

Καρδιαγγειακές επιπτώσεις των υποκλινικών διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας

Οι υποκλινικές διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός και υποθυρεοειδισμός, χαρακτηρίζονται από χαμηλή ή υψηλή συγκέντρωση θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, αντίστοιχα, και φυσιολογικές συγκεντρώσεις ελεύθερων θυρεοειδικών ορμονών ορού. Αν και κλινικά ολιγοσυμπτωματικές, οι καταστάσεις αυτές έχουν σχετιστεί με καρδιαγγειακές μεταβολές, αυξημένη νοσηρότητα και ενδεχομένως θνησιμότητα. Σε ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό έχουν αναφερθεί αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας, διαταραχή της διαστολικής πλήρωσης και συστολική δυσλειτουργία κατά την άσκηση. Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται με υψηλότερη μέση καρδιακή συχνότητα και αυξημένη επίπτωση κοιλιακής μαρμαρυγής σε ηλικιωμένα άτομα, παρόμοια με τον κλινικό υπερθυρεοειδισμό. Τέλος, ηλικιωμένοι ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό έχουν υψηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό έχουν αναφερθεί διαστολική δυσλειτουργία σε ηρεμία αλλά και συστολική δυσλειτουργία κατά την άσκηση, καθώς και αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου. Υπερλιπιδαιμία, διαστολική υπέρταση, υπερομοκυστεϊναιμία, αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ορού και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζονται επίσης με τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και ίσως ευθύνονται για τη συσχέτιση αυτού με τη στεφανιαία νόσο. Από παθοφυσιολογική άποψη, οι θυρεοειδικές ορμόνες ασκούν άμεσες και έμμεσες δράσεις στην καρδιά και στα αγγεία. Ωστόσο, οι λεπτομερείς μηχανισμοί που οδηγούν στην εκδήλωση λειτουργικών διαταραχών και αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε ασθενείς με υποκλινικές διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας δεν είναι ακόμη γνωστοί με βεβαιότητα. Η αποκατάσταση του ευθυρεοειδισμού σε ασθενείς με υποκλινικές διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας βελτιώνει ή αναστρέφει ορισμένες από τις καρδιαγγειακές βλαπτικές συνέπειες. Περισσότερες μελέτες είναι αναγκαίες για τη λεπτομερή εξακρίβωση των επιδράσεων των υποκλινικών διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας στην καρδιά, καθώς και της αποτελεσματικότητας των σχετικών θεραπευτικών χειρισμών, με σκοπό την πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υποκλινικές διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς περιλαμβάνουν τον υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό και τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, που χαρακτηρίζονται, αντίστοιχα, από χαμηλή ή υψηλή συγκέντρωση θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) στον ορό και φυσιολογικές συγκεντρώσεις θυρεοειδικών ορμονών ορού [ελεύθερης θυροξίνης (T₄) και τριιωδοθυρονίνης (T₃)].¹

Είναι ευρέως γνωστό ότι οι κλινικές διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς επηρεάζουν άμεσα το καρδιαγγειακό σύστημα.² Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ακόμη και υποκλινικές διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς (υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός και υποκλινικός υποθυρεοειδισμός) έχουν σημαντικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή λειτουργία, με σοβαρές συνέπειες στη νοσηρότητα και, πιθανώς, θνησιμότητα των ασθενών.²⁻⁴ Τα δεδο-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2005, 22(5):425-432
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2005, 22(5):425-432

N.A. Τρίτος,^{1,4}
Π.Γ. Δανιάς^{2,3,4}

¹Κλινική Joslin και Τμήμα
Ενδοκρινολογίας, Ιατρικό Κέντρο Beth
Israel Deaconess, Βοστώνη, ΗΠΑ
²Τμήμα Καρδιολογίας, Ιατρικό Κέντρο
Beth Israel Deaconess, Βοστώνη, ΗΠΑ
³Νοσοκομείο «Υγεία», Μαρούσι
⁴Ιατρική Σχολή Harvard, Βοστώνη, ΗΠΑ

Cardiovascular effects of subclinical
thyroid dysfunction

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Θυρεοειδής
Καρδιά
Κοιλιακή μαρμαρυγή
Υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός
Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός

Υποβλήθηκε 25.6.2003
Εγκρίθηκε 21.4.2004

μένα αυτά δικαιολογούν το χαρακτηρισμό των δύο αυτών καταστάσεων ως αυτόνομων και διακριτών νοσολογικών οντοτήτων.

Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζονται τα δεδομένα που στοιχειοθετούν τις σύγχρονες απόψεις για την επίδραση του υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού και υποθυρεοειδισμού στο καρδιαγγειακό σύστημα και προτείνονται προσεγγίσεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με αυτά τα κλινικά σύνδρομα.

2. ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΣ ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός απαντάται σε ποσοστό 0,6–16% του γενικού πληθυσμού και αποδίδεται είτε σε εξωγενή λήψη θυρεοειδικών ορμονών είτε σε αυτόνομη υπερλειτουργία του θυρεοειδούς.⁴⁻⁷ Η λήψη αυξημένης δόσης θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να είναι θεραπευτικά σκόπιμη, όπως σε ασθενείς με καλοήθεις όζους ή διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς, στους οποίους επιδιώκεται η καταστολή της θυρεοειδικής λειτουργίας. Σε άλλες περιπτώσεις, η αυξημένη πρόσληψη θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να οφείλεται σε τυχαίους (π.χ. λάθη στη συνταγογραφία) ή συστηματικούς αλλά μη σκόπιμους παράγοντες (π.χ. μεταβολές στη βιοδιαθεσιμότητα σκευάσματος θυρεοειδικών ορμονών). Τα συνηθισμένα αίτια αυτόνομης υπερλειτουργίας του θυρεοειδούς, που μπορεί να προκαλούν την εκδήλωση υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού, είναι η νόσος του Graves, η πολυοζώδης βρογχοκήλη και το μονήρες τοξικό αδένωμα. Από αυτά, τα δύο τελευταία απαντούν με αυξημένη συχνότητα σε περιοχές με ιωδοπενία.^{2,3} Από τους ασθενείς αυτούς, έως 10% αναπτύσσουν κλινικό υπερθυρεοειδισμό μετά από παρακολούθηση 1–4 ετών.^{8,9}

Πρόσφατες κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός συσχετίζεται με μεταβολές της καρδιακής δομής και λειτουργίας, αυξημένη νοσηρότητα και, ενδεχομένως, καρδιαγγειακή θνησιμότητα.¹⁰⁻²¹ Καταρχήν, υπερηχογραφικά δεδομένα υποδηλώνουν συγκεντρική αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας σε άτομα με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό, ανεξάρτητα από την αιτιολογία του (εξωγενής λήψη θυρεοειδικών ορμονών ή αυτόνομη υπερλειτουργία του θυρεοειδούς). Ο ρόλος της αύξησης της μάζας του μυοκαρδίου ως προγνωστικού παράγοντα στην εκδήλωση καρδιαγγειακής νοσηρότητας στους ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.¹⁰⁻¹⁸

Αν και η συστολική λειτουργικότητα (κλάσμα εξώθησης) της αριστερής κοιλίας δεν μεταβάλλεται στην ηρε-

μία, ορισμένες υπερηχογραφικές μελέτες έχουν δείξει αύξηση της ταχύτητας και του κλάσματος βράχυσης των μυοκαρδιακών ινών σε ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό.^{10,13-16,18} Πάντως, τα ευρήματα αυτά δεν έχουν επιβεβαιωθεί από όλες τις σχετικές μελέτες.¹² Η ικανότητα για άσκηση φαίνεται ότι είναι μειωμένη σε άτομα με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό, εύρημα που πιθανόν να συσχετίζεται, τουλάχιστον μερικώς, με ανεπαρκή αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας κατά την άσκηση.^{13,17}

Αν και δεν υπάρχει ομοφωνία για την επίδραση του υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, έχει περιγραφεί παράταση του χρόνου ισοογκαιμικής χάλασης και μείωση του διαμυοειδικού λόγου ροής Ε/Α, ευρήματα συμβατά με διαστολική δυσλειτουργία.^{11,15,17,18} Τα ευρήματα αυτά ενδεχομένως να σχετίζονται με την παρατηρούμενη αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας.

Οι ανωτέρω αναφερθείσες μεταβολές της καρδιακής δομής και λειτουργίας αναστρέφονται πλήρως, ή τουλάχιστον βελτιώνονται σημαντικά, μετά την αποκατάσταση ευθυρεοειδισμού ή με τη χορήγηση β-αναστολέων.^{11,13,16,17}

Ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό έχουν επίσης αύξηση της μέσης καρδιακής συχνότητας στη διάρκεια του 24ώρου και αύξηση του αριθμού έκτακτων κολλικών συστολών.^{10,15,16} Η επίπτωση κολλικής μαρμαρυγής είναι αυξημένη σε ασθενείς άνω των 60 ετών με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό.¹⁹ Στην προοπτική μελέτη του πληθυσμού της πόλης Framingham των ΗΠΑ, παρατηρήθηκε τριπλασιασμός του κινδύνου εκδήλωσης κολλικής μαρμαρυγής σε άτομα άνω των 60 ετών με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό μετά από δεκαετή παρακολούθηση.¹⁹ Ο κίνδυνος εμφάνισης κολλικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό είναι ο ίδιος με τον αντίστοιχο κίνδυνο σε ασθενείς με κλινικό υπερθυρεοειδισμό.^{22,23}

Πρόσφατα δημοσιευμένα στοιχεία από μια προοπτική κλινική μελέτη υποδηλώνουν ότι ηλικιωμένοι ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό που οφείλεται σε αυτόνομη υπερλειτουργία του θυρεοειδούς έχουν αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα.²¹ Είναι πιθανό ότι τόσο η εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή, όσο και η αύξηση της καρδιακής μάζας και συχνότητας σε ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό συμβάλλουν στην παρατηρούμενη αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας.

3. ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός απαντάται σε ποσοστό 1,3–17,5% του πληθυσμού, με αυξημένο επιπολασμό σε ηλικιωμένες γυναίκες.^{6,24,25} Συννηθισμένα αίτια υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι η λήψη ανεπαρκούς δόσης υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών από ασθενείς με γνωστό (κλινικό) υποθυρεοειδισμό, καθώς και η ελλιπής παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών λόγω εξωγενών παραγόντων [ιώδοπενία, λήψη λιθίου ή αμιωδαρόνης, προηγούμενη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (¹³¹I)] ή ενδογενών καταστάσεων (νόσος Hashimoto, υποξεία ή σιωπηρή θυρεοειδίτιδα) που επηρεάζουν τη λειτουργία του θυρεοειδούς.^{1,3,7,26} Κατ' έτος, περίπου 4% των γυναικών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και παρουσία θυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό αναπτύσσουν κλινικό υποθυρεοειδισμό.²⁷

Η καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία, η μάζα της αριστερής κοιλίας και παράμετροι της συστολικής λειτουργικότητας στην ηρεμία (ταχύτητα και κλάσμα βράχυνσης των μυϊκών ινών, κλάσμα εξώθησης και καρδιακή παροχή) δεν φαίνεται να μεταβάλλονται σε άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, σύμφωνα με μελέτες που έγιναν με χρήση υπερηχογραφίας ή ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας.^{28–32} Σε ορισμένες μελέτες, εντούτοις, περιγράφεται παράταση της περιόδου προεξώθησης, καθώς και του λόγου της προεξωθητικής προς την εξωθητική περίοδο.^{32–37} Επιπλέον, έχει αναφερθεί παράταση του χρόνου ισοογκαιμικής χάλασης της αριστερής κοιλίας και μείωση του διαμυτροειδικού λόγου ροής E/A, ευρήματα που υποδηλώνουν την ύπαρξη διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.^{31,32,34,36} Η αποκατάσταση ευθυρεοειδισμού με τη χορήγηση θυροξίνης αναστρέφει τις ανωτέρω διαταραχές λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.^{31,33,37}

Σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, υπερηχογραφικά και σπινθηρογραφικά κοιλιογραφικά δεδομένα υποδηλώνουν μείωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά την άσκηση, εκδηλούμενη ως ελλιπής αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας.^{28,29,38} Επίσης, έχει περιγραφεί μείωση του όγκου παλμού, του καρδιακού δείκτη και της μέγιστης αορτικής ροής κατά την άσκηση.³⁸ Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας κατά την άσκηση σε άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό είναι αναστρέψιμη, με θεραπευτική χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών και αποκατάσταση ευθυρεοειδισμού.^{29,38}

Στοιχεία από αναδρομικές και ορισμένες προοπτικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου ή περιφερικής αθηροσκληρωτικής αρτηριοπάθειας.^{39–42} Στην πρόσφατη μελέτη Rotterdam διαπιστώθηκε αυξημένος επιπολασμός εμφράγματος μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 2,3) και αθηρωμάτωσης της θωρακικής αορτής (σχετικός κίνδυνος 1,7) σε ηλικιωμένες γυναίκες με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.⁴¹ Στην ίδια μελέτη, γυναίκες με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό εμφάνισαν αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 2,5) μετά από παρακολούθηση επί 4,6 έτη.⁴¹ Η θεραπεία με θυρεοειδικές ορμόνες σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό πιθανόν καθυστερεί την εξέλιξη αγγειογραφικών αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.⁴³ Πρέπει, εντούτοις, να σημειωθεί ότι άλλες προοπτικές μελέτες (μελέτη Whickham και Cardiovascular Health Study) δεν τεκμηριώνουν συσχέτιση μεταξύ υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας ή θνησιμότητας.^{44,45} Ωστόσο, άτομα υπό θεραπεία με θυρεοειδικές ορμόνες είχαν συμπεριληφθεί στην πρώτη μελέτη (Whickham), γεγονός που μειώνει την αξία των σχετικών συμπερασμάτων.⁴⁴

Τέλος, ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό εμφανίζουν αύξηση των παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου, όπως υπερλιπιδαιμία [που χαρακτηρίζεται από υψηλή ολική και LDL χοληστερόλη, υψηλή λιποπρωτεΐνη α (Lp(a)], διαστολική υπέρταση, υπερομοκυστεϊναιμία, υψηλή C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού, αλλά και παθολογική ενδοθηλιακή λειτουργία.^{38,46–52} Αποκατάσταση ευθυρεοειδισμού με χορήγηση θυροξίνης οδηγεί σε μείωση της ολικής και LDL-χοληστερόλης και βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας.^{46,47,51} Σημειώνεται, πάντως, ότι η συσχέτιση μεταξύ υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και υψηλών επιπέδων ομοκυστεΐνης ορού δεν έχει τεκμηριωθεί σε όλες τις σχετικές μελέτες.^{48,53}

4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι μηχανισμοί που οδηγούν στις παρατηρούμενες μεταβολές της καρδιακής δομής και λειτουργίας σε ασθενείς με υποκλινικές διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας δεν είναι πλήρως εξακριβωμένοι. Ωστόσο, είναι σαφές ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν άμεσες και έμμεσες επιδράσεις στην καρδιά (θετική ινóτροπη και χρονότροπη δράση) και στα περιφερικά αγγεία (αγγειοδιαστολή).²

Η T₃ είναι η μόνη ενεργός θυρεοειδική ορμόνη σε μοριακό επίπεδο και έχει γονιδιακές και εξωγονιδιακές

επιδράσεις στο μυοκάρδιο και στα αγγεία. Συγκεκριμένα, η T_3 αυξάνει τη μεταγραφή ορισμένων γονιδίων στο μυοκάρδιο, όπως αυτών που κωδικοποιούν την α-βαριά αλυσίδα της μυοσίνης, το β_1 -αδρενεργικό υποδοχέα, την αντλία καλίου-νατρίου της κυτταρικής μεμβράνης, την αντλία ασβεστίου του ενδοπλασματικού δικτύου και ορισμένους διαύλους καλίου (Kv1.5, Kv4.2 και Kv4.3).² Παράλληλα, η T_3 μειώνει τη μεταγραφή άλλων γονιδίων στο μυοκάρδιο, μεταξύ των οποίων είναι αυτά που κωδικοποιούν τη β-βαριά αλυσίδα της μυοσίνης, την αδενυλική κυκλάση (IV και V), τον αντιμεταφορέα νατρίου-ασβεστίου και τη φωσβολαμβάνη.² Επιπλέον, η T_3 έχει άμεσες (εξωγονιδιακές) δράσεις στη λειτουργία διαύλων νατρίου, καλίου και ασβεστίου της κυτταρικής μεμβράνης, επιδρώντας έτσι στη μυοκαρδιακή και αγγειακή λειτουργία.² Είναι ακόμη πιθανό ότι οι καρδιαγγειακές επιπτώσεις του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σχετίζονται, τουλάχιστον μερικά, με την αυξημένη συχνότητα παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου σε αυτόν τον πληθυσμό, όπως έχει περιγραφεί και ανωτέρω.

5. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι υποκλινικές διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας θεωρούνται ασυμπτωματικές καταστάσεις. Εντούτοις, προσεκτικές παρατηρήσεις υποδηλώνουν την ύπαρξη αμβληχρών, μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως καταβολής δυνάμεων, δυσκολίας συγκέντρωσης και διαταραχών μνήμης σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.^{1,54}

Υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός διαγιγνώσκεται επί παρουσίας χαμηλής συγκέντρωσης TSH ορού (κάτω από 0,1 $\mu\text{U}/\text{mL}$, συχνά μη ανιχνεύσιμης) και φυσιολογικών τιμών ελεύθερης T_4 και T_3 .^{1,3} Αντίστοιχα, υποκλινικός υποθυρεοειδισμός διαγιγνώσκεται επί παρουσίας υψηλής συγκέντρωσης στον ορό TSH (άνω των 4 $\mu\text{U}/\text{mL}$,

ενδεχομένως άνω των 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$) και φυσιολογικών τιμών ελεύθερης T_4 και T_3 .^{1,3} Τονίζεται ότι και στις δύο περιπτώσεις πρέπει να επαναλαμβάνονται οι εξετάσεις της θυρεοειδικής λειτουργίας πριν τεθεί η ανάλογη διάγνωση, μια και μικρές αποκλίσεις της TSH ορού από τα φυσιολογικά όρια μπορεί να είναι προσωρινές.^{1,3} Σε κάθε περίπτωση, πρέπει ακόμη να αποκλείονται άλλα αίτια απόκλισης της TSH ορού από τα φυσιολογικά όρια (πίνακες 1 και 2).

Η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με υποκλινικές διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. Είναι πάντως βέβαιο ότι η θεραπεία με εξωγενή T_4 πρέπει να παρακολουθείται με περιοδικό έλεγχο της TSH ορού.⁵⁵ Σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό που ήδη λαμβάνουν T_4 ως θεραπεία υποκατάστασης, συνιστάται η αύξηση της δόσης της T_4 , με σκοπό τη διατήρηση της TSH ορού μεταξύ των ορίων 0,5–3 $\mu\text{U}/\text{mL}$.^{1,3,55} Αντίστοιχα, σε ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό λόγω εξωγενούς χορήγησης T_4 ως θεραπείας υποκατάστασης, συνιστάται η μείωση της δόσης της ορμόνης, με σκοπό τη διατήρηση της TSH εντός των αυτών ορίων (0,5–3 $\mu\text{U}/\text{mL}$).^{1,3,55} Η θεραπεία με υψηλές δόσεις T_4 (δόσεις καταστολής) σε ασθενείς με καλοήθεις όζους ή διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς πρέπει επίσης να επαναξιολογείται κατά διαστήματα και να εξατομικεύεται ανάλογα με την κλινική εικόνα και τα επίπεδα TSH ορού.^{1,3,55} Ηλικιωμένα άτομα, στα οποία θεωρείται θεραπευτικά σκόπιμη η μακρόχρονη χορήγηση υψηλών (κατασταλτικών) δόσεων T_4 , πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδική καρδιολογική εκτίμηση και ενδεχομένως σε θεραπεία με β-αναστολείς.^{1,3,55}

Οι ακριβείς ενδείξεις για θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με ενδογενή υποκλινική θυρεοειδική δυσλειτουργία (υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό) δεν έχουν καθοριστεί σαφώς. Έχει προταθεί η θεραπεία με μικρές αρχικά δόσεις T_4 (12,5–50 $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$, ανάλογα

Πίνακας 1. Καταστάσεις που συνοδεύονται από χαμηλή TSH και φυσιολογικές τιμές ελεύθερης T_4 ορού.

Κλινικός υπερθυρεοειδισμός πρόσφατης έναρξης ή σε αποδρομή
Υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός
Υποθαλαμιο-υποφυσιακή δυσλειτουργία πρόσφατης έναρξης
Ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση από οποιοδήποτε νόσημα*
Κατάθλιψη
Θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (υψηλές δόσεις), ντοπαμίνη ή ανάλογα οωματοστατίνης (οκτρεοτίνη)

* Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί μειωμένη ελεύθερη T_4 ορού

Πίνακας 2. Καταστάσεις που συνοδεύονται από υψηλή TSH και φυσιολογικές τιμές ελεύθερης T_4 ορού.

Κλινικός υποθυρεοειδισμός πρόσφατης έναρξης
Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός
Αντίσταση στη δράση της TSH
Ανάρρωση από σοβαρή νόσο οποιασδήποτε αιτιολογίας
Όξεία ψυχιατρική νόσος*
Παρουσία στον ανθρώπινο ορό αντισωμάτων κατά αντιωρών ποντικού

* Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί αυξημένη ελεύθερη T_4 ορού

με την ηλικία) ασθενών με επίμονα αυξημένες τιμές TSH ορού (TSH >5 μU/mL), ιδιαίτερα επί παρουσίας αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό.^{1,3,55,56} Η χορήγηση T₄ σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό προλαμβάνει την εκδήλωση κλινικού υποθυρεοειδισμού, βελτιώνει τα λιπίδια ορού και ενδεχομένως οδηγεί σε μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας.⁵⁴ Ιδιαίτερα προσεκτική πρέπει να είναι η χορήγηση T₄ σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, με σκοπό την αποφυγή επιδείνωσης προϋπάρχουσας ισχαιμικής καρδιοπάθειας.

Αντίστοιχα, οι ενδείξεις για θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με ενδογενή υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένες. Έχει προταθεί ότι η θεραπευτική παρέμβαση [με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, ραδιενεργό ιώδιο (¹³¹I) ή β-αναστολείς] είναι ιδιαίτερα επιθυμητή σε ηλικιωμένα άτομα, με σκοπό τη διατήρηση της οστικής μάζας (πρόληψη οστεοπόρωσης), την αποφυγή εκδήλωσης κλινικού υπερθυρεοειδισμού και, ενδεχομένως, την πρόληψη καρδιαγγειακής νοσηρότητας, αρρυθμιών (κυρίως κολπικής μαρμαρυγής) και θνησιμότητας.^{1,3,55,57}

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Οι γνώσεις μας για τις επιδράσεις των υποκλινικών διαταραχών της λειτουργίας του θυρεοειδούς έχουν αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Οι υποσυμπτωματικές αυτές καταστάσεις φαίνεται ότι επηρεάζουν το καρδιαγγειακό σύστημα, προκαλώντας αυξημένη καρδιακή νοσηρότητα και, πιθανώς, θνησιμότητα. Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υπερκοιλιακών αρρυθμιών και εμφάνιση διαταραχών της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου

και εκδήλωση διαταραχών της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας.

Εντούτοις, απαιτούνται περισσότερες μελέτες, προκειμένου να καθοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η σχέση μεταξύ των υποκλινικών διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας και της καρδιακής νοσηρότητας. Για παράδειγμα, ο ρόλος του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού στην παθογένεση της στεφανιαίας νόσου χρειάζεται να τεκμηριωθεί σε προοπτικές μελέτες. Κλινικές μελέτες παρέμβασης (clinical trials) είναι επίσης αναγκαίες, προκειμένου να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των σχετικών θεραπευτικών χειρισμών, όπως η μακρόχρονη χορήγηση T₄ σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, με σκοπό την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, και η χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων, ραδιενεργού ιωδίου (¹³¹I) ή β-αδρενεργικών αναστολέων σε ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό, με σκοπό την πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής και την ελάττωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Η αποτελεσματικότητα (σε σχέση με το κόστος) του ευρέως προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) του γενικού πληθυσμού, με σκοπό την ταυτοποίηση και πρώιμη αντιμετώπιση των υποκλινικών διαταραχών του θυρεοειδούς, πρέπει επίσης να καθοριστεί.

Στο επίπεδο της βασικής έρευνας, απαιτούνται περισσότερες προκλινικές μελέτες, προκειμένου να κατανοηθούν καλύτερα οι μοριακοί και φυσιολογικοί μηχανισμοί που διαμεσολαβούν τις επιδράσεις των θυρεοειδικών ορμονών στην καρδιά σε ασθενείς με υποκλινικές διαταραχές του θυρεοειδούς.

Συμπερασματικά, για τον κλινικό γιατρό, ασθενείς με υποκλινικές διαταραχές του θυρεοειδούς χρήζουν προσεκτικής κλινικής αξιολόγησης και εξατομικευμένης προσέγγισης, με στενή παρακολούθηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας και των παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου.

ABSTRACT

Cardiovascular effects of subclinical thyroid dysfunction

N.A. TRITOS,^{1,4} P.G. DANIAS^{2,3,4}

¹Joslin Clinic and Endocrinology Division, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA,

²Cardiovascular Division, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA, ³Hygeia Hospital,

Marousi, Athens, Greece, ⁴Harvard Medical School, Boston, USA

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(5):425–432

Subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism are characterized by respectively low or high serum thyrotropin hormone, and normal serum free thyroid hormone levels. Although apparently symptom-free, both condi-

tions have been associated with changes in cardiac structure and function, increased cardiovascular morbidity and possibly mortality. Patients with subclinical hyperthyroidism have been reported to have increased left ventricular (LV) mass, LV diastolic dysfunction at rest and LV systolic dysfunction with exercise. Subclinical hyperthyroidism has been associated with increased mean resting heart rate and a higher incidence of atrial fibrillation in the elderly, similar to clinical hyperthyroidism. Increased cardiovascular mortality in the elderly with subclinical hyperthyroidism has also been reported. Patients with subclinical hypothyroidism have been reported to have LV diastolic dysfunction at rest, systolic dysfunction with exercise, and increased risk for coronary artery disease. Subclinical hypothyroidism is also associated with hyperlipidemia, diastolic hypertension, hyperhomocysteinemia, increased systemic C-reactive protein levels and endothelial dysfunction, and these associations may in part account for the observed association of subclinical hypothyroidism with coronary artery disease. Thyroid hormones exert both direct and indirect actions on the heart and blood vessels, but the precise pathophysiological mechanisms leading to changes in heart function and increased cardiovascular morbidity in patients with subclinical thyroid disease have not been fully elucidated. Restoration of euthyroidism in patients with subclinical abnormalities of thyroid function may improve or reverse some of the cardiovascular abnormalities. Further studies are necessary to fully elucidate the effects of subclinical thyroid disease on the cardiovascular system and establish the efficacy of available treatments in preventing excess cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: Atrial fibrillation, Heart, Subclinical hyperthyroidism, Subclinical hypothyroidism, Thyroid

Βιβλιογραφία

1. ELTE JW, MUDDE AH, NIEUWENHUIJZEN KRUSEMAN AC. Subclinical thyroid disease. *Postgrad Med J* 1996, 72:141–146
2. KLEIN I, OJAMAA K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001, 344:501–509
3. BIONDI B, PALMIERI EA, LOMBARDI G, FAZIO S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002, 137:904–914
4. MARQUSEE E, HADEN ST, UTIGER RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27:37–49
5. WANG C, CRAPO LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997, 26:189–218
6. SAMUELS MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 1998, 8:803–813
7. HARJAI KJ, LICATA AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997, 126:63–73
8. PARLE JV, FRANKLYN JA, CROSS KW, JONES SC, SHEPPARD MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991, 34:77–83
9. SAWIN CT, GELLER A, KAPLAN MM, BACHARACH P, WILSON PW, HERSHMAN JM. Low serum thyrotrophin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991, 151:165–168
10. BIONDI B, FAZIO S, CARELLA C, AMATO G, CITTADINI A, LUPOLI G ET AL. Cardiac effects of long term thyrotrophin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77:334–338
11. FAZIO S, BIONDI B, CARELLA C, SABATINI D, CITTADINI A, PANZA N ET AL. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80:2222–2226
12. CHING GW, FRANKLYN JA, STALLARD TJ, DAYKIN J, SHEPPARD MC, GAMMAGE MD. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. *Heart* 1996, 75:363–368
13. BIONDI B, FAZIO S, CUOCOLO A, SABATINI D, NICOLAI E, LOMBARDI G ET AL. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotrophin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:4224–4228
14. SHAPIRO LE, SIEVERT R, ONG L, OCAMPO EL, CHANCE RA, LEE M ET AL. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotrophin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:2592–2595
15. BIONDI B, FAZIO S, PALMIERI EA, TREMALATERRA R, ANGELLOTTI G, BONE F ET AL. Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function. *Cardiologia* 1999, 44:443–449
16. SGARBI JA, VILLACA FG, GARBELINE B, VILLAR HE, ROMALDINI JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:1672–1677

17. MERCURO G, PANZUTO MG, BINA A, LEO M, CABULA R, PETRINI L ET AL. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:159–164
18. BIONDI B, PALMIERI EA, FAZIO S, COSCO C, NOCERA M, SACCA L ET AL. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:4701–4705
19. SAWIN CT, GELLER A, WOLF PA, BELANGER AJ, BAKER E, BACHARACH P ET AL. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994, 331:1249–1252
20. SAWIN CT. Subclinical hyperthyroidism and atrial fibrillation. *Thyroid* 2002, 12:501–503
21. PARLE JV, MAISONNEUVE P, SHEPPARD MC, BOYLE P, FRANKLYN JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001, 358:861–865
22. AUER J, SCHEIBNER P, MISCH T, LANGSTEGER W, EBER O, EBER B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001, 142:838–842
23. OSMAN F, GAMMAGE MD, SHEPPARD MC, FRANKLYN JA. Clinical review 142: cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace? *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:963–967
24. SAWIN CT, CASTELLI WP, HERSHMAN JM, McNAMARA P, BACHARACH P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 1985, 145:1386–1388
25. TUNBRIDGE WM, EVERED DC, HALL R, APPLETON D, BREWIS M, CLARK F ET AL. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977, 7:481–493
26. MINELLI R, GARDINI E, BIANCONI L, SALVI M, ROTI E. Subclinical hypothyroidism, overt thyrotoxicosis and subclinical hypothyroidism: the subsequent phases of thyroid function in a patient chronically treated with amiodarone. *J Endocrinol Invest* 1992, 15:853–855
27. VANDERPUMP MP, TUNBRIDGE WM, FRENCH JM, APPLETON D, BATES D, CLARK F ET AL. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995, 43:55–68
28. BELL GM, TODD WT, FORFAR JC, MARTYN C, WATHEN CG, GOW S ET AL. End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985, 22:83–89
29. FORFAR JC, WATHEN CG, TODD WT, BELL GM, HANNAN WJ, MUIR AL ET AL. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q J Med* 1985, 57:857–865
30. AREM R, ROKEY R, KIEFE C, ESCALANTE DA, RODRIGUEZ A. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1996, 6:397–402
31. BIONDI B, FAZIO S, PALMIERI EA, CARELLA C, PANZA N, CITTADINI A ET AL. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:2064–2067
32. DI BELLO V, MONZANI F, GIORGI D, BERTINI A, CARACCIO N, VALENTI G ET AL. Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr* 2000, 13:832–840
33. NYSTROM E, CAIDAH K, FAGER G, WIKKELSO C, LUNDBERG PA, LINDSTEDT G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with “subclinical” hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988, 29:63–75
34. MONZANI F, DI BELLO V, CARACCIO N, BERTINI A, GIORGI D, GIUSTI C ET AL. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:1110–1115
35. TSENG KH, WALFISH PG, PERSAUD JA, GILBERT BW. Concurrent aortic and mitral valve echocardiography permits measurement of systolic time intervals as an index of peripheral tissue thyroid functional status. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 69:633–638
36. VITALE G, GALDERISI M, LUPOLI GA, CELENTANO A, PIETROPAOLO I, PARENTI N ET AL. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:4350–4355
37. BRENTA G, MUTTI LA, SCHNITMAN M, FRETES O, PERRONE A, MATUTE ML. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003, 91:1327–1330
38. KAHALY GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000, 10:665–679
39. TIECHE M, LUPI GA, GUTZWILLER F, GROB PJ, STUDER H, BURGI H. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease? *Br Heart J* 1981, 46:202–206
40. DEAN JW, FOWLER PB. Exaggerated responsiveness to thyrotrophin releasing hormone: a risk factor in women with coronary artery disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985, 290:1555–1561
41. HAK AE, POLS HA, VISSER TJ, DREXHAGE HA, HOFMAN A, WITTEMAN JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000, 132:270–278
42. MYA MM, ARONOW WS. Increased prevalence of peripheral arterial disease in older men and women with subclinical hypothyroidism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003, 58:68–69
43. PERK M, O’NEILL BJ. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol* 1997, 13:273–276

44. VANDERPUMP MP, TUNBRIDGE WM, FRENCH JM, APPLETON D, BATES D, CLARK F ET AL. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996, 6:155–160
45. LADENSON PW, WILSON MC, GARDIN J, KRONMAL R, KULLER L, TRACY R ET AL. Relationship of subclinical hypothyroidism to cardiovascular risk factors and disease in an elderly population. *Thyroid* 1994, 4:s-18
46. DANESE MD, LADENSON PW, MEINERT CL, POWE NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:2993–3001
47. CARACCIO N, FERRANNINI E, MONZANI F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:1533–1538
48. CHRIST-CRAIN M, MEIER C, GUGLIELMETTI M, HUBER PR, RIESEN W, STAUB JJ ET AL. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003, 166:379–386
49. KUNG AW, PANG RW, JANUS ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995, 43:445–449
50. BAUER DC, ETTINGER B, BROWNER WS. Thyroid functions and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med* 1998, 104:546–551
51. TADDEI S, CARACCIO N, VIRDIS A, DARDANO A, VERSARI D, GHIADONI L ET AL. Impaired endothelium-dependent vasodilation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:3731–3737
52. LEKAKIS J, PAPAMICHAEL C, ALEVIZAKI M, PIPERINGOS G, MARAFELIA P, MANTZOS J ET AL. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997, 7:411–414
53. LINDEMAN RD, ROMERO LJ, SCHADE DS, WAYNE S, BAUMGARTNER RN, GARRY PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid* 2003, 13:595–600
54. McDERMOTT MT, RIDGWAY EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:4585–4590
55. SINGER PA, COOPER DS, LEVY EG, LADENSON PW, BRAVERMAN LE, DANIELS G ET AL. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA* 1995, 273:808–812
56. GLUECK CJ, STREICHER P. Cardiovascular and medical ramifications of treatment of subclinical hypothyroidism. *Curr Atheroscler Rep* 2003, 5:73–77
57. ROSS DS. Subclinical hyperthyroidism: possible danger of overzealous thyroxine replacement therapy. *Mayo Clin Proc* 1988, 63:1223–1229

Corresponding author:

N.A. Tritos, 61 Vosporou street, GR-162 32 Vyronas, Greece
e-mail: natritos@massmed.org

.....