

Оригинальные работы

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ТТГ И НЕКОТОРЫМИ ФАКТОРАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ И СУБКЛИНИЧЕСКОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Некрасова Т.А.¹, Стронгин Л.Г.¹, Леденцова О.В.², Казакова Л.В.³

¹ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ

² ГУЗ «Нижегородский областной клинический диагностический центр»

³ ФГУ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России,
г. Нижний Новгород

Некрасова Татьяна Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии; Стронгин Леонид Григорьевич – доктор мед. наук, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии; Леденцова Ольга Владимировна – врач-эндокринолог Нижегородского областного клинического диагностического центра; Казакова Лариса Васильевна – доктор мед. наук, зав. отделением лучевой диагностики Федерального государственного учреждения «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России.

Целью исследования было изучение взаимосвязи между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и наличием кардиоваскулярных и некоторых метаболических нарушений у 186 пациенток с аутоиммунным тиреоидитом без явного гипотиреоза и гипертиреоза.

Результаты. По данным ROC-анализа, уровень ТТГ $\geq 4,47$ мЕд/л предсказывал диастолическую дисфункцию правого и/или левого желудочка с чувствительностью 70,8 [48,9; 87,3]% и специфичностью 69,1 [55,2; 80,8]% (AUC 0,678 [0,563; 0,778], $p = 0,036$). Уровень ТТГ $\geq 5,25$ мЕд/л предсказывал наличие анемии с чувствительностью 54,8 [39,7; 70,1]% и специфичностью 54,8 [44,2; 65,2]% (AUC 0,603 [0,516; 0,688], $p = 0,068$), так же как и развитие некоторых других сердечно-сосудистых и метаболических сдвигов.

Заключение. У пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ) уровень ТТГ более 5,25 мЕд/л может рассматриваться как предиктор повышенного риска развития ассоциированных с СГ нарушений.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, ТТГ, ROC-анализ, сердечно-сосудистые сдвиги.

The Relationship between TSH Values and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Autoimmune Thyroiditis and Subclinical Hypothyroidism

Nekrasova T.A.¹, Strongin L.G.¹, Ledentsova O.V.², Kasakova L.V.³

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy

² Nizhny Novgorod Regional Diagnostic Center

³ Volga Region Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia

The study aimed to investigate the relationship between TSH values and the presence of cardiovascular and some metabolic disorders in 186 patients with autoimmune thyroiditis without hyper- and overt hypothyroidism.

Results. In the ROC analysis, a level of TSH ≥ 4.47 mu/L was found to predict diastolic dysfunction of the right and / or left ventricles with 70.8 [48.9; 87.3] % sensitivity and 69.1 [55.2; 80.8] % specificity (AUC: 0.678 [0.563; 0.778], $p = 0.036$). The level of TSH ≥ 5.25 mu/L predicted the presence of anemia with 54.8 [39.7; 70.1] % sensitivity and 54.8 [44.2; 65.2] % specificity (AUC: 0.603 [0.516; 0.688], $p = 0.068$) as well as some other cardiovascular and metabolic abnormalities.

Conclusion. Among the patients with subclinical hypothyroidism (SCH), the level of TSH over 5.25 mu/L might be considered a predictive marker for increased risk of SCH associated disorders.

Key words: subclinical hypothyroidism, TSH, ROC analysis, cardiovascular abnormalities.

Для корреспонденции: Стронгин Леонид Григорьевич – malstrong@mail.ru

Введение

Манифестный гипотиреоз характеризуется развитием негативных сердечно-сосудистых и метаболических эффектов, включая изменения липидного профиля, дисфункцию миокарда и эндотелия, нарушения гематологических показателей. В то же время данные о наличии и выраженности аналогичных сдвигов при субклиническом гипотиреозе (СГ) остаются противоречивыми [1, 2, 4, 5–8, 13–16]. Неоднозначные результаты могут отчасти объясняться неоднородностью обследованного контингента по концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) и другим показателям (возраст, пол, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и др.).

Уровень ТТГ представляется особенно важным, по крайней мере в отношении кардиоваскулярных нарушений. По результатам недавних исследований, риск ишемической болезни сердца при СГ возрастает параллельно увеличению ТТГ ($p < 0,001$ для тренда) вне зависимости от возраста, пола, уже имеющихся сердечно-сосудистых аномалий [13]. Фактически влияние СГ на маркеры сердечно-сосудистого риска может быть пропорциональным степени повышения ТТГ, возрастая по мере прогрессирования СГ в манифестную форму тиреоидной недостаточности [8]. Более того, вариации ТТГ внутри референсного диапазона могут ассоциироваться с определенными метаболическими сдвигами [3]. Зависимость между уровнем ТТГ и степенью возникающих изменений косвенно подтверждается и мнением экспертов, рекомендующих заместительную терапию при ТТГ более 10 мЕд/л и индивидуальный подход в случае менее выраженной тиреоидной недостаточности [9–12, 15, 16].

Тем не менее фактический “порог отсечения” ТТГ, ассоциирующийся с увеличенным риском основных кардиоваскулярных нарушений, остается неясным.

Целью данного исследования было изучение взаимосвязи между уровнем ТТГ и некоторыми маркерами и факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) без или с минимальной тиреоидной недостаточностью.

Материал и методы

Дизайн: одномоментное поперечное исследование с включением женщин молодого возраста с АИТ, без явного гипотиреоза, гипертиреоза и кардиальной патологии в анамнезе. У всех оценивали наличие факторов и маркеров сердечно-сосудистого риска, ранних признаков повреждения миокарда и состояний, потенциально способных обусловить большую выраженность кардиоваскулярных сдвигов. Далее сравнили группы пациенток с нормальной функцией

щитовидной железы (ЩЖ) и с СГ (группы 1 и 2). После этого был применен ROC-анализ для идентификации уровней ТТГ, ассоциированных с наибольшей вероятностью выявления изучаемых нарушений. Затем установленный “порог отсечения” ТТГ использовали для разделения пациенток на новые группы (А и Б), которые также были сопоставлены. Факт выявления более разнообразных и выраженных различий между группами А и Б по сравнению с группами 1 и 2 рассматривали как подтверждение прогностической значимости найденного уровня ТТГ для выявления сердечно-сосудистых сдвигов у молодых лиц с АИТ без сопутствующей кардиальной патологии в анамнезе.

В исследование было включено 186 женщин фертильного возраста, у которых диагноз АИТ был подтвержден повышением уровня антитиреоидных антител (АТПО и АТ-ТГ) и/или типичными для данного заболевания изменениями при ультразвуковом сканировании ЩЖ. Тиреоидный статус (ТТГ, св.Т₄, св.Т₃) оценивали дважды, с интервалом в 3–4 мес, в утреннее время [14]. В зависимости от полученных результатов всех включенных в исследование женщин разделили на две группы: 1) 65 обследованных с вероятным АИТ и эутиреозом (ТТГ и св.Т₄ в пределах нормы) и 2) 121 пациентка с АИТ и СГ (ТТГ > 4,0 мЕд/л, св.Т₄ в пределах референсных значений). Критериями исключения были узловой зоб, явный гипотиреоз, субклинический и явный гипертиреоз, артериальная гипертензия, наличие в анамнезе указаний на любые сердечно-сосудистые заболевания, другая клинически значимая соматическая патология.

Группы 1 и 2 не различались по возрасту ($38,6 \pm 10,53$ и $37,5 \pm 9,58$ лет, $p = 0,42$), индексу массы тела ($24,6 \pm 4,63$ и $24,2 \pm 4,07$ кг/м², $p = 0,53$). Также были близки концентрации св.Т₃ ($4,31 \pm 0,909$ и $4,27 \pm 1,017$ нг/л, $p = 0,78$), св.Т₄ ($14,11 \pm 3,020$ и $13,96 \pm 2,843$ мкмоль/л, $p = 0,74$); АТПО ($127,3 [42,70; 885,00]$ и $261,3 [37,80; 1000,00]$ Ед/л, $p = 0,30$), но уровень ТТГ был выше при СГ ($2,11 \pm 0,908$ и $7,53 \pm 3,879$ мЕд/л соответственно, $p < 0,0001$).

В фокусе исследования находились показатели, связанные с состоянием сердечно-сосудистой системы и/или оказывающие влияние на ее функционирование. В первую очередь оценивали наличие таких общепризнанных факторов сердечно-сосудистого риска как дислипидемии и ожирение. Хотя в исследование не включали больных с артериальной гипертензией, были учтены уровень артериального давления (АД) и его возможные отличия от оптимального. Также принимали во внимание наличие оксидативного стресса, который считается универсальным механизмом повреждения сердца и сосудов и в силу этого может рассматриваться как маркер кардиовас-

кулярного риска. При этом, как мы указывали ранее, дисбаланс между про- и антиоксидантными системами нередко выявляется при СГ [2]. Кроме того, оценивали возможность развития анемий. Хотя данное состояние само по себе не считается фактором либо маркером сердечно-сосудистого риска, негативное влияние анемии на состояние миокарда и течение уже имеющейся кардиальной патологии является общепризнанным. Помимо перечисленных факторов, была исследована глобальная и сегментарная диастолическая функция сердца. Диастолическая дисфункция является свидетельством уже развившегося поражения миокарда, а ее выявление у молодых женщин с АИТ без кардиологического анамнеза не исключает начального повреждения сердца на фоне минимальной тиреоидной недостаточности. С аналогичных позиций оценивали эндотелиальную функцию сосудов и ее нарушения.

Диастолическую функцию сердца исследовали методом тканевого доплеровского сканирования на аппарате Toshiba Aplio MX (Япония). Глобальная диастолическая функция левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ) оценивалась по движению митрального и трикуспидального фиброзных колец, с определением максимальной ранней и поздней диастолических скоростей и их соотношения (e_m/a_m и e_t/a_t). Критерием диастолической дисфункции считали $e/a < 1$ и изоволюмическое время расслабления $IVRT > 85$ ms. При оценке локальной диастолической функции измеряли соотношение миокардиальных пиковых скоростей в каждом из составляющих желудочки сегментов (согласно схеме деления на сегменты Американской ассоциации эхокардиографии). Эндотелиальную функцию оценивали ультразвуковым методом по показателю эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Исследование липидного спектра включало оценку общего холестерина (Хс), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП). Общий анализ крови делался на анализаторе Векман. Анемию диагностировали при уровне гемоглобина (Hb) < 120 г/л, микроцитоз – при среднем объеме эритроцита < 80 fl, макроцитоз – > 98 fl. Ферритин определялся иммуноферментным методом, сывороточное железо – с использованием набора “Био-Ла-Тест”. Активность про- и антиоксидантной системы оценивали с помощью биохимилюминесценции, по общей антиоксидантной активности (АОА) и суммарной свободно-радикальной активности (I_{max}). Количественно оценивали первичные молекулярные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновые конъюгаты (ДК).

При сравнении независимых выборок использовали метод Манна–Уитни для количественных и кри-

терий χ^2 для качественных показателей. Построение ROC-кривых применялось для определения порогового уровня ТТГ, предсказывающего выявление сердечно-сосудистых нарушений. При интерпретации результатов учитывали показатели площади под кривой (area under curve, AUC), диагностической специфичности и чувствительности (ДС и ДЧ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа в группах пациентов без нарушений функции ЩЖ и при наличии СГ (1-я и 2-я соответственно) представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным при минимальной тиреоидной недостаточности могут быть выявлены статистически значимые неблагоприятные сдвиги в состоянии сердечно-сосудистой системы, которые, однако, относятся к весьма ограниченному числу изучаемых показателей.

Так, хотя в целом липидный профиль при СГ выглядел менее благоприятно, чем в контроле, статистически значимые различия выявлялись только в отношении одного, хотя и очень важного, показателя (Хс ЛПНП, $p = 0,012$). Аналогично не было отмечено существенных межгрупповых отличий по уровню АД и доле больных с ожирением.

При оценке про- и антиоксидантной активности обращало внимание снижение показателя АОА у пациенток с СГ по сравнению с контролем ($p = 0,010$), в то время как собственно интенсивность процессов ПОЛ по интегральному индексу I_{max} и концентрации ДК оказалась сходной ($p > 0,05$). С одной стороны, полученные данные не исключают повышенного риска окислительного стресса на фоне СГ, опосредованного недостаточностью антиоксидантных систем. С другой стороны, отсутствие гиперпродукции свободных радикалов позволяет предположить, что во многих случаях дефицит антиоксидантов может быть компенсированным.

В группе 2 было отмечено явное снижение соотношения e_m/a_m ($p = 0,034$); следовательно, диастолическая функция ЛЖ у пациенток с СГ была значимо хуже, чем в контроле. В отношении ПЖ при сходном тренде показателя e_t/a_t заметных нарушений релаксации миокарда не отмечалось ($p > 0,05$).

Потенциально СГ может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, в том числе за счет дислипидемий и их негативного влияния на артериальную стенку. Тем не менее показатель ЭЗВД был лишь незначительно ниже при СГ, чем в контроле ($p = 0,20$).

Наконец, при СГ имелись более низкие уровни сывороточного железа и ферритина, что предпола-

Таблица 1. Сравнительные клинические характеристики в группах 1 и 2

Показатель	Группа 1 (n = 65)	Группа 2 (n = 121)	p
Хс, ммоль/л	4,95 ± 0,84	5,15 ± 0,88	0,13
Хс ЛПНП, ммоль/л	3,15 ± 0,94	3,6 ± 1,19	0,012
Хс ЛПВП, ммоль/л	1,35 ± 0,32	1,3 ± 0,31	0,32
ТГ, ммоль/л	1,0 ± 0,69	1,15 ± 0,80	0,22
Ожирение (абс., %)	7 (10,8%)	15 (12,4%)	0,82
Среднее АД, мм рт. ст.	88,6 ± 11,6	89,0 ± 11,64	0,80
ДС, Ед/г/л	0,17 ± 0,107	0,22 ± 0,187	0,056
АОА	0,08 ± 0,019	0,07 ± 0,022	0,010
Imax, mV	2,1 ± 0,77	2,4 ± 1,69	0,19
e/a mk	1,35 ± 0,59	1,2 ± 0,34	0,034
e/a tk	1,1 ± 0,48	1,1 ± 0,49	0,96
ЭЗВД, %	14,3 ± 9,01	12,5 ± 7,07	0,20
Нв, г/л	124,3 ± 12,72	122,2 ± 13,63	0,31
Железо, ммоль/л	16,1 ± 7,42	13,4 ± 6,02	0,010
Ферритин, мкг/л	31,0 [12,0; 50,0]	13,5 [9,0; 36,50]	0,049
Анемия (абс., %)	16 (24,6%)	39 (31,4%)	0,32
микроцитарная	11 (16,9%)	22 (17,4%)	0,98
нормоцитарная	5 (7,7%)	17 (14,0%)	0,30
макроцитарная	—	—	—

гает большой риск анемий, в том числе железодефицитных. Несмотря на это, при сравнении долей пациентов с анемиями существенных межгрупповых различий выявлено не было.

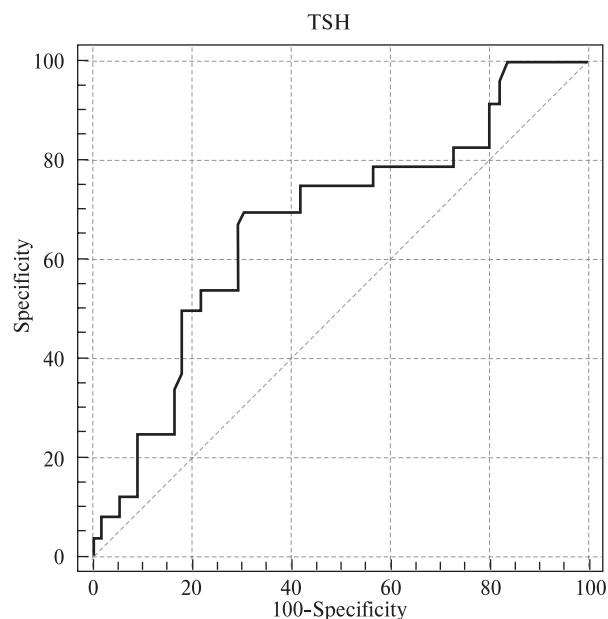
Итак, молодые пациентки с СГ без кардиологического анамнеза и артериальной гипертензии могут демонстрировать некоторые сердечно-сосудистые нарушения, однако выраженность этих сдвигов минимальна и относятся они к единичным параметрам.

Для более детального изучения взаимоотношений между уровнем ТТГ и показателями сердечно-сосудистого риска у больных АИТ был применен ROC-анализ. Определяли “пороги отсечения” ТТГ с точки зрения вероятности развития дислипидемий, анемий, дисбаланса про- и антиоксидантных систем, дисфункции сердца и сосудов и др. Фактически построение характеристических кривых имело целью выявить тот диапазон уровней ТТГ, при которых у больных АИТ без явного гипотиреоза и гипертиреоза могут возникать сердечно-сосудистые сдвиги или ассоциированные и способствующие им состояния.

При построении ROC-моделей, касающихся взаимосвязи между ТТГ и развитием нарушений диастолической функции сердца, были получены характеристические кривые, которые не пересекали контрольную диагональ, обеспечивали чувствительность и специфичность >50%, площадь под кривой >0,6 (как минимум удовлетворительное качество модели) при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Так, из рисунка видно, что уровень ТТГ $\geq 4,47$ мЕд/л предсказывал развитие глобальной ди-

астолической дисфункции левого и/или правого желудочков с чувствительностью 70,8 [48,9; 87,3]% и специфичностью 69,1 [55,2; 80,8]% (AUC 0,678 [0,563; 0,778], $p = 0,036$). Аналогично значение ТТГ $\geq 4,4$ мЕд/л указывало на возможность выявления сегментарных нарушений релаксации с чувстви-



Характеристические кривые для уровня ТТГ и наличия глобальной диастолической дисфункции левого и/или правого желудочков.

Таблица 2. Сравнительные клинические характеристики в группах А и Б

Показатель	Группа А (n = 104)	Группа Б (n = 82)	p
Хс, ммоль/л	4,9 ± 0,83	5,2 ± 0,90	0,022
Хс ЛПНП, ммоль/л	3,2 ± 1,08	3,6 ± 1,17	0,039
Хс ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,31	1,3 ± 0,32	0,19
ТГ, ммоль/л	1,0 ± 0,60	1,2 ± 0,91	0,046
Ожирение (абс., %)	10 (9,6%)	12 (14,6%)	0,41
Среднее АД, мм рт. ст.	86,0 ± 11,98	89,4 ± 11,25	0,050
ДС, Ед/г/л	0,165 ± 0,094	0,24 ± 0,222	0,049
АОА	0,08 ± 0,018	0,07 ± 0,023	0,012
I _{max} , mV	2,07 ± 0,811	2,60 ± 1,946	0,65
e/a mk	1,4 ± 0,50	1,2 ± 0,37	0,027
e/a tk	1,1 ± 0,42	1,1 ± 0,51	0,84
ЭЗВД, %	14,3 ± 8,02	12,0 ± 7,23	0,045
Нв, г/л	123,5 ± 12,80	122,5 ± 14,01	0,52
Железо, ммоль/л	15,5 ± 7,43	13,5 ± 5,49	0,027
Ферритин, мкг/л	27,8 [9,50; 46,50]	14,0 [11,00; 36,00]	0,047
Анемия (абс., %)	25 (24,0%)	30 (36,6%)	0,045
микроцитарная	18 (17,3%)	15 (18,3%)	0,51
нормоцитарная	7 (6,7%)	15 (18,3%)	0,014
макроцитарная	—	—	

тельностью 61,7 [46,4; 75,5]% и специфичностью 73,3 [44,9; 92,0]% (AUC 0,690 [0,547; 0,833], $p = 0,046$).

Кроме того, имелись модели, которые обеспечивали приемлемые показатели чувствительности, специфичности и площади под кривой, при том что p приближался к уровню статистической значимости.

Так, концентрация ТТГ $\geq 5,25$ мЕд/л ассоциировалась с наличием анемии (чувствительность 54,8 [39,7; 70,1]%; специфичность 54,8 [44,2; 65,2]%; AUC 0,603 [0,516; 0,688], $p = 0,068$) и со снижением АОА (чувствительность 57,1 [42,8; 71,2]%, специфичность 58,3 [40,8; 74,5]%, AUC 0,617 [0,507; 0,721], $p = 0,080$).

Другие построенные модели характеризовались меньшей статистической значимостью, хотя в ряде случаев показатели чувствительности, специфичности и площади под кривой оставались достаточно высокими. Например, ТТГ $\geq 5,85$ мЕд/л предсказывал наличие ожирения с чувствительностью 52,2%, специфичностью 75,3%, AUC 0,620 и $p = 0,092$. ТТГ $\geq 5,7$ мЕд/л указывал на АД, превышающее оптимальное ($>120/80$ мм рт. ст.), с чувствительностью 50,5%, специфичностью 69,1%, AUC 0,601 и $p = 0,16$.

Пороговых уровней ТТГ для нарушений ЭЗВД и параметров липидного спектра получить не удалось (AUC $< 0,6$ при $p > 0,05$). Это, однако, не исключает существования определенных взаимосвязей между степенью тиреоидной недостаточности и состоянием липидного обмена и эндотелиальной функции. Например, отчетливого порога ТТГ для явной ги-

пертриглицеридемии выявлено не было (AUC 0,590), но высоконормальный и/или повышенный уровень мог быть предсказан при ТТГ $> 4,9$ мЕд/л с чувствительностью 69,7%, специфичностью 56,3%, AUC 0,630 и $p = 0,055$.

Суммируя результаты ROC-анализа, можно заключить, что начальные изменения показателей, которые отражают, ассоциируются или усугубляют сердечно-сосудистый риск, возникают при значениях ТТГ в диапазоне 4,4–5,85 мЕд/л (в среднем $\approx 5,25$ мЕд/л).

Это дало основания разделить всех пациенток с АИТ на две новые группы: группу А (ТТГ $\leq 5,25$ мЕд/л, $n = 104$) и группу Б (ТТГ $\geq 5,25$ мЕд/л, $n = 82$). Результаты сравнительного анализа в группах А и Б представлены в табл. 2.

Группа Б демонстрировала повышенные уровни общего Хс, Хс ЛПНП, ТГ, ДК, среднего АД и доли пациенток с анемиями; кроме того, имелось снижение АОА, emk/amk, ЭЗВД, сывороточного железа и ферритина ($p \leq 0,05$ для всех параметров). В целом различия между группами А и Б были более значимыми и разнообразными, чем различия между группами 1 и 2.

Можно заключить, что пороговый уровень ТТГ $\geq 5,25$ мЕд/л может быть использован как индикатор вероятного выявления факторов сердечно-сосудистого риска и начальных кардиоваскулярных нарушений у молодых женщин с АИТ и СГ без сопутствующей коронарной патологии в анамнезе.

Заключение

По сравнению с контролем женщины фертильного возраста с СГ, не имеющие кардиального анамнеза, в большей степени предрасположены к развитию дислипидемий, окислительного стресса, диастолической и эндотелиальной дисфункций, анемий и нарушений обмена железа. Начальные проявления этих нарушений чаще возникают при значениях ТТГ в диапазоне 4,4–5,85 мЕд/л. Уровень ТТГ более 5,25 мЕд/л может рассматриваться как предиктор развития ассоциированных с СГ кардиоваскулярных изменений.

Список литературы

1. *Альциулер НЭ, Петунина НА, Николаев АП, Чернышова ТВ.* Сравнительный анализ концентрации гормонов жировой ткани, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином. Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2011;3:53-58.
2. *Некрасова ТА, Щербатюк ТГ, Давыденко ДВ и др.* Особенности перекисного окисления липидов и белков при аутоиммунном тиреоидите без и с минимальной тиреоидной дисфункцией. Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2011;4:38-43.
3. *Подзолков АВ, Фадеев ВВ.* Оценка динамики показателей липидного спектра и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции при первичном гипотиреозе в зависимости от уровня ТТГ в пределах референсного диапазона. Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2010;3:54-59.
4. *Allport J, McCahon D, Hobbs FD, Roberts LM.* Why are GPs treating subclinical hypothyroidism? Case note review and GP survey. Prim Health Care Res Dev. 2013;14(2):175-184.
5. *Biondi B.* Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012; 26(4):431-446.
6. *Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA et al.* Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013;57(4):265-291.
7. *Cooper DS, Biondi B.* Subclinical thyroid disease. Lancet. 2012;379 (9821):1142-1154.
8. *Duntas LH, Wartofsky L.* Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? Thyroid. 2007;17(11):1075-1084.
9. *Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.* Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association Endocr Pract. 2012;11:1-207.
10. *Mariotti S, Zoncu S, Pigliaru F et al.* Cardiac effects of L-thyroxine administration in borderline hypothyroidism. Int J Cardiol. 2008;126(2):190-195.
11. *Pearce S, Brabant G, Duntas L et al.* 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2013; 2:215-228.
12. *Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH.* Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. Arch Intern Med. 2012;172(10):811-817.
13. *Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC et al.* Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA. 2010;304(12):1365-1374.
14. *Sviridonova MA, Fadeyev VV, Sych YP, Melnichenko GA.* Clinical significance of TSH circadian variability in patients with hypothyroidism. Endocr Res. 2013;38(1):24-31.
15. *Virgini V, Collet TH, Christ E et al.* Should we screen and treat subclinical hypothyroidism? Rev Med Suisse. 2012;8(331):501-502, 504-506.
16. *Weiss IA, Bloomgarden N, Frishman WH.* Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment. Cardiol Rev. 2011;19(6).