

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER BİR RİSK OLARAK LİPİD PROFİLİ

İsmet TAMER,¹ Reşat DABAK,¹ Gonca TAMER,² Serdar ÖZTORA,³ Ayşen FENERCİOĞLU⁴

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği; ²Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi; ³Dr. Sadi Konuk Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği; ⁴Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Subklinik hipotiroidizm, normal serum serbest T4 ve serbest T3 seviyelerine karşın tiroid stimulan hormon düzeylerinde yükselme ile kendini gösteren bir durumdur. Aşık hipotiroidizmin genellikle eşlik eden hiperkolesterolemi ile beraber ateroskleroz ve bunu izleyen kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu yaygın şekilde kabul görmüştür. Bu çalışmanın amacı, subklinik hipotiroidili (SKH) bir hasta grubunda lipid profilini yaş ve cinsiyet uyumlu ötiroid kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirmektir. Daha önceden tiroid bezi ya da aterosklerotik damar hastalığı da dahil olmak üzere herhangi bir sistemik hastalık ile ilgili herhangi bir belirti veya bulgusu olmayan ve tiroid fonksiyon testlerini etkileyecek ilaç hikayesi de bulunmayan hastalar arasından tiroid stimulan hormon düzeyi yükselmiş bulunanlarda tiroid fonksiyon testleri ve lipid profili incelendi. Hasta grubunda serum total kolesterol ve LDL seviyeleri, ötiroid kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. İki grup arasında serum HDL düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Aterojenik lipoproteinlerden LDL ve TG düzeyleri ile total kolesterolün hasta grubunda, ötiroid kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmasının yanı sıra; gerek total kolesterol, gerekse aterojenik lipidlerin yüksek düzeyde bulunmuş olmaları, SKH'li hasta grubunda kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından riskin artmış olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hiperlipidemi; kardiyovasküler risk; subklinik hipotiroidi.

LIPID PROFILE AS A CARDIOVASCULAR RISK FACTOR IN PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Subclinical hypothyroidism is a disorder characterized by persistently elevated plasma thyroid stimulating hormone concentrations and the presence of normal levels of free thyroxine and free triiodothyronine hormones. Overt hypothyroidism, with its accompanying hypercholesterolemia, is widely recognized as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular disease. The aim of this study was to assess the lipid profile in patients with subclinical hypothyroidism. Thyroid function tests and lipoprotein profile were assessed both in patients with high TSH levels and normal thyroid hormones, without any systemic disease history and in healthy controls. Serum total cholesterol, triglyceride and LDL cholesterol levels were significantly elevated in the patients group when compared with those of euthyroid controls, but there was not any significant difference at HDL cholesterol levels between two groups. As the relationship between dyslipidemia and atherosclerosis is well established, subclinical hypothyroidism may potentially contribute to an atherogenic lipid profile resulting in increased cardiovascular risk.

Key Words: Hyperlipidemia; cardiovascular risk; subclinical hypothyroidism.

Başvuru tarihi: 9.1.2008 Kabul tarihi: 24.3.2008

İletişim: Dr. İsmet Tamer. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, E-5 Karayolu Cevizli Kavşağı, 34865 Kartal, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 441 39 00 / 2757 e-posta: ismettamer@yahoo.com

Son yıllarda toplumda giderek artan sıklıkta rastlanan subklinik hipotiroidizm (SKH) takip ve tedavisi tartışılmasına neden olabilen bir sendromdur. SKH, normal serum serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) seviyelerine karşın tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerinde yükselme ile kendini gösteren bir durum olarak tanımlanmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık rastlanır ve ilerleyen yaşla birlikte sıklığı artar. Gençlerde pek yaygın olmamakla beraber, genel nüfusun %6-17'sinde rastlanabilir. Yetmiş dört yaş üzerindeki kadınlarda %21 ve erkeklerde %16 olmak üzere, yaşlılarda en yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.^[1-3]

Aşkar hipotiroidizmin genellikle eşlik eden hiperkolesterolemi ile beraber ateroskleroz ve bunu izleyen kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu yaygın şekilde kabul görmüştür.^[4-6] Aşkar hipotiroidizm ile aynı etyolojiye sahip SKH'li hastalar, genellikle klasik hipotiroidizm semptom ve bulgularını vermemekte, dolayısıyla rutin muayenelerde gözden kaçabilmektedirler. Çalışmalarda SKH'li hastalarda koroner arter hastalığı ile sonlanan hiperlipidemi ile SKH arasında bir ilişki olduğu öne sürülmekle beraber, diğer bazı çalışmalarda SKH'li hastalarda kardiyovasküler riskin arttığı gösterilememiştir. Bir başka tartışma konusu ise SKH'li hastalarda erken başlanan levotiroksin tedavisi ile varolan hiperlipidemini düzeltilip düzeltilmeyeceğidir. Levotiroksin tedavisi ile ötiroid duruma getirilen SKH'li hastalarda mevcut hiperlipidemini farklılık göstermediği bazı çalışmalar da vardır.^[7-11]

Çok merkezli, gözlemsel ve kesitsel bu çalışmada, SKH'li bir hasta grubunda lipid profili saptandı, yaş ve cinsiyet uyumlu ötiroid kontrol grubu ile karşılaştırıldı, sonuçlar değerlendirildi.

HASTALAR VE YÖNTEM

İstanbul Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği poliklinikleri ile Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı polikliniğine başvuran; daha önceden tiroid bezi ya da aterosklerotik damar hastalığı da dahil olmak üzere herhangi bir

sistemik hastalığa ilişkin belirti veya bulgusu olmayan ve tiroid fonksiyon testlerini etkileyecek ilaç hikayesi de bulunmayan erişkin yaş grubu hastalar (≥ 19 yaş) arasından TSH düzeyi yükselmiş bulunan ardışık 248 hasta çalışmaya dahil edildi. Detaylı anamnez ve fizik muayene ile hastaların boy, kilo, oturur durumda kan basıncı ölçümleri alındı, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplamaları yapıldı. Tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4, sT3) sonrası SKH tanısı alan tüm hastalarda biyokimyasal parametre olarak açlık kan glukozu, lipid profili, üre, kreatinin, karaciğer enzimleri (ALT, AST), tam kan sayımı ve tam idrar tetkikleri ile tiroid antikorlarından antitiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve antitiroglobulin (Anti-TG) bakıldı. Standart 12 derivasyonlu elektrokardiogram (EKG) ve göğüs radyografileri çekildi. Hastalardan 65 yaş üzeri ya da obez (VKİ >30 kg/m²) olanlarla sigara içenler; istirahat EKG'sinde iske mi bulgularına rastlananlar; hipertansiyon, diyabet, renal veya hepatik hastalık ya da sistemik başka bir hastalığı bulunanlarla hamile kadınlar çalışma dışı tutuldu.

Çalışmaya alınan 248 hasta arasından yüksek serum TSH düzeyinin ($>4,20$ μ IU/ml, normal aralığı: 0,27-4,20 μ IU/ml) saptandığı, ancak sT4 (normal aralığı: 12-22 pmol/l) ve sT3 (normal aralığı: 3,65-6,8 pmol/l) düzeylerinin normal sınırlarda bulunduğu 44 olguya (35 kadın ve 9 erkek) SKH tanısı konuldu. TSH ile sT4 ve sT3 seviyeleri spesifik RIA yöntemi ile ölçüldü. TSH yüksek çıkan olgularda anti-TPO ve anti-TG düzeyleri spesifik RIA veya immünoradyometrik yöntemle ölçüldü. Serum lipidlerinden total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) ve trigliseridler (TG) enzimatik yöntem ile ölçüldükten sonra düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL), Friedewald formülü uygulanarak hesaplandı.^[12]

Polikliniklere, spesifik olmayan başka şikayetlerle başvuran hastalar arasından görüşülen ve tiroid ile ilgili hastalığı ya da aterosklerotik damar hastalığı olmayan; tiroid ve kardiyovasküler sistem dışı sistemik başka bir hastalık hikayesi de bulunmayan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu seçilen 30 gönüllü (23 kadın ve 7 erkek), kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edil-

di ve aynı tetkik prosedürü onlara da aynen uygulandı.

Her iki gruptan da çalışmaya dahil edilen tüm olguların sağlık durumları iyiydi ve hepsinden Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde bilgilendirilmiş onamları alındı.

Tüm veriler ortalama \pm standart sapma (SD) şeklinde sunuldu. Demografik değişkenleri tanımlamak için t-testi ve Mann-Whitney U testi, frekans farklılıkları için ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık eşiği için p değeri 0,05 olarak kabul edildi. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi için "SPSS for Windows V.13" bilgisayar yazılımı kullanıldı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubundaki tüm olgular yaş, cinsiyet ve VKİ açısından uyumluydular. Hasta grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçları, kontrol grubuna göre hafifçe yükseklik eğilimi göstermekle beraber anlamlı bir fark bulunmadı. İstirahat elektrokardiyogramlarında herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı ve tüm olgularda sinüs ritmi hakimdi. Çekilen göğüs röntgenlerinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Biyokimyasal parametrelerden açlık kan glukozu, üre, kreatinin ve karaciğer enzimlerinden ALT, AST ile tam kan ve idrar tetkikleri her iki grupta da normal sınır değerler içerisinde bulundu ve iki

grup arasında herhangi bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tiroid Hormonları

Ortalama serum TSH değeri SKH'li hasta grubunda $5,86\pm 1,1$ μ IU/ml olarak saptanmış olup, bu değer kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Çalışma başlangıcında taranan 248 olgu dikkate alındığında, çalışmamızdaki SKH sıklığı %17,74 olarak saptandı. Her iki grupta da ölçülen sT4 ve sT3 düzeyleri normal sınırlar arasında saptanmış olup, sT4 ve sT3 düzeyleri açısından SKH'li grup ile ötiroid kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo I).

Tiroid otoantikör ölçümleri değerlendirildiğinde, ötiroid kontrol grubunda hiç pozitif antikör saptanmazken, SKH'li hasta grubundaki tüm olgularda dikkat çekici şekilde hem anti-TPO hem de anti-TG antikörleri pozitif olarak bulundu.

Lipoprotein Profili

Serum lipoprotein düzeyi ölçümlerinden total kolesterol ve LDL seviyeleri ortalamaları, SKH'li hasta grubunda sırasıyla 248 ± 27 mg/dl ve 168 ± 14 mg/dl ile ötiroid kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olup, bu değerler NCEP ATP III (Yetişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Üzerine Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Uzman Paneli'nin Üçüncü Raporu, 2001) kılavuz

Tablo I. Olguların demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri

	Hasta grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=30)	p
Yaş (yıl)	54,9 \pm 11,4	52,4 \pm 9,2	*
Cinsiyet (K / E)	35 / 9	23 / 7	*
VKİ (kg/m ²)	27,4 \pm 2,2	28,2 \pm 1,5	*
Total kolesterol (mg/dl)	248 \pm 27	198 \pm 18	<0,05
HDL (mg/dl)	42 \pm 5	44 \pm 4	*
LDL (mg/dl)	168 \pm 14	134 \pm 24	<0,05
Trigliseridler (mg/dl)	141 \pm 11	119 \pm 16	<0,05
TSH (μ IU/ml)	5,86 \pm 1,1	2,46 \pm 0,46	<0,01
FT4 (pmol/L)	18,12 \pm 1,9	16,54 \pm 2,4	*
FT3 (pmol/L)	3,99 \pm 0,4	4,12 \pm 0,3	*
Anti-TPO (IU/ml)	Pozitif	Negatif	
Anti-TG (IU/ml)	Pozitif	Negatif	

* Anlamlı değil.

zuna göre kardiyovasküler risk değerlendirmesi açısından da “yüksek” değerlerdir.^[13] Hasta grubundaki TG değerleri ortalaması, NCEP ATP III kılavuzuna göre “normal” sınırlarda (141 ± 11 mg/dl; normal <150 mg/dl, NCEP ATP III, 2001) olmakla beraber, SKH’li hasta grubunda ölçülen değerler, ötiroid kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Her iki grupta ölçülen HDL değerleri ortalamaları, NCEP ATP III kılavuzuna göre normal sınırlarda olup her iki grup arasında serum HDL düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo I).

TARTIŞMA

Dolaşımda normal seviyede tiroid hormonu bulunmasına rağmen serum TSH düzeylerinde artış saptanması durumuna SKH veya hafif tiroid yetmezliği denilmektedir. Bu durumun tedavi edilip edilmemesi gerekliliği hala tartışmalı olmakla beraber yapılan çalışmalarda SKH’li hasta gruplarında gösterilen metabolik ve/veya kardiyovasküler değişiklikler, tartışmanın gidişatını yönlendirecek gibi gözükmektedir.^[14]

Hiperlipidemi, önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Aterosklerozun patogeneğinde yer alarak aterosklerotik damar hastalığı ve koroner arter hastalığı ile sonlandığı, bilinen bir gerçektir. Bir başka gerçek ise serum lipidlerini düşürmeye yönelik tedavi ile kardiyovasküler morbidite ve mortalitede önemli derecede azalma sağlanabilmektedir.^[15]

Aşkar hipotiroidizmde dislipidemi ve ateroskleroz arasındaki ilişki açıkça tanımlanmıştır. Ancak henüz SKH ve dislipidemi arasındaki ilişki açısından tam bir konsensus kurulamamış olmakla beraber, bazı çalışmalarda SKH ile geri dönüşebilir aterojenik lipid profili arasındaki ilişki bildirilmiştir. Serum lipid konsantrasyonlarından esas olarak total kolesterol düzeyi pek çok çalışmada normal bulunurken, özellikle sigara içenlerde TG ve LDL düzeylerinin yükselmiş olduğu bildirilmiştir.^[11,14,16-18]

Yakın zamanda gerçekleştirilen bazı çalışmalarda, hafif tiroid yetmezliği saptanan hastalarda yükselmiş bulunan serum lipid düzeylerinin, tiroid hormonu replasman tedavisi ile düşürüldüğü

ve erken dönemde tedavi uygulandığı takdirde, yüksek LDL düzeylerinin uzun süre tek başına düşük seviyede tutulabilmesi sayesinde 10 yıllık kardiyovasküler mortalitede yaklaşık %10 düzeyinde nisbi bir düşüş saptandığı bildirilmiştir.^[5,19,20] Çalışmamızda lipid profilini ya da tiroid hormon düzeylerini etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalığı veya ilaç kullanma hikayesi bulunmayan SKH’li hastalarda lipid profilleri değerlendirilmiştir. Lipoproteinlerden HDL düzeylerinde herhangi bir anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu durum daha önceki benzer çalışmalarda bulunan sonuçlarla uyumludur.^[21,22]

Serum total kolesterol, LDL ve trigliserid seviyeleri ise SKH’li hasta grubunda, ötiroid kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Hasta grubunda bulunan TG düzeyinin NCEP ATP III kılavuzuna göre normal sınırlarda olduğu gözlenirken total ve LDL kolesterol düzeylerinin aynı kılavuza göre “yüksek” düzeyde tanımlanmış olması, kardiyovasküler riskin bu hastalar açısından anlamlı şekilde artmış olduğunu düşündürmektedir. Bu noktada, geniş epidemiyolojik çalışmalarda SKH ile serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiş olduğunu vurgulamak gereklidir. Tzotzas ve ark.^[23] SKH’li hastalar ile kontroller arasında lipoprotein düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığını iddia ederken, SKH’li olup daha sonra ötiroidik hale gelen hastaların serum lipid profillerinde bile herhangi bir değişiklik görülmediğini bildirmişlerdir. Buna karşılık, Caron ve ark.nın^[24] çalışmasında ise SKH’li hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha düşük HDL kolesterol seviyeleri saptandığı, üstelik levotiroksin tedavisi sonrasında ApoA ve HDL kolesterol seviyelerinde anlamlı şekilde artışlar geliştiği bildirilmiştir. Danese ve ark.nın^[14] çalışmasında hafif tiroid yetmezliği diye tariflenen SKH ile serum lipidleri arasında, tedaviyi de gerektirecek düzeyde bir ilişki saptandığı ifade edilirken, Takashima ve arkadaşlarının^[22] 3000’den fazla hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada sadece SKH’li hastalarda değil, aynı zamanda subklinik hipertiroidili hastalarda da serum lipidlerinin tiroid fonksiyonlarındaki subklinik değişikliklerden anlamlı şekilde etkilenmediği ve tedaviye gerek olmadığı öne sürülmektedir.

Yalnız bu bahsedilen çalışmada, SKH'li hasta grubunda açlık kan glukozu ile SKH arasında anlamlı bir ilişki saptandığı vurgulanmakta olup, çalışmamızda böyle bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, çalışmamızın başlangıç protokolünde açlık kan glukozu yüksekliği veya diyabet saptananların, lipid düzeyinin hiperglisemiden etkilenebileceği öngörüsüyle çalışma dışı bırakılmış olmasına bağlanabilir.

Hasta grubundaki tüm olgularda tiroid otoantikörlerinin pozitif saptanmış olması ilgi çekici olmakla beraber, çalışmamızda aterojenik lipoproteinlerden LDL ve TG düzeyleri ile total kolesterolün, SKH'li hasta grubunda, ötiroid kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmasının yanı sıra gerek total kolesterol, gerekse aterojenik lipidlerin NCEP ATP III kılavuzuna göre yüksek düzeyde bulunmuş olmaları, SKH'li hasta grubunda kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından riskin artmış olduğunu düşündürmektedir. Belki de daha yüksek TSH düzeylerinde daha belirgin olarak gözlenebilecek olan bu durum, yüksek TSH düzeyi ve dislipidemisi olan SKH'li hastaların erken tedavisini mantıklı kılabilir gözükmekte ise de, bu durumun net olarak aydınlatılabilmesi açısından daha geniş gruplarda yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3731-7.
2. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. 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.
3. Helfand M; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140(2):128-41.
4. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2438-44.
5. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4860-6.
6. Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1996;276(4):285-92.
7. Haggerty JJ Jr, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ Jr. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatry* 1993;150(3):508-10.
8. 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(4):1533-8.
9. 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(4):270-8.
10. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005;165(21):2460-6.
11. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006;295(9):1033-41.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502.
13. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
14. 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(9):2993-3001.

15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
16. Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996;100(2):217-23.
17. Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995;333(15):964-9.
18. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):526-34.
19. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984;101(1):18-24.
20. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121(1 Pt 2):293-8.
21. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004;2(4):351-5.
22. Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N. Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints: the Suita study. *Circ J* 2007;71(2):191-5.
23. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid* 2000;10(9):803-8.
24. Caron P, Calazel C, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33(4):519-23.