



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**" Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΙΜΤ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ "**

υπό

ΚΑΛΛΙΟΠΗΣ ΠΑΡΛΑΜΕΝΤΗ

Ειδικευόμενης Ακτινολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των αγγειακών
παθήσεων»*

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Σταύρος Κάκκος, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Πατρών

Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή:

1. Σταύρος Κάκκος, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Πατρών
2. Αλεξάνδρα Μπαργιώτα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Νικόλαος Κοντοπόδης, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημιακού
Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: The significance of intima-media thickness (IMT) assessment in patients with subclinical hypothyroidism

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Πρόλογος- Ευχαριστίες.....σελ.	4
Περίληψη στα Ελληνικά- Λέξεις κλειδιά.....σελ.	5
Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract)- Λέξεις κλειδιά.....σελ.	6
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....σελ.	7-9
Κεφάλαιο 2 Σκοπός.....σελ.	10
Κεφάλαιο 3 Μεθοδολογία.....σελ.	10-11
Κεφάλαιο 4 Αποτελέσματα.....σελ.	12-18
Κεφάλαιο 5 Συζήτηση.....σελ.	19-27
5.1 Περιορισμοί.....σελ.	25- 26
5.2 Συμπεράσματα.....σελ.	27
Βιβλιογραφικές Αναφορές	σελ. 28-30

Πρόλογος- Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Σε όλους τους διδάσκοντες που συμμετείχαν στο συγκεκριμένο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών και που οι γνώσεις τους και τα ολοκληρωμένα μαθήματά τους έπαιξαν καθοριστικό ρόλο. Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κ. Σταύρο Κάκκο, που επέβλεψε και συντόνισε την όλη διαδικασία της συγγραφής και που χωρίς την πολύτιμη και άμεση βοήθεια του η ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας θα ήταν αδύνατη.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά όλο το προσωπικό, που οργάνωσε και συντόνισε όλες τις παρουσιάσεις αυτόν τον ένα χρόνο του μεταπτυχιακού, καθώς και για την άμεση ανταπόκρισή τους σε οποιαδήποτε τυχόν απορία ή πρόβλημα προέκυπτε.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένεια μου και στον άντρα μου που με στήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περίληψη

Γνωστικό Υπόβαθρο: Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός (subclinical hypothyroidism, SCH), δηλαδή τα αυξημένα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), χωρίς συνοδό άνοδο των δραστικών περιφερικών ορμονών ελεύθερης θυροξίνης (fT4) και τριώδοθυρονίνης (T3), σε ορισμένες μελέτες έχει συνδεθεί με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων και αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (IMT). Η χορήγηση αγωγής υποκατάστασης με θυροξίνη (T4) στην κατηγορία αυτή των ασθενών, είναι υπό αμφισβήτηση, με ορισμένες έρευνες να υποστηρίζουν ότι συμβάλει στη μείωση του IMT, πιθανόν και μέσω της βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών.

Στόχος της μελέτης: Στην πτυχιακή αυτή εργασία, εξετάζεται η σχέση μεταξύ του SCH και των τιμών του πάχους του IMT, η σημασία μέτρησης αυτού, καθώς επίσης και τα πιθανά αίτια πίσω από την παρουσία μιας τέτοιας συσχέτισης. Επίσης μελετάται εάν η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης σε ασθενείς με SCH, προκαλεί μεταβολές στο πάχος του IMT, καθώς επίσης και στους δείκτες που κλασσικά έχουν συσχετισθεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Μέθοδος: Για τη συγγραφή της εργασίας, έγινε ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας από τη βάση δεδομένων του PubMed, προκειμένου να ανιχνευθούν σχετικές με το θέμα μελέτες.

Αποτελέσματα: Συνολικά αναδείχθηκαν 21 μελέτες. Από τις 20 μελέτες που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ του πάχους του IMT και της παρουσίας SCH, οι 14 αναδεικνύουν θετική συσχέτιση, ενώ στις υπόλοιπες 6 δεν ανευρέθηκε συσχέτιση. Η θεραπεία υποκατάστασης με λεβοθυροξίνη (L-T4), σε 5 από τις 7 μελέτες, υποστηρίζεται ότι βελτιώνει σημαντικά το πάχος του IMT, ενώ σε μία εκ των μελετών εξετάστηκε και η χορήγηση σιμβαστατίνης με θετικά αποτελέσματα.

Συμπεράσματα: Από την πλειοψηφία των μελετών υποστηρίζεται η θετική συσχέτιση μεταξύ του πάχους του IMT και της παρουσίας SCH, χωρίς ωστόσο να υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τα πιθανά αίτια. Η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης φαίνεται να δρα θετικά στο πάχος του IMT.

Λέξεις- Κλειδιά: υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, πάχος έσω – μέσου χιτώνα, αθηρωματική νόσος, θυρεοειδική δυσλειτουργία, καρωτιδική νόσος

Abstract

Background: Subclinical hypothyroidism (SCH), which is defined as an increase in the thyroid stimulating hormone (TSH), with normal levels of free thyroxine (fT4) and triiodothyronine (T3), has been in certain studies associated with vascular endothelial dysfunction and an increase in intima-media thickness (IMT). Treatment with thyroxine (T4) replacement therapy in patients with SCH, is still debatable, with some studies showing that it contributes to the reduction of IMT, possibly partially also due to improvement of the patient's lipidemic profile.

Aim: The aim of this paper is to evaluate the possible relationship between SCH and IMT, the importance of this measurement, as well as the possible etiologies behind such an association. Moreover, we examine whether the use of T4 replacement treatment, can be associated with changes in the thickness of IMT, as well as improvement of the classical cardiovascular risk factors, in patients with SCH.

Methods: For this paper, we did a literature review, from the PubMed database, in order to identify relative articles and publications.

Results: A total of 21 papers were identified. From the 20 papers that examined the correlation between the IMT and the presence of SCH, 14 found a positive correlation, while in 6 there was no correlation found. The substitutional treatment with levothyroxine (L-T4), in 5 out of the 7 studies, was found to significantly improve IMT. In one of those studies treatment with simvastatin was also examined, with favorable results.

Conclusion: The majority of the studies found a positive correlation between IMT and SCH, however there is still no consensus in regard to the underlying causes. Substitutional treatment with T4, appears to have a positive impact on IMT.

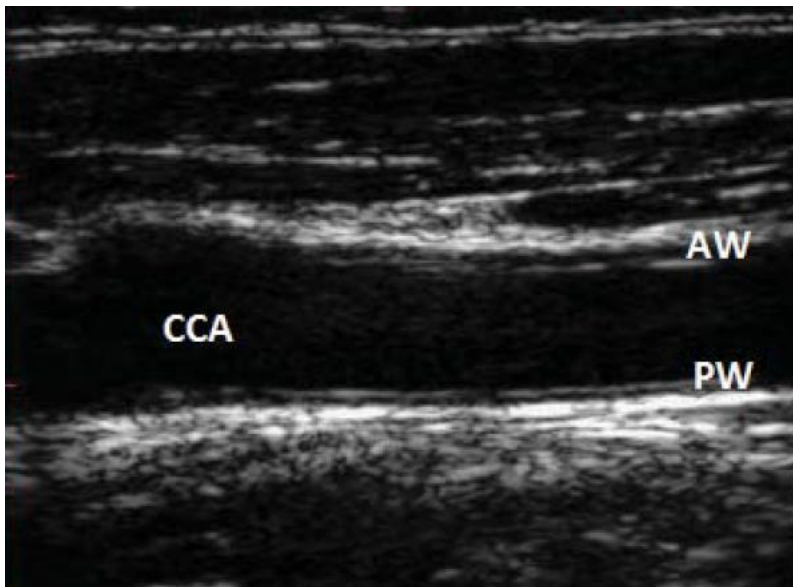
Key words: subclinical hypothyroidism, intima-media thickness, atheromatic disease, thyroid dysfunction, carotid disease.

Εισαγωγή

Η αθηρωματική νόσος, αποτελεί μια πολυπαραγοντική ασθένεια, στην οποία συμβάλουν τόσο το γενετικό υπόβαθρό του κάθε ασθενούς, όσο και εξωγενείς περιβαλλοντικές συνθήκες και συνήθειες τρόπου ζωής. Στη σημερινή εποχή, αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες θνητότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Η πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα (IMT), αποτελεί έναν πρώιμο δείκτη αθηρωματικής νόσου και έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων (CVDs) σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών (1).

Ως IMT ορίζεται η απόσταση μεταξύ της επιφάνειας επαφής του μέσου- έξω χιτώνα και της επιφάνειας επαφής του αυλού- έσω χιτώνα του αγγείου και μετράται συνήθως στο άπω τμήμα της κοινής κρωτίδας, λίγο πριν τον κρωτιδικό βολβό (Εικόνα 1) (2). Για τη μέτρησή του απαιτείται ένα ευθύ τμήμα μήκους 1 cm (3–5). Είναι ένας εύκολα αναπαραγόμενος δείκτης, αν και ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην ακριβή μέτρησή του, καθώς διαφορές της τάξεως του 1 pixel μπορεί να θέσουν ασθενείς σε διαφορετικές κατηγορίες κινδύνου (4).

Σε υγιείς ενήλικες ο IMT στο επίπεδο της κοινής κρωτίδας μετράται φυσιολογικά 0,6-0,7χιλ. Στην περιοχή του κρωτιδικού βολβού είναι συνήθως αυξημένος συγκριτικά, ενώ οι τιμές του παρομοιάζουν αυτές της έσω κρωτίδας στον άπω τμήμα αυτής (3).



Εικόνα 1: Επιμήκης τομή της κοινής καρωτίδας (CCA), όπου αναδεικνύεται η εικόνα του διπλού τοιχώματος του εγγύς (AW) και του άπω (PW) αυλού (εικόνα διπλής γραμμής- double-line sign). Ο IMT μετράται στο άπω τμήμα του αυλού (PW), ως η συνολική απόσταση από την υποηχογενή περιοχή έως και την υπερηχογενή γραμμή προς τον αυλό του αγγείου. (Ανατύπωση από: Onuț, Roxana, Assoc Prof Serban Balanescu, Dan Constantinescu, Lucian Calmac, Mugur Marinescu and Prof Maria Dorobantu. “Imaging Atherosclerosis by Carotid Intima-media Thickness in vivo: How to, Where and in Whom?” *Maedica* 2012;7(2): 153-62)

Η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα αποτελούν μεταβλητές που μπορούν να επηρεάσουν το πάχος του IMT, το οποίο αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία, ενώ είναι συνήθως μεγαλύτερο σε άντρες συγκριτικά με τις γυναίκες (3,4). Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί πως ο IMT τριπλασιάζεται από την ηλικία των 20 έως την ηλικία των 90 ετών, ενώ η μέση αύξησή του στον γενικό πληθυσμό είναι από 0,001 έως 0,030mm ετησίως (5). Ως γενικός κανόνας μπορεί να θεωρηθεί ότι μετρήσεις μεγαλύτερες από 0,9mm. χαρακτηρίζονται ως παθολογικές, ενώ οι μέσες τιμές από το άπω τοίχωμα αμφοτέρων των κοινών καρωτίδων πρέπει να αναφέρονται και να υπολογίζονται στο τελικό αποτέλεσμα (2). Η μέτρηση του IMT έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί έναν πρώιμο δείκτη που σχετίζεται με την παρουσία αθηρωματικής νόσου και χρησιμοποιείται για την κατηγοριοποίηση συγκεκριμένων ομάδων ασθενών (5). Λόγω της ευρείας διαθεσιμότητας της μεθόδου, της σχετικά εύκολης

αναπαραγωγής των αποτελεσμάτων και της απουσίας βλαβερών συνεπειών για τον ασθενή, όπως η έκθεσή του σε ακτινοβολία ή η χρήση σκιαγραφικού μέσου, έχει καταστήσει τη μέθοδο διαδεδομένη για την εκτίμηση του αθηρωματικού κινδύνου σε επιλεγμένους ασθενείς. Οι Lorenz et al. σε μία μετα-ανάλυση η οποία περιλάμβανε συνολικά 37.197 ασθενείς με μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 5,5 έτη, ανέδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ του πάχους του IMT και του αυξημένου κινδύνου για οξεία εμφράγματα του μυοκαρδίου (OEM), καθώς και εγκεφαλικών επεισοδίων (AEE). Συγκεκριμένα μία απόλυτη αύξηση της τάξεως του 0,1mm , σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κατά 10%- 15% για εμφάνιση OEM και κατά 13-18% για AEE στο μέλλον (6).

Οι θυρεοειδικές ορμόνες έχει βρεθεί ότι ασκούν ποικίλες δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως είναι εμφανές σε ασθενείς με σημαντικές διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, καθώς η χρόνια έκθεση σε μη φυσιολογικά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών, έχει συνδεθεί με επιδείνωση των κλασσικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό, δηλαδή σε ασθενείς με υψηλές τιμές θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και μειωμένες τιμές ελεύθερης θυροξίνης (fT4), έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (TC), λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL), αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση (DBP), χαμηλού βαθμού φλεγμονώδεις αντιδράσεις και υπερπηκτικότητας (1). Ωστόσο η σχέση αυτή σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (subclinical hypothyroidism, SCH), ο οποίος χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα TSH, με φυσιολογικά ωστόσο επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών (fT4), δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί (1,7).

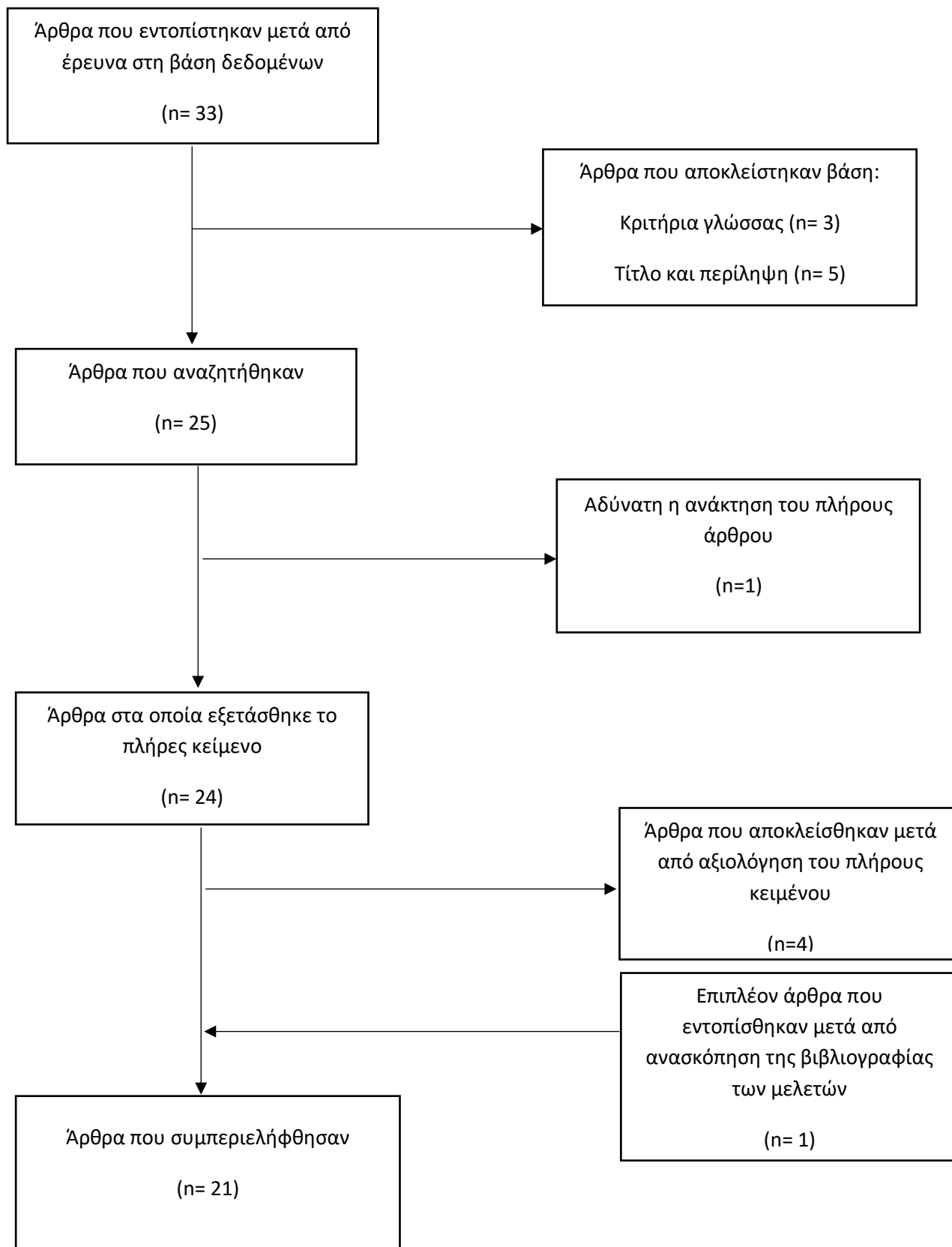
Ο επιπολασμός του SCH ανέρχεται στο 5-10%, με υπεροχή στις γυναίκες, ενώ συνήθως αυξάνεται με την ηλικία, με αποτέλεσμα σε γυναίκες ηλικίας άνω των 60 ετών, ο επιπολασμός να αγγίζει το 20% (7). Οι ασθενείς με SCH είναι στην πλειοψηφία τους ασυμπτωματικοί, ωστόσο ένα ποσοστό ~30% εμφανίζει συμπτώματα συμβατά με εικόνα κλινικού υποθυρεοειδισμού (8). Επιπλέον, ένα ποσοστό ασθενών με SCH μπορεί προοδευτικά να αναπτύξουν κλινικό υποθυρεοειδισμό, ειδικά εάν έχουν θετικά αντιμικροσωματικά αντισώματα (TBO-Ab) ή υψηλά επίπεδα TSH (9). Παρόλα αυτά η κλινική σημασία και αντιμετώπιση αυτής της ομάδας των ασθενών παραμένουν υπό αμφισβήτηση.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι, μέσω ανασκόπησης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, να εξεταστεί η σχέση του SCH και των μεταβολών του πάχους του IMT, καθώς και αν μετά τη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης στην ομάδα αυτή των ασθενών, μπορούν να παρατηρηθούν αλλαγές στις μετρήσεις του πάχους του IMT. Αυτό αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη, καθώς οι αυξημένες τιμές του IMT έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για CVDs, ενώ είναι επίσης σημαντικό να αποσαφηνιστεί κατά πόσον η χορήγηση αγωγής με θεραπεία υποκατάστασης μπορεί να βελτιώσει τις τιμές του IMT, αντανakλώντας εμμέσως μια μείωση του κινδύνου για CVDs στην κατηγορία αυτή των ασθενών.

Μεθοδολογία

Για την παρούσα διπλωματική εργασία, έγινε εκτενής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, που περιλάμβανε την αναζήτηση ηλεκτρονικών άρθρων, συγγραμμάτων και μελετών. Ως κύριο εργαλείο χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων του PubMed, με την αναζήτηση λέξεων-κλειδιών όπως “IMT”, “subclinical hypothyroidism” και συνδυασμός αυτών. Λόγω του μεγάλου αριθμού των αποτελεσμάτων, ενδεικτικά η αναζήτηση του όρου IMT ανέδειξε 10.245 αποτελέσματα, χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός λέξεων και ο αριθμός περιορίστηκε σημαντικά σε συνολικά 33 αποτελέσματα. Μετά από εισαγωγή φίλτρου που περιλαμβάνει μόνο την αγγλική βιβλιογραφία, ο αριθμός μειώθηκε στα 30. Έγινε αξιολόγηση των εναπομεινάντων άρθρων σχετικά με τη συνάφειά τους, βασιζόμενοι στην περίληψή τους. Αποκλείστηκαν τα άρθρα που δεν αφορούσαν ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό καθώς και τα άρθρα που δεν μετρούσαν τον IMT για την αξιολόγηση των ασθενών. Όσα άρθρα κρίθηκαν κατάλληλα, μελετήθηκαν διεξοδικώς, ενώ μελετήθηκε επίσης και η βιβλιογραφία αυτών και χρησιμοποιήθηκαν όσα στοιχεία θεωρήθηκαν συναφή με το εξεταζόμενο θέμα. Συνολικά στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 21 άρθρα (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Διάγραμμα ανασκόπησης βιβλιογραφίας

Αποτελέσματα

Σχέση SCH και c-IMT

Συνολικά συμπεριελήφθησαν 17 μελέτες (13 προοπτικές, 2 τυχαιοποιημένες, 2 αναδρομικές) (Πίνακας 1), 2 μετα-αναλύσεις και 1 συστηματική ανασκόπηση (Πίνακας 2), οι οποίες είχαν ως στόχο να αξιολογήσουν τη συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας SCH και του πάχους του IMT. Συνολικά οι 10 μελέτες (10–19) ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας SCH και αυξημένου πάχους του IMT. Τα συμπεράσματα αυτά υποστηρίχθηκαν και από 2 μετα- αναλύσεις από τους Gao et al. και τους Gong et al, καθώς και από 1 συστηματική ανασκόπηση από τους Papadopoulou et al. Τέλος, μια προοπτική μελέτη από τους Zha et al., ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ του πάχους του IMT και του SCH, μόνο σε ασθενείς με τιμές TSH ≥ 10 mU/L (20).

Οι λοιπές 6 μελέτες (1,21–25), δεν κατάφεραν να αναδείξουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πάχους του IMT και της παρουσίας SCH. Οι μελέτες αυτές αφορούσαν σε 5 προοπτικές μελέτες (case control) και 1 αναδρομική μελέτη.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά μελετών και συσχέτιση Υποκλινικού Υποθυρεοειδισμού με το πάχος του Έσω-Μέσου χιτώνα των καρωτίδων

Συγγραφές/ Χρονολογία	Σχεδιασμός μελέτης	Χώρα διεξαγωγής	Πρωτόκολλο μέτρησης IMT	Δείγμα ασθενών	Αποτελέσματα
Reixoto de Miranda ÉJF, 2016	Προοπτική (cross sectional)	Βραζιλία	Σε CCA, 10mm από καρωτιδικό διχασμό	SCH n= 528 (μέση ηλικία 53 έτη) EU n= 8095 (μέση ηλικία 50 έτη)	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ IMT και SCH (P= 0,036) Ο SCH αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για παρουσία IMT > 75 ^η ποσοστιαία μονάδα (P= 0,011)
Valentina VN, 2011	Προοπτική (case control)	Βόρεια Μακεδονία	Μέση τιμή 2 μετρήσεων σε RCCA, σε σημείο	SCH n= 69 (μέση ηλικία 42,4 έτη) EU n=30 (μέση ηλικία 43,6 έτη)	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση IMT: SCH 0,61 \pm 0,1mm, έναντι EU 0,56 \pm 0,1mm

			ελεύθερο αθηρωματικές πλάκας		(P= 0,034)
Knapp M, 2013	Προοπτική (case control)	Πολωνία	Μέτρηση σε CCA (εντός 10mm από το διχασμό), CB και CFA, άμφω	SCH n= 40 (μέση ηλικία 34,8 έτη) EU n= 15 (μέση ηλικία 31,6 έτη) μόνο γυναίκες	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ μέσης τιμής IMT και SCH (P= 0,001)
Saric MS, 2021	Αναδρομική μελέτη (retrospective study)	Κροατία	Μέτρηση σε CCA, CB και ICA, άμφω	SCH n= 36 (μέση ηλικία 50,8 έτη) EU n= 64 (μέση ηλικία 48,67 έτη) μόνο γυναίκες	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση πάχους IMT (> 75 ^η ποσοστιαία μονάδα) και παρουσίας SCH (P ≤ 0,001)
França MM, 2016	Προοπτική (case control)	Βραζιλία	Μέτρηση IMT σε τμήμα 10mm σε CCA, άμφω	SCH +MS n= 13 EU + MS n= 16 SCH – MS n= 16 EU – MS n= 15	Ασθενείς με SH+ MS είχαν υψηλότερες μέσες τιμές IMT (P= 0,025) σε σύγκριση με SH-MS, καθώς και υψηλότερες ανώτατες τιμές IMT σε σύγκριση με τους EU+ MS (P= 0,048)
Cabral MD, 2009	Προοπτική (case control)	Βραζιλία	3 μετρήσεις IMT σε CCA άμφω	SCH n=21 (μέση ηλικία 42,4 έτη) EU n= 21 (μέση ηλικία 44,2 έτη) Μόνο γυναίκες	Χωρίς διαφορά σε τιμές IMT μεταξύ SCH και EU (μέση τιμή IMT 0,6mm και στις δύο ομάδες)
Cikim AS, 2004	Προοπτική (case control)	Τουρκία	Μέση τιμή 3 μετρήσεων σε CCA άμφω, 10-20 mm από καρωτιδικό βολβό	SCH n= 25 (μέση ηλικία 32,28 έτη) EU n= 23 (μέση ηλικία 35,87)	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά
Chiche F, 2009	Προοπτική (case control)	Γαλλία	Μέση τιμή μέτρηση IMT σε CCA άμφω (IMT AP+ IMT ΔΕ)/2	SCH n=431 EU n= 877	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά (IMT 0,6mm και στις δύο κατηγορίες)
Franzoni, 2008	Προοπτική (case control)	Ιταλία	5 μετρήσεις σε CCA, 4-5mm από CB, άμφω	SCH n=41 (μέση ηλικία 52,2 έτη) EU n= 31 (μέση ηλικία 50,4 έτη) Όλοι οι ασθενείς με SCH έπασχαν	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ IMT και SCH (P< 0,001)

				από θυρεοειδίτιδα Hashimoto	
Delitala AP, 2015	Αναδρομική μελέτη (retrospective study)	Ιταλία	5 μετρήσεις σε RCCA, 15 mm από τον καρωτιδικό διχασμό	SCH n= 287 EU n= 5385 ασθενείς (ηλικίας 14- 102 ετών)	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά
Yasar HY, 2018	Προοπτική (case control)	Τουρκία	Μέση τιμή μετρήσεων σε CCA, 20mm από CB, σε τμήμα 10mm	SCH n= 160 (μέση ηλικία 39,58 έτη) EU n= 86 (μέση ηλικία 40 έτη) SCH λόγω θυρεοειδίτιδας Hashimoto, με anti-TPO +	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ IMT και SCH (P< 0,008)
Niknam N, 2016	Προοπτική (case control)	Ιράν	Τιμή IMT σε CCA	SCH n= 25 (μέση ηλικία 35,9 έτη) EU n=25 (μέση ηλικία 37,5 έτη)	Μη στατιστικά σημαντικά διαφορά σε τιμές IMT (P= 0,481)
Cerbone M, 2016	Προοπτική (case control)	Ιταλία	Μέτρηση IMT 10mm προ του διχασμού σε CCA και 10mm μετά το διχασμό σε ICA	SCH n= 39 EU n= 39 Παιδιατρικός πληθυσμός (μέσος όρος ηλικίας 9,18 έτη)	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά σε τιμές IMT (μέση τιμή IMT 0,44mm και στις δύο ομάδες)
Duman D, 2007	Τυχαιοποιημένη	Τουρκία	Μέτρηση σε CCA, καρωτιδικό διχασμό και ICA, άμφω	SCH n= 44 (μέση ηλικία 37 έτη) EU n= 20 (μέση ηλικία 36,7 έτη) Μόνο γυναίκες	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ IMT και SCH (P= 0,0001)
Monzani F, 2004	Τυχαιοποιημένη	Ιταλία	Εγγύς και άπω τμήμα RCCA και καρωτιδικού διχασμού, άμφω	SCH n= 45 (μέση ηλικία 37 έτη) EU n= 32 (μέση ηλικία 35 έτη)	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ IMT και SCH (P< 0,0001)
Kim S-K, 2009	Προοπτική (case control)	Κορέα	Μέτρηση σε CCA, σε απόσταση	SCH n= 36 (μέση ηλικία 36 έτη)	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ IMT και SCH 0,57 ± 0,08mm σε EU

			20mm από CB	EU n= 32 (μέση ηλικία 36,1 έτη)	έναντι 0,66 ± 0,10mm σε SCH (P< 0,05)
Zha K, 2015	Προοπτική (case control)	Κίνα	Μέση τιμή 3 μετρήσεων από CCA, άμφω	SCH n= 20 (10 ασθενείς με 4,5≤TSH<10mU/L και 10 με TSH ≥10mU/L) μέση ηλικία 52 έτη EU n=10 (μέση ηλικία 55,2 έτη)	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ IMT και SCH σε ασθενείς με τιμές TSH ≥10mU/L (P= 0,045) Μη στατιστικά σημαντική διαφορά σε τιμές σε ασθενείς με SCH και τιμές 4,5≤TSH<10mU/L (P= 1,0)

SCH: Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, EU: Ευθυρεοειδισμός, CCA: κοινή καρωτίδα, RCCA: δεξιά κοινή καρωτίδα, CB: καρωτιδικός βολβός, ICA: έσω καρωτίδα, CFA: κοινή μηριαία αρτηρία, MS: μεταβολικό σύνδρομο, IMT: πάχος έσω- μέσου χιτώνα

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά μετα- αναλύσεων/ συστηματικής ανασκόπησης και συσχέτιση Υποκλινικού Υποθυρεοειδισμού με το πάχος του Έσω-Μέσου χιτώνα των καρωτίδων

Συγγραφές/ Χρονολογία	Σχεδιασμός μελέτης	Χώρα διεξαγωγής	Μελέτες που αξιολογήθηκαν	Δείγμα ασθενών	Αποτελέσματα
Gao N, 2013	Μετα-ανάλυση	Κίνα	8 μελέτες παρατήρησης (7 case control, 1 cross sectional)	Σύνολο 3602 ασθενών	Στατιστικά συσχέτιση μεταξύ τιμών IMT και SCH (WMD 0,056mm, 95% CI 0,02, 0,92; P= 0,002) Για τιμές TSH >10,0 mU/l, υψηλότερες τιμές IMT (WMD, 0,082 mm, 95% CI 0,049, 0,116; P <0,001)
Gong N, 2019	Μετα-ανάλυση	Κίνα	23 μελέτες (22 case control, 1 prospective)	Σύνολο 1521 ασθενών	Θετική συσχέτιση μεταξύ τιμών IMT και SCH (WMD 0,069mm, 95% CI 0,042, 0,095; P< 0,001)
Papadopoulou A-M, 2020	Συστηματική ανασκόπηση	Ελλάδα	26 μελέτες	Σύνολο 36.434 ασθενών	Συσχέτιση αθηροσκλήρωσης και SCH: Θετική 71% μελετών Αρνητική 12% μελετών Αδυναμία ανάδειξης 17% μελετών

SCH: Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, WMD: weighted mean difference, CI: confidence interval, IMT: πάχος έσω- μέσου χιτώνα, L-T4: λεβοθυροξίνη,

Μεταβολές c-IMT μετά από θεραπεία σε ασθενείς με SCH

Αναφορικά με τη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης με T4, η οποία ενδεχομένως να μπορεί να μεταβάλει το πάχος του IMT, να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ή να επηρεάσει τις μεταβολές (remodeling) του τοιχώματος των αγγείων, δεν υπάρχουν ακόμα ευρέως αποδεκτές κατευθυντήριες οδηγίες. Τα επίπεδα στόχοι για την TSH δεν έχουν αποσαφηνιστεί στην ομάδα αυτή των ασθενών, καθώς με την εξωγενή χορήγηση T4 δεν μπορούν να επιτευχθούν οι ημερήσιες διακύμανσεις της ενδογενούς παραγωγής των θυρεοειδικών ορμονών (2).

Συνολικά από τις μελέτες που συμπεριελήφθησαν, 6 εξ' αυτών έλεγξαν και την επίδραση, που πιθανόν να είχε, η θεραπεία υποκατάστασης με λεβοθυροξίνη (L- T4) στο πάχος του IMT, σε ασθενείς με SCH (Πίνακας 3). Επίσης συμπεριελήφθη και 1 μετα-ανάλυση που εξέταζε το συγκεκριμένο ζήτημα (Πίνακας 4). Από τις συνολικά 6 μελέτες (4 προοπτικές και 2 τυχαιοποιημένες), οι 4 (16–19) ανέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του IMT σε ασθενείς με SCH, μετά τη χορήγηση L-T4, ενώ οι 2 (24,25) δεν κατάφεραν να αναδείξουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Η μετα-ανάλυση από τους Zhao et al., η οποία περιελάμβανε 3 randomised controlled trials και 9 self controlled trials, με ένα σύνολο 370 ασθενών, ανέδειξε επίσης στατιστικά σημαντική μείωση του IMT σε ασθενείς με SCH μετά τη χορήγηση L-T4.

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των μελετών και συσχέτιση μεταβολών του πάχους Έσω-Μέσου χιτώνα μετά από χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης

Συγγραφές/ Χρονολογία	Σχεδιασμός μελέτης	Χώρα διεξαγωγής	Θεραπευτικό πρωτόκολλο	Δείγμα ασθενών	Αποτελέσματα
Yasar HY, 2018	Προοπτική (case control)	Τουρκία	L- T4 (αρχική δόση 50μg/ μέρα) για 12 εβδομάδες από τη στιγμή επίτευξης ευθυροειδικού status	SCH n= 160 (μέση ηλικία 39,58 έτη)	Στατιστικά σημαντική μείωση IMT μετά από αγωγή (P= 0,030)

			(μέση τιμή δόσης 73.33μg/μέρα τη 12 ^η εβδομάδα)	EU n= 86 (μέση ηλικία 40,40 έτη) SCH λόγω θυρεοειδίτιδας Hashimoto,	
Niknam N, 2016	Προοπτική (case control)	Ιράν	L- T4 (αρχική δόση 50μg/ μέρα) για 2 μήνες, αναπροσαρμογή δόσης για την επίτευξη ευθυροειδικού status	SCH n= 25 (μέση ηλικία 35,9 έτη) EU n=25 (μέση ηλικία 37,5 έτη)	Μη στατιστικά σημαντικά διαφορά σε τιμές IMT προ και μετά αγωγής (P= 0,327)
Cerbone M, 2016	Προοπτική (case control)	Ιταλία	Χορήγηση L- T4 για 2 έτη	SCH n= 39 EU n= 39 Παιδιατρικός πληθυσμός (μέσος όρος ηλικίας 9,18 έτη)	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά σε τιμές IMT προ και μετά αγωγής (μέση τιμή IMT 0,46mm και στις δύο ομάδες)
Duman D, 2007	Τυχαιοποιημένη	Τουρκία	Τυχαιοποιημένα χορήγηση L- T4 (αρχική δόση 25μg/μέρα, με τιτλοποίηση έως 100μg βάση τιμών TSH) ή συμβαστατίνης (20mg/ μέρα) για 8 μήνες	SCH n= 44 (μέση ηλικία 37 έτη), εκ των οποίων n= 22 έλαβε αγωγή με L-T4 και n= 22 αγωγή με συμβαστατίνη EU n= 20 (μέση ηλικία 36,7 έτη) Μόνο γυναίκες	Στατιστικά σημαντική μείωση IMT σε ομάδα με συμβαστατίνη από 0.67 ± 0,10 mm σε 0,58 ± 0,08 mm (P= 0,0001) Στατιστικά σημαντική μείωση IMT σε ομάδα με L- T4 από 0,65 ± 0,99 mm σε 0,55 ± 0,08 mm (P= 0,0001)
Monzani F, 2004	Τυχαιοποιημένη	Ιταλία	Χορήγηση L- T4 για 6 μήνες από την επίτευξη τιμών TSH <3.6mIU/L (μέση τελική δόση L- T4 70μg/μέρα)	SCH n= 45 (μέση ηλικία 37 έτη) EU n= 32 (μέση ηλικία 35 έτη)	Στατιστικά σημαντική μείωση του IMT σε SCH ασθενείς μετά αγωγής σε σύγκριση με placebo (IMT 0,77± 0,14mm σε placebo έναντι 0,67± 0,13mm σε L-T4) (P= 0,03)
Kim S-K, 2009	Προοπτική (case control)	Κορέα	Χορήγηση L- T4 για 12 μήνες από την επίτευξη τιμών TSH εντός φυσιολογικών	SCH n= 36 (εκ των οποίων 28 ολοκλήρωσαν το θεραπευτικό πρωτόκολλο)	Σημαντική μείωση του IMT (κατά μέσο όρο μείωση 0,07± 0,06mm, P= 0,021)

			ορίων (μέση τιμή L-T4 67μg/μέρα)	EU n= 32	
--	--	--	----------------------------------	----------	--

SCH: Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, EU: Ευθυρεοειδισμός, CCA: κοινή καρωτίδα, RCCA: δεξιά κοινή καρωτίδα, CB: καρωτιδικός βολβός, ICA: έσω καρωτίδα, IMT: πάχος έσω-μέσου χιτώνα, L-T4: λεβοθυροξίνη

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά μετα-ανάλυσης και συσχέτιση μεταβολών του πάχους Έσω-Μέσου χιτώνα μετά από χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης

Συγγραφείς/ Χρονολογία	Σχεδιασμός μελέτης	Χώρα διεξαγωγής	Μελέτες που αξιολογήθηκαν	Δείγμα ασθενών	Αποτελέσματα
Zhao T, 2017	Μετα- ανάλυση	Κίνα	α) 3 μελέτες (Τυχαιοποιημένες) β) 9 μελέτες (self controlled trials)	α) Σύνολο 117 ασθενών (57 ασθενείς έλαβαν αγωγή με L-T4 έναντι 60 σε ομάδα ελέγχου) β) Σύνολο 253 ασθενών προ και μετά χορήγηση αγωγής με L- T4	α) Η χορήγηση L- T4 μειώνει σημαντικά το πάχος του IMT (WMD -0,05mm, 95% CI - 0,08mm, -0,01mm; P=0,025) β) Η χορήγηση L- T4 μειώνει σημαντικά το πάχος του IMT (MWD -0,04mm, 95% CI – 0,07, -0,02mm, P= 0,05)

SCH: Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, WMD: weighted mean difference, CI: confidence interval, IMT: πάχος έσω- μέσου χιτώνα, L-T4: λεβοθυροξίνη

Συζήτηση

Η σχέση μεταξύ της SCH και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα, για τον αν υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του πάχους του IMT και του SCH. Το γεγονός αυτό δημιουργεί μεγάλα ερωτήματα για το πως θα πρέπει να αντιμετωπισθεί αυτή η σημαντική ομάδα των ασθενών και αν θα πρέπει ή όχι να τους χορηγηθεί θεραπεία υποκατάστασης.

Από αρκετές μελέτες έχει υποστηριχθεί η παρουσία θετικής συσχέτισης μεταξύ SCH και του πάχους του IMT. Συγκεκριμένα, οι Peixoto et al. μελέτησαν τον IMT σε σύνολο 8.623 ασθενών (n= 528 με SCH, n=8095 ευθυρεοειδικοί) και ανέδειξαν υψηλότερες τιμές IMT σε ασθενείς με SCH σε σύγκριση με ευθυρεοειδικούς ασθενείς, ακόμα και μετά από προσαρμογή τόσο για τους κλασικά συσχετιζόμενους με καρδιαγγειακούς κινδύνους παράγοντες, όσο και με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των εξεταζόμενων (15). Ακόμα υπάρχουν και μικρότερες, σε αριθμό ασθενών μελέτες, που υποστηρίζουν αυτή τη θετική συσχέτιση μεταξύ του πάχους του IMT και της παρουσίας SCH. Πιο συγκεκριμένα, συνολικά 9 μελέτες (6 προοπτικές, 2 τυχαιοποιημένες, 1 αναδρομική) (10–14,16–19), με αριθμό ασθενών από 55 έως 246, ανέδειξαν στατιστικώς σημαντικά αυξημένο IMT σε ασθενείς με SCH. Μια εκ των μελετών αυτών, που εξέτασε συγκεκριμένα ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο (MS) και την παρουσία ή μη συνυπάρχοντα SCH, μέτρησε υψηλότερες τιμές IMT στους ασθενείς με MS και συνυπάρχοντα SCH, υποστηρίζοντας συμπερασματικά ότι ο SCH μπορεί να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για CVDs στην κατηγορία αυτή των ασθενών (14). Τέλος, οι Zha et al. εξέτασαν 10 ευθυρεοειδικούς συγκριτικά με 10 ασθενείς με ηπίου βαθμού ($4,5 \leq TSH < 10 \text{mU/L}$) και 10 με σοβαρού βαθμού ($TSH \geq 10 \text{mU/L}$) SCH και ανέδειξαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες τιμές LDL και IMT, καθώς και γραμμική, θετική συσχέτιση μεταξύ του IMT και της TSH, η οποία όμως ήταν στατιστικώς σημαντική μόνο για την ομάδα των SCH ασθενών με $TSH \geq 10 \text{mU/L}$ (20).

Από την αντίθετη πλευρά, υπάρχουν αρκετές μελέτες, που δεν κατάφεραν να αναδείξουν κάποια συσχέτιση μεταξύ του SCH και του πάχους του IMT. Η μεγαλύτερη αφορά σε μια αναδρομική μελέτη, που διεξάχθηκε στο νησί της Σαρδηνίας στην Ιταλία και περιλάμβανε 5.672 ασθενείς, στην οποία δεν βρέθηκε ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ των θυρεοειδικών ορμονών και της αύξησης του IMT ή της παρουσίας καρωτιδικών πλακών, ενώ η παρουσία αυξημένων τιμών IMT στους ασθενείς με SCH, θεωρήθηκε ότι μπορεί να αποδοθεί στους κλασσικούς αθηρωματικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η αύξηση της LDL, της SBP και στην παρουσία υπερπηκτικότητας, οι οποίοι έχουν αποδειχθεί ότι επιδεινώνονται σε ασθενείς με θυρεοειδική δυσλειτουργία (1). Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίχθηκαν επίσης από τους Chiche et al., σε μια μελέτη που περιλάμβανε 794 ασθενείς (το 90% των οποίων είχαν διάγνωση SCH) και 1588 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου. Από τους 794 ασθενείς, οι 431 υπεβλήθησαν σε triplex καρωτίδων με σκοπό τη μέτρηση του IMT και συγκρινόμενοι με 877 ασθενείς από την ομάδα ελέγχου, μετρήθηκαν παρόμοιες τιμές IMT (0,6mm). Στην ίδια μελέτη δεν αναδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ υποθυρεοειδισμού και αθηρωμάτωσης καρωτίδων, η οποία να είναι ανεξάρτητη των κλασσικών καρδιαγγειακών κινδύνων (ηλικία, άρρεν φύλο, υπέρταση, διαβήτης, κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία), αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι η παρουσία αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες, ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με SCH σε σύγκριση με ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό (47,6% έναντι 37,2%, $p=0,046$). Συμπερασματικά, προτείνει ότι τα αυξημένα ποσοστά CVDs σε ασθενείς με SCH, πιθανόν να σχετίζονται με επιδείνωση των κλασσικών καρδιαγγειακών κινδύνων, όπως η αύξηση της LDL, λόγω μειωμένου καταβολισμού αυτής (23). Σε 4 μικρότερες προοπτικές μελέτες που περιλάμβαναν συνολικά από 42 έως 78 ασθενείς, δεν αναδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ του πάχους του IMT και της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας (21,22,24,25). Αξίζει να σημειωθεί ότι μια εξ' αυτών από τους Cerbone et al., αφορούσε παιδιατρικό πληθυσμό (μέσος όρος ηλικίας 9,8 έτη) (25).

Συνολικά, δύο μετα-αναλύσεις έχουν συνοψίσει τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη παρουσία πιθανής συσχέτισης μεταξύ SCH και των τιμών του IMT. Οι Gao et al., συμπεριέλαβαν 8 μελέτες παρατήρησης (observational studies), με συνολικά 3.062 ασθενείς, καταδεικνύοντας μια θετική συσχέτιση μεταξύ του SCH και της αύξησης του IMT. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με SCH η weighted mean difference (WMD) της πάχυνσης του IMT ήταν 0,056mm (95% CI 0,049-0,116; $p=0,002$). Μια περαιτέρω ανάλυση των 7

υψηλότερης ποιότητας μελετών, ανέδειξε υψηλότερες τιμές IMT σε ασθενείς με SCH σε σύγκριση με ευθυρεοειδικούς (WMD 0,064mm, 95% CI 0,024-0,105; $p=0,002$). Επιπλέον, ειδικά οι ασθενείς με TSH>10mIU/L, είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές IMT (WMD 0,082mm, 95% CI 0,049-0,116; $p<0,001$). Στην ίδια μετα-ανάλυση, βρέθηκε επίσης συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας του SCH και της αύξησης των τιμών της συστολικής αρτηριακής πίεσης (SBP), των τριγλυκεριδίων (TG), της ολικής χοληστερόλης (TC) και της LDL και μείωση της γλυκόζης νηστείας πλάσματος (FPG) (26). Στη δεύτερη μετα-ανάλυση από τους Gong et al., που συμπεριλήφθηκαν 23 μελέτες και 1521 ασθενείς, υποστηρίζεται ότι ο SCH συνδέεται σε σημαντικό βαθμό με τη δυσλειτουργία του επιθηλίου, την υπέρταση και την δυσλιπιδαιμία. Συγκεκριμένα, ο υπολογισμός της WMD, ανέδειξε ότι ο SCH συσχετίζεται με αυξημένες τιμές IMT (WMD 0,069mm: 95% CI 0,042-0,095; $p<0,001$). Οι ασθενείς με SCH είχαν επίσης υψηλότερες τιμές DBP, SBP, TC, TG και LDL. Σε σχέση με το φύλο των ασθενών δεν αναδείχθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά του IMT μεταξύ ασθενών με SCH (7). Τέλος, μια συστηματική ανασκόπηση μεταξύ των ετών 2004-2020, που περιελάμβανε 36.434 ασθενείς, καταλήγει ότι οι περισσότερες έρευνες υποστηρίζουν συσχέτιση μεταξύ του SCH και των μεταβολών (remodeling) του αρτηριακού τοιχώματος και συνεπώς αυξημένο κίνδυνο για CVDs, χωρίς ωστόσο να υπάρχει ομοφωνία για τα αίτια στα οποία αυτό οφείλεται (2).

Αναφορικά με τις βελτίωση του πάχους του IMT μετά από χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης, υπάρχουν επίσης αντικρουόμενα συμπεράσματα. Συνολικά εξετάστηκαν 6 μελέτες και 1 μετα-ανάλυση.

Αρκετές μελέτες, υποστηρίζουν την βελτίωση του IMT σε ασθενείς, που έλαβαν αγωγή υποκατάστασης με T4. Συνολικά 4 μελέτες (2 προοπτικές και 2 τυχαιοποιημένες) (16–19), αναφέρουν στατιστικά σημαντική βελτίωση των τιμών του IMT ($p<0,05$). Τα πρωτόκολλα αγωγής που χορηγήθηκαν αφορούσαν σε θεραπεία υποκατάστασης με λεβοθυροξίνη (L-T4), ενώ η δόση προσαρμοζόταν αναλόγως με τις τιμές της TSH κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η διάρκεια παρακολούθησης κυμαίνονταν από 12 εβδομάδες (16) έως 12 μήνες (19). Αξίζει να σημειωθεί ότι μια εκ των τυχαιοποιημένων μελετών, εξέτασε την ανταπόκριση των ασθενών είτε σε αγωγή υποκατάστασης με L-T4, είτε σε αγωγή με σιμβαστατίνη για 8 μήνες. Στη ομάδα με τη σιμβαστατίνη παρατηρήθηκε μείωση του IMT

και βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, ενώ η μείωση αυτή του IMT ήταν ανεξάρτητη της μείωσης της χοληστερόλης. Αυτό υποστηρίζεται ότι μπορεί να οφείλεται στην ανεξάρτητη από την χοληστερόλη επίδραση των στατινών, που οδηγεί σε βελτίωση της αγγειακής λειτουργίας και στις αντιοξειδωτικές επιδράσεις της. Η αγωγή με L-T4 μείωσε επίσης το πάχος του IMT, χωρίς να βελτιώσει ωστόσο το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Στην ομάδα της σιμβαστατίνης ο IMT μειώθηκε από $0,67 \pm 0,10 \text{mm}$ σε $0,58 \pm 0,08 \text{mm}$ ($p=0,0001$). Η αγωγή με T4 θεραπεία υποκατάστασης, μείωσε επίσης τον IMT από $0,65 \pm 0,99 \text{mm}$ σε $0,55 \pm 0,08 \text{mm}$ ($p=0,0001$). Συνολικά η μελέτη προτείνει την σιμβαστατίνη σαν εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς με SCH (17). Στη δεύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη, εξετάστηκαν 45 SCH ασθενείς, στους οποίους δόθηκε τυχαία και τυφλά αγωγή με L-T4 ή placebo, ενώ έγινε μέτρηση του IMT στην αρχή και μετά από 6 μήνες με αγωγή υποκατάστασης με L-T4. Σε σύγκριση με 32 υγιείς με παρόμοιους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, οι ασθενείς με SCH, είχαν αυξημένες τιμές TC, LDL και απολιποπρωτείνης B (ApoB) ($p=0,002$, $p=0,0007$, $p=0,01$, αντίστοιχα) και υψηλότερο μέσο IMT ($p < 0,0001$). Ο IMT συσχετιζόταν θετικά με την ηλικία, την TSH και την LDL. Η θεραπεία με T4 μείωσε σημαντικά την TC και LDL, καθώς και το μέσο πάχος του IMT (κατά 11%, $p < 0,0001$). Η μείωση του IMT συσχετιζόταν άμεσα με τη μείωση τόσο της TG όσο και της TSH, καταλήγοντας πως η ταυτόχρονα βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών και του IMT, αποτελεί μια ένδειξη ότι κάποιος βαθμός λιπώδους διήθησης του ενδοθηλίου, μπορεί να αποτελεί μια αιτία της πάχυνσης του IMT σε αυτούς τους ασθενείς (18).

Αντίθετα συμπεράσματα σχετικά με τη χορήγηση αγωγής υποκατάστασης αναδείχθηκαν από 2 προοπτικές μελέτες (24,25). Η μία ωστόσο εξ' αυτών, αφορούσε παιδιατρικό πληθυσμό (25 ασθενείς με SCH), όπου μετά από 2ετή θεραπεία με T4, δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική μεταβολή στο πάχος του IMT (25).

Τέλος, μια μετα-ανάλυση, σχετικά με την επίδραση της θεραπείας υποκατάστασης με T4 σε ασθενείς με SCH, που περιλάμβανε 3 τυχαιοποιημένες μελέτες (randomized controlled trials, RCTs), με συνολικό αριθμό ασθενών 117, ανέδειξε μείωση του IMT (WMD $-0,05 \text{mm}$, 95% CI $-0,08$ έως $-0,01 \text{mm}$; $p=0,025$) μετά από χορήγηση L-T4. Στην ίδια μετα-ανάλυση, εξετάστηκαν επίσης 9 μελέτες (self-controlled trials), με συνολικά 247 ασθενείς, πριν και μετά την χορήγηση θεραπείας με T4, στις οποίες σημειώθηκε επίσης μείωση του IMT (WMD -

0,04mm, 95%CI -0,07 έως -0,02mm; $p=0,05$), με ταυτόχρονη στατιστικά σημαντική μείωση και της TC ($p= 0,02$), TG ($p= 0,031$), LDL ($p<0,001$), SBP ($p<0,001$), DBP ($p<0,001$), λιποπρωτεΐνη α (Lpα) ($p<0,001$) και της flow-mediated dilatation (FMD) ($p<0,001$). Παρόλο που ο SCH εμφανίζεται με διαφορετική συχνότητα στα δύο φύλα, η επίδραση της T4 στο IMT φαίνεται να ήταν ανεξάρτητη του φύλου των ασθενών (8).

Οι παραπάνω αναφερόμενες έρευνες προσπαθούν να αξιολογήσουν τη σχέση του SCH και του πάχους του IMT, με αντικρουόμενα, όμως πολλές φορές αποτελέσματα, με ορισμένες εξ' αυτών να καταδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ του SCH και της αύξησης των τιμών του IMT, ενώ άλλες να αποτυγχάνουν να τεκμηριώσουν μια τέτοια συσχέτιση. Αναφορικά με το μηχανισμό πρόκλησης δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου τόσο σε ασθενείς με κλινικό όσο και με SCH, στη βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα. Αρχικά, η θυρεοειδική δυσλειτουργία συνδέεται με διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ αυτών των ασθενών και πιο συγκεκριμένα, με αυξημένα επίπεδα LDL, TC και TG (2). Η διαταραχή αυτή του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών πιθανόν να αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου. Οι Zha et al. εκτός από την ποσοτική αύξηση της LDL σε ασθενείς με SCH, ανέδειξαν και μια ποιοτική μεταβολή στην υπάρχουσα LDL, μέσω της αυξημένης οξειδωσης της κυκλοφορούσας LDL, γεγονός το οποίο τη μετατρέπει σε μια πιο αθηρωματογόνο μορφή της, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού SCH (20). Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης α (ApoLa) έχουν συσχετισθεί με την αθηρωμάτωση των αγγείων και θεωρούνται ως ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Ορισμένες έρευνες έχουν συσχετίσει τον SCH με αυξημένα επίπεδα ApoLa, ακόμα και μετά από συσχέτιση με το γενετικό προφίλ του εκάστοτε ασθενούς. Ωστόσο τα δεδομένα αυτά είναι υπό αμφισβήτηση, με άλλες μελέτες να μην αναδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ SCH και των τιμών της ApoLa (9).

Πέραν από τις διαταραχές στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών αυτών, η παρουσία μακροχρόνιου SCH, μπορεί να συνδεθεί και με δομικές διαταραχές στο αυλό των αγγείων. In vivo μελέτες σε πειραματόζωα, έχουν δείξει ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες μπορεί να επηρεάσουν την λειτουργία των ινοβλαστών και ειδικότερα την έκφραση του κολλαγόνου τύπου I. Οι θυρεοειδικές ορμόνες, πιθανόν να αναστέλλουν την έκφραση του mRNA του κολλαγόνου τύπου I, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της παραγωγής αυτού. Επιπλέον, η έλλειψη θυρεοειδικών ορμονών έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν την

λειτουργία των αιμοπεταλίων, προάγοντας τη συσσώρευση αυτών (2,27). Οι θυρεοειδικές ορμόνες μπορούν επίσης να μεταβάλουν την έκφραση της αδενυλική κυκλάσης και της Ca²⁺-ATPase, γεγονός το οποίο μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα αγγειοδιαστολής του ενδοθηλίου (2,28). Στο ίδιο πλαίσιο, η εξωγενής χορήγηση TSH μπορεί άμεσα, να επηρεάσει την αγγειοδιαστολή των αγγείων, πιθανόν μέσω πρόκλησης φλεγμονωδών αντιδράσεων και μείωσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) (10). Επιπρόσθετα, η υπερλιπιδαιμία, που όπως προαναφέρθηκε, παρατηρείται στους ασθενείς με SCH, έχει υποστηριχτεί ότι μπορεί να προάγει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μέσω της μείωσης των τιμών του NO στα ενδοθηλιακά κύτταρα (29). Τέλος, μια έρευνα από τους Taddei et al. υποστηρίζει ότι ο SCH μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μέσω της μείωσης της διαθεσιμότητας του NO, η οποία εν μέρει να είναι ανεξάρτητη της υπερλιπιδαιμίας και η οποία μπορεί να ανασταλεί μετά από χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης (30).

Άλλη μια θεωρία για τις αυξημένες τιμές του IMT σε ασθενείς με SCH, αποτελεί η κατακράτηση ύδατος και η παρουσία οιδήματος στο μυϊκό τοίχωμα των αγγείων, λόγω πιθανόν της εναπόθεσης πρωτεϊνών στον εξωκυττάριο χώρο, ενώ παράλληλα έχει αναφερθεί αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών σε πρωτεΐνες, όπως η αλβουμίνη, σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς. Αυτές οι αλλαγές να μπορούν να δικαιολογήσουν και τη παρουσία γενικευμένου οιδήματος και πιθανόν να αποτελούν αίτιο δημιουργίας μυξοιδήματος σε ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό (10).

Μια άλλη υπόθεση, υποστηρίζει ότι μπορεί η ίδια η αυξημένη συγκέντρωση της TSH, να ασκεί άμεση δράση πάνω στο ενδοθήλιο των αγγείων. Σε ασθενείς με SCH, η αυξημένη TSH συνδέεται στους TSHR υποδοχής, προκειμένου να εκτελέσει τη δράση της. Οι Balzan et al. απέδειξαν ότι το ενδοθήλιο των μικρών αγγείων εκφράζουν τον TSHR, ενώ οι Tian et al. συσχέτισαν την αυξημένη σύνδεση της TSH στους υποδοχείς των ενδοθηλίου με δυσλειτουργία αυτού (31,32). Η μελέτη HUNT (prospective population-based cohort study), που περιέλαβε συνολικά 30,656 άτομα σε πληθυσμό της Νορβηγίας, υποστηρίζει ότι η τιμές της TSH, ακόμα και όταν αυτές είναι εντός των φυσιολογικών ορίων, συσχετίζονταν θετικά και γραμμικά, με συνολικά αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών θανάτων (p for trend = 0,01), το

οποίο βρέθηκε ότι είναι στατιστικά σημαντικό όσον αφορά τις γυναίκες (p for trend = 0,005), σε μια περίοδο μέσης παρακολούθησης 8,3 ετών (33).

Η μακροχρόνια ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, έχει προταθεί ως ένας επιπλέον μηχανισμός πρόκλησης αθηρωμάτωσης. Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η οποία είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα και αποτελεί ένα συχνό αίτιο νόσου σε ασθενείς με SCH, μπορεί να οδηγήσει σε μικρού βαθμού μακροχρόνια φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία μπορεί να συσχετισθεί με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Αυτό ίσως και να αποτελεί ένα αίτιο, ως προς το γιατί η θεραπεία υποκατάστασης με T4 και η συνεπακόλουθη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών αυτών, δεν μπορεί να ανατρέψει πλήρως την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. (2).

Τέλος, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, που παρατηρείται σε ασθενείς με SCH, αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα για την πάχυνση του IMT. Μία μετα-ανάλυση, με 117 συνολικό αριθμό ασθενών, έχει συνδέσει τον SCH με αύξηση τόσο της συστολικής, όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός πρόκλησης αυτής της μεταβολής, ωστόσο είναι γνωστό πως ο υποθυρεοειδισμός αυξάνει την αγγειακή αντίσταση, την ευαισθησία στο αλάτι και διαταράσσει τον μεταβολισμό του νατρίου, τα οποία πιθανόν να συμβάλουν στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης (8).

Περιορισμοί

Όπως όλες οι μελέτες, έτσι και η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση φέρει κάποιους περιορισμούς. Αρχικά η πλειοψηφία των μελετών που συμπεριελήφθησαν αφορούν σε προοπτικές μελέτες, ενώ υπάρχουν 3 μόνο συνολικά μετα-αναλύσεις και 1 συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Οι μελέτες αυτές έχουν σημαντικό βαθμό ετερογένειας, ο οποίος μπορεί να σχετίζεται με το δείγμα των ασθενών (ηλικία, καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, αίτια SCH), καθώς και με την ίδια τη μεθοδολογία της μελέτης. Οι τιμές αναφοράς του TSH που χρησιμοποιήθηκαν για να προσδιορίσουν την ομάδα των ασθενών με

SCH διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις μελέτες, ενώ διέφερε επίσης και το πρωτόκολλο μέτρησης του IMT. Ορισμένες μελέτες χρησιμοποιούσαν μετρήσεις από διαφορετικά σημεία κατά μήκος του καρωτιδικού συστήματος, ενώ 1 μελέτη συμπεριέλαβε και τις μετρήσεις του IMT στην κοινή μηριαία αρτηρία. Οι μετρήσεις του IMT σχετίζονται και με την τεχνική του εκάστοτε χειριστή, ενώ μπορεί να εφαρμόζονται διαφορετικά πρωτόκολλα σε διαφορετικά νοσηλευτικά ιδρύματα ή ερευνητικά ινστιτούτα. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες πιθανόν να συμπεριλαμβάνουν και την παρουσία πλακών στις μετρήσεις τους, ενώ οι διαφορές στις τιμές του IMT μπορεί να αντανακλούν διαφορές ανεξάρτητες του SCH, όπως η ηλικία των εξεταζόμενων. Τέλος, συμπεριλαμβάνονται μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών, γεγονός το οποίο μπορεί να μην αποτελεί ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού και να μην επιτρέπει τη εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Όσον αφορά την μελέτη της επίδρασης της θεραπείας υποκατάστασης σε ασθενείς με SCH, η χρονική διάρκεια παρακολούθησης και το θεραπευτικό πρωτόκολλο των ασθενών διέφερε αρκετά ανάμεσα στις διάφορες μελέτες. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι ένα μη επαρκές διάστημα παρακολούθησης μπορεί να οδηγήσει σε αναληθή συμπεράσματα, Ακόμα και η συμμόρφωση των ασθενών με την εκάστοτε έρευνα ή ακόμα και με την τυχόν αγωγή που μπορεί να χορηγήθηκε πιθανόν να αποτελεί ένα τρόπο εισαγωγής σφαλμάτων στα συμπεράσματα. Παραδείγματος χάριν, οι τιμές της TSH μπορεί να μεταβάλλονται σημαντικά σε μια χρονική περίοδο με επακόλουθη επιδείνωση ή βελτίωση των επιδράσεων του SCH στο ενδοθήλιο των αγγείων. Επίσης, ακόμα και οι μελέτες που απέδειξαν βελτίωση των τιμών του c-IMT, δεν συμφωνούσαν αν αυτό ήταν αποτέλεσμα της βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών και των γενικότερων δεικτών του καρδιαγγειακού κινδύνου ή εάν ο SCH αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Έχουν προταθεί πολλές θεωρίες σχετικά με τη βελτίωση του IMT μετά από αγωγή σε ασθενείς με SCH, με κυριότερες τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, την μείωση της BP και της διέγερσης των υποδοχέων της TSH (TSHR).

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, οι περισσότερες από τις μελέτες συγκλίνουν προς την παρουσία συσχέτισης μεταξύ του SCH των τιμών του c-IMT, και αυτό περιλαμβάνει και τις 2 συνολικά μετα-αναλύσεις και τη 1 συστηματική ανασκόπηση που εξετάστηκαν. Ωστόσο η παρουσία ερευνών με αντιφατικά αποτελέσματα καταδεικνύει την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης. Είναι επίσης αναγκαίο να αποσαφηνιστεί εάν η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης μπορεί να ωφελήσει αυτή την μεγάλη κατηγορία των ασθενών. Οι περισσότερες έρευνες τείνουν να υποστηρίζουν μια βελτίωση του IMT και του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών, μετά τη χορήγηση αγωγής υποκατάστασης με T4, ωστόσο δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες και επίπεδα στόχοι για την TSH, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη διεξαγωγή περαιτέρω μελετών για να εξαχθούν πιο σαφή συμπεράσματα.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Delitala AP, Filigheddu F, Orrù M, AlGhatrif M, Steri M, Pilia MG, et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2015 Dec;25(12):1104–10.
2. Papadopoulou A-M, Bakogiannis N, Skrapari I, Moris D, Bakoyiannis C. Thyroid Dysfunction and Atherosclerosis: A Systematic Review. *In Vivo*. 2020 Nov 3;34(6):3127–36.
3. Onut R, Balanescu AS, Constantinescu D, Calmac L, Marinescu M, Dorobantu M. Imaging Atherosclerosis by Carotid Intima-media Thickness in vivo: How to, Where and in Whom? *Subclin Atheroscler*. :10.
4. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Feb;21(2):93–111.
5. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(1):18–31.
6. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2007 Jan 30;115(4):459–67.
7. Gong N, Gao C, Chen X, Fang Y, Tian L. Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2019 Nov;51(11):691–702.
8. Zhao T, Chen B, Zhou Y, Wang X, Zhang Y, Wang H, et al. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Oct;7(10):e016053.
9. Rizos CV. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011 Feb 24;5(1):76–84.
10. Franzoni F, Galetta F, Fallahi P, Tocchini L, Braccini L, Rossi M, et al. Carotid integrated backscatter analysis in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Sep 4;68(2):278–83.
11. Valentina VN, Marijan B, Chedo D, Branka K. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011 Oct;55(7):475–80.

12. Knapp M, Lisowska A, Sobkowicz B, Tycińska A, Sawicki R, Musiał W. Myocardial perfusion and intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Med Sci.* 2013 Jun;58(1):44–9.
13. Saric MS, Jurasic M-J, Budincevic H, Milosevic M, Kranjcec B, Kovacic S, et al. The role of thyroid hormones in carotid arterial wall remodeling in women. *Rom J Intern Med.* 2021 Jul 23;0(0):1-18.
14. França MM, Nogueira CR, Hueb JC, Mendes AL, Padovani CR, Mazeto GMF da S. Higher Carotid Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism Associated with the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2016 Oct;14(8):381–5.
15. Peixoto de Miranda ÉJF, Bittencourt MS, Pereira AC, Goulart AC, Santos IS, Lotufo PA, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with higher carotid intima-media thickness in cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 Oct;26(10):915–21.
16. Yasar HY, Demirpence M, Colak A, Yurdakul L, Zeytinli M, Turkon H, et al. Serum irisin and apelin levels and markers of atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Feb;63(1):16–21.
17. Duman D, Demirtunc R, Sahin S, Esertas K. The effects of simvastatin and levothyroxine on intima-media thickness of the carotid artery in female normolipemic patients with subclinical hypothyroidism: a prospective, randomized-controlled study. *J Cardiovasc Med.* 2007 Dec;8(12):1007–11.
18. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, et al. Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism: A Double-Blind, Placebo- Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2099–106.
19. Kim S-K, Kim S-H, Park K-S, Park S-W, Cho Y-W. Regression of the Increased Common Carotid Artery-intima Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism after Thyroid Hormone Replacement. *Endocr J.* 2009;56(6):753–8.
20. Zha K, Zuo C, Wang A, Zhang B, Zhang Y, Wang B, et al. LDL in patients with subclinical hypothyroidism shows increased lipid peroxidation. *Lipids Health Dis.* 2015 Dec;14(1):95.
21. Cabral MD, Teixeira PFS, Silva NAO, Morais FFC, Soares DV, Salles E, et al. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Braz J Med Biol Res.* 2009 May;42(5):426–32.
22. Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M, et al. Evaluation of Endothelial Function in Subclinical Hypothyroidism and Subclinical Hyperthyroidism. *Thyroid.* 2004 Aug;14(8):605–9.

23. Chiche F, Jublanc C, Coudert M, Carreau V, Kahn J-F, Bruckert E. Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*. 2009 Mar 1;203(1):269–76.
24. Niknam N, Khalili N, Khosravi E, Nourbakhsh M. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. *Adv Biomed Res*. 2016;5(1):38.
25. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, Alfano S, Mattace Raso G, Oliviero U, et al. Effects of L-thyroxine treatment on early markers of atherosclerotic disease in children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2016 Jul;175(1):11–9.
26. Gao N, Zhang W, Zhang Y, Yang Q, Chen S. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013 Mar;227(1):18–25.
27. Milionis HJ, Tambaki AP, Kanioglou CN, Elisaf MS, Tselepis AD, Tsatsoulis A. Thyroid Substitution Therapy Induces High-Density Lipoprotein–Associated Platelet-Activating Factor–Acetylhydrolase in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Potential Antiatherogenic Effect. *Thyroid*. 2005 May;15(5):455–60.
28. Feng X, Zhao L, Jiang J, Ma W, Shang X, Zhou Q, et al. Discriminatory value of carotid artery elasticity changes for the evaluation of thyroid dysfunction in patients with hashimoto’s thyroiditis: Carotid Wall in Hashimoto’s Thyroiditis. *J Clin Ultrasound*. 2016 Jun;44(5):298–304.
29. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel Mechanism for Endothelial Dysfunction: Dysregulation of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 1999 Jun 22;99(24):3092–5.
30. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilatation in Subclinical Hypothyroidism: Beneficial Effect of Levothyroxine Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug 1;88(8):3731–7.
31. Balzan S, Del Carratore R, Nicolini G, Befly P, Lubrano V, Forini F, et al. Proangiogenic Effect of TSH in Human Microvascular Endothelial Cells through Its Membrane Receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):1763–70.
32. Tian L, Zhang L, Liu J, Guo T, Gao C, Ni J. Effects of TSH on the function of human umbilical vein endothelial cells. *J Mol Endocrinol*. 2014 Apr;52(2):215–22.
33. Åsvold BO, Bjørø T, Nilsen TIL, 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.