



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**"Η ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ  
ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ, ΤΩΝ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ, ΤΗΣ  
ΥΠΟΦΥΣΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ ΜΕ ΤΗ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ"**

υπό

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Α. ΚΑΣΟΤΑ**

Ειδικευόμενου ενδοκρινολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

**Επιβλέπων:**

Χαράλαμπος Μηλιώνης, Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Χαράλαμπος Μηλιώνης, Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων- (Επιβλέπων),
2. Γεώργιος Ντάιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

**Αναπληρωματικό μέλος:**

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN DISORDERS OF THYROID,  
PARATHYROID, PITUITARY, ADRENAL GLANDS AND  
THROMBOSIS**

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥΣ  
ΔΑΣΚΑΛΟΥΣ ΜΟΥ!!**

**<<ΣΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝ ΤΟ ΖΗΝ, ΣΤΟΥΣ ΔΕ  
ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥΣ ΤΟ ΕΥ ΖΗΝ!!>>(Μ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ)**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Διάφορες ενδοκρινικές διαταραχές έχουν ενοχοποιηθεί για καρδιαγγειακά συμβάντα, αφού φαίνεται πως οι διάφορες ορμόνες επιδρούν τόσο στον καταρράκτη της πήξης όσο και της ινωδόλυσης. Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση πάνω στην επίδραση των ορμονών του **θυρεοειδούς, των παραθυρεοειδών, των επινεφριδίων, της προλακτίνης και της αυξητικής ορμόνης** στον πηκτικό μηχανισμό και στην αναζήτηση πιθανής συσχέτισης ανάμεσα στις προκύπτουσες διαταραχές από την αύξηση ή ελάττωση τους (υπέρ/υπό-θυρεοειδισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός, φαιοχρωμοκύττωμα, σύνδρομο **Cushing**, υπεραλδοστερονισμός, νόσος **Addison**, υπερπρολακτιναιμία, **μεγαλακρία, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης**) με **αρτηριακές** (αθηροσκλήρυνση, οξεία στεφανιαία σύνδρομο, ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια) και **φλεβικές** (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή) **θρομβώσεις**.

### Λέξεις- Κλειδιά:

**θρόμβωση, αθηροσκλήρυνση, πνευμονική εμβολή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο/έμφραγμα μυοκαρδίου, φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, θυρεοειδικές ορμόνες, υπέρθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός, κορτιζόλη, αλδοστερόνη, υπεροκορτιζολαιμία/ Cushing, υποκορτιζολαιμία/ Addison, φαιοχρωμοκύττωμα, προλακτίνη, υπερπρολακτιναιμία/ προλακτίνωμα, αυξητική ορμόνη, μεγαλακρία, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, παραθορμόνη, υπερπαραθυρεοειδισμός**

## **ABSTRACT**

Various endocrine disorders have been implicated in cardiovascular diseases, as various hormones appear to affect both coagulation cascade and fibrinolysis. The current study by reviewing the literature tries to investigate the effect that hormonal disorders of thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal glands play on coagulation mechanisms and a probable correlation between them and arterial and venous thrombosis.

### **Key words:**

**thrombosis, atherosclerosis, pulmonary embolism, stroke, coronary heart disease, ischemic heart disease, myocardial infarction, venous thromboembolism, deep vein thrombosis, thyroid hormones, hyperthyroidism, hypothyroidism, cortisol, aldosterone, hypercortisolism/Cushing, hypocortisolism/ Addison, pheochromocytoma, prolactin, prolactinoma/hyperprolactinemia, growth hormone, acromegaly, growth hormone deficiency, parathormone, hyperparathyroidism**

## Πίνακας Περιεχομένων

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή .....	7.
1.1 (Περιγραφή νόσου).....	7
1.2 (Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται ερώτημα) .....	12

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία	
2.1 Στόχος μελέτης .....	13
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού .....	13
2.3 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης .....	13
Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα .....	33
Κεφάλαιο 4. Συζήτηση .....	67
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	73
Σύνοψη Διατριβής.....	75
Βιβλιογραφία .....	76

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Οι διαταραχές του θυρεοειδούς, των παραθυρεοειδών, της υπόφυσης και των επινεφριδίων που θα εξεταστούν στην παρούσα μελέτη συνοπτικά

**Υπερθυρεοειδισμός:** Αποτελεί μία από τις πιο συχνές ενδοκρινολογικές διαταραχές παγκοσμίως με επιπολασμό γύρω στο 0,8% στην Ευρώπη και 1,3% στις ΗΠΑ <sup>1</sup>. Συνιστά μια παθολογική διαταραχή αυξημένης σύνθεσης και έκκρισης θυρεοειδικών ορμονών στην κυκλοφορία, και διακρίνεται από τον όρο θυρεοτοξίκωση, ο οποίος αναφέρεται στο κλινικό σύνδρομο περίσσειας κυκλοφορούντων θυρεοειδικών ορμονών ανεξαρτήτως πρόελευσης, ενδογενούς ή εξωγενούς <sup>1,2</sup>. Φυσιολογικά ο υποθάλαμος εκκρίνει TRH η οποία διεγείρει την πρόσθια υπόφυση να εκκρίνει TSH και η οποία με τη σειρά της διεγείρει τον θυρεοειδή αδένα να εκκρίνει κατά κύριο λόγο T4, η οποία μετατρέπεται στην περιφέρεια μέσω αποϊωδοϊνισών στην πιο δραστική T3, καθώς και T3, με τις τελευταίες ορμόνες να ασκούν αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στον υποθάλαμο και στην υπόφυση <sup>2</sup>. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να είναι κλινικός και χαρακτηρίζεται τότε από μειωμένη TSH (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη ή θυρεοτροπίνη) και αυξημένες συγκεντρώσεις T3 (τριωδοθυρονίνη) ή/και T4(θυροξίνη), ή υποκλινικός με μειωμένη TSH και φυσιολογικά επίπεδα T3 και T4 <sup>1-3</sup>. Κυριότερες αιτίες αποτελούν η νόσος του Graves, μια πολυπαραγοντική αυτοάνοση διαταραχή με γενετικό υπόβαθρο, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων τα οποία προσδένονται στον υποδοχέα της TSH στην κυτταρική μεμβράνη των θυρεοειδικών κυττάρων και επάγουν τη σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών, η τοξική οζώδης βρογχοκήλη και το μονήρες τοξικό αδένωμα <sup>1,2</sup>. Στις κλινικές εκδηλώσεις του υπερθυρεοειδισμού περιλαμβάνονται η απώλεια βάρους παρά την αυξημένη όρεξη, η ταχυκαρδία, η ευρεθιστότητα, ο τρόμος, η εύκολη κόπωση, η δυσανεξία στη ζέστη με έντονη εφίδρωση, η διάρροια και οι διαταραχές εμμήνου ρύσεως <sup>1</sup>. Η νόσος Graves σχετίζεται με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια, προκνημιαίο μυξοίδημα και πληκτροδακτυλία <sup>1</sup>. Οι υπερθυρεοειδικοί ασθενείς διατρέχουν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για κολπική μαρμαρυγή <sup>4,5</sup>, με τον κίνδυνο να βαίνει αυξανόμενος με τη βαρύτητα του υπερθυρεοειδισμού <sup>6</sup>, και με τον κίνδυνο καρδιοεμβολικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από κολπική μαρμαρυγή σχετιζόμενη με υπερθυρεοειδισμό να εμφανίζεται πιο συχνά σε σχέση με κολπική μαρμαρυγή από άλλες αιτίες και ειδικά μέσα στον 1ο μήνα από τη διάγνωση της ΚΜ <sup>1,5</sup>. Ο ετήσιος κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ σχετιζόμενου με ΚΜ από υπερθυρεοειδισμό υπολογίζεται στο 3,9% <sup>7</sup>, με τη βαρφαρίνη να συμβάλει σε προφύλαξη από ΑΕΕ σε υπερθυρεοειδικούς με CHA2DS2-VASc  $\geq 1$  και εμμένουσα ΚΜ <sup>5,7</sup>, αλλά χωρίς τον υπερθυρεοειδισμό να αποτελεί per se λόγο αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με CHA2DS2-VASc:0 <sup>1,7</sup>. Δεδομένα από τη μελέτη ARISTOTLE, δεν εντόπισαν διαφορά στην κλινική έκβαση ανάμεσα σε ασθενείς με θυρεοειδική διαταραχή και ευθυρεοειδικούς, με την απιξαμπάνη να διατηρεί το κλινικό της όφελος έναντι της βαρφαρίνης και σε αυτή

την κατηγορία <sup>8</sup>. Ο υπερθυρεοειδισμός έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας, περίπου αύξηση γύρω στο 20% σύμφωνα με τη μετανάλυση του Brandt et al <sup>9</sup>, με την καρδιακή ανεπάρκεια να αποτελεί την κυριότερη αιτία<sup>1</sup>. Άλλες επιπλοκές αποτελούν η θυρεοτοξική περιοδική παράλυση, η οστεοπόρωση και διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος <sup>1</sup>. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες η θεραπεία ενδείκνυται όταν TSH<0,1 mIU/l ή ανάμεσα σε αυτή την τιμή και τα κατώρα όρια του εργαστηριακού εύρους αναφοράς και ο ασθενής έχει υπερθυρεοειδικά συμπτώματα <sup>3</sup>. Υπάρχουν 3 θεραπευτικές επιλογές: αντιθυρεοειδικά φάρμακα και β-αναστολείς, η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο και η χειρουργική υφολική θυρεοειδεκτομή <sup>1-3</sup>.

**Υποθυρεοειδισμός:** Αποτελεί συχνή ενδοκρινολογική διαταραχή με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων <sup>10</sup>. Διακρίνεται σε κλινικό με αυξημένες τιμές, ως προς τα αποδεκτά όρια αναφοράς, τιμές TSH και μειωμένα επίπεδα ελεύθερης θυροξίνης(FT4), και σε υποκλινικό με αυξημένη TSH και φυσιολογικά επίπεδα FT4 <sup>11</sup>. Ο επιπολασμός της νόσου στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 0-3% και 3-7% στις ΗΠΑ και ανάμεσα σε 0-2% και 3-5% στην Ευρώπη, ενώ σε μια μετανάλυση μελετών από 9 Ευρωπαϊκές χώρες, υπολογίσθηκε ο επιπολασμός του αδιάγνωστου υποθυρεοειδισμού στο 5% <sup>10,12</sup>. Στις ιωδιοεπαρκείς περιοχές όπως στις ΗΠΑ, συχνότερη αιτία αποτελεί η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto ενώ στον υπόλοιπο κόσμο η ανεπάρκεια ιωδίου στη διατροφή <sup>11</sup>. Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της νόσου κυμαίνονται από ήπια όπως η εύκολη κόπωση, ο βραδυψυχισμός, η δυσανεξία στο κρύο, η αύξηση βάρους, η δυσκοιλιότητα, το βράγχος φωνής και η ξηροδερμία, έως τα πιο σοβαρά όπως είναι το μυξοίδημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από υποθερμία, υπογλυκαιμία, υπονατρίαμια, σπασμούς, αρρυθμίες, καρδιαναπνευστική ανεπάρκεια, κόμα έως και θάνατο <sup>10,11</sup>. Η αντιμετώπιση του υποθυρεοειδισμού περιλαμβάνει τη θεραπεία υποκατάστασης με λεβοθυροξίνη (LT4) <sup>10,11</sup> και ενδύκνεται για τον κλινικά έκδηλο καθώς και τον υποκλινικό με τιμές TSH≥10 mIU/L, ενώ σε χαμηλότερες εξατομικεύεται ανάλογα και με τους παράγοντες κινδύνου κάθε ασθενή.

**Σύνδρομο Cushing:** Προκαλείται από παρατεταμένη έκθεση σε υψηλά επίπεδα κορτιζόλης <sup>13,14</sup>. Υπάρχουν 2 κύριες αιτίες υπερκορτιζολαιμίας: η εξωγενής που είναι κι η συνηθέστερη, και είναι κατά βάση ιατρογενής, από παρατεταμένη χορήγηση γλυκορτικοειδών, και η ενδογενής, η οποία διακρίνεται σε ACTH εξαρτώμενη, σχετιζόμενη με υποφυσιακά αδενώματα που εκκρίνουν ACTH (τότε κάνουμε λόγο για νόσο Cushing) ή έκτοπη έκκριση από νεοπλάσματα, και σε ACTH ανεξάρτητη από υπερπλασία, αδενώματα ή καρκίνωμα επινεφριδίων <sup>13-15</sup>. Η ετήσια επίπτωση του κλινικά έκδηλου συνδρόμου Cushing υπολογίζεται σε 2-3 περιστατικά/ 1000000 πληθυσμού <sup>9</sup>. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει παχυσαρκία, πανσεληνοειδές προσωπίο, αλωπεκία, ακμή, εκχυμώσεις δέρματος, διαταραχές εμμήνου ρύσεως και



απώλεια της libido , νευροψυχιατρικά συμπτώματα, μυική αδυναμία, οστεοπενία, υπέρταση, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία<sup>13,14</sup>. Η διάγνωση τίθεται με ειδικές δοκιμασίες όπως μέτρηση ελεύθερης κορτιζόλης σε δείγμα ούρων 24ώρου, μέτρηση κορτιζόλης σιέλου σε δείγμα αργά τη νύκτα, ή δοκιμασία καταστολής με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης<sup>13,14</sup>. Η θεραπεία είναι ανάλογη με το αίτιο που την προκαλεί και περιλαμβάνει τη σταδιακή διακοπή των χορηγούμενων γλυκοκορτικοειδών, την αντιμετώπιση του γενεσιουργού αιτίου με χειρουργείο, ακτινοβολία ή φάρμακα όπως η μετυραπρόνη και η κετοκοναζόλη<sup>13,14</sup>.

**Υπεραλδοστερονισμός:** Διακρίνεται σε πρωτοπαθή ή αλλιώς σύνδρομο Conn, λόγω ιδιοπαθούς αμφοτερόπλευρης /μονόπλευρης υπερπλασίας των επινεφριδίων, επινεφριδιακού αδενώματος, καρκινώματος, έκτοπης έκκρισης αλδοστερόνης ή οικογενούς συνδρόμου, και σε δευτεροπαθή, εξαιτίας ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης από όγκους που εκκρίνουν ρενίνη, στένωση νεφρικών αρτηριών, αφυδάτωση και οιδηματώδεις καταστάσεις όπως η κίρρωση του ήπατος και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια<sup>16,17</sup>. Ο επιπολασμός του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού κυμαίνεται από 4,6 έως 16,6% σε υπερτασικούς ασθενείς<sup>18</sup>, και 17-23% σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση<sup>19,20</sup>. Κλινικά σημεία και συμπτώματα της νόσου αποτελούν η υπέρταση, πολλές φορές ανθεκτική σε 3 αντιυπερτασικά φάρμακα, με τις επιπλοκές της όπως υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, καρδιοπάθεια και νεφροπάθεια, και η υποκαλιαιμία με συμπτώματα όπως μυική αδυναμία, κράμπες, εύκολη κόπωση, πολουρία και πολυδιψία<sup>16,17</sup>. Η διάγνωση περιλαμβάνει τη μέτρηση του λόγου των πρωινών επιπέδων ρενίνης πλάσματος προς την αλδοστερόνη (λόγος μεγαλύτερος του 20:1 συνηγορεί υπέρ πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού) και ακολούθως ειδικές δοκιμασίες προς επιβεβαίωση της διάγνωσης<sup>16,17</sup>. Η θεραπεία αναλόγως και του αιτίου μπορεί να χειρουργική ή φαρμακευτική με ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών όπως η σπιρονολακτόνη και η ενπλερενόνη<sup>16,17</sup>.

**Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια:** Διακρίνεται σε πρωτοπαθή η αλλιώς νόσο Addison, λόγω αυτοάνοσης καταστροφής του φλοιού των επινεφριδίων, αιμορραγίας, καρκινώματος, λοιμώξεων, φαρμάκων η συγγενούς προέλευσης, σε δευτεροπαθή λόγω μειωμένης έκκρισης ACTH από την υπόφυση, και σε τριτοπαθή λόγω μειωμένης έκκρισης CRH από τον υποθάλαμο<sup>21,22</sup>. Η επίπτωση της νόσου Addison στην Ευρώπη κυμαίνεται από 4,4-6,2 νέα περιστατικά/ εκατομύριο πληθυσμού/έτος<sup>23</sup>. Κλινικά εκδηλώνεται ως χρόνια μυική αδυναμία, απώλεια βάρους, υπόταση, υπερμελάγχρωση και ως τη σοβαρότερη οξεία Αδδισόνια κρίση με υπογλυκαιμία, υπονατρία, υπερακαλιαιμία, κοιλιακό άλγος, εμέτους, υπερπυρεξία και καταπληξία<sup>21,22</sup>. Η διάγνωση περιλαμβάνει τη μέτρηση των επιπέδων της κορτιζόλης, αλδοστερόνης, ρενίνης και ακολούθως διενεργείται δοκιμασία διέγερσης με ACTH<sup>21,22</sup>. Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών όπως υδροκορτιζόνη και αλατοκορτικοειδών όπως η φθοριουδροκορτιζόνη<sup>21,22</sup>.

**Φαιοχρωμοκύττωμα:** Αποτελεί νευροενδοκρινή όγκο από χρωμαφινικά κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων ή παραγαγγλιακά κύτταρα που εκκρίνει κατεχολαμίνες <sup>24</sup>. Έχει ετήσια επίπτωση 0,8 περιστατικά ανά 100000 ανθρωποέτη <sup>25</sup>. Στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνονται η υπέρταση, η κεφαλαλγία, οι ταχυκαρδία, η εφίδρωση, η ωχρότητα, ο τρόμος και η υπεργλυκαιμία<sup>24</sup>. Η διάγνωση τίθεται με προσδιορισμό των επιπέδων μετανεφρινών πλάσματος η στα ούρα 24ώρου και στη συνέχεια διενεργείται απεικονιστικός έλεγχος για εντοπισμό του ογκού<sup>24</sup>. Θεραπεία εκλογής αποτελεί η χειρουργική αφαίρεση του όγκου <sup>24</sup>.

**Υπερπαραθυρεοειδισμός:** Διακρίνεται σε πρωτοπαθή λόγω αδενώματος/αδενωμάτων, υπερπλασίας η καρκινώματος των παραθυρεοειδών αδένων, σε δευτεροπαθή λόγω υπασβεστιαϊμίας, υπερφωσφαταιμίας και ανεπάρκειας ενεργού βιταμίνης D όπως συμβαίνει στη χρόνια νεφρική νόσο και σε τριτοπαθή ως αποτέλεσμα μακροχρόνιου δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού λόγω αυτονόμησης και υπερπλασίας των παραθυρεοειδών <sup>26</sup>. Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός αποτελεί την 3η συχνότερη ενδοκρινική διαταραχή, με επίπτωση στις ΗΠΑ 66 περιστατικά ανά 100000 ανθρωποέτη στις γυναίκες και 13-36 στους άνδρες <sup>27</sup>. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει συμπτώματα υπερασβεστιαϊμίας σε πρωτοπαθή και τριτοπαθή, όπως μυαλγίες, πολυουρία, πολυδιψία, νεφρολιθίαση, οστεοπενία και κατάγματα οστών, ενώ στον δευτεροπαθή προεξάρχει η υπασβεστιαϊμία, ο κνησμός, και στα πλαίσια χρόνιας νεφρικής νόσου οι παραμορφώσεις και τα κατάγματα οστών (νεφρική οστεοδυστροφία) και τα επώδυνα έλκη δέρματος και άκρων λόγω καλσιφυλαξίας<sup>26-28</sup>. Η διάγνωση τίθεται με προσδιορισμό των επιπέδων διορθωμένου ασβεστίου ορού ως προς την αλβουμίνη, της παραθορμόνης, του φωσφόρου και της 25-υδροξυβιταμίνης D<sup>26-28</sup>. Η αντιμετώπιση είναι χειρουργική κατά βάση σε πρωτοπαθή και τριτοπαθή, ενώ σε δευτεροπαθή χορηγούνται και φάρμακα όπως ασβεστιομιμητικά, δεσμευτικά του φωσφόρου και ανάλογα βιταμίνης D<sup>37-39</sup>.

**Υπερπρολακτιναιμία:** Η προλακτίνη μπορεί να αυξηθεί από φυσιολογικά αίτια όπως η κύηση, η γαλουχία, ο ύπνος, η οποία συνήθως είναι παροδική και ασυμπτωματική, και από παθολογικά αίτια όπως διάφορες καταστάσεις που επηρεάζουν τον υποθάλαμο και την υπόφυση, με κυριότερο εκπρόσωπο το προλακτίνωμα (καλοήθης όγκος της υπόφυσης), συστηματικές παθήσεις όπως η χρόνια νεφρική νόσος, η κίρρωση του ήπατος και ο υποθυρεοειδισμός, καθώς και φάρμακα όπως τα αντιψυχωσικά, αντιεμετικά, αντικαταθλιπτικά και οπιοειδή <sup>29,30</sup>. Κλινικά προβάλλει ως υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και στα δύο φύλα, με oligομηνόρροια, μειωμένη libido, γαλακτόρροια, γυναικομαστία, υπογονιμότητα, οστεοπενία και στυτική δυσλειτουργία <sup>29,30</sup>. Η διάγνωση περιλαμβάνει την μέτρηση των επιπέδων προλακτίνης, TSH και κρανιακή απεικόνιση <sup>29,30</sup>. Θεραπευτικά αντιμετωπίζεται

ανάλογα με το αίτιο είτε χειρουργικά/ με ακτινοβολία όπως στα προλακτινώματα είτε φαρμακευτικά με αγωνιστές ντοπαμίνης όπως η βρωμοκρυπτίνη<sup>29,30</sup>.

**Μεγαλακρία:** Αφορά την περίσσεια αυξητικής ορμόνης και IGF-1 (insulin like growth factor -1) στον οργανισμό, προκαλούμενη κυρίως από αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν αυξητική ορμόνη (GH), και πιο σπάνια από παραγωγή GHRH (εκλυτική ορμόνη αυξητικής ορμόνης) από όγκους του υποθαλάμου, καθώς και από έκτοπη παραγωγή αυτών<sup>31,32</sup>. Έχει επιπολασμό 36-60 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού<sup>31</sup>. Κλινικά προβάλλει μετά τη σύγκλιση των επιφύσεων ως διόγκωση των μαλακών μορίων (χειρών, ποδιών, χειλέων, μύτης, αυτιών), ως προγναθισμός, μακρογλωσσία, κεφαλαλγία, αλλαγή φωνής, υπεριδρωσιά, αρθρίτιδα, κεφαλαλγία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υπνική άπνοια, καρδιομυοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια και μια προδιάθεση για ανάπτυξη διαφόρων μορφών καρκίνου όπως ο ορθοκολικός<sup>31,32</sup>. Η διάγνωση προϋποθέτει τη μέτρηση IGF-1, και αν αυτή είναι μη διαγνωστική γίνεται μέτρηση της GH πριν και 2 ώρες μετά τη χορήγηση 75 gr γλυκόζης, και ακολουθεί απεικονιστικός έλεγχος του κρανίου<sup>31,32</sup>. Θεραπευτικά αντιμετωπίζεται χειρουργικά ή και με φάρμακα όπως τα ανάλογα σωματοστατίνης και ανταγωνιστές υποδοχέων αυξητικής ορμόνης όπως η πεγκβισομάντη<sup>31,32</sup>.

**Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης:** Ενώ στα παιδιά προβάλλει κλινικά ως κοντό ανάστημα και έχει συγγενή προέλευση, στους ενήλικες είναι κυρίως επίκτητη λόγω όγκων, αιμορραγίας, τραυματισμού, ακτινοβολίας ή φλεγμονής στην υπόφυση ή στον υποθάλαμο και εμφανίζεται ως αύξηση του λιπώδους ιστού, μείωση της μυϊκής μάζας, οστεοπόρωση, κατάθλιψη, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και καρδιαγγειακή δυσλειτουργία<sup>33,34</sup>. Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης στους ενήλικες έχει ετήσια επίπτωση 12 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού<sup>35</sup>. Η διάγνωση βασίζεται σε ειδικές δοκιμασίες διέγερσης του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα όπως η δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης<sup>34</sup>. Για την αντιμετώπιση της νόσου, γίνεται θεραπεία υποκατάστασης με αυξητική ορμόνη<sup>34</sup>.

Το ερώτημα της παρούσας μελέτης είναι το κατά πόσο οι παραπάνω ενδοκρινικές διαταραχές σχετίζονται με τη δημιουργία θρόμβων τόσο αρτηριακών, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αθηροσκλήρυνση-

περιφερική αρτηριοπάθεια, φλεβικές θρομβώσεις (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή, θρομβώσεις σπλαγγχικών ή φλεβών σε ασυνήθιστες θέσεις) και το πως μεταβάλλουν τις παραμέτρους και τους δείκτες θρόμβωσης και αθηροσκλήρυνσης, όπως παράγοντες πήξης και αιμόστασης, το πάχος έσω μέσω χιτώνα καρωτίδας (CIMT), την αγγειοδιαστολή μέσω ροής(FMD), τον σφυροβραχιόνιο δείκτη και άλλα, και μέσω ποιων μηχανισμών.

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις αποτελούν οι ανασκοπήσεις βιβλιογραφίας των van Zaane<sup>36</sup>, Targher<sup>37</sup>, Squizzato<sup>38</sup> και Franchini<sup>39</sup>, οι οποίες επικεντρώθηκαν κυρίως στην σχέση-επίδραση των παραπάνω ενδοκρινικών διαταραχών με τους παράγοντες πήξης και ινωδόλυσης. Η παρούσα μελέτη όμως υπερτερεί και στο γεγονός ότι δεν απλά παραθέτει τα ευρήματα από κάποιες επιλεγμένες μελέτες , που υπόκεινται στην υποκειμενική κρίση του εκάστοτε ερευνητή και κατ'επέκταση σε selection bias, αλλά συγκεντρώνει τα ευρήματα όλων των κλινικά σημαντικών μελετών της βάσης δεδομένων Medline μέσω της μηχανής αναζήτησης του Pubmed ,σχετικών με το ιδιαίτερος ενδιαφέρον και όχι και τόσο διεξοδικά ερευνημένου θέματος του κατά πόσο η παρουσία διαταραχών του θυρεοειδούς, των παραθυρεοειδών, των επινεφριδίων και της υποφύσης, επηρεάζει τον κίνδυνο αρτηριακών και φλεβικών θρομβώσεων, και προσπαθεί αξιολογώντας και αναλύοντας τα να καταλήξει σε ένα πιο ασφαλές συμπέρασμα.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)

### Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

#### 2.1 ΣΤΟΧΟΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι η ανάδειξη πιθανής συσχέτισης μεταξύ των ενδοκρινικών διαταραχών και της δημιουργίας αρτηριακών και φλεβικών θρομβώσεων καθώς και των μηχανισμών αυτών.

#### 2.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ-ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ - 2.3 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

##### ΓΙΑ ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ:

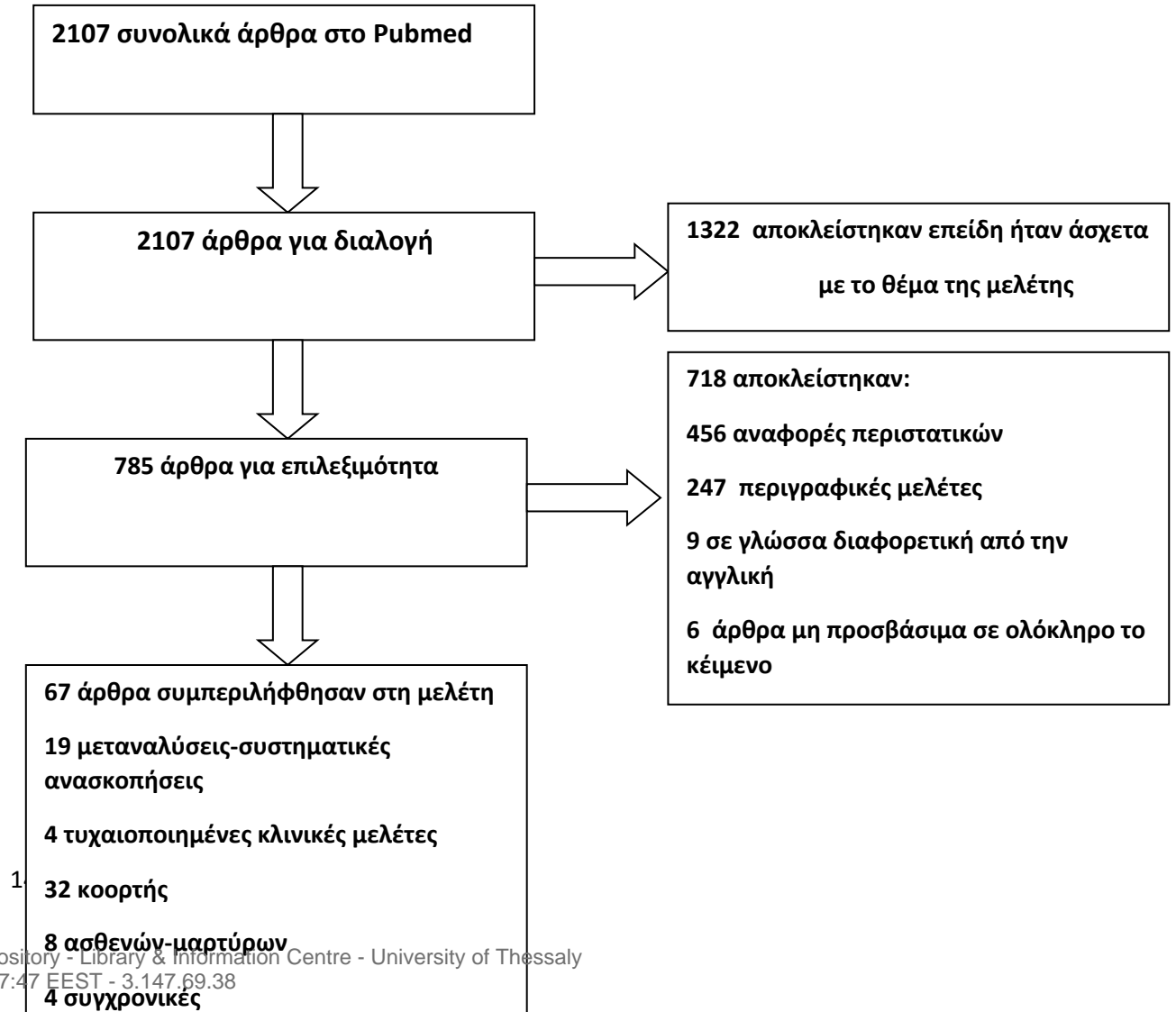
Σύμφωνα με τη μέθοδο PICO, αναζητήθηκαν ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό κλινικό ή υποκλινικό, χωρίς θεραπευτική αγωγή/επέμβαση ή που ξεκίνησαν αγωγή/επέμβαση μετά την έναρξη της μελέτης ή ευθυρεοειδικοί με εξωγενή χορήγηση θυροξίνης, και συγκρίθηκαν είτε οι ίδιοι με τον εαυτό τους (πριν και μετά από θεραπεία), ή με ευθυρεοειδικούς που δεν λαμβάνουν αγωγή ή λαμβάνουν εικονικό φάρμακο, με κλινικό αποτέλεσμα την εμφάνιση θρόμβωσης φλεβικής ή αρτηριακής (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, θρομβώσεις σπλαγγικών ή άλλων φλεβών, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μη καρδιοεμβολικό, θρόμβωση ή στένωση καρωτίδας, έμφραγμα μυοκαρδίου/στεφανιαία νόσος/ισχαιμική καρδιοπάθεια ) ή την επίδραση στις βιοχημικές παραμέτρους αιμόστασης-θρόμβωσης όπως αύξηση των προπηκτικών και μείωση των ινωδολυτικών παραγόντων ή την επίδραση σε ειδικές μεθόδους διάγνωσης των παραπάνω όπως πάχυνση έσω-μέσω χιτώνα σε υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων, μείωση σφυροβραχιόνιου δείκτη, αύξηση ευρημάτων στεφανιογραφίας σχετικών με θρομβώσεις στεφανιαίων . Για τη σχέση υπερθυρεοειδισμού και θρόμβωσης στην παρούσα ανασκόπηση, η αναζήτηση στην μηχανή αναζήτησης **Pubmed** , με ημερομηνίες άρθρων από 1/1/1900-30/04/2021 έγινε με τις παρακάτω λέξεις :

"Hyperthyroidism"[Mesh] OR hyperthyroidism[TIAB] OR "thyroid disord\*" [TIAB] OR thyrotoxicosis[TIAB] OR "thyroid disea\*" [TIAB] OR "thyroid hormone elevation" [TIAB] OR TSH[TIAB] OR thyr\* [TIAB]

AND

"Stroke"[Mesh] OR "stroke" [TIAB] OR "ischemic stroke\*" [TIAB] OR "cerebrovascular disease\*" [TIAB] OR "cerebrovascular disorder\*" [TIAB] OR "cerebrovascular accident\*" [TIAB] OR "brain infarction\*" [TIAB] OR "Carotid Artery Thrombosis" [Mesh] OR "carotid artery thrombosis" [TIAB] OR "carotid thrombosis" [TIAB] OR "carotid arterial disease\*" [TIAB] OR "carotid artery stenosis" [TIAB] OR "carotid stenosis" [TIAB] OR "carotid athero\*" [TIAB] OR "Peripheral Arterial Disease" [Mesh] OR "peripheral arterial disease\*" [TIAB] OR "peripheral artery disease" [TIAB] OR "peripheral vascular disease\*" [TIAB] OR "peripheral arterial ather\*" [TIAB] OR "peripheral artery ather\*" [TIAB] OR "Arteriosclerosis" [Mesh] OR "atheroscler\*" [TIAB] OR "Thrombosis" [Mesh] OR thrombosis [TIAB] OR "Thromboembolism" [Mesh] OR thromboembolism [TIAB] OR "Pulmonary Embolism" [Mesh] OR "pulmonary embolism\*" [TIAB] OR "Venous Thromboembolism" [Mesh] OR "venous thromb\*" [TIAB] OR "Venous Thrombosis" [Mesh] OR "Acute Coronary Syndrome" [Mesh] OR "coronary syndrome\*" [TIAB] OR "Myocardial Infarction" [Mesh] OR "myocardial infarction\*" [TIAB] OR "cardiac infarction\*" [TIAB] OR "Myocardial Ischemia" [Mesh] OR "cardiovascular diseas\*" [TIAB] OR "coronary diseas\*" [TIAB] OR "ischemic heart disease\*" [TIAB] OR "heart attack\*" [TIAB] OR "Coronary Thrombosis" [Mesh] OR "coronary thromb\*" [TIAB]

Σύμφωνα με την μέθοδο PRISMA:



Η παραπάνω διεργασία πραγματοποιήθηκε από 2 ανεξάρτητους ερευνητές, οι οποίοι συγκέντρωσαν τα ευρήματα όλων των μελετών της Medline, μέσω μηχανής αναζήτησης του Pubmed, τα αξιολόγησαν και ιεράρχησαν ως προς το επίπεδο επιστημονικής τους τεκμηρίωσης με φθίνουσα σειρά (μεταanalύσεις-συστηματικές ανασκοπήσεις, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, κοορτής (προοπτικές, αναδρομικές), ασθενών-μαρτύρων,συγχρονικές) και το μέγεθος του δείγματος, ενώ αποκλείστηκαν μελέτες χωρίς σχεδιασμό και χωρίς ομάδα σύγκρισης όπως case reports, case series, narrative reviews, expert opinions, editorials, εργαστηριακές μελέτες και μελέτες με ζώα, άρθρα σε γλώσσα διαφορετική της αγγλικής και άρθρα μη προσβάσιμα σε ολόκληρο το κείμενο. Για τον υπερθυρεοειδισμό καταλήξαμε τελικώς σε 67 συνολικά δημοσιεύσεις.

Η ίδια διαδικασία επαναλήφθηκε και για τις υπόλοιπες ενδοκρινικές διαταραχές:

### **ΓΙΑ ΤΟΝ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ:**

Σύμφωνα με τη μέθοδο PICO, αναζητήθηκαν ασθενείς με υποθυρεοειδισμό κλινικό ή υποκλινικό, χωρίς θεραπευτική αγωγή ή που ξεκίνησαν αγωγή μετά την έναρξη της μελέτης ή ευθυρεοειδικοί που υπέστησαν θυρεοειδεκτομή, ή τους χορηγήθηκε ραδιενεργό ιώδιο για καταστροφή του θυρεοειδούς και συγκρίθηκαν είτε οι ίδιοι με τον εαυτό τους (πριν και μετά από θεραπεία),ή με ευθυρεοειδικούς που δεν λαμβάνουν αγωγή ή λαμβάνουν εικονικό φάρμακο, με κλινικό αποτέλεσμα την εμφάνιση θρόμβωσης φλεβικής ή αρτηριακής (πνευμονική εμβολή,εν τω βάθει φλεφοθρόμβωση, θρομβώσεις σπλαγγικών η άλλων φλεβών, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μη καρδιοεμβολικό, θρόμβωση ή στένωση καρωτίδας, έμφραγμα μυοκαρδίου/στεφανιαία νόσος/ισχαιμική καρδιοπάθεια) ή την επίδραση στις βιοχημικές παραμέτρους αιμόστασης-θρόμβωσης όπως αύξηση των προπηκτικών και μείωση των ινωδολυτικών παραγόντων ή την επίδραση σε ειδικές μεθόδους διάγνωσης των παραπάνω όπως πάχυνση έσω-μέσω χιτώνα σε υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων, μείωση σφυροβραχιόνιου δείκτη, αύξηση ευρημάτων

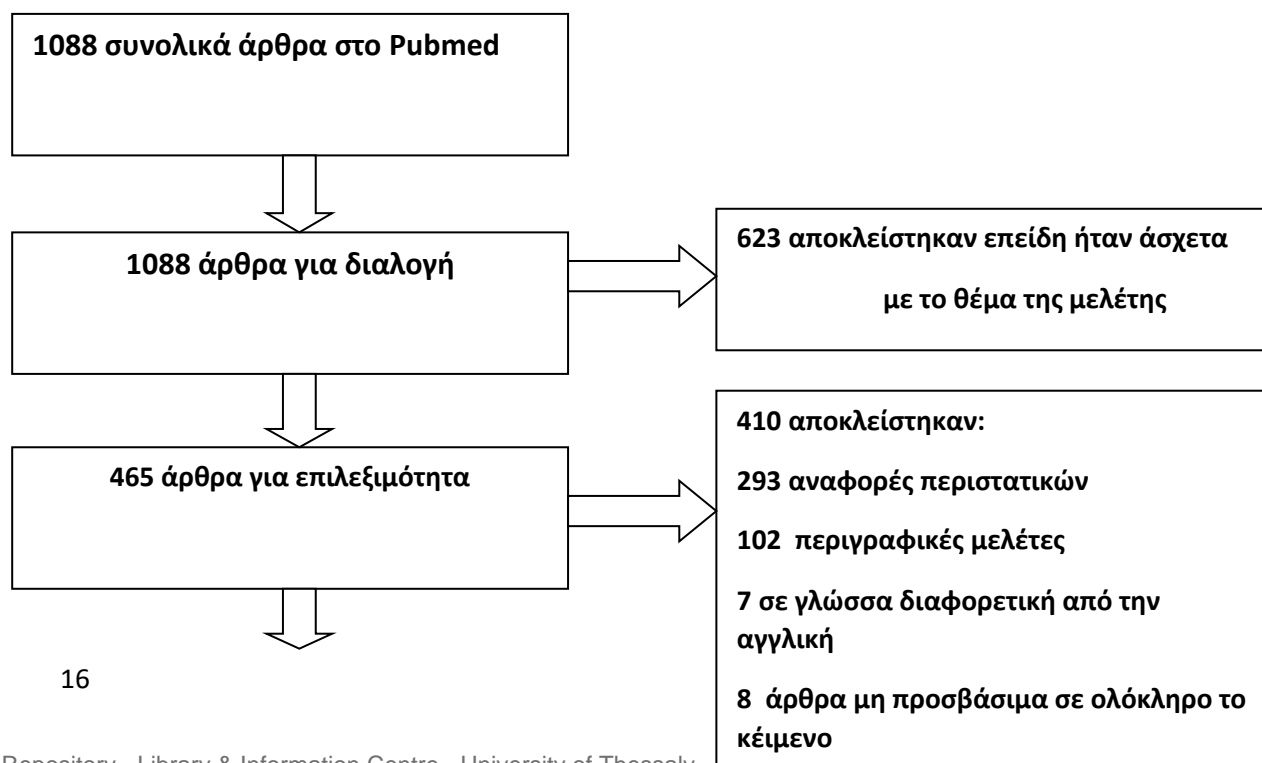
στεφανογραφίας σχετικών με θρομβώσεις στεφανιαίων . Για τη σχέση υποθυρεοειδισμού και θρόμβωσης στην παρούσα ανασκόπηση, η αναζήτηση στην μηχανή αναζήτησης **Pubmed** ,με ημερομηνίες άρθρων από 1/1/1900-30/04/2021 έγινε με τις παρακάτω λέξεις :

"Hypothyroidism"[Mesh] OR hypothyroidism[TIAB] OR "thyroid disord\*" [TIAB] OR myxoedema[TIAB] OR "thyroid disea\*" [TIAB] OR "thyroid deficiency" [TIAB] OR "thyroid hormone insufficiency" [TIAB] OR "thyroid hormone deficiency" [TIAB] OR "elevated TSH" [TIAB] OR "low thyroid horm\*" [TIAB] OR thyr\* [TIAB]

AND

"Stroke"[Mesh] OR "stroke" [TIAB] OR "ischemic stroke\*" [TIAB] OR "cerebrovascular disease\*" [TIAB] OR "cerebrovascular disorder\*" [TIAB] OR "cerebrovascular accident\*" [TIAB] OR "brain infarction\*" [TIAB] OR "Carotid Artery Thrombosis" [Mesh] OR "carotid artery thrombosis" [TIAB] OR "carotid thrombosis" [TIAB] OR "carotid arterial disease\*" [TIAB] OR "carotid artery stenosis" [TIAB] OR "carotid stenosis" [TIAB] OR "carotid athero\*" [TIAB] OR "Peripheral Arterial Disease" [Mesh] OR "peripheral arterial disease\*" [TIAB] OR "peripheral artery disease" [TIAB] OR "peripheral vascular disease\*" [TIAB] OR "peripheral arterial ather\*" [TIAB] OR "peripheral artery ather\*" [TIAB] OR "Arteriosclerosis" [Mesh] OR "atheroscler\*" [TIAB] OR "Thrombosis" [Mesh] OR thrombosis [TIAB] OR "Thromboembolism" [Mesh] OR thromboembolism [TIAB] OR "Pulmonary Embolism" [Mesh] OR "pulmonary embolism\*" [TIAB] OR "Venous Thromboembolism" [Mesh] OR "venous thromb\*" [TIAB] OR "Venous Thrombosis" [Mesh] OR "Acute Coronary Syndrome" [Mesh] OR "coronary syndrome\*" [TIAB] OR "Myocardial Infarction" [Mesh] OR "myocardial infarction\*" [TIAB] OR "cardiac infarction\*" [TIAB] OR "Myocardial Ischemia" [Mesh] OR "cardiovascular diseas\*" [TIAB] OR "coronary diseas\*" [TIAB] OR "ischemic heart disease\*" [TIAB] OR "heart attack\*" [TIAB] OR "Coronary Thrombosis" [Mesh] OR "coronary thromb\*" [TIAB]

Σύμφωνα με τη μέθοδο PRISMA:





55 άρθρα συμπεριλήφθησαν στη μελέτη

16 μεταanalύσεις-συστηματικές  
ανασκοπήσεις

3 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

26 κοορτής

7 ασθενών-μαρτύρων

3 συγχρονικές

### ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ CUSHING:

Σύμφωνα με τη μέθοδο PICO, αναζητήθηκαν ασθενείς με σύνδρομο Cushing/υπερκορτιζόλαιμία είτε ενδογενούς είτε εξωγενούς προέλευσης(ιατρογενές Cushing), χωρίς θεραπευτική αγωγή/επέμβαση ή που ξεκίνησαν αγωγή/επέμβαση μετά την έναρξη της μελέτης ή άτομα χωρίς επιπεφριδιακή ανεπάρκεια που τους χορηγήθηκαν γλυκοκορτικοειδή και συγκρίθηκαν είτε οι ίδιοι με τον εαυτό τους (πριν και μετά από θεραπεία),ή με υγιείς που δεν λαμβάναν αγωγή ή λαμβάναν εικονικό φάρμακο, με κλινικό αποτέλεσμα την εμφάνιση θρόμβωσης φλεβικής ή αρτηριακής (πνευμονική εμβολή,εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, θρομβώσεις σπλαγχνικών η άλλων φλεβών, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μη καρδιοεμβολικό, θρόμβωση ή στένωση καρωτίδας, έμφραγμα μυοκαρδίου/στεφανιαία νόσος/ισχαιμική καρδιοπάθεια) ή την επίδραση στις βιοχημικές παραμέτρους αιμόστασης-θρόμβωσης όπως αύξηση των προπηκτικών και μείωση των ινωδολυτικών παραγόντων ή την επίδραση σε ειδικές μεθόδους διάγνωσης των παραπάνω όπως πάχυνση έσω-μέσω χιτώνα σε υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων, μείωση σφυροβραχιόνιου δείκτη, αύξηση ευρημάτων στεφανιογραφίας σχετικών με θρομβώσεις στεφανιαίων . Για τη σχέση συνδρόμου Cushing (CS) και θρόμβωσης στην παρούσα ανασκόπηση, η αναζήτηση στην μηχανή αναζήτησης **Pubmed** ,με ημερομηνίες άρθρων από 1/1/1900-30/04/2021 έγινε με τις παρακάτω λέξεις :

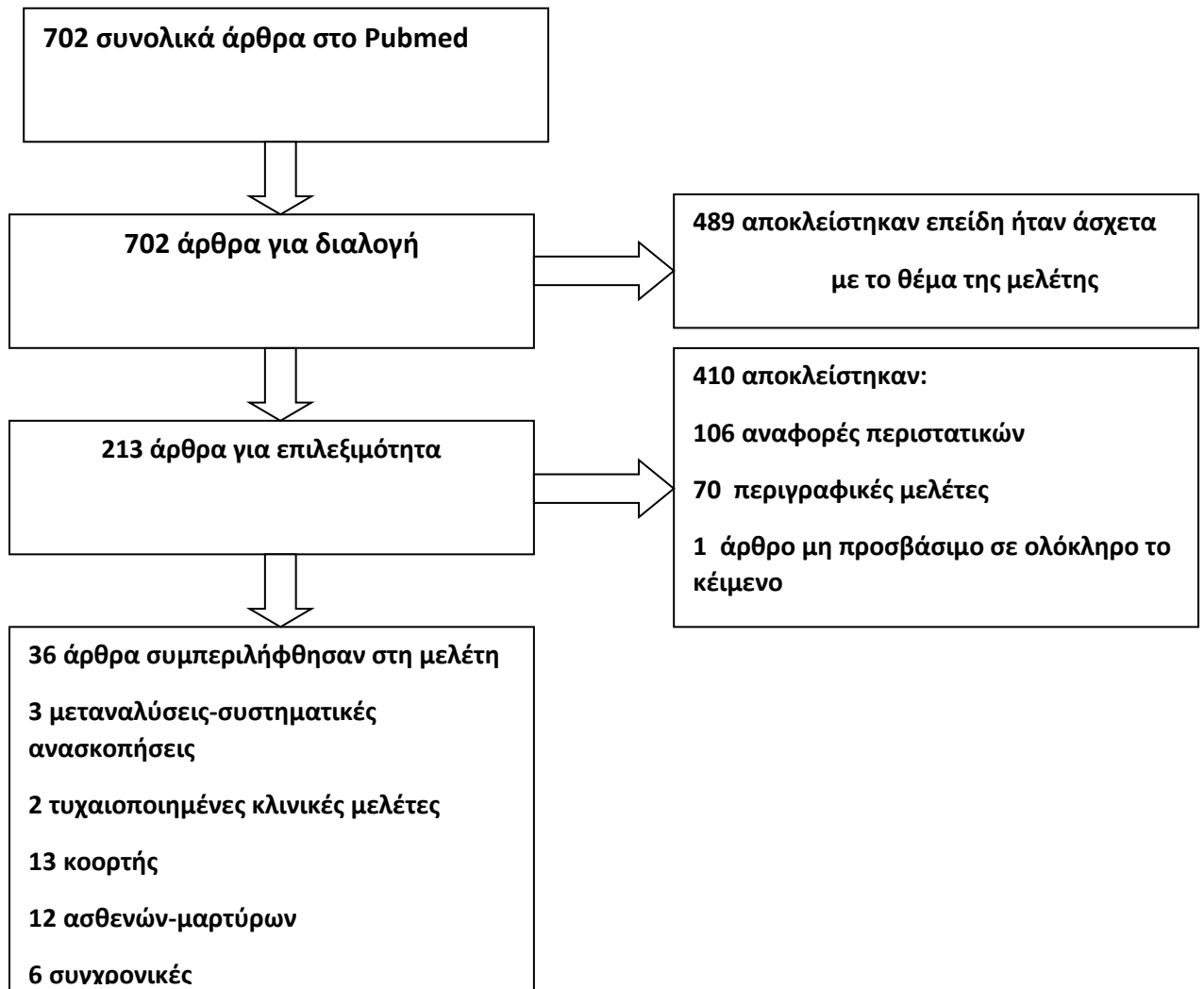
“Cushing Syndrome”[Mesh] OR cushing\*[TIAB] OR hypercortisolism[TIAB] OR “elevated cortisol”[TIAB] OR cortisol\*[TIAB]

AND

“Stroke”[Mesh] OR “stroke”[TIAB] OR “ischemic stroke\*”[TIAB] OR “cerebrovascular disease\*”[TIAB] OR “cerebrovascular disorder\*”[TIAB] OR “cerebrovascular accident\*”[TIAB] OR “brain infarction\*”[TIAB] OR “Carotid Artery Thrombosis”[Mesh] OR “carotid artery thrombosis”[TIAB] OR “carotid thrombosis”[TIAB] OR “carotid arterial disease\*”[TIAB] OR “carotid artery stenosis”[TIAB] OR “carotid stenosis”[TIAB] OR “carotid athero\*”[TIAB] OR “Peripheral Arterial Disease”[Mesh] OR “peripheral arterial disease\*”[TIAB] OR “peripheral

artery disease"[TIAB] OR "peripheral vascular disease\*"[TIAB] OR "peripheral arterial ather\*"[TIAB] OR "peripheral artery ather\*"[TIAB] OR "Arteriosclerosis"[Mesh] OR "atheroscler\*"[TIAB] OR "Thrombosis"[Mesh] OR thrombosis[TIAB] OR "Thromboembolism"[Mesh] OR thromboembolism[TIAB] OR "Pulmonary Embolism"[Mesh] OR "pulmonary embolism\*"[TIAB] OR "Venous Thromboembolism"[Mesh] OR "venous thromb\*"[TIAB] OR "Venous Thrombosis"[Mesh] OR "Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR "coronary syndrome\*"[TIAB] OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "myocardial infarction\*"[TIAB] OR "cardiac infarction\*"[TIAB] OR "Myocardial Ischemia"[Mesh] OR "cardiovascular diseas\*"[TIAB] OR "coronary diseas\*"[TIAB] OR "ischemic heart disease\*"[TIAB] OR "heart attack\*"[TIAB] OR "Coronary Thrombosis"[Mesh] OR "coronary thromb\*"[TIAB]

Σύμφωνα με τη μέθοδο PRISMA:



**ΓΙΑ ΤΗ ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ/ΝΟΣΟ  
ADDISON/ΥΠΟΚΟΡΤΙΖΟΛΑΙΜΙΑ-ΥΠΑΛΛΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟ:**

Σύμφωνα με τη μέθοδο PICO, αναζητήθηκαν ασθενείς με σύνδρομο (φλοιο)επινεφριδιακής ανεπάρκειας/νόσο Addison/υποκορτιζόλαιμία/υπαλδοστερονισμό, η απόσυρση από χρόνια χορήγηση κορτικοειδών, χωρίς θεραπευτική αγωγή ή που ξεκίνησαν αγωγή μετά την έναρξη της μελέτης και συγκρίθηκαν είτε οι ίδιοι με τον εαυτό τους (πριν και μετά από θεραπεία), ή με υγιείς που δεν λαμβάναν αγωγή ή λαμβάναν εικονικό φάρμακο, με κλινικό αποτέλεσμα την εμφάνιση θρόμβωσης φλεβικής ή αρτηριακής (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, θρομβώσεις σπλαγγικών η άλλων φλεβών, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μη καρδιοεμβολικό, θρόμβωση ή στένωση καρωτίδας, έμφραγμα μυοκαρδίου/στεφανιαία νόσος/ισχαιμική καρδιοπάθεια) ή την επίδραση στις βιοχημικές παραμέτρους αιμόστασης-θρόμβωσης όπως αύξηση των προπηκτικών και μείωση των ινωδολυτικών παραγόντων ή την επίδραση σε ειδικές μεθόδους διάγνωσης των παραπάνω όπως πάχυνση έσω-μέσω χιτώνα σε υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων, μείωση σφυροβραχιόνιου δείκτη, αύξηση ευρημάτων στεφανιογραφίας σχετικών με θρομβώσεις στεφανιαίων . Για τη σχέση φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας και θρόμβωσης στην παρούσα ανασκόπηση, η αναζήτηση στην μηχανή αναζήτησης **Pubmed** , με ημερομηνίες άρθρων από 1/1/1900-30/04/2021 έγινε με τις παρακάτω λέξεις:

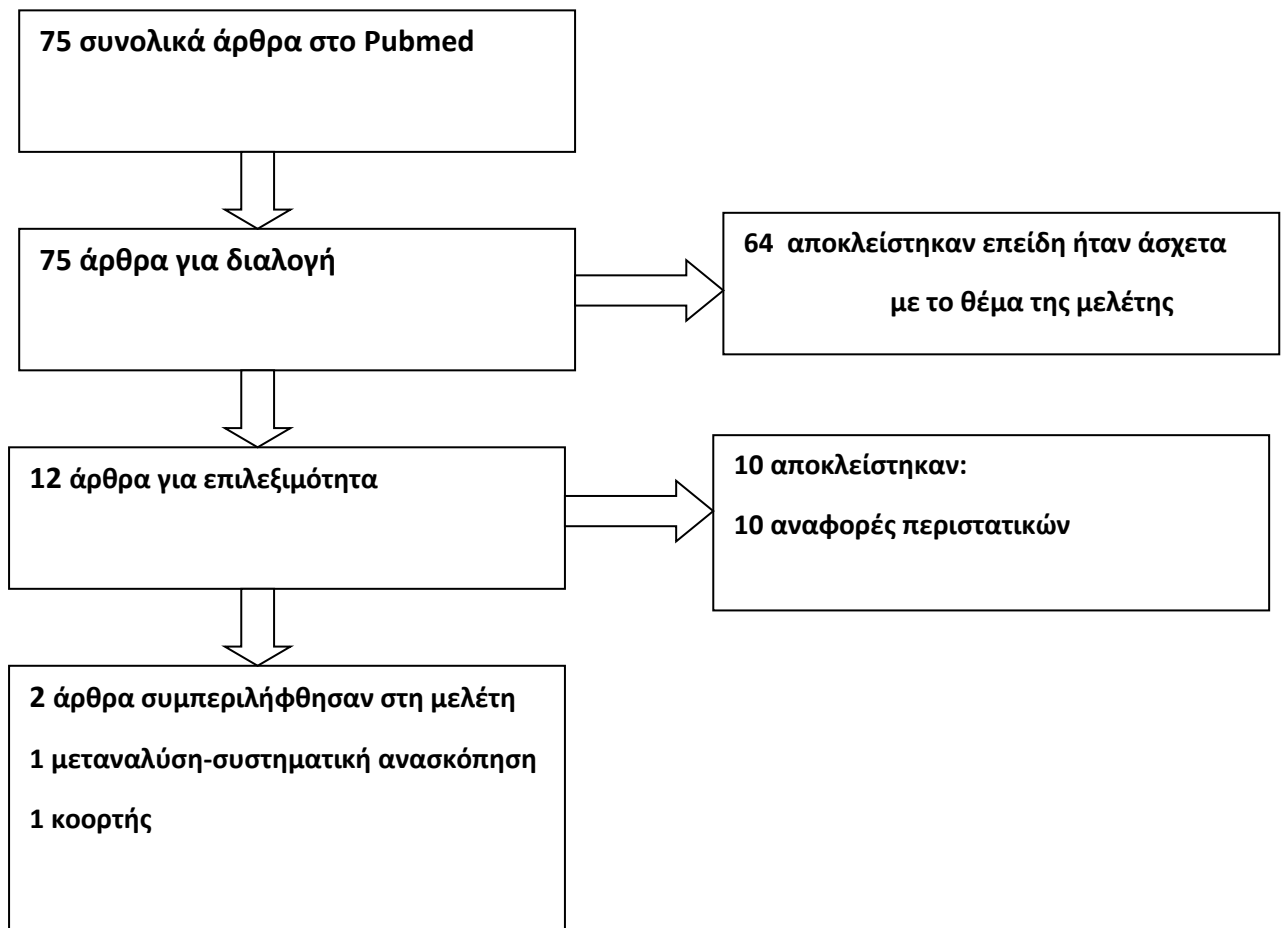
“Addison Disease”[Mesh] OR “Addison’s disease”[TIAB] OR “Addison disease”[TIAB] OR hypocortisolism[TIAB] OR hypoadrenocorticism[TIAB] OR hypoadrenalism[TIAB] OR “hypoadosteronism”[TIAB] OR “aldosterone insufficienc\*”[TIAB] OR “aldosterone deficienc\*”[TIAB] OR “cortisol insufficienc\*”[TIAB] OR “cortisol deficienc\*”[TIAB]

AND

“Stroke”[Mesh] OR “stroke”[TIAB] OR “ischemic stroke\*”[TIAB] OR “cerebrovascular disease\*”[TIAB] OR “cerebrovascular disorder\*”[TIAB] OR “cerebrovascular accident\*”[TIAB]

OR "brain infarction\*" [TIAB] OR "Carotid Artery Thrombosis" [Mesh] OR "carotid artery thrombosis" [TIAB] OR "carotid thrombosis" [TIAB] OR "carotid arterial disease\*" [TIAB] OR "carotid artery stenosis" [TIAB] OR "carotid stenosis" [TIAB] OR "carotid athero\*" [TIAB] OR "Peripheral Arterial Disease" [Mesh] OR "peripheral arterial disease\*" [TIAB] OR "peripheral artery disease" [TIAB] OR "peripheral vascular disease\*" [TIAB] OR "peripheral arterial ather\*" [TIAB] OR "peripheral artery ather\*" [TIAB] OR "Arteriosclerosis" [Mesh] OR "atheroscler\*" [TIAB] OR "Thrombosis" [Mesh] OR thrombosis [TIAB] OR "Thromboembolism" [Mesh] OR thromboembolism [TIAB] OR "Pulmonary Embolism" [Mesh] OR "pulmonary embolism\*" [TIAB] OR "Venous Thromboembolism" [Mesh] OR "venous thromb\*" [TIAB] OR "Venous Thrombosis" [Mesh] OR "Acute Coronary Syndrome" [Mesh] OR "coronary syndrome\*" [TIAB] OR "Myocardial Infarction" [Mesh] OR "myocardial infarction\*" [TIAB] OR "cardiac infarction\*" [TIAB] OR "Myocardial Ischemia" [Mesh] OR "cardiovascular diseas\*" [TIAB] OR "coronary diseas\*" [TIAB] OR "ischemic heart disease\*" [TIAB] OR "heart attack\*" [TIAB] OR "Coronary Thrombosis" [Mesh] OR "coronary thromb\*" [TIAB]

Σύμφωνα με τη μέθοδο PRISMA:



### ΓΙΑ ΤΟΝ ΥΠΕΡΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟ:

Σύμφωνα με τη μέθοδο PICO, αναζητήθηκαν ασθενείς με σύνδρομο υπεραλδοστερονισμού, η πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, ή νόσο Conn, ή

αλδοστερόνωμα, χωρίς θεραπευτική αγωγή/επέμβαση ή που ξεκίνησαν αγωγή/υπεβλήθησαν σε επέμβαση μετά την έναρξη της μελέτης και συγκρίθηκαν είτε οι ίδιοι με τον εαυτό τους (πριν και μετά από θεραπεία), ή με υγιείς που δεν λαμβάναν αγωγή ή λαμβάναν εικονικό φάρμακο, με κλινικό αποτέλεσμα την εμφάνιση θρόμβωσης φλεβικής ή αρτηριακής (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, θρομβώσεις σπλαγχνικών ή άλλων φλεβών, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μη καρδιοεμβολικό, θρόμβωση ή στένωση καρωτίδας, έμφραγμα μυοκαρδίου/στεφανιαία νόσος/ισχαιμική καρδιοπάθεια) ή την επίδραση στις βιοχημικές παραμέτρους αιμόστασης-θρόμβωσης όπως αύξηση των προπηκτικών και μείωση των ινωδολυτικών παραγόντων ή την επίδραση σε ειδικές μεθόδους διάγνωσης των παραπάνω όπως πάχυνση έσω-μέσω χιτώνα σε υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων, μείωση σφυροβραχιόνιου δείκτη, αύξηση ευρημάτων στεφανιογραφίας σχετικών με θρομβώσεις στεφανιαίων. Για τη σχέση υπεραλδοστερονισμού και θρόμβωσης στην παρούσα ανασκόπηση, η αναζήτηση στην μηχανή αναζήτησης **Pubmed** , με ημερομηνίες άρθρων από 1/1/1900-30/04/2021 έγινε με τις παρακάτω λέξεις:

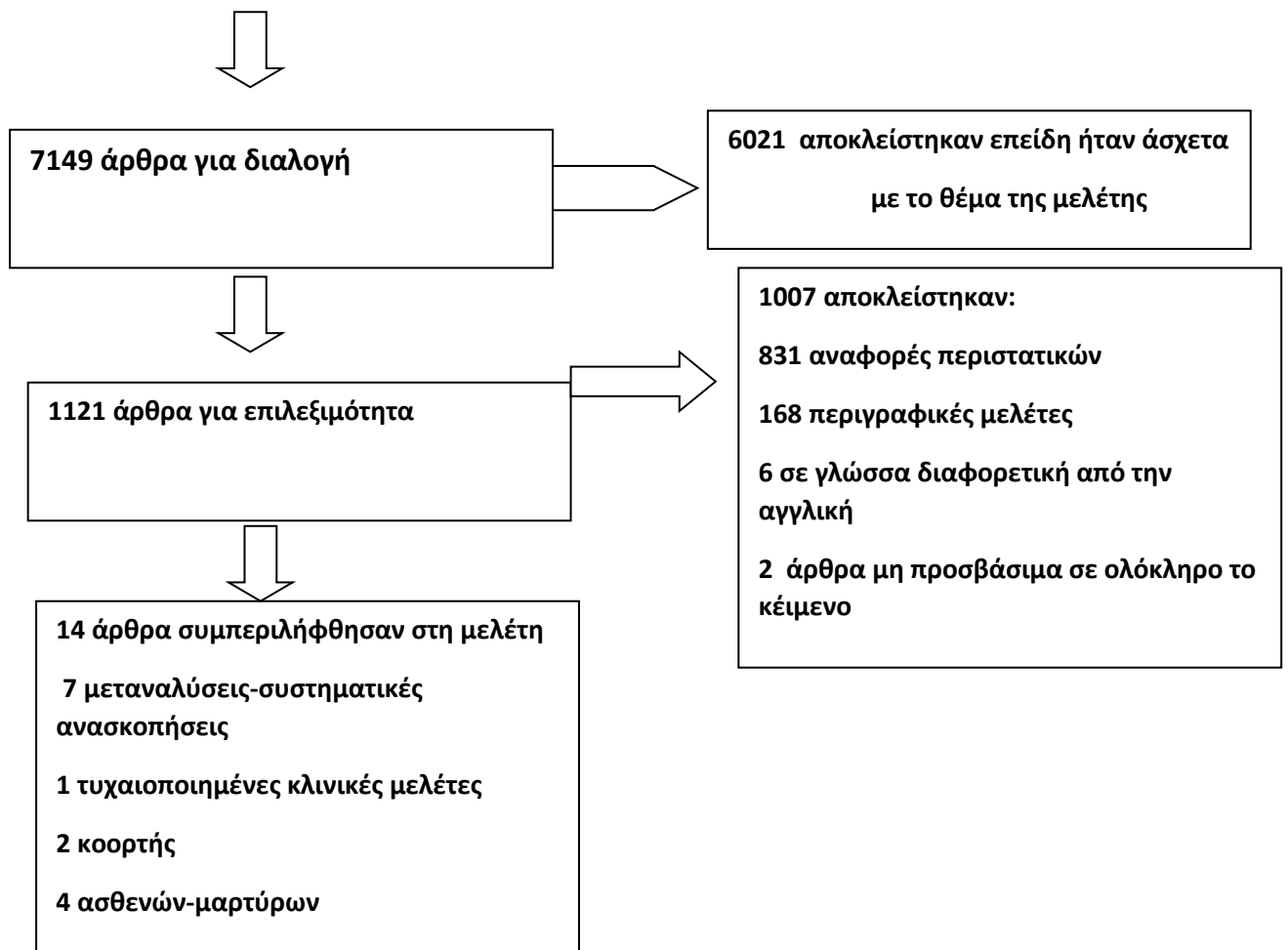
"Hyperaldosteronism"[Mesh] OR hyperaldosteronism[TIAB] OR aldosteronism[TIAB] OR Conn\*[TIAB] OR "elevated aldosterone"[TIAB] OR aldosteron\*[TIAB]

AND

"Stroke"[Mesh] OR "stroke"[TIAB] OR "ischemic stroke\*[TIAB] OR "cerebrovascular disease\*[TIAB] OR "cerebrovascular disorder\*[TIAB] OR "cerebrovascular accident\*[TIAB] OR "brain infarction\*[TIAB] OR "Carotid Artery Thrombosis"[Mesh] OR "carotid artery thrombosis"[TIAB] OR "carotid thrombosis"[TIAB] OR "carotid arterial disease\*[TIAB] OR "carotid artery stenosis"[TIAB] OR "carotid stenosis"[TIAB] OR "carotid athero\*[TIAB] OR "Peripheral Arterial Disease"[Mesh] OR "peripheral arterial disease\*[TIAB] OR "peripheral artery disease"[TIAB] OR "peripheral vascular disease\*[TIAB] OR "peripheral arterial ather\*[TIAB] OR "peripheral artery ather\*[TIAB] OR "Arteriosclerosis"[Mesh] OR "atheroscler\*[TIAB] OR "Thrombosis"[Mesh] OR thrombosis[TIAB] OR "Thromboembolism"[Mesh] OR thromboembolism[TIAB] OR "Pulmonary Embolism"[Mesh] OR "pulmonary embolism\*[TIAB] OR "Venous Thromboembolism"[Mesh] OR "venous thromb\*[TIAB] OR "Venous Thrombosis"[Mesh] OR "Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR "coronary syndrome\*[TIAB] OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "myocardial infarction\*[TIAB] OR "cardiac infarction\*[TIAB] OR "Myocardial Ischemia"[Mesh] OR "cardiovascular diseas\*[TIAB] OR "coronary diseas\*[TIAB] OR "ischemic heart disease\*[TIAB] OR "heart attack\*[TIAB] OR "Coronary Thrombosis"[Mesh] OR "coronary thromb\*[TIAB]

Σύμφωνα με τη μέθοδο PRISMA:

**7149 συνολικά άρθρα στο Pubmed**



### ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΙΟΧΡΩΜΟΚΥΤΤΩΜΑ:

Σύμφωνα με τη μέθοδο PICO, αναζητήθηκαν ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα, χωρίς θεραπευτική αγωγή/χειρουργική επέμβαση ή που ξεκίνησαν αγωγή/επέμβαση μετά την έναρξη της μελέτης και συγκρίθηκαν είτε οι ίδιοι με τον εαυτό τους (πριν και μετά από θεραπεία), ή με υγιείς που δεν λαμβάναν αγωγή ή λαμβάναν εικονικό φάρμακο, με κλινικό αποτέλεσμα την εμφάνιση θρόμβωσης φλεβικής ή αρτηριακής (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, θρομβώσεις σπλαγχνικών ή άλλων φλεβών, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μη καρδιοεμβολικό, θρόμβωση ή στένωση καρωτίδας, έμφραγμα μυοκαρδίου/στεφανιαία νόσος/ισχαιμική καρδιοπάθεια) ή την επίδραση στις βιοχημικές παραμέτρους αιμόστασης-θρόμβωσης όπως αύξηση των προπηκτικών και μείωση των ινωδολυτικών παραγόντων ή την επίδραση σε ειδικές μεθόδους διάγνωσης των παραπάνω όπως πάχυνση έσω-μέσω χιτώνα σε υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων, μείωση σφυροβραχιόνιου δείκτη, αύξηση ευρημάτων στεφανιογραφίας σχετικών με θρομβώσεις στεφανιαίων. Για τη σχέση

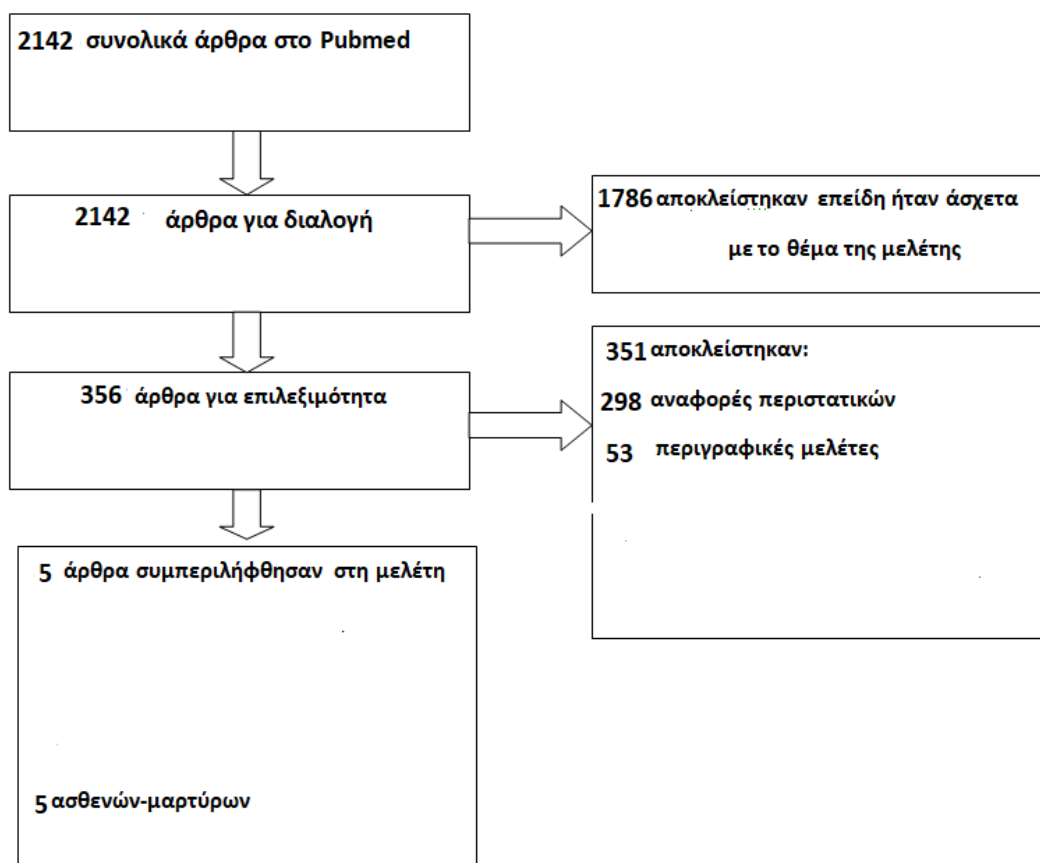
φαιοχρωμοκυττώματος και θρόμβωσης στην παρούσα ανασκόπηση, η αναζήτηση στην μηχανή αναζήτησης **Pubmed** ,με ημερομηνίες άρθρων από 1/1/1900-30/04/2021 έγινε με τις παρακάτω λέξεις:

“Pheochromocytoma”[Mesh] OR paraganglioma[TIAB] OR pheochromocytoma[TIAB] OR “elevated catecholamin\*”[TIAB] OR catecholamin\*[TIAB]

AND

“Stroke”[Mesh] OR “stroke”[TIAB] OR “ischemic stroke\*”[TIAB] OR “cerebrovascular disease\*”[TIAB] OR “cerebrovascular disorder\*”[TIAB] OR “cerebrovascular accident\*”[TIAB] OR “brain infarction\*”[TIAB] OR “Carotid Artery Thrombosis”[Mesh] OR “carotid artery thrombosis”[TIAB] OR “carotid thrombosis”[TIAB] OR “carotid arterial disease\*”[TIAB] OR “carotid artery stenosis”[TIAB] OR “carotid stenosis”[TIAB] OR “carotid athero\*”[TIAB] OR “Peripheral Arterial Disease”[Mesh] OR “peripheral arterial disease\*”[TIAB] OR “peripheral artery disease”[TIAB] OR “peripheral vascular disease\*”[TIAB] OR “peripheral arterial ather\*”[TIAB] OR “peripheral artery ather\*”[TIAB] OR “Arteriosclerosis”[Mesh] OR “atheroscler\*”[TIAB] OR “Thrombosis”[Mesh] OR thrombosis[TIAB] OR “Thromboembolism”[Mesh] OR thromboembolism[TIAB] OR “Pulmonary Embolism”[Mesh] OR “pulmonary embolism\*”[TIAB] OR “Venous Thromboembolism”[Mesh] OR “venous thromb\*”[TIAB] OR “Venous Thrombosis”[Mesh] OR “Acute Coronary Syndrome”[Mesh] OR “coronary syndrome\*”[TIAB] OR “Myocardial Infarction”[Mesh] OR “myocardial infarction\*”[TIAB] OR “cardiac infarction\*”[TIAB] OR “Myocardial Ischemia”[Mesh] OR “cardiovascular diseas\*”[TIAB] OR “coronary diseas\*”[TIAB] OR “ischemic heart disease\*”[TIAB] OR “heart attack\*”[TIAB] OR “Coronary Thrombosis”[Mesh] OR “coronary thromb\*”[TIAB]

Σύμφωνα με τη μέθοδο PRISMA:



### **ΓΙΑ ΤΟΝ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ:**

Σύμφωνα με τη μέθοδο PICO, αναζητήθηκαν ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό, πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή, με ή χωρίς υπερασβεστιαμία, χωρίς θεραπευτική αγωγή/χειρουργική επέμβαση ή που ξεκίνησαν αγωγή/επέμβαση μετά την έναρξη της μελέτης και συγκρίθηκαν είτε οι ίδιοι με τον εαυτό τους (πριν και μετά από θεραπεία), ή με υγιείς που δεν λαμβάναν αγωγή ή λαμβάναν εικονικό φάρμακο, με κλινικό αποτέλεσμα την εμφάνιση θρόμβωσης φλεβικής ή αρτηριακής (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, θρομβώσεις σπλαγγχνικών η άλλων φλεβών, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μη καρδιοεμβολικό, θρόμβωση ή στένωση καρωτίδας, έμφραγμα μυοκαρδίου/στεφανιαία νόσος/ισχαιμική καρδιοπάθεια) ή την επίδραση στις βιοχημικές παραμέτρους αιμόστασης-θρόμβωσης όπως αύξηση των προπηκτικών και μείωση των ινωδολυτικών παραγόντων ή την επίδραση σε ειδικές μεθόδους διάγνωσης των παραπάνω όπως πάχυνση έσω-μέσω χιτώνα σε



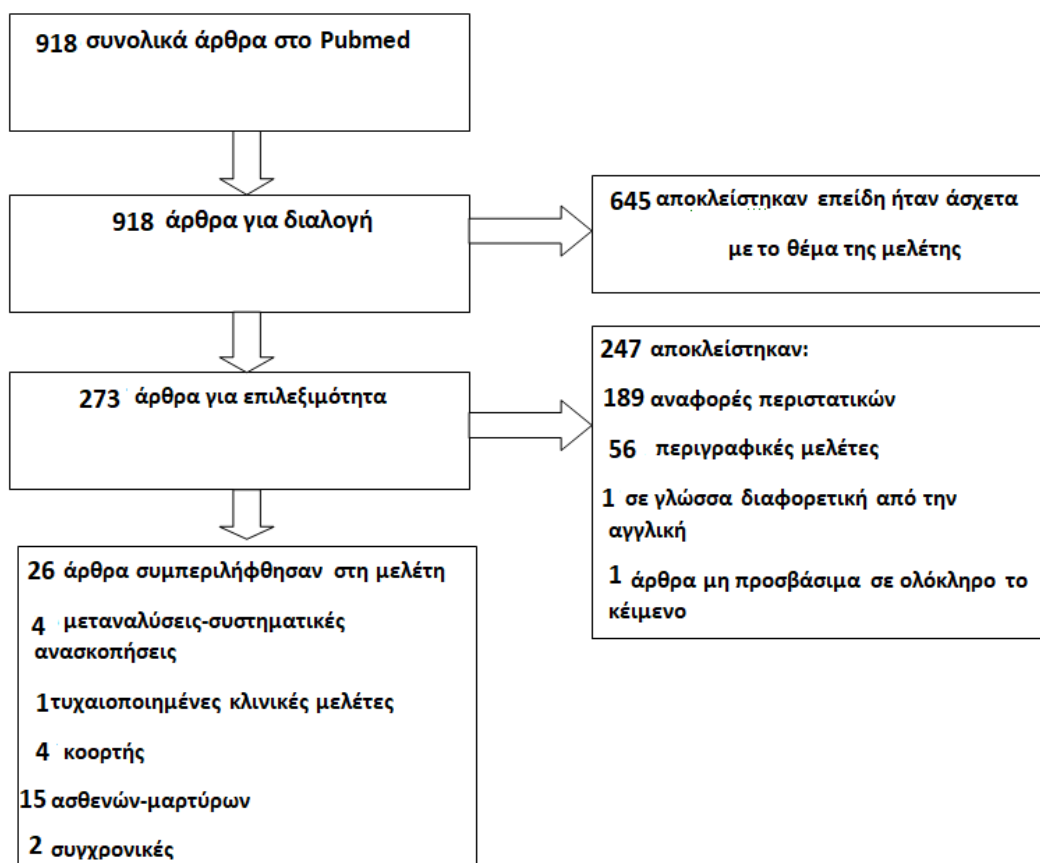
υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων, μείωση σφυροβραχιόνιου δείκτη, αύξηση ευρημάτων στεφανιογραφίας σχετικών με θρομβώσεις στεφανιαίων . Για τη σχέση υπερπαραθυρεοειδισμού και θρόμβωσης στην παρούσα ανασκόπηση, η αναζήτηση στην μηχανή αναζήτησης **Pubmed** ,με ημερομηνίες άρθρων από 1/1/1900-30/04/2021 έγινε με τις παρακάτω λέξεις:

“Hyperparathyroidism”[Mesh] OR hyperparathyroidism[TIAB] OR “elevated parath\*”[TIAB] OR parath\*[TIAB]

AND

“Stroke”[Mesh] OR “stroke”[TIAB] OR “ischemic stroke\*”[TIAB] OR “cerebrovascular disease\*”[TIAB] OR “cerebrovascular disorder\*”[TIAB] OR “cerebrovascular accident\*”[TIAB] OR “brain infarction\*”[TIAB] OR “Carotid Artery Thrombosis”[Mesh] OR “carotid artery thrombosis”[TIAB] OR “carotid thrombosis”[TIAB] OR “carotid arterial disease\*”[TIAB] OR “carotid artery stenosis”[TIAB] OR “carotid stenosis”[TIAB] OR “carotid athero\*”[TIAB] OR “Peripheral Arterial Disease”[Mesh] OR “peripheral arterial disease\*”[TIAB] OR “peripheral artery disease”[TIAB] OR “peripheral vascular disease\*”[TIAB] OR “peripheral arterial ather\*”[TIAB] OR “peripheral artery ather\*”[TIAB] OR “Arteriosclerosis”[Mesh] OR “atheroscler\*”[TIAB] OR “Thrombosis”[Mesh] OR thrombosis[TIAB] OR “Thromboembolism”[Mesh] OR thromboembolism[TIAB] OR “Pulmonary Embolism”[Mesh] OR “pulmonary embolism\*”[TIAB] OR “Venous Thromboembolism”[Mesh] OR “venous thromb\*”[TIAB] OR “Venous Thrombosis”[Mesh] OR “Acute Coronary Syndrome”[Mesh] OR “coronary syndrome\*”[TIAB] OR “Myocardial Infarction”[Mesh] OR “myocardial infarction\*”[TIAB] OR “cardiac infarction\*”[TIAB] OR “Myocardial Ischemia”[Mesh] OR “cardiovascular diseas\*”[TIAB] OR “coronary diseas\*”[TIAB] OR “ischemic heart disease\*”[TIAB] OR “heart attack\*”[TIAB] OR “Coronary Thrombosis”[Mesh] OR “coronary thromb\*”[TIAB]

Σύμφωνα με τη μέθοδο PRISMA:



### ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ:

Σύμφωνα με τη μέθοδο PICO, αναζητήθηκαν ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία ή προλακτίνωμα, η που λαμβάναν αντιψυχωσικά φάρμακα που προκαλούν υπερπρολακτιναιμία, χωρίς άλλη θεραπευτική αγωγή/χειρουργική επέμβαση ή που ξεκίνησαν αγωγή/επέμβαση ή διέκοψαν τα αντιψυχωσικά φάρμακα μετά την έναρξη της μελέτης και συγκρίθηκαν είτε οι ίδιοι με τον εαυτό τους (πριν και μετά από θεραπεία), ή με υγιείς που δεν λαμβάναν αγωγή ή λαμβάναν εικονικό φάρμακο, με κλινικό αποτέλεσμα την εμφάνιση θρόμβωσης φλεβικής ή αρτηριακής (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, θρομβώσεις σπλαγγικών ή άλλων φλεβών, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μη καρδιοεμβολικό, θρόμβωση ή στένωση καρωτίδας, έμφραγμα μυοκαρδίου /στεφανιαία νόσος/ισχαιμική καρδιοπάθεια) ή την επίδραση στις βιοχημικές παραμέτρους αιμόστασης-θρόμβωσης όπως αύξηση των προπηκτικών και μείωση των ινωδολυτικών παραγόντων ή την επίδραση σε ειδικές μεθόδους διάγνωσης των παραπάνω όπως πάχυνση έσω-μέσω χιτώνα σε υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων, μείωση σφυροβραχιόνιου δείκτη, αύξηση ευρημάτων

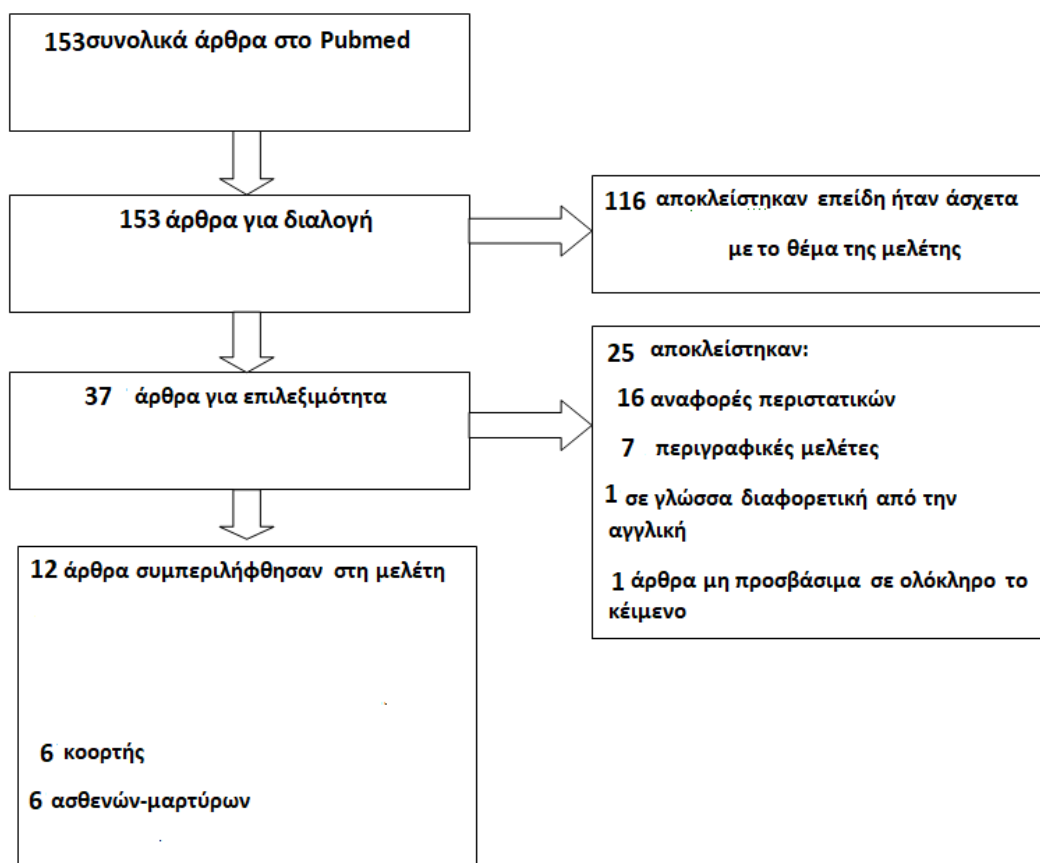
στεφανογραφίας σχετικών με θρομβώσεις στεφανιαίων . Για τη σχέση υπερπρολακτιναιμίας και θρόμβωσης στην παρούσα ανασκόπηση, η αναζήτηση στην μηχανή αναζήτησης **Pubmed** ,με ημερομηνίες άρθρων από 1/1/1900-30/04/2021 έγινε με τις παρακάτω λέξεις:

“Prolactinoma”[Mesh] OR “Hyperprolactinemia”[Mesh] OR prolactinoma\*[TIAB] OR hyperprolactin\*[TIAB] OR “elevated prolactin\*”[TIAB] OR prolactin\*[TIAB]

AND

“Stroke”[Mesh] OR “stroke”[TIAB] OR “ischemic stroke\*”[TIAB] OR “cerebrovascular disease\*”[TIAB] OR “cerebrovascular disorder\*”[TIAB] OR “cerebrovascular accident\*”[TIAB] OR “brain infarction\*”[TIAB] OR “Carotid Artery Thrombosis”[Mesh] OR “carotid artery thrombosis”[TIAB] OR “carotid thrombosis”[TIAB] OR “carotid arterial disease\*”[TIAB] OR “carotid artery stenosis”[TIAB] OR “carotid stenosis”[TIAB] OR “carotid athero\*”[TIAB] OR “Peripheral Arterial Disease”[Mesh] OR “peripheral arterial disease\*”[TIAB] OR “peripheral artery disease”[TIAB] OR “peripheral vascular disease\*”[TIAB] OR “peripheral arterial ather\*”[TIAB] OR “peripheral artery ather\*”[TIAB] OR “Arteriosclerosis”[Mesh] OR “atheroscler\*”[TIAB] OR “Thrombosis”[Mesh] OR thrombosis[TIAB] OR “Thromboembolism”[Mesh] OR thromboembolism[TIAB] OR “Pulmonary Embolism”[Mesh] OR “pulmonary embolism\*”[TIAB] OR “Venous Thromboembolism”[Mesh] OR “venous thromb\*”[TIAB] OR “Venous Thrombosis”[Mesh] OR “Acute Coronary Syndrome”[Mesh] OR “coronary syndrome\*”[TIAB] OR “Myocardial Infarction”[Mesh] OR “myocardial infarction\*”[TIAB] OR “cardiac infarction\*”[TIAB] OR “Myocardial Ischemia”[Mesh] OR “cardiovascular diseas\*”[TIAB] OR “coronary diseas\*”[TIAB] OR “ischemic heart disease\*”[TIAB] OR “heart attack\*”[TIAB] OR “Coronary Thrombosis”[Mesh] OR “coronary thromb\*”[TIAB]

Σύμφωνα με τη μέθοδο PRISMA:



### ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ:

Σύμφωνα με τη μέθοδο PICO, αναζητήθηκαν ασθενείς με μεγαλακρία, η αυξημένη έκκριση αυξητικής ορμόνης, χωρίς άλλη θεραπευτική αγωγή/χειρουργική επέμβαση ή που ξεκίνησαν αγωγή/επέμβαση μετά την έναρξη της μελέτης και συγκρίθηκαν είτε οι ίδιοι με τον εαυτό τους (πριν και μετά από θεραπεία), ή με υγιείς που δεν λαμβάναν αγωγή ή λαμβάναν εικονικό φάρμακο, με κλινικό αποτέλεσμα την εμφάνιση θρόμβωσης φλεβικής ή αρτηριακής (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, θρομβώσεις σπλαγχνικών ή άλλων φλεβών, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μη καρδιοεμβολικό, θρόμβωση ή στένωση καρωτίδας, έμφραγμα μυοκαρδίου/στεφανιαία νόσος/ισχαιμική καρδιοπάθεια) ή την επίδραση στις βιοχημικές παραμέτρους αιμόστασης-θρόμβωσης όπως αύξηση των προπηκτικών και μείωση των ινωδολυτικών παραγόντων ή την επίδραση σε ειδικές μεθόδους διάγνωσης των παραπάνω όπως πάχυνση έσω-μέσω χιτώνα σε υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων, μείωση

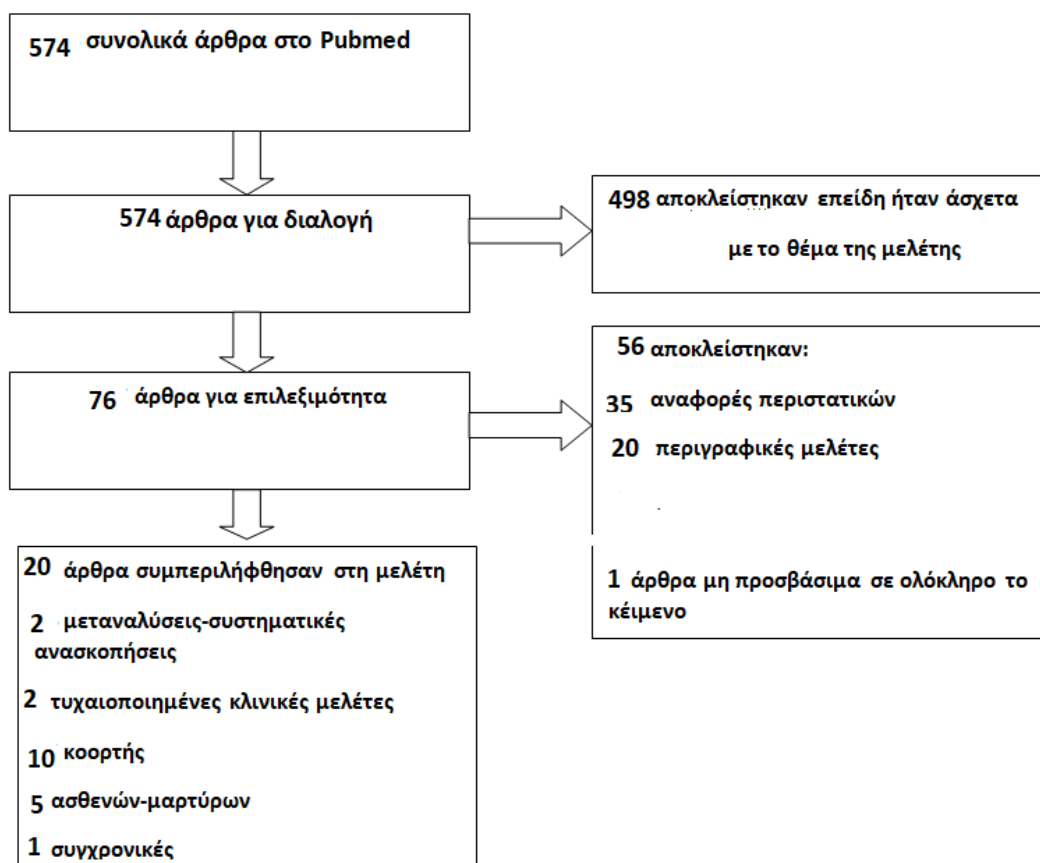
σφυροβραχιόνιου δείκτη, αύξηση ευρημάτων στεφανιογραφίας σχετικών με θρομβώσεις στεφανιαίων . Για τη σχέση μεγαλακρίας και θρόμβωσης στην παρούσα ανασκόπηση, η αναζήτηση στην μηχανή αναζήτησης **Pubmed** ,με ημερομηνίες άρθρων από 1/1/1900-30/04/2021 έγινε με τις παρακάτω λέξεις:

“Acromegaly”[Mesh] OR acromegal\*[TIAB] OR “somatotropin hypersecretion”[TIAB] OR “growth hormone hypersecretion”[TIAB] OR “growth hormone secretion”[TIAB] OR “inappropriate growth hormone\*”[TIAB] OR “growth horm\*”[TIAB]

AND

“Stroke”[Mesh] OR “stroke”[TIAB] OR “ischemic stroke\*”[TIAB] OR “cerebrovascular disease\*”[TIAB] OR “cerebrovascular disorder\*”[TIAB] OR “cerebrovascular accident\*”[TIAB] OR “brain infarction\*”[TIAB] OR “Carotid Artery Thrombosis”[Mesh] OR “carotid artery thrombosis”[TIAB] OR “carotid thrombosis”[TIAB] OR “carotid arterial disease\*”[TIAB] OR “carotid artery stenosis”[TIAB] OR “carotid stenosis”[TIAB] OR “carotid athero\*”[TIAB] OR “Peripheral Arterial Disease”[Mesh] OR “peripheral arterial disease\*”[TIAB] OR “peripheral artery disease”[TIAB] OR “peripheral vascular disease\*”[TIAB] OR “peripheral arterial ather\*”[TIAB] OR “peripheral artery ather\*”[TIAB] OR “Arteriosclerosis”[Mesh] OR “atheroscler\*”[TIAB] OR “Thrombosis”[Mesh] OR thrombosis[TIAB] OR “Thromboembolism”[Mesh] OR thromboembolism[TIAB] OR “Pulmonary Embolism”[Mesh] OR “pulmonary embolism\*”[TIAB] OR “Venous Thromboembolism”[Mesh] OR “venous thromb\*”[TIAB] OR “Venous Thrombosis”[Mesh] OR “Acute Coronary Syndrome”[Mesh] OR “coronary syndrome\*”[TIAB] OR “Myocardial Infarction”[Mesh] OR “myocardial infarction\*”[TIAB] OR “cardiac infarction\*”[TIAB] OR “Myocardial Ischemia”[Mesh] OR “cardiovascular diseas\*”[TIAB] OR “coronary diseas\*”[TIAB] OR “ischemic heart disease\*”[TIAB] OR “heart attack\*”[TIAB] OR “Coronary Thrombosis”[Mesh] OR “coronary thromb\*”[TIAB]

Σύμφωνα με τη μέθοδο PRISMA:



### ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

Σύμφωνα με τη μέθοδο PICO, αναζητήθηκαν ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, υποποφυσισμό, χωρίς άλλη θεραπευτική αγωγή ή που ξεκίνησαν αγωγή μετά την έναρξη της μελέτης ή υγιείς που έλαβαν αναστολέα των υποδοχέων αυξητικής ορμόνης όπως το pegvisomant και συγκρίθηκαν είτε οι ίδιοι με τον εαυτό τους (πριν και μετά από θεραπεία), ή με υγιείς που δεν λαμβάναν αγωγή ή λαμβάναν εικονικό φάρμακο, με κλινικό αποτέλεσμα την εμφάνιση θρόμβωσης φλεβικής ή αρτηριακής (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, θρομβώσεις σπλαγχνικών ή άλλων φλεβών, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μη καρδιοεμβολικό, θρόμβωση ή στένωση καρωτίδας, έμφραγμα μυοκαρδίου/στεφανιαία νόσος/ισχαιμική καρδιοπάθεια) ή την επίδραση στις βιοχημικές παραμέτρους αιμόστασης-θρόμβωσης όπως αύξηση των προπηκτικών και μείωση των ινωδολυτικών παραγόντων ή την επίδραση σε ειδικές μεθόδους διάγνωσης των παραπάνω όπως πάχυνση έσω-μέσω χιτώνα σε υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων, μείωση σφυροβραχιόνιου δείκτη, αύξηση ευρημάτων στεφανιογραφίας σχετικών με θρομβώσεις στεφανιαίων. Για τη σχέση

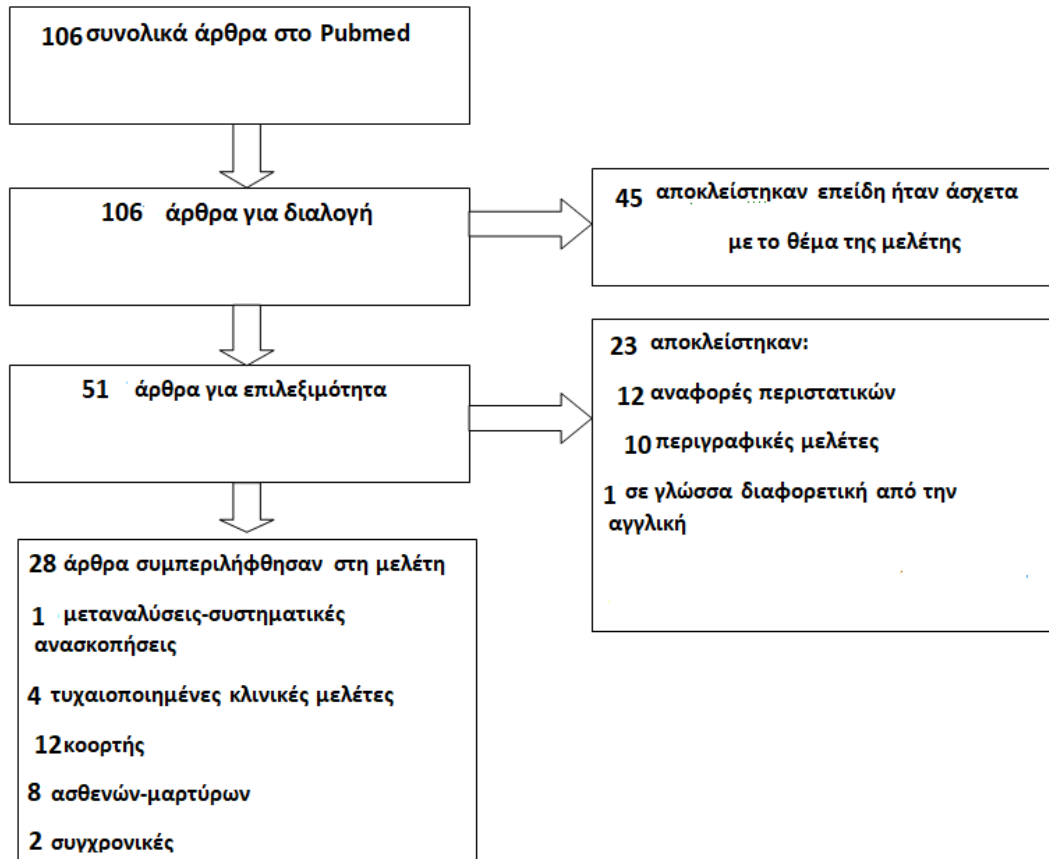
ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης και θρόμβωσης στην παρούσα ανασκόπηση, η αναζήτηση στην μηχανή αναζήτησης **Pubmed**, με ημερομηνίες άρθρων από 1/1/1900-30/04/2021 έγινε με τις παρακάτω λέξεις:

"Dwarfism, Pituitary"[Mesh] OR "growth hormone deficienc\*"[TIAB] OR "growth hormone insufficienc\*"[TIAB] OR "somatotropin deficienc\*"[TIAB] OR "somatotropin insufficienc\*"[TIAB]

AND

"Stroke"[Mesh] OR "stroke"[TIAB] OR "ischemic stroke\*"[TIAB] OR "cerebrovascular disease\*"[TIAB] OR "cerebrovascular disorder\*"[TIAB] OR "cerebrovascular accident\*"[TIAB] OR "brain infarction\*"[TIAB] OR "Carotid Artery Thrombosis"[Mesh] OR "carotid artery thrombosis"[TIAB] OR "carotid thrombosis"[TIAB] OR "carotid arterial disease\*"[TIAB] OR "carotid artery stenosis"[TIAB] OR "carotid stenosis"[TIAB] OR "carotid athero\*"[TIAB] OR "Peripheral Arterial Disease"[Mesh] OR "peripheral arterial disease\*"[TIAB] OR "peripheral artery disease"[TIAB] OR "peripheral vascular disease\*"[TIAB] OR "peripheral arterial ather\*"[TIAB] OR "peripheral artery ather\*"[TIAB] OR "Arteriosclerosis"[Mesh] OR "atheroscler\*"[TIAB] OR "Thrombosis"[Mesh] OR thrombosis[TIAB] OR "Thromboembolism"[Mesh] OR thromboembolism[TIAB] OR "Pulmonary Embolism"[Mesh] OR "pulmonary embolism\*"[TIAB] OR "Venous Thromboembolism"[Mesh] OR "venous thromb\*"[TIAB] OR "Venous Thrombosis"[Mesh] OR "Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR "coronary syndrome\*"[TIAB] OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "myocardial infarction\*"[TIAB] OR "cardiac infarction\*"[TIAB] OR "Myocardial Ischemia"[Mesh] OR "cardiovascular diseas\*"[TIAB] OR "coronary diseas\*"[TIAB] OR "ischemic heart disease\*"[TIAB] OR "heart attack\*"[TIAB] OR "Coronary Thrombosis"[Mesh] OR "coronary thromb\*"[TIAB]

Σύμφωνα με τη μέθοδο PRISMA:





## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

**Για την σχέση του κλινικά έκδηλου υπερθυρεοειδισμού με τη στεφανιαία νόσο ανευρέθησαν οι εξής μελέτες:**

Μια μετανάλυση 37 μελετών κοορτής του Sohn<sup>40</sup> και μια αναδρομική μελέτη κοορτής του Dekkers<sup>41</sup> οι οποίες ανέδειξαν αμφοτέρως αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων σε υπερθυρεοειδικούς, μακροχρονίως από 11-13%. Πρόκειται για μελέτες με μεγάλο εύρος και ετερογένεια μεταξύ τους ως προς το είδος ,τη μεθοδολογία, το υπό εξέταση δείγμα υπερθυρεοειδικών ασθενών και ευθυρεοειδικών ως ομάδα ελέγχου, τον χρόνο παρακολούθησης, τα επίπεδα TSH και θυρεοειδικών ορμονών που τέθηκαν ως όριο, τα συμπαραμαρτούντα νοσήματα, κ.α. , γεγονός που δεν επιτρέπει ποσοτική σύνθεση των αποτελεσμάτων. Από την πρώτη μελέτη φαίνεται μια αύξηση κινδύνου στεφανιαίας νόσου HR, 1.11; 95% CI, 1.03 ως 1.19, ιδιαίτερα σε νέους ασθενείς <65, και με χαμηλό γενικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ από τη δεύτερη μελέτη φαίνεται μια αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο όσο πιο κοντά βρισκόμαστε στη διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού, η οποία ίσως μετά μειώνεται και σταθεροποιείται, γιατί μετά οι ασθενείς εκκινούν αντιθυρεοειδική αγωγή και η θυρεοειδική τους λειτουργία βελτιώνεται. Και οι δύο μελέτες ανέδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση και της καρδιαγγειακής θνητότητας σε υπερθυρεοειδικούς ασθενείς HR: 1.20 (95% CI, 1.00 έως 1.46) στην πρώτη και 1,35 (95% 1,33-1,37) στη δεύτερη, ευρήματα συμβατά με μία άλλη μετανάλυση, αυτή του Brandt<sup>9</sup> με 31138 ασθενείς, η οποία είχε αναδείξει αύξηση θνητότητας σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό κατά 20%, ανεξαρτήτου αιτίας. Αντίθετα στη μελέτη κοορτής του Flynn<sup>42</sup> et al με 3188 υπερθυρεοειδικούς ασθενείς υπό αγωγή δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση θανατηφόρας αλλά και μη, ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Μια άλλη μελέτη παρατήρησης του Giesecke<sup>43</sup> et

αΙ, ανέδειξε διαφορά ως προς τον κίνδυνο γενικής αλλά και καρδιαγγειακής θνητότητας ανάλογα με το αίτιο του υπερθυρεοειδισμού, με το κίνδυνο υψηλότερο σε ασθενείς με τοξική οζώδη βρογχοκήλη σε σχέση με νόσο Graves.

#### **Για τον υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό και τη στεφανιαία νόσο:**

Για την μελέτη της σχέσης του υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού και της στεφανιαίας νόσου, τα αποτελέσματα από τις συμπεριληφθείσες μελέτες είναι αντικρουόμενα και δεν προσφέρονται για ποσοτική σύνθεση. Οι μεταanalύσεις των Sun<sup>44</sup>, Collet<sup>45</sup>, Ochs<sup>46</sup> και Singh<sup>47</sup> δεν κατάφεραν να αναδείξουν στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο σε ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό, ενώ αντίθετα έδειξαν η μετανάλυση του Yang<sup>48</sup> και του Sohn<sup>40</sup> (η δεύτερη μόνο σε ασθενείς <65 ετών και χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου) 1,19 και 1,27 αντίστοιχα. Προς αυτή την κατεύθυνση ήταν και η προοπτική κοορτής του Gollidge<sup>49</sup>, η οποία ανέδειξε αύξηση στατιστικά σημαντική του κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου σε ασθενείς με τιμές FT4>17 αλλά <23 που ήταν και το οριο εισαγωγής στην μελέτη. Η μετανάλυση του Larson<sup>50</sup>, η οποία βασίστηκε στο μοντέλο μενδελειανής τυχαιοποίησης, λαμβάνοντας δεδομένα από γονιδιωματικές βάσεις δεδομένων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο γενετικά προβλεπόμενος υποκλινικός ή ήπιος υπερθυρεοειδισμός, δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με καμία άλλη καρδιαγγειακή νόσο πλην της κολπικής μαρμαρυγής. Οι μελέτες μενδελειανής τυχαιοποίησης σύμφωνα με πολλούς ερευνητές αν έχουν σχεδιαστεί και εκτελεστεί σωστά, έχουν ισχύ ανώτερη από μελέτες παρατήρησης αλλά κατώτερη από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και μπορούν να καταδείξουν αιτιώδη συσχέτιση μεταξύ δύο εξεταζόμενων παραμέτρων, γιατί δεν υπόκεινται στην επίδραση συγχετικών περιβαλλοντικών παραγόντων<sup>51</sup>.. Στην προκειμένη περίπτωση η μελέτη αυτή είχε ως περιορισμούς την ενδεχόμενη πλειοτροπία των γονιδίων που εμπλέκονται στην θυρεοειδική λειτουργία και το γεγονός ότι το γενετικό υλικό προέρχονταν αποκλειστικά από Ευρωπαϊκό πληθυσμό. Η μελέτη κοορτής του Parle<sup>52</sup> ανέδειξε αυξημένη θνητότητα σε υποκλινικούς ασθενείς ≥60 ετών. Αντίθετα η μετανάλυση του Asvold<sup>53</sup> 10 μελετών κοορτής με ασθενείς στους οποίους η TSH βρισκόταν εντός φυσιολογικών ορίων (0,45-4,49 mIU/L), βρήκε ότι αυτοί δεν παρουσιάζουν στατιστικά αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο ούτε για καρδιαγγειακή θνητότητα.

### **Για τον κλινικό υπερθυρεοειδισμό με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο:**

Αναφορικά με τη σχέση κλινικού υπερθυρεοειδισμού και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, η μετανάλυση του Sohn <sup>40</sup> ανέδειξε αύξηση του κινδύνου στατιστικά σημαντική μόνο σε <65 ετών, χωρίς άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και χωρίς κολπική μαρμαρυγή, ενώ η προοπτική κοορτής του Sheu ανέδειξε παρόμοια αύξηση σε νεαρούς ενήλικες μέσης ηλικίας 32 ετών. Η αναδρομική κοορτής του Dekkers <sup>41</sup> έδειξε μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου ΑΕΕ όσο πιο κοντά στη διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού. Ακόμη υπάρχουν μελέτες, όπως αυτές των Ahn <sup>54</sup> και Lei <sup>55</sup> οι οποίες συσχετίζουν τον κλινικό υπερθυρεοειδισμό, και ειδικά αυτόν στον οποίον συνυπάρχουν θυρεοειδικά αυτοαντισώματα (TPO-Abs) ,με μια μη αθηροσκληρωτική αγγειοπάθεια υπεύθυνη όμως για αρκετά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, τη νόσο Moya-Moya. Και σε αυτήν την περίπτωση, αν και διαφαίνεται ένας αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικών επεισοδίων, ειδικά σε νεαρές ηλικίες, απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

### **Για τον υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο:**

Καμία μελέτη από τις ανευρεθείσες στο Pubmed, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό.

### **Για την σχέση υπερθυρεοειδισμού (κλινικού-υποκλινικού) με αθηροσκλήρυνση-νόσο καρωτίδων-περιφερική αρτηριακή νόσο:**

Όσον αφορά το ερώτημα αν υπάρχει σχέση περιφερικής αρτηριακής νόσου ή αθηροσλήρυνσης με τον υπερθυρεοειδισμό , τα δεδομένα είναι ελλιπή. Μια συστηματική ανασκόπηση της Παπαδοπούλου<sup>56</sup>, λόγω μεγάλης ετερογένειας και ασυμφωνίας των μελετών που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη δεν κατέληξε σε κάποιο συμπέρασμα σχετικά με το αν οι διαταραχές του θυρεοειδούς αυξάνουν τη CIMT, αντικατοπτρίζοντας την ασάφεια που υπάρχει στη βιβλιογραφία πάνω σε

αυτό το θέμα. Σε μια συγχρονική μελέτη του Shimizu<sup>57</sup> σε ευθυρεοειδικούς, στους οποίους ανιχνεύθηκαν αντιθυρεοειδικά αντισώματα, η παρουσία τους συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου για CIMT $\geq$ 1.1, που τέθηκε και ως το όριο αθηροσκλήρυνσης. Τέλος στη μελέτη του Li<sup>58</sup> οι ασθενείς με Graves παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα VCAM-1 και χαμηλότερο σφυροβραχίονιο δείκτη (ABI) σε σχέση με ευθυρεοειδικούς, ενώ μετά από θεραπεία με αντιθυρεοειδικά φάρμακα η μεταβολή των επιπέδων της FT4 σχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με τη ποσοστιαία μεταβολή του ABI.

### **Για τη σχέση υπερθυρεοειδισμού(κλινικού-υποκλινικού) και φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου(VTE):**

Υπάρχει και εδώ ασυμφωνία μεταξύ των μελετών που ανευρέθησαν στο Pubmed πάνω στη σχέση VTE(φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου,συμπεριλαμβανομένων DVT(εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης) και PE(πνευμονικής εμβολής)) και υπερθυρεοειδισμού, με τις περισσότερες μελέτες όπως η μετανάλυση αναδρομικών μελετών του Srisawat,οι αναδομικές των Lin<sup>59</sup> (επικεντρώθηκε μόνο στην PE), Dekkers<sup>41</sup> και Debeij<sup>60</sup> να αναδεικνύουν στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου VTE σε υπερθυρεοειδικούς, με την τελευταία να αναδουκνύει αναλογική σχέση μεταξύ των επιπέδων FT4, των παραγόντων πήξης VIII και vWF και του κινδύνου VTE, πιθανολογώντας ότι αυτός είναι και ο μηχανισμός πρόκλησης VTE σε υπερθυρεοειδικούς. Προς επίρρωση αυτών, οι αναδρομικές κοορτής των Van Zaane<sup>61</sup> και Debeij<sup>62</sup> είχαν ως εύρημα στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου VTE, ακόμη και με τιμές FT4 εντός της ανώτερης περιοχής του φυσιολογικού εύρους τιμών, (17-24). Οι αναδρομικές των Kootte<sup>63</sup> και Kim<sup>64</sup> παρουσίασαν αύξηση της επίπτωσης VTE κατά 4-5 φορές, σε υπερθυρεοειδικούς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, εντός 6 μηνών από τη διάγνωση. Μια μετανάλυση του Franchini, συγκέντρωσε αναφορές περιστατικών φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με κλινικά έκδηλο υπερθυρεοειδισμό εκ των οποίων το 80%, αφορούσε ασυνήθιστες θέσεις όπως εγκεφαλικές και σπλαγχνικές φλέβες.

Αντίθετα με όλα αυτά η μεγάλη σε αριθμό συμμετεχόντων (633000 υπερθυρεοειδικοί) και διάστημα παρακολούθησης (27 έτη) αναδρομική μελέτη

κοορτής του Danescu,<sup>66</sup> βασισμένη στο σύστημα νοσοκομειακής καταγραφής ασθενών των ΗΠΑ, δεν κατάφερε να αναδείξει στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου. Τέλος η μελέτη του Segna<sup>67</sup>, διερεύνησε προοπτικά ενδεχόμενη αύξηση του κινδύνου για υποτροπή VTE σε ασθενείς που υπέστησαν VTE και οι οποίοι 1 έτος μετά από τη στιγμή της διάγνωσης παρουσίαζαν υποκλινική θυρεοειδική δυσλειτουργία ( η μέτρηση του θυρεοειδικού προφίλ έγινε τότε προς αποφυγή συγχορηγικής επίδρασης του συνδρόμου μη θυρεοειδικής νόσου NTIS\*, που εμφανίζεται σε καταστάσεις stress και σοβαρών νοσημάτων και χαρακτηρίζεται από μείωση της fT3, αύξηση RT3, φυσιολογική ή μειωμένη TSH ,και επί παράτασης του ,μείωση και της fT4) και ανέδειξε παραδόξως στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής VTE σε υποκλινικούς υπερθυρεοειδικούς ασθενείς, με μέσο χρόνο παρακολούθησης 20.8 μήνες.

**Για τη σχέση υπερθυρεοειδισμού(κλινικού-υποκλινικού) και πηκτικών-ινωδολυτικών-αθηροσκληρυντικών παραμέτρων και δεικτών:**

Όσον αφορά την απάντηση στο ερώτημα αν ο υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται με αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις, πως επιδρά δηλαδή στο σύστημα και τους παράγοντες της αιμόστασης και της θρόμβωσης και κυρίως με ποιους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς , η αναζήτηση στο Pubmed με τις ίδιες λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν προηγουμένως, είχε ως αποτέλεσμα την ανεύρεση των εξής μελετών:η μετανάλυση του Stujiver 29 μελετών παρατήρησης και παρέμβασης σε ευθυρεοειδικούς με χορήγηση λεβοθυροξίνης και έπειτα μέτρηση των πηκτικών και αντιπηκτικών παραμέτρων αυτών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θυρεοτοξίκωση γέρνει την πλάστιγγα υπέρ μιας υπερπηκτικής και υποϊνωδολυτικής κατάστασης με αύξηση των προπηκτικών παραγόντων VIII, IX, ινωδογόνου, von Willebrand και αναστολέα 1 ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-1, τόσο σε ενδογενή όσο και εξωγενή θυρεοτοξίκωση , σε υποκλινικό αλλά και κλινικό υπερθυρεοειδισμό.Στο ίδιο μήκος κύματος και η μετανάλυση παρόμοιων μελετών από τον Squizzato, ανέδειξε αλλαγές σε παράγοντες του αίματος που ευοδώνουν την πήξη και θρόμβωση. Ακόμη στην τυχαιοποιημένη crossover κλινική μελέτη του van zaane,<sup>68</sup> υγιείς εθελοντές τυχαιοποιήθηκαν στο να λάβουν λεβοθυροξίνη σε 3 διαφορετικές δόσεις (0,3, 0,45 και 0,6 mg) ή κανένα φάρμακο για 14 ημέρες και στη συνέχεια να γίνει διακοπή του φαρμάκου (washout) για 28 ημέρες με crossover σχεδιασμό, και

στην συνέχεια μετρήθηκαν και συγκρίθηκαν οι τιμές διαφόρων μεταβλητών πήξης και ινωδόλυσης. Το αποτέλεσμα ήταν ότι η εξωγενής αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών αυξάνει τους παράγοντες πήξης (vWF, VIII, IX,X,PAI-1) και μειώνει την ινωδόλυση (APTT) με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Παρόμοια και η μελέτη του Verkleij<sup>69</sup>, τυχαιοποιημένη crossover, στην οποία σε 14 υγιείς εθελοντές χορηγήθηκε LT4 και παρατηρήθηκε υποϊνωδολυτικότητα με μείωση του TAFI πλάσματος και παράταση του TAFI εξαρτώμενου χρόνου λύσης θρόμβου. Επιπρόσθετα στη μελέτη του Engelman<sup>70</sup> ευθυρεοειδικοί έλαβαν λεβοθυροξίνη 0,25 mg για 4 και 8 εβδομάδες και στη συνέχεια τη διέκοψαν κατά τα ίδια διαστήματα, και ακολούθως έγινε πρωτεωμική ανάλυση των πρωτεϊνών του πλάσματος, με τη μελέτη να καταλήγει ότι 10 πρωτεΐνες του καταρράκτη της πήξης συσχετίστηκαν θετικά με την αύξηση της fT4, ακόμη και όταν η θυρεοειδική ορμόνη βρισκόταν σε μη παθολογικά επίπεδα. Μία άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη παρέμβασης του Horne, συνέκρινε το πηκτικό προφίλ 14 ασθενών με θυρεοειδικό καρκίνο τη στιγμή που βρισκόταν σε θεραπεία καταστολής της TSH με χορήγηση λεβοθυροξίνης και άρα σε υπερθυρεοειδική κατάσταση και μετά τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, όπου είχαν καταστεί υποθυρεοειδικοί, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία καταστολής της TSH και συνεπώς η εξωγενής θυρεοτοξίκωση, είναι προθρομβωτική, αφού αύξησε στατιστικώς σημαντικά τα επίπεδα (Prothrombin fragment 1-2, ινωδογόνο, FVIII, αντιθρομβίνη, tPA, PAI-1, PAI-1/tPA,CRP). Παρόμοια με τη μελέτη αυτή και η μελέτη του Horacek<sup>71</sup>, που κατέληξε και αυτή στο ίδιο συμπέρασμα. Σε μία άλλη μελέτη του Liu<sup>72</sup> μετρήθηκαν τα επίπεδα του αντιγόνου του παράγοντα von willebrand, που αντικατοπτρίζει την συνολική ποσότητα του vWF στο αίμα, σε 35 υπερθυρεοειδικούς ασθενείς, και αποκαλύφθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στο αντιγόνο και τις θυρεοειδικές ορμόνες (T3 και T4), το οποίο μειώθηκε τόσο με αντιθυρεοειδική αγωγή όσο και μόνο με με προπρανολόλη, ενώ τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών παρέμειναν υψηλά, υποδηλώνοντας ενδεχόμενη συμμετοχή των β αδρενεργικών υποδοχέων στην αύξηση του vWF. Ο Burggraaf<sup>73</sup> και αυτός στη μελέτη του κατέληξε στο ίδιο συμπέρασμα ότι η περίσσεια θυρεοειδικών ορμονών σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ενδοθηλιακών πρωτεϊνών όπως ο vWF, ο οποίος μειώθηκε με τη χορήγηση προπρανολόλης. Μια ακόμη μελέτη ασθενών με 24 υπερθυρεοειδούς και 19 μάρτυρες, αξιολόγησε και συνέκρινε μεταξύ τους ex vivo, την σύσταση

του θρόμβου ινικής και την ινωδόλυση του, και συμπέρανε ότι οι ασθενείς με ενδογενή υπερθυρεοειδισμό έχουν πιο συμπαγείς θρόμβους ινικής και μεγαλύτερη αντίσταση σε ινωδόλυση ex vivo. Η συγχρονική μελέτη του Dorr έδειξε ότι τα μειωμένα επίπεδα της TSH αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αύξηση του ινωδογόνου πλάσματος. Αύξηση του ινωδογόνου και μείωση του APTT έδειξε και η αναδρομική μελέτη του Lippi<sup>74</sup>. Οι μελέτες των Coban<sup>75</sup> και Erem<sup>76</sup> έδειξαν ότι ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός αυξάνει τον παράγοντα vW και τον FX αντίστοιχα και σχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Ακόμη από τη μελέτη κοορτής του Homoncik<sup>77</sup> φάνηκε σχετιζόμενη με τον υπερθυρεοειδισμό αύξηση του vWF και μέσω αυτού αύξηση της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων και του σχηματισμού αιμοπεταλιακού θρόμβου μετρούμενη με τη δοκιμασία CEPI-CT( collagen epinephrine induced closure time), και μείωση αυτής μετά από θεραπεία με θειομαζόλη, από τη μελέτη του Oge<sup>78</sup> αύξηση της οξειδωσης της LDL χοληστερόλης σε υπερθυρεοειδισμό ενώ από τη μελέτη ασθενών μαρτύρων του Colleran<sup>79</sup> φάνηκε πιθανή σχετιζόμενη με υπερθυρεοειδισμό μείωση της βιταμινής B12 και εξαιτίας αυτής αύξηση της ομοκυστεΐνης στο αίμα, ευρήματα συμβατά με αύξηση του κινδύνου αθηροσκλήρυνσης, δημιουργίας αρτηριακών θρόμβων και καρδιαγγειακών παθήσεων όπως η στεφανιαία νόσος στην οποία ο υπερθυρεοειδισμός συμβάλλει και μέσω άλλων μηχανισμών όπως η ταχυκαρδία και συνακόλουθη αύξηση των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.

## **ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ**

### **Για τον κλινικό υποθυρεοειδισμό και στεφανιαία νόσο:**

Για την σχέση λοιπόν του κλινικού υποθυρεοειδισμού με την στεφανιαία νόσο ανευρέθη η αναδρομική μελέτη κοορτής του Flynn<sup>80</sup> η οποία ανέδειξε αύξηση του κινδύνου μη θανατηφόρας ισχαιμικής καρδιοπάθειας κατά 23% και η μετανάλυση 55 μελετών κοορτής του Ning<sup>81</sup> η οποία βρήκε στατιστικά σημαντική αύξηση του

κινδύνου ισχαιμικής καρδιοπάθειας (RR): 1.13; 95% confidence interval (CI):1.01–1.26), εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) (RR: 1.15; 95% CI: 1.05–1.25),καρδιακής θνητότητας (RR: 1.96; 95% CI: 1.38–2.80),και γενικής θνητότητας (RR: 1.25; 95% CI: 1.13–1.39), με τους καρδιοπαθείς ασθενείς με υποθυρεοειδισμό να παρουσιάζουν ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιακής(RR: 2.22; 95% CI: 1.28–3.83) και γενικής θνησιμότητας(RR: 1.51; 95% CI: 1.26–1.81). Η μετανάλυση του Zhang<sup>82</sup>που επικεντρώθηκε στον υποθυρεοειδισμό ειδικά σε διαβητικούς ασθενείς, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων και θνητότητας σε αυτούς τους ασθενείς. Στην προοπτική μελέτη κοορτής του Seo<sup>83</sup> παρακολούθηθηκαν ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (n=1977) κατά μέση διάρκεια 3,5 χρόνων, από τους οποίους οι (n=197) διεγνώσθησαν με υποθυρεοειδισμό(κλινικό και υποκλινικό), με ανεβασμένη δηλαδή την TSH, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η υψηλότερη TSH τη στιγμή διάγνωσης του OEM συσχετίστηκε με αυξημένη ολική θνησιμότητα (26% vs 11.7% , p<0.0001) και καρδιακή θνησιμότητα (9,2 vs 4,4%, p=0.014), προτείνοντας την TSH ως προγνωστικό δείκτη ολικής θνησιμότητας (ORadj: 1.560, 95%, CI 1.017-2.392, p=0.041) στους εμφραγματίες. Ακόμη και στη μετανάλυση του Chang<sup>84</sup> φάνηκε ότι στους ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια, η συνύπαρξη του σύνδρομου μη θυρεοειδικής νόσου( NTIS) ή αλλιώς σύνδρομο ευθυρεοειδικού ασθενούς) ή υποθυρεοειδισμού αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας και μείζονος καρδιαγγειακού συμβάντος.

#### **Για τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και τη στεφανιαία νόσο:**

Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας σχετικά με τη σχέση υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και καρδιαγγειακών συμβάντων, με αποτέλεσμα ούτε και σε αυτή την περίπτωση να μπορεί να γίνει ποσοτική σύνθεση και εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Η μετανάλυση 5 προοπτικών μελετών κοορτής του Singh, ανέδειξε αύξηση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου τόσο στην αρχή όσο και στο follow up(από 4-20 χρόνια), και αύξηση του κινδύνου θανάτου από αυτήν μόνο στο follow up. Στη μετανάλυση μελετών παρατήρησης του Rodondi<sup>85</sup> φάνηκε αύξηση του κινδύνου CHD, αλλά όταν η υποανάλυση



περιορίστηκε στις προοπτικές μελέτες, αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική. Η μετανάλυση του Ning 55 μελετών κοορτής είχε ως εύρημα την αύξηση του κινδύνου ισχαιμικής καρδιοπάθειας και του θανάτου από αυτήν σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό ειδικά όταν η  $TSH \geq 10$ . Ο Sun στη δική του μετανάλυση προοπτικών μελετών δεν βρήκε συσχέτιση υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και κινδύνου στεφανιαίας νόσου ή ολικής θνησιμότητας, παρά μόνο με τη θνητότητα από στεφανιαία νόσο. Σε 3 μεταanalύσεις (Ochs et al, Moon<sup>86</sup> et al, Razvi<sup>87</sup> et al) φάνηκε να παίζει ρόλο η ηλικία με όσους είναι <65 ετών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (SCH) να παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο είτε στεφανιαίας νόσου ή /και θανάτου από αυτήν ή /και γενικής θνητότητας, ενώ οι  $\geq 65$  ετών όχι. Σε μια προοπτική κοορτής του Asvold<sup>88</sup> με 25313 υγείς στους οποίους μετρήθηκε η TSH, φάνηκε να παίζει ρόλο και το φύλο, αφού μόνο οι γυναίκες παρουσίασαν συσχέτιση και μάλιστα θετική-γραμμική ανάμεσα στην TSH και την θνητότητα από στεφανιαία νόσο. Η άλλη μετανάλυση του Asvold με 14 μελέτες κοορτής κατέληξε στο συμπέρασμα ότι για τιμές TSH εντός φυσιολογικών ορίων, δεν αυξάνεται ο κίνδυνος CHD ή CHD θνητότητας, ενώ ο Collet έδειξε στην δική του μετανάλυση προοπτικών μελετών ότι ανεξαρτήτως του θυρεοειδικού προφίλ, η παρουσία θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων per se (TPOAbs όπως στη Hashimoto) δεν αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Οπότε με τόση σύγχυση στην βιβλιογραφία, αφού δεν είναι απολύτως ξεκάθαρο αν ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός αυξάνει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, θα είναι δύσκολο να τεθούν και ξεκάθαρες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με το ποιοι θα ωφεληθούν περισσότερο από μια πιο πρόωπη έναρξη θεραπείας υποκατάστασης σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Η διπλά τυφλή crossover τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με placebo και LT4 100 µg για 12 εβδομάδες όχι μεγάλου αριθμού ασθενών με SCH του Razvi<sup>89</sup>, ανέδειξε όφελος από τη θεραπεία υποκατάστασης όσον αφορά δύο δείκτες αθηροσκλήρυνσης και καρδιαγγειακής νόσου, όπως η ολική χοληστερόλη και η FMD, ενώ η αναδρομική του Einfeld<sup>90</sup> έδειξε ότι ειδικά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και υποθυρεοειδισμό, η θεραπεία υποκατάστασης όχι μόνο δε βοηθά, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο MACE(μείζονος καρδιαγγειακού συμβάντος), CHD και ολικής θνητότητας.

### **Για υποθυρεοειδισμό(κλινικό-υποκλινικό) και ΑΕΕ:**

Για τη σχέση κλινικού υποθυρεοειδισμού και ισχαιμικού ΑΕΕ, δύο μελέτες, μία η μετανάλυση του Ning και μία η κοορτή του Flynn , δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των. Αναφορικά με τη σχέση υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και ΑΕΕ, η μετανάλυση του Chaker<sup>93</sup> δεν ανέδειξε αύξηση κινδύνου. Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα της εμφωλεασμένης μελέτης ασθενών εντός κοορτής του Givi<sup>94</sup> σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ο Zhang σε μια συγχρονική μελέτη 229 ασθενών με ήπιο ΑΕΕ ή ΤΙΑ,βρήκε αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης σε υποκλινικούς υποθυρεοειδικούς σε MRI εγκεφάλου νόσου των μικρών αγγείων σε σχέση με του μη.

### **Για τη σχέση υποθυρεοειδισμού και VTE:**

Η μελέτη κοορτής του Danescu με 19519000 νοσηλευόμενους ασθενείς και 350000 υποθυρεοειδικούς έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου τόσο της πνευμονικής εμβολής όσο και της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, και ακόμη περισσότερο σε ασθενείς κάτω των 40 ετών, αντίθετα με τον Segna που δεν κατέγραψε στατιστικά σημαντική αύξηση. Γενικά υπάρχουν στη βιβλιογραφία πολλές αντικρουόμενες απόψεις για το αν ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να κάνει φλεβικές θρομβώσεις, αφού μάλλον περισσότερο κυριαρχεί η ινωδολύση, και ίσως να προκαλεί και αιμορραγίες, μέσω ενός επίκτητου συνδρόμου von Willebrand(Manfredi<sup>95</sup>). Στο επίκτητο σύνδρομο von Willebrand συνδεδεμένο με υποθυρεοειδισμό, η θεραπεία υποκατάστασης με λεβοθυροξίνη μπορεί να προκαλέσει υποστροφή του συνδρόμου( Stujiver<sup>96</sup>,Michiels<sup>97</sup>).

### **Για τη σχέση υποθυρεοειδισμού και περιφερικής αρτηριοπάθειας:**

Αναφορικά με το αν συσχετίζεται ο υποθυρεοειδισμός με την περιφερική αρτηριοπάθεια και αθηροσκλήρυνση, η συστηματική ανασκόπηση 26 μελετών των Papadopolou et al αντικατοπτρίζει τη σύγχυση και τη διάσταση απόψεων ανάμεσα στις διάφορες μελέτες για το αν και κατά πόσο η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς μπορεί να προκαλέσει αρτηριοσκλήρυνση, εκφραζόμενη ως αύξηση του CIMT και αν ναι, αν αυτή είναι αναστρέψιμη με τη χορήγηση λεβοθυροξίνης.Λόγω μεγάλης ετερογένειας και ασυμφωνίας των μελετών που

συμπεριλήφθησαν (71% των μελετών θετική συσχέτιση μεταξύ CIMT και θυρεοειδικής δυσλειτουργίας μετρούμενης με την τιμή της TSH, 12% αρνητική, 17% καμία συσχέτιση) υπήρξε αδυναμία ποσοτικής σύνθεσης και εξαγωγής σαφούς και ασφαλούς συμπεράσματος.

Στη μετανάλυση 27 μελετών ασθενών μαρτύρων των Yao <sup>98</sup> et al με 866 ευθυρεοειδικούς μάρτυρες και 1065 ασθενείς με SCH( τιμές TSH >3.8-5.5, ηλικία 8,1-65,2 έτη ) μελετήθηκε η σχέση μεταξύ υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και καρδιαγγειακών δεικτών αθηροσκλήρυνσης και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας όπως το πάχος του έσω μέσου χιτώνα καρωτίδας(CIMT),ο επικαρδιακός λιπώδης ιστός (EAT), η ταχύτητα παλμικού κύματος (PWV), η διαστολή μέσω ροής (FMD), και η διαστολή μέσω τρινιτρογλυκερίνης (GNT-induced dilation). Οι ασθενείς με SCH σε σχέση με ευθυρεοειδικούς έχουν:υψηλότερη CIMT(standardised mean difference(SMD): 0.369 mm; 95%CI: 0.038, 0.700; P = 0.029, με σημαντική ετερογένεια (I2 = 82.4%; P = 0.000),υψηλότερη PWV με SMD: 3.574 m/s; 95%CI: 0.935, 6.213, P = 0.008 με σημαντική ετερογένεια (I2 = 99%, P = 0.000)υψηλότερο EAT με SMD: 1.167 mm; 95%CI: 0.869, 1.466; P = 0.000 με I2 = 60%; P = 0.02 και χαμηλότερη FMD με SMD: -1.525%, 95%CI: -2.156, -0.894, P = 0.000 με I2 = 87.8%; P = 0.000 και χαμηλότερη GNT-induced dilation μεSMD: -0.384%, 95%CI: -0.625, -0.142, P = 0.002 και χωρίς ετερογένεια I2 = 0%; P = 0.78. Παρατηρήθηκε δηλαδή συσχέτιση μεταξύ υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και πάχυνσης-σκλήρυνσης των αγγείων και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Παρόμοια αποτελέσματα και από τη συγχρονική μελέτη των Peixoto <sup>99</sup>et al, στην οποία οι ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό παρουσίαζαν υψηλότερη IMT συγκριτικά με ευθυρεοειδικούς, ακόμη και όταν έγινε στάθμιση ως προς πιθανούς συγχετιτικούς παράγοντες. Όσον αφορά τη συνύπαρξη υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και ΣΔ2, ο πρώτος φαίνεται να αυξάνει επιπλέον τον κίνδυνο περιφερικής αρτηριοπάθειας σύμφωνα με τη μετανάλυση 61 συγχρονικών και ασθενών μαρτύρων μελετών των Han<sup>100</sup> et al OR: 1.42(95%CI 1.21-1.67). Στη συγχρονική μελέτη του Λεκάκη <sup>101</sup>, τα επίπεδα της TSH συσχετίστηκαν ανάστροφα με την FMD, που αποτελεί δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας-αθηροσκλήρυνσης

Από τις πιο σημαντικές μελέτες ως προς το όφελος θεραπείας ήταν αυτή των Blum<sup>102</sup> et al. Στη τυχαιοποιημένη αυτή διπλά τυφλή κλινική μελέτη χορήγησης placebo και λεβοθυροξίνης σε ασθενείς  $\geq 65$  ετών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό με 185 συμμετέχοντες, οι 96 τυχαιοποιήθηκαν σε λεβοθυροξίνη, οι υπόλοιποι σε placebo ( $4.60 \text{ mIU/L} \leq \text{TSH} \leq 19.99 \text{ mIU/L}$ , FT4 εντός εύρους αναφοράς μέσος χρόνος θεραπείας 18.4 μήνες (12,2-30 μήνες)). Για την επίδραση της χορήγησης LT4 στην καρωτιδική αθηροσκλήρυνση, εκτιμήθηκε υπερηχογραφικά η καρωτίδα μέσω μέτρησης του CIMT και του μεγίστου μεγέθους της πλάκας της. Η μέση τιμή  $\text{TSH} \pm \text{SD}$  αρχικά ήταν  $6.35 \pm 1.95 \text{ mIU/L}$  και υποχώρησε υπό αγωγή με λεβοθυροξίνη σε  $3.55 \pm 2.14 \text{ mIU/L}$ , ενώ στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου  $5.29 \pm 2.21 \text{ mIU/L}$  ( $P = 0.001$ ). Μετά από 18,4 μήνες βρέθηκε η μέση CIMT  $:0.85 \pm 0.14 \text{ mm}$  στους ασθενείς υπό θυροξίνη και μέση CIMT:  $0.82 \pm 0.13 \text{ mm}$  στην ομάδα του placebo, με διαφορά μεταξύ των ομάδων =  $0.02 \text{ mm}$ ; 95% CI,  $-0.01$  ως  $0.06$ ;  $P = 0.30$ , συνεπώς μη στατιστικώς σημαντική. Η σύσταση της καρωτιδικής πλάκας ήταν όμοια και στην ομάδα της λεβοθυροξίνης 70,8% και στην ομάδα placebo 75,3%,  $P=0,46$  (μέγιστο πάχος πλάκας υπό LT  $2.38 \pm 0,92 \text{ mm}$  ενώ υπό placebo  $2.37 \pm 0.91 \text{ mm}$ , διαφορά μεταξύ των ομάδων  $-0.03$ , 95% CI,  $-0.34$  έως  $0.29$ ,  $P=0.86$ ). Άρα η ομαλοποίηση της TSH με LT4 δεν έδειξε όφελος ως προς την CIMT και καρωτιδική αθηροσκλήρυνση σε άτομα 65 ετών και άνω με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Ομοίως στην τυχαιοποιημένη ανοικτή μελέτη χορήγησης για 12 μήνες LT4 ή καμίας θεραπείας σε 32 γυναίκες με SCH και αξιολόγησης του FMD βραχιόνιας αρτηρίας, CIMT και λιπιδαιμικού προφίλ πριν και μετά τη θεραπεία των Cabral<sup>103</sup> et al δεν ανιχνεύθηκε σχέση μεταξύ CIMT ή FMD και FT4/TSH. Μετά από 1 έτος παρατηρήθηκε μείωση του FMD στην ομάδα ελέγχου από  $17.33 \pm 7.88$  σε  $13.1 \pm 4,75\%$ ,  $p=0.03$ , αλλά δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή στην ομάδα που λάμβανε LT4, όπως ούτε της CIMT ανάμεσα στις 2 ομάδες.

Αντιθέτως, στη μετανάλυση 12 κλινικών μελετών των Aziz<sup>104</sup> et al με 263 ευθυρεοειδικούς μάρτυρες και 280 ασθενείς με SCH, μετρήθηκε και συγκρίθηκε

το CIMT πριν και μετά από θεραπεία με λεβοθυροξίνη για 2-24 μήνες. Η σταθμισμένη μέση διαφορά CIMT στους SCH σε σχέση με ευθυρεοειδικούς βρέθηκε: WMD 0,44mm (95% CI 0.14-0.74],  $p=0.004$ ;  $I^2=65\%$  ενώ μετά από θεραπεία με θυροξίνη, μείωση της CIMT: WMD -0.32; 95% CI (-0.47, -0.16),  $p<0.0001$ ;  $I^2=2\%$ , χωρίς να υπάρχει πλέον στατιστικά σημαντική διαφορά με τους ευθυρεοειδικούς WMD 0.13 mm; 95% CI (-0.04, 0.30);  $p=0.14$ ;  $I^2=27\%$ ]. Ταυτόχρονα καταγράφηκε μείωση της TC (ολικής χοληστερόλης), TG (τριγλυκεριδίων) και LDL μη στατιστικά όμως σημαντική. Φάνηκε δηλαδή αυξημένη CIMT σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και όφελος από την χορήγηση LT4 ως προς την επιβράδυνση ή υποστροφή της αθηροσκλήρυνσης σε αυτούς. Ομοίως στην τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη crossover των Razvi et al με χορήγηση LT4 και placebo και μέτρηση FMD βραχιονίου αρτηρίας και ολική χοληστερόλη σε 100 ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό μετά από 12 εβδομάδες χορήγησης 100μg LT4 ή placebo, η θεραπεία με LT4 μείωσε TC (vs. placebo) από 231.6 σε 220 mg/dl,  $P<0.001$ ; την low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) από 142.9 σε 131.3 mg/dl,  $P<0.05$  και βελτίωσε FMD από 4.2 σε 5.9%,  $P<0.001$ . Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα FT4, συνιστούν τον πιο σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης μείωσης της TC ή βελτίωσης στην FMD. Παρόμοια και τα ευρήματα στη μελέτη Alibaz<sup>105</sup>. Στην προοπτική μελέτη μέτρησης της τιμής των παραγόντων vWF, VIII, θρομβομοδουλίνης (TM) και CCA IMT (πάχος έσω μέσου χιτώνα κοινής καρωτίδας) σε 33 υποθυρεοειδικούς ασθενείς προ και 1 έτος μετά την αποκατάσταση ευθυρεοειδισμού με θεραπεία με LT4 των Nagasaki<sup>106</sup> et al 2004, οι τιμές των vWF, VIII και TM ήταν αρχικά εντός φυσιολογικών ορίων, και μετά τη θεραπεία τα 2 πρώτα παρουσίασαν μείωση αλλά παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων ενώ η TM αμετάβλητη. Ο CCA IMT μειώθηκε από  $0.639\pm 0.018$  σε  $0.552\pm 0.016$ mm, και συσχετίστηκε η μείωση αυτή θετικά με τη μεταβολή του vWF ( $r=0.490$ ,  $P=0.0038$ ). Η χορήγηση LT4 σε ασθενείς με SCH φαίνεται να βελτιώνει τη CIMT, η οποία βελτίωση φαίνεται να συνδυάζεται με μείωση του παράγοντα vWF. Ομοίως σε άλλη μελέτη των Nagasaki et al 2005<sup>107</sup>, σε 30 υποθυρεοειδικούς μελετήθηκε το CCA IMT και ο δείκτης β αρτηριακής ακαμψίας πριν και 1 έτος μετά την αποκατάσταση ευθυρεοειδισμού με LT4. Στην αρχή της μελέτης οι ασθενείς παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές CCA IMT και ακαμψίας β σε σχέση με ευθυρεοειδικούς μάρτυρες, τα οποία μειώθηκαν μετά τη

θεραπεία σε φυσιολογικά επίπεδα(αρνητική συσχέτιση μεταξύ ακαμψίας β – ηλικίας ( $r = -0.465$ ,  $P = 0.011$  και ακαμψίας β και IMT( $r = -0.406$ ,  $P = 0.029$ )). Σε 38 υποκλινικούς υποθυρεοειδικούς στη μελέτη των Kebarcilar108 et al μετρήθηκαν τα επίπεδα hs-CRP και παραοξονάσης -1(PON-1\*, η οποία φυσιολογικά υδρολύει την οξειδωμένη LDL χοληστερόλη δρώντας αθηροπροστατευτικά) πριν και 3 μήνες μετά την επίτευξη ευθυρεοειδισμού, και συγκρίθηκαν με 19 ευθυρεοειδικούς υγιείς. Οι τιμές των PON-1 και hsCRP δεν παρουσίαζαν σημαντική διαφορά με τους ευθυρεοειδικούς ούτε πριν ούτε μετά τη θεραπεία με LT4, το μόνο που άλλαξε ήταν η μείωση του CIMT στους ασθενείς με SCH .

### **Για τη σχέση υποθυρεοειδισμού και πηκτικών παραμέτρων:**

Οι μηχανισμοί με τους οποίους ο υποθυρεοειδισμός φαίνεται να προκαλεί αλλαγές στους μηχανισμούς της θρόμβωσης και της αιμόστασης είναι αρκετοί. Αρχικά στον υποθυρεοειδισμό εκτός από αύξηση των τιμών της ολικής χοληστερόλης, της LDL, των τριγλυκεριδίων και μείωση της HDL παρατηρείται και αύξηση της οξείδωσης της LDL η οποία υποστρέφει μετά από τη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης με LT4 και επίτευξης ευθυρεοειδισμού , όπως έδειξαν η μελέτη Oge και η μελέτη Diekman <sup>109</sup>. Σε 57 γυναίκες με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό στη μελέτη Luboshitzky <sup>110</sup>, παρουσιάστηκε αυξημένος κίνδυνος για αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, ενώ 18 μήνες θεραπείας υποκατάστασης στην ίδια κατηγορία ασθενών στη μελέτη Adrees111 ήταν αρκετοί να διορθώσουν την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ σε φυσιολογικά επίπεδα. Στις προοπτικές μελέτες πριν και μετά την επίτευξη ευθυρεοειδισμού σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς, φάνηκε πως οι τελευταίοι έχουν και μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη υπερομοκυστεϊναιμίας, η οποία συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα FT3 και FT4 και διορθώνεται μερικώς με τη χορήγηση LT4 ( Orzechowska-Pawilojc <sup>113</sup>, Catargi<sup>114</sup>). Στη μελέτη του Christ-Crain<sup>115</sup>, με 2 σκέλη ένα συγχρονικό, και ένα διπλα τυφλό placebo ελεγχόμενο παρέμβασης, φάνηκε αύξηση στον κλινικά έκδηλο υποθυρεοειδισμό τόσο της ομοκυστεϊνης όσο και της CRP, ενώ στον υποκλινικό μόνο της δεύτερης, η οποία δεν παρουσίασε μείωση μετά από τη χορήγηση LT4.

Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός φάνηκε να συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα FVII:C, σε σχέση με FVII:Ag υποδηλώνοντας υψηλότερα επίπεδα ενεργού

παράγοντα FVII (muller<sup>116</sup>), αυξημένο μέσο όγκο αιμοπεταλίων (MPV), και εύρος κατανομής αιμοπεταλίων, τα οποία σύμφωνα με τον Erikci<sup>117</sup>, θα μπορούσαν να αποτελούν παράγοντες αθηροσκληρυντικής καρδιοπάθειας. Ακόμη στη μελέτη του Desideri<sup>118</sup> φαίνεται αύξηση του sCD40L και του 8-iso-PGF2a, που αποτελούν ενδείξεις αυξημένης ενεργοποίησης αιμοπεταλίων μέσω ενισχυμένης υπεροξειδωσης λιπιδίων στο αίμα υποθυρεοειδικών ασθενών. Η θεραπεία υποκατάστασης φάνηκε να διορθώνει τα επίπεδα των πηκτικών παραμέτρων τόσο στον κλινικό όσο και στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (chadarevian<sup>119</sup>, gullu<sup>120</sup>). Ακόμη στον υποθυρεοειδισμό φαίνεται πως υπάρχει αύξηση των φλεγμονωδών δεικτών όπως IL-1, IL-6, , INF-γ, TNF-α, τα οποία σχετίζονται στενά με αθηροθρόμβωση, και τα οποία υποχωρούν σημαντικά με τη χορήγηση LT4.(marchiori<sup>121</sup>)

Η μελέτη του Verkleij<sup>122</sup>, πολυκεντρική προοπτική κοορτής 20 ασθενών, έδειξε ότι οι υποθυρεοειδικοί ασθενείς δεν παρουσίαζαν διαφορά στα επίπεδα TAFI με ευθυρεοειδικούς παρά μόνο μείωση του TAFI-μεσολαβούμενου χρόνου λύσης θρόμβου, δηλαδή έχουν υπερινωδολυτική δραστηριότητα και άρα αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών. Παρεπιμπτόντως, ένας άλλος μηχανισμός αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης σε υποθυρεοειδικούς πέρα από την υπερινωδολυση και το επικτητο σύνδρομο von Willebrand, φαίνεται να είναι και η αυτοάνοση θρομβοπενία ( μελέτη Ito). Αντίθετα η μελέτη Akinci<sup>123</sup> με 30 άτομα σε κάθε ομάδα, έδειξε ότι ο υποθυρεοειδισμός συσχετίζεται θετικά με αύξηση των επιπέδων TAFI σε σχέση με ευθυρεοειδικούς, και συνεπώς αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο, τα οποία όμως μειώθηκαν μετά από θεραπεία με LT4. Στην ίδια κατεύθυνση και η μελέτη του Cetinkalp, στην οποία ασθενείς υποθυρεοειδικοί λόγω θυρεοειδίτιδας Hashimoto, είχαν υψηλότερη δραστηριότητα TAFI συγκριτικά με ευθυρεοειδικούς, η οποία όμως δεν διορθώθηκε μετά από χορήγηση LT4. Παρόμοια και τα ευρήματα στη μελέτη Alibaz τα οποία υπέστρεψαν με την χορήγηση LT4.

## **CUSHING**

**Για το σύνδρομο Cushing και τον κίνδυνο καρδιαγγειακών  
συμβάντων(CVD):**

Σε μια μεγάλη εθνική μελέτη κοορτής στη Σουηδία των Ragnarsson<sup>125</sup> et al, μελετήθηκε η ολική και η νοσο-ειδική θνησιμότητα σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing. Στους 502 ασθενείς που εντοπίστηκαν με CD, το εκτιμώμενο ποσοστό ολικής θνησιμότητας βρέθηκε SMR(standardized mortality ratio):2,5(95% CI, 2,1-2,9), και καρδιαγγειακής θνησιμότητας SMR:3,3 (95% CI 2,6-4,3%). Ομοίως και μια παλαιότερη επιδημιολογική μελέτη του Etxabe<sup>126</sup> είχε συσχετίσει το CS με αυξημένη θνητότητα, αποδίδοντας την σε αγγειακές παθήσεις, συνδεδεμένες με αυξημένη ηλικία, εμμένουσα υπέρταση και διαταραχή μεταβολισμού της γλυκόζης.

Στη μελέτη κοορτής των Wei<sup>127</sup> et al ερευνήθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου από τη χρήση συνταγογραφούμενων γλυκοκορτικοειδών σε 82202 μη χρήστες και 68781 χρήστες γλυκοκορτικοειδών κατηγοριοποιημένους σε 3 ομάδες (1η ομάδα χαμηλής δόσης: εισπνεόμενη, ρινική ή τοπική χρήση, 2η ομάδα μεσαίας δόσης: από στόματος, ορθική ή παρεντερική χορήγηση ημερήσιας δόσης <7,5 mg ισοδύναμου πρεδνιζολόνης και 3η ομάδα υψηλής ημερήσιας δόσης ≥7,5 mg ισοδύναμου πρεδνιζολόνης ). Ο κίνδυνος CVD υπολογίστηκε για την υψηλή δόση σε σχέση με καθόλου χορήγηση, σταθμίζοντας τους άλλους παράγοντες κινδύνου :RR 2.56 (CI 2.18-2.99) P<0.001, ενώ για χαμηλή δόση RR:1.00 (95% CI 0.95-1.05) και τη μεσαία δόση 1.03(0.96-1.10). Ειδικά για τα εμφράγματα μυοκαρδίου ο κίνδυνος του υψηλότερου δοσολογικού σχήματος ήταν RR: 3.26 (95% CI 2.60-4.09) , P<0.001 και για τα ΑΕΕ-ΤΙΑ στην ίδια ομάδα 1.73 (1.22-2.44),ενώ για τις υπόλοιπα σχήματα και για τα δύο συμβάντα δεν αναδείχθηκε σημαντική διαφορά με τους μη χρήστες. Ακόμη οι χρόνιοι χρήστες κορτικοειδών (αυτοί που είχαν λάβει κορτικοειδή το προηγούμενο εξάμηνο πριν την έναρξη της μελέτης) παρουσίαζαν μεγαλύτερο κίνδυνο από καινούριους χρήστες για CVD RR:1.08(CI 1.02-1.15), όπως και όσοι λάμβαναν κορτικοειδή τη στιγμή του συμβάντος σε σχέση με αυτούς που δεν λάμβαναν RR:3.82(CI 2.85-5.13) και όσοι έκαναν συνεχή χρήση (η διαμεσολάβηση ≤ 180 ημέρες ανάμεσα στη συνταγογράφηση των φαρμάκων) σε σχέση με αυτούς που έκαναν διαλείπουσα (η διαμεσολάβηση ≥180 ημέρες ανάμεσα στη συνταγογράφηση των φαρμάκων) RR:2.31 (CI 1.29-4.15). Η θεραπεία συνεπώς με μεγάλες δόσεις κορτικοειδών συσχετίστηκε με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.



Σε παρόμοια μελέτη κοορτής, συγκρίθηκαν ως προς την επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων ασθενείς που λαμβάναν συστηματικά γλυκορτικοειδή και ανέπτυξαν ιατρογενές Cushing, ασθενείς που λαμβάναν χωρίς να αναπτύξουν τη νόσο καθώς και αυτοί που δεν λάμβαναν γλυκορτικοειδή Fardet <sup>128</sup> et al (3231 ασθενείς που λαμβάναν κορτικοειδή χωρίς CS, 3282 που δεν λαμβάναν κορτικοειδή, 547 με ιατρογενές CS). Οι ρυθμοί επίπτωσης CVD συμβάντων ανά 100 ανθρώπους-έτη σε κίνδυνο ήταν 15.1 (95% confidence interval 11.8 -18.4) σε ασθενείς υπό κορτικοειδή και ιατρογενές Cushing, 6.4 (5.5 - 7.3) σε αυτούς υπό κορτικοειδή χωρίς διάγνωση ιατρογενούς CS, και 4.1 (3.4 - 4.8) σε όσους δεν λαμβάναν κορτικοειδή. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση η σχέση μεταξύ ιατρογενούς CS και CVD συμβάντων ήταν ισχυρή (adjusted hazard ratios 2.27 (95% confidence interval 1.48 ως 3.47) για στεφανιαία νόσο και 2.23 (0.96 ως 5.17) για ισχαιμικά ΑΕΕ. Το σταθμισμένο hazard ratio για όλα τα CVD συμβάντα βρέθηκε 4.16 (2.98 ως 5.82), όταν οι ασθενείς που λάμβαναν κορτικοειδή και ανέπτυξαν CS, συγκρίθηκαν με εκείνους που δεν λάμβαναν.

Η εμφωλεασμένη μελέτη ασθενών μαρτύρων σε κοορτή Souverein <sup>129</sup> et al, με 50656 ασθενείς με καρδιαγγειακό συμβάν και ισάριθμους χωρίς, ως ομάδα ελέγχου, συγκρινόμενοι μεταξύ τους, έδειξε πως η χορήγηση έστω και μιας δόσης γλυκοκορτικοειδών εντός 3 μηνών προ του συμβάντος συνετέλεσε σε αύξηση του κινδύνου για ισχαιμική καρδιοπάθεια (OR 1.20, 95% CI 1.11-1.29), ενώ η χρήση κορτιζόνης οποιαδήποτε στιγμή στο παρελθόν αύξησε το κίνδυνο για καρδιακό ή εγγεφαλικό επεισόδιο (adj OR 1.25, 95% CI 1.21-1.29).

Στην προοπτική ασθενών μαρτύρων των Neary <sup>130</sup> et al, με μικρό αριθμό συμμετεχόντων και συνεπώς αποδεικτικής ισχύος : 15 ασθενείς με CS μελετήθηκαν όταν ήταν υπερκορτιζολαιμικοί 11/15, και όταν ήταν υποκορτιζολαιμικοί 4/15, και συγκρίθηκαν ως προς το Agatston score σε αξονική στεφανιογραφία με 15 υγιείς μάρτυρες. Οι ασθενείς με CS είχαν σημαντικά υψηλότερο μη ασβεστοποιημένο όγκο πλάκας στα στεφανιαία: CS 49.5 [31.4, 102.5], controls 17.9 [2.6, 25.3], P <0.001; και Agatston score: CS 70.6 [0, 253.1], controls 0 [0, 7.6]; P <0.05).

### **Για Cushing και αθηροσκλήρυνση:**

Στη μετανάλυση 14 μελετών 332 ασθενών με σύνδρομο Cushing και 462 υγιών μαρτύρων ως προς CIMT, FMD και επιπολασμό καρωτιδικών πλακών, των Lupoli<sup>131</sup> et al, οι ασθενείς με Cushing είχαν: υψηλότερη IMT (MD: 0.20 mm; 95% CI: 0.12, 0.28; p<.001), αυξημένο επιπολασμό καρωτιδικών πλακών (OR: 8.85, 95% CI: 4.09, 19.14; p<.001), και χαμηλότερη FMD (MD: -2.65%; 95% CI: -3.65, -1.65; p<.001), οι διαφορές παρατηρήθηκαν ακόμη και μετά την ύφεση της νόσου (MD: 0.24 mm; 95% CI: 0.07, 0.40; p=0.005 και OR: 9.88, 95% CI: 2.69, 36.3; p<0.001, αντίστοιχα). Η ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι η ηλικία, ο διαβήτης, η παχυσαρκία, το CS ACTH-εξαρτώμενο και τα επίπεδα κορτιζόλης ορού και ούρων επίδρασαν στην παρατηρούμενη διαφορά IMT.

Στην συγχρονική μελέτη των Tauchmanova<sup>132</sup> et al 28 ασθενών με υποκλινικό σύνδρομο Cushing λόγω αδενώματος επινεφριδίων χωρίς τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου, και 100 υγιών ως ομάδα ελέγχου, συγκρίθηκαν η αρτηριακή πίεση, το σάκχαρο αίματος νηστείας, η ινσουλίνη, η ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, το ινωδογόνο και CIMT, με όλες τις μετρούμενες τιμές να παρουσιάζονται στατιστικά σημαντικώς υψηλότερες στους ασθενείς με υποκλινικό Cushing σε σχέση με υγιείς.

Στην προοπτική μελέτη του Faggiano<sup>133</sup> με 25 ασθενείς με Cushing, αυτοί παρουσίαζαν αρνητικώς επηρεασμένες τις τιμές των λιποπρωτεϊνών, του σωματικού βάρους και της αναλογίας του, της γλυκόζης και της ινσουλίνης, της IMT και του συντελεστή αγγειακής διατασιμότητας (DC), με αυτούς τους δείκτες αθηροσκλήρυνσης να παραμένουν στα ίδια επίπεδα παρά τη υποχώρηση των επιπέδων κορτιζόλης σε φυσιολογικά. Αρνητικά επηρεασμένη έδειξε την IMT των κοινών καρωτίδων σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing και η μελέτη του Albiger.

Σε μια αναδρομική μελέτη των Soga<sup>134</sup> et al, σε 467 ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία άκρου, μετρήθηκαν τα επίπεδα των ορμονών του stress πριν την επέμβαση επαναγγείωσης και έγινε προσπάθεια συσχέτισης των επιπέδων τους με τον κίνδυνο περιεγχειρητικών μείζονων καρδιαγγειακών επιπλοκών (pMACE), όπως ολική θνητότητα, έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εντός 30 ημερών από την επέμβαση. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι τα

αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και αδρεναλίνης προεγχειρητικά, συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο pMACE, εντός 30 ημερών από την επέμβαση.

### **Για Cushing και VTE:**

Στη συστηματική ανασκόπηση των Van Zaane<sup>135</sup> et al 15 μελετών(8 κοορτής, 2 παρέμβασης, 8 συγχρονικών) για υπερπηκτικότητα σε CS, συνολικά συμπεριλήφθησαν 476 ασθενείς με CS. Η μη προκλητή VTE σε 2 μελέτες είχε επίπτωση από 1,9-2,5% Σε 7 μελέτες ο κίνδυνος μετεγχειρητικής VTE ήταν <6% ενώ σε 1 μελέτη 20%. Η πνευμονική εμβολή δηλώθηκε ως αιτία θανάτου σε 0-1,9% ασθενών με CS και κυρίως εντός 3 μηνών μετά από χειρουργείο. Η υπερπηκτικότητα πιθανολογήθηκε από ανεύρεση αυξημένων FVIII, IX,vW και παραγωγής θρομβίνης.

Στην αναδρομική μελέτη κοορτής των Lieber<sup>136</sup> et al, 5702 ασθενείς από 94620 νευροχειρουργικούς ασθενείς λαμβάναν κορτικοστεροειδή > 10 συνεχόμενες ημέρες. Σε αυτούς μελετήθηκε η πιθανότητα ανάπτυξης PE και DVT στις 30 ημέρες μετά το χειρουργείο, οπότε σε πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης είχαν για PE: OR 1.47, 95% CI 1.13-1.90 και για DVT: OR 1.55, 95% CI 1.28-1.87 P<0.001 σε σχέση με τους υπόλοιπους.

Στην πολυκεντρική μελέτη κοορτής Stujiver<sup>137</sup> et al σε διάστημα 20ετίας συγκρίθηκε η επίπτωση VTE ανάμεσα σε ασθενείς με ενδογενές CS καλοήθους αιτίας και ασθενείς με μη λειτουργικό αδένωμα της υπόφυσης .Η συνολική επίπτωση VTE σε ασθενείς με CS υπολογίστηκε 14.6 (95%, 10.3-20.1) ανά 1000 ανθρωποέτη. Οι ασθενείς με ACTH-CS που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο στην υπόφυση σε σχέση με ασθενείς που υπεβλήθησαν σε υποφυσιακό χειρουργείο για μη λειτουργικό αδένωμα είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο 3,4% σε σχέση με 0%, P=0.01, με τα περισσότερα επεισόδια VTE μεταξύ 1 εβδομάδας και 2 μηνών από

την επέμβαση. Η θεραπεία του CS προ της επέμβασης μείωσε τον κίνδυνο για VTE 3 μήνες μετά.

Στην μελέτη 4495 ασθενών με PE και 16802 μαρτύρων των Stujiver et al<sup>138</sup>, αναζητήθηκε αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ προηγούμενης εξωγενούς χρήσης γλυκοκορτικοειδών ως προς τη δόση και το διάστημα από την τελευταία έκθεση. Ο κίνδυνος PE ήταν υψηλότερος τις πρώτες 30 ημέρες μετά από έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή (adj OR 5.9, 95% CI 2.3-3.9) και μειώνονταν σταδιακά με την αύξηση του διαστήματος χρήσης των (OR 1.9, 95% CI 1.3-2.9) για χρήση >1 έτος. Η χαμηλή δόση (πρεδνιζολόνη ημερήσια δόση <5mg αύξησε τον κίνδυνο για PE (OR 1.8, 95% CI 1.3-2.4), και πολύ περισσότερο η υψηλότερη δόση (πρεδνιζόνη >30 mg, OR 9.6, 95% CI 4.3-20.5).

### **Για Cushing και πηκτικές παραμέτρους:**

Σύμφωνα με τη μελέτη Boscaro<sup>139</sup> και Manetti<sup>140</sup> οι ασθενείς με CS παρουσιάζουν διαταραχές στις παραμέτρους αιμόστασης, ικανές να διακαιολογήσουν την χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε όσους θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγει και ο Barbot<sup>141</sup> που βρίσκει αυξημένη την επίπτωση VTE σε ασθενείς με νόσο Cushing, οι οποίοι υποβάλλονται σε υποφυσιακή διασφηνοειδική επέμβαση. Παρόμοια ευρήματα και στην ασθενών μαρτύρων του Ambrosi<sup>142</sup>, στην οποία βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου σε ασθενείς με CS.

Μια ενδιαφέρουσα μελέτη με στόχο να αποκαλύψει την επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στους παράγοντες της αιμόστασης ήταν η τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, placebo ελεγχόμενη κλινική μελέτη του Brotman<sup>143</sup>, στην οποία χορηγήθηκε 3mg δεξαμεθαζόνης ή placebo σε 24 υγιείς άνδρες 19-39 ετών για 5 ημέρες και αξιολογήθηκε η μεταβολή του πηκτικού τους προφίλ. Η μελέτη καταλήγει πως η δεξαμεθαζόνη αύξησε τον παράγοντα VII κατά 13%, p=0,04, τον VIII κατά 27%, p=0,0008, τον XI κατά 6%, p=0,01 και το ινωδογόνο κατά 13%, p=0,05 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Παρόμοια σε σχεδιασμό και εκτέλεση μελέτη, των Jilma<sup>144</sup> et al, ανέδειξε άνοδο της P-σελεκτίνης και του παράγοντα vWF σε υγιείς άνδρες που έλαβαν θεραπευτικές δόσεις δεξαμεθαζόνης για 48 ώρες.

Σε άλλες μελέτες μη τυχαιοποιημένες βρέθηκαν σημαντικώς αυξημένα σε ασθενείς με Cushing, τα επίπεδα των II,V, FVIII,IX, XI, XII, vWF, ινωδογόνο, αριθμός αιμοπεταλίων, PAI-1, ενδοθηλίνης και μειωμένα επίπεδα TFPI.(Casonato <sup>145</sup>, Erem <sup>146</sup>, Fatti <sup>147</sup>,Kastelan <sup>148</sup>,Kirilov <sup>149</sup>, Koutroumpi <sup>150</sup>). Μάλιστα στην μελέτη του Kastelan φάνηκε πως 6 μήνες μετά την ύφεση του συνδρόμου Cushing, οι παράμετροι πήξης επανήλθαν σε φυσιολογικά πλαίσια.

## **ΥΠΟΚΟΡΤΙΖΟΛΑΙΜΙΑ**

Αναφορικά με τη σχέση υποκορτιζολαιμίας/Addison και αρτηριακές ή φλεβικές θρομβώσεις δεν βρέθηκαν σχετικές κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας τις παραπάνω λέξεις κλειδιά, πέρα από μία μελέτη αναδρομική κοορτής του Bergthorsdottir <sup>151</sup>, στην οποία εντοπίστηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένη θνητότητα σε υποκορτιζολαιμικούς ασθενείς RR: 2.19 (confidence interval 1.91–2.51) για τους άνδρες και 2.86 (confidence interval 2.54–3.20) για τις γυναίκες, η οποία αποδόθηκε τόσο σε καρδιαγγειακά αίτια, όσο και καρκίνο και λοιμώξεις. Από την άλλη η νόσος Addison πολλές φορές συνυπάρχει ή μπορεί να αποτελέσει την πρώτη κλινική εκδήλωση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, σύμφωνα με την ανασκόπηση του Presotto <sup>152</sup>. Και σε αυτήν την περίπτωση απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

## **ΥΠΕΡΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ**

### **Για πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό και καρδιαγγειακά συμβάντα:**

Για την σχέση πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού (PA) και καρδιαγγειακών συμβάντων, ο Monticone <sup>153</sup> σε μία μετανάλυση προοπτικών και αναδρομικών μελετών συνέκρινε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό με άλλους με ιδιοπαθή υπέρταση, ως προς τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, ΑΕΕ, σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολικού συνδρόμου καταλήγοντας μετά από 8,8 χρόνια μέσης παρακολούθησης στο συμπέρασμα ότι ο πρωτόπαθης υπεραλδοστερονισμός, ανεξαρτήτως του αν επρόκειται για αδένωμα ή αμφοτερόπλευρη επινεφριδιακή

υπερπλασία,, αυξάνει τον κίνδυνο AEE OR:2.58, (95%CI 1.93-3.45), ΣΝ OR: 1.77(1.10-2.83), διαβήτη OR1.33, (1.01-1.74) και μεταβολικού συνδρόμου OR:1.53,(1.22-1.91). Στο ίδιο μήκος κύματος και η μετανάλυση του Wu <sup>154</sup>, στην οποία συγκρίθηκαν πάλι ασθενείς με PA και ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, με τους πρώτους να έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για AEE (RR=2.03, 95% CI=1.71–2.39 για στεφανιαία νόσο RR=1.67, 95% CI=1.23–2.25 υψηλότερη συστολική πίεση WMD=4.14, 95% CI=2.60–5.68, και διαστολική πίεση (WMD=2.65, 95% CI=1.83–3.47, αλλά όχι σημαντικές διαφορές ως προς τα επίπεδα σακχάρου. Παρόμοια και τα ευρήματα της κοορτής του Miliez με αύξηση του κινδύνου AEE και μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ η κοορτή του Ohno έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση μόνο για τα AEE και όχι για τη στεφανιαία νόσο, εντοπίζοντας μάλιστα και το όριο στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης  $\geq 125$  pg/mL , πάνω από το οποίο μεγενθύνεται η αύξηση του κινδύνου. Μια ακόμη μετανάλυση 12 μελετών ασθενών μαρτύρων, του Ambrosino, έδειξε ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό έχουν σε σχέση με υπερτασικούς υψηλότερο IMT κοινής καρωτίδας, αορτική PWV και σημαντικά χαμηλότερη FMD. Ολές οι παραπάνω μελέτες συγκλίνουν στο γεγονός πως ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός αυξάνει τον κίνδυνο αθηροσκλήρυνσης και καρδιαγγειακών συμβάντων. Σχετικά με το θέμα όμως πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός και VTE δεν βρέθηκαν μελέτες. Όσον αφορά τη θεραπεία, η μετανάλυση του Elbers <sup>155</sup> 20 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών πάνω στη χρήση ανταγωνιστών αλατοκορτικοειδών και του κινδύνου θρόμβωσης, αιμορραγίας και θανάτου, έδειξε όφελος στη μείωση κατά 20% της γενικής θνητότητας και κατά 23% στην καρδιαγγειακή θνητότητα. ενώ στα υπόλοιπα καταληκτικά σημεία (έμφραγμα μυοκαρδίου, AEE, αιμορραγίες) δεν υπήρξε ουσιαστική διαφορά, αλλά καμία εκ των συμπεριληφθεισών μελετών δεν αφορούσε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό.

## **ΦΑΙΟΧΡΩΜΟΚΥΤΤΩΜΑ**

Δεν βρέθηκαν ούτε για τη σχέση του φαιοχρωμοκυττώματος με τις αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις αξιολογες μελέτες. Μια μελέτη ασθενών μαρτύρων του Holaj <sup>157</sup> πήρε 30 ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα, και τους συνέκρινε ως προς

την IMT της κοινής καρωτίδας και του καρωτιδικού διχασμού, με άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση και υγιείς. Τελικά κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το πάχος του μέσω έσω χιτώνα είναι μεγαλύτερο στις κοινές καρωτίδες άμφω, σε σχέση με υπερτασικούς και υγιείς αλλά εξαφανίζεται στον καρωτικό διχασμό. Η μελέτη του Higashi <sup>158</sup> έδειξε ότι ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα πριν την αδρεναλεκτομή είχαν μειωμένη ικανότητα για αύξηση αιματικής ροής του πήχη σε πρόκληση με ακετυλοχολίνη, η οποία αυξήθηκε σημαντικά μετά την αδρεναλεκτομή. Η Zacharieva <sup>159</sup> συνέκρινε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα, Cushing, ιδιοπαθή υπέρταση και υγιείς καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η ρενίνη αυξήθηκε περισσότερο στο φαιοχρωμοκύττωμα, η VEGF σε όλες τις ομάδες πλην των υγιών ενώ η PGE2 παρέμεινε αμετάβλητη, προσπαθώντας να εξηγήσει την αυξημένη αθηροσκλήρυνση σε αυτές τις ομάδες ασθενών. Βασισμένος σε μια παλαιότερη μελέτη σύμφωνα με την οποία η εξωγενής χορήγηση επινεφρίνης φάνηκε να αυξάνει τα επίπεδα του FVIII, οι Horpener <sup>160</sup> et al, πήραν ασθενείς με DVT και υγιείς, και τους χορήγησαν προπρανολόλη. Ενώ αρχικά στην DVT τα επίπεδα του VIII:C ήταν υψηλότερα, σε σχέση με του υγιείς, μετά την χορήγηση προπρανολόλης υποχώρησαν κατά 23%, ενώ μετά τη διακοπή της επανήλθαν στα προηγούμενα επίπεδα, υποδηλώνοντας πιθανή συσχέτιση του συμπαθητικού συστήματος και της θρόμβωσης.

## **ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ**

### **Για υπερπαραθυρεοειδισμό και καρδιαγγειακή νόσο:**

Στην κοορτική μελέτη από ηλικιωμένους άνδρες της κοινότητας (μέση ηλικία 71 έτη, n=958) των Hagstrom <sup>162</sup> et al, μελετήθηκε η σχέση μεταξύ PTH πλάσματος και καρδιαγγειακής θνητότητας. Στο διάστημα παρακολούθησης ( μέση διάρκεια 9,7 έτη) 117 ασθενείς απεβίωσαν από καρδιαγγειακά αίτια. Σταθμίζοντας τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου, τα υψηλότερα επίπεδα PTH συσχετίστηκαν θετικά με αύξηση καρδιαγγειακής θνητότητας (αύξηση της PTH κατά 1 SD, αύξησε τον κίνδυνο θανάτου κατά 38%, (18%-60%, P<0.001), με τη σχέση αυτή να παραμένει σταθερή και σε άτομα χωρίς προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσο , αλλά και με φυσιολογική τιμή PTH(<6,8 pmol/L) και φυσιολογικές τιμές μεταβολισμού του ασβεστίου, όπως το ασβέστιο ορού , τη βιταμίνη D και

φυσιολογική σπειραματική διήθηση  $>50$  ml/min. Γύρω στο 20% των καρδιαγγειακών θανάτων (από 10-26%,95%CI) θα μπορούσε να αποδοθεί σε τιμές  $PTH > 5,27$  pmol/L. Παρόμοια και τα ευρήματα της προοπτικής κοορτικής μελέτης του Cawthon<sup>163</sup> ο οποίος διερεύνησε το κατά πόσο η χαμηλή 25-υδροξυβιταμίνη D και η υψηλή PTH, μπορεί να συμμετέχουν σε αύξηση της θνητότητας σε ηλικιωμένους άνδρες (n=1490, μέση ηλικία 65 έτη), και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα χαμηλά επίπεδα υδροξυβιταμίνης D δεν αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου, αλλά αντίθετα αυτό το επιτυγχάνουν τα αυξημένα επίπεδα PTH, με αύξηση της ολικής θνησιμότητας για κάθε μονάδα αύξησης από SD, κατά 15% (95% CI, 3%-29%), όχι όμως στατιστικά σημαντικά και της καρδιαγγειακής 21%, με διάστημα εμπιστοσύνης (0%-45%). Η μελέτη case-cohort του Zhang, με 79705 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 50-79 ετών, λευκής και μαύρης φυλής, με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 11 χρόνια κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα υψηλότερα επίπεδα PTH, διαστρωματωμένα ως προς τα χαμηλότερα, αυξάνουν το κίνδυνο καρδιαγγειακού συμβάντος μόνο σε υπερπαραθυρεοειδικές λευκές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, κατά 37% (HR:1,37, 95% CI 1,06-1,77) ανεξαρτήτως από τις τιμές βιταμίνης D, η οποία ειρήσθω εν παρόδω δεν φάνηκε να αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η μετανάλυση 15 προοπτικών μελετών πάνω στην σχέση PTH και καρδιαγγειακών συμβάντων του van Ballegooijen<sup>164</sup>, με μέση διάρκεια παρακολούθησης 2-14 έτη, με λευκούς κατά κόρον συμμετέχοντες, ηλικίας 55-75 ετών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υψηλές τιμές PTH αυξάνουν τον κίνδυνο όλων των καρδιαγγειακών συμβάντων pooled HR (95% CI), 1.45 (1.24-1.71), και των θανατηφόρων HR 1.50 (1.18-1.91) και μη θανατηφόρων HR 1.48 (1.14-1.92). Στη μελέτη του Grandi<sup>165</sup> εξετάστηκε το κατά πόσο οι αυξημένες τιμές PTH αποτελούν παράγοντα κινδύνου για νέα καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Σε αυτήν συμπεριλήφθησαν 1133 ασθενείς από κέντρα αποκατάστασης, και οι οποίοι μέσα στο προηγούμενο 3μηνο είχαν υποστεί οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Μετά από 8 χρόνια παρακολούθησης, φάνηκε πως η αύξηση της PTH κατά 1 μονάδα SD αυξάνει την καρδιαγγειακή επίπτωση HR:1,35, 95%CI 1,21-1,51 και την καρδιαγγειακή θνητότητα HR:1,25, 95% 1,11-1,42 σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, ενώ με περαιτέρω ανάλυση η σχέση αυτή ισχυροποιήθηκε για τιμές  $pTH > 95$ η εκατοστιαία θέση, και κατέστη ασήμαντη για χαμηλότερα επίπεδα. Στη προοπτική μελέτη παρατήρησης του Ruiz ασθενών με οξύ



στεφανιαίο σύνδρομο, στους οποίους μετρήθηκε η PTH εντός 48 ωρών από την εισαγωγή και οι οποίοι παρακολούθηθηκαν στη συνέχεια ως προς την πρόγνωση τους (νέα συμβάντα-θάνατο), φάνηκε πως οι υπερπαραθυρεοειδικοί είχαν χειρότερη πρόγνωση 2,64 95% CI 1,5-4,6, σε σχέση με τους μη, χωρίς όμως η PTH να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. Στη μελέτη του Koubaiti η οποία ήταν συγχρονική φάνηκε ότι τα ποσοστά θετικών σκορ ασβεστοποίησης των στεφανιαίων αγγείων σε υπερπαραθυρεοειδικούς ασθενείς ήταν πάνω κάτω όμοια με αυτά των μαρτύρων, αλλά με υψηλότερα σκορ, υποδηλώνοντας ίσως βαρύτερη στεφανιαία νόσο. Φαίνεται ξεκάθαρα πως ο υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να συμβάλλει όχι μόνο στην αύξηση, αλλά και στην βαρύτητα καρδιαγγειακών συμβάντων, αλλά για να επιβεβαιωθεί αυτό απαιτούνται περισσότερες μελέτες. Η μελέτη του Walker <sup>166</sup> βρήκε ότι το CIMT, πάχος καρωτιδικής πλάκας, καρωτιδική σκληρότητα και διατασιμότητα ήταν παθολογικές σε ΡΗΡΤ (πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό) και CIMT υψηλότερη από μάρτυρες (0.959 vs. 0.907 mm,  $P < 0.0001$ ). Στον ΡΗΡΤ, τα επίπεδα PTH, αλλά όχι οι συγκεντρώσεις ασβεστίου, προέβλεψαν την καρωτιδική σκληρότητα ( $P = 0.04$ ), strain ( $P = 0.06$ ), και διατασιμότητα ( $P = 0.07$ ). Ασθενείς με αυξημένη καρωτιδική σκληρότητα είχαν υψηλότερη PTH από ότι αυτοί με φυσιολογική ( $141 \pm 48$  vs.  $94.9 \pm 44$  pg/ml,  $P = 0.002$ ), και οι πιθανότητες παθολογικής σκληρότητας αυξάνονταν κατά 1.91 (confidence interval = 1.09–3.35;  $P = 0.024$ ) για κάθε 10 pg/ml αύξηση της PTH, σταθμισμένα για ηλικία, κρεατινίνη και ασβέστιο διορθωμένο ως προς αλβουμίνη. Στη μελέτη παρακολούθησης του Gepner <sup>167</sup> 2580 ανθρώπων για εμφάνιση αθηροσκληρώσεως, δεν υπήρξε τελικά στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων παραθορμόνης και αύξησης της αρτηριακής σκληρότητας, ενώ αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης Suzuki <sup>168</sup> η οποία όμως επικεντρώθηκε σε μη διαβητικούς αιμοκαθερόμενους ασθενείς. Πάνω στη σχέση υπερπαραθυρεοειδισμού και VTE δεν βρέθηκε καμία μελέτη. Η προδιάθεση για αθηροσκληρώση και αθηροθρόμβωση εξηγείται ίσως από το γεγονός, όπως υποστηρίζει ο Erem <sup>169</sup> στις μελέτες του ότι στον υπερπαραθυρεοειδισμό ίσως αυξάνονται τα αιμοπετάλια, τα οποία σύμφωνα με τον Leithner <sup>170</sup> δεν τα επηρεάζει η PTH όσον αφορά τη συσσωμάτωσή τους, αυξάνεται η δραστηριότητα των παραγόντων VII και X και τα D-διμερή, καθώς και τα επίπεδα PAI-1, PAI-1/t-PA, ενώ μειώνεται ο TFPI, Chertok <sup>171</sup>. Ακόμη σύμφωνα με τον Wetzel <sup>172</sup> η

PTH φαίνεται να συσχετίζεται ανεξάρτητα με νυκτερινή αρτηριακή πίεση, μέση 24ώρη PWV και δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας, και να προάγει αγγειακή και καρδιακή αναδιαμόρφωση. Τώρα όσον αφορά την παραθυρεοειδεκτομή αυτή φαίνεται να επιδρά θετικά στους ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό αφού στον πρωτοπαθή σύμφωνα με τη μελέτη Svensson<sup>173</sup> μειώνει τα ολικά επίπεδα χοληστερόλης και σε υπερασβεστιαμικούς το PWV, σύμφωνα με τον Fahrnak βελτιώνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, την αρτηριακή πίεση, και αυξάνει τη βιταμίνη D και σύμφωνα με τις μελέτες των Vestergaard<sup>174</sup>, Nilson<sup>175</sup> φαίνεται πως πλέον σε αντίθεση με παλαιότερα ,χάρη και στην εξέλιξη της χειρουργικής και την μείωση των επιπλοκών , η παραθυρεοειδεκτομή έχει επιφέρει αύξηση στην επιβίωση, η τουλάχιστον όχι μείωση (Sorreide<sup>176</sup>) αφού ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος έως και 10 χρόνια προ του χειρουργείου (RR) 2.5, 95% confidence interval (95% CI) 1.5–4.2] (Vestergard), πέφτει σε φυσιολογικά επίπεδα μετά την επέμβαση, υποδηλώνοντας ότι ο υπερπαραθυρεοειδισμός per se είναι υπεύθυνος για τον πρώιμο καρδιαγγειακό θάνατο (Nilson). Τέλος φαίνεται και στον δευτεροπαθή να επιδρά ευεργετικά αφού μείωσε σύμφωνα με το Lin<sup>177</sup> τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα σε μη διαβητικούς αιμοκαθαιρόμενους όπως και σύμφωνα με τον Hsu<sup>178</sup> τα επίπεδα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίων σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο.

## **ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ**

### **Για τη σχέση της υπερπρολακτιναιμίας και καρδιαγγειακής νόσου:**

Αναφορικά με τη σχέση της υπερπρολακτιναιμίας και καρδιαγγειακής νόσου, η αναδρομική μελέτη κοορτής του Krogh<sup>179</sup> με 633 ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία και μέση παρακολούθηση 5,3 έτη λαμβάνοντας υπόψιν τη συγγυτική επίδραση παραγόντων όπως η παρουσία XNA, ο σακχαρώδης διαβήτης και η λήψη αντιψυχωσικών φαρμάκων τα οποία εκτός από αύξηση της προλακτίνης προκαλούν και μεταβολικό σύνδρομο, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αύξηση προλακτίνης συνδέεται με στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής θνητότητας μόνο σε άνδρες ασθενείς (standardized incidence rate ratio SIRR:2.42, 95% CI 1.31-4.47). Η μελέτη παρατήρησης του Carrero<sup>180</sup> επικεντρώθηκε στη συσχέτιση των επιπέδων προλακτίνης και καρδιαγγειακών συμβάντων και θνητότητας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο,

και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι για κάθε 10ng/ml αύξηση της προλακτίνης αυξάνεται ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβάντων σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς κατά 27%, ενώ στους αιμοκαθαιρόμενους αυξάνεται κατά 12% και κατά 15% ο κίνδυνος γενικής και καρδιαγγειακής θνητότητας αντιστοίχως. Ακόμη η μελέτη ασθενών μαρτύρων του Raaz<sup>181</sup>, με μικρό δείγμα ασθενών, συμπέρανε ότι υπάρχει σύνδεση μεταξύ αυξημένης προλακτίνης και της μέσω ADP επαγόμενης έκφρασης P-σελεκτίνης (CD65p) στα αιμοπετάλια στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Στο ίδιο μήκος κύματος και η μελέτη του Wallaschofski<sup>182</sup> που κατέληξε σε ακριβώς ίδιο συμπέρασμα όχι αυτή τη φορά όμως για τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα αλλά για τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, και προσέθεσε ότι ίσως μόνο η ασπιρίνη να μην αρκεί, αφού δεν κατάφερε *in vitro* να μειώσει την έκφραση της P-σελεκτίνης, σε αντίθεση με την κλοπιδογρέλη. Ελλείψει μεγάλων και αξιόπιστων μελετών δεν μπορεί να εξαχθεί κανένα ασφαλές συμπέρασμα πάνω στη σχέση υπερπρολακτιναιμίας και αρτηριακών θρομβώσεων.

#### **Για τη σχέση της υπερπρολακτιναιμίας και VTE:**

Αναφορικά με τη σχέση υπερπρολακτιναιμίας και VTE, στην αναδρομική κοορτή του Ferraris όπου μελετήθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης VTE σε ασθενείς που λαμβάναν αντιψυχωσικά φάρμακα, δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα φάρμακα χαμηλού και στα φάρμακα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση υπερπρολακτιναιμίας ούτε και συσχέτιση τους με αύξηση του κινδύνου VTE. Αντιθέτως ο Wallaschofski<sup>183</sup> σε μια μελέτη ασθενών υπό αντιψυχωσικά και υγιείς μάρτυρες, έδειξε συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων προλακτίνης και ADP μεσολαβούμενης έκφρασης της P-σελεκτίνης στα αιμοπετάλια, παράγοντας που ίσως να συμβάλλει σε αύξηση κινδύνου VTE. Στη μελέτη ασθενών μαρτύρων του van Zaane φάνηκε δόσοεξαρτώμενη αύξηση του κινδύνου VTE, για επίπεδα προλακτίνης >75 εκατοστιαία θέση, και ακόμη περισσότερο για επίπεδα >97,5 εκατοστιαία θέση (16μg/L) σε σχέση με αυτά <50η και ειδικά σε μετεμμηνοεπασιακές γυναίκες. Με το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί και η ακόμη μεγαλύτερη μελέτη ασθενών μαρτύρων του Stujiver<sup>184</sup> (2068 ασθενείς με VTE-2785 μάρτυρες), στην οποία μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση του

κινδύνου VTE, OR:2.9, 95% CI 1.1-8.1), για τιμές προλακτίνης >99η εκατοστιαία θέση (42.6μg/L) σε σχέση με αυτές εντός της 20ης-80ης θέσης και ειδικά μέσα σε 6 μήνες από το επεισόδιο θρόμβωσης, αφού μετά ο κίνδυνος γίνεται μη στατιστικά σημαντικός. Δεν μπορούμε όμως με ασφάλεια να πούμε ότι η αύξηση της προλακτίνης προκάλεσε το επεισόδιο VTE, γιατί κάλλιστα θα μπορούσε να συμβαίνει και το αντίστροφο. Και σε αυτή την περίπτωση ενώ διαφαίνεται μια αλληλεξάρτηση, περισσότερες μελέτες κρίνονται απαραίτητες για την αποσαφήνιση αυτού του θέματος.

### **Για τη σχέση της υπερπρολακτιναιμίας και πηκτικών-αθηροσκληρυντικών δεικτών:**

Στην αναζήτηση πάντως πιθανών μηχανισμών αύξησης του κινδύνου αρτηριακών και φλεβικών θρομβώσεων στην υπερπρολακτιναιμία, ένας πιθανός μηχανισμός που προαναφέρθηκε αποτελεί σύμφωνα με το Wallaschofski 2001<sup>185</sup> η συσχέτιση της προλακτίνης με την μεσολαβούμενη από ADP επαγωγή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, η οποία αποτυπώθηκε, στη μελέτη τόσο *in vivo* εγκύων και ασθενών με προλακτίνωμα όσο και σε *in vitro* πειράματα χρησιμοποιώντας ανθρώπινη προλακτίνη. Αντιθέτως η μελέτη του Wahlberg<sup>186</sup> είχε το ακριβώς αντίθετο αποτέλεσμα, δείχνοντας πιθανή προστατευτική δράση της προλακτίνης έναντι στη συγκόλληση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Σε μια άλλη μελέτη του Erem 22 ασθενών με προλακτίνωμα και 20 υγιών μαρτύρων, οι πρώτοι παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL, APO-B, αιμοπεταλίων, ινωδογόνου, ATIII, PAI-1, μικρότερες τιμές TFPI και θετική συσχέτιση των επιπέδων προλακτίνης με τα επίπεδα FVII και APOB, υποδηλώνοντας μια υπερπηκτική και ταυτοχρόνως υποϊνωδολυτική κατάσταση. Επίσης ο Serri<sup>187</sup> έδειξε αύξηση σε ασθενείς με προλακτίνωμα της αντίστασης στην ινσουλίνη και των δεικτών φλεγμονής όπως η hs-CRP, ενώ και ο Yanuz<sup>188</sup> έδειξε στη μελέτη του σε υπερπρολακτιναιμικούς ασθενείς παρόμοια ευρήματα και επιπρόσθετα διαταραγμένη ενδοθηλιακή λειτουργία με μείωση FMD και υπερομοκυστεϊναιμία.

## **ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ**

### Για τη σχέση της μεγαλακρίας και καρδιαγγειακών συμβάντων:

Στη προοπτική κοορτής του Bogazzi<sup>189</sup> παρακολουθήθηκαν 52 μεγαλακρικοί και μη ασθενείς ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης CVD συμβάντος εκτιμώμενο με Framingham και Agatson score, κατά μέσο όρο για 5 χρόνια. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος υπολογιζόμενος με το FS στους μεγαλακρικούς δεν εκτιμήθηκε περισσότερο αυξημένος από τους μη μεγαλακρικούς, κάτι το οποίο αντικατοπτρίστηκε και στο Agatson σκορ. Στη μελέτη του Cannavo<sup>190</sup>, καταγράφησαν αυξημένες επασβεστώσεις στα στεφανιαία αγγεία μεγαλακρικών ασθενών, τα οποία δεν φάνηκαν να μεταβάλλονται ιδιαίτερα από τον έλεγχο της νόσου. Ο Orme<sup>191</sup> στην αναδρομική μελέτη του το 1998 βρήκε αύξηση ολικής θνητότητας SMR, 1.6; 95% CI, 1.44 –1.77 καρδιαγγειακής (SMR, 1.76; 95% CI, 1.47–2.07) και αγγειακής εγκεφαλικής θνητότητας (SMR, 2.06; 95% CI, 1.50 –2.76) σε μεγαλακρικούς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, με τη μείωση των επιπέδων αυξητικής ορμόνης  $\leq 2,5\text{ng/mL}$  μετά από θεραπεία να συνεπάγεται μείωση ολικής θνητότητας σε επίπεδα ισάξια του γενικού πληθυσμού. Η πιο πρόσφατη μελέτη του Varadhan<sup>192</sup> έδειξε σημαντική βελτίωση στην ολική θνητότητα αλλά και το ρυθμό καρδιαγγειακών επεισοδίων, που υποχώρησε τις τελευταίες δυο δεκαετίες (από 29% σε 8%,  $p < 0.001$ ) ίσως λόγω της ύπαρξης καλύτερων θεραπευτικών επιλογών. Στη μελέτη του Tellatin<sup>193</sup> ασθενών μαρτύρων, εκτιμήθηκε η ταχύτητα ροής των στεφανιαίων σε ασθενείς με μεγαλακρία και βρέθηκε παθολογική και αντιστρόφως ανάλογη του insulin like growth factor 1, IGF-1, και η οποία ομαλοποιήθηκε μετά από τη χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης. Σε μια συστηματική ανασκόπηση-μετανάλυση του Parolin<sup>194</sup> 27 μελετών ασθενών μαρτύρων βρέθηκε ότι οι μεγαλακρικοί ασθενείς σε σχέση με τους μη, είχαν υψηλότερο IMT, 0.83, (95%CI 0.35,1.30)  $p = 0.001$ , χαμηλότερη FMD: -1.59, (95% CI -2.33 ως -0.85),  $p < 0.001$  και υψηλότερο PWV 0.76, (95%CI 0.37, 1.16),  $p = 0.0001$ . Συγκρίνοντας αυτούς με ενεργή μεγαλακρία με τους μη, η IMT ήταν ηψηλότερη 0.43, (95%CI 0.02, 0.84)  $p = 0.041$  και χαμηλότερη FMD -0.66, (95% CI -1.28,0.04)  $p = 0.038$  με τις διαφορές να παρουσιάζουν μεγαλύτερη συσχέτιση με την ενεργό μεγαλακρία σε υπερτασικούς και διαβητικούς ασθενείς.

Ο Hansen<sup>195</sup> στη μελέτη του έδειξε αύξηση της επαγόμενης από την αυξητική ορμόνη παραγωγής του VCAM-1, το οποίο ενοχοποιείται για πολλές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης και της αθηροσκλήρυνσης. Ο Sartorio<sup>196</sup> αναλύοντας το

πηκτικό προφίλ ασθενών με μεγαλακρία εντόπισε υπερινωδογοναιμία. Ο Boero<sup>197</sup> στους μεγαλακρικούς ασθενείς βρήκε μεγαλύτερα επίπεδα λιπιδίων και ενδοθηλινής -1 ενώ από τη μελέτη του Anagnostis<sup>198</sup>, εντοπίστηκε αυξημένο οξειδωτικό stress και μειωμένες αντιοξειδωτικές εφεδρείες, όπως μαρτυρούν τα μειωμένα επίπεδα NO (μονοξειδίο του αζώτου) και ενεργότητας καταλάσης, ευρήματα που υποδηλώνουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Οι περισσότερες μελέτες πάνω στην θεραπεία της μεγαλακρίας συνέκλιναν στην βελτίωση της αθηροσκλήρυνσης και των δεικτών της. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη του Boysan, οι μεγαλακρικοί ασθενείς με ενεργό νόσο, 48 μήνες μετά από θεραπεία με οκτρεοτίδη, εμφάνισαν μείωση του CIMT, σε επίπεδα συγκρίσιμα με υγιή άτομα, ενώ στη μελέτη του Colao<sup>199</sup> 2002, 6 μήνες θεραπείας με λανρεοτίδη ήταν αρκετοί για να επιτευχθεί έλεγχος της μεγαλακρίας με σημαντική μείωση των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης, της IGF-1, της ινσουλίνης και του ινωδογόνου και με μια τάση μείωσης του IMT στις δύο κοινές καρωτίδες. Στη μελέτη του Arosio<sup>200</sup> 3 μήνες έφθασαν για να μειωθούν τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών, LDL, HDL, Lp(a), άλλα χωρίς να αλλάξει η σύσταση τους, παραμένοντας όσον αφορά τα σωματίδια της LDL, μικρά και πυκνά, και συνεπώς δυνητικώς αθηρογόνα. Και στη μελέτη του Delaroudis<sup>201</sup>, η θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης μείωσε στατιστικά σημαντικά τις LDL, ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, τη συστολική και διαστολική πίεση, τη γλυκόζη, την ινσουλίνη, την HbA1C, και αυξήθηκαν η apo A1 και η HDL, ενώ και η pegvisomant φάνηκε να έχει ευνοϊκή επίδραση σε δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η FMD, αρτηριακή πίεση, γλυκόζη, ινσουλίνη, MMP-2 και VEGF (μελέτες Demartino<sup>202</sup>, Paisley<sup>203</sup>).

## **ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ**

Δεν βρέθηκαν μελέτες στις οποίες να συγκρίνονται ασθενείς με ανεπαρκεία αυξητικής ορμόνης χωρίς να λαμβάνουν θεραπεία σε σχέση με υγιείς, ως προς την εμφάνιση καρδιαγγειακών ή φλεβοθρομβωτικών επιπλοκών, αφού στις περισσότερες περιπτώσεις ξεκινάει έγκαιρα η θεραπεία υποκατάστασης με ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη. Σε μία μόνο παλιά επιδημιολογική μελέτη του Rosen,<sup>204</sup> μελετήθηκαν αναδρομικά συγκρινόμενοι με αντίστοιχους ως προς

φύλο και ηλικία υγείς, 337 ασθενείς με υποϋποφουσισμό(απαιτεί την ανεπάρκεια τουλάχιστον 1 από τους παρακάτω άξονες:ανεπάρκεια ACTH, TSH, FSH-LH, αυξητικής ορμόνης), από το 1956-1987, και οι οποίοι βρίσκοταν υπό θεραπεία για τις άλλες 3 ανεπάρκειες εκτός από εκείνους με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Άλλωστε όλοι σχεδόν πρέπει να παρουσίαζαν μειωμένη έκκριση αυξητικής ορμόνης, άφου αυτή αποτελεί συνήθως μια από τις πρώτες ορμόνες που επηρεάζονται σε υποφουσιακή ανεπάρκεια. Η μελέτη καταλήγει σε αύξηση της ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας, εικάζοντας ότι προκαλείται από την ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης, χωρίς βέβαια να έχει αποκλειστεί η υποθεραπεία στις άλλες κατηγορίες. Παρόμοια και η πιο πρόσφατη(1992-2000) και ταυτοχρόνως προοπτική και μεγαλύτερη (1014 υποϋποφουσιακοί ασθενείς), μελέτη του Tomlinson<sup>205</sup>, με την ομάδα των ασθενών με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης να είναι αναλογικά μικρή (n=111) και να μην καταφέρνει να αναδείξει στατιστικά σημαντική αύξηση στη θνητότητα. Οι περισσότερες μελέτες που ανευρέθησαν, αφορούν ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης πριν και μετά την θεραπεία και σύγκριση με υγείς. Στη μελέτη του Jasim<sup>206</sup>, μια μετανάλυση 15 μελετών με 46148 ασθενείς, βρέθηκε υψηλότερος κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε μη θεραπευόμενους για ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ασθενείς RR:2,07, 95% CI, 1,51-2,83) με χαμηλής όμως αξίας δεδομένα λόγω των περιορισμών και ανακρίβειών των συμπεριληφθεισών μελετών. Ο Abdu<sup>207</sup> σε ανοικτή μελέτη παρέμβασης έδειξε 12 μήνες μετά από θεραπεία υποκαταστασης, βελτίωση όσον αφορά την FMD, τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, αύξηση της HDL και μείωση του εκτιμώμενου 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η μακροχρόνια θεραπεία (για 18 μήνες) με αυξητική ορμόνη σε 40 άνδρες με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης τύπου ενηλίκου, στη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη placebo (Sesnilo<sup>208</sup> το 2000), μείωσε τα επίπεδα CRP, IL-6, την κεντρική κατανομή λίπους αλλά αύξησε τη Lp(a) και το σάκχαρο, ενώ σε μια δεύτερη ανάλυση των δεδομένων φάνηκε να μειώνει και τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης (Sesnilo 2001). Παρόμοια αποτελέσματα και η μικρή σε αριθμό ασθενών(n=11) προοπτική της Pfeifer<sup>209</sup>, στην οποία φάνηκε στους ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ομαλοποίηση της IMT CCA(κοινής καρωτίδας αρτηρίας)στους 6 μήνες και της IMT CB(καρωτιδικού διχασμού) στους 3 μήνες

μετά από έναρξη θεραπείας υποκατάστασης, ενώ και στη μελέτη του Christ(n=8) φάνηκε στους 3 μήνες βελτίωση της αιματικής ροής του πήχυ.

Αντίθετα στη μελέτη του Benedini<sup>210</sup> με 12 ασθενείς δεν φάνηκε διαφορά στους 12 μήνες αναφορικά με την IMT παρά μόνο μικρή βελτίωση στην FMD. 12 ασθενείς και στη μελέτη του Serri<sup>211</sup> στην οποία ενώ αρχικά φάνηκαν αυξημένες τιμές TNF-a και IL-6, ενδεικτικές ενεργοποίησης μονοκυττάρων, διορθώθηκαν μερικώς με τη χορήγηση GH.

Στους 12 μήνες ,στην προοπτική του Miljic<sup>212</sup>, με 21 ασθενείς, φάνηκε η θεραπεία υποκατάστασης με αυξητική ορμόνη να αυξάνει τα PT, aPTT με αμετάβλητο το ινωδογόνο. Αντίθετα στην προοπτική κοορτής του Gomez<sup>213</sup> , χαμηλής ισχύος(n=10 ασθενείς με ανεπάρκεια GH) δεν αποκαλύφθηκε διαφορά ως προς τους δείκτες φλεγμονής, ινωδόλυσης και ενδοθηλιακής λειτουργίας μετά από 1 χρόνο θεραπείας υποκατάστασης.

Σύμφωνα με την μετανάλυση του Van Bunderen<sup>214</sup> η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χορήγησης αυξητικής ορμόνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ως προς τα καρδιαγγειακά συμβάντα, ενώ αποκαλύφθηκε για την βραχυχρόνια θεραπεία σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η μακροχρόνια, αν και διαφαίνεται, δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή με βεβαιότητα. Στη μελέτη παρατήρησης του Shimatzu<sup>215</sup> 209 ασθενών με GHD υπο θεραπεία με GH, φάνηκε η επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων να μην διαφέρει από αυτή στον γενικό πληθυσμό.

Μετά από 6 μήνες με θεραπεία υποκατάστασης σε 38 προεφήβους συμφωνα με τον Canete<sup>216</sup> , η αυξητική ορμόνη φαίνεται να επηρεάζει θετικά τα επίπεδα PAI-1, αυξάνοντας ταυτοχρόνως και την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η μελέτη του Devin<sup>217</sup> αν και μικρή σε ισχύ (12 ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής χωρίς να λαμβάνουν θεραπεία), έδειξε ότι αυτοί σε σχέση με υγιείς παρουσιάζουν διαταραγμένη ινωδολυτική δραστηριότητα με αυξημένα επίπεδα PAI-1 και μειωμένη δραστηριότητα tPA καθώς και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία όπως αποτυπώθηκε στη μείωση της FMD.

17 προέφηβοι με ανεπάρκεια GH στη μελέτη Esposito<sup>218</sup> ενώ αρχικά παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης σε σχέση με υγιείς ,η θεραπεία



υποκατάστασης με GH μείωσε τα επίπεδα της και βελτίωσε το λιπιδαιμικό τους προφίλ.

Στη μελέτη του Deebak<sup>219</sup> με 15 ασθενείς με GHD, παρατηρήθηκε μετά από 6 μήνες θεραπείας με GH βελτίωση των hs-CRP, LDL, HDL, WHR(waist to hip ratio), αλλά επιδείνωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

Σε διπλα τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη 21 ασθενών με GHD του Newman<sup>220</sup> φάνηκε πως η χορήγηση GH για 12 μήνες ελαττώνει τα επίπεδα LDL,ολικής χοληστερόλης σε σχέση με το placebo.

Στη μελέτη του Bollerslev<sup>221</sup>, η χορήγηση δόσεων GH με στόχο την αποκατάσταση των επιπέδων IGF-1 σε φυσιολογικά επίπεδα, ομαλοποίησε τις τιμές των Apo B και CRP.

Σε μια μελέτη του Khadilkar<sup>222</sup> φάνηκε ότι 49 Ινδοί προέφηβοι παρουσίαζαν πριν την έναρξη θεραπείας παθολογικές τιμές CIMT και κατανομή λίπους, τα οποία βελτιώθηκαν μετά από 1 χρόνο θεραπείας με GH, ενώ παρόμοια μελέτη του Kohno σε 12 προεφήβους έδειξε αύξηση της HDL

Στην ανοικτή προοπτική μελέτη παρέμβασης των Colao 2008 et al, 35 ασθενείς με GHD, εκ των οποίων οι 22 έλαβαν για 5 χρόνια GH ως θεραπεία υποκατάστασης ενώ οι 12 όχι. Συγκρίθηκαν στη συνέχεια με υγιείς μάρτυρες ως προς CIMT και σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, με τα αποτελέσματα στα 5 χρόνια να δείχνουν ότι μόνο οι ασθενείς με GHD που έλαβαν GH μείωσαν στατιστικά σημαντικά τη CIMT και την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ενδιαφέρουσες ήταν και 2 μελέτες χορήγησης και διακοπής χρήσης της GH ορμόνης σε ασθενείς με GHD. Στη μία του Reiz<sup>223</sup>, οι ασθενείς ήταν παιδιά, τα οποία είχαν λάβει στο παρελθόν GH ως θεραπεία υποκατάστασης, την οποία και διέκοψαν 2 χρόνια πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη. Χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, μια ομάδα η οποία είχε φυσιολογικά επίπεδα GH παρα τη διακοπή της θεραπείας και μια με εμμένουσα ανεπάρκεια GH. Στη δεύτερη ομάδα ασθενών παρουσιάστηκε μεγαλύτερη ενεργοποίηση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων όπως αυτή μετρήθηκε με αγκρεγκόμετρο. Στη μελέτη του Colao 17 ασθενείς με GHD χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η μία έλαβε GH για 6 μήνες και για 6 μήνες διέκοψε τη θεραπεία ενώ η άλλη το αντίστροφο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η

έναρξη αγωγής με GH για 6 μήνες έχει θετική επίδραση σε καρδιαγγειακούς δείκτες αθηροσκλήρυνσης όπως LDL, HDL, CRP, IMT, ενώ η διακοπή της αρνητικά. Μια πρωτότυπη μελέτη ήταν αυτή του Muller<sup>224</sup>, η οποία για να μιμηθεί τις οξείες επιδράσεις της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης, χορήγησε σε υγιείς μη παχύσαρκους άνδρες, ανταγωνιστή των υποδοχέων GH pegvisomant, και συγκρίνοντας με το placebo και 3 ημέρες νηστείας δεν βρήκε σημαντικές διαφορές αναφορικά με τους μείζονες παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, στην οξεία έλλειψη GH.

Δεν βρέθηκαν μελέτες που να συσχετίζουν την ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης με την VTE.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όσον αφορά τον κλινικό υπερθυρεοειδισμό φαίνεται στην παρούσα μελέτη μια πιθανή αύξηση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου και καρδιαγγειακής θνητότητας ειδικά σε νέους ηλικιακά ασθενείς  $\leq 65$  ετών, και όσο πιο κοντά αυτοί βρίσκονται στη διάγνωση. Ο ίδιος κίνδυνος παρουσιάζεται πιθανώς αυξημένος και στον υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό, ειδικά για αυξημένα επίπεδα  $FT4 > 17 \text{ pmol/L}$ , όχι όμως σε όλες τις μελέτες. Ο κλινικός υπερθυρεοειδισμός φαίνεται ότι δύναται να αυξήσει το κίνδυνο και για ΑΕΕ σε νέες ηλικίες, ενώ δεν είναι σπάνια η συνύπαρξη νόσου *Moya Moya* σε ασθενείς με νόσο Graves. Αντίθετα, στον υποκλινικό δεν φαίνεται τέτοιος κίνδυνος. Σε ασθενείς με νόσο των κάτω άκρων και Graves, υπέστρεψε η νόσος τους και αυξήθηκε ο σφυροβραχιόνιος δείκτης με τη χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων. Φαίνεται ακόμη μια αυξημένη προδιάθεση και δυναμική για VTE, αφού η αυξημένη  $FT4$  δείχνει να αυξάνει τα επίπεδα των παραγόντων VIII και  $vWF$ , ακόμη και σε υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό. Το γεγονός ότι σε 2 μελέτες δεν ανεδείχθη θετική συσχέτιση ανάμεσα σε υπερθυρεοειδισμό και VTE, εξηγείται αφού στην πρώτη του Danescu αν και μεγάλη σε αριθμό συμμετεχόντων, ήταν αναδρομική μελέτη, στην οποία οι ασθενείς εισήχθησαν μόνο βάσει διαγνωστικού κωδικού, χωρίς να γίνει περαιτέρω έλεγχος της βαρύτητας και του διαστήματος από τη στιγμή που τέθηκε η διάγνωση, ή αν οι συγκεκριμένοι ασθενείς λαμβάναν αντιθυρεοειδικά φάρμακα και ήταν πλέον ευθυρεοειδικοί, ή αν τους συγχωρηγούνταν αντιπηκτική αγωγή για το διάστημα που νοσηλεύονταν. Ομοίως και η δεύτερη μελέτη υστερεί σε αριθμό συμμετεχόντων ασθενών  $< 30$ , και η μηδενική επίπτωση VTE σε αυτή την ομάδα κάλλιστα θα μπορούσε να αποτελεί τυχαίο εύρημα. Σε παρόμοιες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, σημειώνεται ότι ο υπερθυρεοειδισμός συνδυάζεται με μια θρομβωτική-υποϊνωδολυτική κατάσταση, με αύξηση και άλλων παραγόντων πέραν του VIII,  $vWF$  όπως του FIX, FX, PAI-1, με μείωση του APTT, και της ινωδόλυσης και με δημιουργία πιο συμπαγών και ανθεκτικών θρόμβων. (van zaane, kyriakakis<sup>225</sup>) Ακόμη φαίνεται να αυξάνεται η CRP, η συγκόλλητικότητα των αιμοπεταλίων, η ομοκυστεΐνη και η οξειδωμένη LDL. Στον **πίνακα 1** παρουσιάζονται συνοπτικά οι κύριοι θρομβωτικοί και αντιθρομβωτικοί παράγοντες πλάσματος. Σε μερικές μελέτες παρουσιάζεται το TAFI μειωμένο, ενώ σε άλλες υπάρχει παράταση του TAFI-μεσολαβούμενου χρόνου λυσης του θρόμβου.

**Table 1** Summary of main antithrombotic and prothrombotic factors in plasma.

<b>Anticoagulant</b>	<b>Procoagulant</b>
Antithrombin Protein C/protein S/ thrombomodulin system Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)	Tissue factor (TF) Tissue factor-bearing microparticles Clotting factors von Willebrand factor (VWF)
<b>Profibrinolytic</b>	<b>Antifibrinolytic</b>
Tissue-type plasminogen activator (t-PA) Urokinase-type plasminogen activator (u-PA)	Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) Alpha 2-antiplasmin Thrombin-fibrinolysis activatable inhibitor (TAFI)
<b>Platelet inhibitory</b>	<b>Platelet activating</b>
Prostacyclin (PGI <sub>2</sub> ) Nitric oxide (NO) Carbon monoxide (CO)	Platelet-activating factor (PAF) Endothelin-1 Thromboxane A <sub>2</sub> (TXA <sub>2</sub> )

Στον υποθυρεοειδισμό φαίνεται να υπάρχει μια πιθανή και εδώ αύξηση των καρδιαγγειακών συμβάντων και των καρδιαγγειακών θανάτων τόσο στον κλινικό όσο και στον υποκλινικό, κάτι που είναι λογικό αν σκεφτεί κανείς ότι ο υποθυρεοειδισμός συνοδεύεται από δυσλιπιδαιμία και υπέρταση. Μάλιστα τις περισσότερες μελέτες βρήκαμε πάνω στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και τις επιπτώσεις του, ίσως γιατί στον κλινικό υποθυρεοειδισμό λόγω εκδήλωσης των συμπτωμάτων ξεκινάει άμεσα η αντιμετώπιση του. Στον υποκλινικό πιο συγκεκριμένα φάνηκε να αυξάνεται ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο και θάνατο από αυτήν σε τιμές TSH $\geq$ 10mIU/L, σε ηλικία $<$ 65 και σε γυναίκες, χωρίς να παίζει ρόλο η παρουσία αυτοαντισωμάτων. Ελλείψει ξεκάθαρων δεδομένων από τη βιβλιογραφία πάνω στη σχέση οφέλους και πιθανόν κινδύνων έναρξης θεραπείας υποκατάστασης σε ασθενείς με SCH, ο Domingo<sup>90</sup> προτείνει εναντίον της ενώ ο Floriani<sup>91</sup> βασισμένος σε προοπτικές μελέτες κοορτής, οι οποίες έδειξαν αύξηση θνητότητας από στεφανιαία νόσο HR:1,58 για TSH  $\geq$ 10 mIU/L, 95% CI 1.10–2.27, θέτει αυτήν τη τιμή ως όριο έναρξης θεραπείας σε ασθενείς με SCH, πρακτική που ασπάζονται οι American Thyroid Association (ATA) και American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). Ως προς τα αγγειακά εγκεφαλικά, ο υποθυρεοειδισμός δεν

φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο, εκτός ίσως μόνο από τη νόσο των μικρών αγγείων. Αν και πιο συχνά συνδέεται με επίκτητο σύνδρομο vonWillebrand, το οποίο υποχωρεί πλήρως με τη θεραπεία υποκατάστασης με LT4, και υπερινωδολυτικότητα, οι υποθυρεοειδικοί ασθενείς φαίνεται να παρουσιάζουν αρκετά συχνά αυξημένη προδιάθεση και για VTE. Η συνύπαρξη αυτών των δύο διαμετρικά αντίθετων καταστάσεων έχει καταγραφεί σε υποθυρεοειδικούς σε παλαιότερες μελέτες και χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, φαίνεται πως οι ασθενείς με υποκλινικό ή ηπίας βαρύτητας υποθυρεοειδισμό ρέπουν προς την υπερπηκτικότητα, ενώ εκείνοι με σοβαρό υποθυρεοειδισμό έχουν αυξημένη αιμορραγική προδιάθεση (kyriakakis). Ακόμη αρκετά δεδομένα δείχνουν ότι ο υποθυρεοειδισμός, ακόμη και ο υποκλινικός, σχετίζεται με την αθηροσκλήρυνση και περιφερική αρτηριοπάθεια, αφού φαίνεται να αυξάνει το πάχος του έσω μέσω χιτώνα της καρωτίδας (CIMT) και την ταχύτητα παλμικού κύματος (PWV), να μειώνει την αγγειοδιαστολή μέσω ροής FMD και να αυξάνει τα λιπίδια αίματος, και μικρές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες δεν έδειξαν όφελος από τη χορήγηση LT4 αποτυγχάνοντας την υποστρόφη τους. Ακόμη φάνηκε πέρα από αύξηση της δυσλιπιδαιμίας και της αρτηριακής πίεσης (μελέτες Oge, Diekman, Luboshitzky, Adrees), αύξηση της ομοκυστεΐνης (Orzechowska-Pawilojic, Catargi, Christ-Crain), της CRP, IL-1, IL-6, INF-γ, TNF-α (Marchiori) με βελτίωση των περισσότερων με LT4. Επίσης υπήρξαν ενδείξεις αυξημένης ενεργοποίησης αιμοπεταλίων όπως μαρτυρούν ο αυξημένος μέσος όγκος αιμοπεταλίων MPV και εύρος κατανομής αιμοπεταλίων (Eirikci) καθώς και η αύξηση του sCD40L και του 8-iso-PGF2a σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς. Η χορήγηση LT4 φαίνεται να βοηθάει στη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL. Πάνω σε αυτή τη δράση της θυροξίνης αναπτύχθηκαν και τα θυρεομιμητικά φάρμακα τα οποία θα μείωναν τα επίπεδα LDL μέσω αύξησης της ηπατικής της κάθαρσης, δίνοντας ελπίδα σε ασθενείς με δύσκολα αντιμετωπίσιμες δυσλιπιδαιμίες, όπως η οικογενής υπερχοληστερολαιμία αλλά οι κλινικές μελέτες ενός εξ αυτών (eprotirome) τερματίστηκαν πρόωρα στο στάδιο 3 λόγω της εμφάνισης αρθρίτιδας σε σκύλους<sup>112</sup>.

Από την παρούσα μελέτη φάνηκε μια αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing, η οποία κυμαίνεται για όλα τα καρδιαγγειακά συμβάντα συνολικά από 21%-482%, τη στεφανιαία νόσο από 11% έως 413%, και για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο από 0%-417%. Η αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακό συμβάν φαίνεται να σχετίζεται θετικά με τη δόσολογία

(ειδικά >7,5 mg ημερήσια δόση ισοδύναμου πρεδνιζολόνης), τη διάρκεια και τη χρονική απόσταση από τη τελευταία δόση των γλυκορτικοειδών. Το Cushing δείχνει να συσχετίζεται με αθηροσκλήρυνση, με αρνητική επίπτωση σε IMT, FMD, λιπίδια και γλυκόζη αίματος, που μαζί με την υπέρταση και την παχυσαρκία καθιστά αυτούς τους ασθενείς ιδιαίτερα ευάλωτους στην ανάπτυξη αθηροθρομβώσεων. Αναφορικά με τη μελέτη στην οποία οι αυξημένες τιμές ορμονών του stress, όπως η αδρεναλίνη και η κορτιζόλη, προεγχειρητικά σε ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία άκρου, χρησιμοποιήθηκαν ως προγνωστικοί δείκτες μείζονων περιεγχειρητικών καρδιαγγειακών συμβάντων, δεν μπορούμε να αποδεχθούμε ότι η κορτιζόλη ευθύνεται για την πρόκληση pMACE, και κάλλιστα θα μπορούσε να αποτελεί επιφανόμενο πάρα το αίτιο των p MACE, για το λόγο αυτό απαιτούνται περισσότερες μελέτες. Ακόμη σε ασθενείς που λαμβάνουν εξωγενώς γλυκοκορτικοειδή φαίνεται ένας αυξημένος κίνδυνος για VTE, δοσοεξαρτώμενος ειδικά μέσα στον πρώτο μήνα από την έναρξη αυτών. Στις 30 ημέρες από το χειρουργείο φάνηκε αυξημένος κίνδυνος για VTE (47% αύξηση για ΠΕ, 55% για DVT) σε νευροχειρουργικούς ασθενείς υπό κορτικοστεροειδή για >10 συνεχείς ημέρες (μελέτη Lieber). Η κορτιζόλη δείχνει μάλλον να αυξάνει τους παράγοντες VII, VIII, IX, ινωδογόνο, p-σελεκτίνη, vW (RCTs Brotman και Jilma) αλλά και τα II, V, XI, XII, PAI-1, TFPI, ενδοθηλίνη και αιμοπετάλια (μη τυχαιοποιημένες μελέτες Casonato, Erem, Fatti, Kirilov, Koutroumpi, Kastelan). Μάλιστα στις μελέτες (Boscaro, Manetti, Barbot και Ambrosi), οι διαταραχές στο πηκτικό προφίλ ασθενών με Cushing, ήταν ικανές να δικαιολογήσουν τη χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής προ του χειρουργείου.

Για την υποκορτιζόλαιμία δεν ανευρέθησαν πολλές και ικανοποιητικές μελέτες. Σε κάποιες φαίνεται να αυξάνει τη θνητότητα και σε άλλες να καταγράφεται ως πρώτη εκδήλωση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Το βέβαιο είναι πως και εδώ απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός φέρεται να αυξάνει τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου και ίσως και διαβήτη, ειδικά για αυξημένες τιμές  $\geq 125$  pg/mL, όπως επίσης τους δείκτες αθηροσκλήρυνσης IMT, PWV, FMD συγκριτικά με ασθενείς που πάσχουν από ιδιοπαθή υπέρταση. Παθοφυσιολογικά οι επιδράσεις του υπεραλδοστερονισμού ίσως εξηγούνται εκτός από το γεγονός ότι αυξάνεται η αρτηριακή πίεση, αλλά και ότι το ίδιο το σύστημα

ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης αλληλεπιδρά με τους μηχανισμούς της πήξης , αφού η ίδια η αγγειοτενσίνη II επάγει την έκφραση του PAI-1(Vaughan<sup>156</sup>) αναστέλλοντας την ινωδόλυση και ενεργοποιώντας την έκφραση του ιστικού παράγοντα μέσω του NF-kB.

Σχετικά με το φαιοχρωμοκύττωμα φαίνεται αυτό να αυξάνει συγκριτικά με υπερτασικούς και υγιείς, τη ρενίνη, το VEGF, το CIMT, και να μειώνει την ικανότητα για αύξηση αιματικής ροής πήχης μέσω ακετυλοχολίνης. Μια υπόθεση του Eggers που μπορεί να αποτελεί και τον συνδετικό κρίκο ανάμεσα στο stress και την υπερπηκτικότητα, είναι η θεωρία του FXII, κατά την οποία το οξύ stress επάγει την απευλευθέρωση επινεφρίνης, η οποία προσδένεται στους α-2A αδρενεργικούς υποδοχείς των αιμοπεταλίων , τα οποία ενεργοποιεί, ενώ αυτά στη συνέχεια μετατρέπουν τον ανενεργό FXII σε ενεργό, εκκινώντας τον ενδογενή καταρράκτη της πήξης χωρίς τη μεσολάβηση του ιστικού παράγοντα ή της θρομβίνης.

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός φέρεται πιθανώς, καθώς δεν αποτυπώθηκε αυτό σε όλες τις μελέτες, να αυξάνει την ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα, και τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα ακόμη και σε φυσιολογικά επίπεδα PTH, ανεξαρτήτως των τιμών της βιταμίνης D. Ενδεχομένως να σχετίζεται και με χειρότερη πρόγνωση. Ακόμη δείχνει να αυξάνει την CIMT, τα αιμοπετάλια, τους παράγοντες VII, X, τα D-dimers, τον PAI-1, tPA και να μειώνει τον TFPI. ευρήματα που συμφωνούν με άλλες παλαιότερες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις(targher). Η παραθυρεοειδεκτομή έδειξε αύξηση συνολικής επιβίωσης και εξομάλυνση του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου (Vestergaard, Nilson), μείωση της ολικής χοληστερόλης, του PWV, των τριγλυκεριδίων και της αρτηριακής πίεσης (Svensson, Fahranak) ακόμη και σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό με τελικού σταδίου ΧΝΝ (μείωση MACE-AEE, μελέτες Lin, Hsu).

Για την υπερπρολακτιναιμία υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε μερικές μελέτες φέρεται και αυτή να αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων, επάγοντας μέσω ADP την παραγωγή και έκφραση ενός μορίου προσκόλλησης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, της P σελεκτίνης. Με τον ίδιο μηχανισμό φέρεται να αυξάνει και τον κίνδυνο για VTE. Ακόμη μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη ολική χοληστερόλη, LDL, ινωδογόνο, AT-III, PAI-1 και ελάττωση του TFPI. Σε άλλες μελέτες όμως όπως στην αναδρομική μελέτη του Ferraris, η χρήση αντιψυχωσικών

υψηλού κινδύνου για υπερπρολακτιναιμία δεν συσχετίστηκε με VTE. Ομοίως στη μελέτη Wahlberg φάνηκε μια προστατευτική δράση της προλακτίνης ως προς τη συγκόλληση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Στη μεγαλακρία φένεται σε κάποιες μελέτες αυξημένη θνητότητα, ολική και από ΑΕΕ , με μείωση αυτής όταν τα επίπεδα αυξητικής ορμόνης υποχωρήσουν σε  $\leq 2,5\text{ng/ml}$  (Orme). Ακόμη φαίνεται να συμβαίνει αύξηση στις επασβεστώσεις των στεφανιαίων, στο VCAM, στο CIMT, μείωση της FMD, των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων όπως το μονοξειδίο του αζώτου, αύξηση της ενδοθηλίνης, των λιπιδίων και του ινωδογόνου (Canavo, Tellatin, Parolin, Hansen, Sartorio, Boero, Anagnostis). Η θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης ή πεγκβισομάντη έδειξε να επιδρά θετικά στις περισσότερες από τις παραπάνω παραμέτρους (Boysan, Colao, Arosio, Delaroudis, Demartino, Paisley).

Στην ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης πιθανώς να αυξάνονται τα επίπεδα CRP, IL-6, PAI-1,tPA, CIMT, λιπιδίων, FMD, η αρτηριακή πίεση και ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου τα οποία βελτιώνονται μετά τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης. Οι μελέτες των Reiz και Colao έδειξαν πως η διακοπή χορήγησης αυξητικής ορμόνης οδήγησε σε αύξηση της ενεργοποίησης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και σε αρνητικές επιπτώσεις σε LDL, HDL,CRP, IMT γεγονότα που αντιστράφηκαν με την επανέναρξη της. Στη μελέτη παρέμβασης του Muller,η χορήγηση πεγκβισομάντης σε 10 υγιείς άνδρες για 3 ημέρες δεν μετέβαλε τους μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδυνού.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών του θυρεοειδούς, των παραθυρεοειδών, της υπόφυσης και των επινεφριδίων με τη θρόμβωση, όπως υποδηλώνεται και από τις μεταβολές που αυτές επάγουν στο πηκτικό, μεταβολικό και αθηροσκληρυντικό προφίλ των ασθενών αυτών. Οι επιδράσεις των ενδοκρινικών διαταραχών στην ισορροπία θρόμβωσης-ινωδόλυσης και στον κίνδυνο θρομβώσεων συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (όπου αναγράφεται η λέξη πιθανώς, υπήρξαν μελέτες που δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση, όπου άγνωστο είτε δεν υπήρξαν αρκετές μελέτες και δεδομένα εξ αυτών, είτε τα αποτελέσματα αυτών ήταν διαμετρικά αντίθετα μεταξύ τους, όπως αύξηση και μείωση του κινδύνου θρόμβωσης, και όπου τίποτα από αυτά μάλλον βέβαιη αύξηση του κινδύνου όπως σε σύνδρομο Cushing και πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, χωρίς όμως να έχουν διενεργηθεί μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, που να την αποδεικνύουν οριστικά).

<b>ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ</b>	<b>ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ-ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ</b>	<b>ΑΥΞΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b>
<b>ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΟΣ</b>	ΠΙΘΑΝΗ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ-ΥΠΟΪΝΩΔΟΛΥΣΗ	ΠΙΘΑΝΩΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΩΣ VTE
<b>ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΣ</b>	ΠΙΘΑΝΗ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ-ΥΠΟΪΝΩΔΟΛΥΣΗ	ΠΙΘΑΝΩΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΩΣ VTE
<b>ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΟΣ</b>	ΠΙΘΑΝΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ-ΥΠΕΡΙΝΩΔΟΛΥΣΗ-ΠΙΘΑΝΗ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΠΙΘΑΝΩΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ (ΕΙΔΙΚΑ Σ.Ν.) ΝΟΣΟΥ VON WILLEBRAND ΠΙΘΑΝΩΣ VTE
<b>ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΣ</b>	ΠΙΘΑΝΗ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ-ΥΠΟΪΝΩΔΟΛΥΣΗ	ΠΙΘΑΝΩΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ ΠΙΘΑΝΩΣ VTE
<b>ΣΥΝΔΡΟΜΟ CUSHING</b>	ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ-ΥΠΟΪΝΩΔΟΛΥΣΗ	ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ VTE
<b>ΥΠΟΚΟΡΤΙΖΟΛΑΙΜΙΑ</b>	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ
<b>ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ</b>	ΠΙΘΑΝΗ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ
<b>ΦΑΙΟΧΡΩΜΟΚΥΤΤΩΜΑ</b>	ΠΙΘΑΝΗ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΠΙΘΑΝΩΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ
<b>ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ</b>	ΠΙΘΑΝΗ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ-ΥΠΟΪΝΩΔΟΛΥΣΗ	ΠΙΘΑΝΩΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ
<b>ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ</b>	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ
<b>ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ</b>	ΠΙΘΑΝΗ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΠΙΘΑΝΩΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ
<b>ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ</b>	ΠΙΘΑΝΗ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΠΙΘΑΝΩΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ (ΙΔΙΩΣ ΑΕΕ)

Έως τώρα υπήρχαν ελλιπώς τεκμηριωμένα βιβλιογραφικά δεδομένα και μελέτες πάνω στην σχέση του ενδοκρινικού συστήματος με το σύστημα της πήξης και της αιμόστασης. Μια πιθανή εξήγηση για αυτό, ίσως αποτελεί το γεγονός ότι το ενδοκρινικό σύστημα παρουσιάζει πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις τόσο μεταξύ των διαφόρων αδένων όσο και με τα υπόλοιπα συστήματα (π.χ. υπερπρολακτιναιμία σε υποθυρεοειδισμό), και επηρεάζεται το ίδιο σε οξείες και χρόνιες καταστάσεις (π.χ. σύνδρομο μη θυρεοειδικής νόσου (NTIS)). Ακόμη οι διάφορες ορμόνες εμφανίζουν διακυμάνσεις λόγω κερκάδιου ρυθμού, και η εξωγενής χορήγηση συνθετικών ορμονών που χρησιμοποιήθηκε στις διάφορες μελέτες διαφέρει σε σχέση με τις ενδογενείς ως προς την φαρμακοκινητική-δυναμική, τα έκδοχα και εξαρτάται και από τη συμμόρφωση των ασθενών. Στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν μικρά δείγματα ασθενών, με πιθανές συννοσηρότητες και θρομβοφιλίες, με άγνωστο το αν έγινε η κατάλληλη επιλογή των συγκριτικών ομάδων ελέγχου ως προς φύλο, ηλικία και αν σταθμίστηκαν επαρκώς οι διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες (π.χ. κάπνισμα). Επιπρόσθετα υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στις διάφορες μελέτες ως προς το χρονικό διάστημα ύπαρξης και τη βαρύτητα της ενδοκρινικής διαταραχής καθώς και ως προς το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών αυτών. Ακόμη υπήρξε ανομοιομορφία ως προς τα όρια των ορμονικών επιπέδων και τις μετρήσεις αυτών, οι οποίες εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τα επιμέρους αντιδραστήρια και τις τιμές αναφοράς του εκάστοτε εργαστηρίου. Η αξιολόγηση του κλινικού αποτελέσματος της θρόμβωσης, στηρίχθηκε είτε στη μέτρηση παραγόντων πήξης και ινωδόλυσης, οι οποίοι ούτε έχουν τυποποιηθεί (standardized) ούτε έχουν καθοριστεί επαρκώς τα φυσιολογικά τους επίπεδα, καθώς και σε διάφορες άλλες παραμέτρους, οι οποίες υπόκεινται σε υποκειμενικά σφάλματα, όπως το πάχος έσω μέσω χιτώνα καρωτίδας (CIMT), το οποίο εξαρτάται από τον εκάστοτε υπερχιστή. Τέλος, υπεισέρχονται και βιοηθικά ζητήματα που δεν επιτρέπουν την αποστέρηση θεραπείας σε ασθενείς με ενδοκρινική διαταραχή ή την πρόκληση σε υγιείς κάποιας ενδοκρινικής διαταραχής με στόχο τη διερεύνηση ανάπτυξης μελλοντικών θρομβώσεων.

Έτσι συγκεφαλαιώνοντας, οι δείκτες και παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν στις διάφορες μελέτες προσφέρουν μια αδρή μόνο εκτίμηση του αθηροθρομβωτικού κινδύνου που πολλές φορές μπορεί να είναι και εσφαλμένη. Το σίγουρο είναι πως χρειάζονται άρτια σχεδιασμένες διπλά τυφλά τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, με επαρκές δείγμα ασθενών με ενδοκρινοπάθεια, με σωστά διαμορφωμένα κριτήρια

ένταξης και αποκλεισμού ως προς τις ομάδες σύγκρισης, το χρονικό διάστημα παρακολούθησης, τα ορμονικά όρια και τη βαρύτητα της ενδοκρινικής δυσλειτουργίας καθώς και βελτίωση- τυποποίηση των μεθόδων μέτρησης και αξιολόγησης του πηκτικού προφίλ και του θρομβωτικού κινδύνου, για να φωτιστεί περισσότερο ένα ζήτημα που μέχρι σήμερα δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς. Το τελευταίο αποτελεί αδήριτη αναγκαιότητα, που ίσως οδηγήσει σε επαναπροσδιορισμό των ορίων έναρξης θεραπευτικής αγωγής στις ενδοκρινικές διαταραχές, καθώς και τις τιμές στόχους των ορμονικών επιπέδων. Επίσης μένει να φανεί αν η σωστή ρύθμιση με ενδοκρινικά φάρμακα στους ασθενείς αυτούς αρκεί για αποτροπή αρτηριακών-φλεβικών θρομβώσεων ή χρειάζεται και η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών-αντιπηκτικών φαρμάκων.Τελικά ίσως πολλά περιστατικά εν τω βάθει φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου που θεωρούνται μη προκλητά σήμερα, αν αποδειχθεί η συσχέτιση και πρόκληση τους από κάποια ενδοκρινοπάθεια, χαρακτηριστούν ως προκλητά με συνεπακόλουθο τη διακοπή χορήγησης δια βίου αντιπηκτικής αγωγής.

## **Σύνοψη Διατριβής**

Το σύνδρομο Cushing φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, ομοίως και ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός όσον αφορά τις αρτηριακές θρομβώσεις.Ο υπερθυρεοειδισμός δείχνει πιθανώς να αυξάνει τον κίνδυνο τόσο για αρτηριακές όσο και φλεβικές θρομβώσεις, ομοίως και ο υποθυρεοειδισμός, ο οποίος στο φλεβικό σκέλος παρουσιάζει διττή συμπεριφορά, στον βαρύ υποθυρεοειδισμό αιμορραγική προδιάθεση, στον ήπιο-υποκλινικό υπερπηκτικότητα,χωρίς όμως αυτά να έχουν αποδειχθεί πλήρως, σε RCTs. Οι υπόλοιπες διαταραχές, φαιοχρωμοκύττωμα, μεγαλακρία, υπερπαραθυρεοειδισμός, και ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης δείχνουν μια πιθανή τάση αύξησης του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων και αθηροσκλήρυνσης, ενώ αναφορικά με την υποκορτιζολαιμία τα δεδομένα είναι ελλιπή και με την υπερπρολακτιναιμία ασαφή.Το σίγουρο είναι πως απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να ρίξουν φως σε αυτή τη κατεύθυνση.

## **Βιβλιογραφία**

1. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016 Aug 27;388(10047):906-918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27038492; PMCID: PMC5014602.
2. Mathew P, Rawla P. Hyperthyroidism. [Updated 2020 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537053/>
3. Smedegaard SB, Riis AL, Christiansen MK, Linde JKS. Subclinical hyperthyroidism and the risk of developing cardiovascular disease - a systematic review. *Dan Med J*. 2020 Oct 15;67(11):A12190701. PMID: 33215608.
4. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994; 331:1249-52. [PubMed: 7935681]
5. Siu CW, Pong V, Zhang X, Chan YH, Jim MH, Liu S, Yiu KH, Kung AW, Lau CP, Tse HF. Risk of ischemic stroke after new-onset atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism. *Heart Rhythm*. 2009 Feb;6(2):169-73. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.10.023. Epub 2008 Nov 1. PMID: 19187905.
6. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*. 2012 Nov 27;345:e7895. doi: 10.1136/bmj.e7895. PMID: 23186910; PMCID: PMC3508199.
7. Chan PH, Hai J, Yeung CY, Lip GY, Lam KS, Tse HF, Siu CW. Benefit of Anticoagulation Therapy in Hyperthyroidism-Related Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol*. 2015 Aug;38(8):476-82. doi: 10.1002/clc.22427. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26248681; PMCID: PMC6711006.
8. Goldstein SA, Green J, Huber K, Wojdyla DM, Lopes RD, Alexander JH, Vinereanu D, Wallentin L, Granger CB, Al-Khatib SM. Characteristics and Outcomes of Atrial Fibrillation in Patients With Thyroid Disease (from the ARISTOTLE Trial). *Am J Cardiol*. 2019 Nov 1;124(9):1406-1412. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.046. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31474328; PMCID: PMC7194994.
9. Brandt F, Green A, Hegedüs L, Brix TH. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *Eur J Endocrinol*. 2011 Oct;165(4):491-7. doi: 10.1530/EJE-11-0299. Epub 2011 Jul 1. PMID: 21724839.
10. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1550-1562. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28336049; PMCID: PMC6619426.
11. Patil N, Rehman A, Jialal I. Hypothyroidism. [Updated 2021 Jan 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519536/>
12. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 923-31. [PubMed: 24423323]
13. Chaudhry HS, Singh G. Cushing Syndrome. [Updated 2020 Dec 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/>
14. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015 Apr 17;7:281-93. doi: 10.2147/CLEP.S44336. PMID: 25945066; PMCID: PMC4407747.
15. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jørgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:1-5. doi: 10.1159/000314297. Epub 2010 Sep 10. PMID: 20829610.
16. Dominguez A, Muppidi V, Gupta S. Hyperaldosteronism. [Updated 2020 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499983/>

17. 11 Cobb A, Aeddula NR. Primary Hyperaldosteronism. [Updated 2020 Dec 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539779/>
18. 12 Prejbisz A, Warchoł-Celińska E, Lenders JW, Januszewicz A. Cardiovascular Risk in Primary Hyperaldosteronism. *Horm Metab Res.* 2015 Dec;47(13):973-80. [PubMed]
19. 13 Galati SJ, Hopkins SM, Cheesman KC, Zhuk RA, Levine AC. Primary aldosteronism: emerging trends. *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Sep. 24(9):421-30. [Medline].
20. Weiner ID. Endocrine and hypertensive disorders of potassium regulation: primary aldosteronism. *Semin Nephrol.* 2013 May. 33(3):265-76. [Medline].
21. Huecker MR, Bhutta BS, Dominique E. Adrenal Insufficiency. [Updated 2021 Feb 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441832/>
22. Munir S, Quintanilla Rodriguez BS, Waseem M. Addison Disease. [Updated 2021 Mar 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441994/>
23. Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest.* 2019 Dec;42(12):1407-1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31321757.
24. Mubarik A, Aeddula NR. Chromaffin Cell Cancer. [Updated 2020 Dec 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535360/>
25. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc.* 1983 Dec;58(12):802-4. [PubMed]
26. 20.Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009 Jul 11;374(9684):145-58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9. PMID: 19595349
27. Pokhrel B, Levine SN. Primary Hyperparathyroidism. [Updated 2020 Aug 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441895](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441895/)
28. Muppidi V, Meegada SR, Rehman A. Secondary Hyperparathyroidism. [Updated 2021 Jan 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557822/>
29. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* 2013 Jul;6(3):168-75. doi: 10.4103/0974-1208.121400. PMID: 24347930; PMCID: PMC3853872.
30. Thapa S, Bhusal K. Hyperprolactinemia. [Updated 2020 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537331/>
31. 25.Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM.* 2017 Jul 1;110(7):411-420. doi: 10.1093/qjmed/hcw004. PMID: 26873451.
32. Adigun OO, Nguyen M, Fox TJ, et al. Acromegaly. [Updated 2021 Mar 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431086/>
33. Brinkman JE, Tariq MA, Leavitt L, et al. Physiology, Growth Hormone. [Updated 2021 Feb 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482141/>
34. Kargi AY, Merriam GR. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Jun;9(6):335-45. doi: 10.1038/nrendo.2013.77. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23629539.
35. Sassolas, G. et al. GH deficiency in adults: an epidemiological approach. *Eur. J. Endocrinol.* 141, 595–600 (1999).
36. van Zaane B, Stuijver DJ, Squizzato A, Gerdes VE. Arterial and venous thrombosis in endocrine diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2013 Jul;39(5):489-95. doi: 10.1055/s-0033-1343889. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23633192

37. Targher G, Pichiri I, Zoppini G, Bonora E, Chonchol M. Hemostatic and fibrinolytic abnormalities in endocrine diseases: a narrative review. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Oct;35(7):605-12. doi: 10.1055/s-0029-1242714. PMID: 20013527.
38. Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VE. Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul;92(7):2415-20. doi: 10.1210/jc.2007-0199. Epub 2007 Apr 17. PMID: 17440013.
39. Franchini M, Lippi G, Manzato F, Vescovi PP, Targher G. Hemostatic abnormalities in endocrine and metabolic disorders. *Eur J Endocrinol.* 2010 Mar;162(3):439-51. doi: 10.1530/EJE-09-0958. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19934268.
40. Hyperthyroidism with the Risk of Cardiovascular Events and Cardiovascular Mortality: Meta-Analysis and Systematic Review of Cohort Studies. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020 Dec;35(4):786-800. doi: 10.3803/EnM.2020.728. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33238332; PMCID: PMC7803602.
41. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Cannegieter SC, Vandenbroucke JP, Sørensen HT, Jørgensen JO. Acute cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2017 Jan;176(1):1-9. doi: 10.1530/EJE-16-0576. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27697972.
42. Flynn RW, Macdonald TM, Jung RT, Morris AD, Leese GP. Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2159-64. doi: 10.1210/jc.2005-1833. Epub 2006 Mar 14. PMID: 16537678.
43. Giesecke P, Rosenqvist M, Frykman V, Friberg L, Wallin G, Höjjer J, Lönn S, Törring O. Increased Cardiovascular Mortality and Morbidity in Patients Treated for Toxic Nodular Goiter Compared to Graves' Disease and Nontoxic Goiter. *Thyroid.* 2017 Jul;27(7):878-885. doi: 10.1089/thy.2017.0029. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28471268.
44. Sun J, Yao L, Fang Y, Yang R, Chen Y, Yang K, Tian L. Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:8130796. doi: 10.1155/2017/8130796. Epub 2017 Aug 31. PMID: 29081800; PMCID: PMC5610794.
45. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, Iervasi G, Åsvold BO, Sgarbi JA, Völzke H, Gencer B, Maciel RM, Molinaro S, Bremner A, Luben RN, Maisonneuve P, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Westendorp RG, Franklyn JA, Vittinghoff E, Walsh JP, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012 May 28;172(10):799-809. doi: 10.1001/archinternmed.2012.402. PMID: 22529182; PMCID: PMC3872478.
46. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med.* 2008 Jun 3;148(11):832-45. doi: 10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00225. Epub 2008 May 19. PMID: 18490668.
47. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2008 Mar 28;125(1):41-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.02.027. Epub 2007 Apr 16. PMID: 17434631.
48. Yang LB, Jiang DQ, Qi WB, Zhang T, Feng YL, Gao L, Zhao J. Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2012 Jul;167(1):75-84. doi: 10.1530/EJE-12-0015. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22535645.
49. Golledge J, Hankey GJ, Almeida OP, Flicker L, Norman PE, Yeap BB. Plasma free thyroxine in the upper quartile is associated with an increased incidence of major cardiovascular events in older men that do not have thyroid dysfunction according to

- conventional criteria. *Int J Cardiol.* 2018 Mar 1;254:316-321. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.100. Epub 2017 Oct 29. PMID: 29133273.
50. Larsson SC, Allara E, Mason AM, Michaëlsson K, Burgess S. Thyroid Function and Dysfunction in Relation to 16 Cardiovascular Diseases. *Circ Genom Precis Med.* 2019 Mar;12(3):e002468. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002468. PMID: 30702347; PMCID: PMC6443057.
  51. Davies N M, Holmes M V, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians *BMJ* 2018; 362 :k601 doi:10.1136/bmj.k601
  52. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet.* 2001 Sep 15;358(9285):861-5. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06067-6. PMID: 11567699.
  53. Åsvold BO, Vatten LJ, Bjørø T, Bauer DC, Bremner A, Cappola AR, Ceresini G, den Elzen WP, Ferrucci L, Franco OH, Franklyn JA, Gussekloo J, Iervasi G, Imaizumi M, Kearney PM, Khaw KT, Maciel RM, Newman AB, Peeters RP, Psaty BM, Razvi S, Sgarbi JA, Stott DJ, Trompet S, Vanderpump MP, Völzke H, Walsh JP, Westendorp RG, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Thyroid function within the normal range and risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis of 14 cohorts. *JAMA Intern Med.* 2015 Jun;175(6):1037-47. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0930. PMID: 25893284; PMCID: PMC4732559.
  54. Ahn JH, Jeon JP, Kim JE, Ha EJ, Cho WS, Park YJ, Cho NH, Choi HS, Kang HS, Son YJ, Bang JS, Oh CW. Association of Hyperthyroidism and Thyroid Autoantibodies with Moyamoya Disease and Its Stroke Event: A Population-based Case-control Study and Meta-analysis. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2018 Mar 15;58(3):116-123. doi: 10.2176/nmc.oa.2017-0198. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29353860; PMCID: PMC5929920.
  55. Lei C, Wu B, Ma Z, Zhang S, Liu M. Association of moyamoya disease with thyroid autoantibodies and thyroid function: a case-control study and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2014 Jul;21(7):996-1001. doi: 10.1111/ene.12425. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24684272.
  56. Papadopoulou AM, Bakogiannis N, Skrapari I, Moris D, Bakoyiannis C. Thyroid Dysfunction and Atherosclerosis: A Systematic Review. *In Vivo.* 2020 Nov-Dec;34(6):3127-3136. doi: 10.21873/invivo.12147. PMID: 33144416; PMCID: PMC7811672.
  57. Shimizu Y, Kawashiri SY, Noguchi Y, Nagata Y, Maeda T, Hayashida N. Normal range of anti-thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) and atherosclerosis among eu-thyroid population: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 18;99(38):e22214. doi: 10.1097/MD.00000000000022214. PMID: 32957357; PMCID: PMC7505314.
  58. Lin HC, Yang LY, Kang JH. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: a 5-year follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2010 Oct;8(10):2176-81. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03993.x. PMID: 20738759.
  59. Srisawat S, Sitasuwan T, Ungprasert P. Increased risk of venous thromboembolism among patients with hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Intern Med.* 2019 Sep;67:65-69. doi: 10.1016/j.ejim.2019.06.012. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31229403.
  60. Lin HC, Yang LY, Kang JH. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: a 5-year follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2010 Oct;8(10):2176-81. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03993.x. PMID: 20738759
  61. Debeij J, van Zaane B, Dekkers OM, Doggen CJ, Smit JW, van Zanten AP, Brandjes DP, Büller HR, Gerdes VE, Rosendaal FR, Cannegieter SC. High levels of procoagulant factors mediate the association between free thyroxine and the risk of venous

- thrombosis: the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2014 Jun;12(6):839-46. doi: 10.1111/jth.12573. PMID: 24679097.
62. Debeij J, Dekkers OM, Asvold BO, Christiansen SC, Naess IA, Hammerstrom J, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Increased levels of free thyroxine and risk of venous thrombosis in a large population-based prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012 Aug;10(8):1539-46. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04818.x. PMID: 22703181.
  63. Kootte RS, Stuijver DJ, Dekkers OM, van Zaane B, Fliers E, Cannegieter SC, Gerdes VE. The incidence of venous thromboembolism in patients with overt hyperthyroidism: a retrospective multicentre cohort study. *Thromb Haemost.* 2012 Mar;107(3):417-22. doi: 10.1160/TH11-10-0691. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22234657.
  64. Kim DD, Chunilal S, Young S, Cutfield R. A study of venous thrombosis incidence in patients with acute hyperthyroidism. *Intern Med J.* 2013 Apr;43(4):361-5. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02870.x. PMID: 22758384.
  65. Franchini M, Lippi G, Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011 Aug;17(4):387-92. doi: 10.1177/1076029610364521. Epub 2010 Mar 22. PMID: 20308227.
  66. Danescu LG, Badshah A, Danescu SC, Janjua M, Marandici AM, Matta F, Yaekoub AY, Malloy DJ, Stein PD. Venous thromboembolism in patients hospitalized with thyroid dysfunction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009 Dec;15(6):676-80. doi: 10.1177/1076029609336856. Epub 2009 Aug 10. PMID: 19671566.
  67. Segna D, Méan M, Limacher A, Baumgartner C, Blum MR, Beer JH, Kucher N, Righini M, Matter CM, Frauchiger B, Cornuz J, Aschwanden M, Banyai M, Osterwalder J, Husmann M, Egloff M, Staub D, Lämmle B, Angelillo-Scherrer A, Aujesky D, Rodondi N. Association between thyroid dysfunction and venous thromboembolism in the elderly: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2016 Apr;14(4):685-94. doi: 10.1111/jth.13276. Epub 2016 Mar 23. PMID: 26816339.
  68. Van Zaane B, Squizzato A, Debeij J, Dekkers OM, Meijers JC, Van Zanten AP, Büller HR, Gerdes VE, Cannegieter SC, Brandjes DP. Alterations in coagulation and fibrinolysis after levothyroxine exposure in healthy volunteers: a controlled randomized crossover study. *J Thromb Haemost.* 2011 Sep;9(9):1816-24. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04430.x. PMID: 21729238.
  69. Verkleij CJ, Stuijver DJ, van Zaane B, Squizzato A, Brandjes DP, Büller HR, Meijers JC, Gerdes VE. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in hypothyroidism and hyperthyroxinaemia. *Thromb Haemost.* 2013 Feb;109(2):214-20. doi: 10.1160/TH12-07-0525. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23197299.
  70. Engelmann B, Bischof J, Dirk AL, Friedrich N, Hammer E, Thiele T, Führer D, Homuth G, Brabant G, Völker U. Effect of Experimental Thyrotoxicosis onto Blood Coagulation: A Proteomics Study. *Eur Thyroid J.* 2015 Sep;4(Suppl 1):119-24. doi: 10.1159/000381769. Epub 2015 May 28. PMID: 26601083; PMCID: PMC4640288.
  71. Horacek J, Maly J, Svilijs I, Smolej L, Cepkova J, Vizda J, Sadilek P, Fatorova I, Zak P. Prothrombotic changes due to an increase in thyroid hormone levels. *Eur J Endocrinol.* 2015 May;172(5):537-42. doi: 10.1530/EJE-14-0801. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25637077.
  72. Liu L, Wang X, Lin Z, Wu H. Elevated plasma levels of VWF:Ag in hyperthyroidism are mediated through beta-adrenergic receptors. *Endocr Res.* 1993;19(2-3):123-33. doi: 10.3109/07435809309033019. PMID: 8287830.
  73. Burggraaf J, Lalezari S, Emeis JJ, Vischer UM, de Meyer PH, Pijl H, Cohen AF. Endothelial function in patients with hyperthyroidism before and after treatment with propranolol and thiamazol. *Thyroid.* 2001 Feb;11(2):153-60. doi: 10.1089/105072501300042820. PMID: 11288984.



74. Coban E, Aydemir M, Yazicioglu G, Ozdogan M. Endothelial dysfunction in subjects with subclinical hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2006 Mar;29(3):197-200. doi: 10.1007/BF03345539. PMID: 16682830.
75. Lippi G, Franchini M, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC, Favaloro EJ. Hyperthyroidism is associated with shortened APTT and increased fibrinogen values in a general population of unselected outpatients. *J Thromb Thrombolysis*. 2009 Oct;28(3):362-5. doi: 10.1007/s11239-008-0269-z. Epub 2008 Sep 12. PMID: 18787930.
76. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar;64(3):323-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02464.x. PMID: 16487444.
77. Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug;92(8):3006-12. doi: 10.1210/jc.2006-2644. Epub 2007 May 8. PMID: 17488803.
78. Oge A, Sozmen E, Karaoglu AO. Effect of thyroid function on LDL oxidation in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Endocr Res*. 2004 Aug;30(3):481-9. doi: 10.1081/erc-200036185. PMID: 15554363.
79. Colleran KM, Ratliff DM, Burge MR. Potential association of thyrotoxicosis with vitamin B and folate deficiencies, resulting in risk for hyperhomocysteinemia and subsequent thromboembolic events. *Endocr Pract*. 2003 Jul-Aug;9(4):290-5. doi: 10.4158/EP.9.4.290. PMID: 14561573.
80. Flynn RW, Macdonald TM, Jung RT, Morris AD, Leese GP. Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2159-64. doi: 10.1210/jc.2005-1833. Epub 2006 Mar 14. PMID: 16537678.
81. Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ, Sara JD, Cao ZY, Zheng WP, Zhang TS, Han HJ, Yang ZY, Zhang Y, Wang FL, Pan RY, Huang JL, Wu LL, Zhang M, Wei YX. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med*. 2017 Feb 2;15(1):21. doi: 10.1186/s12916-017-0777-9. PMID: 28148249; PMCID: PMC5289009.
82. Zhang X, Xie Y, Ding C, Xiao J, Tang Y, Jiang X, Shan H, Lin Y, Zhu Y, Li C, Hu D, Ling Z, Xu G, Sheng L. Subclinical hypothyroidism and risk of cerebral small vessel disease: A hospital-based observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Nov;87(5):581-586. doi: 10.1111/cen.13383. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28543314.
83. Seo SM, Koh YS, Park HJ, Kim DB, Her SH, Lee JM, Park CS, Kim PJ, Kim HY, Yoo KD, Jeon DS, Ahn YK, Jeong MH, Chung WS, Seung KB. Thyroid stimulating hormone elevation as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2018 Oct;41(10):1367-1373. doi: 10.1002/clc.23062. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30144126; PMCID: PMC6489767.
84. Chang CY, Chien YJ, Lin PC, Chen CS, Wu MY. Nonthyroidal Illness Syndrome and Hypothyroidism in Ischemic Heart Disease Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug 1;105(8):dgaa310. doi: 10.1210/clinem/dgaa310. PMID: 32459357.
85. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006 Jul;119(7):541-51. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.028. PMID: 16828622.
86. Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid*. 2018 Sep;28(9):1101-1110. doi: 10.1089/thy.2017.0414. Epub 2018 Aug 17. PMID: 29978767.
87. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a

- metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Aug;93(8):2998-3007. doi: 10.1210/jc.2008-0167. Epub 2008 May 27. PMID: 18505765.
88. Asvold BO, Bjørro T, Nilsen TI, Gunnell D, Vatten LJ. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT study. *Arch Intern Med.* 2008 Apr 28;168(8):855-60. doi: 10.1001/archinte.168.8.855. PMID: 18443261.
  89. 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 May;92(5):1715-23. doi: 10.1210/jc.2006-1869. Epub 2007 Feb 13. PMID: 17299073
  90. Einfeldt MN, Olsen AS, Kristensen SL, Khalid U, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Selmer C. Long-Term Outcome in Patients With Heart Failure Treated With Levothyroxine: An Observational Nationwide Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1;104(5):1725-1734. doi: 10.1210/jc.2018-01604. PMID: 30517746.
  91. Reyes Domingo F, Avey MT, Doull M. Screening for thyroid dysfunction and treatment of screen-detected thyroid dysfunction in asymptomatic, community-dwelling adults: a systematic review. *Syst Rev.* 2019 Nov 18;8(1):260. doi: 10.1186/s13643-019-1181-7. PMID: 31735166; PMCID: PMC6859607.
  92. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J.* 2018 Feb 14;39(7):503-507. doi: 10.1093/eurheartj/ehx050. PMID: 28329380.
  93. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, Dehghan A, Medici M, Visser WE, Hofman A, Rodondi N, Peeters RP, Franco OH. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2014 Nov;29(11):791-800. doi: 10.1007/s10654-014-9946-8. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25179793.
  94. Giri A, Edwards TL, LeGrys VA, Lorenz CE, Funk MJ, Schectman R, Heiss G, Robinson JG, Hartmann KE. Subclinical hypothyroidism and risk for incident ischemic stroke among postmenopausal women. *Thyroid.* 2014 Aug;24(8):1210-7. doi: 10.1089/thy.2014.0106. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24827923; PMCID: PMC4106389.
  95. Manfredi E, van Zaane B, Gerdes VE, Brandjes DP, Squizzato A. Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome: a systematic review. *Haemophilia.* 2008 May;14(3):423-33. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01642.x. Epub 2008 Jan 21. PMID: 18218015.
  96. Stuijver DJ, Piantanida E, van Zaane B, Galli L, Romualdi E, Tanda ML, Meijers JC, Büller HR, Gerdes VE, Squizzato A. Acquired von Willebrand syndrome in patients with overt hypothyroidism: a prospective cohort study. *Haemophilia.* 2014 May;20(3):326-32. doi: 10.1111/hae.12275. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24118466.
  97. Michiels JJ, Schroyens W, Berneman Z, van der Planken M. Acquired von Willebrand syndrome type 1 in hypothyroidism: reversal after treatment with thyroxine. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001 Apr;7(2):113-5. doi: 10.1177/107602960100700206. PMID: 11292187.
  98. Yao K, Zhao T, Zeng L, Yang J, Liu Y, He Q, Zou X. Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. *Sci Rep.* 2018 Mar 15;8(1):4579. doi: 10.1038/s41598-018-22897-3. PMID: 29545561; PMCID: PMC5854616.
  99. Peixoto de Miranda ÉJ, Bittencourt MS, Pereira AC, Goulart AC, Santos IS, Lotufo PA, Bensenor IM. 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 Oct;26(10):915-21. doi: 10.1016/j.numecd.2016.06.005. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27389191
  100. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, Teng W. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Aug

- 13;10(8):e0135233. doi: 10.1371/journal.pone.0135233. PMID: 26270348; PMCID: PMC4535849.
101. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperlingos G, Marafelia P, Mantzos J, Stamatelopoulos S, Koutras DA. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid*. 1997 Jun;7(3):411-4. doi: 10.1089/thy.1997.7.411. PMID: 9226212.
  102. Blum MR, Gencer B, Adam L, Feller M, Collet TH, da Costa BR, Moutzouri E, Dopheide J, Depairon M, Sykiotis GP, Kearney P, Gussekloo J, Westendorp R, Stott DJ, Bauer DC, Rodondi N. Impact of Thyroid Hormone Therapy on Atherosclerosis in the Elderly With Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug 1;103(8):2988-2997. doi: 10.1210/jc.2018-00279. PMID: 29846630.
  103. Cabral MD, Teixeira P, Soares D, Leite S, Salles E, Waisman M. 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):1321-8. doi: 10.1590/s1807-59322011000800003. PMID: 21915478; PMCID: PMC3161206.
  104. Aziz M, Kandimalla Y, Machavarapu A, Saxena A, Das S, Younus A, Nguyen M, Malik R, Anugula D, Latif MA, Humayun C, Khan IM, Adus A, Rasool A, Veledar E, Nasir K. Effect of Thyroxin Treatment on Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) Reduction in Patients with Subclinical Hypothyroidism (SCH): a Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Atheroscler Thromb*. 2017 Jul 1;24(7):643-659. doi: 10.5551/jat.39917. Epub 2017 May 31. PMID: 28566564; PMCID: PMC5517537.
  105. Alibaz Oner F, Yurdakul S, Oner E, Kubat Uzum A, Erguney M. Evaluation of the effect of L-thyroxin therapy on endothelial functions in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocrine*. 2011 Oct;40(2):280-4. doi: 10.1007/s12020-011-9465-2. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21505892.
  106. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, Ishimura E, Onoda N, Ishikawa T, Nishizawa Y. Change in von Willebrand factor and carotid intima-media thickness in hypothyroid patients with normal thyroid function after levothyroxine replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. 2004 Feb;150(2):125-31. doi: 10.1530/eje.0.1500125. PMID: 14763909.
  107. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Ueda M, Hiura Y, Tahara H, Ishimura E, Onoda N, Ishikawa T, Nishizawa Y. Decrease of arterial stiffness at common carotid artery in hypothyroid patients by normalization of thyroid function. *Biomed Pharmacother*. 2005 Jan-Feb;59(1-2):8-14. doi: 10.1016/j.biopha.2004.11.001. Epub 2004 Dec 24. PMID: 15740929.
  108. Kebapcilar L, Comlekci A, Tuncel P, Solak A, Secil M, Gencil O, Sahin M, Sari I, Yesil S. Effect of levothyroxine replacement therapy on paraoxonase-1 and carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Med Sci Monit*. 2010 Jan;16(1):CR41-7. PMID: 20037493.
  109. Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 May;83(5):1752-5. doi: 10.1210/jcem.83.5.4759. PMID: 9589687.
  110. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002 May;12(5):421-5. doi: 10.1089/105072502760043512. PMID: 12097204.
  111. Adrees M, Gibney J, El-Saeity N, Boran G. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Aug;71(2):298-303. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03509.x. Epub 2008 Dec 15. PMID: 19094068.

112. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, Baxter JD, Angelin B. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2010 Mar 11;362(10):906-16. doi: 10.1056/NEJMoa0905633. PMID: 20220185.
113. Orzechowska-Pawilajc A, Sworzczak K, Lewczuk A, Babinska A. Homocysteine, folate and cobalamin levels in hypothyroid women before and after treatment. *Endocr J*. 2007 Jun;54(3):471-6. doi: 10.1507/endocrj.k06-112. Epub 2007 Apr 27. PMID: 17464093.
114. Cattargi B, Parrot-Roulaud F, Cochet C, Ducassou D, Roger P, Tabarin A. Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 1999 Dec;9(12):1163-6. doi: 10.1089/thy.1999.9.1163. PMID: 10646653.
115. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Müller B. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003 Feb;166(2):379-86. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00372-6. PMID: 12535752.
116. Müller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest*. 2001 Feb;31(2):131-7. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00777.x. PMID: 11168451.
117. Erikci AA, Karagoz B, Ozturk A, Caglayan S, Ozisik G, Kaygusuz I, Ozata M. The effect of subclinical hypothyroidism on platelet parameters. *Hematology*. 2009 Apr;14(2):115-7. doi: 10.1179/102453309X385124. PMID: 19298725.
118. Desideri G, Bocale R, D'Amore A, Necozone S, Boscherini M, Carnassale G, Barini A, Barini A, Bellantone R, Lombardi CP. Replacement therapy with levothyroxine modulates platelet activation in recent-onset post-thyroidectomy subclinical hypothyroidism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017 Oct;27(10):896-901. doi: 10.1016/j.numecd.2017.07.002. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28964662.
119. Chadarevian R, Jublanc C, Bruckert E, Giral P, Ankri A, Leenhardt L, Chapman J, Turpin G. Effect of levothyroxine replacement therapy on coagulation and fibrinolysis in severe hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2005 May;28(5):398-404. doi: 10.1007/BF03347217. PMID: 16075920.
120. Gullu S, Sav H, Kamel N. Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005 Mar;152(3):355-61. doi: 10.1530/eje.1.01857. PMID: 15757851.
121. Marchiori RC, Pereira LA, Naujorks AA, Rovaris DL, Meinerz DF, Duarte MM, Rocha JB. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord*. 2015 Jun 23;15:32. doi: 10.1186/s12902-015-0032-3. PMID: 26100072; PMCID: PMC4476077.
122. Verkleij CJ, Stuijver DJ, van Zaane B, Squizzato A, Brandjes DP, Büller HR, Meijers JC, Gerdes VE. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in hypothyroidism and hyperthyroxinaemia. *Thromb Haemost*. 2013 Feb;109(2):214-20. doi: 10.1160/TH12-07-0525. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23197299.
123. Akinci B, Comlekci A, Ali Ozcan M, Demir T, Yener S, Demirkan F, Yuksel F, Yesil S. Elevated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) antigen levels in overt and subclinical hypothyroid patients were reduced by levothyroxine replacement. *Endocr J*. 2007 Feb;54(1):45-52. doi: 10.1507/endocrj.k06-062. Epub 2006 Nov 8. PMID: 17090955.
124. Cetinkalp S, Tobu M, Karadeniz M, Buyukkeçeci F, Yilmaz C. The effect of hormone replacement treatment on thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor activity levels in patients with Hashimoto thyroiditis. *Intern Med*. 2009;48(5):281-5. doi: 10.2169/internalmedicine.48.1758. Epub 2009 Mar 2. PMID: 19252348.

125. Ragnarsson O, Olsson DS, Papakokkinou E, Chantzichristos D, Dahlqvist P, Segerstedt E, Olsson T, Petersson M, Berinder K, Bensing S, Höybye C, Edén-Engström B, Burman P, Bonelli L, Follin C, Petranek D, Erfurth EM, Wahlberg J, Ekman B, Åkerman AK, Schwarcz E, Bryngelsson IL, Johannsson G. Overall and Disease-Specific Mortality in Patients With Cushing Disease: A Swedish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun 1;104(6):2375-2384. doi: 10.1210/jc.2018-02524. PMID: 30715394.
126. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Apr;40(4):479-84. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x. PMID: 8187313.
127. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2004 Nov 16;141(10):764-70. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007. PMID: 15545676.
128. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ.* 2012 Jul 30;345:e4928. doi: 10.1136/bmj.e4928. PMID: 22846415; PMCID: PMC3408386.
129. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts AC, Leufkens HG, Walker BR. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart.* 2004 Aug;90(8):859-65. doi: 10.1136/hrt.2003.020180. PMID: 15253953; PMCID: PMC1768386.
130. Neary NM, Booker OJ, Abel BS, Matta JR, Muldoon N, Sinaii N, Pettigrew RI, Nieman LK, Gharib AM. Hypercortisolism is associated with increased coronary arterial atherosclerosis: analysis of noninvasive coronary angiography using multidetector computerized tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May;98(5):2045-52. doi: 10.1210/jc.2012-3754. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23559084; PMCID: PMC3644598.
131. Lupoli R, Ambrosino P, Tortora A, Barba L, Lupoli GA, Di Minno MN. Markers of atherosclerosis in patients with Cushing's syndrome: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med.* 2017 May;49(3):206-216. doi: 10.1080/07853890.2016.1252055. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27763781.
132. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Nov;87(11):4872-8. doi: 10.1210/jc.2001-011766. PMID: 12414841.
133. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2527-33. doi: 10.1210/jc.2002-021558. PMID: 12788849.
134. Soga Y, Takahara M, Iida O, Kodama A, Azuma N; SPINACH Investigators. Association between stress hormones and perioperative risk in patients with critical limb ischemia undergoing revascularization. *J Vasc Surg.* 2019 Sep;70(3):795-805.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2018.11.044. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30857850.
135. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers OM, Twickler MT, Fliers E, Gerdes VE, Büller HR, Brandjes DP. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2743-50. doi: 10.1210/jc.2009-0290. Epub 2009 May 19. PMID: 19454584.
136. Lieber BA, Han J, Appelboom G, Taylor BE, Han B, Agarwal N, Connolly ES Jr. Association of Steroid Use with Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Neurosurgical Patients: A National Database Analysis. *World Neurosurg.* 2016 May;89:126-32. doi: 10.1016/j.wneu.2016.01.033. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26805689.

137. Stuijver DJ, van Zaane B, Feelders RA, Debeij J, Cannegieter SC, Hermus AR, van den Berg G, Pereira AM, de Herder WW, Wagenmakers MA, Kerstens MN, Zelissen PM, Fliers E, Schaper N, Drent ML, Dekkers OM, Gerdes VE. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):3525-32. doi: 10.1210/jc.2011-1661. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21880802.
138. Stuijver DJF, Majoor CJ, van Zaane B, Souverein PC, de Boer A, Dekkers OM, Büller HR, Gerdes VEA. Use of oral glucocorticoids and the risk of pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Chest.* 2013 May;143(5):1337-1342. doi: 10.1378/chest.12-1446. PMID: 23258429.
139. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori MT, Patrassi GM, Girolami A. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Aug;87(8):3662-6. doi: 10.1210/jcem.87.8.8703. PMID: 12161492.
140. Manetti L, Bogazzi F, Giovannetti C, Raffaelli V, Genovesi M, Pellegrini G, Ruocco L, Iannelli A, Martino E. Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: results from a prospective study before and after surgery. *Eur J Endocrinol.* 2010 Nov;163(5):783-91. doi: 10.1530/EJE-10-0583. Epub 2010 Aug 9. PMID: 20696792.
141. Barbot M, Daidone V, Zilio M, Albiger N, Mazzai L, Sartori MT, Frigo AC, Scanarini M, Denaro L, Boscaro M, Casonato S, Ceccato F, Scaroni C. Perioperative thromboprophylaxis in Cushing's disease: What we did and what we are doing? *Pituitary.* 2015 Aug;18(4):487-93. doi: 10.1007/s11102-014-0600-y. PMID: 25239557.
142. Ambrosi B, Sartorio A, Pizzocaro A, Passini E, Bottasso B, Federici A. Evaluation of haemostatic and fibrinolytic markers in patients with Cushing's syndrome and in patients with adrenal incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108(4):294-8. doi: 10.1055/s-2000-8000. PMID: 10961361.
143. Brotman DJ, Girod JP, Posch A, Jani JT, Patel JV, Gupta M, Lip GY, Reddy S, Kickler TS. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res.* 2006;118(2):247-52. doi: 10.1016/j.thromres.2005.06.006. Epub 2005 Jul 11. PMID: 16005496.
144. Jilma B, Cvitko T, Winter-Fabry A, Petroczi K, Quehenberger P, Blann AD. High dose dexamethasone increases circulating P-selectin and von Willebrand factor levels in healthy men. *Thromb Haemost.* 2005 Oct;94(4):797-801. doi: 10.1160/TH04-10-0652. PMID: 16270633.
145. Casonato A, Daidone V, Sartorello F, Albiger N, Romualdi C, Mantero F, Pagnan A, Scaroni C. Polymorphisms in von Willebrand factor gene promoter influence the glucocorticoid-induced increase in von Willebrand factor: the lesson learned from Cushing syndrome. *Br J Haematol.* 2008 Jan;140(2):230-5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06907.x. PMID: 18173757.
146. Erem C, Nuhoglu I, Yilmaz M, Kocak M, Demirel A, Ucuncu O, Onder Ersoz H. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome: increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels. *J Endocrinol Invest.* 2009 Feb;32(2):169-74. doi: 10.1007/BF03345709. PMID: 19411818.
147. Fatti LM, Bottasso B, Invitti C, Coppola R, Cavagnini F, Mannucci PM. Markers of activation of coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2000 Mar;23(3):145-50. doi: 10.1007/BF03343697. PMID: 10803470.
148. Kastelan D, Dusek T, Kraljevic I, Aganovic I. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome is reversible following remission. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Jan;78(1):102-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04479.x. PMID: 22724622.

149. Kirilov G, Tomova A, Dakovska L, Kumanov P, Shinkov A, Alexandrov AS. Elevated plasma endothelin as an additional cardiovascular risk factor in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2003 Dec;149(6):549-53. doi: 10.1530/eje.0.1490549. PMID: 14640996.
150. Koutroumpi S, Daidone V, Sartori MT, Cattini MG, Albiger NM, Occhi G, Ferasin S, Frigo A, Mantero F, Casonato A, Scaroni C. Venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: need of a careful investigation of the prothrombotic risk profile. *Pituitary*. 2013 Jun;16(2):175-81. doi: 10.1007/s11102-012-0398-4. PMID: 22585010.
151. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;91(12):4849-53. doi: 10.1210/jc.2006-0076. Epub 2006 Sep 12. PMID: 16968806.
152. Presotto F, Fornasini F, Betterle C, Federspil G, Rossato M. Acute adrenal failure as the heralding symptom of primary antiphospholipid syndrome: report of a case and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2005 Oct;153(4):507-14. doi: 10.1530/eje.1.02002. PMID: 16189171.
153. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jan;6(1):41-50. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30319-4. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29129575.
154. Wu X, Yu J, Tian H. Cardiovascular risk in primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(26):e15985. doi: 10.1097/MD.00000000000015985. PMID: 31261504; PMCID: PMC6617487.
155. Elbers LPB, Fliers E, Cannegieter SC. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J Thromb Haemost*. 2018 Apr;16(4):634-645. doi: 10.1111/jth.13970. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29573126.
156. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest*. 1995 Mar;95(3):995-1001. doi: 10.1172/JCI117809. PMID: 7884001; PMCID: PMC441432.
157. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Strauch B, Vránková A, Majtan B, Spáčil J, Malík J, Widimský J Jr. Increased carotid intima-media thickness in patients with pheochromocytoma in comparison to essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009 May;23(5):350-8. doi: 10.1038/jhh.2008.130. Epub 2008 Oct 30. PMID: 18971941.
158. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Kimura M, Sasaki S, Noma K, Matsuura H, Hara K, Goto C, Oshima T, Chayama K. Excess norepinephrine impairs both endothelium-dependent and -independent vasodilation in patients with pheochromocytoma. *Hypertension*. 2002 Feb;39(2 Pt 2):513-8. doi: 10.1161/hy02t2.102820. PMID: 11882600.
159. Zacharieva S, Atanassova I, Orbetzova M, Kirilov G, Nachev E, Kalinov K, Shigarminova R. Vascular endothelial growth factor (VEGF), prostaglandin E2(PGE2) and active renin in hypertension of adrenal origin. *J Endocrinol Invest*. 2004 Sep;27(8):742-6. doi: 10.1007/BF03347516. PMID: 15636427.
160. Hoppener MR, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, Büller HR, Peters RJ, Levi M. Beta-receptor blockade decreases elevated plasma levels of factor VIII:C in patients with deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2004 Aug;2(8):1316-20. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00851.x. PMID: 15304037.
161. Eggers AE. Factor XII (Hageman factor) is a missing link between stress and hypercoagulability and plays an important role in the pathophysiology of ischemic

- stroke. *Med Hypotheses*. 2006;67(5):1065-71. doi: 10.1016/j.mehy.2006.04.009. Epub 2006 Jun 6. PMID: 16757126.
162. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, Melhus H, Held C, Lind L, Michaëlsson K, Arnlöv J. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*. 2009 Jun 2;119(21):2765-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808733. Epub 2009 May 18. PMID: 19451355.
163. Cawthon PM, Parimi N, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Ensrud KE, Hoffman AR, Shikany JM, Cauley JA, Lane NE, Bauer DC, Orwoll ES, Cummings SR; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;95(10):4625-34. doi: 10.1210/jc.2010-0638. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20631024; PMCID: PMC3050100.
164. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Brouwer IA. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J*. 2013 May;165(5):655-64. doi: 10.1016/j.ahj.2013.02.014. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23622902.
165. Grandi NC, Breitling LP, Hahmann H, Wüsten B, März W, Rothenbacher D, Brenner H. Serum parathyroid hormone and risk of adverse outcomes in patients with stable coronary heart disease. *Heart*. 2011 Aug;97(15):1215-21. doi: 10.1136/hrt.2011.223529. Epub 2011 May 17. PMID: 21586795.
166. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R, Silverberg SJ. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3849-56. doi: 10.1210/jc.2009-1086. Epub 2009 Sep 15. PMID: 19755478; PMCID: PMC2758727.
167. Gepner AD, Colangelo LA, Blondon M, Korcarz CE, de Boer IH, Kestenbaum B, Siscovick DS, Kaufman JD, Liu K, Stein JH. 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels do not predict changes in carotid arterial stiffness: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 May;34(5):1102-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302605. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24700125; PMCID: PMC4008121.
168. Suzuki T, Yonemura K, Maruyama Y, Takahashi T, Takita T, Furuhashi M, Hishida A. Impact of serum parathyroid hormone concentration and its regulatory factors on arterial stiffness in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Blood Purif*. 2004;22(3):293-7. doi: 10.1159/000078700. Epub 2004 May 27. PMID: 15166491.
169. Erem C, Kocak M, Hacıhasanoglu A, Yilmaz M, Saglam F, Ersoz HO. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with primary hyperparathyroidism: increased plasma factor VII and X activities and D-Dimer levels. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008 Nov;116(10):619-24. doi: 10.1055/s-2008-1065365. Epub 2008 May 16. PMID: 18484067.
170. Leithner C, Kovarik J, Sinzinger H, Woloszczuk W. Parathyroid hormone does not inhibit platelet aggregation. *Lancet*. 1984 Feb 18;1(8373):367-8. doi: 10.1016/s0140-6736(84)90414-8. PMID: 6141427.
171. Chertok-Shacham E, Ishay A, Lavi I, Luboshitzky R. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit*. 2008 Dec;14(12):CR628-32. PMID: 19043371.
172. Wetzel J, Pilz S, Grübler MR, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, von Lewinski D, Kolesnik E, Perl S, Trummer C, Schwetz V, Meinitzer A, Belyavskiy E, Völkl J, Catena C, Brandenburg V, März W, Pieske B, Brussee H, Tomaschitz A, Verheyen ND. Plasma parathyroid hormone and cardiovascular disease in treatment-naive patients with primary hyperparathyroidism: The EPATH trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 Nov;19(11):1173-1180. doi: 10.1111/jch.13064. Epub 2017 Aug 20. PMID: 28834128.



173. Ejlsmark-Svensson H, Rolighed L, Rejnmark L. Effect of Parathyroidectomy on Cardiovascular Risk Factors in Primary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Aug 1;104(8):3223-3232. doi: 10.1210/jc.2018-02456. PMID: 30860588.
174. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2003 Feb;27(2):216-22. doi: 10.1007/s00268-002-6541-z. PMID: 12616440.
175. Nilsson IL, Wadsten C, Brandt L, Rastad J, Ekblom A. Mortality in sporadic primary hyperparathyroidism: nationwide cohort study of multiple parathyroid gland disease. *Surgery*. 2004 Nov;136(5):981-7. doi: 10.1016/j.surg.2004.05.044. PMID: 15523390.
176. Söreide JA, van Heerden JA, Grant CS, Yau Lo C, Schleck C, Ilstrup DM. Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1997 Dec;122(6):1117-23. doi: 10.1016/s0039-6060(97)90216-6. PMID: 9426427.
177. Lin HC, Chen CL, Lin HS, Chou KJ, Fang HC, Liu SI, Hsu CY, Huang WC, Huang CW, Huang CK, Chang TY, Chang YT, Lee PT. Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Apr;80(4):508-15. doi: 10.1111/cen.12333. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24102421.
178. Hsu YH, Chen HJ, Shen SC, Tsai WC, Hsu CC, Kao CH. Reduced Stroke Risk After Parathyroidectomy in End-Stage Renal Disease: A 13-Year Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(23):e936. doi: 10.1097/MD.0000000000000936. PMID: 26061321; PMCID: PMC4616473.
179. Krogh J, Selmer C, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Kistorp C. Hyperprolactinemia and the Association with All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality. *Horm Metab Res*. 2017 Jun;49(6):411-417. doi: 10.1055/s-0043-107243. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28437810.
180. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, Qureshi AR, Stenvinkel P, Saglam M, Stylianou K, Yaman H, Taslipinar A, Vural A, Gok M, Yenicesu M, Daphnis E, Yilmaz MI. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;7(2):207-15. doi: 10.2215/CJN.06840711. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22193237; PMCID: PMC3280028.
181. Raaz D, Wallaschofski H, Stumpf C, Yilmaz A, Cicha I, Klinghammer L, Daniel WG, Lohmann T, Garlachs CD. Increased prolactin in acute coronary syndromes as putative Co-activator of ADP-stimulated P-selectin expression. *Horm Metab Res*. 2006 Nov;38(11):767-72. doi: 10.1055/s-2006-955090. PMID: 17111306.
182. Wallaschofski H, Lohmann T, Hild E, Kobsar A, Siegemund A, Spilcke-Liss E, Hentschel B, Stumpf C, Daniel WG, Garlachs CD, Eigenthaler M. Enhanced platelet activation by prolactin in patients with ischemic stroke. *Thromb Haemost*. 2006 Jul;96(1):38-44. doi: 10.1160/TH05-09-0634. PMID: 16807649.
183. Wallaschofski H, Donné M, Eigenthaler M, Hentschel B, Faber R, Stepan H, Kokschi M, Lohmann T. PRL as a novel potent cofactor for platelet aggregation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5912-9. doi: 10.1210/jcem.86.12.8085. PMID: 11739463.
184. Stuijver DJ, Debeij J, van Zaane B, Dekkers OM, Smit JW, Büller HR, Rosendaal FR, Gerdes VE, Cannegieter SC. Levels of prolactin in relation to coagulation factors and risk of venous thrombosis. Results of a large population-based case-control study (MEGA-study). *Thromb Haemost*. 2012 Sep;108(3):499-507. doi: 10.1160/TH12-04-0225. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22782187.
185. Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M, Donné M, Hentschel B, Gertz HJ, Lohmann T. Hyperprolactinemia in patients on antipsychotic drugs causes ADP-

- stimulated platelet activation that might explain the increased risk for venous thromboembolism: pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Oct;23(5):479-83. doi: 10.1097/01.jcp.0000088914.24613.51. PMID: 14520125.
186. Wahlberg J, Tillmar L, Ekman B, Lindahl TL, Landberg E. Effects of prolactin on platelet activation and blood clotting. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013 Apr;73(3):221-8. doi: 10.3109/00365513.2013.765963. PMID: 23570413.
187. Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Apr;64(4):366-70. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02469.x. PMID: 16584506.
188. Yavuz D, Deyneli O, Akpinar I, Yildiz E, Gözü H, Sezgin O, Haklar G, Akalin S. Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur J Endocrinol*. 2003 Sep;149(3):187-93. doi: 10.1530/eje.0.1490187. PMID: 12943520.
189. Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, Rossi G, Gavioli S, Di Bello V, Cosci C, Sardella C, Volterrani D, Talini E, Pepe P, Falaschi F, Mariani G, Martino E. Risk factors for development of coronary heart disease in patients with acromegaly: a five-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4271-7. doi: 10.1210/jc.2007-1213. Epub 2007 Sep 4. PMID: 17785352.
190. Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, Squadrito S, Romanello G, Vigo MT, Fiumara F, Benvenega S, Trimarchi F. Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):3766-72. doi: 10.1210/jc.2005-2857. Epub 2006 Jul 11. PMID: 16835284.
191. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Aug;83(8):2730-4. doi: 10.1210/jcem.83.8.5007. PMID: 9709939.
192. Varadhan L, Reulen RC, Brown M, Clayton RN. The role of cumulative growth hormone exposure in determining mortality and morbidity in acromegaly: a single centre study. *Pituitary*. 2016 Jun;19(3):251-61. doi: 10.1007/s11102-015-0700-3. PMID: 26724807.
193. Tellatin S, Maffei P, Osto E, Dassie F, Famoso G, Montisci R, Martini C, Fallo F, Marra MP, Mioni R, Illiceto S, Vettor R, Tona F. Coronary microvascular dysfunction may be related to IGF-1 in acromegalic patients and can be restored by therapy. *Atherosclerosis*. 2018 Feb;269:100-105. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.019. Epub 2017 Dec 24. PMID: 29353224.
194. Parolin M, Dassie F, Martini C, Mioni R, Russo L, Fallo F, Rossato M, Vettor R, Maffei P, Pagano C. Preclinical markers of atherosclerosis in acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2018 Dec;21(6):653-662. doi: 10.1007/s11102-018-0911-5. PMID: 30225826.
195. Hansen TK, Fisker S, Dall R, Ledet T, Jørgensen JO, Rasmussen LM. Growth hormone increases vascular cell adhesion molecule 1 expression: in vivo and in vitro evidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):909-16. doi: 10.1210/jc.2003-030223. PMID: 14764813.
196. Sartorio A, Cattaneo M, Bucciarelli P, Bottasso B, Porretti S, Epaminonda P, Faglia G, Arosio M. Alterations of haemostatic and fibrinolytic markers in adult patients with growth hormone deficiency and with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108(7):486-92. doi: 10.1055/s-2000-8145. PMID: 11083070.
197. Boero L, Manavela M, Gómez Rosso L, Insua C, Berardi V, Fornari MC, Brites F. Alterations in biomarkers of cardiovascular disease (CVD) in active acromegaly. *Clin*

- Endocrinol (Oxf). 2009 Jan;70(1):88-95. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03323.x. PMID: 19128365.
198. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Gougoura S, Polyzos SA, Karathanasi E, Dritsa P, Kita M, Koukoulis GN. Oxidative stress and reduced antioxidative status, along with endothelial dysfunction in acromegaly. *Horm Metab Res*. 2013 Apr;45(4):314-8. doi: 10.1055/s-0032-1323765. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23093460.
  199. Colao A, Marzullo P, Lombardi G. Effect of a six-month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2002 Mar;146(3):303-9. doi: 10.1530/eje.0.1460303. PMID: 11888835.
  200. Arosio M, Sartore G, Rossi CM, Casati G, Faglia G, Manzato E. LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group. *Atherosclerosis*. 2000 Aug;151(2):551-7. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00426-8. PMID: 10924734.
  201. Delaroudis SP, Efstathiadou ZA, Koukoulis GN, Kita MD, Farmakiotis D, Dara OG, Goulis DG, Makedou A, Makris P, Slavakis A, Avramides AI. Amelioration of cardiovascular risk factors with partial biochemical control of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Aug;69(2):279-84. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03181.x. Epub 2008 Jan 10. PMID: 18194486.
  202. De Martino MC, Auriemma RS, Brevetti G, Vitale G, Schiano V, Galdiero M, Grasso L, Lombardi G, Colao A, Pivonello R. The treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on vascular structure and function in patients resistant to somatostatin analogues. *J Endocrinol Invest*. 2010 Oct;33(9):663-70. doi: 10.1007/BF03346667. Epub 2010 Jul 1. PMID: 20595800.
  203. Paisley AN, O'Callaghan CJ, Lewandowski KC, Parkinson C, Roberts ME, Drake WM, Monson JP, Trainer PJ, Randeva HS. Reductions of circulating matrix metalloproteinase 2 and vascular endothelial growth factor levels after treatment with pegvisomant in subjects with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4635-40. doi: 10.1210/jc.2005-2589. Epub 2006 Aug 22. PMID: 16926249.
  204. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet*. 1990 Aug 4;336(8710):285-8. doi: 10.1016/0140-6736(90)91812-o. PMID: 1973979.
  205. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet*. 2001 Feb 10;357(9254):425-31. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04006-x. PMID: 11273062.
  206. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, Tamhane SU, Sharma A, Donegan D, Nippoldt TB, Murad MH. The effect of growth hormone replacement in patients with hypopituitarism on pituitary tumor recurrence, secondary cancer, and stroke. *Endocrine*. 2017 May;56(2):267-278. doi: 10.1007/s12020-016-1156-6. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27815769.
  207. Abdu TA, Elhadd TA, Buch H, Barton D, Neary R, Clayton RN. Recombinant GH replacement in hypopituitary adults improves endothelial cell function and reduces calculated absolute and relative coronary risk. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Sep;61(3):387-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02109.x. PMID: 15355457.
  208. Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A. Effects of growth hormone (GH) administration on homocyst(e)ine levels in men with GH deficiency: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Apr;86(4):1518-24. doi: 10.1210/jcem.86.4.7387. PMID: 11297577.
  209. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezelj J, Poredos P, Clayton RN. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient

- adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):453-7. doi: 10.1210/jcem.84.2.5456. PMID: 10022400.
210. Benedini S, Dalle Carbonare L, Albiger N, Scanarini M, Bilora F, Petrobelli F, Giannini S, Mantero F, Scaroni C. Effect of short-term therapy with recombinant human growth hormone (GH) on metabolic parameters and preclinical atherosclerotic markers in hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *Horm Metab Res.* 2006 Jan;38(1):16-21. doi: 10.1055/s-2006-924970. PMID: 16477535.
211. Serri O, St-Jacques P, Sartippour M, Renier G. Alterations of monocyte function in patients with growth hormone (GH) deficiency: effect of substitutive GH therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jan;84(1):58-63. doi: 10.1210/jcem.84.1.5374. PMID: 9920062.
212. Miljic D, Miljic P, Doknic M, Pekic S, Djurovic M, Colovic M, Popovic V. Changes in prothrombin and activated partial thromboplastin time during replacement therapy with human recombinant growth hormone in growth hormone deficient adults. *Hormones (Athens).* 2006 Jul-Sep;5(3):187-91. doi: 10.14310/horm.2002.11183. PMID: 16950752.
213. Gómez JM, Sahún M, Vila R, Domènech P, Catalina P, Soler J, Badimón L. Peripheral fibrinolytic markers, soluble adhesion molecules, inflammatory cytokines and endothelial function in hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Jun;64(6):632-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02518.x. PMID: 16712664.
214. van Bunderen CC, van Varsseveld NC, Erfurth EM, Ket JC, Drent ML. Efficacy and safety of growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: a systematic review of studies on morbidity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Jul;81(1):1-14. doi: 10.1111/cen.12477. Epub 2014 May 12. PMID: 24750271.
215. Shimatsu A, Tai S, Imori M, Ihara K, Taketsuna M, Funai J, Tanaka T, Teramoto A, Irie M, Chihara K. Efficacy and safety of growth hormone replacement therapy in Japanese adults with growth hormone deficiency: a post-marketing observational study. *Endocr J.* 2013;60(10):1131-44. doi: 10.1507/endocrj.ej13-0083. Epub 2013 Jul 4. PMID: 23823978.
216. Cañete R, Valle M, Martos R, Sánchez-Carrión A, Cañete MD, van Donkelaar EL. Short-term effects of GH treatment on coagulation, fibrinolysis, inflammation biomarkers, and insulin resistance status in prepubertal children with GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012 Aug;167(2):255-60. doi: 10.1530/EJE-12-0214. Epub 2012 May 29. PMID: 22645201.
217. Devin JK, Blevins LS Jr, Verity DK, Chen Q, Bloodworth JR Jr, Covington J, Vaughan DE. Markedly impaired fibrinolytic balance contributes to cardiovascular risk in adults with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Sep;92(9):3633-9. doi: 10.1210/jc.2007-0609. Epub 2007 Jun 19. PMID: 17579195.
218. Esposito V, Di Biase S, Lettierio T, Labella D, Simeone R, Salerno M. Serum homocysteine concentrations in children with growth hormone (GH) deficiency before and after 12 months GH replacement. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Nov;61(5):607-11. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02142.x. PMID: 15521964.
219. Deepak D, Daousi C, Javadpour M, Clark D, Perry Y, Pinkney J, Macfarlane IA. The influence of growth hormone replacement on peripheral inflammatory and cardiovascular risk markers in adults with severe growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2010 Jun;20(3):220-5. doi: 10.1016/j.ghir.2010.02.002. Epub 2010 Feb 24. PMID: 20185347.
220. Di Minno MN, Pezzullo S, Palmieri V, Di Somma C, Lupoli R, Valle D, Lombardi G, Di Minno G. Protein C and protein S changes in GH-deficient adults on r-HGH replacement therapy: correlations with PAI-1 and t-PA plasma levels. *Thromb Res.* 2010 Dec;126(6):e434-8. doi: 10.1016/j.thromres.2010.08.028. PMID: 20920820.

221. Bollerslev J, Ueland T, Jørgensen AP, Fougner KJ, Wergeland R, Schreiner T, Burman P. Positive effects of a physiological dose of GH on markers of atherogenesis: a placebo-controlled study in patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2006 Apr;154(4):537-43. doi: 10.1530/eje.1.02125. PMID: 16556716.
222. Khadilkar V, Ekbote V, Kajale N, Khadilkar A, Chiplonkar S, Kinare A. Effect of one-year growth hormone therapy on body composition and cardio-metabolic risk in Indian children with growth hormone deficiency. *Endocr Res*. 2014;39(2):73-8. doi: 10.3109/07435800.2013.828742. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24066645.
223. Reis F, Campos MV, Bastos M, Almeida L, Lourenço M, Ferrer-Antunes CA, Palmeiro A, Santos-Dias JD, Mesquita JF, Carneiro M, Teixeira F. Platelet hyperactivation in maintained growth hormone-deficient childhood patients after therapy withdrawal as a putative earlier marker of increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):98-105. doi: 10.1210/jc.2004-0477. Epub 2004 Oct 19. PMID: 15494463.
224. Muller AF, Leebeek FW, Janssen JA, Lamberts SW, Hofland L, van der Lely AJ. Acute effect of pegvisomant on cardiovascular risk markers in healthy men: implications for the pathogenesis of atherosclerosis in GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Nov;86(11):5165-71. doi: 10.1210/jcem.86.11.7987. PMID: 11701672.
225. Kyriakakis N, Lynch J, Ajjan R, Murray RD. The effects of pituitary and thyroid disorders on haemostasis: potential clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Apr;84(4):473-84. doi: 10.1111/cen.12767. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25753252.