

© РУЯТКИНА Л.А., РУЯТКИН Д.С.

ИНТЕГРАЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК: МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – проф., д.м.н. И.О. Маринкин; кафедра внутренних болезней с ПВБ педиатрического факультета, зав. – д.м.н., проф. Е.А. Васькина.

Резюме. В представленном обзоре анализируются клинические и патогенетические взаимосвязи компонентов метаболического синдрома и дисфункции щитовидной железы, особенно выраженные у женщин в постменопаузе. Рассматриваются механизмы влияния тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему. Нередкое сочетание метаболического синдрома и нарушений тиреоидного статуса через однонаправленное влияние на липидный обмен, чувствительность к инсулину, коагуляционный статус ассоциируется со значительным сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, тиреоидные гормоны, сердечно-сосудистый риск, гипотиреоз, гипертиреоз.

Руюткина Людмила Александровна – д. м. н., проф. кафедры внутренних болезней педиатрического факультета с курсом ПВБ, с курсом клинической и неотложной эндокринологии ФПК и ППВ НГМУ, г. Новосибирск; e-mail: larut@list.ru.

Руюткин Дмитрий Сергеевич, ученая степень – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета с курсом ПВБ, с курсом клинической и неотложной эндокринологии ФПК и ППВ НГМУ, г. Новосибирск.; e-mail: dr79@mail.ru.

Современная клиническая практика нередко сталкивается с комбинацией сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эндокринной патологии, в структуре которой лидирует патология щитовидной железы (ЩЖ). В то же время значимое

отягощающее влияние на сердечно-сосудистый прогноз оказывает метаболический синдром (МС), привлекая пристальное внимание к патогенетическим особенностям кластера. Кардинальной характеристикой МС, развернутая клиническая картина которого характеризуется сочетанием АГ, абдоминального ожирения с дислиппротеинемией (ДЛП) и нарушениями толерантности к глюкозе (НТГ), является инсулинорезистентность (ИР) с компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ) [1,2]. ИР ассоциируется со значительным риском атеросклеротического сердечно-сосудистого поражения [20,60]. Позднее появился целый ряд других составляющих МС: гиперурикемия, микроальбуминурия, повышение протромботических и антифибринолитических факторов, дисфункция эндотелия, гипергомоцистеинемия, повышение С-реактивного белка [1,26] и др.

Среди новых претендентов на роль компонента МС – тиреотропный гормон (ТТГ), маркер функционального состояния тиреоидной оси [10]. Все основные компоненты МС тесно связаны с функциональным состоянием щитовидной железы (ЩЖ). Кроме активного влияния на энергетический баланс, липидный и углеводный обмен [12,48], массу тела [47], тиреоидные гормоны во многом определяют состояние сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальное давление (АД) [27], коагуляцию крови [37,54] уже в условиях эутиреоза [48].

В современной тиреидологии преобладают стертые моносимптомные, нередко субклинические тиреоидные дисфункции, особенно в старших возрастных группах. Диагноз гипо- и гипертиреоза, основанный на клинической симптоматике, труден и ненадёжен. Основой их диагностики служит изменение показателей ТТГ: при гипотиреозе – повышение, при гипертиреозе – снижение [19,56].

Дискутируется вклад уровней ТТГ в кумулятивный риск смертности. В Cardiovascular Health Study не обнаружено взаимосвязей субклинических дисфункций ЩЖ с кардиоваскулярной смертностью у лиц пожилого возраста [15]. Однако исследование HUNT выявило связи долгосрочного риска смерти от ИБС с референсными уровнями ТТГ у женщин [8]. Эти данные согласуются с тесной зависимостью тощачковой ГИ, отражающей наличие инсулинрезистентности у

лиц без сахарного диабета, с повышенным кардиоваскулярным риском у женщин [39].

При субклиническом гипотиреозе (СГ) у лиц старше 70 лет выявлен повышенный риск развития хронической сердечной недостаточности без ассоциаций с ИБС, инсультом, сердечно-сосудистой или общей смертностью [46]. В контексте сердечно-сосудистого прогноза интересно влияние уровней ТТГ при субклинической гипотезе у женщин среднего возраста на удлинение интервала QTc [9]. В Rotterdam Study у лиц старше 55 лет выявлена зависимость удлинения интервала QTc до 10 ms у мужчин с высокими уровнями сТ4 с риском внезапной сердечной смерти [57].

Частота гипотиреоза увеличивается с возрастом, достигая 12% и выше у женщин. В кардиологической клинике частота СГ выше, что обусловлено его тесными связями с кардиоваскулярным ремоделированием [49,59], липидными нарушениями [55], возможно, в тесной связи с инсулинрезистентности, эндотелиальной дисфункцией и повышенными уровнями С-реактивного протеина [19], а также более высоким индексом массы тела, диастолической гипертензией [42].

Параллельно высокой частоте дебютов гипотиреоза у женщин в постменопаузе прогрессирует эстрогенный дефицит, лежащий в основе формирования постменопаузального МС. Относительный риск ИБС в постменопаузе почти в 2,7 раз выше, чем у женщин того же возраста с сохраненной функцией яичников. Механизмы десинхронизации синтеза эстрогенов при гипотиреозе и в перименопаузе близки, что может ускорять дебют кардиоваскулярной патологии у фертильных женщин и усугублять её проявление при сочетании гипотиреоза и достижении перименопаузального возраста. Кроме того, гипотиреоз ускоряет наступление менопаузы на 1,5-2 года по сравнению с общей популяцией [5].

Показано участие тиреоидных гормонов в формировании ИР [29]. Гиперпродукция тиреоидных гормонов, сопровождающаяся симпатикотонией, ассоциируется с ИР [2], в эутиреозе секреция инсулина нормализуется [17]. Роль гипофункции щитовидной железы в развитии МС подтверждена снижением ИР у 75% женщин при компенсации гипотиреоза [2]. Даже в эутиреозе выявлены от-

рицательные взаимосвязи сТ₄ с индексом НОМА-IR и атерогенной липидограммой [48]. Эти данные подтверждают роль уровня ТТГ как одного из компонентов МС [10].

Нарушения в системе гемокоагуляции и фибринолиза при МС очевидны и проявляются в виде повышения уровня фибриногена и снижения фибринолитической активности вследствие увеличения содержания ингибитора активатора плазминогена-1 [1]. Роль дисфункций ЩЖ в системе коагуляционно-фибринолитического баланса обсуждается. При гипотиреозе выявлена повышенная активность фактора VII. Существует концепция гиперкоагуляции при СГ в объяснении повышенного риска инфаркта миокарда. [37]. Ассоциации гипотиреоза с риском кровотечений, а гипертиреоза – тромбозов не столь прямолинейны и могут быть связаны с сопутствующей патологией [54].

МС рассматривается как состояние хронического вялотекущего иммунного воспаления. Повышение уровня высокоселективного С-реактивного белка (вСРБ) выше 3 мг/л является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и служит критерием контроля уровней холестерина крови в программе NCEP. Shantra GP et al. (2009) выявили, что пациенты с МС и повышенными уровнями вСРБ имеют достоверный риск наличия субклинического гипотиреоза [52].

Другой маркер воспаления, гипергомоцистеинемия, также рассматривается как независимый фактор риска ИБС. Выраженный гипотиреоз способствует повышению концентрации гомоцистеина, при медикаментозном эутиреозе его уровни значительно снижаются [51]. У больных СГ показатели гомоцистеина, находясь в пределах референтных значений, превышали уровни здоровых пациентов. Однако в рамках исследования NHANES у лиц старше 40 лет уровни вСРБ и гомоцистеина при СГ не отличались от таковых при эутиреозе [23].

Изменения липидного спектра крови противоположны при гипер- и гипотиреозе. Частота вновь выявленного гипотиреоза в липидных клиниках в два раза выше, чем в общей популяции. У женщин среднего возраста в сравнении с мужчинами повышение ТТГ сопровождается большим увеличением атерогенных

липидов [19,42]. Даже минимальные изменения уровней T_3 и T_4 при субклиническом гипотиреозе изменяют липидный метаболизм [19,42]. Заместительная терапия левотироксином при СГ позволяет снизить риск сердечно-сосудистой смертности на 9–13% [34].

ДЛП при гипотиреозе объясняют снижением скорости синтеза и особенно распада липидов вследствие сниженной активности липопротеидлипазы, ухудшения транспорта и выведения атерогенных липидов из организма с желчью. Выявлено снижение белка переносчик эфиров холестерина (СЕТР) у пациентов с гипотиреозом. Считают, что СЕТР является ключевым белком антиатеросклеротической системы, недостаточность которой обуславливает повышенный риск развития ИБС [44]. СГ, по данным Rotterdam Study, является сильным индикатором риска атеросклероза аорты и инфаркта миокарда у пожилых женщин [21].

Сообщено о снижении уровней sT_4 у больных ИБС в отличие от здоровых [35] и их достоверной взаимосвязи с каротидным атеросклерозом у эутиреоидных мужчин независимо от других факторов риска [14]. Важно помнить, что для устранения вторичной гиперхолестеринемии требуется период около полугода [19]. В то же время эту способность тиромиметиков успешно использовали в терапии пациентов с ДЛП, недостаточно корригируемой статинами [31].

Необходимость более агрессивной липидкорректирующей терапии при сочетании МС и гипотиреоза диссонирует с повышением риска рабдомиолиза при назначении статинов у пациентов с сопутствующей гипофункцией ЩЖ. Риск связан с достоверным повышением уровня креатининкиназы у больных с манифестным гипотиреозом. Лечение левотироксином приводит к нормализации активности фермента [22]. При гипотиреозе также возрастают уровни печеночных трансаминаз, что необходимо учитывать при назначении статинов.

Тиреоидные гормоны оказывают прямое влияние на сократительную функцию миокарда, а также через взаимодействие с симпатической нервной системой изменяют периферическую циркуляцию. «Кардиоспецифичным» гормоном является T_3 , способствуя гипертрофии левого желудочка, спазму коронарных

сосудов, пролонгируя ишемию путем повышения потребления кислорода [28]. Уже при СГ уменьшается конечно-диастолический объем левого желудочка и ударный объем сердца, возрастает сосудистое сопротивление – с полной нормализацией гемодинамических показателей на заместительной терапии [43].

Среди предполагаемых причин нарушения вазодилатирующей функции при гипотиреозе снижение концентрации предсердного Na-уретического пептида [3,53], раннего маркера хронической сердечной недостаточности еще в доклинической стадии. У больных с гипотиреозом повышается толщина интимамедиа сонных артерий; при достижении медикаментозного эутиреоза в течение года её толщина уменьшалась до значений, характерных для здоровых лиц [38].

Гипертиреоз способствует увеличению частоты аритмий [25]; у лиц старше 60 лет снижение ТТГ увеличивает риск развития фибрилляции предсердий в последующие 10 лет в 3 раза [50]. Вопрос о снижении этого риска на фоне лечения тиреостатиками открыт. В то же время низкие уровни cT_3 профилактируют появление фибрилляций предсердий после кардиохирургических вмешательств.

Взаимоотношения cT_3 и ТТГ интересны и неоднозначны. У женщин 18-68 лет в эутиреозе увеличение абдоминальной клетчатки ассоциирует с повышением ТТГ и cT_3 , независимо от чувствительности к инсулину, метаболических параметров и уровней АД. Повышение cT_3 может быть адаптивным феноменом термогенеза, а контроль секреции ТТГ тиреоидными гормонами, вероятно, нарушен при ожирении [18]. В то же время выявлены достоверные корреляционные связи ТТГ с индексом массы тела, окружностью талии, показателями ИР и ГИ, но не с уровнями cT_3 и cT_4 [12]. При ультразвуковом анализе параметров центрального ожирения у эутиреоидных лиц обоего пола обнаружены прямые корреляционные связи ТТГ с подкожным жиротложением при аналогичных отношениях T_3 [7]. На основании выявления у девочек 14-18 лет повышенных уровней ТТГ и cT_3 при ожирении и их снижении при неврогенной анорексии обоснована гипотеза лептиновой взаимосвязи между массой тела и ТТГ [45].

Помимо явных и субклинических дисфункции ЩЖ встречается большое их разнообразие вследствие тяжелых нетиреоидных заболеваний [6]. Описаны ва-

рианты синдрома низкого содержания гормонов ЩЖ - "low T₃", "low T₃/lowT₄", диагностируемые по уровням свободных фракций гормонов. Корреляционные отношения периферических гормонов ЩЖ и ТТГ при этом часто нарушены. Подобная модель измененного состояния тиреоидной системы является результатом экстратиреоидного периферического метаболизма.

Показаны обратные корреляционные связи низких уровней сT₃ с наличием ИБС [16]. Доказано, что "low T₃" синдром служит сильным предиктором смерти у кардиологических пациентов [24]. В этом контексте интересна удачная плацебо-контролируемая попытка инфузионной терапии коротким курсом трийодтиронина пациентов с дилатационной кардиомиопатией, улучшению нейрогормонального профиля и сократительной способности левого желудочка [43].

ТТГ является маркером состояния не только тиреоидной оси [58], но также индикатором системы гипоталамус-гипофиз [4]. Однако даже в эутиреозе значения ТТГ имеют разный смысл. Обосновано деление референсных пределов ТТГ на так называемые "high normal" и "low normal" [33]. Более высокие значения коррелируют с гиперлиппротеинемией, а более низкие - с гипертонусом симпатической нервной системой. С последним обстоятельством согласуются данные Канадского регистра предсердных фибрилляций о низких уровнях ТТГ у пациентов с ургентными предсердными нарушениями ритма сердца [30].

Параллели тиреоидного статуса и углеводного обмена неоднозначны. Гипертиреоз может быть причиной НТГ [5] и сахарного диабета (СД) [40]. Гипертиреоз значительно ухудшает состояние углеводного обмена при СД типа 2 вплоть до развития гипергликемического гиперосмолярного состояния [36]. У больных СД выявлена высокая частота гипотиреоза с преобладанием субклинических форм [41]. При этом тяжелый гипотиреоз может индуцировать развитие гипогликемий у лиц с различной толерантностью к глюкозе [1]. Правомочна гипотеза о частом сочетании гипотиреоза с СД типа 2 с позиций патогенеза МС. Так, при этих эндокринных заболеваниях аналогичны изменения липидного обмена. Выше отражена роль СГ в развитии ДЛП [19,42]. Это согласуется с мнением о влиянии ранних стадий гипофункции ЩЖ на развитие атеросклероза у больных сахар-

ным диабетом [5]. Показано снижение транслокации к клеточной мембране транспортеров глюкозы GLUT-4 при СГ [32], что является механизмом ИР.

Полагают, что состояние углеводного гомеостаза и чувствительность к инсулину результируют из взаимоотношений ТТГ и пролактина через серотонинэргическую и допаминэргическую системы головного мозга [11]. Это согласуется с гипотезой о гипоталамической природе МС [13]. Это особенно интересно в свете данных о последовательности нарушений секреции гормонов гипофиза – вслед за наиболее "ранимой" секрецией соматотропина нарушается образование гонадотропинов и ТТГ, позже – секреция кортикотропина и пролактина.

Итак, тесные взаимосвязи уровней гормонов тиреоидной оси и компонентов МС обосновывают необходимость их изучения в условиях кластера ИР. С позиций современной множественной сопутствующей патологии и зависимости между тиреоидным статусом и половыми гормонами этот аспект проблемы важно анализировать отдельно у мужчин и женщин. При этом вклад функционального состояния щитовидной железы в сердечно-сосудистую патологию и её прогноз, особенно у пациентов с метаболическим синдромом, уже очевиден, что необходимо учитывать в клинической практике.

INTEGRAL CARDIOVASCULAR RISK: METABOLIC SYNDROME AND THYROID DYSFUNCTION

L.A. Ruyatkina, D.S. Ruyatkin

Novosibirsk State Medical University

Abstract. The literature review considers clinical and pathogenesis relations of metabolic syndrome and thyroid dysfunction, which are especially expressed in women in postmenopause period. The mechanisms of thyroid hormones influence to cardiovascular system are discussed. Combination of metabolic syndrome and disturbance of thyroid status influence fat metabolism, insulin sensitivity and coagulation status. This condition is also associated with cardiovascular risk.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, thyroid hormones, cardiovascular risk, hypothyreosis, hyperthyreosis.

Литература

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2009. – 496 с.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. – 2001. – Т.9, №2. – С.56-60.
3. Демидова Т. Ю., Галиева О. Р. Роль гипофункции щитовидной железы в развитии метаболического синдрома // Терапевт.архив. – 2009. – №4. – С.69-72.
4. Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б. Гипотиреоз и артериальная гипертензия//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №2. – С.125-132.
5. Лейкок Д.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии: Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 504 с.
6. Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. Синдром эутиреоидной патологии // Пробл.эндокринолог. – 2001. – Т.47, №6. – С.61-64.
7. Alevizaki M., Saltiki K., Voidonikola P. et al. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals // Eur.J.Endocrinol. – 2009. – Vol.161, №3. – P.459-465.
8. Åsvold B. O., Bjørø T., Nilsen T. I. L. et al. Thyrotropin Levels and Risk of Fatal Coronary Heart Disease // Arch.Intern.Med. – 2008. – Vol.168. – P. 855-860.
9. Bakiner O., Ertorer M. E., Haydardedeoglu F. E. et al. // Med.Princ. Pract. – 2008. – Vol.17, №5. – P. 390-394.
10. Bakker S. J., ter Maaten J. C., Popp-Shijgers C. et al. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subject // J. Endocrinol. –2000. – Vol.86, №3. – P.1206-1211.
11. Bastemir M., Akin F., Emral R. et al. Impact of insulin sensitivity in relationship with prolactin and thyroid stimulating hormone // Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes. – 2007. – Vol.115, №4. – P.257-260.

12. Bastemir M., Akin F., Alkis E. et al. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function // *Swiss.Med.Wkly.* – 2007. – Vol.137, №29-30. – P.431-434.
13. Bjorntorp P. A., Rosmond R., Holm G. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus // *Diabet.Med.* – 1999. – Vol.16, №5. – P.373-383.
14. Bruckert E., Giral P., Chadarevian R. et al. Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis in euthyroid hyperlipidemic patients // *J.Cardiovasc.Risk.* – 1999. – Vol 6, №5. – P.327-331.
15. Cappola A. R., Fried L. P., Arnold A. M. et al. // *JAMA.* – 2006. – Vol.295, №9. – P.1033-1041.
16. Coceani M., Iervasi G., Pingitore A. et al. Thyroid hormone and coronary artery disease // *Clin.Cardiol.* – 2009. – Vol.32, №7. – P.380-385.
17. Custro N., Scafidi V., Costanza G. et al. Insulin resistance in patients with Graves' disease and reduced glucose tolerance. The normalization of fasting insulin secretion in parallel with the restoration of thyroid function // *Minerva Med.* – 1990. – Vol.81, №7-8. – P.523-527.
18. De Pergola G., Ciampolillo A., Paolotti S. et al. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women // *Clin.Endocrinol (Oxf).* – 2007. – Vol.67, №2. – P.265-269.
19. Duntas L. H., Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? // *Thyroid.* – 2007. – Vol.17, №11. – P.1075-1084.
20. Ginsberg H. N., Huang L. S. The insulin resistance syndrom: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis // *J.Cardiovasc.Risk.* – 2000. – Vol.7, №5. – P.325-331.
21. Hak A. E., Pols H. A., Visser T. J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // *J. Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol.132. – P.270-278.

22. Hekimsoy Z., Oktem I. K. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism // *Endocr.Res.* – 2005. – Vol.31, №3. – P.171-175.
23. Hueston W. J., King D. E., Geesey M. E. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism // *Clin.Endocrinol.(Oxf)*. – 2005. – Vol.63, №5. – P.582-587.
24. Iervasi G., Pingitore A., Landi P. et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death // *Circulation*. – 2003. – Vol.107, №5. – P.708-713.
25. Kanaly G. J., Nieswandt J., Mohr-Kanally S. Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly // *Thyroid*. – 1998. – Vol.8, №12. – P.1165-1169.
26. Kannel W. B. The Framingham Study: ITS 50-year legacy and future promise // *J.Atheroscler.Tromb.* – 2000. – Vol. 6, №2. – P.60-66.
27. Kartnik S., Pal G. K., Nanda N. et al. Sympathovagal imbalance in thyroid dysfunctions in females: correlation with thyroid profile, heart rate and blood pressure // *Indian J.Physiol.Pmarmacol.* – 2009. – Vol.53, №3. – P.243-252.
28. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // *N.Engl.J.Med.* – 2000. – Vol.344, №4. – P.501-509.
29. Kosovskii M. I., Katkova S. P., Mirachmedov M. M. et al. Insulin resistance in experimental hypo- and hyperthyroidism//*Probl.Endokrinol.(Mosk)*. – 1989. – Vol.35, №3. – P.50-54.
30. Krahn A. D., Klein G. J., Kerr C. R. et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators // *Archiv.Intern.Med.* – 1996. – Vol.156, №19. – P. 2221-2224.
31. Ladenson P. W., Kristensen J. D., Ridgway E. C. et al. Use of the Thyroid Hormone Analogue Eprotirome in Statin-Treated Dyslipidemia // *NEJM*. – 2010. – Vol.362, №10. – P.906-916.
32. Maratou E, Hadjidakis D. J., Kollias A. et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism // *Eur.J.Endocrinol.* – 2009. – Vol.160, №5. – P.785-790.
33. McNabb F. M. Thyroid Hormones, their activation, degradation and effects on metabolism // *J.Nutrition*. – 1995. – Vol.125, № 6. – P.1773-1776.

34. Meier C., Staub J. J., Roth C. B. et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism // J.Clin.Endocrinol.Metab. – 2001. – Vol.86, №10. – P.4860-4866.
35. Miura S., Iitaka M., Suzuki S. et al. Decrease in serum levels of Thyroid Hormones in patients with coronary heart disease // Endocr.J. – 1996. – Vol.43, №6. – P.657-663.
36. Moon S. W., Hahm J. R., Lee G. W. et al. A case of hyperglycemic hyperosmolar state at hyperthyroidism // J. Korean. Med.Sci. – 2006. – Vol.21. – P.765-767.
37. Muller B., Tsakiris D. A., Roth C. B. et al. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease // Eur.J.Clin.Invest. – 2001. – Vol.31, №2. – P.131-137.
38. Nagasaki Toshiki, Inaba Masaaki, Henmi Yasuko et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function // Clin.Endocrinol. – 2003. – Vol.59, №5. – P.607-612.
39. Oterdoom L. H., de Vries A. P., Gansevoort R. T. et al. Fasting insulin is a stronger cardiovascular risk factor in women than in men // Atherosclerosis. – 2009. – Vol.203, №2. – P.640-646.
40. Paul D. T., Mollah F. H., Alam M. K. et al. Glycemic status in hyperthyroid subjects // Mymensingh.Med.J. – 2004. – Vol.13, №1. – P. 71-75.
41. Perros P., McCrimmon R. J., Shaw G. et al. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients // Diabetic medicine. – 1995. – Vol.12, №7. – P.622-627.
42. Pesić M., Antić S., Kocić R. et al. Cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism // Vojnosanit.Pregl. – 2007. – Vol.64, №11. – P.749-752.
43. Pingitore A., Galli E., Barison A. et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome // J.Clin.Endocrinol.Metab. – 2008. – Vol.93, №4. – P.1351-1358.
44. Pöss J., Böhm M., Laufs U. HDL and CETP in atherogenesis // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2010. – Vol.135, №5. – P.188-192.
45. Reinehr T., Isa A., de Sousa G. et al. Thyroid hormones and their relation to weight status // Horm.Res. – 2008. – Vol.70, №1. – P.51-57.

46. Rodondi N., Newman A. B., Vittinghoff E. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death // Arch.Intern.Med. – 2005. – Vol.165, №21. – P.2460-2466.
47. Rosenbaum M., Hirsch J., Murphy E. et al. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function // Am.J.Clin.Nutr. – 2000. – Vol.71, №6. – P.1421-1432.
48. Roos A., Bakker S. J., Links T. P. et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects // J.Clin.Endocrinol.Metab.-2007. – Vol.92, №2. – P.491-496.
49. Rossi M., Galetta F., Franzoni F. et al. Cardiovascular remodelling in patients with sub-clinical hypothyroidism // Minerva Cardioangiol. – 2006. – Vol.54, №6. – P.807-810.
50. Sawing C. T., Geller A., Wolf P. A. et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation // N.Engl.J.Med. – 1994. – Vol.331. – P.1249-1252.
51. Sengul Erkan, Cetinarslan Berrin, Tarkun Ilhan et al. Homocysteine concentrations in subclinical hypothyroidism // Endocr.Res. – 2004. – Vol.30, №3. – P.351-359.
52. Shantha G. P., Kumar A. A., Jeyachandran V. et al. Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein: a cross-sectional study from South India // Thyroid.Res. – 2009. – Vol. 2. – P.2.
53. Shavdatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism // Georg.Med.News. – 2005. – №12. – P.57-60.
54. Squizzato A., Romualdi E., Buller H. R. et al. Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review // Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Vol.92. – P.2415-2420.
55. Staub J. J. Minimal thyroid failure: effects on lipid metabolism and peripheral target tissues // Europ.J.Endocrinol. – 1998. – Vol.138. – P.137-138.
56. Surks M. I., Ocampo E. Subclinical thyroid disease // Amer.J.Med. – 1996. – Vol.100, № 2. – P.217-223.

57. van Noord C., van der Deure W. M., Sturkenboom M. C. et al. High free thyroxine levels are associated with QTc prolongation in males // J.Endocrinol. – 2008. – Vol.198, №1. – P.253-260.

58. Weibel L., Brandenberger G., Goichot B. et al. The circadian thyrotropin rhythm is delayed in regular night workers // Neuroscience Letters. – 1995. – Vol.187. – P.83-86.

59. Wiersinga W. M. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. Prevalence and clinical relevance // Netherlands J.Med. – 1995. – Vol.46, №4. – P.197-204.

60. Zimmet P., Boyko E.J., Collier G. R. et al. Etiology of metabolic syndrom: potential role of insulin resistant // Ann.N.Y.Acad.Sci. – 1999. – Vol.892. – P.25-44.