



ORIGINAL

Revisión de la evolución de los pacientes con hipertirotropinemia y estudio de costes



María Álvarez Casaño^{a,*} y Juan Pedro López Sigüero^b

^a Residencia de Pediatría, Hospital Materno Infantil de Málaga, Málaga, España

^b FEA Hospital Materno Infantil de Málaga, Málaga, España

Recibido el 25 de noviembre de 2018; aceptado el 6 de marzo de 2019

Disponible en Internet el 22 de abril de 2019

PALABRAS CLAVE

Hipotiroidismo subclínico;
Niveles de TSH;
Pediatría;
Análisis de costes

Resumen

Introducción: La hipertirotropinemia aislada se describe como una elevación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) con niveles normales de hormonas tiroideas y autoinmunidad negativa en pacientes asintomáticos y sin hallazgos en la exploración. Dado el aumento no justificado del análisis de la función tiroidea en niños asintomáticos, el objetivo principal es analizar la evolución de estos pacientes. Como objetivo secundario se realiza un análisis de costes asociado.

Material y métodos: Estudio longitudinal observacional retrospectivo de los pacientes derivados a endocrinología de un hospital de tercer nivel por hipertirotropinemia aislada (TSH 5-20 mUI/l). Se recogieron variables clínicas, analíticas, número de visitas hasta el alta, necesidad de tratamiento, tiempo de seguimiento, así como variables económicas.

Resultados: Se obtuvo una muestra de 155 pacientes, con edad media de 7,8 años \pm 3,6 DE. La derivación a endocrinología representó el 4% de las consultas de primera visita. La cifra media de TSH inicial fue de 7,8 mU/l (5,03-15,8 mU/l). Los niveles de TSH se normalizaron tras la primera repetición durante el mes posterior, en el 60% de los casos. En un intervalo máximo de 3 años fueron dados de alta el 83,6%, con un seguimiento medio de 8,14 \pm 6,8 meses y 2,4 visitas/paciente. Se obtuvo un coste medio de 251,27 €/paciente (rango 143,49-444,21 €).

Conclusión: Es fundamental no generar alarma familiar ante una hipertirotropinemia, dado que se trata de una situación bioquímica que, en la mayoría de los casos, se normaliza. Este hecho, junto con el coste medio derivado de la asistencia especializada, pone de manifiesto que el primer paso debería ser la repetición de la misma en atención primaria.

© 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaac22@hotmail.com (M. Álvarez Casaño).

KEYWORDS

Subclinical
hypothyroidism;
TSH levels;
Pediatrics;
Cost analysis

Review of the natural course of subclinical hypothyroidism and study of its costs**Abstract**

Introduction: Subclinical hypothyroidism is defined as elevation of thyroid-stimulating hormone (TSH) levels, with normal thyroid hormone levels and negative autoimmunity, in asymptomatic patients with no findings on examination. Because of the unwarranted increase in thyroid function tests in asymptomatic children, the main objective of this review was to analyze the course of these patients. Analysis of associated costs was a secondary objective.

Material and methods: A longitudinal, observational, retrospective study of patients referred to the endocrinology department of a tertiary hospital for high TSH levels (TSH 5-20 mIU/L). Clinical and laboratory variables, number of visits until discharge, need for treatment, monitoring time, and economic variables were collected.

Results: The study sample consisted of 155 patients with a mean age of 7.8 years \pm 3.6 SD. Referrals to endocrinology accounted for 4% of first office visits. Baseline mean TSH level was 7.8 mIU/L (5.03-15.8 mIU/L). TSH levels normalized after the first repeated measurement during the subsequent month in 60% of cases. A total of 83.6% of patients were discharged within a maximum of 3 years, with a mean follow-up of 8.14 \pm 6.8 months and 2.4 visits/patient. Average cost per patient was € 251.27 (range € 143.49-444.21).

Conclusion: It is essential not to alarm the family when subclinical hypothyroidism is detected, because this is a biochemical situation which normalizes in most cases. This fact, together with the mean cost of specialized care, suggests that the first step should be repeated TSH measurements in primary care.

© 2019 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hipertirotrópinemia aislada se describe como una elevación discreta de la hormona estimulante del tiroides (TSH) con niveles normales de hormonas tiroideas (T3 y T4 libre) y autoinmunidad negativa en pacientes asintomáticos y sin hallazgos en la exploración física. Dicha situación, incorrectamente llamada hipotiroidismo subclínico, se trata de una entidad bioquímica que no conlleva enfermedad clínica, por lo que es más correcto aplicar este término.

Son numerosos los estudios sobre la evolución natural de la hipertirotrópinemia a lo largo del tiempo. La progresión hacia un hipotiroidismo es infrecuente, y lo más habitual es la normalización de la misma^{1,2}.

La principal afectación que se debe descartar en pacientes con elevación de la TSH es la tiroiditis autoinmune, como causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en la infancia³.

En los últimos años se ha observado una tendencia elevada a solicitar la determinación de la TSH en analíticas sanguíneas realizadas de forma rutinaria, en muchas ocasiones desde el centro de salud, convirtiendo la elevación de la TSH aislada en un motivo frecuente de derivación a la consulta de endocrinología infantil, con la consiguiente alarma familiar. Sin embargo, no está justificado el cribado poblacional de hipotiroidismo fuera del periodo neonatal, excepto en los grupos de riesgo².

En estos pacientes, considerados como grupos de riesgo, sí se debe realizar un seguimiento más estrecho dada la mayor frecuencia de hipotiroidismo primario, como

son: pacientes con enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, celiacía, vitíligo...), pacientes con cromosopatías (síndrome de Down, síndrome de Turner...), áreas con déficit de yodo o pacientes en tratamiento con fármacos que interfieran con las hormonas tiroideas (ácido valproico, fenitoína, litio, amiodarona...)^{1,4}.

En relación con la obesidad, se describe una mayor prevalencia de hipertirotrópinemia^{2,5}, asociándose además a un mayor riesgo cardiovascular⁶⁻⁸. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en población adulta, y en muchos casos sin obtener resultados concluyentes y mucho menos extrapolables a la población pediátrica¹. Por ello, esta tendencia inadecuada a extrapolar la relación de la TSH y el riesgo cardiovascular en población adulta lleva en muchas ocasiones a realizar un sobretratamiento de una patología que, en este grupo etario, no lo requiere en la mayoría de los casos.

Por todo ello, la hipótesis que planteamos en nuestro estudio es que los niños remitidos a la consulta hospitalaria por niveles de TSH entre 5 y 20 mIU/L, sin otra alteración, en su mayor parte no presentan patología y por ello no precisan inicialmente una terapia sustitutiva con T4.

El objetivo principal es analizar la evolución a medio plazo de los pacientes vistos en la consulta de endocrinología con hipertirotrópinemia, dado el aumento no justificado del análisis de la función tiroidea en niños asintomáticos, unido a la controversia en cuanto a la actitud terapéutica. Como objetivo secundario se realiza un análisis de costes asociado a este motivo de consulta.

Tabla 1 Características de la población estudiada en los 3 años consecutivos

	2015	2016	2017	TOTAL
n	37 (23,8%)	65 (42%)	52 (33,5%)	155 (100%)
Edad	6,9 ± 3,3	8,4 ± 3,4	8 ± 4,1	7,8 ± 3,6
Obesidad	13,5%	33,8%	32,7%	28,4%
1.ª TSH	7,8 ± 1,7 (rango: 5,03-12,8)	7,9 ± 2 (rango: 5,1-15,7)	7,7 ± 2,4 (rango: 5,1-15,8)	7,8 ± 2,1 (rango: 5,03-15,8)
Normalización TSH tras 1.ª repetición	19 (51%)	42 (64%)	35 (67%)	96 (60%)
Anti TPO positivos				8,7%

Material y métodos

Estudio longitudinal observacional retrospectivo en el que se incluyen todos los pacientes menores de 14 años derivados a la consulta de endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel por presentar una hipertirotropinemia aislada (TSH 5-20 mUI/l). Para ello se realizó una búsqueda en la base de datos del Sistema Público Andaluz de Salud (Diraya, DAH) utilizando como diagnóstico «hipertirotropinemia aislada» o «hipotiroidismo subclínico». Como criterios de inclusión, además de la edad y el motivo de consulta comentado, debían haber sido remitidos a nuestro servicio en los últimos 3 años (2015-2017). Por otro lado, se excluyeron los pacientes que además de la elevación de TSH presentaban sintomatología compatible, bocio, cromosomopatías o que estuviesen en tratamiento con fármacos que pudieran interaccionar con las hormonas tiroideas. Como excepción, sí se incluyeron los pacientes con autoinmunidad positiva, dado que la determinación esta se realizaba una vez habían sido derivados.

Se recogieron variables clínicas (edad, peso, talla, presencia de bocio) y analíticas (TSH y T4L que aportaban en la primera consulta, TSH y T4L, anticuerpos antiTPO solicitados sucesivamente). De forma estandarizada, en la primera visita se solicitaba una analítica con TSH, T4 libre y anticuerpos antiperoxidasa (antiTPO), que se realizaban el mes posterior a la visita. Se recogió el número de visitas realizadas hasta el alta, si requirieron tratamiento y el tiempo de seguimiento (meses) hasta al alta. Finalmente se recogieron las variables para el estudio de costes, utilizando los costes aportados por el servicio de análisis clínicos y farmacia del hospital, con un coste por consulta de 139,5€ (primera consulta) y de 69,75€ (consultas sucesivas), y un coste por cada analítica (función tiroidea; TSH, T4L, antiTPO) de 6,87€.

Los parámetros hormonales (TSH, T4 libre y TPO) se determinaron mediante electroquimioluminiscencia (ECLIA) con anticuerpos marcados con quelato de rutenio, considerándose como valor normal de TSH niveles entre 0,4 y 5 µUI/ml.

Se realizó un análisis estadístico de las variables estudiadas analizando la evolución de los pacientes por año y posteriormente de forma global durante los 3 años. Los valores se expresaron en media y desviación estándar y en porcentajes las variables cualitativas. Igualmente se analizaron las características de los pacientes que necesitaron tratamiento en relación con el resto.

Resultados

La derivación al servicio de endocrinología por hipertirotropinemia representó el 4% de las consultas de primera visita en nuestra unidad. Se obtuvo una muestra de 155 pacientes. El 45,8% fueron de sexo masculino, con una edad media de 7,8 años ± 3,6 DE y el 28,4% presentaron sobrepeso u obesidad. La cifra media de TSH fue de 7,8 mU/l (5,03-15,8 mU/l) (tablas 1 y 2).

Los niveles de TSH se normalizaron tras la primera repetición durante el mes posterior a la visita en 96 casos, lo que supone el 60% de ellos, con la consecuente alta de la consulta de endocrinología. Evolucionaron hacia un hipotiroidismo primario el 7,1% de los pacientes, iniciándose tratamiento con terapia sustitutiva. Fueron dados de alta el 83,6% de los pacientes, en un intervalo máximo de seguimiento de 3 años (puesto que se tomaron los pacientes derivados en los últimos 3 años), aunque el seguimiento medio fue de 8,14 ± 6,8 meses por paciente, con un número medio de consultas de 2,4 visitas. El análisis de las características de los pacientes que requirieron iniciar tratamiento sustitutivo no ha demostrado diferencias significativas en función de la edad, ni la TSH inicial, ni la autoinmunidad.

Obtuvimos un coste medio por paciente atendido por hipertirotropinemia en nuestro servicio de 251,27€/paciente, con un rango que osciló entre los 143,49 y los 444,21€. El coste medio de las analíticas sanguíneas fue de 12,75€/paciente, mientras que el de las consultas resultó de 238,5€/paciente.

Discusión

Destaca que en el 83,6% de los casos la repetición de la función tiroidea en sucesivas analíticas, durante un máximo de 3 años de seguimiento, demostró estar dentro de la normalidad, con la consecuente alta en nuestra unidad. Además, en el 60% de ellos esta normalización ya estaba presente en la primera repetición de la analítica, al mes de la primera determinación, lo cual pueda deberse probablemente a una escasa reproductibilidad de las pruebas de laboratorio⁹.

Nuestros resultados son similares a los de un artículo publicado por Pérez Pérez et al.³ realizado en 2014 en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, y en el que se analiza la evolución natural de la TSH y los costes de dicha patología, obteniendo una muestra de 102 pacientes.

Tabla 2 Evolución de los pacientes en los 3 años consecutivos

	2015	2016	2017	Total
Consultas	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,8	2,4 ± 0,8
Tratamiento	8%	7,7%	5,8%	7,1%
Seguimiento	12,1 ± 9,6	8 ± 5,8	5,9 ± 4,2	8,1 ± 6,8
Alta	86,5%	89,2%	75%	83,6%

Destacan que en el 90,4% de los pacientes se normaliza la TSH. El número de consultas que requieren también es muy similar, de $2,6 \pm 1,5$ visitas de media. El coste medio que describen por paciente es de $570 \pm 273,15$ €. Sin embargo, a pesar de las similitudes no podemos compararlo, ya que incluyen en el análisis a todos los pacientes con elevación de TSH, los que presentan bocio o están en tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAES), así como también añaden los costes derivados de la realización de ecografías, que en nuestro estudio no se han incluido. También aportamos que la mayoría de los valores de TSH se «normalizan» en el primer mes, dato que no puede ser achacado a una evolución natural de la hipertirotropinemia, sino más bien a la escasa reproductibilidad del método.

Igualmente, un estudio multicéntrico donde analizaron 3.632 pacientes israelíes con hipertirotropinemia durante 5 años reportó que la evolución más frecuente fue la normalización de la misma, y que dependía del valor de TSH inicial; en los casos con una TSH entre 5-10 mUI/l se normalizó en el 73,6%, mientras que en sujetos con TSH > 10 mUI/l se normalizó en el 40%, definiendo por tanto como factores predictivos una TSH elevada (TSH inicial > 7,5 mUI/l) y el sexo femenino¹⁰.

Existen controversias sobre cuándo tratar a los pacientes con hipertirotropinemia aislada, asintomáticos, mayores de 3 años y que no pertenecen a grupos de riesgo. Nuestra opinión es que el tratamiento se debe iniciar cuando la TSH sea > 20 mUI/l, o se encuentre entre 10-20 mUI/l si se trata de pacientes de riesgo (patología autoinmune, cromosomopatías, anticuerpos anti-TPO positivos, presencia de bocio...). Remarcar un estudio realizado en Turín, donde dividen a los pacientes con hipertirotropinemia en dos grupos e inician tratamiento sustitutivo en uno de ellos; como resultados demostraron que el tratamiento fue ineficaz para prevenir una posterior elevación de la TSH tras la suspensión del mismo¹¹.

En adultos, la hipertirotropinemia es una entidad mucho más frecuente que en la infancia (se estima una prevalencia entre el 4 y el 20%)^{2,5}, asociándose, como hemos comentado, a dislipemia, insulinoresistencia, disfunción diastólica o enfermedad coronaria. Por ello se toma una actitud más agresiva en cuanto al inicio de tratamiento, recomendándose la terapia sustitutiva a partir de una TSH > 10 mUI/l, o entre 5 y 10 mUI/l si tiene algún síntoma sugestivo de afectación tiroidea^{5,12,13}. Por el contrario, en la población pediátrica se habla de una prevalencia de alrededor del 1,7-2,9%², y se propone una actitud más conservadora a la hora de iniciar tratamiento¹⁴.

En cuanto a la relación entre la hipertirotropinemia y la obesidad, se describe una prevalencia de obesidad en

pacientes con hipertirotropinemia igual que en la población general (30%), resultado que coincide con el obtenido en nuestro estudio. Ahora bien, lo que sí se ha demostrado es que la pérdida de peso en pacientes con obesidad reduce los niveles de TSH y mejora el perfil lipídico, por lo que parece ser una consecuencia y no causa de la obesidad¹⁵⁻¹⁸. Se desconoce la vía por la cual actúa, aunque se propone que puede ser por el estado proinflamatorio existente en la obesidad^{1,18}. Igualmente, hay estudios en los que se ha visto que el tratamiento con levotiroxina en pacientes con obesidad y elevación de la TSH no mejora el perfil lipídico^{1,19}.

Además, existen estudios que describen una relación entre la hipertirotropinemia y un mayor riesgo cardiovascular, con alteración del perfil lipídico y aumento del grosor de la íntima de la arteria carótida^{6-8,20,21}. Sin embargo, otros estudios no demuestran esta asociación²². Estos resultados difieren en cuanto a los obtenidos en población adulta, donde dicha relación parece más clara²³⁻²⁶.

Como limitaciones de nuestro estudio, los pacientes estudiados representan únicamente los derivados a la consulta de endocrinología pediátrica de un hospital de referencia para toda la provincia, lo cual implica que probablemente sea mucho mayor la cantidad de pacientes con hipertirotropinemia, si incluyésemos los que no son derivados y se manejan desde atención primaria o medicina privada. En cuanto al análisis de las características de los pacientes que requirieron iniciar tratamiento, probablemente no se hayan obtenido resultados significativos por la escasez de pacientes con tratamiento. Igualmente, destacar que hemos incluido los pacientes con anticuerpos positivos, los cuales ya no podemos definir estrictamente con el término de hipertirotropinemia aislada; sin embargo, el análisis de la evolución de estos pacientes no demostró diferencias con aquellos con autoinmunidad negativa.

La fortaleza más importante de nuestro estudio es que, al tratarse de un estudio unicéntrico, la actitud llevada a cabo y la forma de recogida de la información se han realizado de manera muy homogénea, lo cual se demuestra en la escasa variabilidad de los datos obtenidos durante los 3 años consecutivos.

Tras estos datos, nuestra recomendación es que en niños mayores de 3 años con hipertirotropinemia (5-20 mUI/l) la primera actitud que se debe realizar es la repetición de la TSH, unido a T4 libre y anticuerpos antitiroideos (anti-TPO). Si se confirma una elevación discreta de la misma y los anticuerpos son negativos, repetiremos la determinación de la misma cada 6-12 meses, pudiéndose valorar el alta y seguimiento por el pediatra de atención primaria. En el caso de persistir una elevación de la TSH > 10 mUI/l, recomendamos realizar un seguimiento más estrecho, dado el riesgo

incrementado de poder necesitar tratamiento. Si presentara los anticuerpos positivos ya no se trataría de una hipertirotrópinemia aislada como tal, por lo que sería necesario realizar un seguimiento más estrecho.

Conclusión

El hallazgo de una hipertirotrópinemia en pacientes asintomáticos es un motivo frecuente de derivación a la consulta de endocrinología y representa el 4% de las consultas de primera visita en nuestra unidad. Es fundamental no generar alarma familiar ante esta situación, dado que tan solo se trata de una situación bioquímica que, en la mayoría de los casos, su evolución natural es hacia la normalización.

Este hecho, junto con el coste medio derivado de la asistencia en atención especializada, pone de manifiesto que ante el hallazgo de una elevación moderada y aislada de TSH en ausencia de sintomatología de hipotiroidismo debería repetirse la determinación de TSH solicitando, si es posible, la autoinmunidad, desde atención primaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Roldán Martín MB, López-Sigüero JP. Hipertirotrópinemia. *Rev Horm Crecim.* 2012;15:13–22.
- Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, de Luca F. Subclinical hypothyroidism in childhood — current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:734–46.
- Pérez Pérez A, Martínez-Villanueva Fernández J, Martos-Moreno GA, Argente J. Evolución natural de la elevación aislada de hormona estimulante del tiroides (TSH) en niños. *An Pediatr (Barc).* 2014;80:90–1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.07.004>.
- Valenzise M, Aversa T, Zirilli G, Salzano G, Corica D, Santucci S, et al. Analysis of the factors affecting the evolution over time of subclinical hypothyroidism in children. *Ital J Pediatr.* 2017;43:2, <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-016-0322-z>.
- Gallizzi R, Crisafulli C, Aversa T, Salzano G, de Luca F, Valenzise M, et al. Subclinical hypothyroidism in children: Is it always subclinical? *Ital J Pediatr.* 2018;44:25, <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-018-0462-4>.
- Dahl M, Ohrt JD, Fonvig CE, Kloppenborg JT, Pedersen O, Hansen T, et al. Subclinical hypothyroidism in Danish lean and obese children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9:8–16, <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.3319>.
- Marwaha RK, Tandon N, Garg MK, Ganie MA, Narang A, Mehan N, et al. Impact of body mass index on thyroid functions in Indian children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79:424–8.
- Ghergherechi R, Hazhir N. Thyroid hormonal status among children with obesity. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6:51–5.
- Donadio-Andréi S, Chikh K, Heuclin C, Kuczewski E, Charrié A, Gauchez AS, et al. Variability among TSH measurements can be reduced by combining a glycoengineered calibrator to epitope-defined immunoassays. *Eur Thyroid J.* 2016;6:3–11.
- Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: Natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5:23–8, <http://dx.doi.org/10.4274/Jcrpe.851>.
- Wasniewska M, Corrias A, Aversa T, Valenzise M, Mussa A, de Martino L, et al. Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2012;77:376–81, <http://dx.doi.org/10.1159/000339156>.
- Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:785–90, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0797>.
- Gao N, Zhang W, Zhang YZ, Yang Q, Chen SH. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2013;227:18–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.070>.
- Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr.* 2006;6:12, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-6-12>.
- Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3088–91.
- Reinehr T, Isa A, Sousa de G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res.* 2008;70:51–7.
- Wolters B, Lass N, Reinehr T. TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:323–9.
- Rijks JM, Plat J, Dorenbos E, Penders B, Gerver WM, Vreugdenhil ACE. Association of TSH with cardiovascular disease risk in overweight and obese children during lifestyle intervention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:2051–8, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-3057>.
- O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child.* 2011;96:280–4.
- Unal E, Akın A, Yıldırım R, Demir V, Yıldız I, Haspolat YK. Association of subclinical hypothyroidism with dyslipidemia and increased carotid intima-media thickness in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9:144–9, <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.3719>.
- Lee J, Chung WY. Subclinical Hypothyroidism; Natural History, Long-Term Clinical Effects and Treatment, Current Topics in Hypothyroidism with Focus on Development, Dr. Eliska Potlukova (Ed.), InTech, DOI 10.5772/53688. 2013.
- Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:182–5.
- Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvisis A, Bairaktari ET, Elisaf MS, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: Is L-thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol.* 2001;145:705–10.
- Marwaha RK, Tandon N, Garg MK, Kanwar R, Sastry A, Narang A, et al. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population. *Clin Biochem.* 2011;44:1214–7.
- Valentina VN, Marijan B, Chedo D, Branka K. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55:475–80.
- Moon S, Kong SH, Choi HS, Hwangbo Y, Lee MK, Moon JH, et al. Relation of subclinical hypothyroidism is associated with cardiovascular events and all-cause mortality in adults with high cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2018;122:571–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.03.371>.