

## Περιβάλλον και θυρεοειδική αυτοανοσία

**Νικόλαος Ποντικίδης και Γεράσιμος Κρασσάς**  
Κλινική Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη Διαβήτη και  
Μεταβολισμού,  
Νοσοκομείο "ΠΑΝΑΓΙΑ"

### Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Δρ. Γεράσιμος Ε. Κρασσάς  
Επίκουρος Καθηγητής Παν/μίου  
Διευθυντής Ενδοκρινολογικής  
Κλινικής  
Νοσοκομείο "Παναγία".  
Ν. Πλαστήρα 22, Ν. Κρήνη,  
55132 Θεσσαλονίκη  
τηλ.: 2310-479633  
φαξ: 2310-282476  
e-mail: krassas@the.forthnet.gr

### Εισαγωγή

Σύμφωνα με τα δεδομένα πρόσφατης επιδημιολογικής μελέτης, περίπου 1 στα 30 άτομα στις ΗΠΑ προσβάλλεται από ένα ή περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα.<sup>1</sup> Στα συχνότερα από αυτά συγκαταλέγονται η νόσος Graves' (NG), ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1), η κακοήθης αναιμία, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η χρόνια θυρεοειδίτιδα Hashimoto (ΧΘ) και η λεύκη. Τα παραπάνω νοσήματα ευθύνονται για πλέον του 90% των αυτοάνοσων νοσημάτων στα προσβεβλημένα άτομα. Η NG, η ΧΘ και η θυρεοειδική δυσλειτουργία της λοχειάς (ΘΔΛ) είναι τα τρία κύρια αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς (ΑΘΝ) που προκαλούν θυρεοειδική δυσλειτουργία.<sup>2</sup> Όπως συμβαίνει και με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, π.χ. ΣΔ1, που έχει μελετηθεί εκτενώς, ανήκουν σε εκείνη την κατηγορία των νοσημάτων που από πλευράς αιτιοπαθογένειας χαρακτηρίζονται ως πολυπαραγοντικά. Παρότι έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας των νοσημάτων αυτών, υπάρχουν ακόμη πολλά ερωτηματικά αναπάντητα. Ωστόσο αυτό που φαίνεται ότι ευθύνεται για την εκδήλωσή τους είναι ο συνδυασμός πολυ-γενετικής προδιάθεσης ορισμένων ατόμων με περιβαλλοντικούς και ορμονικούς παράγοντες που οδηγεί σε αστοχία της ανοσολογικής ανοχής του ατόμου σε διάφορα επίπεδα.<sup>3,4</sup> Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, το γενετικό υπόστρωμα παίζει τον κύριο ρόλο στην παθογένεια των ΑΘΝ τόσο της NG όσο και της ΧΘ.<sup>5,6</sup> Δύο ισχυρά επιδημιολογικά επιχειρήματα συνηγορούν υπέρ της απόψεως αυτής. Πρώτον η επίπτωση των ΑΘΝ σε μονογονεείς διδύμους δεν είναι 100%, και δεύτερον, ότι μετανάστες που προέρχονται από χώρες με χαμηλή συχνότητα αυτοάνοσων νοσημάτων "προσαρμόζονται" από πλευράς συχνότητας εμφάνισης των νοσημάτων αυτών (π.χ. ΣΔ1) με τη συχνότητα εκδήλωσης του συγκεκριμένου νοσήματος στη χώρα υποδοχής.<sup>7</sup> Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται προσπάθεια να παρουσιαστούν συνοπτικά οι μη γενετικοί (περιβαλλοντικοί και ορμονικοί) παράγοντες κινδύνου εμφάνισης των ΑΘΝ. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την θυρεοειδική αυτοανοσία είναι το ιώδιο, διάφορα φάρμακα (π.χ. αμιδοαρόνη, ιντερφερόνη-α) και ορισμένες λοιμώξεις (μικροβιακές ή εξ ετών). Ωστόσο παθογενετικό ρόλο φαίνεται πως διαδραματίζουν και άλλοι παράγοντες, όπως είναι το έντονο ψυχοκοινωνικό stress, οι στερινοειδικές ορμόνες του φύλου, το κάπνισμα, η ανεπάρκεια σεληνίου ή ακτινοβολία και διάφοροι αλλεργικοί παράγοντες. Τέλος, κάποιο πα-

θογενετικό ρόλο φαίνεται πως έχουν και διάφοροι άλλοι παράγοντες, όπως το βάρος γέννησης και ο εμβρυϊκός μικροχιμερισμός (Πίνακας 1).

### I. Υπερβολική λήψη ιωδίου

Ο ρόλος του ιωδίου στην εμφάνιση ΑΘΝ είναι ευρέως γνωστός και τεκμηριωμένος τόσο από επιδημιολογικές όσο και από πειραματικές μελέτες. Γενικά σε περιοχές με ένδεια ιωδίου, η υπερβολική λήψη ιωδίου προκαλεί συχνότερα υπερθυρεοειδισμό,<sup>8</sup> ενώ σε μη-ιωδιοπενικές περιοχές συχνότερα υποθυρεοειδισμό.<sup>9</sup> Διαφοροποίηση παρατηρείται επιπλέον και στη συχνότητα εμφάνισης ΑΘΝ ανάλογα με την επάρκεια η μη του ιωδίου. Πιο συγκεκριμένα η NG εμφανίζεται συχνότερα σε περιοχές με επάρκεια ιωδίου,<sup>10</sup> ενώ αντίθετα, σε ιωδιοπενικές περιοχές παρατηρείται πιο αυξημένη συχνότητα ανίχνευσης αντι-TPO αντισωμάτων και κατ'επέκταση ΧΘ και υποθυρεοειδισμού.<sup>11</sup> Έχει παρατηρηθεί ακόμη ότι η συχνότητα εμφάνισης διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας είναι υψηλότερη σε άτομα με υποκείμενη ΑΘΝ όταν αυτά εκτίθενται σε υπερβολική λήψη ιωδίου.<sup>12</sup> Στις περιπτώσεις αυτές είτε δεν λειτουργεί το φαινόμενο Wolff - Chaikoff (διακοπή της εισόδου και οργανοποίησης του ιωδίου στα θυρεοειδικά κύτταρα όταν αυξάνεται η εξωκυττάρια συγκέντρωσή του) οπότε προκαλείται υπερθυρεοειδισμός (φαινόμενο Jod-Basedow), είτε δεν λειτουργεί η διαφυγή από το φαινόμενο Wolff-Chaikoff οπότε προκαλείται ενδοθυρεοειδική ένδεια ιωδίου και υποθυρεοειδισμός.<sup>13,14</sup> Φαίνεται επομένως από τα παραπάνω ότι η υπερβολική λήψη ιωδίου είναι πράγματι παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ΑΘΝ. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για τον τρόπο με τον οποίο το ιώδιο μπορεί να προάγει τις νόσους αυτές. Η σύνδεση του ιωδίου με τη θυρεοσφαιρίνη αυξάνει την αντιγονικότητά της, αυξάνοντας παράλληλα την συγγενειά της με τον υποδοχέα των Τ-λεμφοκυττάρων και ενισχύοντας την παρουσίασή της από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα στα Τ-λεμφοκύτταρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων έναντι της θυρεοσφαιρίνης. Η οξειδωτική επίδραση του ιωδίου από τη θυρεοειδική υπεροξειδάση (ΤΡΟ) οδηγεί στην παραγωγή μεσολαβητών, οι οποίοι έχουν απευθείας καταστρεπτική δράση στα θυρεοειδικά κύτταρα, λόγω οξειδωτικής των μεμβρανικών λιπιδίων και πρωτεϊνών τους. Τέλος το ιώδιο φαίνεται να έχει θετική επίδραση στην ωρίμανση των δένδριτικών κυττάρων, στην αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων Τ-λεμφοκυττάρων και στην ενίσχυση της παραγωγής ανοσοσφαιρινών.<sup>15</sup>

### II. Φάρμακα

Υπάρχουν διάφορα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν ΑΘΝ σε προδιαθετιμένα άτομα. Τα

πλέον γνωστά είναι η αμιοδαρόνη και η ιντερφερόνη-α (IFN-α). Ωστόσο και ορισμένα από τα νεότερα φάρμακα μπορεί να ευνοήσουν την εκδήλωση ΑΘΝ, όπως π.χ. η IL-2 (interleukin-2) που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV, του μελανώματος και του μεταστατικού καρκίνου του νεφρού και προκαλεί ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και ΧΘ,<sup>16,17</sup> η HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) που χορηγείται για την θεραπεία λοιμώξεων από ρετροϊούς και προκαλεί NG και τα αντι-CD52 μονοκλωνικά αντισώματα που προκαλούν NG στο 1/3 των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας.<sup>18</sup>

### Αμιοδαρόνη

Η αμιοδαρόνη είναι ένα παράγωγο του βενζοφουρανίου και χρησιμοποιείται ευρέως στην θεραπεία καρδιακών αρρυθμιών. Η ιδιαιτερότητα του φαρμάκου έγκειται στο γεγονός ότι το 1/3 περίπου του βάρους του αποτελείται από ιώδιο και δεύτερον, ότι αποθηκεύεται στον λιπώδη ιστό από όπου αποδεσμεύει ιώδιο για μακρό χρονικό διάστημα, μιας και η ημιπερίοδος αποδόμησής της στο σώμα ανέρχεται σε 2 με 3 μήνες. Αυτό σημαίνει ότι ένα άτομο που λαμβάνει τη συνήθη δόσολογία των 200-400 mg/ημερησίως θα απελευθερώσει στην κυκλοφορία 6.000-12.000 μg ιωδίου, ποσότητα τεράστια συγκρινόμενη με τις φυσιολογικές ημερήσιες ανάγκες που ανέρχονται σε 150-200 μg ιωδίου. Η θυρεοειδική δυσλειτουργία είναι συχνή παρενέργεια της αμιοδαρόνης και υπολογίζεται ότι συμβαίνει στο 15% περίπου των ασθενών.<sup>19</sup> Οφείλεται εν μέρει σε απευθείας δράση του ιωδίου στα θυρεοειδικά κύτταρα όπου αναστέλλει ή διεγείρει τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών και εν μέρει, σε απευθείας κυτταροτοξική δράση της αμιοδαρόνης στα θυλακίωδη κύτταρα προκαλώντας κατ' αυτόν τον τρόπο καταστροφή των κυττάρων και απελευθέρωση προσχηματισμένων ορμονών. Έτσι το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει είτε υποθυρεοειδισμό που αντιμετωπίζεται εύκολα με χορήγηση θυροξίνης, είτε υπερθυρεοειδισμό, ο οποίος λόγω και της συνοδού καρδιακής νόσου, αντιμετωπίζεται δυσκολότερα. Ο μηχανισμός που ενέχεται είναι παρόμοιος με τον προαναφερθέντα στην περίπτωση υπερβολικής λήψης ιωδίου. Ωστόσο ούτε ο υπερ- ούτε ο υποθυρεοειδισμός προκαλούνται μέσω διαταραχής της αυτονοσίας αν και αμφότερα είναι συχνότερα στις γυναίκες με θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα.<sup>20</sup> Επίσης δεν είναι ξεκαθαρισμένο εάν η αμιοδαρόνη προάγει τη θυρεοειδική αυτοανοσία καθότι τα δεδομένα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας είναι μέχρι στιγμής αντικρουόμενα.<sup>19,21,22</sup>

### Ιντερφερόνη-α (IFN-α)

Η IFN-α είναι ουσία που χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία της ηπατίτιδας C και συσχετίζεται με

την εμφάνιση ΑΘΝ, ιδιαίτερα στις γυναίκες και επί παρουσίας αυξημένων αντι-ΤΡΟ αντισωμάτων.<sup>23</sup> Οι διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας μπορούν να εκδηλωθούν οποιαδήποτε στιγμή από την έναρξη της αγωγής<sup>24</sup> με τον υποθυρεοειδισμό (αυτοάνοσης αιτιολογίας ή καταστροφικού τύπου) να εμφανίζεται με ελαφρώς μεγαλύτερη συχνότητα από τον υπερθυρεοειδισμό,<sup>25,26</sup> ο οποίος οφείλεται είτε σε NG είτε σε σιωπηρή (silent) θυρεοειδίτιδα. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου διεγείρεται η ανάπτυξη ΑΘΝ με την IFN-α δεν είναι γνωστός. Ωστόσο φαίνεται ότι προάγει την ανάπτυξη των βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων και επαυξάνει την κυτταρική αυτοανοσία.<sup>27,28</sup>

### III. Λοιμώξεις

Τελευταία γίνεται αρκετός λόγος για τον ρόλο των λοιμώξεων (ιογενών και μικροβιακών) στην παθογένεια ορισμένων αυτοάνοσων νοσημάτων ενδοκρινικών και μη. Είναι γνωστός ο ρόλος της πρόσφατης λοίμωξης από ιό Coxsackie B στην εμφάνιση ΣΔ1.<sup>29</sup> Σε πρόσφατη μελέτη στο ένα τρίτο των ασθενών με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ1 ανιχνεύθηκε ο ιός Coxsackie B, ενώ δύο τρίτα εξ αυτών είχαν αυξημένα επίπεδα IFN-α.<sup>30</sup> Αντίθετα, οι ασθενείς με ΣΔ1 στους οποίους δεν ανιχνεύθηκε ο ιός, είχαν χαμηλά επίπεδα IFN-α. Όπως ήδη αναφέρθηκε υπάρχει συσχέτιση μεταξύ IFN-α και ΑΘΝ και φαίνεται ότι ορισμένοι ιοί επάγοντας την παραγωγή της IFN-α, εμμέσως προάγουν την εμφάνιση ΑΘΝ. Εκτός από τους ιούς και αρκετές μικροβιακές λοιμώξεις έχουν συσχετισθεί με ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα όπως π.χ. τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (*Proteus mirabilis*, μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης), τον ρευματικό πυρετό (στρεπτόκοκκος), την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (*Klebsiella pneumoniae*) και την NG (*Yersinia enterocolitica*)<sup>31</sup>.

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται δεν είναι επακριβώς γνωστοί. Ωστόσο μπορεί να γίνουν διάφορες υποθέσεις που να εξηγούν αυτή τη συσχέτιση, όπως π.χ. ότι οι παθογόνοι μικροοργανισμοί έχουν κάποια κοινή ομολογία με το αυτοαντιγόνο και έτσι η φυσιολογική ανοσολογική απάντηση του οργανισμού εναντίον του παθογόνου μικροοργανισμού μπορεί να οδηγήσει σε αποδιοργάνωση της αυτό-ανοχής και κατ' επέκταση σε ενεργοποίηση του μηχανισμού αυτοανοσίας. Παθογενετικό ρόλο μπορεί ακόμη να παίζουν και οι πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας (heat shock proteins) οι οποίες ως γνωστόν βρίσκονται στα βακτηρίδια αλλά μπορεί επίσης να εκφράζονται και από τα κύτταρα του ανθρώπου ως απάντηση στη φλεγμονή ή στο stress.<sup>32</sup> Τέλος, παθογενετικό ρόλο μπορεί να παίξουν διάφορα αντιγόνα που απελευθερώνονται τυπικά από εντοπισμένες λοιμώξεις.<sup>33</sup> Όσον αφορά τον ρόλο των βακτηριακών λοιμώξεων στην παθογένεια των ΑΘΝ ελάχιστα πράγματα γνωρίζουμε σήμερα μιας και το θέμα δεν έχει μελετηθεί

με εξαίρεση τη διασύνδεση της NG με το εντεροπαθογόνο Gram - αρνητικό μικρόβιο *Yersinia enterocolitica*.<sup>34,35</sup>

### IV. "Stress"

Κοινή είναι πλέον η εμπειρία ότι το "stress" προάγει την εμφάνιση διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων. Κατά την διάρκεια του "stress" ενεργοποιείται ο υποθάλαμο - υποφύσιο - επινεφριδικός άξονας μέσω της επαγωγής της Th2 απάντησης με έμμεσο αποτέλεσμα την ανοσοκαταστολή. Στο "stress" παρατηρείται καταστολή της κυτταρικής και επαύξηση της χυμικής ανοσίας.<sup>36</sup> Έτσι προφανώς ερμηνεύεται η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ορισμένων αυτοάνοσων νοσημάτων μεταξύ των οποίων και η NG μετά από σοβαρή ψυχοκοινωνική επιβάρυνση.<sup>36</sup> Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης NG μετά από πολέμους σε διάφορες χώρες και παλαιότερα στην διάρκεια του 2ου παγκοσμίου πολέμου<sup>37</sup> αλλά και σε πιο πρόσφατους, όπως στη Γιουγκοσλαβία.<sup>38</sup> Αλλά και μετά από άλλα σημαντικά γεγονότα τα οποία ασκούν έντονη αρνητική ψυχολογική επιβάρυνση είναι δυνατόν να πρωτοεκδηλωθεί NG ή να παρουσιάσει υποτροπή.<sup>39</sup> Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση μεταξύ του τίτλου των θυρεοειδεδιεγερτικών αντισωμάτων και διαφόρων στρεσογόνων ερεθισμάτων.<sup>40</sup>

Ενισχυτικό του ρόλου του "stress" στην αυτοανοσία είναι και το γεγονός ότι ασθενείς με NG εμφανίζουν σημαντικά πιο αυξημένο αριθμό τέτοιων ερεθισμάτων σε σχέση με ασθενείς που έπασχαν από τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη.<sup>41</sup> Σε αντίθεση με τη NG όπου ο παθογενετικός ρόλος του "stress" είναι σημαντικός, στη ΧΘ δεν φαίνεται να έχει την ίδια βαρύνουσα σημασία.

### V. Στεροειδικές ορμόνες του φύλου

Όπως συμβαίνει και με άλλες ενδοκρινόπαθειες, τα θυρεοειδικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων και των μη ΑΘΝ εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Η συχνότητα εμφάνισης της ΧΘ και της NG είναι 5-10 φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες.<sup>42</sup> Παρότι η αιτία δεν είναι γνωστή είναι προφανές ότι γενετικοί λόγοι θα πρέπει να έχουν κυρίαρχο ρόλο. Ωστόσο, αν και η συχνότητα της ΧΘ είναι μεγαλύτερη σε κορίτσια με σ. Turner (καρυότυπος ΧΟ), δεν συμβαίνει το ίδιο με τους άνδρες που εμφανίζουν σ. Klinefeller (καρυότυπος ΧΧΥ).<sup>43</sup> Αυτό υποδηλώνει ότι η συμμετοχή του Χ χρωμοσώματος δεν πρέπει να είναι καθοριστική και αντίθετα άλλοι παράγοντες, π.χ. ορμονικοί, ίσως να παίζουν πιο σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ΑΘΝ.

Κατά τη λοχεία εμφανίζονται συχνότερα η NG και η σιωπηρή (silent) θυρεοειδίτιδα. Στην περίοδο αυτή φαίνεται πως επανενεργοποιείται το ανοσοποιητικό σύστημα της γυναίκας, το οποίο κατά τη διάρκεια

της κήσης ήταν κατεσταλμένο. Πράγματι, έχει παρατηρηθεί ότι ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα εμφανίζουν ύφεση ή εκδηλώνονται με ηπιότερη συμπτωματολογία κατά τη διάρκεια της κήσης.<sup>44</sup> Αυτό ενδεχομένως οφείλεται στην ελάττωση του λόγου των βοηθητικών προς τα κατασταλτικά T λεμφοκύτταρα με τεολογικό σκοπό να προστατευθεί το κήμα.<sup>45</sup> Τα οιστρογόνα, τα οποία είναι ιδιαίτερα αυξημένα κατά τη διάρκεια της κήσης, ίσως να είναι υπεύθυνα για την ανοσολογική ανοχή στη συγκεκριμένη περίοδο. Ο ρόλος των οιστρογόνων στη συχνότητα εμφάνισης ΑΘΝ ενισχύεται επιπλέον από την παρατήρηση ότι γυναίκες με καθυστερημένη εμφάνιση εμμηναρχής έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ΧΘ και αντίθετα, γυναίκες με πιο όψιμη εμμηνοπάυση και επομένως μακρύτερη διάρκεια αναπαραγωγικής ζωής έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΧΘ.<sup>46</sup>

Η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων δεν συσχετίζεται με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό ή την παρουσία αυξημένου τίτλου αντι-ΤΡΟ αντισωμάτων,<sup>47</sup> ωστόσο φαίνεται, σύμφωνα με τα δεδομένα μελέτης που περιελάμβανε 46.000 γυναίκες που ελάμβαναν αντισυλληπτικά δισκία, ότι αυτές εμφάνιζαν μικρότερο ποσοστό υπο- και υπέρθυρεοειδισμού σε σχέση με τις γυναίκες που δεν ελάμβαναν.<sup>48</sup> Έχει βρεθεί επίσης ότι η χρήση οιστρογόνων, ανεξάρτητα από τον αριθμό των κυήσεων, δρούσε προστατευτικά στην εμφάνιση υπερθυρεοειδισμού. Παρόμοια αποτελέσματα έδωσε και άλλη εργασία που έδειξε ότι η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων δρα προστατευτικά στην εμφάνιση ΝΓ όχι όμως και ΧΘ.<sup>49</sup>

## VI. Κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει ποικίλες δράσεις τόσο στη θυρεοειδική λειτουργία όσο και στον όγκο του θυρεοειδούς αδένου.<sup>50,51</sup> Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται ήπιες διαταραχές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και στις συγκεντρώσεις της ΤSH, κεντρικές (θυρεοειδής) και περιφερικές αντιθυρεοειδικές δράσεις, βρογχοκηλογόνο δράση και αντινεοπλασματικές (αντικαρκινικές) ιδιότητες. Τέλος, επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης των ΑΘΝ.<sup>50</sup>

Το κάπνισμα θεωρείται ένας περιβαλλοντικός παράγοντας που αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης της ΝΓ και αυτό έχει καταδειχθεί σε αρκετές μελέτες.<sup>52,53</sup> Το μέσο ποσοστό των καπνιστών σε ένα πληθυσμό 709 ασθενών με ΝΓ χωρίς συνοδό οφθαλμοπάθεια, που προήλθε από επτά σχετικές μελέτες, ήταν 41% (22-56%).<sup>53,54</sup> Σε άλλη μελέτη το ποσοστό των καπνιστών μεταξύ 167 ασθενών με ΝΓ χωρίς οφθαλμοπάθεια ήταν 48%, ενώ το ποσοστό αυτό ήταν 30% σε ασθενείς με άλλα θυρεοειδικά νοσήματα όπως μη-τοξική οζώδη βρογχοκήλη, τοξική οζώδη βρογχοκήλη και ΧΘ.<sup>55</sup> Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και σε δύο άλλες εργασίες.<sup>52,56</sup>

Σε μετα- ανάλυση ο σχετικός κίνδυνος (RR) εμφά-

νισης ΝΓ στους καπνιστές ήταν 2,62 (95% CI, 2,01 - 3,38).<sup>57</sup> Ο κίνδυνος αυτός ήταν ιδιαίτερα αυξημένος στους ασθενείς με ενδοκρινική οφθαλμοπάθεια όπως διαπιστώθηκε σε πρόσφατη μελέτη προερχόμενη από την Ολλανδία. Ο RR στο σύνολο των ασθενών βρέθηκε 7,7 (95% CI, 4,3 - 13,7) και ήταν χαμηλότερος (2,5) στους ασθενείς με ήπια συμπτωματολογία και ιδιαίτερα αυξημένος (27,2) σε ασθενείς με σοβαρές εκδηλώσεις ενδοκρινικής οφθαλμοπάθειας.<sup>52</sup> Τα παραπάνω δεδομένα επιβεβαίωσαν τις αρχικές παρατηρήσεις των Haag και Asplund<sup>58</sup> για την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ καπνίσματος και ενδοκρινικής οφθαλμοπάθειας και επιβεβαιώθηκαν και από ανάλογες μελέτες σε άλλες Ευρωπαϊκές<sup>59</sup> και μη χώρες.<sup>60</sup>

Στην μετα- ανάλυση που μνημονεύθηκε ο ολικός RR εμφάνισης οφθαλμοπάθειας καπνιστές ήταν 4,4 (95% CI, 2,88-6,73).<sup>57</sup> Το κάπνισμα φαίνεται να επηρεάζει όχι μόνον τη συχνότητα εμφάνισης της οφθαλμοπάθειας αλλά και την ανταπόκριση σε διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως την ακτινοθεραπεία και τα γλυκοκορτικοειδή. Όπως ανέφεραν οι Bartalena και συν.60 σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξωτερική ακτινοβολία και υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών, ευνοϊκό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε σε 61 από 65 μη καπνιστές (94%) και μόνον σε 58 από 85 καπνιστές (68%). Επιπλέον, μεταξύ ασθενών με ήπιες εκδηλώσεις ενδοκρινικής οφθαλμοπάθειας, η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου για τη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού, οδήγησε σε επιδείνωση της οφθαλμοπάθειας στο 0,5% των μη καπνιστών και στο 23% των καπνιστών.<sup>60</sup> Τέλος, το κάπνισμα φαίνεται πως αυξάνει και τον κίνδυνο υποτροπής του υπερθυρεοειδισμού.<sup>61,62</sup>

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποιος αποδεκτός μηχανισμός που να ερμηνεύει την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΝΓ στους καπνιστές. Σύμφωνα με τον Utiger<sup>63</sup> αυτό μπορεί να συμβεί μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως ότι το κάπνισμα αυξάνει την αντιγονικότητα του υποδοχέα της ΤSH προκαλώντας δομικές αλλαγές του μορίου της ή επαυξάνοντας την απαντητικότητα σε παράγοντες που ευθύνονται για την έναρξη της νόσου, ή διαταράσσοντας την ανοχή σε διάφορα θυρεοειδικά αυτοαντιγόνα. Είναι γνωστό εξάλλου ότι ο μη έγκαιρα αντιμετωπιζόμενος υπερθυρεοειδισμός αυξάνει τον άγχος και τη νευρικότητα και ότι το μη αντιμετωπιζόμενο ψυχοκοινωνικό "stress" αυξάνει την επιθυμία για κάπνισμα<sup>64</sup>. Όσον αφορά την επιδείνωση της οφθαλμοπάθειας που παρατηρείται στους καπνιστές, οι μηχανισμοί που ενέχονται είναι επίσης άγνωστοι.<sup>65</sup> Διάφορα συστατικά του καπνού,<sup>66</sup> η υποξυγοναιμία,<sup>67</sup> οι ελεύθερες ρίζες<sup>68</sup> ή η ίδια η νικοτίνη<sup>69</sup> έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεση της νόσου. Το κάπνισμα εξάλλου προκαλεί επιπεφυκίτιδα και τοπικό ερεθισμό, ωστόσο αυτές οι επιδράσεις δεν μπορούν να ερμηνεύσουν την αύξη-

ση του όγκου των οφθαλμικών μυών και του ινολιπώδους οπισθοβολβικού ιστού.

Το κάπνισμα είναι γνωστό επίσης ότι επηρεάζει το ανοσολογικό σύστημα και η αυτοανοσία γενικά πιστεύεται ότι παίζει παθογενετικό ρόλο αν και δεν βρέθηκε κάποιο ειδικό αντιγόνο του κόγχου που να ευθύνεται για την παθογένεια της οφθαλμοπάθειας.

Οι Hegedus και συν.<sup>70</sup> δεν βρήκαν διαφορές στα επίπεδα των θυρεοειδεδιεγερτικών αντισωμάτων μεταξύ υγιών καπνιστών και μη καπνιστών. Τέλος, παθογενετικό ρόλο πιθανόν να παίζουν διάφορες κυτταροκίνες<sup>71,72</sup> μιας και έχει βρεθεί ότι η υποξεία των οπισθοβολβικών ιστών αυξάνει την παραγωγή κυτταροκινών από τους ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>73</sup>

Αναφορικά τέλος με τη ΧΘ, μπορεί να υποθέσει κανείς ότι εφόσον το κάπνισμα είναι παράγοντας κινδύνου για δύο ΑΘΝ, όπως π.χ. τη ΝΓ και την ενδοκρινική οφθαλμοπάθεια, θα είναι και για την ΧΘ. Ωστόσο, μολονότι αυτό υποστηρίζεται από τα ευρήματα μιας μελέτης στην οποία ο RR ήταν <sup>3,974</sup> μετα-ανάλυση που ακολούθησε δεν επιβεβαιώνει τον παραπάνω κίνδυνο. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε επίσης ότι το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη ΘΔΛ.<sup>57</sup> Σε πολύ πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ακόμη ότι το κάπνισμα σχετιζόταν αρνητικά με την παρουσία αντι-ΤΡΟ αντισωμάτων και κατά αυτόν τον τρόπο προστατεύει το άτομο από την εμφάνιση ΧΘ.<sup>5</sup>

### **VII. Ανεπάρκεια σεληνίου**

Το σελήνιο είναι ένα μεταλλικό ιχνοστοιχείο και θεωρείται απαραίτητο θεραπευτικό συστατικό διότι ενσωματώνεται στο μόριο ορισμένων πρωτεϊνών που δρουν κυρίως ως ένζυμα των γνωστών σεληνιοπρωτεϊνών.<sup>75</sup> Το σελήνιο παίζει σπουδαίο ρόλο στη θυρεοειδική ορμονοσύνθεση καθότι δύο ένζυμα που εμπλέκονται σε αυτήν ανήκουν στην ομάδα των σεληνιοπρωτεϊνών. Το σελήνιο εμπλέκεται με το αυτοάνοσο σύστημα και η έλλειψή του έχει άμεση σχέση με την συχνότερη εμφάνιση ορισμένων λοιμώξεων από ιούς, όπως π.χ. με τον ιό *Cocxackie*<sup>76</sup> και όπως ήδη αναφέρθηκε, οι ιοί *Cocxackie* ευθύνονται για την εμφάνιση ορισμένων αυτοάνοσων νοσημάτων. Δρα επίσης ως αντιοξειδωτικό και ελαττώνει τη δημιουργία ελεύθερων ριζών. Έχει διαπιστωθεί ότι η ένδεια σεληνίου προκαλεί διάφορες διαταραχές συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου θανάτου από καρκίνο <sup>75</sup>, όπως και αυξημένου ποσοστού αποβολών.<sup>77</sup> Επίσης χαμηλά επίπεδα σεληνίου σχετίζονται με αυξημένο μέγεθος θυρεοειδούς, ο οποίος εμφανίζει υποηχογένεια<sup>78</sup> ως επί λεμφοκυτταρικής διήθησης. Η χορήγηση σεληνίου σε διαφορετικά σκευάσματα προκάλεσε βελτίωση του αισθήματος ευεξίας και ελάττωσε τους τίτλους των αντι-ΤΡΟ αντισωμάτων σε δύο ομάδες ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.<sup>79,80</sup>

### **VIII. Αλλεργικά νοσήματα**

Τα αλλεργικά νοσήματα και τα αυτοάνοσα νοσήματα θεωρούνται ως οι δύο αντίθετες όψεις της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού. Πληθώρα ενδείξεων από διάφορες κλινικές παρατηρήσεις υπογραμμίζει τη συσχέτιση των δύο αυτών καταστάσεων και των κλινικών τους εκφράσεων. Έτσι διαπιστώνεται η συσχέτιση του φταρνίσματος ως εκδήλωσης αλλεργικού άσθματος με την εμφάνιση ΣΔ 1, του άσθματος επίσης ή του ατοπικού εκζέματος με τα Α-ΘΝ.<sup>81,82</sup> Αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών Ε έχουν συσχετισθεί με βραδύτερη ελάττωση του τίτλου των θυρεοειδεδιεγερτικών αντισωμάτων σε ασθενείς με ΝΓ. Οι ίδιοι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα IgE εμφανίζουν μικρότερη πιθανότητα ύφεσης της ΝΓ μετά από αντιθυρεοειδική αγωγή. Αντίθετα, ασθενείς με υποτροπή ΝΓ εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό αλλεργικής ρινίτιδας. Επιπλέον, ασθενείς με υψηλούς τίτλους θυρεοειδεδιεγερτικών αντισωμάτων εμφανίζουν σε υψηλότερο ποσοστό ΝΓ λίγο μετά από σοβαρά επεισόδια αλλεργικής ρινίτιδας, κάτι που υποδηλώνει ότι η τελευταία μπορεί να θεωρηθεί ως ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου για τη ΝΓ.<sup>83</sup>

Τέλος, έχει διαπιστωθεί συσχέτιση μεταξύ χρόνιας ουρτικής αρίας και αγγειοοιδήματος με τη ΧΘ<sup>84</sup> κάτι που επιβεβαιώνει προηγούμενες αναφορές για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΑΘΝ σε ασθενείς με ουρτική αρία.<sup>85</sup>

### **IX. Ακτινοβολία**

Έχει διαπιστωθεί ότι τόσο η εξωτερική όσο και η εσωτερική ακτινοβολία του θυρεοειδή (με <sup>131</sup>I) σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης ΑΘΝ. Η ακτινοβολία εκθέτει τα θυρεοειδικά κύτταρα στο ανοσοποιητικό σύστημα και κατ'αυτόν τον τρόπο προάγει την αυτοανοσία μέσω της διέγερσης των δένδρικών κυττάρων.<sup>86</sup> Η εξωτερική ακτινοβολία του θυρεοειδούς αποτελεί σαφή προδιαθεσικό αίτιο για την εμφάνιση θυρεοειδικού καρκίνου και υποθυρεοειδισμού. Ωστόσο, το υψηλό ποσοστό εμφάνισης υποθυρεοειδισμού που αγγίζει το 50% μετά από διάμεσο χρονικό διάστημα 4 χρ.,<sup>87</sup> οφείλεται σε καταστροφή του θυρεοειδικού παρεγχύματος και όχι σε αυτοανοσία. Εντύπωση όμως προκαλεί και το υψηλό ποσοστό εμφάνισης ΝΓ στους ασθενείς αυτούς, το οποίο στην παραπάνω μελέτη ήταν 3,3%<sup>87</sup> και σε άλλη αντίστοιχη 5%<sup>88</sup>, σαφώς υψηλότερο από το αναμενόμενο στον γενικό πληθυσμό που ανέρχεται περίπου στο 0,5%. Ενδιαφέρουσα είναι επίσης η παρατήρηση ότι μετά από εξωτερική ακτινοβολία της περιοχής του τραχήλου αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης ενδοκρινικής οφθαλμοπάθειας, πιθανόν λόγω έκθεσης του πρωτεϊνικού υποδοχέα της TSH στο ανοσοποιητικό σύστημα<sup>89,90</sup>.

Αναφορικά με την επίδραση του <sup>131</sup>I το οποίο χορηγείται για τη θεραπεία της ΝΓ και της τοξικής πολυο-

ζώδους βρογχοκήλης, έχει διαπιστωθεί ότι προάγει την εμφάνιση υπερθυρεοειδισμού Graves' σε άτομα με τοξική ή μη πολυοζώδη βρογχοκήλη<sup>91</sup> λίγους μήνες μετά τη χορήγησή του με την παράλληλη εμφάνιση αυξημένου τίτλου θυρεοειδιεγερτικών αντισωμάτων.<sup>92</sup>

Επιβαρυντική επίπτωση στη θυρεοειδική αυτοανοσία φαίνεται πως έχει και η εξωτερική περιβαλλοντική ακτινοβολία, όπως έχει παρατηρηθεί σε περιοχές που έχουν δεχθεί τις επιδράσεις ατομικής ενέργειας (Nagasaki και Hiroshima) ή ατυχημάτων σε πυρηνικούς αντιδραστήρες (Chernobyl). Έχει διαπιστωθεί ότι τα άτομα που επεβίωσαν στις ως άνω περιοχές εμφάνιζαν αυξημένο ποσοστό όχι μόνον θυρεοειδικού καρκίνου αλλά και υποθυρεοειδισμού με θετικούς τίτλους αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων.<sup>93,94</sup>

### **X. Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Χαμηλό βάρος νεογνού

Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης σχετίζεται με αυξημένη προδιάθεση για ορισμένα νοσήματα όπως π.χ. χρόνιες καρδιοπάθειες,<sup>95</sup> όπως επίσης και για μικρότερο βάρος σπληνός και θύμου.<sup>96</sup> Το τελευταίο αυτό φαίνεται πως προκαλεί πρωιμότερη ωρίμανση του θύμου αδένου και μειωμένο αριθμό κατασταλτικών Τ λεμφοκυττάρων.<sup>97</sup> Έχει βρεθεί ότι η παρουσία αντι-ΤΡΟ (κατά της υπεροξειδάσης των μικροσωματίων) αντισωμάτων ήταν 2,4 φορές υψηλότερη σε γυναίκες με βάρος γέννησης μικρότερο από 2,5χγρ.

Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι σε μελέτη που αφορούσε μονοωογενείς διδύμους, το μικρότερο είχε υψηλότερους τίτλους αντι-ΤΡΟ αντισωμάτων,<sup>98</sup> τα δεδομένα όμως αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλους ερευνητές.<sup>99</sup>

### **Εμβρυϊκός μικροχιμερισμός**

Προκειμένου να ερμηνευθεί η ιδιαίτερη "προτίμηση" των διαφόρων ενδοκρinoπαθειών στις γυναίκες έγινε προσπάθεια να συνδεθεί με τον εμβρυϊκό μικροχιμερισμό, ορολογία που αναφέρεται στη μεταφορά και παραμονή εμβρυϊκών κυττάρων στη μητρική κυκλοφορία. Τα κύτταρα αυτά τα οποία είναι στην ουσία ημι-αλλογενή παραμένουν στη μητέρα επί μακρόν, επικάθονται σε διάφορα όργανα π.χ. θυρεοειδή και προάγουν την αυτοανοσία εναντίον του οργάνου - ξενιστού.<sup>101,102</sup>

### **Σύνοψη**

Τα αυτοάνοσα θυρεοειδικά νοσήματα (ΑΘΝ), όπως η χρόνια θυρεοειδίτιδα, η νόσος Graves' και η θυρεοειδική δυσλειτουργία της λοχειάς είναι πολυπαραγοντικά νοσήματα, προϋποθέτουν δηλαδή το κατάλληλο γενετικό υπόστρωμα και το εξωτερικό ερέθισμα (έναυσμα) προκειμένου να εκδηλωθούν κλι-

νικά. Παρότι έχουν απομονωθεί μόνον λίγα γονίδια που προκαλούν ΑΘΝ, πιστεύεται ότι η προδιάθεση για την εμφάνιση αυτών των νοσημάτων είναι στην πλειονότητα (79%) γενετικώς προκαθορισμένα και μόνον σε ένα μικρότερο ποσοστό (21%) οφείλεται αμιγώς σε περιβαλλοντικούς παράγοντες.<sup>102</sup> Πολλοί τέτοιοι παράγοντες, όπως ήδη αναφέρθηκε, μπορεί να παίρνουν μέρος. Ωστόσο υπάρχουν πολλά και σημαντικά θέματα αναπάντητα, όπως π.χ. η εμφανής προτίμηση των νοσημάτων αυτών στο γυναικείο φύλο, η διαφοροποίηση στην εκδήλωση κάποιου ΑΘΝ, ή η μετάπτωση ενός σε άλλο ΑΘΝ, ή η αλληλοεπίδραση των ΑΘΝ με άλλα ενδοκρινικά ή μη-οργανοειδικά ή μη-αυτοάνοσα νοσήματα.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να θίξει ορισμένες πλευρές του ενδιαφέροντος αυτού θέματος περισσότερο και όχι να δώσει οριστική απάντηση κάτι που θα απαιτήσει πολύ κόπο στο μέλλον.

### **Βιβλιογραφίες**

1. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol. 1997;84:223-43.
2. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. Eur J Endocrinol. 2004;150: 605-18.
3. Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;61:405-13.
4. Tait KF, Gough SC. The genetics of autoimmune endocrine disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;59:1-11.
5. Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;59:396-401.
6. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med. 1996;335:99-107.
7. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med. 2002;347:911-20.
8. Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Hreidarsson AB, Andersen S, Bulow Pedersen I, et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency. Thyroid. 2000;10:951-63.
9. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:765-9.

10. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med.* 1991;229:415-20.
11. Pedersen IB, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:36-42.
12. Wiersinga WM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid disease. In: *Contemporary Endocrinology: Diseases of the Thyroid*. Ed, LE Braverman. edn. 2, pp. 347-362. Totowa, NJ: Humana Press Inc., 2003.
13. Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid.* 2001;11:493-500.
14. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid.* 2001;11:501-10.
15. Τσατσούλης Α, Φουντουλάκης Σ. Αιτιοπαθογένεια αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας. Εντατική Εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία: Θυρεοειδής, 2004, σ. 175-84.
16. Signore A, Picarelli A, Annovazzi A, Britton KE, Grossman AB, Bonanno E, et al. 123I-Interleukin-2: biochemical characterization and in vivo use for imaging autoimmune diseases. *Nucl Med Commun.* 2003;24:305-16.
17. Atkins MB, Mier JW, Parkinson DR, Gould JA, Berkman EM, Kaplan MM. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *N Engl J Med.* 1988;318:1557-63.
18. Coles AJ, Wing M, Smith S, Coraddu F, Greer S, Taylor C, et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet.* 1999;354:1691-5.
19. Wiersinga WM. Amiodarone and the thyroid. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Eds, AP Weetman, A Grossman. Vol. 128, pp. 225-287. Berlin: Springer - Verlag. 1997.
20. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med.* 1991;91:507-11.
21. Daniels GH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3-8.
22. Trip MD, Duren DR, Wiersinga WM. Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of antithyroid drugs while amiodarone was continued. *Br Heart J.* 1994;72:266-8.
23. Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:547-51.
24. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 1996;25:283-91.
25. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol.* 1996;24:38-47.
26. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid.* 1997;7:891-6.
27. Farrar JD, Murphy KM. Type I interferons and T helper development. *Immunol Today.* 2000;21:484-9.
28. Burman P, Totterman TH, Oberg K, Karlsson FA. Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leukocyte-derived interferon. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:1086-90.
29. Sadeharju K, Hamalainen AM, Knip M, Lonnrot M, Koskela P, Virtanen SM, et al. Enterovirus infections as a risk factor for type I diabetes: virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin Exp Immunol.* 2003;132:271-7.
30. Chehadeh W, Weill J, Vantighem MC, Alm G, Lefebvre J, Wattré P, et al. Increased level of interferon-alpha in blood of patients with insulin-dependent diabetes mellitus: relationship with coxsackievirus B infection. *J Infect Dis.* 2000;181:1929-39.
31. Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *J Med Microbiol.* 2000;49:305-11.
32. Pockley AG. Heat shock proteins as regulators of the immune response. *Lancet.* 2003;362:469-76.
33. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001;345:340-50.
34. Wenzel BE, Franke TF, Héufelder AE, Heesemann J. Autoimmune thyroid diseases and enteropathogenic *Yersinia enterocolitica*. Autoimmunity. 1990;7:295-303.
35. Corapcioglu D, Tonyukuk V, Kiyani M, Yilmaz AE, Emral R, Kamel N, et al. Relationship between thyroid autoimmunity and *Yersinia enterocolitica* antibodies. *Thyroid.* 2002;12:613-7.
36. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:290-303.
37. Gorman CA. A critical review of the role of stress in hyperthyroidism. In: *The Thyroid Gland*,

- Environment and Autoimmunity, Eds, HA Drexhage, JJM de Vilder, WM Wiersinga. pp. 191-200. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1990.
38. Paunkovic N, Paunkovic J, Pavlovic O, Paunovic Z. The significant increase in incidence of Graves' disease in eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995). *Thyroid*. 1998;8:37-41.
39. Winsa B, Adami HO, Bergstrom R, Gamstedt A, Dahlberg PA, Adamson U, et al. Stressful life events and Graves' disease. *Lancet*. 1991;338:1475-9.
40. Fukao A, Takamatsu J, Murakami Y, Sakane S, Miyauchi A, Kuma K, et al. The relationship of psychological fac

**Πίνακας 1: Περιβαλλοντικοί και ορμονικοί παράγοντες που διεκδικούν ρόλο στην παθογένεια των ΑΘΝ**

- I. Υπερβολική λήψη ιωδίου
- II. Φάρμακα
- III. Λοιμώξεις
- IV. "Stress"
- V. Στεροειδικές ορμόνες του φύλου
- VI. Κάπνισμα
- VII. Ανεπάρκεια σεληνίου
- VIII. Αλλεργικά νοσήματα
- IX. Ακτινοβολία
- X. Άλλοι (βάρος γέννησης, εμβρυϊκός μικροχμερισμός)