



Endotelina-1, proteína C reactiva ultrasensible y actividad antioxidante en pacientes con hipotiroidismo subclínico y en eutiroides con autoinmunidad tiroidea. Efectos del tratamiento con levotiroxina

>>> El hipotiroidismo subclínico (HS) podría producir disfunción endotelial. Aún existen dudas sobre el mecanismo fisiopatológico por el cual se produce dicha alteración. La mayoría de los trabajos que demuestran esto se basan en estudios vasculares. En el siguiente trabajo se estudian marcadores bioquímicos como son la Endotelina -1 y la PCR ultrasensible y como el tratamiento con levotiroxina actúa sobre estos marcadores. Una nueva herramienta puesta a disposición de la comunidad médica para el diagnóstico y seguimiento de esta alteración.

>>> AUTORES

M.S. Abalovich^{a,*}, A. Mumbach^a, B. Pérez^a, A.M. Vázquez^a, G.N. Alcaraz^a, M.C. Calabrese^a, L. Schreier^b, L. Muzzio^b, G.B. Astarita^a, M.Repetto^c, S. Gutiérrez^a

^aDivisión Endocrinología del Hospital Carlos G. Durand, CABA

^bUniversidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Hospital de Clínicas. INFIBIOC-UBA

^cUniversidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Química General e Inorgánica

REV ARGENT ENDOCRINOL METAB. 2018; 55(3): 151-155

>>> CORRESPONDENCIA

Marcos Abalovich
E-mail: mabalovich@yahoo.com.ar

>>> RESUMEN

La Endotelina-1 (ET1) y Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus) como marcadores de disfunción endotelial (DE) e inflamación vascular en hipotiroidismo subclínico (HS) han mostrado resultados controvertidos.

El rol del estrés oxidativo y defensa antioxidante (TRAP) es motivo de discusión.

Objetivos: Establecer si el HS y la autoinmunidad tiroidea (AIT), excluyendo otros factores de riesgo cardiovascular, pueden causar DE e inflamación vascular, evaluadas a través de ET1 y PCRus, respectivamente. Establecer si TRAP juega algún rol. Evaluar cambios en ET1 y PCRus luego del tratamiento con levotiroxina (Lt4).

Material y métodos: Se evaluaron prospectivamente 70 pacientes divididos en 3 grupos: HS: 41 pacientes (T4 normal, TSH $>4,2$ y <10 mUI/L), AIT: 10 pacientes eutiroides (TSH $<4,2$ mUI/L) con aTPO y/o aTg (+) y Control: 19 pacientes eutiroides sin AIT. Se excluyeron otros factores de riesgo cardiovascular. Se midió basalmente ET1, PCRus y TRAP plasmáticos, y en HS bajo LT4 (n=24): ET1 y PCRus.

Resultados: No hubo diferencias significativas en edad,

IMC, perfil lipídico y TRAP. ET1 y PCRus fueron significativamente mayores en pacientes con HS (media \pm DS $1,77 \pm 0,85$ pg/ml y $1,5 \pm 0,6$ mg/l vs. controles ($0,8 \pm 0,3$ pg/ml y $0,5 \pm 0,2$ mg/l) $p < 0,0001$ y $< 0,008$ respectivamente. Del mismo modo en AIT ($1,4 \pm 0,4$ pg/ml y $2,3 \pm 1,3$ mg/l) vs controles $p < 0,0001$ y $< 0,034$, respectivamente. La TSH fue mayor en el grupo AIT vs. Control $2,57 \pm 0,88$ vs. $1,64 \pm 0,5$ mUI/L; $p = 0,002$. En HS bajo LT4 ($8,7 \pm 3,8$ meses) se observó descenso de ET1 ($p < 0,001$). ET1 correlacionó con TSH ($r = 0,5$ $p < 0,0001$). El punto de corte de ET1 mediante curva ROC fue $1,32$ pg/ml (Sensibilidad 81,6%-Especificidad 75%).

Conclusiones: ET1 y PCRus resultaron marcadores útiles para evaluar DE e inflamación vascular asociadas a HS. La defensa antioxidante no ejercería un rol en estos mecanismos. El tratamiento con LT4 produjo una significativa caída de ET1, pudiendo necesitarse un período más largo de eutiroidismo para normalizarla. En AIT, niveles de TSH $>2,5$ mUI/L podrían sugerir un mínimo



Análisis Multidisciplinarios de Alta Complejidad de Bahía Blanca para todo el país

- Clínico Humano
- Bromatológico
- Veterinario
- Agronómico
- Bioanalítica
- Industrial y Medio Ambiente



grado de hipotiroidismo justificando la elevación en ET1 y PCR, sin descartar el rol de la AIT “per se”.

Palabras clave: Endotelina-1 PCRus Actividad antioxidante Hipotiroidismo subclínico Autoinmunidad tiroidea

>>> INTRODUCCIÓN

Se considera al hipotiroidismo subclínico (HS) como un factor de riesgo de aterosclerosis (1) por asociarse a disfunción endotelial (DE) e inflamación vascular(2). Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos implicados en dicha alteración no resultan claros(3). Existen dudas si el HS “per se” es capaz de provocar las alteraciones del endotelio o lo hace de manera indirecta a través de la dislipidemia, la insulinoresistencia, el estrés oxidativo u otros mecanismos(4).

Asimismo, se desconoce la repercusión que la autoinmunidad tiroidea (AIT) pueda tener sobre el endotelio(5).

Existen distintos métodos para evaluar DE, como flujo mediado por vasodilatación en arteria braquial (FMD)(9), grosor de la capa arterial íntima-media (CAIM)(7) y medición de sustancias vasoactivas como óxido nítrico(8), endotelinas y otros.

La Endotelina (ET1), una de las tres isoformas de la familia de endotelinas, es una potente proteína vasoconstrictora de 21 aminoácidos, reguladora del tono vascular que se sintetiza predominantemente en el endotelio vascular. La medición de ET1 y de Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus) como marcadores de DE e inflamación vascular, respectivamente, ha mostrado resultados controvertidos en el HS(5,9-14).

Asimismo, el rol que desempeñan el estrés oxidativo y la actividad antioxidante plasmática (TRAP) sobre el endotelio vascular es aún incierto.

El objetivo de este trabajo es establecer si el HS y la autoinmunidad tiroidea (AIT), excluyendo otros factores de riesgo cardiovascular, pueden causar DE e inflamación vascular, evaluadas a través de la medición de ET1 y PCRus. También tratará de establecerse si TRAP juega algún rol.

Finalmente, se buscará evaluar cambios en ET1 y PCRus bajo tratamiento con levotiroxina (Lt4).

>>> MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron prospectivamente 70 pacientes, 62 ♀ y 8 ♂ divididos en 3 grupos:

- Grupo HS: 41 pacientes hipotiroideos subclínicos (T4 normal, TSH >4,2 y <10 mUI/L)
- Grupo AIT: 10 pacientes eutiroideos (TSH <4,2 mUI/L con aTPO y/o aTg(+))
- Grupo Control: 19 pacientes eutiroideos sin AIT

Los pacientes y los controles debían cumplir estrictos criterios de inclusión: edad <50 años, índice de masa corporal (IMC) <30, sin dislipemia (triglicéridos <150, HDL >40 y LDL <150 mg/dl), insulinoresistencia, diabetes, ni otros factores de riesgo coronario.

Se midió en suero: T4 por Quimioluminiscencia (VN: 4-12 mcg/dl), TSH por Quimioluminiscencia (VN: 0,5-4,2 mUI/L) ET1 sérica por ELISA, PCRus por inmunoturbidimetría y TRAP por quimioluminiscencia. ET1 y PCRus se midieron nuevamente bajo tratamiento con LT4, en 24 pacientes del grupo HS, a tiempo suficiente de alcanzado el eutiroidismo.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron en media \pm desvío estándar. Se aplicó ANOVA para la comparación entre los distintos grupo y t-Test para muestras pareadas al comparar los resultados basales y bajo LT4. Se trazó Curva ROC para establecer valor de corte de ET-1 como parámetro emergente, determinado por la mayor área bajo la curva. Para la correlación entre parámetros se aplicó Pearson. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

>>> RESULTADOS

No se observaron diferencias significativas en edad, IMC y niveles de lípidos entre HS, AIT, y controles (tabla 1). Los niveles de TRAP, expresados en μ Mol, tampoco mostraron diferencias significativas entre





PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

Nuestro laboratorio integral está al servicio del profesional, brindando resultados confiables y asesoramiento en su interpretación, facilitando información precisa para colaborar en el diagnóstico, seguimiento y prevención de las enfermedades.

Nuestro compromiso: brindar un servicio personalizado a través de un equipo de especialistas, cumplir con los más exigentes estándares de calidad, y garantizar confiabilidad y exactitud en los resultados.

/ Biología Molecular / Hematología y Hemostasia / Microbiología / Endocrinología
/ Citometría de Flujo / Inmunoserología / Química Clínica / Virología



Consultar alcance en
www.oaa.org.ar



STAMBOULIAN
LABORATORIO

PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

DPTO. COMERCIAL
4858-7061 al 63
laboratorio@stamboulían.com.ar

Centro de Atención Telefónica
2206-6000

www.stamboulían.com.ar

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

pacientes con HS ($354,06 \pm 153,89$) y con AIT ($314,07 \pm 109,2$) versus el grupo control ($353,43 \pm 79,13$).

En la tabla 2 se observa que, tanto los niveles de ET1 como de PCRus, fueron significativamente mayores en los pacientes con HS que en los controles ($p < 0,0001$ y $p < 0,008$, respectivamente). Del mismo modo, se observa en dicha tabla que los niveles de ET1 y PCRus resultaron ser significativamente más altos en pacientes eutiroideos con AIT que en el grupo control ($p < 0,0001$ y $0,034$, respectivamente). La TSH, aunque dentro del rango normal, fue mayor en el grupo AIT que en el control ($p = 0,002$).

Veinticuatro pacientes con HS fueron reevaluados luego de $8,7 \pm 3,8$ meses de tratamiento con LT4 (tabla 2). Se observó significativa caída en los niveles de ET1 ($p = 0,01$) aunque dichos niveles permanecieron más altos que los del grupo control. En cambio, los niveles de PCRus, aunque descendieron, no llegaron a hacerlo significativamente.

ET1 tuvo una correlación altamente significativa ($p < 0,0001$) con los niveles de TSH: $r = 0,5$ (fig. 1). Mediante curva ROC se estableció un nivel de corte de ET1 = $1,32$ pg/ml, determinado por el mayor área bajo la curva, implicando una sensibilidad de $81,6\%$ y especificidad de 75% (fig. 2).

>>> Tabla 1 - Valores basales de edad (años), índice de masa corporal y perfil lipídico (mg/dl) en pacientes con HS, AIT y controles (media \pm DS)

	HS	AIT	CONTROLES	p
Edad	$33,14 \pm 9$	$34,9 \pm 10$	$33,9 \pm 6,5$	NS
IMC	$24,1 \pm 3,4$	$24,6 \pm 2,8$	$24,6 \pm 2,8$	S
Tr iglicéridos	$89,8 \pm 31,6$	$94,5 \pm 35$	$79,7 \pm 31$	NS
Colesterol	$169,5 \pm 32$	$155,2 \pm 39$	165 ± 32	NS
c-HDL	$57 \pm 13,7$	$55,8 \pm 8,2$	$59 \pm 12,3$	NS
c-LDL	$97,7 \pm 26$	$89,4 \pm 30,2$	$89,9 \pm 27$	NS

HS: hipotiroidismo subclínico, AIT: autoinmunidad tiroidea, c-LDL y c-HDL: colesterol LDL y HDL, NS: no significativo.

>>> Tabla 2 - Niveles de Endotelina-1 (ET1) Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus) en pacientes con hipotiroidismo subclínico (HS), autoinmunidad tiroidea (AIT) y en controles. Efectos del reemplazo con levotiroxina (LT4) (Xmedia \pm DS)

	Grupo HS (n=41)		Grupo AIT ^d (n = 10)	Grupo Control ^c (n = 19)	p ^(a-b)	p ^(a-c)	p ^(b-c)	p ^(d-c)
	Basal ^a (n = 41)	bajo LT4 ^b (n = 24)						
TSH (mUI/L)	$5,85 \pm 1,26$	$1,8 \pm 1,62$	$2,57 \pm 0,88$	$1,64 \pm 0,5$	<0,0001	<0,0001	0,609	0,002
ET1 (pg/ml)	$1,77 \pm 0,85$	$1,14 \pm 0,45$	$1,4 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,3$	0,001	<0,0001	0,01	<0,0001
PCRus (mg/l)	$1,5 \pm 0,6$	$1,04 \pm 0,5$	$2,3 \pm 1,9$	$0,5 \pm 0,2$	0,709	0,008	0,968	0,034

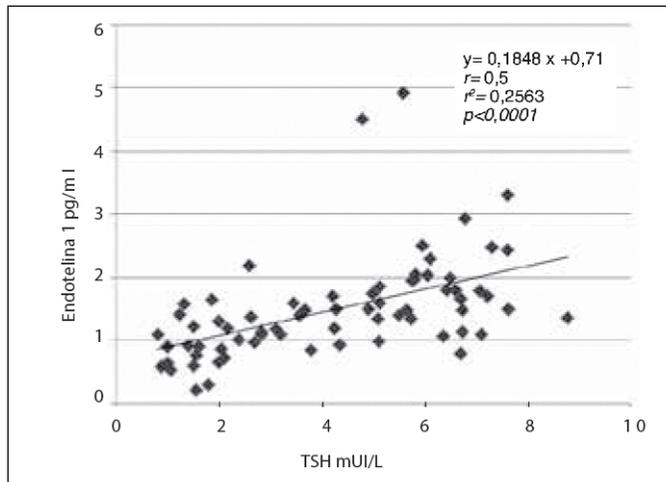
>>> DISCUSIÓN

La mayoría de los trabajos que han demostrado que el hipotiroidismo subclínico podría provocar disfunción endotelial, lo han hecho a través de estudios vasculares: reducción del FMD15-17, mayor rigidez arterial¹⁶ y cierto grado de aterosclerosis a través del engrosamiento de la CAIM¹⁸.

Si bien la ET1 ha surgido en los últimos años como biomarcador de DE, son muy pocos los trabajos clínicos que la han medido en pacientes con patología tiroidea. En el 2001, Dieckmann y col.⁹ hallaron niveles indetectables de ET1 tanto en pacientes con hiper como con hipotiroidismo. Dicho hallazgo motivó a que los autores atribuyeran sus resultados a alteraciones técnicas en la recolección o en el mantenimiento de las muestras o bien al empleo de un RIA de baja sensibilidad. Dos años más tarde, Tilly y col.⁵ observaron valores elevados de ET1 en pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Algunos de ellos sólo presentaban autoinmunidad tiroidea, lo cual no permitía dilucidar si la disfunción, la autoinmunidad o ambas, eran responsables de la elevación de ET1. De allí la importancia de que en nuestro trabajo hayamos incluido un grupo de pacientes con AIT sin disfunción al que comparamos con un grupo control para tratar de obtener conclusiones válidas.

Recientemente, Ahirwar y col.¹⁰ midieron ET1 en pacientes con síndrome metabólico, algunos eutiroideos y otros con HS. Si bien observaron niveles de ET1 más elevados en aquellos que tenían HS concomitante, la diferencia no resultó estadísticamente significativa, quizás por el pequeño número de la muestra y el hecho de que los pacientes incluidos con síndrome metabólico ya tenían factores de riesgo para disfunción endotelial. En nuestro trabajo, en cambio, aplicamos estrictos criterios de exclusión para minimizar la posibilidad de incluir pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular.

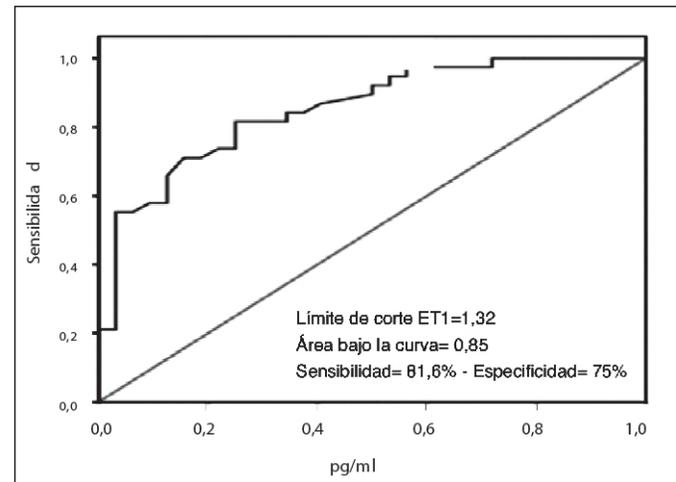
>> Figura 1– Correlación entre TSH y Endotelina 1.



Nosotros observamos una elevación significativa de ET1 no sólo en los pacientes con HS sino también en aquellos eutiroides con AIT respecto del grupo control. Si bien la AIT “per se” podría tener algún rol, hemos observado que, aunque dentro del rango normal, los

pacientes con AIT tenían niveles de TSH significativamente mayores que los del grupo control, por lo cual un “mínimo” grado de HS subyacente no puede descartarse.

>> Figura 2 - CURVA ROC. Valor de corte de Endotelina 1(ET1).



MicroScan



Microbiología Automatizada

Identificación y Sensibilidad

Microscan responde a las necesidades de atención eficaz de los pacientes mediante resultados automatizados rápidos de ID/AST sin reducir la exactitud.



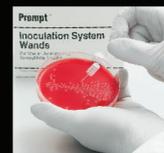
WalkAway 40 Plus



WalkAway 96 Plus



autoSCAN4



Selección de colonias con PROMPT

Estandarización de inóculos sin pérdida de tiempo por turbidez gracias al sistema de inoculación PROMPT™.



Preparación de inóculos con PROMPT

La estabilidad del inóculo de hasta cuatro horas flexibiliza el flujo de trabajo.



Inoculación de panel con RENOK

La inoculación simultánea de los 96 pocillos del panel simplifica el flujo de trabajo.

Sistemas MicroScan

La línea se completa con múltiples opciones de paneles que han sido adaptados a la epidemiología local, de tipo Combo (ID/AST), solo CIM y solo identificación. También Paneles para identificación de levaduras, anaerobios y fastidiosos y Paneles especiales para sensibilidad de Microorganismos exigentes.

LabPro Software Suite

La mejora de la gestión de datos con el conjunto de aplicaciones de LabPro promueve la eficacia en el laboratorio al agilizar al flujo de trabajo y facilitar el acceso a la información del paciente. LabPro Manager, LabPro Alert y LabPro Connect en forma conjunta, le ayudan a estandarizar y consolidar las pruebas, adaptar la creación versátil de informes de resultados y aumentar su capacidad para identificar la emergencia de nuevas resistencias.

BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar

Respecto de PCRus, algunos autores(11-13) observaron elevación de la misma en hipotiroidismo subclínico pero otros no encontraron cambios¹⁴. En nuestro trabajo, PCRus se comportó de manera similar a ET1 observándose niveles elevados tanto en pacientes con HS como en aquéllos con AIT. Esto sugeriría que el componente inflamatorio vascular podría estar implicado.

Entre los mecanismos por los cuales el HS podría generar DE se postula, por un lado, una acción indirecta a través de la dislipidemia(19), la insulinoresistencia(20) y/o el estrés oxidativo²¹ provocados por la disfunción tiroidea y, por otro, una acción directa del HS sobre el endotelio. Nosotros no creemos que aquellos factores indirectos hayan tenido influencia destacable por cuanto pacientes y controles tenían valores normales sin diferencias significativas en el índice de masa corporal ni en los niveles lipídicos clásicos y no se incluyeron pacientes con insulinoresistencia. En cuanto al estrés oxidativo, este podría tener importancia en los eventos iniciales que conducen al daño endotelial, pero poco se conoce en pacientes con hipotiroidismo²¹ y no hay conclusiones claras respecto a uno de los componentes de estado oxidativo como es la defensa antioxidante. Nosotros no observamos que la actividad antioxidante del plasma fuera diferente en pacientes con HS y AIT respecto de los controles. Sin poder descartar de manera absoluta, que otras lipoproteínas aterogénicas(22), agentes prooxidantes u otros elementos de la capacidad antioxidante (como la intracelular) estuvieran alterados, creemos que los resultados de nuestro estudio sugieren una acción directa del HS sobre el endotelio.

En tal sentido, se ha postulado a la TSH como responsable de dicha acción ya que se han descrito receptores de TSH en el endotelio(23). Balzan y col. observaron producción de AMP cíclico por estimulación con TSH en células endoteliales en cultivo(24). Otros autores han demostrado que la TSH inhibe la expresión de óxido nítrico sintetasa alterando la síntesis de óxido nítrico y aumenta la expresión tanto del ARNm como de la proteína ET1 en células endoteliales de vena umbilical humana(25). Estos cambios llevarían a DE por desbalance de sustancias vasoactivas. Dardano y col.(26) evaluaron el impacto de la administración de TSH recombinante (TSHrh) sobre el endotelio en pacientes con cáncer de

tiroides en remisión. Ellos observaron un significativo descenso del FMD a las 24 hs de la segunda inyección de TSHrh vs el basal. En base a ello, los autores postularon no sólo un efecto directo sino también agudo de TSH sobre el endotelio.

El valor de corte de ET1 como parámetro emergente, obtenido del mayor área bajo la curva ROC, es la primera vez que se establece en nuestro medio. Sumado a la correlación positiva que encontramos entre TSH y ET1, avalaría que esta última podría ser un biomarcador de impacto del hipotiroidismo sobre el endotelio cuando presente un valor mayor a 1,32 pg/ml y que la DE podría ser mayor en pacientes con hipotiroidismos más severos. Coincidentemente, Ahirwar y col.(10) demostraron una correlación positiva entre TSH y ET1 ($r = 0,341$; $p = 0,001$) con niveles de ET1 más elevados en los pacientes con hipotiroidismo clínico.

La mayoría de los trabajos que evaluaron cambios en marcadores vasculares de DE una vez restaurado el eutiroidismo con LT4, han descrito mejoría en el FMD(15,16,27,28) y reducción del grosor de la CAIM(29-31). Sin embargo, algunos otros no observaron cambios(32). En nuestra experiencia, el tratamiento con levotiroxina en pacientes con HS permitió descender de manera significativa los niveles de ET1, aunque sin normalizarlos. Ello podría ser atribuido a que el tiempo de tratamiento no fue el suficiente para revertir totalmente la DE. En concordancia con ello, Clausen y col.(33) observaron que aún existía alteración en los marcadores de DE después de un año de reemplazo con LT4.

Por lo expuesto, creemos haber hallado en ET1 y PCRus biomarcadores útiles para evaluar, en la práctica clínica, disfunción endotelial e inflamación vascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico y también en aquéllos con anticuerpos positivos y TSH “normal”. El tratamiento con LT4 puede mejorar el impacto vascular que el hipotiroidismo subclínico produce, aunque se necesitaría un tiempo más prolongado para revertirlo totalmente.

>>> RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Se obtuvo consentimiento informado y el protocolo fue



- NUEVA PLANTA AUTOMATIZADA -

*Agilidad y eficiencia
diagnóstica*

*Diagnóstico
genético*

*Seguridad y
trazabilidad*

*40 años
de trayectoria*

AVANZAMOS

Con esfuerzo, inversión permanente en tecnología y profesionales con los más altos valores humanos inauguramos nuestra nueva planta automatizada con metodología Lean en sus procesos.

Un laboratorio de vanguardia al servicio de la salud.

Labmedicina
ANÁLISIS CLÍNICOS



CALIDAD ACREDITADA ISO 15189
Alcances en www.oaa.org.ar

www.labmedicina.com

aprobado por el Comité de Ética del Hospital Durand.

>>> CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés.



>>> BIBLIOGRAFÍA

- Adamarczuk M, Adamarczuk-Janczyszyn M, Zdrojowy-Welna A, Rogala N, Zatońska K, Bednarek-Tupikowska G. Evaluation of selected atherosclerosis risk factors in women with subclinical hypothyroidism. *Adv Clin Exp Med.* 2016; 25(3):457-63.
- Sara J, Zhang M, Gharib H, Lerman LO, Lerman A. Hypothyroidism Is Associated With Coronary Endothelial Dysfunction in Women. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(8): e002225.
- La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, Calogero AE. Endothelial dysfunction and subclinical hypothyroidism: a brief review. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35:96-103.
- Lu M, Yang CB, Gao L, Zhao JJ. Mechanism of subclinical hypothyroidism accelerating endothelial dysfunction. *Exp Ther Med.* 2015; 9(1):3-10.
- Tilly N, Schneider JG, Leidig-Bruckner G, Sommer U, Kasperk C. Endothelin 1 in patients with disorders of the thyroid gland. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003; 111(2):80-4.
- Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J.* 2005(4); 26:363-68.
- Halcox JP, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ, Marmot MG, Deanfield JE. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation.* 2009; 119(7):1005-12.
- Obradovic M, Gluovic Z, Sudar-Milovanovic E, Panic A, Trebaljevic J, Bajic V, Zarkovic M, Isenovic ER. Nitric Oxide as a Marker for Levo-Thyroxine Therapy in Subclinical Hypothyroid Patients. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016; 14(3):266-70.
- Dieckmann MJ, Harms MP, Endert E, Wieling W, Wiersinga WM. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance in thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol.* 2001; 144(4):339-46.
- Ahirwar AK, Singh A, Jain A, Patra SK, Goswami B, Bhatnagar MK, Bhattacharjee. Raised TSH is associated with endothelial dysfunction in Metabolic Syndrome: A case control study. *Rom. J Intern Med.* 2017; 55(4):212-21.
- Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C reactive protein and fasting hyperinsulinemia. *Endocr.J.* 2005; 52(1):89-94.
- Yu YT, Ho CT, Hsu HS, Li CI, Davidson LE, Liu CS, Li TC, Shih CM, Lin CC, Lin WY. Subclinical Hypothyroidism is associated with elevated high-sensitive C – reactive protein among adult Taiwanese. *Endocrine.* 2013; 44(3):716-22.
- Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F. Low-Grade Systemic Inflammation Causes Endothelial Dysfunction in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(12): 5076-82.
- Lee WY, Suh JY, Rhee EJ, Park JS, Sung KC, Kim SW. Plasma CRP, apolipoprotein A, apolipoprotein B and Lpa levels according to thyroid function status. *Arch Med Res.* 2004; 35(6):540-45.
- Shavdatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Georgian Med News.* 2005; 129:57-60.
- Tudoran M, Tudoran C. Particularities of endothelial dysfunction in hypothyroid patients. *Kardiol Pol.* 2015; 73(5):337-43.
- 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; 16(5):38.
- Gao N, Zhang W, Zhang YZ, Yang Q, Chen SH. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2013; 227(1):18-25.
- Brenta G, Fretes O. Dyslipidemias and Hypothyroidism. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Jun; 11(4):390-9.
- Gen R, Akbay E, Sezer K. Insulin resistance and cardiovascular risk factors in patients with mild and severe subclinical hypothyroidism. *The Endocrinologist.* 2010; 20:128-30.
- Ozturk U, Vural P, Ozderya A, Karadag B, Dogru Abbasoglu S, Uysal M. Oxidative stress parameters in serum and low density lipoproteins of Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Int Immunopharmacol.* 2012; 14(4):349-52.
- Brenta G, Berg G, Miksztowicz V, Lopez G, Lucero D, Faingold C, Murakami M, Machima T, Nakajima K, Schreier L. Atherogenic Lipoproteins in Subclinical Hypothyroidism and Their Relationship with Hepatic Lipase Activity: Response to Replacement Treatment with Levothyroxine. *Thyroid.* 2016 Mar; 26(3):365-72.
- Donnini D, Ambesi-Impiombato FS, Curcio F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells. *Thyroid.* 2003; 13(6):517-21.
- Balzan S, Del Carratore R, Nicolini G, Befy P, Lubrano V, Forini F, Iervasi G. Proangiogenic Effect of TSH in Human Microvascular Endothelial Cells through Its Membrane Receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(5):1763-70.
- 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; 52(2):215-22.
- Dardano A, Ghiadoni L, Plantinga Y, Caraccio N, Bemi A, Duranti E, Taddei S, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F. Recombinant Human Thyrotropin Reduces Endothelium-Dependent Vasodilation in Patients Monitored for Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(10):4175-8.
- Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The Beneficial Effect of L-Thyroxine on Cardiovascular Risk Factors, Endothelial Function, and Quality of Life in Subclinical Hypothyroidism: Randomized, Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(5):1715-23.
- Alibaz Oner F, Yurdakul S, Oner E, Uzum A, Erguney M. Evaluation of the effect of L-thyroxin therapy on endothelial functions in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocrine.* 2011; 40(2):280-4.
- Monzani F, Caraccio N, Kozakowà M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(5):2099-106.
- 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; 150(2):125-31.
- 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; 71(2):298-303.
- Cabral M, 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):1321-27.
- Cabral M, 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):1321-27.
- Clausen P, Mersebach H, Nielsen B, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70(6):932-7.