

ВЛИЯНИЕ КОМПЕНСАЦИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Мазур Е. С., Килейников Д. В., Мазур В. В., Семенычев Д. Г.

Цель. Изучить влияние компенсации первичного гипотиреоза (ПГТ) на ремоделирование сердца, эластичность аорты и сосудодвигательную функцию эндотелия.

Материал и методы. Обследовано 28 женщин больных первичным гипотиреозом (возраст 42–78 лет, медиана — 59,5 года). Всем больным проводилось эхокардиографическое исследование, дополненное изучением эластических свойств аорты и оценкой состояния сосудодвигательной функции эндотелия по методу D. S. Celermajer et al. (1992). Обследование проводилось дважды: в период декомпенсации заболевания и после его компенсации на фоне приема левотироксина натрия (в среднем, через 3 мес после начала лечения).

Результаты. Компенсация ПГТ сопровождалась снижением уровня тиреотропного гормона с 18,8 (95% ДИ: 10,7–27,0) до 2,6 (2,1–3,1) мМЕ/л ($p < 0,001$) и повышением уровня свободного тироксина с 10,8 (9,2–12,44) до 13,7 (12,7–14,7) пмоль/л ($p < 0,005$). При этом масса миокарда левого желудочка снизилась со 192,4 (182,0–202,8) до 171,4 (160,9–181,9) г, доля лиц с нарушением диастолической функции левого желудочка уменьшилась с 92,9 (77,4–98,0) до 71,4 (54,7–88,2)% ($p < 0,05$), правого — с 82,1 (64,4–92,1) до 25,0 (9,0–41,0)% ($p < 0,001$). Толщина стенки аорты уменьшилась с 5,26 (4,90–5,62) до 4,53 (4,28–4,78) мм, коэффициент податливости аорты возрос с 2,26 (1,60–2,92) до 5,26 (4,36–6,15) мм²/мм рт.ст., а скорость распространения пульсовой волны снизилась с 12,8 (11,4–14,3) до 8,42 (6,59–10,3) м/с. Относительный прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, отражающий состояние сосудодвигательной функции эндотелия, увеличился с 2,91 (1,69–4,14) до 9,13 (7,84–10,4)% (все $p < 0,001$).

Заключение. Компенсация ПГТ сопровождается уменьшением массы миокарда левого желудочка, улучшением функционального состояния обоих желудочков сердца, повышением эластичности аорты и улучшением сосудодвигательной функции эндотелия.

Ключевые слова: первичный гипотиреоз, ремоделирование сердца, эластичность аорты, дисфункция эндотелия.

ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России, Тверь, Россия.

Мазур Е. С.* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и профессиональным болезням, Килейников Д. В. — к.м.н., доцент, проректор по учебной и воспитательной работе, доцент кафедры эндокринологии, Мазур В. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, Семенычев Д. Г. — аспирант кафедры эндокринологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
esmazur@pochta.ru

ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии, ДИ — доверительный интервал, КДО — конечный диастолический объем, КОВД — коэффициент относительной вазодилатации, КПА — коэффициент податливости аорты, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НДФ — нарушение диастолической функции, ОЛП — объем левого предсердия, ОПП — объем правого предсердия, ПГТ — первичный гипотиреоз, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, Т4св — свободный тироксин, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТСА — толщина стенки аорты, ТТГ — тиреотропный гормон, ФВ — фракция выброса, ΔD — относительный прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, $\Delta D_{\text{н}}$ — относительный прирост диаметра плечевой артерии в ответ на прием нитроглицерина.

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 39–42

Рукопись получена 09.04.2013
Принята к публикации 11.11.2013

THYROID STATUS COMPENSATION AND CARDIOVASCULAR PARAMETERS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYREOSIS

Mazur E. S., Kileynikov D. V., Mazur V. V., Semenychev D. G.

Aim. To investigate the effects of primary hypothyroidism (PHT) compensation on cardiac remodelling, aortic elasticity, and vasomotor endothelial function.

Material and methods. In total, 28 women with PHT were examined (age 42–78 years; median age 59,5 years). All patients underwent echocardiography and the assessment of aortic elasticity and vasomotor endothelial function using the method by Celermajer et al. (1992). The examination took place twice, during the PHT decompensation and its compensation due to the treatment with levothyroxine sodium (on average, 3 months after the beginning of the therapy).

Results. The PHT compensation was associated with a reduction in the levels of thyrotrophic hormone from 18,8 (95% confidence interval 10,7–27,0) to 2,6 (2,1–3,1) mIU/l ($p < 0,001$) and an elevation in the levels of free thyroxine from 10,8 (9,2–12,44) to 13,7 (12,7–14,7) pmol/l ($p < 0,005$). Left ventricular myocardial mass decreased from 192,4 (182,0–202,8) to 171,4 (160,9–181,9) g. The proportion of patients with left ventricular diastolic dysfunction decreased from 92,9 (77,4–98,0) to 71,4 (54,7–88,2)% ($p < 0,05$), while the proportion of patients with right ventricular diastolic dysfunction decreased from 82,1 (64,4–92,1) to 25,0 (9,0–41,0)%

($p < 0,001$). Aortic wall thickness reduced from 5,26 (4,90–5,62) to 4,53 (4,28–4,78) mm, aortic elasticity index increased from 2,26 (1,60–2,92) to 5,26 (4,36–6,15) mm²/mm Hg, and pulse wave velocity decreased from 12,8 (11,4–14,3) to 8,42 (6,59–10,3) m/s. Relative increase in brachial artery diameter in the reactive hyperemia test, as a marker of vasomotor endothelial function, changed from 2,91 (1,69–4,14) to 9,13 (7,84–10,4)% (all p -values $< 0,001$).

Conclusion. PHT compensation is associated with reduced left ventricular myocardial mass, improved left and right ventricular function, increased aortic elasticity, and improved vasomotor endothelial function.

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 39–42

Key words: primary hypothyroidism, cardiac remodelling, aortic elasticity, endothelial dysfunction.

Tver State Medical Academy, Tver, Russia.

Гормоны щитовидной железы оказывают выраженное и разностороннее влияние на состояние сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Избыточная продукция тиреоидных гормонов может стать причиной развития

тяжелой кардиальной патологии, такой, например, как фибрилляция предсердий или “тиреотоксическое сердце”. Последствия гипофункции щитовидной железы имеют менее яркие кардиальные проявления,

в силу чего они реже диагностируются. Между тем, первичный гипотиреоз (ПГТ) является вторым по распространенности эндокринным заболеванием, уступая лишь сахарному диабету. По разным данным на долю ПГТ в развитых странах приходится от 4 до 21% всей эндокринной патологии.

Несмотря на большое число исследований, посвященных изучению состояния сердечно-сосудистой системы у больных с гипофункцией щитовидной железы, некоторые аспекты этой проблемы остаются недостаточно проработанными. Нет, в частности, единства мнений по вопросу о влиянии гипотиреоза на функциональное состояние эндотелия, которое, по данным одних авторов, нарушается [3, 4], а по данным других — нет [5, 6]. Практически не изучено влияние ПГТ на состояние правых отделов сердца и аорты.

Цель работы — изучить влияние компенсации тиреоидного статуса у больных ПГТ на ремоделирование сердца, эластичность аорты и сосудодвигательную функцию эндотелия.

Материал и методы

В исследование были включены 28 женщин с верифицированным диагнозом декомпенсированного ПГТ в возрасте от 42 до 78 лет (медиана возраста — 59,5 лет). В исследование не включались больные, у которых кроме ПГТ имела другая эндокринная патология или заболевания сердечно-сосудистой системы (кроме артериальной гипертензии). Диагноз декомпенсированного ПГТ устанавливался на основании результатов исследования уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т₄св) в сыворотке крови на автоматическом анализаторе Access (“Beckman Coulter”, США).

Всем больным проводилось эхокардиографическое исследование (аппарат EnVisor HD, Philips, Голландия), в ходе которого измерялась диастолическая толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определялась планиметрически по формуле “площадь-длина”. Конечный диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ), объем левого (ОЛП) и правого (ОПП) предсердия измерялся по методу Симпсона. Конечный диастолический объем правого желудочка (КДОПЖ) определялся по методу M. Tomita et al. [7], в соответствии с которым объем правого желудочка принимается равным разнице между объемом обоих желудочков сердца, измеренным по методу Симпсона, и объединенным объемом левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Состояние систолической функции желудочков сердца оценивалось по величине фракции выброса (ФВ), которая рассчитывалась как процентное отношение величины ударного объема к КДОЛЖ и КДОПЖ, соответственно. Состояния диастолической функции оценивались по результатам исследования трансмитрального кровотока и транстрикуспидального кровотока.

Нарушение диастолической функции левого желудочка (НДФЛЖ) I степени (замедление релаксации) диагностировалось при отношении пиковой скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости наполнения в систолу предсердий менее 1 ($E/A < 1$), правого (НДФПЖ) — при $E/A < 0,8$ [8]. Других вариантов нарушения диастолической функции у обследованных больных выявлено не было.

Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определялось по скорости транстрикуспидальной регургитации, диастолическое (ДДЛА) — по скорости регургитации на клапане легочной артерии.

Для оценки эластических свойств аорты измерялась толщина ее стенки (ТСА) в 3 см от аортального клапана, определялся коэффициент податливости аорты (КПА) и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на участке от дуги аорты до ее брюшного отдела. КПА рассчитывался по формуле: $KPA = \pi \times Dd \times (Ds - Dd) / PAD$, где Ds и Dd — соответственно систолический и диастолический диаметр аорты в 3 см от аортального клапана, PAD — пульсовое артериальное давление [9]. СРПВ рассчитывалась по формуле: $CRPV = S / (Ta - Ts)$, где Ta и Ts — время от начала зубца R на ЭКГ до начала систолического потока в аорте, зарегистрированного из супрастернального (Ts) и абдоминального доступа (Ta), S — расстояние между местами установки датчика в супрастернальном и абдоминальном доступе [10].

Изучение сосудодвигательной функции эндотелия проводилось по методу D. S. Celermajer et al. (1992) [11]. Способность плечевой артерии к эндотелий-зависимой дилатации оценивали по величине относительного прироста ее диаметра в пробе с реактивной гиперемией (ΔD), показывающего, на сколько процентов возрастает диаметр артерии в ответ на ускорение кровотока в ней. Эндотелий-независимая вазодилатация оценивалась по относительному приросту диаметра плечевой артерии в ответ на прием нитроглицерина (ΔD_n). Этот показатель отражает “абсолютную” способность сосуда к расширению, зависящую от его собственного структурно-функционального состояния. Процентное отношение ΔD к ΔD_n — коэффициент относительной вазодилатации (КОВД) — показывает, какую долю от “абсолютной” способности сосуда к расширению составляет его способность к эндотелий-зависимой дилатации.

Описанные выше исследования проводились дважды: в период декомпенсации ПГТ и после достижения его компенсации на фоне приема левотироксина натрия в суточной дозе от 50 до 250 мкг (медиана дозы — 70,3 мкг). Критерием компенсации считалось снижение уровня ТТГ до уровня референтных значений (0,4–4,0 мМЕ/л). В среднем состояние компенсации достигалось через 3 месяца от начала лечения.

Для всех анализируемых показателей рассчитывалось среднее арифметическое значение (M) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). Статистическую значимость различий количественных признаков при

Таблица 1

Изменение изучаемых показателей при компенсации первичного гипотиреоза М (95% ДИ)

Показатель	ПГТ в стадии		p
	декомпенсации	компенсации	
ТМЖП, см	1,34 (1,29–1,38)	1,23 (1,17–1,29)	<0,001
ТЗСЛЖ, см	1,16 (1,10–1,22)	1,10 (1,05–1,15)	<0,01
ММЛЖ, г	192,4 (182,0–202,8)	171,4 (160,9–181,9)	<0,001
КДОЛЖ, мл	86,3 (83,0–89,6)	87,4 (84,2–90,6)	>0,05
ФВЛЖ, %	58,9 (58,0–59,8)	60,4 (59,3–61,4)	<0,02
Доля лиц с НДФЛЖ, %	92,9 (77,4–98,0)	71,4 (54,7–88,2)	<0,05
ОЛП, мл	57,0 (51,9–62,1)	49,1 (45,5–52,7)	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	26,9 (26,4–27,4)	26,0 (25,6–26,4)	<0,002
ДДЛА, мм рт.ст.	10,4 (9,7–11,1)	8,2 (7,8–8,6)	<0,001
КДОПЖ, мл	76,6 (73,7–79,5)	75,8 (68,7–82,9)	>0,05
ФВПЖ, %	66,5 (65,1–67,9)	64,6 (59,2–70,0)	>0,05
Доля лиц с НДФПЖ, %	82,1 (64,4–92,1)	25,0 (9,0–41,0)	<0,001
ОПП, мл	46,4 (43,8–49,0)	43,1 (40,8–45,4)	<0,01
ТСА, мм	5,26 (4,90–5,62)	4,53 (4,28–4,78)	<0,001
КПА, мм ² /мм рт.ст.	2,26 (1,60–2,92)	5,26 (4,36–6,15)	<0,001
СРПВ, м/с	12,8 (11,4–14,3)	8,42 (6,59–10,3)	<0,001
ΔD, %	2,91 (1,69–4,14)	9,13 (7,84–10,4)	<0,001
ΔDн, %	14,3 (12,2–16,2)	17,6 (16,3–18,9)	<0,02
КОВД, %	26,0 (17,6–34,5)	58,4 (48,5–68,2)	<0,001

Сокращения: ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии, ДИ — доверительный интервал, КДО — конечный диастолический объем, КОВД — коэффициент относительной вазодилатации, КПА — коэффициент податливости аорты, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НДФ — нарушение диастолической функции, ОЛП — объем левого предсердия, ОПП — объем правого предсердия, ПГТ — первичный гипотиреоз, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, Т4св — свободный тироксин, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТСА — толщина стенки аорты, ТТГ — тиреотропный гормон, ФВ — фракция выброса, ΔD — относительный прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, ΔDн — относительный прирост диаметра плечевой артерии в ответ на прием нитроглицерина.

исходном и повторном обследовании оценивали по t-критерию Стьюдента для связанных вариантов. Статистическую значимость изменения качественных признаков оценивали по методу Мак-Намара. Для статистически значимых разностей средних значений и выборочных долей рассчитывался 95% ДИ.

Результаты

Лечение включенных в исследование пациентов левотироксидом натрия привело к снижению уровня ТТГ в среднем в 7,2 раза: с 18,8 (10,7–27,0) до 2,6 (2,1–3,1) мМЕ/л ($p < 0,001$). Уровень Т4св при этом возрос с 10,8 (9,2–12,44) до 13,7 (12,7–14,7) пмоль/л ($p < 0,005$), то есть на 2,91 (1,37–4,45) пмоль/л, или на 29%. Компенсация ПГТ была достигнута у всех больных.

Представленные в таблице данные свидетельствуют, что компенсация ПГТ привела к уменьшению ТМЖП на 0,11 (0,06–0,15) см и ТЗСЛЖ — на 0,06 (0,02–0,11) см, вследствие чего ММЛЖ снизилась на 21,0 (9,9–32,1) г. Объем полости левого желудочка достоверно не изменился, однако его фракция выброса возросла в среднем на 1,5 (0,4–2,6)%. У 6 пациентов после достижения компенсации ПГТ исчезли признаки НДФЛЖ, что привело к уменьшению доли лиц с диастолической дисфункцией левого желудочка на 21,5 (2,2–40,8)%. Улучшение функционального состояния левого желудочка стало, по всей видимости, причиной уменьшения ОЛП на 7,9 (3,8–11,9)

мл и снижения СДЛА на 0,9 (0,4–1,4) мм рт.ст., а ДДЛА — на 2,2 (1,4–2,9) мм рт.ст.

Компенсация ПГТ не привела к изменению КДО и ФВ правого желудочка, однако его диастолическая функция существенно улучшилась. Признаки НДФПЖ исчезли у 16 пациентов, что привело к снижению доли лиц с диастолической дисфункцией правого желудочка на 57,1 (31,0–83,3)%, то есть более чем в 3 раза. С этим, по всей видимости, связано уменьшение ОПП в среднем на 3,3 (1,1–5,6) мл.

Достижение эутиреоза сопровождалось уменьшением толщины стенки аорты на 0,73 (0,36–1,10) мм и улучшением ее эластических свойств, что проявилось увеличением КПА на 3,00 (1,88–4,11) мм²/мм рт.ст., то есть в 2,3 раза, и уменьшением СРПВ на 4,42 (2,43–6,41) м/с. Тем не менее, у 82% больных СРПВ по-прежнему оставалась выше 6 м/с, то есть превышала верхнюю границу нормы.

Компенсация ПГТ сопровождалась улучшением сосудодвигательной функции эндотелия, что проявилось увеличением ΔD на 6,21 (4,72–7,71)%, то есть более чем в 3 раза. В результате доля лиц, у которых величина ΔD была ниже нормы (10%), снизилась со 100 до 61%. Среднее значение ΔDн при этом также возросло, но не столь значительно — на 3,36 (0,59–6,12)%. В результате резко возрос КОВД — на 32,3 (20,4–44,2)%, то есть более чем в 2 раза.

Таким образом, настоящее исследование показало, что компенсация тиреоидного статуса у больных ПГТ сопровождается уменьшением толщины стенок и массы миокарда левого желудочка, улучшением функционального состояния обоих желудочков сердца, уменьшением толщины стенки аорты, повышением ее эластичности и снижением скорости распространения пульсовой волны, а также улучшением сосудодвигательной функции эндотелия.

Обсуждение

Известно, что дефицит тиреоидных гормонов ведет к повышению гидрофильности тканей за счет накопления в них мукополисахаридов и гликозаминогликанов [12]. Наряду с этим отмечается усиление секреции антидиуретического гормона [13], что ведет к задержке натрия и воды в организме. В результате развиваются отеки органов и тканей, во многом определяющие клиническую картину выраженного гипотиреоза (микседема, параорбитальные отеки, осиплость голоса из-за отека голосовых связок и т.д.).

Можно полагать, что развитие отеков начинается уже на ранних стадиях гипотиреоза, причем в первую очередь при этом страдают внутренние органы. В таком случае выявленное в настоящем исследовании уменьшение толщины стенок левого желудочка сердца и толщины стенки аорты при компенсации тиреоидного статуса уместно связать с ликвидацией их отека. Следствием этого становится улучшение функционального состояния органов, в частности, улучшение диастолической функции желудочков сердца и повышение эластичности аорты.

В пользу высказанного предположения говорят результаты ранее проведенных нами исследований, показавших, что достижение медикаментозной компенсации тиреоидного статуса у больных субклиническим гипотиреозом сопровождается уменьшением объема внеклеточной жидкости в среднем на 1,5

(0,11–2,91) л и снижением индекса массы миокарда левого желудочка на 8,5 (1,9–15,0) г/м² [14].

С уменьшением отека сосудистой стенки можно связать и увеличение способности плечевой артерии к эндотелий-независимой дилатации, то есть к дилатации в ответ на экзогенный оксид азота, донатором которого служит нитроглицерин. Эндотелий-независимая дилатация отражает “абсолютную” способность сосуда к расширению и зависит от его собственных структурно-функциональных свойств, к числу которых, по всей видимости, относится и степень гидратации сосудистой стенки.

Следует отметить, что после компенсации ПГТ способность плечевой артерии к эндотелий-независимой дилатации возросла в 1,2 раза по отношению к исходному уровню, а способность к эндотелий-зависимой дилатации — в 3,1 раза. Вследствие этого “вклад” эндотелий-зависимой дилатации в общую способность сосуда к расширению возрос более чем 2 раза. Выраженное улучшение сосудодвигательной функции при компенсации ПГТ отмечено и в работах других исследователей [3].

Выраженные различия в повышении эндотелий-независимой и эндотелий-зависимой вазодилатации наводят на мысль, что нарушение сосудодвигательной функции эндотелия при ПГТ связано не столько с отеком сосудистой стенки, сколько с другими, более “тонкими” патогенетическими механизмами — такими, например, как повышение активности перекисного окисления липидов с образованием продуктов, повреждающих мембрану эндотелиоцитов [15]. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Заключение

Компенсация тиреоидного статуса у больных ПГТ сопровождается уменьшением толщины стенок и массы миокарда левого желудочка, улучшением диастолической функции обоих желудочков сердца, повышением эластичности аорты, а также улучшением сосудодвигательной функции эндотелия.

Литература

- Fazio S, Palmiri EA, Lombardi G et al. Effect of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Rec Progr Horm Research* 2004; 59:31–50.
- Klein I, Danzy S. Thyroid disease and the heart. *Circulat* 2007; 116:1725–35.
- Xiang G, He Y, Zhao L et al. Impairment of endothelium-dependent arterial dilation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism. *Clin Endocrinol* 2006; 64 (6):698–702.
- Clausen P, Mersebach H, Nielsen B et al. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine. *Clin Endocrinol* 2009; 70 (6):932–7.
- Cabral MD, Teixeira PF, Silva NA et al. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42 (5):426–32.
- Chang HJ, Kim KW, Choi SH et al. Endothelial function is not changed during short-term withdrawal of thyroxine in patients with differentiated thyroid cancer and low cardiovascular risk. *Yonsei Med J* 2010; 51 (4):492–8.
- Tomita M, Masuda H, Sumi T et al. Estimation of right ventricular volume by modified echocardiographic subtraction method. *Am Heart J* 1992; 123:1011.
- Rudski LG, Wyman WL, Afialo J et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685–713.
- Andreevskaja MV, Chihladze NM, Saidova MA. Aortic Stiffness Ultrasound Assessment in Cardiovascular Pathology. *Ultrasonic diagnostics* 2009; 2:91–9. Russian (Андреевская М. В., Чихладзе Н. М., Саидова М. А. Возможности ультразвуковой оценки ригидности аорты и ее значимость при патологии сердца и сосудов. *Ультразвуковая диагностика* 2009; 2:91–9).
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27 (21):2588–605.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 7:1111–5.
- Vargas F, Moreno IM, Rodriguez-Gomez R et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006; 154 (2):197–212.
- Hopton Cann SA. Hypothesis: dietary iodine intake in the etiology of cardiovascular disease. *J Am Coll Nutr* 2006; 25 (1):1–11.
- Mazur ES, Kilejnikov DV, Orlov JuA et al. Pathogenesis of hypertension in patients with primary hypothyroidism. *Arterial Hypertension* 2012; 1 (18):58–61. Russian (Мазур Е. С., Килейников Д. В., Орлов Ю. А. и др. К вопросу о патогенезе артериальной гипертензии у больных первичным гипотиреозом. *Артериальная гипертензия* 2012; 1 (18):58–61).
- Toren AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M et al. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol* 2009; 70, 3:469–74.