

Die primäre Hypothyreose

Sinnvolle, rationale Abklärung und Therapie

Die Schilddrüsenhormonsekretion ist durch einen Rückkopplungsmechanismus gesteuert, indem sowohl der Hypothalamus als auch die Hypophyse die periphere Schilddrüsenhormonkonzentration, insbesondere das Levothyroxin (T₄) messen. Besteht ein Mangel, so erfolgt eine Stimulation der Schilddrüse durch das hypophysäre Thyreotropin (TSH), welches wiederum vom hypothalamischen TRH (thyreotropin-releasing hormone) gesteuert wird. Die Besonderheit hier ist, dass das inaktive Pro-Hormon T₄, das ja vornehmlich in der Leber zum aktiven Trijodthyronin (T₃) dejodiert wird, massgeblich den Regulationszyklus steuert. So werden kleinste Veränderungen der freien T₄ (fT₄)-Konzentration im Serum detektiert und führen zu Veränderungen des TSH-Spiegels. Im Falle einer primären Hypothyreose können also erhöhte TSH-Werte zuverlässig eine Störung diagnostizieren. Noch normale fT₄-Werte zeigen in dieser Situation eine subklinische Hypothyreose an. Eine Ausnahme hier ist die sehr seltene Form der sekundären Hypothyreose, bei der eine Erkrankung der hypothalamisch-hypophysären Achse vorliegt, weshalb es nicht zu einer adäquaten TSH-Sekretion mit konsekutiv fehlender Stimulation einer eigentlich gesunden Schilddrüse kommt. Da die primäre Hypothyreose jedoch die weitaus häufigste Form (>95%) der Hypothyreose darstellt, werden wir im folgenden Artikel diese Form diskutieren.

Die Hypothyreose gehört mit einer Prävalenz von ca. 5% zu den häufigsten endokrinen Störungen. Ein Grossteil der Schilddrüsenfunktionsstörungen präsentiert sich subklinisch und weniger als 10% sind manifeste Schilddrüsenfunktionsstörungen (1). Bei Frauen kommt eine Hypothyreose etwa 5–8-mal häufiger vor als bei Männern (2,3) und kann bei über 65-jährigen Frauen eine Prävalenz von 15% erreichen (4).

Klinik

Die klinische Präsentation der Hypothyreose ist unspezifisch und je nach Alter, Dauer und Ausprägung der Erkrankung sehr unterschiedlich. Insbesondere bei älteren Menschen kann die Klinik wenig ausgeprägt oder von altersbedingten Veränderungen überlagert sein.

Zu den wichtigsten Symptomen gehören Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Obstipation, trockene Haut, bei jüngeren Frauen Menstruationsstörungen, sowie bei prädisponierten Patienten eine depressive Verstimmung. Viele Patientinnen beklagen auch eine Kälteintoleranz, welche jedoch auch bei Gesunden häufig auftritt und daher wenig spezifisch ist. Bei ausgeprägter Hypothyreose können auch Myalgien auftreten. Ebenfalls wird eine Gewichtszunahme beschrieben, die jedoch in der Regel nur moderat ist (5).

In der klinischen Untersuchung können eine Heiserkeit, eine periorbitale Schwellung, ein teigiges Ödem im Gesicht sowie eine tro-

ckene und kühle Haut an den Extremitäten auffallen. Ebenfalls kann eine Sinusbradykardie auftreten, seltener kommt es zu einer diastolischen Hypertonie und bei schweren manifesten Hypothyreosen kann eine Herzinsuffizienz mit Perikarderguss vorkommen. Ausserdem werden neurologische Symptome wie Parästhesien, ein Karpaltunnel-Syndrom, Schwerhörigkeit oder als Seltenheit auch eine cerebelläre Ataxie beschrieben. Die genannten Befunde sind an sich nicht spezifisch für eine Hypothyreose. Als relativ spezifisches Zeichen einer schweren Hypothyreose gilt ein verlangsamter Achillessehnenreflex als Ausdruck der Myopathie. Dabei ist die Relaxationsphase des Muskeleigenreflexes deutlich verlängert.

Die Palpation der Schilddrüse kann im Initialstadium eine feste knotige Struma ergeben, bei länger andauernder Hypothyreose kommt es jedoch oft zu einer Atrophie der Schilddrüse.

Laborchemisch können ausserdem Zeichen der Manifestation der Hypothyreose an peripheren Geweben gefunden werden. Dazu gehört eine CK-Erhöhung aufgrund der Myopathie, weiter können sich eine Hypercholesterinämie mit Erhöhung des LDL-Cholesterins oder eine normochrome, normozytäre Anämie zeigen, zudem kann es zu einer Aggravierung einer vorbestehenden Niereninsuffizienz kommen.

Ätiologie

Mit der Diagnose einer Hypothyreose besteht das Bedürfnis nach einer ätiologischen Zuordnung. Aufgrund der therapeutischen Konsequenzen ist es hier wichtig, die permanente von der passageren Form der Hypothyreose zu unterscheiden.

Liegt eine chronische Hypothyreose beim Erwachsenen vor, ist die Ätiologie in unseren Breitengraden bei fehlendem schwerem Jodmangel in der Regel eine lymphozytäre Infiltration der Schilddrüse (erstmalig von Hashimoto 1912 beschrieben und seither allgemein als Hashimoto-Thyreoiditis bekannt) mit einer langsamen Zerstörung des Schilddrüsenorgans, was oft in einer Atrophie endet,



Dr. med. Barbara J. Cecil
Liestal



Dr. med. Anna Minder
Liestal

TAB. 1	Wichtigste Ursachen der primären Hypothyreose bei Erwachsenen
Passagere Hypothyreose	Subakute Thyreoiditis Silent Thyroiditis Postpartale Thyreoiditis Erholungsphase nach schwerer Krankheit (non thyroidal illness syndrome)
Persistierende Hypothyreose	Autoimmun: lymphozytäre Thyreoiditis (Hashimoto) Iatrogen: nach (Hemi-)Thyreoidektomie, nach Radiojodtherapie, nach externer Bestrahlung Umweltfaktoren: ausgeprägter Jodmangel (v.a. in Entwicklungsländern)
Medikamentös induzierte Hypothyreosen	Thyreostatika Amiodarone Lithium Jod (oral, topisch; bei vorbestehender lymphozytärer Thyreoiditis) Zytokine (z. B. Interferon- α , Interleukin-2) Tyrosinkinase-Inhibitoren u.a.

sich selten aber auch in Form einer ausgeprägten Struma manifestieren kann. Bei diesem Autoimmunprozess finden sich häufig auch Schilddrüsen-Autoantikörper (Thyreoperoxidase(TPO)- oder Thyreoglobulin(TG)-Antikörper(Ak)), die aber auch fehlen können. Gelegentlich können auch Medikamente (siehe auch Tab. 1) zur Hypothyreose führen, oft auch im Zusammenhang mit der erwähnten lymphozytären Infiltration. Andere iatrogene Ursachen sind der Zustand nach einer Radiojodtherapie oder einer (Hemi-)Thyreoidektomie.

Häufig kommt es aber zu passageren Schilddrüsenfunktionsstörungen, welche erkannt werden sollten, da es dann keiner oder nur einer passageren Therapie bedarf. Solche Konstellationen können zum Beispiel nach einer akuten Krankheit auftreten, bei der es in der Erholungsphase zu einem transienten TSH-Anstieg kommen kann. Weitere transiente Störungen der Schilddrüsenfunktion beobachten wir im Rahmen von Thyreoididen. So kann es bei der postpartalen Thyreoiditis, der silent Thyroiditis, der subakuten Thyreoiditis De Quervain und gewissen medikamentös-induzierten Thyreoididen nach einer kurzen, durch die inflammatorische Zerstörung der Schilddrüsenzellen verursachten Hyperthyreosephase, ebenfalls zu einer in der Regel transienten Hypothyreosephase kommen.

Die häufigsten Ursachen der chronischen und transienten Hypothyreose haben wir in Tabelle 1 festgehalten.

Diagnostik

Wie oben beschrieben, sind sowohl Klinik als auch Symptome einer Hypothyreose unspezifisch, weshalb wir bei der Diagnosestellung auf Laboruntersuchungen angewiesen sind. Hier spielt die Bestimmung des TSH eine zentrale Rolle, da dieses ja bereits auf kleine Veränderungen der fT4-Konzentration reagiert. Aufgrund der pulsatischen Sekretion des TSH können individuelle TSH-Werte um 50–100% variieren, d.h. ein Wert von 4mU/l kann eine Woche später bei 2.5mU/l liegen, ohne dass es eine relevante Veränderung der Schilddrüsenfunktion gegeben hat (6,7).

Die Bestimmung des TSH ist ausreichend, wenn keine weiteren schweren Erkrankungen vorliegen, der Patient in einem guten All-

gemeinzustand ist und keine relevante Medikamenteneinnahme aufweist. Sollte das TSH erhöht sein, empfiehlt sich ergänzend die Bestimmung der peripheren Hormone, im Praxisalltag vornehmlich des fT4. Bei der subklinischen Hypothyreose kann eine erneute Überprüfung in ca. 3 Monaten erfolgen, um bei wenig symptomatischen Patienten einen Eindruck über die Dynamik zu erhalten und eine transiente Form zu erkennen. Bei der manifesten Hypothyreose kann die Diagnose zeitnah bestätigt werden. Da schwere Erkrankungen und gewisse Medikamente die TSH-Bestimmung beeinflussen können, ist in ausgewählten Situationen die direkte Messung von TSH und fT4 sinnvoll. Die Bestimmung von T3 hat in der hausärztlichen Praxis nur einen geringen Stellenwert in der Diagnose einer Hypothyreose.

Wenn der Verdacht auf eine hypophysäre Pathologie vorliegt, ist immer die Bestimmung des fT4 notwendig um eine sekundäre Hypothyreose nicht zu verpassen.

Bestimmung der Schilddrüsenantikörper

Nach Ausschluss anderer iatrogener Ursachen wie Radiojodtherapie, Einnahme gewisser Medikamente, Schilddrüsenoperation oder lokale Bestrahlung ist bei fehlendem schwerem Jodmangel, wie er in einigen Entwicklungsländern vorkommt, eine lymphozytäre Thyreoiditis die Ursache der Hypothyreose, dies unabhängig vom Antikörperstatus des Patienten. Daher ist die Bestimmung der Schilddrüsen-Antikörper hier wenig hilfreich. Zur Überprüfung einer Therapieindikation hat der Antikörperstatus ebenfalls keinen Stellenwert. Diese ergibt sich aus der Klinik (Symptome, Struma, Komorbiditäten, Schwangerschaftswunsch) und der typischen Konstellation von TSH und fT4. Patienten mit einer subklinischen Hypothyreose entwickeln bei Vorhandensein von TPO-Ak zwar eher eine manifeste Hypothyreose, als Patienten ohne Nachweis von Antikörpern (8). Dieser Effekt wird jedoch erst nach über einem Jahr evident, wie in einer prospektiven Beobachtungsstudie gezeigt werden konnte (8). Da die Dynamik der subklinischen Hypothyreose beim individuellen Patienten zu Beginn ohnehin mit kurzfristiger TSH-Kontrolle überprüft werden muss, hat die Bestimmung der Antikörper auch diesbezüglich keine Konsequenzen.

Eine routinemässige Bestimmung dieser ist also nicht notwendig, könnte aber im Gegenteil zu einer Verunsicherung beim Patienten führen. So wurden im Rahmen einer Studie in den USA bei 13'344 asymptomatischen Personen ohne vorhergegangene Schilddrüsenerkrankungen die Schilddrüsenfunktion und die Antikörper bestimmt. Dies ergab, dass bei 11% der Studienpopulation die Antikörper positiv waren, während nur bei 4.3% eine subklinische und bei 0.3% eine manifeste Hypothyreose vorlag (1).

Sonographie der Schilddrüse

Bei fehlenden Lokalbeschwerden im Bereich der Schilddrüse und negativem Palpationsbefund (keine Knoten, keine Struma) kann man sich überlegen, welche diagnostische Fragestellung durch den Ultraschall noch geklärt werden soll, da wie oben erwähnt die Diagnose und ätiologische Einteilung gegeben sind. Ohne klare Indikation können sonographische Untersuchungen der Schilddrüse hingegen zur Entdeckung von Schilddrüsenknoten führen, welche für Arzt und Patienten eine Herausforderung mit negativen Konsequenzen darstellen können. Durch den zunehmenden Einsatz von bildgebenden Verfahren und durch die verbesserte

Qualität dieser Untersuchungen hat die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in verschiedenen Ländern zugenommen. Als Extrembeispiel für die Konsequenzen einer Routinesonographie der Schilddrüse hat sich in einer südkoreanischen Studie eine ca. 10-fache Inzidenzzunahme vor allem kleiner differenzierter Schilddrüsenkarzinome ergeben. Die Mortalität blieb im Beobachtungszeitraum von über 12 Jahren unverändert tief (9). Trotz des fehlenden Überlebensvorteils mussten die Patienten jedoch die Risiken der Operation (permanenter Hypoparathyreoidismus und Recurrensparese) in Kauf nehmen. Zudem ergab sich in einer kürzlich publizierten Studie kein Mortalitätsunterschied des Schilddrüsenkarzinoms unabhängig davon, ob dieses palporisch oder sonographisch gefunden wurde (10). Ohne klare Indikation besteht also kein Anlass, aus Gründen der Prophylaxe bei Patienten mit primärer Hypothyreose nach Schilddrüsenkarzinomen zu suchen.

Screening für eine Hypothyreose

Häufig stellt sich auch die Frage nach dem Sinn eines Screenings für eine Hypothyreose. Es gibt bislang keine Daten, die einen relevanten Vorteil einer Screening-Untersuchung für die Patienten darstellen würden. Unterschiedliche Fachgesellschaften befürworten deshalb kein Screening, aber eine grosszügige gezielte Suche bei einem klinischen Verdacht auf eine Hypothyreose, insbesondere auch bei älteren Menschen oder Vorliegen einer Risikosituation. Dazu gehören neben bereits bekannten Pathologien der Schilddrüse, wie einer erfolgten Therapie eines M. Basedow oder Schilddrüsenoperationen, andere Autoimmunerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus Typ 1, M. Addison, Vitiligo, Zöliakie) in der Anamnese. Ebenfalls können Auffälligkeiten im Routinelabor (zum Beispiel eine unklare CK-Erhöhung, eine Hypercholesterinämie oder eine normozytäre, normochrome Anämie) zu einer Suche nach Schilddrüsenfunktionsstörungen führen. Bei der Verschreibung gewisser Medikamente mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Hypothyreosen (Tab. 1) sollte vor und 3 Monate nach Beginn dieser Therapie, sowie im weiteren Verlauf regelmässig die Schilddrüsenfunktion geprüft werden.

Therapie

Nach Diagnose und Bestätigung einer manifesten Hypothyreose soll eine Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie mit Levothyroxin (L-T4) eingeleitet werden. Die kombinierte Therapie mit T4 und T3 zeigte in einer Metaanalyse keinen Vorteil im Vergleich zum Monopräparat (11) ist aber häufiger mit Nebenwirkungen wie Palpitationen assoziiert. Der durchschnittliche T4-Substitutionsbedarf liegt bei ca. 1,5 µg pro Kilogramm Körpergewicht, wobei eine gewisse interindividuelle Variabilität besteht. Bei ansonsten gesunden Erwachsenen unter 60 Jahren kann die Substitution leicht unterhalb des durchschnittlichen Substitutionsbedarfes begonnen werden, in der Regel mit einer Dosis von 50–100 µg/Tag. Bei älteren Patienten oder bei Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen wird ein vorsichtigerer Beginn der Substitution mit 25–50 µg/Tag empfohlen. Zwei bis drei Wochen nach Beginn der Substitutionstherapie kann bereits eine Verbesserung der Symptome beobachtet werden. Eine Dosisanpassung sollte frühestens 4–6 Wochen nach Therapiebeginn erfolgen, da aufgrund der langen Halbwertszeit von T4 (7–8 Tage) erst dann ein steady state erreicht wird. Nach Beginn der Substitutionstherapie liegt das The-

rapieziel bei einem TSH im unteren Normbereich (0,5–2,5 mU/l). Bei älteren Patienten, insbesondere über 80 Jahren, kann ein höheres TSH toleriert werden, da im Alter das TSH häufig etwas höher ist (12). Nach Erreichen der Zieldosis soll weiterhin in jährlichen Abständen im Sinne eines Therapiemonitorings eine Bestimmung des TSH erfolgen.

Die Resorption von L-T4 wird durch die gleichzeitige Einnahme von Lebensmitteln oder anderen Medikamenten gehemmt. Daher wird empfohlen, das L-T4 morgens nüchtern 30–60 Minuten vor der Mahlzeit einzunehmen. Bei einer morgendlichen Einnahme von anderen Präparaten wie Calcium-, Eisen- oder Magnesiumhaltigen Medikamenten, welche die Resorption von L-T4 besonders beeinflussen, kann das L-T4 auch am späten Abend vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Bei einer neuen Verordnung von Protonenpumpeninhibitoren oder einem Wechsel des L-T4 Präparates sollte trotz unveränderter Dosis das TSH nach 6 Wochen kontrolliert werden, da bereits kleine Veränderungen der Substitution einen relevanten Einfluss auf das TSH haben können.

Spezialfall subklinische Hypothyreose

Da sich die subklinische Hypothyreose in 33–55% zu einer manifesten Hypothyreose (13) entwickelt, sind nach Diagnose der subklinischen Hypothyreose in 3 Monaten und dann je nach Dynamik in regelmässigen Abständen (alle 6–12 Monate) Kontrollen der Schilddrüsenfunktion angezeigt.

Während die Diagnosestellung einer subklinischen Hypothyreose in der Regel keine Schwierigkeiten bereitet, kann das weitere Management, respektive die Therapieindikation eine Herausforderung darstellen und wird kontrovers diskutiert.

Über eine kurze Zeit scheint die subklinische Hypothyreose keine oder nur sehr geringe negative Auswirkungen zu haben. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit einem TSH von 4–10 mU/l nicht von einer Substitutionstherapie profitieren (14), weswegen eine Substitutionstherapie bei dieser Patientengruppe nicht generell empfohlen wird, sondern erst ab einem TSH > 10 mU/l. Eine Meta-Analyse zeigte jedoch, dass Patienten, insbesondere < 65-jährige, mit einer unbehandelten subklinischen Hypothyreose ein erhöhtes Risiko für ischämische Herzerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen haben. Dabei wurde gezeigt, dass bei der subklinischen Hypothyreose subtile metabolische Veränderungen auftreten können, die über einen längeren Zeitraum dennoch einen relevanten Effekt haben können. Während das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bei einem TSH < 6,9 mU/l dem der euthyreoten Population zu entsprechen scheint (15), steigt es aber bei TSH-Werten 7–9,9 mU/l an (15), während es bei einem TSH > 10 mU/l deutlich höher ist (15). Unabhängig vom Schweregrad der subklinischen Hypothyreose sollten jedoch Patienten mit einer Struma oder einer Orbitopathie, respektive der Anamnese eines M. Basedow auf jeden Fall behandelt werden, um einem Strumawachstum oder der Entwicklung einer Orbitopathie entgegenzuwirken. Besonders wichtig ist die Substitutionstherapie auch bei Frauen mit einem Schwangerschaftswunsch mit einer subklinischen Hypothyreose unabhängig vom TSH. Während der Schwangerschaft empfiehlt sich eine Erhöhung der L-T4-Dosis um ca. 25%, mit einer Kontrolle des TSH alle 4–6 Wochen. Nach der Geburt sinkt der Bedarf an Schilddrüsenhormonen wieder, sodass die Substitutionsdosis bei der Geburt wieder reduziert werden kann.

TAB. 2 Klinischer Score zur Erfassung einer Hypothyreose

Symptome			Befunde		
	Ja	Nein		Ja	Nein
Vermindertes Schwitzen	1	0	Verlangsamte Bewegungen	1	0
Heiserkeit	1	0	Verlangsamter ASR	1	0
Parästhesien	1	0	Raue Haut	1	0
Trockene Haut	1	0	Periorbitale Schwellung	1	0
Obstipation	1	0	Kühle Haut	1	0
Schwerhörigkeit	1	0			
Gewichtszunahme	1	0	Summe Punkte Befunde (b)		
Summe Punkte Symptome (a)			Punkte Total (a+b)		
Der V.a. eine Hypothyreose besteht bei einem Gesamtscore (a+b) ≥ 4 Punkte (nach (16))					

Abgesehen von oben genannten Situationen wird bei Patienten mit einer milden subklinischen Hypothyreose (TSH 4.5–10 mU/l) die Therapieindikation aber wie erwähnt weiterhin kontrovers diskutiert. Bei der milden subklinischen Hypothyreose bei jüngeren Menschen empfiehlt sich daher eine genaue Erfassung der Klinik und des kardiovaskulären Risikoprofils, um allenfalls bereits eine Substitutionstherapie bei einem TSH $>7,0$ mU/l zu erwägen. Da Patienten oft über unspezifische Symptome klagen, können die Symptome einer subklinischen Hypothyreose auch mit Hilfe eines validierten Scores (16) (siehe Tab. 2) erfasst werden. Dies kann auch im Verlauf hilfreich sein, um bei einer nicht ganz klaren Therapie-

Take-Home Message

- ◆ Zur Diagnosestellung reicht die Bestimmung von TSH und gegebenenfalls fT4. Die Bestimmung der Schilddrüsen-Autoantikörper ist hier nicht hilfreich
- ◆ Eine sonographische Beurteilung der Schilddrüse bei neu diagnostizierter Hypothyreose ist nur bei lokalen Beschwerden oder einem palpatorischen Befund notwendig
- ◆ Vor Therapiebeginn sollte die Diagnose der Hypothyreose mit einer erneuten Bestimmung von TSH und fT4 bestätigt werden, um so eine transiente Hypothyreose auszuschließen
- ◆ Die subklinische Hypothyreose sollte bei einem TSH >10 mU/l behandelt werden. Bei einem TSH zwischen 4–10 mU/l kann eine Therapie in Abhängigkeit von der Klinik, dem Risikoprofil und dem Alter des Patienten sinnvoll sein

Indikation eine allfällige probatorische Therapie bei ausbleibender Besserung des Scores nach einigen Monaten wieder zu stoppen. Bei älteren Patienten (>65 -jährig) scheint das Vorliegen einer subklinischen Hypothyreose nicht schädlich (17), bei ganz Alten (>85 -jährig) möglicherweise sogar protektiv (18) bezüglich Mortalität zu sein, so dass hier sicherlich die Indikation für eine Substitutionstherapie zurückhaltender als bei jüngeren Menschen gestellt werden kann.

Die Autorinnen bedanken sich bei Prof. Henryk Zulewski für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Dr. med. Barbara J. Cecil

Dr. med. Anna Minder

Endokrinologie/Diabetologie, Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Baselland, 4410 Liestal
Anna.Minder@ksbl.ch

Interessenskonflikt: Die Autorinnen haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA & Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002 87 489-499.
- Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L & Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). Thyroid 2007 17 1211-1223.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G & Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000 160 526-534.
- Biondi B & Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008 29 76-131.
- Sanyal D & Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. Indian J Endocrinol Metab 2016 20 554-557.
- Biondi B. The normal TSH reference range: what has changed in the last decade? J Clin Endocrinol Metab 2013 98 3584-3587.
- Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH & Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 2002 87 1068-1072.
- Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P & Braverman LE. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002 87 3221-3226.
- Ahn HS, Kim HJ & Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. N Engl J Med 2014 371 1765-1767.
- Choi H, Kasaian K, Melck A, Ong K, Jones SJ, White A & Wiseman SM. Papillary thyroid carcinoma: prognostic significance of cancer presentation. Am J Surg 2015 210 298-301.
- Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A & Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006 91 2592-2599.
- Gesing A, Lewinski A & Karbownik-Lewinska M. The thyroid gland and the process of aging; what is new? Thyroid Res 2012 5 16.
- Rosario PW, Carvalho M & Calsolari MR. Natural history of subclinical hypothyroidism with TSH ≤ 10 mIU/l: a prospective study. Clin Endocrinol (Oxf) 2016 84 878-881.
- Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, Drewe J, Huber P, Herzog R & Muller B. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). J Clin Endocrinol Metab 2001 86 4860-4866.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J & Thyroid Studies C. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA 2010 304 1365-1374.
- Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR & Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. J Clin Endocrinol Metab 1997 82 771-776.
- de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJ, Comijs HC, Kramer MH, Vandenbroucke JP & Dekkers OM. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. Eur J Endocrinol 2011 165 545-554.
- Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M & Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. JAMA 2004 292 2591-2599.