

Субклинический гипотиреоз и сосудистый риск: современные данные

Расширенный реферат статьи Lioudaki E., Mavroei N.G., Mikhailidis D.P., Ganotakis E.S. Subclinical hypothyroidism and vascular risk: an update // *Hormones (Athens)*, 2013, Oct-Dec, 12 (4), 495–506.

Подготовлен Ю.П. Сыч

Краткое содержание

Субклинический гипотиреоз (СГ), проявляющийся повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном содержании в крови свободного тироксина (св.Т4) и трийодтиронина (св.Т3), — относительно распространенное состояние. Заместительная терапия левотироксином (L-T4) рекомендована только лицам с уровнем ТТГ > 10 мМЕ/л. Уровень гормонов щитовидной железы влияет на содержание липидов в крови, а также существуют признаки взаимосвязи между СГ и атерогенным профилем липидного спектра. Несмотря на противоречивые данные, большинство исследований свидетельствуют о пользе терапии L-T4 при СГ в отношении уровня липидов, главным образом общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Кроме этого, прием L-T4 может улучшать некоторые показатели сердечно-сосудистого риска, в частности толщину интимы-медии в сонной артерии и эндотелиальную функцию. Сложные взаимосвязи между СГ и предикторами сосудистых заболеваний может объяснить разрозненность результатов исследований по оценке сосудистых событий или некоторых биохимических, функциональных или структурных параметров, связанных с повышенным сосудистым риском. Для оценки роли заместительной терапии L-T4 при СГ в изменении сердечно-сосудистого риска необходимо проведение новых интервенционных исследований.

Введение

Субклинический гипотиреоз (СГ) определяется как повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) при сохранении уровней свободного тироксина (св.Т4) и трийодтиронина (св.Т3) в пределах референсных значений [1]. Распространенность этого состояния в общей популяции достаточно высока и варьирует от 4 до 15 %, достигая 20 % среди женщин старше 60 лет [2–5]. Заместительная терапия L-T4 при СГ остается предметом активных дискуссий и пока рутинно не рекомендована [6]. Она может быть оправдана у лиц с уровнем ТТГ выше 10 мМЕ/л [6].

Известно, что манифестный гипотиреоз сопровождается развитием дислипидемии [7, 8]. При гипотиреозе из-за снижения количества печеночных рецепторов к липопротеидам низкой плотности замедляется метаболизм и выведение холестерина ЛПНП, а также усиливается окисление холестерина [9]. В общей популяции уровень общего холестерина (ОХ) и ЛПНП хорошо коррелирует с уровнем ТТГ независимо от состояния функции щитовидной железы [10]. Учитывая тесную взаимосвязь между уровнем липидов и сердечно-сосудистым риском (ССР)

[11], интересно оценить влияние СГ на неблагоприятный профиль липидов и способность терапии L-T4 снижать ССР.

Методы

Мы провели поиск публикаций в базе данных PubMed сроком до 10 января 2013 г. по следующим ключевым словам: субклинический гипотиреоз, дислипидемия, гиперхолестеринемия, липиды, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, лечение, левотироксин. В обзор были отобраны рандомизированные клинические исследования, оригинальные статьи и обзоры.

Результаты

СГ и дислипидемия

Результаты эпидемиологических популяционных исследований предполагают наличие взаимосвязи между СГ и неблагоприятным профилем липидов. В Колорадском исследовании у 25 852 пациентов с СГ концентрации ОХ и ЛПНП были значительно выше, чем у лиц с эутиреозом ($p < 0,001$) [2], при этом уровни липидов коррелировали с уровнем ТТГ ($p < 0,001$ для ОХ и ЛПНП и 0,02 для триглицеридов — ТГ). В другом

популяционном исследовании, проведенном в Индии, охватившем не только взрослых, но и детей/подростков ($n = 5343$), распространенность СГ составила 13,5 % [12]. У лиц с ТТГ ниже 10 мМЕ/л отсутствовали изменения липидов, а при ТТГ > 10 мМЕ/л уровни ОХ и ЛПНП были значительно выше ($p < 0,0001$ для обоих параметров), а холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — значительно ниже ($p = 0,001$), чем в контрольной группе. Уровень ТТГ в общей выборке положительно коррелировал с ОХ ($r = 0,037$; $p = 0,007$) и ЛПНП ($r = 0,028$; $p = 0,037$) и отрицательно с ЛПВП ($r = 0,031$; $p = 0,018$). В другом крупном исследовании среди пожилых людей ($n = 2799$) уровень ОХ при СГ ($n = 62$) был выше, чем у лиц с эутиреозом только среди чернокожих женщин ($p < 0,001$) [13].

Менее масштабные исследования также демонстрируют связь между дислипидемией и СГ [14–18], причем порог ТТГ для этой связи, по видимому, отсутствует [19]. Существует также мнение о том, что изменения липидного профиля при СГ носят некий промежуточный характер между здоровыми лицами и манифестным гипотиреозом и затрагивают преимущественно уровни

ОХ и ЛПНП [20]. Эти изменения могут усугубляться другими факторами, такими как инсулинорезистентность и курение [21]. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и ОХ, ТГ или ЛПНП выявлена и у здоровых некурящих людей [22], а также среди пациентов с ИБС и уровнями ТТГ в пределах нормальных значений [23].

В некоторых исследованиях при СГ описано повышение липопротеина (а) — Лп(а) [14, 15, 24] — независимого фактора риска сердечно-сосудистых событий [26]. Тем не менее в ряде других исследований не удалось продемонстрировать различия в уровнях липидов между СГ и здоровыми лицами [27–30] либо связь СГ с другими параметрами липидного спектра, кроме ОХ и ЛПНП [4, 31, 32]. Например, в крупном популяционном Национальном исследовании здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey III — NHANES III) после применения поправок по возрасту, полу и расе и использованию гиполипидемических препаратов исчезли различия в уровнях липидов между лицами с СГ ($n = 215$) и нормальной функцией щитовидной железы ($n = 8013$) [27]. Также ни логистический, ни линейный регрессионный анализ не выявили связи между уровнями ТТГ и липидов [27].

Интересны результаты одного небольшого исследования, в котором единственным негативным проявлением СГ в отношении липидов было изменение постпрандиальной липидемии [31], то есть повышения нетощаковой концентрации ТГ, которые считаются фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [33, 34].

Существуют некие признаки существования взаимосвязи между СГ и метаболическим синдромом (МС) [22, 38, 39], однако не подтвержденной в других исследованиях [40–42]. Что касается нетрадиционных факторов СС риска (маркеры тромбообразования, жесткость артериальной стенки), их состояние при СГ еще предстоит оценить, поскольку имеющихся данных для каких-либо выводов недостаточно [43–53].

Эффекты заместительной терапии L-T4

В одном систематическом обзоре 13 исследований проанализированы изменения уровней липидов на фоне терапии L-T4 у 247 пациентов с СГ [54]. В анализ были также включены пациенты, уже получающие L-T4 по поводу первичного гипотиреоза, но с недостижимым нормальным уровнем ТТГ. Средняя длительность терапии составила 12 недель. В целом отмечено небольшое, но статистически значимое снижение концентраций ОХ (7,9 мг/дл; 95 % ДИ 3,3–13) и ЛПНП (10 мг/дл; 95 % ДИ 4,0–16). Отмечена положительная корреляция между изменением ОХ и его исходным содержанием в крови ($r = 0,55$). Кроме этого, более выраженные изменения концентраций ОХ произошли после нормализации ТТГ у пациентов с ранее неадекватной терапией L-T4 по сравнению с группой с СГ ($p < 0,05$). Изменение концентраций ТГ и ЛПВП оказались незначительными. При проведении анализа учитывалась гетерогенность исследований [54].

В одном рандомизированном и плацебо-контролируемом исследовании заместительная терапия L-T4 в течение 12 месяцев (эутиреоз был достигнут не позднее 4-го месяца) у 31 пациента с СГ привела к значимому снижению уровня ОХ и ЛПНП (3,8 %; $p = 0,015$ и 8,2 %; $p = 0,004$ соответственно) в сравнении с плацебо ($n = 32$) [56]. Более выраженный гиполипидемический эффект наблюдался у пациентов с более высокими исходными уровнями ТТГ (12 мМЕ/л), ОХ и ЛПНП. Аналогичные эффекты продемонстрированы и в других плацебо-контролируемых исследованиях [20, 57].

Уровень ОХ и ЛПНП снижается умеренно, на 8–10 % от исходного уровня, уже через 6 месяцев после восстановления эутиреоза [14, 58], в том числе у пожилых мужчин [59] и женщин [60]. В другом исследовании ($n = 42$), несмотря на улучшение показателей липидного спектра на фоне терапии L-T4 при СГ, не произошли значимые изменения других маркеров сердечно-сосудистого риска, таких как гомоцистеин, С-реактивный белок или Лп(а) [61].

Однако в другом длительном исследовании (18 месяцев) терапия L-T4 существенно снизила ОХ ($p = 0,023$), ЛПНП ($p = 0,018$) и Лп(а) ($p = 0,005$) у женщин с СГ до уровней, сопоставимых с контрольной группой здоровых лиц [24].

Эти результаты не всегда подтверждаются другими работами [64]. Однако дополнительный анализ данных в одном из таких исследований (часть пятого исследования Tromso) выявил у лиц с СГ значимое снижение ОХ (на 5 %; $p < 0,05$), ЛПНП (на 9 %, $p < 0,01$) и апо-В (на 8 %; $p < 0,01$) только после достижения уровня ТТГ менее 2 мЕд/л (при референсном диапазоне 0,5–3,5 мМЕ/л). В другом исследовании положительные изменения в липидах наблюдались только при исходном уровне ОХ более 240 мг/дл [15] и при исходном ТТГ > 10 мЕд/л [15, 17].

С другой стороны, также существует несколько исследований, которые не смогли продемонстрировать значимое влияние L-T4 на липидный профиль у пациентов с СГ [47, 67–71]. По-видимому, благоприятные эффекты L-T4 в отношении липидного спектра у пациентов с СГ в основном касаются уровней ОХ и ЛПНП [16, 62, 63]. Содержание ТГ и ЛПВП при заместительной терапии существенно не меняется [18, 20, 24, 47, 60–63, 65–67, 69, 70].

СГ и сердечно-сосудистые заболевания

О наличии взаимосвязи между гипотиреозом и атеросклерозом догадывались еще более ста лет назад [74], когда первые аутопсийные исследования описывали выраженные атеросклеротические изменения у пациентов с гипотиреозом. С тех пор было проведено несколько клинических исследований, посвященных сердечно-сосудистым исходам и маркерам субклинического атеросклероза при гипотиреозе.

Эпидемиологические исследования предоставили противоречивые результаты относительно связи СГ и СС-риска. Исследование сердечно-сосудистого здоровья (Cardiovascular Health Study) ($n = 3233$) не выявило повышения частоты фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых событий среди лиц с СГ ($n = 496$)

[75]. В другом популяционном исследовании ($n = 2730$) отмечено повышение риска сердечной недостаточности при СГ ($n = 338$) [76]. Дальнейшие работы также не смогли убедительно продемонстрировать связь между повышением риска ССЗ и СГ у пожилых людей или женщин в менопаузе [77, 78].

В противоположность этому мета-анализ 15 исследований показал увеличение распространенности и заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) у пациентов с СГ. Однако эти результаты оказались справедливы только для выборки моложе 65 лет (отношение шансов (ОШ) 1,57, 95 % ДИ 1,19–2,06; $p = 0,001$ и ОШ 1,68, 95 % ДИ 1,27–2,23; $p = 0,001$ соответственно) [79]. Кроме этого, у этих более молодых лиц с СГ оказался повышенный риск сердечно-сосудистой смерти (ОШ 1,37; 95 % ДИ 1,04–1,79; $p = 0,02$) по сравнению с эутиреоидной группой. Эти результаты подтверждаются другими исследованиями, показавшими, что СГ является независимым фактором риска ССЗ у молодых мужчин (моложе 50 лет) [4]. Эта закономерность, полученная в другом аналогичном исследовании в отношении мужчин, сохранялась даже после применения поправок на наличие других факторов сердечно-сосудистого риска (например, курения, уровней липидов и артериального давления) [28].

В другом когортном исследовании ИБС значимо чаще встречалась среди лиц с СГ ($n = 119$), чем при сохранной функции щитовидной железы ($n = 1906$), даже после поправок на наличие традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (ОШ 2,2, 95 % ДИ 1,2–4,0; $p = 0,01$) [80].

СГ может затрагивать и другие, нетрадиционные факторы сосудистого риска, такие как вязкость плазмы, эндотелиальная дисфункция, уровень С-реактивного белка и средний объем тромбоцитов [53, 81–84]. Еще предстоит выяснить, играет ли «дисфункция» ЛВП какую-либо роль в повышении сердечно-сосудистого риска при СГ [85].

Эффекты L-T4 в отношении других маркеров сердечно-сосудистого риска

СГ может негативно влиять и на другие факторы сердечно-сосудистого риска, а заместительная терапия L-T4 может оказать дополнительное благотворное действие на них, возможно, даже не влияя на уровни липидов. Манифестный гипотиреоз связан с суррогатными маркерами атеросклероза, такими как увеличение толщины комплекса интимы-медии сонной артерии (ТИМс) [86, 87]. Эта связь может быть опосредована другими классическими факторами сердечно-сосудистого риска, такими как гипертензия, дислипидемия, часто сопровождающие гипотиреоз, а также самим повышением уровня ТТГ [88].

Показано, что ТИМс положительно коррелирует с уровнем ТТГ при СГ ($r = 0,51$, $p = 0,0008$), а заместительная терапия L-T4 способна уменьшать этот показатель [62, 16, 24, 86, 72]. В некоторых из этих исследований, но не во всех параллельно было отмечено снижение уровня ОХ и нормализация артериального давления [24, 72], что само по себе также могло положительно повлиять на величину ТИМс.

В одной работе сравнивались эффекты терапии статинами и L-T4 у пациентов с СГ [68]. На фоне заместительной терапии L-T4 ($n = 20$) произошло значимое уменьшение ТИМс, сопоставимое с эффектами симвастатина ($n = 20$). Но в отличие от статина L-T4 существенно не улучшил показатели липидного спектра. Таким образом, изменение ТИМс в этом исследовании не было связано с изменением уровня липидов [68].

С другой стороны, у женщин с СГ ($n = 32$) после года терапии L-T4 не произошло улучшение величины ТИМс [67], хотя уменьшилась опосредованная потоком дилатация (FMD) плечевой артерии — эффект, отмеченный и в контрольной группе без лечения.

Существуют и другие данные о благоприятном влиянии заместительной терапии L-T4 в отношении функции эндотелия, в том числе уменьшение FMD плечевой артерии [57], улучшение кровотока в артериях пле-

ча в ответ на введение ацетилхолина или натрия нитропруссиды [89].

При СГ отмечается повышение сывороточного асимметричного диметил аргинина (ADMA) — эндогенного ингибитора синтетазы оксида азота (NOS), а также С-реактивного белка и L-аргинина при уменьшении уровня оксида азота [18]. Эти показатели существенно улучшились ($p < 0,05$ для всех) через год после достижения стабильного эутиреоза, хотя липидный профиль остался неизменным [18].

Новый маркер сердечно-сосудистого риска, низкий уровень циркулирующих эндотелиальных клеточ-прогениторов (ЕРС) также связан с СГ независимо от уровня липидов и других параметров. Количество ЕРС увеличивается на фоне заместительной терапии L-T4 [90].

Несколько работ были посвящены изучению других параметров атеросклероза (например, маркеров воспаления и тромбоза) при СГ и влиянию на них терапии L-T4, но в них не удалось продемонстрировать сколько-либо значимых результатов [24, 47, 61, 72].

Исследования, представленные в этом обзоре, имеют ряд ограничений. Во-первых, они очень разнородны по исследуемым выборкам (относительно возраста, пола, индекса массы тела, этиологии СГ и сопутствующих заболеваний). В некоторые были включены только молодые пациенты [14, 62], в другие — только пожилые [59, 60], но в большинстве не было каких-либо ограничений по возрасту.

Этиология СГ также указывалась не во всех исследованиях [15, 59, 71, 72], и доля конкретных причин СГ различалась в разных выборках. Кроме этого, при анализе данных в некоторых работах не учитывались состояния, влияющие на метаболизм липидов [17, 59, 69]. Из большинства работ были исключены пациенты с сахарным диабетом, но не учитывалось наличие инсулинорезистентности. Кроме того, при заместительной терапии L-T4 использовались разные режимы и дозы. Во многих случаях не указывалось, был ли достигнут эутиреоз [17, 63] или как долго он сохранялся перед проведением измерений параметров на фоне терапии [24, 65, 66].

Другие, менее доказанные взаимосвязи между СГ и сосудистым риском

Было высказано предположение, что в развитии атеросклероза при СГ определенная роль принадлежит аутоиммунным процессам [91, 92], но дальнейшие исследования не подтвердили эту гипотезу [93, 94].

При субклиническом гипотиреозе отмечено повышение среднего объема тромбоцитов [53], который уменьшается после восстановления эутиреоза. Объем тромбоцитов связан с воспалением и риском тромбоза [95]. Другой показатель воспаления, высокочувствительный С-реактивный белок, также оказался повышенным у лиц с СГ в популяционном тайваньском исследовании [96].

Несмотря на недоказанную способность антиоксидантов уменьшать сердечно-сосудистый риск, интересно отметить, что тяжелый гипотиреоз способствует дефициту антиоксидантов и развитию окислительного стресса [97, 98]. СГ связан с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) независимо от наличия других метаболических факторов риска [99]. Известно также, что НЖБП и нарушенные показатели функции печени ассоциированы с повышенным риском сосудистых событий [99–102]. Связь между НЖБП и СГ может быть хотя бы отчасти обусловлена сниженной секрецией печеночных липопротеинов очень низкой плотности, которая развивается при гипотиреозе [103]. СГ может вызывать НЖБП и в рамках метаболического синдрома [104, 105]. Интересно, что эпикардиальный жир как проявления патологического перераспределения жировой ткани также обнаруживается и при СГ, НЖБП и метаболическом синдроме и связан с сосудистым риском [106, 107].

Повышенный ТГТ связан с недостаточным снижением артериального давления в ночное время [108]. В одном мета-анализе (СГ — 1783 пациентов; лиц с эутиреозом — 15 540) отмечена связь СГ как с повышенным систолическим, так и диастолическим давлением [109].

Хроническая болезнь почек (ХБП) в настоящее время рассматривается как состояние, связанное с повышенным риском сосудистых событий

[110, 111]. Поэтому интересно отметить, что заместительная терапия L-T4 способствует сохранению функции почек и является независимым предиктором почечных исходов при ХБП у пациентов с СГ [112].

Связь СГ и сосудистого риска, возможно, распространяется и на сосудистую терапию, поскольку состояние функции щитовидной железы связано с риском развития миоцитов при приеме статинов [113].

Выводы

Заместительная терапия L-T4 при СГ может быть оправдана с целью снижения уровня атерогенных липидов и в качестве попытки уменьшить сердечно-сосудистый риск. Результаты недавних исследований подтверждают влияние L-T4 на маркеры субклинического атеросклероза, такие как ТИМс, показатели эндотелиальной дисфункции и др. Однако пока нет достаточных данных для констатации бесспорных преимуществ назначения L-T4 при СГ с точки зрения сердечно-сосудистого прогноза. Для этого необходимы дальнейшие исследования, в том числе интервенционные, с оценкой реальных сердечно-сосудистых исходов. Возможно, такие исследования будет сложно спонсировать из-за необходимости создания большой выборки пациентов и проведения мультивариантного анализа с большим количеством анализируемых параметров. И наконец, при относительном риске сосудистой смерти (с поправкой на другие факторы сосудистого риска) в 1,68 (95 % ДИ 1,02–2,76) для пациентов с СГ (в сравнении с эутиреоидными лицами) за 10-летний период [114], следует решить вопрос о том, не является ли СГ эквивалентом ИБС, если это состояние развивается при наличии других факторов сосудистого риска.

Литература

- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al, 2012. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // *Endocr Pract* 18: 988–1028.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC, 2000. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study // *Arch Intern Med* 160: 526–534.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al, 2002. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States

population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J Clin Endocrinol Metab* 87: 489–499.

- Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J, 2004. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years // *Clin Endocrinol (Oxf)* 61: 232–238.
- Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P, 1985. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study // *Arch Intern Med* 145: 1386–1388.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al, 2004. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // *JAMA* 291: 228–238.
- Neves C, Alves M, Medina JL, Delgado JL, 2008. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology // *Rev Port Cardiol* 27: 1211–1236.
- Pucci E, Chiovato L, Pinchera A, 2000. Thyroid and lipid metabolism // *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: Suppl 2: 109–112.
- Duntas LH, 2002. Thyroid disease and lipids // *Thyroid* 12: 287–293.
- Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al, 2005. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study // *Clin Endocrinol (Oxf)* 63: 670–675.
- 1994 National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) // *Circulation* 89: 1333–1445.
- Marwaha RK, Tandon N, Garg MK, et al, 2011. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population // *Clin Biochem* 44: 1214–1217.
- Kanaya AM, Harris F, Volpato S, et al, 2002. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study // *Arch Intern Med* 162:773–779.
- Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F, 2002. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study // *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1533–1538.
- Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, et al, 2001. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? // *Eur J Endocrinol* 145: 705–710.
- Kim SK, Kim SH, Park KS, Park SW, Cho YW, 2009. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement // *Endocr J* 56: 753–758.
- Miura S, Iitaka M, Yoshimura H, et al, 1994. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy // *Intern Med* 33:413–417.
- Ozcan O, Cakir E, Yaman H, et al, 2005. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism // *Clin Endocrinol (Oxf)* 63: 203–206.
- Duntas LH, Brenta G, 2013. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism // *Med Clin North Am* 96: 269–281.
- Teixeira Pde F, Reuters VS, Ferreira MM, et al, 2008. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects

- of levothyroxine replacement in mild thyroid failure // *Transl Res* 151: 224–231.
21. Pearce EN, 2012. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism // *J Clin Endocrinol Metab* 97: 326–333.
 22. Lee YK, Kim JE, Oh HJ, et al, 2011 Serum TSH level in healthy Koreans and the association of TSH with serum lipid concentration and metabolic syndrome // *Korean J Intern Med* 26: 432–439.
 23. Wanjia X, Chenggang W, Aihong W, et al, 2012 A high normal TSH level is associated with an atherogenic lipid profile in euthyroid non-smokers with newly diagnosed asymptomatic coronary heart disease // *Lipids Health Dis* 11: 44.
 24. Adrees M, Gibney J, El-Saeity N, Boran G, 2009. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism // *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:298–303.
 25. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M, 2000. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment // *Thyroid* 10: 803–808.
 26. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status // *Eur Heart J* 31: 2844–2853.
 27. Hueston WJ, Pearson WS, 2004. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia // *Ann Fam Med* 2: 351–355.
 28. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, et al, 2004. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism // *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3365–3370.
 29. Lee WY, Suh JY, Rhee EJ, et al, 2004. Plasma CRP, apolipoprotein A-I, apolipoprotein B and Lpa levels according to thyroid function status // *Arch Med Res* 35: 540–545.
 30. Pirich C, Mullner M, Sinzinger H, 2000 Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants // *J Clin Epidemiol* 53: 623–629.
 31. Arikan S, Bahceci M, Tuzcu A, Celik F, Gokalp D, 2012. Postprandial hyperlipidemia in overt and subclinical hypothyroidism // *Eur J Intern Med* 23: e141–145.
 32. Hernandez-Mijares A, Jover A, Bellod L, et al, 2013. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism // *Clin Endocrinol (Oxf)* 78:777–782.
 33. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, et al, 2011. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement // *Curr Vasc Pharmacol* 9: 258–270.
 34. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Nordestgaard BG, Bilianou H, Panotopoulos G, 2011. Definition of postprandial lipaemia // *Curr Vasc Pharmacol* 9: 292–301.
 35. Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M, et al, 2011. “European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses”: a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses // *Curr Vasc Pharmacol* 9: 533–571.
 36. Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M, et al, 2011. “European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses”: a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses: executive summary // *Curr Vasc Pharmacol* 9: 531–532.
 37. Abbas JM, Chakraborty J, Akanji AO, Doi SA, 2008. Hypothyroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia // *Endocr J* 55: 381–389.
 38. Lai CC, Tang SH, Pei D, et al, 2011. The prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its association with metabolic syndrome in Taiwanese elderly // *Int J Geront* 5: 25–29.
 39. Park SB, Choi HC, Joo NS, 2011. The relation of thyroid function to components of the metabolic syndrome in Korean men and women // *J Korean Med Sci* 26: 540–545.
 40. Garduno-Garcia Jde J, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G, et al, 2011. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects // *Eur J Endocrinol* 163: 273–278.
 41. Wang JY, Wang CY, Pei D, et al, 2012. Association between thyroid function and metabolic syndrome in elderly subjects // *J Am Geriatr Soc* 58: 1613–1614.
 42. Wang CY, Chang TC, Chen MF, 2012. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome // *Endocr J* 59: 911–917.
 43. Canturk Z, Cetinarlan B, Tarkun I, et al, 2003. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism // *Thyroid* 13: 971–977.
 44. Erem C, 2006. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity // *Clin Endocrinol (Oxf)* 64: 323–329.
 45. Eriki AA, Karagoz B, Ozturk A, et al, 2009. The effect of subclinical hypothyroidism on platelet parameters // *Hematology* 14: 115–117.
 46. Fiarresga AJ, Feliciano J, Fernandes R, et al, 2009. Relationship between coronary disease and subclinical hypothyroidism: an angiographic study // *Rev Port Cardiol* 28: 535–543.
 47. Gullu S, Sav H, Kamel N, 2005. Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism // *Eur J Endocrinol* 152:355–361.
 48. Gunduz M, Gunduz E, Kircelli F, Okur N, Ozkaya M, 2012. Role of surrogate markers of atherosclerosis in clinical and subclinical thyroidism // *Int J Endocrinol* 2012: 109797.
 49. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, et al, 2006. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve // *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2126–2132.
 50. Peleg RK, Efrati S, Benbassat C, Fygenzo M, Golik A, 2008. The effect of levothyroxine on arterial stiffness and lipid profile in patients with subclinical hypothyroidism // *Thyroid* 18: 825–830.
 51. Tian L, Gao C, Liu J, Zhang X, 2010. Increased carotid arterial stiffness in subclinical hypothyroidism // *Eur J Intern Med* 21: 560–563.
 52. Toruner F, Altinova AE, Karakoc A, et al, 2008. Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism // *Adv Ther* 25: 430–437.
 53. Yilmaz H, Ertugrul O, Ertugrul B, Ertugrul D, 2011. Mean platelet volume in patients with subclinical hypothyroidism // *Platelets* 22: 143–147.
 54. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR, 2000. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature // *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2993–3001.
 55. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM, 1996. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies // *Clin Endocrinol (Oxf)* 44: 643–649.
 56. Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al, 2001. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study) // *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4860–4866.
 57. Razvi S, Ingoo L, Keeka G, et al, 2007. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial // *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1715–1723.
 58. Serter R, Demirbas B, Korukluoglu B, et al, 2004. The effect of L-thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism // *J Endocrinol Invest* 27: 897–903.
 59. Arinzon Z, Zuta A, Peisakh A, Feldman J, Berner Y, 2007. Evaluation response and effectiveness of thyroid hormone replacement treatment on lipid profile and function in elderly patients with subclinical hypothyroidism // *Arch Gerontol Geriatr* 44: 13–19.
 60. Ganotakis ES, Mandalaki K, Tampakaki M, et al, 2003. Subclinical hypothyroidism and lipid abnormalities in older women attending a vascular disease prevention clinic: effect of thyroid replacement therapy // *Angiology* 54: 569–576.
 61. Perez A, Cubero JM, Sucunza N, et al, 2004. Emerging cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism: lack of change after restoration of euthyroidism // *Metabolism* 53: 1512–1515.
 62. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al, 2004. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2099–2106.
 63. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, et al, 2010. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis // *Endocr J* 57: 253–258.
 64. Iqbal A, Jorde R, Figschau Y, 2006. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study // *J Intern Med* 260: 53–61.
 65. Ito M, Arishima T, Kudo T, et al, 2007. Effect of levothyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients // *J Clin Endocrinol Metab* 92: 608–611.
 66. Ito M, Kitanaka A, Arishima T, et al, 2012. Effect of L-thyroxine replacement on apolipoprotein B-48 in overt and subclinical hypothyroid patients // *Endocr J* 60: 65–71.
 67. Cabral MD, Teixeira P, Soares D, et al, 2011. Effects of thyroxine replacement on endothelial function and carotid artery intima-media thickness in female patients with mild

- subclinical hypothyroidism // Clinics (Sao Paulo) 66: 1321–1328.
68. Duman D, Demirtunc R, Sahin S, Esertas K, 2007. The effects of simvastatin and levothyroxine on intima-media thickness of the carotid artery in female normolipemic patients with subclinical hypothyroidism: a prospective, randomized-controlled study // J Cardiovasc Med (Hagerstown) 8: 1007–1011.
 69. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, et al, 2002. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism // Am J Med 112: 348–354.
 70. Kowalska I, Borawski J, Nikolajuk A, et al, 201. Insulin sensitivity, plasma adiponectin and sICAM-1 concentrations in patients with subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine therapy // Endocrine 40:95–101.
 71. Paoli M, Bellabarba G, Velazquez E, et al, 1998. Sex steroids, lipids, and lipoprotein cholesterol in women with subclinical and overt hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy // Clin Chim Acta 275: 81–91.
 72. Kebapcilar L, Comlekci A, Tuncel P, et al, 2010. Effect of levothyroxine replacement therapy on paraoxonase-1 and carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism // Med Sci Monit 16: CR41–47.
 73. Caron P, Calazel C, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP, 1990. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy // Clin Endocrinol (Oxf) 33: 519–523.
 74. Cappola AR, Ladenson PW, 2003. Hypothyroidism and atherosclerosis // J Clin Endocrinol Metab 88: 2438–2444.
 75. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al, 2006. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults // JAMA 295: 1033–1041.
 76. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, et al, 2005. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death // Arch Intern Med 165: 2460–2466.
 77. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR, 2013. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study // J Clin Endocrinol Metab 98: 533–540.
 78. Legrys VA, Funk MJ, Lorenz CE, et al, 2013. Subclinical hypothyroidism and risk for incident myocardial infarction among postmenopausal women // J Clin Endocrinol Metab 98: 2308–2317.
 79. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH, 2008. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis // J Clin Endocrinol Metab 93: 2998–3007.
 80. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al, 2005. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease // Arch Intern Med 165: 2467–2472.
 81. Triolo M, de Boer JF, Annema W, Kwakernaak AJ, Tietge UJ, Dullaart RP, 2012. Low normal free T4 confers decreased high density lipoprotein anti-oxidative functionality in the context of hyperglycemia // Clin Endocrinol (Oxf) 79: 416–423.
 82. Erdem TY, Ercan M, Ugurlu S, et al, 2008. Plasma viscosity, an early cardiovascular risk factor in women with subclinical hypothyroidism // Clin Hemorheol Microcirc38: 219–225.
 83. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, Calogero AE. Endothelial dysfunction and subclinical hypothyroidism: a brief review // J Endocrinol Invest 35: 96–103.
 84. Sharma R, Sharma TK, Kaushik GG, et al, 2011. Subclinical hypothyroidism and its association with cardiovascular risk factors // Clin Lab 57: 719–724.
 85. Otocka-Kmieciak A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ, et al, 2012. Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? // Prog Lipid Res 51: 314–324.
 86. Ghasemi M, Mousavi SA, Rezvani H, et al, 2010. Carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism // Int J Stroke 5: 131–132.
 87. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, et al, 2003. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function // Clin Endocrinol (Oxf) 59: 607–612.
 88. Gao N, Zhang W, Zhang YZ, Yang Q, Chen SH, 2013. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis // Atherosclerosis 227: 18–25.
 89. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al, 2003. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy // J Clin Endocrinol Metab 88: 3731–3737.
 90. Shakoor SK, Aldibbiat A, Ingoe LE, et al, 2010. Endothelial progenitor cells in subclinical hypothyroidism: the effect of thyroid hormone replacement therapy // J Clin Endocrinol Metab 95: 319–322.
 91. Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyms M, Neve P, Staquet M, 1971. Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart-disease // Lancet 1: 203–204.
 92. Tieche M, Lupi GA, Gutzwiller F, et al, 1981. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease? // Br Heart J 46: 202–206.
 93. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al, 2000. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // Ann Intern Med 132: 270–278.
 94. Heinonen OP, Gordin A, Aho K, et al, 1972. Symptomless autoimmune thyroiditis in coronary heart-disease // Lancet 1: 785–786.
 95. Gasparyan AY, Ayyavazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD, 2011. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? // Curr Pharm Des 17: 47–58.
 96. Yu YT, Ho CT, Hsu HS, et al, 2013. Subclinical hypothyroidism associated with elevated high-sensitive C-reactive protein among adult Taiwanese // Endocrine [Epub ahead of print].
 97. Haidara M, Mikhailidis DP, Yassin HZ, et al, 2011. Evaluation of the possible contribution of antioxidants administration in metabolic syndrome // Curr Pharm Des 17: 3699–3712.
 98. Reddy VS, Gouroju S, Suchitra MM, et al, 2013. Antioxidant Defense in Overt and Subclinical Hypothyroidism // Horm Metab Res 45: 754–758.
 99. Chung GE, Kim D, Kim W, et al, 2012. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism // J Hepatol 57: 150–156.
 100. Athyros VG, Tziomalos K, Daskalopoulos GN, Karagiannis A, Mikhailidis DP, 2011. Statin-based treatment for cardiovascular risk and non-alcoholic fatty liver disease. Killing two birds with one stone? // Ann Med 43: 167–171.
 101. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al, 2010. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis // Lancet 376: 1916–1922.
 102. Lioudaki E, Ganotakis ES, Mikhailidis DP, 2011. Liver enzymes: potential cardiovascular risk markers? // Curr Pharm Des 17: 3632–3643.
 103. Fabbrini E, Magkos F, Patterson BW, Mittendorfer B, Klein S, 2012. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism have opposite effects on hepatic very-low-density lipoprotein-triglyceride kinetics // J Clin Endocrinol Metab 97: E414–418.
 104. Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, et al, 2006. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomized study // Curr Med Res Opin 22: 873–883.
 105. Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, et al, 2013. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: One year follow-up study // J Clin Endocrinol Metab 98: 3280–3287.
 106. Asik M, Sahin S, Ozkul F, et al, 2013. Evaluation of epicardial fat tissue thickness in patients with Hashimoto thyroiditis // Clin Endocrinol 79: 571–576.
 107. Katsiki N, Mikhailidis DP, Wierzbicki AS, 2013. Epicardial fat and vascular risk: a narrative review // Curr Opin Cardiol 28: 458–463.
 108. Inal S, Karakoc MA, Kan E, et al, 2012. The effect of overt and subclinical hypothyroidism on the development of non-dipper blood pressure // Endokrynol Pol 63: 97–103.
 109. Cai Y, Ren Y, Shi J, 2011. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data // Hypertens Res 34: 1098–1105.
 110. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al, 2009. Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations // Can J Cardiol 25: 567–579.
 111. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al, 2011. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur Heart J 32: 1769–1818.
 112. Shin DH, Lee MJ, Kim SJ, et al, 2012. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism // J Clin Endocrinol Metab 97: 2732–2740.
 113. Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M, 2012. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy // Int J Cardiol 159: 169–176.
 114. Tseng FY, Lin WY, Lin CC, et al, 2012. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults // J Am Coll Cardiol 60: 730–737.