

micșorării tiroidei sau creșterea gușii pe parcursul administrării tratamentului conservativ presupune riscul recidivării bolii întâlnită și în alte studii [3, 14].

Concluzii

1. Remisia gușii difuze toxice și a gușii nodulare s-a obținut după administrarea tratamentului conservativ la respectiv 49% și 28% dintre pacienții aflați sub observație.
2. Factorii de risc ai recidivării gușilor toxice sânt vârsta relativ tânără a pacienților (sub 35 ani), dimensiunile mari ale gușii (peste 30 ml), lipsa diminuării gușii sau greșterea volumului tiroidian pe fondalul administrării tratamentului conservativ.
3. Recidivarea gușii toxice mai des are loc pe parcursul primului an de la administrarea tratamentului tireostatic - în 50% dintre pacienții cu GDT și GNT.

Bibliografie

1. Allahabadia A., Daykin J., Holder R. Et al. // J. Glin. Endocrinol. Metabol. – 2000. – Vol. 85. – P. 1038 – 1042.
2. Barakate M. S., Agarwal G., Reeve T: et al. // Aust. N. Z. J. Surj. – 2002. – Vol. 72. – P. 321 – 324.
3. Baskin H J., Cobin R. H., Duick D. S. et. al. Endocrin. Practic., 2002, Vol. 8; 457 – 467.
4. Cooper D. S. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. – 1998. – Vol. 27. – P. 225 -227.
5. Diaconescu M. R. Hipertiroidismul. Editura Junimea, Iași, 2003; 58 – 63.
6. Franklin J. A., Sheppard M. C., Maisonred P. Thiroid function and mortality in patients treated for hipertiroidism, Jame, 2005. Vol, 294, 71 – 80.
7. Jeri R., Stephen F., Hypertiroidism: diagnosis and treatment., Jurnal of the American Academy of Family, 2005, 4, 29 – 34.
8. Hollowell J. C. Stachling N. W., Flanders D. Et al. Jurnal Clin. Endocrinol. Metabol., 2002, Vol. 87; 489 – 499.
9. Leclere L., Orgiazzi J., Rasset B. et al. La Thyroide. 2 – eme edition Elsevier, Paris, 2001; 132 – 13.
10. Orgiazzi J., Madec A. M. // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 849 – 853.
11. Weetman A. P. Graves disease. Thyroid international, 2003, 2; 34 – 39.
12. Vitti P., Rago T., Chiovato L., et al. // Thyroid. – 1997. – Vol. 7. – P. 369 – 375.
13. Volpe R. // Curric. Pharm. Design. – 2001. – Vol 7. – P. 451 – 460.
14. Wartofsky L. // Thyroid. – 1997. V. 7. – P 213 – 216.

SCREENING-UL DISFUNCTIILOR TIROIDIENE – UN SUBIECT CONTROVERSAT

Ana Vîrtosu, Zinaida Anestiadi, Dumitru Harea, Zinaida Alexa

Catedra Endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Screening for thyroid dysfunction - a controversy

High prevalence of thyroid diseases in the general population, including the Republic of Moldova, and the ability to treat them early in subclinical stages, preventing both progression to manifest forms, as well as systemic complications, indicates their need for screening. However, the recommendations of specialized organizations regarding thyroid disorders detection in asymptomatic stages remain controversial. Most authors support the population screening for thyroid disease risk factors.

Rezumat

Prevalența înaltă a bolilor tiroidiene în populația generală, inclusiv în Republica Moldova, și posibilitatea de a le trata încă din stadiile subclinice, cu prevenirea atît a progresării spre forme

manifeste, cât și a complicațiilor sistemice, indică necesitatea screening-ului acestora. Totuși recomandările organizațiilor de profil privind depistarea afecțiunilor tiroidiene din stadiile asimptomatice rămân controversate. Majoritatea autorilor susțin screening-ul populației cu factori de risc pentru boli tiroidiene.

Scopul lucrării constă în evaluarea importanței și necesității screening-ului afecțiunilor tiroidiene.

Actualitatea

Este oare necesar screening-ul disfuncțiilor tiroidiene? – reprezintă una din numeroasele întrebări relevante clinic legate de diagnosticul și managementul disfuncțiilor tiroidiene, în special a celor subclinice. Argumentul, care stă la baza realizării screening-ului populației, este prevalența înaltă a disfuncțiilor tiroidiene subclinice la populația adultă (4 – 10% în cazul hipotiroidiei subclinice și 0,7 – 12,4% în cazul hipertiroidiei subclinice) și pe potențialele beneficii prin depistarea precoce și tratamentul acestora [4].

Deoarece diagnosticul de disfuncție tiroidiană subclinică este tot mai frecvent stabilit la tineri, la persoanele de vârstă mijlocie, dar și la vârstnici, necesitatea screening-ului acestor afecțiuni devine o problemă de actualitate. În pofida prevalenței înalte a acestor disfuncții și a riscului de evoluție spre boală manifestă, din cauza insuficienței datelor privind riscul și beneficiul tratamentului disfuncțiilor subclinice, screening-ul populației și tratamentul acestor afecțiuni rămâne controversat. Sunt divergente opiniile referitor la efectele tisulare, manifestările clinice și riscul cardiovascular ale excesului sau scăderii ușoare de hormoni tiroidieni. Totuși, tot mai multe studii recente demonstrează riscul major cardiovascular al disfuncțiilor tiroidiene subclinice [4; 12; 23].

Recomandările clinice reflectate în literatura de specialitate privind screening-ul bolilor tiroidiene se bazează pe studii clinice care însă nu sunt definitive, fiind necesare studii pe trialuri mari pentru a elucida acest subiect discordant [26].

Există controverse privind necesitatea și beneficiul screening-ului disfuncțiilor tiroidiene la persoanele sănătoase din zonele cu aport suficient de iod [26].

Organizațiile medicale mondiale adoptă poziții și elaborează recomandări, care diferă, pentru a stabili dacă bolile tiroidiene subclinice sunt suficient de importante clinic pentru a realiza screening-ul și tratamentul lor.

Discuții

Noțiunea de disfuncție tiroidiană subclinică a apărut în ultimele decenii, odată cu implementarea în practica medicală a metodelor sensibile și specifice de determinare a celor mai precoce etape de afectare tiroidiană. Deși este recunoscut faptul că pacienții cu disfuncție tiroidiană subclinică pot avea simptome subtile, definiția acestora este pur biochimică. Disfuncțiile tiroidiene subclinice sunt definite ca valori „anormale” a hormonului tireotrop (TSH) (valoarea de referință: 0,45 – 4,5 mU/l) în prezența nivelului fracțiilor libere ale tiroxinei (fT4) și triiodtironinei (fT3) în limitele intervalelor de referință [28]. TSH seric este suprimat sau scăzut în hipertiroidia subclinică și crescut în hipotiroidia subclinică.

Tabelul 1. Clasificarea disfuncțiilor tiroidiene [10]

Tipul disfuncției	Criteriu biochimic	
	Nivelul TSH	Nivelul hormonilor tiroidieni
Hipertiroidie manifestă	Scăzut sau nedetectabil	fT4 sau fT3 majorat
Hipertiroidie subclinică	Scăzut sau nedetectabil	fT4 și fT3 normal
Hipotiroidie manifestă	> 5 mU/l	fT4 scăzut
Hipotiroidie subclinică	> 5 mU/l	fT4 normal

Disfuncțiile tiroidiene fac parte dintre afecțiunile cu o prevalență înaltă în populația generală. Tipul de disfuncție tiroidiană variază de la regiune la regiune și sunt determinate în special de concentrația iodului în alimentație. Studiile epidemiologice în domeniul patologiei tiroidiene sunt limitate de anumiți factori ca definirea noțiunilor de hipotiroidie manifestă și hipotiroidie subclinică, criteriile de selecție a eșantionului, influența vârstei, sexului, factorilor de mediu și genetici, diversele metode de dozare a hormonilor tiroidieni și de insuficiența datelor despre incidență [26].

Disfuncțiile tiroidiene secundare tiroiditei autoimune sunt printre cele mai răspândite afecțiuni, iar manifestările acestora sunt subtile și nespecifice și pot fi greșit atribuite unor alte boli, în special la vârstnici. Prevalența bolilor tiroidiene manifeste nediate diagnosticate este joasă, dar proporția persoanelor testate, la care se depistează disfuncție tiroidiană este substanțială, 10% fiind cu hipotiroidie subclinică și 1% cu hipertiroidie subclinică. După eliminarea cauzelor care influențează funcția tiroidiană, ca bolile extratiroidiene și consumul de medicamente, concentrația normală a TSH are o valoare predictivă înaltă pentru excluderea bolilor tiroidiene la persoanele sănătoase. Există studii care au demonstrat că dozarea TSH, la populația generală, are o sensibilitate de 89 – 95% și o specificitate de 90 – 96% pentru depistarea bolilor tiroidiene manifeste, comparativ cu cazurile confirmate prin anamneză, examen clinic și investigații suplimentare. TSH-ul poate fi normal în situații rare, la unii pacienți cu hipotiroidie cauzată de boli hipotalamo-hipofizare [26].

Determinarea nivelului TSH este considerată cea mai sensibilă metodă de apreciere a funcției tiroidiene, care alături de nivelul FT4 permite depistarea formelor latente de disfuncție tiroidiană. Astfel valoarea de referință a nivelului TSH este importantă pentru stabilirea diagnosticului și aprecierea prognosticului, în special în disfuncțiile subclinice tiroidiene. În plus, deoarece definiția disfuncțiilor tiroidiene subclinice se bazează pe nivelul „anormal” al TSH, este necesară stabilirea intervalului normal al TSH, ceea ce încă rămâne un subiect de discuție. Actualmente valoarea minimă de referință a TSH este considerată 0,3 – 0,4 mU/l, iar maximă 4 – 5 mU/l [6].

Hipotiroidia și hipertiroidia manifestă se asociază cu risc înalt de boli cardio-vasculare [13]. În pofida prevalenței înalte a disfuncțiilor tiroidiene subclinice și evoluției potențiale spre forme clinic manifeste, riscul de afectare cardio-vasculară prin aceste disfuncții este controversat [3]. Totuși reevaluarea studiului Whickham a demonstrat asocierea hipotiroidiei subclinice cu cardiopatia ischemică și mortalitate crescută prin boli cardiovasculare [19]. La pacienții cu hipertiroidie subclinică se constată creșterea frecvenței extrasistolelor atriale și ventriculare, creșterea masei ventriculului stâng [5; 22]. Mai multe studii identifică prezența unui risc sporit pentru fibrilația atrială la pacienții cu hipertiroidie subclinică [2; 4; 7; 21]. Referitor la mortalitatea cardio-vasculară în hipertiroidia subclinică, rezultatele studiilor epidemiologice sunt contradictorii [4]. Riscul cardio-vascular determinat de bolile tiroidiene subclinice este un factor important, ce influențează decizia aplicării screening-ului și tratamentului acestor pacienți [3].

Prin termenul de „screening” se subînțelege „aplicarea metodelor de diagnostic persoanelor asimptomatice în momentul examinării” și are drept scop diagnosticul formelor latente (subclinice) de boală [11]. Beneficiul unui program screening trebuie să prevaleze asupra prejudiciului fizic și psihic cauzat de procedurile de testare, diagnostic și tratament. Unul din criteriile de recomandare a unui test screening îl constituie faptul că screening-ul și tratamentul persoanelor asimptomatice ar trebui să conducă la rezultate pozitive măsurabile în comparație cu persoanele care nu au fost supuse screening-ului și care prezintă semne sau simptome ale bolii. O alternativă la screening-ul populației este depistarea „agresivă” a cazului, prin dozarea TSH la persoanele care se adresează la medic pentru alt motiv decât patologia tiroidiană, având drept scop determinarea probabilității de a avea o afecțiune subclinică.

Este dezirabilă identificarea unei boli în stadiu timpuriu, mai ales când persoana afectată poate beneficia de tratament și este posibilă anticiparea sau ameliorarea istoriei naturale a bolii. Posibilitatea programelor screening de a depista disfuncțiile tiroidiene încă din stadiile subclinice a fost demonstrată de numeroase studii. Cu toate acestea, nu există un consensus unic privind

depistarea patologiilor tiroidiene la persoane asimptomatice, majoritatea autorilor optînd pentru screening-ul persoanelor din grupele cu factori de risc [10].

Disfuncțiile tiroidiene sunt mai răspîndite la anumite grupe de populație, incluzînd femeile peste 60 ani, persoanele cu antecedente de radioterapie în regiunea tiroidei, cu antecedente de intervenții chirurgicale sau disfuncții tiroidiene, cu diabet zaharat tip 1, cu antecedente personale de boli autoimune, cu antecedente heredo-colaterale de boli tiroidiene, cu fibrilație atrială [25]. Majoritatea ghidurilor în domeniu recomandă depistarea „agresivă” a cazurilor anume în cadrul acestor grupe de risc înalt pentru afecțiuni tiroidiene [25]. De asemenea, se recomandă testarea funcției tiroidiene (determinarea TSH) la persoanele care solicită asistență medicală și care prezintă semne sau simptome sugestive de disfuncție tiroidiană sau celor care sunt evaluați pentru afecțiuni tiroidiene [14].

Tabelul 2. Recomandările organizațiilor medicale cu privire la screening-ul adulților asimptomatici pentru disfuncții tiroidiene

Organizația	Recomandări
American Thyroid Association [14]	La adulții peste 35 ani screening-ul se va realiza la fiecare 5 ani.
American Association of Clinical Endocrinologists [8]	Screening-ul se va realiza la vîrstnici, în special la femei.
College of American Pathologists [9]	Screening-ul se va realiza la femei ≥ 50 ani „dacă solicită asistență medicală”; la toți pacienții geriatrici la internare și ulterior la fiecare 5 ani.
American Academy of Family Physicians [15]	Screening-ul se va realiza la persoanele ≥ 60 ani.
American College of Obstetrics and Gynecology [16]	Screening-ul se va realiza la femeile din grupa de risc (cu boli autoimune sau cu antecedente heredo-colaterale de boli tiroidiene) începînd cu vîrsta de 19 ani.
American College of Physicians [1]	Screening-ul se va realiza la femeile cu vîrsta peste 50 ani, cu manifestări sugestive de boli tiroidiene simptomatice.
U.S. Preventive Services Task Force [17]	Nu există date suficiente pentru sau contra screening-ului bolilor tiroidiene la adulți.
Royal College of Physicians [27]	Screening-ul populației adulte sănătoase nu este justificat.

În 2002 și ulterior în 2008 consensusul grupului de experți recomandă screening-ul cînd sunt prezente semne și simptome nespecifice și la persoanele din grupul de risc pentru boli tiroidiene [23; 24].

Factorii de risc pentru boli tiroidiene [24]:

- antecedente personale de boli tiroidiene
- antecedente heredo-colaterale de boli tiroidiene
- boli autoimune în anamneză
- antecedente de iradiere în regiunea cervicală
- administrare de preparate medicamentoase ca litiu, amiodarona
- femei cu vîrsta peste 50 ani
- vîrstnici
- la femei în perioada post-partum (de la 6 săptămîni pînă la 6 luni)
- fibrilația atrială
- dislipidemia
- infertilitatea la femei
- sarcina

Impactul clinic al tireotxicozei subclinice [4]:

- efecte cardio-vasculare: creșterea frecvenței cardiace cu risc de tulburări de ritm, creșterea masei ventricolului stîng, scăderea toleranței la efort
- este posibilă afectarea funcției cognitive
- este posibilă scăderea densității minerale osoase; tireotxicoza exogenă poate accelera resorbția osoasă la femei în perioada de post-menopauză
- lipsesc studii randomizate prospective.

Impactul clinic al hipotiroidiei subclinice [4]:

- afectarea funcției diastolice a ventricolului stîng
- influența asupra funcției sistolice nu este complet elucidată
- alterările funcției cardiace menționate sunt reversibile cu tratament de substituție
- creșterea rezistenței vasculare periferice și rigidității peretelui vascular; disfuncție endotelială
- rezultate contradictorii privind modificările spectrului lipidic și factorii de risc cardio-vasculari
- afectarea metabolismului muscular și scăderea toleranței la efort.

Deși la unii subiecți hipotiroidia subclinică progresează către hipotiroidie manifestă, date recente demonstrează revenirea spontană, fără tratament, la valoarea normală, la un număr impunător de pacienți. Astfel, unii autori recomandă de „a aștepta și a vedea” („wait and see”), cu evitarea tratamentului inutil și a potențialelor prejudicii. Riscul cardio-vascular este semnificativ mai mare la adulții tineri cu hipotiroidie subclinică, de 1,5 versus 1,0 pentru populația mai tânără și vîrstnicii peste 65 ani [18]. Astfel este justificat tratamentul persoanelor cu vîrsta sub 65 ani și a celor peste 65 ani cu semne de insuficiență cardiacă [20]. Însă studiile existente privind terapia cu Levotiroxină a pacienților cu hipotiroidie subclinică nu sunt prospective, randomizate, controlate dublu-orb [26].

De asemeni, în prezent, nu există un consensus privind tratamentul hipertiroidiei subclinice; fiind necesară aprecierea raportului beneficiul tratamentului versus morbiditatea înaltă asociată tratamentului hipertiroidiei. Nu există o părere unanim acceptată cu privire la concentrația TSH-lui la care se va iniția tratamentul hipertiroidiei subclinice, cu excepția persoanelor vîrstnice cu TSH seric sub 0,1 mU/l [4].

În acest context mulți autori susțin necesitatea urgentă a unor studii pe termen lung a beneficiului identificării timpurii și a tratamentului hipotiroidiei și hipertiroidiei subclinice, pentru aprecierea avantajului și necesității screening-ului disfuncțiilor tiroidiene la adulți.

Observații proprii

Avînd drept scop aprecierea frecvenței disfuncției tiroidiene și tipul acesteia la persoanele fără patologie tiroidiană, s-a efectuat analiza retrospectivă a rezultatelor obținute prin dozarea TSH la pacienții internați în Clinica de Endocrinologie a IMSP Spitalul Clinic Republican în perioada 2008 - 2010. Persoanele studiate nu prezentau semne și simptome de patologie tiroidiană și nu aveau istoric personal sau factori de risc pentru patologie tiroidiană.

În total au fost supuse analizei 254 cazuri. Vîrsta medie a acestora a constituit $46,55 \pm 12,18$ ani (minim 21 și maxim 66 ani). S-a constatat: la 3 pacienți (1,2%) – hipotiroidie manifestă (cu TSH $41,4 \pm 8,3$ mU/l și AntiTPO pozitiv $2254 \pm 117,63$ mUI/l), la 33 (13%) – hipotiroidie subclinică (cu TSH $5,61 \pm 1,4$ mU/l), la 15 (6%) – hipertiroidie subclinică (cu TSH $0,24 \pm 0,02$ mU/l). De asemenea s-a remarcat numărul mare de pacienți (24 sau 9,4%) cu titrul pozitiv înalt al antiTPO ($544,5 \pm 36,41$ mUI/l) și nivelul seric al TSH normal, dintre care o pacientă era însărcinată.

Numărul impunător de pacienți la care s-a depistat disfuncție tiroidiană prin dozarea TSH încă o dată demonstrează necesitatea aplicării screening-ului pentru disfuncții tiroidiene. E importantă studierea la acești pacienți a asocierii factorilor de risc pentru boli tiroidiene, prezența antiTPO, a manifestărilor clinice, asocierea bolilor autoimune (diabet zaharat tip 1, vitiligo ș.a.)

cu decizia supravegherii sau aplicării tratamentului. Deasemenea este necesară excluderea factorilor care ar putea influența valoarea TSH seric și aprecierea în dinamică a funcției tiroidiene.

Concluzii

- Hipotiroidia și hipertiroidia subclinică constituie o problemă clinică frecventă, cu consecințe tardive uneori grave, depistarea precoce a cărora ar îmbunătăți calitatea vieții și ar reduce rata morbidității.
- În lipsa unor recomandări unanim acceptate, clinicienii pot opta pentru aplicarea screening-ului, prin dozarea TSH, de rutină sau rezervat, la pacienții cu manifestări clinice și factori de risc pentru disfuncții tiroidiene.
- Deși unele organizații de specialitate sunt împotriva screening-ului disfuncțiilor tiroidiene, clinicienii vor evalua și aborda fiecare pacient individual determinând necesitatea pentru testare și tratament.
- Deoarece este cert dovedit riscul cardiovascular și progresia spre forme manifeste de boală considerăm valoros screening-ul acestor afecțiuni cu decizia individuală a tacticii ulterioare de supraveghere sau tratament în funcție de prezența factorilor de risc, manifestărilor clinice și bolilor asociate.

Bibliografie

1. American College of Physicians. Screening for thyroid disease. In: *Ann Intern Med*, 1998, vol. 129, p. 141 – 143.
2. Auer J., Scheibner P., Mische T., Langsteiger W., Eber O., Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. In: *American heart journal*. 2001, vol. 142(5), p. 838 – 842.
3. Biondi B. Should we treat all subjects with subclinical thyroid disease the same way? In: *European Journal of Endocrinology* 2008, vol. 159, p. 343 – 345.
4. Biondi B., Cooper D. S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. In: *Endocrine Reviews*, 2008, vol. 29 (1), p. 76 – 131.
5. Biondi B., Palmieri E., Fazio S., Cosco C., Nocera M., Saccà L., Filetti S., Lombardi G., Perticone F. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000, vol. 85(12), p. 4701 – 4705.
6. Brabant G., Beck-Peccoz P., Jarzab B., et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? In: *Eur J Endocrinol* 2006, vol. 154, p. 633 – 637.
7. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M., Danese M.D., Kuller L.H., Burke G.L., Tracy R.P., Ladenson P.W. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. In: *The Journal of the American Medical Association*. 2006, vol. 295(9), p. 1033 – 1041.
8. Clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Jacksonville, Fla.: American Association of Clinical Endocrinologists, 1996, www.aace.com/clinguideindex.htm.
9. Glenn G. C., Laboratory Testing Task Force of the College of American Pathologists. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. In: *Arch Pathol Lab Med* 1996, vol. 120, p. 929 – 943.
10. Helfand M. Screening for Subclinical Thyroid Dysfunction in Nonpregnant Adults: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force In: *Annals of Internal Medicine* 2004, vol. 140, p. 128 – 141.
11. Helfand M., Redfern C. C., Sox H. C. Clinical guideline part 1. Screening for thyroid disease. In: *Ann Intern Med* 1998. vol. 129, p. 141 – 143.
12. Hiroi Y., Kim H-H., Ying H., Furuya F., Huang Z., Simoncini T., Noma K., Ueki K., Nguyen N-H., Scanlan T.S., Moskowitz M.A., Cheng S.-Y., Liao J.K. Rapid nongenomic

- actions of thyroid hormone. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006, vol. 103, p. 14104 – 14109.
13. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart. In: *Circulation* 2007, vol. 116, p. 1725 – 1735.
 14. Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B., et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000, vol. 160, p. 1573 – 1575.
 15. Periodic health examination: summary of AAFP policy recommendations and age charts, revision 4.0. Kansas City, American Academy of Family Physicians, 2000.
 16. *Precis: an update in obstetrics and gynecology: primary & preventive care*. Washington, D.C.: American College of Obstetrics and Gynecology, 1998, p. 3 – 15.
 17. Preventive Services Task Force. *Guide to clinical preventive services*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, p. 209 – 218.
 18. Razvi S., Shakoor A., Vanderpump M., Weaver J., Pearce S. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: A metaanalysis. In: *J Clin Endocrinol Metab* 2008, vol. 93, p. 2998 – 3007.
 19. Razvi S., Weaver J.U., Vanderpump M.P., Pearce S.H. Reanalysis of the Whickham Survey shows an association of subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease. *Clinical Thyroidology*. 2010 vol. 22; p. 8 – 11.
 20. Rodondi N., Bauer D. C., Cappola A. R. , Cornuz J., Robbins J., Fried L. P., Ladenson P. W., Vittinghoff E., Gottdiener J. S., Newman A. B. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health Study. In: *J Am Coll Cardiol* 2008, vol. 52, p. 1152 – 1159.
 21. Sawin C., Geller A., Wolf P., Belanger A., Baker E., Bacharach P., Wilson P., Benjamin E., D'Agostino R. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. In: *The New England Journal of Medicine*. 1994, vol. 331(19), p. 1249 – 1252.
 22. Sgarbi J., Villaca F., Garbeline B., Villar H., Romaldini J. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003, vol. 88(4), p. 1672 – 1677.
 23. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., Sawin C.T., Col N.F., Cobin R.H., et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Journal of the American Medical Association*. 2004, vol. 291(2), p. 228 – 238.
 24. Toward optimized practice clinical practice guideline working group. *Clinical Practice Guideline: Investigation and management of primary thyroid dysfunction. Toward Optimized Practice Program*, Edmonton: AB, 2008 Update.
 25. US Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services, Third Edition: Periodic Updates*. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality 2002. Publication 02 – 500.
 26. Vanderpump M. P. J. Epidemiology of Thyroid Dysfunction –Hypothyroidism and Hyperthyroidism. In: *Thyroid International* 2009. Vol. 2, p. 3 – 11.
 27. Vanderpump M. P., Ahlquist J.A., Franklyn J. A., Clayton R.N.. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. In: *BMJ* 1996, vol. 313, p. 539 – 544.
 28. Wilson G. R., Curry R. W. Subclinical thyroid disease. In: *American Academy of Family Physicians*, 2005, vol. 72, p. 1517 – 1524.