

Subklinik Hipotiroidi Meselesi: Tedavi Edilmeli mi Edilmemeli mi?

The Issue of Subclinical Hypothyroidism: Should it be Treated or Not?

Banu ŞARER YÜREKLİ,^a
Taylan KABALAK,^a
Sinan ALTINER^a

^aEndokrinoloji ve Metabolizma BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 17.05.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 22.05.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Taylan KABALAK
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
tkabalak@hotmail.com

ÖZET “Subklinik hipotiroidi meselesi”, subklinik hipotiroidide tedavi karşıtı ve gerekliliği yönünde görüşlerin olmasından kaynaklanmaktadır. “Tedavi edilmeli mi edilmemeli mi?” sorusuna yanıt aranan bir konu olması bu başlıkla sunumu gerekli kılmıştır. “Tedavi edilecekse hangi TSH (thyroid stimulating hormone-tiroid stimüle edici hormon) düzeyinde tedavi edilsin?” sorusu da bir diğer yanıt bulması gereken noktadır. Bu konu, yıllardır tartışılmakla birlikte son noktaya hâlâ gelinmiş değildir. Tedaviyi gereksiz düşünen bir grup olmakla birlikte, tedavi edilmelidir diyenler de bulunmaktadır. Son yıllarda tedavi edelim diyenler çoğunluktadır. Ancak, bu konuda tartışmalar hâlen devam etmektedir. Önceden tedavi gereksizdir diyenler, giderek tedavi edelim tarafına doğru yaklaşmaktadırlar; ancak tedaviye başlamak için TSH düzeyini 7-10 µU/mL üstü şeklinde seçerek sınırlamalar getirmektedirler. Tedavi etmeyelim diyenlerin, tedavi edelim diyenlere yaklaşmasının nedeni, TSH ölçümünün kullanıma girmesinden bu yana, tedavi edilmeyen subklinik hipotiroidilerde aterosjenik ağırlıklı komplikasyonların tedavi edilenlerden çok açık farkla fazla olmasının, geçen bu uzun zaman sürecinde net olarak ortaya çıkmış olmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Subklinik hipotiroidi; tiroid stimüle edici hormon; tedavi

ABSTRACT “The issue of subclinical hypothyroidism” comes out from the recommendations for and against the treatment of subclinical hypothyroidism. The question of “the treatment is necessary or not” is waiting for its answer so that this title is the most appropriate for this topic. Another point to be explained is that at which level of TSH (thyroid stimulating hormone) subclinical hypothyroidism should be treated. Although this issue is being discussed for long times the debate about the treatment has never come to end. Recently, the people who say that subclinical hypothyroidism should be treated predominates. However, they limit their treatment by setting up the TSH level higher than 7-10 µU/mL to start the replacement therapy. The people who think that the treatment is not necessary for the subclinical hypothyroidism have started to approach to the treatment side. The reason as an explanation to this trend comes from the observation that atherosgenic complications are seen at a higher rate in subclinical hypothyroidism without treatment.

Key Words: Subclinical hypothyroidism; thyroid stimulating hormone; treatment

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2016;11(2):55-64

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ NEDİR?

sT4 normal, buna karşın tiroid stimüle edici hormon [thyroid stimulating hormone (TSH)] yüksek ise, bu subklinik hipotiroidi (SH) olarak adlandırılmaktadır. TSH üst sınırı, ölçüm setlerinde farklı olarak verilebilmektedir (4,5 µU/mL-5, µU/mL-5,5 µU/mL). Amerikan Tiroid Birliği [American Thyroid Association (ATA)] 2012 kılavuzunda, TSH 4,2-10 µU/mL arası hafif SH; TSH>10 µU/mL ise orta ağırlıklı

doi: 10.5336/endocrin.2017-56583

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

TABLO 1: Amerikan Tiroid Birliği hipotiroidi klasifikasyonu.

	TSH (mIU/L)	sT4 (ng/dL)	
Subklinik hipotiroidi	Hafif	4,2-10	Normal
	Orta	>10	Normal
Klinik hipotiroidi		>4,2	Düşük

TSH: Tiroid stimüle edici hormon.

TABLO 2: Avrupa Tiroid Birliği hipotiroidi klasifikasyonu.

	TSH mU/L	sT4 ng/dL	sT3 pg/mL
Grade IA	4-10	Normal	Normal
Grade IB	>10	Normal	Normal
Grade II	> Üst normal sınır	Düşük	Normal
Grade III	> Üst normal sınır	Düşük	Düşük

TSH: Tiroid stimüle edici hormon.

olarak iki kategoriye ayrılmaktadır (Tablo 1).¹ Bu çalışmada da bu ayırım esas alınmıştır. Bununla beraber Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi "The National Academy Clinical Biochemistry", SH için TSH alt sınırının 2,5 µU/mL olarak kabul görmesinin daha uygun olabileceği görüşündedir.² Herhangi bir tiroid sorunu saptanmayan, tiroid antikorları negatif taranan bireylerin %95 ve üzerinde serum TSH düzeyleri 0,4-2,5 aralığında bulunmaktadır. Ancak, SH için bu değer genel kabul görmeyen bir yaklaşımdır. Bu nedenle, 2,5-4,5 µU/mL arasını sınır da değerler olarak yorumlamak daha uygun bir yaklaşım olmaktadır. Bu yaklaşımın anlamı, TSH 2,5-4,5 µU/mL arasında bulunmuş ise daha yakın izlem gerektirmektedir. Çünkü bunların büyük bölümünde zaman içinde TSH'nin 4,5 µU/mL üzerine çıkması büyük olasılık olarak görülmektedir. Literatüre göre, SH'si olan hastalarda aşikâr hipotiroidiye ilerleme oranı yılda %3-18 olarak belirtilmektedir.³ Yirmi yıllık izlemli Whickham kohortunda, artmış serum TSH düzeyi, aşikâr hipotiroidiye geçişi öngörmede bir etmen olarak değerlendirilmiştir. İleri yaş, kadın cinsiyet, antitiroid peroksidaz (antiTPO) antikor pozitifliği aşikâr hipotiroidiye geçişle ilişkili bulunmuştur. Artmış TSH ve antikor varlığında yıllık aşikâr hipotiroidiye geçiş hızı kadınlarda %4,3 iken, sadece TSH yüksekliğinde bu oran %3, sadece antikor pozitifliğinde %2 olarak saptanmıştır.⁴ Ayrıca, TSH bu sınır

değerde olanlarda; kilo alma, insülin duyarlılığında azalma ve dislipidemilerin orantısız olarak TSH <2,5 µU/L olanlara göre arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.¹ Avrupa Tiroid Birliği [European Thyroid Association (ETA)] ise tüm hipotiroidileri 4 kategoriye ayırmaktadır. Bunlar; Grade IA: TSH:4-10 µU/mL (sT4 ve sT3 normal); Grade IB TSH>10 µU/mL (sT4 ve sT3 normal); Grade II TSH yüksek ve sT4 düşük sT3 normal; Grade III TSH yüksek sT4 ve sT3 düşüktür (Tablo 2).⁵

SH tanısı konulur iken özel durumlar bağlamında dikkatli olunması gerekmektedir. Yaşlılık, yarıltıcı en sık durumlardan biridir. Bu nedenle de yaşlılarda TSH üst-normal sınırını daha yüksek veren laboratuvar ölçüm kitleri de bulunmaktadır. Yaşlılarda hipotalamus ve hipofizde dolaşımdaki tiroid hormon düzeyini algılayan sensörlerde kusurlar olabileceğinden tirotropin salgılatıcı hormon ve TSH yeterince baskılanamamakta, yalancı TSH yüksekliği olabilmektedir. Bu durum yaş aralığı 60-65 yıl ve üzerinde başlayabilmekte, özellikle 80 yıl ve üzerinde çok daha sık görülmektedir.⁶ Seksen yaş üzerinde, her hafif düzeydeki TSH yüksekliği SH olmayabilmekte; bu yaş üzerindeki SH tanısı konur iken daha dikkatli olunması gerekmektedir. Hipofizer hipotiroidide de TSH moleküler kusuru sebebiyle ılımlı düzeyde yalancı TSH yükseklikleri görülebilmektedir.

SH hastalarının klinik muayenesinde, hipotiroidi kliniği genel anlamda yoktur. Deri kuruluğu, saç dökülmesi, soğuk intoleransı, kolay kilo alma gibi bazı yakınmalar veya bulgular olabilmekte, ancak net olmamakla birlikte, hipotiroidi dedirtmemektedir. Bu bağlamda SH, temelde bir "biyokimyasal tanı"dır. Bildirilen insidans %4-20 olarak saptanmakta, yaşla artmaktadır. Hastaların %75'ten fazlasında TSH 4,2-10 µU/mL arasında saptanmaktadır; bunlar hafif SH olarak nitelendirilmektedir. Yüzde 25 veya daha azında ise TSH>10 µU/mL'dur; bunlar da orta SH olarak nitelendirilirler.⁷

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ SEBEPLERİ

1. Tiroiditler: De Quervain tiroiditi, sessiz tiroidit ve Hashimoto tiroiditi bu başlık altında söylenebilmektedir. Erişkin SH'de Hashimoto tiroiditi en sık sebep olup, yaş ilerledikçe Hashimoto'ya

bağlı SH sıklığı artmaktadır. SH tanısı konulduğunda mutlaka Hashimoto tiroiditi tanısının sorgulanması gerekmektedir. Sessiz tiroidit ve De Quervain tiroiditi de SH sebebidir. Bunlarda SH, geçici veya kalıcı olabilmektedir. De Quervain iyileştikten sonra %5-10 oranında SH kalıcı olabilmektedir.

2. Graves hastalığı: Tek başına Graves hastalığına bağlı SH'ye sık rastlanmamaktadır. Ancak Graves hastasında antitiroid tedaviye bağlı olarak SH veya klinik düzeyde hipotiroidi sıklıkla görülebilmektedir.

3. İyot eksikliği: Ülkemiz gibi iyot eksikliği olan yerlerde SH, iyot yeterli bölgelere oranla daha sık görülmektedir. İyot eksikliği günlük alınan iyot miktarına göre hafif, orta ve ağır düzeyde olabilmektedir. Orta ve ağır düzeyde iyot eksikliği bölgelerinde daha sık görülmektedir. Nitekim iyot eksikliği bölgelerinde toplumsal iyot kullanımını arttırıldığında (tuz ve benzeri yöntemlerle), SH insidansı da anlamlı derecede azalmaktadır.

4. Dishormogenetik guatr: İyot alımını olumsuz etkileyen sebepler, içme sularında monovalan anyon fazlalığı, tiyokarbamat, perklorat veya tiyosiyanat moleküllerinin çok fazla alınması dolaylı olarak hormon sentezini olumsuz etkileyerek SH sebebi olabilmektedirler. Doğuştan veya akkiz tiroid hormon sentezindeki enzim ve moleküllerin herhangi bir sebeple yetersizliği hafif ise SH, ağırsa klinik hipotiroidi sebebi olmaktadır.

5. Disgenetik guatr: Tiroid gelişimi yetersiz olanlar; hemiagenezi, sublingual tiroid gibi durumlarda da SH sıkça görülmektedir.

6. Tiroidektomi: Özellikle parsiyel tiroidektomi veya lobektomiler sonrası görülmektedir. Bunlar da izlemde aylar-yıllar boyu önce klinik hipotiroidi, daha sonra aylar-yıllar boyu SH ve belli bir kompanzatri hiperplazi (guatr) sonrası ötiroidi safhaları göstermektedirler.

7. Radyoiyot tedavisi.

8. Boyun bölgesine eksternal ışınlama sonrası.

9. Tiroid hormon reseptör yanıtızsızlıkları.

10. Bazı ilaçların etkisiyle geçici SH veya kullanıldığı sürece SH görülebilmektedir. Lityum, amiodoron veya yüksek doz iyot (örneğin; iyotlu

kontrast kullanımı) geçici veya kullanıldığı sürece SH sebebi olabilmektedir. Bu sebeple SH saptanmışsa, hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır.

11. Santral hipotiroidler (sekonder hipotiroidler).

12. Laboratuvar hataları: Beklenti dışında TSH yüksekliği saptandığında, bir başka laboratuvar da TSH ölçümü tekrarlanmalıdır.

Görüldüğü gibi SH sebepleri oldukça fazla bulunmaktadır. Anamnez ve değerlendirmenin dikkatli yapılması gerekmektedir. Diğer taraftan, SH saptanan ve tedavi düşünülen bazı hastalarda tedavinin yarardan çok zarar getirebileceği de bilinmektedir. Bu sebepten hastanın fizik muayenesi de tam olarak yapılmalı ve ilaç öyküsü detaylı alınmalıdır.

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİDE GENEL RİSK ARTIŞI VE MORTALİTEYE ETKİSİ

SH birçok olumsuzlukların sebebi olarak görülmektedir. TSH:3,1-6,0; 6,1-10,0; ve >10 µU/mL olarak üçe kategorize edilmiş bir araştırmada, kardiyovasküler olaylar, diabetes mellitus, hipertansiyon, lipit düşürücü kullanımı, 10 yıllık koroner kalp hastalığı, Yetişkin Tedavi Paneli [Adult Treatment Panel III (ATP III)] risk ve Framingham risk skorları bağlamında TSH kategorisiyle artan risk artışı saptanmıştır.⁸

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN YAŞAM SÜRESİNE ETKİSİ

SH'nin mortalite ve yaşam süresine etkisi oldukça tartışmalıdır. Yayınlar bakıldığında çelişkili sonuçlar görülmektedir. Her şeyden önce yaşlılarda TSH yüksekliğinin uzun ömür sağladığı, buna karşın normal sınırlarda fakat üst-normal sınıra yakın kan T4 yüksekliğinin yaşam süresini kısalttığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Ancak bu olumsuzluklar yaş kategorisi ile yakından ilgili olduğu saptanmıştır. Altmış-altmış beş yaş öncesi SH, tersine yaşam süresini kısaltıcı etki göstermektedir. Yaş aralığı 65-80 yıl olanlarda yaşam süresine etkisinin nötr olduğu belirtilmektedir. Seksen yaş üzerinde ise SH ömrü uzatıcı etki göstermektedir.^{9,10}

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN KAN LİPİT DÜZEYİNE VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

SH'de kolesterol ve trigliserid yüksekliği, aterogenez ve buna bağlı komplikasyonlar, çok sayıda gözlemsel çalışmada artmış olarak saptanmıştır.¹¹ SH'de total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)] kolesterol, Apo-B kan düzeyleri artmakta; yüksek yoğunluklu lipoprotein [high density lipoprotein (HDL)] düşmektedir. HDL düşüklüğü SH'de belirgin bulunmuş, buna karşın klinik düzeydeki hipotiroidide ise anlamlı bir düşüklük göstermemiştir. Yaş ilerledikçe bu olumsuzluklar daha da belirgin olmaktadır.^{12,13}

Trigliserid seviyesi de TSH ile pozitif anlamda korelasyon göstermektedir. Normal sınırlarda TSH düzeyindeki kişileri kapsayan bir çalışmada, TSH'si daha yüksek olan kişilerde trigliserid ortalaması, TSH değeri daha düşük olanlarınkinden yüksek bulunmuştur.¹⁴ Hipotiroidide, aterojenik dislipidemide, karaciğerde LDL degregasyonunda işlevsel olan LDL reseptörün azaldığı gösterilmiştir. Hipotiroidide dolaşımdan "remnant" klerensinde önemli olan reseptör ilişkili protein 1 [(LDL receptor related protein 1 (LRP1)]'in karaciğerde ekspresyonunun azaldığı saptanmış ve bunun sonucunda karaciğer tarafından dolaşımdaki şilomikron "remnant"ların çekilmesindeki azalmanın aterogenezde etken faktörlerden biri olduğu vurgulanmıştır.¹⁵ Ateroskleroz ve buna bağlı komorbid hastalıklar, SH'de aynı yaş kesitindeki ötiroidlere oranla daha sık görülmektedir.¹⁶⁻¹⁸ Her türlü kardiyovasküler risk ve buna bağlı mortalite SH'de artmaktadır. Bu artış hafif SH (TSH: 4,2-10 µU/mL)'lerde daha az belirgin, orta ağırlık SH (TSH >10 µU/mL)'lerde daha belirgin saptanmaktadır. Tiroid hormonu kardiyak kontraktile, miyokard oksijen kullanımı ve sistemik vasküler rezistansta önemli bir yer tutmaktadır. Hipotiroidide kardiyak kontraktile gücü, miyokard oksijen kullanımı azalmakta, sistemik vasküler rezistans ve önemli olarak okside-LDL artmaktadır. SH'de maksimal ve submaksimal egzersize kardiyopulmoner tolerans azalmıştır.¹⁹ Tiroid hormonu nongenomik etkiyle endotel ve nitrik oksit oluşumunda pozitif etki gös-

termektedir, SH'de nitrik oksit oluşumu olumsuz etkilenmiştir. Bu da doğal olarak fizyolojik vazodilatasyon bağlamında önemli bir olumsuzluk olarak görülmektedir.²⁰ SH'de ve klinik hipotiroidide hiperkoagülabilité söz konusudur. Doğal olarak hiperkoagülabilité kardiyovasküler olaylarda etken faktörlerden biridir. Bir çalışmada, SH'lerde TSH düzeyi ile ortalama platelet volümü korele bulunmuştur.²¹ Rotterdam çalışmasında, SH postmenopozal kadınlarda iskemik felç araştırılmış ve ötiroidlerle karşılaştırıldığında TSH:4,7-7 µU/mL olanlarda risk 1,07; TSH>7,0 µU/mL olanlarda ise 1,34 bulunmuştur.²²

Abreu ve ark.nın yaptığı meta-analizde, SH tedavisinin lipit profili üzerine etkisi araştırılmıştır.²³ Bu meta-analiz için sadece plasebo kontrollü çalışmalar alınmıştır. Levotiroksin ile tedavi edilen grupta, plasebo grubuna göre total kolesterol ve LDL kolesterolde anlamlı düşüş saptanmıştır. Diğer lipit parametrelerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir. Total kolesterolde %9, LDL kolesterolde %14'lük azalma belirlenmiştir. LDL kolesterol ateroskleroz riski ile yakından ilişkili olduğundan, az miktardaki düşüş bile klinik açıdan anlamlı olabilmektedir. Helsinki Kalp Çalışması'nda, erkeklerde LDL kolesteroldeki %7'lik bir azalma, koroner kalp hastalığında %15'lik bir azalma ile ilişkili bulunmuştur.²⁴ Bu bilgi doğrultusunda, SH tedavisi ile LDL kolesterolde %14'lük bir azalma kalp hastalığı riskinde önemli ölçüde azalma sağlayacaktır. Meta-analizler göstermektedir ki SH, %20 artmış koroner arter hastalık riski ile ilişkili bulunmaktadır.^{25,26}

Son dönem kanıtlar, 70 yaş altı populasyonda TSH 4,5-10 mIU/L arasında kardiyovasküler riskin arttığı yönündedir.²⁷⁻³⁰ Son dönem yapılmış prospektif data analizinde, levotiroksin replasman tedavisi genç populasyonda azalmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur. Ama aynı durum 75 yaş üstü populasyonda saptanmamıştır.³¹

Artmış kardiyovasküler risk SH'de farklı mekanizmalarla açıklanabilmektedir. Bunlar: Artmış total kolesterol, dislipidemi, yüksek kan basıncı, daha yüksek metabolik sendrom (MS) prevalansı, endotel disfonksiyonu, insülin direnci, artmış karotid intima mediya kalınlığı, hiperkoagülabilité ve oksidatif stres şeklindedir (Tablo 3).³²⁻³⁵

TABLO 3: SH'nin kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisi.

	Subklinik hipotiroidi
Lipitler	LDL reseptör ekspresyonu azalır Hepatik lipaz konsantrasyonu azalır CETP konsantrasyonu azalır HMG-CoA redüktaz azalır İntestinal kolesterol absorpsiyonu artar
Karotid İMK	Lipit metabolizmasında değişiklik C-reaktif protein konsantrasyonu artar Artmış kan basıncı
Arteriyel sertlik	Artmış kan basıncı Nitrik oksitte azalma
Homosistein	Azalmış renal metabolizma Azalmış üriner atılım

SH: Subklinik hipotiroidi, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, CETP: Kolesterol ester transfer protein, HMG-CoA: Hidroksimetilglutaril koenzim A redüktaz, İMK: İntima mediya kalınlığı.

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VE İNSÜLİN DİRENCİ, METABOLİK SENDROM

SH önemli bir MS sebebidir. SH hastalarda MS'nin insülin direnci, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, aterosklerozda hızlanma, inflamatuvar belirteçlerde yükselme benzeri bileşenlerinin çoğunu görmek mümkündür.^{36,37} Ortalama TSH düzeyi 5,5 µU/mL, sT4:1,18 ng/dL olan SH grubu; TSH: 1,9 µU/mL, sT4:1,25 ng/dL olan normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; açlık plazma glukozu 5,16 nmol/L (normal grupta 5,07 nmol/L); yüklemde glukoz alanı [area under the curve (AUC)] 90,43 nmol/L (normal grupta 86,07 nmol/L) bulunmuştur. Açlık insülin değeri 10,00 µU/mL (normal grupta 9,19 µU/mL) saptanmış; yüklem sonrası insülin alanı AUC 822,17 µU/mL (normal grupta 715,54 µU/mL) bulunmuştur. HOMA-IR 2,23 (normal grupta 2,03) olarak belirlenmiştir. Bulgular insülin direnci, hiperinsülinemi doğrultusundadır.¹³ Şişman, normal tiroid fonksiyonlu kişilerde, TSH ile insülin sensitivitesi arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. Yani TSH yüksek ise insülin duyarlılığı azalmaktadır. Fark, erkeklerde kadınlara oranla daha anlamlı bulunmuştur.³⁸ SH hastalarda viseral yağlanma, örneğin; nonalkolik karaciğer yağlanması insidansı yüksek saptanmıştır.³⁹ Poli-

kistik over sendrom (PKOS)'lu kadınlarda SH insidansının %14 ile yüksek olduğu görülmüştür (kontrol grubunda %1). Oran, kadınların şişman veya zayıf olmasıyla fark etmemiştir. TSH düzeyi ile estradiol (E2) ve seks hormon bağlayıcı globulin düzeyleri arasında da negatif korelasyon bulunmuştur.⁴⁰ SH'li kadınlarda PKOS oranı da yüksek olarak saptanmıştır. İlişkili olarak SH'de menstürasyon düzensizlikleri sık görülmekte ve fertilité indeksi düşmektedir.

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VE GEBELİK

Artan TSH ile birlikte gestasyonel diyabetin arttığı ileri sürülmektedir. Son dönemde yapılan bir meta-analizde, ötiroid grupla karşılaştırıldığında SH olan gebelerde gestasyonel diyabet riskinin %50 arttığı gösterilmiştir.⁴¹ Aynı zamanda SH'de preeklampsi riskinin de arttığı saptanmıştır.⁴² Son dönem kanıtlar az miktarda yükselmiş TSH değerlerinin bile düşük ve fetal ölüm ile ilişkili olduğu yönündedir.⁴³ TSH 2,5-5,0 mIU/L arasında olan grupta ilk trimesterde TSH 2,5 mIU/L altında olan gruba göre fetal kaybın arttığı gösterilmiştir.⁴⁴ TSH 2,5 mIU/L üzerinde olan erken gebelik döneminde, levotiroksin replasmanı verilen grupta anne ve fetüste daha az oranda advers olayla karşılaşmıştır.^{44,45} Son dönem kılavuzlarda, konsepsiyon öncesi ve gebelik döneminde TSH'yi trimester spesifik aralıkta tutmak için SH'nin tedavisi önerilmektedir.⁴³

SH'de, gebelik öncesi gebeliğe hazırlama bağlamında değerlendirme yapılmaz ve kadınlar gebelikte periyodik kontrollere alınmaz ise, gebe kaldıklarında büyük olasılıkla klinik düzey hipotiroidi gelişecektir. Buna bağlı olarak düşük, fetal gelişim sorunları gibi önemli olaylar olabilmektedir. Casey ve ark.nın çalışmasında, tedavi edilmiş SH'li gebelerin çocuklarında IQ 97 iken, plasebo grubunda 94 olarak bulunmuştur (p=0,71).⁴⁶

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN YAŞAM KALİTESİ VE KOGNİTİF FONKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ

Yaşlıların; fekal, üriner inkontinans, tuvalet kullanımındaki başarı, beslenme, transfer (tekerlekli sandalye gereksinimi vb.), yürüme, elbise giyme

fonksiyonu, merdiven çıkma, banyo benzeri günlük yaşamdaki işlevselliği belirleyen soru ve gözlemleri içeren fonksiyonel kapasite ile subklinik tiroid fonksiyonu ilişkisini araştıran bir çalışmada, günlük kapasite ile subklinik hipertiroidiye veya SH'ye ilişkin bir fark bulunmamıştır.⁴⁷ Parle ve ark., çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarında, levotiroksin replasmanının kognitif fonksiyonu üzerine etkisine bakmışlardır.⁴⁸ Altmış beş yaş üstü bireylerde yapılan çalışmada, replasmanın kognitif fonksiyon üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir.

SH'de semptomların varlığı ve bu semptomların tiroid hormon tedavisiyle düzeldiği tam olarak netlik kazanmamıştır.⁴⁹ Colorado çalışmasında; 17 tiroid semptomunu içeren anket, semptom tipi, semptom sayısı ve TSH arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur.⁵⁰ Ötiroid hastalar semptomların ortalama %12,1'ini, aşikâr hipotiroidisi olanlar semptomların ortalama %16,6 (ötiroid grup $p<0,005$)'sını, hafif derecede hipotiroidisi olanlar semptomların %13,8'ini belirtmişlerdir (ötiroid grupla karşılaştırma $p<0,05$).⁵⁰ Toplumsal bazlı bir çalışmada ise SH'nin yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkili olmadığı görülmüştür.⁵¹

Kognitif fonksiyon açısından bakıldığında New Mexico'da yapılan bir çalışmada, kognitif testler açısından normal TSH grubu ve TSH 4,7-10 mIU/L grubu arasında fark olmadığı görülür iken, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan bir çalışmada, çalışma hafızası SH'si olanlarda ötiroid gruba göre azalmış bulunmuştur.^{52,53}

DİĞER

SH'de nörolojik değerlendirmelere ilişkin çalışmalarda, vizüel evoked potansiyel (VEP) ve vizüel reaksiyon zamanının olumsuz etkilendiği gösterilmiştir. VEP etkilenişi SH'nin süresiyle de ilişkili bulunmuştur.

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VE LEVOTİROKSİN TEDAVİSİ

Levotiroksin tedavisi ile ötiroidi sağlananlarda SH'ye bağlı olumsuzluklar düzelmektedir. Serum TSH düzeyi 4,2-10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ arasında olan hafif SH grup, levotiroksinle tedaviye alınarak ortalama

TSH düzeyi 2,78 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 'ye çekildiğinde, 15 ay sonunda levotiroksin tedavisi verilmeyen gruba oranla total kolesterol ve LDL kolesterolde anlamlı bir düşme gösterilmiştir.⁷ Bu gibi kanıtlar SH'nin tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir. Diğer şartları inceleyecek olursak:

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ TEDAVİ EDİLMELİ MİDİR?

SH saptanan bir kişide, levotiroksin tedavi endikasyonu dikkatle verilmesi gereken bir karardır. Kişiyeye göre karar verilmelidir. Bunu belirleyen faktörler aşağıda görülmektedir.

1. Komorbid hastalıklar varlığı. Ağırlıklı koroner yetmezliği, kalp yetersizliği, önemli aritmilerin varlığı, ağırlıklı osteoporozu olanlar, kısa ömür beklentisi olan hastalar tedavinin endikasyonunu belirleyen önemli faktörlerdendir. Bu gibi hastalarda TSH 4,5-10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ ise esasen tedavi düşünülmemektedir. TSH>10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ olanlarda ise tedavi verilmez veya verilse bile hedef; normal TSH düzeyi değil, 4,5-10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ arasındır.

2. Yaş, endikasyonu belirleyen önemli bir faktördür. Burada yaş kademesi önemlidir. Yaş 65'ten küçük; 65-80 arası ve 80'den büyük üç kademe öngörüsü, araştırmalar doğrultusunda netleşmiştir.

Altmış beş yaş altında TSH yüksekliğinin atogenezi süratlendirdiği ve ilerleyen yıllarda buna bağlı komplikasyonların sağlığı olumsuz etkilediği belirtilmiştir. Bu sebeple 65 yaş altında SH olanlara madde 1'de değindiğimiz komorbid hastalıklar veya bunun dışında benzer önemli başka hastalıkların bulunmaması koşuluyla levotiroksin tedavisi verilmelidir. Levotiroksin tedavisi ile TSH hedefi ne olmalıdır sorusu akla gelecektir: TSH:0,4-2,5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ arası mı? TSH 2,5-4,5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ arası mı? Doğrusu bu bağlamda somut veriler yoktur. Yaş, burada yine belirleyici faktördür. Genç ve genç erişkinlerde TSH<2,5 $\mu\text{U}/\text{mL}$; yaş 65'e yaklaştıkça da 2,5-4,5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ arası tutmak akılcı bir yaklaşımdır. Çok doğal olarak tedavi verilen hastaların düzenli izlemleri; ilk yıl, 3 ay; sonraki yıllar duruma göre 6 ay veya yıllık aralıklarla izlemleri gerekmektedir.

65-80 yaş arası karar vermenin zor olduğu kesittir. Bu yaş kesitinde levotiroksin tedavisi bazı

hastalarda endikedir, bazılarında değildir. Klinisyenin kararını belirleyen birçok faktör söz konusudur.

■ Tiroid antikörlerinin (anti-TPO ve anti-Tg) pozitifliği tedavi endikasyonuna ağırlık getirecektir.

■ Bu yaş kesitinde hastanın takvim yaşından çok biyolojik yaşı da önemlidir. Takvim yaşına oranla biyolojik yaş daha genç ve dinç görünüyorsa tedaviye ağırlık getirecektir. Bunun tersi ise tedavi vermemeye ağırlık getirecektir.

■ Bu yaş kesitinde komorbid hastalıklar daha sık görülmektedir. Komorbid hastalık veya hastalıklarıyla, SH'nin ötiroid düzeye çekilmesinin yarar veya zararını klinisyen değerlendirmelidir. Örneğin; Alzheimer veya benzeri bir hastalık varlığı, tedavi vermemek için daha uygun olabilir gibi görülmektedir.

■ Tedavi verilen hastalarda TSH hedefi ne olmalıdır? <2,5 µU/mL hedefi bu yaş grubunda gözönüne getirilmeli, ancak daha az orandaki hastalarda düşünülmalıdır. Bu hastalar; 65-80 yaş aralığında, 65'e daha yakın olanlar ve biyolojik yaşı takvim yaşına oranla daha genç ve dinç olanlardır. Kardiyovasküler sorunu olmayan, kontrolsüz hipertansiyonu olmayan, kilo fazlası olanlarda TSH<2,5 sınırı öngörülebilmektedir. Kardiyovasküler, önemli sorunu olmayan kontrolsüz hipertansiyonu olmayan Tip 2 diyabetlilerde de bu TSH hedefi yararlı olabilmekte; SH'nin insülin duyarlılığını azaltabilmektedir.

Ancak genel yaklaşımda bu yaş grubunda TSH 2,5-4,5 µU/mL arası hedef daha akılcı görülmektedir. Hastaların büyük bölümünde bu sınır sorun yaratmayacaktır.

Seksen yaş üzeri SH hastalarda ise TSH normal üst sınırını 7 µU/mL'ye kadar veren ölçüm kitleri bulunmaktadır. Seksen yaş üzerinde, SH düzeyindeki TSH yüksekliğinin ömrü uzattığına dair ciddi çalışmalar bulunmaktadır. Uzun ömürlülerde yapılan bir çalışmada, TSH yüksekliği gösterilmiştir. Bu yaş grubunda TSH 2,5-10 arasında ise kılavuzlar levotiroksin tedavisi verilmemesini önermektedir.

■ TSH>10 µU/mL olanlarda ise belirgin dislipidemi veya nöropsikolojik sorunlar varsa levotiroksin tedavisi öngörülebilmektedir. Ancak hedef TSH 2,5-10 µU/mL arası olarak düşünülmektedir.

Çok doğal olarak levotiroksin tedavisi verilen veya verilmeyen tüm hastaların düzenli olarak kontrol edilmesi gerekmektedir. Levotiroksin tedavisi verilen hastaların ilk yıl, her 3 ayda bir kontrolü daha uygun gibi görülmektedir. Bunun dışında periyodik kontrollerin sıklığı hastaya göre 6 ay ile 1 yıl gibi düşünülebilmektedir. Periyodik kontrollerin sebebi, tedavi verilmeyen hastalarda TSH düzeyinin sıklıkla değişebildiği, son noktanın tedaviyi gerektirebileceğidir. Diğer önemli bir neden de bu yaş grubunda hastanın herhangi bir nedenle aldığı ilaç sayısının fazla olmasıdır. Levotiroksin verilen hastalarda, hastaya başka nedenlerle verilen bazı ilaçların levotiroksin emilimini, kandaki serbest-proteine bağlanma oranlarını değiştirebileceği, bu sebeple de levotiroksin doz değişikliklerinin ve uygun kullanma önerilerinin söz konusu olabileceğidir. Levotiroksin, yemeklerden tercihen 1 saat veya en az yarım saat önce alınmalı veya son yemek veya son alınan herhangi ilaçtan 4 saat sonra alınmalıdır. Özellikle demirli preparatlar veya proton pompası inhibitörleri levotiroksin emilimini olumsuz etkilemektedir. Her türlü malabsorpsiyonun da levotiroksin emilimini olumsuz etkileyeceği akıldan uzak tutulmamalıdır.

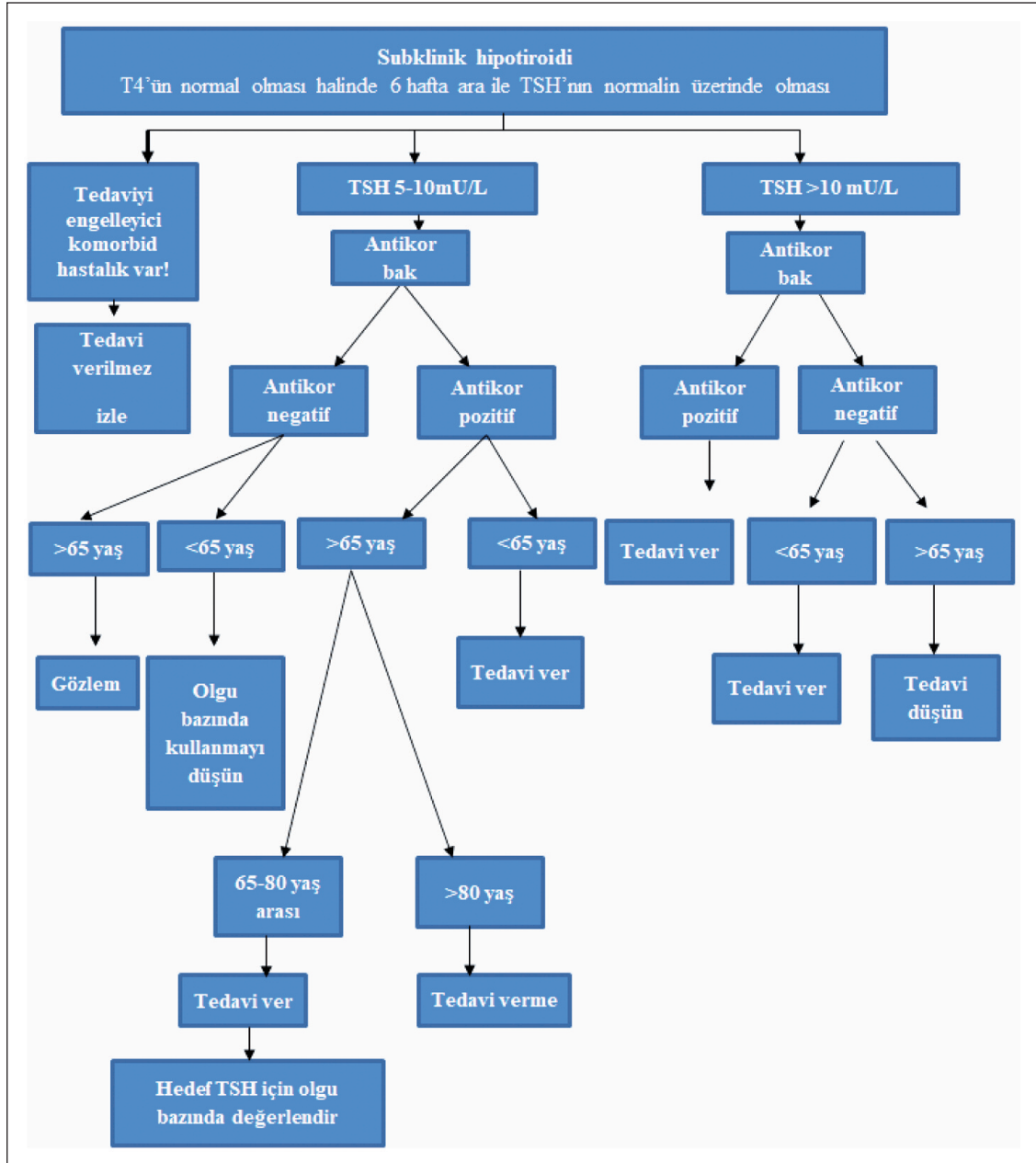
SH saptandığında, anti-TPO antikörlerle birlikte TSH'ye 8-12 hafta içinde tekrar bakılması gerekmektedir. Çünkü SH, %6-35 hastada geri dönebilmektedir.⁵⁴ Tedavi edilmeye karar verildiğinde seçilecek ajan oral levotiroksindir.⁵⁵ ETA kılavuzu kilo bazında tedavi önermektedir (1,5 µg/kg kadınlar için 75-100 µg, erkekler için 100-125 µg). Kardiyak hastalığı olanlar ve yaşlılar için 25-50 µg şeklinde önerilmektedir.⁵⁵

Gebe olup, trimester spesifik TSH değerinin üzerinde olan veya gebe kalmak isteyen ve TSH değeri >2,5 mIU/L olan kadınlar için tedavi önerilmektedir.³⁵ Tedavi seçeneği levotiroksin olup yeni başlananlar için 1,2 µg/kg/gün dozunda kullanılmalıdır. Hasta, konsepsiyon öncesi tanı almış, levotiroksin kullanmakta ise dozun %25-50 oranında artırılması önerilmektedir.⁴³ ATA kılavuzu önerisi,

“TSH ilk trimesterde her 4-6 haftada bir kontrol edilmeli; doz değişikliği durumuna göre diğer trimesterlerde en az bir kere görülmelidir.” diyorsa da gebelik boyunca her 4 haftada bir TSH ve sT4 (veya TT4) ölçülmesi güvencedir. Amaç, TSH’yi trimester spesifik değerlerde tutmaktır.

SONUÇ

SH, levotiroksin ile tedavi edilmelidir.⁵⁶ Ancak, tedavi endikasyonu ve tedavi verilecekse ulaşılmaması hedeflenen TSH düzeyi, hastaya göre belirlenmelidir (Şekil 1).



ŞEKİL 1: Subklinik hipotiroidide tedavi algoritması.
TSH: Tiroid stimüle edici hormon.

KAYNAKLAR

- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22(12):1200-35.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13(1):3-126.
- McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4585-90.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(1):55-68.
- Wiersinga WM. Guidance in Subclinical Hypothyroidism and Subclinical Hypothyroidism: Are We Making Progress? *Eur Thyroid J* 2015;4(3):143-8.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24(12):1670-751.
- Zhao M, Liu L, Wang F, Yuan Z, Zhang X, Xu C, et al. A Worthy Finding: Decrease in Total Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Treated Mild Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 2016;26(8):1019-29.
- McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid* 2011;21(8):837-43.
- Gesing A, Lewiński A, Karbownik-Lewińska M. The thyroid gland and the process of aging; what is new? *Thyroid Res* 2012;5(1):16.
- Jansen SW, Akintola AA, Roelfsema F, van der Spoel E, Cobbaert CM, Ballieux BE, et al. Human longevity is characterised by high thyroid stimulating hormone secretion without altered energy metabolism. *Sci Rep* 2015;5:11525.
- Brenta G, Berg G, Miksztovcz V, Lopez G, Lucero D, Faingold C, et al. Atherogenic Lipoproteins in Subclinical Hypothyroidism and Their Relationship with Hepatic Lipase Activity: Response to Replacement Treatment with Levothyroxine. *Thyroid* 2016;26(3):365-72.
- Zhao M, Yang T, Chen L, Tang X, Guan Q, Zhang B, et al. Subclinical hypothyroidism might worsen the effects of aging on serum lipid profiles: a population-based case-control study. *Thyroid* 2015;25(5):485-93.
- McGowan A, Widdowson WM, O'Regan A, Young IS, Boran G, McEneny J, et al. Postprandial Studies Uncover Differing Effects on HDL Particles of Overt and Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 2016;26(3):356-64.
- Meisinger C, Ittermann T, Tiller D, Agger C, Nauck M, Schipf S, et al. Sex-specific associations between thyrotropin and serum lipid profiles. *Thyroid* 2014;24(3):424-32.
- Moon JH, Kim HJ, Kim HM, Choi SH, Lim S, Park YJ, et al. Decreased expression of hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1 in hypothyroidism: a novel mechanism of atherogenic dyslipidemia in hypothyroidism. *Thyroid* 2013;23(9):1057-65.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304(12):1365-74.
- Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1734-40.
- Giri A, Edwards TL, LeGrys VA, Lorenz CE, Funk MJ, Schectman R, et al. Subclinical hypothyroidism and risk for incident ischemic stroke among postmenopausal women. *Thyroid* 2014;24(8):1210-7.
- Werneck FZ, Coelho EF, de Lima JR, Laterza MC, Barral MM, Teixeira Pde F, et al. Pulmonary oxygen uptake kinetics during exercise in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2014;24(6):931-8.
- Vicinanza R, Coppotelli G, Malacrino C, Nardo T, Buchetti B, Lenti L, et al. Oxidized low-density lipoproteins impair endothelial function by inhibiting non-genomic action of thyroid hormone-mediated nitric oxide production in human endothelial cells. *Thyroid* 2013;23(2):231-8.
- Kim JH, Park JH, Kim SY, Bae HY. The mean platelet volume is positively correlated with serum thyrotropin concentrations in a population of healthy subjects and subjects with unsuspected subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2013;23(1):31-7.
- 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(4):270-8.
- Abreu IM, Lau E, de Sousa Pinto B, Carvalho D. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is the question! A systematic review with meta-analysis on lipid profile. *Endocr Connect* 2017;6(3):188-99.
- Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988;260(5):641-51.
- Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, Dehghan A, Medici M, Visser WE, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014;29(11):791-800.
- Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008;125(1):41-8.
- Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(2):232-8.
- Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005;165(21):2467-72.
- Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):2998-3007.
- Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119(7):541-51.
- Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012;172(10):811-7.
- 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(3):1110-5.

33. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1715-23.
34. Liu D, Jiang F, Shan Z, Wang B, Wang J, Lai Y, et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J Hum Hypertens* 2010;24(2):134-8.
35. Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w14058.
36. Yang L, Lv X, Yue F, Wei D, Liu W, Zhang T. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *Endocr Res* 2016;41(2): 158-65.
37. Bonora BM, Fadini GP. Subclinical Hypothyroidism and Metabolic Syndrome: A Common Association by Chance or a Cardiovascular Risk Driver? *Metab Syndr Relat Disord* 2016;14(8):378-80.
38. Javed A, Balagopal PB, Vella A, Fischer PR, Piccinini F, Dalla Man C, et al. Association between thyrotropin levels and insulin sensitivity in euthyroid obese adolescents. *Thyroid* 2015;25(5):478-84.
39. Ludwig U, Holzner D, Denzer C, Greinert A, Haenle MM, Oeztuerk S, et al. Subclinical and clinical hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study of a random population sample aged 18 to 65 years. *BMC Endocr Disord* 2015;15:41.
40. Tagliaferri V, Romualdi D, Guido M, Mancini A, De Cicco S, Di Florio C, et al. The link between metabolic features and TSH levels in polycystic ovary syndrome is modulated by the body weight: an euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp study. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(5):433-41.
41. Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr Pract* 2014;20(7):703-14.
42. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17(5):605-19.
43. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3(2):76-94.
44. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):E44-8.
45. Lepoutre T, Debiève F, Gruson D, Daumerie C. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases. *Gynecol Obstet Invest* 2012;74(4):265-73.
46. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med* 2017; 376(9):815-25.
47. Virgini VS, Wijsman LW, Rodondi N, Bauer DC, Kearney PM, Gussekloo J, et al; PROSPER Study Group. Subclinical thyroid dysfunction and functional capacity among elderly. *Thyroid* 2014;24(2):208-14.
48. Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(8):3623-32.
49. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29(1):76-131.
50. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160(4):526-34.
51. Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, Topliss DJ, Donath S, Davis SR. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease - a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(4):548-56.
52. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(6):703-9.
53. Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP, et al. fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain* 2006;129(Pt 11):2923-30.
54. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(3):317-23.
55. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2(4):215-28.
56. Rosario PW, Calsolari MR. How selective are the new guidelines for treatment of subclinical hypothyroidism for patients with thyrotropin levels at or below 10 mIU/L? *Thyroid* 2013;23(5):562-5.