

Elementi metaboličkog sindroma kod bolesnica sa subkliničkim hipotireoiduzmom

Vesna Popović Radinović

Služba endokrinologije, Kliničko bolnički centar Zemun,
Beograd, Srbija

Apstrakt

Mnogi autori odnedavno dovode uvezu postojanje elemenata metaboličkog sindroma(MetSy) kod bolesnika sa subkliničkim hipotiredizmom(SH).Cilj:U ovoj studiji preseka smo prikazali elemente MetSy kod novodijagnosktikovanih bolesnica sa SH ipokusali da utvrdimo njihovu povezanost. Istraživanje je obuhvatilo 70 ispitanica, 50 ispitanica sa novootkrivenim SH, i 20 eutiroidnih kontrola. Grupa bolesnica je prema vrednostima glikemije i posle OGTT testa podeljena na dve grupe, bolesnice koje imaju SH, a bez Diabetes mellitusa tip2 (DMT2), i bolesnice koje imaju i SH i DMT2. Kalkulacije su urađene pomoću EXCEL i Med Calc (verzija 9.3.8.0) programa,i pomoću programa SPSS-verzija 17. Dobili smo sledeće rezultate: Bolesnice su značajno starije u odnosu na kontrolnu grupu, imaju više vrednosti za obim struka(OS) i BMI (Index telesne mase), značajno veći procenat osoba sa hipertenzijom (62%) i DMT2 (36%),od toga 14% novootkrivenih sa DMT2, dok u kontrolnoj grupi nije bilo DM. Vrednosti glukoze i HbA1c su više u grupi bolesnica u odnosu na kontrolnu grupu, a nema razlike u insulinemiji i HOMA. Očekivano su vrednosti TSH i Anti TPO-At više, a koncentracije FT4 značajno niže kod ispitanica sa SH u odnosu na kontrolnu grupu.Utvrđeno je da postoji korelacija između koncentracije glukoze i TSH u grupi bolesnica,ali ne i u kontrolnoj grupi.Prevalenca MetSy je 25 % kod kontrola i 62 % kod bolesnica. S obzirom na rezultat naše studije preporučuje se određivanje glikemije kod svakog bolesnika kod koga je utvrđen SH,i obrnuto,određivanje tiroidnog statusa kod osoba sa DMT2. Takođe se preporučuje lečenje SH po utvrđenim kriterijumima, jer zajedno sa MetSy imaju veći rizik za razvoj kardiovaskularnog događaja.

Ključne reči: renocelularni karcinom, kašalj, paraneoplastični sindrom

The elements of metabolic syndrome in patients with subclinical hypothyroidism

Vesna Popovic Radinovic

Department of Endocrinology, Clinical Hospital Center
Zemun, Belgrade, Serbia

Abstract

Recently many authors are questioning the existing of elements of metabolic syndrome (MetSy) in patients with subclinical hypothyroidism (SH). In this cross sectional study we observed elements of MetSy, in newly diagnosed patients with SH, and try to find relationships between them. Seventy females participated in study. Among them there were fifty patients with SH, and twenty controls without SH. We devide patients after OGTT in two groups, one with Diabetes mellitus type2(DMT2), and the other one without DMT2. For statistical calculations we used EXCEL, MedCalc and SPSS programs. Results: The patients were older than controls, they had higher levels of waist (W) and BMI(Body mass index). In the group of patients we found significantly higher percent of hypertension 62%, DMT2, 36%, and among them 14% newly diagnosed DMT2. In the control group there were no DM. In the patients group, we found higher levels of TSH, anti TPOAb, and lower levels of FT4. Concentration of glucose and HbA1c were higher among the patients.. We did not find statistical significance in HOMA and insulinemia. We found that there was correlation between the concentration of glucose and TSH in patients group, but not in the controls. The prevalence of MetSy is 25 % in controls, and 62 % in patients. Considering the results of our study we recommend determination of glucose levels in every patient whom we diagnosed SH, and vice versa, in patients with DMT2, TSH and FT4 is needed. We also recommend treatment of SH by the established rules, because together with MetSy they have a higher risk for developing of cardiovascular event.

Key words: subclinical hypothyroidism, metabolic syndrome, elements, relations

Uvod

Subklinički hipotireoidizam (SH) je blago smanjena tiroidna funkcija koja se dijagnostikuje kad su tiroidni hormoni u referentnim granicama, a TSH je lako povišen. Klinički simptomi bolesti su uglavnom odsutni, tako daje to prevashodno laboratorijska dijagnoza^{1,2,3}. Normalne vrednosti TSH sudogovorene i iznose: od 0,4 do 4,1 mIU/L (odnosno između 4 i 5) kod većine eseja. Vrednosti su utvrđene posle velikih populacijskih studija kod zdravih osoba kakva je NHANES III. Primećeno je da suvrednosti TSH veće što su ispitanici stariji^{4,5,6,7,8}. Prema vrednostima TSH eksperatski panel je podelio pacijente sa SH u dve grupe: 1) pacijenti sa blago povišenim nivoima TSH od 4,5 do 10 µIU/L i 2) pacijenti sa značajnije povišenim nivoima TSH, preko 10 µIU/L. Većina pacijenata sa SH ima TSH od 5 do 10 µIU/L. Lipidni profil kod pacijenata sa subkliničkim kao i kod onih sa pravim hipotiroidizmom se ogleda u porastu LDL i ukupnog holesterola, dok izgleda nema efekta na HDL. Međutim, veza između SH i nivoa lipida u serumu i pored brojnih studija koje su pokušavale da utvrde stepen lipidnih promena, ostaje dosta nejasna⁹⁻¹². Lipidni poremećaji u SH uz opisane kardiovaskularne poremećaje, dovode do povećanog rizika za razvoj koronarne bolesti i hipertenzije. Pacijenti sa SH imaju izmenjene parametre dijastolne funkcije leve komore (značajno prođeno vreme izovolumetrijske relaksacije i poremećaj punjenja leve komore). Poremećena je i sistolna funkcija leve komore, prođen je preejekcionali period, a smanjeno ejekcionalno vreme. Poremećaji sistolne funkcije uočljiviji su u naporu. Promene se detektuju prvenstveno primenom Doppler ehosonografije koja je najpristupačnija. Uticaj na vaskularni sistem sastoji se od povećanja vaskularnog otpora, nastanka endotelne disfunkcije i napredovanja procesa ateloskleroze¹³⁻¹⁸. **Metabolički sindrom (MetS)** je skup metaboličkih poremećaja koji udruženi povećavaju rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti, kao i šećerne bolesti tip 2. U metabolički sindrom su uključeni centralna gojaznost, aterogena dislipidemija, hiperglikemija, hipertenzija, protrombotično i proinflamatorno stanje, i može se smatrati višestrukim kardiovaskularnim rizikom¹⁹⁻²⁰. Faktori koji omogućavaju razvoj MetS su sledeći: telesna masa, tj. postojanje centralne gojaznosti, genetika, postojanje hiperglikemije naše ili glikozne intolerancije ili Diabetes mellitusa tip 2, godine, odnosno starenje, sedanteran način života, endokrini poremećaji (npr. sindrom policističnih ovarijuma), stres, bipolarni poremećaji ličnosti i upotreba antipsihotika, poremećaji masnog tkiva (lipodistrofija) kao i reumatske bolesti, npr. Arthritis rheumathoides i kožne bolesti npr. Psoriasis²¹⁻²⁸.

Cilj ove studije preseka je bio da se ispita parametri subkliničkog hipotireoidizma, kao i parametri metaboličkog sindroma, kao i dodatni parametri vezani za gojaznost: BMI, insulinsku rezistenciju HOMA-IR, proinflamatorno stanje (CRP), glikoregulacija (HgA1c), kod ispitanice populacije i zdravih kontrola. Ispitana je prevalenca MetS kod ispitanica sa subkliničkim hipotireoidizmom i kod zdravih ispitanica (kontrola) i povezanosti značaj povezanosti TSH i FT4 sa pojedinim komponentama metaboličkog sindroma. U našem radu korišćeni su kriterijumi International Diabetes federation IDF(20) za definiciju MetS. OS \geq 80 cm uz još bilo koja dva kriterijuma(HDL holesterol \leq 1,26mmol/l,trigliceridi \geq 1,69 mmol/l, glikemija \geq 5,6 mmol/l, TA \geq 130/85 mmHg.

Materijal i metode

Istraživanje je obuhvatilo 70 ispitanica, prosečne životne dobi 56 ± 8 (35-74). U studiju je ušlo 50 ispitanica sa novootkrivenim SH, U studiju je ušlo 50 ispitanica sa novootkrivenim SH, prosečne starosti $58.3 (\pm 8.53)$ i 20 eutiroidnih ispitanica, prosečne starosti $51.1 (\pm 6.79)$. Grupa bolesnica je prema vrednostima glikemije i posle OGTT testa podjeljena na dve grupe, bolesnice koje imaju SH, a bez DMT2, i bolesnice koje imaju i SH i DMT2. Kod svih smo određivali sledeće parametre: TSH; FT4. anti TPO antitela, CRP, glikemija, insulinemija, HgAlc, kao i OGTT svima koji nisu imali dijagnozu Diabetes mellitusa tip2. (DMT2). Uz obim struka (OS) merene su i telesna težina i visina, izračunati BMI (Index telesne mase) i HOMA index (Index insulinske rezistencije). Statistička metodologija: sve kalkulacije su urađene pomoću standardnih statističkih testova, kao i EXCEL i Med Calc (verzija 9.3.8.0) programa,i programa SPSS-verzija 17.

Rezultati

Upotrebom Student-ovog T testa upoređene su vrednosti ispitivanih parametra između kontrolne grupe (osoba sa normalnom funkcijom tiroidne žlezde) i bolesnica (osoba sa SH). Bolesnice su značajno starije u odnosu na kontrolnu grupu, imaju više vrednosti za obim struka i BMI.U grupi bolesnica je značajno veći procenat osoba sa DMT2 (36%) i hipertenzijom (62%).Postoji statistički značajna razlika u vrednostima sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska,značajno veće vrednosti su u grupi bolesnica.Od parametara koji ukazuju na pravilno funkcionisanje endokrinog pankreasa, koncentracije glukoze i HbA1c su više u grupi bolesnica u odnosu na kontrolnu grupu,nema razlike u insulinemiji i HOMA indexu.Očekivano su vrednosti TSH i Anti TPO-At više, a koncentracije FT4 značajno niže kod ispitanica sa SH u odnosu na kontrolnu grupu.S obzirom da su bolesnice značajno starije od kontrola da bi se eliminisao uticaj godina na ispitivane parametre,primenjena je ANCOVA analiza i izvršena je korekcija u odnosu na godine. Nakon korekcije, za BMI , koncentraciju LDL-h i vrednost dijastolnog pritiska razlika između dve grupe se izgubila ($F=2.76$, $p=0.101$ za BMI, $F=3.66$, $p=0.060$ za LDL-h i $F=3.33$, $p=0.072$ za SGTP, i $F=0.942$ $p=0.560$ za dijastolni artarijski pritisak,).Međutim, ostali parametri i nakon korekcije za godine ostali su značajno različiti između kontrolne grupe i bolesnica (obim struka $F=5.64$, $p=0.020$; glukoza $F=4.40$, $p=0.040$; HbA1c $F=4.90$, $p=0.030$; TSH $F=116.62$ $p<0.001$; FT4 $F=5.97$, $p=0.017$; antiTPO $F=63.23$, $p<0.001$,uk.cholesterol $F=5.016$ $p=0.028$ i sistolni pritisak $F=9.564$ $p=0.003$).

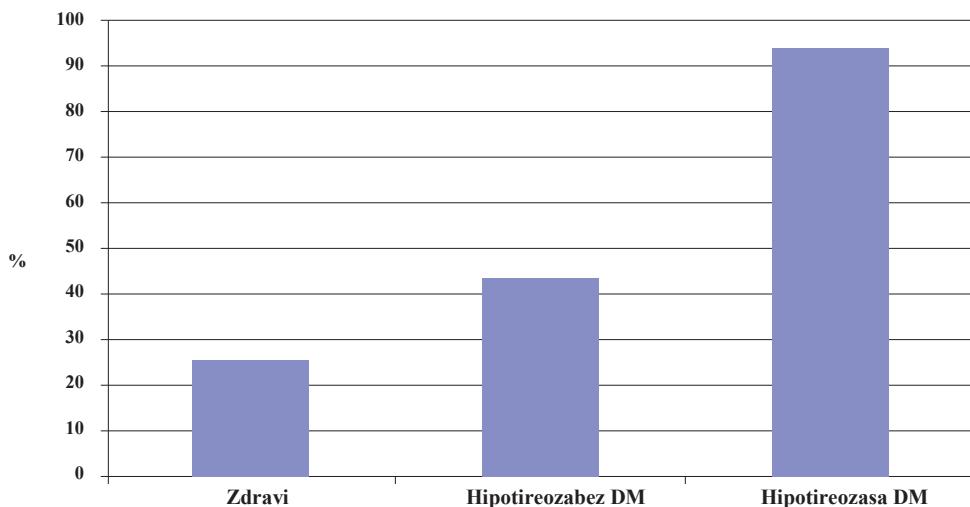
Posmatrana je procentualna zastupljenost elemenata metaboličkog sindroma u tri grupe: kontrolnoj grupi, grupi bolesnica sa i bez DMT2 (Tabela 1).

Komponente MetS	kontrole	SH bez DM tip2	SH sa DM tip2
obim struka≥ 80 cm	50 %	93,4 %	93,4%
HDL cholesterol $\leq 1,26$ mmol/l	40%	43,3%,	44,3%
trigliceridi $\geq 1,69$ mmol/l	20%	34%	66,7%
glikemija$\geq 5,6$ mmol/l	20%	34,4%	94,4%
TA $\geq 130/85$ mmHg	20%	52%	78.9%

Tabela 1. Procentualna zastupljenost elemenata MetSy po grupama

Na osnovu dobijenih rezultata uočava se statistički značajno veća procentualna zastupljenost žena sa obimom struka većim od 80 cm u grupi sa SH sa ili bez DMT2 odnosu na kontrolnu grupu($p \leq 0,001$). Procentualna zastupljenost žena sa koncentracijama HDL-h manjim od 1.29 mmol/L je približno ista u sve tri ispitivane ($P=0.953$).Procentualna zastupljenost žena sa koncentracijom Tg većom od 1.69 mmol/L se značajno razlikuje između tri ispitivane grupe ($p=0.010$). Najveći procenat žena sa visokim Tg je u grupi sa subkliničkim hipotireoidizmom i Diabetes mellitus-om tip2 (66,7%) dok je najnižu kontrolnoj grupi (20%). Zastupljenost žena sa koncentracijom glukoze većom od 5.6 mmol/L značajno se razlikuje između ispitivanih grupa ($p<0.001$). Najveća je zastupljenost visoke glukoze u grupi žena sa subkliničkom hipotireozom i DMT2 (94.4%), dok je zastupljenost u grupi žena sa subkliničkom hipotireozom i bez DMT2(34.4%) i kontrolnoj grupi (20%) značajno manja. Zastupljenost žena sa HTA je najveća u grupi sa SH i DMT2, nešto je niža u grupi sa SH bez DMT2, a najniža je u kontrolnoj grupi ($p=0.020$.). Posmatrana je zastupljenost elemenata MetSy. Ukoliko osobe imaju 3 ili više komponenti kod tih osoba prisutan je MetSy. Procentualna zastupljenost je u grupi sa SH i DMT2 (94%) a najmanja je u kontrolnoj grupi (25%, $p<0.001$), grafički prikaz 1.

Zastupljenost metaboličkog sindroma

**Grafikon 1.** Procentualna zastupljenost žena sa metaboličkim sindromom u tri ispitivane grupe

Kako bi se utvrdila veza između faktora rizika metaboličkog sindroma i koncentracija TSH, FT4 i anti TPO-At, urađena je korelaciona analiza posebno u grupi zdravih žena i grupi žena sa subkliničkom hipotireozom. Rezultati korelace analize predstavljeni su u tabeli 2 za kontrolnu grupu i u tabeli 3 za pacijente. U kontrolnoj grupi nije dokazana veza između koncentracija TSH, FT4, Anti TPO-At i elemenata MetSy (Tabela 2 i Tabela 3.).

	TSH		FT4		anti TPO -At	
	R	p	R	p	R	p
Obimstruka, cm	-0.156	0.511	0.034	0.874	0.185	0.485
TG, mmol/L	0.040	0.868	0.14	0.631	-0.064	0.790
HDL, mmol/L	-0.138	0.563	-0.156	0.513	-0.20	0.932
Glukoza, mmol/L	-0.218	0.355	-0.187	0.431	0.101	0.673
Sistolnipritisak,	0.295	0.206	0.344	0.0138	-0.016	0.947
Dijastolnipritisak,	0.075	0.752	0.098	0.680	0.255	0.277

R-koeficijet korelacije, p-verovatnoća

Tabela 2. Korelacija između elemeneta metaboličkog sindroma i koncentracija TSH FT4 i Anti TPO- At u kontrolnog grupi

Međutim, kod žena sa subkliničkim hipotireoidizmom utvrđena je pozitivna korelacija između koncentracija glukoze i TSH ($R=0.304$, $p=0.032$) tj. sa porastom koncentracija TSH raste i koncentracija glukoze (tabela 3). Pozitivna korelacija je dokazana i za koncentraciju antiTPO sa visinom sistolnog i dijastolnog pritiska, sa porastom koncentracije antiTPO rastu vrednosti sistolnog ($R=0.333$, $p=0.018$) i dijastolnog ($R=0.338$, $p=0.016$) pritiska.

	TSH		FT4		Anti TPO-At	
	R	P	R	p	R	p
Obimstruka, cm	-0.035	0.809	0.185	0.485	-0.016	0.915
TG, mmol/L	0.124	0.383	-0.064	0.790	0.252	0.078
HDL, mmol/L	-0.127	0.378	-0.20	0.932	0.025	0.863
Glukoza, mmol/L	0.304	0.032	0.101	0.673	0.005	0.973
Sistolnipritisak,	-0.145	0.315	-0.016	0.947	0.333	0.018
Dijastolnipritisak,	0.171	0.231	0.255	0.277	0.338	0.016

R-koefficijet korelacije, p-verovatnoća

Tabela3. Korelacija između elemenata metaboličkog sindroma i koncentracija TSH, FT4 i Anti TPO-At u grupi pacijenta

Diskusija

Kod pedeset ispitanica sa novootkrivenim subkliničkim hipotireoidizmom (SH), vrednosti TSH su bile između 5 i 10 µIU/L, prosečna vrednost TSH je bila 6,46 min.5,04 max.9,42 µIU/L), FT4 13,34 mmol/L. Od ovih pedeset ispitanica, kod 44 (ili 88 %) nadjena su pozitivna Anti TPO- At). Kod 44 (88 %) ispitanica ultrazvučnim pregledom vidjena je tipična UZ slika Hashimoto tireoiditisa, dok su ispitanice iz kontrolne grupe imale su uredan UZ nalaz, i nijedna nije imala pozitivan nalaz Anti TPO- At.

Kako je napomenuto prethodno, posle OGTT kod 7 (14 %) ispitanica sa SH dijagnostikovan je novootkriveni Diabetes. mell tip2 i kod jedne glukozna intolerancija (2%). Tako je u grupi ispitanica sa SH utvrđeno da ukupno 18 ispitanica ima DMT2 (već je 11 bolesnica imalo ranije dijagnostikovan i lečen DMT2), što je 36 % od ukupnog broja ispitanica sa SH.Pоловина bolesnica(50,4%) sa DMT2 su sa BMI preko 30 kg/m² (gojazne), sa prosečnim BMI 31,5 kg/m²±6,00, i sa OS preko 80 cm u 94,4%.Trećina bolesnica sa SH, a bez DMT2 su gojazne (32%), a sa OS preko 80 cm je 93,6%.Kod kontrola je procenat gojaznih 25%,a sa OS preko 80 cm je čak polovina (50%) kontrolne grupe ispitanica. Što se tiče prevalence MetS kod ispitanica u kontrolnoj grupi nadjeno je 25 % ispitanica sa MetSy,a u grupi pacijentkinja 62 % , i to 94 % u podgrupi bolesnica sa SH i DMT2 , i 43 % kod ispitanica sa SH a bez DMT2,što je veća prevalenca nego u literaturi (27,28,29,30), a razlog je razlika u kriterijumima između IDF i NCEP ATP-III po pitanju obima struka. Nepostojanje razlike u nivoima HDL holesterola i triglicerida može se objasniti lošim lipidnim profilom i tzv.zdravim osobama.Posmatrane su dalje i razlike u ukupnom i LDL holesterolu gde se grupe takodje značajno razlikuju, ali se razlika po LDL holesterolu gubi posle korekcije za godine,dok ostaje za ukupni holesterol,OS, glikemiju,TSH, FT4, Anti TPO- At i sistolni arterijski pritisak. Što se tiče povezanosti koncentracija TSH i FT4 i Anti TPO At sa komponentama MetSy u kontrolnoj grupi nije zapažena korelacija ni sa jednom komponentom MetSy .U grupi bolesnica zapažena je pozitivna korelacija porasta TSH sa koncentracijom glukoze, kao i pozitivna korelacija porasta titra Anti TPO-At sa vrednostima sistolnog i dijastonog pritiska, podatak koji je dobijen kao uzgredan nalaz. Nije utvrđena povezanost koncentracija TSH, FT4, sa koncentracijama ukupnog holesterola, LDL holesterola, BMI, OS, HOMA ili CRP.

Zaključak

Nađeno je da se grupa bolesnica i grupa eutiroidnih kontrola značajno razlikuju po sledećim parametrima: TSH, FT4, Anti TPO-At (očekivano),po godinama,i po vrednostima OS, HgA1c, glikemije, ukupnog i LDL -holesterola. Posle korekcije za godine gubi se razlika za LDL holesterol, ali i dalje ostaju statistički značajne razlike za OS, glikemiju,HgA1c i ukupni holesterol.Grupe se nisu se razlikovale po BMI, ukupnom procentu

masnog tkiva, kao ni po vrednostima triglicerida, HDL holestrola, insulinemije, HOMA-IR.

Ispitana je veza TSH, FT4 i Anti TPO-At sa komponentama metaboličkog sindroma, i pozitivna korelacija zabeležena je samo izmedju koncentracija TSH i glikemije, kao i pozitivna veza izmedju Anti TPO-At i vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska .Nije zabeležena korelacija izmedju FT4 i komponenata metaboličkog sindroma

Prevalenca metaboličkog sindroma po IDF (OS \geq 80 cm uz još bilo koja dva kriterijuma) iznosi 25 % kod zdravih osoba, a 62 % kod ispitanica sa subkliničkim hipotireoidizmom (i to 94 % u grupi sa DMT2 43 % u grupi bez DMT2.). U grupi sa subkliničkim hipotireoidizmom ima značajno više hipertenzija (62%) i DMT2 (36%). Takodje je grupi sa subkliničkim hipotireoidizmom značajno više onih sa OS \geq 80 cm(93,4%), ali i 50 % zdravih kontrola ispunjava taj kriterijum, pa se postavlja pitanje,iako je mali uzorak,da li postajemo gojazna nacija?

Sudeći po prevalenci MetS koja je 62 % kod osoba sa SH potrebno je da se kod osoba kod kojih je dijagnostikovan subklinički hipotireoidizam,obavezno uradi i dijagnostika u smislu otkrivanja metaboličkog sindroma, i OGTT. Važi i obrnuto, da se kod osoba sa utvrđenim metaboličkim sindromom obavezno proveri hormonski status tiroidne žlezde (naročito ako osoba sa MetSy ima i Diabates mell.tip2.)

Preporučuje se i lečenje svih osoba sa subkliničkim hipotireoidizmom sa TSH \geq 10 μ mol/L, kao i onih sa TSH između 5 i 10 μ mol/L, koji imaju pozitivna Anti TPO-At, po priznatim kriterijumima (mlade osobe, trudnice, osobe koje se leče od infertilite), ali i one koji imaju nezavisne faktore rizika za pojavu KVB kao što su dislipidemija, gojaznost, hipertenzija, pušenje ili ceo klaster rizika koji čini MetSy.

Literatura

1. Cooper DS. Clinical Practice. Subclinical hypothyreoidism. N Engl J Med 2001;345:260-5
2. Biondi B. Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocrine Reviews, 2008;29(1):76-131
3. Surks MI. Ortiz E Daniels GH. Sawin CT, Col NF, Cobin RH et al. Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004;291(2):228-38
4. Wiersinga WM. TSH: Is there a need to redefine the normal range? The thyroid and cardiovascular risk Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2005;24-9
5. Ross DS. Serum TSH measurement for assessment of thyroid function and disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30:245-64
6. Surks MI. Goswami G. Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged Journ Clin Endocrin Metab .2005;90(9):5489-96
7. Gharib H. Tuttle RM. Baskin HJ. Fish LH. Singer PA. MsDermott MT. Consensus statement : Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement from THE AACE, the ETA and the ES. JCEM 2005;90 (1):581-858.
8. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease prevalence study. Arch Intern Med 2000;160:526-3423.
9. Duntas LH. Changes in lipid profile in overt subclinical hypothyroidism. The thyroid and cardiovascular risk. George Tieme Verlag Stuttgart-New York 2005;37-43
10. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ and Wieringa WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. Archives of Internal Medicine.1995;155(14):1490-5
11. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. Thyroid 2002;12:287-93
12. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism :the Tromso Study. J Intern Med 2006;260(1):53-61
13. Biondi B, Klein I. Cardiovascular abnormalities in subclinical and overt hypothyroidism The thyroid and cardiovascular risk. George Tieme Verlag Stuttgart-New York,2005; :30-34
14. Fusio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. Recent Prog Horm Res 2004;59:31-50
15. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP et al. Subclinical hypothyroidism and risk of coronary heart disease and mortality. JAMA 2010;304(12): 1365-74
16. Manzani F, di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism :double blind, placebo controlled study. JCEM 2001;86(3):1110 -15

17. Dagre AG,Lekakis JP, Protogerou AD,Douridas GN,Papaionnou TG,Tryfonopoulos DJ et al. Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function. *Int J Cardiol* 2007;114(3): 332-8
18. Crowley WF Jr, Ridgway EC, Bough EW, Francis GS, Daniels GH, Kourides IA et al. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism : response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J M* 1997;296: 1-6
19. Grundy SM,Brewar HB, Cleeman JL ,Smith SC,Lenfant C.Definition of metabolic syndrome: Report of National Heart,Lung and Blood Institute/American Heart assotiation/.Conference on scientific issues relatated to deffinition .Circualtion 2004;109(3) 433-3837.
20. International Diabetes Federation. Metabolic syndrom .www.idf.org
21. Groop L. Gentic of the metabolic syndrome. *British Journal of Nutrition* 2000; 83 s39-s48 Buchard G. Gentics and the metabolic syndrome.*Internat.I Journal of Obesity* 1995;19:52-9 Chandola T, Bruner E, Marmot M. Chronic stres at work and the metabolic syndrome: prospective study *BMJ* 2006; 332-521
22. Narasimhan M,Raynor JD.Evidence based perspectiveon metabolic syndrome and use of antipshychotics drug.*Benefit Trends.*2010;22:77-88
23. Dessein PH,Gonzales-Gay M,Woodiwiss AJ, Joffe BI, Norton GR, Solomon A. The impact of the metaboloc syndrome on cariovascular risc and disease in Rheumatoid arthritis. *Future rheumatology*. 2008;3(4).335-9
24. Gisondi P, Tessari G, Conti A et al. Prevalence od metabolic syndrome in patients with psoriasis : a hospital-based case-controle study .*British Jornal of dermatology* 2007;157:68-73
25. Garduno-Garcia J deJ, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carasco G, Padilla Medoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O et al.TSH and free thyroxin concentration are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrin* 2010;163(2):273-78
26. Erdogan M, Cantazoglu A, Ganidagli S. Kulaksizoglu M.Metabolic syndrome prevalence in subclinical and overt hypothyreoid patients and the relation among metabolic parameters *J Endocrin Invest* 2011; 34(7): 488-92
27. Ramerzani Tehrani F, Tohidi F, Rostami M, AsgariS, Azizi F.The association between subclinical hypothyreoidism and metabolic syndrome: a population based stud.*IJEM*, 2011;13(1):98-105
28. Agarwal G, Shudakar MK, Sing M, Senthial N, Rajerdam A.The prevalence of thyroid dysfunction among South Indian women with metabolic syndrome. *Jour Clin Diag Reaserch* 2011,5(2):213-16.

Autor za korespondenciju:
Dr Vesna Popović Radinović
Bulevar Zorana Djindjića 163/49 11070 Novi Beograd
e-mail: vesnapop@ ptt.rs