

APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN HIPOTIROIDISMUL SUBCLINIC

Vladimir Andronati – doctorand, Inna Cernei – medic rezident,

Livi Grib – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Nadejda Stratan – medic rezident,

Alexandra Grejdieru – dr. în șt. med., conf. univ.,

Elena Bivol – doctorandă, Elena Samohvalov – dr. în șt. med.,

Alina Toma – medic rezident,

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova,

²IMSP SCM „Sfânta Treime

timovskaya.inna@mail.ru

Rezumat

Hipotiroidismul subclinic (HTS) este o afecțiune răspândită cu efecte cardiovasculare (CV) adverse. Acesta este definit ca niveluri serice normale ale tiroxinei libere (fT4) și creșterea nivelului seric al hormonului stimulator tiroidian (TSH>4 mU/l) [35, 37] (fig. 1). Prevalența HTS la adulți a fost raportată între 7% și 10% [15] și ea crește o dată cu vârsta, fiind mai mare la femei [4]. HTS este o patologie mascată prin faptul că aceasta este în general asimptomatică, însă asociată cu efecte nocive asupra sistemului CV [35]. Printre acestea se numără rigiditatea arterială și disfuncția cardiacă diastolică [20], disfuncția endotelială [28], creșterea grosimii intima-medie la nivelul arterei carotide [22], boala arterelor coronare și decese legate cu boli coronariene [32]. Mecanismele ce leagă HTS cu bolile CV includ dislipidemia și stresul oxidativ [22, 39].

Cuvinte-cheie: hipotiroidism subclinic, risc cardiovascular, adult

Summary. Cardiovascular involvement in subclinical hypothyroidism

Subclinical hypothyroidism (SCH) is a common disorder, which has adverse cardiovascular effects. SCH is defined as normal serum levels of free thyroxine (fT4) and increased serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH) [35]. The prevalence of SCH has been reported to be between 7% and 10% in adults [15]. The prevalence increases with age, and is higher in women [4]. SCH is an insidious disease in that it is generally asymptomatic, yet it is associated with deleterious effects on the cardiovascular system [35]. Among these, arterial stiffness and cardiac diastolic dysfunction [20], endothelial dysfunction [28], increased carotid intima-media thickness [22], coronary artery disease (CAD) and CAD related death [32] are the most prominent. Mechanisms linking SCH to cardiovascular disease include dyslipidemia and oxidative stress [22, 39].

Key words: subclinical hypothyroidism, cardiovascular risk, adult

Резюме. Сердечно-сосудистые поражения при субклиническом гипотиреозе

Субклинический гипотиреоз (СГ) является распространенным заболеванием, оказывающим негативное влияние на сердечно-сосудистую (СС) систему. СГ называется повышение в сыворотке крови уровня тиреотропного гормона (ТТГ>4 мкМЕ/мл) при нормальном уровне свободного тироксина (fT4) [35, 37] (рис. 1). Распространенность СГ у взрослого населения составляет от 7% до 10% [15], увеличиваясь с возрастом и превалируя у женщин [4]. Называясь также скрытой патологией, СГ протекает бессимптомно, но ассоциируется с неблагоприятными последствиями для СС системы [35]. К ним относятся: артериальная ригидность и диастолическая дисфункция сердца [20], эндотелиальная дисфункция [28], утолщение слоя интима-медиа сонных артерий [22], поражение коронарных сосудов сердца и смертность, связанная с коронарной сердечной болезнью [32]. Механизмами, также связывающими СГ и СС заболевания, являются дислипидемии и оксидативный стресс [22, 39].

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, сердечно-сосудистый риск, взрослый

Introducere

Hormonii tiroidieni sunt un regulator important al funcției cardiace și al sistemului vascular. Controlul funcției CV de către hormonii tiroidieni se realizează atât prin modularea expresiei genelor celulei miocardice cât și prin efecte directe asupra canalelor ionice transmembranare [41]. Datorită acestor relații strânse, modificările nivelurilor serice ale hormonilor tiroidieni induc alterări hemodinamice importante. Modelul manifestărilor CV este similar la HTS și cel clinic

ceea ce sugerează că și un grad mai mic al deficienței hormonale tiroidiene ar putea afecta de asemenea sistemul CV [41].

Efectele CV ale insuficienței tiroidiene, încep cu tulburări importante în metabolismul lipidelor prin creșterea disponibilității în serul circulator a excesului de colesterol, LDL-colesterol și alte fracțiuni lipidice care stau la baza fiziopatologiei aterosclerozei cu interesarea sistemului arterial coronarian și periferic. Deopotrivă metabolismul proteic este disturbat cu

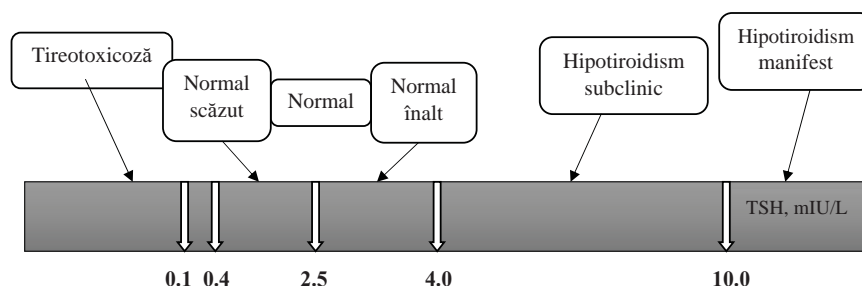


Fig 1. Interpretarea contemporană a nivelului TSH

afectarea structurilor de bază al proteinelor contractile ale miocardului precum și contribuția la compoziția fluidului din efuziunea pericardică, dar și implicarea în sistemul fibrinolizei [9].

Deși este bine cunoscut faptul că hipertiroidismul poate produce fibrilație atrială, este mai puțin recunoscut faptul că hipotiroidismul poate predispute la disritmii ventriculare [41].

În hipotiroidism debitul cardiac scade cu 30% până la 50% [41]. Funcția sistolică și diastolică sunt reduse în repaus și în timpul efortului, afectând astfel, calitatea vieții [41]. Presarcina este scăzută datorită funcției diastolice depreciate și volumului sanguin redus [31]. Restabilirea funcției tiroidiene normale inversează, de cele mai multe ori, anomaliile hemodinamicii CV.

Epidemiologie

Hipotiroidismul subclinic (HTS), definit ca niveluri serice normale ale tiroxinei libere (fT4) și creșterea nivelului seric al hormonului stimulator tiroidian (TSH > 4 mU/l), este o afecțiune răspândită [35, 37] (fig. 1). Prevalența HTS în populația generală variază între 1,3%–17,5% în funcție de vârstă și de gender. Incidența HTS este mai mare la femei decât la bărbați, crescând cu vârsta și atingând la femei 21% și la bărbați peste 74 de ani - 16%. HTS apare mai frecvent

în rezultatul tratamentului chirurgical sau cu iod radioactiv al hipertiroidiei, în afecțiuni autoimune (boala Addison, diabetul zaharat de tip 1, anemia pernicioasă). Anual 5% din cazurile cu HTS evoluează cu dezvoltarea hipotiroidiei manifeste [37, 39].

Fiziopatogenie

➤ Hipotiroidismul subclinic și disfuncția diastolică

T3 și T4 sunt sintetizate de glanda tiroidă ca răspuns la stimularea TSH. T4 este secretată în totalitate de glanda tiroidă, zilnic 100 μgr, din care 99,9% - formă cuplată cu proteinele și 0,03% - forma liberă (fT4). T3 provine din două procese: 20% - secretate direct de glanda tiroidă și 80% - prin conversia T4 cu ajutorul 5'-monodeiodinazei. În cardiomiocite T3 își exercită acțiunea celulară prin legarea cu receptorii nucleari ai hormonului tiroidian (TRs). Acest fapt inițiază expresia genelor cardiace specifice și formarea proteinelor intracelulare noi cu includerea și celor 2 izoforme de proteine contractile ale filamentului gros în miocitele cardiace [15]. Ca²⁺-ATP-aza din reticulul sarcoplasmic și inhibitorul său, fosfolamban, reglează ciclismul de calciu intracelular. Împreună, ele sunt responsabile pentru funcția contractilă și relaxarea diastolică a cordului (fig. 2). Receptorii β-adrenergici și Na-K-ATP-aza sunt, de asemenea, reglate de T3 [15].

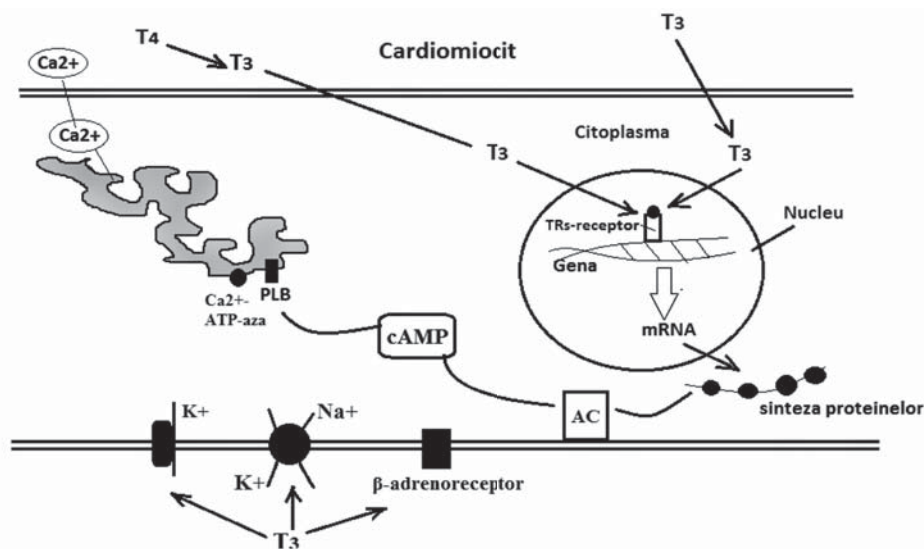


Fig 2. Efectele T3 asupra cardiomiocitului

În HTS are loc scăderea contractilității cardiace ca rezultat al micșorării reabsorbției de Ca^{2+} și expresiei reduse a Ca^{2+} -ATP-azei în reticulul sarcoplasmic, cât și a creșterii expresiei inhibitorului sau fosfolambanului [15]. Împreună, aceste proteine funcționează în ciclicitatea calciului intracelular și astfel în reglarea funcției diastolice. Aceste modificări genomice explică modificările fiziologice cum ar fi încetinirea fazei de relaxare isovolumetrică a funcției diastolice [41].

Într-un studiu supravegheat 12 ani pe 3044 de participanți cu vârsta de peste 65 ani care nu aveau din start insuficiență cardiacă (IC), de-a lungul celor 12 ani de monitorizare 736 au dezvoltat IC. Cei care au avut TSH mai mare de 10 mUI/l, au avut o incidență a IC de 41,7 față de cei 22,9 per 1000 de persoane. Concomitent masa ventriculară a crescut semnificativ la cei cu TSH mai mare de 10 mUI/l față de cei cu valori mai mici ale TSH. Administrarea tratamentului de substituție a readus modificările de volum și hemodinamice ventriculară la starea de start [9]. Un alt studiu demonstrează că la unii pacienți normalizarea nivelului TSH după o perioadă de tratament de 6 luni contribuie la schimbări pozitive în ceea ce privește parametrii cardiaci esențiali [18].

Mai multe studii demonstrează o corelație strânsă între pro-BNP și fT3. Peptidele natriuretice sunt secretate în miocitele cardiace și reglează balanța sodiului și a apei în organism, jucând un rol important în reglarea tensiunii arteriale. Expresia genelor peptidelor natriuretice, de asemenea, este reglată de către hormonii glandei tiroide [15]. Ultimile studii au raportat că T3 a fost negativ corelată cu logBNP la pa-

cienții cu IC și fracția de ejeecție prezervată, disfuncția ventriculară stângă idiopatică și post-chirurgie cardiacă [36, 5]. *Takeda și colaboratorii* au raportat că repararea aortică endovasculară a crescut rigiditatea arterială și disfuncția diastolică a ventriculului stâng (VS) [40]. *Masugata și colaboratorii* au arătat că rigiditatea arterială, evaluată folosind indicele CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) a fost pozitiv corelată cu BNP plasmatic la pacienții hipertensivi. Studiul de față sugerează că creșterea CAVI este asociată cu valorile ridicate ale pro-BNP și disfuncția diastolică a VS în HTS [21].

➤ **Hipotiroidismul subclinic și rigiditatea arterială**

Este cunoscut faptul că extensibilitatea redusă a aortei cauzează debutul bolii cardiace și este un factor independent ce determină prognosticul. CAVI este un indice care reflectă rigiditatea arterelor și se calculează pe baza diametrului și presiunii intravasculare a arterei carotide, evaluate ecografic.

Hormonii glandei tiroide stimulează creșterea sintezei și eliberarea oxidului nitric (NO) din celulele endoteliale. La pacienții cu HTS creșterea tensiunii arteriale și a disfuncției endoteliale ca rezultat al reducerii a oxidului nitric poate fi o caracteristică majoră asociată cu rigiditate arterială crescută [20] (fig. 3).

Shirai și colaboratorii au demonstrat că indicele CAVI a fost crescut independent de tensiunea arterială la pacienții cu HTS [37]. Mai multe studii au dovedit faptul că rigiditatea arterială este mai mare la pacienții cu HTS [6, 11, 25]. Funcția diastolică afectată a VS în stare de repaus a fost clar demonstrată la subiecții cu HTS prin ecocardiografia Doppler și ven-

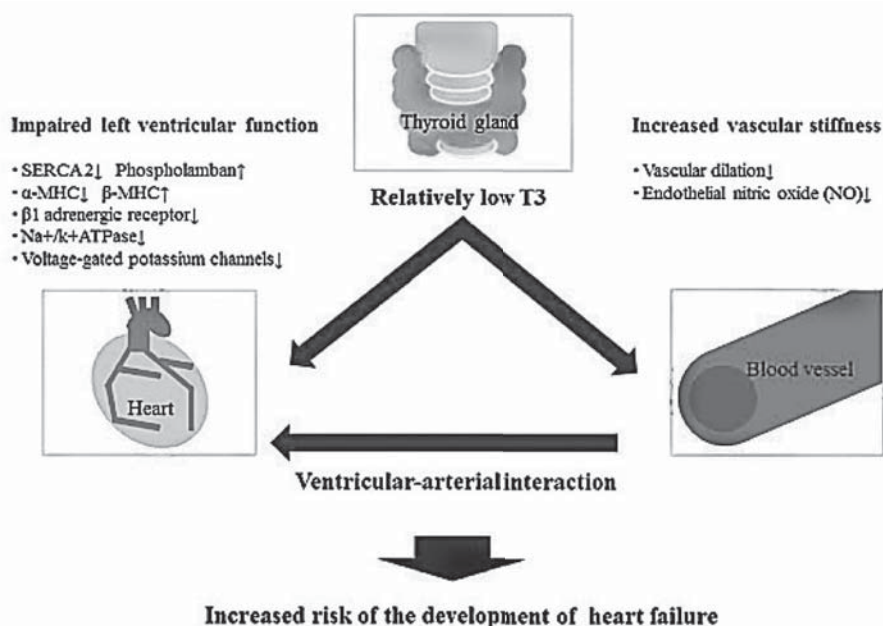


Fig. 3. Mecanismul de dezvoltare a insuficienței cardiace la pacienții cu hipotiroidie subclinică (Circulation Journal Vol.78, June 2014)

tricolografia radionuclidă: timpul de relaxare isovolumetric este prelungit și rata de umplere este afectată în comparație cu lotul martor [2]. *Nagasaki și colab.* a sugerat că presiunea arterială diastolică majorată ar putea fi asociată cu o creștere a vitezei pulsatile la pacienții cu HTS [23].

➤ **Hipotiroidismul subclinic și proteina C-reactivă**

Proteina C-reactivă crescută și inflamația este asociată cu HTS. *Tian și colab.* au constatat că HTS a fost asociată cu o rigiditate crescută în artera carotidă cauzată de nivelurile crescute ale proteinei C-reactive [42]. *Krysiak și colab.* de asemenea au demonstrat că nivelurile plasmatice a proteinei C-reactive de sensibilitate înaltă, homocisteinei și fibrinogenului au fost crescute la pacientele cu HTS netratat [17].

HTS consolidează profilul aterogen, cu apariția disfuncției endoteliale, apariția și creșterea serică a proteinei C-reactive ca marker a inflamației aterogene și factor de predicție a evenimentelor coronariene în desfășurarea bolii ischemice miocardice. Nivelul ridicat de TSH în HTS contribuie la disfuncții endoteliale [8], iar disfuncția endotelială și inflamația la rândul ei cauzează reducerea sintezei și eliberării NO.

O nouă legătură între HTS și riscul aterogenic o oferă nivelurile scăzute de omentina-1, indusă de TSH [8]. Omentina-1 este o adipokină cardioprotectoare, micșorarea nivelurilor ai căreia ar putea contribui la inducerea unei disfuncții CV și la dezvoltarea insulinorezistenței.

➤ **Hipotiroidismul subclinic și metabolismul lipidic**

Este bine cunoscut faptul că pacienții cu hipotiroidie au niveluri crescute de lipide serice. Hipotiroidismul se caracterizează prin hipercolesterolemie, o creștere marcată a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL-colesterol, VLDL-colesterol), a trigliceridelor și a apolipoproteinei B [1, 15, 19, 45].

Modificările profilului lipidic sunt, de asemenea, evidente în HTS [45]. Deși hipotiroidismul este frecvent asociat cu hiperlipidemie, relația dintre HTS și hiperlipidemie rămâne controversată [20]. Unele studii au demonstrat că creșterea LDL-colesterolului în HTS este reversibilă după substituția cu hormonii tiroidieni [28], în timp ce alte studii au arătat creșterea colesterolului total fără modificări semnificative ale fracției lipoproteinelor cu densitate mică [34]. Mai mult decât atât, fumătorii cu HTS au avut niveluri ale lipidelor serice mai mari în comparație cu cei nefumători [20].

Cu toate acestea, un studiu recent a descoperit relația dintre HTS și hipertrigliceridemie la femeile de vârstă mijlocie și care nu au prezentat factori de risc CV în jumătate din cazuri [33]. Un alt studiu a

demonstrat corelația dintre TSH-crescut la pacienții cu HTS și riscul de a dezvolta ateroscleroza ca urmare a creșterii colesterolului total, LDL-colesterolului, proteinei C-reactive în ser [8]. Acestea au diminuat semnificativ după 6 luni de terapie cu L-tiroxină, iar nivelurile scăzute de NO și omentina-1, invers au fost crescute [8].

Krysiak și colab. au arătat că efectul atorvastatinei asupra fracțiilor lipidice (colesterol total și LDL-colesterol) a fost mai puțin pronunțat la pacienții cu HTS netratat, decât la persoanele cu hipotiroidismul tratat sau cu funcția normală a glandei tiroide [17]. În mod similar, efectul atorvastatinei asupra proteinei C-reactive de sensibilitate înaltă, homocisteinei, fibrinogenului și acidului uric a fost mai mic la pacienții cu HTS netratat [17]. Acest fapt ar sugera că efectul atorvastatinei asupra lipidelor plasmatice și asupra nivelurilor plasmatice de alți factori de risc CV parțial depinde de funcția glandei tiroide.

Sayin și colab. la fel ca și alte studii precedente au demonstrat că îngroșarea țesutului adipos epicardic poate fi diminuată prin terapia de substituție cu hormoni tiroidieni la pacienți cu HTS [35, 16, 43].

Riscul cardiovascular global

Este dovedit faptul că HTS este asociat atât cu o serie de factori de risc CV, cât și cu o rată crescută a mortalității CV [13]. Totuși, există date limitate, privind rezultatele tratamentului acestuia cu levotiroxină pe termen lung. HTS a fost asociat cu creșterea markerilor independenți ai riscului CV, cum ar fi vâscozitatea plasmăi, fibrinogenul, proteina C-reactivă și homocisteină [44].

În 2000 studiul Rotterdam constată că HTS a fost asociat cu o mai mare prevalență ajustată cu vârsta a aterosclerozei aortice și a infarctului miocardic 1,7 (95% CI 1,1-2,6) respectiv 2,3 (95% CI 1,3-4) [26].

În 2005 într-un studiu de supraveghere de 20 ani (Busselton din Australia de vest) a fost identificat că HTS este un indicator independent al bolii cardiace coronariene. În analiza longitudinală riscul crescut a fost prezent pentru nivele TSH atât în intervalul 4-10 mU/l cât și mai mari de 10 mU/l [26].

Un studiu de supraveghere de 4 ani „Studiul Sănătății, Îmbătrânirii și Întreținerii corporale” efectuat în SUA pe bărbați și femei a tras concluzia că HTS este asociat cu riscul crescut de IC congestivă pentru nivelul TSH de cel puțin 7 mU/l [3].

În 2007 un studiu a observat rate mai mici de supraviețuire prin decesul cardiac în HTS comparativ cu eutiroidienii 2,4 (95% CI 1,36-4,21) respectiv 2,01 (95% CI 1,33-3,04) [26].

Studii de meta-analize din 1996-2005 examinate în 2006 au indicat că HTS sporește riscul bolii cardiace coronariene (1,65 CI 1,28-2,12) [9].

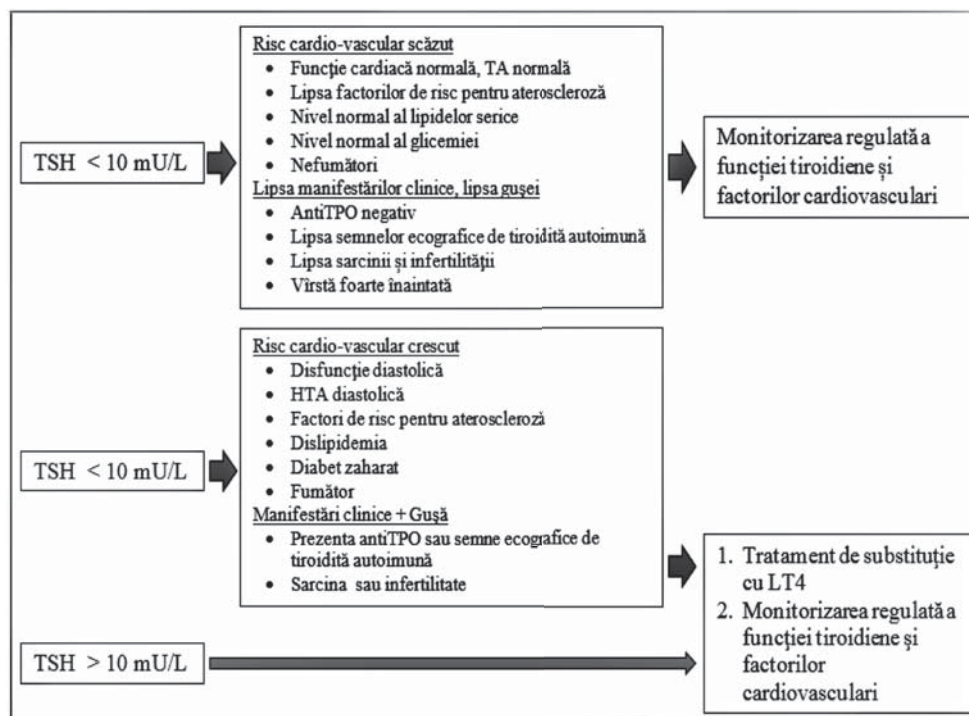


Fig. 4. Hipotiroidism subclinic. Management (Protocol clinic național. Hipotiroidia. Chișinău, 2008)

Tot mai multe studii arată asocierea între HTS cu boala coronariană [6, 7, 38]. O meta-analiză recentă a arătat că HTS a fost asociat cu un risc crescut de mortalitate din cauza evenimentelor coronariene [6]. *Silva și colab.* au demonstrat prezența bolii coronariene la pacienții asimptomatici cu HTS prin măsurarea Ca²⁺ în arterele coronare. A fost dovedit faptul că HTS prezintă un factor de risc suplimentar pentru boala coronariană, în special la pacienții cu riscul SCORE moderat și înalt [38].

Ultimele meta-analize au confirmat faptul că HTS este asociat cu creșterea evenimentelor CV și a mortalității, în special la persoanele tinere și la adulții de vîrstă mijlocie [24, 29].

Tratamentul cu levotiroxina a fost asociat cu mai puține evenimente de boală cardiacă ischemică la persoanele mai tinere, dar acest lucru nu a fost evident la cei în vîrstă [30]. Aceste rezultate indică faptul că terapia HTS poate reduce riscul evenimentelor cardiovasculare. Totuși există și studii controversate, de exemplu un studiu de cohortă bazat pe o populație de persoane în vîrstă de 85 de ani a arătat că HTS a fost asociat cu o rată de supraviețuire mai mare în comparație cu indivizii eutiroidieni [10].

Deși efectul unui tratament de substituție hormonală asupra mortalității rămîne neclar, funcția glandei tiroide ar trebui să fie evaluată la oricare pacient cu IC nou diagnosticată [14].

Management

Confirmarea diagnosticului necesită repetarea investigațiilor peste 1 lună și excluderea altor cauze de majorare a TSH (fig. 4).

Grupurile de experți în domeniu divizează pacienții cu HTS în două categorii: (i) creșterea moderată a TSH (4,5 – 10 mU/l); (ii) creșterea importantă a TSH (>10 mU/l).

Concluzii

1. Hipotiroidismul subclinic este o problemă clinică comună ce are rol cheie în reglementarea funcției sistemului cardiovascular și poate contribui la evoluția clinică a bolii coronariene, insuficienței cardiace, a manifestărilor aritmice.

2. Screening-ul pentru disfuncții tiroidiene este recomandat pentru toți pacienții cu patologie cardiovasculară. Hipotiroidismul subclinic este considerat a fi un factor de risc cardiovascular modificabil.

3. Tratamentul cu hormonii tiroidieni poate face reversibil structura și funcția cardiacă. Revigorarea în sistemul cardiovascular este direct proporțională cu întoarcerea la statutul eutiroidian.

4. Disfuncția tiroidiană poate juca un rol important în progresia insuficienței cardiace. Deseori, corectarea disfuncției tiroidiene trebuie să fie prima intenție la pacienții cu insuficiență cardiacă.

5. Cooperarea strînsă între endocrinologi și cardiologi este esențială pentru a identifica cele mai bune opțiuni de tratament.

Bibliografie

1. Andersen M.N., Olsen A.M., Madsen J.C., Faber J., Torp-Pedersen C., Gislason G.H., Selmer C. *Levothyroxine Substitution in Patients with Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Myocardial Infarction and Mortality*. PLOS ONE, 2015; 10(6): e0129793.

2. Biondi B., Cooper D.S. *The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction*. Endocrine Reviews, 2008; 29: 76-131.
3. Biondi B. *Heart failure and thyroid dysfunction*. Eur J Endocrinol, 2012; 167: 609-618.
4. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. *The Colorado thyroid disease prevalence study*. Arch Intern Med, 2000; 160(4): 526-34.
5. Cantinotti M., Lorenzoni V., Storti S., Moschetti R., Murzi B., Marotta M. *Thyroid and brain natriuretic peptide response in children undergoing cardiac surgery for congenital heart disease: Age-related variations and prognostic value*. Circ J, 2013; 77: 188-197.
6. Cappola A.R., Ladenson P.W. *Hypothyroidism and atherosclerosis*. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88: 2438-2444.
7. Collet T.H., Bauer D.C., Cappola A.R., Asvold B.O., Weiler S., Vittinghoff E. *Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2014; 99(9): 3353-62.
8. Gao C.X., Yang B., Guo Q., Wei L.H., Tian L.M. *High Thyroid-Stimulating Hormone Level is Associated with the Risk of Developing Atherosclerosis in Subclinical Hypothyroidism*. Horm Metab Res, 2015; 47(03): 220-224.
9. Găluşcă D., Lazăr A. *Afectarea cardiovasculară în hipotiroidism*. Suşineri teze de doctorat, Oradea, 2011.
10. Gussekloo J., Meinders A.E., Frölich M., Westendorp R.G. *Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age*. JAMA, 2004; 292(21): 2591-2599.
11. Hamano K., Inoue M. *Increased risk for atherosclerosis estimated by pulse wave velocity in hypothyroidism and its reversal with appropriate thyroxine treatment*. Endocr J, 2005; 52: 95-101.
12. Iacobellis G., Malavazos A.E., Corsi M.M. *Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice*. Int J Biochem Cell Biol, 2011; 43: 1651-4.
13. Kim T.H., Choi H.S., Bae J.C., Moon J.H. *Subclinical hypothyroidism in addition to common risk scores for prediction of cardiovascular disease: a 10-year community-based cohort study*. Eur J Endocrinol, 2014; 171(5): 649-57.
14. Kinugasa Y., Yamamoto K. *Subclinical Hypothyroidism as a New Therapeutic Target for Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*. Circulation Journal, 2014; 78: 1333-1334.
15. Klein I., Danzi S. *Thyroid disease and the heart*. Circulation, 2007; 116: 1725-1735.
16. Korkmaz L., Sahin S., Akyuz A.R., Ziyrek M., Anaforoglu I., Kose M. *Epicardial adipose tissue increased in patients with newly diagnosed subclinical hypothyroidism*. Med Princ Pract, 2013; 22(1): 42-6.
17. Krysiak R., Gilowski W., Okopien B. *Different Effects of Atorvastatin on Metabolic and Cardiovascular Risk Factors in Hypercholesterolemic Women with Normal Thyroid Function and Subclinical Hypothyroidism*. Endocrinol Diabetes, 2015; 123(03): 182-186.
18. Krysiak M., Slusarczyk E., Popowicz B., Janiewicz-Wika J., Klencki M., Słowińska-Klencka D. *Effect of subclinical hypothyroidism treatment on selected cardiovascular parameters*. Pol Merkur Lekarski, 2014; 37(217): 17-23.
19. Laway B.A., War F.A., Shah S., Misgar R.A., Kumar Kotwal S. *Alteration of lipid parameters in patients with subclinical hypothyroidism*. Int J Endocrinol Metab, 2014; 12(3): e17496.
20. Masaki M., Komamura K., Goda A., Hirofumi S., Otsuka M., Nakabo A. *Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism*. Circ J, 2014; 78(6): 1494-500.
21. Masugata H., Senda S., Inukai M., Murao K., Himoto T., Hosomi N. *Association of cardio-ankle vascular index with brain natriuretic peptide levels in hypertension*. J Atheroscler Thromb, 2012; 19: 255-262.
22. Monzani F., Caraccio N., Kozakowa M., Dardano A., Vittone F., Virdis A. *Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study*. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89(5): 2099-106.
23. Nagasaki T., Inaba M., Kumeda Y., Hiura Y., Shirakawa K., Yamada S. *Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91: 154-158.
24. Ochs N., Auer R., Bauer D.C. *Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality*. Ann Intern Med, 2008; 148(11): 832-845.
25. Owen P.J., Rajiv C., Vinereanu D., Mathew T., Fraser A.G., Lazarus J.H. *Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve*. J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91: 2126-2132.
26. Pearce S., Brabant G., Duntas L., Monzani F., Peeters R., Razvi S., Wemeauh J.L. *2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism*. Eur Thyroid J, 2013; 2(4): 215-228.
27. Protocol clinic national. *Hipotiroidia*. Chişinău, 2008.
28. Razvi S., Ingoe L., Keeka G., Oates C., McMillan C., Weaver J.U. *The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2007; 92(5): 1715-23.
29. Razvi S., Shakoor A., Vanderpump M., Weaver J.U., Pearce S.H. *The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93(8): 2998-3007.
30. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pearce S.H. *Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality*. Arch Intern Med, 2012; 172(10): 811-817.
31. Ripoli A., Pingitore A., Favilli B. et al. *Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study*. J Am Coll Cardiol, 2005; 45: 439-445.
32. Rodondi N., Elzen W.P., Bauer D.C., Cappola A.R., Razvi S., Walsh J.P., et al. *Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality*.

JAMA: the journal of the American Medical Association, 2010; 304(12): 1365–74.

33. Rubio M.A., Lopez P.J., Montes J.A., Lopez M.F., Albero J.S., Lopez P.B. *Hipotiroidismo subclínico y riesgo cardiovascular*. Nutr Hosp, 2015; 31(5): 2095-2102.

34. Rush J., Danzi S., Klein I. *Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy*. The Endocrinologist, 2006; 16: 279–285.

35. Sayin I., Erkan A.F., Ekici B., Kutuk U., Corakci A., Tore H.F. *Thickening of the epicardial adipose tissue can be alleviated by thyroid hormone replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism*. Polish Heart Journal, 2016. ISSN: 0022-9032.

36. Selvaraj S., Klein I., Danzi S., Akhter N., Bonow R.O., Shah S.J. *Association of serum triiodothyronine with B-type natriuretic peptide and severe left ventricular diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction*. Am J Cardiol, 2012; 110: 234–239.

37. Shirai K., Hiruta N., Song M., Kurosu T., Suzuki J., Tomaru T., et al. *Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: Theory, evidence and perspectives*. J Atheroscler Thromb, 2011; 18: 924–938.

38. Silva N., Santos O., Morais F., Gottlieb I., Hadlich M. *Subclinical hypothyroidism represents an additional risk factor for coronary artery calcification, especially in*

subjects with intermediate and high cardiovascular risk scores. Eur J Endocrinol, 2014; 171(3): 327-34.

39. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. *Subclinical thyroid disease*. Scientific Review and Guidelines for Diagnoses and Management, 2004; Vol. 291, No. 2.

40. Takeda Y., Sakata Y., Ohtani T., Tamaki S., Omori Y., Tsukamoto Y. *Endovascular aortic repair increases vascular stiffness and alters cardiac structure and function*. Circ J, 2014; 78: 322–328.

41. Tănase D., Cosovanu A., Arsenescu C. *Manifestări cardiovasculare în disfuncțiile tiroidiene*. Sușineri teze de doctorat. Iași, 2014.

42. Tian L., Gao C., Liu J., Zhang X. *Increased carotid arterial stiffness in subclinical hypothyroidism*. Eur J Intern Med, 2010; 21: 560–563.

43. Unubol M., Eryilmaz U., Guney E., Akgullu C., Kurt Omurlu I. *Epicardial adipose tissue in patients with subclinical hypothyroidism*. Minerva Endocrinol, 2014; 39(2): 135- 40.

44. Vaya A., Gimenez C., Sarnago A., Alba A., Rubio O., Hernandez-Mijares A., Camara R. *Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk*. Clin Hemorheol Microcirc, 2014; 58(1): 1-7.

45. Xiao-Li L., Shan H., Shao-Fang Z., Jun W. *Alteration of Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis*. Med Sci Monit, 2014; 20: 1432–1441.