

Mælingar á skjaldkirtilsmótefnum í sermi sjúklinga með Graves sjúkdóm

Guðmundur Sigþórsson^{1,3)}, Örn Ólafsson²⁾, Matthías Kjeld^{1,3)}

Measurement of thyroid autoantibodies in Graves' disease

Sigþórsson G, Ólafsson Ö, Kjeld M

Læknablaðið 1996; 82: 149–53

It is thought that dietary iodine may play a role in thyroid autoimmune reactivity. Iceland is an iodine rich area and therefore it seemed interesting to measure autoantibodies against TSH receptor (TRAb), thyroid peroxidase (TPO) and thyroglobulin (TG) in Icelandic patients with Graves' disease. Serum samples were collected from 47 patients with untreated Graves' disease, 73 patients with Graves' disease that had been treated with radioiodine (¹³¹I), most of them (56) hypothyroid following the treatment and therefore on T4 replacement, others euthyroid. Measurements were also done on samples from a reference group of 74 healthy volunteers. All reference values are 0.95 fractile.

Untreated patients with Graves' disease had TRAb values over reference range in 68.1% of cases being similar to what others have observed. The untreated patients with Graves' disease had TPO antibody measurement positive in 50.0% of cases and TG antibodies in 34.7%. This is much lower frequency of positive tests than observed elsewhere when measured with ELISA. Although methodological factors might play a role, this difference could also be explained by difference in iodine intake. The antibodies were less frequent in radioiodine treated patients than in the untreated ones. This is in agreement with the observation that serum levels of these antibodies tend to decrease with time from treatment. The antibody measurements did not differentiate between radioiodine treated patients with Graves' disease needing T4 replacement and those who did not.

Frá ¹⁾Rannsóknarstofunni í Domus Medica, ²⁾Tölvuveri Landspítalans, ³⁾Rannsóknastofu Landspítalans í meinafræði. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Matthías Kjeld, Rannsóknastofu Landspítalans í meinafræði, 101 Reykjavík.

Lykilorð: Skjaldkirtilsmótefni, Graves sjúkdómur.

Ágrip

Í sermi sjúklinga með Graves sjúkdóm finnst í flestum tilfellum mótefni gegn TSH (skjaldvakakveikju-) viðtökum (TSH receptor antibodies (TRAb)) en einnig mótefni gegn *thyroid peroxidase* (TPO-Ab) og þýróglóbúlíni (Tg-Ab). Rannsóknir á skjaldkirtli Íslendinga hafa þótt áhugaverðar vegna ríkulegrar jodneyslu þjóðarinnar sem talin er skýra mun á tíðni sumra skjaldkirtilssjúkdóma hérlendis miðað við sum nágrannalönd okkar. Í ljósi þessa vildum við kanna hver tíðni ofangreindra mótefna væri meðal íslenskra Graves sjúklinga og hvort hún væri frábrugðin því sem annars staðar þekktist en bent hefur verið á að jod geti haft áhrif á sjálfsöfnæmissvörun í skjaldkirtli.

Blóðsýni voru fengin frá 120 Graves sjúklingum, 47 þeirra voru nýgreindir og höfðu ekki verið meðhöndlaðir en 73 höfðu fengið geislajoð- (¹³¹I-) meðferð, flestir þeirra (56 sjúklingar) á þýroxín (T4) uppþótarmeðferð vegna vanstarfsemi skjaldkirtils í kjölfar geislunarinnar. Sýnum var einnig safnað frá 74 heilbrigðum einstaklingum til viðmiðunar. Viðmiðunarmörk voru ákveðin fyrir 0,95 hlutfallsmark.

Graves sjúklingar sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir reyndust í 68,1% tilfella hafa TRAb gildi ofan viðmiðunarmarka og er það svipuð tíðni og sést hefur í erlendum rannsóknum. Meðal Graves sjúklinga sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir reyndust 50,0% hafa jákvæð TPO-Ab og 34,7% jákvæð Tg-Ab, en þetta er talsvert lægri tíðni en sést hefur annars staðar þar sem ELISA aðferð hefur verið notuð við mælingarnar. Mótefnin voru sjaldnar jákvæð hjá Graves sjúklingum sem fengið höfðu geislajoðmeðferð en hjá sjúklingum sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir en þekkt er að mótefnin fara lækandi þegar líður frá meðferðinni. Mótefnamælingarnar greindu ekki á milli sjúklinga sem fengið höfðu geislajoðmeð-

ferð, eftir því hvort þeir voru farnir að taka T4 eða ekki.

Hugsanlegt er að skýra megi lægri tíðni jákvæðra TPO-Ab og Tg-Ab meðal íslenskra Graves sjúklinga miðað við erlenda með mismunandi jodneyslu sem gæti haft áhrif á meingerð sjúkdómsins.

Inngangur

Graves sjúkdómur er sjálfsöfnæmissjúkdómur. Örvandi mótefni myndast gegn TSH (skjaldvakakveikju-) viðtökum (TSH receptor antibodies (TRAb)) á yfirborði skjaldkirtilsfrumna og valda stjórnlausri hormónaframleiðslu kirtilsins. Þessi mótefni eru mælanleg í sermi flestra sjúklinga með Graves sjúkdóm (1). Einnig finnast oft í þessum sjúklingum mótefni gegn *thyroid peroxidasa* (TPO-Ab) og þýróglóbúlíni (Tg- Ab) en þessi mótefni eru annars einkennandi fyrir Hashimotos sjúkdóm (chronic thyroiditis) og eru talin endurspegla vefjaskemmdir í kirtlinum (2). Til greiningar Graves sjúkdóms er yfirleitt ekki þörf á að mæla TRAb þar sem mælingar á skjaldkirtilhormónum og TSH ásamt jodupptöku kirtilsins duga oftast (3). Helstu not TRAb mælinga í klíník eru hjá ófrískum konum með virkan eða meðhöndlaðan Graves sjúkdóm, en mælist hjá þeim há TRAb gildi eru líkur á tímabundnum einkennum um ofstarfsemi skjaldkirtils hjá barni eftir fæðingu (1). Einnig virðast TRAb mælingar vera hjálplegar til að segja fyrir um svörun Graves sjúklinga við skjaldhamlandi (antithyroid) lyfjameðferð en há gildi fyrir og við lok meðferðar auka líkur á endurkomu sjúkdómsins (1,3). Ekki hefur verið sýnt fram á forspárgildi TRAb mælinga varðandi útkomu eftir geislajod- (¹³¹I-) meðferð (4,5).

Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna tíðni jákvæðra mælinga á ofangreindum mótefnum meðal íslenskra Graves sjúklinga. Þar eð jodmagn er talið hafa áhrif á virkni sjálfsöfnæmissvörunar í skjaldkirtli (6) þótti forvitnilegt að gera mælingar á þessum mótefnum meðal íslenskra Graves sjúklinga og heilbrigðra einstaklinga því jodneysla Íslendinga er ríkuleg samkvæmt mælingum sem gerðar hafa verið (7,8).

Efniviður og aðferðir

Sjúklingar: Á tímabilinu 1993–1995 var blóðsýnum safnað frá 120 Graves sjúklingum, 47 sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir og 73 sem höfðu verið meðhöndlaðir með 70 Gy ¹³¹I-geisl-

un, einu og hálfu til 19 árum áður. Af meðhöndluðu sjúklingunum voru 56 á uppbótarmeðferð með þýroxíni (T4) vegna vanstarfsemi skjaldkirtilsins eftir geislunina en 17 sjúklingar framleiddu enn nægjanlegt magn skjaldkirtilhormóna. Eingöngu var um að ræða sjúklinga sem höfðu fengið eina geislajodmeðferð. Sýni fengust einnig frá fimm sjúklingum með heitan hnút (toxic adenoma) sem fengið höfðu geislajodmeðferð og störfuðu kirtlar allra þessara sjúklinga eðlilega. Aðferðum við sjúkdómsgreiningar hefur verið lýst (9). Viðmiðunarsýni voru fengin frá hópi 74 heilbrigðra einstaklinga. Upplýsingar um kynjaskiptingu og aldur einstaklinganna í hópunum eru sýndar í töflu I. Gerðar voru sermismælingar á TRAb, TPO-Ab og Tg-Ab auk hormónamælinga; T4, FT4 og TSH.

Aðferðir: TRAb var mælt með aðferð sem byggir á getu mótefnanna til að hindra bindingu geislamerks TSH við uppleysta TSH viðtaka og voru notuð prófefni frá RSR Ltd, Cardiff, UK. TPO-Ab og Tg-Ab voru mæld með ELISA aðferð með prófefnum frá INOVA diagnostics, Inc., San Diego, USA. Aðferðum við hormónamælingarnar hefur áður verið lýst (9).

Tölfræðileg greining: Öll viðmiðunargildi (reference values) eru 0,95 hlutfallsmark (fractile). Við ákvörðun á viðmiðunargildi hverrar aðferðar var notað stikabundið mat (parametric estimate) þar sem mælingarnar eða ákveðin vörpun þeirra (til dæmis log) eru normaldreifðar (10).

Kí-kvaðratspróf (með Yates leiðréttingu) var notað við samanburð á hlutföllum og óparað t-próf við samanburð á meðaltölum. Bonferroni leiðrétting var notuð þegar fleiri en tvær breytur voru bornar saman. Besta lína til lýsingar á sambandi tveggja breyta var ákvörðuð með aðferð minnstu kvaðrata (least squares). Tilgáta um normaldreifingu var prófuð með Kolmogorov-Smirnov prófinu. Til prófunar á núlltilgátu var miðað við marktæktarkröfu 0,05 (significance level) og tvíhliða próf (two-tailed test).

Niðurstöður

Viðmiðunarmörk fyrir mótefnamælingarnar ásamt öryggisbilum eru sýnd í töflu II. Við útreikninga á mörkum fyrir TPO-Ab og Tg-Ab var stuðst við mælingar frá öllum einstaklingum í viðmiðunarhópnum en TRAb mælingar

Table I. Some characteristics of the groups of patients and healthy individuals.

Groups	N	Male	Female	Age		
				Range	Median	Mean
UG	47	11	36	23-81	43	50
TG (+T4)	56	11	45	27-77	51	51
TG (-T4)	17	2	15	27-82	50	49
RG	74	32	42	22-90	42	45

UG = Untreated patients with Graves' disease
 TG (+T4) = Radioiodine treated patients with Graves' disease on T4 replacement
 TG (-T4) = Radioiodine treated patients with Graves' disease not on T4 replacement
 RG = Reference group

voru ekki gerðar nema hjá 39 einstaklingum í hópnum.

Niðurstöður TRAb mælinganna, sem gefnar eru upp sem hlutfallsleg hindrun TSH bindingar, eru sýndar á mynd. Graves sjúklingar sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir voru með gildi yfir viðmiðunarmörkum í 68,1% tilvika (meðaltal TRAb gilda var 28,4), Graves sjúklingar á T4 meðferð sem fengið höfðu geislajoðmeðferð voru með hækkuð gildi í 32,1% tilfella (meðaltal 11,6) og Graves sjúklingar sem höfðu fengið geislajoðmeðferð en tóku ekki T4 voru með hækkuð gildi í 58,8% tilvika (meðaltal 14,6). Í viðmiðunarbónum var meðaltal TRAb gilda 7,2. Enginn sjúklinganna, sem fékk geislajoðmeðferð og hafði haft heitan hnút fyrir meðferð, hafði hækkun á TRAb.

Graves sjúklingar sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir reyndust hafa jákvæðar TPO-Ab mælingar í 50% tilvika en Tg-Ab mælingar voru jákvæðar í 35,7% tilvika. Hjá Graves sjúklingum sem fengið höfðu geislajoðmeðferð og voru komnir á T4 meðferð reyndust TPO-Ab mælingar jákvæðar hjá 30,3% en Tg-Ab mælingar hjá 19,6%. Meðal Graves sjúklinga sem fengið höfðu geislajoðmeðferð og höfðu réttstarfandi kirtil voru TPO-Ab mælingarnar jákvæðar hjá 17,6% en Tg-Ab mælingarnar hjá 11,7%. TPO-Ab og Tg-Ab reyndust ekki jákvæð hjá neinum sjúklingi með heitan hnút.

Í töflu III er gerður samanburður milli hópanna á tíðni jákvæðra mælinga fyrir hvert mót-

Table II. Reference values (one tailed) for the antibody measurements.

	0.95 fractile	90% confidence interval
TRAb	14.2	12.5 -15.8
TRO-Ab	0.16	0.12- 0.25
TG-Ab	0.22	0.15- 0.38

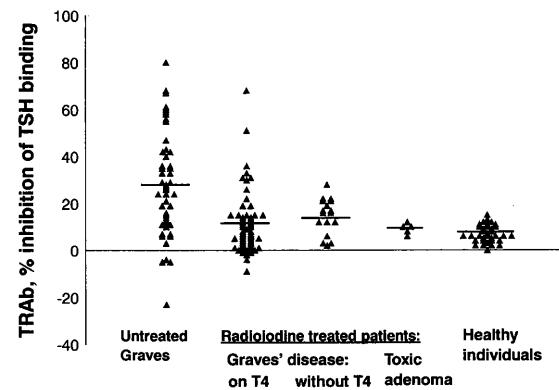


Fig. Serum TRAb values in groups of: 1) untreated Graves' patients; 2) ¹³¹I treated Graves' patients, hypothyroid, on T4 replacement; 3) ¹³¹I treated Graves' patients, euthyroid; 4) ¹³¹I treated patients with toxic adenoma, euthyroid and 5) a reference groups of healthy volunteers.

efni um sig. Vegna fárra sjúklinga með heitan hnút eru þeir ekki hafðir með í tölfræðilegum samanburði.

Með línulegri aðhvarfsgreiningu á TRAb mælingum frá 73 Graves sjúklingum sem höfðu

Table III. Comparison of frequency of positive results between groups for each of the antibodies measured.

Groups compared	TRAb	TRO-Ab	TG-Ab
UG and RG	p<0.001	p<0.001	p<0.001
UG and TG (+T4)	p=0.003	NS	NS
UG and TG (-T4)	NS	NS	NS
TG (+T4) and RG	p=0.014	p=0.004	NS
TG (-T4) and RG	p<0.001	NS	NS
TG (+T4) and TG (-T4)	NS	NS	NS

UG = Untreated patients with Graves' disease
 TG (+T4) = Radioiodine treated patients with Graves' disease on T4 replacement
 TG (-T4) = Radioiodine treated patients with Graves' disease not on T4 replacement
 RG = Reference group
 NS = Not significant

fengið geislajoðmeðferð á 19 ára tímabili, fékkst mat á meðaltalslækkun á ári, 1,8 ($p < 0,001$, $r^2 = 0,23$). Fyrir Graves sjúklinga sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir var athugað með punktritum (scatter plots) hvort samband væri á milli TRAb annars vegar og hins vegar TSH, kirtilstærðar eða aldurs og reyndist svo ekki vera. Ekki var marktækur munur á meðaltölum TRAb gilda milli kynja.

Tg-Ab mælingar voru alltaf jákvæðar væru TPO-Ab mælingarnar jákvæðar en TPO-Ab mælingar voru í vissum tilfellum jákvæðar án þess að Tg-Ab mæling væri það. Hjá Graves sjúklingum sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir var athugað á sama hátt og vegna TRAb, með punktritum, samband milli TPO-Ab annars vegar og hins vegar TSH, kirtilstærðar eða aldurs og reyndist samband ekki vera fyrir hendi. Ekki var marktækur munur á meðaltölum TPO-Ab gilda milli kynja.

Umræða

Í þessari rannsókn reyndust 68,1% sjúklinga með Graves sjúkdóm, sem ekki hafði verið meðhöndlaður, hafa hækkuð TRAb gildi. Það er svipað niðurstöðum annars staðar frá en rannsóknir hafa sýnt tíðni á bilinu 70–100% (11,12). Mishá tíðni hefur verið skýrð af mismunandi skilmerkjum til greiningar Graves sjúkdóms auk mismikils næmis þeirra prófa sem notuð hafa verið við mælingarnar (11,13).

Meðal ómeðhöndlaðra Graves sjúklinga var tíðni jákvæðra TPO-Ab mælinga 50,0% en Tg-Ab mælingarnar voru jákvæðar í 34,7%. Þetta er talsvert lægri tíðni en sést hefur í erlendum rannsóknum en niðurstöður hafa birst þar sem TPO-Ab mælingar hafa reynst jákvæðar hjá rúmlega 90% Graves sjúklinga sem ekki hafa verið meðhöndlaðir (14,15) og Tg-Ab í yfir 80% tilfella (16,17). Í tilgreindum rannsóknum var notast við ELISA mæliaðferð eins og gert var í okkar rannsókn. Þótt gera verði víska fyrirvara um túlkun á samanburði okkar niðurstaðna við þessar rannsóknir þar sem í greinunum voru mismunandi ítarlegar upplýsingar um sjúklingahópana, framkvæmd mælinganna og ákvörðun viðmiðunarmarkna, virðist líklegt að um raunverulegan mun sé að ræða, sérstaklega með tilliti til niðurstaðna eldri rannsókna sem hafa sýnt lægri tíðni TPO-Ab og Tg-Ab í Íslendingum miðað við samanburðarhópa frá öðrum löndum. Í skosk-íslenskum athugunum frá áttunda áratugnum var tíðni jákvæðra

TPO-Ab og Tg-Ab mælinga hærri meðal Skota en Íslendinga, bæði hjá Graves sjúklingum sem skjaldkirtill hafði verið tekinn úr að hluta og eins meðal heilbrigðra einstaklinga (18,19). Eins var tíðni jákvæðra mælinga á TPO-Ab og Tg-Ab lægri í hópi heilbrigðra eldri Íslendinga en í sambærilegum hópi Dana samkvæmt nýlegri rannsókn (20). Þess má ennfremur geta að höfundar þessarar greinar hafa í undirbúningi athugun þar sem sýni úr Graves sjúklingum, íslenskum og erlendum sem ekki hafa verið meðhöndlaðir, verða mæld á einum stað með sömu aðferð til að fá beinan samanburð á tíðni jákvæðra mótefna í þessum sjúklingahópi.

Niðurstöður rannsókna hafa bent til þess að einhverju af áhrifum jöðs á skjaldkirtil sé miðlað í gegnum ónæmiskerfið (6). Aukin tilhneiging til myndunar skjaldkirtilsmótefna og sjálfsöfnæmissjúkdóma í skjaldkirtli hafa sést á þeim svæðum þar sem fæði hefur verið jöðbætt vegna jöðskorts (6). Reynt hefur verið að skýra þessi áhrif jöðs með almennum örvandi áhrifum á ónæmiskerfið en einnig með aukinni jöðun þýróglóbúlíns sem breytir byggingu (configuration) prótínsins og gerir það meira ónæmisvekjandi (6). Lág tíðni TPO-Ab og Tg-Ab hér, þrátt fyrir ríkulega jöðinntöku Íslendinga, gæti skýrst af stöðugu jöðríku umhverfi í kirtlinum alveg frá fósturskeiði þannig að ekki verður breyting á jöðmagni í kirtlinum síðar á ævinni með ofangreindum afleiðingum. Bent hefur verið á mikilvægi umhverfisþátta á fósturskeiði og fyrstu æviárum fyrir líkur á sjálfsöfnæmissjúkdómum í skjaldkirtli síðar á ævinni (21). Jöðskortur hefur einnig verið tengdur sjálfsöfnæmissjúkdómum í skjaldkirtli (22).

Munur á tíðni jákvæðra mótefnamælinga hjá Graves sjúklingum sem ekki hafa verið meðhöndlaðir og viðmiðunarhópi heilbrigðra var marktækur hvað varðar öll þrjú mótefnin. Mælingarnar geta því verið gagnlegar til greiningar Graves sjúkdóms og myndu TRAb mælingarnar nýtast best í því skyni. Að því gefnu að tíðni jákvæðra TPO-Ab og Tg-Ab mælinga hjá Graves sjúklingum sem ekki hafa verið meðhöndlaðir sé minni hér en annars staðar minnkar gagnsemi þessara mælinga til greiningar sjúkdómsins að sama skapi.

TRAb gildi lækkuðu marktækt eftir því sem lengra leið frá geislajoðmeðferð. Einnig voru TPO-Ab og Tg-Ab sjaldnar jákvæð meðal sjúklinga sem fengu geislajoðmeðferð en með-

al Graves sjúklinga sem ekki voru meðhöndlaðir. Þetta er í samræmi við erlendar rannsóknir sem hafa sýnt að mótefni fara lækkaði þegar líður frá geislajöðmeðferðinni (13,17,23).

Í rannsókninni voru ekki gerðar mælingar á sömu sjúklingum fyrir og eftir geislajöðmeðferð þannig að erfitt er að draga nokkrar ályktanir um forspárgildi TRAb mælinganna varðandi útkomu meðferðarinnar. TRAb mælingar aðgreindu ekki Graves sjúklinga sem fengu geislajöðmeðferð eftir því hvort þeir voru komnir á T4 uppbótarmeðferð eða höfðu enn réttstarfandi kirtil. Niðurstöðurnar gefa því ekki vísbendingu um að mælingarnar gagnist til að segja fyrir um afdrif sjúklinganna eftir geislun. Tvær aðferðir eru nú helst notaðar við TRAb mælingar (11). Önnur gefur einungis til kynna hvort mótefni bindist viðtakanum en segir ekki til um hvort þau örvi hann. Hin aðferðin er flóknari og byggir á getu mótefnanna til að örva cAMP myndun í skjaldkirtilsfrumum og getur því greint á milli örvandi mótefna og mótefna sem eru letjandi, það er þeirra sem setjast á viðtakann en örva hann ekki. Mótefni með letjandi eiginleika finnast hjá sjúklingum með *primary autoimmune hypothyroidism* (vanstarfsemi sem á upptök í kirtlinum sjálfum) og hjá hluta sjúklinga með Hashimotos sjúkdóm en auk þess finnast þau hjá einstöku Graves sjúklingum eftir geislajöðmeðferð og geta í þeim tilvikum orsakað vanstarfsemi skjaldkirtils (11). Fyrirnefnda mæliaðferðin var notuð í þessari rannsókn og því er ekki hægt að segja til um hvort orsök vanstarfsemi einhvers sjúklingsins í rannsókninni eftir geislajöðmeðferð tengdist letjandi mótefnum.

Enginn sjúklinganna með heitan hnút hafði hækkuð á TRAb, TPO-Ab eða Tg-Ab, enda vart við því að búast þar sem ekki er um sjálfsöfnæmissjúkdóm að ræða.

HEIMILDIR

1. Volpé R. Graves' disease. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Warner and Ingbar's. The Thyroid. 6th ed. Philadelphia: J.P. Lippencott Company, 1991: 648-57.
2. Mooij P, Drexhage HA. Autoimmune thyroid disease. Clin Lab Med 1993; 13: 683-97.
3. McKenzie JM, Zakarija M. Antibodies in autoimmune thyroid disease. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Warner and Ingbar's. The Thyroid. 6th ed. Philadelphia: J.P. Lippencott Company, 1991: 506-24.
4. Southgate K, Creagh F, Teece M, Kingswood C, Rees Smith B. A receptor assay for the measurement of TSH receptor antibodies in unextracted serum. Clin Endocrinol 1984; 20: 539-43.
5. Macchia E, Connetti R, Borgoni F, Cetani F, Fenzi GF, Pinchera A. Assays of TSH- receptor antibodies in 576 patients with various thyroid disorders: their incidence, significance and clinical usefulness. Autoimmunity 1989; 3: 103-12.
6. Phillips DIW, Lazarus JH, Hall R. Iodine metabolism and the thyroid. J Endocrinol 1988; 119: 361-3.
7. Sigurðsson G, Franzson L. Joðútskilnaður í þvagi íslenskra karla og kvenna. Læknablaðið 1988; 74: 179-81.
8. Alexander WD, Gudmundsson ThV, Bluhm MM, Harden RMcG. Studies of iodine metabolism in Iceland. Acta Endocrinol 1964; 46: 679-83.
9. Kjeld M, Stefánsdóttir S, Davíðsson D. Geislajöðmeðferð (I-131) á Íslandi vegna ofstarfsemi skjaldkirtils árin 1985-1991. Læknablaðið 1993; 79: 11-20.
10. Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. Clin Chim Acta 1987; 170: S13-S32.
11. Rees Smith B, McLachlan SM, Jadwiga F. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. Endocr Rev 1988; 9: 106-21.
12. Harrison LC, Leedman PJ. The thyroid stimulating hormone receptor in human disease. Clin Biochem 1990; 23: 43-8.
13. Wall JR, Kuroki T. Immunologic factors in thyroid disease. Med Clin North Am 1985; 69: 913-36.
14. Laurberg P, Petersen KM, Vittinghus E, Ekelund S. Sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of autoantibodies to human thyroid peroxidase. Scand J Lab Invest 1992; 52: 663-9.
15. Gardas A, Rives KL. Enzyme-linked immunosorbent assay of autoantibodies reacting with thyroid plasma membrane antigens in sera of patients with autoimmune thyroid disease. Acta Endocrinol 1986; 113: 255-60.
16. Höier-Madsen M, Feldt-Rasmussen U, Hedgedus L, Perrild H, Hansen SH. Enzyme-linked immunosorbent assay for determination of thyroglobulin autoantibodies. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1984; 92: 377-82.
17. Ogawa T, Sakata S, Nakamura S, Takuno H, Matsui I, Sarui H, et al. Thyroid hormone autoantibodies in patients with Graves' disease: effect of anti-thyroid drug treatment. Clin Chim Acta 1994; 228: 113-22.
18. Thjodleifsson B, Hedley AJ, Donald D, Chesters MI, Kjeld M, Swanson Beck J, et al. Outcome of sub-total thyroidectomy for thyrotoxicosis in Iceland and northeast Scotland. Clin Endocrinol 1977; árg.: 367-76.
19. Hedley AJ, Thjodleifsson B, Donald D, Swanson Beck J, Crooks J, Chesters MI, et al. Thyroid function in normal subjects in Iceland and northeast Scotland. Clin Endocrinol 1977; 7: 377-82.
20. Laurberg P, Hreidarsson AB, Pedersen KM, Sigfusson N, Iversen E. High frequency of goitre and subclinical hyperthyroidism in a low iodine intake area versus high frequency of subclinical hypothyroidism in a high iodine intake area. A comparative epidemiological study in elderly subjects. Thyroid 1995; 5/Suppl. 1: S-138.
21. Phillips DWI, Cooper C, Fall C, Prentice L, Osmond C, Barker DJP, et al. Fetal growth and autoimmune thyroid disease. Q J Med 1993; 86: 247-53.
22. Mooij P, De Wit HJ, Bloot AM, Wilders-Trusching MM, Drexhage HA. Iodine deficiency induces thyroid autoimmune reactivity in Wistar rats. Endocrinology 1993; 133: 1197-204.
23. Heshmati HM, Dagousset F, Izembart M, Clerc J. Effet du traitement par l'iode radioactive sur les anticorps anti-recepteurs de la TSH dans la maladie de Basedow. La Press Médicale 1992; 21: 268.