ARTICLE ORIGINAL

VALIDATION DES VALEURS DE REFERENCE DE LA TSHUS ET ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE CHEZ LES EUTHYROÏDIENS
VALIDATION OF TSHUS REFERENCE VALUES AND ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN EUTHYROID PATIENTS

AKSAS Kahina[1], MAKRELOUF.M[1]
[1]Laboratoire central de biologie (unité de biochimie), CHU Bab el oued, Alger, Algérie. aksas80kahina@gmail.com

Résumé : **Introduction** : L'immunodosage de la TSHus est l'examen biologique de première intention en cas de suspicion de dysthyroïdie. Il est important de définir **les** intervalles de référence dans chaque laboratoire de biologie médicale selon leur population de référence et la méthode analytique utilisée pour une interprétation juste des résultats biologiques. Il existe aujourd'hui un consensus autour de l'intervalle de référence 0,4 à 4,0 mUI/l pour la TSH. Cependant la limite supérieure est source d'avis divergents. Plusieurs sociétés savantes, s'appuyant sur plusieurs études solides, pensent qu'il faut abaisser cette valeur. En effet, en analysant le statut cardio-métabolique au sein de la population dite euthyroïdienne il s'est avéré que les personnes avec TSH > 2.5 mUI/l présentaient un risque cardiovasculaire supérieure à celles avec TSH en dessous de cette valeur. **Objectif :** Cette étude comporte deux objectifs complémentaires : Le premier consiste en la validation des valeurs de référence de la TSHus par éléctrochimiluminescence (ECLIA) sur COBAS e411, le deuxième est l'étude de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires au sein d'une population euthyroïdienne en fonction de la TSHus. **Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective comparative menée au laboratoire central de biologie (unité de biochimie) du CHU Bab El Oued sur une population constituée de 125 patients euthyroïdiens (TSHus comprise entre 0,27 et 4,2 mUI/l). Les patients de l'étude ont été subdivisés en deux groupes : groupe 1 avec TSH < 2,5 mUI/L et groupe 2 avec TSH ≥ 2 ,5 mUI /l. Les données cliniques et anthropométriques ont toutes été colligées sur une fiche de renseignement et un bilan biochimique complet a été réalisé pour tous les patients de l'étude. **Résultat :** Les valeurs de référence proposées par les fabricants de réactifs ont bien été validées selon le protocole de ***CLSIEP28-A3c***. Aussi la comparaison des facteurs de risque cardiovasculaire entre les deux groupes a révélé que leurs prévalences ainsi que la prévalence du syndrome métabolique étaient significativement plus élevées au sein du groupe 2 comparé au groupe 1. **Conclusion :** Bien que les valeurs de référence de la TSHus comprises entre 0,27 et 4,2mUI/l soient validées, il semble très clair que les valeurs supérieures à 2,5 mUI/l sont significativement associées au risque cardiovasculaire. **Mots clés :** TSHus, Intervalle de référence, ECLIA, Facteurs de risque cardiovasculaire, Syndrome métabolique.

Abstract Introduction: The immunoassay of TSHus is the first-line biological examination in case of suspected dysthyroidism. It is important to define the reference intervals in each medical biology laboratory according to their reference population and the analytical method used for an accurate interpretation of the biological results. There is now a consensus around the reference interval 0.4 to 4.0 mIU/l for TSH. However, the upper limit is a source of divergent opinions. Several learned societies, based on several solid studies, believe that this value should be lowered. Indeed, by analyzing the cardio-metabolic status within the so-called euthyroid population, it turned out that people with TSH > 2.5 mIU/l presented a higher cardiovascular risk than those with TSH below this value. **Objective:** This study has two complementary objectives: The first consists of validating the reference values of TSHus by electrochemiluminescence (ECLIA) on COBAS e411, the second is the study of the prevalence of cardiovascular risk factors within a euthyroid population as a function of TSHus. **Materials and methods:** This is a comparative prospective study conducted at the central biology laboratory (biochemistry unit) of the CHU Bab El Oued on a population of 125 euthyroid patients (TSHus between 0.27 and 4.2 mIU /l). Study patients were subdivided into two groups: group 1 with TSH < 2.5 mIU/L and group 2 with TSH ≥ 2.5 mIU/L. The clinical and anthropometric data were all compiled on an information sheet and a complete biochemical assessment was carried out for all the patients in the study. **Result:** The reference values proposed by the reagent manufacturers have been validated according to the CLSIEP28-A3c protocol. Also the comparison of cardiovascular risk factors between the two groups revealed that their prevalence as well as the prevalence of the metabolic syndrome were significantly higher in group 2 compared to group 1. **Conclusion:** Although the TSHus reference values between 0.27 and 4.2 mIU/l are validated, it seems very clear that values above 2.5 mIU/l are significantly associated with cardiovascular risk. **Keywords:** TSHus, Reference interval, ECLIA, Cardiovascular risk factors, Metabolic syndrome.

Introduction La thyroïde du grec thyreos, est une glande endocrine située à la base du cou et elle est responsable de la synthèse de deux hormones iodées, la Thyroxine (T4) et la Triiodothyronine (T3). Cette synthèse d'hormones thyroïdiennes est régulée par une hormone hypophysaire appelée thyréostimuline ou TSH [1, 2, 3]. Les effets des hormones thyroïdiennes sur l'organisme est majeure car elles interviennent à de nombreux niveaux : la croissance, le développement mental, la consommation d'oxygène des tissus, ainsi que le métabolisme des graisses et des glucides [3,4]. Cependant, la glande thyroïde peut connaître un certain nombre de dysfonctionnements à type d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie, ayant de multiples répercussions sur la santé [1, 2, 3]. L'évaluation biologique du statut thyroïdien (hyperthyroïdie, hypothyroïdie, euthyroïdie) est un examen largement demandé dans tous les laboratoires d'analyses médicales. Cette évaluation repose sur la détermination de la TSHus considérée actuellement comme le paramètre à doser en première intention [5, 6, 7,8].

La TSH est une hormone glycoprotéique produite par les cellules thyréotropes de l'antéhypophyse. Sa masse relative est de 28 kDas. Elle est formée de deux sous-unités (α et β) glycosylées unies par des liaisons non covalentes, la sous-unité α présente une structure identique à celles des autres hormones glycoprotéiques (FSH, LH, hCG) par contre la structure de la sous-unité β est spécifique à la TSH [4,5,9,10,11,12,13,27].

La TSH agit sur la thyroïde en se fixant sur des récepteurs spécifiques, stimulant la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La régulation de la sécrétion de la TSH dépend de la TRH hypothalamique (effet stimulant) ainsi que le rétrocontrôle négatif exercé par les hormones thyroïdiennes (FT3 et FT4) sur l'hypophyse et l'hypothalamus [4,5,9,10,11,12,13].

La TSH circule à des concentrations bien définies dans le sang. Ces concentrations dites normales se trouvent à l'intérieure d'un intervalle de référence (IR). Ces intervalles de référence sont le plus souvent définis comme les 95 % centraux des résultats des tests de laboratoire attendus dans une population de référence en bonne santé. Ces intervalles de référence sont délimités par des limites de référence (limite inférieure et limite supérieure) [14,15,16,17,18 ,19,23,24].

Les différentes méthodes de détermination des intervalles de référence ont été décrites en 1980 dans les documents du panel d'experts de la Fédération internationale de chimie clinique (IFCC-LM), qui ont fait l'objet d'une mise à jour en 2008 par l'IFCC-LM avec la collaboration du Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI [14,15,16,17,18 ,19,25]. Un document commun a été publié sous le titre « Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical laboratory: Approved Guideline-Third Edition – C28-A3 11»[20,21,22].Ce document contient notamment un protocole dont l'objectif propose aussi d'adapter les limites de référence à chaque situation individuelle : l'âge, sexe, maladie rénale et la gestation chez les femmes. C'est pourquoi, toutes les sociétés savantes de biologie clinique recommandent que chaque laboratoire **établisse ou valide** les intervalles de référence proposées par les fabricants de réactif pour la population concernée [14,15,16,17,18 ,19,20,21,22,23]. Le protocole de l'IFCC-LM est généralement considéré comme le gold standard, mais il est inadapté en pratique courante vu qu'il est trop lourd, trop complexe et trop coûteux à mettre en œuvre. Aussi l'IFFCC-LM et le CLSI ont proposé en 2008 de procéder seulement à une *« vérification »* des limites de référence publiées à l'usage des laboratoires soit dans la littérature scientifique, soit communiquées par les fabricants de diagnostic in vitro. Cette vérification est accompagnée d'une validation [15,17,19,26]. Le transfert des intervalles de référence suppose de prendre en considération deux aspects :

• la comparaison des systèmes analytiques : est réalisée lorsqu'un laboratoire décide de changer de méthodes ou de système analytique. La procédure est simple : on mesure un certain nombre d'échantillons de patients par les deux systèmes analytiques, puis on calcule l'équation de la droite de régression et le coefficient de corrélation.

• la comparaison de populations : lorsqu'un laboratoire souhaite « importer » les intervalles de référence produits par un autre laboratoire (publication scientifique, groupe d'utilisateurs, etc.) ou communiqués par le fabricant du système analytique. Dans ce cas deux méthodes sont utilisables :

- Méthode subjective : vérification de l'adéquation entre les éléments de l'étude originelle et les conditions de travail du laboratoire (démographie, pré analytique, analytique, population, protocole utilisé…)
- Vérification de l'IR : réalisée au laboratoire, à partir d'une vingtaine d'échantillons d'individus sains [16,20,21,22].

Les résultats d'analyses biologiques sont généralement comparés à des « limites de référence » afin d'aider les praticiens à établir un diagnostic, d'instaurer le traitement adéquat et d'assurer le suivi. Si la limite inférieure de référence de 0,4 mUI/l (jusqu'à 0.27 mUI/l selon la méthode de dosage) est globalement admise par toutes les sociétés savantes, il n'en est pas de même pour la limite supérieure fixée à 4 ou 4,5 mUI/l. Au cours des 20 dernières années, la limite supérieure de l'intervalle de référence a décliné de 10,0 à 4,0 mIU/L. Cette valeur fait actuellement l'objet de discussions. En 2002, l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) a proposé d'abaisser cette valeur à 3,0 mUI/L. En2003, la National Academy of ClinicalBiochemistry (NACB), a estimé que, dans le futur, la limite supérieure devrait être réduite à 2,5 mIU/L car plus de 95 %de volontaires sains euthyroïdiens rigoureusement sélectionnés ont des taux de TSH compris entre 0,4 et 2,5mUI/l. Les résultats des travaux portant sur le suivi de la cohorte de Whickham(Royaume-Uni), indiquent que les sujets avec une TSH sérique supérieure à 2,0 mIU/L, lors du premier dosage, avaient un plus grand risque de développer une hypothyroïdie dans les 20 années suivantes. Cette observation conforte la proposition d'abaisser la limite supérieure à 2,5 mIU/L [28,29,30,31 ,32,33,34].

Par ailleurs, vu la prévalence élevée des hypothyroïdies frustes dans la population générale, il est possible que la limite supérieure actuelle de 4,0 mIU/L ait été influencée à la hausse par l'inclusion d'individus avec des facteurs sous-jacents dans les études permettant de définir les valeurs de référence [35]. Beaucoup d'études comme celle de Bojin Xu en 2016 [36]. et de Yi-Cheng Chang en 2019 [37]. se sont penchées sur la question et les résultats de ces travaux ont démontrés une association significative entre les perturbations cardiovasculaires et des taux de TSH supérieurs à 2,5mUI/l. En revanche certaines de ces études ne retrouvent aucune différence dans les profils biologiques des deux groupes euthyroïdiens, d'où la question : la valeur supérieure de référence de TSH, fixée selon les techniques de dosage utilisées entre 3.80 mUI/l

et 4.5 mUI/l, correspond-t-elle réellement à un état euthyroïdien sans troubles cardiovasculaires ?

L'objectif de cette étude est double :

-Validation de l'intervalle de référence de la TSHdosée par ECLIA sur COBAS e411.

-L'analyse des facteurs de risque cardio-vasculaire entre deux sous-groupes euthyroïdiens : groupe avec TSH ≤ 2,5 mUI/l et groupe avec TSH≥ 2,5 mUI/l.

Matériel et méthode :

Matériels :

Population étudiée :

Initialement 150 patients ont été recrutés parmi lesquels 25 ont été exclus. Au final, 125 patients ont été inclus à l'étude. Le recrutement a été effectué au niveau du laboratoire central de biologie du CHU Mohammed Lamine Debaghine (Bab el Oued). Ces patients ont bénéficié d'un bilan thyroïdien et d'un bilan biochimique complet. Les données cliniques de chaque patient, ont été rapportées sur une fiche individuelle de renseignement comportant :

-Les renseignements généraux comme : l'âge, le Sexe, le Poids et la Taille

-Les renseignements cliniques : antécédents médicaux personnels et familiaux ainsi que la prise d'un éventuel traitement.

En fonction des objectives de notre étude, 2 groupes ont été formés : groupe de validation et groupe d'étude.

Groupe de validation : 20 patients ont été sélectionnés pour l'étude de validation de l'intervalle de référence de TSHus selon des critères recommandés par le comité IFCC /CLSI. Il s'agit de patients en bonne santé, ne présentant ni maladies aigues ou chroniques, ni pathologies hépatiques ou rénales, pas d'anémies ni de troubles neuromusculaires, n'ayant pas été hospitalisés dans le mois précédent le dosage et n'ayant pas pris de médicament 10 jours avant le dosage [20 ,21].

Groupe d'étude : il s'agit de 125 patients destinés à l'étude de l'association entre les valeurs de TSHus ≥ 2,5 mUI/l et les facteurs de risque cardio-métaboliques. Ce groupe a été divisé en deux en fonction de la TSHus dosée :

- Groupe 1 : 91 patients dont la TSH entre 0,27 et 2,5 mUI/l
- Groupe 2 : 34 patients dont la TSH entre 2,5 et 4,2 mUI/l

La population dite d'étude a été retenu selon des critères définis par le consensus de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) et l'American Thyroid Association (ATA) [7].

Critères d'inclusion : Age > 18 ans.

Critères de non-inclusion :

- Âge : < 18 ans,
- Grossesse en cours,
- Antécédents connus de maladies thyroïdiennes ou de chirurgie thyroïdienne,
- Traitement pouvant modifier le métabolisme thyroïdien (Inhibiteurs de la captation d'iodure tels que les ß-bloquants, les corticoïdes et les antithyroïdiens de synthèse),
- Injection de produits de contraste iodé datant de moins d'un mois,
- Pathologie cardiaque,
- Insuffisance rénale sévère,
- Défaillance multi viscérale et cancer stade terminal.

Critères d'exclusion : TSH > 4,2 mUI/L

Matériels biologiques : Sérum et plasma récupérés à partir du sang total veineux prélevé sur un tube sec, hépariné et EDTA.

Equipements de laboratoire (Analyseurs de biochimie) :

- COBAS 6000 Roche (c501) pour les dosages biochimiques suivants : Glycémie, HbA1c , Cholestérol total (CT), HDL, LDL, Triglycérides (TG), Acide urique (AU).
- COBAS 400 intégra plus (Roche) pour le dosage de la CRP.
- COBAS e411 (Roche) pour le dosage de la TSHus. Cet automate est entièrement automatisé et repose sur la technologie brevetée de l'electrochimiluminiscence (ECLIA) pour des analyses immunologiques.

Méthodes :

Type d'étude : Il s'agit d'une étude prospective comparative menée au laboratoire central de biologie (unité de biochimie) du Centre Hospitalier Universitaire de Bab El Oued sur une période de 4 mois.

Méthodes de dosage

Dosage de la TSHus :

Il s'agit d'un dosage immunométrique par éléctrochimiluminescence selon le principe sandwich. L'intervalle de référence est de 0,27 à 4,2mUI /l [38].

Dosages des paramètres biochimiques (voir tableau 1)

Tableau 1 : Méthodes de dosage des paramètres biochimiques

Paramètres	*Méthodes*	*Valeurs de référence*
Glycémie	Enzymatique à l'hexokinase	0,74-1,09 g /L
HbA1c	Immun turbidimétrique	4,8-5,9 %
CRP	Immun turbidimétrique	<5 mg /L
Acide urique	Enzymatique colorimétrique	F : 24- 57 mg/L H : 34 – 70 mg/L
Cholestérol totale	Enzymatique colorimétrique	1,5-2 g/L
Triglycérides	Enzymatique colorimétrique	0,5-1,5 g/L
LDL C	-Enzymatique colorimétrique -Le calcul du LDL par la formule de Friedewald : LDL = CT – [HDL + TG/5]	<1,6g/L
HDLC	Enzymatique colorimétrique	>0,65 g/L

Une nouvelle sélection de 20 échantillons biologiques est analysée si le nombre de résultats en dehors des limites proposées est égal à 3 : le même protocole que précédemment est appliqué. Dans ces conditions, les intervalles de référence à vérifier sont acceptés si le nombre de résultats de la nouvelle sélection en dehors des limites est inférieur ou égal à 2.

Dans le cas où 4 résultats ou plus sont en dehors des limites proposées, il est conseillé de revoir la procédure analytique, d'envisager la présence de possibles différences biologiques et/ou démographiques et de déterminer les intervalles de référence de la méthode utilisée suivant le protocole originel. (Figure 1) [15 ,17 ,18].

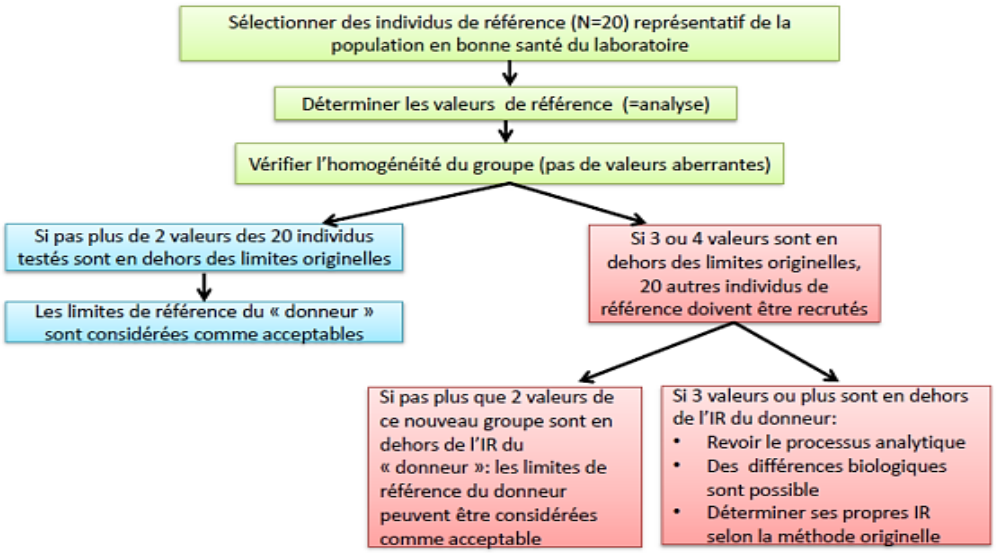

Figure 1 : Protocole de validation des intervalles de référence recommandé par les directives CLSIEP28-A3c [15,17,18].

Résultat :

Validation de l'intervalle de références de la TSHus dosée par ECLIA sur COBAS e411 :

Les résultats figurant sur le tableau 2 montrent que les IR observés (moyenne de dosage) concernant la TSHus et qui sont comprises de 0,7 à 3,78 mUI/l sont en concordance avec ceux du kit de cobas e 411, ce qui nous permet de ***valider et d'accepter le transfert de l'IR*** indiqué par le fournisseur [0,27-4,2 mUI/l].

Tableau 2 : Résultats de la vérification des intervalles de référence sur COBAS e411(ROCHE)

Paramètre	IR ROCHE	IR observé	P	VO ∈ IR ROCHE %	VO ∉IR %	Résultat VR
TSHus (mUI/l)	[0,27-4,2]	[0,7-3,78]	NS 1,00	100	0	Validés

Analyse des facteurs de risque cardio-vasculaire entre les deux sous-groupes euthyroïdiens : (groupe 1 avec TSH ≤ 2,5 mUI/l et groupe 2 avec TSH > 2,5 mUI/l)

Caractéristiques clinico-biologiques de la population étudiée :

L'âge : La médiane d'âge de la population d'étude est de 35ans avec des extrêmes variant de 18 à 75 ans.La tranche d'âge la plus représentative de notre population est celle comprise entre18 et 27 ans avec un pourcentage de 30% (voir Figure 2).

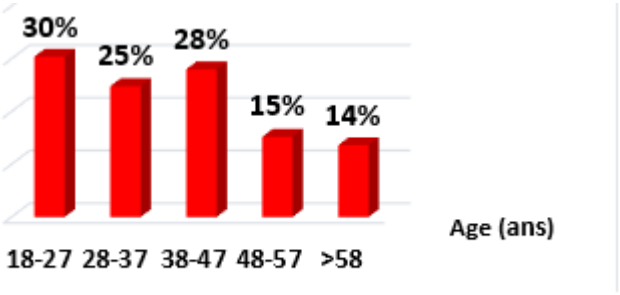

Figure 2 : Répartition de la population selon l'âge

Le sexe : 80 % des patients de l'étude sont de sexe féminin et 20% sont de sexe masculin avec un sexe ratio (homme/femme) de 0,30 (voir Figure 3).

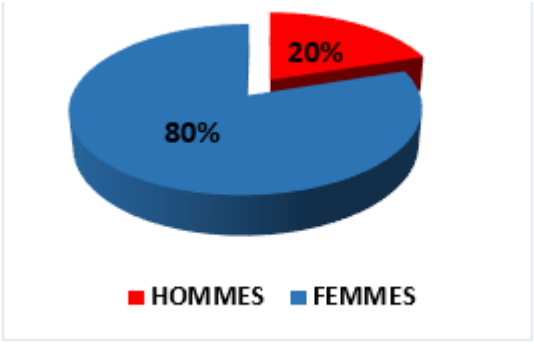

Figure 3 : Répartition de la population selon le sexe

L'IMC : La figure 4 illustre la répartition des patients selon l'IMC.

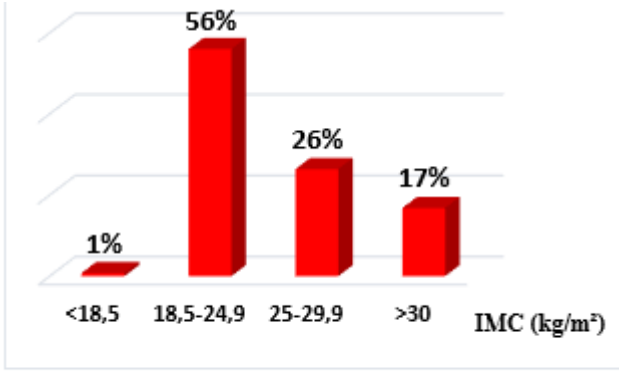

Figure 4 : Répartition de la population selon l'IMC

Distribution de la TSHus au sein de la population d'étude :

La répartition de la population d'étude en fonction des résultats de la TSHus mesurée est comme suit :

-91 (73 %) ont un TSHus entre 0.27-2.5 mUI/L (groupe 1)

-34 (27 %) ont un TSHus entre 2.5-4,2 mUI/L (groupe 2)

La majorité de population d'étude (73 %) ont un TSHus comprise entre 0,27-2,5 mUI/L

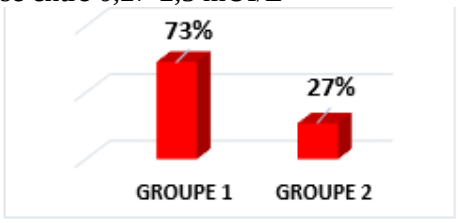

Figure 5 : Répartition de la population en fonction de la TSH

Comparaison du profil biochimique entre les deux groupes :

La comparaison des paramètres biochimiques entre le groupe 1et 2 révèle que les taux de glycémie, de TG et de HDL sont significativement différents entre les deux groupes (voir tableau 3). La moyenne du HDL de groupe 2 est significativement diminuée comparée au groupe 1 (p<0.029) alors que la glycémie et la médiane de TG sont significativement élevées dans le groupe 2. Pour le reste du bilan biochimique aucune différence significative n'a été retrouvée.

Tableau 3 : Comparaison des paramètres biochimiques entre le groupe 1 et le groupe 2

Variables	Groupe 1	Groupe 2	P valeur
Hba1c (%)	5,2	5,8	0,08
Glycémie à jeun (g/l)	0,92	1.07	**0,03***
Cholestérol total (g/l)	1,54	1,62	0,079
Triglycérides(g/l)	0,75	1,18	**0,001*****
Cholestérol HDL (g/l)	0,51±0,13	0,42 ± 0,1	**0,029***
Cholestérol LDL (g/l)	0,85	0,87	0,497
CRP (mg/l)	1,25	1,57	0,071
Acide urique (mg/l)	38	42	0,072

La comparaison des prévalences des dyslipidémies entre les deux groupes a révélé que les hypertriglycéridémies et les hypoHDLémies sont significativement plus fréquentes au sein du deuxieme groupe (Voir Figure 6).

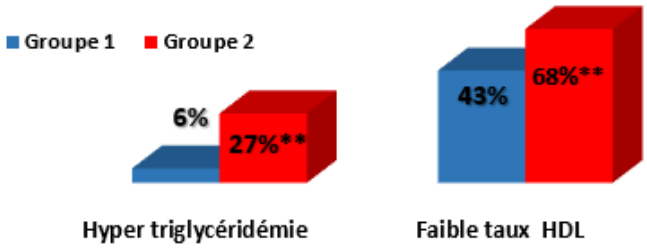

Figure 6: Prévalence des dyslipidémies en fonction de la TSH

Par ailleurs, l'analyse de corrélation entre la TSHus et le taux de TG et de HDL a révélé une corrélation significativement positive avec les TG (p<0.001) et en revanche une corrélation négative significative avec le taux de HDL (p=0.008).

Comparaison du profil clinique entre les deux groupes :

La comparaison du profil clinique entre le groupe 1 et 2 révèle que les médianes de poids, de taille et d'IMC du groupe 2 sont significativement augmentées comparées au groupe 1 (p<0.001). Pour l'âge et le sexe, aucune différence significative entre les deux groupes n'est retrouvée. Pour ce qui est des prévalences du diabète et de l'HTA, elles sont significativement augmentées dans le groupe 2 comparées au groupe 1 (voir tableau 4).

Tableau 4 : Comparaison du profil clinique entre le groupe 1 et le groupe 2

Paramètres		Groupe 1	Groupe 2	P value
Poids (Kg)		65	75	0,007**
Taille(m)		1,66	1,62	0,005**
IMC(Kg/m^2)		24,14	28,39	0,001***
Age		34	37	0,611
Sexe	Homme	24%	19%	0,340
	Femme	72%	90%	0,234
HTA		2%	18%	0,01**
Diabète		3%	7%	0,028*

L'analyse de corrélation entre la TSHus et les données anthropométriques à révéler une corrélation positive avec le poids (r=0,32, p=0.001) et l'IMC(r =0.45, p=0.001).

Outre cela, la répartition des patients en surpoids ou obèses entre les deux groupes a établi qu'ils étaient significativement plus nombreux dans le groupe 2 comparés au groupe 1 : 32% vs 68%.

Comparaison de la prévalence du syndrome métabolique entre les deux groupes :

Afin de quantifier l'impact que pourrait avoir les taux de TSHus > 2.5 mUI/l chez les euthyroïdiens sur le risque cardiovasculaire, nous avons mesuré la prévalence du syndrome métabolique dans chaque groupe. La comparaison entre les deux groupes a révélé que la prévalence des patients présentant un syndrome métabolique avec des taux de TSHus se situant dans la moitié supérieure de l'IR étaient 5 fois plus élevée que celle des patients avec SM ayant une TSHus ≤ 2.5 mUI/l : 20,6% vs 4,4%(p=0,001).

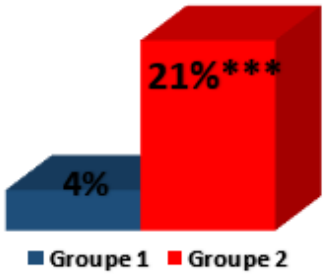

Figure 6 : comparaison de la prévalence du syndrome

Discussion :

Cette étude comporte deux aspects complémentaires : le premier consiste en la validation de l'intervalle de référence de la TSHus dosée par ECLIA sur COBAS e411, quant au deuxième objectif, il consiste en l'étude de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire au sein d'une population euthyroidienne en fonction de la TSHus.

Validation de l'intervalle de référence de la TSHus :

La première partie de ce travail a été consacrée à la vérification des IR de TSHus utilisés sur COBAS e 411 dans le laboratoire de biologie médicale.

Pour le groupe de validation : toutes les valeurs obtenues sont incluses dans les intervalles de référence fournis par le fournisseur à savoir Roche sur le COBAS e411. Ce qui nous a permis d'accepter le transfert des intervalles de référence du COBAS e411 et l'utilisation de l'intervalle 0,27-4,2mUI /l comme intervalle de référence.

Analyses des facteurs de risque cardiovasculaire au sein d'une population euthyroidinne en fonction de la TSH us.

De nos jours, les maladies cardiovasculaires représentent l'une des principales causes de mortalité dans les pays industrialisés, sans doute en raison d'une augmentation de la prévalence des différents facteurs de risque cardiovasculaires telles que l'obésité abdominale, l'inflammation vasculaire, la dyslipidémie, l'hyperuricémie et l'hypertension artérielle. Une tendance au regroupement chez un même individu de plusieurs de ces anomalies métaboliques a été observée, donnant naissance au concept de Syndrome Métabolique [40, 41].

Les dysfonctionnements thyroïdiens ont un impact sur divers systèmes de l'organisme. Les hormones thyroïdiennes effectuent un large éventail de fonctions métaboliques, y compris la régulation des lipides, des glucides, des protéines et des électrolytes. De ce fait, l'altération du métabolisme des hormones thyroïdiennes peut être associée au syndrome métabolique [**42].**

Les résultats ont clairement montré que 73 % de la population d'étude ont des taux de TSHus compris entre 0,27 et 2,5 mUI/L. La plupart des études qui se sont intéressées au même sujet comme celle de Stephan Ruhla, en 2010 **[**43] portant sur 1333 allemands euthyroïdiens et celle de Jee-Young Oh, en 2013 [44]. portant sur 2760 femmes euthyroïdiennes coréennes révèlent que plus de 70% des sujets euthyroïdiens ont une TSHus< 2 ,5 **mUI/l.**

La détermination de certains paramètres comme le poids corporel, la taille et l'indice de masse corporel (IMC) peuvent nous renseigner sur le niveau d'adiposité des patients étudiés. Les résultats révèlent que les patients du groupe 2 présentent un IMC caractérisant un état de surcharge pondérale classé dans la tranche à risque et la différence est très significative par rapport aux groupe 1 (p =0,001). Aussi les valeurs sériques de TSHus présentent une corrélation positive avec le poids et l'IMC. Nos résultats concordent avec plusieurs études telle que l'étude chinoise de Bojin Xu, en 2016 [36] portant sur 356 sujets [40-77 ans]. euthyroïdiens avec TSHus entre (0,35-5,00 mUI/L), l'étude de Stephan Ruhla en 2010 [43]., l'étude de Yaxin Lai en 2011 [45] portant sur 1 283 chinois euthyroïdiens avecTSHus entre (1,91 et 4,80 mUI/L) , l'étude Iranienne d'Ali Reza Rahbar en 2017 [46] réalisée sur 140 individus euthyroïdiens avec TSHus entre (0, 3 et 5,5 mU/l) et celle de JJDíez en 2010 [47]. qui est une étude espagnole menée sur 778 sujets euthyroïdiens avec des valeurs de TSHus entre (0,4 et 5,0 mUI/l).

Les personnes hypothyroïdiennes ont souvent une hypophagie même en présence d'une prise de poids [48]., qui est en grande partie liée à une réduction du peptide orexigèneNPY (neuropeptide Y) et à une augmentation du peptide anorexigène POMC (Pro-Opio-MelanoCortin) dans le noyau arqué (ARC) [49]. Ainsi, le gain de poids est principalement dû à une augmentation de la rétention d'eau plutôt qu'à une conséquence de l'augmentation de l'adiposité causée par la dépense énergétique réduite [50 ,51].

Par ailleurs, Teixeira en 2020 [47]., a démontré que la TSH agit directement sur le tissu adipeux qui exprime les récepteurs de TSH. L'action de la thyrotropine via ses récepteurs induit une différenciation des pré adipocytes en adipocytes, en générant un signal médié par l'activation de la protéine kinase dépendante de l'AMPc (Adénosine Monophosphate Cyclique), et par conséquent une expansion du tissu adipeux (adipogenèse une expansion du tissu adipeux (adipogenèse).[52].

Pour ce qui est du statut cardio-vasculaire, la pression artérielle est l'un des facteurs de risque majeur cardiovasculaire évoluant vers l'insuffisance cardiaque si la pression artérielle n'est pas régulée. Ce facteur hémodynamique est retenu comme critère contribuant à l'installation de l'insuffisance cardiaque congestive dont l'incidence s'est avérée plus fréquente dans une étude évaluant des patients hypothyroïdiens.[53].

Dans notre étude, nous avons constaté que le nombre des patients hypertendus dans le groupe 2 étaient cinq fois supérieur celui du groupe 1(p=0,026). Nos résultats rejoignent ceux de l'étude de Yi-Cheng Chang, 2019 [37] qui a porté sur 24 765 adultes participant à des examens de santé à Taïwan, ainsi que ceux de Jee-Young Oh, 2013 [44]. En effet, ces études suggèrent la présence d'une relation proportionnelle entre la TSHus et l'HTA via son

effet sur le métabolisme de l'aldostérone et ceci même en état d'euthyroïdie.

Concernant le profil biologique, nous avons étudié un ensemble de paramètres biologiques impliqués dans les fonctions physiologiques et métaboliques. Il s'agit des statuts : glycémique, lipidique (*dyslipidémies*), inflammatoire et de l'uricémie. Les résultats obtenus concernant la glycémie et la CRP ne montrent aucune différence significative entre les deux groupe ($p > 0.05$). Nos résultats concordent avec ceux de l'étude de Stephan Ruhla en 2010 [43] et Jee-Young Oh en 2013 [44].

Pour les lipides les effets des hormones thyroïdiennes sur leur métabolisme sont complexes. Elles affectent la synthèse et la dégradation des lipides et les anomalies lipidiques au cours des dysthyroïdies sont fréquentes [54]. La perturbation du bilan lipidique est une caractéristique biologique bien établie de l'hypothyroïdie avérée dont elle peut même être le premier signe d'appel [55]. C'est ainsi qu'une attention toute particulière a été portée à l'étude du statut lipidique de l'hypothyroidie fruste (HTF). La mesure des constantes lipidiques constitue une bonne opportunité de déterminer les conséquences éventuelles d'une HTF, affection si difficile à cerner pour le clinicien. L'existence d'anomalies lipidiques pourrait contribuer à l'apparition de complications cardiovasculaires et justifier la mise en œuvre d'un traitement préventif précoce. En dépit de nombreuses études le profil lipidique de l'HTF et ses conséquences pathologiques restent discutés à ce jour. Dans notre étude, nous constatons la présence d'une différence très significative ($p < 0.01$) entre les groupes 1 et 2 concernant les taux de TG et d'HDL. Nos résultats rejoignent ceux de l'étude de Yaxin Lai en 2011[45]., de Jee-Young Oh en 2013 [44]., de Bojin Xu en 2016[36] et d'Alexander Shinkov en 2017 [73]. portant sur 2153 Bulgares euthyroïdiens. Le taux élevé des TG est associé à une augmentation de VLDL (Very Low Density Lipoprotein) et parfois de chylomicrons [55]. Cette élévation dans le groupe 2 peut être interprétée de plusieurs manières notamment par un taux d'élimination réduit des TG du plasma en raison d'une diminution de l'activité de la lipase hépatique [56]. et de la lipoprotéine lipase qui permet l'hydrolyse des triglycérides [57 ,68]. L'augmentation des taux sériques de la TSH favorise directement la stéatogenèse hépatique, principalement via le mécanisme de régulation de l'activité de la SREBP-1c [65]. La TSH entraine une modification de l'activité transcriptionnelle de SREBP-1c ayant pour conséquence une altération du message insulinique d'où l'insulinorésistance et donc accumulation des TG circulants [66].

La diminution du HDL augmentent le rapport LDL/HDL qui caractérise le risque athérogène [58, 59]. C'est ainsi que la TSHus > 2.5 mU/l via les modifications du bilan lipidique pourraient favoriser l'apparition des maladies cardiovasculaires.

L'exploration du statut inflammatoire passe par la détermination de certains paramètres qui caractérisent le bilan inflammatoire. Il s'agit principalement de la C réactive protéine (CRP). Les valeurs de référence diffèrent selon les méthodes, mais pour la plupart elle doit être inférieure à 6 mg/l. Sa concentration plasmatique est corrélée au risque d'infarctus du myocarde et à la morbimortalité cardiovasculaire [60,61]. Le mécanisme peut être expliqué par l'augmentation des cytokines telles que l'adiponectine ou le TNFα [62, 63, 64].

Les résultats obtenus au sein de notre population d'étude montrent que la prévalence de la CRP élevée (> 6 mg/l) est significativement plus élevée dans le groupe 2 ($p<0.05$). Bien qu'aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre les valeurs de TSHus et les valeurs de CRP, ces résultats concordent avec l'étude de Yi-Cheng Chang en 2019 [37].

Le syndrome métabolique (SM) est actuellement considéré comme un problème majeur de santé publique. Le (SM) est un groupe d'anomalies métaboliques associées à un risque accru du développement du diabète, de troubles cardiovasculaires en particulier coronarien et d'autres maladies.[40].

Les causes du SM sont multifactorielles et schématiquement, reconnaissent trois grandes origines : une prédisposition génétique, un déterminisme in utero et une influence environnementale.[67].

Notre étude a révélé que les patients du groupe 2 (TSHus>2,5 mUI/l) présentaient une prévalence presque 5 fois plus élevée du syndrome métabolique par rapport à ceux du groupe 1. Des observations similaires ont été rapportées dans de nombreuses études telles que l'étude de Sat Byul Park en 2011[56] portant sur 5998 participants de la population coréenne et d'Hye Jeong Kim en 2016 [58] portant sur 13 496 coréens euthyroïdiens, de Bojin Xu en 2016 [36]. et Alexander Shinkov en 2017 [73].

Une TSH élevée peut être non seulement un facteur causal du syndrome métabolique mais aussi une conséquence de celui-ci. Dans la littérature, il existe des preuves pour les deux types de relation. Il est bien entendu que la fonction thyroïdienne affecte la dépense énergétique (le métabolisme énergétique) [70,71]., ce qui pourrait être responsable de la prise de poids. D'autre part, une augmentation de la TSH pourrait également être la conséquence d'une prise de poids.Il a été démontré qu'une réduction du poids (par exemple après une chirurgie bariatrique) réduit les niveaux de TSH, et ceci probablement par l'intermédiaire de la leptine, dont il a été suggéré qu'elle affecte la TSH.[43].

L'étude de Teixeira en 2020 a démontré que la TSH agit directement sur le tissu adipeux via ses récepteurs et induit une différenciation des pré-adipocytes en adipocytes, et par conséquent une expansion du tissu adipeux (Insulinorésistance) [65].

Conclusion : Cette étude a permis de valider les intervalles de références de TSHus proposés par les

fabricants chez les adultes âgées de 18 à 65 ans au niveau du laboratoire central de biologie (unité de biochimie) du CHU Bab El Oued.

Bien que les valeurs de références concernant la TSHus sont comprises entre 0,27 et 4,2 mUI/l,il semble très clair que les valeurs supérieures à 2,5 mUI/l sont accompagnées d'une forte association avec les facteurs de risque cardio vasculaire classiquement connus. Cela peut être expliqué par la grande sensibilité du système cardiovasculaire aux variations même faibles des concentrations des hormones thyroïdiennes.

La détermination de la valeur supérieure de l'intervalle de référence de la TSH est fondamentale puisque le diagnostic d'hypothyroïdie fruste (HF) en dépend directement. Les études réalisées jusqu'à présent que ce soit dans des populations importantes ou dans des groupes de sujets sélectionnés ne permettent pas de départager les partisans d'une diminution du seuil de TSH à 2,5 mUI/l et ceux qui considèrent qu'il n'y a pas d'arguments suffisants pour modifier le seuil actuel fixé à 4 ou 5 mUI/l. D'autres études permettraient de lever la controverse autour de la valeur seuil de TSH et autour de la signification pathologique de l'HF.

Cette démarche est très importante afin que les cliniciens puissent décider si les patients présentant des taux de TSH>2,5 mUI/l devraient être considérés ou non comme des patients à risque cardiovasculaire. Cela les aidera à adopter des mesures hygiéno-diététiques appropriées afin d'éviter les dyslipidémies, l'HTA et le diabète.

Les données actuelles de la littérature suggèrent que l'euthyroïdie avec TSH>2,5 mUI/l est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire ischémique. Les mécanismes par lesquels ce phénomène favorise l'athérosclérose sont encore mal élucidés, mais des arguments plaident en faveur d'un effet de l'hypothyroïdie fruste sur les facteurs de risque cardiovasculaires, et notamment sur la dyslipidémie.

Un dépistage à grande échelle serait souhaitable pour analyser l'effet de la TSH>2,5mUI /l sur ces différents facteurs de risque cardiovasculaires,et des essais thérapeutiques sont nécessaires pour préciser si le traitement substitutif par hormones thyroïdiennes réduit le risque de pathologies cardiovasculaires chez ces patients.

Bibliographie

1. Nilsson, M. &Fagman, H. Development of the thyroid gland. *Dev.* 144, 2123–2140 (2017).

2. Shahid, M. A., Ashraf, M. A., Sharma, S. & Hospital, M. F. Physiology , Thyroid Hormone. 1–9 (2022).

3. Kratzsch, J. &Pulzer, F. Thyroid gland development and defects. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 22, 57–75 (2008).

4. Mullur, R., Liu, Y. Y. & Brent, G. A. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol. Rev. 94, 355–382 (2014).

5. Edward A. Sasse, Basil T. Doumas, W. Gregory Miller, Paul D'Orazio, John H. Eckfeldt, Susan A. Evans, Gary A. Graham, G. L. M. and P. J. P. Defining , Establishing , and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory ; Approved Guideline — Third Edition. Nccls 20, 59 (2000).

6. D'Herbomez, M. &Wémeau, J.-L. Laboratory support for the diagnosis of auto-immune thyroid diseases. Ann. Biol. Clin. (Paris). 59, (2001).

7. . De, I. B. & De, D. I. E. Iagnostic et surveillance biologiques de l ' hyperthyroïdie de l ' adulte. (2000).

8. Point, M. A. U. Mesure de la TSH : valeur. 20–23 (2015).

9. Alliot, L., Bigorie, B., Kowalski, C. &Medeau, V. De la nécessité de bien définir les valeurs de référence des hormones thyroïdiennes pour une meilleure interprétation clinique. 69, 77–83 (2011).

10. Committee, P. & Society, A. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population : a guideline. Fertil. Steril. 104, 545–553 (2015).

11. Elgadi, A. GENETIC AND FUNCTIONAL STUDIES ON THE THYROID. (2008).

12. 12. Bonomi, M. &Persani, L. Hormone thyréotrope Thyroid-stimulating hormone. 2, 140–147 (2005).

13. Version, D. University of Groningen Clinical and epidemiological studies on thyroid function Roos, Annemieke. (2014).

14. Henny, J. et al. Recommendation for the review of biological reference intervals in medical laboratories.(2016)

15. Henny, J. Établissement Et Validation Des Intervalles De RéféRence Au Laboratoire De Biologie Médicale.Ann. Biol. Clin. (Paris). 69, 229–237 (2011).

16. Paper, O., Ozarda, Y., Higgins, V. &Adeli, K. Verification of reference intervals in routine clinical laboratories : practical challenges and recommendations. 57, 30–37 (2019).

17. Henny, J. Concept de valeurs de référence. Encycl. Médico-Biologique 10, 1–10 (2021).

18. Henny, J. Labormanagement The IFCC recommendations for determining reference intervals : strengths and limitations Die IFCC-Empfehlungenfu ¨ r die Bestimmung von Referenzbereichen : Sta ¨ rken und Schwa. 33,45–51 (2009).

19. Lalau, G., Nourrin, C., Pavard, J., Perrin, A. & Reuilly, O. Intervalles de référence : détermination et vérification. 68, 305–313 (2010).

20. EP28-A3c: Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition. (2010).

21. Edward A. Sasse, Basil T. Doumas, W. Gregory Miller, Paul D'Orazio, John H. Eckfeldt, Susan A. Evans,20 Gary A. Graham, G. L. M. and P. J. P. Defining , Establishing , and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory ; Approved Guideline — Third Edition. Nccls 20, 59 (2000).

22. Paper, O., Ozarda, Y., Higgins, V. &Adeli, K. Verification of reference intervals in routine clinical laboratories : practical challenges and recommendations. 57, 30–37 (2019).

23. Horowitz, G. L. REFERENCE intervals : practical aspects. 19, 95–105.

24. Article, O. Comparison of the Performance of Second (Fast TSH) and Third (HYPERsensitive TSH) Generation Automated TSH Immunoassays in Healthy Euthyroid Subjects. 41, 46–49 (2019).

25. Spencer, C. A. Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. Endotext 50–53 (2000).

26. Conte-devolx, B., Lejeune, P. &Carayon, P. L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde 2002.

27. Baliram, R. Expanding the Role of Thyroid-Stimulating Hormone in Skeletal Physiology. 8, 1–9 (2017).
28. Schlienger, J. L., Sapin, R., Vinzio, S., Luca, F. &Goichot, B. Qu'est ce qu'un taux de TSH élevé ? ImmunoAnalyseBiol. Spec. 22, 160–166 (2007).
29. Pa, P., Brabant, G. & Brabant, G. New reference range for TSH ? New reference range for TSH ? (2008).
30. Waise, A. & Price, H. C. Personal View The upper limit of the reference range for thyroid-stimulating hormone should not be confused with a cut-off to define subclinical hypothyroidism. 93–98 (2015).
31. Kratzsch, J. et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on national academy of clinical biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. Clin. Chem. 51, 1480–1486 (2005).
32. Donadio-Andréi, S. et al. Quelle pertinence accorder au taux circulant de TSH? Immuno-Analyse Biol. Spec. 28, 223–239 (2013).
33. Brabant, G. et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? Eur. J. Endocrinol. 154, 633–637 (2006).
34. Ittermann, T., Khattak, R. M., Nauck, M., Cordova, C. M. M. &Völzke, H. Shift of the TSH reference range with improved iodine supply in Northeast Germany. Eur. J. Endocrinol. 172, 261–267 (2015).
35. Committee, P. & Society, A. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population : a guideline. Fertil. Steril. 104, 545–553 (2015).
36. Xu, B. et al. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese community-based population of euthyroid people aged 40 years and older. J. Biomed. Res. 30, 476– 482 (2016).
37. Chang, Y. C. et al. High TSH level within normal range is associated with obesity, dyslipidemia, hypertension, inflammation, hypercoagulability, and the metabolic syndrome: A novel cardiometabolic marker. J. Clin. Med. 8, 1–15 (2019).
38. Analytics, M., Analytics, F. M. & Number, A. C. Elecsys TSH. 3–5 (2018).
39. Direction Générale de la Santé. Indice de Masse Corporelle. 1–2 (2013).
40. Boursier, V. (2006). Le syndrome métabolique. Journal des maladies vasculaires, 31(4):190-201.
41. Yahia-Berrouiguet, A., Benyoucef, M., Meguenni, K., &Brouri, M. Prevalence of cardiovascular risk factors: a survey at Tlemcen (Algeria). MedecinedesMaladiesMetaboliques, 3(3) ; 313-319 (2009).
42. Iqbal, S., Sharma, A. K., Ahmad, M., Nagtilak, S., Ahmad, N.. Hypothyroidism and possible association with Metabolic Syndrome. International Journal of Biomedical and Advance Research, 7(9):421-423 (2016).
43. Ruhla, S. et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. Clin. Endocrinol. (Oxf). 72, 696–701 (2010).
44. Oh, J. Y., Sung, Y. A. & Lee, H. J. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women. Korean J. Intern. Med. 28, 180–186 (2013).
45. Lai, Y. et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. Endocr. J. 58, 23–30 (2011).
46. Rahbar, A. R. et al. Relationship between body mass index, waist-to-hip ratio, and serum lipid concentrations and thyroid-stimulating hormone in the euthyroid adult population. Iran. J. Med. Sci. 42, 301–305 (2017).
47. Díez, J. J. & Iglesias, P. Relationship between thyrotropin and body mass index in euthyroid subjects. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 119, 144–150 (2011).
48. Teixeira, P. D. F. D. S., dos Santos, P. B., Pazos-Moura, C. C. (2020). The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, 11: 1-33
49. Calvino, C., Império, G. E., Wilieman, M., Costa-e-Sousa, R. H., Souza, L. L., Trevenzoli, I. H., Pazos- oura, C. C. (2016). Hypothyroidism induces hypophagia associated with alterations in protein expression of neuropeptide Y and proopiomelanocortin in the arcuate nucleus, independently of hypothalamic nucleispecific changes in leptin signaling. Thyroid, 26(1): 134-143.
50. Seppel, T., Kosel, A., Schlaghecke, R. (1997). Bioelectrical impedance assessment of body composition in thyroid disease. European journal of endocrinology, 136(5):493-498.
51. Karmisholt, J., Andersen, S., Laurberg, P. (2011). Weight loss after therapy of hypothyroidism ismainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96(1): 99-103.
52. Bastemir, M., Akin, F., Alkis, E., Kaptanoglu, B. (2007). Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroidfunction. Swiss Medical Weekly, 137:431-434.
53. RODONDI N., NEWMMAN AR., VITTINEHOF E., DE RECKENEIRE N., SATTERFIELD S., HARRIS TB.. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events and death. Arch Intern Med;165: 2460–6 (2005).
54. CAPRON L. Etiologie de l'athérosclérose. La revue du praticien, 49 : 2100- 2103 (1999).
55. Rizos, C. V., Elisaf, M. S., Liberopoulos, E. N. (2011). Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. The open cardio vascular medicine journal, 5: 76-84.
56. Park, S. B., Choi, H. C., Joo, N. S. (2011). The relation of thyroid function to components of the metabolic syndrome in Korean men and women. Journal of Korean medical science, 26(4): 540-545.
57. Ginsberg HN., Goldberg II. (1989). Dyslipoproteinemia in thyroid disease. p.231-244.
58. Kim, H. J. et al. Triiodothyronine levels Are independently associated with metabolic syndrome in euthyroid middle-aged subjects. Endocrinol. Metab. 31, 311–319 (2016).
59. Dardano, A., Ghiadoni, L., Plantinga, Y., Caraccio, N., Bemi, A., Duranti, E., et al.(2006). Recombinant human thyrotropin reduces endothelium-dependent vasodilation in patients monitored for differentiated thyroid carcinoma, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 91 : 4175-4178.
60. Heureux M., Corvilain B. (2004). L'hypothroidiesubclinique. 25: 143.
61. SCHLIENGER J-L., SAPIN R., VINZIO S., GOICHOT B. (2006). Répercussions biologiques del'hypothyroïdie fruste. Immuno-analyse et biologie spécialisée 21 : 279–285.
62. Mancini, A., Di Segni, C., Raimondo, S., Olivieri, G., Silvestrini, A., Meucci, E.,Currò, D. (2016). Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. MediatorsInflamm, 2016:6757154.
63. RIDKER PM., RIFAI N., ROSE L., BURING JE., (2002).

Cook NR. Comparison of Creactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med;347: 1557–65.

64. CHRIST-CRAIN M., MEIER C., GUGLIELMETTI M., HUBER P., RIESEN W., STAUBJJ., et al. (2003). Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and doubleblind, placebo-controlled trial.Atherosclerosis;166:379–86.

65. Teixeira Dos Santos et al. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020 May

66. Neves JS, Fontes-Carvalho R, Borges-Canha M. Association of thyroid function, within the euthyroid range, with cardiovascular risk: The EPIPorto study. . Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Nov

67. Teixeira, P. D. F. D. S., Reuters, V. S., Ferreira, M. M., Almeida, C. P., Reis, F. A. A., Buescu, A., et al. (2008) Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. Translational Research.151: 224-231.

68. Shinkov, A. et al. Prevalência de síndrome metabólica aumenta em quartis de hormônio tireo estimulante em uma amostra de sujeitos eutiroides baseada na população. Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 58, 926–932 (2014).

69. al Adsani, H., Hoffer, L.J. & Silva, J.E. (1997) Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 82,

70. Silva, J.E. (2003) The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. Annals of Internal Medicine, 139, 205–213.

71. Duan, Y., Peng, W., Wang, X. et al. (2009) Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure. Endocrine, 35, 136–142.