



هیپوتیروئید تحت بالینی

محمدرضا کلاتر هرمزی^{۱*}، ایرج نبی پور^۲، مجید اسدی^۳، کامیار اسدی پویا^۱، سودابه زنده بودی^۱، غلامحسین رنجبر عمرانی^۳

^۱گروه داخلی، بخش غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۲مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۳مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۴مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

چکیده

زمینه: هیپوتیروئید تحت بالینی (سطح خونی T4 آزاد و کل نرمال می باشد ولی مقدار TSH افزایش یافته می باشد) در بزرگسالان شایع می باشد. هیپوتیروئید تحت بالینی به عنوان یک فاکتور خطر برای بروز عوارض هیپوتیروئید آشکار محسوب می شود و هدف از غربالگری بیماران هیپوتیروئید تحت بالینی درمان این افراد، قبل از بروز عوارض می باشد.

مواد و روش ها: این بررسی مقالات نمایه شده در Elserier, black cohrene, new spring link, tripdatabase, ovid, pubmed, Embos بوده است که کلماتی مانند هیپوتیروئید تحت بالینی، آنتی بادی تیروپراکسیداز، تیروتروپین و لووتیروکسین تراپی را مورد جستجو قرار داده است.

یافته ها: تعداد ۸۳۱ مقاله طی جستجو پیدا شد که ۷۵ مقاله در مورد موضوع مورد بررسی این مطالعه بود. مطالب به طور کلی تحت عناوین، هیپوتیروئید تحت بالینی، هیپوتیروئید تحت بالینی و غربالگری آن، هیپوتیروئید تحت بالینی و شرایط زمان جهت درمان آن بیان می گردد. نتیجه گیری: در این مقاله، مطالعات مختلف در جهت تشخیص، غربالگری و مواردی که لازم است درمان شوند بررسی شد و در نهایت یک نتیجه گیری کلی و راهنمای جامع که از نظر بالینی سودمند باشد ارائه می شود.

واژگان کلیدی: هیپوتیروئید تحت بالینی، آنتی بادی، تیروپراکسیداز تیروتروپین، لووتیروکسین تراپی

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

* بوشهر، خیابان امام خمینی، مرکز تحقیقات طب گرمسیری وغفونی، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

مقدمه

تیروئید مثل تیروئیدکتومی ناقص، درمان با ید رادیواکتیو، رادیوتراپی سر و گردن.

ج) اختلالات تیروئیدی ناشی از دارو

ید و داروهای حاوی ید (امیودارون- مواد حاجب رادیوگرافی-) لیتوم، سیتوکین ها (به خصوص ایترفرون)، امینوگلو تیماید، اتینامید

د) دوز ناکافی دارو در درمان هیپوتیروئید آشکار

دوز ناکافی، عدم همکاری بیمار در دریافت دارو، مصرف داروهایی که با دارو لووتیروکسین دخالت می کنند (مثل آهن، کلسیم، کلسترآمین، مصرف روزانه سویا) مصرف داروهایی که باعث افزایش کلیرانس لووتیروکسین می شوند (مثل فنیتوئین، کاربامازپین، فنوباریتال) و سوء جذب.

و) اینفیلتراسیون تیروئید

آملوئیدس، سارکوئیدس، هموکروماتوسیس، تیروئید ریدل، ایدز، لنفوم اولیه تیروئید، CYSTINOSIS.

ه) هیپوتیروئید مرکزی

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

هیپوتیروئیدی تحت بالینی با افزایش سطح سرمی هورمون محرک تیروئید (TSH) بالاتر از حد بالایی طبیعی، علی رغم طبیعی بودن سطح تیروکسین آزاد سرم، مشخص می شود (۱). TSH سرم با سطح هورمون تیروئید در گردش رابطه ای لگاریتمی - خطی دارد (تغییر ۲ برابر در تیروکسین آزاد سبب تغییر ۱۰۰ برابر در TSH می شود). بنابراین زمانی که هورمون محیطی تیروئید در محدوده طبیعی آزمایشگاهی قرار دارند، اندازه گیری TSH سرم برای تشخیص نارسایی خفیف تیروئید ضروری است (۱).

در مطالعات مختلف شیوع هیپوتیروئیدی تحت بالینی را بین ۱۰-۴ درصد گزارش می کنند (۵-۳) و این اختلاف در شیوع هیپوتیروئیدی 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 می شود). سن (افراد جوان > افراد مسن) رنگ پوست (سیاه > سفید) می باشد (۶). اتیولوژی هیپوتیروئید مشابه اتیولوژی هیپوتیروئید آشکار می باشد و شایع ترین علت آن لنفوسایتیک تیروئیدیت مزمن می باشد (۷ و ۸).

علل هیپوتیروئید تحت بالینی

الف) تیروئیدیت اتوایمن مزمن

فاکتور خطر: سابقه خانوادگی از بیماری های 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، تیروئیدیت خاموش، صدمات

بیمار، علت هیپوتیروئید تحت بالینی (مثل سابقه دریافت ید رادیواکتیو یا سابقه تیروئیدکتومی قبلی) بستگی دارد (۱۰).

بیماران هیپوتیروئید تحت بالینی معمولاً بی علامت هستند. ولی ۳۰ درصد آنها معمولاً با علائم مشابه با هیپوتیروئید آشکار خود را نشان می دهند (۱۱ و ۱۲). هیپوتیروئید 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 روش کار

اطلاعات مورد نظر این مطالعه مروری از مقالات منتشر شده در زمینه هیپوتیروئیدی تحت بالینی استخراج شده است. منابع اطلاعاتی مورد استفاده book, newspring link, Elseview, EMBase, tripdatabase, ovid, pubmed, cochrane است. کلمات کلیدی مورد استفاده جهت جستجو اطلاعات شامل هیپوتیروئید تحت بالینی، آنتی بادی تیروپراکسیداز، تیروتروپین، لووتیروکسین تراپی بود.

یافته ها

تعداد ۸۳۱ مقاله با کلید واژه های مورد نظر در بانک اطلاعات فوق الذکر یافت شد که از اطلاعات ۷۵ مقاله جهت نوشتن این مقاله مروری استفاده گردید.

۱) هیپوتیروئید تحت بالینی و اختلال کارکرد روانی و شناختی

بعضی مطالعات نشان می دهد که هیپوتیروئید تحت بالینی با تشدید افسردگی، اختلال دو قطبی و تأثیر 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 هیپوتیروئید 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 می یابد، لذا منطقی به نظر می رسد درمان هیپوتیروئید تحت بالینی در افراد مبتلا به افسردگی، اختلال دو قطبی و اختلال کارکرد شناختی با آستانه شروع درمان پایین تر باشد (۱۸).

۲) هیپوتیروئید تحت بالینی و اختلال عملکرد قلب

اثرات هیپوتیروئید تحت بالینی بر روی سیستم قلب و عروق رابطه مستقیم به شدت کمبود هورمون تیروئید دارد. هیپوتیروئید تحت بالینی باعث افزایش مقاومت عروق سیستمیک، اختلال دیاستولیک 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 هیپوتیروئید تحت بالینی بر روی کاهش عملکرد سیستمیک قلب اختلاف نظر وجود دارد. بعضی مطالعات اعتقاد دارند که هیپوتیروئید تحت بالینی باعث کاهش عملکرد سیستمیک قلب می شوند (۲۱-۱۹) و بعضی مطالعات دیگر چنین اعتقادی ندارند (۲۷-۲۴).

۳) هیپوتیروئید تحت بالینی و اختلال عملکرد عروق

لیتوترنین به طور مستقیم بر روی ماهیچه های صاف عروق اثر می کند و باعث انقباض عروق می شود و در صورت هیپوتیروئید تحت بالینی و کاهش لیتوترنین مقاومت عروق سیستمیک بالا می رود و باعث فشارخون از نوع دیاستولیک می شود (۲۱-۱۹ و ۳۱-۲۸). در مطالعات نشان داده شد که افراد دچار هیپوتیروئید

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 هیپوتیروئید 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) هیپوتیروئید تحت بالینی و متابولیک سندرم

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

(۵) هیپوتیرویید تحت بالینی و اختلال کارکرد عصبی-عضلانی

اختلال کارکرد عصبی عضلانی در بیماران هیپوتیروئیدی 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) هیپوتیروئید تحت بالینی و سیستم هموستاز

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

جدول (۱) مقایسه اثرات هیپوتری و بند تحت بالنی بر بر و فایال خون، نسبت به افراد نرمال

نویسنده اول، سال (درفرنس)	هیپوتیروید تحت بالینی
چادروین، ۲۰۰۱ (۵۲)	کاهش D- دایمر، افزایش فعالیت a2 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) هیپوتیروئید 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 هیپوتیرویدی 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 term (نوزاد نارس)

۸) هیپوتیروئید تحت بالینی و نازایی در آقایان

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

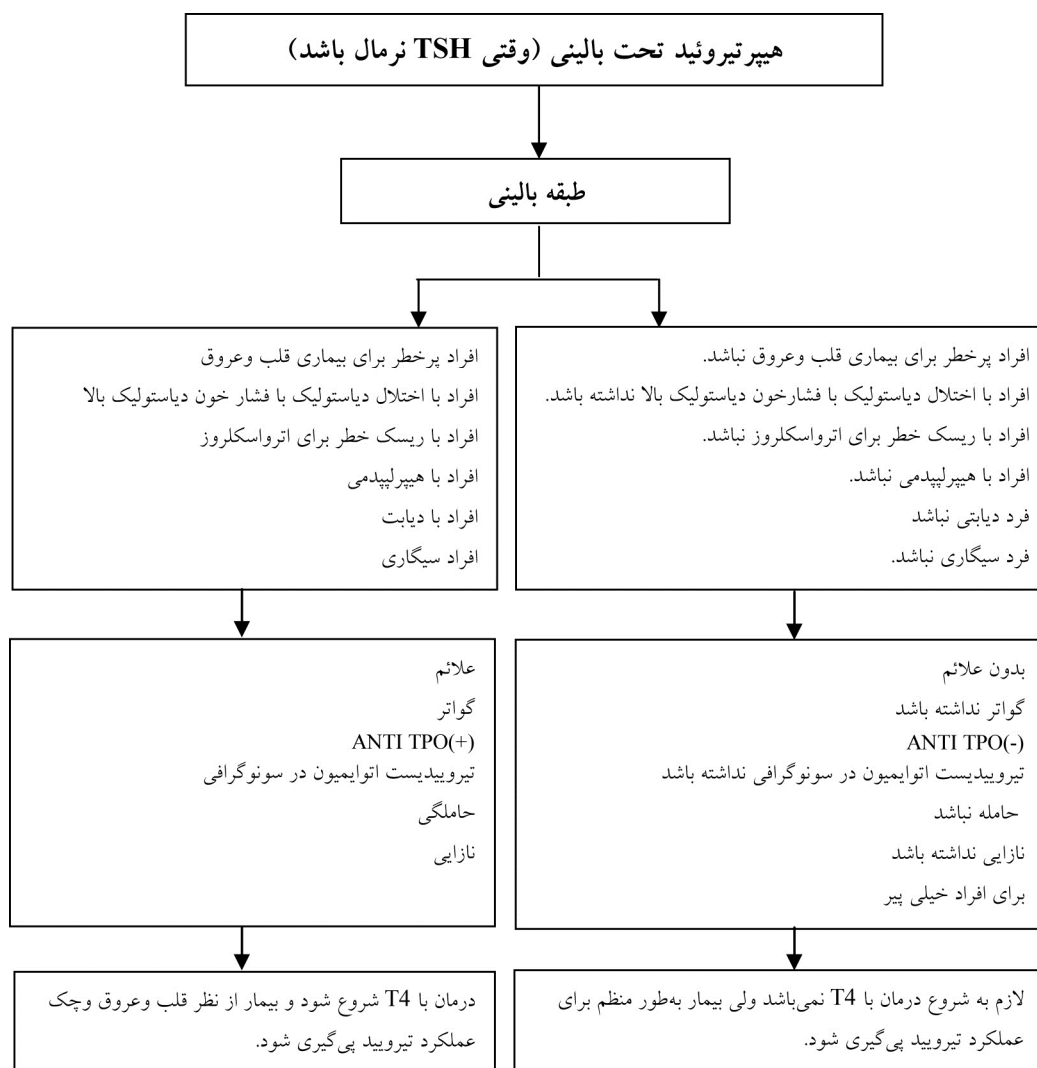
لازم است این افراد تحت درمان قرار گیرند (۶۷).

۹) هیپوتیروئید 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 ۴-۶ mL IU/DL نگه می‌داریم (۶۹) زیرا درمان بیش از حد، عوارض نامطلوبی در پی دارد (۶۹).

بحث

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



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

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

- حاملگی یا قصد حاملگی
- تیرومگالی
- علائم هیپوتیروئید
- درخواست بیمار
- نازایی یا تنبلی تخمدان
- افسردگی یا بیماری دوقطبی
- *TSH بیش از ۸ MU/L برای دو بار چک شده باشد
- ANTI-TPO مثبت باشد
- TSH افزایش یافته
- هیپرلیپیدمی
- **سندرم داون ۲

* اگر TSH بیش از ۸ MU/L باشد معمولا در طی ۳ سال به بالای ۱۰ می‌رسد

** سندرم داون جز بیماران پرخطر جهت ظهور هیپوفیز آشکار می‌باشد.

اغلب متخصصان تیروئید معتقدند که تمام بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی و سطح TSH سرمی بیش از ۱۰ mIU/DL باید با لووتیروکسین درمان شوند (۷۴ و ۷۵) ولی در افرادی که TSH آنها بین ۱۰-۵ mIU/DL باشد طبق الگوریتم ۱ باید عمل کرد.

به‌طور خلاصه می‌توان اندیکاسیون‌های درمان هیپوتیروئید تحت بالینی را در جدول زیر خلاصه کرد. بعد از شروع درمان با لووتیروکسین با دوز ۵۰-۷۰ 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 مجدداً ۶ ماه بعد و سپس سالانه چک نمود. از جدول ۲ نتیجه گرفته شد که:

- ۱- هیپوتیروئید تحت بالینی یک عامل خطرزای قلبی و عروق، 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- هیپوتیروئید تحت بالینی یک عامل خطرزای قلبی - عروقی در افراد جوان تر از ۷۰ سال می‌باشد و در سنین ۷۰-۸۰ هیچ خطر اضافی 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 hypothyroidism. 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 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-99.
3. Canaris GJ, Manowitz 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 prevalence 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 disease in a community: The whickham survey. Clin endocrinol (oxf) 1977; 7: 481-93.
6. Biondi B, Cooper DS. The clinical

- 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, Williams & Wilkins; 2005: 1070-8.
 8. Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 399-415.
 9. Michalopoulou G, Alevizaki M, Piperlingos 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, Exner P, et al. 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: 771-6.
 13. Fatourech 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 thyroxine 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

- 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.

- Eur J Clin Invest 1992; 22: 358-65.
49. Caiozzo VJ, Baker MJ, Baldwin KM. Novel transitions in MHC isoforms: separate and combined effects 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, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. Hum Reprod 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 autoimmunity 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. Glinoe 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. Meikle 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. Endocr pract 1999; 5: 367- 368.

- 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.