



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Generalità sulle tireopatie
Data 24 febbraio 2006 alle 19:45:00
Autore R. Rossi

TIREOPATIE: UNO SGUARDO GENERALE

Ressa:

Le tireopatie sono le affezioni del sistema endocrino con cui più frequentemente viene a misurarsi il clinico pratico. I motivi per cui viene scoperta una malattia della tiroide sono molteplici: in alcuni casi il medico richiede il dosaggio degli ormoni perché il paziente presenta dei segni clinici caratteristici o che comunque possono far pensare a ipertiroidismo o ipotiroidismo, in altri casi è il paziente che lamenta dolore a livello tiroideo o disfagia, oppure è la scoperta casuale di un nodulo (fatta dal paziente stesso o dal MMG durante una visita).

In altri capitoli verranno esaminati in dettaglio il morbo di Basedow e i noduli tiroidei, qui invece si vuol dare un inquadramento generale alle tireopatie.

Il TSH è il miglior "dosaggio biologico" dell'attività degli ormoni tiroidei; è spesso alterato quando gli ormoni tiroidei sono ancora nel range della norma.

Vuoi per cortesia parlarci, intanto, delle alterazioni del TSH?

Rossi:

Volentieri.

Una alterazione del TSH può essere dovuta a vari quadri patologici che sintetizzo.

TSH aumentato con FT3 ed FT4 bassi indica un ipotiroidismo primitivo mentre se gli ormoni sono normali si tratta di un ipotiroidismo primitivo sub-clinico; se FT3 ed FT4 sono alti siamo di fronte ad un ipertiroidismo secondario (cioè legato ad una iperproduzione di TSH, fenomeno raro, che può derivare da un eccesso di TSH secreto da un tumore ipofisario)

Ressa:

Rimarcherei il fatto che "gli esami non si contano, si pesano": per esempio un TSH di 3 sembrerebbe apparentemente normale, ma se il soggetto che ho davanti è un giovane, considerando che a quell'età il valore è di solito molto più basso, la cosa mi deve far nascere il sospetto di una ghiandola "moscia" e indurmi a controlli clinici e di laboratorio nel tempo.

Rossi:

TSH basso con FT3 ed FT4 elevati indicano un ipertiroidismo primitivo franco mentre se gli ormoni tiroidei sono normali ciò può essere dovuto ad un ipertiroidismo sub-clinico oppure all'ingestione di ormoni tiroidei (a scopo terapeutico o accidentale) oppure a un recente trattamento per ipertiroidismo (il TSH rimane soppresso) infine, rarissimamente, si può verificare un ipotiroidismo secondario dovuto a ridotta produzione di TSH, da danno ipofisario o ipotalamico, con ormoni tiroidei bassi.

In alcuni pazienti si ritrova un TSH basso con FT4 normale e FT3 aumentato: è la cosiddetta T3 tossicosi che rappresenta circa il 5% di tutti gli ipertiroidismi, ne riconosce le stesse cause e va trattata allo stesso modo.

Ressa:

Fatto salvo quest'ultimo raro caso, aggiungo che la maggior parte dell'FT3 è formata perifericamente dall'FT4, non è secreta dalla tiroide, quindi essa non è un buon indice di funzione tiroidea.

Cosa ci puoi dire dell'ipertiroidismo? Quali sono i sintomi che ci devono indirizzare verso questa diagnosi?

Rossi:

L'ipertiroidismo comporta una serie di sintomi, taluni caratteristici (nervosismo, sudorazioni, esagerata sensibilità al caldo, palpitazioni, tachicardia, esoftalmo, aumento dell'appetito, diarrea, gozzo, fibrillazione atriale, ecc.) altri meno indicativi (diarrea, astenia, anoressia).

Ressa:

Ricordo di non cadere nella trappola di considerare la perdita di peso una conditio sine qua non per la diagnosi, anzi ci può essere un aumento dovuto ad un'iperfagia che supera l'aumentato catabolismo provocato dall'iperfunzionalità tiroidea; ci può essere anche un'ipertensione, prevalentemente sistolica.

Le cause dell'ipertiroidismo?

Rossi:

Le cause più comuni di ipertiroidismo sono: il morbo di Basedow detto anche malattia di Graves (dovuta alla produzione di un anticorpo che si lega al recettore tiroideo per il TSH e produce una iperstimolazione della ghiandola), l'adenoma tossico di Plummer (nodulo tiroideo isolato che si autonomizza e produce ormoni tiroidei in eccesso provocando un abbassamento del TSH con successiva depressione funzionale del restante parenchima ghiandolare), il gozzo tossico multinodulare (di solito si tratta di anziani in cui un gozzo multinodulare eutiroideo, dopo vari anni, diventa ipersecernente), le tiroiditi (all'inizio la flogosi porta ad un quadro di ipertiroidismo sebbene l'esito finale del processo sia spesso l'ipotiroidismo), Hashitossicosi e l'ipertiroidismo fattizio.

Ressa:

In realtà, ad essere pignoli, negli ultimi tre tipi di patologie da te elencate non si dovrebbe parlare di un vero ipertiroidismo perché la produzione degli ormoni non è aumentata.



Come facciamo a distinguere le varie forme di ipertiroidismo?

Rossi:

La differenziazione può avvenire già con l'anamnesi (per esempio chiedere sempre al paziente se ha assunto farmaci o prodotti da banco che possono contenere ormoni tiroidei) e poi con l'ecografia tiroidea.

Ressa:

Che potrà confermare o completare dei dati già acquisiti con l'esame obiettivo: ci può mostrare la presenza di una tiroide normale o ingrandita in toto senza noduli (Basedow), con più noduli (gozzo multinodulare tossico), un nodulo isolato (adenoma tossico) oppure normale di dimensioni ma disomogenea (tiroidite subacuta o tiroidite di Hashimoto in fase attiva).

L'ecografia serve a poco per differenziare quest'ultima da un Basedow: l'aspetto del tessuto è praticamente uguale e anche la vascolarizzazione (valutabile con un ecodoppler) non è affidabile.

Rossi:

Ma è la scintigrafia con la iodocaptazione che permette di stabilire se siamo di fronte ad una tiroidite (in questo caso la iodocaptazione è ridotta, di solito in modo molto netto) oppure ad un morbo di Basedow, ad un adenoma tossico o ad un gozzo tossico multinodulare (in questi casi la iodocaptazione è normale o aumentata).

Ressa:

C'è una complicazione: la tiroidite autoimmune di Hashimoto (che vedremo meglio più avanti come causa principale di ipotiroidismo) può avere degli episodi di lesione cellulare massiva, per cui gli ormoni passano in circolo in abbondanza anche se non sono aumentati come produzione dato che la tiroide non è più attiva, anzi lo è meno.

Questa possibilità è descritta come Hashitossicosi e guarisce spontaneamente, il meccanismo fisiopatologico è identico a quello della tiroidite di De Quervain.

Aggiungo che la diagnosi differenziale fra Basedow e Hashitossicosi non è facilissima, l'unico esame veramente dirimente è appunto la scintigrafia/captazione che mostra una ipercaptazione del Graves ed una ipocaptazione nella seconda.

Altri dati che orientano nella diagnosi di ipertiroidismo sono gli autoanticorpi tiroidei (anti TPO, anti TG, anti recettore TSH abbreviati in TRAb), gli indici di infiammazione (VES, PCR e mucoproteine).

Per quanto riguarda gli autoanticorpi i primi due prevalgono nella tiroidite di Hashimoto (soprattutto gli antiTPO) e il terzo (antirecettore TSH) nel Basedow (ma possono raramente mancare); nella tiroidite subacuta sono alti gli indici di infiammazione.

Basedow e Hashimoto: due facce di una stessa patologia ?

Forse sarebbe ora di non parlare più di Basedow e Hashimoto come entità separate ma vederle come i due estremi di una stessa malattia: la tiroidite autoimmune; a seconda degli anticorpi che prevalgono, stimolanti il recettore TSH oppure inibenti e gozzigeni, si avrà l'una o l'altra manifestazione clinica. Ricordo che gli anticorpi anti recettore del TSH possono essere di tipo stimolante ma anche di tipo inibente e lo stesso paziente può avere ora gli uni ora gli altri ora entrambi e quindi passare da uno stato funzionale tiroideo all'altro.

Inoltre, secondo la maggior parte degli autori, l'evoluzione naturale del Basedow, nel tempo, è quasi sempre verso forme di ipotiroidismo più o meno francamente Hashimoto. Si potrebbe, pertanto, affermare semplicemente che il paziente ha una tiroidite autoimmune che può presentare, nel tempo, aspetti diversi: TIROIDITE AUTOIMMUNE CON IPERTIROIDISMO, EUTIROIDISMO, IPOTIROIDISMO.

Aggiungo altre possibilità in un ipertiroidismo con scintigrafia a bassa captazione:

1. morbo di Graves in condizioni di carenza di iodio
2. ipertiroidismo factitio o iatrogeno (occhio ai dietologi) e struma ovarico (in questo caso la scintigrafia va fatta total body).

In caso di FT3 ed FT4 aumentati con TSH soppresso, assenza di anticorpi anti-Tg, anti TPO e antirecettore TSH, tiroide normale ed indolente, con presenza di problemi psichiatrici, deve essere dosata la Tg (tireoglobulina).

I due parametri da considerare per la diagnosi di factitia sono: la ridotta captazione dello iodio e la Tg indosabile, in assenza di Ab anti Tg, mentre essa è elevata nelle altre forme di ipertiroidismo.

Situazioni RARISSIME: in caso di FT3 ed FT4 aumentati con TSH soppresso non inquadrabili nelle precedenti patologie, pensare a : carcinoma embrionale metastatico o coriocarcinoma (per le proprietà TSH-simili della gonadotropina corionica umana o HCG).

Riassumiamo, comunque, i dati delle tiroiditi.

Rossi:

Le tiroiditi possono essere classificate in acute, subacute e croniche. Come già detto, alcune volte possono esordire con un quadro di ipertiroidismo, altre volte il paziente lamenta dolore o senso di fastidio (come una fasciatura) al collo o disfagia.

Le forme più frequenti sono la tiroidite subacuta e quella cronica linfocitaria.

La tiroidite subacuta (detta anche di De Quervain) di solito segue ad un'infezione virale e, nel giro di qualche mese, si risolve spontaneamente nella quasi totalità dei casi. All'inizio il quadro può essere quello di un ipertiroidismo con bassa iodocaptazione, in seguito si può avere ipotiroidismo e infine la funzione tiroidea ritorna alla normalità. In casi più rari può evolvere verso un ipotiroidismo definitivo.

La tiroidite cronica (detta anche di Hashimoto o linfocitaria) è caratterizzata dalla produzione di un infiltrato linfocitario che distrugge il parenchima ghiandolare tiroideo provocando gozzo e ipoproduzione ormonale. All'inizio può esserci un ipertiroidismo transitorio con bassa iodocaptazione, come già detto in precedenza.

La tiroidite cronica si differenzia da quella subacuta intanto con l'esame obiettivo (nella tiroidite subacuta la ghiandola è soffice, in quella cronica tende ad essere di consistenza aumentata) e poi per l'elevata presenza in circolo di anticorpi antitiroidei (antiTireoglobulina e antiTPO, questi ultimi restano elevati per molto tempo, gli antiTg possono ridursi nelle fasi avanzate della malattia).

Ressa:



Forse vale la pena di dare alcuni cenni di terapia delle patologie che causano ipertiroidismo.

Rimarco il fatto che bisogna inquadrare bene gli ipertiroidismi prima di cominciare la terapia.

Un trattamento errato e frettoloso con tireostatici può avere dei riflessi negativi sulla evoluzione clinica e magari, anche a basse dosi, può precipitare il discorso sull'altro versante funzionale se era una Hashitossicosi o una tiroidite subacuta e non un Graves.

Non bisogna aver mai la fregola di bloccare la tiroide senza aver discriminato tra le varie forme di ipertiroidismo.

La politica migliore è dare solo betabloccanti (propanololo) fino alla effettuazione della scintigrafia e curva di captazione. In questo modo si bloccano gli effetti più pericolosi dell'ipertiroidismo (quelli cardiaci), i sintomi generali sono controllati; non si rende impossibile la scintigrafia che non si può praticare se si è iniziata frettolosamente la terapia tireostatica; si evita l'ipotiroidismo marcato di rimbalzo se è un'Hashitossicosi.

Se è un Basedow, non c'è rischio a dare il tiamazolo o il propiltiouracile dopo un paio di settimane, purché i sintomi siano controllati dal betabloccante, a quel punto si prosegue per 12-18 mesi con controlli all'inizio mensili e poi più diradati, a stabilizzazione avvenuta.

Nel Graves però si può assistere talora, durante il trattamento con antitiroidei, alla comparsa di un vero e proprio ipotiroidismo (con aumento anche cospicuo del TSH). Infatti, come si è detto, il Graves è una vera e propria tiroidite autoimmune ad andamento fluttuante che può presentarsi anche nella stessa persona con fasi di iperfunzione e fasi di ipofunzione a seconda del tipo di anticorpi prevalenti. In questi casi è stato proposto di associare a dosi basse di antitiroideo anche basse dosi di levotiroxina (block and replace therapy), modulando il trattamento a seconda della risposta dosando frequentemente gli ormoni tiroidei e il TSH.

La terapia con iodioradioattivo è un'opzione valida solo per il nodulo caldo sintomatico (ipertiroidismo da adenoma autonomo) anche se di solito è preferibile una emitiroidectomia (o resezione del nodulo) che risolve definitivamente il problema e ha meno rischi di ipotiroidismo iatrogenico da radioiodio (a meno che, ovviamente, non ci siano controindicazioni alla chirurgia).

Nel gozzo multinodulare tossico gli antitiroidei possono controllare le concentrazioni di ormoni tiroidei e del TSH ma non risolvono il problema, anzi, è molto probabile che aumenti il volume del gozzo, dato che la normalizzazione dell'ormone tireotropo fa riprendere l'effetto trofico dello stesso sulla tiroide.

Quindi essi si usano solo se c'è un ipertiroidismo clinico ma, anche in questo caso, solo in attesa di intervento oppure in alternativa se questo è controindicato. Il radioiodio non è particolarmente efficace, soprattutto se la tiroide è molto grossa.

Nella tiroidite subacuta il trattamento è sintomatico (ASA) ma se la febbre e il dolore al collo sono importanti viene consigliato un ciclo di steroidi, di solito breve.

Durante la fase di iperfunzione può rendersi necessaria una terapia con betabloccanti e in quella con ipofunzione l'uso temporaneo di tiroxina, valutandone la necessità sulla base della clinica.

Passiamo all'ipotiroidismo.

Rossi:

L'ipotiroidismo primitivo è dovuto di solito agli esiti di una tiroidite di Hashimoto oppure può essere di natura iatrogena (terapia con radioiodio, tiroidectomia); altre volte può dipendere dall'uso di certi farmaci (vedi poi).

Le manifestazioni sono di solito subdole tanto che spesso la diagnosi viene posta tardivamente: astenia, sonnolenza, aumento di peso, depressione oppure rallentamento psichico, capelli radi e sottili, che tendono a cadere, pelle fredda, secca, talora vitiligine. L'ipotiroidismo può causare anche una sindrome del tunnel carpale, versamento pleurico e/o pericardico (questi ultimi di solito asintomatici). L'oftalmopatia è un segno del morbo di Basedow ma si può verificare, seppur raramente, anche nella tiroidite autoimmune.

Nelle forme avanzate il paziente assume un aspetto simile a quello dell'omino della Michelin, dovuto al cosiddetto mixedema (edema causato dai mucopolisaccaridi che si accumulano nel tessuto sottocutaneo e trattengono liquidi).

Gli esami di laboratorio, oltre al TSH elevato con ormoni tiroidei bassi, mostra ipercolesterolemia e anemia. E' stata descritta una associazione con l'anemia perniziosa.

Ressa:

L'ipotiroidismo può essere causa di ipertensione che è soprattutto diastolica e una cardiomegalia da infiltrazione mixidematosi.

Ricordo che nell'ipotiroidismo, l'FT3 permane normale a lungo, anche quando il TSH è alto e l'FT4 è già basso. Per cui nel sospetto di ipo, dosare l'FT3 è inutile.

Rossi:

La terapia si basa sulla levotiroxina, 1.5 microgrammi pro chilo; le dosi medie si aggirano su 100-150 microgrammi/die.

Negli anziani è opportuno iniziare con dosaggi bassi, per esempio 25 mcg/die da incrementare ogni 2 settimane. La risposta alla terapia viene controllata dosando il TSH dopo almeno un mese e in seguito ogni 4-6 mesi.

Un eccesso di levotiroxina può causare osteopenia per cui si dovrebbe cercare di mantenere il TSH nel range di normalità.

Ressa:

Resta da parlare, per ultimo del gozzo. Cosa intendiamo con questa buffa espressione?

Rossi:

Per gozzo si intende semplicemente l'ingrossamento delle tiroide. Questo può essere dovuto ovviamente a molte delle cause di iper o ipotiroidismo viste finora (Basedow, tiroiditi, adenoma tossico, ecc.) ma di solito quando si parla di gozzo, tout court, si intende il gozzo eutiroideo semplice (detto anche non tossico) dovuto ad una ridotta sintesi di ormoni tiroidei che provoca una iperincrezione di TSH.

Questo a sua volta produce ingrandimento della tiroide e stimola la produzione di ormoni (da cui l'eutiroidismo).

Questo tipo di gozzo può essere causato da una carenza di iodio (comune un tempo in popolazioni che vivevano in certe vallate alpine), all'ingestione di sostanze gozzigene come farmaci (litio) o vegetali (cavoli); altre volte il gozzo può



essere dovuto a difetti nella biosintesi degli ormoni tiroidei.

Il gozzo semplice può col tempo andare incontro a ipofunzione; altre volte la continua stimolazione da parte del TSH produce la formazione di numerosi noduli (gozzo multinodulare) con aree che si autonomizzano e producono un ipertiroidismo.

Il gozzo, quando è di notevoli dimensioni, può provocare compressione a livello della laringe, deviazione della trachea, compressione dell'esofago con disfonia e disfagia. I certi casi può approfondirsi nel torace e provocare disturbi respiratori.

La terapia del gozzo si basa sulla somministrazione di levotiroxina in modo da provocare una soppressione del TSH (uguale o inferiore a 0.1) e consentirne una lenta regressione. Anche se questo non avviene la terapia ha lo scopo comunque di impedirne l'aumento.

Ovviamente il trattamento è diverso nel caso ci si trovasse di fronte ad un gozzo tossico o neoplastico in cui la soluzione è chirurgica. Nei gozzi semplici l'intervento è consigliato solo in presenza di sintomi compressivi.

LE TIREOPATIE SUBCLINICHE

Rossi:

Pazienti con valori alterati di TSH, valori normali di FT4 e assenza di sintomi, sono comuni nella pratica clinica.

Si parla in questi casi di ipertiroidismo o ipotiroidismo sub-clinico, rispettivamente se il TSH è sotto o sopra il range di normalità (v.n. 0.45-4.5 mUI/L).

Si ritiene che tali condizioni rappresentino gli stadi iniziali di una disfunzione tiroidea; tuttavia i benefici della diagnosi precoce e del trattamento non sono ben stabiliti.

Per esempio si sa che l'ipotiroidismo sub-clinico spesso evolve verso una forma clinicamente manifesta nel giro di 5-8 anni, ma non è noto se il trattamento possa prevenire tale evoluzione.

Ressa:

La maggior parte delle persone ha valori da 0.6 a 1.6-1.7, quindi trovare dei dati che escono da questo ambito deve far drizzare le orecchie, tenendo sempre presente che dobbiamo curare le persone, non gli esami di laboratorio.

Rossi:

Anche i dati relativi a valori bassi di TSH (< 0.1 mUI/L) come causa predisponente una fibrillazione atriale e circa l'evoluzione della forma sub-clinica verso un franco ipertiroidismo sono convincenti, ma non sappiamo se il trattamento possa prevenire tali complicanze.

Ci sono alcune evidenze che riportare il TSH nel range di normalità migliora la densità minerale ossea, ma qualsiasi altra associazione tra ipertiroidismo sub-clinico ed esiti avversi non è dimostrata.

Le evidenze circa l'associazione tra tireopatia sub-clinica e sintomi, outcomes avversi e benefici della terapia sono quindi scarse.

Le conseguenze delle tireopatie sub-cliniche (TSH compreso tra 0.1 e 0.45 mUI/L o tra 4.5 e 10 mUI/L) sono minime e il trattamento routinario di tali condizioni non può essere raccomandato.

In questi casi, date le incertezze, bisognerà tener conto anche delle preferenze del paziente.

Il trattamento è ritenuto utile nell'ipotiroidismo subclinico nelle seguenti condizioni:

- gravidanza
- TSH > 14 mUI/L oppure > 10 mUI/L con presenza di autoanticorpi indicativi di tiroidite di Hashimoto
- autoanticorpi $> 1:1600$
- presenza di gozzo
- se si ritiene che l'ipotiroidismo sia responsabile di sintomi

Ressa:

Se vogliamo fare proprio i professori c'è la possibilità che alcuni soggetti producano un TSH meno attivo biologicamente (perché glicosilato in maniera differente), ma normalmente immunoreattivo ai dosaggi ematici.

Questi soggetti potrebbero aver bisogno di livelli più alti di TSH per mantenere una normale produzione tiroidea.

Essi hanno: tiroide normale di dimensioni (non gozzo); curva di captazione del radioiodio normale; persistenza nel tempo della condizione (cioè TSH sempre più o meno uguale e ormoni tiroidei sempre normali); negatività degli anticorpi antitiroidei.

E' una condizione che non richiede terapia ma solo monitoraggio.

Rossi:

Nell'ipertiroidismo subclinico il trattamento è ritenuto utile per valori di TSH $< 0,1$ mUI/L mentre non c'è accordo per trattare negli altri casi, soprattutto in assenza di sintomi cardiaci.

Ressa:

Se ci sono è da trattare.

Rossi:

Non ci sono neppure evidenze a sostegno di uno screening di popolazione, che potrebbe essere utile solo nelle donne gravide, nelle donne oltre i 60 anni e in soggetti ad alto rischio per disfunzione tiroidea.

FARMACI E TIROIDE

Ressa:

Numerosi farmaci possono interferire con la funzione tiroidea. Quali sono i principali?

Rossi:

L'amiodarone è il più noto, ma anche FANS, steroidi, propranololo, interferone e anticonvulsivanti possono alterare la funzionalità tiroidea.



Ressa:

L'amiodarone può portare ad un aumento dell'FT3 e dell'FT4 e qualche volta a un vero e proprio ipertiroidismo. Talora, ma meno frequentemente, può indurre invece un'ipotiroidismo. E' consigliabile, prima di iniziare una terapia con amiodarone, controllare gli ormoni tiroidei e in seguito monitorarli con una certa frequenza (per esempio ogni 4-6 mesi). Se si instaura un distiroidismo da amiodarone è preferibile sospendere il farmaco e trattare la patologia: tiroxina se c'è ipotiroidismo, antitiroidei se c'è ipertiroidismo. In genere la funzione tiroidea ritorna normale nel giro di 6-8 mesi o più.

Rossi:

Anche i FANS sono farmaci che possono interferire sulla funzione tiroidea, di solito nel senso di una diminuzione dell'FT3 e dell'FT4, senza però arrivare ad una chiara patologia tiroidea. L'uso di sertralina e di colestiramina possono portare a un ipotiroidismo; i cortisonici a un ipertiroidismo.

Ressa:

Ricorderei altre classi di farmaci che possono alterare gli ormoni tiroidei: gli anticonvulsivanti (alcuni agiscono aumentandoli, altri diminuendoli), il litio che più spesso produce un aumento del TSH ed una contemporanea riduzione degli ormoni tiroidei.

Rossi:

E il propranololo, che spesso viene associato agli antitiroidei nell'ipertiroidismo?

Ressa:

Il propranololo interferisce sulla trasformazione della T4 a T3 e quindi può produrre una riduzione di quest'ultimo.

Rossi:

Da rammentare infine l'interferone che può provocare, in una piccola percentuale di pazienti, sia iper che ipotiroidismo, che di solito sono lievi e regrediscono con la sospensione del farmaco.

Bibliografia

1. Surks M.I. et al. Subclinical Thyroid Disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. JAMA. 2004;291:228-238.
2. Col NF et al. Subclinical Thyroid Disease. Clinical Applications. JAMA 2004;291:239-243.
3. Ann Intern Med 2004; Jan 20; 140: 125-127, 128-141
4. Cappola AR et al. Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults. JAMA. 2006 Mar 1; 295:1033-1041
5. Roos A et al. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: A prospective, randomized, double-blind trial. Arch Intern Med 2005 Aug 8/22; 165:1714-20.