Стручни и научни радови

Значај генетичких и срединских фактора за настанак Грејвс-Базедовљеве болести у популацији Поморавског округа

Д. Живановић¹

Importance of Genetic and Environmental Factors in Development of Graves-Basedon Disease in Population of Pomoravski District

D. Zivanovic, M.D., *spej. med. genetics*

Сажељак. Грејвс-Базедовљева болест је најчешћи облик хипертиреозидизма, поремећаја којим се означавају клиничке последице дејства вишка тиреоидног хормона пореклом из тиреоидне жлезде. Грејвс-Базедовљева болест је једно од најчешћих аутоимуних и ендокринолошких обољења, од којеж примарно оболевају жене у 40. и 50. годинама живота. Генетички фактори имају важну улогу у патогенези аутоимуне тиреоидне болести и процењено је да се 80 одсто склоности за развој Грејвс-Базедовљеве болести приписује генима.

Циљ овог истраживања јесте да се процене значај генетичких и срединских фактора за настанак Грејвс-Базедовљеве болести у популацији Поморавског округа.

У студију је укључен узорак од 132 пацијента и контролна група од 130 особа. У циљу испитивања разлика у изложености популацијом факторима ризика између особа са и без Грејвс-Базедовљеве болести коришћен је χ^2 тест. За статистичку обраду добијених података коришћен је програм SPSS for Windows, Release 13.0.

Резултати студије показују да су особе са Грејвс-Базедовљевом болешћу, у односу на особе без овог обољења, статистички значајно старије особе (51 и више година старости), изложене стресу, са позитивном породичном анамнезом за Грејвс-Базедовљеву болест, и са већим бројем родни-

Summary. Graves-Basedon disease is an autoimmune process in which the thyroid gland is stimulated by autoantibodies, leading to hyperthyroidism. Graves-Basedon disease is the most common cause of hyperthyroid function, primarily affecting women in their 40's and 50's. Genetic factors play an important role in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease and it has been calculated that 80% of the susceptibility to develop Graves-Basedon disease is attributable to genes.

The goal of this research is, to estimate importance of genetic and environmental factors in etiology of Graves-Basedon disease in population of Pomoravski district.

A case-control study comprising 132 patients and 130 controls has been performed. Heterogeneity of associations between studies has been calculated with the χ^2 method. All analyses were performed with SPSS version for Windows, Release 13.0.

The results show that affected persons significantly older (50 and more years old), exposed stress, with genetic predisposition to Graves-Basedon disease, and with more relatives of first, second and third degree with the same disease, in comparison with control group.

¹ Мр сц. Душица Живановић, специјалиста медицинске генетике, Одељење гинекологије и акушерства, Здравствени центар Њуприја.

ка првог, другог и трећег сисејена сродства који су имали исто обољење.

У закључку се може констатирати да Грејвс-Базедовљева болест настаје као резултат интеракције генетичких, срединских и ендемичких фактора, који доводе до аутореактивације Т и Б ћелија на рецепторе тироидних.

Кључне речи: Грејвс-Базедовљева болест, генетички фактори, средински фактори, ендемички фактори.

Увод

Грејвс-Базедовљева болест је најчешћи облик хипертиреозидизма, поремећаја којим се означавају клиничке последице дејства вишка тироидних хормона пореклом из тироидног ткива. Она је заступљена у 60-90 одсто свих случајева хипертиреозидизма, а за њом следи нодозна токсична струма (15-39 одсто).¹

Грејвс-Базедовљева болест настаје као резултат интеракције генетичких фактора и фактора спољне средине који доводе до аутореактивације Т и Б ћелија на рецепторе тироидних.²

На значај генетичких фактора у настанку Грејвс-Базедовљеве болести указује фамилијарна агрегација оболелих.^{3,4} Особе са позитивном породичном анамнезом имају четири пута већи ризик да и самеболе.³ Такође, већи ризик постоји међу особама чији сродници првог степена имају ово обољење и/или неку другу аутоимуноу болест тироидне.⁵

Стрес се сматра важним у етиологији Грејвс-Базедовљеве болести, али су резултати испитивања и даље неподударни. Тако је стопа инциденције била повећана у Данској током Другог светског рата,⁶ али не и у Северној Ирској у току грађанског рата 1980-1990. године.⁷

Физичка повреда тироидне такође, може бити узрок њеног аутоимуног обољења. Указано је да зрачење тироидне младих људи доводи до чешћег јављања позитивних тестова на тироидна антитела.⁸

Постоји корелација између повећаног уношења јода и инциденције аутоимуног тироидног обољења.⁹

In conclusion, susceptibility to Graves-Basedon disease is determined by a mixture of genetic, environmental and endogenous factors, which are responsible for the emergence of autoreactivity of T and B cells to the thyrotropin receptor.

Key words: Graves-Basedon disease, genetic factors, environmental factors, endogenous factors.

Терапија литијумом обично се повезује са хипотиреоидизмом и гушавошћу, али и са Грејвс-Базедовљевом болешћу.¹⁰

Циљ истраживања

На основу претходно изнетих података поставили смо следећи циљ истраживања, а то је: да се процени значај генетичких и срединских фактора за настанак Грејвс-Базедовљеве болести у популацији Поморавског округа.

Материјал и метод

У студију пресека (преваленције), која се бавила проценом изложености потенцијалним факторима за настанак Грејвс-Базедовљеве болести, укључено је 350 особа које су се обратиле за помоћ специјалисти нуклеарне медицине у Служби за нуклеарну медицину ЗЦ Ђуприја у посматраном петомесечном периоду (од 1. децембра 2001. до 30. априла 2002. године). На основу података које смо добили од ових пацијената упитником, испитанике смо поделили на оне код којих је основна дијагноза Грејвс-Базедовљева болест (132 пацијента) и на оне особе које су дошле на преглед и за које је утврђено да немају ендокринолошко обољење (130 пацијента). Из даљег истраживања искључили смо 88 особа које су имале неко друго ендокрино обољење.

У циљу процене изложености потенцијалним факторима ризика за настајање Грејвс-Базедовљеве болести користили смо упитник који је садржао питања која су се одно-

сила на демографске карактеристике оболелих и то: пол, узраст, место становања, степен стручне спреме, занимање, као и пушење, стрес, изложеност хемијским и физичким агенсима и присуство позитивне породичне анамнезе за Грејвс-Базедовљево болест.

У циљу испитивања разлика у изложености потенцијалним факторима ризика између особа са и без Грејвс-Базедовљеве болести користили смо χ^2 тест. За статистичку обраду добијених података коришћен је програм SPSS for Nindons, Release 13.0.

Резултати

На *табели 1* приказана је дистрибуција особа са и без Грејвс-Базедовљеве болести у односу на пол (даље у тексту особе са и без Грејвсове болести). Између испитиваних група не постоји статистички значајна разлика. У обе испитане групе жене су чешће оболевале у односу на мушкарце.

Табела 1. Дистрибуција особа са и без Грејвсове болести по полу

Пол	Особе са Грејвсовом болешћу		Особе без Грејвсове болести	
	Број	%	Број	%
Женски	114	86,4	105	80,8
Мушки.	18	13,6	25	19,2
Свега	132	100,0	130	100,0

$\chi^2=1,494$; $p=0,222$

На *табели 2* је приказана дистрибуција особа са и без Грејвсове болести у односу на узраст. Особе са Грејвсовом болешћу биле су статистички значајно старије у поређењу са особама без Грејвсове болести. Приближно 1/2 особа са Грејвсовом болешћу (49,2 одсто) имало је више од 51 годину живота, у поређењу са 33 одсто у контролној групи.

Према месту становања (*табела 3*) није забележена статистички значајна разлика између особа са и без Грејвсове болести.

Табела 2. Дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према узрасту

Узрасто доба	Особе са Грејвсовом болешћу		Особе без Грејвсове болести	
	Број	%	Број	%
≤30.	14	10,6	19	14,6
31-40	18	13,6	32	24,6
41-50	35	26,5	36	27,7
51-60	32	24,2	28	21,5
>60	33	25,0	15	11,5
Свега	132	100,0	130	100,0

$\chi^2=11,694$; $p=0,020$

Табела 3. Дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према месту становања

Место становања	Особе са Грејвсовом болешћу		Особе без Грејвсове болести	
	Број	%	Број	%
Урбано	76	57,6	68	52,3
Рурално	56	42,4	62	47,7
Свега	132	100,0	130	100,0

$\chi^2=0,734$; $p=0,391$

Табела 4. Дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према степену стручне спреме

Степен стручне спреме	Особе са Грејвсовом болешћу		Особе без Грејвсове болести	
	Број	%	Број	%
Без школе	2	1,5	0	0,0
Непотпуна ОШ	12	9,1	5	3,8
ОШ	34	25,8	45	34,6
Сред. школа	34	25,8	31	23,8
КВ и ВКВ	31	23,5	26	20,0
Виша и висока школа	19	14,4	23	17,7
Свега	132	100,0	130	100,0

$\chi^2=7,357$; $p=0,195$

Табела 5. Дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према занимању

Занимање	Особе са Грејвсовом болешћу		Особе без Грејвсове болести	
	Број	%	Број	%
Пољопривредници	12	9,1	19	14,6
Рудари и индустријски радници	31	23,5	21	16,2
Трговци и радници у услужним делатностима	23	17,4	22	16,9
Стручњаци, уметници и административни радници	19	14,4	14	10,8
Ученици - студенти	9	6,8	2	1,5
Домаћице	31	23,5	37	28,5
Незапослени	7	5,3	15	11,5
Свега	132	100,0	130	100,0

 $\chi^2=12,162$; $p=0,058$

На *табели 4* приказана је дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према степеноу стручне спреме. Између испитиваних група не постоји статистички значајна разлика у односу на степен стручне спреме, мада је већи проценат особа са Грејвсовом болешћу био без школе и са непотпуним основним образовањем (10,6 одсто), са средњом школом (25,8 одсто) и КВ и ВКВ радника (23,5 одсто) у поређењу са особама без Грејвсове болести.

На *табели 5* приказана је дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према занимању. Није добијена статистичка значајна разлика између особа са Грејвсовом болешћу и особа без Грејвсове болести у односу на занимање.

На *табели 6* приказана је дистрибуција особа са и без Грејвсове болести у односу на

Табела 6. Дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према навици пушења

Навика пушења	Особе са Грејвсовом болешћу		Особе без Грејвсове болести	
	Број	%	Број	%
Да	50	37,9	37	28,5
Не.	82	62,1	93	71,5
Свега	132	100,0	130	100,0

 $\chi^2=2,619$; $p=0,106$
Табела 7. Дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према изложености стресу у свакодневном животу

Стрес	Особе са Грејвсовом болешћу		Особе без Грејвсове болести	
	Број	%	Број	%
Да	109	82,6	92	70,8
Не.	23	17,4	38	29,2
Свега	132	100,0	130	100,0

 $\chi^2=5,111$; $p=0,024$

пушачке навике. Између испитиваних група не постоји статистички значајна разлика у односу на пушачке навике.

На *табели 7* приказана је дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према изложености стресу у свакодневном животу (на послу, недостатак материјалних средстава и/или дуготрајне и тешке болести блиских сродника). Особе са Грејвсовом болешћу су статистички значајно чешће биле изложене стресу (82,6 одсто) у односу на особе без Грејвсове болести (70,8 одсто).

На *табели 8* приказана је дистрибуција особа са и без Грејвсове болести у односу на изложеност хемијским и физичким ноксама на радном месту и/или у свакодневном животу. Између особа са и без Грејвсове болести није добијена статистички значајна раз-

Табела 8. Дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према изложености хемијским и физичким агенсима на послу и/или свакодневном животу

Изложеност штетним агенсима		Особе са Грејвсовом болешћу		Особе без Грејвсове болести	
		Број	%	Број	%
Да	хемијски агенси	34	25,8	41	31,5
	физички агенси	23	17,4	11	8,5
Не.		75	56,8	78	60,0
Свега		132	100,0	130	100,0

 $\chi^2=4,932$; $p=0,085$
Табела 9. Дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према породичној анамнези за дато обољење

Позитивна породична анамнеза	Особе са Грејвсовом болешћу		Особе без Грејвсове болести	
	Број	%	Број	%
Да	108	81,8	31	23,8
Не.	24	18,2	99	76,2
Свега	132	100,0	130	100,0

 $\chi^2=88,376$; $p=0,000$

лика у односу на изложеност физичким и хемијским ноксама, мада је већи проценат особа без Грејвсове болести био изложен хемијским ноксама, као што су отровни гасови (метан, угљен-моноксид, плин, лепак) и пестициди, а особе са Грејвсовом болешћу физичким ноксама, као што су зрачење, висока и ниска температура и вибрације.

На *табели 9* приказана је дистрибуција особа са и без Грејвсове болести у односу на позитивну породичну анамнезу за дато обољење. Статистички значајно већи проценат особа са обољењем (81,8 одсто) има сроднике оболеле од Грејвсове болести него особе без обољења (23,8 одсто).

На *табели 10* приказана је дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према броју сродника са позитивном породичном анамнезом за дато обољење. Особе са Грејвсовом болешћу су статистички значајно чешће имале једног (47,7 одсто) или два или више (34,1 одсто) сродника са истим обољењем у

Табела 10. Дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према броју сродника са позитивном породичном анамнезом за дато обољење

Број сродника са Грејв. болешћу	Особе са Грејвсовом болешћу		Особе без Грејвсове болести	
	Број	%	Број	%
0	24	18,2	99	76,2
1	63	47,7	23	17,7
2	29	22,0	6	4,6
3	11	8,3	2	1,5
4	5	3,8	0	0,0
Свега	132	100,0	130	100,0

 $\chi^2=90,671$; $p=0,000$

поређењу са особама без Грејвсове болести (17,7 одсто, односно 6,1 одсто).

На *табели 11* приказана је дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према броју сродника са Грејвсовом болешћу одређеног степена сродства. Особе са Грејвсовом болешћу су имале статистички значајно већи број сродника са Грејвсовом болешћу међу сродницима првог, другог и трећег степена сродства, у поређењу са особама без Грејвсове болести.

На *табели 12* приказана је дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према члановима продице са Грејвсовом болешћу. Особе са Грејвсовом болешћу су статистички значајно чешће имали мајку, оца, брата или сестру, бабу или деду, као и све друге

Табела 11. Дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према броју сродника са Грејвсовом болешћу одређеног степена сродства

Број сродника са Грејвсовом болешћу	Особе са Грејвсовом болешћу		Особе без Грејвсове болести	
	Број	%	Број	%
0	24	10,4	99	67,8
Међу првостепеним сродницима	82	35,7	20	13,7
Међу другостепеним сродницима	97	42,2	18	12,3
Међу трећестепеним сродницима	27	11,7	9	6,2
Свега	230*	100,0	146*	100,0

*неке особе имају више сродника који припадају сродницима различитог степена сродства (Диклић ет ал., 20016)
 $\chi^2=134,641$; $p=0,000$

Табела 12. Дистрибуција особа са и без Грејвсове болести према члановима породице са Грејвсовом болешћу

Сродници са Грејвсовом болешћу	Особе са Грејвсовом болешћу				Особе без Грејвсове болести				Статистичка значајност	
	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	χ^2 тест	p вредност
	Број	%	Број	%	Број	%	Број	%		
Мајка	47	35,6	85	64,4	9	6,9	121	93,1	32,064	0,000
Отац	11	8,3	121	91,7	2	1,5	128	98,5	6,413	0,011
Брат/сестра	18	13,6	114	86,4	7	5,4	123	94,6	5,167	0,023
Баба/деда	43	32,6	89	67,4	8	6,2	122	93,8	29,167	0,000
Сви други сродници	87	65,9	45	34,1	21	16,2	109	83,8	66,664	0,000

сроднике са Грејвсовом болешћу у односу на особе без Грејвсове болести.

Дискусија

Резултати у овој студији показали су да су оболели од Грејвс-Базедовљеве болести знатно чешће жене. Добијени резултати су у сагласности са многобројним студијама у којима је показано да се Грејвс-Базедовљева болест значајно чешће јавља код жена.^{9,18,11,12} Такође, инциденција овог обољења је осам до десет пута већа код жена него код мушкараца.^{13,14} Механизам утицаја пола на настајање болести још увек није разјашњен.¹³ Неке студије указују да се сва аутоимуна обољења десет до двадесет пута чешће јављају код жена него код мушкараца.⁷

У овом раду особе са Грејвс-Базедовљевом болешћу су значајно чешће биле особе

са 41 и више година у поређењу са особама без обољења. У многим до сада изведеним студијама уочено је да се Грејвс-Базедовљева болест обично јавља код жена узраста 30-60 година.¹¹ Појава болести код деце пре десете године живота је ретка, али расте са сваком декадом живота све до шездесете године.^{13,15}

Резултати овог рада су у сагласности са најновијим студијама у којима је показано да не постоји значајна разлика у појави обољења између урбане и руралне средине^{4, 16}.

У овој студији резултати показују да су се особе са Грејвс-Базедовљевом болешћу чешће бавиле следећим занимањима: рудари, индустријски радници и домаћице, што је у сагласности са резултатима студије спроведене у Јапану¹⁷ где је показано да се ово обољење чешће јавља код јапанских домаћица, старости 56 година

Резултати ове студије показују да није добијена значајна разлика између испитиваних особа са и без Грејвс-Базедовљеве болести у односу на пушачке навике. Неки аутори,^{12,18} мада не сви,⁴ указују на значај пушења у настанку Грејвс-Базедовљеве болести, а посебно Грејвсове офталмопатије.

Резултате добијене у овом истраживању можемо објаснити чињеницом да су сви оболели укључени у студију могли да престану са пушењем у тренутку анкетирања због насталог обољења, а ми смо податке узимали само за садашње пушаче.

Резултати у овој студији се разликују од резултата других истраживача када је у питању изложеност хемијским и физичким ноксама. Наиме, у овом раду није добијена значајна разлика између испитиваних особа са и без Грејвс-Базедовљеве болести у погледу изложености хемијским и физичким агенсима средине.

Физичка повреда тиреоидеје, такође, може бити узрок њеног аутоимуног обољења. Указано је пре скоро тридесет година да зрачење тиреоидеје младих људи доводи до чешћег јављања позитивних тестова на тиреоидна антитела. Много већи ризик од настајања како Грејвс-Базедовљеве болести, тако и Хашимотовог тиреоидитиса и офталмопатије, имају мала деца и адолесценти после зрачне терапије врата у циљу лечења Хоџкинсонове болести.⁸

У овој студији оболели од Грејвс-Базедовљеве болести су били значајно више изложени стресу у свакодневном животу (на послу, недостатак материјалних средстава и/или дуготрајне и тешке болести блиских сродника), у односу на особе без обољења.

Стрес се сматра важним у етиологији Грејвс-Базедовљеве болести, али су резултати испитивања и даље неподударни. Тако је стопа инциденције била повећана у Данској током Другог светског рата,⁶ али не и у Северној Ирској у току грађанског рата 1980-1990. године.⁷ Стресни догађаји, као што су тежак губитак, развод и губитак посла, некада предходе појави болести.¹⁹

Резултати ове студије показују да су особе са Грејвс-Базедовљевом болешћу значајно чешће имале једног или више сродника са истим обољењем у поређењу са особама без Грејвс-Базедовљеве болести, као и да су чешће то биле особе првог и другог степена сродства.

Тakoђе, особе са Грејвс-Базедовљевом болешћу су чак у 41,6 одсто случајева имале мајку, оца, брата, сестру, бабу или деду са Грејвс-Базедовљевом болешћу у односу на особе без Грејвс-Базедовљеве болести.

Грејвс-Базедовљева болест настаје као резултат интеракције генетичких и фактора спољне средине који доводе до аутореактивације Т и Б ћелија на рецепторе тироцита.^{2,3}

На значај генетичких фактора у настанку Грејвс-Базедовљеве болести указује фамилијарна агрегација оболелих.^{3,4} Особе са позитивном породичном анамнезом имају четири пута већи ризик да и саме оболе.³ Такође, већи ризик постоји међу особама чији сродници првог степена имају ово обољење и/или неку другу аутоимуноу болест тиреоидеје.⁴ У студији Манџи и сар.¹² показано је да је чешће јављање болести код сродника ако је мајка оболела, у односу на оболелог оца.

Уочено је да постоји веза између ове болести и одређених хуманих леукоцитних антигена (HLA). Тако, на пример, код белаца HLA-DR3 и HLA-DQA1*0501 антигени позитивно корелирају са Грејвс-Базедовљевом болешћу, а HLA-DRB1*0701 негативно. Интересантно је да у грчкој популацији само истовремено присуство два антигена, HLA DQA1*0501 и DRB1*0301, значајно повећава ризик оболевања. Код јувенилне форме болести чешће се јавља DRB1*0301 ген.²⁰

Међутим, у овој студији нису узети у обзир сви потенцијални фактори ризика за настанак Грејвс-Базедовљеве болести, као што је терапија литијумом која се обично повезује са хипертиреозидизмом и гушавошћу, али и са Грејвс-Базедовљевом болешћу. Претпоставља се да болест може бити узрокована имунолошким ефектима ових лекова.¹⁰

Нема доказа да инфекција повећава склоност ка Грејвс-Базедовљевој болести или да директно делује на настајање болести. Међутим, инфекција бактеријом *Yersinia enterocolitica* много је чешће запажена код особа са овим обољењем. Инфекције уринарног система и прехладе у години која је претходила појави болести много су чешће него што би се очекивало.³

Брачни и социјални статус, односи у породици, репродуктивне карактеристике, као и карактер саме личности³, претходне бенигне болести тиреоидеје, употреба алкохола,¹⁸ величина гушавости, употреба антитиреоидних лекова,¹⁵ такође, се наводе као фактори ризика за настајање Грејвс-Базедовљеве болести. У студији Kumronicz-Kopiec и сар.¹⁶ указано је на сезонско варирање инциденције Грејвс-Базедовљеве болести и то тако што је значајан пораст новооболелих у јесењим месецима.

Закључак

Подаци студије пресека за Грејвс-Базедовљевоу болест показују да су особе са Грејвс-Базедовљевоом болешћу, у односу на особе без овог обољења, статистички значајно чешће биле: старије особе (51 и више година старости), изложене стресу, са позитивном породичном анамнезом за Грејвс-Базедовљевоу болест, и са већим бројем сродника првог, другог и трећег степена сродства који су имали Грејвс-Базедовљевоу болест.

Литература

1. Kermani, A., Orlander, P.R.. Toxic nodular goiter. In: Endocrinology, Gambert, S.R., Talavera, F., Nehmeir, K. et al.(eds), e-Medicine, Int, 2001.
2. Brix, T.H., Kyvik, K.O., Christensen, K. et al. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:930-934.
3. Ninsa, B., Adami, H.O., Bergstrom, R. et al. Stressful life events and Graves' disease. Lancet 1991;338(8781):1475-9.
4. Јанковић, С.М., Радосављевић, В.Р., Маринковић, Ј.М. Risk factors for Graves disease. Eur J Epidemiol 1997;13(1):15-8.
5. Volpre, R. Immunology of human thyroid disease. In: Autoimmunity in endocrine disease, Volpe, R.(ed.), Boca Raton, CRC Press 1990:73-98.
6. Iversen, K. Temporary rise in the frequency of thyrotoxicosis in Denmark 1941-1945. Copenhagen, Rosenkilde and Bagger, 1948.
7. DeGroot, L.J. Graves disease and the manifestations of thyrotoxicosis. In: Thyroid disease manager. Chicago, Endocrine education, 2003.
8. Vermiglio, F., Castagna, M.G., Volnova, E. et al. Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia. Thyroid 1999;9:781-786.
9. Neetman, A.P. Graves disease. N Engl J Med 2000;343:1236-1248.
10. Barclay, M.L., Bronnile, B.E.N., Turner, J.G. et al. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. Clin Endocrinol 1994;40:759-764.
11. Marganti, S., Ceda, G.P., Saccani, M. et al. Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. J Endocrinol Invest 2005;28(Suppl 11 Proceedings):101-4.
12. Manji, N., Carr-Smith, J.D., Boelaert, K. et al. Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. J Clin Endocrinol Metab 2006 Sep 12.
13. Vanderpump, M.P., Tunbridge, N.M., French, J.M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Nthickham Survey. Clin Endocrinol 1995;43:55-68.
14. Vanderpump, M.P.J., Tunbridge, N.M.G. The epidemiology of autoimmune thyroid disease. In: Autoimmune endocrinopathies. Vol.15 of Contemporary endocrinology, Volpo, R., Totona, N.J.(eds), Humana Press 1999:141-62.
15. Jaruratanasirikul, S., Leethanaporn, K., Sriplung, H. Thyrotoxicosis in children: treatment and outcome. J Med Assoc Thai 2006;89(7):967-73.
16. Kumronicz-Kopiec, M., Dziatkoniak, H., Starzyk, J. et al. Incidence of Graves disease in children in some regions of south-eastern Poland. Przegl Lek 2004;61(8):872-5.
17. Nakamura, S., Kajita, Y., Ochi, Y. Familial dysalbuminemic hypertriiodothyroninemia in a Japanese kindred. Intern Med 2000;39(1):50-4.
18. Holm, I.A., Manson, J.E., Michels, K.B. et al. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. Arch Intern Med 2005;165(14):1606-11.
19. Chiovato, L., Pinchera, A. Stressful life events and Graves' disease. Eur J Endocrinol 1996;34:680-682.
20. Phillpou, G., Krimitzas, A., Kaltsas, G. et al. HLA-DQA1*0501 and DRB1*0301 antigens do not independently convey susceptibility to Graves disease. J Endocrinol Invest 2001;24:88-91.