. Czy była Pani w ciąży w kwietniu lub maju 1986 roku?

1. nie dotyczy - 1-3
2. nie
3. tak

- ile dzieci się urodziło - 1-3
- tydzień rozwiązania. 1. , 2. , 3. - 12-42
- czy dziecko/ci jest/są zdrowe

1. tak 1. , 2. , 3. - 1-2

2. nie, znajduje się pod opieką lekarza z powodu:

1. chorób tarczycy 1. , 2. , 3. - 1-3

2. innych chorób, jakich?

-
- od roku 1. , 2. , 3. - 86-00

17. Czy w ciągu ostatniego roku co najmniej przez 3 miesiące stosuje leki lub witaminy zawierające jod?

1. nie - 1-2
2. tak

- jakie? (nazwa)
-

III.WYWIAD DOTYCZĄCY OBJAWÓW W CHWILI BADANIA
CZY ODCZUWA PAN/I NASTĘPUJĄCE DOLEGLIWOŚCI?

- 18.powiększenie tarczycy
1. nie -1-2
2. tak
- 19.bóle w okolicy tarczycy
1. nie -1-2
2. tak
- 20.uczucie ucisku na szyji
1. nie -1-2
2. tak
- 21.chrypka
1. nie -1-2
2. tak
- 22.trudności w połykaniu
1. nie -1-2
2. tak
- 23.wzmożony apetyt
1. nie -1-2
2. tak
- 24.zmniejszone łaknienie
1. nie -1-2
2. tak
- 25.chudnięcie
1. nie -1-2
2. tak
• ile kg
• w ciągu ilu miesięcy
- 26.przybór wagi
1. nie -1-2
2. tak
• ile kg
• w ciągu ilu miesięcy
- 27.biegunki
1. nie -1-2
2. tak
- 28.zaparcia
1. nie -1-2
2. tak
- 29.nadmierne pragnienie
1. nie -1-2
2. tak
- 30.nadmierne poty
1. nie -1-2
2. tak
- 31.termofobia
1. nie -1-2
2. tak
- 32.łatwe marznięcie
1. nie -1-2
2. tak
- 33.osłabienie siły mięśniowej
1. nie -1-2
2. tak
- 34.zaburzenia koncentracji
1. nie -1-2
2. tak
- 35.nadpobudliwość
1. nie -1-2
2. tak
- 36.obniżony nastrój
1. nie -1-2
2. tak

IV. BADANIE PRZEDMIOTOWE

37. wzrost cm
38. waga kg
39. BMI (38/37*37)
40. tarczyca powiększona
- nie -1-2
 - tak
41. konsystencja
- prawidłowa -1-3
 - mięka
 - twarda
42. bolesność uciskowa
- nie -1-2
 - tak
43. szmer naczyniowy
- nie -1-2
 - tak
44. ruchomość
- bez zmian -1-2
 - nieruchoma
45. stridor
- nie -1-2
 - tak
46. węzły chłonne
- bez zmian -1-2
 - powiększone
- ilość
47. objawy oczne
- nie występują -1-2
 - występują
48. ciśnienie tętnicze skurczowe
- wartość - 50-250
49. ciśnienie tętnicze rozkurczowe
- wartość - 0-150
50. tętno, na min - 50-200
- miarowe -1-3
 - migotanie przedsionków
 - inne zaburzenia rtm serca
jakie?

V. BADANIA DODATKOWE

51. hTSH [μ U/ml]-wynik
- ,
52. FT4 [pmol/L]- wynik
- ,
53. FT3 [pmol/L]
- nie wykonano - 1-2
 - wynik ,
54. Jod w moczu jednorazowym [μ g/ml]
- nie wykonano - 1-2
 - wynik ,
55. ATM [IU/ml]
- nie wykonano - 1-2
 - wynik
56. USG objętość płata prawego [ml]
- ,
57. USG objętość płata lewego [ml]
- ,
58. USG objętość całkowita [ml]
- ,
59. Echostruktura prawego płata tarczycy
- jednorodna - 1-2
 - pojedynczy lub wiele guzków
- liczba guzków litych
 - liczba guzków lito-
torbielowatych
 - liczba torbieli
60. Echostruktura lewego płata tarczycy
- jednorodna - 1-2
 - pojedynczy lub wiele guzków
- liczba guzków litych
 - liczba guzków lito-
torbielowatych
 - liczba torbieli

V. BADANIA DODATKOWE cd.

61. Echostruktura cieśni tarczycy

1. jednorodna - 1-2
2. pojedynczy lub wiele guzków liczba

1. guzków litych

2. guzków lito- torbielowatych

3. liczba torbieli

62. Czy zabezpieczono próbkę surowicy

1. nie -1-2

2. tak

- nr surowicy

ODDANO KOMPLETNY FORMULARZ

Data

Pieczęć i podpis

**SPRAWDZIŁEM POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM I NIE MAM
ZASTRZEŻEŃ**

Data

Pieczęć i podpis

VI. ROZPOZNANIE OSTATECZNE

63. Rozpoznanie ostateczne - 1-4

1. zmiany łagodne nie będące nowotworami

- 1-5

1. wole guzowate
2. choroba Gravesa - Basedowa
3. ostre zapalenie tarczycy
4. podostre zapalenie tarczycy
5. przewlekłe zapalenie tarczycy

2. łagodne nowotwory - 1-2

1. gruczolak pęcherzykowy
2. gruczolak onkocytarny

3. nowotwory złośliwe - 1-4

1. rak tarczycy - papillare
2. rak tarczycy - folliculare
3. rak tarczycy - medullare
4. rak tarczycy - anaplasticum

4. inna choroba tarczycy,
jaka?

-
- stan tyreometaboliczny

-1-3

1. nadczynność tarczycy
2. niedoczynność tarczycy
3. eutyreoza

