

전현성 갑상선 기능저하증의 임상적 고찰

충남대학교 의과대학 내과학교실

유철재 · 안원전 · 이현영 · 노흥규

= Abstract =

The Clinical Study on 39 Cases of Subclinical Hypothyroidism

Cheol Jae Yu, M.D., Weon Jeon Ahn, M.D.

Houn Young Lee, M.D. and Heung Kyu Ro, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungnam National University

Subclinical hypothyroidism can be defined as an asymptomatic state in which a reduction in thyroid activity has been compensated by an increased TSH output to maintain a euthyroid state.

We analysed clinical features, laboratory data, and pathologic findings in 39 cases of subclinical hypothyroidism who were diagnosed at the Dept. of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital from Aug. 1984 to June, 1985.

1) The age distribution was from sixteen to sixty-nine and mean age was 34.8. Peak incidence was in the 4th decade and 3rd, 5th, 6th decade in order.

2) The sex distribution showed female preponderance with a ratio of 18.5 to 1.

3) The major presenting manifestations were nonspecific ones such as fatigue, indigestion, and anorexia.

4) Physical examination revealed diffuse goiter in 47.6%. Major abnormalities were no gross abnormality (30.9%), nodular goiter and facial edema.

5) There was no significant difference of the basal serum T_3 and T_4 concentrations between subclinical hypothyroidism and normal controls ($p > 0.05$).

6) The basal serum TSH concentration of subclinical hypothyroidism ($32.61 \pm 14.95 \mu U/ml$) was significantly higher than that of normal controls ($3.92 \pm 1.05 \mu U/ml$) ($p < 0.005$).

7) Microsomal antibody was detected in 80.6% and thyroglobulin antibody was detected in 30%.

8) The pathologic findings in 26 cases revealed Hashimoto's thyroiditis in 76.9% (lymphocytic type, 34.6%; oxyphilic type, 26.9%; fibrotic type, 15.4%).

The others were adenomatous goiter (15.4%), adenomatous carcinoma (3.8%) and subacute thyroiditis (3.8%).

서 론

갑상선기능저하증이 1874년 Gull에¹⁾ 의해 처음 기술될 때는 갑상선기능저하증을 all or none phenomena

로 생각했으나 최근 진단기술의 진보에 따라 점진적으로 변화되어 가는 graded phenomena임을 알게 되었다. 1972년 Evered 등²⁾은 갑상선기능저하증을 갑상선 장애의 여러단계를 포함하는 개념으로 분류하였다. 전현성 갑상선 기능저하증은 점차적으로 현성 갑상선기

능저하증으로 진행되어 갈 수 있는 진단제로서, 갑상선기능이 저하되어 있는 경우 이를 극복하기 위해 TSH의 분비가 증가됨으로써 정상 갑상선 상태가 유지되고 있는 경우를 말한다. 진단은 특이한 증상이 없는 사람에게서 혈청 T₃, T₄농도 등 갑상선 기능은 정상이면서 혈청 TSH 농도가 증가된 경우에 내릴 수 있다. 전현성 갑상선기능저하증은 국내 보고가 많지 않은 실정이다. 저자는 전현성 갑상선기능저하증의 임상 및 병리학적 특성을 규명하기 위하여 충남의대내과에서 진료한 갑상선기능저하증 71례중 전현성 갑상선기능저하증으로 진단된 39예를 대상으로 임상상, 검사실소견 및 병리학적 소견을 검토하여 보고하는 바이다.

관찰대상 및 방법

1984년 8월부터 1985년 6월까지 충남대학병원 내과에서 진료한 갑상선기능저하증 71예중 전현성 갑상선기능저하증으로 진단된 39예를 대상으로 연령별, 성별 발생빈도, 주요 임상상, 이학적 소견, 검사실 소견(T₃, T₄, TSH, Anti-Microsomal antibody (MC-Ab), Anti-Thyroglobulin antibody(TG-Ab)) 및 생검소견을 진강한 성인 남자 21예와 비교하였다.

혈청 T₃ 및 T₄농도의 측정은 Travenol laboratory에서 제작한 Gamma Coat-TM(¹²⁵I) RIA kit를 사용하였고, TSH 측정은 Amersham사의 TSH RIA kit를 사용하였다. MC-Ab 측정은 Fujirebio사의 Microsome test kit(Hemmagglutination test)를 사용하였고, TG-Ab는 anti-thyroglobulin antibodies immunoradiometric assay kit of CIS를 이용하여 측정하였다. 갑상선 침생검은 갑상선 종창이 촉진되는 26예에서 Vim Silverman침을 사용하여 실시하였다.

관찰 성적

1. 임상적 소견

1) 연령별 및 성별 분포

연령별 분포를 보면 16세에서 69세까지로 평균 연령은 34.8세였으며 30대가 11예로 가장 많았고 다음이 20대, 40대, 50대 순이었다.

성별 분포는 여자 37명, 남자 2명이었고 남녀비는 1:18.5였다(Table 1).

2) 임상증상 및 이학적 소견

주요 임상증상은 대부분 비특이적이었고, 피로감이 22.7%로 가장 많았고 다음이 소화불량(20.5%), 식욕

Table 1. Age and Sex Distribution

Age(yrs)	Sex		Total(%)
	Male	Female	
10~19	—	2	2(5.1)
20~29	—	10	10(25.6)
30~39	—	11	11(28.2)
40~49	2	6	8(20.5)
50~59	—	5	5(12.8)
60~69	—	3	3(7.7)
Total(%)	2(5.1)	37(94.9)	39(100)

Table 2. Initial Chief Complaints

Symptoms	No. of cases	%
Easy fatigability	10	22.7
Indigestion	9	20.5
Anorexia	7	15.9
Weakness	5	11.7
Neck discomfort	4	9.0
Constipation	3	6.8
Anxiety	3	6.8
Arthralgia	2	4.6
Headache	1	2.3

Table 3. Physical Findings

Signs	No. of cases	%
Diffuse goiter	20	47.6
Normal	13	30.9
Nodular goiter	5	11.9
Facial puffiness	2	4.7
Tender nodular goiter	1	2.4
Dryness of mouth	1	2.4

부진(15.9%), 쇠약(11.7%), 경부 불편감(9.0%), 변비(6.8%), 불안감(6.8%), 관절통(4.6%), 두통(2.3%)의 순이었으나 그 정도는 경미하였다(Table 2).

이학적 소견은 미만성 갑상선종이 20예(47.6%)로 가장 많았고, 정상소견이 30.9%, 결절성 갑상선종 11.9%, 안면 부종 4.7%, 동통성 결절성 갑상선종 및 구강건조가 각각 2.4%였다(Table 3).

Table 4. Serum T₃, T₄ and TSH Concentration

	T ₃ (ng/ml)	T ₄ (μg/dl)	TSH(μU/ml)
Subclinical (39)	1.42±0.48	5.24±1.60	32.61±14.95
Control(21)	1.7±0.21	5.38±0.87	3.92± 1.05*

*p<0.005

Table 5. Anti-Thyroid Antibodies

Result	Degree	Anti MC Ab No. of cases (%)	Anti TG Ab No. of cases (%)
Negative	—	7(19.4)	21(70)
Positive	+	14(38.9)	9(30)
	++	15(41.7)	

Table 6. Pathologic Findings

	No. of cases	%
Hashimoto's thyroiditis	20	76.9
Lymphoid type	9	34.6
Oxyphilic type	7	26.9
Fibrotic type	4	15.4
Follicular adenoma	4	15.4
Follicular carcinoma	1	3.8
Subacute thyroiditis	1	3.8

2. 검사실 소견

1) 혈청 Triiodothyronine(T₃)농도

환자군의 평균 혈청 T₃농도는 1.42±0.48ng/ml로서 정상 대조군(1.37±0.21ng/ml)과 비교하여 유의한 차

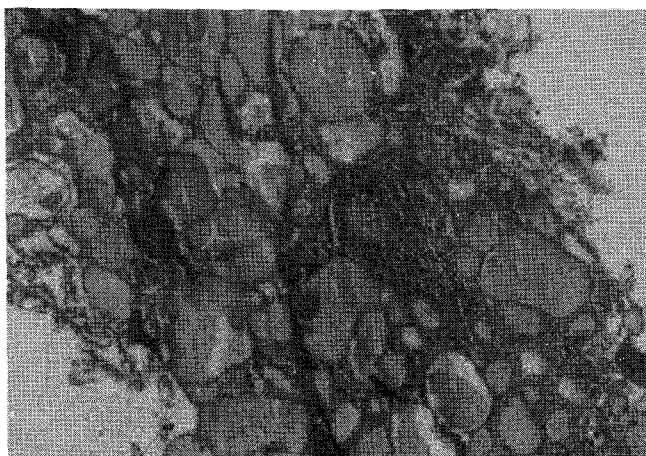


Fig. 1. Photograph of lymphocytic type Hashimoto's thyroiditis, H-E, ×400.

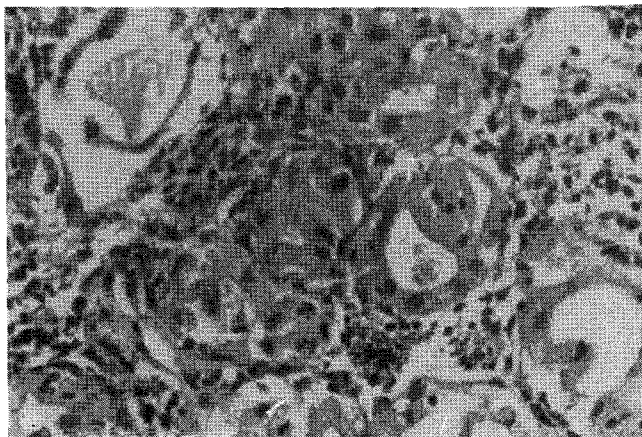


Fig. 2. Photograph of oxyphilic type Hashimoto's thyroiditis, H-E, ×400.

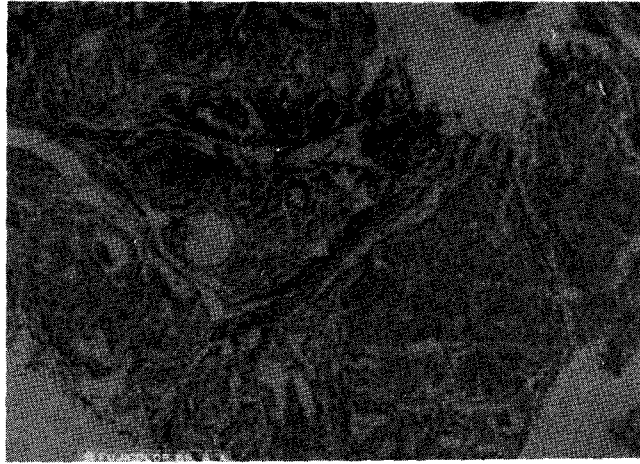


Fig. 3. Photograph of fibrotic type Hashimoto's thyroiditis, H.E, x400.

이가 없었다($p > 0.05$) (Table 4).

2) 혈청 Thyroxine(T_4)농도

환자군의 평균 혈청 T_4 농도는 $5.24 \pm 1.60 \mu\text{g/dl}$ 로서 정상 대조군($5.38 \pm 0.87 \mu\text{g/dl}$)과 비교하여 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$) (Table 4).

3) 혈청 TSH 농도

환자군의 평균 혈청 TSH 농도는 $32.61 \pm 14.95 \mu\text{U/ml}$ 로서 정상 대조군($3.92 \pm 1.05 \mu\text{U/ml}$)에 비해 유의하게 증가되었다($p < 0.005$) (Table 4).

4) 항갑상선 항체검사

TG-Ab 양성인 30%였으며 MC-Ab 양성인 80.6%였고, 그중 +가 38.9%, ++가 41.7%였다. TG-Ab 양성 중 2예를 제외하고 모두 MC-Ab에 양성이었다(Table 5).

3. 조직검사 소견

총 26예중 하시모토씨 갑상선염이 20예(76.9%)로 가장 많았고 그중 입파구형이 34.6%, 호산성형이 26.9%, 섬유화형이 15.4%였다. 그의 여포성 선종이 4예(15.4%)였고 여포선암 및 아급성 갑상선염이 각 1예였다(Table 6) (Fig. 1~3).

고 안

갑상선기능저하증은 graded phenomena로서 임상증상, 혈청 TSH 농도, 갑상선 조직에 대한 순환성 항체의 존재유무등에 의해 ① overt hypothyroidism, ② mild hypothyroidism, ③ subclinical hypothyroi-

dism, ④ autoimmune thyroid disease without disturbance of thyroid function으로 크게 분류되고 있다.

현성 갑상선기능저하증은 서서히 진행되어 비교적 많은 시간이 걸려서 확인된다. 임상적 소견은 특이하지 않고 진단은 myxedema와 연관된 증상과 경후가 있어야 가능하다. Overt primary hypothyroidism인 경우 검사상 thyroxine치가 처하되고 TSH치가 증가되며 thyroid antibody가 대개 나타난다. TSH농도 증가와 thyroid antibody 존재는 현성 갑상선기능저하증으로 진행될 위험성이 있는 것으로 보인다²⁾.

전현성 갑상선기능저하증은 그 정의에서 갑상선 기능이 저하되어 있는 경우 이를 극복하기 위해 TSH의 분비가 증가됨으로 정상 갑상선 상태가 유지되고 있는 무증상 상태를 말한다^{2,4)}. 즉 T_3 또는 T_4 분비의 부분적 장애시 이에 대한 적응으로서 TSH분비가 증가되며 이 증가된 TSH가 갑상선을 자극하여 T_3 또는 T_4 의 혈청치는 정상범위를 유지하는 상태이다. 1967년 Bastenie 등은 전현성 갑상선기능저하증의 정의를 갑상선 항체의 존재여부에 의거하여 asymptomatic thyroiditis로⁵⁻⁷⁾ 1978년 Bigos 등⁸⁾은 정상 갑상선 상태를 유지하기 위한 뇌하수체의 변화, 즉 TSH의 분비 증가에 의하여 decreased thyroid reserve로 적응한 바 있다.

갑상선기능저하증의 발생빈도는 1959년 Lowrey와 Starr가 PBI의 측정에 의해 7.1%로 발표한 바 있고⁹⁾, 영국의 동북부에서 시행된 기초조사에서는 성인 인구의 0.2%라 보고하였으며, 1971년 Gordin 등의 북부 핀란드에서의 조사에서도 비슷한 결과를 보고한 바

있다¹⁰⁾. 최근 조사에 의하면 영국내 증상이 있는 갑상선기능저하증은 1.1%(남성의 0.2%, 여성의 2%)이고 전현성 갑상선기능저하증은 인구의 4.9%(남성의 2.9%, 여성의 5.8%)라고 보고하고 있다¹¹⁾. 본 저자의 경우 갑상선기능저하증중 전현성이 59%였고 현성이 28.2%, 경미형이 15.8%였다. 이들의 평균연령은 34.8% 세였고 30대가 가장 많았고 다음이 20대, 40대, 50대 순이었고 이 결과는 이등의¹²⁾ 보고와 유사하였다.

전현성 갑상선기능저하증의 원인으로 하시모토씨 갑상선염이 가장 흔하고^{13,14)}, 미만성 중독성 갑상선증을 방사선 육소의 투여나^{15,16)} 갑상선 절제수술에 의해 치료하였던 경우¹⁶⁾, 초기의 갑상선기능저하증, 분만후 갑상선염¹⁷⁾, 아급성 갑상선염¹⁸⁾등을 들 수 있다. 저자의 조직병리검사의 경우 하시모토씨 갑상선염이 76.9%로 단연 많았고 여포성 선종이 4예, 여포선암 및 아급성 갑상선염이 각 1예였고 갑상선기능항진증으로 갑상선 절제수술을 받은 경우가 2예 있었다.

1979년 Faber 등은 Addison 씨병 환자에서 갑상선기능저하증이 가장 흔히 관련된 내분비 기능장애이고 갑상선 과립체에 대한 항체가 40%에서 나타남에 착안하여 Addison 씨병 환자에서 점진적인 면역학적 손상에 의해 전현성 갑상선기능저하증이 온다고 보고한 바 있고¹⁹⁾, 1979년 Gray 등은 혈청 TSH 농도의 증가와 갑상선 과립체에 대한 항체의 존재를 기준하여 인슐린 의존성 당뇨병 환자의 13%에서 자가면역성의 전현성 갑상선기능저하증이 일어날 수 있음을 보고한 후²⁰⁾ 1980년에는 인슐린 의존성 당뇨병 환자중에서도 여자에게 후기에 발병할 경우 전현성 갑상선기능저하증의 빈도가 가장 높음을 보고함으로써²¹⁾ 하시모토씨 갑상선염 이외의 자가면역성 질환에서도 전현성 갑상선기능저하증이 일어날 수 있다는 가능성을 제시한 바 있다. 저자의 경우 MC-Ab가 양성인 비율이 80.6%였고 TG-Ab는 30%로서 자가면역성 갑상선염이 전현성 갑상선기능저하증의 중요한 요인임을 알 수 있다. Mori 등의 보고에 의하면 만성 갑상선염에서 MC-Ab가 95%, TG-Ab는 67%였고, primary hypothyroidism에서는 MC-Ab가 75%, TG-Ab는 67%였다. MC-Ab가 TG-Ab 보다 민감하고 MC-Ab의 높은 역가는 갑상선염을 의미함을 알 수 있다²²⁾.

전현성 갑상선기능저하증은 이 병 자체가 특이한 증상을 나타내지 않기 때문에 진단은 우연한 경로를 통해 이루어지는 경우가 많다. 즉 정상 대조군에서의 갑상선 기능검사, 외래환자 또는 환자의 보호자에서 경미한 증대기 있는 경우 또는 갑상선과 관련이 있는 안

질환이나 피부의 백반등에 대한 원인 규명 과정 중 진단이 이루어진다 한다⁴⁾. 저자의 경우 환자들의 주요 증상은 피로감, 소화불량, 식욕부진, 쇠약, 경부불편감, 변비, 불안감, 관절통, 두통등 대부분 비특이적이었다.

1975년 Gordin 등은 무증상의 자가면역성 갑상선염의 경과에 대한 조사를 하면서 기저혈청 TSH가 분명히 증가된 경우와 TRH에 대한 TSH의 반응이 현저히 과장되어 있는 경우에는 후에 갑상선기능저하증이 일어날 위험성이 높다 하였고²³⁾, 1981년 Bastenie 등은 무증상의 자가면역성 갑상선염에서의 전현성 갑상선기능저하증을 TRH 자극검사에 의해 3단계로 분류하면서 TRH 자극검사에서의 최고 TSH치와 기저혈청 T₄치간에 역관계가 있다 하였으며 제 1 단계에서 제 3 단계로 가면서 혈청 T₄치는 점차 감소한다 하였다²⁴⁾, Tunbridge 등³⁾은 TSH 증가 및 갑상선 항체가 공존하는 여성에서 매년 5%가 현성 갑상선기능저하증으로 진행되고 TSH 농도 상승과 갑상선 항체의 증가는 일치할 것으로 보였다.

전현성 갑상선기능저하증은 임상적으로 뚜렷한 갑상선기능저하증으로 진행되지 않아도 이 자체만으로도 여러 합병증을 유발시킬 수 있다. 1971년 Bastenie 등은 갑상선 항체와 혈청 콜레스테롤에 대해 조사하면서 갑상선염이 있었으나 증상이 없었던 여자 환자의 경우 갑상선염이 없었던 여자에 비해 심근 경색증, 비만증, 당뇨병 및 고혈압의 유병율이 높으며, 남자 환자의 경우에는 비만증, 당뇨병 및 고혈압의 유병율은 의미있게 높으나 심근 경색증의 유병율에서는 의미있는 증가가 없음을 알았으며 비만증, 고혈압 및 당뇨병이 없이 갑상선염을 가진 여자환자에서 비만증, 고혈압 및 당뇨병을 가진 여자 환자에 비해 판상동맥 심장병의 유병율이 의미있게 높음도 밝혀냈다.^{7,25~27)}

전현성 갑상선기능저하증에서의 갑상선기능 검사소견의 이상은 갑상선 호르몬의 투여에 의해 정상으로 될 수 있으나 갑상선 호르몬의 보결요법이 필요성 여부는 아직 결론에 이르지 못한 상태에 있다. 치료를 해야한다는 측은 ① 혈청 T₃, T₄농도가 진정 정상이라면 혈청 TSH 농도는 증가되어 있지 않을 것이므로 혈청 TSH 농도가 증가 되어 있다는 사실은 갑상선기능이 저하되어 있다는 사실을 의미하고, ② 현성 갑상선기능저하증으로 대부분 진행되고, ③ 치료가 단순하며 경제적이라고 주장하며, 반대하는 측은 ① 혈청 T₃, T₄ 농도가 정상이라는 사실은 갑상선 기능의 저하가 완전히 보상되어 있고 대사적으로도 정상임으로, ② 많은

여성이 갑상선 이상 없이 일생을 경과할 수 있고, ③ thyroxine 투여가 ischemic heart disease 을 일으킬 수 있으며 4) 현성 갑상선기능저하증의 진단이 용이하다는 점이다³⁾. Ridgway 등²⁶⁾의 l-thyroxine 투여 전후의 반응은 혈청 콜레스테롤치는 변화가 없었고 cardiac systolic time interval 을 감소시키는 것으로 보고하였다.

전현성 갑상선기능저하증의 조기진단은 각종 합병증의 예방을 가능하게 하므로써 임상적 의의가 크다 할 수 있다. 그러나 전반적인 집단검사는 경제적인 문제점이 있고 다만 어떤 원인이든지 병원에 입원한 폐경 이후 여성 및 노년기 환자, 당뇨병 클리닉에 등록된 여성, 갑상선 절제 수술 또는 radioiodine 을 치료받은 환자에서는 검사가 필요한 것이다³⁾.

결 론

1984년 8월부터 1985년 6월까지 충남대학병원 내과에서 진료한 갑상선기능저하증 환자 71명중 전현성 갑상선 기능저하증으로 진단된 39예에 대하여 임상적, 검사실 성적 및 병리조직학적 소견을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 연령분포는 16세에서 69세까지로 평균연령은 34.8 세이였으며 30대가 가장 많았고 다음이 20대, 40대, 50 대순이었다.
- 2) 성별 분포는 남자 2명 여자 37명으로 남녀비는 1 : 18.5였다.
- 3) 임상증상은 대부분 비특이한 것으로 피로감, 소화불량등이었다.
- 4) 이학적 소견은 미만성 갑상성종이 20예(47.6%)로 가장 많았고 정상소견이 13예, 그의 결절성 갑상선 종, 안면부종, 동통성 갑상선종등이었다.
- 5) 혈청 T₃농도는 1.42±0.48ng/ml, 혈청 T₄농도는 5.24±1.60μg/dl 로서 각각 정상 대조군과 유의한 차이는 없었다.
- 6) 혈청 TSH 농도는 32.61±14.95μU/ml 로서 정상 대조군에 비해 유의하게 증가되었다.
- 7) 환자군의 TG-Ab 는 30%에서 양성이었고 MC-Ab 는 80.6%가 양성이었다.
- 8) 26예의 조직검사중 하시모토씨 갑상선염이 20예(76.9%)로 가장 많았으며 그 중 임파구형이 34.6%, 호산성형이 26.9%, 섬유화형이 15.4%였다. 그의 여포선 선종(15.4%), 여포선암 및 아급성 갑상선염이 각 3.8%였다.

REFERENCES

- 1) Gull WW: *Transactions of the clinical society of London*. 1980, 1874
- 2) Evered DC, Hall R: *Hypothyroidism. Br Med J*, 1:290, 1972
- 3) Tunbridge WMG, Mary Brewis, Joyce M, French Appleton D, Bird T, Clark F, Evered DC, Grimley Evans J, Hall R, Smith P, Stephenson J, Young E: *Natural history of autoimmune thyroiditis. Br Med J* 282:258-262, 1981
- 4) Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T: *Grades of hypothyroidism. Br Med J* 1:657, 1973
- 5) Bastenie, PA, Neve P, Bonnyns M, Vanhaelst L, Chailly P: *Clinical and pathological significance of asymptomatic atrophic thyroiditis. Lancet* 1:915, 1967
- 6) Bastenie PA, Vanhaelst L, Neve P: *Coronary artery disease in hypothyroidism. Lancet* 11: 1221, 1967
- 7) Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyns M, Neve P: *Preclinical hypothyroidism. A risk factor for coronay heart disease. Lancet* 1:203, 1971
- 8) Bigos ST, Ridgway EC, Kourides IA, Maloof F: *Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. J Clin Endocrinol Metab* 46:317, 1978
- 9) Lowrey R, Starr PJ: *Chemical evidence of incidence of hypothyroidism. JAMA* 171: 2045, 1959
- 10) Gordin AG, Heinonen OP, Lamberg BA: *European thyroid association abstracts. Berne* 1971
- 11) Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R: *The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickhan Survey. Clin Endocr* 7:481, 1977
- 12) 이태원, 이정일, 김진우, 김영실, 김광원, 김선우, 최영길 : 전현성갑상선기능저하증의 임상적 관찰. 대한내과학회잡지 25:665, 1982
- 13) Habble D: *The diagnosis and treatment of*

- auto-immunising thyroiditis. Scott Med J* 4: 55, 1959
- 14) Buchanan W, Watson, Glasgow, Edinburgh, Ronald, Harden: *Primary hypothyroidism and Hashimoto's thyroiditis. Arch Intern Med* 115:411, 1965
- 15) Glennon JA, Gordon ES, Sawin CT: *Hypothyroidism after low dose ¹³¹I treatment of hyperthyroidism. Ann Int Med* 76:721, 1972
- 16) Green M, Wilson GM: *Thyrotoxicosis treated by surgery or ¹³¹I, with special reference to development of hypothyroidism. Br Med J* 1: 1005, 1964
- 17) Amino N, Miyai K, Onishi T, Hashimoto T, Arai K, Ishibashi K, Kumahara Y: *Transient hypothyroidism after delivery in autoimmune thyroiditis. J Clin Endocr* 42:296, 1976
- 18) Wall JR, Fang Ingbar SH, Braverman LE: *Lymphocytic transformation in response to human thyroid extract in patients with subacute thyroiditis. J Clin Endocr* 43:587, 1976
- 19) Faber J, Cohn D, Kirkegaard C, Christy M, Nielsen KS, Friis T, Nerup J: *Subclinical hypothyroidism in Addison's disease. Acta Endocrinol (Copenh)* 91:674, 1979
- 20) Gray RS, Irvine WJ, Toft AD, Seth J, Cameron EHD, Clarke BF: *Unrecognized thyroid failure in diabetes mellitus. J Clin Lab Immunol* 2:221, 1979
- 21) Gray RS, Borseley DO, Seth I, Herd R, Brown NS, Clarke BF: *Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin dependent diabetes. J Clin Endocrinol Metab* 50:1034, 1980
- 22) Toru, Mori, Joseph P, Kriss: *Measurements by competitive binding radioassay of serum anti-microsomal and anti-thyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. J Clin Endocr* 33:688, 1971
- 23) Gordin AG, Lamberg BA: *Natural course of symptomless autoimmune thyroiditis. Lancet* 11:1234, 1975
- 24) Bastenie PA, Bonnyns M, Vanhaelst L: *Grades of subclinical hypothyroidism in asymptomatic autoimmune thyroiditis revealed by the TRH test. J Clin Endocrinol Metab* 51:163, 1980
- 25) Bastenie, PA, Vanhaelst L, Goldstein T, Smets ph, Keys A, Karvenen MJ, Punsar S: *Asymptomatic autoimmune thyroiditis and coronary heart disease. Cross-sectional and prospective studies. Lancet* 11:155, 1977
- 26) Hall R, Scanlon MF: *Hypothyroidism: Clinical features and complications. Clin Endocrinol Metabol* 8:29-38, 1979
- 27) Fowler PBS, Swale J: *Premyxedema and coronary artery disease. Lancet* 1:1077-9, 1967
- 28) Ridgway E, Chester David S, Cooper Harriet Walker, David Rodbard, Farahe Maloof: *Peripheral responses to thyroid hormone before and after l-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. J Clin Endocr Metab* 53:1238, 1981