

TRABAJO ORIGINAL

Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico

Cardiovascular Risk Factors in Patients with Subclinical Hypothyroidism

De Pedro S; Benozzi S*; Becerra H; Bonacorsi SM; Jouffré G; Kriplianski, E; Marziales M; Sola MO; Flores C

Sector de Endocrinología. HIG José Penna.

*Universidad Nacional del Sur, Argentina

RESUMEN

Introducción: Existen discrepancias importantes en los datos epidemiológicos acerca del riesgo cardiovascular (RCV) en hipotiroidismo subclínico (HS).

Objetivos: Estudiar la asociación entre distintos parámetros clínicos y bioquímicos indicadores de RCV con la presencia de HS.

Material y Métodos: Estudio casos-controles con criterio de evaluación observacional, epidemiológico, sin intervención. Se definió como HS a los pacientes que presentaron un valor de la hormona estimulante de tiroides (TSH) mayor de 4 uIU/mL con niveles de tiroxina libre (T4L) en el rango de referencia. Se consignó edad y sexo de los individuos, peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura (CC) y la tensión arterial. Se realizaron hemograma, recuento de plaquetas, colesterol total (CT), colesterol HDL (C-HDL), colesterol LDL (C-LDL), triglicéridos (TG), glucemia, insulinemia, TSH, T4L, anticuerpos antitiroperoxidasa (aTPO).

Resultados: Se estudiaron 78 pacientes [48 pacientes control (C) y 30 con HS]. La edad de los C fue de 38 ± 12 años y 38 ± 13 años para HS, el IMC fue de 30 ± 6 kg/m² para C y 30 ± 7 kg/m² para HS, la CC 103 ± 16 cm para C y 102 ± 17 cm para HS. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas de TA ($p = 0,426$); HOMA ($p = 0,211$), ni del nivel de las variables lipídicas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas de leucocitos ($p = 0,009$) y plaquetas ($p = 0,044$).

Conclusiones: En los pacientes con HS se observó un recuento de leucocitos y plaquetas más elevado que en los controles. Los niveles de CT, C-LDL, C no-HDL y TG fueron ligeramente superiores en los pacientes con HS respecto de los C, si bien no se detectaron diferencias estadísticamente significativas. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:183-190, 2012**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: hipotiroidismo subclínico, riesgo cardiovascular

ABSTRACT

Introduction: there are significant discrepancies in epidemiological data about cardiovascular risk in sub-clinical hypothyroidism (SH).

Objective: to study the association between clinical and biochemical indicators of cardiovascular risk factors with the presence of HS.

Material and Methods: case-control study with observational endpoint, epidemiological, non-interventional. SH was defined as patients presenting with a serum thyrotropin-stimulating hormone (TSH) value greater than 4 uIU / mL with free thyroxine (FT4) levels in the reference range. Age, gender, weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC) and blood pressure were recorded. Blood count, total cholesterol (TC), HDL

Recibido: 04-06-2012 Aceptado: 20-07-2012

Correspondencia: Silvina De Pedro
Tel.: 0291-154074065 - 0291-4593600 int.308
silvina_dp@yahoo.com.ar

cholesterol (HDL-C), LDL cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), glucose, insulin, TSH, FT4 were measured. **Results:** we studied 78 patients [48 controls (C) and 30 with SH]. The age of C was 38 ± 12 years and 38 ± 13 years for SH, BMI was 30 ± 6 kg/m² for C and 30 ± 7 kg/m² for SH, WC was 103 ± 16 cm for C and 102 ± 17 cm for SH. There were no statistically significant differences in BP ($p = 0.426$), HOMA: C 1.76, SH 1.27 ($p = 0.211$) and lipid levels. Statistically significant differences were observed in leukocytes ($p = 0.009$) and platelets ($p = 0.044$).

Conclusions: Patients with SH have leukocyte and platelet counts higher than controls. Patients with SH were found to have higher levels of TC, LDL-C, non-HDL C and TG, although there were not statistically significant differences. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:183-190, 2012**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: subclinical hypothyroidism, cardiovascular risk

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico (HS) está definido por niveles de tiroxina libre (T4L) y triiodotironina libre (T3L) en suero dentro de sus respectivos rangos de referencia en presencia de niveles anormales de hormona estimulante de tiroides (TSH)^(1,2).

El HS es un trastorno común. Su amplio rango de prevalencia (4-10 %) podría deberse a los valores de corte de TSH utilizados para definir HS y las diferencias en edad, sexo e ingesta de yodo en la dieta en las poblaciones estudiadas. La positividad de los anticuerpos antiperoxidasa (aTPO) no solo confirma la etiología autoinmune sino que también predice un mayor riesgo de progresión al hipotiroidismo franco.

El sistema cardiovascular es uno de los principales blancos de la acción de las hormonas tiroideas^(3,4).

Los datos de estudios caso-control y transversales son polémicos con respecto a la asociación entre HS y la enfermedad cardiovascular (ECV)^(5,6). El HS se ha asociado con enfermedad coronaria (EC) en hombres y mujeres mayores (edad media 75 ± 9 años)⁽⁶⁾.

Estudios epidemiológicos y de autopsia han demostrado que los pacientes con deficiencia de la hormona tiroidea, tienen un mayor riesgo de aterosclerosis que puede ser explicado en parte, por la hipercolesterolemia, y el notable incremento de LDL típicos de esta condición^(7,8).

Los estudios epidemiológicos no son concluyentes respecto del efecto de una leve disminución en los niveles séricos de la hormona tiroidea sobre la resistencia vascular sistémica y la presión arterial media en pacientes con HS⁽⁸⁻¹⁵⁾.

La relación entre HS y los lípidos del suero es controversial⁽¹⁶⁻²⁰⁾, como también lo es su asociación con insulina e insulinoresistencia (IR)^(21,22).

Puesto que la asociación entre HS y los factores de riesgo cardiovascular (RCV) presenta importantes discrepancias en los datos epidemiológicos,

este grupo de trabajo se planteó como objetivo estudiar la asociación entre distintos parámetros clínicos y bioquímicos indicadores de RCV con la presencia de HS.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio casos-controles con criterio de evaluación observacional, epidemiológico, sin intervención.

En el trabajo se incluyeron 78 pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y 65 años que concurrieron al HIG Penna procedentes de la ciudad de Bahía Blanca y localidades ubicadas en su zona de influencia.

Para su estudio la población se dividió en dos subpoblaciones: casos y controles, que fueron definidas de la siguiente forma:

Casos (HS): pacientes que concurrieron a la Sala de Endocrinología y Unidad de Medicina Nuclear con diagnóstico de HS ($n = 30$).

Controles (C): individuos que concurrieron al Servicio de Hemoterapia en calidad de donantes de sangre considerados sanos ($n = 48$).

Criterios de exclusión: fumadores, pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, diabetes mellitus, embarazo, desórdenes hipotálamo-hipofisarios, insuficiencia renal, depresión mayor, enfermedad bipolar, dislipidemia, diagnóstico previo de síndrome metabólico. Pacientes tratados con medicación que interfiera con los niveles de las hormonas tiroideas; agentes hipolipemiantes, insulinosensibilizadores y antihipertensivos.

De cada individuo se consignó edad y sexo. Se les midió la presión arterial (mmHg), peso, altura, circunferencia de cintura (cm) (CC), índice de masa corporal (IMC)^(23,24). Los análisis de laboratorio solicitados fueron hemograma, CT, C-HDL, C-LDL, TG, glucemia, insulinemia, TSH, T4L y aTPO.

Las determinaciones de TSH, T4L, aTPO e insulina se realizaron empleando métodos de quimioluminiscencia (INMULITE 2000) CT, glucosa y TG fueron medidos en suero utilizando equipos enzimáticos colorimétricos comerciales. Colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se evaluó por el método directo y C-LDL se determinó empleando la fórmula de Friedewald.

Estos datos permitieron calcular colesterol no-HDL (C no-HDL) y los índices de riesgo aterogénico CT/C-HDL y C-LDL/C-HDL^(25,26).

El hemograma se efectuó en un contador Cell-Dyn Ruby

Para estimar la insulinoresistencia (IR) se calculó el índice: homeostasis model assessment (HOMA) cuya fórmula es: insulina en ayuno x glucosa en ayuno / 22,5⁽²⁷⁾.

Fueron diagnosticados con HS los pacientes que presentaron un valor de TSH mayor de 4 UI/mL con niveles de T4L (0,8-1,8 ng/dL) dentro del rango de referencia.

Para el diagnóstico de síndrome metabólico se aplicaron los criterios de la Asociación Americana del Corazón (AHA)⁽²⁸⁾ (Tabla I).

TABLA I. Definición de síndrome metabólico según la Asociación Americana del Corazón.

Factor de riesgo	Nivel definitorio
Obesidad abdominal (circunferencia de cintura)	
Hombres	>102 cm
Mujeres	> 88 cm
Triglicéridos	
	≥ 150 mg/dL
	o tratamiento con drogas para TG elevados
C-HDL	
Hombres	< 40 mg/dL
Mujeres	< 50 mg/dL
	o tratamiento con drogas para C-HDL reducido
Presión arterial	
	≥ 130 / ≥ 85 mmHg
	o tratamiento con drogas para hipertensión
Glucosa en ayunas	
	≥ 100 mg/dL
	o tratamiento con drogas para glucemia elevada
La presencia de 3 o más de estos 5 factores de riesgo es diagnóstico de SM	

El trabajo contó con la aprobación del comité de ética de la institución en la que se llevó a cabo el mismo. Los sujetos firmaron el formulario de consentimiento informado proporcionado por el profesional responsable del estudio.

El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando un programa SPSS 14.0

La normalidad de las variables fue testada empleando los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. En el análisis descriptivo de variables paramétricas se utilizó el valor de la media y el DE, y en el caso de variables con distribución no paramétrica se empleó el valor de la mediana y rangos intercuartílicos. Para el análisis de las variables paramétricas se usó el análisis de varianza. En caso de variables no paramétricas se aplicó la prueba de Mann-Wihtney para testear la igualdad de distribución de las variables en los grupos estudiados. Se desarrolló un modelo de regresión multivariado para establecer la relación entre el HS y los factores de riesgo estudiados. Las diferencias se consideraron significativas con un *p* menor a 5 %⁽²⁹⁻³¹⁾.

RESULTADOS

La relación hombre: mujer fue de 1:1 en los C y de 1:3 en los HS. En la tabla II se muestra que no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los datos de edad, IMC y CC entre las poblaciones de C e HS. Los valores de TSH y T4L de ambas poblaciones se muestran en la Tabla III, allí se observa un claro incremento en la mediana de los niveles de TSH en los HS respecto de los C (5,60 vs. 1,69 mUI/L). Si bien, las medianas de los valores de T4L en ambas poblaciones se encuentran dentro de los niveles considerados normales, este parámetro tuvo niveles significativamente más bajos en los HS respecto de los C (1,01 vs. 1,16 ng/dL respectivamente).

En la comparación de valores de aTPO se observaron diferencias estadísticamente significativas entre HS y controles (rango promedio HS: 46, C: 35; *p* = 0,031).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la TA ni en los niveles de las variables lipídicas analizadas entre los C y HS (Tabla IV y V), aunque los niveles de CT, C-LDL, C no-HDL y TG fueron ligeramente superiores en los HS.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los recuentos de leucocitos (*p* = 0,009) y plaquetas (*p* = 0,044) (Tabla VI) (Figuras 1 y 2).

TABLA II. Comparación de las variables edad, índice de masa corporal y circunferencia de cintura entre individuos controles y pacientes con hipotiroidismo subclínico

Variable	Controles	Hipotiroidesos subclínicos	p
Edad (años)	38 ± 12	38 ± 13	0,929
Imc (kg/m ²)	30 ± 6	30 ± 7	0,869
Cc (cm)	103 ± 16	102 ± 17	0,917

IMC: índice de masa corporal

CC: circunferencia de cintura

Los datos se muestran como valores medios ± desvío estándar

TABLA III. Comparación de TSH y T4L entre individuos controles y pacientes con hipotiroidismo subclínico

Variable	Controles	Hipotiroidesos subclínicos	p
TSH (mUI/mL)	1,69 (0,62-3,43)	5,60 (4,03-9,56)	0,000
T4L (ng/dL)	1,16 (0,87-1,9)	1,01 (0,79-1,65)	0,026

TSH: hormona sérica tirotrófina estimulante

T4L: tiroxina libre

Los datos se muestran como mediana y valor mínimo -máximo

TABLA IV. Comparación de presión sistólica y diastólica entre individuos controles y pacientes con hipotiroidismo subclínico

Variable	Controles	Hipotiroidesos subclínicos	p
Presión Sistólica (mmHg)	122 ± 16	116 ± 13	0,054
Presión Diastólica (mmHg)	76 ± 10	74 ± 10	0,338

Los datos se muestran como valores medios ± desvío estándar

El análisis de regresión multivariable determinó que el sexo femenino y el recuento de leucocitos fueron las variables que se asociaron con la presencia de HS, luego de ajustar por edad, IMC, TG, insulinemia, recuento de plaquetas (OR: 0,34 IC

95 %:0,126 - 0,581 p = 0,03 y OR: 0,24 IC 95 %:0,00-0,00 p = 0,27 respectivamente)

TABLA V. Comparación de parámetros bioquímicos entre individuos controles y pacientes con hipotiroidismo subclínico

Variable	Controles	Hipotiroidesos subclínicos	p
CT (g/L)	1,90 ± 0,38	1,96 ± 0,45	0,541
C-LDL (g/L)	1,04 ± 0,32	1,11 ± 0,32	0,338
C-HDL (g/L)	0,44 ± 0,11	0,45 ± 0,10	0,523
TG (g/L)*	0,96 (0,5-3,01)	0,98 (0,35-4,25)	0,450
C no-HDL (g/L)	1,46 ± 1,1	1,50 ± 0,43	0,643
CT/ C-HDL	4,5 ± 1,1	4,5 ± 1,2	0,801
Glucemia (g/L)	0,97 ± 0,22	0,94 ± 0,23	0,576
Insulinemia (mc/mL)*	7,74 (1,02-52,35)	5,60 (2,0-26,8)	0,396
IR-HOMA*	1,8 (0,0-11,6)	1,3 (3,9-9,1)	0,432

CT: colesterol total

TG: triglicéridos

IR: insulinoresistencia

Los datos se muestran como valores medios ± desvío estándar

*Los datos se muestran como mediana y valor mínimo -máximo

TABLA VI. Comparación de parámetros hematológicos entre individuos controles y pacientes con hipotiroidismo subclínico

Variable	Controles	Hipotiroidesos subclínicos	p
Hematocrito (%)	39 ± 4	40 ± 4	0,363
Hemoglobina (g/dL)	13,0 ± 1,5	13,2 ± 1,6	0,500
Leucocitos (por mm ³)	6800 ± 1700	8000 ± 2200	0,009
Plaquetas (por mm ³)	250000 ± 67000	280000 ± 59000	0,044

Los datos se muestran como valores medios ± desvío estándar

DISCUSIÓN

La incidencia de la enfermedad tiroidea subclínica es notablemente mayor que la disfunción franca⁽³²⁾. Afecta al 10 % de la población^(17,33).

La relación entre el HS y el aumento del RCV es contraversial⁽¹²⁾.

En este trabajo se detectó un elevado IMC tanto en HS como C, la diferencia estadísticamente positiva en los aTPO de pacientes con HS versus C, sugiere que los valores elevados de TSH se relacionan con tiroiditis.

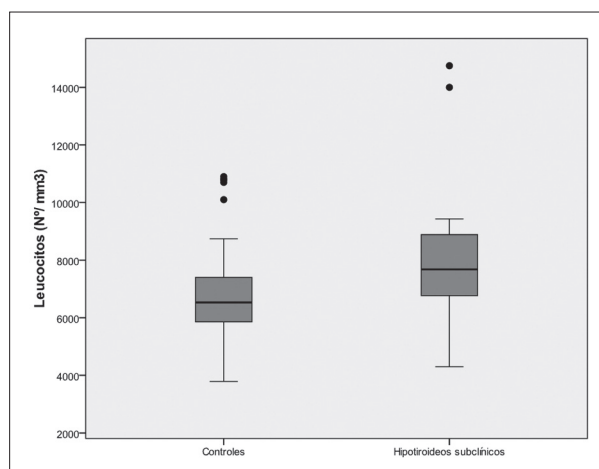


Figura 1. Número de leucocitos en controles e hipotiroides subclínicos

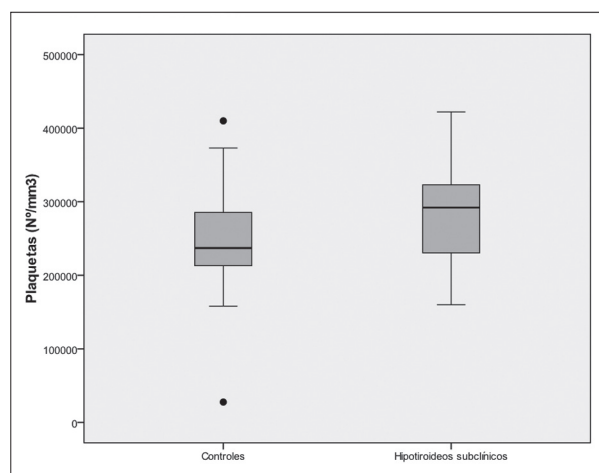


Figura 2. Número de plaquetas en controles e hipotiroides subclínicos

Pesié y col. hallaron que el IMC fue superior en los pacientes con HS respecto de los controles al analizar una población que incluyó 30 pacientes con HS y 20 controles⁽¹²⁾.

El análisis estadístico de la presión arterial, sistólica y diastólica, no arrojó diferencias significativas entre los grupos estudiados. El aumento en la presión arterial media se ha observado en algunos estudios de pacientes normotensos con HS en comparación con sujetos eutiroides^(10,11) pero no en todos^(13,14).

En el presente estudio se observó que los HS tenían niveles superiores de CT, C-LDL, TG y C-HDL, aunque las diferencias no fueron significativas. En coincidencia, Luboshitzky y col. refieren

que los valores medios de CT, C-HDL, C-LDL, TG, CT / HDL-C, y LDL-C/HDL-C no fueron diferentes en los pacientes con HS en comparación con los controles⁽³⁴⁾. Tampoco en la Encuesta de Whickham, HS se relacionó con la hiperlipidemia⁽³⁵⁾. En un estudio realizado en 37 sujetos con HS, no hubo aparente relación entre las concentraciones séricas de TSH que van desde 4,0 hasta 49,0 mU/mL y las concentraciones de C-LDL⁽³²⁾. En la encuesta de Salud de Nuevo México, no hubo diferencias en el CT, C-HDL y TG entre los pacientes con un nivel de TSH sérica inferior a 4,6 mUI/L y aquellos con un nivel de TSH sérica entre 4,7 y 10 mUI/L⁽³⁶⁾. Sin embargo, otros estudios no son coincidentes con estos hallazgos. En varios estudios transversales, el HS se encontró que se asocia con un aumento variable de CT, C-LDL⁽³⁷⁻⁴¹⁾, y disminución de los niveles séricos de C-HDL^(34,42-47).

En el estudio NHANES III, la media de los niveles de CT fueron más altos en las personas con HS que en los controles eutiroides y no hubo diferencias en C-LDL o C-HDL⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, al ajustar por edad, raza, sexo y el uso de fármacos hipolipemiantes, HS no se encontró relacionado con el aumento de los niveles de CT⁽⁴⁸⁾. Los niveles de C-LDL y C-HDL fueron mayores entre las mujeres con TSH sérica superiores a 10 mUI/L que en las mujeres eutiroides, aunque la diferencia no fue significativa⁽⁴⁹⁾. En el estudio Busselton, el CT sérico fue significativamente mayor en los sujetos con HS que en sujetos eutiroides, pero la diferencia fue poco significativa después de ajustar por edad y sexo⁽⁵⁰⁾. En un estudio danés, el HS se asoció con una mayor concentración de TG⁽¹⁸⁾. En un estudio previo Müller y col. hallaron una tendencia al incremento en los niveles de TG en pacientes HS aunque las diferencias no fueron significativas⁽⁵¹⁾. El trabajo de Pesié y col. halló niveles elevados de CT y TG en el grupo de HS⁽¹²⁾. Canturk y col., al analizar una población que incluyó 35 HS y 30 controles, hallaron que el CT fue significativamente mayor en pacientes con HS en comparación con el de los controles pero el aumento de C-LDL no fue significativo⁽⁵²⁾.

El estudio de factores de riesgo de ECV en pacientes con HS realizado por Toruner demostró que CT, C-LDL y los TG fueron mayores en pacientes con HS respecto de los controles, aunque no se observaron diferencias significativas en el C-HDL⁽²²⁾.

En el Estudio de Rotterdam, el CT fue menor en las mujeres con HS que en las mujeres eutiroides⁽⁵²⁾. Datos similares se obtuvieron en el estudio de Nagasaki⁽⁴⁹⁾.

Varios autores observaron que el patrón de lípidos fue más anormal en individuos fumadores^(51,53,54). Cabe recordar que en este estudio el tabaquismo fue un criterio de exclusión. Por otra parte, en un grupo de sujetos eutiroides saludables, Bakker y sus colegas encontraron una relación fuerte y positiva entre la TSH y C- LDL en sujetos IR, pero no en los sujetos sensibles a la insulina⁽⁵⁴⁾. En este trabajo no se hallaron valores en el parámetro IR- HOMA que sugieran la presencia de resistencia a la insulina IR en los grupos estudiados.

En conclusión, existen resultados contradictorios sobre el patrón de lípidos en HS. Ésto podría reflejar las diferencias en la población estudiada (por ejemplo, la causa del HS, la duración de la disfunción tiroidea, los niveles de TSH), así como las diferencias en edad, género y etnia de los sujetos estudiados⁽⁵⁶⁾. Además, el hábito de fumar y la IR pueden jugar un papel en la mediación del efecto del hipotiroidismo leve sobre el perfil lipídico^(51,54,55).

Los datos de insulinemia e IR-HOMA hallados en el presente trabajo no presentaron diferencias significativas entre los controles y HS. Al Sayed evidenciaron altas concentraciones de insulina en los pacientes HS pero no se hallaron diferencias significativas al evaluar la IR. Tampoco hallaron diferencias Toruner y col. en los valores de IR al comparar las poblaciones de HS con los controles⁽²¹⁾. En cambio, Tuzcu y col.⁽⁵⁶⁾ y Dessein⁽²²⁾ y col. observaron IR en pacientes con HS.

En cuanto a los parámetros hematológicos que se analizaron en este estudio, se observó que los pacientes con HS presentaron recuentos mayores de leucocitos y plaquetas respecto de los controles. En la revisión bibliográfica no surgieron datos que permitan confrontar los resultados hallados con los de otros autores. Si bien, se han reportado alteraciones en los parámetros de coagulación en pacientes con HS (Factor VII, VIII, vFW, fibrinógeno), los autores coinciden en que este aspecto requiere futuros estudios. Temelkova-Kurktschiev y col.⁽⁵⁷⁾ observaron correlación estadísticamente significativa entre los niveles de leucocitos y los niveles de presión arterial, IMC, CC, TG, C-HDL, IR-HOMA, fibrinógeno, microalbuminuria, glucemia en ayunas y posprandial. Este estudio apoya la hipótesis de que el proceso inflamatorio puede contribuir en la aterosclerosis carotídea y femoral.

Por lo expuesto, este grupo de trabajo considera que hacen falta más estudios para definir si la diferencia hallada en los recuentos de leucocitos

y plaquetas podría ser responsable de un mayor riesgo de aterosclerosis en los pacientes con HS.

Como se observa, existen grandes discrepancias en los datos epidemiológicos sobre RCV en HS. Ésto puede atribuirse a diferencias en las poblaciones estudiada en términos de edad, sexo, raza / etnia, estilo de vida, el rango de TSH que define HS, los métodos de evaluación de las enfermedades cardiovasculares, las diferencias en los ajustes por los factores de riesgo conocidos de ECV y la duración del seguimiento.

Tatjana Traub-Weidinger y col. en un estudio que incluyó 10 pacientes controles y 10 con HS por Tiroiditis de Hashimoto demostró la presencia de reactividad microvascular coronaria anormal con reversión parcial tras 6 meses de tratamiento. Estos hallazgos fueron independientes del nivel basal de colesterol y postratamiento de los pacientes⁽⁵⁸⁾ y apoyan el potencial beneficio de la terapia de reemplazo hormonal con el objetivo de mejorar la morbimortalidad cardiovascular asociada a HS autoinmune⁽⁵⁹⁾.

La consecuencia práctica de esta compleja realidad es la probabilidad existente de tratar de forma inadecuada a pacientes con HS, que en algunos casos pueden ser sobretratados, mientras que en otros puede que no se les proporcione la hormona que necesitan.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Cooper DS.** Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 345:260-265, 2001
2. **Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW.** When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29:399-415, 2000
3. **Klein I, Ojamaa K.** Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 344:501-509, 2001
4. **Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B.** Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 59:31-50, 2004
5. **Pérez A, Cubero JM, Sucunza N, Ortega E, Arcelús R, Rodríguez-Espinosa J, Ordoñez-Llanos J, Blanco-Vaca F.** Emerging cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism: lack of change after restoration of euthyroidism. *Metabolism* 53:1512-1515, 2004
6. **Mya MM, Aronow WS.** Subclinical hypothyroidism is associated with coronary artery disease in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57: 658-659, 2002
7. **Becker C.** Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery bypass surgery. *Endocr Rev* 6:432- 440, 1985
8. **Cappola AR, Ladenson PW.** Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2438-44, 2003

9. **Biondi B, Klein I.** Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 24:1-13, 2004
10. **Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone F, Lombardi G, Sakka L.** Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2064-2067, 1999
11. **Faber J, Petersen L, Wiinberg N, Schifter S, Mehesen J.** Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 12:319-324, 2002
12. **Pesić M, Antić S, Kocić R, Radojković D, Radenković S.** Cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism. *Vojnosanit Pregl* 64 (11):749-52, 2007
13. **Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E.** Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1110-1115, 2001
14. **Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E, Di Cori A, Monzani F, Antonangeli L, Palagi C, Caraccio N, Grazia Delle Donne M, Nardi C, Dardano A, Balbarini A, Mariani M, Pinchera A.** Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 155(1):3-9, 2006
15. **Biondi B and Cooper DS.** The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 29(1):76-131, 2008
16. **Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, Weetman AP, Wiersinga WM.** Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 154:633-637, 2006
17. **Duntas LH.** Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 12: 287-293, 2002
18. **Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J.** 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, 2004
19. **Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH.** The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol* 50:217- 220, 1999
20. **Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA.** Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol* 7:495-508, 1977
21. **Toruner F, Altinova AE, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M.** Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Ther* 25(5):430-7, 2008
22. **Dessein P, Joffe B, Stanwix A.** Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Thyroid* 14:443-446, 2004
23. **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 894:i-xii.1-253, 2000
24. **Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report.** National Institutes of Health. *Obes Res* 6 (2):51S-209S, 1998
25. **Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard J, Hunninghake DB, Illingworth DR, Luepker RV, McBride P, McKenney JM, Pharm D, Pasternak RC, Stone NJ, Van Horn L, Brewer HB, Cleeman JI, Ernst ND, Gordon D, Levy D, Rifkind B, Rossouw JE, Savage P, Haffner SM, Orloff DG, Proschan M A, Sanford J, Schwartz JS, Sempas C, Shero ST, Murray EZ.** Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 16; 285(19):2486-, 2001
26. **Castelli WP.** Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J of Medicine* 76:4-9, 1984
27. **Matthews D.R., Hosker J.P., Rodenski A.S., Navior B.A., Treacher D.F.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 28:412-419, 1985
28. **Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa.** Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735-2752, 2005
29. **Dawson-Saunders B, Trapp RG.** Bioestadística médica. 2ª edición. Ediciones El Manual Moderno, SA de CV, México DF pag 34-38, 1997
30. **Snedecor GW.** Statistical methods applied to experiments in agriculture and biology, fifth edition. The Iowa State University Press, Ames, U.S.A. pag 534, 1962
31. **Steel RGD, Torrie JH.** Comparaciones múltiples. En: Bioestadística: principios y procedimientos. Segunda edición. Editorial McGraw-Hill. México. pag 166-187, 1985
32. **Galofre JC, Garcia-Mayor RV, Fluiters E, Fernandez-Calvet L, Rego A, Paramo C, et al.** Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidology* 6:49-54, 1994
33. **Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge FT, Young ET.** The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 43:55-68, 1995
34. **Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L.** Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 12(5):421-5, 2002

35. **Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl.** Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 10:981-984, 2000
36. **Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, Koehler KM, Garry PJ.** Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 47:703-709, 1999
37. **Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC.** The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160:526-534, 2000
38. **Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Leche A, Oberhansli A, Stahelin HB.** LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 28(2):157-63, 1988
39. **Bauer DC, Ettinger B, Browner WS.** Thyroid function and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med* 104:546-551, 1998
40. **Moura Souza A, Sichieri R.** Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol* 165(1):11-5, 2011
41. **Chapidze G, Enquobahrie D, Kapanadze S, Dolidze N, Soh J, Williams M.** Thyroid function status and plasma lipids among cardiology patients in Georgia. (148-149):20-5, 2007
42. **Valdemarsson S, Hansson P, Hedner P, Nilsson-Ehle P.** Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities, and plasma lipoprotein concentrations. *Acta Endocrinol* 104: 50-56, 1983
43. **Pirich C, Mullner M, Sinzinger H.** Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol* 53:623-629, 2000
44. **Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, Burekdardt D, Girard J, Weintraub BD** 1992 Spect Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 12:421-425, 2002
45. **Al Sayed A., Al Ali N., Bo Abbas Y, Alfadhli E.** Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocrine Journal* 53 (5): 653-657, 2006
46. **Caron P, Calazel C, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP.** Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33:519-523, 1990
47. **Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E.** 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, 2004
48. **Hueston WJ, Pearson WS.** Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2:351-355, 2004
49. **Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Usa T, Ashizawa K, Yokoyama N, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K.** Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3365-3370, 2004
50. **Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V.** Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63(6):670-5, 2005
51. **Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ.** Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 333:964-969, 1995.
52. **Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M.** Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. 29(3):307-16, 2003
53. **Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA.** Circulating levels of oxidized low density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid* 12:1003-1007, 2002
54. **Bakker SJ, Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO.** The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1206-1211, 2001
55. **Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM.** Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132: 270-278, 2000
56. **Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Gunes K et al.** Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C - reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 52: 89-94, 2005
57. **Temelkova-Kurktschiev T, Koehler C, Henkel E, Hanefeld M.** Leucocytes count and fibrinogen levels are associated with carotid and femoral intima-media thickness. XII International Symposium on Atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 56(2):277-83, 2002
58. **Traub-Weidinger T, Graf S, Beheshti, Ofluoglu S, Zettinig G, Khorsand A, Nekolla S, Kletter K, Dudezak R, Pirich C.** Coronary Vasoreactivity in Subjects with Thyroid Autoimmunity and Subclinical Hypothyroidism Before and After Supplementation with Thyroxine. *Thyroid* 22(3):245-51, 2012.
59. **Danzi S, Klein I.** Sub clinical hypothyroidism and the heart: the beat goes on. *Thyroid* 22(3):235-37, 2012