



## Grejvs-Bazedovljeva bolest i potencijalni faktori rizika

### Graves-Basedow disease and potential risk factors

Dušica Živanović\*, Sandra Šipetić†, Marina Stamenković-Radak‡,  
Jelena Milašin§

Zdravstveni centar Čuprija, \*Odeljenje ginekologije i akušerstva, Čuprija;  
Medicinski fakultet, †Institut za epidemiologiju, Beograd; ‡Biološki fakultet, Beograd;  
Stomatološki fakultet, §Institut za biologiju i humanu genetiku, Beograd

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Grejvs-Bazedovljeva bolest nastaje kao rezultat interakcije između genetičkih faktora i faktora sredine. Cilj ovog rada bio je da se ispita prisustvo faktora rizika koji mogu da utiču na nastajanje Grejvs-Bazedovljeve bolesti kod populacije Pomoravskog okruga, kao i da se ispita da li postoji razlika u prisutnim faktorima rizika između obolelih od Grejvs-Bazedovljeve bolesti sa i bez pozitivne porodične anamneze ovog oboljenja. **Metode.** U studiju je bilo uključeno 350 osoba Pomoravskog okruga, od kojih je 132 bilo sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću i 130 zdravih osoba, za koje je utvrđeno da nemaju endokrinološko oboljenje. U cilju procene izloženosti potencijalnim faktorima rizika od nastajanja Grejvs-Bazedovljeve bolesti koristili smo upitnik koji je sadržavao pitanja koja su se odnosila na demografske karakteristike, pušenje, stres, izloženost hemijskim i fizičkim agensima na poslu i prisustvo pozitivne porodične anamneze Grejvs-Bazedovljeve bolesti za period pre dijagnostikovanja oboljenja. **Rezultati.** Osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću, u poređenju sa osobama bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti, značajno češće bile su: starijeg uzrasta (50 i više godina) ( $p = 0,020$ ), izložene stresu ( $p = 0,024$ ) i fizičkim agensima na poslu ( $p = 0,031$ ), sa pozitivnom porodičnom anamnezom Grejvs-Bazedovljeve bolesti i sa većim brojem prvo- i drugostepenih srodnika sa istim oboljenjem ( $p = 0,000$ ). Oboleli od Grejvs-Bazedovljeve bolesti sa pozitivnom porodičnom anamnezom, nisu se statistički značajno razlikovali po izloženosti potencijalnim faktorima rizika u odnosu na obolele osobe bez pozitivne porodične anamneze Grejvs-Bazedovljeve bolesti, sem što su značajno češće u ovoj grupi bile žene ( $p = 0,000$ ). **Zaključak.** Pol, uzrast, pozitivna porodična anamneza Grejvs-Bazedovljeve bolesti i izloženost fizičkim agensima identifikovani su kao potencijalni faktori rizika od Grejvs-Bazedovljeve bolesti. Različiti faktori rizika verovatno su odgovorni za nastanak Grejvs-Bazedovljeve bolesti kod obolelih osoba sa i bez pozitivne porodične istorije ovog oboljenja.

**Ključne reči:**  
gušavost, egzoftalmička; faktori rizika; zdravlje,  
porodično; srbija.

#### Abstract

**Background/Aim.** Graves-Basedow disease is a common multifactorial genetic syndrome, which is determined by several genes and environmental factors. The aim of the present study was to investigate the presence of risk factors for developing Graves-Basedow disease between the groups of individuals with and without Graves-Basedow disease, and to compare the presence of risk factors between the affected individuals with or without positive family history for Graves-Basedow disease. **Methods.** This cross-sectional study was conducted in Čuprija (central Serbia) during a period from December 2001 to April 2002. The case group comprised 132 individuals diagnosed with Graves-Basedow disease. The control group comprised 130 subjects without any of endocrine diseases. All participants were interviewed at the Medical Center Čuprija using structural questionnaire. Data were collected on basic demographic characteristics, exposure to various chemical and physical agents, stress, smoking and family history of Graves-Basedow disease. In statistical analysis chi-square test was used. **Results.** The individuals with Graves-Basedow disease were statistically significantly older (above 50) ( $p = 0.020$ ), exposed to stress ( $p = 0.024$ ) and to physical agents ( $p = 0.031$ ), and had significantly ( $p = 0.000$ ) more relatives with Graves-Basedow disease than those without the disease. Among the affected individuals with positive family history of Graves-Basedow disease the number of women was significantly higher ( $p = 0.000$ ), than the affected individuals without positive family history of Graves-Basedow disease. **Conclusion.** In our study, as in many other, gender, age, positive family history of Graves-Basedow disease and exposure to physical agents were identified as potential risk factors for the increased incidence of Graves-Basedow disease. Different risk factors are probably responsible for developing Graves-Basedow disease among the affected individuals with or without positive family history of Graves-Basedow disease.

**Key words:**  
graves disease; risk factors; family health;  
yugoslavia.

## Uvod

Grejvs-Bazedovljeva bolest jedno je od najčešćih autoimunskih i endokrinoloških oboljenja. Predstavlja kosmopolitsko oboljenje čija je zastupljenost oko 1%<sup>1,2</sup>. Posebno je često prisutna u područjima bogatim jodom, gde pogađa 4,6% žena i 1,1% muškaraca<sup>3</sup>.

Grejvs-Bazedovljeva bolest nastaje kao rezultat interakcije genetičkih i faktora spoljne sredine koji dovode do auto-reaktivacije T- i B- ćelija na receptore tireocita<sup>4-6</sup>. Na značaj genetičkih faktora u nastanku Grejvs-Bazedovljeve bolesti ukazuje familijarna agregacija obolelih<sup>7,8</sup>. Osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom imaju četiri puta veći rizik da i same obole<sup>7</sup>. Takođe, veći rizik postoji među osobama čiji srodnici prvog stepena imaju ovo oboljenje i/ili neku drugu autoimunsku bolest tireoideje<sup>9</sup>.

Nekonzistentni rezultati postoje za vezu između ovog oboljenja i drugih faktora, kao što su bračni i socijalni status,

U cilju procene izloženosti potencijalnim faktorima rizika od nastajanja Grejvs-Bazedovljeve bolesti koristili smo upitnik koji je sadržao pitanja koja su se odnosila na demografske karakteristike obolelih (pol, uzrast, mesto stanovanja, stepen stručne sprema, zanimanje), pušenje, stres, izloženost hemijskim i fizičkim agensima na poslu i prisustvo pozitivne porodične anamneze Grejvs-Bazedovljeve bolesti za period pre dijagnostikovanja oboljenja.

Statistička značajnost razlika u izloženosti potencijalnim faktorima rizika između osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti testirana je  $\chi^2$  testom.

## Rezultati

U tabeli 1 prikazana je distribucija osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti (dalje u tekstu osobe sa i bez Grejvs-ove bolesti) u odnosu na pol i uzrast. Između posmatranih grupa nije postojala značajna razlika u odnosu na pol.

Tabela 1

Distribucija osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti prema polu i uzrastu

Godine starosti	Oboleli						Kontrole					
	žene		muškarci		ukupno		žene		muškarci		ukupno	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
≤ 30	14	10,6	0	0,0	14	10,6	10	7,7	9	6,9	19	14,6
31 – 40	14	10,6	4	3,0	18	13,6	30	23,1	2	1,5	32	24,6
41 – 50	33	25,0	2	1,6	35	26,6	33	25,4	3	2,3	36	27,7
51 – 60	26	19,7	6	4,5	32	24,2	20	15,4	8	6,2	28	21,6
> 60	27	20,5	6	4,5	33	25,0	12	9,2	3	2,3	15	11,5
<b>Ukupno</b>	<b>114</b>	<b>86,4</b>	<b>18</b>	<b>13,6</b>	<b>132</b>	<b>100,0</b>	<b>105</b>	<b>80,8</b>	<b>25</b>	<b>19,2</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>

Pol: Unakrsni odnos = 1,5 za žene u odnosu na muškarce ( $\chi^2 = 1,49$ ;  $p = 0,222$ ); Godine života: Unakrsni odnos = 2,5 za osobe > 60 godina u odnosu na osobe ≤ 60 godina ( $\chi^2 = 11,69$ ;  $p = 0,020$ ).

pušenje, konzumiranje alkohola, izloženost stresu, fizičkim i hemijskim noksama, prethodne benigne bolesti tireoideje i infekcije<sup>10-16</sup>.

Cilj ovog rada bio je da se ispita prisustvo faktora rizika koji mogu da utiču na nastajanje Grejvs-Bazedovljeve bolesti kod populacije Pomoravskog okruga, kao i da se ispita da li postoji razlika u prisutnim faktorima rizika između obolelih od Grejvs-Bazedovljeve bolesti sa i bez pozitivne porodične anamneze ovog oboljenja.

## Metode

U ovu anamnestičku studiju (mešani tip) bilo je uključeno 350 osoba, koje su se obratile za pomoć specijalisti nuklearne medicine u Službi za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Čuprija u periodu od 1. decembra 2001. do 30. aprila 2002. godine. Na osnovu podataka koje smo dobili od ovih bolesnika pomoću upitnika, izvršena je podela na dve grupe, na one kod kojih je osnovna dijagnoza bila Grejvs-Bazedovljeva bolest (132 obolela) i na osobe koje su došle na pregled i za koje je utvrđeno da su zdrave, tj. da nemaju endokrinološko oboljenje (130 kontrola). Od 132 osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću 19 je bilo novoobolelih, a 113 staroobolelih sa prosečnom dužinom trajanja bolesti od 2,6 godina. Iz daljeg istraživanja bilo je isključeno 88 osoba koje su imale neko drugo endokrinološko oboljenje.

U obe ispitivane grupe većinu su činile žene. Osobe sa Grejvs-ovom bolešću bile su značajno češće starije u poređenju sa osobama bez Grejvs-ove bolesti.

Prema mestu stanovanja, stepenu stručne sprema i zanimanju nije zabeležena statistički značajna razlika između osoba sa i bez Grejvs-ove bolesti (tabela 2).

Između ispitivanih grupa nije postojala značajna razlika u odnosu na pušačke navike i na izloženost hemijskim agensima na poslu (metan, ugljen-monoksid, plin, lepak, pesticidi) (tabela 3). Osobe sa Grejvs-ovom bolešću u poređenju sa kontrolama, značajno češće bile su izložene stresu (82,6% prema 70,8%) i fizičkim agensima na poslu (zračenje, visoka i niska temperatura, vibracije) (17,4% prema 8,5%).

Na osnovu pozitivne porodične anamneze, osobe sa Grejvs-ovom bolešću značajno češće imale su jednog (47,7%), dva ili više (34,1%) srodnika sa istim oboljenjem u poređenju sa osobama bez Grejvs-ove bolesti (17,7% prema 6,1%) (tabela 4). Takođe, imale su značajno veći broj prvo- i drugostepenih srodnika sa istim oboljenjem u odnosu na kontrole. Grejvs-ova bolest značajno češće bila je prisutna kod majke, oca, brata i/ili sestre, babe i/ili dede obolelih, u odnosu na kontrole.

Drugi deo rada pokazuje razlike u prisustvu faktora rizika između osoba obolelih od Grejvs-ove bolesti sa i bez pozitivne porodične anamneze za dato oboljenje. Između ispitivanih grupa nije dobijena statistički značajna razlika u odnosu

Tabela 2

**Distribucija osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti prema ostalim demografskim karakteristikama**

Karakteristike	Oboleli		Kontrole		Unakrsni odnos	p
	Broj	%	Broj	%		
Mesto stanovanja:						
ubano	76	57,6	68	52,3	1,2	00,391
ruralno	56	42,4	62	47,7	1,0	
Stepen stručne spreme:						
nepotpuna osnovna i osnovna škola	48	36,4	50	38,4	1,3	0,628
srednja škola, KV i VKV	65	49,3	57	43,8		
viša i visoka škola	19	14,4	23	17,7	1,0	
Poljoprivrednici	12	9,1	19	14,6	1,1	00,174
Rudari i industrijski radnici	31	23,5	21	16,2		
Druga zanimanja*	89	67,4	90	69,2	1,0	
Ukupno	132	100	130	100		

\*trgovci i radnici u uslužnim delatnostima, stručnjaci, umetnici i administrativni radnici, studenti, domaćice i nezaposleni

Tabela 3

**Distribucija osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti prema prisustvu određenih faktora rizika**

Karakteristike	Oboleli		Kontrole		Unakrsni odnos	p
	broj	%	broj	%		
Pušenje	50	37,9	37	28,5	1,5	0,106
Stres na poslu	109	82,6	92	70,8	2,0	0,024
Hemijski agensi na poslu*	34	25,8	41	31,5	0,8	0,301
Fizički agensi na poslu†	23	17,4	11	8,5	2,3	0,031

\*metan, ugljen-monoksid, plin, lepak i pesticidi; †zračenje, visoka i niska temperatura i vibracije

Tabela 4

**Distribucija osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti prema pozitivnoj porodičnoj anamnezi ovog oboljenja**

Karakteristike	Oboleli		Kontrole		Unakrsni odnos	p
	broj	%	broj	%		
Pozitivna porodična anamneza	108	81,8	31	23,8	14,4	0,000
Broj srodnika sa Grejvsom bolešću						
0	24	18,2	99	76,2	1,0	0,000
1	63	47,7	23	17,7		
2	29	22,0	6	4,6	7,9	
3+	16	12,1	2	1,5		
Stepen srodstva						
prvostepeni srodnici sa Grejvsom bolešću	82	35,7	20	13,7	9,0	0,000
drugostepeni srodnici sa Grejvsom bolešću	97	42,2	18	12,3	17,2	0,000
trećestepeni srodnici sa Grejvsom bolešću	27	11,7	9	6,2	3,5	0,073
Najbliži srodnici sa Grejvsom bolešću						
majka sa Grejvsom bolešću	47	35,6	9	6,9	3,5	0,000
otac sa Grejvsom bolešću	11	8,3	2	1,5	7,4	0,011
brat i/ili sestra sa Grejvsom bolešću	18	13,6	7	5,4	5,8	0,023
baba i/ili deda sa Grejvsom bolešću	43	32,6	8	6,2	2,8	0,000

na uzrast, mesto stanovanja, stepen stručne spreme, zanimanje, pušenje, stres i izloženost hemijskim i fizičkim noksama (tabela 5). U grupi sa pozitivnom porodičnom anamnezom Grejvsove bolesti bile su statistički značajno ( $p = 0,000$ ) češće zastupljene osobe ženskog pola (92,6%) u poređenju sa kontrolama (58,3%).

### Diskusija

U našoj studiji, kao i u mnogim drugim studijama, žene značajno češće obolevaju od Grejvs-Bazedovljeve bolesti<sup>6, 15, 17, 18</sup>. Takođe, incidencija ovog oboljenja je 8–10 puta veća kod žena nego kod muškaraca<sup>19, 20</sup>. Mehanizam uticaja

Tabela 5

**Distribucija obolelih osoba sa i bez pozitivne porodične anamneze za Grejvs-Bazedovljevu bolest prema nekim potencijalnim faktorima rizika od ovog oboljenja**

Karakteristike	Oboleli sa pozitivnom porodičnom anamnezom za Grejvsovu bolest (n = 108)		Oboleli bez pozitivne porodične anamneze za Grejvsovu bolest (n = 24)		Unakrsni odnos	p
	broj	%	broj	%		
Pol						
ženski	100	92,6	14	58,3	8,9	0,000
muški	8	7,4	10	41,7		
Godine starosti						
≤ 30	13	12,0	1	4,2	1,0	
31–40	16	14,8	2	8,3		
41–50	28	25,9	7	29,2		
51–60	23	21,3	9	37,5		
> 60	28	25,9	5	23,2	1,3	0,385
Mesto stanovanja						
urbano	61	56,5	15	62,5	0,8	0,589
ruralno	47	43,5	9	37,5	1,0	
Stepen stručne spreme						
nepotpuna osnovna i osnovna škola	39	36,1	9	37,5	0,8	0,957
srednja škola, KV i VKV	53	49,1	12	50,0		
viša i visoka škola	16	14,8	3	12,5	1,0	
Zanimanje						
poljoprivrednici	10	9,3	2	8,3	1,6	0,654
rudari i industrijski radnici	27	25,0	4	16,7		
druga zanimanja*	71	65,7	18	75,0	1,0	
Faktori rizika						
pušenje	40	37,0	10	41,7	0,8	0,672
stres	87	80,6	22	91,7	0,4	0,194
hemijski agensi na poslu <sup>†</sup>	25	23,1	9	37,5	0,5	0,146
fizički agensi na poslu <sup>‡</sup>	20	18,5	3	12,5	1,6	0,482

\*trgovci i radnici u uslužnim delatnostima, stručnjaci, umetnici i administrativni radnici, studenti, domaćice i nezaposleni; <sup>†</sup>metan, ugljenmonoksid, plin, lepak i pesticidi; <sup>‡</sup>zračenje, visoka i niska temperatura i vibracije

pola na nastajanje bolesti još uvek nije razjašnjen, mada neke studije ukazuju da se sva autoimuna oboljenja 10–20 puta češće javljaju kod žena nego kod muškaraca<sup>16,19</sup>.

Rezultati naše studije pokazuju da su osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću značajno češće imale više od 50 godina u poređenju sa kontrolama. U mnogim do sada izvedenim studijama uočeno je, da se Grejvs-Bazedovljeva bolest obično javlja kod žena od 30 do 60 godina<sup>17,21</sup>.

Naši rezultati su u saglasnosti sa najnovijim studijama u kojima je pokazano, da ne postoji značajna razlika u učestalosti javljanja Grejvs-Bazedovljeve bolesti u urbanim i ruralnim sredinama<sup>8,22</sup>.

U studiji Nakamura i sar.<sup>23</sup> uočeno je da su osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću češće domaćice, u odnosu na kontrolu. Do sada nije objašnjena ova povezanost. Rezultati naše studije pokazuju da su osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću neznatno češće bili rudari i industrijski radnici ali veza nije bila statistički značajna. Najverovatnije, izloženost štetnim noksama, kao što su zračenje i otrovni gasovi, mogu se dovesti u vezu sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću<sup>11,14,15</sup>.

U našoj studiji nije dobijena značajna razlika između ispitivanih osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti u odnosu na pušačke navike, mada su osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću češće bili pušači u odnosu na osobe bez oboljenja. Neki autori, mada ne svi, ukazuju na značaj pušenja u nastanku Grejvs-Bazedovljeve bolesti, a posebno Grejvsove oftalmopatije<sup>6,8,18,24–26</sup>. Pušači sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću imaju 7,7 puta veći rizik da dobiju oftalmopatiju u odnosu na nepušače<sup>24,26</sup>. Pretpostavlja se da tiocijanati iz duvana oštećuju tireoideju i dovode do pojačanog oslobađanja tireoglobulina<sup>27</sup>.

Rezultati naše studije pokazuju da su oboleli od Grejvs-Bazedovljeve bolesti bili značajno više izloženi stresu na poslu, u odnosu na osobe bez oboljenja. Stres se smatra važnim u etiologiji Grejvs-Bazedovljeve bolesti, ali su rezultati ispitivanja i dalje nepodudarni. Tako je stopa incidencije bila povećana u Danskoj tokom Drugog svetskog rata, ali ne i u Severnoj Irskoj u toku građanskog rata 1980–1990. godine<sup>10,16</sup>. Stresni događaji kao što su težak gubitak, razvod i gubitak posla, nekada predhode pojavi bolesti<sup>28–30</sup>. Neke studije<sup>31–33</sup>, mada ne sve<sup>7,29</sup>, ukazuju da osobe sa Grejvs-

Bazedovljevom bolešću imaju prosečno mnogo više stresnih životnih događaja od pripadnika kontrolne grupe<sup>7,29,31-33</sup>.

U našoj studiji dobijena je značajna razlika između ispitivanih osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti u pogledu izloženosti fizičkim agensima sredine, što je u saglasnosti sa podacima dobijenim i u drugim studijama u kojima je pokazano da fizička povreda tireoideje, takođe, može biti uzrok njenog autoimunog oboljenja<sup>34,35</sup>. Ukazano je, pre skoro trideset godina, da zračenje tireoideje mladih ljudi doводи do češćeg javljanja pozitivnih testova na tireoidna antitela<sup>11</sup>. Mnogo veći rizik od nastajanja kako Grejvs-Bazedovljeve bolesti, tako i Hašimotovog tireoiditisa i oftalmopatije imaju deca i adolescenti posle zračne terapije vrata u sklopu lečenja Hodžkinove bolesti<sup>14,36</sup>.

Rezultati ove studije pokazuju da su osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću značajno češće imale jednog ili više srodnika sa istim oboljenjem u poređenju sa osobama bez ove bolesti, kao i da su češće to bile osobe prvog i drugog stepena srodstva. Najčešći srodnici sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću bili su otac ili majka obolelog od istog oboljenja. U studiji Manji i sar.<sup>18</sup> pokazano je da je češće javljanje bolesti kod srodnika, ako je majka obolela, u odnosu na obolelog oca. Uočeno je da postoji veza između ove bolesti i određenih humanih leukocitnih antigena (HLA). Tako, na primer, kod belaca HLA-DR3 i HLA-DQA1\*0501 antigeni pozitivno korelišu sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću, a HLA-DRB1\*0701 negativno<sup>37,38</sup>. Interesantno, u grčkoj populaciji samo istovremeno prisustvo dva antigena, HLA DQA1\*0501 i DRB1\*0301, značajno povećava rizik od obolevanja<sup>39</sup>.

Do sada nisu rađene studije u okviru kojih su ispitivane razlike u faktorima rizika koji dovode do nastanka Grejvs-Bazedovljeve bolesti kod osoba sa i bez pozitivne porodične anamneze za ovo oboljenje. U našoj studiji uočeno je da se osobe sa i bez pozitivne porodične anamneze za dato oboljenje značajno razlikuju u odnosu na pol, dok između njih nije postojala značajna razlika u odnosu na uzrast, mesto stanovanja, stepen stručne spremlje, zanimanje, pušenje, stres, kao i izloženost hemijskim i fizičkim noksama. Ovo upućuje na činjenicu da možda neki drugi faktori rizika, koji nisu u okviru ove studije ispitani, imaju uticaj na češće javljanje Grejvs-Bazedovljeve bolesti kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom za ovo oboljenje. U cilju identifikacije ovih faktora rizika najbolje bi bilo sprovesti anamnestičke ili kohortne studije.

### Zaključak

Osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću, u poređenju sa osobama bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti, značajno češće bile su: starije (50 i više godina), izložene stresu i fizičkim agensima na poslu, sa pozitivnom porodičnom anamnezom za Grejvs-Bazedovljevu bolest i sa većim brojem srodnika sa istim oboljenjem. Oboleli od Grejvs-Bazedovljeve bolesti koji su imali pozitivnu porodičnu anamnezu ovog oboljenja značajno češće bile su žene, u odnosu na osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću ali bez pozitivne porodične anamneze ovog oboljenja. Između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na uzrast, mesto stanovanja, stepen stručne spremlje, zanimanje, pušenje, stres, kao i izloženost hemijskim i fizičkim noksama.

### L I T E R A T U R A

1. *Corenblum B, Adediji OS, Killian P.* Goiter, diffuse toxic. In: *Gambert SR, Talavera F, Shenker Y, Cooper M, Griffing GT*, editors. *Endocrinology. e-Medicine*, Sept 12, 2007. Available from: <http://www.emedicine.com/MED/topic197.htm>
2. *National Graves disease foundation.* Frequently asked questions about Graves disease, 2000. [last updated: 20/12 2007]. Available from: <http://www.ngdf.org/index.htm>
3. *Lind P, Langsteger W, Molnar M, Gallowitzsch HJ, Mikosch P, Gomez I.* Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency. *Thyroid* 1998; 8(12): 1179–83.
4. *Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L.* 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(2): 930–4.
5. *Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM.* The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(5): 605–18.
6. *Holm LA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD.* Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005; 165(14): 1606–11.
7. *Winsa B, Adami HO, Bergström R, Gamstedt A, Dahlberg PA, Adamson U*, et al. Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* 1991; 338(8781): 1475–9.
8. *Janković SM, Radosavljević VR, Marinković JM.* Risk factors for Graves' disease. *Eur J Epidemiol* 1997; 13(1): 15–8.
9. *Volpé R.* Immunology of human thyroid disease. In: *Volpé R*, editor. *Autoimmunity in endocrine disease*. Boca Raton: CRC Press; 1990. p. 73–98.
10. *Iversen K.* Temporary rise in the frequency of thyrotoxicosis in Denmark 1941–1945. Copenhagen: Rosenkilde and Bagger; 1948.
11. *Rochman H, deGroot LJ, Rieger CH, Varnavides LA, Refetoff S, Joung JI*, et al. Carcinoembryonic antigen and humoral antibody response in patients with thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1975; 35(10): 2689–92.
12. *Boukris MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou A, Vrontakis M, Moulopoulos SD.* Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(4): 859–62.
13. *Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE.* Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40(6): 759–64.
14. *Vermiglio F, Castagna MG, Volnova E, Lo Presti VP, Moleti M, Viola MA*, 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(8): 781–6.
15. *Weetman AP.* Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343(17): 1236–48.
16. *De Groot LJ.* Graves disease and the manifestations of thyrotoxicosis. In: *Dumont JE, Corvilain B, Maenhaut C, Rousset BA, Dunn JT, Rafetoff S*, et al, editors. *Thyroid disease manager. Chapter 10*. Chicago: Endocrine education; 2003. Available from: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter10/10-frame.htm>

17. *Morganti S, Ceda GP, Saccani M, Milli B, Ugolotti D, Prampolini R, et al.* Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(11 Suppl Proceedings): 101–4.
18. *Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allababdia A, Armitage M, Chatterjee VK, et al.* Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 4873–80.
19. *Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(1): 55–68.
20. *Vanderpump MP, Tunbridge WM.* The epidemiology of autoimmune thyroid disease. In: *Volpé R.* Autoimmune endocrinopathies. Vol. 15 of Contemporary endocrinology. Totowa: Humana Press; 1999. p. 141–62.
21. *Grammaticos P, Vasiliou O, Papanastasion E, Gerasimou G, Balaris V, Alexandris R, et al.* The clinical and laboratory findings in Graves' multinodular type disease. *Hell J Nucl Med* 2006; 9(1): 53–9. (Greek, Modern)
22. *Kumorowicz-Kopic M, Dziatekowiak H, Starzyk J, Nizankowska-Blaż T, Rybakona M.* Incidence of Graves disease in children in some regions of south-eastern Poland. *Przegl Lek* 2004; 61(8): 872–5. Polish.
23. *Nakamura S, Kajita Y, Ochi Y.* Familial dysalbuminemic hypertriiodothyroninemia in a Japanese kindred. *Intern Med* 2000; 39(1): 50–4.
24. *Prummel MF, Wiersinga WM.* Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269(4): 479–82.
25. *Hegedüis L, Brix TH, Vestergaard P.* Relationship between cigarette smoking and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(3): 265–71.
26. *Krassas GE, Wiersinga W.* Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(6): 777–80.
27. *Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Melander A.* Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58(4): 615–8.
28. *Harris T, Creed F, Brugha TS.* Stressful life events and Graves' disease. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 535–41.
29. *Chiovato L, Pinchera A.* Stressful life events and Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 1996; 134(6): 680–2.
30. *Mizokami T, Wu Li A, El-Kaissi S, Wall JR.* Stress and thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2004; 14(12): 1047–55.
31. *Kung AW.* Life events, daily stresses and coping in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42(3): 303–8.
32. *Radosavljević VR, Janković SM, Marinković JM.* Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 1996; 134(6): 699–701.
33. *Matos-Santos A, Nobre EL, Costa JG, Nogueira PJ, Macedo A, Galvão-Teles A, et al.* Relationship between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' disease and toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(1): 15–9.
34. *Eng TY, Boersma MK, Fuller CD, Lub JY, Siddiqi A, Wang S, et al.* The role of radiation therapy in benign diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(2): 523–57.
35. *Imaiizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akaboshi M, Nakashima E, et al.* Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55–58 years after radiation exposure. *JAMA* 2006; 295(9): 1011–22.
36. *Bolaños F, Figueroa F, Castro E.* A case of posterior thyroid ophthalmopathy following neck irradiation. *Rev Invest Clin* 1996; 48(6): 457–9. (Spanish)
37. *Kula D, Bednarczyk T, Jurecka-Lubieniecka B, Polanska J, Hasse-Lazar K, Jarzab M, et al.* Interaction of HLA-DRB1 alleles with CTLA-4 in the predisposition to Graves' disease: the impact of DRB1\*07. *Thyroid* 2006; 16(5): 447–53.
38. *Chen QY, Huang W, She JX, Baxter F, Volpe R, Maclaren NK.* HLA-DRB1\*08, DRB1\*03/DRB3\*0101, and DRB3\*0202 are susceptibility genes for Graves' disease in North American Caucasians, whereas DRB1\*07 is protective. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9): 3182–6.
39. *Philippou G, Krimizis A, Kaltsas G, Anastasiou E, Souwatzoglou A, Alevizaki M.* HLA DQA1\*0501 and DRB1\*0301 antigens do not independently convey susceptibility to Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 2001; 24(2): 88–91.

Rad je primljen 25. XII 2007.