

## HIPOTIREOZA I DISLIPIDEMIJA

**Sažetak:** Dobro je poznato da tireoidni hormoni regulišu aktivnost enzima, koji imaju ključnu ulogu u metabolizmu lipoproteina. Zato hipotireoza predstavlja jedno od oboljenja, koja su često praćena sekundarnim dislipidemijama. U osnovi povezanosti hipotireoze i ateroskleroze je aterogeni lipidni profil, definisan povećanim koncentracijama ukupnog holesterola, holesterola lipoproteina male gustine (LDL), apolipoproteina B, lipoproteina(a) i, često, triglicerida.

Brojni istraživači su pokazali korisne efekte nadoknade tireoidnih hormona na lipidne poremećaje kod bolesnika sa manifestnom hipotireozom. Obično dislipidemija, kod bolesnika sa hipotireoidizmom, biva korigovana posle 4–6 nedelja primene levotiroksina. Kada se lipidni poremećaji održavaju uprkos postizanju eutireoidnog stanja, treba razmotriti dodatne terapijske opcije (npr., nefarmakološke mere i/ili hipolipemijske lekove), obzirom na mogućnost postojanja dislipidemije kao ko-morbiditeta u hipotireozu.

Povezanost subkliničke hipotireoze i dislipidemije, kao i uticaj primene levotiroksina na serumske koncentracije lipida u ovom poremećaju su, još uvek, nerazjašnjena pitanja. Na činjenicama-zasnovana medicina i vodiči dobre kliničke prakse, ne preporučuje primenu levotiroksina kada su serumske koncentracije TSH između 4.5 i 10 mIU/L. Ipak, značajan odgovor ukupnog i LDL holesterola, na primenu levotiroksina, zapažen je kod onih bolesnika sa subkliničkom hipotireozom, kod kojih su pre-terapijske koncentracije ukupnog holesterola bile veće od 6.2 mmol/L, kao i kod onih sa pozitivnim anti-tireoidnim antitelima.

Nedavna otkrića dva različita tipa receptora za tireoidne hormone (TR $\alpha$  i TR $\beta$ ), kao i supstanci, koje selektivno deluju preko TR $\beta$ , učinila su mogućim hipolipemijske efekte bez pratećeg delovanja na srčani ritam i frekvenciju i podstakla interesovanje za primenu tireoidnih hormona u lečenju, na primer, gojaznosti i porodične hiperholesterolemije.

**Ključne reči:** hipotireoza, hipotireoidizam, dislipidemija, hiperlipoproteinemija

**Abstract:** Regulatory effects of thyroid hormones on the activity of some key enzymes of lipoprotein metabolism are well-known. So, hypothyroidism is one of the most common causes of secondary dyslipidemia. Atherogenic lipid profile (defined by an increase in the serum total cholesterol concentration, mainly due to elevated low density lipoprotein (LDL) cholesterol levels, as well as elevated levels of apolipoprotein B, lipoprotein (a) and, often, triglycerides) could be the link connecting hypothyroidism and atherosclerosis.

Beneficial effect of the replenishment of thyroid hormone on lipid disorders in overt hypothyroidism has been repeatedly reported. Usually, it takes 4-6 weeks of replacement therapy with thyroxine to correct dyslipidemia in overt hypothyroidism. If dyslipidemia persists despite successful restoration of euthyroid state it could represent unrelated co-morbidity which needs additional treatment options (for example, life-style changes and/or hypolipemic drugs).

Association of subclinical hypothyroidism and dyslipidemia remains controversial as well as the effect of thyroxine administration on serum lipoprotein levels in these patients. Evidence-based medicine and clinical guidelines do not recommend administration of levo-thyroxine in patients with minimally raised serum TSH (4.5 i 10 mIU/liter). However, significant reduction in both total and LDL cholesterol levels fol-

owing thyroid substitution therapy was observed in patients with pre-treatment total cholesterol levels exceeding 6.2 mmol/L as well as in those having positive thyroid autoantibodies.

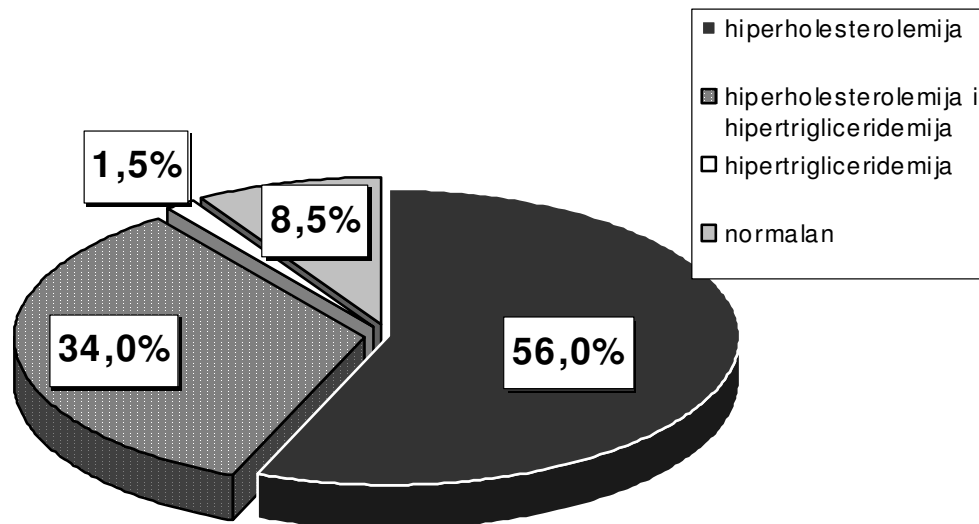
Recent identification of two different types of the thyroid hormone receptors (TR $\alpha$  i TR $\beta$ ), as well as the synthesis of compounds with TR $\beta$ -selective actions, made possible hypolipemic effects without adverse effects on heart rhythm and rate. Since then there has been extensive interest in using thyroid hormones for treating a variety of indications, including obesity and familiar hypercholesterolemia.

**Key-words:** hypothyreosis, hypothyreoidism, dyslipidemia, hyperlipoproteinemia

### *Hipotireoza i dislipidemija - slučajna ili uzročna povezanost*

Hipotireoza predstavlja jedno od oboljenja koja su često praćena sekundarnim dislipidemi-jama. Snažna povezanost između hipotireoze i ateroskleroze, odnosno njenih kliničkih manifesta-cija, dobro je poznata (1, 2). Jedan od mehanizama, koji je u osnovi ove povezanosti, svakako je aterogeni lipidni profil (3, 4, 5). Dokazano je, naime, da hipotireozu prate povećane koncentracije ukupnog holesterola, holesterola lipoproteina male gustine (LDL), apolipoproteina B, lipoprot-eina (a) i, često, triglicerida. U godišnjem izveštaju Klinike Mayo, koji je obuhvatio 268 boles-nika sa primarnom i 27 bolesnika sa sekundarnom hipotireozom, pokazano da su normalne vred-nosti lipida bile prisutne u svega 8.5% bolesnika (5). Procentualna zastupljenost najčešćih tipova dislipidemije kod ovih bolesnika, data je na Grafikonu 1.

Grafikon 1. Najčešći tipovi dislipidemije kod bolesnika sa hipotireozom (prema Referenci 3)



Hiperlipidemija tipa 2a je predstavljala najčešće zastupljeni lipidski poremećaj među boles-nicima sa primarnom hipotireozom, dok se kod onih sa sekundarnom hipotireozom najčešće za-pažala hiperlipidemija tipa 2b. Smatra se da je kod bolesnika sa sekundarnom hipotireozom, s ob-zirom na niže koncentracije protektivnog holesterola lipoproteina velike gustine (HDL), lipidni p-rofil aterogeniji nego kod onih sa primarnom hipotireozom (5).

Ako pitanje povezanosti hipotireoze i dislipidemije postavimo na drugi način, krenućemo u -potragu za bolesnicima sa hipotireozom, među bolesnicima sa dokazanom dislipidemijom. Rezul-tati nekih epidemioloških studija (6–9) dali su dokaze za opravdanost ovakvog skrininga. U Šv-

edskoj, među 782 ispitanika sa koncentracijama ukupnog holesterola većim od 7.0 mmol/L, znaci hipotireoidizma su dokazani kod 0.57% muškaraca i 1.13% žena (8). U Holandiji i Grčkoj, skrining velikog broja bolesnika sa dislipidemijom, otkrio je hipotireozu u 2.8% odnosno 4.2% (6, 7), dok je ovaj procenat, čak, 9.8–14.3%, prema navodima brazilskih istraživača (9).

### ***Mehanizmi nastanka dislipidemije u hipotireozu***

Dobro je poznato da tireoidni hormoni regulišu aktivnost enzima, koji imaju ključnu ulogu u metabolizmu lipoproteina:

1. indukuju 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze, enzim koji započinje biosintezu holesterola *de novo* katalizujući konverziju HMG-CoA u mevalonat (10);
2. istovremeno, aktiviraju LDL receptore, zahvaljujući činjenici da promotor LDL-receptorskog gena poseduje tri-jod-tironinu (T3) odgovarajući element (TRE), odgovoran za regulaciju ekspresije ovog gena (11);
3. i prenosni protein estara holesterola (CETP), enzim koji učestvuje u transportu estara holesterola od HDL<sub>2</sub> do lipoproteina vrlo male gustine (VLDL) i lipoproteina intermedijarne gustine (IDL), a triglicerida u suprotnom pravcu, jeste pod uticajem ovih hormona (12);
4. zahvaljujući specifičnim vezujućim mestima za tiroksin na apolipoproteinu B, tireoidni hormoni inhibiraju oksidaciju LDL (13);
5. stimulišu lipoproteinsku lipazu (LPL), enzim koji učestvuje u katabolizmu trigliceridima bogatih lipoproteina;
6. stimulišu hepatičnu lipazu (HL), koja vrši hidrolizu HDL<sub>2</sub> u HDL<sub>3</sub> i katabolizam IDL u LDL.

U hipotireozu su, dakle, uprkos smanjenoj aktivnosti HMG-CoA reduktaze, često prisutne - povećane serumske koncentracije ukupnog holesterola, uglavnom zbog povećanih nivoa serumskih LDL- i IDL-holesterola (5), koji su posledica smanjene aktivnosti LDL-receptora i, posledičnog, smanjenog katabolizma LDL i IDL. Kod bolesnika sa hipotireoidizmom je povećan ne samo broj LDL čestica, već i njihova oksidabilnost, što ih čini još aterogenijim.

Zbog smanjene aktivnosti lipoproteinske lipaze, smanjen je klirens trigliceridima bogatih lipoproteina, što ponekad dovodi do hipertrigliceridemije, povezane se povećanim nivoima VLDL i hilomikrona naše. VLDL i IDL čestice su, kod bolesnika sa hipotireoidizmom, bogate holesterolom i apolipoproteinom E, slično VLDL česticama u hiperlipoproteinemiji tipa 3. Zato ne iznenađuje zapažanje da bolesnici homozigotni za alel apolipoproteina E2 mogu da ispolje razvijenu kliničku sliku hiperlipoproteinemije tipa 3, ukoliko postanu hipotireoidni (14).

Smanjen transfer estara holesterola od HDL do VLDL nastaje zbog smanjene aktivnosti CETP, na taj način povećavajući nivo HDL, uglavnom na račun HDL<sub>2</sub> čestica, zbog istovremeno smanjene aktivnosti hepatične lipaze.

### ***Uticaj supstitucijske terapije levotiroksinom na dislipidemiju u hipotireozu***

Brojni istraživači su pokazali korisne efekte nadoknade tireoidnih hormona na lipidske poremećaje kod bolesnika sa klinički i/ili biohemijski manifestnom hipotireozom (6, 9, 14, 15, 16, 17). U meta-analizi Danese MD i saradnika (15), koja je obuhvatila 13 studija i ukupno 247 bolesnika, prosečna redukcija ukupnog odnosno LDL-holesterola, nakon postizanja adekvatne nadoknade tireoidne funkcije ( $TSH \leq 2$  mU/L), iznosila je  $-0.20$  mmol/L odnosno  $-0.26$  mmol/L. Ovaj efekat je bio izraženiji kod bolesnika sa višim nivoom holesterola, pre započinjanja supstitucijske terapije, kao i kod onih koji su prethodno uzimali nedovoljnu dozu levotiroksina. Diekman i saradnici (6) su statistički značajno smanjenje koncentracija ukupnog i LDL-holesterola zapanili samo kod onih bolesnika čiji je nivo TSH bio veći od 10 mU/L.

Smanjenje koncentracija HDL-holesterola, koje su neki od autora primetili u toku lečenja hipotireoidizma (18), nije potvrđen u drugim studijama (15). I nivo Lp(a) u serumu opada istovremeno sa postizanjem eutireoidnog statusa (7, 19).

Obično dislipidemija, kod bolesnika sa hipotireoidizmom, biva korigovana posle 4–6 nedelja primene levotiroksina. Promene koncentracija serumskih lipoproteina su u korelaciji sa promenama koncentracija slobodnog tiroksina (fT4) (20). Ipak, različit odgovor dislipidemije na supstitucijsku terapiju, kod ovih bolesnika, je barem delimično uslovljen različitom ekspresijom gena za LDL-holesterolske receptore na hepatocitima (21).

Kada se lipidski poremećaji održavaju uprkos postizanju eutireoidnog stanja, treba razmotriti dodatne terapijske opcije s obzirom na mogućnost postojanja dislipidemije kao ko-morbiditeta u hipotireozu (9). Ovi bolesnici mogu povoljno da reaguju na kombinaciju supstitucijske terapije - levotiroksinom, nefarmakoloških mera i hipolipemijskih lekova.

### ***Subklinička hipotireoza i dislipidemija***

Subklinička hipotireoza, definisana 'blago' povišenim nivoom TSH (do 10 mU/L) i normalnim koncentracijama tireoidnih hormona u cirkulaciji, sreće se mnogo češće od klinički manifestne hipotireoze u opštoj populaciji (22). Klasična epidemiološka studija Tunbridge WM i saradnika je, na 2779 ispitanika, pokazala prevalencu subkliničke hipotireoze od 2.8%, kod muškaraca, do 7.5%, kod žena (23). Poslednjih godina je zapažena rastuća učestalost pojave ovog stanja, posebno kod žena starijih od 60 godina (čak u 17%) (14, 15, 24).

Povezanost subkliničke hipotireoze i dislipidemije, kao i uticaj primene levotiroksina na serumske koncentracije lipida u ovom poremećaju su, još uvek, nerazjašnjena pitanja. Razlog za to su, bar delimično, i razlike u vrsti i dizajnu studija, koje su se bavile ovim problemima (15).

Kada je reč o lipidskim poremećajima, uglavnom se smatra da subkliničku hipotireozu prate povećane serumske koncentracije ukupnog i LDL-holesterola (15, 22, 25, 26), značajno veće nego kod zdravih eutireoidnih osoba (27–31). Povišen nivo holesterola je zapažen čak i kod osoba sa visoko normalnim koncentracijama TSH (2–4 mU/L), u prisustvu pozitivnih anti-tireoidnih antitela (32). Takođe, brojne opservacijske studije navode veću prevalencu subkliničke hipotireoze među osobama sa hiperholesterolemijom nego u osoba sa normalnim serumskim koncentracijama holesterola (33–36).

Rezultati nekih istraživanja ukazuju i na povećane koncentracije apolipoproteina B i lipoproteina (a), kod bolesnika sa subkliničkom hipotireozom, u odnosu na eutireoidne osobe, dok se koncentracije triglicerida, HDL-holesterola i apolipoproteina AI nisu statistički značajno razlikovale među ovim grupama ispitanika (37).

Postoje, međutim, i istraživanja čiji rezultati potpuno isključuju povezanost subkliničke hipotireoze i dislipidemije (38–41).

Dobro je poznato da subklinička hipotireoza može biti prisutna mnogo godina pre ispoljavanja klinički manifestne hipotireoze, koja se javlja u približno 2.6–4.3 % ovih bolesnika svake godine (15, 23, 42). Zato je veoma važno znati da li primena levotiroksina može da popravi lipidske poremećaje, ukoliko postoje, u subkliničkoj hipotireozu, smanjujući na ovaj način rizik za pojavu i razvoj ateroskleroze i njenih dobro poznatih komplikacija.

Na činjenicama zasnovana medicina, pretočena u vodiče za svakodnevnu kliničku praksu, ne preporučuje rutinsku primenu levotiroksina kada su serumske koncentracije TSH 'minimalno' povišene (odn. između 4.5 i 10 mIU/L) (42).

Više od 20 intervencijskih studija, bar 2 meta-analize (15, 43) i nekoliko revijskih prikaza (44) su se bavili pitanjem uticaja levotiroksina na lipidske poremećaje u subkliničkoj hipotireozu. Iako bar polovina studija ukazuje na statistički značajno poboljšanje serumskih koncentracija lipida, sva ona istraživanja, koja su vodila računa o pre-terapijskom nivou TSH, složno su pokazala da primena levotiroksina nema značajan uticaj na lipidske poremećaje, kod bolesnika sa TSH -

nižim od 10 mIU/L (6, 37, 45). Štaviše, neka od njih su pokazala značajno smanjenje nivoa HDL i, posledično pogoršanje indeksa ukupni holesterol/HDL holesterol, pokazatelja kardiovaskularnog rizika (44, 45).

Ipak, značajan odgovor, odnosno smanjenje koncentracija, ukupnog i LDL holesterola na primenu levotiroksina, zapažen je kod onih bolesnika sa subkličičkom hipotireozom, kod kojih su pre-terapijske koncentracije ukupnog holesterola bile veće od 5.7 mmol/L (44) odnosno 6.2 mmol/L (37), kao i kod onih sa pozitivnim anti-tireoidnim antitelima (46). Na osnovu poboljšanja LDL-holesterola (−0.17 do −0.60 mmol/L), zabeleženog u istraživanju Meiera i saradnika, procenjeno je značajno smanjenje rizika za kardiovaskularni mortalitet od 9–31% (16).

### ***Mogući pravci budućih istraživanja***

Postoji veliko interesovanje za primenu tireoidnih hormona u lečenju brojnih patoloških stanja, na primer, gojaznosti i porodične hiperholesterolemije. Osnovu za ova istraživanja su dale eksperimentalne i kliničke studije, detaljno opisane u prikazu Tulloch BR iz 1974. godine (47). Kliničku primenu analoga tiroksina, D-tiroksina, ograničile su prateće kardiovaskularne komplikacije, koje nisu potpuno eliminisane ni njegovom kombinovanom primenom sa  $\beta$ -blokatorima.

Nedavna otkrića dva različita tipa receptora za tireoidne hormone (TR $\alpha$  i TR $\beta$ ), kao i supstanci, koje selektivno deluju preko TR $\beta$ , učinila su mogućim hipolipemijske efekte bez pratećeg delovanja na srčani ritam i frekvenciju. GC-1 predstavlja takvo jedinjenje, koje poseduje približno 10 puta veći afinitet za TR $\beta$  nego za TR $\alpha$  (48). Rezultat toga, kao i selektivnog preuzimanja ovog jedinjenja od strane različitih tkiva je njegov 14 puta veći uticaj na serumske koncentracije holesterola nego na srčanu frekvenciju, T3-sličan ili veći uticaj na koncentracije triglicerida, kao i značajno manji uticaj na telesnu težinu i srčanu frekvenciju, u poređenju da T3.

### ***Literatura***

1. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270–278.
2. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormones on cardiovascular system. *Rec Prog Horm Res* 2004; 59: 31–50.
3. Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2001; 155: 195–200.
4. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep* 2004; 6: 451–456.
5. O'Brien T, Dineen SF, O'Brien PC, et al. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 860–866.
6. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JP, et al. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1490–1495.
7. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiadus G, Liberopoulos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid* 1999; 9: 365–368.
8. Petersson U, Kjellstrom T. Thyroid function tests, serum lipids and gender interrelations in a middle-aged population. *Scand J Prim Health Care* 2001; 19: 183–185.
9. de Castro AV, Bononi AP, Aragon F, et al. Clinical and laboratory evaluation of hyperlipemic and hypothyroid patients. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76: 119–126.
10. Ness GC, Dugan RE, Lakshmanan MR, Nepokroeff CM, Porter JW. Stimulation of hepatic <sup>3</sup>H-hydroxy-methyl-glutaryl Coenzyme A reductase in hypophysectomized rats by L-triiodothyronine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 3839–3842.

11. Bakker O, Hudig F, Meijssen S, Wiersinga WM. Effects of triiodothyronine and amiodarone on the promoter of the human LDL receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 240: 517–521.
12. Lagrost L. Regulation of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity: Review of in vitro and in vivo studies. *Biochem Biophys Acta* 1994; 1215: 209–236.
13. Dieckman T, Demacker PN, Kasyelein JJ, Stanenhoef AF, Wiersinga WM. Increased oxidability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1752–1755.
14. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones* 2002, 1: 218–223.
15. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature, *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993–3001.
16. Meier C, Staub J-J, Benedict Roth C, et al. TSH-Controlled L-Thyroxine Therapy Reduces Cholesterol Levels and Clinical Symptoms in Subclinical Hypothyroidism: A Double Blind, Placebo-Controlled Trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4860–4866.
17. Kiya Y, Miura S-I, Zhang B, Urata H, Saku K. Effect of levothyroxine on total lipid profiles as assessed by analytical capillary isotachopheresis in a patient with hypothyroidism. *Endocrine J* 2006; 53: 865–868.
18. Verdugo C, Perrot L, Ponsin G, Valentin C, Berthezene F. Time-course of alterations of high density lipoproteins (HDL) during thyroxine administration to hypothyroid women. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 313–316.
19. Tzotzas T, Krassas GE, Konstadinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein (a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid* 2000; 10: 803–808.
20. Dieckman MJM, Angheliescu N, Endert E, Bakker O, Wiersinga WM. Changes in plasma low-density lipoprotein (LDL)- and high-density lipoprotein cholesterol in hypo- and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphisms in LDL receptor or cholesterol ester transfer protein genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1857–1862.
21. Wiseman SA, Powell JT, Humphries SE, Press M. The magnitude of the hypercholesterolemia of hypothyroidism is associated with variation in the low density lipoprotein receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 108–112.
22. Ross DS. Subclinical hypothyroidism. In: Werner and Ingbar's the Thyroid, Braverman LE, Utiger RU, eds. 8th Ed. New York: Lippincott-Williams & Wilkins; page: 1001–1006, 2000.
23. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481–493.
24. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA* 1979; 242: 247–250.
25. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 421–425.
26. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 643–649.
27. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992; 92: 631–641.
28. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Leche A, Oberhansli A, Stahelin HB. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factor for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28: 157–163.
29. Kung AWC, Pang RWC, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:445–449.
30. Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995; 333: 964–969.
31. Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid function and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med* 1998; 104:546–551.

32. Michalopoulou G, Alevizaki M, Pipingos G, Mitsibounas D, Mantzos E, Adamopoulos P, Koutras D. High serum cholesterol levels in persons with 'high-normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 141-145.
33. Oettgen P, Ginsburg GS, Horowitz GL, Pasternak RC. Frequency of hypothyroidism in adults with serum total cholesterol levels >200 mg/dl. *Am J Cardiol* 1994; 73: 955-957.
34. Ball MJ, Griffiths D, Thorogood M. Asymptomatic hypothyroidism and hypercholesterolemia. *J R Soc Med* 1991; 84: 527-529.
35. Pallas D, Koutras DA, Adamopoulos P, et al. Increased mean serum thyrotropin in apparently euthyroid hypercholesterolemic patients: does it mean occult hypothyroidism? *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 743-746.
36. Series JJ, Biggert EM, O'Reilly DSJ, Packard CJ, Shepard J. Thyroid dysfunction and hypercholesterolemia in the general population of Glasgow, Scotland. *Clin Chim Acta* 1988; 172: 217-222.
37. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvis A, Bairaktari E, Elisaf M, Tsatsoulis A. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial?. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 705-710.
38. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 495-508.
39. Geul KW, van Sluisveld ILL, Grobbee DE, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: associations with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 275-280.
40. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 411-414.
41. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004; 2: 351-355.
42. Surks MI. Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 586-587.
43. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 643-649.
44. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4591-4599.
45. Miura S, Iitaka M, Yoshimura H, et al. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of l-thyroxine therapy. *Intern Med* 1994; 33: 413-417.
46. Michalopoulou G, Alevizaki M, Pipingos G, et al. High serum cholesterol levels in persons with 'high-normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *European Journal of Endocrinology* 1998; 138: 141-145.
47. Tulloch BR. Lipid Changes in Thyroid Disease: The Effect of Thyroxine and Analogues. *Proc Roy Soc Med* 1974; 67: 670-671.
48. Trost SU, Swanson E, Gloss B, et al. The Thyroid Hormone Receptor- $\alpha$ -Selective Agonist GC-1 Differentially Affects Plasma Lipids and Cardiac Activity. *Endocrinology* 2000; 141: 3057-3064.