



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
σε συνεργασία με το
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**'' Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΑΧΟΥΣ ΤΟΥ ΕΣΩ-ΜΕΣΟΥ ΧΙΤΩΝΑ
ΤΩΝ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ ''**

υπό

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Κ. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗ

Ειδικού Ενδοκρινολόγου - Διαβητολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διακρατικού Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση
των αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2017

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Νικόλαος Ρούσας** Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Β' Π.Γ.Ν. Λάρισας (*Επιβλέπων*), *Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*
2. **Δρ. Καραθάνος Χρήστος** Αγγειοχειρουργός, Επικ. Επιμελητής Αγγειοχειρουργικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Λάρισας, *Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*
3. **Δρ. Τέγος Θωμάς** Επικ. Καθηγητής Νευρολογίας, Α' Νευρολογική Κλινική ΑΧΕΠΑ *Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*
4. **Δρ. Λαζαρίδης Μιλτιάδης (Αν. Μέλος)** Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, *Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης*

Να μάθεις να πετάς

Αύριο ίσως μας πάρουν και τους δρόμους!

Ναζίμ Χιμέτ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον Κύριο Ρούσα που επέβλεψε και συντόνισε την όλη διαδικασία της συγγραφής. Η βοήθεια του ήταν καταλυτική από την αρχή έως και την ολοκλήρωση της πτυχιακής εργασίας.

Όλη αυτή η προσπάθεια από την αρχή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος έως και το τέλος δε θα ήταν εφικτή χωρίς την ουσιαστική και πολύτιμη συμβολή του Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής Κου Αθανάσιου Γιαννούκα. Η θεμελιώδης προσφορά του εγκαθίδρυσε το Διακρατικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα και τον ευχαριστώ θερμά που έκανε δεκτή την αίτηση συμμετοχής μου στο πρόγραμμα.

Θα ήταν παράλειψη μου να μην ευχαριστήσω θερμά όλο το Διδακτικό Προσωπικό για τις οργανωμένες και ολοκληρωμένες παρουσιάσεις που μας παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια του προγράμματος. Σημαντική ήταν τέλος η βοήθεια των εξαιρετικών γραμματέων Ελένης Κλέτσου και Ελένης Χατζηνίκου. Τις ευχαριστούμε θερμά για την ετοιμότητα τους σε κάθε πληροφορία που ζητούσαμε.

Απόστολος Κ. Καραγιάννης

Περίληψη

Γνωστικό Υπόβαθρο : Με τον όρο Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός (ΥΥ) ορίζεται η αύξηση των επιπέδων της θυροειδοτρόπου ορμόνης TSH με ταυτόχρονη τη διατήρηση εντός φυσιολογικών ορίων των περιφερικών δραστικών κλασμάτων ελεύθερης θυροξίνης (fT4) και τριιωδοθυρονίνης (T3). Η παρουσία ΥΥ έχει συσχετισθεί με αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (IMT) σε πρόσφατες μελέτες, παρόλο που σε άλλες δεν επιβεβαιώνεται αυτό το εύρημα.

Στόχος της Μελέτης: Στόχος της παρούσης εργασίας είναι να αξιολογηθεί εάν το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων διαφέρει σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό σε σύγκριση με τους ευθυρεοειδικούς.

Μέθοδοι: Για τη συγγραφή της μελέτης αναλύσαμε διεξοδικά τη σχετική βιβλιογραφία ερευνώντας τις ιατρικές βάσεις δεδομένων Pubmed και Scopus έως τον Ιούλιο του 2017, προκειμένου να ανιχνεύσουμε μελέτες που αναφέρονταν στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και σε ευθυρεοειδικούς.

Αποτελέσματα: Η όλη μεθοδολογία ανέδειξε 22 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας. Από αυτές 17 μελέτες ήταν προοπτικές, 3 τυχαιοποιημένες, 1 μελέτη παρατήρησης και 1 ήταν αναδρομική. Ο ΥΥ συσχετιζόταν με στατιστικά σημαντική αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων σε 12 μελέτες ενώ σε 7 μελέτες δεν υπήρχε στατιστική διαφορά. Μια μόνο μελέτη έδειξε έμμεση θετική συσχέτιση του IMT με τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στον ορό αλλά όχι με την θυρεοειδική λειτουργία. Η διόρθωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού με χορήγηση θυροξίνης βελτίωνε στατιστικά σημαντικά το πάχος του τοιχώματος των καρωτίδων στις περισσότερες μελέτες.

Συμπεράσματα: Από τις περισσότερες μελέτες ο ΥΥ φαίνεται να συσχετίζεται θετικά με αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, μέσω της συνύπαρξης υπέρτασης και υπερχοληστερολαιμίας και ίσως λόγω αυξημένων επιπέδων της TSH *per se*. Επιπλέον, η χορήγηση θυροξίνης για την αποκατάσταση του ευθυρεοειδισμού φαίνεται πως δρα σημαντικά στη μείωση του IMT.

Abstract

Background: Subclinical hypothyroidism (SCH), defined as elevated serum thyroid-stimulating hormone (TSH) in the presence of normal circulating free thyroxine (FT4) and triiodothyronine (T3). This entity has been associated with increased carotid intima-media thickness (IMT) in recent studies, though this evidence is controversial in other papers.

Aim: The aim of this study was to assess whether carotid IMT in patients with SCH differs or not from that one in euthyroid patients.

Methods: We analytically searched Pubmed and Scope databases until July 2017 and also the bibliographies of key articles to identify studies that reported carotid IMT in patients with SCH in comparison with euthyroid subjects.

Results: We identified 22 studies that met the eligibility criteria. Of these, 17 were prospective studies, 3 were randomized, 1 was observational and 1 was retrospective. SCH was statistically correlated with an increased IMT in 12 studies, whereas in 7 others there were not significant differences. One study provided indirect positive correlation of IMT with homocysteine levels in serum but not with thyroid function. Thyroxin administration/replacement was associated with a statistically reversed IMT in most studies.

Conclusion: Most studies showed a rather positive correlation between SCH and carotid IMT, which may be due to elevated thyrotropin (TSH), dyslipidemia and hypertension. Moreover, thyroxin administration for restoration of euthyroidism seems to act beneficially in the decrease of IMT.

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1	Εισαγωγή	σελ. 7-9
Κεφάλαιο 2	Υλικά και Μέθοδοι	σελ. 10-11
2.1	Ανίχνευση Μελετών	σελ. 10
2.2	Κριτήρια Εισαγωγής και Αποκλεισμού	σελ. 10
2.3	Εξαγωγή Δεδομένων	σελ. 11
Κεφάλαιο 3	Αποτελέσματα	σελ. 12-14
3.1	Επιλογή Μελετών	σελ. 12-13
3.2	Συσχέτιση Υποκλινικού Υποθυρεοειδισμού και Πάχους Έσω-Μέσου χιτώνα των καρωτίδων	σελ. 13
3.3	Υποστροφή του Πάχους του Έσω-Μέσου χιτώνα των καρωτίδων μετά από χορήγηση Θυροξίνης (L-T4)	σελ. 14
Κεφάλαιο 4	Συζήτηση	σελ. 15-19
4.1	Συμπεράσματα	σελ. 20
Κεφάλαιο 5	Βιβλιογραφία	σελ. 21-26
Εικόνα 1		σελ. 27
Πίνακας 1		σελ. 28-30
Πίνακας 2		σελ. 31

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως **κλινικός** υποθυρεοειδισμός ορίζεται η παθολογική κατάσταση ελαττωμένης έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών. Με τον όρο **υποκλινικός** υποθυρεοειδισμός περιγράφεται η κατάσταση υψηλών επιπέδων TSH με φυσιολογικές τις περιφερικές θυρεοειδικές ορμόνες (ολικές και ελεύθερες) **(1)**. Η συχνότητα του υποθυρεοειδισμού ανέρχεται στο 0,5-1,5% στο γενικό πληθυσμό, ενώ στις γυναίκες άνω των 60 ετών απαντάται σχεδόν στο 4% **(2)**. Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός αφορά περίπου στο 4-10% των ενηλίκων και απαντάται συχνότερα σε γυναίκες και σε μη ιωδοπενικές περιοχές, ενώ η επίπτωση του αυξάνει με την ηλικία. Η συχνότερη αιτία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (ή θυρεοειδίτιδα hashimoto) με την παρουσία αυξημένων αντισωμάτων θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO) ή/και αντιθυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων (anti-Tg) **(3)**.

Ο κλινικός και λιγότερο ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός είναι νόσος με συμπτώματα από πολλαπλά συστήματα. Έτσι ο υποθυρεοειδισμός εκδηλώνεται με ευρήματα στο **δέρμα** και γενικότερα στο **συνδετικό ιστό** όπου παρατηρείται κατακράτηση υγρών και αύξηση του βάρους σώματος. Στο **αναπνευστικό** σύστημα (κυρίως στο βαρύ υποθυρεοειδισμό) ο χαμηλός βασικός μεταβολισμός και η μυοπάθεια των αναπνευστικών μυών και του διαφράγματος οδηγούν σε βραδεία και επιπόλαιη αναπνοή με αποτέλεσμα τον υποαερισμό και την ανάπτυξη ατελεκτασιών. Οι δράσεις του υποθυρεοειδισμού επεκτείνονται και στο **καρδιαγγειακό** σύστημα όπου παρατηρείται μεγαλοκαρδία, ελαττωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και μείωση της καρδιακής παροχής. Όσο πιο βαρύς είναι ο υποθυρεοειδισμός τόσο περισσότερο οι ασθενείς εμφανίζουν εύκολη κόπωση με δύσπνοια προσπαθείας και ήπια υπόταση **(4)**. Οι καταστάσεις αυτές, μαζί με την ελαττωμένη καρδιακή παροχή ευθύνονται εν μέρει και για την εμφάνιση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας καρδιακής ισχαιμίας με επεισόδια στηθάγχης. Όσον αφορά στο **μεταβολισμό**, διαπιστώνεται ελάττωση του βασικού μεταβολισμού. Πιο συγκεκριμένα από τα λίπη παρατηρείται ελάττωση της αποδόμησης και μικρότερη ελάττωση της σύνθεσής τους. Τα ελεύθερα

λιπαρά οξέα βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων ή είναι ελαφρώς ελαττωμένα, ενώ η χοληστερόλη, η κακή χοληστερίνη και τα τριγλυκερίδια είναι αυξημένα. Ελαττωμένη είναι επίσης η σύνθεση και η αποδόμηση των πρωτεϊνών. Σε επίπεδο υδατανθράκων υπάρχει ελαττωμένη εντερική απορρόφηση αυτών, αλλά και ελαττωμένη περιφερική χρησιμοποίηση της γλυκόζης **(3)**.

Επιπλέον από τους **νεφρούς** παρατηρείται ελάττωση της νεφρικής αιματικής ροής με πτώση του eGFR περίπου 30%. Στο **γαστρεντερικό** παρατηρείται ελάττωση της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα **(5)**, ενώ στο **αιμοποιητικό** σύστημα έχουμε αναιμία στο 25% των αρρώστων, που μπορεί να είναι ορθόχρωμη - ορθοκυτταρική (η συχνότερη μορφή) στα πλαίσια υποπλαστικού κατεσταλμένου μυελού από την έλλειψη της θυροξίνης, υπόχρωμη - μικροκυτταρική επί δυσαπορρόφησης Fe ή/και απώλειας αυτού με τις μηνορραγίες και μεγαλοβλαστική λόγω δυσαπορρόφησης B12 και φυλλικού οξέος **(3)**. Όσον αφορά στο **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα** παρατηρούνται βραδυψυχισμός και έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών με αδυναμία συγκέντρωσης και σε εκσεσημασμένες περιπτώσεις ελάττωση της πρόσφατης μνήμης και κατάθλιψη ενώ όσον αφορά στο **Περιφερικό Νευρικό Σύστημα** συχνά απαντώνται η μείωση και παράταση του χρόνου χάλασης των τενόντιων αντανεκλαστικών και το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα **(3,6)**.

Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (Intima-Media Thickness / IMT) των καρωτίδων αντιπροσωπεύει ένα παράγοντα που μπορεί να υποδείξει προκλινική αθηρωμάτωση και σε πολλές μελέτες μέχρι σήμερα έχει αναδειχτεί η συσχέτιση του αυξημένου πάχους με τον επίσης αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων **(7,8)**. Στη καθημέρα κλινική πράξη το κατώφλι για να θεωρηθεί το πάχος έσω-μέσου χιτώνα φυσιολογικό είναι τα 0,9 εκατοστά ενώ όταν το πάχος ξεπερνά τα 14 χιλιοστά θεωρείται αθηρωματική πλάκα. Από μελέτες φαίνεται επίσης ότι το πάχος συσχετίζεται με τους ίδιους επιβαρυντικούς παράγοντες που οδηγούν σε αθηροσκλήρυνση όπως είναι για παράδειγμα το κάπνισμα, η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης και οι διαταραχές της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων **(8-10)**. Σήμερα η ευρεία διάδοση της χρήσης των υπερήχων επιτρέπει τη γρήγορη και αξιόπιστη μέτρηση του πάχους **(11)**, ενώ πολλές κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τον IMT ως δείκτη της υπάρχουσας αθηροσκλήρωσης ή της εξέλιξης

της στις αρτηρίες, της επίδρασης των διαφόρων παραγόντων κινδύνου στα αρτηριακά τοιχώματα, όπως και τις αλλαγές που προκαλούνται στο αρτηριακό τοίχωμα ύστερα από δίαιτα ή φαρμακευτικές θεραπείες **(7,9)**.

Δεδομένου των πολλαπλών δράσεων του υποθυρεοειδισμού στα διάφορα συστήματα, οι οποίες όπως προαναφέρθηκε έχουν να κάνουν με τη βαρύτητα της νόσου, με την εργασία μας αυτή θέλουμε να δούμε την επιβάρυνση που μπορεί να έχει η ήπια μορφή υποθυρεοειδισμού, ο υποκλινικός, στο αγγειακό δίκτυο όπως αυτή εκφράζεται μέσα από τον IMT. Σκοπός λοιπόν της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση της μέχρι τώρα βιβλιογραφίας με στόχο τη διερεύνηση της σημασίας που θα μπορούσε να έχει η μέτρηση του IMT σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Για την εύρεση των μελετών προς εξέταση έγινε έλεγχος των ηλεκτρονικών βάσεων, Pubmed και Scopus έως τον Ιούλιο του 2017. Για την εύρεση της σχετικής βιβλιογραφίας χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός των παρακάτω όρων (Υποθυρεοειδισμός ή Θυρεοειδική Νόσος ή Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός ή Υποκλινική Θυρεοειδική Δυσλειτουργία) και (Πάχος Έσω-Μέσου Χιτώνα ή Πάχος Καρωτιδικού Τοιχώματος ή Αθηροσκλήρυνση Καρωτίδων). Προκειμένου να μη μας διαφύγει κάποια σχετική μελέτη, διενεργήθηκε επιπλέον διερεύνηση της βιβλιογραφίας των υπό εξέταση μελετών.

2.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Για να **εισαχθεί** μια μελέτη στην ανασκόπηση μας έπρεπε να αναφέρεται αφενός σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και αφετέρου να περιέχει πληροφορίες για το πάχος του έσω – μέσου χιτώνα στους ασθενείς αυτούς .

Από την ανασκόπηση μας **αποκλείστηκαν** μελέτες που αναφέρονταν σε ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό καθώς και μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Σε ότι αφορά στη στρατηγική επιλογής μελετών επιπλέον αποκλείστηκαν οι ήδη παρόμοιες παλαιότερες ανασκοπήσεις, οι διπλές μελέτες στις βάσεις δεδομένων, οι μελέτες σε πειραματόζωα, τα γράμματα στον εκδότη, τα κεφάλαια βιβλίων, οι προφορικές ανακοινώσεις σε συνέδρια και τα άρθρα σε γλώσσα άλλη από την Αγγλική (**Εικόνα 1**).

2.3 ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Από το σύνολο των επιλεχθέντων μελετών συλλέχθηκαν πληροφορίες γενικές για την κάθε μελέτη (συγγραφέας, έτος δημοσίευσης, είδος της μελέτης και χώρα που πραγματοποιήθηκε), αλλά και δεδομένα σχετικά με τον τρόπο μέτρησης του IMT, τον αριθμό των ασθενών που αποτελούσαν την κάθε ομάδα καθώς και την παρουσία ή όχι στατιστικά σημαντικών διαφορών στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα μεταξύ της ομάδας του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και της ομάδας ελέγχου. Η πιθανότητα να έγινε σε κάθε μελέτη ταίριασμα/προσαρμογή της ομάδας ελέγχου για διάφορους παράγοντες (πχ φύλο, ηλικία και άλλα) επίσης καταγράφηκε.

Τέλος συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με τις μελέτες που χορηγήθηκε θυροξίνη για την αντιμετώπιση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και διερευνήθηκε η πιθανότητα υποστροφής του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων μετά τη θεραπεία.

ΚΕΦΑΛΙΟ 3 : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Κατά τη διάρκεια της μελέτης έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Scopus και βρέθηκαν σχετικά με το θέμα 643 άρθρα (88 στο Pubmed και 555 στο Scopus). Τα άρθρα αυτά εκτιμήθηκαν συνολικά και τελικά 621 από αυτά απορρίφθηκαν για τους λόγους που παρουσιάζονται στην **Εικ.1**. Συνολικά 22 άρθρα συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση **(12-33)**. Από αυτά, 17 μελέτες ήταν προοπτικές **(12,14,17-26,28-32)**, 3 τυχαιοποιημένες **(13,16,33)**, 1 μελέτη παρατήρησης **(15)** και 1 ήταν αναδρομική **(27)**.

Σε ότι αφορά στη συσχέτιση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 20 από τις 22 μελέτες **(12-31)**. Από αυτές οι 13 **(12,14,17,19,21-25,27,29-31)** περιλάμβαναν σαν πρωτεύον καταληκτικό σημείο αυτή τη συσχέτιση, ενώ στις υπόλοιπες 7 αποτελούσε δευτερεύον καταληκτικό σημείο **(13,15,16,18,20,26,28)**. Μόνο στις 13 από τις 20 μελέτες η ομάδα ελέγχου ήταν ταιριασμένη για διάφορους ανθρωπομετρικούς παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος κ.α.**(12-21,24,25,28)**. Σε ότι αφορά στη μέτρηση του πάχους του έσω μέσου χιτώνα σε 18 μελέτες **(12-20,22-25,27-31)** πραγματοποιήθηκε σε αμφότερους τους καρωτιδικούς διχασμούς και σε απόσταση 10-20 χιλιοστά από αυτούς, σε 1 μελέτη μόνο στη δεξιά κοινή καρωτίδα **(21)** ενώ σε 1 μελέτη δεν αναφέρεται ξεκάθαρα ο τρόπος διεξαγωγής της μέτρησης **(26)** **(Πίνακας 1)**.

Σε ότι αφορά στην αξιολόγηση της πιθανής υποστροφής του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα μετά τη χορήγηση θυροξίνης συμπεριελήφθησαν 7 μελέτες (5 από τις οποίες ήταν κοινές με τον Πίνακα 1) **(13,16,18,20,26,32,33)**. Σε όλες τις μελέτες το υπό εξέταση θέμα ήταν και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Η δόση της θυροξίνης ποίκιλε από 0.75μg ανά κίλο ΒΣ/ημερησίως **(33)** έως και τα 100 ± 30 μg **(32)**

ημερησίως. Το διάστημα παρακολούθησης για την πιθανότητα υποστροφής του πάχους ύστερα από χορήγηση θυροξίνης κυμαινόταν από 6 έως και 18 μήνες ανάλογα με τη μελέτη (**Πίνακας 2**).

3.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΥ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΠΑΧΟΥΣ ΕΣΩ ΜΕΣΟΥ ΧΙΤΩΝΑ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ

Από τις 20 μελέτες που ανασκοπήθηκαν προκειμένου να αξιολογηθεί αρχικά το κατά πόσο ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός συσχετίζεται ή όχι με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα, οι 11 μελέτες (**13,16-18,20,21,23,25,28,30,31**) με συνολικό αριθμό ασθενών 458 με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό έναντι 307 μαρτύρων έδειξαν μια στατιστικά σημαντική διαφορά (p value <0.05) σε ότι αφορά στην αύξηση του πάχους. Μια προοπτική μελέτη (cross sectional study) με το μεγαλύτερο έως σήμερα συμπεριλαμβανόμενο πληθυσμό (528 άτομα με ΥΥ έναντι 8095 ευθυρεοειδικούς) έδειξε επίσης στατιστικά σημαντική αύξηση του IMT (**29**).

Από τις 8 εναπομείναντες μελέτες οι 5 (**12,14,19,24,26**) ήταν προοπτικές μελέτες περιπτώσεων/μαρτύρων (case control studies) με συνολικό αριθμό 152 ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό έναντι 133 μαρτύρων και έδειξαν μη στατιστικά σημαντική διαφορά στο πάχος του έσω – μέσου χιτώνα των καρωτίδων μεταξύ των ομάδων. Μη στατιστικά σημαντική διαφορά ανέδειξαν επίσης 2 μελέτες, μια αναδρομική (**27**) και μια μελέτη παρατήρησης (**15**), οι οποίες είχαν αντίστοιχα 287 ασθενείς με ΥΥ έναντι 5385 μαρτύρων και 337 ασθενείς με ΥΥ έναντι 3130 μαρτύρων. Τέλος μια μελέτη (**22**) δεν έδειξε άμεση συσχέτιση του πάχους του έσω μέσου χιτώνα των καρωτίδων με τη θυρεοειδική λειτουργία, αλλά έμμεση μέσω των αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης.

3.3 ΥΠΟΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΠΑΧΟΥΣ ΤΟΥ ΕΣΩ-ΜΕΣΟΥ ΧΙΤΩΝΑ ΤΩΝ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΥΡΟΞΙΝΗΣ (L-T4)

Από το σύνολο των 7 μελετών που ανασκοπήθηκαν μόνο 1 **(33)** δεν κατέληξε σε στατιστική υποστροφή του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων. Στη μελέτη αυτή χορηγήθηκαν 0.75μg/KBΣ/ημερησίως για διάστημα 12 μηνών. Σε όλες τις υπόλοιπες μελέτες όπου χορηγήθηκε θυροξίνη για διάστημα από 6 έως και 18 μήνες αναδείχτηκε στατιστικά σημαντική μείωση στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων , p value <0.05. **(Πίνακας 2)**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη παρούσα εργασία ανασκοπήσαμε συστηματικά τη βιβλιογραφία προκειμένου να διερευνήσουμε την πιθανή συσχέτιση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων.

Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός συσχετίζεται με αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και διαταραχές στο λιπιδαιμικό προφίλ των αρρώστων (αύξηση τριγλυκεριδίων, ολικής χοληστερόλης και κακής χοληστερόλης). Στη μεταανάλυση των Gao και συν. **(34)** όταν συγκρίθηκαν ευθυρεοειδικοί ασθενείς με ασθενείς πάσχοντες από υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, οι τελευταίοι είχαν πάχος έσω-μέσου χιτώνα 0.056 – 0.064 mm (ανάλογα με την ποιότητα των μελετών) περισσότερο από τους ευθυρεοειδικούς ασθενείς. Δεδομένου ότι στη μελέτη των Lorenz's και άλλων **(8)** βρέθηκε ότι για κάθε αύξηση του IMT κατά 0.1 mm, αυξάνεται ο κίνδυνος για Έμφραγμα του Μυοκαρδίου και Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο κατά 10-15% και 13-18% αντίστοιχα, καταλαβαίνει κανείς την θετική επίδραση που μπορεί να έχει ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η συσχέτιση μεταξύ υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και αθηροσκλήρυνσης θα μπορούσε να αποδοθεί στην παρουσία πολλαπλών μηχανισμών όπως είναι η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, η επηρεασμένη γλυκαιμία, η διαδικασία της φλεγμονής, η συνύπαρξη της αυτοανοσίας και τα επίπεδα της TSH *per se*.

Η υπερλιπιδαιμία είναι γενικά μια από τις κύριες αιτίες που οδηγούν σε αγγειακές παθήσεις. Οι Gao και συν. βρήκαν ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός συσχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με αύξηση όλων των λιπιδαιμικών παραμέτρων στο αίμα (ολική χοληστερόλη, κακή χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) αλλά όχι με τα επίπεδα της καλής χοληστερόλη **(34)**. Δεδομένου της γνωστής συμβολής που έχει η κακή χοληστερόλη στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας κατανοεί κανείς τη συσχέτιση που μπορεί να έχει ο ΥΥ με την αθηροσκληρυντική νόσο ιδίως μετά την ηλικία των 40

ετών όπως αναφέρουν οι Monzani και συν. **(13)**. Στην ίδια μελέτη αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η χορήγηση θυροξίνης βελτίωσε και το λιπιδαιμικό προφίλ αλλά οδήγησε και στην υποστροφή του IMT, πράγμα που ισχυροποιεί αρκετά τη σχέση υπερλιπιδαιμίας, ΥΥ και αρτηριοσκλήρυνσης. Ωστόσο, στη μελέτη των Duman και συν. **(16)** η χορήγηση συμβαστατίνης μείωσε και τον IMT και τα επίπεδα λιπιδίων. Κάτι τέτοιο όμως δε συνέβη με τη χορήγηση θυροξίνης η οποία μείωσε μόνο τα επίπεδα του IMT χωρίς να επηρεάσει καθόλου τα επίπεδα των λιπιδίων. Υποστροφή του IMT μετά από χορήγηση θυροξίνης σε ΥΥ έδειξαν και άλλες μελέτες **(18,32,33)** γεγονός που ισχυροποιεί βέβαια ακόμη περισσότερο τη σχέση μεταξύ ΥΥ και IMT. Στη μελέτη των Yazici και συν. **(26)** η αποκατάσταση της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας με θυροξίνη συσχετίστηκε με στατιστική μείωση και του επικαρδιακού λίπους και του IMT με αποτέλεσμα την πιθανή μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Όπως έχει ήδη ειπωθεί στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό μόνο η TSH είναι αυξημένη και όχι οι περιφερικές ορμόνες τετραιωδοθυρονίνη (T4) και τριιωδοθυρονίνη (T3). Οι ερευνητές Canaris GJ και συν. **(35)** στη μελέτη του Colorado αποκάλυψαν ότι τα επίπεδα της κακής και ολικής χοληστερόλης ήταν στατιστικώς υψηλότερα στους ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, πράγμα που δε συνέβαινε όμως για τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της καλής χοληστερόλης. Σε αυτή τη μελέτη θεώρησαν πιθανή την επίδραση της αυξημένης θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) στην εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας στους ασθενείς αυτούς. Το 2009 οι Zhang W και συν. **(36)** απέδειξαν ότι ο υποδοχέας της TSH είναι παρών στα ηπατοκύτταρα και ότι η αυξημένη TSH θα μπορούσε με τη σειρά της να αυξήσει το ηπατικό συνένζυμο 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ της α-ρεδουκτάσης, που συμμετέχει στη σύνθεση της χοληστερόλης. Αυτό το εύρημα αντιπροσωπεύει ένα πιθανό μηχανισμό για την υπερλιπιδαιμία που εμπλέκει την απευθείας δράση της TSH στο ήπαρ **(37)**.

Ωστόσο και τα επίπεδα της TSH *per se* φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στη δημιουργία της αθηροσκλήρυνσης ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες όπως είναι η ηλικία, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία **(21)**. Επιπρόσθετα στη μελέτη των Lambrinoudaki και συν. **(38)** μελετήθηκαν ευθυρεοειδικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και τα επίπεδα της TSH φάνηκε να συμβάλουν στην σκλήρυνση των αγγείων

γεγονός που οδήγησε τους συγγραφείς σε σκεπτικισμό για πιθανή αναθεώρηση των ανώτερων φυσιολογικών επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης.

Η υπέρταση είναι ένας άλλος επιβαρυντικός παράγοντας για τον αυξημένο IMT. Μια μετανάλυση του 2006 των Wang JG. και συν. **(39)** συμπέρανε ότι η υπέρταση είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας που επηρεάζει τον IMT. Στη μετανάλυση των Gao και συν. βρέθηκε ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός είναι συνδεδεμένος με αυξημένη συστολική πίεση, αλλά όχι με διαστολική υπέρταση σε αντίθεση με τη μελέτη των Cai και συν. **(40)** οι οποίοι βρήκαν αυξημένη τη συστολική και τη διαστολική πίεση. Ωστόσο η επιλογή του δείγματος δεν ήταν η ίδια στις 2 μελέτες γεγονός που πιθανόν εξηγεί τη διαφορά των ευρημάτων. Ένας άλλος μηχανισμός του υποθυρεοειδισμού που εμπλέκει την υπέρταση είναι και η αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου και νερού μέσω του μηχανισμού απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης. Αυτή σε συνδυασμό με την αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών και τη συσσώρευση πρωτεϊνών στον εξωκυττάριο χώρο συντελεί στην αύξηση του IMT και στη σκλήρυνση των αγγείων **(41-43)**.

Σε ότι αφορά στο μεταβολισμό της γλυκόζης και τη σχέση του με τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό τα δεδομένα είναι αμφιλεγόμενα. Η Maratou E. και συν **(44)** ανέφεραν την παρουσία ινσουλινοαντίστασης σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Στη μελέτη αυτή οι μεταφορείς γλυκόζης (GLUT) στα μονοκύτταρα ήταν μειωμένοι. Ωστόσο οι Gjedde's και συν. **(45)** αποκάλυψαν ότι οι ασθενείς με υποθυρεοειδισμό έχουν χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης πράγμα που μπορεί να συμβαίνει λόγω του χαμηλού ρυθμού οξείδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Στη μετανάλυση των Gao και συν. **(34)** βρέθηκε ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός είναι συνδεδεμένος με μειωμένη γλυκόζη νηστείας χωρίς ωστόσο αυτό το εύρημα να είναι αξιόπιστο καθώς από τις 8 μελέτες που συμπεριελήφθησαν μόνο οι 4 είχαν δεδομένα για το μεταβολισμό γλυκόζης των ασθενών. Έτσι αφενός λόγω έλλειψης αρκετών δεδομένων και αφετέρου λόγω των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων δεν μπορούν να ληφθούν ασφαλή συμπεράσματα για την ακριβή συσχέτιση που έχει ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός με το μεταβολισμό της γλυκόζης και κατά επέκταση με τον IMT.

Πέρα από την αρτηριακή πίεση, την υπερλιπιδαιμία και τα επίπεδα της TSH υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που από τη βιβλιογραφία φαίνεται να εξηγούν τη συσχέτιση ΥΥ και IMT. Έτσι οι ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό έχουν αυξημένη c αντιδρώσα πρωτεΐνη **(46)**. Ωστόσο στη μελέτη των Kebarcilar και συν. αν και δεν φάνηκαν εξαρχής σημαντικές διαφορές στη hs-CRP μεταξύ ευθυρεοειδικών και ασθενών με ΥΥ, η χορήγηση θυροξίνης προς αποκατάσταση του ευθυρεοειδισμού οδήγησε και σε αντίστοιχη στατιστική μείωση του IMT. Επιπλέον, η επίπτωση της αθηροσκλήρυνσης είναι αυξημένη επί υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σε έδαφος αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας **(47)**, αλλά και σε ευθυρεοειδικούς ασθενείς με θυρεοειδίτιδα hashimoto προσδιορίζοντας τον πιθανό ρόλο που έχει η αυτοανοσία στην επιδείνωση του IMT **(19)**.

Ωστόσο αρκετές μελέτες στην ανασκόπηση μας δεν κατάφεραν να αναδείξουν σημαντική διαφορά στον IMT σε ασθενείς με ΥΥ και με φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία. Αυτό πιθανόν να συνέβη διότι το δείγμα των ασθενών με ΥΥ δεν συνδεόταν με ιδιαίτερες αλλοιώσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ και δεν υπήρχε έντονη παρουσία αυτοανοσίας στην ομάδα του ΥΥ **(14)**. Στη μελέτη των Cabral και συν. **(19)** αν και δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον IMT στην ομάδα μαρτύρων και ασθενών με ΥΥ, ωστόσο η ύπαρξη και μόνο αυτοανοσίας οδήγησε στην παρουσία μιας τάσης αύξησης του IMT στους ΥΥ με θετικά anti-TPO σε σχέση με αυτούς χωρίς αντισώματα. Τέλος στη μελέτη των Takashima και συν. **(15)** δεν αναδείχτηκε και πάλι στατιστική σημαντική διαφορά όσον αφορά τον IMT στις 2 ομάδες, ενώ η μόνη διαφορά μεταξύ ασθενών με ΥΥ και μαρτύρων ήταν μόνο στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Και αυτά τα μη στατιστικά αποτελέσματα κάποιων μελετών της ανασκόπησης μας, ουσιαστικά υποδηλώνουν την αναγκαιότητα παρουσίας διαφοράς στις μεταβολικές παραμέτρους μέσω των οποίων θα επέλθει και η ανάλογη διαφορά στο IMT σαν έμμεσο δείκτη αυξημένης καρδιαγγειακής θνησιμότητας.

Όπως όλες οι μελέτες έτσι και η δική μας συστηματική ανασκόπηση πρέπει να εξεταστεί υπό το φως ορισμένων περιορισμών. Αρχικά λοιπόν το πλείστον των μελετών ήταν προοπτικού τύπου μελέτες περιπτώσεων/μαρτύρων (case control studies) και υπήρχαν μόνο 3 τυχαιοποιημένες μελέτες με αποτέλεσμα τα ευρήματα

να χρειάζεται να ερμηνευτούν προσεχτικά. Κατά δεύτερον, στις διάφορες μελέτες υπήρχε κάποιου βαθμού ετερογένεια όπως στη περιοχή μέτρησης του IMT, καθώς επίσης και στις πληροφορίες της κάθε μελέτης για την επιλογή των μαρτύρων (αν ήταν ταιριασμένοι με το φύλο, την ηλικία ή το βάρος) με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η ακεραιότητα των αποτελεσμάτων. Μεγάλη ετερογένεια υπήρχε και όσον αφορά στο δείγμα των ασθενών/συμμετεχόντων σε κάθε μελέτη, αφενός στον αριθμό τους, αφετέρου στο κλινικό και κοινωνικό προφίλ τους όπως το αν καπνίζανε ή όχι, αν πίνανε, αν υπήρχαν άλλες συννοσηρότητες, αν έπαιρναν άλλα φάρμακα, γεγονότα που με τη σειρά τους έχουν άμεσο αντίκτυπο στη συσχέτιση ΥΥ και IMT. Τέλος,, η εγγενής αδυναμία της εκάστοτε μελέτης να γνωρίζει πόσο καιρό πριν είχε εγκατασταθεί ο ΥΥ και άρα για πόσο καιρό ασκούταν η αρνητική επίδραση στο αγγειακό δίκτυο αυξάνει επιπλέον την ετερογένεια .

4.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το ερώτημα που εύλογα ανακύπτει από τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας είναι αν τελικά θα είχε κάποια πρακτική αξία να ελέγχονται οι ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό όσον αφορά στη μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων. Από αρκετές μελέτες φαίνεται ότι το IMT θα είχε κλινική σημασία να μετρηθεί σε ασθενείς με ΥΥ και οι άνθρωποι αυτοί να εξετάζονται τακτικά και ως προς αυτόν τον παράγοντα, πέραν από τις καθιερωμένες μεταβολικές παραμέτρους. Επιπρόσθετα, στη παρούσα εργασία οι 6 από τις 7 μελέτες έδειξαν στατιστική μείωση του IMT ύστερα από χορήγηση θυροξίνης και οι 2 από αυτές ήταν τυχαιοποιημένες. Από την άλλη πλευρά στην καθημερινή κλινική πράξη ένα μεγάλο μέρος των ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό υπερθεραπεύονται με θυροξίνη, με αποτέλεσμα να καταλήγουν σε υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό. Αυτό, όπως είναι αναμενόμενο, είναι πιθανό να οδηγήσει σε κολπική μαρμαρυγή, ιδίως σε αυξημένες ηλικιακά ομάδες, αλλά και να αυξήσει την οστική ανακατασκευή (remodeling), με αποτέλεσμα την πρόκληση μακροπρόθεσμα οστεοπενίας/οστεοπόρωσης **(48)**. Αν δεχτούμε λοιπόν ότι ο υποτιθέμενος κίνδυνος για αυξημένο IMT σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό είναι αληθινός αυτό θα κινητοποιούσε ακόμη περισσότερο τους κλινικούς να θεραπεύσουν μια σχετικά συνηθισμένη και ήπια θυρεοειδική δυσλειτουργία με αποτέλεσμα έτσι την πιθανή αύξηση των νοσηλειών για αρρυθμίες και την άνοδο του σχετικού καταγματικού κινδύνου. Συμπερασματικά, χρειάζεται κάθε φορά εξατομίκευση συνεκτιμώντας την ηλικία του ασθενούς και τις πιθανές συννοσηρότητες που φέρει. Για αυτό πριν βγουν τα οποιαδήποτε ασφαλή και καταληκτικά συμπεράσματα, περισσότερες διπλές, τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες είναι απαραίτητες προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης θυροξίνης στη μείωση του IMT στις καρωτίδες και άρα και του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Sawin, C.T., Castelli, W.P., Hershman, J.M. et al.** "The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study". *Arch Intern Med* 1985;145(8): 1386-1388.
2. **Tunbridge, W.M., Evered, D.C., Hall, R. et al.** "The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey". *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7(6): 481-493.
3. **Williams Textbook of Endocrinology**, 12th Edition, Thyroid Section.
4. **Arem, R., Rokey, R., Kiefe, C. et al.** "Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy". *Thyroid* 1996;6(5): 397-402.
5. **Ebert, E.C.** "The thyroid and the gut". *J Clin Gastroenterol* 2010;44(6): 402–406.
6. **Longo, D.L., Fauci, A.S., Kasper, D.L. et al.** "Disorders of the thyroid gland". *Harrison's principles of internal medicine*. (18th ed.) New York: McGraw-Hill 2011.
7. **de Groot, E., van Leuven, S.I., Duivenvoorden, R. et al.** "Measurement of carotid intima–media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis". *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5(5): 280–288.
8. **Lorenz, M.W., Markus, H.S., Bots, M.L. et al.** "Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis". *Circulation* 2007: 115(4): 459–467.
9. **Masoura, C., Pitsavos, C., Aznaouridis, K. et al.** "Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis". *Atherosclerosis*. 2011: 214(1): 129–138.

10. **Brohall, G., Odén, A., Fagerberg, B.** "Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review". *Diabet Med* 2006;23(6): 609–616.

11. **Pignoli, P., Tremoli, E., Poli, A. et al.** "Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging". *Circulation* 1986;74(6): 1399-1406.

12. **Cikim, A.S., Oflaz, H., Ozbey, N. et al.** "Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism". *Thyroid* 2004;14(8): 605-609.

13. **Monzani, F., Caraccio, N., Kozakowa, M. et al.** "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): 2099-2106.

14. **Almeida, C.A., Texeira, Pde.F., Soares, D.V. et al.** "Carotid Intima-Media Thickness as a Marker of Cardiovascular Risk in Patients With Subclinical Hypothyroidism". *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(3): 472-477.

15. **Takashima, N., Niwa, Y., Mannami, T. et al.** "Characterization of Subclinical Thyroid Dysfunction From Cardiovascular and Metabolic Viewpoints The Suita Study". *Circ J* 2007;71(2): 191-195.

16. **Duman, D., Demirtunc, R., Sahin, S. et al.** "The effects of simvastatin and levothyroxine on intima-media thickness of the carotid artery in female normolipemic patients with subclinical hypothyroidism: a prospective, randomized-controlled study". *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007;8(12): 1007-1011.

17. **Franzoni, F., Galetta, F., Fallahi, P. et al.** "Carotid integrated backscatter analysis in patients with subclinical hypothyroidism". *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68(2): 278-283.

18. **Kim, S.K., Kim, S.H., Park, K.S. et al.** "Regression of the Increased Common Carotid Artery-intima Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism after Thyroid Hormone Replacement". *Endocrine J* 2009;56(6): 753-758.

19. **Cabral, M.D., Teixeira, P.F., Silva, N.A. 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): 426-432.

20. **Kebapcilar, L., Comlekci, A., Tuncel, P. et al.** "Effect of levothyroxine replacement therapy on paraoxonase-1 and carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism". *Med Sci Monit* 2010;16(1): CR41-47.

21. **Valentina, V.N., Marijan, B., Chedo, D. et al.** "Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis". *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55(7):475-480.

22. **Gunduz, M., Gunduz, E., Kircelli, F. et al.** "Role of Surrogate Markers of Atherosclerosis in Clinical and Subclinical Thyroidism". *Int J Endocrinol* 2012:109797.

23. **Knapp, M., Lisowska, A., Sobkowicz, B. et al.** "Myocardial perfusion and intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism". *Adv Med Sci* 2013;58(1): 44-49.

24. **Asik, M., Sinan Sahin, S., Ozkul, F., et al.** "Evaluation of epicardial fat tissue thickness in patients with Hashimoto thyroiditis". *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(4): 571-576.

25. **Gunes, F., Asik, M., Temiz, A. et al.** "Serum H-FABP levels in patients with hypothyroidism". *Wien Klin Wochenschr* 2014;126(21-22): 727-733.

26. **Yazıcı, D., Ozben, B., Toprak, A. et al.** "Effects of restoration of the euthyroid state on epicardial adipose tissue and carotid intima media thickness in subclinical hypothyroid patients". *Endocrine* 2015;48(3): 909-915.

27. **Delitala, A.P., Filigheddu, F., Orrù, M. et al.** "No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque". *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(12): 1104-1110.

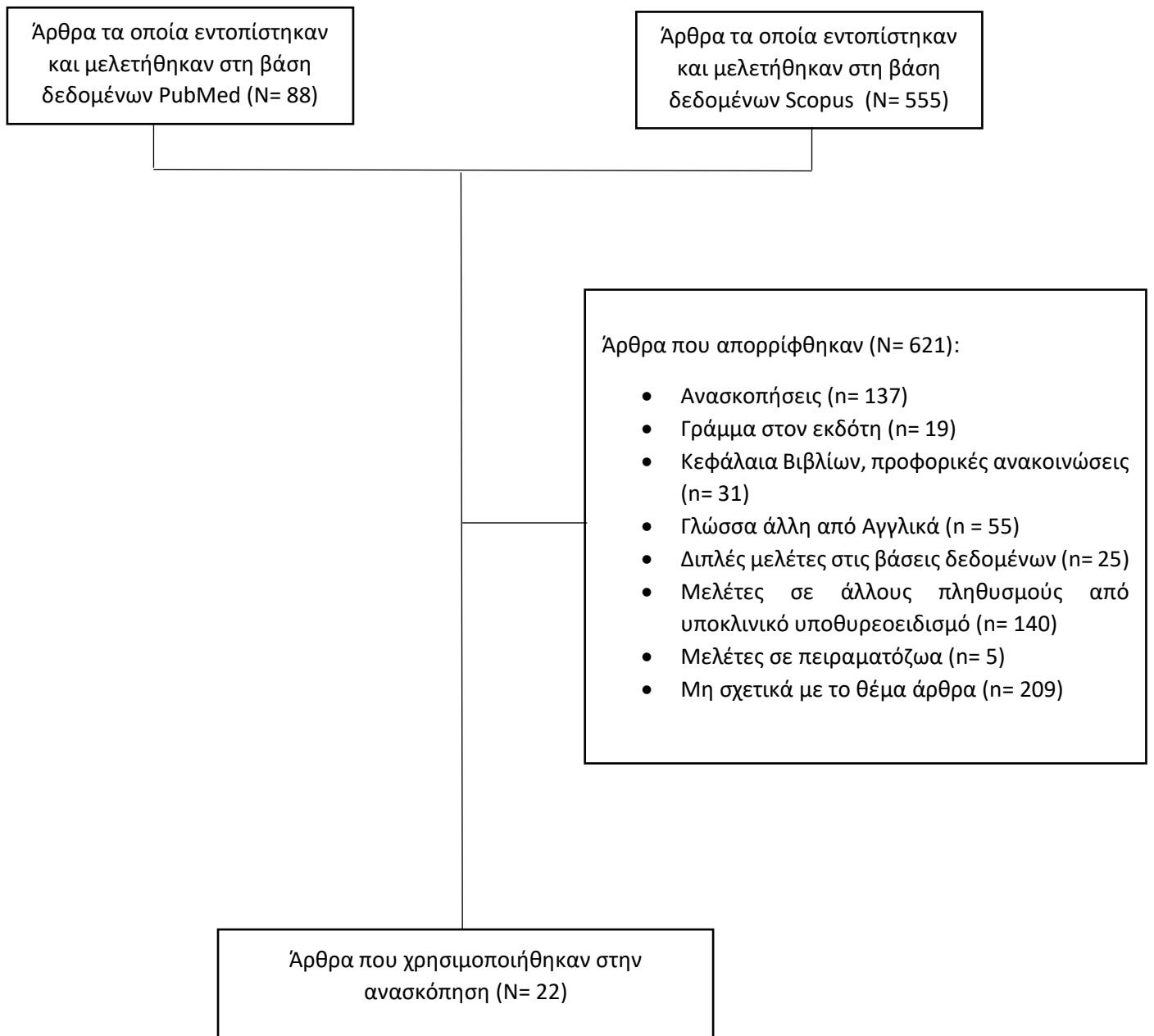
28. **Akbaba, G., Berker, D., Isık, S. et al.** "Changes in the before and after thyroxine treatment levels of adipose tissue, leptin, and resistin in subclinical hypothyroid patients". *Wien Klin Wochenschr* 2016: 128(15-16): 579-585.

29. **Peixoto de Miranda, É.J., Bittencourt, M.S., Pereira, A.C. et al.** "Subclinical hypothyroidism is associated with higher carotid intima-media thickness in cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)". *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26(10): 915-921.
30. **Altay, M., Karakoc , M.A., Cakir, N., et al.** "Serum Total Sialic Acid Level is Elevated in Hypothyroid Patients as an Atherosclerotic Risk Factor". *J Clin Lab Anal* 2017;31(2).
31. **Carbotta, G., Tartaglia, F., Giuliani, A. et al.** "Cardiovascular risk in chronic autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism patients. A cluster analysis". *Int J Cardiol* 2017;230: 115-119.
32. **Adrees, M., Gibney, J., El-Saeity, N. et al.** "Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism". *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(2): 298-303.
33. **Cabral, M.D., Teixeira, P., Soares, D. et al.** "Effects of thyroxine replacement on endothelial function and carotid artery intima-media thickness in female patients with mild subclinical hypothyroidism". *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(8): 1321-1328.
34. **Gao, N., Zhang, W., Zhang, Y.Z. et al.** "Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta-analysis". *Atherosclerosis* 2013;227(1):18-25.
35. **Canaris, G.J., Manowitz, N.R., Mayor, G. et al.** "The Colorado thyroid disease prevalence study". *Arch Intern Med* 2000;160(4): 526-534.
36. **Zhang, W., Tian, L.M., Han, Y. et al.** "Presence of thyrotropin receptor in hepatocytes: not a case of illegitimate transcription". *J Cell Mol Med* 2009;13(11-12): 4636-4642.
37. **Tian, L., Song, Y., Xing, M. et al.** "A novel role for thyroid-stimulating hormone: up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase expression through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein pathway". *Hepatology* 2010;52(4): 1401-1409.

38. **Lambrinoudaki, I., Armeni, E., Rizos, D. et al.** "High normal thyroid-stimulating hormone is associated with arterial stiffness in healthy postmenopausal women". *J Hypertens* 2012;30(3): 592-599.
39. **Wang, J.G., Staessen, J.A., Li, Y. et al.** "Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials". *Stroke* 2006;37(7): 1933-1940.
40. **Cai, Y., Ren, Y., Shi, J.** "Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data". *Hypertens Res* 2011;34(10): 1098-1105.
41. **Ojamaa, K., Klemperer, J.D., Klein, I.** "Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle". *Thyroid* 1996;6(5): 505-512.
42. **Gumieniak, O., Perlstein, T.S., Hopkins, P.N. et al.** "Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects". *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7): 3455-3461.
43. **Marcisz, C., Jonderko, G., Kucharz, E.J.** "Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy". *Am J Hypertens* 2001;14(10): 995-1002.
44. **Maratou, E., Hadjidakis, D.J., Kollias, A. et al.** "Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism". *Eur J Endocrinol* 2009;160(5): 785-790.
45. **Gjedde, S., Gormsen, L.C., Rungby, J. et al.** "Decreased lipid intermediate levels and lipid oxidation rates despite normal lipolysis in patients with hypothyroidism". *Thyroid* 2010;20(8): 843-849.
46. **Christ-Crain, M., Meier, C., Guglielmetti, M. 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(2): 379-386.

47. **Hak, A.E., Pols, H.A., Visser, T.J. et al.** "Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study". *Ann Intern Med* 2000;132(4): 270-278.

48. **Haugen, B.** "When isn't the TSH normal and why? Clinical implications and causes". *Paper presented at the 12th annual meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2003.*



Εικόνα 1

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανόμενων μελετών και συσχέτιση του Υποκλινικού Υποθυρεοειδισμού και του πάχους του Έσω-Μέσου χιτώνα των καρωτίδων

Πρώτος Συγγραφέας & Χρονολογία	Σχεδιασμός Μελέτης	Χώρα διεξαγωγής Μελέτης	Μέτρηση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων	Αριθμός ασθενών	Διαφορά στο Πάχος του Έσω- μέσου χιτώνα	Ταίριασμα/Προσαρμογή παραγόντων
Cikim , 2004 (12)	Προοπτική (case control)	Τουρκία	Άμφω 10-20 mm από το διχασμό της κοινής καρωτίδας	25 ασθενείς με ΥΥ έναντι 23 μαρτύρων (TSH 8.85±6.86 έναντι 1.71±0.91)	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά	Προσαρμογή για κάπνισμα, υπέρταση & οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
Monzani , 2004 (13)	Τυχαιοποιημένη	Ιταλία	Άμφω και στη περιοχή του διχασμού και μερικά χιλιοστά πριν	45 ασθενείς με ΥΥ έναντι 32 μαρτύρων [TSH 6.31(3.65-15) έναντι 1.19 (0.34-2.50)]	P value <0.001* (0.75±0.13 για ΥΥ vs 0.63±0.07 για ευθυρεοειδικούς)	Προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία και το BMI
Almeida , 2007 (14)	Προοπτική (case control)	Πορτογαλία	Μέσος όρος μετρήσεων σε άμφω τις καρωτίδες	30 ασθενείς με ΥΥ έναντι 27 μαρτύρων (TSH 8.69±3.82 έναντι 1.53±0.75)	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά	Προσαρμογή για το φύλο
Takashima , 2007 (15)	Μελέτη Παρατήρησης	Ιαπωνία	Στα 10 mm από το διχασμό της κοινής καρωτίδας	377 ασθενείς με ΥΥ έναντι 3130 μαρτύρων (TSH 8.32±11.42 έναντι 1.723±0.824)	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά	Προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία και το BMI
Duman , 2007 (16)	Τυχαιοποιημένη	Τουρκία	Άμφω στα 10 mm από το διχασμό και στην έσω καρωτίδα	44 ασθενείς με ΥΥ έναντι 20 μαρτύρων (TSH 7.6 ± 4.2 έναντι 2.3 ±0.8)	P value <0.001* (0.66±0.16 για ΥΥ vs 0.54±0.10 για ευθυρεοειδικούς)	Προσαρμογή για το φύλο και την ηλικία
Franzoni , 2008 (17)	Προοπτική (case control)	Ιταλία	Μέσος όρος 5 μετρήσεων σε κάθε πλευρά (δεξιά και αριστερά) για κάθε 4-5 mm από το καρωτιδικό διχασμό	41 ασθενείς με ΥΥ έναντι 31 μαρτύρων (TSH 8.8 ± 1.7 έναντι 1.9 ± 0.3) αντίστοιχα	P value < 0.001*	Προσαρμογή για το φύλο και την ηλικία
Kim , 2009 (18)	Προοπτική (case control)	Κορέα	Άμφω 20 mm από το διχασμό της κοινής καρωτίδας	36 ασθενείς με ΥΥ έναντι 32 μαρτύρων (TSH 12.32 ± 5.9 έναντι 1.6 ±0.6)	P value <0.05* (0.66±0.10 για ΥΥ vs 0.57±0.08 για ευθυρεοειδικούς)	Προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία και το BMI
Cabral , 2009 (19)	Προοπτική (case control)	Βραζιλία	Άμφω στο επίπεδο του καρωτιδικού διχασμού	21 ασθενείς με ΥΥ έναντι 21 μαρτύρων [TSH 8.3(4.3) έναντι	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά	Προσαρμογή για το BMI, την ηλικία και τους αθηροσκληρωτικούς παράγοντες

				1.2(0.7) αντίστοιχα]		
Kebapcilar , 2010 (20)	Προοπτική (case control)	Τουρκία	Άμφω 10 mm από το διχασμό της κοινής καρωτίδας	38 ασθενείς με ΥΥ έναντι 19 μαρτύρων (TSH 11.26 ± 7.54 έναντι 1.48 ± 1.12)	P value 0.037* (0.64±0.13 για ΥΥ vs 0.57±0.08 για ευθυρεοειδικούς)	Προσαρμογή για την ηλικία
Valentina , 2011 (21)	Προοπτική (case control)	Σκόπια (ΠΓΔΜ)	Στη δεξιά κοινή σε σημείο ελεύθερο αθηρωματικής πλάκας.	67 ασθενείς με ΥΥ έναντι 30 μαρτύρων (TSH 7.9 ± 3.6 έναντι 1.5 ± 0.8)	P value 0.034* (0.61±0.1 για ΥΥ vs 0.56±0.10 για ευθυρεοειδικούς)	Προσαρμογή για το φύλο και την ηλικία
Gunduz , 2011 (22)	Προοπτική (cross-sectional)	Τουρκία	Μέσος όρος 2 μετρήσεων σε κάθε κοινή καρωτίδα	16 ασθενείς με ΥΥ έναντι 20 μαρτύρων (TSH 6.91 ± 1.74 έναντι 1,39 ± 0,68 αντίστοιχα)	Όχι άμεση συσχέτιση ΥΥ και πάχους έσω – μέσου χιτώνα, αλλά μέσω αυξημένων επίπεδων ομοκυστεΐνης	Δεν αναφέρεται
Knapp , 2013 (23)	Προοπτική (case control)	Πολωνία	Μέτρηση στην κοινή καρωτίδα (εντός 10mm από το διχασμό) , καρωτιδικό βολβό και κοινή μηριαία αρτηρία άμφω	40 ασθενείς με ΥΥ έναντι 15 μαρτύρων (TSH 20.5 ± 6.4 έναντι 2.165 ± 0.8 αντίστοιχα)	P value <0.01* και στις 3 θέσεις μέτρησης του πάχους του έσω μέσου χιτώνα	Δεν αναφέρεται
Asik , 2013 (24)	Προοπτική (case control)	Τουρκία	3 μετρήσεις 1mm διαφορά η μια από την άλλη σε απόσταση 10mm από τον καρωτιδικό διχασμό	33 ασθενείς με ΥΥ έναντι 32 μαρτύρων (TSH 9.37±3.91 έναντι 1.73±1.05 αντίστοιχα)	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά	Προσαρμογή για το φύλο και την ηλικία
Gunes , 2014 (25)	Προοπτική (case control)	Τουρκία	3 μετρήσεις 1mm διαφορά η μια από την άλλη σε απόσταση 10mm από τον δεξιό καρωτιδικό διχασμό	39 ασθενείς με ΥΥ έναντι 29 μαρτύρων (TSH 7.35 ± 4.03 έναντι 1.81 ± 0.98 αντίστοιχα)	P value < 0.01* (0.65±0.13 για ΥΥ vs 0.55±0.11 για ευθυρεοειδικούς)	Προσαρμογή για το φύλο και την ηλικία
Yazici , 2015 (26)	Προοπτική	Τουρκία	Δεν αναφέρεται	43 ασθενείς με ΥΥ έναντι 30 μαρτύρων (TSH 6.0 ± 1.4 έναντι 2.0 ± 0.3 αντίστοιχα)	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά	Δεν αναφέρεται
Delitala , 2015 (27)	Αναδρομική	Ιταλία	5 μετρήσεις 1mm διαφορά η μια από την άλλη σε απόσταση 15mm από τον δεξιό καρωτιδικό διχασμό	287 ασθενείς με ΥΥ έναντι 5385 μαρτύρων [TSH 5.09 (4.41-6.84) έναντι 1.59(1.06-2.20) αντίστοιχα]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά	Δεν αναφέρεται

Akbada , 2015 (28)	Προοπτική	Τουρκία	Μέσος όρος 3 μετρήσεων σε κάθε καρωτίδα	51 ασθενείς με ΥΥ έναντι 43 μαρτύρων (TSH 6.2 ± 1.3 έναντι 1.9 ± 0.8 αντίστοιχα]	P value < 0.01* (0.74 ± 0.3 για ΥΥ vs 0.47 ± 0.5 για ευθυρεοειδικούς)	Προσαρμογή για το φύλο και την ηλικία
É.J.F. Peixoto de Miranda, 2016 (29)	Προοπτική (cross sectional)	Βραζιλία	10mm από τον καρωτιδικό διχασμό	528 ασθενείς με ΥΥ έναντι 8095 μαρτύρων [TSH 5.12 ($4.45-6.37$) έναντι 1.53 ($1.07-2.22$) αντίστοιχα]	P value 0.009*	Δεν αναφέρεται
Altay , 2017 (30)	Προοπτική	Τουρκία	Μέσος όρος πέντε μετρήσεων σε άμφω καρωτίδες και 10mm από τον καρωτιδικό διχασμό	35 ασθενείς με ΥΥ έναντι 30 μαρτύρων [TSH 7.2 ($5-19.1$) έναντι 1.4 ($0.5-3.5$) αντίστοιχα]	P value 0.004* (0.63 ± 0.10 για ΥΥ vs 0.55 ± 0.05 για ευθυρεοειδικούς)	Δεν αναφέρεται
Carbotta , 2017 (31)	Προοπτική	Ιταλία	3 μετρήσεις στην έσω καρωτίδα και σε απόσταση 10mm από τον καρωτιδικό διχασμό	22 ασθενείς με ΥΥ έναντι 26 μαρτύρων (TSH 6.52 ± 1.64 έναντι 1.99 ± 0.68 αντίστοιχα]	P value 0.002* (0.96 ± 0.22 για ΥΥ vs 0.67 ± 0.12 για ευθυρεοειδικούς)	Δεν Αναφέρεται

Πίνακας 2. Υποστροφή του IMT μετά από χορήγηση Θυροξίνης

Πρώτος Συγγραφέας & Χρονολογία	Σχεδιασμός Μελέτης	Χώρα διεξαγωγής Μελέτης	Χορήγηση Θυροξίνης	Υποστροφή Πάχους Έσω – Μέσου Χιτώνα Καρωτίδων (mm)		
				Προ Θεραπείας	Μετά Θεραπεία	P Value
Monzani , 2004 (13)	Τυχαιοποιημένη	Ιταλία	Μέση δόση 70μg/ημέρα για διάρκεια 6 μηνών από την επίτευξη του ευθυρεοειδισμού ή την οριστικοποίηση της δόσης	0.76±0.14	0.67±0.13	0.03*
Duman , 2007 (16)	Τυχαιοποιημένη	Τουρκία	100μg/ημερησίως για 8 μήνες	0.65±0.99	0.55±0.08	<0.001*
Adrees , 2009 (32)	Προοπτική	Ιρλανδία	100±30μg/ημερησίως για 18 μήνες	0.82±0.2	0.71±0.2	0.046*
Kim , 2009 (18)	Προοπτική (case control)	Κορέα	67μg/ημερησίως για 12 μήνες	0.67±0.11	0.60±0.10	0.021*
Kebapcilar , 2010 (20)	Προοπτική (case control)	Τουρκία	101±27.46μg/d κατά μέσο όρο και για περίπου 6 μήνες (εύρος 4-8 μήνες)	0.64±0.13	0.63±0.12	0.008*
Dias Cabral , 2011 (33)	Τυχαιοποιημένη	Βραζιλία	0.75μg/kg/ημερησίως για 12 μήνες	Μη στατιστικά σημαντική υποστροφή		
Yazici , 2014 (26)	Προοπτική	Τουρκία	Δεν αναφέρεται η δοσολογία. Διάρκεια χορήγησης: Για 6 μήνες	3.4±0.7	2.3±0.5	0.007*

