

SUBKLINIČKI HIPOTIROIDIZAM

Prof. dr Boža Trbojević; Prof. dr Dragan Micić
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma,
Beograd

S a ž e t a k : Subklinički hipotiroidizam obično se definiše laboratorijskim parametrima – nalazom povišene koncentracije TSH u serumu uz normalne vrednosti tiroidnih hormona. Pošto tiroidna funkcija utiče na većinu tkiva i organa, pacijenti često ispoljavaju blage i nespecifične smetnje koje se naknadno povezuju sa hipotiroidizmom, kada se dobije laboratorijski nalaz. Osnovno pitanje u ovom problemu je da li aktivno tragati za osobama sa subkliničkim hipotiroidizmom i da li lečiti ovakve osobe. Ako se obavi retestiranje u nekih osoba se kasnije i bez terapije nađu normalne vrednosti TSH. Današnji je stav da se odluka o lečenju zasniva na kliničkom nalazu, trajno povišenom TSH i povišenim vrednostima serumskih lipida. Aktivno traganje za obolelima ima opravdanje naročito ako se uz povišen TSH nađu tiroidna autoantitela.

A b s t r a c t : Subclinical hypothyroidism is characterized by normal values for total and free thyroxine (T4) or triiodothyronine (T3) and elevated serum thyrotropin (TSH) levels. There is general agreement that measurement of serum TSH is the most sensitive indicator of thyroid hormone activity in its target tissues (in the absence of pituitary or hypothalamic disease). Since the thyroid affects so many bodily systems, patients often exhibit other, seemingly unrelated symptoms that may in fact be linked to the hypothyroidism. The central issues are whether subclinical thyroid diseases are of sufficient clinical importance to warrant screening or case finding and whether, once these conditions are detected by an abnormal serum thyrotropin value and confirmed by further testing, therapy is justified. There are few data to guide clinical decisions regarding the treatment of patients with endogenous subclinical hypothyroidism. In some patients the values are normal on retesting weeks or more later, so that intervention should not be considered unless persistently high values are documented. The presence of either a raised thyroid stimulating hormone concentration or thyroid antibodies indicates an increased risk of future hypothyroidism and this is greater when both occur together. Screening for hypothyroidism may be more cost effective than usually presumed and certain subgroups at risk can be identified, but further work is needed to establish the optimum strategy.

Subklinički hipotiroidizam definiše se kao povišena koncentracija tirotropina (TSH) uz normalne koncentracije tiroksina i trijodtironina. Povišeno i normalno označava koncentracije iznad ili u okviru vrednosti uspostavljenih u ispitivanjima većih populacija. Pretpostavka je da porast koncentracije TSH nije uzrokovan analitičkom interferencom u postupku (na primer heterofilnim antitelima za TSH) ili netiroidnim bolestima. Ako se nađe samo mali porast TSH, ponovljeno merenje može da donese normalan rezultat, uzrok može da bude međuogledna varijacija (koja se kreće od 5–10%) ili cirkadijalni i ultradijalni ritam sekrecije TSH (relativna greška u oceni srednje vrednosti TSH u serumu pojedinačnim određivanjem između 07.00 i 17.00 sati je samo 0.09% za vrednosti iznad 4.0 mU/l) (1).

Uzroci subkliničkog hipotiroidizma mogu da budu endogeni (hronični autoimunski tiroiditis, subakutni tiroiditis, postpartusni tiroiditis), ili egzogeni (tiroidektomija, terapija radioaktivnim jodom, antitiroidni lekovi, neadekvatna nadoknada tiroidnih hormona). Tabelom 1 dati su kriterijumi za definiciju pojedinih tipova i stadijuma hipotiroidizma.

Tabela 1. – Definicija hipotiroidizma (2)

	Tirostimuljući hormon	Tiroksin	Simptomi
Subklinički hipotiroidizam:	Povišen	Normalan	Obično odsutni; neki autori smatraju da je odsustvo simptoma uslov za dijagnozu subkliničke forme bolesti
Prvi stepen	Iznad gornje granice referentnih vrednosti χ 10 mU/l)	Normalan	
Drugi stepen	10.1-20 mU/l	Normalan	
Treći stepen	>20 mU/l	Normalan	
Klinički ili manifestni hipotiroidizam	Visok	Nizak	Obično izraženi

Prevalenca i prirodni tok

Prevalenca subkliničkog hipotiroidizma je verovatno znatna. U klasičnoj populacijskoj studiji u okrugu Whickham u Engleskoj nađena je prevalenca od 75 na 1000 žena i 28 na 1000 muškaraca (3); slični nalazi dati su i u drugim studijama. Veća učestalost subkliničkog hipotiroidizma kod žena nego kod muškaraca i u starijih u odnosu na mlađu uzrasnu grupu, paralelna je sa većom učestalošću pojave tiroglobulinskih i tiroperoksidaza antitela kod žena i starijih osoba. Prirodni tok subkliničkog hipotiroidizma nije sasvim poznat jer obično nije pouzdano utvrđen početak poremećaja. Spontani oporavak i vraćanje koncentracije tirotropina u normalne granice viđa se u oko 5.5% posle jedne godine (3). Napredovanje u manifestnu formu hipotiroidizma kreće se od 7.8% do 17.4% (4, 5). Druge studije ukazuju da oko 30% osoba sa subkliničkim hipotiroidizmom napreduje do manifestne bolesti posle 10 godina; više vrednosti TSH u početku, kada je osoba otkrivena, predstavljaju veću verovatnoću za razvoj manifestne bolesti (6). Činioci koji povećavaju verovatnoću razvoja manifestnog hipotiroidizma su ili visoka početna vrednost TSH ili prisustvo tiroidnih autoantitela. Kod starijih žena, iznad 80 godina, prevalenca subkliničkog hipotiroidizma opada tako da je zabeležena prevalenca od 13.7% u žena od 60 do 68 godina dok je u starijih od 80 godina 6.2% (8, 9).

Sistemske manifestacije subkliničkog hipotiroidizma

Kod nekih, ali ne svih, osoba sa subkliničkim hipotiroidizmom, uprkos odrednici „subklinički”, mogu se zapaziti neke od pojava navedenih u tabeli 2. Opisane promene ili smetnje su najčešće vrlo blage, suptilne i znatno su češće u osoba sa višim vrednostima TSH u krvi (10). Opisana je i znatno veća učestalost manifestne ili subkliničke depresije u osoba sa povišenim TSH i normalnim tiroidnim hormonima u cirkulaciji (11). Antidepresivna terapija pokazuje slabiju efikasnost ako se primenjuje kod osoba sa subkliničkim hipotiroidizmom (12).

Tabela 2. – Kliničke smetnje u nekih osoba sa subkliničkim hipotiroidizmom

Simptomi	<ul style="list-style-type: none"> - somatske hipotiroidne tegobe oslabljene - kognitivne funkcije - depresija, poremaćaji raspoloženja
Znaci	<ul style="list-style-type: none"> - smanjeno oslobađanje energije u miru - poremećaj energijskog metabolizma u mišićima - oslabljena miokardna kontraktilnost - produženi sistolni intervali srca - poremećaj latence i amplitude nervnog provođenja - poremećaj stapedijalnog refleksa
Biohemizam	<ul style="list-style-type: none"> - porast serumskog LDL holesterola - nizak NDL holesterol u serumu - visok prokolagen II peptid u serumu - povišen mioglobin u serumu - povišena aktivnost laktat dehidrogenaze u serumu

Blagi porast serumskog TSH praćen je smanjenim oslobađanjem energije u miru (13). Energijski metabolizam u mišićima u naporu je poremećen, laktati u krvi su znatno viši kod osoba sa subkliničkim hipotiroidizmom nego kod kontrolnih osoba (14). U jednoj studiji (15), sistolni srčani intervali kao Qkd vreme (interval za Q zupca u elektrokardiogramu do pristizanja pulsog talasa u brahijalnoj arteriji) i odnos PEP/LVET (preejekcioni period podeljen sa ejectionim periodom leve komore) nisu se razlikovali u subkliničkom hipotiroidizmu u kontrolnoj grupi, ali se odnos PEP/LVET smanjivao kada je pacijentima dat tiroksin (16). Ventrikularna ejectiona funkcija u miru ili umerenom naporu ne menja se ako se tiroksin daje osobama sa subkliničkim hipotiroidizmom; on se menja samo kod maksimalnih napora (17). Zahvaljujući linearnom odnosu minutnog volumena i korišćenja kiseonika, neposredno merenje gasne razmene u naporu (spiroergometrija), omogućava pouzdanu procenu kardiovaskularne i plućne funkcije,

kao i razlikovanje respiratornih i kardiovaskularnih uzroka smanjene tolerancije napora. Prednost analize, razmene gasova, objektivna je ocena maksimalne potrošnje kiseonika i anaerobnog ventilacijskog praga (tačka od koje počinje nesrazmerna proizvodnja ugljendioksida prema potrošnji kiseonika). Na taj način je anaerobni prag dobijen gasnim analizama u toku ergotesta objektivna mera radne sposobnosti. Ocenom anaerobnog praga uz dvodimenzionalnu ehokardiografiju, Kahaly G. i sar., nisu našli razliku u praćenim parametrima kod zdravih i osoba sa subkliničkim hipotiroidizmom kada je ispitivanje obavljeno u miru. U naporu, udarni volumen i srčani indeksi znatno su niži kod osoba sa subkliničkim hipotiroidizmom. Maksimalna brzina aortnog toka i PEP indeks su znatno produženi u subkliničkom hipotiroidizmu i normalizuju se kada se terapijom postigne eumetaboličko stanje (18). Potrošnja kiseonika po srčanom udaru u hipotiroidnoj grupi bila je znatno niža od kontrolnih osoba i na nivou anaerobnog praga i kod maksimalnog opterećenja. Anaerobni prag javlja se na 55% očekivanog maksimalnog opterećenja u subklinički hipotiroidnih i na 72% u kontrolnoj grupi (18). Promenljivost srčanog rada definisana kao kratkotrajna ili dugotrajna varijacija srčane frekvence merena *beat-to-beat* analizom, predstavlja korisni pokazatelj autonomne aktivnosti srca. Ova veličina je pod uticajem niza činilaca kao što su pol, starost, disanje i utreniranost. Intervali između R zubaca (RR intervali) mereni elektrokardiografski su pouzdan test parasimpatikusne aktivnosti. U nelečenom subkliničkom hipotiroidizmu primenom Holter monitoringa nađeno je znatno smanjenje varijacija RR intervala koje se popravljaju kada se bolesnici supstituišu (18). Izgleda da je biološki značaj ovih suptilnih promena mali. Smatra se da preklinički hipotiroidizam može da bude faktor rizika za ishemijsku srčanu bolest zbog porasta LDL holesterola u plazmi ovih osoba (19, 20). Zbog toga je više pažnje posvećeno traganjima da li je subklinički hipotiroidizam udružen sa hiperholesterolemijom i rizikom za koronarnu srčanu bolest. Iako su subklinički hipotiroidizam i koronarna bolest češći kod starijih osoba, za sada nema dokaza direktne veze ova dva stanja (49). U ovoj studiji Ladensona i saradnika u 3410 osoba iznad 65 godina

tragalo se za faktorima rizika za koronarnu bolest. Između ostalog, utvrđena je prevalenca subkliničkog hipotiroidizma od 17.1% kod žena i 134.7% kod muškaraca. Kod ovih osoba nađena je značajna udruženost porasta TSH sa koncentracijom ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida. Ipak, kada je grupa stratifikovana prema visini TSH, LDL holesterol bio je povišen samo kod osoba čiji je TSH bio iznad 10 mU/l. Klinička anamneza angine, infarkta miokarda, insuficijencije srca, periferne vaskularne bolesti, cerebrovaskularnog insulta ili tranzitornih ishemijskih ataka nije se razlikovala kod osoba sa subkliničkim hipotiroidizmom i ostalih ispitanika u ovoj studiji (49). Najveći broj podataka ukazuju da ukupni holesterol, LDL-holesterol i HDL-holesterol nisu viši kod osoba sa subkliničkim hipotiroidizmom nego kod usaglašenih kontrolnih osoba (10, 21-25); dok samo manji broj studija nalazi povišen LDL- i snižen HDL-holesterol (26, 27). Praćenje u toku 20 godina u Whickham studiji nije potvrdilo pretpostavku da su prisustvo tiroidnih autoantitela ili subklinički hipotiroidizam faktori rizika za razvoj ishemijske srčane bolesti (2). Suprotno, populacijska studija starijih žena (srednji uzrast od 69 ± 7.5 godina) u Roterdamu, nalazi da je subklinički hipotiroidizam praćen većom prevalencom aortne ateroskleroze i infarktom miokarda (30).

Lečenje subkliničkog hipotiroidizma

Odluka da li treba lečiti subklinički hipotiroidizam ili samo jednostavno pratiti bolesnike zavisi od prirode i težine kliničkih i biohemijskih poremećaja, kao i procene opasnosti i povoljnog efekta tretmana, odnosno odluke da se ne pristupi lečenju (18). Značajan argument za traganjem u cilju otkrivanja prekliničkog hipotiroidizma nalaz je nekih studija da lečenje ove forme hipometabolizma daje povoljne efekte (31). Na prvi pogled, to izgleda paradoksnu pošto su koncentracije slobodnih tiroidnih hormona normalne, a neki autori smatraju da je odsustvo simptoma uslov za dijagnozu (32, 33). Ipak, mnogi pacijenti imaju nespecifične simptome kao što su zamor i dobijanje u težini što može da bude posledica hipotiroidizma. Konačno, funkcijski testovi kojima je otkriven biohemijski

poremećaj, preduzeti su upravo zbog takvih smetnji. Neki bolesnici po započetoj terapiji, zapažanju poboljšanje i povlačenje smetnji koje ranije nisu ni zapažali zbog sporog napredovanja i različitog ispoljavanja tiroidne insuficijencije.

Uticaj na neuropsihijatrijske i druge simptome

Mala ukrštena studija pokazala je da dodavanje tiroksina popravlja simptomski zbir (uključujući i mentalnu letargiju) i psihometrijske performanse u poređenju sa placebo (34). Ovaj zaključak se slaže sa studijom osoba koje su prethodno lečene zbog hipertiroidizma (35) i prospektivnom otvorenom studijom primene tiroksina u osoba sa subkliničkim hipotiroidizmom (36). Znatno je slabiji dokaz činjenica da je subklinički hipotiroidizam čest u afektivnim poremećajima, pošto su ovi podaci dobijeni u nekontrolisanim studijama i uticaj tiroksina nije bio adekvatno ocenjivan (37).

Postpartusni simptomi depresije su znatno izraženiji u žena koje imaju tiroidna autoantitela bez obzira na vrednosti testova tiroidne funkcije (38). U osoba sa brzim ciklusima bipolarnih afektivnih poremećaja najčešći poremećaj vezan za tiroidnu žlezdu je nalaz tiroidnih autoantitela, a ne porast koncentracije TSH (39). Zbog toga je data pretpostavka da je poremećaj raspoloženja u subkliničkom hipotiroidizmu pre zbog imunskih a ne endokrinih poremećaja, zbog čega davanje tiroksina ne bi trebalo da ima primetan povoljan efekat.

Uticaj terapije na lipide

Uticaj subkliničkog hipotiroidizma na vrednosti lipida u plazmi predstavljaju drugi razlog da se tiroksin primeni i kod ovih osoba (40, 41). Nedavna studija pokazala je ne samo porast LDL i pad HDL holesterola u subkliničkom hipotiroidizmu, već i porast lipoproteina (a) (42). Iako hipotiroidizam teorijski povećava opasnost od ishemijske srčane bolesti, nema dokaza da dodavanje tiroksina smanjuje ovaj potencijal i, kao što je navedeno, svaki ovaj rizik, ako i postoji, prema nalazima Whickham studije (2) ima

zanemarljiv potencijal. Reanaliza intervecionih studija između 1976. i 1995. daje osnove za sledeće zaključke (43):

– Subklinički hipotiroidizam je dva do tri puta češći od očekivane učestalosti kod osoba sa povišenim ukupnim i LDL holesterolom u plazmi;

– Totalni holesterol je samo malo viši, do 30% iznad normale, u subkliničkom hipotiroidizmu.

Sprovedene su tri dvostruko slepe kontrolisane studije o primeni tiroksina u subkliničkom hipotiroidizmu; sve tri nalaze povoljniji efekat tiroksina od placeboa (44). Hipotiroidni simptomi povlače se kod 47% tretiranih osoba i kod 19% osoba tretiranih placebo (45). Tokom primene tiroksina 24% pokazuje poboljšanje ako se procenjuje psihometrijskim testovima (46). Nalazi se i poboljšanje zbira memorijskog potencijala u aktivno tretiranih prema placebo tretiranim osobama (47). U drugoj studiji, osobe koje nisu imale psihijatrijske simptome, davanje tiroksina je popravilo memorijske sposobnosti i smanjilo je somatske smetnje (48). Uzeti zajedno, ovi podaci (posebno činjenica da veliki broj napreduje prema manifestnoj formi bolesti) sugerišu da ne treba „čekati i posmatrati”, već da treba aktivno da se utiče na normalizaciju kliničkih i biohemijskih promena. Poboljšanje i povlačenje hipotiroidnih simptoma raspoloženja i kognitivnih funkcija treba očekivati u 25–30% bolesnika. Ako postoji sumnja zbog nespecifičnih smetnji, opravdan je test period primene tiroksina od 3 do 6 meseci i praćenje promena koje bi opravdale njegovu dalju primenu.

Literatura

1. Brabant G., Dogu E., Kausche H., Prank K., von zur Mohlem A., Adriaanse R., Romijn J. A., Wiersinga W. M.: Temporal pattern of TSH secretion and its significance in evaluating thyroid status from single TSH determinations. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1994; 102: 49–56.
2. A. P. Weetman: Hypothyroidism: screening and subclinical disease *BMJ* 1997; 314: 1175.

3. Vanderpump M. P. J., Tunbridge W. M. G., French J. M., et al.: The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid*. 1996; 6: 155–160.
4. Ross D. S.: Subclinical hypothyroidism. In: Braverman L. E., Utiger R. D. (eds.): *Werner and Ingbar's The Thyroid*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996, p. 1010–1015.
5. Nystrom E., Bengtsson C., Lindquist O., et al.: Thyroid disease and high concentration of serum thyrotrophin in a population sample of women. *Acta. Med. Scand.* 1981; 210: 37–46.
6. Gordin A., Lamberg B. A.: Spontaneous hypothyroidism in symptomless thyroiditis. A long-term follow-up study. *Clin. Endocrinol.* 1981; 15: 537–543.
7. Engler H., Staub J. J., Althuis B., et al.: Follow-up of 120 patients, with subclinical hypothyroidism over more than 20 years: risk factors for overt disease analysed by life-table analysis. In: Gordon A., Gross J., Hennemann G. (eds.): *Progress in thyroid research*. Rotterdam, A. A. Bolkema, 1991, pp. 227–229.
8. Parle J. V., Franklyn J. A., Cross K. W., Jones S. C., Sheppard M. C.: Prevalence and follow up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin. Endocrinol.* 1991; 34: 77–83.
9. Vanderpump M. P. J., Tunbridge W. M. G., French J. M., et al.: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin. Endocrinol.* 1995; 43: 55–68.
10. Tunbridge W. M. G., Brewis M., French J. M., et al.: Natural history of autoimmune thyroiditis. *Brit. Med. J.* 1980; 282: 258–262.
11. Staub J. J., Althaus B. U., Engler H., et al.: Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am. J. Med.* 1992; 92: 631–641.
12. Haggerty J. J., Stern R. A., Mason G. A., et al.: Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am. J. Psychiatry* 1993; 150: 508–510.
13. Toffe R. J., Levitt A. J.: Major depression and subclinical (grade 2) hypothyroidism. *Psychoneuro-endocrinology* 1992; 17: 215–221.
14. Al-Adsani H., Hoffner L. J., Silva J. E.: Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thy-

- roid hormone replacement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1118–1125.
15. Ooi T. C., Whitlock R. M., Frenley P. A., et al.: Systolic time intervals and ankle reflex time in patients with minimal TSH elevation: response to triiodothyronine therapy. *Clin. Endocrinol.* 1980; 13: 621.
 16. Monzani F., Caraccio N., Siciliano G., et al.: Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3315–3318.
 17. Bough E. W., Crowley W. F., Ridgway E. C., et al.: Myocardial function in hypothyroidism. Relation to disease severity and response to treatment. *Arch. Int. Med.* 1978; 138: 1476–1480.
 18. Kahaly G. J.: Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 2000, 10; 8: 665–679.
 19. Forfar J. C., Watken C. G., Todd W. T. A., et al.: Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q. J. Med.* 1985; 37: 857–860.
 20. Bell G. M., Todd W. T. A., Forfar J. C., et al.: End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol.* 1985; 22: 83–87.
 21. Bastenie P. A., Vanhaelst L., Bonnyns M., et al.: Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart disease. *Lancet* 1971; I: 203–204.
 22. Bastenie P. A., Vanhaelst L., Goldstein J., et al.: Asymptomatic autoimmune thyroiditis and coronary heart disease. Cross-sectional and prospective studies. *Lancet* 1977; II: 155–158.
 23. Tunbridge W. M. G., Evered D. C., Hall R., et al.: Lipid profiles and cardiovascular disease in the Wickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin. Endocrinol.* 1977; 7: 495–508.
 24. Nilsson G., Nordlander S., Levin K.: Studies on subclinical hypothyroidism with special reference to the serum lipid pattern. *Acta. Med. Scand.* 1976; 200: 63–67.
 25. Bigos S. T., Ridgway E. C., Kourdies I. A., Maloof F.: Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978; 46: 317–325.
 26. Parle J. V., Franklyn J. A., Cross K. W., Jones S. R., Sheppard M. C.: Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin. Endocrinol.* 1992; 37: 411–414.

27. Bogner U., Arntz H. R., Peters H., Schleusener H.: Subclinical hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia: indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. *Acta. Endocrinol.* 1993; 128: 202–206.
28. Althaus B. U., Staub J. J., Ryff-de Liche A., et al.: LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism; possible risk factors for coronary heart disease. *Clin. Endocrinol.* 1988; 28: 157–163.
29. Caron Ph., Calazel C., Parra H. J., Hoff M., Louvet J. P.: Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin. Endocrinol.* 1990; 33: 519–523.
30. Alaghband-Zadeh J., Wiseman S. A., Greenhalgh R. M., et al.: L-thyroxine reduces serum apolipoprotein b and limits progression of arterial disease in women claudicants with elevated serum thyroid-stimulating hormone. *Eur. J. Int. Med.* 1992; 3: 213–218.
31. Hak A. E., Pols H. A. P., Visser T. J., Draxhage H. A., Hofman A., Witteman J. C. M.: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann. Int. Med.* 2000; 132: 270–278.
32. Vanderpump M. P. J., Ahlquist J. A. O., Franklyn J. A., Clayton R. N.: Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *BMJ* 1996; 313: 539–44.
33. Misiunas A., Niepomniszcze H., Ravera B., Faraj G., Faure E.: Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 1995; 5: 283–6.
34. Monzani F., Del Guerra P., Caraccio N., Pruneti C. A., Pucci E., Luisi M., et al.: Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of l-thyroxine treatment. *Clin. Investig.* 1993; 71: 367–71.
35. Rahman Q., Haboubi N. Y., Hudson P. R., Lee G. S., Shah I. U.: The effect of thyroxine on small intestinal motility in the elderly. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1991; 35: 443–6.
36. Arem R., Escalante D.: Subclinical hypothyroidism: epidemiology, diagnosis, and significance. *Adv. Int. Med.* 1996; 41: 213.
37. Singer P. A., Cooper D. S., Levy E. G., Landenson P. W., Braverman L. E., Daniels G., et al.: Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA.* 1995; 273: 808–12.

38. Helfand M., Redfern C. C.: Screening for thyroid disease: an update. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129: 144–158.
39. Surks M. I., Chopra I. J., Mariash C. N., Nicoloff J. T., Solomon D. H.: American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA.* 1990; 263: 1529–32.
40. Glenn G. C.: Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1996; 120: 929–43.
41. Surks M. I., Ocampo E.: Subclinical thyroid disease. *Am. J. Med.* 1996; 100: 217–23.
42. Marqusee E., Haden S. T., Utiger R. D.: Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1998; 27: 37–49.
43. Staub J. J., Althaus B. U., Engler H., Ryff A. S., Trabucco P., Marquardt K., et al.: Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am. J. Med.* 1992; 92: 631–41.
44. Zulewski H., Muller B., Exer P., Miserez A. R., Staub J. J.: Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 771–6.
45. Arem R., Escalante D. A., Arem N., Morrisett J. D., Patsch W.: Effect of l-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein(a). *Metabolism.* 1995; 44: 1559–63.
46. Kund A. W., Pang R. W., Janus E. D.: Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1995; 43: 445–9.