فصلنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال چهاردهم، شماره ۱، صفحه ۶۰ - ۵۱ (بهار ۱۳۹۰)

هیپوتیرویید تحت بالینی

محمدرضاکلانترهرمزی*[۱]، ایرج نبی‌پور[۲]، مجید اسدی[۳]، کامیار اسدی‌پویا[۱]، سودابه زنده‌بودی[۱]، غلامحسین رنجبرعمرانی[۳]

[۱]گروه داخلی، بخش غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
[۲] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
[۳]مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، پژوهشکده زیست‌پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
[۴]مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

چکیده

زمینه: هیپوتیرویید تحت بالینی (سطح‌خونی T4 آزاد وکل نرمال می‌باشد ولی مقدار TSH افزایش یافته می‌باشد) در بزرگسالان شایع می‌باشد. **هیپوتیرویید تحت بالینی به‌عنوان یک فاکتور خطر برای بروز عوارض هیپوتیرویید آشکار محسوب می‌شود و هدف از غربال‌گری بیماران هیپوتیرویید تحت بالینی درمان این افراد، قبل از بروز عوارض می‌باشد.**

مواد و روش‌ها: این بررسی مقالات نمایه شده در pubmed، ovid، tripdatabase، new spring link، black cohrane، Elserier، Embos بوده است که کلماتی مانند هیپوتیرویید تحت بالینی، آنتی‌بادی تیروپراکسیداز، تیروتروپین و لووتیروکسین‌تراپی را مورد جستجو قرار داده است.

یافته‌ها: تعداد ۸۳۱ مقاله طی جستجو پیدا شد که ۷۵ مقاله در مورد موضوع مورد بررسی این مطالعه بود. مطالب به‌طور کلی تحت عناوین، **هیپوتیرویید تحت بالینی، هیپوتیرویید تحت بالینی وغربال‌گری آن، هیپوتیرویید تحت بالینی و شرایط زمان جهت درمان آن بیان می‌گردد.**

نتیجه‌گیری: در این مقاله، مطالعات مختلف در جهت تشخیص، غربال‌گری و مواردی که لازم است درمان شوند بررسی شد و در نهایت یک **نتیجه‌گیری کلی و راهنمای جامع که از نظر بالینی سودمند باشد ارائه می‌شود.**

واژگان کلیدی: هیپوتیرویید تحت بالینی، آنتی‌بادی، تیروپراکسیداز تیروتروپین، لووتیروکسین‌تراپی

دریافت مقاله: ۸۹/۸/۹- پذیرش مقاله: ۸۹/۱۰/۳

* بوشهر، خیابان امام خمینی، مرکز تحقیقات طب گرمسیری وعفونی، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
E-mail:mokalantarhormozi@yahoo.com

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-10-12]

مقدمه

هیپوتیروییدی تحت بالینی با افزایش سطح سرمی هورمون محرک تیرویید (TSH) بالاتر از حد بالایی طبیعی، علی‌رغم طبیعی بودن سطح تیروکسین آزاد سرم، مشخص می‌شود (۱). TSH سرم با سطح هورمون تیرویید در گردش رابطه‌ای لگاریتمی - خطی دارد (تغییر ۲ برابر در تیروکسین آزاد سبب تغییر ۱۰۰ برابر در TSH می‌شود). بنابراین زمانی که هورمون محیطی تیرویید در محدوده طبیعی آزمایشگاهی قرار دارند، اندزاه‌گیری TSH سرم برای تشخیص نارسایی خفیف تیرویید ضروری است (۱).

در مطالعات مختلف شیوع هیپوتیروییدی تحت بالینی را بین ۱۰-۴ درصد گزارش می‌کنند (۵-۳) و این اختلاف در شیوع هیپوتیروییدی تحت بالینی وابسته به نژاد، جغرافیا محل زندگی (در مناطق با کمبود ید که مصرف ید اجباری است بیشتر از مناطقی است که کمبود ید وجود ندارد).

جنس (مرد < زن و بعد از سن ۶۰ سالگی میزان شیوع مرد و زن مساوی می‌شود.) سن (افراد جوان < افراد مسن) رنگ پوست (سیاه < سفید) می‌باشد (۶). اتیولوژی هیپوتیرویید مشابه اتیولوژی هیپوتیرویید آشکار می‌باشد و شایع‌ترین علت آن لنفوسایتیک تیروییدیت مزمن می‌باشد (۷ و ۸).

علل هیپوتیروئید تحت بالینی

الف)تیروئیدیت اتوایمن مزمن

فاکتور خطر: سابقه خانوادگی از بیماری‌های خود ایمنی تیروئید، سابقه شخصی یا خانوادگی از بیماری اتوایمنی، سندرم دان، سندرم ترنر.

ب)افزایش مداوم TSH در التهاب تحت حاد تیروئید

تیروئید بعد از زایمان، تیروییدیت خاموش، صدمات تیرویید مثل تیروییدکتومی ناقص، درمان با ید رادیواکتیو، رادیوتراپی سر و گردن.

ج)اختلالات تیروییدی ناشی از دارو

ید و داروهای حاوی ید (امیودارون- مواد حاجب رادیوگرافی-) لیتوم، سیتوکین‌ها (به‌خصوص اینترفرون)، امینوگلوتیماید، اتینامید

د)دوز ناکافی دارو در درمان هیپوتیرویید آشکار

دوز ناکافی، عدم همکاری بیمار در دریافت دارو، مصرف داروهایی که با دارو لووتیروکسین دخالت می‌کنند (مثل آهن، کلسیم، کلسترامین، مصرف روزانه سویا) مصرف داروهایی که باعث افزایش کلیرانس لووتیروکسین می‌شوند (مثل فنی‌توین، کاربامازپین، فنوباربیتال) و سوء جذب.

و)اینفیلتراسیون تیرویید

آمیلوییدس، سارکوئیدس، هموکروماتوسیس، تیرویید ریدل، ایدز، لنفوم اولیه تیرویید، CYSTINOSIS.

ه)هیپوتیرویید مرکزی

اشکال TSH-BIOACTIVITY، موتاسیون ژن گیرنده TSH و موتاسیون ژن G در بیماران مبتلا به هیپوتیروییدی تحت بالینی میزان پیشرفت به هیپوتیرویید آشکار بالینی در صورت فقدان آنتی‌بادی تیروپراکسیداز (TPO) سالانه ۲/۶ درصد و در صورت وجود آنتی‌بادی تیروپراکسیداز (TPO) ۳/۴ درصد می‌باشد (۹). میزان پیشرفت با بیماری از هیپوتیرویید تحت بالینی به طرف هیپوتیروییدی آشکار بالینی به میزان پایه TSH (هرچه TSH بالاتر باشد، شانس پیشرفت به‌طرف هیپوتیرویید آشکار بیشتر است)، سن

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-10-12]

بیمار، علت هیپوتیرویید تحت بالینی (مثل سابقه دریافت ید رادیواکیتو یا سابقه تیروییدکتومی قبلی) بستگی دارد (۱۰).

بیماران هیپوتیرویید تحت بالینی معمولاً بی‌علامت هستند. ولی ۳۰ درصد آنها معمولاً با علائم مشابه با هیپوتیرویید آشکار خود را نشان می‌دهند (۱۱ و ۱۲).

هیپوتیرویید تحت بالینی بر روی متابولیسم چربی، کارکرد قلب و عروق، عملکرد عصبی-عضلانی، حاملگی، کارکرد روانی و شناختی، رشد و نمو در کودکان تأثیر دارد (۱۳).

مواد و روش‌کار

اطلاعات مورد نظر این مطالعه مروری از مقالات منتشر شده در زمینه هیپوتیرویدی تحت بالینی استخراج شده است. منابع اطلاعاتی مورد استفاده Elseeview EMbase، newspring link، book، cochrane، pubmed، ovid، tripdatabase بوده است. کلمات کلیدی مورد استفاده جهت جستجو اطلاعات شامل هیپوتیرویید تحت بالینی، آنتی‌بادی تیروپراکسیداز، تیروتروپین، لووتیروکسین‌تراپی بود.

یافته‌ها

تعداد ۸۳۱ مقاله با کلید واژه‌های مورد نظر در بانک اطلاعات فوق‌الذکر یافت شد که از اطلاعات ۷۵ مقاله جهت نوشتن این مقاله مروری استفاده گردید.

۱) هیپوتیرویید تحت بالینی و اختلال کارکرد روانی و شناختی

بعضی مطالعات نشان می‌دهد که هیپوتیرویید تحت بالینی با تشدید افسردگی، اختلال دو قطبی وتأثیر آن بر کارکرد شناختی ارتباط دارد (۱۴ و ۱۵)، از طرفی گزارشاتی مبنی بر عدم رابطه بین اضطراب، افسردگی یا اختلال کارکرد شناختی در افراد مسن و هیپوتیرویید تحت بالینی وجود دارد (۱۶ و ۱۷). آخرین متاآنالیزی که در این مورد صورت گرفته نشان داده است که در افراد میانسال، سطح خونی تیروکسین و شدت افسردگی رابطه معکوس وجود دارد و با جایگزین کردن تیروکسین میزان افسردگی کاهش می‌یابد، لذا منطقی به‌نظر می‌رسد درمان هیپوتیرویید تحت بالینی در افراد مبتلا به افسردگی، اختلال دو قطبی و اختلال کارکرد شناختی با آستانه شروع درمان پایین‌تر باشد (۱۸).

۲)هیپوتیرویید تحت بالینی و اختلال عملکرد قلب

اثرات هیپوتیرویید تحت بالینی بر روی سیستم قلب وعروق رابطه مستقیم به شدت کمبود هورمون تیرویید دارد. هیپوتیرویید تحت بالینی باعث افزایش مقاومت عروق سیستمیک، اختلال دیاسیتولیک قلب و کاهش preload قلب می شود (۲۱-۱۹).

اختلال دیاستولیک قلب افزایش مورتالیتی، عدم تحمل فعالیت و نارسایی دیاستولیک قلب رابطه دارد (۲۲ و ۲۳). در مورد اثر هیپوتیرویید تحت بالینی بر روی کاهش عملکرد سیستولیک قلب اختلاف نظر وجود دارد. بعضی مطالعات اعتقاد دارند که هیپوتیرویید تحت بالینی باعث کاهش عملکرد سیستولیک قلب می‌شوند (۲۱-۱۹) و بعضی مطالعات دیگر چنین اعتقادی ندارند (۲۷-۲۴).

۳)هیپوتیرویید تحت بالینی و اختلال علمکرد عروق

لیتوترنین به‌طور مستقیم بر روی ماهیچه‌های صاف عروق اثر می‌کند و باعث انبساط عروق می‌شود و در صورت هیپوتیرویید تحت بالینی و کاهش لیتوترنین مقاومت عروق سیستمیک بالا می‌رود و باعث فشارخون از نوع دیاستولیک می شود (۲۱-۱۹ و ۳۱-۲۸).

در مطالعات نشان داده شد که افراد دچار هیپوتیرویید

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-10-12]

تحت بالینی دچار افزایش carotid artery intima media thickness(CIMI) می‌شوند و این یکی از علائم آترواسکلروز عروق می‌باشد (۳۳ و ۳۴) و می‌توان نتیجه گرفت که هیپوتیرویید تحت بالینی باعث اختلال در عملکرد اندوتلیوم عروق از قبل افزایش مقاومت عروق سیستمیک، کاهش Preload قلب، عدم انبساط ماهیچه‌های صاف عروق و در نهایت آترواسکلروز می‌شود (۳۵).

۴)هیپوتیرویید تحت بالینی و متابولیک سندرم

در هیپوتیرویید تحت بالینی افزایش تری‌گلیسرید، افزایش LDL، افزایش CRP فوق‌حساس (HS-CRD) (۳۸-۳۵) افزایش سطح انسولین ناشتا، افزایش HOMA-IR (۳۹) افزایش WAIST CIRCUMFEVRENCE، افزایش W/HRATIO (۳۹). افزایش LDL اکسیداز (۳۴) کاهش HDL (۳۲-۳۰ و ۴۵-۴۰) گزارش شده است.

۵)هیپوتیرویید تحت بالینی و اختلال کارکرد عصبی-عضلانی

اختلال کارکرد عصبی عضلانی در بیماران هیپوتیروییدی تحت بالینی شایع است (۴۶) این اختلال شامل اشکال GLYCOGENOLYSIS (۴۷ و ۴۸) تغییر در بروز زنجیره سنگین میوزین (۴۹)، کاهش در فعالیت میتوکندری‌های ماهیچه (۵۰) می‌باشد که در مجموع باعث بروز علائمی از قبیل ضعف ماهیچه، خستگی و گرفتگی عضلات می‌شود (۵۱).

۶)هیپوتیرویید تحت بالینی و سیستم هموستاز

با توجه به اثرات متعدد هیپوتیرویید تحت بالینی بر روی سیستم هموستاز، خلاصه مقالات و نتایج این اثرات در جدول زیر بیان می‌شود (جدول ۱) (۵۲).

جدول ۱) مقایسه اثرات هیپوتیرویید تحت بالینی بر پروفایل خونی نسبت به افراد نرمال

نویسنده اول، سال (رفرنس)	هیپوتیرویید تحت بالینی
چادروین، ۲۰۰۱ (۵۲)	کاهش -D دیمر، افزایش فعالیت a_2 آنتی پلاسمین، افزایش فعالیت مهارکننده آنتی ژن پلاسمینوژن
مولر، ۲۰۰۱ (۵۳)	↑ فعالیت شماره ۷، فاکتور C، فاکتور فون ویلبراند
کانتراک، ۲۰۰۳(۵۴)	افزایش فعالیت مهار کننده آنتی ژن پلاسمینوژن- ↑ فیبرینوژن – افزایش فاکتور شماره ۷- کاهش آنتی ترومبین III
کولو، ۲۰۰۵ (۵۵)	کاهش فاکتور ۸، فاکتور فون ویلبراند
گلدیکان، ۲۰۰۵ (۵۶)	کاهش ظرفیت فیبرینولیتیک
جورد، ۲۰۰۶(۵۷)	کاهش فاکتور ۷ خون

۷)هیپوتیرویید تحت بالینی قبل و حین حاملگی

هیپوتیرویید تحت بالینی در گروهی از خانم‌ها باعث نازایی میشود (۵۸ و ۵۹) و بعضی از خانم‌هایی که در شرایط هیپوتیروییدی تحت بالینی دچار حاملگی می‌شوند و شانس سقط بالاتر از افراد نرمال دارند (۶۰ و ۶۱) و شانس فشار خون حاملگی و مسمومیت حاملگی نسبت به افراد نرمال بالاتر دارد (۶۲).

هیپوتیرویید تحت بالینی روی جنین باعث تولد نوزاد با وزن کم (IUGR)، تولد قبل از ترم (نوزاد نارس) اشکالات مغز و اعصاب و سمپاتیک می‌شود (۶۴-۶۳). اطلاعات موجود مؤید به درمان هیپوتیرویید بالینی قبل و حین حاملگی می‌باشد.

۸)هیپوتیرویید تحت بالینی و نازایی در آقایان

اطلاعات موجود مؤید آن است که هیپوتیرویید تحت بالینی باعث کاهش تستسترون کل و آزاد در آقایان می‌شود (۶۵ و ۶۶) و گفته می‌شود ۳ درصد علت نازایی در آقایان، هیپوتیرویید تحت بالینی می‌باشد و

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-10-12]

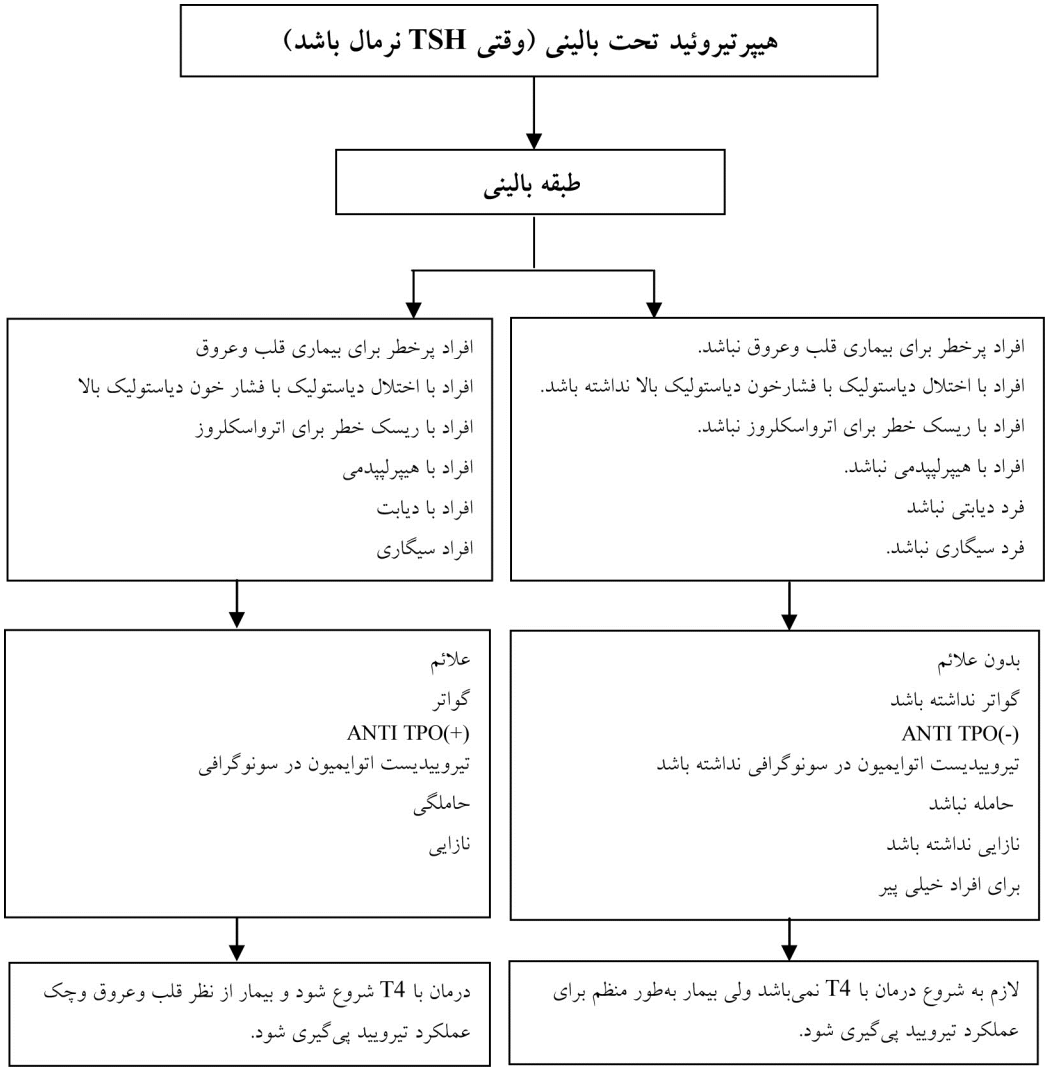
لازم است این افراد تحت درمان قرار گیرند (۶۷).

۹)هیپوتیرویید تحت بالینی در افراد پیر

در مورد میزان نرمال TSH در افراد پیر اطلاعات کافی موجود نمی‌باشد، مطالعات محدودی که موجود می‌باشد توصیه می‌کند اگر FSH در این افراد ۴/۵ الی ۱۰ mL IU/DL باشد احتیاج به درمان ندارند (۶۸) ولی در افراد پیری که TSH بالای ۱۰ باشد توصیه می‌شود بر اساس شرایط بیمار تصمیم گرفته شود و اگر در این گروه درمان شروع شد میزان TSH در محدوده ۶-۴ mL IU/DL نگه می‌داریم (۶۹) زیرا درمان بیش از حد، عوارض نامطلوبی در پی دارد (۶۹).

بحث

هیپوتیرویید تحت بالینی یک بیماری شایع اندوکرین می‌باشد که ارگان‌های متعدد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ATA توصیه می‌کند که در همه افرادی که علائم و نشانه‌های بیماری تیرویید را دارند و افرادی که از نظر ابتلاء به تیرویید تحت بالینی پر خطر محسوب می‌شوند مثل افراد پیر (۷۰) و خانم‌های حامله (۷۱) تست عملکرد تیرویید چک می‌شود و در افراد بالای ۳۵ سال که علائمی ندارند هر ۵ سال یک بار تست عملکرد تیرویید چک شود (۷۲).



[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-10-12]

آکادمی کودکان آمریکا توصیه می‌کند کلیه کودکان دچار سندرم داون (DOWN) در سن ۶-۴ ماهگی و در سن ۱۲ ماهگی و بعد از آن هر سال یک بار برای اختلالات تیرویید مورد بررسی قرار گیرند (۷۳).

جدول شماره ۲) اندیکاسیون‌های درمان هیپوتیرویید تحت بالینی وقتی که TSH بین MUI ۴/۵ تا ۱۰ MUI باشد.

- حاملگی یا قصد حاملگی
- تیرومگالی
- علائم هیپوتیرویید
- درخواست بیمار
- نازایی یا تنبلی تخمدان
- افسردگی یا بیماری دوقطبی
- *TSHبیش از 8MU/L برای دو بار چک شده باشد
- ANTI- TPO مثبت باشد
- TSH افزایش یابنده
- هیپرلیپیدمی
- **سندرم داون ۲

*اگر TSH بیش از 8MU/L باشد معمولا در طی ۳ سال به بالای ۱۰ می‌رسد
**سندرم داون جز بیماران پرخطر جهت ظهور هیپوفیز آشکار می‌باشد.

اغلب متخصصان تیرویید معتقدند که تمام بیماران مبتلا به هیپوتیرویدی تحت بالینی و سطح TSH سرمی بیش از ۱۰ mL IU/DL باید با لووتیروکسین درمان شوند (۷۴ و ۷۵) ولی در افرادی که TSH آنها بین ۱۰- ۵ mL IU/DL باشد طبق الگوریتم۱ باید عمل کرد.

به‌طور خلاصه می‌توان اندیکاسیون‌های درمان هیپوتیرویید تحت بالینی را در جدول زیر خلاصه کرد. بعد از شروع درمان با لووتیروکسین با دوز ۷۰-۵۰ میکروگرم (با توجه به سن) سطح تیروکسین سرم باید پس از ۸ هفته اندازه‌گیری شود، دوز دارو تنظیم شود. زمانی که سطح TSH سرم به میزان طبیعی رسید باید TSH مجددا ۶ ماه بعد وسپس سالانه چک نمود.

از جدول ۲ نتیجه گرفته شد که:

۱-هیپوتیرویید تحت بالینی یک عامل خطرزای قلبی وعروق، مقاومت به انسولین، اختلالات درمان در مورد متابولیسم چربی، اختلال در کیفیت زندگی، خطر برای جنین و مادر در حین حاملگی محسوب می‌شود.

۲-درمان جایگزین با لووتیروکسین برای تمام بیمارانی که TSH بالاتر از ۱۰ دارند توصیه می‌شود.

۳- هیپوتیرویید تحت بالینی یک عامل خطرزای قلبی-عروقی در افراد جوان تر از ۷۰ سال می‌باشد و در سنین ۸۰-۷۰ هیچ خطر اضافه‌ای وجود ندارد و در افراد بالاتر از ۸۰ سال ممکن است نقش حفاظتی داشته باشد.

۴-درمان جایگزین با لووتیروکسین برای بیمارانی که در جدول شماره ۲ ذکر شده توصیه می‌شود.

References:

1.Cooper DS. Subclinical hgpothyrodism. N Engl J Med 2001; 345: 260-5.
2.Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-99.
3.Canaris GJ, Manowits NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-34.
4.Sawin CT, Chopra D, Azizi F, et al. The aging thyroid .Increased pre valence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. Jama 1979; 242: 247- 50.
5.Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid diseause in a community: The whickham survey. Clin endocriol (oxf) 1977; 7: 481-93.
6.Biondi B, Cooper DS. The clinical

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-10-12]

significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29: 76-131.
7.Ross D. Subclinical hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner, Ingbar's the thyroid: fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, wiliams & wilkins; 2005: 1070-8.
8.Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. Endocrinol Metabul clin North Am 2000; 29: 399- 415.
9.Michalopoulou G, Alevizaki M, Piperingos G, et al. High serum cholesterol levels in persons with 'high-normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism?. Eur J Endocrinol 1998; 138: 141-5.
10.huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3221-6.
11.Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado Thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-34.
12.Zulewski H, Muller B, Exer P, et al. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. J Cline Endocrinol Metab 1997; 82: 771- 6.
13.Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. Expert Rev Endocrinol Metab 2019; 5: 359- 73.
14.Haggerty J, Garbutt J, Evans D, et al. Subclinical hypothyroidism; a review
of neuropsychiatric aspects. Int J Psych Med 1990; 20: 193–208.
15.Holtmann M, Duketis E, Goth K, et al. Severe affective and behavioral dysregulation in youth is associated with increased serum TSH J Affect Disord 2009; 121: 184-8.
16.Park YJ, Lee EJ, Lee Yj, et al. Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life (QoL) in elderly subjects. Arch Gerontol Geriatr 2010; 50: e68-73.
17.Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? Ann Intern Med 145: 573-81.
18.Williams MD, Harris R, Dayan CM, et al. Thyroid function and the natural history of depression: findings from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) and a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 484-92.
19.Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001; 344: 501-9.
20.Fazio S, Palmieri EA, Lombard G, et al. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. Recent Prog Horm Res 2004; 59: 31-50.
21.Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. Endocrine 2004; 24: 1-13.
22.Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. Circulation 2002; 105: 1503-8.
23.Deswal A. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: mechanisms and epidemiology. Curr Cardiol Rep 2005; 7: 178-83.
24.Di Bello V, Monzani F, Giorgi D, et al. Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. J Am Soc Echocardiogr 2000; 13: 832-40.
25.Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, et al. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. Int J Cardiol 2004; 95: 135-43.
26.Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. Endocr Rev 2005; 26: 704-28.
27.Deswal A. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Mechanisms and

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-10-12]

epidemiology. Curr Cardiol Rep 2005; 7:178-83.
28.Daniz S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. curr hypertens Rep 2003; 5: 513- 20.
29.Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone: targeting the vascular smooth muscle cell. Circ Res 2001; 88: 260-1.
30.Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, et al. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. Thyroid 2002; 12: 421-5.
31.Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 154-8.
32.Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2099-106.
33.Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. Clin Endocrinol (Oxf); 59: 607-12.
34.Oflaz H, Kurt R, Cimen A, et al. Coronary flow reserve is also impaired in patients with subclinical hypothyroidism. Int J Cardiol 2007; 120: 414-6.
35.Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, et al. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. Thyroid 2002; 12: 421-5.
36.Althaus BU, Staub JJ, Ryff-De Leche A, et al. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. Clin Endocrinol (Oxf); 28: 157-63.
37.Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, et al. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. Endocr J 2005; 52: 89-94.
38.Ozcan O, Cakir E, Yaman H, et al. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 63: 203-6.
39.Ramazan G, ESen A. Insulin Resistance and cardiovascular Risk Factors in patients with Mild and severe subclinical hypothyroidism. Endocrinologist 2001; 20: 128-30.
40.Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid Function and Serum Lipids in Older Women: A Population-based Study. Am J Med 1998; 104: 546-51.
41.Pirich C, Mullner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. J Clin Epidemiol 2000; 53: 623-9.
42.Kung A, Pang WRW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 43: 445-9.
43.Muller B, Zulewski H, Huber P, et al. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. N Engl J Med 1995; 333: 964-9.
44.Muller B, Tsakiris DA, Roth CB, et al. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. Eur J Clin Invest 2001; 31: 131-7.
45.Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial?. Eur J Endocrinol 2001; 145: 705-10.
46.Christ Crain M, Meier C, Huber PR, et al. Effect of l-Thyroxine Replacement Therapy on Surrogate Markers of Skeletal and Cardiac Function in Subclinical Hypothyroidism. Endocrinol 2004; 14: 161-6.
47.McDaniel HG, Pittman CS, Oh SJ, et al. Carbohydrate metabolism in hypothyroid myopathy. Metabolism 1977; 26: 867-73.
48.Taylor DJ, Rajagopalan B, Radda GK, et al. Cellular energetics in hypothyroid muscle.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-10-12]

Eur J Clin Invest 1992; 22: 358-65.
49.Caiozzo VJ, Baker MJ, Baldwin KM. Novel transitions in MHC isoforms: sepatate and combined effectts of thyroid hormone and mechanical unloading. J Appl Physiol 1998; 85: 2237-8.
50. Kaminsky P, Robin-Lherbier B, Brunotte F, et al. Energetic metabolism in hypothyroid skeletal muscle, as studied by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 124-9.
51.Kalantari S. Subclinical Hypothyroidism. Int J Endocrinol Metab 2007; 5: 33-40.
52. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, et al. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 732-7.
53.Muller B, Tsakiris DA, Roth CB, et al. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. Eur J Clin Invest 2001; 31: 131-7.
54.Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, et al. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. Thyroid 2003; 13: 971-7.
55.Gullu S, Sav H, Kamel M. Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. Eur J Endocrinol 2005; 152: 355-61.
56.Guldiken S, Demir M, Turgut B, et al. Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism. Endocr J 2005; 52: 363-7.
57.Jorde R, Figenschau Y, Hansen JB, et al. Haemostatic function in subjects with mild subclinical hypothyroidism. The Tromso study. Thromb Haemost 2006; 95: 750-1.
58.Poppe K, Glinoer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. Hum Repord Update 2003;9:149-61.
59.Wartofsky L, Van Nostrand D, Burman KD. Overt and subclinical hypothyroidism in women. obstet Gynecol surv 2006; 61: 535-42.
60.Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autommunity and miscarriage. Eur J Endocrinol 2004; 150: 751-5.
61.Allan WC, Haddow IE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. J Med Screen 2000; 7: 127-30.
62.Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. Obstet Gynecol 1993; 81: 349-53.
63.Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev 1997; 18: 404-33.
64.LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG, et al. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes?. Thyroid 2005; 15: 60-71.
65.Meilkle AW. The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys. Thyroid 2004; 1: 17-25.
66.Krassas GE, Perros P. Thyroid disease and male reproductive function. J Endocrinol Invest 2003; 26: 372-80.
67.Kumar A, Chaturvedi PK, Mohanty BP. Hypoandrogenaemia is associated with subclinical hypothyroidism in men. Int J Androl 2007; 30: 14-20.
68.Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. Jama 2004; 292: 2591-9.
69.Cooper DS. Thyroid disease in the oldest old: the exception to the rule. Jama 2004; 292: 2651-4.
70.Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. American College of Physicians. Ann Intern Med 1998; 129: 141-3.
71.Gharib H, Cobin RH, Dickey RA. Subclinical Hypothyroidism During Pregnancy: Position Statement from the American Association of Clinical Endocrinologists. Endcor pract 1999; 5: 367- 368.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-10-12]

72.Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med 2000; 160: 1573-5.
73.Health supervision for children with Down syndrome. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Pediatrics 1994; 93: 855-9.
74.McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4585-90.
75.Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4591-9.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-10-12]