

Terapia choroby wieńcowej u pacjentki z cukrzycą i niedoczynnością tarczycy

Treatment of coronary heart disease in patient with diabetes and hypothyreosis – a case study

Konrad Jarząbek¹, Elżbieta Jaskulska-Niedziela¹, Dawid Bąkowski¹, Beata Wożakowska-Kapłon^{1,2}

1I Klinika Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach
2Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Niedoczynność tarczycy jest dobrze znanym czynnikiem który modyfikuje przebieg choroby wieńcowej. Hipotyreoza powoduje wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów, przyczynia się do rozwoju nadciśnienia rozkurczowego oraz wpływa na obniżenie frakcji wyrzutowej i częstości akcji serca. Niedoczynność tarczycy może potęgować oddziaływanie innych czynników ryzyka choroby wieńcowej, utrudniając osiągnięcie celów terapeutycznych. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej z cukrzycą typu 2 i chorobą Hashimoto, u której nieskuteczne leczenie doprowadziło do wystąpienia zawału serca oraz rozwoju ostrej niewydolności lewokomorowej.

Słowa kluczowe: niedoczynność tarczycy, leczenie, ostry zespół wieńcowy

(Folia Cardiologica 2014; 9, 1: 81–84)

Wstęp

Niedoczynność tarczycy jest zespołem klinicznych objawów wywołanych niedoborem tyroksyny (T4) i wynikającym z tego niedostatecznym działaniem trójiodotyroniny w komórkach ustroju, prowadzącym do uogólnionego spowolnienia procesów metabolicznych [1].

Niedoczynność tarczycy występuje około 5 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, częstość występowania tej choroby zwiększa się wraz z wiekiem; uważa się, że występuje u około 5% populacji po 60. roku życia [2].

Wielokrotnie wykazywano związek pomiędzy jawną niedoczynnością tarczycy i chorobą niedokrwienną serca (IHD, *ischemic heart disease*) [3]. Mniej oczywista jest rola bezobjawowego podwyższenia stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) przy prawidłowym stężeniu wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*) (subkliniczna niedoczynność tarczycy – najczęściej występującego zabu-

żenia funkcji tarczycy). Istnieją badania, w których udowodniono, że sama subkliniczna niedoczynność tarczycy może zwiększać dwukrotnie ryzyko zawału serca u kobiet [3, 4].

W pracy zaprezentowano przypadek chorej z zespołem metabolicznym, u której towarzysząca niedoczynność tarczycy była istotnym czynnikiem modyfikującym przebieg ICD.

Opis przypadku

Siedemdziesięcioletnia chora, otyła (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] 31,5 kg/m²), z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) została przyjęta na oddział kardiologii z powodu zawału serca bez uniesienia odcinka ST. W badaniu elektrokardiologicznym (EKG) stwierdzono cechy bloku przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa, skośne ku dołowi obniżenie odcinka ST oraz ujemne załamki T w odprowadzeniach: I, aVL, V4–V6 (ryc. 1).

Adres do korespondencji: lek. Konrad Jarząbek, I Klinika Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: konrad1111us@wp.pl



Rycina 1. Elektrokardiogram – rytm zatokowy. Blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa. Skośne ku dołowi obniżenie odcinka ST oraz ujemne załamki T w odprowadzeniach: I, aVL, V4–V6

W koronarografii stwierdzono krytyczne zwężenie w tętnicy okalającej i wykonano angioplastykę tętnicy z implantacją stentu metalowego. Na drugim etapie leczenia wykonano angioplastykę gałęzi diagonalnej z implantacją stentu metalowego. Z odchyień w badaniach biochemicznych stwierdzono wzrost markerów martwicy serca (tropoina T_{hs} – 650 ng/ml), obniżenie wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*; 32,5 ml/min) oraz wysokie stężenie TSH (122,106 mIU/l) i obniżone stężenie fT3 (1,2 pg/ml) i fT4 (0,29 pg/ml). W badaniu echokardiograficznym uwidoczniło się cechy przerostu serca, przegrodę międzykomorową o długości 12 mm i cechy hipokinezy ściany bocznej z frakcją wyrzutową 45%. Po konsultacji endokrynologicznej wykonano badania serologiczne, stwierdzając zwiększone stężenie przeciwciał anti-Tg oraz anti-TPO w surowicy. Na tej podstawie rozpoznano chorobę Hashimoto i zalecono leczenie substytucyjne L-tyroksyną w dawce początkowej 25 µg oraz dalszą modyfikację dawki w zależności od stężenia TSH. Przez kolejne 18 miesięcy chora nie zgłaszała się na kontrolę lekarską. Po półtorarocznym zaniechaniu terapii endokrynologicznej ponownie trafiła do Kliniki Kardiologii z powodu objawów ostrej lewokomorowej niewydolności serca pod postacią obrzęku płuc. W kontrolnej angiografii tętnic wieńcowych, wykonanej po uzyskaniu stabilności hemodynamicznej, stwierdzono dobry efekt wykonanego uprzednio zabiegu angioplastyki wieńcowej, bez cech restenozy w stentach, obraz naczyń był porównywalny z uzyskanym podczas poprzedniego badania.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono cechy niewyrównanej cukrzycy (hemoglobina glikowana [HbA_{1c}, *glycated haemoglobin*] 8,65%), niewydolności nerek (kreatynina – 2,06 mg/dl, eGFR – 24,6 ml/min według wzoru MDRD), cechy dyslipidemii mieszanej (cholesterol całkowity – 240 mg/dl, cholesterol frakcji HDL [HDL-C, *high-density lipoprotein-cholesterol*] – 59 mg/dl, frakcji LDL [LDL-C, *low-density lipoprotein-cholesterol*] – 143 mg/dl, triglicerydy [TG, *triglycerides*] – 190 mg/dl) oraz niewyrównaną niedoczynność tarczycy (TSH – 163 mIU/l, fT3 – 1,6 pg/ml, fT4 – 0,36 pg/ml).

W badaniu echokardiograficznym uwidoczniło się cechy łagodnej dysfunkcji skurczowej mięśnia lewej komory z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricle ejection fraction*) 45%. Zmodyfikowano leczenie substytucyjne L-tyroksyną, zwiększając jej dawki. Włączono pełne leczenie wieńcowe i zalecono ścisłą kontrolę czynników ryzyka IHD.

Dyskusja

Większość badań wykazuje związek niedoczynności tarczycy z miażdżycą tętnic wieńcowych głównie ze względu na podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, LDL oraz TG. W następstwie zaburzeń lipidowych może dochodzić do przedwczesnej indukcji procesu aterosklerozy i w konsekwencji do rozwoju choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*). Hak i wsp. wykazali 2,3-krotnie większe ryzyko zawału serca i 1,9-krotnie wyższe ryzyko miażdżycy aorty brzusznej u kobiet w wieku menopauzalnym nie tylko z jawną, ale również z subkliniczną postacią niedoczynności tarczycy [5]. U 90% chorych ze stwierdzoną hipotyreozą wykazano również hipercholesterolemię [6–8]. W tym kontekście wczesne rozpoznanie niedoczynności tarczycy oraz leczenie substytucyjne mają szczególne znaczenie w profilaktyce IHD. Kontrowersje pojawiają się jedynie w przypadku subklinicznej niedoczynności tarczycy, w przypadku której, zdaniem wielu autorów, nie wykazano ewidentnego związku ze wzrostem zgonów z powodów sercowo-naczyniowych. Uznano, że podawanie egzogennej L-tyroksyny jest uzasadnione przy stężeniu TSH dopiero powyżej 10 mIU/l [9]. Po ustaleniu rozpoznania niedoczynności tarczycy u chorej, zgodnie z obowiązującymi standardami, zalecono terapię substytucyjną L-tyroksyną, rozpoczynając od niskich dawek leku, które stopniowo zwiększano do optymalnej dawki dobowej. Kolejnym problemem klinicznym, który pojawił się u chorej, było zastosowanie właściwej terapii hipolipemizującej. Z jednej strony, zalecenia zobowiązują do obniżania wartości cholesterolu i dążenia do osiągnięcia stężenia LDL poniżej 70 mg/dl u chorych po przebytych ostrym incydencie wieńcowym [10]. Z drugiej strony, liczne doniesienia naukowe zalecają ostrożność przy stosowaniu statyn u tych chorych, wskazując, że niedoczynność tarczycy może być czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia miopatii indukowanej przez statyny [11]. Rabdomioliza, najbardziej niebezpieczne powikłanie tej terapii, może być spowodowana również izolowaną postacią niedoczynności tarczycy [12, 13]. Celowa wydaje się więc ocena funkcji tarczycy przed zastosowaniem terapii hipolipemizującej u chorych z hipercholesterolemią oraz jej kontrola w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Wykazano, że niedoczynność tarczycy może być czynnikiem powodującym oporność na działanie statyn i to zarówno w przypadku pierwotnej hiperlipidemii nasilonej hipotyreozą, jak też wtórnej, wywołanej niedoczynnością tarczycy. Optymalnym sposobem postępowania u chorej byłoby zatem

włączenie odpowiedniej terapii substytucyjnej, a następnie – po osiągnięciu stanu eutyreozы – dołączenie statyny.

U zaprezentowanej chorej niedoczynność tarczycy skojarzona była z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, otyłością, cukrzycą typu 2 oraz CKD, a więc ze schorzeniami istotnie zwiększającymi ryzyko choroby wieńcowej, a jednocześnie składającymi się, według definicji *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel* (NCEP – ATP III), na zespół metaboliczny (MetS, *metabolic syndrome*) [14]. Liczne badania wykazały, że niedoczynność tarczycy jest bardzo rozpowszechniona zarówno w grupie chorych z cukrzycą typu 2, jak i cukrzycą typu 1 [6–8]. Zwiększona insulinooporność u pacjentów z niedoczynnością tarczycy może być przyczyną źle wyrównanej cukrzycy i tym samym zwiększonego zapotrzebowania na insulinę i leki przeciwcukrzycowe, co z kolei prowadzi do nadwagi i otyłości. Ponadto, obniżone stężenia FT4 może predysponować do insulinooporności, a z kolei hiperinsulinemia bardzo często współistnieje z subkliniczną postacią niedoczynności tarczycy. Wykazano, że hipotyreza powoduje wzrost stężenia TG, stężenia cholesterolu całkowitego oraz poszczególnych jego frakcji, a nawet udowodniono liniową zależność między wzrostem TSH w zakresie wartości uznawanych za granice normy a podniesionym poziomem lipidów we krwi [15, 16]. Niedoczynność tarczycy może stanowić również niezależny czynnik rozwoju nadciśnienia tętniczego, przyczyniając się głównie do wzrostu ciśnienia rozkur-

czowego. Podsumowując, należy stwierdzić, że hipotyreza jest związana praktycznie z każdym elementem zespołu metabolicznego. Wspólnym mianownikiem wszystkich tych zjawisk patofizjologicznych może być zwiększona insulinooporność u chorych zarówno z zespołem metabolicznym, jak i niedoczynnością tarczycy, a także wysokie stężenie białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (HsCRP, *high sensitivity C-reactive protein*) w surowicy tych chorych (marker przewlekłego stanu zapalnego), co jest jednym z elementów definicji MetS według ekspertów Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) [13]. Wykazano, że chorzy ze zwiększonym stężeniem tego białka są bardziej narażeni na rozwój subklinicznej niedoczynności tarczycy, co w szczególności dotyczy kobiet po 50. roku życia [17].

Przy obecnym stanie wiedzy trudno jest jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy terapia substytucyjna u prezentowanej chorej zmniejszy ryzyko kolejnych ostrych epizodów CAD. Niewątpliwie u chorej można wykazać wiele czynników ryzyka IHD, które nie były poddane właściwej kontroli ambulatoryjnej, a których niekorzystne oddziaływanie było dodatkowo spotęgowane poprzez współwystępującą niewyrównaną niedoczynność tarczycy.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Hypothyreosis is a widely known factor which influences the course of coronary heart disease. It increases the levels of LDL and triglycerides, inflicts diastolic hypertension and affects the ejection fraction and the heart rate. Hypothyreosis can enhance the impact of other coronary heart disease risk factors which hinders obtaining therapeutic objectives. We present a case of a patient afflicted with diabetes mellitus and a Hashimoto disease who did not adhere to the treatment recommended which led to the episode of myocardial infarction followed by acute left-ventricular heart failure.

Key words: hypothyreosis, treatment, acute coronary syndrome

(Folia Cardiologica 2014; 9, 1: 81–84)

Piśmiennictwo

1. Czerwiński A. Choroby tarczycy. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012; 2: 1154–1207.
2. Lewiński A., Smyczyńska J., Hilczer M. Nadczynność i niedoczynność tarczycy – przyczyny, rozpoznawanie i leczenie. Przew. Lek. 2002; 10: 52–62.
3. Becker C. Review hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery bypass surgery. Endocr. Rev. 1985; 6: 432–440.
4. Matuszek B., Strawa-Zakościelna K., Pyzik A. i wsp. Analiza obrazu klinicznego niedoczynności tarczycy u kobiet w okresie menopauzy. Przegląd Menopauzalny 2010; 6: 390–396.
5. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. i wsp. 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.
6. Duntas L.H. Thyroid disease and lipids. Thyroid 2002; 12: 287–293.
7. Evered D.C., Ormston B.J., Smith P.A. Grades of hypothyroidism. Br. Med. J. 1973; 1: 657–662.
8. Staub J.J., Althaus B.U., Engler H. i wsp. 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: 631–642.

9. Krysiak M., Marek B., Okopień B. Subkliniczna niedoczynność tarczycy. *Wiad. Lek.* 2008; 61: 4–6.
10. Kozłowski D. Statyny w paraktyce klinicznej. Komu? Jaka? *Folia Cardiologica Excerpta* 2010; 5: 196–205.
11. Simona L., Holmes D., Frohlich J. Asymptomatic hypothyroidism and statin-induced myopathy. *Can. Fam. Physician* 2007; 53: 428–431.
12. Barahona M.J., Mauri A., Sucunza N. Hypothyroidism as a cause of rhabdomyolysis. *Endocr J.* 2002; 49: 621–623.
13. Bhansali A., Chandran V., Ramesh J. i wsp. Acute myoedema: an unusual presenting manifestation of hypothyroid myopathy. *Postgrad. Med. J.* 2000; 76: 99–100.
14. Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J. Zespół metaboliczny. Definicje i kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego. *Epidemiologia oraz związek z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2. Postępy Hig. Med. Dośw.* 2008; 62: 530–542.
15. Roos A., Bakker S.J., Links T.P. i wsp. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 491–496.
16. 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 Tromsø Study. *J. Intern. Med.* 2006; 260: 53–61.
17. Ghanshyam P.S., Kumar A., Jeyachandran V. i wsp. Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein: a cross-sectional study from South India. *Thyroid Res.* 2009; 2: 2.

Komentarz



Na przykładzie prezentowanego przypadku Autorzy zwracają uwagę na bardzo istotny czynnik ryzyka choroby wieńcowej i niewydolności krążenia, jakim jest niedoczynność tarczycy. Jest to stan niedostatecznego wytwarzania tyroksyny (LT₄), którego najczęstszą przyczyną jest autoimmunologiczna choroba tarczycy. Niedoczynność tarczycy zaczyna się zwykle skąpoobjawowo i powoli (z częstością ok. 2,5–5,0% chorych/rok) przechodzi w fazę klinicznie jawną. Częstość zachorowań wzrasta wraz z wiekiem pacjentów. Ogółem u kobiet wynosi 7,6%, w grupie kobiet powyżej 75. roku życia – już 17%. W populacji mężczyzn ogółem sięga 1,3%, natomiast w grupie powyżej 65. roku życia – 6,2% [1, 2]. Taki wzrost częstości występowania niedoczynności tarczycy u starszych chorych i często jej skąpoobjawowy przebieg nakazuje rutynowe wykonywanie badań przesiewowych w kierunku tego schorzenia [3].

Wpływ niedoczynności tarczycy na układ krążenia wynika ze zmian metabolicznych oraz bezpośredniego oddziaływania na serce i naczynia. Zaburzenia metaboliczne objawiają się zwiększonymi stężeniami białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i homocysteiny, upośledzeniem lipolizy, zwiększeniem stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji LDL (LDL-C, *low density lipoprotein-cholesterol*), triglicerydów (TG, *triglycerides*), apolipoproteiny A – sprzyja to rozwojowi miażdżycy [4]. W następstwie niedoczynności tarczycy dochodzi do zaburzeń zarówno funkcji skurczowej, jak i rozkurczowej serca, co wraz z często występującą bradykardią zmniejsza objętość minutową o 30–50%. Objawami choroby są: zwiększone napięcie ścian tętnic (hormony tarczycy działają bezpośrednio rozkurczowo na mięśniówkę tętnic), z czym wiążą się zaburzenia czynności śródbłonna i zmniejszone wytwarzanie NO oraz zwiększenie napięcia układu adrenergicznego (wzrost stężenia noradrenaliny i zmniejszenie gęstości receptorów beta adrenergicznych) [3–7], zmniejszenie tolerancji wysiłku, zaburzenia rytmu i przewodnictwa: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy stopni I–III oraz tachyarytmie komorowe. U 20–40% chorych z niedoczynnością tarczycy występuje nadciśnienie tętnicze rozkurczowe. W zaawansowanej fazie choroby mogą wystąpić wysięki w jamach opłucnowych, worku osierdziowym i otrzewnej. Łatwy rozwój miażdżycy wywołany zmianami metabolicznymi sprzyja wystąpieniu choroby niedokrwiennej serca [8–10].

Leczenie ma na celu normalizację poziomu hormonów we krwi. Prowadzone jest przez podawanie preparatów LT₄ – w wyjątkowych sytuacjach wskazana jest terapia złożona LT₄ i T₃. Leczenie rozpoczyna się od małych dawek 25–50 µg i stopniowo zwiększa co 2 tygodnie o 25–50 µg do dawki docelowej [11–13]. Z dużą uwagą należy prowadzić leczenie u osób starszych ze współistniejącymi schorzeniami układu krążenia, tak jak u opisanej w artykule pacjentki. U tych

chorych leczenie rozpoczyna się od mniejszych dawek 12,5–25 µg i zwiększa co 4–6 tygodni, przy jednoczesnym monitorowaniu przede wszystkim samopoczucia chorych i stanu układu krążenia, w drugiej kolejności stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*). Należy pamiętać, że leczenie LT4, poza korzystnym efektem w postaci obniżenia obciążenia wstępnego i następczego, poprawy funkcji śródbłonka, zmniejszenia zaburzeń lipidowych, wywołuje także niekorzystne działanie na układ krążenia: zwiększenie siły i częstości skurczów serca, zwiększone zużycie tlenu, wzrost gęstości receptorów beta-adrenergicznych i tym samym ryzyka zaburzeń rytmu [14].

W przypadku współistnienia niedoczynności tarczycy z niestabilną chorobą wieńcową należy rozważyć zabieg rewaskularyzacji przed leczeniem LT4. Przeszkórna angioplastyka tętnic wieńcowych wydaje się zabiegiem w pełni bezpiecznym u chorych z niewyrównaną niedoczynnością tarczycy, co potwierdza pozytywny przebieg zabiegu u prezentowanej chorej.

Nie wolno zapominać, że leczenie choroby musi być prowadzone dożywotnio i jest równie ważne jak modyfikacja innych czynników ryzyka progresji choroby niedokrwiennej. Zaniechanie terapii i powrót do stanu niedoczynności tarczycy prowadzi do progresji miażdżycy oraz nasilenia objawów niewydolności krążenia. Prawidłowe, długoterminowe leczenie ambulatoryjne jest konieczne, aby utrzymać poprawę stanu zdrowia uzyskaną leczeniem szpitalnym.

dr n. med. Aldona Kowalska

Klinika Endokrynologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach

Piśmiennictwo

1. Somwaru L.L., Rariy C.M., Arnold A.M. i wsp. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 1962–1969.
2. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M. Epidemiology and prevention of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 839–847.
3. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M. i wsp. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033–1041.
4. Fater-Dębska A., Gworys P., Brzeziński J., Gawron Z. Zaburzenia tyreometaboliczne a niewydolność serca. *Endokrynol. Pol.* 2007; 58: 228–235.
5. Danzi S., Klein I. Posttranscriptional regulation of myosin heavy chain expression in the heart by triiodothyronine. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 288: H455–H460.
6. Łącka K., Czyżyk A., Hormony a układ sercowo-naczyniowy. *Endokrynol. Pol.* 2008; 59: 420–432.
7. Rodondi N., Newman A.B., Vittinghoff E. i wsp. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 2460–2466.
8. Gatnar A., Marek B., Pakuła D. i wsp. Hormony tarczycy a mięsień sercowy. *Endokrynol. Pol.* 2006; 57: 144–148
9. Diekman M.J.M., Harma M.P.M., Endert E. i wsp. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2001; 144: 339–346.
10. Razvi S., Weaver J.U., Vanderpump M.P. i wsp. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 1734–1740.
11. Jeaschke R., Guyatt G., Gerstein H. i wsp. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J. Gen. Intern. Med.* 1996; 11: 744–749.
12. Razvi S., Ingole L., Keeka G. i wsp. 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: 1715–1723.
13. Meier C., Staub J.J., Roth C.B. i wsp. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4860–4866.
14. Zgliczyński W. Wielka Interna. *Endokrynologia. Tom 11. W: Niedoczynność tarczycy* Gietka-Czernel M. red. Medical Tribune, Warszawa 2011: 243–255.