

# 노인에서의 갑상선기능 이상의 진단과 치료

조선대학교병원 내분비대사내과

김진화

## Thyroid Dysfunction in the Elderly

Jin Hwa Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Chosun University Hospital, Gwangju, Korea

The normal aging process is accompanied by changes in the appearance of the thyroid gland, both macroscopic and microscopic. The changes in thyroid function attributable solely to aging are subtle and of questionable clinical significance. Instead, there is an increase in thyroid disease with increasing age. It can be challenging to accurately diagnose thyroid dysfunction in the elderly, since presenting symptoms may be atypical, and other co-morbid conditions may obscure the diagnosis. For these reasons, it is always important to consider the possibility of thyroid disease in the elderly. The lack of consensus about what constitutes a normal thyroid stimulating hormone (TSH) level for an elderly patient in turn leads to disparate recommendations on the threshold for initiating therapy for sub-clinical thyroid dysfunction and the target TSH level during therapy. We review the existing data on the prevalence, causes, clinical manifestations, diagnostic issues, and treatment of thyroid dysfunction in the elderly.

**Key Words:** Thyroid dysfunction, The elderly

### 서 론

전 세계적으로 노인인구는 증가하고 있고, 우리 사회 또한 빠르게 고령화 사회로 진입하고 있다. 연령의 증가는 호르몬의 변화를 수반한다. 갑상선호르몬 또한 예외는 아니어서, 연령증가에 따라 변화가 발생하게 된다(Table 1). 노인은 젊은 층에 비하여 갑상선의 요오드 섭취율이 낮고, 하루 T4의 생산량이 적다. 이러한 현상은 T4의 대사율 감소로 보완되어 혈청 T4는 정상범위를 유지한다. 그러나 T3는 5' deiodinase 활성화 감소로 인하여 10-20% 정도 감소할 수 있다. 연령증가에 따른 혈청 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)의 변화에 대해서는 논란이 있고 보고자들에 따라 차이가 있다. TSH 분비의 생리적 리듬은 정상적으

로 유지되지만 야간의 최고치는 둔화될 수 있다.<sup>1)</sup> 연령 증가에 따른 이러한 변화에도 불구하고 대부분 노인들은 정상 갑상선기능을 유지한다.

노인에서 갑상선기능 이상은 그 증상이 '노화'와 혼동되고, 임상양상이 모호하며 동반질환 및 복용 중인 약제의 영향을 받을 수 있어서 감별에 어려움이 따른다. 치료와 관련된 합병증의 발생 위험 또한 높아서 주의가 요구된다.

### 갑상선기능저하증

#### 유병률 및 원인

갑상선기능저하증은 명백한 갑상선기능저하증(overt hypothyroidism)과 무증상 갑상선기능저하증(subclinical hypothyroidism)으로 나뉘며, 그 유병률은 연령, 성별,

Received March 19, 2012 / Revised July 18, 2012 / Accepted August 21, 2012

Correspondence: Jin Hwa Kim, MD, PhD, Division of Endocrinology and Metabolism, Chosun University Hospital, 588 Seoseok-dong, Dong-gu, Gwangju 501-717, Korea

Tel: 82-62-220-3011, Fax: 82-62-223-3316, E-mail: endocrine@chosun.ac.kr

Copyright © 2012, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Table 1.** Age-related changes in thyroid hormone

Parameters	Changes with aging
Thyroid hormone clearance	Decreased
Renal iodine clearance	Decreased
Daily T4 production	Decreased
Daily T4 clearance	Decreased
Serum T4 concentrations	Unchanged
Serum T3 concentrations	Unchanged to decreased
Serum reverse T3 concentrations	Unchanged to increased
Serum TSH concentrations	Usually unchanged
TSH responses to TRH	Unchanged to decreased
Diurnal variation in TSH levels	Unchanged to decreased

인종 그리고 요오드섭취율에 따라 다르다. 60세 이상 노인에서 명백한 갑상선기능저하증의 유병률은 2-10%, 그리고 무증상 갑상선기능저하증의 유병률은 5-15%였다.<sup>2)</sup> 무증상 갑상선기능저하증의 유병률은 연령이 증가할수록 증가되는데 80세 이상에서는 20%까지 증가하였다.<sup>3)</sup> 여성에서 더 높은 유병률을 보였고, 항갑상선 과산화효소 항체가 양성인 무증상 갑상선기능저하증에서 매년 약 4%의 명백한 갑상선기능저하증으로의 진행이 관찰되었다.<sup>4)</sup>

노인의 갑상선기능저하증 대부분은 자가면역성 갑상선염에 의하며, 그 외에도 갑상선수술, 방사성동위원소치료, 약제, 그리고 뇌하수체질환 등에 의해서도 발생할 수 있다.<sup>5)</sup>

### 임상증상

피로, 추위에 민감함, 건조한 피부, 그리고 변비와 같이 명백한 갑상선기능저하증의 전형적인 증상이 노인에서도 발생한다. 그러나 이러한 증상은 노화 그 자체에 의해서도 관찰될 수 있으므로 증상만으로 처음부터 갑상선질환을 의심하기는 어렵다. 또한 젊은 층에서 흔히 관찰되는 체중증가와 같은 증상은 결여되기도 하며 심장 관련 증상 및 의식상태 변화는 더욱 심화된다 (Table 2).<sup>6)</sup> 노인에서 원인을 알 수 없는 제한성 심근병증을 동반한 울혈성 심부전이 있는 경우 갑상선기능저하증에 대한 의심이 필요하다.<sup>7)</sup> 일부에서는 식욕부진으로 인한 현저한 체중감소가 발생하기도 한다.

무증상 갑상선기능저하증의 임상증상에 대해서는 논란이 있다. 갑상선기능저하증에서 관찰되는 임상증상의 발생, 삶의 질 저하, 이상지질혈증, 좌심실 기능저하, 그리고 신경정신 장애 등이 보고되고 있고, levothyroxine (L-T4) 투여로 그 증상이 호전되었다는 보고들이 있으나 이러한 결과들은 일관되지 않고, 노인만을 대상으로 시행된 연구는 소수에 불과하다.<sup>8-10)</sup> 심혈

**Table 2.** Comparison of clinical features of hypothyroidism in young versus elderly patients

Clinical features	Young patients (%)	Elderly patients (%)
Fatigue	83	68
Weakness	67	53
Mental slowness	48	45
Chilliness	65	35
Dry skin	45	35
Constipation	41	33
Depression	52	28
Anorexia	13	27
Slowed reflexes	31	24
Weight gain	59	23
Bradycardia	19	12
Hair loss	28	12

관질환에 대한 무증상 갑상선기능저하증의 영향이 연령에 따라 다르다는 흥미로운 연구 결과가 있다. 메타 분석 결과 심혈관질환 사망률이 65세 이하에서 시행된 연구들에서는 유의한 증가를 보인 반면, 고령에서 시행된 연구들에서는 유의한 차이가 없었다.<sup>11)</sup> 특히, 평균연령이 78세와 85세인 고연령군에서 시행된 연구에서는 무증상 갑상선기능저하증이 활동능력 및 사망률 면에서 오히려 긍정적인 영향을 미쳤다.<sup>12)</sup>

### 진단

물론 예외도 있겠지만, 노인의 갑상선기능저하증의 거의 대부분이 일차성 갑상선기능저하증이므로 혈청 TSH측정이 선별검사로 가장 좋다. 최근 논란이 되고 있는 연령에 따른 TSH 정상범위의 상한선에 대한 고려가 필요하다. 혈청 TSH가 상승된 경우 명백한 갑상선기능저하증과 무증상 갑상선기능저하증을 감별하기 위하여 free T4를 측정한다. 혈청 T3는 환자가 심각한 갑상선기능저하증이 발생한 이후에도 정상으로 유지될 수 있고, 비갑상선질환의 영향을 받을 수 있어서 감별진단에 도움이 되지 않는다.<sup>5)</sup>

혈청 TSH는 상승되어 있으나 free T4가 정상인 경우 무증상 갑상선기능저하증으로 진단 내리기 전, 몇 개월 후 TSH를 반복 측정해 보도록 한다. 질환의 회복기, 약물, 그리고 일시적인 갑상선염 등 다양한 상황이 일시적이고 경미한 TSH의 상승을 유발할 수 있기 때문이다. 특히 노인에서 경미한 TSH 상승은 시간이 흐른 후 정상으로 회복되기도 한다. TSH의 회복은 TSH의 상승 정도와 연관된다. TSH가 5-10 mU/L였던 노인의 경우 50%에서 TSH의 회복이 관찰되었고, TSH가 15-20 mU/L인 경우 오직 5%에서만 정상으로 회복되었

다.<sup>13)</sup> 자가면역성 갑상선질환의 표지자인 갑상선 자가 항체가 양성인 경우 TSH의 회복률은 낮았다.<sup>14)</sup>

## 치료

노인에서 명백한 갑상선기능저하증의 표준치료는 L-T4이다. T3 제형은 협심증 및 부정맥의 악화 가능성으로 인하여 추천되지 않는다. 심장에 대한 급격한 부담을 피하기 위하여 L-T4는 낮은 용량부터(하루 12.5-25  $\mu$ g) 시작되어야 한다. 정상범위 내의 중간수치 정도로 TSH를 유지하도록 하며, 용량은 6-8주 간격으로 조정하고, 과용량이 되지 않도록 주의한다. 노인은 젊은 층보다 T4 요구량이 약 20% 정도 낮다. 투여 시에는 L-T4의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 음식 및 약제의 영향에 대한 고려가 필요하다. 위축성 위염이 있는 경우 위산 감소로 인하여 흡수율은 감소될 수 있다. 관상동맥질환 등 심혈관질환이 있는 노인에서는 L-T4 투여 전 이에 대한 충분한 검사와 치료가 이루어져야 하며, 투여 시에는 더 낮은 용량에서 시작하여 더 천천히 용량을 조절하도록 한다. 호르몬의 안정적 공급을 위하여 약제의 색과 모양을 일관되게 하는 것이 좋다.<sup>5)</sup>

노인의 무증상 갑상선기능저하증을 반드시 치료해야 하는지, TSH의 목표 수치가 몇인지에 대해서는 논란이 있다. TSH의 참고범위를 모든 연령에서 정상범위로 적용하는 것은 적절치 않다는 주장이 제기되고 있다. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III의 자료에서 연령이 증가하면서 평균 TSH 수치는 상승되었고,<sup>15)</sup> 장수한 노인들의 평균 TSH 수치는 참고범위보다 높았다.<sup>16)</sup> 노인에서 TSH 상승이 심혈관질환 발생과 유의한 상관관계를 보인 연구는 없었다. 이러한 상황에서 과연 노인에서 TSH를 참고범위로 낮춰주는 것이 최선일지 여부는 명확하지 않다.

여러 권고안 및 전문가들의 의견을 종합해 보면<sup>8,17)</sup> 노인의 무증상 갑상선기능저하증에서 TSH 수치가 10 mU/L 이상인 경우에는 치료가 권유된다. 그러나 젊은 사람과는 달리 TSH 목표 수치는 4-7 mU/L로 높게 설정한다. TSH 5-9 mU/L로 경미한 상승을 보이는 경우에는 75세 이상 노인과 80세 이상의 초고령 노인에서 치료가 권유되지 않는다. TSH 5-9 mU/L로 경미한 상승을 보이는 65세 이상 노인에서 L-T4 치료가 이점이 있다는 보고는 없었다. 따라서 경미한 TSH 상승을 보이는 노인에서 치료 여부 결정은 환자 개개인에 따라 개별화되어야 할 것이다. 그리고 치료가 시행된다면 TSH 목표치는 7 mU/L로 높게 설정되어야 할 것이다.

## 갑상선기능항진증

### 유병률 및 원인

갑상선기능항진증은 명백한 갑상선기능항진증(overt hyperthyroidism)과 무증상 갑상선기능항진증(subclinical hyperthyroidism)으로 나뉜다. 60세 이상에서 갑상선기능항진증의 유병률은 0.6-2.3%이다.<sup>18)</sup> 노인에서 갑상선기능항진증의 가장 많은 원인은 그레이브스병이지만 젊은 층과는 달리 중독성 선종 및 중독성 다결절성 갑상선종의 빈도 또한 높다. 이외에도 L-T4 과량투여, 그리고 아미오다론 투여에 의해서도 발생될 수 있다.<sup>19)</sup>

### 임상증상

젊은 층과는 달리 갑상선기능항진증의 전형적인 증상, 즉 식욕증가, 체중감소, 더위에 민감함, 불안, 두근거림, 설사, 그리고 과도한 발한 등이 노인에서는 잘 관찰되지 않는다(Table 3). 대신 설명할 수 없는 체중감소나 불응성 심부전을 포함한 심장 합병증이 나타나기도 한다. 갑상선종은 없거나 있어도 작고 뚜렷하지 않으며 안구돌출도 드물다. 1931년 Lahey는 이러한 현상을 'apathetic hyperthyroidism'으로 명명하였다. 노인에서 갑상선기능항진증의 이러한 전형적인 증상의 결여는 간혹 심장질환이나 악성종양을 의심케 하여 이에 대한 과도한 검사가 시행되기도 한다.<sup>5,19)</sup>

무증상 갑상선기능항진증의 임상증상에 관해서는 심장, 골소실, 그리고 신경정신 장애에 초점을 맞춘 여러 연구가 있으나<sup>20)</sup> 노인만을 대상으로 시행된 연구는 소수여서 이러한 결과들을 일괄적으로 노인에게도 적용할 수 있을지는 의문이다. 특히 대부분의 연구가 갑

**Table 3.** Comparison of clinical features of hyperthyroidism in young versus elderly patients

Clinical features	Young patients (%)	Elderly patients (%)
Fatigue/weakness	61-84	27-56
Nervousness	42-99	20-38
Confusion	0	8-52
Sweating	39-95	0-38
Heat intolerance	49-92	0-63
Diarrhea	43	18
Palpitations	89	36-63
Increased appetite	38-61	0-36
Decreased appetite	4	32-36
Weight loss	29-85	35-83

상선호르몬 용량의 과다로 인한 의인성 갑상선기능항진증을 대상으로 하여 이 결과가 내인성 갑상선기능항진증에서도 적용될지 여부는 명확하지 않다.

노인의 명백한 또는 무증상 갑상선기능항진증에서 심방세동의 위험률이 증가한다는 것은 여러 연구에서 확인되었다.<sup>21)</sup> 심방세동이 있는 노인은 항상 TSH의 수치를 확인할 필요가 있다. 심방세동은 색전증 및 뇌졸중의 위험도를 증가시킨다. 최근 여성 노인에서 무증상 갑상선기능항진증이 치매의 발생 위험도 증가와 연관된다는 보고가 있었다.<sup>9)</sup>

## 진단

혈청 TSH는 노인의 갑상선기능항진증 선별검사로써 가장 좋다. 주의할 점은 노인에서 TSH 감소가 반드시 갑상선기능항진증에 의한 것이 아닐 수 있다는 것이다. 갑상선기능검사 결과의 해석 시 명백한 혹은 무증상 갑상선기능항진증을 진단 내리기 전, 동반된 비갑상선질환, 그리고 약물복용에 관한 고찰이 필요하다. 혈청 TSH 감소 시 free T4와 T3의 측정이 감별진단에 도움이 된다. Free T4가 정상인 경우에도 T3 toxicosis의 감별을 위하여 T3를 측정하도록 한다.<sup>5)</sup>

## 치료

노인에서 명백한 갑상선기능항진증의 치료는 젊은 층과 크게 다르지 않다. 티온아마이드 약제 투여 시 propylthiouracil과 methimazole 모두를 사용할 수 있으나 약제의 효과, 하루 1회 투여, 그리고 상대적으로 적은 부작용 등을 고려할 때 methimazole이 선호된다. 방사성동위원소 치료를 하는 경우에는 치료를 시작하기 전 약제를 투여하여 갑상선호르몬 수치를 정상화한다. 방사성동위원소로 인한 갑상선으로부터의 일시적 호르몬 방출이 심장에 부담을 야기할 수 있기 때문이다. 수술은 매우 큰 갑상선종으로 인한 폐쇄 증상이 있거나 악성종양이 의심되는 상황이 아니라면 추천되지 않는다.<sup>5,19)</sup> 한 가지 고려할 점은 연령이 증가할수록 심방세동 발생률이 증가된다는 점이다.<sup>21)</sup> 심방세동은 갑상선호르몬이 정상이 되면, 심지어는 그전에도 대부분 정상으로 회복되나 고령에서는 혈전발생으로 인한 뇌졸중 위험도가 증가하므로 항응고제 투여가 요구된다. 갑상선호르몬이 정상이 된 이후에도 16주 이상 심방세동이 지속된다면 심율동전환술(cardioversion)을 시행해 볼 수 있다.<sup>17)</sup>

노인에서 무증상 갑상선기능항진증의 치료 여부 역시 논란이 있으나 무증상 갑상선기능저하증에 비하여

건강에 미치는 부정적 영향은 좀 더 명확하다. 메타분석 결과 고령에서 사망률의 증가를 보였고, 심방세동의 위험도 또한 증가되었다.<sup>22)</sup> 65세 이상의 여성을 4년간 추적 관찰한 결과 골절 증가와 연관되었고,<sup>23)</sup> 남성에서 골절에 영향을 줄 수 있는 모든 인자를 보정한 후에도 골반 골절 위험도는 증가되었다.<sup>24)</sup> 최근에는 TSH 수용체가 골에 존재하여 갑상선호르몬 과다보다는 TSH 부족 자체가 골 소실과 연관될 수 있다는 주장이 제기되고 있다.<sup>25)</sup> TSH 0.1-0.5 mU/L의 노인을 대상으로 치료하지 않고 추적 관찰한 결과 50%에서 TSH가 정상으로 회복되었다.<sup>26)</sup>

이러한 내용을 종합해 볼 때 일단 치료를 시작하기에 앞서 추적검사를 통해 TSH 감소가 지속되는지 여부를 확인할 필요가 있다. TSH 감소가 지속된다면 갑상선 초음파, 동위원소 스캔, 그리고 갑상선 자가항체 등을 검사하여 그레이브스병 및 중독성 선종 등 그 원인에 대한 감별이 요구된다.<sup>17)</sup> 여러 전문가 의견과 권고안을 종합해 보면 TSH <0.1 mU/L에서는 치료가 권고된다.<sup>8,17,27)</sup> 그러나 경미한 TSH 상승을 보이는 증상이 없는 건강한 노인의 경우 치료해야 한다는 명확한 증거는 없다. 개개인의 심장 및 골에 대한 위험성을 고려한 개별화된 접근이 필요하다.

## 결론

노인에서 갑상선기능 이상의 진단과 치료는 젊은 사람과 달리 그 증상이 애매하고, 치료와 관련된 합병증의 발생 위험도가 높아서 세심한 주의가 요구된다. TSH의 참고범위가 노인에서 TSH의 정상범위 인지 그 여부가 불확실한 상황에서 모든 노인의 TSH를 참고범위 내로 맞추는 것은 불합리하다. 노인의 갑상선기능 이상의 진단과 치료에 있어서 우리가 기억해야 할 점은 우리가 하는 처치가 ‘해’가 되어서는 안 된다는 것이다. 무엇보다도 주의 깊은 접근이 요구된다.

**중심 단어:** 갑상선기능 이상, 노인.

## References

- 1) Hershman JM, Hassani S, Samuels MH. *Thyroid diseases*. In: Hazard WR, et al, editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008. p.1287-304.
- 2) Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 1998;8(9):803-13.
- 3) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The

- Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):526-34.
- 4) Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(1):55-68.
  - 5) Brent GA. Thyroid function testing. In: Samuels MH, editor. *Assessing thyroid function in the elderly*. New York, NY: Springer; 2010. p.235-50.
  - 6) Doucet J, Trivalle C, Chassagne P, Perol MB, Vuillermet P, Manchon ND, et al. Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism? *J Am Geriatr Soc* 1994;42(9):984-6.
  - 7) Feldt-Rasmussen U. Treatment of hypothyroidism in elderly patients and in patients with cardiac disease. *Thyroid* 2007;17(7):619-24.
  - 8) Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29(1):76-131.
  - 9) Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Auerbach S, Kiel DP, et al. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2008;168(14):1514-20.
  - 10) Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid* 2007;17(7):625-30.
  - 11) Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):2998-3007.
  - 12) 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(21):2591-9.
  - 13) Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4890-7.
  - 14) Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7(6):481-93.
  - 15) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. 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(2):489-99.
  - 16) van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6403-9.
  - 17) Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012;379(9821):1142-54.
  - 18) Tibaldi JM, Barzel US, Albin J, Surks M. Thyrotoxicosis in the very old. *Am J Med* 1986;81(4):619-22.
  - 19) Cho BY. Thyroid disease in elderly. In: Cho BY, editor. *Clinical thyroidology*. 3rd ed. Seoul: Korea Medical Book Publishing Company; 2010. p.765-70.
  - 20) Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148(11):832-45.
  - 21) Sawin CT. Subclinical hyperthyroidism and atrial fibrillation. *Thyroid* 2002;12(6):501-3.
  - 22) Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2008;159(3):329-41.
  - 23) Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134(7):561-8.
  - 24) Lee JS, Buzkova P, Fink HA, Vu J, Carbone L, Chen Z, et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med* 2010;170(21):1876-83.
  - 25) Wexler JA, Sharretts J. Thyroid and bone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(3):673-705, vi.
  - 26) Diez JJ, Iglesias P. An analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Am J Med Sci* 2009;337(4):225-32.
  - 27) Bahn CR, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21(6):593-646.