

Szubklinikus pajzsmirigybetegségek

Földes János, Winkler Gábor

SUBCLINICAL THYROID DISEASES

Mind több adat utal arra, hogy a szubklinikus pajzsmirigybetegségek nem tekinthetők ártalmatlan állapotoknak. Úgy tűnik, hogy a szérumban a pajzsmirigyhormonszint – még normális értéktartományon belüli – változása a hypophysisen kívül egyéb szövetekben és szervekben is érzeteti hatását, megváltozhat, esetleg kórossá válhat működésük. Ha ezt tekintetbe vesszük, célszerű volna tisztázni, hogy a szubklinikus pajzsmirigybetegségek kezelését mikor érdemes elkezdni, mikor van a kezelés elindításának jótékony hatása, vagy éppen terápiás kockázata. Bár mindinkább kikristályosodnak a kezelés útmutatói, ezek még nagyon sok kívánnivalót hagynak maguk után. Úgy tűnik, hogy a kezelés elkezdésében nem célszerű túl buzgónak lenni, azonban ugyanannyi hibát követhetünk el a túl sokáig tartó várakozással. A felvetett kérdések tisztázására a jövőben széles körű, prospektív, randomizált vizsgálatokra lenne szükség, már csak azért is, mivel a latens pajzsmirigybetegségek, gyakoriságuknál fogva, népbetegségnek tekinthetők.

More and more data are indicating that subclinical thyroid diseases can not be regarded as innocuous states. It seems very likely that slight changes in the serum thyroid hormone levels, still within the normal reference range, are sensed beside the pituitary also by other tissues and organs and their function may become abnormal. Considering these problems, it would be advisable to elucidate the proper time to start treatment, whether it is beneficial or not and to determine what the risks are for the applied therapy. Though the recommended guidelines for the management of subclinical thyroid diseases are becoming more and more evident, many questions remain still unanswered. It is not advisable to start an overzealous therapy, however, a too long waiting time for the installation of treatment could also be harmful. Large prospective and randomized trials are needed to clear these questions. This seems to be an urgent task, since due to their high prevalence, subclinical thyroid dysfunction might be regarded as a public health problem.

**szubklinikus pajzsmirigybetegségek,
szubklinikus hypothyreosis,
szubklinikus hyperthyreosis**

**subclinical thyroid disease,
subclinical hypothyroidism,
subclinical hyperthyroidism**

dr. Földes János (levelező szerző/correspondent), dr. Winkler Gábor:
Szent János Kórház, II. Sz. Belgyógyászati Osztály/Szent János Hospital 2nd Department
of Internal Medicine; H-1125 Budapest, Diósárok 1.

Érkezett: 2005. február 3. Elfogadva: 2005. május 31.

Athyreoideastimuláló hormon (TSH) kimutatására kidolgozott szenzitív módszer mind gyakoribb klinikai alkalmazásával nyilvánvalóvá vált, hogy sok egészségesnek tűnő egyénnél a TSH szérumszintje a normális értéktartományon kívül van. Azokat az állapotokat, amelyekre a normális pajzsmirigyhormon-szint mellett emelkedett vagy alacsonyabb TSH-értékek jellemzőek, szubklinikus hypothyreosisnak vagy hyperthyreosisnak nevezték el. Nem egységesek a vélemények arról, hogy az említett egyének valóban tünetmentesek-e és e klinikai állapotok mennyiben

tekinthetők kórosnak. Számos közlemény látott napvilágot a probléma tisztázására, teljes körű egyetértés azonban nem jött létre. Jogosan kérdezi *Cooper (1)* legújabb összefoglaló tanulmányában, hogy szubklinikus pajzsmirigybetegségekben melyek a tények és melyek a talányok. Ahhoz, hogy e tekintetben egyöntetű vélemény alakuljon ki, az alábbi kérdésekre kellene tudnunk a választ (2):

- Mi a szubklinikus pajzsmirigybetegség definíciója?
- Mi az epidemiológiája?
- Mi a kezeletlen betegség következménye?

- Mi a kezelés kockázata és jótékony hatása?
- Ajánlott-e szűrővizsgálatot végezni a szubklinikus pajzsmirigybetegség kiderítésére?

Jelen tanulmány célja az e témában ma rendelkezésre álló ismereteink összefoglalása és figyelemfelhívás a klinikai állapotok jelentőségére.

Szubklinikus hypothyreosis

Szubklinikus hypothyreosisnak nevezük azt az állapotot, amikor a szérum TSH-szintje meghaladja a normális felső határt, ugyanakkor a szabad tiroxin (FT₄) még a normális értékhatárokon belül van. Válaszra váró kérdés, hogy az úgynevezett normális FT₄-szint mellett hogyan jöhet létre emelkedett szérum-TSH-koncentráció. Az egyik legelfogadottabb nézet szerint, egészséges egyén esetében viszonylag szűk határok között ingadozik az egyéni szérum-T₄- és trijód-tironin- (T₃-) szint, ezzel szemben az átlagpopuláción alapuló referenciatartomány határértékei egymástól távol vannak. Amit mi a normális referenciatartományon belüli pajzsmirigyhormon-koncentrációnak nevezünk, lehetséges, hogy az adott egyén esetében már nem normális, amelyre az agyalapi mirigy már reagál. További kérdés, hogy ez az elváltozás már a manifeszt hypothyreosis előhírnökének tekinthető-e, vagy csak kompenzált biokémiai folyamatról van szó. A szubklinikus hypothyreosis diagnózisa attól is függ, hogy a TSH-vizsgálat milyen módszerrel történik, és mit tekintünk a TSH-szint normális felső határának. Gyakoriságát különböző szerzők egymástól eltérően ítélik meg (1,3–17,5%); mindenesetre az megállapítható, hogy főleg nőknél, az életkor előrehaladtával gyakoribbá válik, és gyakorisága függ a jódelellátottságtól is. Az esetek 75%-ában a szérum-TSH-szint csak kissé emelkedett meg (5–10 mE/l) és az esetek 50–80%-ában thyreoidea-peroxidáz elleni antitestpozitivitást lehet kimutatni (3, 4). Ennek jelentőségét mutatja, hogy egy 20 éves követési időszak alatt évente, az emelkedett TSH-szintű és pajzsmirigyellenanyag-pozitív nők 4,3%-ánál alakult ki manifeszt hypothyreosis, míg az ellenanyag-negatív esetekben ez az arány 2,6% volt (5). A szubklinikus hypothyreosis kialakulásában, a manifeszt hypothyreosishoz hasonlóan, endogén és exogén tényezők játszanak szerepet (1. táblázat).

Cardiovascularis rendszer

Jelenleg nincs döntő bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a szubklinikus hypothyreosis klinikailag manifesztáló szívbetegséget okozna. A vizsgálati eredmények sokszor egymásnak ellentmondóak, ez a vizsgálatba bevont egyének különbözőségével, az eltérő diagnosztikus kritériumokkal és a vizsgálóeljárások eltérő voltával magyarázhatók. Újabban, elsősorban echokardiográfiával és radionuklid ventrikulográfiával végzett vizsgálatokkal megnyúlt preejekciós periódust, elhúzódó

RÖVIDÍTÉSEK

BMD: (bone mineral density) a csont ásványianyag-sűrűsége
 FT₄: szabad tiroxin
 HCG: humán choriogonadotropin
 PAI-1: plazminogén aktivátor inhibitor-1
 PEP: preejekciós periódus
 T₃: trijód-tironin
 T₄: tiroxin
 TBG: (tiroxin binding globulin) tiroxinkötő globulin
 TPO: thyreoidea-peroxidáz

dó isovolaemiás relaxációs időt, a késői transzmitrális áramlási sebesség megnövekedését és a korai, illetve késői transzmitrális áramlási sebességhányados értékének a csökkenését mutatták ki (6, 7). Ezek az értékek levotiroxin (L-T₄) szubsztitúciójára normalizálódtak (8). Más vizsgálatok során azt észlelték, hogy szubklinikus hypothyreosisban terheléskor a bal kamra ejekciós frakciójának növekedése kisebb mérvű, mint egészségeseknél, és ez a rendellenesség is normalizálódik L-T₄-szubsztitúcióra (6, 7, 9, 10).

Ezek az eltérések mind azt bizonyítják, hogy már szubklinikus hypothyreosisban is romlik a bal kamra diasztolés funkciója, és terheléskor szisztolés diszfunkció mutatható ki, amely csökkent terhelési kapacitást eredményez (6). A vizsgálatok egy része szerint a szérum-TSH-szint emelkedésének mértéke kölcsönviszonyban áll a perctérfogot csökkenésével és a megnövekedett szisztémás vascularis rezisztenciával, amelyek L-T₄ adására ugyancsak rendeződnek (11). Az L-T₄ adására bekövetkező változás szubklinikus hypo-

1. TÁBLÁZAT

A felnőttkori szubklinikus hypothyreosis okai

- A pajzsmirigy gyulladással és autoimmun eredetű betegségei:
- Idült autoimmun thyreoiditis, atrophias vagy golyvás típus.
 - Megelőző Basedow-kór, de Quervain-thyreoiditis, post partum (painless) thyreoiditis.
 - Autoimmun pajzsmirigybetegség családi előfordulása (hajlamosító tényező).
 - Egyéb autoimmun betegségek egyéni vagy családi előfordulása (például vitiligo, anaemia perniciosa, hypadrenia, diabetes mellitus, Sjögren-szindróma, coeliakia).
- A pajzsmirigyért megelőző terápiás behatás, illetve sérülés:
- ¹³¹I-terápia, pajzsmirigy-reszekció, a nyak külső röntgenbesugárzása.
- Pajzsmirigyműködést befolyásoló gyógyszerek:
- Lítium-karbonát, jódbevitel (többnyire megelőző autoimmun betegség talaján), amiodaron, antithyreoida-kezelés (methimazol, propylthiouracil), cytokinek (interferon, interleukin-2).
- Környezeti tényezők:
- Csökkent jódbevitel.
- Génmutációval kapcsolatos pajzsmirigybetegségek:
- Down-kór, Turner-szindróma.
 - A pajzsmirigy TSH-receptorának részleges („loss of function”) mutációja.

thyreosisban hasonló ahhoz, mint amit manifeszt hypothyreosisban észlelünk, csak annál kisebb mértékű.

Arteriosclerosis

Mind több adat szól amellett, hogy szubklinikus hypothyreosisban gyakrabban fejlődik ki arteriosclerosis, mint a kontrollpopulációban. Erről már részletesen beszámoltunk (12), ezért ezt a témát e helyen csak per tangens tárgyaljuk.

A szérumban a pajzsmirigyhormonszint – még normális értéktartományon belüli – változása a hypophysisen kívül egyéb szövetekben és szervekben is éreztetheti hatását, megváltozhat, esetleg kórossá válhat működésük.

A szubklinikus hypothyreosis esetének egy részében a szérum össz- és LDL-koleszterin-szintje magasabb a kontrollokénál, a normálnál nagyobb az összkoleszterin és HDL-koleszterin hányadosának értéke, és fokozott az LDL-koleszterin oxidációjára való hajlam, amely elsősorban dohányosokon figyelhető meg. Mindez az arteriosclerosis megnövekedett kockázatára utal. A kérdés az, vajon érdemes-e emiatt L-T₄-gyel szubsztitúciós kezelést végezni. A vizsgálatok arra utalnak, hogy a szubklinikus hypothyreosisban alkalmazott L-T₄-szubsztitúció során a szérumban az LDL-koleszterin-szint csökkenése annál nagyobb mérvű, minél magasabb a kiindulási TSH- és koleszterinszint (13). L-T₄ adására az LDL-koleszterin-szint 0,17–0,60 mmol/l-nek megfelelő csökkenése mutatható ki, ami a mortalitás 9–31%-os csökkenését jelenti.

Szubklinikus hypothyreosisban megemelkedik a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) szintje és megnövekszik a VII. faktor aktivitása, azaz a hypofibrinolyticus és a hyperkoagulabilis állapotnak is nagy szerepe lehet az arteriosclerosis létrejöttében (14). Újabb mind nagyobb figyelmet fordítanak a szubklinikus hypothyreosisban megfigyelhető, endothelfüggő vasodilatatio csökkenésére, amelynek a háttérben csökkent nitrogén-monoxid-képzés állhat (15).

Az arteria carotis communisban ultrahangvizsgálattal kimutatható intima-, mediamegvastagodás az arterioscleroticus folyamat korai jele lehet. Ez az elváltozás szubklinikus hypothyreosisban is megfigyelhető és L-T₄ adására rendeződik (16).

Összegezve: A legújabb adatok tükrében úgy tűnik, hogy a szubklinikus hypothyreosis hajlamosít az arteriosclerosis kifejlődésére.

Csontok, vázizomzat

Kezeletlen hypothyreosisban csökken a csontok átépülése (turnover), normális vagy enyhén emelkedett a csontok ásványianyag-sűrűsége (bone mineral density, BMD), mégis a csonttörés kockázata kismértékben fo-

kozott (17, 18). Ennek a háttérben a csontminőség megváltozása állhat. A levotiroxinnal végzett szubsztitúciós kezelés kezdetén a csontátépülési folyamat, az osteoclastok tevékenysége átmenetileg megnövekszik, a BMD, elsősorban a radiuson, kissé csökken, és az első egy-két évben, főként az 50 év feletti nőknél, megnövekszik a törési kockázat is. Az ezt követő időszakra vonatkozó adatok nem egyértelműek. (A kapott eredmények értékelésekor tekintetbe kellene venni azt, hogy volt-e a betegnek megelőzően hyperthyreosis, milyen életkorú, vagy az L-T₄-szubsztitúció alatt milyen volt a szérumban a TSH-, illetve FT₄-szint.) Újabb vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy jó szubsztitúciós kezelés esetén a BMD értéke megegyezik a kontrollokéval (19). Sajnos, kifejezetten szubklinikus hypothyreosisra vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Hypothyreosisban gyakoriak az ízületi és vázizomzatot érintő panaszok. Az utóbbiak izomgyöngeségben, -fájdalomban és görcsököségben mutatkoznak meg. Ezek a panaszok már szubklinikus hypothyreosisban is jelentkezhetnek, egyidejűleg megemelkedhet a szérumban a kreatinkináz szintje, amely az izomműködés zavarára utal (20). Az egyéb vázizomzati és kötőszöveti eltérések közül említést érdemel a Dupuytren-contractura és az alagút- (carpal-tunnel) szindróma már szubklinikus hypothyreosisban is gyakoribb előfordulása (21).

Graviditás

A pajzsmirigyműködés és graviditás közti kapcsolat vizsgálata ma reflektorfénybe került. Jól igazolja ezt a 2004 májusában, ezzel a kérdéssel foglalkozó hazai konferencia is, amelyet a Semmelweis Egyetem I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján rendeztek meg.

A pajzsmirigy csökkent működése gyakran jár együtt a fogamzóképeség csökkenésével, és amennyiben a megtermékenyülés mégis megtörténik, akkor gyakoribb a vetélés. Az irodalomban közölt szűrővizsgálati adatok szerint a gravidák 0,3%-ában manifeszt, körülbelül 2,5%-ában szubklinikus hypothyreosis mutatható ki. Graviditásban megnő a tiroxinigény, amelyhez egészséges gravida esetében a thyreoidea alkalmazkodni tud, de szubklinikus hypothyreosisban erre képtelen. Adatok bizonyítják, hogy szubklinikus hypothyreosisban mind az anyai, mind a magzati szövődmények, a kontrollpopulációhoz képest szignifikánsan nagyobb gyakorisággal fordulnak elő (22). Ennek az elkerülésére a szubklinikus hypothyreosisban szenvedő gravidákat haladéktalanul L-T₄-szubsztitúcióban kell részesítenünk, illetve amennyiben már kapnak L-T₄-pótlást, úgy ennek dózisének az igénynek megfelelően meg kell változtatni. A szubklinikus hypothyreosisban szenvedő gravidák körülbelül 70%-ánál az L-T₄ dózisének akár 40–50%-os emelésére is szükség lehet (22). Erre a következők miatt van szükség: 1. graviditásban a magas ösztrogénszint hatására meg-

emelkedik a szérumban a tiroxinkötő globulin koncentrációja, ennek következtében csökken a szabad tiroxin szintje; 2. graviditásban nagyobb a T_4 iránti igény, szubklinikus hypothyreosisban viszont a csökkent rezervkapacitás miatt a pajzsmirigy elégtelenül reagál mind a HCG (humán choriogonadotropin) – főleg az első trimeszterben –, mind a TSH pajzsmirigyműködést serkentő hatására; 3. a második és harmadik trimeszterben a placentában a III. típusú dejodináz aktiválódása következtében fokozódik a T_4 lebontása; 4. az anyai keringésben lévő T_4 kismértékben átjut a magzatba (23). Amennyiben a szubklinikus hypothyreosisban szenvedő gravidákban az igénynek megfelelően megemeljük az L- T_4 adagját, kivédhetjük a gyakoribb vetélést, illetve koraszülést.

Graviditásban a viszonylag gyakori szubklinikus hypothyreosis létrejöttében két tényező játszik döntő szerepet: 1. az adott terület jódszegénysége, ami felveti a jódpótlás szükségességét; 2. a pajzsmirigy autoimmun eredetű betegségei (24). Amennyiben a graviditás korai szakában rendszeres szűrővizsgálatot végeznek, az euthyreosisos nők 5–10%-ában thyreoidea-peroxidáz (TPO) elleni antitestpozitivitás mutatható ki, és ezekben az esetekben a pajzsmirigy-diszfunkció gyakorisága elérheti a 15%-ot. Jelentős összefüggést mutattak ki a thyreoidea elleni ellenanyag pozitivitása és a vetélés gyakorisága között (esélyhányados: 2,73). Kimutatták, hogy a TPO-ellenanyag-pozitív nőknél az átlagos TSH-szint 0,81 mE/l-rel magasabb, mint az ezzel az ellenanyaggal nem rendelkezők esetében. Ez arra utalhat, hogy graviditásban a TPO elleni antitestpozitív esetekben a csökkent pajzsmirigyműködés latens formája állhat fenn, és a pajzsmirigy nem tud válaszolni a megnövekedett hormonigényre. Ez magyarázhatja – legalábbis részben – a pajzsmirigy-autoimmunitás és vetélés közti pozitív összefüggést.

Milyen hatással van az anya szubklinikus hypothyreosisa a gyermek későbbi fejlődésére? Pop és munkatársai (25) a graviditás 12. hetében enyhén hypothyroxinaemiás anyák gyermekeiben a szülést követő 10. hónapban, illetve egy-két évvel később mind a mentális, mind a motoros fejlődés elmaradását figyelték meg. Haddow és munkatársai (26) kimutatták, hogy a graviditás alatt kissé emelkedett szérum-TSH-szinttel rendelkező anyák gyermekeinél hét–kilenc évvel a születést követően elvégzett neuropszichológiai tesztekben lemerült teljesítmény elmaradt a kontrollgyerekek teljesítményéhez viszonyítva. Ugyanakkor jótékony hatásúnak bizonyult, ha az anya hypothyreosisát T_4 -gyel kezelték. Egyes adatok alapján felvetődött az a hipotézis is, hogy az enyhén jódszegény területeken oki összefüggés állhat fenn az anyánál a terhesség korai szakában a jódhány által előidézett hypothyroxinaemia és a gyermek későbbi „figyelemhiány-hiperaktivitás betegsége” (attention deficit-hyperactivity disease) között (27).

Összegezve megállapítható: 1. a graviditás alatt igen enyhe, panaszt nem okozó hypothyreosisos anyák gyermekeinél a későbbiekben rosszabb lehet az intellektuális és az iskolai teljesítmény; 2. ha az anya a gra-

viditás alatt L- T_4 -szubsztitúcióban részesül, a gyerek IQ-ja és iskolai teljesítménye normális lesz; 3. a rendelkezésre álló adatok alapján érdemes lenne a graviditás elején pajzsmirigyszűrő vizsgálatot végezni.

Nincs teljes egyetértés a tekintetben, hogy történjen-e rutinszerű szűrővizsgálat graviditásban a panaszmentes pajzsmirigybetegség kimutatására. Míg az USA-ban 2002 szeptemberében megrendezett konszenzuskonferencia nem javasolta graviditásban a pajzsmirigy-diszfunkció kimutatására irányuló rutinszűrést (2) és inkább az úgynevezett agresszív esetfelderítést ajánlotta, addig Gharib és munkatársai (28), idén megjelent közleményükben a TSH-vizsgálat rutinszerű elvégzését javasolták. Az utóbbi mellett szólna, hogy rutinszűrés nélkül nem lehet felismerni a panasz nélküli szubklinikus hypothyreosisos betegeket és náluk, ennek hiányában, elmaradna az L- T_4 -szubsztitúció és annak jótékony hatása. Pillanatnyilag a rutinszűrés ellenzői úgy vélik, hogy a széles körű bevezetés előtt célszerű volna kiterjedt vizsgálatokkal megállapítani, hogy milyen az ajánlott szűrőprogram hatásossága, haszna és költségvonzata.

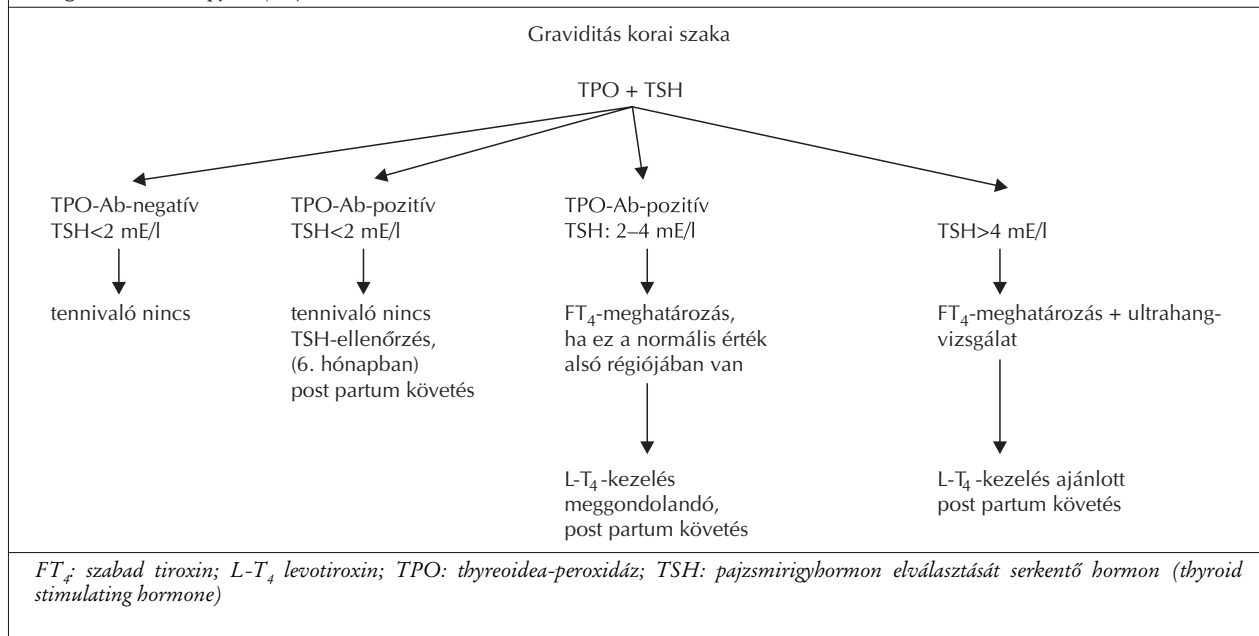
A másik tisztázásra váró feladat a szűrővizsgálati módszerek meghatározása. Az 1. ábrán a Glinoer által javasolt szűrési és kezelési program algoritmus látható (29), amely a graviditás első trimeszterében végzett TSH- és thyreoidea-peroxidáz elleni antitestvizsgálatokon alapul. Mások úgy vélik, hogy a szűrési programba célszerű volna az FT₄-vizsgálatot is beiktatni, ugyanis a graviditás első trimeszterében kimutatott enyhe fokú hypothyroxinaemia nem mindig jár együtt emelkedett szérum-TSH-szinttel. Ez a megállapítás elsősorban az enyhén jódszegény területeken érvényes, ahol a pajzsmirigy az intrathyreoidealis autoregulációs mechanizmus révén (például a thyreoidea volumenének és vérátáramlásának megnövekedése, illetve a tiroxin rovására a trijód-tironin-képzés fokozása útján), a TSH-elválasztás megnövelése nélkül is fenn tudja tartani az euthyreosisos állapotot. A rutinszerű szűrővizsgálat ellenzőinek egyik fő érvelése az, hogy a szérumban a szabad tiroxin és TSH értékei a különböző trimeszterekben gyakorta a normális értéktartományon kívül esnek (amelyek graviditásban még normálisnak tekinthetők), a vizsgálati eredményeket többnyire nem endokrinológusok értékelik és mindez felesleges kezeléshez, a betegek felesleges aggodalmaskodásához vezethet. A rutinszűrés bevezeté-

Szubklinikus hypothyreosisnak nevezzük azt az állapotot, amikor a szérum TSH-szintje meghaladja a normális felső határt, ugyanakkor a szabad tiroxin még a normális értékhatárokon belül van.

Újabb adatok szerint már szubklinikus hypothyreosisban is romlik a bal kamra diasztolés funkciója, és terheléskor szisztolés diszfunkció mutatható ki, amely csökkent terhelési kapacitást eredményez.

1. ÁBRA

Autoimmun pajzsmirigybetege és hypothyreosis szűrésének algoritmus a graviditás alatt TPO elleni antitest- és TSH-meghatározás alapján (29)



se előtt feltétlenül szükségesnek tartják annak meghatározását, hogy a graviditás trimesztereiben, a különböző módszerekkel a szérumban mely FT₄- és TSH-értéktartományok tekinthetők normálisnak.

Depresszió

Hypothyreosisban a viselkedési és pszichológiai tünetek sokszor nem specifikusak, egyaránt jelentkezhetnek a pajzsmirigy csökkent működésekor és depresszióban. Ezek közül említést érdemel a fáradékonyság, a pszichomotoros lelassulás, az aluszékonyság, az anergia, a dysphoria. Gyakorik a kognitív funkciózavarok: memóriazavar, tanulási nehézség, a gondolkodás lelassulása, figyelmetlenség. Ez azt eredményezi, hogy a tünetek jelentkezésekor nem lehet tudni, vajon hypothyreosis, depresszió vagy, idős betegek esetében, cerebrosclerosis okozta tünetekkel állunk-e szemben

(30, 31). Ami az időskorúakat illeti, nem egységes a vélemény: egyes vizsgálatokban összefüggést mutattak ki az emelkedett TSH-szint és a depresszió között, más vizsgálatokban nem tudták ezt megerősíteni. Nem szabad elfeledkezni arról sem, hogy különösen időseken a szubklinikus hypothyreosis és a depresszió, valamint a kognitív funkciók romlása egymástól különálló, csak egyidejűleg jelentkező kórképek is lehetnek, amelyek között nincs ok-okozati összefüggés (32). Bonyolítja a kérdés tisztázását, hogy depresszióban viszonylag gyakori az autoimmun thyreoiditis, ez különösen a rapid, ciklikus, bipoláris betegségekre jellemző. A 60 év feletti nők akár 10%-ában emelkedett lehet a szérumban TSH-

szintje (5–10 mE/l), egyúttal thyreoidea elleni antitest-pozitivitás is kimutatható. Ezek a személyek többnyire panaszmentesek. Ugyanakkor *Manzoni* és munkatársainak (33) sokirányú pszichológiai tesztekkel végzett tanulmánya arra hívja fel a figyelmet, hogy ezeknél az embereknél, a kontrollokhoz viszonyítva, gyakrabban lépnek fel depresszióra utaló tünetek, szorongás és szomatikus panaszok, amelyek L-T₄ adásával megszüntethetők.

A depresszió és az enyhe fokú hypothyreosis között még a következő összefüggéseket mutatták ki:

- Triciklikus antidepresszánsal végzett kezelésre nem reagáló depressziós betegek esetében megpróbálható a pajzsmirigyhormonnal végzett adjuváns terápia. Az esetek körülbelül 25%-ában ez hatékonyan bizonyult. Sajnos ez idáig nem történtek megfelelően kontrollált vizsgálatok fluoxetinnel, sertalinnal és paroxitennel.

- Lítium-karbonát-kezelés gátolja a pajzsmirigyből a T₄-elválasztást, ennek a szérumban TSH-szint megemelkedése lehet a következménye. Ilyenkor az antidepresszáns terápia folytatható, azonban T₄ egyidejű adása is ajánlott.

- Egyes adatok szerint a rapid, ciklikus, bipoláris betegek (évente négy-nél több epizód) 25%-ában mutatható ki latens hypothyreosis. Ilyenkor a lítiumkezelés mellé adott T₄-pótlás a betegség rapid, ciklikus jellegét megváltoztathatja, csökkentheti az epizódok gyakoriságát.

A szubklinikus hypothyreosis kezelése

A szubklinikus hypothyreosis kezelését illetően egységes vélemény még nem alakult ki. Célszerű azonban elkülöníteni azt a csoportot, amelyben a szérumban TSH-

szintje csak enyhén emelkedett (4,5-től körülbelül 8–10 mE/l; idetartozik az esetek 75%-a) azoktól, akiknek TSH-szintje meghaladja a 8–10 mE/l értéket. Enyhén emelkedett TSH-szint esetében többnyire csak további megfigyelés szükséges. Természetesen, amennyiben a jövőben bizonyítást nyerne az, hogy már kissé emelkedett TSH-szint mellett is megnövekszik a cardiovascularis szövődmények kockázata, úgy szóba jönne ilyenkor is az L-T₄-szubsztitúció. Ennek a kérdésnek a megítélésére azonban hosszú távú, prospektív, randomizált vizsgálatok elvégzésére lenne szükség. Ameddig a felvetett probléma nem tisztázódik, addig (a 4,5–10 mE/l-es értéktartományban) a T₄-szubsztitúció egyéni mérlegelést igényel. Így hypothyreosisra utaló panaszok, golyva, thyreoidea-peroxidáz elleni antitest-pozitivitás, megelőző pajzsmirigybetege, meddőség, graviditás, a lipidmetabolizmus zavara, depresszió esetén, vagy amennyiben a beteg anamnézisében 1-es típusú diabetes mellitus, autoimmun megbetegedés, megelőző L-T₄-kezelés szerepel, megpróbálható L-T₄-szubsztitúciót végezni.

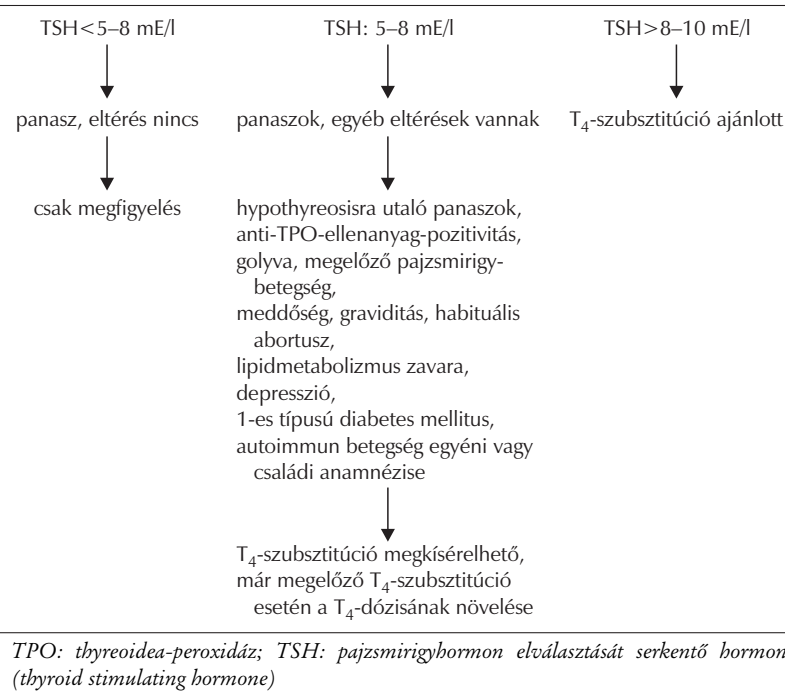
A teljesség kedvéért megjegyezzük, hogy van olyan vélemény is, amely szerint már a 4,5–10 mE/l TSH-szint mellett is minden esetben ajánlott az L-T₄-szubsztitúció (28). Ezen vélemények szerint a korai L-T₄-kezelés ugyan nem változtatja meg a betegség lefolyását, de meggátolhatja a pajzsmirigy csökkent működésére jellemző panaszok és tünetek kifejlődését azoknál, akiknél a szubklinikus hypothyreosis lassan, lopakodva manifeszt hypothyreosisba progrediál. Amennyiben a szérumszintje meghaladja a 8–10 mE/l értéket, úgy célszerű minden esetben L-T₄-szubsztitúciót adni (2. ábra). A cél az, hogy a szérumszintjét a normális értéktartományba hozzuk. Ez alól talán csak az igen idős (80 életév feletti) szubklinikus hypothyreosisos egyének kivételek, akiknél nem ajánlott a szérumszintet 4 mE/l alá vinni (34). A tiroxin pótlásával legyünk óvatosak, mert túlbuzgó kezelés vagy nem kellő ellenőrzés szubklinikus hyperthyreosishoz vezethet (irodalmi adatok szerint 14–21%-ban), amelynek káros következményei lehetnek (pitvarfibrilláció, osteoporosis). Mindenesetre a megemelkedett szérumszint meggondolatlan kezelése elvetendő és az L-T₄ szubsztitúciójának szükségességét a kezelőorvos egyénileg kell megítélni.

Szubklinikus hyperthyreosis

A szubklinikus hyperthyreosisos betegek csoportjába soroljuk azokat, akiknél a szérumszintje a normálisnál alacsonyabb, illetve szupprimált, noha a pajzsmirigyhormon szintje a normális értékhatárokon belül van. E szindrómával csak azóta tudnak részletesen foglalkozni, amióta rendelkezésre állnak a TSH kimuta-

2. ÁBRA

A T₄-szubsztitúció algoritmus a szubklinikus hypothyreosisban



tására szolgáló szenzitív módszerek. Vita tárgyát képezi, hogy kialakulásában csak a hypophysisnek van-e szerepe, érzékelvén a T₄-szint még normális határokon belüli kismérvű növekedését (ami csökkent TSH-elválasztást eredményez), vagy ez már egy, a pajzsmirigy még nem kimutatható, fokozott működése által gerjesztett, több szervet is érintő jelenség. Elkülöníthetjük egymástól az exogén és endogén eredetű szubklinikus hyperthyreosist. Az előbbi többnyire thyreoideaablatiót követően L-T₄ szuppressziós terápiában részesült, pajzsmirigy-carcinomás betegeknél figyelhető meg, vagy hypothyreosisos betegeken, akik a szükségletet meghaladó L-T₄-szubsztitúciós kezelést kapnak (esetleg az L-T₄-igény, a felszívódás vagy a hormonkészítmény megváltoztatásának a következtében). Az endogén szubklinikus hyperthyreosis többnyire funkcionáló autonóm pajzsmirigy-adenoma, multinodularis golyva, illetve Basedow-kór, esetleg thyreoiditis következtében alakul ki (3, 35). Vannak, akik két kategóriába sorolják a szubklinikus hyperthyreosist: az egyikben a szérumszint csak szubnormális (0,1–0,45 mE/l), míg a másikban kisebb, mint 0,1 mE/l. Ennek a terápiában lehet jelentősége (l. később). Gyakorisága különböző, irodalmi adatok szerint 0,6–16% között ingadozik, amely a definíciónak (TSH-szint a normális értéktartomány alacsonyabb vagy <0,1 mE/l, illetve kimutathatatlanul alacsony), a vizsgálómódszer érzékenységének és a jódbevitelnek a függvénye. Szubnormális TSH-szint esetén ajánlott a vizsgálatot néhány hónap múltán megismételni, vajon a TSH-érték hosszú távon alacsony-e. Az endogén forma gyakoribb a jódszegény területeken és az életkor előrehaladtával. Definíciójának feltétele, hogy az FT₃ is a normális értékhatárokon belül legyen, a beteg ne

szenvedjen úgynevezett „non-thyreoidal illness”-ben és ne részesüljön TSH-elvásztást szupprimáló gyógyszeres kezelésben (például dopamin, glükokortikoid).

Leggyakrabban a szívre, a cardiovascularis rendszerre és a csontmetabolizmusra kifejtett hatásokkal kell számolnunk. Tudatában kell lennünk annak, hogy a szérum-TSH-szint sokszor évekig változatlan marad, néha visszatérhet a normális értéktartományba, míg az esetek egy részében manifeszt hyperthyreosisba torolhat.

Klinikai tünetek, életminőség

A szubklinikus hyperthyreosist többnyire tünetmentesnek vélik. Egyes vizsgálatok azonban felhívják a figyelmet arra, hogy e klinikai állapotban gyakoribb az anxietas, feszültségérzés, fáradékonyság, tremor, palpítációrész, mint az euthyreosisos kontrollanyagok (36), és ezek a panaszok az életminőség romlásához vezethetnek. Az előbb említettek túlmenően *Oomen* és munkatásai (37) szubklinikus hyperthyreosisos egyénekben az affektív kórképek gyakoribb előfordulását is megfigyelték. Mindezt azonban mások nem tudták megerősíteni (38).

Cardiovascularis rendszer

A manifeszt hyperthyreosis cardiovascularis manifesztációi régóta ismertek. Ezzel kapcsolatban utalunk *Simko* és munkatásainak nemrég megjelent hazai összefoglaló közleményére (39). Referátumunkban a szubklinikus hyperthyreosis szívre kifejtett hatását említjük meg, amellyel részletesebben csak az elmúlt évtized óta foglalkoznak.

Szubklinikus hyperthyreosisban 24 órás Holter-monitorozással az esetek egy részében, a kontrollokhoz viszonyítva a szívfrekvencia kismérvű növekedését, a pitvari extraszisztolék, illetve követéses vizsgálatok végzésével a pitvarfibrillációk gyakoribb előfordulását figyelték meg. Az utóbbit támasztja alá *Sawin* és munkatásainak (40) a Framingham tanulmány keretében tett megfigyelése, amely szerint a 60 év feletti betegeknek, akiknek a szérum-TSH-szintje 0,1 mE/l, vagy az alatti volt, a tízéves követéses időszak alatt gyakrabban jelentkezett pitvarfibrilláció, mint a kontrollpopulációban (a relatív kockázat 3,1 volt). Ugyanezt a 40 évnél fiatalabbak esetében nem tudták megerősíteni.

A különböző vizsgálóeljárások érzékenyebbé válásával a szubklinikus hyperthyreosisnak mind több szervre, így a szívre kifejtett kisebb mérvű hatását is kiderítették. Kimutatták az isovolaemiás relaxációs idő elhúzóbbá válását, a maximális késői (transzmitralis) áramlási sebesség megnövekedését, a korai, illetve késői diasztolés áramlási hányados csökkenését, diasztolés diszfunkciót, fokozott szívizom-kontraktilitást, az interventricularis, a bal kamra hátsó falvastagságának és a bal kamra tömegének megnövekedését, a szív

csökkent terhelhetőségét (41–43). Az említett eltérések megerősítése és főleg klinikai jelentőségének a tisztázása még várat magára.

Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy szubklinikus hyperthyreosisban a cardiovascularis rendszer kóros eltéréseinek nagy a kockázata. Ezt feltétlenül tekintetbe kell venni, mert van olyan adat, amely szerint a 60. életév feletti, endogén szubklinikus hyperthyreosisos betegek – akiknek a szérum-TSH-szintje 0,5 mE/l alatt volt – összességében és cardiovascularis okra visszavezethető halálózása háromszor nagyobb volt az euthyreosisosokénál (44). Hazai szerzők kimutatták, hogy idős, idült betegségben szenvedő, szupprimált TSH-szintű szubklinikus hyperthyreosisos egyének mortalitása meghaladta az euthyreosisosokét (45). Mindez felveti, hogy e betegséget esetleg korán el kell kezdeni kezelni, hogy az említett eltérések kifejlődését, illetve súlyosabbá válását megakadályozzuk. Az endogén szubklinikus hyperthyreosis radiojód-kezelésével csökkenteni lehetett a szívfrekvenciát, a perctérfogatot, egyúttal növekedett a szisztémás vascularis rezisztencia (46). Thyreostaticus készítmények adásával az előbb említettek kivül csökkenteni lehetett a már kialakult, megnövekedett bal kamrai tömegindexet, ami azt jelzi, hogy az említett kismérvű elváltozások szubklinikus hyperthyreosisban még reverzibilisek és megfelelő kezeléssel meg lehet akadályozni az elindult folyamatok progresszióját, a szívizom-hypertrophia és a súlyosabb szívbetegség kifejlődését (47).

Csontrendszer

Basedow–Graves-kór vagy toxikus göbös golyva okozta manifeszt hyperthyreosis növeli mind az osteoclastok, mind az osteoblastok aktivitását, a csontbontás folyamata azonban jelentősen meghaladja a csontképzést és ez a csont ásványianyag-tartalmának csökkenéséhez vezet (18, 48). A másodlagos osteoporosis létrejöttében a hosszan tartó manifeszt hyperthyreosisnak vezető szerep jut. Jóval kevesebb a szubklinikus hyperthyreosisra utaló megfigyelés.

Ami az exogén szubklinikus hyperthyreosist illeti, *Faber* és *Galloe* (49) metaanalízisen alapuló tanulmányukban arra utalnak, hogy a TSH-elvásztást szupprimáló L-T₄-kezelésben részesült, posztmenopauzában lévő nőknél a BMD szignifikánsan csökkent. Az endogén szubklinikus hyperthyreosis többnyire idősebb, göbös golyvás egyénekben alakul ki. Keresztmetszeti vizsgálataink szerint posztmenopauzában lévő, szubklinikus hyperthyreosisos nők esetében, az azonos nemű és életkorú kontrollokhoz viszonyítva, csökkent a combnyak és az alkar alsó harmadolópontján mért BMD-érték, míg a lumbális csigolyákon ezt nem lehetett igazolni (50). Longitudinális vizsgálatokban kimutatták, hogy a fent említett betegcsoportnál fokozott a csontállomány vesztese, de ezt meg lehetett akadályozni radiojód-terápiával vagy methimazolkezeléssel (51,

52). Azoknál a methimazollal kezelt hyperthyreosis nőknél, akiknél a terápia ellenére szupprimált maradt a szérumszint (tehát a szubklinikus hyperthyreosis állapota fennmaradt), a csontmetabolizmus markereinek a szérumban, illetve a vizeletben mért koncentrációja szignifikánsan nagyobb volt, mint azoknál, akiknek a TSH-szintje a normális értéktartományba került. Végleges álláspont ugyan az endogén szubklinikus hyperthyreosis csontkárosításáról még nem alakult ki, mégis úgy tűnik, hogy hozzájárulhat a posztmenopauzában megfigyelhető osteopenia kialakulásához és esetleg a törési kockázat megnövekedéséhez is, így fontos tényező lehet a további terápia megítélésében.

A szubklinikus hyperthyreosis kezelése

Szubklinikus hyperthyreosisban a kezelést illető választási lehetőségek bonyolultabbak, mint a szubklinikus hypothyreosisban (3, 35). Mielőtt elkezdenénk a kezelést, a következő kérdésekre kell választ kapnunk:

– Mekkora a szérumban a trijótironin szintje? Emelkedett T_3 -szint ugyanis már T_3 -toxicosisra és manifeszt hyperthyreosisra utal.

– Mi áll a szubklinikus hyperthyreosis hátterében? A pajzsmirigy gyakori, göbös megbetegedése miatt ajánlott szcintigráfiát végezni (forró göb?).

– Mennyiben állandósult a TSH-elválasztás szuppressziója? (Ugyanis ez az esetek egy részében normalizálódhat).

– A beteg nem szenved-e olyan más betegségben (úgynevezett „non-thyroidal illness syndrome”), vagy nem részesül-e olyan gyógyszeres kezelésben, amely a TSH-elválasztást szupprimálja?

Elsősorban idősebbek esetében testsúlycsökkenés, pajzsmirigygöb tapinthatósága, extraszisztolia, pitvarfibrilláció jelentkezése, osteoporosis hívhatják fel a figyelmet az endogén szubklinikus hyperthyreosis kialakulására. Ezeknél a betegeknél ajánlott a hosszú távú követés. Mielőtt elhatároznánk magunkat a definitív (^{131}I) terápiára, sokszor célszerűnek látszik először thyreostaticus készítményekkel „terápiás próbát” tenni. Ez lehetőséget nyújt arra, hogy megfigyeljük az alkalmazott terápia jótékony hatását, és így segítséget nyújt a későbbi, radiojód-terápia megítélésében. Műtét többnyire csak akkor jön szóba, ha a struma nagy, substernalis leterjedésű, helyi nyomási tüneteket okoz.

Mások (2) elkülönítik egymástól azokat a betegeket, akiknél a szérumszint csak szubnormális (0,1–0,45 mE/l), azoktól, akiknél a TSH-szint $<0,1$ mE/l.

Véleményük szerint, amennyiben a TSH-szint csak kissé csökkent, felesleges minden esetben definitív kezelést végezni. Nincs ugyanis kellő bizonyíték arra, hogy összefüggés lenne az enyhén szubnormális TSH-szint és a kóros klinikai következmények között. Más a helyzet, ha a szérumszint $<0,1$ mE/l. Amennyiben ennek a hátterében göbös pajzsmirigybetegség vagy Basedow-kór áll, a definitív kezelés elkezdése mindinkább előtérbe kerül, elsősorban a 60 év felettiéknél és azoknál, akiknél nagy a szívbetegség, az osteoporosis kockázata. A kisebb, mint 0,1 mE/l TSH-szint esetében a definitív terápia azért is indokoltnak látszik, mivel egyes megfigyelések szerint az említett betegcsoport mortalitása meghaladja a kontrollpopulációt. A felvetett kérdés tisztázására is prospektív, randomizált terápiás vizsgálatok elvégzésére volna szükség.

Pitvarfibrilláló betegeknek methimazolkezelés vagy radiojód-terápia esetén célszerű warfarint is adni. A betegek szoros követése ajánlott, mivel a manifeszt hyperthyreosis, és valószínűleg kisebb mértékben a szubklinikus hyperthyreosisos betegek is az euthyreosisos egyénekhez képest érzékenyebbek a warfarin antikoaguláns hatására. Végeterül említést érdemel, hogy osteoporosis esetén alternatív terápia alkalmazásaként biszfoszfónátok adása ajánlott.

Összegezés: Pillanatnyilag úgy tűnik, hogy mivel nem állnak rendelkezésre meggyőző terápiás vizsgálatok eredményei, az endogén szubklinikus hyperthyreosisban a definitív terápia megkezdése minden esetben egyéni megítélést igényel.

Ami az exogén szubklinikus hyperthyreosist illeti, a legjobb terápia annak a megelőzése. Így szubklinikus hypothyreosisos betegeknél az $L-T_4$ -gyel végzett szubsztitúciós kezeléskor arra kell törekedni, hogy a szérumszint a normális értéktartományon belül legyen. Pajzsmirigy-carcinomás betegeken a thyreoidectomia és ^{131}I -vel végzett terápia után a legkisebb, ugyanakkor már a TSH-elválasztást szupprimáló $L-T_4$ -dózist adjuk. Amennyiben még ilyenkor is szívpanaszok jelentkeznének, úgy béta-receptor-blokkolók adása, fokozott csontállományvesztés esetén (elsősorban posztmenopauzában) adjuváns biszfoszfónát-terápia jön szóba.

A rutinszűrés bevezetése előtt feltétlenül szükséges annak meghatározása, hogy a graviditás trimesztereiben a szérumban mely FT_4 - és TSH-értéktartományok tekinthetők normálisnak.

IRODALOM

1. Cooper DS. Subclinical thyroid diseases: consensus or conundrum? *Clin Endocrinol* 2004;60:410-2.
2. Surks MJ, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease. *JAMA* 2004;291:228-38.
3. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 1998;8:803-13.
4. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:260-5.
5. Wanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in a community: a twenty year follow-up of the Wickham study. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68.
6. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002;12:505-10.
7. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:665-79.
8. Monzani F, di Bello V, Caraccio N, et al. Effect of levothyroxine on

- cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1110-5.
9. Forfar JC, Wathen CG, Todd WT, et al. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q J Med* 1985;57:857-65.
 10. Földes J, Istvánfy M, Halmágyi M, et al. Hypothyroidism and the heart. Examination of left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Acta Med Hung* 1987;44:337-47.
 11. Faber J, Petersen L, Winberg N, et al. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:319-24.
 12. Földes J, Bános Cs, Winkler G. Szubklinikus hypothyreosis és arteriosclerosis. *Orv Hetil* 2004;145:1601-7.
 13. Caraccio N, Ferranini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1533-8.
 14. Cantürk Z, Cetinaralan B, Tarkun I, et al. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2003;13:971-7.
 15. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3731-7.
 16. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2099-106.
 17. Vestergaard P, Wecke J, Hoeck H, et al. Fractures in patients with primary idiopathic hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:335-40.
 18. Lakatos P. Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone? *Calcif Tissue* 2003;73:205-9.
 19. Langdahl BL, Loft AGR, Eriksen EF, et al. Bone mass, bone turnover and body composition in former hypothyroid patients receiving replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 1996;134:702-9.
 20. Beyer IW, Karmali R, Demeester-Mirkine N, et al. Serum creatine-kinase in overt and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1998;8:1029-31.
 21. Cakir M, Samanci N, Balci N, et al. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2003;59:162-7.
 22. Abalovich M, Gutierrez S, Alcazar G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63-8.
 23. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404-33.
 24. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004;150:751-5.
 25. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow up study. *Clin Endocrinol* 2003;59:282-8.
 26. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
 27. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6054-60.
 28. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Consensus statement: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:581-5.
 29. Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on pregnancy. *Thyroid* 2000;10:871-87.
 30. Jackson J. The thyroid axis and depression. *Thyroid* 1998;8:951-6.
 31. Burmeister LA, Ganguli M, Dodge H, et al. Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory. *Thyroid* 2001;11:1177-85.
 32. Gussekko J, van Exel E, de Craen A, et al. Thyroid status, disability and cognitive function and survival in old age. *JAMA* 2004;292:2591-9.
 33. Manzoni F, Del Gerra P, Caraccio N, et al. Subclinical hypothyroidism, neurobehavioral features and beneficial effect of L-Thyroxine treatment. *Clin Invest* 1993;71:367-71.
 34. Cooper DS. Thyroid disease in the oldest old. *JAMA* 2004;291:4651-4.
 35. Toft AD. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2002;345:512-6.
 36. Rockel M, Teuber J, Kaumeier S, et al. Correlation of „latent hyperthyroidism” with psychological and somatic changes. *Klin Wochenschrift* 1987;65:264-73.
 37. Oomen HAP, Schipperijn AJ, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol* 1996;45:215-23.
 38. Schlote B, Schaaf L, Schmidt R, et al. Mental and physical state in subclinical hyperthyroidism: Investigations in a normal working population. *Biol Psychiatry* 1992;32:48-56.
 39. Simko J, Barta K, Szabo Z, et al. A hyperthyreosis cardiovascularis manifesztációi és az amiodaron-kezelés okozta pajzsmirigy betegség. *Orv Hetil* 2004;145:2411-7.
 40. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
 41. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002;137:904-14.
 42. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4701-5.
 43. Burmeister LA, Flores A. Subclinical thyrotoxicosis and the heart. *Thyroid* 2002;12:495-6.
 44. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001;358:861-5.
 45. Radacsi A, Kovács G, Bernard W, et al. Mortality rate of chronically ill geriatric patients with subnormal serum thyrotropin concentration: a 2-year follow-up study. *Endocrine* 2003;21:133-6.
 46. Faber J, Winberg N, Schiffter SJ. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Europ J Endocrinol* 2001;145:391-6.
 47. Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, et al. The effects of antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1672-7.
 48. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol* 2004;61:285-98.
 49. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to Lthyroxine treatment: a metaanalysis. *Eur J Endocrinol* 1994;130:350-6.
 50. Földes J, Tarján G, Szathmari M, et al. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: Is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol* 1993;39:521-7.
 51. Faber J, Jensen IW, Petersen L, et al. Normalization of serum thyrotropin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998;48:285-90.
 52. Mudde AH, Houben AJ, Nienwenkuijzen-Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 1994;41:421-4.