

Fumatul și bolile tiroidiene autoimune

Ioana Cristina Buzoianu¹, Oana Cristina Arghir², E. Circo³

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța,

²Spitalul de Pneumoftiziologie Constanța,

³Disciplina Endocrinologie, Facultatea de Medicină Constanța

REZUMAT

Introducere: Tiroiditele cronice autoimune sunt entități clinico-patogenice heterogene sub aspect funcțional, lezional și al potențialului evolutiv. Factorii etiopatogenici în tiroiditele cronice autoimune sunt factorii genetici (predispoziția genetică) combinați cu factori declanșatori specifici: ambientali, alimentari, hormonal, infecțioși etc. Rolul exact al fumatului în mecanismele autoimune nu este clar cunoscut, dar se recunoaște faptul că fumatul are un efect antitiroidian.

Obiective: Studiul nostru își propune să evalueze influența fumatului asupra valorilor serice ale anticorpilor antitiroidieni (antitiroperoxidază și antitiroglobulină) la un lot de pacienți diagnosticați cu diverse forme clinice de tiroidită cronică autoimună.

Material și metode: Materialul clinic luat în studiu este reprezentat de un lot de 310 pacienți diagnosticați cu tiroidită cronică autoimună (TCA), în perioada ianuarie 2006 - decembrie 2009, internați în Clinica Endocrinologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța. Am efectuat investigații serologice la pacienții din lot (determinarea anticorpilor antitiroperoxidază - Ac anti-TPO și antitiroglobulină - Ac anti-Tg). Pacienții au fost apreciați în funcție de vârstă, sex, statusul fumător/nefumător. Pentru prelucrarea statistică a datelor am utilizat testul t-Student.

Rezultate și discuții: În lotul de pacienți un procent de 24,28% au fost fumători. S-a evidențiat faptul că nivelurile serice ale anticorpilor antitiroperoxidază au fost semnificativ crescute ($p < 0,001$) la pacienții fumători comparativ cu cei nefumători. De asemenea, am constatat niveluri serice semnificativ crescute ($p < 0,01$) de anticorpi antitiroglobulină la pacienții fumători comparativ cu cei nefumători.

Concluzii: La pacienții diagnosticați cu tiroidită cronică autoimună, fumatul influențează titrul seric de anticorpi antitiroidieni (pacienții fumători au valori serice semnificativ crescute ale anticorpilor antitiroidieni, comparativ cu pacienții nefumători).

Cuvinte cheie: fumat, tiroidită cronică autoimună, anticorpi antitiroidieni.

ABSTRACT

Smoking and chronic autoimmune thyroiditis

Introduction: The chronic autoimmune thyroiditis are heterogeneous entities by the functional, lesional and evolutive point of view. Etiopathogenic factors involved in chronic autoimmune thyroiditis are genetical factors, combines with environmental factors, hormonal factors, infectious factors etc. The exact role of smoking on the autoimmune mechanism is unclear, but smoking is known to have an antihyroid effect.

Aim: Our study tries to estimate the influence of smoking on serum levels of antithyroid peroxidase antibodies and antithyroglobulin antibodies, in a group of patients with various clinical forms of chronic autoimmune thyroiditis.

Materials and methods: We studied a group consists of 310 patients with chronic autoimmune thyroiditis, hospitalised in the Endocrinology Department of Constanta County Hospital, between January 2006 - December 2009. We detected serum values of antithyroidperoxidase antibodies and antithyroglobulin antibodies of our patients. We also followed the age, sex and presence of smoking in our study group. For statistical processing of the data we use Student's t-test.

Results and discussions: In our study group 24,28% of patients were smokers. Serum levels of antithyroid peroxidase antibodies were significantly increased ($p < 0.001$) in the smokers patients, compared with the nonsmokers patients. Serum levels of antithyroglobulin antibodies were significantly increased ($p < 0.01$) in smokers patients, compared with those who were nonsmokers.

Conclusions: Smoking increased the serum levels of antithyroid antibodies at patients with chronic autoimmune thyroiditis.

Key words: smoking, chronic autoimmune thyroiditis, antithyroid antibodies.

Introducere

Boala autoimună tiroidiană cuprinde formele clinico-patogenice caracterizate prin existența în ser a autoanticorpilor antitiroidieni, încadrând mai multe afecțiuni desemnate prin manifestări clinice distincte: forme diferite ale tiroiditei cronice autoimune, boala Graves și alte entități¹.

În prezent, se acceptă faptul că autoimunitatea tiroidiană este o boală cu spectru larg sub aspect funcțional, de la hipertiroidism, normotiroidism la hipotiroidism. Trăsăturile gene-

rale ale bolilor autoimune tiroidiene sunt similare cu acelea ale bolilor autoimune în general. Se dezvoltă progresiv până ce simptomele se manifestă clinic².

Clasificarea actuală acceptată a tiropatiilor autoimune³:

1. Tiroidita cronică autoimună sau tiroidita Hashimoto (cu variantele sale: tiroidita painless, postpartum și sporadică);
2. Tiroidita atrofică autoimună sau mixedemul primar autoimun;
3. Boala Graves-Basedow.

Contact:

Dr. Ioana Cristina Buzoianu, email: ialexe77@yahoo.com

Dr. Oana Cristina Arghir, email: arghir_oana@yahoo.com

Istoria naturală a bolilor tiroidiene autoimune începe cu susceptibilitatea genetică pe care acționează ulterior un factor de mediu, factor „trigger“, ce rupe echilibrul imun și inițiază un răspuns celular și/sau umoral, cu formarea de celule și anticorpi autoreactivi detectabili prin teste specifice, urmată într-un interval variabil de timp de afectarea glandei tiroide⁴.

Patogenia tiropatiilor autoimune este complexă, până în prezent incomplet elucidată, implicând mecanisme autoimune mediate umoral și celular cauzatoare ale disfuncției și distrucției tireocitare.

Factorii patogenici în tiroiditele autoimune sunt factorii genetici (predispoziția genetică) combinați cu factori declanșatori specifici: ambientali, alimentari, hormonal, infecțioși, etc.

Factorii ambientali intervin în reasezarea genelor imunoglobulinelor și a receptorilor celulelor T (recombinare genică). Factorii ambientali pot fi toxine sau poluanți (de exemplu, metilcholantrénul, poluant industrial, produce tiroidită în condiții experimentale la sușa de șobolani Buffalo)⁵. Alți factori ambientali sunt reprezentați de: fumat (crește riscul de hipotiroidism în tiroidita Hashimoto, agravează evoluția bolii Graves⁶), stress (modifică raporturile funcționale dintre sistemul neuroendocrin și sistemul imunitar), diverse medicamente (amiodarona, litiul, interferonul alfa, interleukina 2, agenții retrovirali), radiațiile, deficitul de seleniu⁴.

Studiile de specialitate au relevat faptul că fumatul intervine în etiopatogenia bolilor tiroidiene autoimune⁷. În particular, s-a evidențiat faptul că fumatul înrăutățește evoluția bolii Graves și a oftalmopatiei, reducând și eficacitatea tratamentului⁸. Rolul exact al fumatului în mecanismele autoimune nu este clar cunoscut, dar se recunoaște faptul că fumatul are un efect anti-tiroidian (prin intermediul tiocianatului prezent în fumul de țigară)⁸.

Un component al fumului de țigară este cianida care se transformă în tiocianat ce acționează ca agent anti-tiroidian, inhibând direct preluarea iodului din sânge (tiocianatul - inhibitor competitiv în transportul iodului) și sinteza hormonală tiroidiană. Și alte componente ale fumului de țigară pot avea acțiune anti-tiroidiană (de scădere a legării triiodotironinei de receptorii săi la nivelul mușchilor sau al altor organe)⁹.

Cel mai dramatic efect al fumatului asupra tiroidei se realizează prin asocierea bolii Graves cu oftalmopatie⁹. Studiile de specialitate au evidențiat faptul că fumătorii sunt de două ori mai susceptibili decât nefumătorii de a dezvolta boala Graves⁹. Riscul asociat cu fumatul de a dezvolta boala Graves este semnificativ mai scăzut la bărbați decât la femei¹⁰. De asemenea, s-a observat că efectul fumatului de a crește volumul tiroidian este mai mare la populațiile din regiunile cu deficit iodat, comparativ cu populațiile din regiunile fără astfel de deficit¹¹. A fost raportată și o asociere pozitivă între fumat și incidența gușii multinodulare și a nivelurilor pozitive de anticorpi anti-tiroglobulină, la populații din regiuni cu aport iodat deficitar. Studii recente au relevat fumatul ca fiind un factor de risc pentru dezvoltarea tiroiditei cronice autoimune postpartum. Riscul pentru dezvoltarea tiropatiilor autoimune, asociat cu fumatul, este semnificativ mai crescut la femei, comparative cu bărbații¹². Un studiu din 2006 a evidențiat o prevalență crescută a anticorpilor anti-TSH (hormon tirostimulant) la pacienții fumători diagnosticați cu boli tiroidiene autoimune¹³.

Obiective

Studiul nostru a avut ca obiectiv evaluarea influenței fumatului asupra valorilor serice ale anticorpilor anti-tiroidieni (anti-

tiroperoxidază - Ac anti-TPO și anti-tiroglobulină - Ac anti-Tg) la un lot de pacienți diagnosticați cu diverse forme clinice de tiroidită cronică autoimună. Ca ipoteză de lucru am ales să verificăm dacă statusul de fumător duce la creșterea valorilor serice de anticorpi anti-tiroidieni în funcție de numărul de țigarete fumate zilnic, la pacienții deja diagnosticați cu tiroidită cronică autoimună.

Material și metode

Materialul clinic luat în studiu a fost reprezentat de un lot de 310 pacienți diagnosticați cu tiroidită cronică autoimună (TCA), în perioada ianuarie 2006 - decembrie 2009, pacienți internați în Clinica Endocrinologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța.

Pentru realizarea studiului am efectuat investigații serologice la pacienții din lot (determinarea Ac anti-TPO și a Ac anti-Tg). De asemenea, au fost prelucrate date cantitative și calitative extrase din foile de observație ale pacienților incluși în studiu (vârsta pacienților, sexul pacienților și anamneza asupra stilului de viață - fumatul).

Rezultatele unor investigații precum dozarea hormonală (fracțiunea liberă a tiroxinei FT4 și determinarea serică a hormonului tirostimulant - TSH) și ecografia tiroidiană, au ajutat la încadrarea pacienților în diversele forme clinice de tiroidită cronică autoimună.

Pentru prelucrarea statistică a datelor am utilizat testul t-Student (test de statistică descriptivă) și am apreciat de asemenea, asocierea între diverse variabile (valori serice ale anticorpilor anti-tiroperoxidază și anti-tiroglobulină) prin intermediul coeficientului de corelație liniară „r“. Interpretarea statistică a luat în considerare pragul de semnificație: $p > 0,05$ date statistic nesemnificative, $p < 0,05$ date semnificative statistic, $p < 0,01$ date puternic semnificative statistic și $p < 0,001$ date foarte puternic semnificative statistic. În interpretarea statistică a rezultatelor, coeficientul de corelație „r“ a fost încadrat între următoarele valori absolute: corelație de intensitate slabă (0,2 - 0,5), corelație de intensitate medie (0,5 - 0,8) și corelație de intensitate puternică (0,8 - 1). De asemenea, în prelucrarea statistică a datelor obținute s-a utilizat și deviația standard.

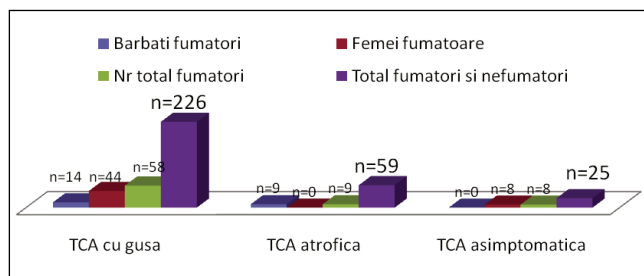
Rezultate

Pe baza criteriilor morfo-funcționale, pacienții din lotul studiat au fost repartizați în trei grupe: TCA cu gușă (72,97% dintre cazuri), TCA atrofică (18,91% dintre cazuri) și TCA asimptomatică (8,12% dintre cazuri). Toate cele trei grupe de tiroidită cronică autoimună s-au caracterizat prin prezența anticorpilor anti-tiroidieni în serul pacienților. Formele cu gușă și atrofică se deosebesc prin grade variabile ale disfuncției tiroidiene și prin prezența/absența gușii.

În urma anamnezei asupra pacienților din lotul de studiu, privind stilul de viață, s-a remarcat fumatul ca element implicat în expresia autoimunității tiroidiene. În lotul nostru de pacienți un procent de 24,28% au fost fumători.

Procentul de femei fumătoare a fost de 18,53% din numărul de femei incluse în studiu, iar procentul de bărbați fumători în lotul studiat a fost covârșitor, adică 91,66%. Vârsta medie la femeile fumătoare a fost de $41,25 \pm 7,81$ ani, iar vârsta medie la bărbații fumători incluși în studiul nostru a fost de $50,60 \pm 9,44$ ani. Distribuția pacienților fumători în funcție de sex și de forma clinică de tiroidită cronică autoimună este redată în figura 1. În lotul nostru numărul pacienților fumători a fost mai mic decât numărul pacienților nefumători, prin predomi-

Figura 1.
Fumatul - element implicat în expresia
autoimunității tiroidiene



nența în lotul de studiu a pacienților de sex feminin (raportul femeii/bărbați a fost de 286/24).

După analiza datelor provenite de la pacienții luați în studiu, s-a remarcat faptul că în rândul pacienților fumători un procent mai mare (25,33%) au avut valori serice ale anticorpilor antitiroperoxidază (Ac anti-TPO) peste 600 Ui/ml, comparativ cu procentul (18,72%) de pacienți nefumători la care s-au dectat valori serice de Ac anti-TPO peste aceeași valoare. (figura 2)

Discuții

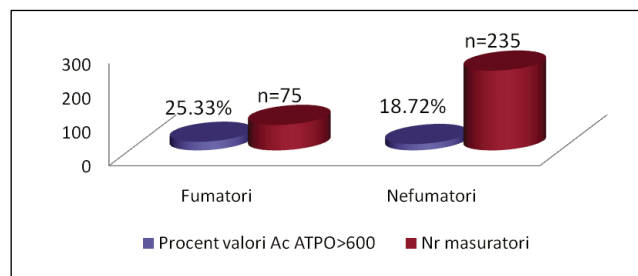
Ipoieza de la care a pornit realizarea studiului, și anume aceea că statusul de fumător duce la creșterea valorilor serice de anticorpi antitiroidieni în funcție de numărul de țigarete fumate zilnic, la pacienții deja diagnosticați cu tiroidită cronică autoimună, a fost concordantă cu rezultatele obținute.

Analizând rezultatele investigațiilor serologice la pacienții luați în studiu (178 de pacienți cu determinări de anticorpi anti-TPO și anti-Tg), s-a evidențiat faptul că nivelurile serice ale anticorpilor antitiroperoxidază (Ac anti-TPO) au fost semnificativ crescute la pacienții care au fumat mai mult de 10 țigarete pe zi, comparativ cu cei care au fumat mai puțin de 10 țigarete pe zi (valoare serică medie pentru Ac anti-TPO: 618 ± 459 Ui/ml și respectiv 401 ± 234 Ui/ml) și, de asemenea, comparativ cu cei nefumători (nivel seric mediu de Ac anti-TPO: 379 ± 253 Ui/ml) (tabel I).

De asemenea, în studiul nostru am constatat niveluri serice semnificativ crescute de anticorpi antitiroglobulină (Ac anti-Tg) la pacienții care au fumat mai mult de 10 țigarete pe zi, comparativ cu cei care au fumat mai puțin de 10 țigarete pe zi (valoare serică medie pentru Ac anti-Tg: 525 ± 405 Ui/ml și respectiv 437 ± 356 Ui/ml), și de asemenea, comparativ cu cei nefumători (nivel seric mediu de Ac anti-Tg: 231 ± 162 Ui/ml) (tabel II).

Studiul a evidențiat și faptul că există o corelație semnificativă statistic între concentrațiile serice medii ale anticorpilor

Figura 2.
Comparația valorilor serice ale Ac anti-TPO
între pacienții fumători și nefumători



antitiroperoxidază și antitiroglobulină la pacienții fumători din lotul de studiu.

Coeficientul de corelație de intensitate medie, directă, între valorile serice ale Ac anti-TPO și valorile serice ale Ac anti-Tg: $r = +0,54$.

Rezultate similare au relatat și Vestergaard și colab. realizând o metaanaliză a mai multor studii din literatura de specialitate¹⁰. Astfel, riscul de a dezvolta tiropatii autoimune, cu titruri serice crescute de anticorpi antitiroidieni - boală Graves, tiroidită Hashimoto, tiroidită postpartum - este crescut la fumători.

Un studiu din Danemarca, pe 4649 de subiecți a relevat o asociere pozitivă între fumat și anticorpii antitiroidieni mai puternică pentru anticorpii anti-Tg decât pentru cei anti-TPO¹².

Un alt studiu a inclus 803 subiecți, cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani, rude de gradul întâi și doi ale unor pacienți diagnosticați cu boli tiroidiene autoimune. Subiecții au fost urmăriți timp de 5 ani, pentru apariția hipo- sau hipertiroidismului de cauză autoimună (cu titre pozitive de anticorpi antitiroidieni). S-a observat faptul că întreruperea fumatului a dus la creșterea titrelor serice de anticorpi anti-TPO și anti-Tg¹⁴. De asemenea, o prevalență scăzută a titrurilor serice de anticorpi anti-TPO a fost observată în cadrul unui studiu olandez, la femeile fumătoare comparativ cu cele nefumătoare¹⁵.

Alte studii din literatură au evidențiat faptul că pacienții fumători au înregistrat o prevalență mai scăzută a anticorpilor anti-TPO și anti-Tg comparativ cu cei nefumători. De asemenea, un alt studiu danez, cu 4125 de subiecți, a relevat o prevalență scăzută a anticorpilor anti-Tg în rândul fumătorilor, comparativ cu nefumătorii și o asociere moderată între fumat și titrul seric al anticorpilor anti-TPO¹⁶.

În opinia noastră, rezultatele studiilor similare, publicate în literatura de specialitate, sunt heterogene datorită, în principal, variației numărului de subiecți incluși în studii. Studiul nostru

Tabel I.
Semnificația statistică a diferențelor existente între valorile serice medii ale anticorpilor antitiroperoxidază (Ac anti-TPO)

	Fumători, cu peste 10 țigarete/zi
Fumători, cu mai puțin de 10 țigarete/zi	$p < 0,01$, diferențe puternic semnificative statistic
Nefumători	$p < 0,01$, diferențe puternic semnificative statistic

Tabel II.
Semnificația statistică a diferențelor existente între valorile serice medii ale anticorpilor antitiroglobulină (Ac anti-Tg)

	Fumători, cu peste 10 țigarete/zi
Fumători, cu mai puțin de 10 țigarete/zi	$p < 0,01$, diferențe puternic semnificative statistic
Nefumători	$p < 0,01$, diferențe puternic semnificative statistic

a inclus un număr de 310 cazuri de tiroidită cronică autoimună, dintre care am selectat 178 de subiecți cu investigații imunologice (anticorpi antitiroidieni) complete. Rezultatele studiului au fost semnificative statistic, fiind comparabile cu rezultatele altor studii prezentate în literatură.

Concluzii

1. Studiul nostru confirmă faptul că fumatul poate interveni în etiopatogenia bolilor tiroidiene autoimune, rolul exact al fumatului în mecanismele autoimune tiroidiene nefiind pe deplin cunoscut.

2. La pacienții diagnosticați cu tiroidită cronică autoimună, fumatul influențează titrul seric de anticorpi antitiroidieni. Astfel, pacienții fumători au valori serice semnificativ crescute ale anticorpilor antitiroperoxidază și ale anticorpilor antitiroglobulină, comparativ cu pacienții nefumători. Valorile medii serice ale anticorpilor antitiroidieni sunt influențate și de numărul de țigărete fumate zilnic.

3. O direcție de urmărit pe viitor este aceea de a analiza influența fumatului asupra titrului de anticorpi antitiroidieni la pacienții tratați pentru tiroidite cronice autoimune.

Bibliografie

1. Crista C, Zosin I, Tiroidita cronică autoimună. Aspecte epidemiologice, clinice și morfo-functionale și Tiroidita cronică autoimună. Aspecte imunologice, In *Romanian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2008, 7(1): 107-108 și 7(2): 7-16.
2. Davies TF, Autoimmune Thyroid Disease Genes Come in Many Style and Colors, In *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998, 83(10): 3391-3393.
3. Wilson JD, Foster DW, *Williams Textbook of Endocrinology*, 9-th Edition, 1998, 398-408, 420-490.
4. Dumitrache C, Sucaliuc A, Genetica bolilor endocrine autoimune, In *Viata Medicală*, 2007, (10): 6.
5. Szabolcs I, Clinical relevance of TPO-antibodies in euthyroid individuals, In *Thyroid International*, 2006, (6): 25.
6. Winja B, Mandahl A, Karlsson FA, Graves'disease, endocrine ophthalmopathy and smoking, In *Acta Endocrinol.* 1993, (128): 156-160.
7. Fukuyama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M, Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent, In *Acta Endocrinol.* 1992, (127): 520-525.
8. Bartalena L, Bogazzi F, Tand M, Maneti L, Dell'unto C, Martino E, Cigarette smoking and the thyroid, In *Eur J Endocrinol*, 1995, (133): 507-511.
9. Shomon M, Smoking and Thyroid Disease, In *Journal of the American medical Association*, 2003, (127): 178-184.
10. Vestergaard P et al, Smoking and thyroid disorders - a meta-analysis, In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, 121(10): 1548-1550.
11. Ittermann T, Schmidt CO, Kramer A, et al, Smoking as a risk factor for thyroid volume progression and incident goiter in a region with improved iodine supply, In *European Journal of Endocrinology*, 2008, 159(6): 761-766.
12. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, et al, Smoking is associated with the presence of thyroglobulin autoantibody and to a lesser degree with thyroid peroxidase autoantibody in serum: a population study, In *European Journal of Endocrinology*, 2008, 158(3): 367-373.
13. Krassas GE, Wiersinga W, Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens, In *European Journal of Endocrinology*, 2006, 154(6): 777-780.
14. Effraimidis G, Tijssen GP, Wiersinga WM, Discontinuation of smoking increases the risk for developing thyroid peroxidase antibodies and/or thyroglobulin antibodies: a prospective study, In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 94(4): 1324-1328.
15. 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, In *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59: 396-401.
16. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L & Rasmussen LB, A population study of the association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure, In *Clinical Endocrinology* 2005, 62: 713-720.