

## ENDOCRINOPATHIE ET TABAGISME

J.E. DONCKIER<sup>1</sup>

Mots clefs: tabagisme, nicotine, poids, catécholamines, diabète, hyperthyroïdie, hypothyroïdie.

### RÉSUMÉ

*Si les effets délétères du tabagisme au niveau cardiovasculaire et pulmonaire ne sont plus à démontrer, l'interaction du tabac avec le système endocrine et ses pathologies est moins connue.*

*La relation inverse entre tabagisme et poids, ainsi que la prise pondérale à l'arrêt du tabac, est une première illustration des effets du tabac sur l'activité sympathique, la sécrétion des catécholamines et des divers peptides impliqués dans la régulation de l'appétit et de la balance énergétique.*

*Plusieurs travaux ont également porté sur le tabagisme et le diabète, en montrant les effets délétères du tabac sur l'équilibre glycémique et les complications micro - et macro - angiopathiques.*

*Le tabac pourrait même apparaître comme un facteur pathogénique du diabète de type 2.*

*Enfin, le tabagisme peut interférer avec les fonctions thyroïdiennes dans le sens thyroestimulant, antithyroïdien ou goitrogène selon les situations et les pathologies thyroïdiennes présentes.*

### TABAC ET POIDS

#### ÉPIDÉMIOLOGIE

De multiples études épidémiologiques ont évalué de façon longitudinale ou transversale la relation entre poids et tabagisme. Parmi celles-ci, les plus représentatives ont été menées aux Etats-Unis durant trois périodes: 1971-1975, 1982-1984 et 1988-1991 (1,2).

Entre les deux premières périodes, 748 hommes et 1137 femmes ont été suivis. Le gain pondéral moyen des sujets ayant arrêté de fumer a été de 2,8 kg chez les

hommes et de 3,8 kg chez les femmes. Le risque de prise pondérale était accru dans la race noire, chez les sujets de moins de 55 ans et chez les fumeurs de plus de quinze cigarettes par jour. En moyenne donc, les femmes arrêtant de fumer ont gagné plus de poids que les hommes.

Il est intéressant de noter que le poids final des anciens tabagiques correspond après dix ans au poids final des non fumeurs, mais est évidemment supérieur à celui de ceux qui ont

<sup>1</sup>Service de Médecine Interne Générale et Endocrinologie, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, B-5530 Yvoir.

poursuivi le tabagisme. Fumer fait donc maigrir et l'arrêt du tabac entraîne un gain pondéral qui rattrape le poids des non fumeurs.

Dans la troisième étude épidémiologique et américaine, portant sur 5247 adultes pendant une période de dix ans, la prise pondérale à l'arrêt du tabac était de 4,4 kg chez les hommes et de 5 kg chez les femmes (2).

L'augmentation de la prévalence de surcharge pondérale aux Etats-Unis a été attribuée à l'arrêt du tabac chez un quart des hommes et un sixième des femmes, ce qui est considéré comme une faible contribution du sevrage tabagique à l'excès pondéral.

Il est aussi intéressant de noter dans cette étude que la prise de poids survenant à l'arrêt du tabac survient surtout dans les premiers mois et s'atténue par la suite. D'autres études ont confirmé que le risque de gain pondéral est le plus élevé dans les deux années qui suivent l'arrêt du tabac mais diminue par la suite (3-4).

### MÉCANISMES

La relation inverse entre tabagisme et poids peut, en théorie, provenir d'une réduction de l'apport alimentaire et/ou d'une augmentation des dépenses énergétiques. Si l'effet anorexigène de la nicotine a été démontré dans des modèles expérimentaux animaux (6), la situation est plus complexe chez l'homme.

En effet, la pulvérisation nasale de nicotine peut avoir un effet anorexigène chez le non fumeur ou l'ex-fumeur, mais pas chez le fumeur abstiné depuis peu (7). Une réduction d'apport alimentaire pourrait donc n'être que transitoire au début du tabagisme.

Par contre, il paraît plus évident que la cigarette induit une augmentation des dépenses énergétiques qui est de l'ordre de 10% en 24 heures (8) et que celle-ci est liée à

une activation sympathique. L'exercice physique, même léger (9) ou la caféine (7) peuvent augmenter l'effet thermogénique de la nicotine.

L'activation sympathique induite par la nicotine est reflétée par une augmentation des taux sanguins et urinaires des catécholamines (10) et se traduit *in vivo* par une tachycardie et une élévation tensionnelle (11). Une étude a suggéré que le tabagisme induit ces effets hémodynamiques par une action au niveau de sites sympathiques périphériques en augmentant la libération des catécholamines à partir de tissus chromaffines ou en réduisant leur recapture et leur clairance (11). Les catécholamines ont aussi des effets métaboliques multiples: une réduction de la sécrétion d'insuline (effet  $\alpha_2$ ), une stimulation de la sécrétion de glucagon (effet  $\beta$ ), une stimulation de la production hépatique de glucose et une réduction de l'utilisation périphérique (effet  $\beta_2$ ) et enfin une stimulation de la lipolyse (effet  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  et  $\beta_3$ ). La stimulation directe de la lipolyse et la réduction de la sécrétion insulinaire (réduisant aussi la lipogénèse) permet dès lors de contribuer à la réduction pondérale.

Le contrôle neuro-hormonal des apports alimentaires et le tabac ont également fait l'objet de travaux expérimentaux. De façon simplifiée, deux centres hypothalamiques ont été impliqués dans la régulation de l'apport alimentaire: un centre de la satiété localisé au niveau de la partie ventromédiane de l'hypothalamus et un centre de la faim situé dans l'hypothalamus latéral.

Des neuromédiateurs classiques ont été identifiés: les catécholamines et la sérotonine. C'est ainsi que l'adrénaline et la noradrénaline peuvent par un effet  $\beta_2$  inhiber les neurones de l'hypothalamus latéral et supprimer la faim. Des anorexigènes dérivés de l'amphétamine doivent d'ailleurs leur action à une stimulation de la libération et à une inhibition de la recapture neuronale des catécho-

lamines. La sérotonine augmente l'activité des neurones du noyau paraventriculaire et provoque la satiété. Enfin, de multiples neuropeptides ont été plus récemment découverts et font encore l'objet d'intenses recherches.

Il existe des peptides orexigènes comme le neuropeptide Y (NPY), les orexines, l'«Agouti related protein»,...ainsi que des peptides anorexigènes tels que la corticolibérine (CRH), la leptine, la cholécystokinine (CCK)...NPY et CRH ont été les plus étudiés, le NPY stimulant la faim et réduisant l'activité sympathique et le CRH ayant des effets opposés. Il existe en outre des signaux périphériques de la satiété à court terme comme la CCK ou des signaux de l'obésité à long terme comme la leptine.

La leptine produite par le tissu adipeux inhibe l'expression du NPY et provoque dès lors une réduction d'appétit et une augmentation de thermogénèse. Plusieurs travaux ont étudié les taux circulants de leptine chez les fumeurs en les comparant aux non fumeurs (12,13). Les conclusions suivantes ont été tirées. Les taux de leptine sont plus élevés chez les fumeurs et les ex-fumeurs utilisant des gommes de nicotine que chez les non fumeurs.

Il existe une relation entre les taux de leptine et l'indice de masse corporelle, qui est située à un niveau plus élevé chez les fumeurs que chez les non fumeurs. Les fumeurs ont donc un taux de leptine plus élevé pour un indice de masse corporelle donné que les non fumeurs.

Comme au long cours, l'apport calorique ne paraît pas être réduit chez les fumeurs, la leptine ne serait pas responsable d'une réduction d'appétit mais bien d'une augmentation de dépense énergétique. L'effet de la nicotine sur les concentrations hypothalamiques de NPY a également été étudié chez l'animal. Chez le rat, l'administration de nicotine réduit les concentrations de NPY

ainsi que son expression au niveau hypothalamique (6).

Lorsque des singes macaques sont exposés à la nicotine, leurs nouveau-nés ont des poids à la naissance réduits et l'expression du NPY dans le noyau arqué est aussi diminuée (14). Une réduction de NPY peut donc intervenir dans les effets de la nicotine sur la balance énergétique.

Si la relation entre tabagisme et réduction pondérale paraît évidente, comment expliquer la prise pondérale à l'arrêt du tabac? Il faut savoir que l'effet de la nicotine s'arrête dès l'arrêt du tabagisme. Dès lors, tous les effets de l'activation sympathique décrits plus haut disparaissent et la reprise pondérale est possible.

## TABAGISME ET DIABÈTE

La prévalence du tabagisme dans la population diabétique a été évaluée par une méta-analyse de quatorze études remontant jusque 1976 (15). Cette prévalence est significativement plus élevée que dans une population normale (33 vs 27%;  $p < 0.0001$ ). La prévalence du tabagisme est également accrue chez les patients insulinodépendants par rapport aux non-insulinodépendants (41 vs 27%;  $p < 0.0001$ ). Aux Etats-Unis cependant, une vaste étude n'a pas trouvé de différence de prévalence de tabagisme ajustée à l'âge entre diabétique et non diabétique (16).

Si la cigarette est délétère chez le sujet normal, elle a des effets néfastes spécifiques chez le patient diabétique. Les diabétiques fumeurs ont en général un moins bon contrôle métabolique que les non fumeurs, ce qui est reflété par des valeurs plus élevées d'hémoglobine glycosylée (17). Le tabagisme peut même augmenter l'hémoglobine glycosylée chez des sujets normaux (18). De plus, le tabac augmente chez les diabétiques d'autres facteurs de risque, par exemple en péjorant le

profil lipidique par une augmentation du cholestérol LDL et des triglycérides et une diminution du cholestérol HDL.

Ces facteurs contribuent à augmenter les complications athéromateuses qui sont déjà deux à trois fois plus importantes à cause du diabète lui-même, constituant un facteur de risque propre (19). Il a aussi été démontré que 65% des décès d'origine cardiovasculaire chez les diabétiques sont liés à une interaction du tabagisme et du diabète (20).

Tabagisme et diabète multiplient donc leurs effets dans le développement de l'athérosclérose plutôt que de les additionner. Les femmes semblent être plus atteintes de maladie cardiovasculaire. Une étude américaine menée chez les diabétiques de type 1 a montré que le tabagisme est un facteur prédictif de la mortalité indépendant de toute cause essentiellement chez la femme mais pas chez l'homme (21). Une mortalité supérieure chez la femme diabétique fumeuse est expliquée par un risque accru de maladie coronarienne.

Le tabagisme a également été impliqué dans la progression de certaines complications du diabète, notamment la rétinopathie, la néphropathie et la nécrobiose lipoidique. Il pourrait aussi jouer un rôle dans certaines anomalies du tissu conjonctif extra-articulaire, induisant une réduction de mobilité articulaire ainsi que dans la maladie de Dupuytren. En plus de l'hyperglycémie, la cigarette est un facteur susceptible d'induire le développement de la microalbuminurie (22).

Le tabac pourrait avoir un effet sur l'action de l'insuline. Des études comparant les besoins en insuline chez les fumeurs et les non fumeurs ont montré qu'ils étaient équivalents ou augmentés chez les fumeurs (15).

Un retard d'absorption de l'insuline au niveau du site d'injection pourrait influencer cette comparaison (15), bien que cette observation soit aussi controversée (15). Il apparaît cependant évident que la sensibilité à l'insu-

line ne soit pas influencée par le tabac dans le diabète de type 1.

Par contre, une étude récente a montré que le tabac réduit l'action de l'insuline dans le diabète de type 2. L'induction d'une insulino-résistance à tous les niveaux (foie, tissu adipeux et muscles) contribue à l'hyperglycémie et amplifie les mécanismes pathogéniques du diabète de type 2 (23).

Les besoins en insuline pourraient aussi être accrus chez les diabétiques fumeurs parce que le tabac stimule la sécrétion des catécholamines, de l'hormone de croissance, du cortisol, du glucagon et de l'aldostérone (10,24).

Le tabac peut augmenter le risque du diabète lui-même. Dans une étude américaine récente portant sur 21 068 hommes, l'incidence de diabète de type 2 était significativement accrue chez les fumeurs (25). Divers facteurs liés au tabac peuvent être incriminés: l'induction de l'insulino-résistance, le stress oxydatif et les dommages oxydatifs des radicaux libres, une toxicité directe sur le pancréas, etc...

## TABAGISME ET THYROÏDE

De multiples facteurs extrathyroïdiens peuvent influencer les tests de fonction thyroïdienne, comme la prise de certaines médications, l'âge ou d'autres affections (26,27).

Les effets du tabagisme sur la fonction thyroïdienne ont fait l'objet de plusieurs travaux. Ces effets ont été décrits comme thyro-stimulants ou anti-thyroïdiens, selon les conditions étudiées (chez le sujet normal ou en cas de pathologie thyroïdienne sous-jacente) (28).

En l'absence de pathologie thyroïdienne, les effets du tabagisme sur les tests thyroïdiens sont controversés et ont été rapportés

comme absents (29,30) ou faiblement thyroïdestimulants (30-32). La fréquence des goitres est plus grande chez les fumeurs que chez les non fumeurs (15% vs 9%) et les taux sanguins de thyroglobuline sont plus élevés chez les fumeurs, surtout dans les régions carencées en iode (32).

Une importante étude portant sur 441 femmes a aussi montré que si la T4 n'était pas significativement modifiée chez les fumeurs, les taux de T3 étaient augmentés et les taux de rT3 diminués, ce qui pourrait refléter un effet stimulant du tabagisme sur la conversion de T4 en T3 aux dépens de la rT3 (33). Dans cette étude, la TSH était plus basse chez les femmes sans atteindre la signification.

L'arrêt du tabac peut entraîner en outre de légères réductions de T4 et des augmentations de TSH (31). Ces modifications suggèrent que le tabagisme stimule la fonction thyroïdienne, qui est réajustée à la normalité après l'arrêt du tabac. Une stimulation sympathique induite par la nicotine ou un effet direct de la nicotine pourrait en être responsable (28). Le tabagisme de parents fumeurs peut aussi avoir des effets chez l'enfant. Les taux de thyroglobuline et de thiocyanate sont plus élevés chez les enfants de parents fumeurs (34). La taille de la thyroïde est augmentée chez les enfants dont la mère fumait (35).

Les effets du tabagisme sont plus marqués en cas de pathologie thyroïdienne sous-jacente. C'est ainsi qu'en cas d'hypothyroïdie sub-clinique, les fumeurs ont des valeurs plus élevées de TSH, du rapport T3/T4 et des cholestérol total et LDL (29).

Quand l'hypothyroïdie est avérée, TSH, T4 libre et T3 sont identiques chez les fumeurs et non fumeurs mais les manifestations de l'hypothyroïdie sont plus marquées chez les fumeurs sur base du score clinique d'hypothyroïdie, de taux plus élevés de cholestérol, d'un temps de réflexe achilléen

allongé et de taux augmentés de CPK (29). Le tabagisme réduit donc la sécrétion thyroïdienne s'il y a hypothyroïdie sub-clinique et exacerbe donc les effets périphériques du déficit en hormones thyroïdiennes si l'hypothyroïdie est avérée.

La cigarette augmente également le risque d'hypothyroïdie chez les sujets atteints de thyroïdite d'Hashimoto. En effet, une étude japonaise (36) portant sur 387 patients souffrant de thyroïdite d'Hashimoto a mis en évidence une fréquence accrue d'hypothyroïdie chez les fumeurs (76,4%) par rapport aux non fumeurs (34,8%).

A l'opposé, il apparaît que le tabagisme augmente les risques d'hyperthyroïdie due à la maladie de Basedow (37) ainsi que d'ophtalmopathie basedowienne (38). De plus, la cigarette augmente le risque de progression d'une ophtalmopathie après traitement par radioiode et diminue l'efficacité de l'irradiation orbitaire ou des corticoïdes (38). Le traitement médical de la maladie de Basedow peut aussi être affecté par le tabagisme qui retarde la rémission sous antithyroïdiens de synthèse et réduit la durée de cette rémission après arrêt du tabac (39).

Les facteurs potentiels impliqués dans les effets thyroïdiens du tabagisme sont multiples et comportent notamment les thiocyanates, les métabolites hydroxypyridines et benzopyrènes et la nicotine. Les thiocyanates sont des agents goitrogènes qui inhibent le transport intra-thyroïdien de l'iodure, la synthèse des hormones thyroïdiennes et augmentent la sortie de l'iodure de la glande (40).

Alors que la nicotine provoque une stimulation sympathique susceptible d'augmenter la sécrétion thyroïdienne, elle ne modifie en rien, chez le rat, la fonction thyroïdienne ou l'action des hormones thyroïdiennes (41).

Enfin, en ce qui concerne la maladie de Basedow, le tabac pourrait modifier la struc-

ture du récepteur de la TSH pour qu'il soit plus immunogène et contribuer à la production d'anticorps plus réactifs avec le tissu

rétro-orbitaire. Il pourrait aussi sensibiliser directement le tissu rétro-orbitaire (30).

#### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. WILLIAMSON D.F., MADANS J., ANDA R.F., KLEIMAN J., GIOVINO G.A., BYERS J. – Smoking association and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 324: 739-745, 1991.
2. FLEGAL K.M., TROIANO P.P., PAMUK E.R., CUCZMARSKI R.J., CABELL S.M. – The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med* 333: 1165-1170, 1995.
3. FROOM P., MELAMED S., BENBASSAT J. – Smoking cessation and weight gain. *J Fam Pract* 46: 460-464, 1998.
4. MIZOUE T., UEDA R., TOKUI N., HINO Y., YOSHIMURA Y. – Body mass decrease after initial gain following smoking cessation. *Int J Epidemiol* 27: 984-988, 1998.
5. CHEN Y., HURNE S.L., DOSMAN J.A. – The influence of smoking cessation on body weight may be temporary. *Am J Public Health* 83: 1330-1332, 1993.
6. FRANKISH H.M., DRYDEN S., WANG O., BING C., MAC FARLANE J.A., WILLIAMS G. – Nicotine administration reduces neuropeptide Y and neuropeptide YmRNA concentrations in the rat hypothalamus: NPY may mediate nicotine's effects on energy balance. *Brain Res* 694: 139-146, 1995.
7. PERKINS K.A., EPSTEIN L.H., SEXTON J.E., STILLER A.L., JACOB R.G. – Effect of dose, gender and level of activity on acute response to nicotine. *Pharmacol Biochem and Behav* 40: 203-208, 1991.
8. HOFSTELLER A., SCHUTZ Y., JEQUIER E., WAHREN J. – Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smoking. *N Engl J Med* 314: 79-82, 1986.
9. PERKINS K.A., EPSTEIN L.H., MARKS B.L., STILLER R.L., JACOB R.G. – The effect of nicotine on energy expenditure during light physical activity. *N Engl J Med* 320: 898-903, 1989.
10. CRYER P.E., HAYMOND M.W., SANTIAGO J.V., SHAH S.D. – Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 295: 573-577, 1976.
11. GRASSI G., SERAVALLE G., CALHOUN D.A. et al. – Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 90: 248-253, 1994.
12. NICKLAS B.J., TOMOYASU N., MUIR J., GOLDBERG A.P. – Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels. *Metabolism* 48: 804-808, 1999.
13. ELIASSON B., SMITH U. – Leptin levels in smokers and long-term users of nicotine gum. *Eur J Clin Invest* 29: 145-152, 1999.
14. GROVE K.L., SEKHON H.S., BROGAN R.S., KELLER J.A., SMITH M.S., SPINDEL E.R. – Chronic maternal nicotine exposure alters neuronal systems in the arcuate nucleus that regulate feeding behavior in the newborn rhesus macaque. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5420-5426, 2001.
15. DIERCK R.I.J., VAN DE HOECK W., HOEKSTRA J.B.L., ERKELENS D.W. – Smoking and diabetes mellitus. *Neth J Med* 48: 150-162, 1996.
16. FORD E.S., MALARCHER A.M., HERMAN W.H., AUBERT R.E. – Diabetes mellitus and cigarette smoking. Findings from the 1989 National Health Interview Survey. *Diabetes Care* 17: 688-692, 1994.
17. MULHAUSER I. – Cigarette smoking and diabetes: an update. *Diabet Med* 11: 336-343, 1994.
18. BOTT U., JURGENS V., GRUSSER M., BENDER R., MULHAUSER I., BERGER M. – Predictors of glycaemic control in type 1 diabetic patients after participation in an intensified treatment and teaching programme. *Diabet Med* 11: 362-371, 1994.
19. MODAN M., MEYJES D., ROZEMAN P. et al. – Significance of high HbA1 levels in normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 11: 422-428, 1998.
20. SUAREZ L., BARRETT-CONNOR E. – Interaction between cigarette-smoking and diabetes mellitus in the prediction of death attributed to cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 120: 670-675, 1984.
21. MOY C.S., LAPORTE R.E., DORMAN J.S. et al. – Insulin-dependent diabetes mellitus mortality: the risk of cigarette smoking. *Circulation* 82: 37-43, 1990.
22. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. – Risk factors for development of microalbuminuria in insulin-dependent diabetic patients: a cohort study. *BMJ* 306: 1235-1239, 1993.
23. EPIFANO L., DI VINCENZO A., FANELLI C. et al. – Effect of cigarette smoking and of a transdermal nicotine delivery system on glucose regulation in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 43: 257-263, 1992.
24. BAER L., RADICHEVICH I. – Cigarette smoking in hypertensive patients. Blood pressure and endocrine responses. *Am J Med* 78: 564-568, 1985.
25. MANSON J.A.E., AJANI U.A., LIU S., NATHAN D.M., HENNEKENS C.H. – A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med* 109: 538-542, 2000.
26. SURKS M.L., SIEVERT R. – Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 333: 1688-1694, 1995.
27. PROCES S., DELGRANGE E., VANDERBORCHT T., JAMART J., DONCKIER J.E. – Minor alterations in thyroid-function tests associated with diabetes mellitus and obesity in outpatients without known thyroid illness. *Acta Clin Belg* 56: 89-90, 2001.
28. UTIGER R.D. – Effects of smoking on thyroid function. *Eur J Endocrinol* 138: 368-369, 1998.
29. MULLER B., ZULEWSKI H., HUBER P., RATCLIFFE J.G., STAUB J.J. – Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 333: 964-969, 1995.
30. UTIGER R.D. – Cigarette smoking and the thyroid. *N Engl J Med* 333: 1001-1002, 1995.
31. MELANDER A., NORENSKJOLD E., LUNDH B., THORELL J. – Influence of smoking and thyroid activity. *Acta Med Scand* 209: 41-43, 1981.
32. BERTHELSEN J.B., HEGEDUS L. – Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid* 4: 327-331, 1994.
33. CHRISTENSEN S.B., ERICSSON U.B., JANZON L., TIBBLIN S., MELANDER A. – Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobuline and thyroid hormone

- levels in women. *J Clin Endocrinol metab* **58**: 615-618, 1984.
34. GASPARONI A., AUTELLI M., RAVAGNI-PROBIZER M.F., BARTOLLI A., REGAZZI-BONORA M., CHIRIGO G., RONDINI G. – Effect of passive smoking on thyroid function in infants. *Eur J Endocrinol* **138**: 379-382, 1998.
  35. CHANOINE J.P., TOPPET V., BOURDOUX P., SPEHL M., DELANGE F. – Smoking during pregnancy: a significant cause of neonatal thyroid enlargement. *Br J Obst Gynaecol* **98**: 65-68, 1991.
  36. KUGATA S., KUMA K., SUGAWARA M. – Relationship between cigarette smoking and hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* **19**: 607-612, 1996.
  37. PRUMMEL M.F., WIERSINGA W.M. – Smoking and risk of Grave's disease. *Jama* **269**: 479-482, 1993.
  38. BARTALENA L., MARCOCCI C., TANDA M.L., MANETTI L., DELL'UNTO E., BARTOLOMEI M.P., NARDI M., MARTINO E., PINCHERA A. – Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves opthalmopathy. *Ann Intern Med* **129**: 632-635, 1998.
  39. UNUVAR N., SERTER R., ARAL Y. – The effects of smoking on remission and relapse of Grave's disease. *Clin Endocrinol* **46**: 377-378, 1997.
  40. FUKAYAMA H., NASU M., MURAKAMI S., SUGAWARA M. – Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thyocyanate is a potent anti-thyroid agent. *Acta Endocrinol* **127**: 520-525, 1992.
  41. COLZANI R., FANG S.L., ALEX S., BRAVERMAN L.E. – The effect of nicotine on thyroid function in rats. *Metabolism* **47**: 154-157, 1998.