

Левкина Е.Г.¹, Чистилина А.Н.², Петров И.М.², Дороднева Е.Ф.², Петрова Ю.А.³

Высоконормальное содержание тиреотропного гормона и маркеры атерогенеза у больных с ожирением и метаболическим синдромом

1-Территориальный орган Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Тюменской области, г. Тюмень; 2-ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Тюмень; 3-ФГБОУ Тюменский государственный нефтегазовый университет, г. Тюмень

Levkina E.G., Chistilina A.N., Petrov I.M., Dorodneva E.F., Petrova Ju.A.

High normal serum thyrotropin and atherogenesis markers in patients with obesity and metabolic syndrome

Резюме

Цель исследования. Охарактеризовать влияние концентрации тиреотропного гормона, в пределах референтного диапазона, на уровень маркеров атерогенеза у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, проживающих в зоне средней йодной эндемии. Материалы и методы. Обследовано 233 пациента с абдоминальным ожирением и у 276 с метаболическим синдромом, в возрасте от 28 лет до 64 лет, в среднем 52,9 (95% CI 45-63,2) года. Результаты: В популяции жителей средней йодной эндемии средняя концентрация ТТГ у больных с АО составляет 1,93 (95% CI 1,25-2,93) мЕД/л, в группе с МС 2,03 (95% CI 1,37-2,98) мЕД/л ($p \geq 0,05$), общее число больных с повышенным содержанием ТТГ в группе с АО составила 9,0%, в группе с МС - 14,5%. В группе больных с АО и высококонормальным содержанием ТТГ значимо выше концентрация общего холестерина ($p < 0,05$), ТГ ($p < 0,05$), значения коэффициента атерогенности ($p < 0,05$) и толщина комплекса интима-медиа ($p < 0,05$). У больных с МС и высококонормальным содержанием ТТГ значимо ниже концентрация липопротеидов- α ($p < 0,05$) и ЛПВП ($p < 0,05$) на фоне увеличения и ТГ ($p < 0,05$) и отсутствия различий по содержанию и соотношению транспортных белков (АпоВ и АпоА1) и толщине комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Заключение: Высоконормальное содержание ТТГ, у пациентов с АО, ассоциировано с увеличением атерогенности липидного профиля и утолщением комплекса интима, при присоединении других метаболических нарушений и формировании МС, данной взаимосвязи не отмечается, что диктует необходимость изучения ассоциации дисфункции щитовидной железы с другими модифицируемыми и не модифицируемыми факторами риска болезней системы кровообращения, особенно у пациентов молодого возраста.

Ключевые слова: тиреотропный гормон, липидный профиль, ожирение, метаболический синдром, интима-медиа

Summary

AIM: to describe influence of serum thyrotropin on atherogenesis markers in patients with obesity and metabolic syndrome, living in average iodine endemic region. **Materials and methods.** 233 centrally obese patients and 276 patients with metabolic syndrome have been investigated. Age – 28-64 years old (average - 52.9 (95% CI 45-63.2)). **Results:** In the average iodine endemic population mean TSH in patients with abdominal obesity (AO) is 1.93 (95% CI 1.25-2.93) mU/l ($p > 0.05$). Total amount of patients with raised TSH in the group of centrally obese was 9.0%, in the group of metabolic syndrome – 14.5%. In patients with AO and high normal TSH plasma level we found significantly higher total cholesterol plasma level ($p < 0.05$), TG plasma level ($p < 0.05$), atherogenic index ($p < 0.05$) and intima-media complex thickness ($p < 0.05$). In patients with MS and high normal TSH plasma level we found significantly lower lipoprotein- α plasma level ($p < 0.05$) and HDL ($p < 0.05$) plasma level. This was accompanied by TG – increase ($p < 0.05$) and no difference in both: apoB and apo A1 proteins plasma level and intima-media complex thickness. **Conclusion:** High normal TSH level in patients with AO is associated atherogeneity profile increase and intima-media complex thickness increase. When accompanied with another metabolic disorders and MS this correlation is not found. This makes important investigation of thyroid gland disorder association with other modifiable and non-modifiable risk factors of CVD, especially in young patients.

Key words: serum thyrotropin, lipid profile, obesity, metabolic syndrome.

Введение

Современные представления о гормональной регуляции гомеостаза базируются на наличии двусторонней взаимосвязи количества висцерального жира с уровнем гормонов щитовидной железы. Показано, что гипотиреоз ассоциируется с увеличением массы тела, в свою очередь сама жировая ткань влияет на уровень гормонов щитовидной железы, что позволяет говорить об интегрированной оси - гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа [1-3].

Особенности функционирования щитовидной железы у пациентов с ожирением и избытком массы тела, несколько последних лет находятся в фокусе внимания многих исследователей. Мета-анализ 29 исследований показал ассоциацию ТТГ и индекса массы тела (ИМТ) даже у пациентов с эутиреозом [4]. Некоторые данные свидетельствуют о необходимости пересмотра подходов к значениям референсного диапазона концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), в плане снижения верхней границы.

Роль субклинического гипотиреоза как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний также подтверждается результатами большого количества исследований [5]. Однако по-прежнему остается открытым вопрос, влияет ли гипотиреоз и особенно скрытая дисфункция щитовидной железы на атерогенез независимо от его воздействия на такие факторы сердечно-сосудистого риска, как дислипидемия или артериальная гипертензия. Особую актуальность данные исследования имеют на эндемичных йододефицитных территориях, куда относится и Тюменская область [6, 7].

Цель исследования - охарактеризовать влияние концентрации тиреотропного гормона в пределах референсного диапазона, на уровень маркеров атерогенеза у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, проживающих в зоне средней йодной эндемии.

Материалы и методы

Всего обследовано 509 человек, проживающих на территории Юга Тюменской области, среди обследованной группы у 233 пациентов (45,78%) регистрировалось наличие абдоминального ожирения (АО) и у 276 (54,22%) отмечено наличие метаболического синдрома (МС). Возраст колебался от 28 до 64 лет и составил в среднем 52,9 года с 95% доверительным интервалом (95%CI) от 45 до 63,2 лет.

После изучения структуры пациентов по концентрации ТТГ, участники исследования были разделены на 4 группы: 1-я группа (n=119) – абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 90 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) в сочетании с низким нормальным уровнем ТТГ (0,4-2,0 мЕд/л); 2-я группа (n=89) - абдоминальное ожирение (АО) и высоко нормальный уровень ТТГ (2,1-4,0 мЕд/л), 3-я группа (n=121) – метаболический синдром (МС) в сочетании с низким нормальным уровнем ТТГ (0,4-2,0 мЕд/л) и 4-я группа (n=108) - МС и высоко нормальный уровень ТТГ (2,1-4,0 мЕд/л)

Метаболический синдром диагностировался на

основании рекомендаций Международной Диабетической Федерации (IDF), которые включали АО (окружность талии ≥ 90 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин) и, по крайней мере, два критерия: концентрация триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л или гиполлипидемическая терапия; уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,03$ ммоль / л (мужчины) или $< 1,29$ ммоль / л (женщины), или гиполлипидемическая терапия; САД ≥ 130 мм рт.ст. или ДАД ≥ 85 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия; концентрация глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л. В исследование не включались пациенты с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и концентрацией холестерина более 7 ммоль/л.

Субклинический гипотиреоз диагностировался при концентрации ТТГ $> 4,0$ мЕд/л и уровне Т4 в пределах нормы и гипертиреоз определяется при концентрации ТТГ $< 0,4$ мЕд/л в сочетании с нормальным уровнем свободного Т3 и Т4. Помимо исследования антропометрических параметров и подробного анализа липидного профиля, выполнялось дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ ОСА) в ручном и автоматическом режиме.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с использованием программы STATISTICA 10. Непрерывные переменные представлены в виде средней и значений 95% доверительного интервала (95%CI). Для определения статистической значимости различий использовался t-критерий Стьюдента для независимых групп, для качественных признаков различия установлены методом χ^2 .

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ структуры пациентов с АО и МС, по уровню концентрации ТТГ показал (рисунок 1), что концентрация ТТГ $< 0,4$ мЕд/л определялась примерно у 3% пациентов обеих групп. Сопоставимые значения получены и по количеству пациентов с высоким нормальным содержанием ТТГ (2,1-4,0 мЕд/л) – 38,3% и 39,1% соответственно. При этом отмечены значимые различия ($p < 0,05$) по количеству больных с низким нормальным уровнем ТТГ (0,4-2,0 мЕд/л) и субклиническим гипотиреозом (ТТГ $> 4,0$), доля последних составила 9,0% и 14,5% соответственно.

При исследовании возраста пациентов установлено, что в 1-й группе значения данного параметра составили 50,5 (42,16-64,56) лет, во 2-й группе 51 (43,5-64,92) год, в 3-й группе - 54,46 (47,23-66,67) года и в 4-й группе - 54,5 (51,5-59,5), различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Сравнительный анализ антропометрических параметров с использованием критерия Стьюдента для независимых групп, также не показал значимых различий в зависимости от низко- или высоко нормального содержания ТТГ, как в группе с АО, так и у пациентов с МС (таблица 1).

Анализ липидного профиля (таблица 2) показал наличие статистически значимых различий между пациентами 1-й и 2-й группы по таким параметрам, как концентрация липопротеидов-а ($p < 0,05$), общего холестерина ($p < 0,05$), ТГ ($p < 0,05$) и значениям коэффициента

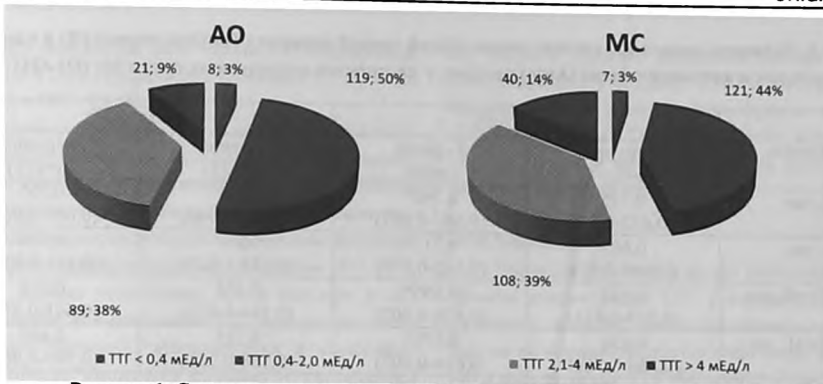


Рисунок 1. Структура пациентов ожирением и метаболическим синдромом по содержанию тиреотропного гормона.

Таблица 1. Возраст и антропометрические параметры пациентов с ожирением и MC в зависимости от уровня ТТГ(М (95%CI))

Показатель	АО (n=208)		MC(n=229)	
	1 группа (n=119)	2 группа (n=89)	3 группа (n=121)	4 группа (n=108)
Возраст, лет	50,5 (42,16-64,56)	51 (43,5-64,92)	54,46 (47,23-66,67)	55,44 (51,81-61,76)
Рост, см	163,57 (157,7-173,5)	161,31 (154,2-174,5)	162,85 (156-174,4)	165,42 (159,5-175,8)
Масса тела, кг	91,1 (81,5-107,35)	89,67 (81,5-104,86)	89,76 (77,6-110,32)	93,76 (82,81-112,8)
ИМТ, кг/м ²	33,96 (31,48-38,15)	34,57 (31,26-40,7)	33,81 (30,25-39,81)	34,28 (30,42-40,9)
ОТ, см	92,64 (82,94-109,0)	92,06 (82,1-110,5)	94,65 (85,56-110)	96,04 (85,7-114,08)
ОТ/ОБ, у.е.	0,87 (0,79-1,0)	0,86 (0,79-1,00)	0,9 (0,83-1,02)	0,89 (0,8-1,05)

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с низко нормальным содержанием ТТГ в аналогичной группе, независимый-критерий Стьюдента.

Таблица 2. Параметры липидного профиля пациентов с ожирением и MC в зависимости от уровня ТТГ (М (95%CI))

Показатель	АО (n=208)		MC (n=229)	
	1 группа (n=119)	2 группа (n=89)	3 группа (n=121)	4 группа (n=108)
ЛП-а, мг/дл	24,65 (5,08-57,67)	19,33* (5,38-45,23)	26,21 (0,15-70,62)	19,35* (3,91-46,53)
АпоА ₁ , г/л	1,5 (1,32-1,82)	1,55 (1,36-1,9)	1,42 (1,23-1,73)	1,45 (1,26-1,8)
АпоВ, г/л	1,03 (0,8-1,42)	1,07 (0,9-1,37)	1,11 (0,89-1,48)	1,05 (0,78-1,51)
АпоВ/АпоА ₁ , у.е.	0,70 (0,51-1,033)	0,70 (0,55-0,98)	0,8 (0,62-1,1)	0,74 (0,53-1,11)
Холестерин, ммоль/л	5,1 (4,18-6,65)	5,33* (4,68-6,53)	5,27 (4,48-6,62)	5,08* (4,13-6,72)
ЛПВП, ммоль/л	1,49 (1,25-1,9)	1,48 (1,30-1,81)	1,36 (1,14-1,73)	1,26* (1,03-1,65)
ЛПНП, ммоль/л	3,61 (2,94-4,8)	3,59 (2,97-4,76)	3,55 (2,78-4,9)	3,37 (2,66-4,66)
Коэффициент атерогенности, у.е.	2,43 (1,96-3,23)	2,66* (2,04-3,82)	2,96 (2,35-4)	3,08 (2,43-4,19)
ТГ, ммоль/л	0,97 (0,66-1,48)	1,43* (0,68-2,81)	1,82 (1,25-2,78)	2,07* (1,14-3,68)

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с низко нормальным содержанием ТТГ в аналогичной группе, независимый t-критерий Стьюдента.

Таблица 3. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии (TimOca) справа (R) и слева (L) в ручном и автоматическом (Auto) режиме, у пациентов исследуемых групп Me (Q1-Q3)

Показатель	АО (n=208)		МС (n=229)	
	1 группа (n=119)	2 группа (n=89)	3 группа (n=121)	4 группа (n=108)
TimOcaR, мм	0,715 (0,632-0,86)	0,746* (0,667-0,897)	0,76 (0,632-0,998)	0,753 (0,671-0,909)
TimOcaL, мм	0,683 (0,608-0,82)	0,717* (0,642-0,859)	0,737 (0,584-1,019)	0,716 (0,641-0,857)
AutoTimOcaR, мм	0,658 (0,573-0,813)	0,685* (0,624-0,802)	0,736 (0,584-1,019)	0,716 (0,641-0,857)
AutoTimOcaL, мм	0,636 (0,564-0,769)	0,678* (0,614-0,802)	0,715 (0,588-0,951)	0,689 (0,597-0,862)

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с низко нормальным содержанием ТТГ в аналогичной группе, независимый t-критерий Стьюдента.

атерогенности ($p < 0,05$). На фоне этого, 3-я и 4-я группа значительно различались по концентрации липопротеидов-а ($p < 0,05$), холестерина ($p < 0,05$), ЛПВП ($p < 0,05$) и ТГ ($p < 0,05$), тогда как по коэффициенту атерогенности различия не значимы. Также, как в группе с АО, так и с МС, отсутствовали различия в концентрации и соотношении транспортных белков (АпоВ и АпоА1).

Сравнительный анализ толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии показал значимо более высокие значения данного параметра ($p < 0,05$) у больных с АО и высоконормальным содержанием ТТГ, как справа, так и слева, в ручном и автоматическом режиме (таблица 3), относительно группы пациентов с АО и низконормальным содержанием ТТГ. На фоне этого, в группе больных МС, ни по одной из перечисленных позиций значимых различий получено не было ($p \geq 0,05$).

Исследование взаимосвязи концентрации ТТГ (в пределах референсных значений) с толщиной комплекса «интима-медиа» (рисунок 2) показало, что в группе больных с АО регистрируется значимая ассоциация между данными параметрами, с наличием прямой взаимосвязи средней силы ($r = 0,32$; $p = 0,032$). Тогда как в группе больных с МС данная взаимосвязь не отмечается ($r = -0,057$; $p = 0,71$).

Всвязиширокимраспространениеможирения и имеющимсяданнымиобассоциациюконцентрацииТТГ-сколичеством висце-рального жира, [8, 9], врачам необходимо быть особенно внимательным к возможной дисфункции щитовидной железы у пациентов с АО и МС[1]. Причинно-следственная связь между дисфункцией щитовидной железы и ожирениемостается достаточно спорной, показано, что адипоциты и преадипоцитыэкспрессируют рецепторык ТТГ, при этом активация ТТГ-рецепторов вызывает дифференцировку преадипоцитов в адипоциты и усиливает адипогенез [10]. Однако,большинстводанныхсвидетельствует, чтоувеличениеТТГу пациентовсожирением, являетсяследствием, анепричинойожирения [11]. ПонаиболеевероятнойгипотезеповышениеконцентрацииТТГассоциированоослептин-опосредованнымсинтезомпро-тиреоидногорелизнгормона [12].

Некоторые исследования показывают ассоциацию ТТГс выраженностью метаболических нарушений [13], тогда, как полученные нами данные не подтверждают данную гипотезу. Установлено, что в популяции жителей средней йодной эндемии средняя концентрация ТТГ у больных с АО составляет 1,93 (95% CI 1,25-2,93) мЕД/л, тогда как в группе с МС 2,03(95% CI 1,37-2,98) мЕД/л

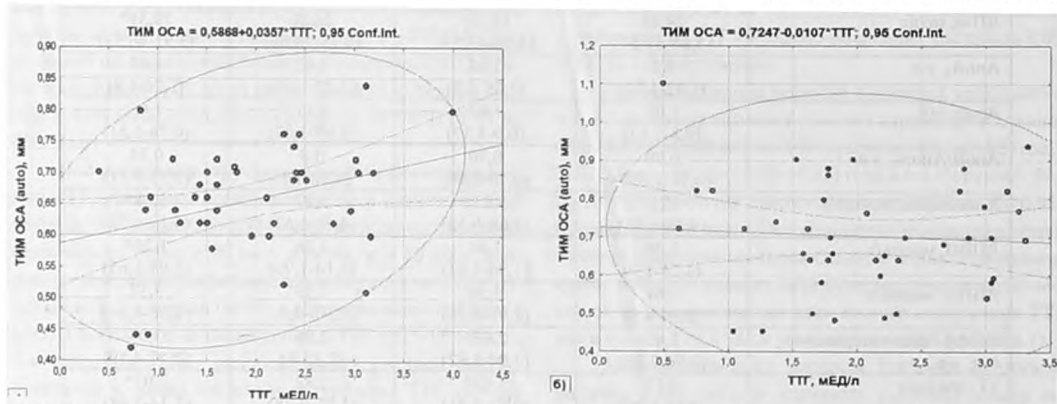


Рисунок 2. Взаимосвязь концентрации тиреотропного гормона с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии у пациентов с ожирением (а) и метаболическим синдромом (б)

Примечание: а) - $r = 0,3275$; $p = 0,03$, б) - $r = -0,0577$; $p = 0,7132$.

л ($p \geq 0,05$), при этом общее число больных с повышенным содержанием ТТГ в группе с АО составила 9,0%, тогда как в группе с МС – 14,5%.

Гипотиреоз рассматривается в качестве одной из основных причин вторичной дислипидемии, которая характеризуется гиперхолестеринемией и увеличением ЛПНП [14], тогда как некоторые исследования не показывают различия в уровнях маркеров липидного профиля между лицами с субклиническим гипотиреозом и эутиреозом [15].

Наши данные показывают, что у больных с АО даже повышение концентрации ТТГ в пределах высоко-нормальных значений, ассоциируется с увеличением атерогенности липидного профиля и увеличением концентрации ТГ, тогда как у пациентов с МС, аналогичной тенденции не отмечено. Количество пациентов с гипертриглицеридемией в группе с АО и низко нормальным содержанием ТТГ составило 3,36% (4/119), тогда как в группе с высоко нормальным – 26,97% (24/84), различия статистически значимы ($p < 0,05$). У пациентов с МС количество больных в аналогичных группах составляло 63,64% (77/121) и 66,67% (72/108), соответственно.

На фоне этого доля лиц со снижением концентрации ЛПВП, напротив практически не различалась в группе с АО - в 1-й группе 19,33% (23/119), во 2-й группе - 17,98% (16/89), тогда как у пациентов с МС рост содержание ТТГ ассоциировалось с уменьшением ЛПВП. В 3-й группе количество таких пациентов составило 41,32% (50/121) и в 4-й группе – 59,26% (64/108), что значимо выше аналогичного параметра 3-й группы ($p < 0,05$).

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой частоте развития атеросклеротических изменений в сосудах на фоне превышающего референсные границы содержания ТТГ [16]. В последних эпидемиологических исследованиях, предпринятых в регионах, как с нормальным потреблением йода, так и с йодным дефицитом, были получены данные, свидетельствующие в пользу использования более низкого верхнего показателя референсного диапазона для ТТГ [17, 18].

Полученные нами данные свидетельствуют о бо-

лее высокой толщине комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных с АО и высоко-нормальным содержанием ТТГ, относительно группы с низко нормальным содержанием ТТГ. На фоне этого, в группе больных МС, ни по одной из перечисленных позиций значимых различий получено не было.

Заключение

Проведенное исследование показало, что средний уровень концентрации ТТГ у жителей средней йодной эндемии с АО и МС имеет сопоставимые значения, несмотря на значимо большую долю пациентов с повышением концентрации ТТГ $< 4,0$ мМЕ/л в группе с МС.

Анализ ассоциации высоко нормального содержания ТТГ с такими маркерами атерогенеза как липидный профиль и толщина комплекса интима медиа показал наличие взаимосвязей у больных с АО, тогда как в группе с МС получены различия только в концентрации ЛПВП.

Полученные данные диктуют необходимость дальнейшего изучения пациентов с АО и МС для исследования ассоциации дисфункции щитовидной железы с другими модифицируемыми и не модифицируемыми факторами риска болезней системы кровообращения и компонентами метаболического синдрома. ■

Левкина Елена Германовна – руководитель Территориального органа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Тюменской области, г. Тюмень; Чистилина Алена Николаевна – ассистент кафедры теории и практики сестринского дела ТюмГМА, г. Тюмень; Петров Иван Михайлович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ТюмГМА, г. Тюмень; Дороднева Елена Феликсовна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ТюмГМА, г. Тюмень; Петрова Юлианна Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры физического воспитания ТюмГНГУ, г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку - Петрова Юлианна Алексеевна, 625007, г. Тюмень, ул. Одесская 52., тел.: 83452200563 (раб), 891993899089, pitmtn@mail.ru.

Литература:

1. Захарова С.М., Савельева Л.В., Фадеева М.И. Ожирение и метаболизм. 2013;2(35): 54-58.
2. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carlø A, Pedersen IB, Karmisholt J. Thyroid function and obesity. *European Thyroid Journal*. 2012;1:159-167.
3. Duntas LH, Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid*. 2013;23:646-653.
4. deMoura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165:11-15.
5. Chiche F, Jublanc C, Coudert M, Carreau V, Kahn JF, Bruckert E. Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*. 2009;203(1):269-276.
6. Суплотова Л.А., Туровнина Е.Ф., Шаруха Г.В., Кретинина Л.П., Сметанина С.А., Михальчук В.В. Система мониторинга йоддефицитных состояний в Западно-Сибирском регионе. *Проблемы эндокринологии*. 2008;54(3):14-17.
7. Чистилина А.Н., Левкина Е.Г., Петрова Ю.А., Дороднева Е.Ф. Маркеры атерогенеза и дисфункция щитовидной железы: данные скринингового обследования жителей средней йодной эндемии. *Медицинская наука и образование Урала*. 2014;3(79):39-43.
8. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(7):4019-4024.
9. Zhang J, Jiang R, Li L, Li P, Li X, Wang Z, Li L, Teng W. Serum thyrotropin is positively correlated with the metabolic syndrome components of obesity and dyslipidemia in chinese adolescents. *Int J Endocrinol*.

- 2014;2014:289503.
10. Bastemir M., Akin F., Alkis E., Kaptanoğlu B.B. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Medical Weekly*. 2007;137:431-434.
 11. Shalitin S., Yackobovitch-Gavan M., Phillip M. Prevalence of thyroid dysfunction in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters. *Hormone Research*. 2009;71(3):155-161.
 12. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011;23(4):415-420.
 13. Y. Lai, J. Wang, F. Jiang et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocrine Journal*. 2011;58(1):23-30.
 14. Althaus BU, Staub J-J, Ryff-de Leche A, Oberhansli A, Stahelin HB. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clinical Endocrinology*. 1988;28(2):157-163.
 15. Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N. Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints. *Circulation Journal*. 2007;71(2):191-195.
 16. Hamilton OA, Davis S, Onstad L et al. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008;93(4):1224-1230.
 17. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSHT(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
 18. Vulzke H, Alte D, Kohlmann T et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*. 2005;15:279-85.