

# Субклинический гипертиреоз: диагностические критерии и принципы лечения

(Обзор руководства европейской тиреоидной ассоциации 2015 года «*Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism*»)

**В.В. Галицкая**

Медицинская лаборатория «Синэво»

В статье освещаются рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association) по диагностике и лечению субклинического гипертиреоза (2015).

Определение уровня тиреотропного гормона может помочь в диагностике целого ряда патологических состояний: нарушение полового развития, аменореи (первичной или вторичной), ановуляторных циклов, бесплодия, невынашивания беременности, которые требуют специфического лечения при выявлении нарушений гормонального статуса (субклинический, манифестный) с учетом возраста пациента.

Диагностика эндогенного субклинического гипертиреоза основывается исключительно на результатах лабораторных исследований, а не клинических критериях. Эндогенный субклинический гипертиреоз (ЭСГ) определяется при наличии субнормального уровня тиреотропного гормона на фоне нормальных уровней свободного тироксина, общего трийодтиронина и/или свободного трийодтиронина. Выделяют две категории ЭСГ: 1-я степень – уровень тиреотропного гормона 0,1–0,39 мМЕ/л; 2-я степень – уровень тиреотропного гормона < 0,1 мМЕ/л. Уровни свободного тироксина и свободного трийодтиронина, как правило, находятся в области средневысоких значений при субклиническом уровне тиреотропного гормона и могут помочь дифференцировать ЭСГ от манифестного гипертиреоза.

Рекомендовано исследование уровня тиреотропного гормона как тест первого уровня для диагностики субклинического гипертиреоза. При выявлении низкого уровня тиреотропного гормона необходимо исследовать уровень свободного тироксина, свободного и связанного трийодтиронина.

Больные с первично субнормальным уровнем тиреотропного гормона при концентрации гормонов щитовидной железы в пределах или на верхней границе нормального диапазона должны быть обследованы через 2–3 мес.

Рекомендуется выполнить сцинтиграфию и, по возможности, 24-часовой тест поглощения радиоактивного йода при наличии у пациента со 2-й степенью ЭСГ узлового зоба для определения тактики лечения.

Ультразвуковое исследование с цветным доплером может быть информативным у пациентов с ЭСГ и узловым зобом.

Определение уровня антител к рецептору тиреотропного гормона могут подтвердить аутоиммунную этиологию индуцированного гипертиреоза.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, тиреотропный гормон, тиреотоксикоз, гипертиреоз, болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб.

В нормальном функционировании репродуктивной системы женщины щитовидная железа (ЩЖ) играет одну из ключевых ролей. Именно поэтому каждый акушер-гинеколог при наличии любых нарушений в этой сфере исключает данную широко распространенную эндокринную патологию, которая может быть причиной целого ряда патологических состояний: нарушение

полового развития, аменореи (первичной или вторичной), ановуляторных циклов, бесплодия, невынашивания беременности и требует специфического лечения, что будет определяться характером нарушений гормонального статуса: гипотиреоз или тиреотоксикоз. И зачастую только лабораторная диагностика может дать окончательный ответ относительно диагноза, так как клинические проявления не всегда строго специфичны (например, нарушение менструального цикла диагностируют и при гипотиреозе, и при тиреотоксикозе).

Одним из самых распространенных и широко используемых тестов для выявления пациентов с патологией ЩЖ является определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Этот тест на скрининговом этапе выявления наличия или отсутствия функциональных нарушений ЩЖ признан в мире самым оптимальным и достаточным. Оценка отклонения уровня ТТГ в зависимости от возраста, пола, наличия или отсутствия беременности, триместра беременности позволяет выделить тех пациентов, у которых можно предположить наличие тиреотоксикоза (субклинического или манифестного) или гипотиреоза (центрального) в случае выявления сниженного уровня ТТГ. В случае повышения уровня ТТГ предполагают наличие гипотиреоза (субклинического или манифестного).

Для установления окончательного диагноза и выбора тактики лечения проводят определение уровнем периферических гормонов ЩЖ с учетом наличия антител, которые помогают провести дифференциальную диагностику тиреотоксикоза или центрального гипотиреоза, субклинической или манифестной формы заболевания при сниженном уровне ТТГ, а при повышенном уровне ТТГ – установить диагноз субклинического или манифестного гипотиреоза.

На сегодняшний день одной из проблемных тем в эндокринологии остаются варианты дисфункции ЩЖ, которые относятся к категории субклинических форм: субклинический тиреотоксикоз и гипотиреоз. В данных ситуациях перед специалистом всегда возникает целый ряд вопросов, на которые до сегодня нет окончательных ответов: связана ли клиническая картина с патологией ЩЖ и необходимо ли лечить, если да – то как. Ведь уровни периферических гормонов, которые ответственны за развитие клинической картины заболевания, находятся в пределах референтных значений, имеет место только отклонения уровня ТТГ.

В данной статье вниманию акушеров-гинекологов предлагаются рекомендации руководства Европейской Тиреоидной Ассоциации (European Thyroid Association – ETA) по диагностике и лечению пациентов с эндогенным субклиническим гипертиреозом (ЭСГ), опубликованные в 2015 году и ставшие результатом большой работы специальной группы специалистов в данной области. Уровень доказательности каждой рекомендации дан в соответствии с мировыми стандартами: качество (выражено в плюсах: + – низкое, ++ – умеренное, +++ – высокое) и сила (1 – строгая, 2 – слабая). С полным текстом данного руководства можно ознакомиться на сайте European Thyroid Journal.

**Эндогенный субклинический гипертиреоз**

ЭСГ может быть результатом болезни Грейвса, автономно функционирующего узла ЩЖ и многоузловой зоба. Диагностика основывается на выявлении постоянно сниженного (субнормального) уровня ТТГ при уровне свободных гормонов ЩЖ, соответствующих референтным пределам.

Большое количество проспективных когортных исследований доказали, что ЭСГ связан с повышенным риском смертности от ишемической болезни сердца, случаев фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, переломов и повышением уровня общей смертности у пациентов с уровнем ТТГ <0,1 мМЕ/л (2-я степень ЭСГ). Поэтому, несмотря на отсутствие рандомизированных проспективных исследований, есть свидетельства, что лечение ЭСГ показано пациентам старше 65 лет со 2-й степенью ЭСГ, для того чтобы избежать серьезных сердечно-сосудистых последствий, переломов и риска прогрессирования заболевания до манифестного гипертиреоза. Лечение может быть рассмотрено у больных старше 65 лет с уровнем ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л (1-я степень ЭСГ), так как ЭСГ связан с повышенным риском фибрилляции предсердий, а также может быть оправданным у пациентов в возрасте до 65 лет со 2-й степенью ЭСГ из-за риска прогрессирования, особенно при наличии симптомов и/или базовых факторов риска, сопутствующих заболеваний. Нет данных о целесообразности лечения ЭСГ 1-й степени молодых пациентов с бессимптомным течением. Таких больных следует наблюдать без лечения по причине низкого риска прогрессирования до манифестного гипертиреоза и слабых доказательств неблагоприятных последствий для здоровья.

**Этиология и распространенность ЭСГ**

Наиболее частые причины ЭСГ: болезнь Грейвса, токсическая аденома и токсический многоузловой зоб (таблица). В то время как болезнь Грейвса является наиболее распространенной причиной ЭСГ у более молодых пациентов (< 65 лет) в регионе с нормальным йодным обеспечением, токсическая аденома и токсический многоузловой зоб относительно чаще диагностируются в йододефицитных районах у пожилых людей (≥65 лет) [8].

Распространенность ЭСГ значительно варьирует – от 0,6% до 16% (8–10%), в зависимости от критериев диагностики, возраста и пола населения, потребления йода. В исследовании National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) оценено наличие антител ЩЖ, ТТГ и свободного тироксина (Т4св) у пациентов старше 12 лет, которые представляли географически и этнически население США [11]. Распространенность ЭСГ составила 0,7% при значениях порога отсечения ТТГ <0,1 мМЕ/л и 1,8% с точкой отсечения ТТГ < 0,4 мМЕ/л. ЭСГ является относительно частым состоянием в йододефицитных регионах, и его распространенность составляет 15% в популяции людей старше 70 лет [12]. Низкие уровни ТТГ также могут быть следствием ятрогенных (экзогенных) причин, связанных с лечением гормонами ЩЖ: высокие дозы тиреоидных гормонов у пациентов с раком ЩЖ, у пациентов при лечении гипотиреоза или по другим причинам (см. таблицу). В данном руководстве рассматриваются только вопросы диагностики и лечения ЭСГ.

**Диагностика и определение этиологии ЭСГ**

Диагностика ЭСГ основывается исключительно на результатах лабораторных исследований, а не клинических критериях. ЭСГ определяется при наличии субнормального уровня ТТГ на фоне нормальных уровней Т4св, общего трийодтиронина (Т3общ) и/или свободного трийодтиронина (Т3св) [2–7].

Современные возможности лабораторного тестирования могут определять крайне низкие уровни ТТГ – 0,01–0,02 мМЕ/л. В соответствии с этим, можно выделить две категории ЭСГ [2–7]:

- 1-ю степень ЭСГ: ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л;
- 2-ю степень ЭСГ: ТТГ < 0,1 мМЕ/л.

**Этиология и дифференциальная диагностика ЭСГ**

Причины персистирующего ЭСГ
<b>Эндогенные причины</b>
Болезнь Грейвса Токсическая аденома Многоузловой токсический зоб
<b>Экзогенные причины</b>
Передозировка гормонов ЩЖ при заместительной гормонотерапии Супрессивная терапия гормонами ЩЖ
<b>Причины транзиторного ЭСГ</b>
Лечение манифестного гипертиреоза анти тиреоидными препаратами или радиоактивным йодом Подострый тиреоидит, безболевого и «молчаливый» тиреоидит
<b>Причины низкого уровня ТТГ, которые не являются результатом ЭСГ</b>
Гипофизарная или гипоталамическая недостаточность Психические заболевания Прием препаратов Тяжелая нетиреоидная патология Конец I триместра беременности Расовые особенности (лица с черным цветом кожи) Курение

Определение ТТГ в сыворотке крови является наиболее чувствительным тестом диагностики и оценки тяжести ЭСГ [2, 5, 13, 14]. Уровни Т4св и Т3св, как правило, находятся в области средневысоких значений референсного диапазона при субклиническом ТТГ и могут помочь дифференцировать ЭСГ и манифестный гипертиреоз [3–5]. При гипертиреозе сывороточный уровень Т3 часто более повышен, чем Т4, что вызвано чрезмерным производством ЩЖ Т3. Исследование Т3общ часто предпочтительнее в клинической практике, потому что анализы, оценивающие Т3св, менее точны, чем исследование Т4св [5, 14]. Тем не менее, определение уровня Т3св в дополнение к ТТГ помогает в раннем выявлении дисфункции ЩЖ. Его избыток вызван фокальной или мультифокальной автономией ЩЖ у пациентов с зобом, проживающих в районах йодного дефицита [14]. У этих пациентов с неопределяемым уровнем ТТГ и нормальными уровнями Т4св и Т3общ определение Т3св позволяет провести дифференциальную диагностику между ЭСГ и явным Т3-тиреотоксикозом [15].

Перед установлением диагноза ЭСГ необходимы проведение качественного лабораторного тестирования и адекватная интерпретация уровней гормонов ЩЖ с учетом возможного влияния на их уровни целого ряда факторов, в том числе с учетом физиологических состояний (например беременность), наличия интеркуррентных заболеваний, приема препаратов и возможных артефактов при лабораторном тестировании.

ЭСГ следует дифференцировать от других причин низкого уровня ТТГ центрального генеза, таких, как прием препаратов, подавляющих ТТГ (допамин, высокие дозы глюкокортикоидов, аналоги соматостатина, добутамин, амфетамин, бексаротен, бромкриптин), наличие психических заболеваний, синдрома псевдодисфункции ЩЖ при соматической патологии и гипоталамо-гипофизарных расстройств, которые вызывают дефицит тиреотропин-рилизинг-гормона или тиреотропного гормона. Уровни Т4св и Т3св при этом, как правило, находятся на нижней границе нормы [4, 6].

Необходимо обязательное исключение причин, которые временно снижают уровень ТТГ, такие, как подострый, «молчаливый» или послеродовой тиреоидит [3–6]. Беременность и пожилой возраст могут затруднить диагностику ЭСГ. Увеличение концентрации хорионического гонадотропина человека может приводить к снижению ТТГ у 18% беременных на ранних сроках, большинство из которых будут иметь нормальные концентрации Т4св [16]. Кроме того, изменение уровня ТТГ может на-

блюдаться у пациентов пожилого возраста в связи со старением и потенциальным изменением в оси гипоталамус–гипофиз–ЩЖ [17, 18].

Потребление йода и/или прием препаратов часто приводят к вторичным изменениям ЩЖ на фоне нетиреоидной патологии у пожилых людей, что еще более осложняет диагностику ЭСГ [4].

Целый ряд исследований установили сдвиг уровня ТТГ в сторону больших концентраций у здоровых лиц преклонного возраста в регионах с нормальным потреблением йода [19]. В противоположность этому, концентрация ТТГ может быть ниже нормального диапазона у некоторых здоровых долгожителей в йододефицитных районах [20, 21]. Низкий уровень ТТГ, снижение в сыворотке Т3 и увеличение в сыворотке крови реверсного Т3 позволяет предположить возрастозависимое снижение активности 5'-дейоксидазы или изменения в питании у очень пожилых пациентов с длительно существующим йодным дефицитом [21]. Наконец, субнормальные уровни ТТГ в сыворотке крови часто наблюдаются у людей с темной кожей и здоровых курильщиков [4, 6, 22].

Сцинтиграфия и тест с 24-часовым поглощением радиоактивного йода позволяют дифференцировать пациентов с болезнью Грейвса с нормально диффузным и увеличенным поглощением йода; «теплыми» или «горячими» узлами при токсическом многоузловом зобе и автономно функционирующими узлами ЩЖ; пациентов с тиреоидитом; пациентов, получающих гормоны ЩЖ и йодсодержащие препараты при отсутствии или сниженном поглощении радиоактивного йода [2–6, 13].

Измерение 24-часовой экскреции йода с мочой может помочь подтвердить предполагаемое чрезмерное потребление йода [4, 6].

Проведение УЗИ с цветным доплером дает информацию о размерах ЩЖ, ее эхогенности, наличии/отсутствии узлов и васкуляризации, а проведение тонкоигольной аспирационной биопсии поможет выявить рак ЩЖ при многоузловом зобе с гипофункционирующими узлами [4–6, 13].

#### Рекомендации по диагностике ЭСГ

*Первый уровень исследований: установить стойкий характер изменений уровней гормонов ЩЖ*

1. Мы рекомендуем исследование уровня ТТГ как тест первого уровня для диагностики ЭСГ. При выявлении

### Субклінічний гіпертиреозидизм: діагностичні критерії і принципи лікування (Огляд керівництва Європейської тиреоїдної асоціації 2015 року «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»)

**В.В. Галицька**

У статті висвітлюються рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації (European Thyroid Association) з діагностики та лікування субклінічного гіпертиреозу (2015). Визначення рівня тиреотропного гормону може допомогти в діагностиці цілої низки патологічних станів: порушень статевого розвитку, аменореї (первинної або вторинної), ановуляторних циклів, безплідності, невиношування вагітності, які потребують спеціального лікування при виявленні порушень гормонального статусу (субклінічний, маніфестний) з урахуванням віку пацієнта.

Діагностика ендогенного субклінічного гіпертиреозу (ЕСГ) ґрунтується виключно на результатах лабораторних досліджень, а не клінічних умовах. ЕСГ визначається у разі наявності субнормального рівня тиреотропного гормону на тлі нормальних рівнів вільного тироксину, загального трийодтироніну і/або вільного трийодти-

низкого рівня ТТГ необхідно дослідити гормони ЩЖ (Т4св і ТЗобщ (или ТЗсв)) [2, 5, 13, 14] (1/+++).

2. ТТГ повинен бути використаний для оцінки тяжкості ЭСГ і виділення градаций: 1-я ступінь (ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л), 2-я ступінь (ТТГ <0,1 мМЕ/л) [2, 5, 13, 14] (1/+++).

3. Слід виключити причини транзитного зниження ТТГ, не пов'язані з ЭСГ, такі, як прийом препаратів, недостатність гіпофіза або гіпоталамуса, психічні захворювання і синдром еутиреоїдної патології [4–7] (1/+).

4. При зниженому або погранично низкому рівні ТТГ і концентрації гормонів ЩЖ в межах або на верхній границі нормального діапазону необхідно повторити дослідження через 2–3 міс, тому що ЭСГ визначається як стійке зниження рівня ТТГ [2–6] (1/+).

*Вторий рівень досліджень: встановити етіологію ЭСГ*

5. Рекомендовано виконати сцинтиграфію і, по можливості, 24-годинний тест захоплення радіоактивного йода для визначення тактики лікування пацієнтів з вузловим зобом і 2-ю ступінь ЭСГ [2–6, 13] (1/+).

6. УЗИ з доплерографією може бути інформативним у пацієнтів з ЭСГ і вузловим зобом [13] (2/+).

7. Визначення рівня антител до рецепторів ТТГ (АТ-рТТГ) можуть підтвердити аутоімунну етіологію індукованого гіпертиреозу [23] (2/+).

Крім того, АТ-рТТГ допоможуть виявити аутоімунну реакцію навіть при вузловому зобі, тому що приблизно 17% пацієнтів в йододефіцитних районах со сцинтиграфічними критеріями токсичного многоузлового зоба можуть бути позитивними по АТ-рТТГ [24].

*Третій рівень дослідження: встановити обсяг необхідного лікування*

О необхідному комплексі оцінки ризиків, асоційованих з ЭСГ, рекомендаціях про принципи лікування читайте в наступному номері.

#### Тести, рекомендовані Синєво:

*Тиреотропний гормон (ТТГ) / 1004*

*Рецептори ТТГ, антитела IgG (АТрТТГ) / 1106*

рону. Розрізняють дві категорії ЕСГ: 1-й ступінь – рівень тиреотропного гормону 0,1–0,39 мМО/л; 2-й ступінь – рівень тиреотропного гормону < 0,1 мМО/л. Рівні вільного тироксину і вільного трийодтироніну, як правило, знаходяться в області середньовисоких значень при субклінічному рівні тиреотропного гормону і можуть допомогти диференціювати ЕСГ від маніфестного гіпертиреозу.

Рекомендовані дослідження рівня тиреотропного гормону як тест першого рівня для діагностики субклінічного гіпертиреозу. У разі виявлення низкого рівня тиреотропного гормону необхідно досліджувати рівень вільного тироксину, вільного і зв'язаного трийодтироніну. Хворі з первинно субнормальним рівнем тиреотропного гормону за концентрації гормонів щитоподібної залози в межах або на верхній межі нормального діапазону повинні бути обстежені через 2–3 міс. Рекомендовано виконати сцинтиграфію і, по можливості, 24-годинний тест поглинання радіоактивного йоду за наявності у пацієнта з 2-м ступенем ЕСГ вузлового зоба для визначення тактики лікування.

Ультразвукове дослідження з кольоровим доплером може бути інформативним у пацієнтів з ЭСГ і вузловим зобом.

Визначення рівня антител до рецепторів тиреотропного гормону можуть підтвердити аутоімунну етіологію індукованого гіпертиреозу.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, тиреотропний гормон, тиреотоксикоз, гіпертиреоз, хвороба Грейвса, багатовузловий токсичний зоб.

**Все указанное в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синєво**

# 2017

10 років в Україні

## 200

Відкрито двохсотий кабінет для прийому клієнтів

**10**  
РОКІВ  
здоров'я в цифрах

## 2012

### 100

У медичній лабораторії «СІНЕВО» відкрито сотий кабінет для прийому клієнтів

### 1000

Мережа лабораторій «СІНЕВО» приймає на роботу свого тисячного співробітника

## 2013

**2013 рік**

Відкрито навчальний центр «Школа медсестер» у Києві

Запущено онлайн-сервіс «Особистий кабінет зберігання результатів аналізів»

Відкрито сьому лабораторію «СІНЕВО» в Україні (м. Чернівці)

## 2014



[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

Розпочато оформлення онлайн-замовлення на аналізи

## 2015–2016

### 10 + 50 мільйонів

Виконано п'ятдесят мільйонів тестів для більше ніж десяти мільйонів клієнтів

## 2009

«СІНЕВО» стає лідером в Україні за кількістю виконаних тестів

### 1 млн

«СІНЕВО» відвідав мільйонний клієнт

ЛЬВІВ

## 2010

Лабораторію «СІНЕВО» відкрито у місті Дніпро

ВІННИЦЯ

ЧЕРНІВЦІ

**2009 рік**

В Україні відкриваються ще три лабораторії «СІНЕВО»: у Вінниці, Одесі та Харкові

ОДЕСА

## 2011

Відкрито наступну лабораторію «СІНЕВО», у Львові

### 10 млн

В мережі «СІНЕВО» виконано десяти-мільйонний тест

ХАРКІВ

ДНІПРО

## 2007

### КИЇВ

Відкрито першу лабораторію «СІНЕВО»



**СІНЕВО**  
медична лабораторія



**Subclinical hyperthyroidism: diagnostic criteria and principles of treatment (Review of European Thyroid Association guidelines «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism», 2015) V.V. Galitskaya**

This article presents the European Thyroid Association guidelines for diagnosis and treatment of subclinical hyperthyroidism, 2015. Determination of thyroid-stimulating hormone levels can help to diagnose a variety of pathological conditions: disorders of sexual development, amenorrhea (primary or secondary), infertility, miscarriage, which require specific treatment after detection of hormonal status disorders (subclinical, overt), taking into account the patient's age. Diagnosis of endogenous subclinical hyperthyroidism is based solely on the results of laboratory tests, not clinical criteria. Endogenous subclinical hyperthyroidism is defined by the presence of sub-normal levels of thyroid-stimulating hormone with normal levels of free thyroxine, total triiodothyronine, and/or free triiodothyronine. There are two categories of endogenous subclinical hyperthyroidism: Class 1 – the level of thyroid-stimulating hormone is 0,1–0,39 mIU/l; class 2 – the level of thy-

roid-stimulating hormone is < 0.1 mIU/l. The levels of free thyroxine and free triiodothyronine, as a rule, are medium-high value at a subclinical level of thyroid hormone and can help differentiate between endogenous subclinical hyperthyroidism from overt hyperthyroidism. Recommended to study the thyroid-stimulating hormone level as the first test for the diagnosis of subclinical hyperthyroidism. In identifying low levels of thyroid-stimulating hormone it is necessary to investigate the level of free thyroxine, free and bound triiodothyronine. Patients with primary sub-normal levels of thyroid-stimulating hormone with concentration of thyroid hormones in the upper limit or in normal range should be evaluated within 2-3 months. It is recommended to perform scintigraphy and possible 24-hour test the absorption of radioactive iodine if in patient with 2nd degree endogenous subclinical hyperthyroidism there is nodular goiter to determine treatment strategy. Ultrasonography with color Doppler can be informative in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and nodular goiter. Determining the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors can confirm the etiology of autoimmune-induced hyperthyroidism. **Key words:** *thyroid, thyroid stimulating hormone, hyperthyroidism, thyrotoxicosis, subclinical hyperthyroidism, Graves' disease, toxic multinodular goiter.*

**Сведения об авторе**

Галицкая Вита Владимировна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03142, Киев, пр-т Палладина, 46/2; тел.: (067) 245-46-23. E-mail: [vita.galitskaya@synevo.ua](mailto:vita.galitskaya@synevo.ua)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015;4:149–163 DOI: 10.1159/000438750.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228–238.
- Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G: Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1–9.
- Biondi B, Cooper DS: The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76–131.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593–646.
- Cooper DS, Biondi B: Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142–1154.
- Mitchell AL, Pearce SH: How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 292–296.
- Bülow Pedersen I, Knudsen N, Juergensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P: Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4462–4469.
- Marqusee E, Haden ST, Utiger RD: Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 37–49.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–534.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al: Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–499.
- Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, et al: The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 561–566.
- Paschke R, Hegedüs L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H: Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 354–361.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry: Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3–126.
- Figge J, Leinung M, Goodman AD, Izquierdo R, Mydosh T, Gates S, Line B, Lee DW: The clinical evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism and free triiodothyronine (free T3) toxicosis. *Am J Med* 1994; 96: 229–234.
- Cooper DS, Laurberg P: Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 238–249.
- Harman SM, Wehmann RE, Blackman MR: Pituitary-thyroid hormone economy in healthy aging men: basal indices of thyroid function and thyrotropin responses to constant infusions of thyrotropin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 320–326.
- Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A: The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16: 686–715.
- Surks MI, Boucai L: Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 496–502.
- Magri F, Muzzoni B, Cravello L, Fioravanti M, Busconi L, Camozzi D, Vignati G, Ferrari E: Thyroid function in physiological aging and in centenarians: possible relationships with some nutritional markers. *Metabolism* 2002; 51: 105–109.
- Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P, Fagnoni F, Monti D, Fagiolo U, Franceschi C, Pinchera A: Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1130–1134.
- Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW: Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6077–6086.
- Diana T, Kanitz M, Lehmann M, Li Y, Olivo PD, Kahaly GJ: Standardization of a bioassay for thyrotropin receptor stimulating autoantibodies. *Thyroid* 2015; 25: 169–175.
- Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P: TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 381–390.