

Gambaran Fungsi Hormon Tiroid Pada Penderita DM Tipe 2 Rawat Jalan

Mardianto, Suherdy, Dharma Lindarto

Abstract

Background: In previous studies reported that impaired of thyroid function in patients with type 2 diabetes showed different results. This study aims to know the description of the thyroid hormone function in type 2 diabetes mellitus outpatient.

Methods: A cross sectional study was conducted from September 2009 - March 2010 in H. Adam Malik General Hospital. The subjects were all outpatients at the clinic of Endocrine and Metabolic who met the criteria participated in this study. All samples were examined of TSHs, FT4, adrandom blood glucose, Total cholesterol, HDL cholesterol, and LDL cholesterol.

Results: There were 40 patients with type 2 diabetes who had participated in study with 19 men (47.5%), and 21 women (52.5%) with mean age of 58.3 years. We found thyroid dysfunction is 10% or 4 people and in details, 2 people (5%) of subclinical hypothyroidism and 2 people (5%) of subclinical hyperthyroidism. There were significant differences in average concentrations of three TSHs groups ($p_1 = 0.0010$, $p_2 = 0.012$, $p_3 = 0.001$), whereas FT4 significantly different in eutiroid group and subclinical hyperthyroidism ($p_2 = 0.001$) and subclinical hypothyroidism group and subclinical hyperthyroidism ($p_3 = 0.001$). TSHs levels correlated positively and statistically significant with total cholesterol ($r = 0.989$, $p = 0.011$)

Conclusions: Overview of thyroid hormone function in 40 patients with type 2 diabetes mellitus indicates 10% of dysfunction with more women than men, and ages who have been affected is over 60 years. (*JKS 2010; 1: 1-8*)

Keywords: *Dysfunction of Thyroid Hormone, Diabetes Mellitus Type 2*

Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan sindroma klinik yang ditandai dengan hiperglikemi disebabkan defisiensi sekresi insulin relatif atau absolut disertai dengan atau tanpa gangguan kerja insulin (resistensi insulin). Dari seluruh kasus diabetes lebih dari 90% adalah diabetes melitus tipe 2 (DM tipe2). Bukti-bukti klinik menunjukkan keadaan hiperglikemi adalah faktor utama penyebab terjadinya komplikasi kronik diabetes melitus baik mikrovaskular dan makrovaskular.^{1,2}

Data epidemiologi menunjukkan kecenderungan peningkatan jumlah kasus dari DM tipe 2 baik di dunia maupun di Indonesia. Pengendalian kadar gula darah adalah kunci dalam mencegah dan memperlambat komplikasi serta memperbaiki kualitas hidup pasien diabetes. Faktor-faktor yang mempengaruhi adalah penyerapan glukosa pada saluran cerna, glukoneogenesis dan glukogenolisis di hati, penggunaan glukosa oleh otot, sekresi insulin.^{1,3} Adanya peranan hormon lain yaitu hormon tiroid yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat termasuk juga insulin baik pada kadar hormon tiroid yang meningkat atau menurun, sehingga juga akan berpengaruh terhadap metabolisme glukosa pada DM tipe 2.⁴⁻⁶

Mardianto, Suherdy dan Dharma Lindarto adalah dosen pada bagian Ilmu Penyakit Dalam Universitas Sumatera Utara

Gangguan fungsi Tiroid dan DM tipe 2 adalah dua bentuk kelainan endokrin yang sering dijumpai pada populasi umum. Gangguan fungsi tiroid bisa dijumpai pada semua bentuk diabetes melitus dan berhubungan dengan semakin meningkatnya umur terutama pada DM tipe 2.^{4,7} Kedua kelainan endokrin ini mempunyai dampak yang besar bagi tubuh apalagi bila gangguan fungsi hormon tiroid dijumpai pada penderita DM tipe 2 hal ini tentu akan mempengaruhi pengelolaan penyakit menjadi lebih kompleks.⁸

Mekanisme terjadinya gangguan fungsi hormon tiroid pada DM tipe 2 belum sepenuhnya diketahui, beberapa bukti klinik dan kepustakaan menyebutkan bahwa kejadian gangguan fungsi hormon tiroid pada diabetes melitus tipe 2 lebih disebabkan faktor insidental dan berhubungan dengan peningkatan umur.^{9,10}

Beberapa penelitian mendapatkan prevalensi yang bervariasi dari gangguan fungsi hormon tiroid pada DM tipe 2. Perros P dkk¹¹ mendapatkan prevalensi gangguan fungsi hormon tiroid pada DM tipe 2 yang tidak menunjukkan gejala ataupun mempunyai riwayat penyakit tiroid sebesar 6,9%. *Fremantle diabetes study*, 2005 mendapatkan prevalensi gangguan fungsi hormon tiroid sebesar 8,6%⁹ kemudian Akbar dkk,³ mendapatkan gangguan fungsi hormon tiroid sebesar 16 %^{3,9}

Beberapa perkumpulan endokrin seperti, The American Thyroid Association (ATA), The American Association of Clinical Endocrinologist (AACE), The Endocrine Society (TES), The British Thyroid Association dan

British Thyroid Foundation telah merekomendasikan pemeriksaan rutin TSH pada pasien-pasien dengan faktor resiko termasuk DM tipe 2.^{6,8,12,13}

Tertarik akan hal ini maka penulis ingin meneliti bagaimana gambaran fungsi hormon tiroid pada penderita DM Type 2 khususnya pada yang menjalani rawat jalan.

Bahan dan Cara

Penelitian dilakukan dengan metode potong lintang, dengan sample adalah semua penderita DM tipe 2 yang menjalani rawat jalan di RSUP H.Adam Malik Medan mulai bulan September 2009 s/d Maret 2010

Kriteria yang Diikutkan dalam Penelitian

1. Penderita DM tipe 2
2. Usia > 35 tahun
3. Bersedia mengikuti penelitian.

Kriteria yang Dikeluarkan dari Penelitian

1. Penderita atau mempunyai riwayat penyakit tiroid
 2. Riwayat irradiasi leher.
 3. Menderita penyakit berat (gagal jantung, infeksi, penyakit ginjal kronik)
 4. Riwayat konsumsi obat beta bloker dan amiodaron.
 5. Tidak bersedia ikut penelitian
- Seluruh subjek penelitian dimintakan persetujuan secara tertulis tentang kesediaan mengikuti penelitian (*informed consent*).
 - Dilakukan pengambilan data penelitian meliputi : umur, jenis kelamin, Body mass index (BMI), lamanya menderita diabetes dan pengobatan yang diperoleh.

- Dilakukan pemeriksaan fisik untuk menyingkirkan kemungkinan menderita penyakit tiroid.
- Malam sebelum pemeriksaan darah, pasien dipuasakan selama 8 jam. Kemudian pada pagi harinya sebelum pengambilan darah pasien duduk dalam keadaan tenang selama lebih kurang setengah jam, kemudian dilakukan pengambilan darah vena pada daerah fossa cubiti sebanyak 5 ml untuk pemeriksaan hormon TSHs dan FT4 pada subyek dan kontrol

Pemeriksaan Biokimiawi

Level serum sensitif tiroid stimulating hormon (TSHs) dan free tiroksin (FT4) diukur dengan microparticle Enzyme Immunoassay

(MEIA) dari AXSYM system Abbott Laboratories, Abboth Park, USA melalui Laboratorium Prodia Medan.

Analisa Data

Data ditampilkan dalam mean $\pm$ SD. Untuk perbandingan data numerik digunakan *uji t-test independent* dan *Anova* jika lebih dari dua kelompok. Dikatakan bermakna secara statistik bila $p < 0,05$. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan program SPSS.15

Hasil

Didapatkan 40 subjek DM tipe 2 yang memenuhi kriteria untuk diikutkan dalam penelitian. Jumlah pria sebanyak 19 orang (47,5%) sedangkan wanita 21 orang (52,5%) dengan rerata umur 58,3 tahun. Data karakteristik sample dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik sampel

Variabel	DM tipe 2 (Mean $\pm$ SD)
Umur (tahun)	58,33 $\pm$ 7,7
BMI (kg/m ²)	27,2 $\pm$ 3,51
KGD ad random (mg%)	186,98 $\pm$ 63,54
Kolesterol total (mg/dL)	210,78 $\pm$ 43,13
Trigliserida (mg/dL)	154,48 $\pm$ 43,87
HDL – Kolesterol (mg/dL)	38,88 $\pm$ 9,24
LDL – Kolesterol (mg/dL)	125,8 $\pm$ 33,34
TSHs (μ UI/mL)	2,17 $\pm$ 1,61
FT4 (ng/dl)	1,05 $\pm$ 0,16

Dari hasil penelitian ini didapatkan gangguan fungsi hormon tiroid sebesar 10% atau sebanyak 4 orang. Umur rata-rata kelompok Eutiroid adalah 58,3 tahun, sedangkan kelompok gangguan fungsi hormon tiroid 58,25 tahun, secara statistik tidak bermakna ($p=0,977$). Demikian juga dengan BMI($p=0,184$),

trigliserida ($p=0,399$), HDL-kolesterol ($p=0,352$), dan LDL-Kolesterol ($p=0,171$) dan FT4($p=0,311$) tidak dijumpai perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Kadar kolesterol total kelompok gangguan fungsi hormon tiroid (225,25 $\pm$ 70,02) lebih tinggi dibanding eutiroid 209,17 $\pm$ 40,54,

tapi secara statistik tidak bermakna ($p=0,488$). Kadar TSHs pada kelompok gangguan tiroid lebih

tinggi dibanding eutiroid dan secara statistik bermakna. ($p=0,016$) (Tabel 2)

Tabel 2. Gambaran beberapa variabel berdasarkan status fungsi tiroid

Variabel	Eutiroid (Mean $\pm$ SD)	Gangguan fungsi tiroid (Mean $\pm$ SD)	P
Umur (tahun)	58,33 $\pm$ 8,01	58,25 $\pm$ 4,85	0,997
BMI (kg/m ²)	27,102 $\pm$ 3,65	27,1 $\pm$ 3,66	0,184
KGD adrandom (mg%)	184,83 $\pm$ 65,75	206,25 $\pm$ 38,87	0,380
Kolesterol total(mg/dL)	209,17 $\pm$ 40,54	225,25 $\pm$ 70,02	0,488
Trigliserida(mg/dL)	156,78 $\pm$ 43,68	133,75 $\pm$ 46,05	0,399
HDL Kolesterol(mg/dL)	38,03 $\pm$ 8,22	46,5 $\pm$ 15,33	0,352
LDL Kolesterol(mg/dL)	128,22 $\pm$ 34,31	104 $\pm$ 4,08	0,171
TSHs (μ UI/mL)	1,969 $\pm$ 0,87	3,97 $\pm$ 4,48	0,016*
FT4 (ng/dl)	1,040 $\pm$ 0,12	1,13 $\pm$ 0,43	0,311

Keterangan : bermakna Jika $p < 0,05$; * = signifikan $p < 0,05$

Tabel 3. Gambaran fungsi tiroid berdasarkan tingkatan umur dan jenis kelamin

Variabel	Eutiroid		Gangguan fungsi hormon tiroid	
	Pria n(%)	Wanita n(%)	Pria n(%)	Wanita n(%)
< 60 tahun	9 (22,5%)	10 (25%)	1 (2,5%)	-
= 60 tahun	9 (22,5%)	8 (20%)	-	3 (7,5%)

Berdasarkan tingkatan umur dan jenis kelamin, dari 10 % gangguan fungsi hormon tiroid yang dijumpai pada penderita DM tipe 2 ternyata usia rata-rata diatas 60 tahun dan wanita lebih banyak jumlahnya (7,5% atau 3 orang) dibandingkan dengan pria. (Tabel 3)

Dari 4 orang gangguan fungsi hormon tiroid rinciannya adalah hipotiroid subklinik 2 orang (5%) dan hipertiroid subklinik 2 orang (5%). Dengan analisis *post hoc* tidak ada perbedaan bermakna dari Umur, BMI, trigliserida, HDL kolesterol dan LDL- Kolesterol pada ketiga kelompok (p_1 , p_2 , p_3). Tetapi pada kolesterol total dijumpai perbedaan bermakna antara kelompok eutiroid dan hipotiroid subklinik ($p=0,01$)

dan juga kelompok hipotiroid subklinik dan hipertiroid subklinik ($p=0,004$). Studi ini juga menunjukkan adanya perbedaan rerata bermakna dari kadar TSHs pada ketiga kelompok ($p_1=0,0010$; $p_2=0,012$; $p_3=0,001$) sedangkan FT4 tampak berbeda bermakna pada kelompok eutiroid dan hipertiroid subklinik ($p_2=0,001$) dan kelompok hipotiroid subklinik dan hipertiroid subklinik ($p_3=0,001$). (Tabel 4)

Tabel 4. Gambaran sampel berdasarkan status fungsi tiroid

Variabel	Eutiroid (a)	Gangguan fungsi tiroid		p		
		Hipotiroid subklinis (b)	Hipertiroid suklinis (c)	p1	p2	P 3
Umur, X $\pm$ SD,(tahun)	58,33 $\pm$ 8,01	61	55,50 $\pm$ 6,36	0,643	0,623	0,489
BMI (kg/m ²)	27,1 $\pm$ 3,65	27,25 $\pm$ 0,35	29,65 $\pm$ 0,35	0,955	0,331	0,504
KGD adrandom(mg%)	184,83 $\pm$ 65,75	188 $\pm$ 56,56	224,5 $\pm$ 0,70	0,947	0,404	0,576
Kolesterol total(mg/dL)	209,17 $\pm$ 40,54	285,5 $\pm$ 13,43	165 $\pm$ 2,82	0,01*	0,132	0,004**
Trigliserida(mg/dL)	156,78 $\pm$ 43,68	171,5 $\pm$ 9,19	96 $\pm$ 24,04	0,638	0,058	0,085
HDL-C(mg/dL)	38,03 $\pm$ 8,22	44,5 $\pm$ 19,09	38,5 $\pm$ 9,19	0,13	0,941	0,075
LDL-C(mg/dL)	128,22 $\pm$ 34,31	104 $\pm$ 4,24	104 $\pm$ 5,65	0,325	0,325	1,000
TSHs (μ UI/mL)	1,969 $\pm$ 0,87	7,73 $\pm$ 1,94	0,213 $\pm$ 0,23	0,001**	0,012*	0,001**
FT4 (ng/dl)	1,04 $\pm$ 0,12	0,85 $\pm$ 0,07	1,41 $\pm$ 0,50	0,086	0,001**	0,001**

Keterangan : bermakna Jika $p < 0,05$; * = signifikan $p < 0,05$; ** = signifikan $p < 0,01$

p1 = grup a $>>$ grup b ; p2 = grup a $>>$ grup c ; p3 = grup b $>>$ grup c

Pada uji korelasi untuk melihat hubungan antara TSHs dengan komponen profil lipid, tampak TSHs mempunyai korelasi positif dan bermakna secara statistik dengan kolesterol total ($r = 0,989$; $p < 0,05$) artinya semakin tinggi nilai TSHs

maka semakin tinggi pula peningkatan kadar kolesterol total.

Pada tabel 6 yang melihat korelasi antara FT4 dan profil lipid, kadar kolesterol total ($r = -0,715$; $p = 0,285$), trigliserida ($r = -0,902$; $p = 0,098$), HDL - C ($r = -0,203$; $p = 0,797$) dan LDL- C ($r = -0,546$; $p = 0,454$) tidak bermakna secara statistik.

Tabel 5. Korelasi antara TSHs dengan profil lipid

Variabel	TSHs		NS/S
	r	p	
Kolesterol total(mg/dL)	0,989	0,011*	S
Trigliserida(mg/dL)	0,896	0,104	NS
HDL Kolesterol(mg/dL)	0,753	0,247	NS
LDL Kolesterol(mg/dL)	-0,126	0,874	NS

Keterangan : * = signifikan $p < 0,05$; NS= non signifikan ; S = signifikan

Tabel 6. Korelasi antara FT4 dengan profil lipid

Variabel	FT4		
	r	p	NS/S
Kolesterol total(mg/dL)	-0,715	0,285	NS
Trigliserida(mg/dL)	-0,902	0,098	NS
HDL Kolesterol(mg/dL)	-0,203	0,797	NS
LDL Kolesterol(mg/dL)	-0,546	0,454	NS

Keterangan : * = signifikan $p < 0,05$; NS= non signifikan ; S = signifikan

Pembahasan

DM tipe 2 dan gangguan fungsi tiroid adalah dua bentuk gangguan endokrin yang sering dijumpai.⁴ Beberapa laporan mendapatkan hasil berbeda dari gangguan fungsi tiroid pada penderita DM tipe 2. *Perros P dkk*, 1995 mendapatkan prevalensi gangguan fungsi hormon tiroid pada DM tipe 2 yang tidak menunjukkan gejala ataupun mempunyai riwayat penyakit tiroid sebesar 6,9%.¹¹ Kemudian *Fremantle diabetes study*, 2005 juga mendapatkan gangguan fungsi hormon tiroid sebesar 8,6 %⁹. Akbar dkk³ mendapatkan prevalensi gangguan fungsi tiroid yang lebih besar yaitu 16 % dengan rincian hipotiroidisme subklinik, hipotiroidisme dan hipertiroidisme. *Sheriff G dkk*¹⁴ menemukan gangguan fungsi tiroid 8,4% dengan dominasi hipertiroidisme subklinik. Hasil yang hampir sama kami peroleh pada penelitian ini yaitu gangguan fungsi hormon tiroid sebesar 10% dengan rincian hipotiroidisme subklinik dan hipertiroidisme subklinik. Gangguan fungsi hormon tiroid subklinik adalah suatu bentuk gangguan fungsi tiroid ringan yang bisa berupa hipotiroid subklinik ataupun hipertiroid subklinik. Dalam beberapa dekade terakhir, isu ini mulai sering dibicarakan oleh karena

dampak dan progresinya menjadi bentuk gangguan fungsi tiroid yang nyata. Pasien-pasien dengan gangguan fungsi hormon tiroid subklinik umumnya tidak mempunyai gejala yang khas sehingga definisi hanya berdasarkan pemeriksaan laboratorium. Semenjak pemeriksaan rutin fungsi tiroid sudah menjadi hal yang umum dilakukan, gangguan fungsi hormon tiroid subklinik semakin banyak dijumpai tidak hanya pada usia lanjut tetapi juga dijumpai pada usia pertengahan ataupun usia lebih muda.¹⁵ Studi di Swiss pada pasien yang menderita hipotiroidisme subklinik dan diikuti prospektif selama 9 tahun resiko terjadinya hipotiroidisme yang nyata dijumpai pada subjek yang mempunyai kadar TSH = 6 μ UI/mL yaitu berkisar 43-77%. Kemudian studi di Meksiko pada subjek hipotiroidisme subklinik yang asimtomatik dengan kadar TSH 20 μ UI/mL dalam 4 tahun 33% menjadi hipotiroidisme yang nyata.¹⁵⁻¹⁷ Penelitian ini mendapatkan nilai rerata TSHs meningkat pada kelompok hipotiroid subklinik ($7,73 \pm 1,94$) dan berbeda bermakna dibanding kelompok eutiroid ($p < 0,05$) dan hipertiroid subklinik ($p < 0,05$).

Beberapa ahli berpendapat bahwa penyebab gangguan fungsi hormon tiroid pada DM tipe 2 masih tidak jelas dan beberapa ahli berpendapat lebih disebabkan oleh karena pengaruh umur, dimana usia yang lebih tua akan meningkatkan resiko kejadian. Tetapi ada juga ahli yang berpendapat terdapat hubungan genetik antara DM tipe 2 dan gangguan fungsi tiroid, pendapat lain mengatakan adanya suatu trigger seperti stres maupun infeksi yang berdampak gangguan fungsi tiroid.^{4,7,9} Faktor lain yang disebut dapat meningkatkan resiko kejadian gangguan fungsi hormon tiroid adalah jenis kelamin. Disebutkan gangguan fungsi hormon tiroid lebih banyak dijumpai pada wanita jika dibanding pria.^{11,18,19} Pada penelitian ini, gangguan fungsi hormon tiroid yang kami jumpai pada subjek DM tipe 2 didominasi usia diatas 60 tahun serta jumlah wanita lebih banyak dibanding pria. Hasil yang sama didukung oleh penelitian dari *Fremantle diabetes study* (2005) yang mendapatkan gangguan fungsi tiroid pada wanita DM tipe 2 berhubungan dengan semakin bertambahnya umur.⁹ Kondisi Hipotiroid subklinis juga sering dihubungkan dengan peningkatan berat badan dan perubahan pada berbagai komponen metabolisme lemak. Studi *Busselton* dan *NHANES III* menjumpai adanya peningkatan nilai rerata kolesterol total pada penderita hipotiroid subklinis.^{20,21} Hasil yang sama juga kami dapatkan pada penelitian ini dimana nilai rerata kolesterol total lebih tinggi pada kelompok hipotiroid subklinis jika dibanding dengan kelompok eutiroid. ($p < 0,05$) dan hipertiroid subklinis ($p < 0,05$). Kemudian dari uji korelasi juga

dijumpai hubungan yang positif antara TSHs dan kadar kolesterol total yang berarti jika nilai TSHs meningkat maka kadar kolesterol total juga akan meningkat.

Keterbatasan studi ini, bahwa merupakan studi potong lintang dengan pengukuran variabel hanya satu kali, sehingga hasilnya tidak dapat dipakai untuk menilai perkembangan dan morbiditas pasien selanjutnya.

Kesimpulan

1. Gambaran fungsi hormon tiroid pada 40 penderita DM tipe 2 menunjukkan adanya gangguan fungsi sebesar 10% dengan usia rata-rata diatas 60 tahun dan jenis kelamin wanita yang lebih banyak dijumpai.
2. Kadar TSHs berkorelasi positif bermakna dengan kadar Kolesterol total

Saran

1. Pada penderita DM tipe 2 terutama wanita yang berusia diatas 60 tahun jika ditemukan adanya gangguan metabolisme lemak, sebaiknya klinisi dapat mempertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan fungsi hormon tiroid.

Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk membandingkan kekuatan dari hasil studi ini.

Daftar Pustaka

1. Pasupathy P, Bakthavathsalam G, Saravanan G, Sundara Moorthi. Screening for Thyroid Dysfunction in the Diabetic/Non-Diabetic Population. *Thyroid Science*. 2008. 3: 1-6
2. Perkumpulan endokrinologi indonesia. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. PB perkeni. 2006:1-49

3. Akbar D.H, Ahmed MM, Mughales J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. *Acta Diabetol.* 2006. 43: 14-18
4. Shatish R, Mohan V. Diabetes and Thyroid Diseases-A review. *Int j Diab Dev Ctries.* 2003. 23: 120-123
5. Goodman H.M. Basic Medical Endocrinology. 3th Elsevier Science. 2003:77-103
6. Kim S.R.,Talbot E.A. Contribution of Abnormalities of Thyroid Hormones to Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2000. 23: 260-1
7. Mokuno T, Uchimura K, Hayashi R, et al. Glucose transporter 2 concentrations in hyper-and hypothyroid rat liver. *Journal of Endocrinology.*1999. 160: 285-289
8. Wu P. Thyroid Disorders and diabetes. 2009. Available from : [http://www. Diabetes self Management.mht](http://www.Diabetes self Management.mht)
9. Chubb SAP, Davis WA, Inman Z, Davis TME. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clinical Endocrinology.*2005. 62: 480-86
10. Z. Schroner, I Lazurova, J Petrovicova. Autoimmune thyroid diseases in patients with diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy.* 2008.109: 125-129
11. P Perros, RJ McCrimmon, G Shaw, BM Frier. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med.*1995.12: 622-7
12. Ladenson P.W, Singer PA, Ain KB, Bagchi N,Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction. *Arch Intern Med.*2000. 160: 1573-75
13. British thyroid association. UK guidelines for the use of thyroid function test. British thyroid foundation. 2006: 1-86
14. Gonem S, Wait A, De P. Routine screening for thyroid disease in patients with diabetes mellitus: is it worthwhile?.*Endocrine abstracts.*2007.13: .317
15. Viera AJ. Thyroid function testing in out patients : are both sTSH and FT4 necessary. *Fam Med.* 2003.35: 408-10
16. Soeatmadji DW. Disfungsi Tiroid Subklinis. Dalam: Djokomoeljanto, editor. *Buku Ajar Tiroidologi Klinik.* Balai Penerbit UNDIP. Semarang. 2007:473-98
17. Hendromartono. Hipotiroidi dan hipertiroid subklinis diterapi atau tidak diterapi. Dalam: Tjokroprawiro A, Hendromartono, Sutjajo A, et al. *Surabaya Thyroid Symposium.* Surabaya.2006: 46-55
18. Michalek AM, Mahoney MC, Calebough D. Hypothyroidism and diabetes mellitus in an American Indian population. *J fam Pract.* 2000. 49: 638-640
19. Ladenson P.W, Singer PA, Ain KB, Bagchi N,Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction. *Arch Intern Med.*2000.160: 1573-75
20. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine reviews.* 2008.29:76-131
21. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.* 2004. 2:351-355