

СУБКЛИНИЧКА ТИРОИДНА БОЛЕСТ

Б. Трбојевић, М. Жарковић, Ј. Ђирић,
А. Јосиповић, А. Покрајац

Субклинички хипотироидизам дефинише се као повишена концентрација тиротропина (TSH) уз нормалне концентрације тироксина и тријодтиронина. Повишено и нормално означава концентрације изнад или у оквиру вредности успостављених у испитивањима већих популација. Претпоставка је да пораст концентрације TSH није узрокован аналитичком интерференцом у поступку (на пример хетерофилним антителима за TSH) или нетироидним болестима. Ако се нађе само мали пораст TSH, поновљено мерење може да донесе нормалан резултат, а узрок може да буде међуогледна варијација (која се креће од 5% до 10%) или циркадијални и ултрадијални ритам секреције TSH (релативна грешка у оцени средње вредности TSH у серуму појединачним одређивањем између 7.00 и 17.00 сати је само 0.09% за вредности изнад 4.0 mU/l¹).

Узроци субклиничког хипотироидизма могу да буду ендогени (хронични аутоимунски тироидитис, субакутни тироидитис, постпартусни тироидитис), или егзогени (тироидектомија, терапија радиоактивним јодом, анти tiroидни лекови, неадекватна надокнада тироидних хормона). У Табели 2 приказани су критеријуми за дефиницију појединих типова и стадијума хипотироидизма.

Табела 1. Дефиниција хипотироидизма²

Преваленца и природни ток

Преваленца субклиничког хипотироидизма је вероватно знатна. У класичној популацијској студији у округу Wickham у Енглеској нађена је преваленца од 75 до 1000 дена и 28 на 1000 мушкараца³; слични налази дати су и у другим студијама. Већа учесталост субклиничког хипотироидизма код дена него код мушкараца као и код старијих у односу на млађу узрасну групу, паралелна је са већом учесталошћу појаве тироглобулинских и тиропероксидаза антитела код дена и старијих особа. Природни ток субклиничког хипотироидизма није сасвим познат јер обично није поуздано утврђен почетак поремећаја.

Спонтани опоравак и враћање концентрације тиротропина у нормалне оквира уочава се у око 5.5% после једне године³. Напредовање у манифестну форму хипотироидизма креће се од 7.8% до 17.8%^{4, 5}. Друге студије указују да око 30% особа са субклиничким хипотироидизмом напредује до манифестне болести после 10 година; више вредности TSH у почетку, када је болест откривена, представљају већу вероватноћу за развој манифестне болести⁶. Чиниоци који повећавају вероватноћу развоја манифестног хипотироидизма су или висока почетна вредност TSH или присуство тироидних аутоантитела. Годишња инциденца хипотироидизма код дена је 5%^{8, 9}.

Системске манифестације, код неких, али не свих, особа са субклиничким хипотироидизмом, упркос одредници „субклинички”, могу се запазити неке од појава наведених у табели 2. Описане промене или сметње су најчешће врло благе, суптилне и знатно су чешће код особа са вишим вредностима TSH у крви¹⁰. Описана је и знатно већа учесталост манифестне или субклиничке депресије код особа са повишеним TSH и нормалним тироидним хормонима у циркулацији¹¹. Антидепресивна терапија показује слабију ефикасност ако се примењује код особа са субклиничким хипотироидизмом¹².

Табела 2. Клиничке сметње у неким особа са субклиничким хипотироидизмом

Симптоми	<ul style="list-style-type: none"> • соматске хипотироидне тегобе • ослабљене когнитивне функције • депресија, поремећаји расположења • смањено ослобађање енергије у миру • поремећај енергијског метаболизма у мишићима • ослабљена миокардна контрактилност • продужени систолни интервали срца • поремећај латенце и амплитуде нервног провођења
Знаци	<ul style="list-style-type: none"> • поремећај стапедијалног рефлекса • пораст серумског LDL холестерола • низак HDL холестерол у серуму • висок проколаген II пептид у серуму
Биохемизам	<ul style="list-style-type: none"> • повишен миоглобин у серуму • повишена активност лактат дехидрогеназе у серуму

Благи пораст серумског TSH праћен је смањеним ослобађањем енергије у миру¹³. Енергијски метаболизам у мишићима у напору је поремећен, лактати у крви су знатно виши у особа са субклиничким хипотироидизмом него у контролних особа¹⁴. У једној студији¹⁵, систолни срчани интервали као Qd време (интервал од Q зупца у електрокардиограму до пристизања пулног таласа у брахијалној артерији) и однос PEP/LVET (преејекциони период подељен са ејекционим периодом леве коморе) нису се разликовали у субклиничком хипотироидизму и контролној групи, али се однос PEP/LVET смањивао када је пацијентима дат тироксин¹⁶. Вентрикуларна ејекциона функција у миру или умереном напору се не мења ако се тироксин даје особама са субклиничким хипотироидизмом; он се мења само код максималних напора^{17, 18}. Изгледа да је биолошки значај ових суптилних промена мали. Сматра се да преклинички хипотироидизам може да буде фактор ризика за исхемијску срчану болест због пораста LDL холестерола у плазми ових особа^{19, 20}. Због тога је више посвећено трагањима да ли је субклинички хипотироидизам удружен са хиперхолестеролемијом. Највећи број података указују да укупни холестерол, LDL-холестерол и HDL-холестерол нису виши у особа са субклиничким хипотироидизмом него код усаглашених контролних особа^{10, 21-25}; док само мањи број студија налази повишен LDL- и снижен HDL-холестерол^{26, 27}. Праћење у току 20 година у Whickham студији није потврдило претпоставку да су присуство тироидних аутоантитела или субклинички хипотироидизам фактори ризика за развој исхемијске срчане болести². Супротно, популацијска студија код старијих дена (средњи узраст од 69±7.5 година) у Ротердаму, налази да је субклинички хипотироидизам праћен већом преваленцом аортне атеросклерозе и инфарктом миокарда³⁰.

Лечење субклиничког хипотироидизма

Значајан аргумент у циљу откривања преклиничког хипотироидизма је налаз неких студија да лечење ове форме хипометаболизма даје повољне ефекте.³¹ На први поглед, то изгледа парадоксално пошто су концентрације слободних тироидних хормона нормалне, а неки аутори сматрају да је одсуство симптома услов за дијагнозу^{32, 33}. Ипак, многи пацијенти имају неспецифичне симптоме као што су замор и добијање у тедини што моде да буде последица хипотироидизма. Коначно, функцијски тестови којима је откривен биохемијски поремећај, предузети су управо због таквих сметњи. Неки болесници по започетој терапији, западају побољшање и повлачење сметњи које раније нису ни западали због спорог напредовања и различитог испољавања тироидне инсуфицијенције.

Ефекат на неуропсихијатријске и друге симптоме

Мала укрштена студија показала је да додавање тироксина поправља симптомски збир (укључујући и менталну летаргију) и психометријске перформансе у поређењу са плацебом.³⁴ Овај закључак сладе се са студијом посматраних особа које су претходно лечене због хипотироидизма³⁵ и проспективном отвореном студијом примене тироксина код особа са субклиничким хипотироидизмом.³⁶ Знато је слабији доказ чињеница да је субклинички хипотироидизам чест у афективним поремећајима. Ови подаци добијени су неконтролисаним студијама и утицај тироксина није био адекватно оцењиван.³⁷

Постпартусни симптоми депресије су знатно израденији код дена које имају тироидна аутоантитела без обзира на вредности тестова тироидне функције.³⁸ Код особа са брзим циклусима биполарних афективних поремећаја најчешћи поремећај везан за тироидну длезду је налаз тироидних аутоантитела, а не пораст концентрације TSH.³⁹ Због тога је дата претпоставка да је поремећај располодења у субклиничком хипотироидизму пре због имунских а не ендокриних поремећаја, због чега давање тироксина не би требало да има приметан повољан ефекат.

Утицај на липиде

Утицај субклиничког хипотироидизма на вредности липида у плазми представља други разлог да се тироксин примени и у ових особа.^{40, 41} Наведена студија је показала не само пораст LDL и пад HDL холестерола у субклиничком хипотироидизму, већ и пораст липопротеина (а).⁴² Иако хипотироидизам теоријски повећава опасност од исхемијске срчане болести, нема доказа да додавање тироксина смањује овај потенцијал и, (као што је наведено) сваки овај ризик, ако и постоји, према налазима Whickham студије² има занемарљив потенцијал. Реанализа интервенционих студија између 1976. и 1995. даје основа за следеће закључке⁴³:

- Субклинички хипотироидизам је два до три пута чешћи него што се очекује у особа са повишеним укупним и LDL холестеролом у плазми;
- Тотални холестерол је само мало виши, до 30% изнад нормале, у субклиничком хипотироидизму;

Спроведене су три двоструке слепе контролисане студије о примени тироксина у субклиничком хипотироидизму; све три налазе повољни ефекат тироксина од плацеба⁴⁴. Хипотироидни симптоми се повлаче у 47% третираних особа и у 19% особа третираних плацебом⁴⁵. Током примене тироксина 24% показује побољшање ако се процењује психометријским тестовима⁴⁶ Налази се и побољшање збира меморијског потенцијала у активно третираних према плацебо третираним особама⁴⁷. У другој студији, особа које нису имале психијатријске симптоме, давање тироксина је поправило меморијске способности и смањило је соматске сметње⁴⁸. Узети заједно, ови подаци (посебно чињеница да велики број напредује према манифестној форми болести) сугеришу да не треба „чекати и посматрати“, већ треба да се активно утиче на нормализацију клиничких и биохемијских промена. Побољшање и повлачење хипотироидних симптома расположења и когнитивних функција

треба очекивати у 25-30% болесника. Ако постоји сумња због неспецифичних сметњи, оправдан је тест период примене тироксина од 3 до 6 месеци и праћење промена које би оправдале његову даљу примену.

СУБКЛИНИЧКИ ХИПЕРТИРОИДИЗАМ

Дефиниција

Субклинички хипертироидизам се дефинише као снижена концентрација тиротропина (TSH) у серуму (одређен имунометријским поступком) са нормалним концентрацијама тироксина и тријодтиронина⁴⁹. У клиничкој пракси, особе са ниском концентрацијом TSH у серуму спадају у једну од следећих група:

Табела 3. Диференцијална дијагноза ниске концентрације TSH

Хипертироидизам

Манифестни

Субклинички

Секундарни хипотироидизам

Ниска концентрација тироксина и TSH

Клинички и биохемијски докази хипофизне инсуфицијенције

Еутироидизам

• Физиолошки

Трудноћа (од краја првог триместра): Хумани хорионски гонадотропин (који има тиростимулишућу активност) достиже свој максимум у првим недељама трудноће и супримује секрецију материјалног TSH. *Hyperemesis gravidarum*, у којој се налазе више концентрације hCG, праћена је знатно вишим концентрацијама тироидних хормона и нидим TSH. *Старије особе:* успорени клиренс тироксина утиче на супресију TSH.

• Нетироидне болести

Најчешћи облици обухватају ниске концентрације TSH и ниску концентрацију тријодтиронина (некада је низак и тироксин) у болесника са тешким нетироидним обољењем. Узрок може бити удружено деловање централне супресије TSH (на пример деловањем соматостатина или других неуротрансмитера) или других чинилаца који интерферишу са периферним метаболизмом тироидних хормона и конверзијом тироксина у тријодтиронин (на пример, кортизол).

Преваленца и природни ток

Субклинички хипертироидизам може да буде трајан или пролазан (Табела 4). У неколико великих популацијских студија преваленца субклиничког хипертироидизма оцењена је на 2% до 16%, испољавајући значајне особености испитиваних популација. Преваленца је виша у дена, старијих особа, уколико код њих постоји нодозна струма (20% са полинодозном струмом).⁵⁰

Вероватноћа да ће субклинички хипертироидизам напредовати до манифестне болести је мала ($\leq 4\%$ годишње у особа са аутономним тироидним нодусом). Трајна супресија TSH и напредовање у манифестну болест је најчешће у особа чији је TSH био немерљив у анализама са врло осетљивим поступком. Особе са ниским, али не потпуно супримованим TSH могу да испоље регресију на нормалне биохемијске вредности.

Патофизиолошки аспекти

Негативна повратна веза између концентрација тироидних хормона у серуму и TSH је логлинеарна. Због тога, и мали пораст серумског T3 или T4, без обзира да ли је узрокован уношењем споља, или порастом ендогене производње, смањује секрецију TSH.⁵¹ Данас, сматра се да је мерење серумског TSH најосетљивији показатељ активности тироидних хормона на ткивном нивоу (ако нема хипофизног или хипоталамусног обољења). Ипак, серумски TSH испољава само способност хипофизних тиротропа тако да је могуће да концентрација TSH не испољава увек тироидни статус осталих ткива.

- Дејодиназа тип II или 5 α -дејодиназа која конвертује T4 у T3 је много активнија у хипофизи, него дејодиназа тип I која делује у јетри и бубрезима. Укупни ефекат је боља заузетост рецептора за T3 у хипофизи, него у јетри и бубрезима код сличних концентрација тироксина.⁵² Производња TSH је сразмерна заузетости нуклеусних T3 рецептора у хипофизи, а не у периферним ткивима. Због тога, могуће је да секреција TSH не одговара засићености нуклеусних рецептора тријодтиронином у периферним ткивима.

- Неке старије особе имају ниску концентрацију тироксина и неадекватно нормалан TSH. Овај раскорак испољава ниду тачку на којој тироидни хормони инхибирају секрецију TSH, модда због појачане хипофизне конверзије T4 у T3.⁵³ Обрнуто, друге старије особе имају нормалан T4 и ниди TSH у серуму.⁵⁴ Сматра се да је узрок овој појави успорен клиренс тироксина у старијих особа.

- Концентрације изоформи нуклеусних рецептора за T3 се разликују у хипофизи и периферним органима, и ове концентрације се несразмерно мењају у стањима вишка или недостатка хормона.⁵⁵ Могуће је да дејство тироидних хормона буде релативно изразитије или смањено у поређењу са хипофизом, због дивергентних промена појединих рецепторских изоформи.

Узроци

Узроци субклиничког хипертироидизма су исти као и за манифестну болест и као и други типови хипертироидизма могу да буду пролазни или трајни (Табела 4).

Табела 4. Узроци хипертироидизма или тиротоксикозе

Трајни хипертироидизам и тиротоксикоза

- Егзогени:
 - Ђ Јатрогени (прописивање веће дозе тироксина);
 - Ђ Намерна супресија (контрола диферентованог тироидног карцинома или струме).
- Ендогени:
 - Ђ Graves-ова болест;
 - Ђ Полинодозна струма;
 - Ђ Аутономни нодус.

Пролазни хипертироидизам

- De Quervain-ов (субакутни) тироидитис;
- „Неми”, безболни тироидитис;
- Постпартусни тироидитис;
- Тироидитис изазван лековима (амиодарон, алфа интерферон).

Егзогена субклиничка тиротоксикоза

Сматра се да око 200 милиона људи у свету узима левотироксин и сви они могу под одређеним околностима да, намерно или ненамерно, доведу до латентне тиротоксикозе. Око

једне четвртине (23.5%) особа које узимају левотироксин има снижене вредности TSH у крви.⁵⁶

Многе од ових особа су хипертироидне и код њих тиротоксикоза није терапијски циљ. Ипак, ако се тироидни хормони дају особама третираним због диферентованог тироидног карцинома, солитарног нодуса, мултинодозне или дифузне струме, ови пацијенти ће имати корист од супресије тироидног фактора раста, тиротропина. Повољни ефекти супресије TSH превазилазе недељене последице субклиничке тиротоксикозе.

Ендогени субклинички хипертиroidизам

Најчешћи узроци субклиничког хипертиroidизма су аутономни, појединачни или вишеструки тироидни нодуси. Пошто се ради о већем броју нормално функцијских ћелија по јединици масе ткива, хипертиroidизам настаје постепено, јер је постизање критичне масе нодуса процес који траје знатан временски период. Због тога, уобичајено је да ниска концентрација TSH и нормални тироидни хормони годинама претходе испољавању манифестног хипертиroidизма.⁵⁷

Субклинички хипертиroidизам се појављује код многих особа са запаљенским обољењима штитасте жлезде⁵⁸ и аутоимунским тироидним болестима. Описује се у око 63% особа са Graves-овим обољењем или у ремисији ове болести.⁵⁹ Жене са hyperemesis gravidarum или трофобластним тумором са високим серумским хориогонадотропином такође могу да имају субклинички хипертиroidизам.

Клинички значај

Скелет и кардиоваскуларни систем су два места на којима се субклинички хипертиroidизам испољава у највећој мери, иако су и други системи захваћени (табела 5).

Табела 5. Клиничке манифестације субклиничког хипертиroidизма

Промене на костима:

Смањење густине кости, посебно у менопаузних дена;
Биохемијски маркери појачане ресорпције кости;
Појачана уринарна експресија хидроскипролина.

Промене на срцу:

Повећана инциденца фибрилације преткомора;
Повећана инциденца екстрасистола и убрзан срчани рад;
Појачана срчана контрактилност;
Повећање индекса леве коморе срца и задебљање септума и задњег зида.

Лабораторијске промене:

Смањење укупног и LDL холестерола;
Пораст активности ензима јетре;
Пораст концентрације SHGB.

Кости и метаболизам минерала

Тироидни хормони непосредно стимулишу ресорпцију кости и манифестни хипертиroidизам је праћен појачаном ресорпцијом и, у мањој мери, сниженим стварањем кости.⁶¹ Промене су најизразитије у кортикалној кости, мање у трабекуларној и осредње у

мешовитој, кортикално-трабекуларној кости.

Коштана густина је смањена у неких болесника са субклиничким хипертироидизмом^{62, 63}. Концентрација остеокалцина маркера стварања кости, у серуму је повишена и овај пораст је у обрнутој сразмери са концентрацијом TSH.⁶⁴ Мета анализа студија густине кости у егзогеној тиротоксикози нашла је сада да је она смањена само у менопаузних дена, које узимају левотироксин и у којих је TSH у серуму испод доње границе референтних вредности.⁶⁵ Сваки недељени ефекат тироксина на кости је дозно завистан и јавља се само ако је доза изнад 1.6 µg/kg. Жене које узимају естрогене немају промене густине кости.⁶⁶ Особе са егзогеном тиротоксикозом, такође, имају пораст остеокалцина у крви,⁶⁷ уринарну екскрецију пиридолина из колагена и хидроксипролин у урину^{68, 69}, и повећану концентрацију карбокситерминалног I телопетида, маркера ресорпције кости.⁷⁰

Фибрилација преткомора

У студији која је пратила 2007 особа изнад 60 година старости у току 10 година, нађено је да кумулативна инциденца атријумске фибрилације стоји у вези са концентрацијом TSH у серуму: 28% ако је TSH <0.1 µU/ml; 16% ако је TSH између 0.1 и 0.4 µU/mL и 11% ако је TSH био нормалан.⁷¹ С друге стране, ако се тестирају особе са атријумском фибрилацијом, моде се наћи знатан број особа са супримованом концентрацијом TSH у серуму.³³

Остали кардиоваскуларни ефекти

Субклинички хипертироидизам има низ других ефеката на срчану функцију које су сличне, али су мањег степена него у манифестном хипертироидизму. Ту спадају:

- Убрзан срчани рад и појава преткоморних екстрасистола^{72,73};
- Индукција повратних механизма у предиспонираних особа⁷⁴;
- Појачана контрактилност миокарда што се добро види на ехокардиографији^{75, 76, 77, 78};
- Појачани индекси масе леве коморе, задебљање септума и задњег зида леве коморе.⁷⁹

Пораст индекса масе леве коморе сразмеран је дудини трајања метаболичког поремећаја и моде да се превенира давањем бета рецепторских антагониста⁸⁰;

- Дијастолна дисфункција посебно у особа са повећаном масом леве коморе^{81, 82};
- Погоршање ангинозних сметњи или конгестивне срчане инсуфицијенције;
- Смањена толеранција напора (смањена толеранција радног оптерећења, смањен максимални VO₂ за вршена оптерећења и смањен анаеробни праг).⁸³

Субклинички хипертироидизам је праћен смањењем укупног и LDL холестерола.⁸⁴ Није познато да ли ове промене утичу повољно на смањење коронарне артеријске болести.

Други системи и органи

Остале клиничке и биохемијске промене које могу да се нађу у субклиничком хипертироидизму су:

- Скраћење периода спавања али и побољшање расположења;
- Пораст серумске концентрације глутатион S-трансферазе, аланин аминотрансферазе, гама-глутамилтрансферазе и SHBG;
- Смањење активности креатинкиназе у серуму.

Дијагноза

Дијагноза субклиничког хипертироидизма заснива се на комбинацији ниског серумског TSH (< 0.5 µU/mL) и нормалним концентрацијама тироксина и тријодтиронина. Постоје и друга стања где се могу наћи овакви налази, посебно централни, хипофизни хипотироидизам због чега се морају узети у обзир клинички и други подаци код доношења коначне одлуке. Остала стања која долазе у обзир су:

- Нетироидне болести, посебно у болесника у јединицама интензивне неге и у особе које примају гликокортикоидну терапију или допамин⁸⁵;
- Убрзо после почетка терапије или спонтаног повлачења хипертироидизма може се наћи супримован TSH иако су се вредности тироидних хормона нормализовале⁸⁶;
- Лабораторијска грешка⁸⁷.

Поступак

Смањење густине кости и фибрилација преткомора могу да узрокују значајан морбидитет у старијих болесника. Особе које примају терапију тироксином треба да подесе дозу тако да се TSH одржава у нормалним границама, сем у случају када се теди потпуној супресији из терапијских разлога. Недељени ефекти терапије могу да се смање на најмању меру, ако се користи најмања доза тироксина потребна да задовољи терапијски циљ⁸⁸.

У болесника са великим ризиком за појаву скелетних или кардиоваскуларних компликација (старе особе, дене у менопаузи), саветује се следећи приступ⁸⁹:

- Ако је TSH у серуму $< 0.1 \mu\text{U/ml}$, треба проценити и лечити хипертироидизам;
- Ако је TSH од 0.1 до $0.5 \mu\text{U/ml}$, треба приступити третману, посебно ако се скинтиграфски нађе подручје изразитог везивања и докаде смањење густине костију. Треба почети бета адренергијским антагонистима, а уколико се развијају знаци даље појачане тироидне активности, размотрити специфични третман⁹⁰.

Ако је опасност од компликација хипертироидизма мања треба предузети⁹¹:

- Лечење када је TSH $< 0.1 \mu\text{U/ml}$, и ако се налази пораст фиксације радиојода тестом интензивног накупљања, односно ако је густина кости смањена;
- Ако је TSH од 0.1 до $0.5 \mu\text{U/ml}$, треба пратити болесника⁹².

РЕФЕРЕНЦЕ

1. Brabant G., Dogu E., Kausche H., Prank K., von zur Mohlen 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; 314Т1175.
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. Parle J. V., Franklyn J. A., Cross K. W., et al.: Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin. Endocrinol.* 1993; 34: 77–83.
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: 37Т46.
6. Gordin A., Lamberg B. A.: Spontaneous hypothyroidism in symptomless thyroiditis. A long-term follow-up study. *Clin. Endocrinol.* 1981; 15: 537Т543.
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: Gorad A., Gross J., Hennemann G. (eds.): *Progress in thyroid research.* Rotterdam, A. A. Bolkema, 1991, pp. 227Т229.
8. Geul K. W., van Sluisveld I. L. L., Grobbee D. E., et al.: The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: Associations with serum lipids. *Clin. Endocrinol.* 1993; 39: 275–280.
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 Wickham Survey. *Clin. Endocrinol.* 1995; 43: 55Т68.
10. Tunbridge W. M. G., Brewis M., French J. M., et al.: Natural history of autoimmune thyroiditis. *Brit. Med. J.* 1980; 282: 258Т262.
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.* 1982; 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. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 215-221.

14. Al-Adsani H., Hoffner Lj., Sliva J. E.: Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1118-1125.

15. Ooi T. C., Whitlock R. M., Frengley 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. Nystrom E., Caidahl K., Fager G., et al.: A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol.* 1988; 29: 63-76.

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 Whichham 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., Kourides 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. Alagband-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 thyroidstimulating hormone. *Eur. J. Int. Med.* 1992; 3: 213-218.

31. Hak A. E., Pols H. A. P., Visser T. J., Drexhage 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 hypothyroidism. *BMJ* 1996; 313: 539-544.

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., Ladenson P. W., Braverman L. E., Daniels G., et al.: Treatment guidelines for patients with hypothyroidism 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: 144-58.
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. Marquess E., Haden S. T., Utiger R. D.: Subclinical hypothyroidism. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1998; 27: 37-49.
43. Staub J. J., Althaus B. U., Engler H., Ryff A. S., Trabucco P., Marquart 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. Kung A. W., Pang R. W., Janus E. D.: Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1995; 43: 445-9.
47. Danese M. D., Powe N., Sawin C. T., Ladenson P. W.: Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA*. 1996; 276: 285-92.
48. 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.* 1995; 333: 964-9.
49. Perk M., O'Neill B. J.: The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can. J. Cardiol.* 1997; 13: 273-6.
50. 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.
51. Carr D., McLeod D. T., Parry G., Thornes H. M.: Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: Comparison of the thyrotropin releasing hormone test using a sensitive thyrotropin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1988; 28: 325.
52. Silva J. E., Larsen P. R.: Contributions of plasma triiodothyronine and local thyroxine monodeiodination to nuclear triiodothyronine receptor saturation in pituitary, liver, and kidney of hypothyroid rats. Further evidence relating saturation of pituitary nuclear triiodothyronine receptors and the acute inhibition of thyroid-stimulating hormone release. *J. Clin. Invest.* 1978; 61: 1247.
53. Lewis G. F., Alessi C. A., Imperial J. G., Refetoff S.: Low serum free thyroxine index in ambulatory elderly is due to a resetting of the threshold of thyrotropin feedback suppression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73: 843.
54. Sawin C., Geller A., Kaplan M. M., et al.: Low serum thyrotropin (thyroid stimulating hormone) in older patients without hyperthyroidism. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 165.
55. Hodin R. A., Lazar M. A., Chin W. W.: Differential and tissue-specific regulation of the multiple rat c-erbA messenger RNA species by thyroid hormone. *J. Clin. Invest.* 1990; 85: 101.
56. Stott D. J., McLellan A. R., Finlayson J., et al.: Elderly patients with suppressed serum TSH but normal free thyroid hormone levels usually have mild thyroid overactivity and are at increased risk of developing overt hypothyroidism. *Q. J. Med.* 1991; 78: 77.
57. Rieu M., Bekka S., Sambor B., et al.: Prevalence of subclinical hypothyroidism and relationship between thyroid hormonal status and thyroid ultrasonographic parameters in patients with non-toxic nodular goitre. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1993; 39: 67.
58. Charkes N. D.: The many causes of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 1996; 5: 391.

59. Murakami M., Koizumi Y., Aizawa T., et al.: Studies of thyroid function and immune parameters in patients with hyperthyroid Graves' disease in remission. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 66: 103.
60. Goodwin T. M., Montro M., Mestman J. H., et. al.: The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 1333.
61. Eggertsen R., Petersen K., Lundberg P. A., et al.: Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. *BMJ* 1988; 297: 1586.
62. Sandrock D., Olbricht T., Emrich D., et al.: Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma, *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1993; 128: 51.
63. Ross D. S.: Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid.* 1994; 4: 319.
64. Mudde A. H., Reijnders F. J. L., Nieuwenhuijzen Kruseman, A.C.: Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1992; 37: 35.
65. Földes J., Tarjan G., Szathmari M., et al.: Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hypothyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1993; 39: 521.
66. Faber J., Perrild H., Johansen J. S.: Bone Gla protein and sex hormone-binding globulin in nontoxic goiter: Parameters for metabolic status at the tissue level. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70: 49.
67. Faber J., Galloe A. M.: Changes in bone mass during prolonged subclinical hypothyroidism due to L-thyroxine treatment: A meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 1994; 130: 350.
68. Ross D. S., Ardisson Q, Nussbaum S. R., Meskell M. J.: Serum osteocalcin in patients taking L-thyroxine who have subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72:507.
69. Harvey R. D., McHardy K. C., Reid I. W., et al.: Measurement of bone collagen degradation in hypothyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72: 1189.
70. Krakauer J. C., Kleerekoper, M.: Borderline-low serum thyrotropin level is correlated with increased fasting urinary hydroxyproline excretion. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 360.
71. Loviselli A., Mastinu R., Rizzolo E., et al.: Circulating telopeptide type I is a peripheral marker of thyroid hormone action in hypothyroidism and during levothyroxine suppressive therapy. *Thyroid.* 1997; 7: 561.
72. Leese G. P., Jung R. T., Guthrie C., et al.: Morbidity in patients on L-thyroxine: A comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1992; 37: 500.
73. Solomon B. L., Wartofsky L., Burman K. D.: Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. *Thyroid.* 1993; 3: 17.
74. Tenerz A., Forberg R., Jansson R.: Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? *J. Intern. Med.* 1990; 228: 229.
75. Monreal M., Lafoz E., Foz M., et al.: Occult thyrotoxicosis in patients with atrial fibrillation and an acute arterial embolism. *Angiology.* 1988; 39:981.
76. Bell G. M., Sawers J. S. A., Forfar J. C., et al.: The effect of minor increments in plasma thyroxine on heart rate and urinary sodium excretion. *Clin. Endocrinol.* 1983; 18: 511.
77. Biondi B., Fazio S., Carella C., et al.: Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 334.
78. Biondi B., Fazio S., Soltorti F., et al.: Reentrant atrioventricular nodal tachycardia induced by levothyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2643.
79. Biondi B., Fazio S., Cardella C., et al.: Control of adrenergic overactivity by b-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78: 1028.
80. Biondi B., Fazio S., Cuocolo A., et al.: Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 4224.
81. Mercurio G., Panzuto M. G., Bina A., et al.: Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 159.
82. Franklyn J. A., Daykin J., Betteridge J., et al.: Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1993; 38: 453.
83. Schlote B., Schaaf L., Schmidt R., et al.: Mental and physical state in subclinical hypothyroidism: Investigations in a normal working population. *Biol. Psychiatry.* 1992; 32: 48.

84. Gow S. M., Caldwell G., Toft A. D., et al.: Relationship between pituitary and other target organ responsiveness in hypothyroid patients receiving thyroxine replacement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 364.
85. Bartelena L., Martino E., Pacchiarotti A., et al.: Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin secretion by thyroxine treatment: Retrospective analysis in athyreotic and goitrous patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 849.
86. Spencer C., Eigen A., Shen D., et al.: Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin. Chem.* 1987; 33: 1391.
87. Guo C. Y., Weetman A. P., Eastell R.: Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Clin. Endocrinol.* 1997; 46: 301.
88. Mudde A. H., Houben A. J., Nieuwenhuijzen Kruseman A. C.: Bone metabolism during antithyroid drug treatment of endogeneous subclinical hyperthyroidism. *Clin. Endocrinol.* 1994; 41: 421.
89. Faber J., Jansen I. W., Peterson L., et al.: Normalization of serum thyrotropin by means of radioiodine treatment in subclinical hypothyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin. Endocrinol.* 1998; 48: 285.
90. Douglas S. Ross: *Subclinical Hyperthyroidism Up To Date 2000.*
91. Милутиновић П.: Субклинички хипертироидизам, Први научни скуп о штитастој длезди, Златибор, 1994, Монографија САНУ, 1996, 125.
92. F. W. F. Hanna, J. H. Lazarus, M. F. Scanlon: Controversial aspects of thyroid disease *MBJ* 1999; 319: 894Љ899.