مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال ششم، شمارهٔ ۱، صفحه‌های ۳۷ ـ ۲۷ (بهار ۱۳۸۳)

مقالهٔ پژوهشی

اثرات درمان با لووتیروکسین بر علایم بالینی و آزمایشگاهی موجود در کم‌کاری زیربالینی تیروئید

دکتر صدیقه مرادی، دکتر مهدی هدایتی، دکتر فریدون عزیزی

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه بررسی اثر درمان با لووتیروکسین بر تعدادی از شاخص‌های موجود در مبتلایان به کم‌کاری زیربالینی تیروئید بود. مواد و روش‌ها: ۲۷ فرد ۱۷ تا ۶۱ ساله با میانگین سنی ۱۳/۵±۳۸ سال (۸ مرد و ۱۹ زن) و غلظت سرمی TSH اولیه mU/L ۱۶/۳–۵ و (میانگین ۵/۲±۸/۴) و FT_4I طبیعی وارد مطالعه شدند. پس از همسان‌سازی از نظر سن، میزان افزایش TSH و آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید، بیماران به طور تصادفی به دو گروه درمان با لووتیروکسین و دارونما تقسیم شدند. در گروه درمان با لووتیروکسین میزان دارو به نحوی تنظیم شد که غلظت TSH سرم در محدودهٔ طبیعی قرار گیرد. متوسط دوز لازم لووتیروکسین ۳/۸±۷۵ (۱۰۰–۵۰) میکروگرم در روز بود. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، نمایهٔ تودهٔ بدنی، علایم بالینی کم‌کاری تیروئید، غلظت کلسیم، فسفر، آلکالن فسفاتاز، کراتین فسفوکیناز، SHBG، پرولاکتین، آزمایش‌های عملکرد تیروئید، آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید، سطح لیپیدها، آپولیپوپروتئین A، B، LP(a) و پاراکسوناز در شروع و پایان مطالعه به طور همزمان در هر دو گروه بررسی شد. تمامی افراد به مدت ۱۱ تا ۱۴ (میانگین ۰/۶±۱۲) ماه پیگیری شدند. یافته‌ها: ۱۰ نفر در گروه لووتیروکسین و ۱۳ نفر در گروه دارونما مطالعه را به پایان رساندند. افراد دو گروه از نظر سن، جنس و یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی تفاوت معنی‌داری نداشتند. میانگین TSH در گروه درمان فعال از mU/L ۸/۲±۱۱/۱ به mU/L ۱/۲±۱/۳ (p<۰/۰۰۲) و در گروه دارونما از mU/L ۲/۶±۷/۶ به mU/L ۱۵/۸±۱۸ (p<۰/۰۲۴) تغییر یافت. در گروه لووتیروکسین افزایش T_4 (p<۰/۰۴) T_3RU (p<۰/۰۵) و در گروه دارونما افزایش T_3، FT_3I (p<۰/۰۱۷) و Anti-TG (p<۰/۰۰۹) معنی‌دار بود. در شروع بررسی ۱۱ نفر در گروه لووتیروکسین و ۹ نفر در گروه دارونما مبتلا به گواتر بودند که در انتهای درمان در گروه دارونما در سه نفر اندازهٔ غدهٔ تیروئید افزایش و در گروه درمان فعال در چهار بیمار اندازهٔ گواتر کاهش و کم‌کاری بالینی تیروئید در یک بیمار در گروه دارونما ایجاد شد. ارتباط مثبت بین TSH پایان مطالعه و TSH اولیه در گروه دارونما وجود داشت (r=۰/۵۶، p=۰/۰۰۱). در گروه دارونما افزایشی در میانگین کلسترول تام (p<۰/۰۰۲)، LDL (p<۰/۰۰۰)، SHBG (p<۰/۰۰۱) و LP(a) (p<۰/۰۴۵) دیده‌شد در حالی که در گروه درمان فعال تغییر معنی‌داری در این مقادیر ایجاد نشد. نتیجه‌گیری: تغییر در لیپیدها، افزایش TSH و درصد گواتر در گروه دارونما در طی یک سال بررسی، لزوم توجه به افراد با تشخیص کم‌کاری زیربالینی تیروئید را تأکید می‌کند. علاوه بر این، برای بررسی پیامدهای نهایی این اختلالات که شامل بیماری‌های قلبی ـ عروقی و اختلالات روانی است، لازم است مطالعه‌ای بزرگتر و درازمدت انجام شود.

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
نشانی مکاتبه: تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر فریدون عزیزی
E-mail: azizi@erc.ac.ir

واژگان کلیدی: کم‌کاری زیربالینی تیروئید، لیپید، افسردگی، بیماری قلبی ـ عروقی

مقدمه

کم‌کاری زیربالینی تیروئید که در سال‌های اخیر با شیوع نسبتاً بالایی گزارش شده است از نظر نحوهٔ پیگیری و لزوم درمان یک موضوع مورد بحث است.[۱-۱۲]

این بیماری اختلالی است که با آزمون‌های آزمایشگاهی که شامل افزایش TSH و سطح طبیعی T_4 و T_3 است، تشخیص داده می‌شود[۱۳،۱۴] و شایع‌ترین اختلالی است که هنگام بیماریابی بیماری‌های تیروئید گزارش شده است.[۱،۲] در بررسی‌های مختلف شیوع آن بین ۱۰-۲ درصد بوده که به ویژه در زنان و بعد از سن ۶۰ سالگی افزایش این شیوع دیده می‌شود.[۱-۱۱] در مطالعهٔ ویکهام شیوع آن ۷/۵٪ در مردان و ۲/۸٪ در زنان گزارش شد.[۲] در مطالعهٔ تیروئید تهران شیوع آن در جمعیت شهری تهران ۰/۹٪ در مردان و ۳/۲٪ در زنان بود.[۱۵] اصطلاح کم‌کاری خفیف تیروئید ممکن است مناسب‌تر از واژهٔ کم‌کاری زیربالینی تیروئید باشد، چون با بررسی دقیق مشخص شده تعدادی از این بیماران علایم غیراختصاصی مختصری نشان می‌دهند.[۱۶،۱۷] حدود ۳۰٪ مبتلایان ممکن است دارای علایم و نشانه‌های کم‌کاری تیروئید باشند.[۴،۱۸] شیوع گواتر در این افراد دو برابر جمعیت عمومی است.[۱۹] در بعضی بررسی‌ها شواهدی به نفع وجود اختلالات قلبی ـ عروقی در این بیماران مشاهده شده است.[۳،۲۰] در بررسی‌های دیگر افزایش خطر بروز انفارکتوس میوکارد و آترواسکلروز آئورت، اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ در استراحت و سیستولیک در فعالیت گزارش شده است[۳] که می‌تواند به علت اختلال سطح چربی‌های خون و اختلالات عروقی باشد.[۹،۲۰-۳۳] چندین مطالعه نشان می‌دهد که کم‌کاری زیربالینی تیروئید ممکن است با اختلال عملکرد روانی و عصبی قابل توجه همراه باشد.[۳۴-۳۸] اختلال لیپیدها به صورت افزایش میزان کلسترول تام و LDL کلسترول و یا کاهش HDL گزارش شده است.[۳۹-۴۹] اختلالات دیگر مثل افزایش سطح پرولاکتین خون، اختلال رفلکس Stapedial، افزایش فشار داخل چشم، و اختلالات عصبی عضلانی نیز مشاهده شده است.[۲۰،۲۴،۵۰،۵۱]

مطالعات متعددی دربارهٔ مشکلات مختلف موجود در این بیماری و اثرات درمان با لووتیروکسین بر این مشکلات انجام شد.[۲۸،۲۹،۴۸،۵۲،۵۳،۲۰] اما کارازمایی‌های بالینی که همهٔ جنبه‌های این اختلال را شامل شود محدود است و نتایج مطالعات مختلف نیز متفاوت و در مواردی متناقض است.

هدف از این مطالعه بررسی اثرات درمان با لووتیروکسین بر جنبه‌های مختلف موجود در این اختلال از جمله علایم بالینی، سطح لیپیدها و سایر معیارهای آزمایشگاهی بود.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

در فاصلهٔ اردیبهشت ۱۳۸۰ تا مرداد ۱۳۸۱، ۲۷ بیمار (۱۹ زن و ۸ مرد) با متوسط سنی ۱۳/۵±۳۸ (۶۱-۱۷) سال با تشخیص کم‌کاری زیر بالینی تیروئید وارد مطالعه شدند. همه بیماران در مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی معاینه و پیگیری شدند. معیارهای ورود به مطالعهٔ عبارت بود از: ۱- سن بالاتر از ۱۷ سال؛ ۲- TSH بیشتر یا مساوی ۵ mU/L که در دو آزمایش به فاصلهٔ حداقل یک هفته تکرار شده باشد؛ و ۳- FT_4I طبیعی. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل: ۱- کم‌کاری بالینی تیروئید؛ ۲- حاملگی؛ ۳- بیمارانی که در فاصلهٔ یک ماه قبل از شروع مطالعه تحت درمان با لووتیروکسین یا داروهای ضد تیروئید بودند؛ ۴- مبتلایان به بیماری شناخته شدهٔ قلبی ـ عروقی یا آریتمی؛ و ۵- عدم همکاری کافی جهت ادامه مطالعه. هیچ یک از بیماران داروی پایین آورندهٔ چربی‌های خون مصرف نمی‌کردند.

طراحی و سازمان‌دهی مطالعه

طراحی براساس یک کارازمایی بالینی و دوسوکور بود. ابتدا همسان‌سازی[i] بین افراد انجام شد و سپس بیماران به صورت تصادفی در دو گروه درمان با لووتیروکسین (۱۳ نفر) و دارونما (۱۴ نفر) (ساخت کارخانهٔ ایران هورمون) قرار گرفتند. از افراد شرکت‌کننده در شروع و پایان مطالعه نمونهٔ خون در وضعیت ناشتا گرفته شد و سپس سرم این نمونه‌ها جدا و در ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. میانگین مدت درمان ۱۲±۰/۰۶ (۱۴-۱۱) ماه بود. در گروه درمان با لووتیروکسین دوز اولیهٔ دارو ۵۰ میکروگرم بود و ۶ هفته بعد از آن TSH اندازه‌گیری شد و در صورتی که بالاتر از میزان هدف (۲ mU/L) بود، ۵۰ میکروگرم به آن اضافه شد. ۶ هفته بعد از هر بار تغییر میزان دارو، TSH مجدداً ارزیابی شد. تمام بیماران بعد از ۳ ماه به TSH مورد

i- Matching

نظر رسیدند. بسته‌بندی قرص‌های دارونما کاملاً مشابه لووتیروکسین بود و جهت حفظ دو سوکور بودن مطالعه تغییر در میزان دارونما نیز ایجاد شد. تنظیم میزان قرص توسط مددکار ویژهٔ طرح که از نوع درمان بیماران آگاه بود، صورت گرفت. میانگین لووتیروکسین تجویز شده ۷۵ (۱۰۰-۵۰) میکروگرم در روز بود. بررسی علایم بالینی تیروئید با استفاده از فرم تغییر یافته‌ای از نمایهٔ تشخیصی بیله‌ویچ[i] صورت گرفت.[۵۴] در این فرم هشت علامت و شش نشانه از این نمایه انتخاب شد. روش نمره‌دهی به این ترتیب بود که چنانچه آن علامت در بیمار وجود نداشت، نمرهٔ صفر، اگر مشکوک بود ۱+ و اگر مثبت بود ۲+ نمره می‌گرفت و در مجموع هر فرد می‌توانست از ۰ تا ۲۸ نمره دریافت کند. معاینهٔ تیروئید با روش لمس ازپشت بیمار انجام شد و درجه‌بندی گواتر با استفاده از تقسیم‌بندی PAHO[ii] صورت گرفت.[۵۵]

مطالعه از نظر اخلاقی مورد تأیید قرار گرفت و از تمام شرکت‌کنندگان رضایت‌نامه گرفته شد.

آزمایش‌ها

تمام ارزیابی‌های آزمایشگاهی همزمان در دو گروه درمانی در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد. سدیم در آزمایشگاه بیوشیمی بیمارستان طالقانی اندازه‌گیری شد.

TSH (محدودهٔ طبیعی ۰/۳-۳/۵ mU/L) با روش IRMA و کیت Spectria ساخت کشور فنلاند اندازه‌گیری شد. ضریب همبستگی درون‌سنجش[iii] آن ۶/۵٪ بود.

T_3RU (طبیعی: ۳۵-۲۵ درصد) با روش RIA و کیت RADIM ساخت ایتالیا اندازه‌گیری شد. ضریب درون‌سنجش آن ۳/۸٪ بود. Anti-TPO با روش ELISA و کیت Biogenesis ساخت انگلستان اندازه‌گیری شد. Anti-Tg با روش IRMA و کیت Immunotech ساخت فرانسه اندازه‌گیری شد. مقادیر طبیعی هر دو آزمایش کمتر از ۱۰۰ IU/mL و ضرایب درون‌سنجش آنها به ترتیب ۷ و ۹/۱٪ بود. کلسترول تام، HDL کلسترول و تری‌گلیسرید با روش رنگ سنجی آنزیمی[iv] و دستگاه selectra، کیت شرکت پارس آزمون ساخت ایران اندازه‌گیری شد. LDL از طریق فرمول فریدوالد محاسبه شد.[۵۶] ضرایب درون‌سنجش آنها به ترتیب ۲/۲، ۲/۱ و ۱/۶٪ بود. APOA (طبیعی در زنان mg/dL ۱۹۰-۱۲۰ و در مردان mg/dL ۱۷۰-۱۱۰)، APOB (در زنان mg/dL ۱۵۰-۷۵ و در مردان mg/dL ۱۵۰-۸۰) و لیپوپروتئین (a) (مقدار طبیعی کمتر از mg/dL ۳۰) با روش ایمونوتوربیدومتری[v]، توسط دستگاه اتوآنالیزر از کمپانی Diasorin ساخت کشور بلژیک اندازه‌گیری شد. CV درون‌سنجش آن به ترتیب برابر ۲/۹، ۳/۴ و ۳/۲٪ بود. پاراکسوناز با روش اسپکتروفتومتری و کیت شرکت Serva ساخت آمریکا اندازه‌گیری شد. CV درون‌سنجش آن ۲/۳٪ بود. SHBG طبیعی: در زنان ۲۰-۱۵ و در مردان nmol/L ۲۵-۱۵) با روش RIA و کیت Spectra ساخت فنلاند اندازه‌گیری شد. CV درون‌سنجش آن ۷/۸٪ بود. CPK طبیعی (در زنان IU/l ۱۷۰-۲۴ و در مردان IU/l ۱۹۵-۲۴) با روش رنگ سنجی آنزیمی و کیت شرکت پارس آزمون ساخت ایران اندازه‌گیری شد. CV درون‌سنجش آن ۳/۴٪ بود. کلسیم mg/dL ۱۰-۸/۶ و فسفر mg/dL ۵-۲/۵ با روش رنگ سنجی شیمیایی[vi] کیت شرکت پارس آزمون ساخت ایران و دستگاه Selectra اندازه‌گیری شد. CV درون‌سنجش آن به ترتیب ۴/۸ و ۱/۶٪ بود. آلکالن فسفاتاز (در زنان ۳۰۶-۶۴ و در مردان IU/L ۲۶۰-۸۰) با روش رنگ سنجی آنزیمی، کیت شرکت پارس آزمون ساخت ایران، دستگاه selectra اندازه‌گیری شد. CV درون‌سنجش آن ۸/۵٪ بود. سدیم با روش فوتومتری شعله‌ای[vii] اندازه‌گیری شد. پرولاکتین با روش ELIZA و کیت شرکت DRG اندازه‌گیری شد. CV درون‌سنجش آن ۵/۳٪ بود.

تجزیه و تحلیل آماری

همهٔ داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شد. برای مقایسهٔ داده‌های کمی بین دو گروه درمانی از آزمون t و برای مقایسهٔ تغییرات کمی قبل و بعد از درمان در هر گروه از آزمون t زوجی استفاده شد. برای مقایسهٔ داده‌های غیرپارامتریک بین گروه‌ها و در هر گروه از

i- Billewicz
ii- Pan american health organization
iii- Intra-assay CV

iv- Enzymatic colorimetry
v- Immunoturbidometry
vi- Chemical colorimetry
vii- Flame photometry

آزمون‌های من‌ویتنی- یو[i] و رتبهٔ علامت‌دار ویلکاکسون[ii] استفاده شد. مقادیر با p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخهٔ ۹/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها

در فاصلهٔ زمانی اردیبهشت سال ۱۳۸۰ تا شهریور ماه ۱۳۸۱ در مجموع ۲۷ بیمار با متوسط سنی (۱۳/۵±۳۸) (۶۱–۱۷ سال) ـ که حداقل در دو نوبت جداگانه TSH بیشتر یا مساوی ۵ همراه با FT_4I طبیعی داشتند ـ در این مطالعه شرکت کردند. علت کم‌کاری تیروئید در یک بیمار درمان با ید رادیواکتیو جهت پرکاری تیروئید ناشی از بیماری گریوز بود و در بقیهٔ موارد با توجه به تیتر بالای آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیروئید، تیروئیدیت اتوایمیون در نظر گرفته شد. از ۲۷ بیمار فوق ۲۳ نفر مطالعه را کامل کردند. دو بیمار به دلیل تغییر نشانی محل زندگی و یک نفر به علت ریزش موی سر مطالعه را ترک کردند (این بیمار در گروه دارونما قرار داشت). متوسط میزان تجویز لووتیروکسین ۷۵±۳/۸ میکروگرم در روز (۷۵–۵۰) بود. میانگین مدت درمان بیماران ۱۲±۰/۶ (۱۴–۱۱) ماه بود.

تمام ویژگی‌های اولیهٔ بیماران در دو گروه درمان با لووتیروکسین و دارونما قبل از درمان مشابه بود و هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری نداشت. در جریان مطالعه در دو بیمار از گروه دارونما TSH به حد طبیعی رسید، در دو بیمار افزایش قابل توجه TSH ایجاد شد، اگرچه میزان T_4 هنوز در حد طبیعی بود و در یک بیمار کم‌کاری بالینی تیروئید ایجاد شد که در آخرین مرحلهٔ سنجش TSH ایجاد شد. در هیچ یک از بیماران تحت درمان با لووتیروکسین عارضه‌ای که مجبور به قطع درمان شوند، ایجاد نشد.

اثر درمان بر علایم بالینی کم‌کاری تیروئید

در گروه دارونما قبل از درمان ۹ نفر دارای گواتر بودند که ۷ نفر آنها در مرحلهٔ ۱b و ۱a و ۲ نفر در مرحلهٔ ۲ بودند. در سه مورد از بیماران فوق در زمان بررسی، اندازهٔ تیروئید افزایش یافت و از مرحلهٔ ۱ و ۲ به ۳ رسید. در گروه لووتیروکسین ۱۱ نفر مبتلا به گواتر بودند که ۷ نفر در مرحلهٔ b و ۱a، ۳ نفر مرحلهٔ ۲ و ۱ نفر مرحلهٔ ۳ بودند. در پایان در بیماران باقی‌مانده در ۴ بیمار اندازهٔ تیروئید کاهش یافت و ۳ نفر از مرحلهٔ ۲ به ۱a و ۱ نفر از مرحلهٔ ۳ به ۲ تبدیل شد. میانگین نمرهٔ علایم در گروه درمان با لووتیروکسین قبل از درمان ۷ و در گروه دارونما ۵ بود که تفاوت معنی‌داری نداشت. شایع‌ترین علایم بالینی به ترتیب شیوع خستگی فیزیکی، پارستزی، کرامپ عضلانی، افزایش وزن و خشکی پوست بود. میانگین نمرهٔ علایم بالینی در پایان مطالعه در هر دو گروه درمان فعال و دارونما به ۶ رسید که این تغییرات نسبت به قبل از درمان معنی‌دار نبود.

اثر درمان بر غلظت هورمون‌های تیروئید و آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید

میانگین میزان TSH در گروه درمان فعال در پایان مطالعه ۱/۳ mU/L بود که کاهش معنی‌داری نسبت به قبل از درمان دارد (p<۰/۰۰۱). در گروه دارونما میانگین TSH در پایان مطالعه ۱۸ بود که این افزایش از نظر آماری معنی‌دار است (p=۰/۰۲۴). در گروه درمان فعال هیچ بیماری میانگین TSH کمتر از حد طبیعی نداشت (نمودار ۱). افزایش TSH در گروه دارونما ارتباط مثبت با TSH اولیهٔ سرم داشت (p=۰/۰۱، r=۰/۵۶). میانگین T_4 قبل از درمان در گروه درمان با لووتیروکسین ۶/۴ و بعد از درمان ۸/۵ بود که افزایش معنی‌دار داشت اما تغییر میزان T_3 قبل و بعد از درمان معنی‌دار نبود. در گروه دارونما میانگین T_4 قبل و بعد از درمان به ترتیب ۵/۸ و ۷ بود که این تغییر معنی‌دار نیست. تیتر آنتی‌بادی ضد تیروگلبولین در پایان مطالعه در هر دو گروه افزایش معنی‌دار داشت (جدول ۱). ارتباطی بین TSH و تیتر آنتی‌بادی ضد پراکسیداز وجود نداشت.

اثرات درمان بر غلظت لیپیدهای سرم

جدول (۲) تغییرات غلظت لیپیدهای سرم قبل و پس از درمان در دو گروه را نشان می‌دهد. تغییر میزان کلسترول تام و LDL در گروه درمان فعال در پایان مطالعه نسبت به قبل از درمان معنی‌دار نبود. در گروه دارونما میزان کلسترول تام و LDL سرم در پایان مطالعه افزایش داشت که این افزایش از نظر آماری معنی‌دار بود. غلظت تری‌گلیسرید به دنبال درمان در هیچ یک از دو گروه تغییر نشان نداد. میزان APOB, APOA1 و LP(a) در گروه درمان

i- Man-withney U
ii- Wilcoxon signed rank

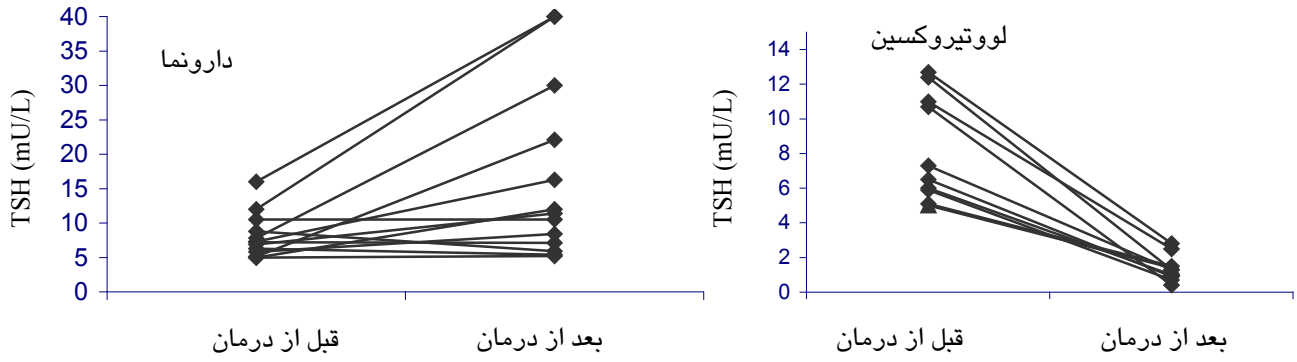
با لووتیروکسین تغییر معنی‌دار نسبت به قبل از درمان نداشت. در گروه دارونما تغییرات APOA1 و APOB معنی‌دار نبود اما میزان LP(a) در پایان درمان افزایش معنی‌دار داشت (جدول ۲). ارتباطی بین تغییرات TSH و افزایش میزان لیپیدها در گروه دارونما وجود نداشت.

جدول ۱- غلظت TSH، هورمون‌های تیروئید و آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید قبل و بعد از درمان

	قبل از درمان	بعد از درمان
گروه درمان با لووتیروکسین (تعداد: ۱۰ نفر)		
TSH (mU/L)	۱۱/۱ (۸/۲)	۱/۳ (۲)*
T_4 (µg/dL)	۶/۶ (۱/۲)	۸/۵ (۱/۹)†
T_3 (nġ dL)	۱۲۵ (۲۳)	۱۲۹ (۳۶)
T_3RU (%)	۲۷ (۳/۱)	۳۰ (۳/۱)†
FT_4I	۱/۷۴ (۰/۳)	۲/۴۲ (۰/۸)
FT_3I	۳۳/۷ (۸/۰)	۴۰/۲ (۱۴/۰)
Anti-TPO (IU/mL)	۶۵۱ (۱۰۴۶)	۴۴۸ (۷)
Anti-Tg (IU/mL)	۱۲۲ (۱۲۷)	۵۷۹ (۶۸۰)
گروه درمان با دارونما (تعداد: ۱۳ نفر)		
TSH (mU/L)	۷/۶ (۲/۶)	۱۸/۰ (۱۵/۸)†
T_4 (µg/dL)	۵/۸ (۱/۸)	۷ (۱/۶)
T_3 (nġ dL)	۱۱۷ (۴۱)	۱۵۰ (۳۲)†
T_3RU (%)	۲۷ (۲/۱۶)	۲۸ (۴/۴)
FT_4I	۱/۶ (۰/۶۸)	۲ (۰/۷)
FT_3I	۳۲ (۱۳)	۴۴ (۱۱/۳)†
Anti-TPO (IU/mL)	۹۵۲ (۱۱۸۵)	۵۴۰ (۷۸۶)
Anti-Tg (IU/mL)	۱۵۸ (۱۷۹)	۳۳۹ (۱۸۷)*

اعداد به صورت میانگین (خطای معیار) هستند.

*$p \leq ۰/۰۰۱$ ؛ † $p<۰/۰۵$ در مقایسه با قبل از درمان



نمودار ۱- تغییرات سطح TSH در دو گروه درمان با لووتیروکسین و دارونما

اثرات درمان با لووتیروکسین بر دیگر متغیرها

سطح پرولاکتین سرم در دو گروه درمان با لووتیروکسین و دارونما در پایان مطالعه کاهش داشت اما تغییرات آن بین دو گروه معنی‌دار نبود. سطح SHBG سرم در گروه درمان با دارونما بعد از درمان افزایش قابل توجه داشت (p=۰/۰۱). در گروه دارونما سدیم در پایان مطالعه کاهش معنی‌دار داشت (p=۰/۰۳۲) اما در گروه درمان فعال این تغییر معنی‌دار نبود. میزان فسفر در هر دو گروه درمانی در پایان مطالعه کاهش معنی‌دار داشت اما تغییرات کلسیم و آلکالن فسفاتاز معنی‌دار نبود.

بحث

کم‌کاری زیربالینی تیروئید که به صورت افزایش TSH همراه با غلظت طبیعی هورمون‌های تیروئید در گردش خون تعریف می‌شود، اختلال شایعی است که در مطالعهٔ ویکهام شیوع آن ۲/۸٪ در مردان و ۷/۵٪ در زنان گزارش شده است.[۲] در بررسی اپیدمیولوژیک، شیوع بیماری‌های تیروئید بزرگسالان در تهران ۰/۹٪ در مردان و ۳/۲٪ در زنان گزارش شد.[۱۵] با وجود این، لزوم درمان در این اختلال شایع به ویژه در موارد خفیف آن هنوز مورد توافق قطعی نیست. هدف از این مطالعه، تعیین آثار درمان جایگزینی با هورمون‌های تیروئید بر اختلالات موجود در این بیماری بود. در این مطالعه که به صورت تصادفی و دو سوکور انجام شد، تغییرات TSH در گروه درمان فعال در حد طبیعی بود و از سرکوب بیش از حد TSH با تجویز مقادیر بالای لووتیروکسین خودداری شد. به طوری که متوسط میزان TSH در این گروه ۱/۳ mU/L بود. افزایش شیوع علایم بالینی کم‌کاری تیروئید در نوع زیربالینی آن در بعضی مطالعات گزارش شده است. در بررسی کوپر شیوع این علایم در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود و به دنبال درمان نیز بهبود علامتی قابل توجه ایجاد شد.[۲۰] در مطالعهٔ کونگ بهبود علامتی در گروه دارونما در مقایسه با درمان با لووتیروکسین بیشتر بود. در این مطالعه شایع‌ترین علایم خستگی و افزایش وزن بود.[۵۷] در مطالعهٔ جشکه بهبود علایم بیماران به دنبال درمان با لووتیروکسین مشاهده نشد.[۵۳] در پژوهش حاضر، علایم بالینی به ترتیب شیوع شامل خستگی فیزیکی، پارستزی، کرامپ عضلانی، خشکی پوست و افزایش وزن بود که تقریباً مشابه با گزارش‌های دیگران است.[۴،۲۰،۵۲]

همچنین در این پژوهش، به دنبال درمان با لووتیروکسین، بهبود علامتی قابل توجهی ایجاد نشد. شیوع گواتر در مبتلایان به کم‌کاری زیربالینی تیروئید دو برابر جمعیت طبیعی گزارش شده است.[۱۹] همچنین وجود گواتر به عنوان یک ویژگی که نیاز به درمان با لووتیروکسین دارد مطرح شده است، به طوری که کوپر پیشنهاد می‌کند در صورت وجود گواتر یک آزمون درمانی با هورمون‌های تیروئید انجام شود.[۲۰] در مطالعهٔ حاضر ۷۴٪ افراد دارای گواتر بودند که بیشتر آنها گواتر درجهٔ یک داشتند. در جریان پیگیری این افراد در ۳ نفر از بیماران در گروه دارونما افزایش اندازهٔ غده تیروئید ایجاد شد. در گروه درمان با لووتیروکسین در پایان مطالعه اندازهٔ غدهٔ تیروئید در ۴ بیمار کاهش یافت. لازم است ذکر شود میزان لووتیروکسین تجویز شده در حدی نبود که موجب سرکوب TSH شود.

در مطالعات دیگران به دنبال درمان با لووتیروکسین در مبتلایان به کم‌کاری زیربالینی تیروئید، کاهش TSH و افزایش T_4 دیده شده است. در حالی که T_3 معمولاً بدون تغییر بوده، یا کاهش غیرمعنی‌داری داشته است،[۵۲،۲۹،۲۰] در مطالعهٔ حاضر نیز نتایج به همین ترتیب بود.

در مطالعهٔ ویکهام در زنانی که در شروع بررسی افزایش TSH داشتند و آنتی‌بادی آنها مثبت بود، کم‌کاری آشکار تیروئید ۴/۳٪ در سال یا ۳۸ برابر زنانی بود که TSH طبیعی داشتند و آنتی‌بادی منفی بودند. در همین مطالعه خطر بروز کم‌کاری بالینی تیروئید در افراد آنتی‌بادی مثبت که TSH حدود ۶mU/L داشتند، ۲/۸٪ در سال بود و در مواردی که افزایش خفیف TSH وجود داشت، خطر پیشرفت بیماری طی ۵ سال با افراد طبیعی تفاوتی نداشت.[۲۷] در مطالعهٔ دیگری در افراد بالای ۶۰ سال میزان بروز کم‌کاری آشکار تیروئید ۸٪ در سال بود.[۵] در مطالعهٔ حاضر افزایش قابل توجه TSH در ۴ بیمار وجود داشت که ۳ نفر از این بیماران در شروع مطالعه TSH بیشتر از ۱۰ و یک نفر TSH بیشتر از ۱۵ داشت و این نشان می‌دهد که خطر ایجاد کم‌کاری آشکار تیروئید در بیماران مبتلا به کم‌کاری زیربالینی تیروئید شدید یا مرحلهٔ C کم‌کاری تیروئید (TSH بیشتر از ۱۰mU/L) بیشتر است. در این مطالعه گروه دارونما بیشترین همبستگی بین افزایش TSH با میزان اولیهٔ TSH بود. در حالی که این همبستگی بین افزایش TSH و سطح اولیهٔ آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید مشاهده نشد. شاید توجیه یافتهٔ فوق این باشد

جدول ۲- غلظت لیپیدها، آپولیپوپروتئین‌ها و پاراکسوناز قبل و بعد از درمان با لووتیروکسین و دارونما

	قبل از درمان	بعد از درمان
گروه درمان با لووتیروکسین (۱۰ نفر)		
کلسترول تام (mg/dL)	۲۰۰ (۵۲)	۲۱۳ (۵۷)
LDL-C (mg/dL)	۱۱۲ (۵۴)	۱۲۴ (۵۰)
HDL-C (mg/dL)	۵۴ (۱۳)	۶۰ (۱۱)
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۷۰ (۷۴)	۱۶۰ (۹۰)
APOA1 (mg/dL)	۱۷۰ (۴۹)	۱۸۰ (۲۵)
APOB (mg/dL)	۱۰۶ (۴۱)	۹۴ (۳۲)
LP(a) (mg/dL)	۳۹ (۲۹)	۴۳ (۱۷)
Paraoxonase (IU/ml)	۸۳ (۵۵)	۱۱۷ (۷۴)*
گروه دارونما (۱۳ نفر)		
کلسترول تام (mg/dL)	۱۹۰ (۲۸)	۲۲۴ (۲۸)†
LDL-C (mg/dL)	۱۰۴ (۲۳)	۱۴۵ (۳۰)†
HDL-C (mg/dL)	۴۷ (۱۳)	۵۳ (۱۲)†
تری‌گلیسرید (mg/dL)	۱۸۷ (۶۴)	۱۷۸ (۶۸)
APOA1 (mg/dL)	۱۶۹ (۲۵)	۱۷۲ (۲۳)
APOB (mg/dL)	۹۸ (۲۳)	۱۰۱ (۲۶)
LP(a) (mg/dL)	۳۲ (۲۹)	۴۵ (۲۴)*
Paraxonase (IU/mL)	۵۹ (۳۷)	۹۲ (۵۱)*

اعداد به صورت میانگین (خطای معیار) هستند.

* $p<۰/۰۵$ در مقایسه با قبل از درمان؛ † $p<۰/۰۱$ در مقایسه با قبل از درمان

که تمام بیماران در شروع مطالعه تیتر مثبت آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیروئید داشتند. در صورت عدم درمان در ۵٪ بیماران طی یک سال TSH طبیعی می‌شود.[۶] در این مطالعه نیز در جریان پیگیری در ۲ بیمار از گروه دارونما TSH به حد طبیعی رسید که هر دو مورد فوق مبتلا به نوع خفیف یا مرحلهٔ b کم‌کاری زیربالینی تیروئید بودند (TSH کمتر از ۱۰mU/L).

در مورد اثرات درمان با لووتیروکسین بر میزان آنتی‌بادی ضدتیروگلبولین یافته‌های متفاوتی وجود دارد که ممکن است به علت تفاوت روش اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌ها باشد.[۵۸-۶۱] اثر لووتیروکسین در کاهش آنتی‌بادی‌ها با چند مکانیسم می‌تواند باشد. طبیعی شدن سطح هورمون‌های تیروئید که موجب کاهش TSH و در نتیجه کاهش میزان آنتی‌ژن‌های تیروئید می‌شود به عنوان یک علت مطرح شده است.[۶۰-۶۲] هر دو TSH و T_4 ممکن است قسمتی از محور ایمنی عصبی و درون‌ریز باشند که به طور مستقیم موجب تحریک لنفوسیت‌ها و تولید آنتی‌بادی ضدتیروئید می‌شوند و بنابراین کار تیروئید می‌تواند در ایجاد خودایمنی علیه تیروئید نقش داشته باشد.[۶۳] در یک مطالعه که در ده بیمار مبتلا به کم‌کاری بالینی تیروئید در مقایسه با سیزده فرد مبتلا به کم‌کاری زیربالینی تیروئید انجام شد، درمان با لووتیروکسین موجب کاهش قابل توجه سطح آنتی‌بادی ضد تیروگلبولین در گروه کم‌کاری بالینی شد اما در گروه کم‌کاری زیربالینی این تغییر دیده نشد.[۶۳] در مطالعهٔ حاضر، به دنبال درمان با لووتیروکسین، کاهش معنی‌دار در میزان آنتی‌بادی ضد تیروگلبولین مشاهده شد.

در مورد اختلال غلظت لیپیدها و کاهش سطح آن با درمان جایگزینی هورمون‌های تیروئید هنوز هم نتایج متفاوت است. در مطالعهٔ مایر بهبود قابل توجه سطح کلسترول تام و LDL به دنبال درمان با لووتیروکسین در مقایسه با گروه دارونما مشاهده شد.[۴۹] در مطالعه‌های دیگر نیز زمانی که میزان TSH اولیه کمتر از ۱۰ و کم‌کاری زیر بالینی تیروئید از نوع خفیف بود، عدم افزایش لیپیدها و نیز عدم کاهش سطح آن به دنبال درمان با لووتیروکسین

مشاهده شده است. در این پژوهش، اگرچه کاهش قابل توجه سطح لیپیدها در گروه درمان فعال دیده نشد، افزایش معنی‌داری در غلظت لیپیدهای سرم (کلسترول تام، LDL کلسترول) در گروه دارونما وجود داشت. در گروه دارونما افزایش بعدی غلظت لیپیدها با افزایش قابل توجه TSH همراه بود. شاید یک توجیه برای عدم کاهش غلظت لیپیدها در پی درمان با لووتیروکسین در گروه درمان فعال، عدم افزایش اولیهٔ سطح لیپیدها باشد. علاوه بر این میانگین TSH بیماران این مطالعه در گروه درمان فعال در شروع مطالعه کمتر از ۹/۱ بود که در مطالعه‌های دیگران نیز این گروه پاسخ کمتری به درمان جایگزینی هورمونی داشتند.[۵۶،۴۸]

غلظت LP(a) در کم‌کاری زیربالینی تیروئید در بررسی‌های دیگر تفاوت قابل توجه با گروه شاهد نداشت و به دنبال درمان نیز کاهش آن قابل توجه نبود، اگر چه در کم‌کاری آشکار تیروئید به دنبال درمان با لووتیروکسین غلظت LP(a) کاهش معنی‌دار پیدا کرد.[۳۹] در بررسی حاضر میزان LP(a) به دنبال درمان با لووتیروکسین کاهش معنی‌داری نداشت. اما در گروه دارونما با افزایش سطح TSH (نوع شدید کم‌کاری زیربالینی تیروئید) افزایش معنی‌داری در میزان LP(a) ایجاد شد. ارتباط بین غلظت کلسترول تام، LDL و LP(a) با میزان TSH یک ارتباط مثبت است که در مطالعات دیگران نیز دیده شده است. عدم کاهش HDL در هر دو گروه مورد مطالعهٔ حاضر وجود داشت که منطبق با یافته‌های دیگران است.[۵۶،۳۸،۱۵] تری‌گلیسرید نیز تفاوت قابل توجهی در پایان مطالعه در هیچ یک از دو گروه درمان فعال و دارونما نداشت که مطابق با مطالعات دیگران است.[۴۸،۴۶،۴۵] تغییرات سطح آپولیپوپروتئین‌ها به دنبال درمان در کم‌کاری زیربالینی تیروئید در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی داشت و در مطالعه‌ای در ۱۳ بیمار مبتلا به کم‌کاری زیربالینی تیروئید به دنبال درمان با لووتیروکسین کاهش معنی‌دار آپولیپوپروتئین B مشاهده شد در حالی که آپولیپوپروتئین A_1 به دنبال درمان تغییر نکرد.[۴۶] در یک مطالعهٔ دیگر نیز کاهش معنی‌دار آپولیپوپروتئین B بدون تغییر در نوع A_1 به دنبال جایگزینی لووتیروکسین گزارش شد.[۴۳] در مطالعهٔ دیگری سطح آپولیپوپروتئین B و A_1 با درمان لووتیروکسین تغییر نکرد.[۴۵،۴۴] در مطالعهٔ مایر آپولیپوپروتئین B کاهش معنی‌دار داشت ولی سطح آپولیپوپروتئین A_1 بدون تغییر بود.[۴۸] در بررسی حاضر تفاوت معنی‌داری در میزان آپولیپوپروتئین‌های A_1 و B به دنبال درمان با لووتیروکسین مشاهده نشد. در مورد تغییرات سطح پاراکسوناز به دنبال درمان با لووتیروکسین در کم‌کاری زیربالینی تیروئید مطالعه‌ای انجام نشده است. در این بررسی پاراکسوناز در هر دو گروه درمانی در پایان مطالعه افزایش معنی‌دار داشت.

کاهش غلظت کلسیم سرم همزمان با افزایش سطح TSH گزارش شده است، اگرچه هیپوتیروئیدی معمولاً همراه با میزان کلسیم طبیعی است، اما میزان PTH افزایش و حساسیت کلسیم و استخوان به اثرات PTH کاهش یافته است.[۴۴] در مطالعهٔ حاضر تغییرات کلسیم به دنبال درمان در هیچ یک از دو گروه درمانی و نیز بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. میزان فسفر کاهش معنی‌داری پیدا کرد که با توجه به عدم تغییر قابل توجه آلکالن فسفاتاز و نبودن علایم بالینی به نظر می‌رسد صرفاً یک یافتهٔ آماری باشد. در این باره بررسی بیشتر در مطالعه‌ای با نمونهٔ بیشتر لازم به نظر می‌رسد.

هیپوناترمی در کم‌کاری بالینی تیروئید دیده می‌شود.[۶۳] غلظت هورمون ناتریورتیک در بیماران هیپوتیروئید، طبیعی یا پایین است و ممکن است میزان هورمون وازوپرسین افزایش یابد. در بررسی کوپر در مبتلایان به کم‌کاری زیربالینی تیروئید درصد دفع آب خالص در ۵ ساعت به دنبال درمان با لووتیروکسین تغییری نداشت.[۲۰] در مطالعهٔ حاضر به دنبال درمان در گروه دارونما سدیم کاهش معنی‌دار داشت.

سطح SHBG در پرکاری تیروئید افزایش می‌یابد، اگرچه کم‌کاری تیروئید اثر کمی بر آن دارد.[۶۴] در مطالعهٔ نیستروم در پی درمان با لووتیروکسین SHBG تغییری نداشت.[۳۰] در این بررسی در پایان مطالعه میزان SHBG در گروه دارونما افزایش معنی‌دار داشت.

در مجموع، مطالعهٔ حاضر نشان داد که در آن دسته از بیماران مبتلا به کم‌کاری زیربالینی تیروئید که در هنگام تشخیص مبتلا به نوع شدید بیماری (TSH بیشتر از mU/L ۱۰) می‌باشند، ممکن است پیشرفت بیماری در مدت زمانی کوتاه‌تر از زمان مورد انتظار رخ دهد. بنابراین لازم است جهت تشخیص کم‌کاری بالینی تیروئید در صورتی که در این بیماران درمان جایگزینی با هورمون‌های تیروئید انجام نمی‌شود، حداقل هر ۶ ماه یک‌بار آزمون‌های عملکرد تیروئید بررسی شود، در حالی که به نظر می‌رسد در موارد خفیف این اختلال، بررسی سالانهٔ بیماران کافی است. علاوه بر این

در مطالعهٔ حاضر افزایش قابل توجه سطح لیپیدهای سرم همراه با پیشرفت اختلال عملکرد تیروئید مشاهده شد که ممکن است موجب افزایش خطر بروز بیماری‌های قلبی ـ عروقی در این بیماران شود. بنابراین اگر بخواهیم در مورد لزوم درمان جایگزینی هورمونی در این اختلال به طور قطع اظهار نظر کنیم، لازم است با مطالعهٔ بزرگتر و طولانی‌مدت، پیامدهای نهایی افزایش TSH و دیس‌لیپیدمی مانند بیماری‌های قلبی ـ عروقی و اختلالات روان سرشتی را در این افراد بررسی نماییم.

References

۱۵. حیدریان پیمانه، عزیزی فریدون. اختلالات عملکرد تیروئید و آنتی‌بادی‌های تیروئید یک دهه پس از شروع جایگزینی با نمک یددار: مطالعهٔ تیروئید تهران. مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، سال ۱۳۸۱؛ سال چهارم، شمارهٔ ۴، صفحات: ۲۲۹ تا ۲۴۱.

1. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. JAMA 1979;242:247-50.
2. 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;7:481-93.
3. Bemben DA, Winn P, Hamm RM, Morgan L, Davis A, Barton E. Thyroid disease in the elderly. Part 1. Prevalence of undiagnosed hypothyroidism. J Fam Pract 1994;38:577-82.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160:526-34.
5. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. Arch Intern Med 1985;145:1386-8.
6. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. Arch Intern Med 1990;150:785-7.
7. Falkenberg M, Kagedal B, Norr A. Screening of an elderly female population for hypo- and hyperthyroidism by use of a thyroid hormone panel. Acta Med Scand 1983;214:361-5.
8. Brochmann H, Bjoro T, Gaarder PI, Hanson F, Frey HM. Prevalence of thyroid dysfunction in elderly subjects. A randomized study in a Norwegian rural community (Naeroy). Acta Endocrinol (Copenh) 1988;117:7-12.
9. Ladenson PW, Wilson MC, Gardin J, Kronmal R, Kuller L, Tracy R, et al. Relationship of subclinical hypothyroidism to cardiovascular risk factors and disease in an elderly population. American thyroid association. Abstract 1994;202: 5-18.
10. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P, Fagnoni F, et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:1130-4.
11. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. JAMA 1987;258:209-13.
12. Cushing GW. Subclinical hypothyroidism. Understanding is the key to decision making. Postgrad Med 1993;94:95-7, 100-2, 106-7.
13. Surk MI,Ocamp E. Subclinical thyroid disease. Am J Med 1996; 100:217-23.
14. Ross DS. Subclinical hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RU, editors. Werner and Ingbar's The Thyroid: A fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000. p. 1001-6.
16. Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:399-415.
17. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4591-9.
18. Zulewski H, Muller B, Exerp P, Miserez AR, Staub JJ. 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.
19. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4585-90.
20. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1984;101:18-24.
21. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1110-5.
22. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2064-7.
23. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-De Leche A, Oberhansli A, Stahelin HB. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. Clin Endocrinol (Oxf)1988 ;28:157-63.
24. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. Am J Med 1992; 92:631-42.
25. Forfar JC, Wathen CG, Todd WT, Bell GM, Hannan WJ, Muir AL, Toft AD. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. Q J Med 1985;57:857-65.
26. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000;132:270-8.

27. Haggerty JJ Jr, Garbutt JC, Evans DL, Golden RN, Pedersen C, Simon JS, Nemeroff CB. Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects. Int J Psychiatry Med 1990;20:193-208.
28. 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;43:55-68.
29. Bell GM, Todd WT, Forfar JC, Martyn C, Wathen CG, Gow S, et al. End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 1985;22:83-9.
30. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 1988;29:63-75.
31. Foldes J, Istvanfy M, Halmagyi M, Varadi A, Gara A, Partos O. Hypothyroidism and the heart. Examination of left ventricular function in subclinical hypothyroidism. Acta Med Hung 1987;44:337-47.
32. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. Thyroid 2000;10:665-79.
33. Arem R, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA, Rodriguez A. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. Thyroid 1996;6:397-402.
34. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3315-8.
35. Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, van Son MJ, Knottnerus AA, Ward AM, et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3194-7.
36. Weetman AP. Hypothyroidism: screening and subclinical disease. BMJ 1997;314:1175-8.
37. Lindsay RS, Toft AD. Hypothyroidism. Lancet 1997;349:413-7.
38. Haggerty JJ Jr, Evans DL, Prange AJ Jr. Organic brain syndrome associated with marginal hypothyroidism. Am J Psychiatry 1986;143:785-6.
39. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvitis A, Bairaktari ET, Elisaf MS, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? Eur J Endocrinol 2001;145:705-10.
40. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. Thyroid 2000;10:803-8.
41. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl A. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. Thyroid 2000;10:981-4.
42. Franklyn JA, Daykin J, Betteridge J, Hughes EA, Holder R, Jones SR, et al. Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. Clin Endocrinol (Oxf) 1993;38:453-9.
43. Miura S, Iitaka M, Yoshimura H, Kitahama S, Fukasawa N, Kawakami Y, et al. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. Intern Med 1994;33:413-7.
44. Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, Kilinc C, Gundogan MA, Kutluay T. Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. Endocr J 1996;43:731-6.
45. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiadus G, Liberopoulos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. Thyroid 1999;9:365-8.
46. Michalopoulou G, Alevizaki M, Piperingos G, Mitsibounas D, Mantzos E,Adamopoulos P, 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.
47. Arem R, Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine therapy. Arch Intern Med 1990;150:2097-100.
48. Caron P, Calazel C, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy.Clin Endocrinol (Oxf) 1990;33:519-23.
49. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4860-6.
50. Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. N Engl J Med 1995;333:964-9.
51. Goulis DG, Tsimpiris N, Delaroudis S, Maltas B, Tzoiti M, Dagilas A, et al. Stapedial reflex: a biological index found to be abnormal in clinical and subclinical hypothyroidism. Thyroid 1998;8:583-7.
52. Centanni M, Cesareo R, Verallo O, Brinelli M, Canettieri G, Viceconti N, et al. Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients. Eur J Endocrinol 1997;136:595-8.
53. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? J Gen Intern Med 1996;11:744-9.
54. Crooks J, Murray IP, Wayne EJ. Statistical methods applied to the clinical diagnosis of thyrotoxicosis. Q J Med 1959;28:211-34.
55. Delange F, Bastani S, Benmiloud M, DeMaeyer E, Isayama MG, Koutras D, et al. Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemias, and survey techniques. In: Dunn J T, Pretell EA, Daza CH, Viteri FE, editors. Towards the eradication of endemic goiter, cretinism, and iodine deficiency. Washington, DC: Pan American Health Organization; 1986. p. 373-6.
56. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18:499-502.
57. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. Am J Med 2002; 112 : 348-54 .
58. Hegedus L, Hansen JM, Feldt-Rasmussen U, Hansen BM, Hoier-Madsen M. Influence of thyroxine treatment on thyroid size and anti-thyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. Clin Endocrinol (Oxf) 1991;35:235-8.
59. Rieu M, Richard A, Rosilio M, Laplanche S, Ropion V, Fombeur JP, et al. Effects of thyroid status on thyroid

autoimmunity expression in euthyroid and hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. Clin Endocrinol (Oxf) 1994;40:529-35.
60. Jansson R, Karlsson A, Dahlberg PA. Thyroxine, methimazole, and thyroid microsomal autoantibody titres in hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;290:11-2.
61. Romaldini JH, Werner MC, Rodrigues HF, Teixeira VL, Werner RS, Farah CS, et al. Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: effects of high doses of antithyroid drugs on thyroid autoantibody levels. J Endocrinol Invest 1986;9:233-8.
62. Werner RS, Romaldini JH, Farah CS, Werner MC, Bromberg N. Serum thyroid-stimulating antibody, thyroglobulin levels, and thyroid suppressibility measurement as predictors of the outcome of combined methimazole and triiodothyronine therapy in Graves' disease. Thyroid 1991;1:293-9.
63. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. Ann Intern Med 1998;129:144-58. Erratum in: Ann Intern Med 1999;130:246.
64. Baran DT.The skeletal system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors, Werner and Ingbar's The Thyroid: A fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins: 2000. p. 828-32.