Hypotyreóza u pacientů se srdečním onemocněním

Jan Jiskra

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Hypotyreóza je u pacientů se srdečním onemocněním častým nálezem. Je rizikovým faktorem aterosklerózy a ischemické choroby srdeční a má přímý negativní vliv na funkci levé i pravé srdeční komory (hypotyreózní kardiomyopatie). Potvrzená manifestní hypotyreóza je vždy důvodem k substituční léčbě levotyroxinem; u pacientů se srdečním onemocněním vždy začínáme léčbu malou dávkou a zvyšujeme postupně. Léčba subklinické hypotyreózy je u pacientů se srdečním onemocněním kontroverzní a její benefity pravděpodobně závisí na věku. Ve vyšším věku často rizika léčby převáží, a proto se raději spokojíme s cílovými hodnotami tyreoidálního stimulačního hormonu v horním pásmu normálního rozmezí, nebo i lehce nad ním, než abychom pacienta předávkovali. Velmi zjednodušeně lze říci, že léčba subklinické hypotyreózy u pacientů se srdečním onemocněním je nejefektivnější u mladších osob, zejména < 65 let, zatímco ve vyšším věku > 80 let již riziko obvykle převyšuje benefit.

Klíčová slova: dysfunkce levé komory srdeční – dysfunkce pravé komory srdeční – hypotyreóza – ischemická choroba srdeční – kardiovaskulární riziko – protilátky proti tyreoidální peroxidáze – subklinická hypotyreóza

Hypothyroidism in patients with heart disease

Summary

Hypothyroidism is frequently found in patients with heart disease. It is a risk factor for atherosclerosis and ischemic heart disease and has a direct negative effect on both the left and right ventricular functions (hypothyroidism-induced cardiomyopathy). The confirmed manifest hypothyroidism is always a reason for replacement therapy with levothyroxine; regarding patients with heart disease, we always begin treatment with a small dose and increase it gradually. The treatment of subclinical hypothyroidism in patients with heart disease is disputable and its benefits probably depend on age. At a higher age, the therapy-related risks often outweigh its benefits, so we make do with the target levels of the thyroid stimulating hormone being within the upper band of the normal range, or even slightly above it, rather than overdosing the patient. To summarize in a simplified way, the treatment of subclinical hypothyroidism in patients with heart disease is the most effective in younger individuals, mainly those aged below 65, while at a higher age > 80 years the risk usually outweighs the benefit.

Key words: cardiovascular risk – hypothyroidism – ischemic heart disease – left ventricular dysfunction – right ventricular dysfunction – subclinical hypothyroidism – thyroid peroxidase antibodies

Úvod

Hypotyreóza patří mezi onemocnění vyskytující se v masovém měřítku. Prevalence manifestní hypotyreózy, tedy zvýšený tyreoidální stimulační hormon (TSH) a snížený tyroxin v séru, je 3–5 % a asi stejně častá je subklinická hypotyreóza (zvýšený TSH a normální tyroxin v séru). Je zřejmé, že potenciální kardiovaskulární zdravotní rizika s nimi spojená ohrožují významnou část populace. Zatímco u manifestní hypotyreózy není o negativním vlivu na kardiovaskulární systém pochyb, u subklinické jsou význam kardiovaskulárního rizika a možnosti jeho ovlivnění předmětem pokračujících diskusí.

Patofyziologie

Existují 2 hlavní mechanismy negativního vlivu hypotyreózy na srdce:

- hypotyreóza jako potenciální rizikový faktor aterosklerózy a ischemické choroby srdeční (ICHS)
- přímý negativní vliv hypotyreózy na srdeční funkci (hypotyreózní kardiomyopatie)

Hypotyreóza jako rizikový faktor aterosklerózy a ICHS

Hypotyreóza je příčinou proaterogenní dyslipidemie a snižuje vylučování vody ledvinami, čímž přispívá k diastolické arteriální hypertenzi. Zda je hypotyreóza i nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy, zůstává otevřenou otázkou. Zdá se, že to platí především pro manifestní hypotyreózu a pro subklinickou hypotyreózu u mladších osob (< 65 let). Patofyziologický mechanismus zůstává neznámý (spekuluje se mimo jiné o roli cytoadhezivních molekul, vlivu na agregaci destiček apod). Naopak sub-

klinická hypotyreóza u starších osob (> 80 let) se zdá být spojena s nižší kardiovaskulární i celkovou mortalitou.

Hypotyreózní kardiomyopatie

Změny srdce u manifestní hypotyreózy jsou dobře známy. Patří k nim perikardiální výpotek a porucha relaxace a kontraktility srdečního svalu s diastolickou a systolickou dysfunkcí. Průvodním jevem jsou nespecifické změny na EKG (negativní vlna T a snížená voltáž v hrudních svodech) a elevace kreatinkinázy v séru. Ty jsou nejednou mylně interpretovány jako ischemické změny (obr. 1). Perikardiální výpotek je způsoben sníženou glomerulární filtrací a sníženou schopností ledvin vylučovat vodu. Při tom dochází k hromadění tekutiny v třetích prostorech a k hyponatremii. To je pro hypotyreózu celkem typický jev. Porucha srdečního svalu se nejprve projevuje poruchou relaxace (diastolická dysfunkce). Příčinou je zřejmě změna složení proteoglykanů mezibuněčného prostoru myokardu a vazba vody na ně – podobně jako při změnách kůže. Postupně dochází i ke změně složení bílkovin myokardu a k poruše kontraktility (ke stejným změnám dochází i v příčně pruhovaných svalectech – důsledkem je hypotyreózní myopatie). Tyto změny jsou reverzibilní a funkce srdečních komor se po substituční léčbě levotyroxinem normalizuje, i když to může trvat řadu měsíců.

Klinické studie

V posledních 30 letech byla realizována řada studií a metaanalýz, z nichž většina potvrdila manifestní hypotyreózu jako významný rizikový faktor kardiovaskulární morbidity a mortality. Subklinickou hypotyreózu jako rizikový faktor potvrdily jen některé studie a metaanalýzy, a jiné toto spojení naopak zpochybnily. Jednou z hypotéz je, že kardiovaskulární riziko je u subklinické hypotyreózy závislé na věku (graf 1), [12]. Metaanalýzy z posledních let totiž ukázaly, že kardiovaskulární riziko je u subklinické hypotyreózy významně zvýšeno jen u osob mladších 65 let, a to především u postmenopauzálních žen, které jsou ohroženy nejvíce [15]. Naopak ve vyšším věku se subklinická hypotyreóza zdá být naopak protektivním faktorem – příkladem je 2krát nižší mortalita

u osob starších 85 let s mírně vyšším TSH (> 4,8 mIU/l) [19].

Dosud nemáme žádné důkazy, že má léčba levotyroxinem u subklinické hypotyreózy pozitivní vliv na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. K dispozici jsou pouze intervenční studie, které ukázaly, že léčba příznivě ovlivňuje rizikové faktory aterosklerózy [2,11], klesala rychlost pulzové vlny jako nezávislého prediktoru koronární aterosklerózy [1], zlepšila se průtokem prostředkovaná vazodilatace [16], došlo k poklesu systolického i diastolického

Graf 1. Hypotetická závislost kardiovaskulárního rizika subklinické hypotyreózy na věku.
Upraveno podle [12]

Graf 2. Relativní riziko kardiovaskulární morbidity u subklinické hypotyreózy a hypertyreózy u osob starších 80 let. Upraveno podle [15]

RR – relativní riziko

Obr. 1. EKG u hypotyreózy. A – negativní vlny T u neléčené hypotyreózy B – normalizace po léčbě levotyroxinem

krvního tlaku, zlepšila se glomerulární filtrace, snížila se intimomediální tloušťka a zvětšil se průměr a. carotis a byl pozorován vzestup endoteliálních progenitorových buněk jako nepřímá známka zlepšení endoteliální dysfunkce [18]. Terapie levotyroxinem u subklinické hypotyreózy vedla také ke zlepšení funkční tělesné kapacity (měřené 6minutovým „walk“ testem na běhátku) [7] a ke zlepšení dysfunkce levé [13] i pravé [21] srdeční komory. Na druhou stranu byla kardiovaskulární morbidita zvýšená i u pacientů, kteří měli subklinickou hypotyreózu levotyroxinem léčenou [14]. Řada prací také ukázala, že zejména u starších osob je relativní kardiovaskulární riziko u subklinické hypertyreózy (a tedy i riziko plynoucí z předávkování levotyroxinem!) vyšší než u subklinické hypotyreózy (graf 2) [15]. Recentní retrospektivní kohortová studie neprokázala žádný (ani pozitivní, ani negativní) vliv léčby levotyroxinem u pacientů se subklinickou hypotyreózou na riziko infarktu myokardu a celkovou mortalitu (n = 12 212) [3] ani na další kardiovaskulární příhody či frekvenci hospitalizací (n = 1 192) [4].

Diagnostika hypotyreózy

Základem diagnostiky periferní hypotyreózy je vyšetření hladiny TSH v séru. Pokud je normální, lze periferní tyreoidální dysfunkci vyloučit. Pokud jsou hodnoty TSH zvýšené, doplníme volný tyroxin (free thyroxine 4 – fT_4) a protilátky proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb – anti-thyroid

autoantibodies) v séru, ev. zopakujeme vyšetření TSH. Bude-li fT_4 snížený, jde o manifestní hypotyreózu, bude-li normální, jde o subklinickou hypotyreózu. Pozitivní TPOAb svědčí pro nejčastější příčinu hypotyreózy – autoimunitní tyreoiditidu. Ostatní příčiny jsou relativně vzácné (tab. 1). Je-li podezření na centrální hypotyreózu (operace nebo onemocnění hypofýzy v anamnéze, úraz hlavy, ozáření CNS, krvácení do CNS apod), je diagnóza naopak založena na vyšetření fT_4 .

Existují i „netyreoidální“ příčiny mírné elevace TSH (tab. 2), při nichž jsou negativní protilátky a normální nález při ultrasonografickém vyšetření. Tyto stavy nevyžadují léčbu levotyroxinem. Se zvýšeným TSH a sníženým fT_4 se setkáme i u iatrogení hypotyreózy vyvolané podáváním tyreostatik.

Diagnóza subklinické hypotyreózy by měla být potvrzena nejméně 2 patologickými výsledky TSH v odstupu 3–6 měsíců a měly by se doplnit TPOAb v séru nebo ultrasonografické (USG) vyšetření štítné žlázy, aby byla dokumentována příčina. Normalizace TSH je totiž častá, zejména ve vyšším věku. Podle studie Somwaru et al z roku 2013 [20] došlo u osob ve věku > 65 let po 2 letech ke spontánní normalizaci TSH u 46 % osob se vstupní hodnotou TSH 4,5–6,9 mIU/l a 10 % osob se vstupní hodnotou TSH 7–9,9 mIU/l; a u 48 % osob se vstupně negativními TPOAb a 15 % osob se vstupně pozitivními TPOAb. Je třeba také mít na paměti, že většina velkých observačních studií ukázala, že hladina TSH v krvi stoupá s věkem [6,10]. Ve studii NHANES u pacientů nad 30–39 let stoupal 97,5 percentil normy pro TSH každých 10 let o 0,3 mIU/l, což nebylo ovlivněno hmotností, tyreoidálními protilátkami ani jodurii [5].

Nejen vyšetření celkového tyroxinu (TT_4 – total thyroxine 4) v séru, ale i fT_4 může ovlivněno řadou okolností (tab. 3). Proto se jako screeningový test doporučuje TSH

Tab. 1. Příčiny hypotyreózy

periferní	spontánní	autoimunitní tyreoiditida
		nedostatek/nadbytek jodu
	iatrogení	pooperační
		postradiační (ozáření zevní nebo radiojodem)
centrální	poléková (amiodaron, cytokiny, lithium aj)	
	nádory, infekce, traumata (úrazy, operace), ozáření, vrozené defekty	

Tab. 2. Příčiny netyreoidální elevace TSH v séru

časté – klinicky významné	vyšší věk
	obezita
	chronická renální insuficience
	neznámá (TSH se normalizuje až u 15–48 % během 2 let)
vzácné – klinicky málo významné	diurnální variabilita (↑ v noci, ↓ odpoledne)
	inaktivační mutace TSH receptoru
	rezistence na tyreoidální hormony
	TSH secernující adenom hypofýzy
laboratorní chyba	

TSH – tyreoidální stimulační hormon

Tab. 3. Faktory, které mohou ovlivnit imunoanalytické stanovení volného tyroxinu v séru

heterofilní protilátky
protilátky proti iodotyroninům
léky (heparin, amiodaron, salicyláty, propyltiouracyl, glukokortikoidy, propranolol, furosemid)
chronické choroby (nejčastěji chronická renální insuficience, sepse)
špatná compliance (užití levotyroxinu před odběrem krve)
gravidita

Tab. 4. Příčiny netyreoidální suprese TSH

hospitalizace
celková netyreoidální onemocnění
léky (kortikoidy, dopamin, analoga somatostatinu)
diurnální variabilita (↑ v noci, ↓ nižší odpoledne)
trimestr gravidity (vliv choriového gonadotropinu)
centrální hypotyreóza

a fT_4 (eventuálně TT_4) se doplňuje pouze, pokud je TSH mimo normu. Celkový či volný trijodtyronin (TT_3 či fT_3) se vyšetřuje jen v nejasných případech a v běžné praxi jsou tato vyšetření nadbytečná. Jednou z indikací je snížení TSH při normálním fT_4 a klinickém podezření na hypertyreózu. Při „syndromu nízkého T_3 “ je fT_3 snížený z důvodu porušené deiodace tyroxinu na trijodtyronin (T_3) a preferenční syntézy tzv. reverzního T_3 , což obvykle provází závažné celkové nemoci (sepsy, trauma, multiorgánové selhání, chronická malnutrice, chronické srdeční selhání apod). TSH je při tom obvykle snížený, může však být i normální či zvýšený, stejně jako fT_4 .

Platí, že diagnostika hypotyreózy je spolehlivější v ambulantním režimu. Důvodem je to, že TSH je velmi citlivý parametr, který je ovlivněn řadou přidružených akutních

i chronických chorob. Uvádí se například, že až třetina hospitalizovaných pacientů má nespecificky suprimovaný (snížený) TSH z netyreoidálních příčin (tab. 4). Pokud je však důvodné klinické podezření na hypotyreózu, provádíme laboratorní testy samozřejmě i za hospitalizace.

Terapie hypotyreózy u pacienta se srdečním onemocněním

Podstatou léčby hypotyreózy je hormonální substituce levotyroxinem (LT_4). Orientační denní dávka je 1,5 μg LT_4 na 1 kg tělesné hmotnosti, závisí však na řadě faktorů. U mladých a jinak zdravých jedinců můžeme ihned podat téměř plnou dávku. U pacientů s ICHS nebo s chronickým srdečním selháním se doporučuje začít léčbu malou dávkou (12,5–25 μg denně), která se zvyšuje postupně (o 50–100 % po 4–6 týdnech). Podobně postupujeme i u starších jinak zdravých osob, i když důkazy pro tento postup chybějí a jsou práce, které ukázaly, že i ve vyšším věku je zahájení substituce plnou dávkou bezpečné [17]. Dávka LT_4 se upravuje podle hodnoty TSH v séru – cílové hodnoty jsou rovny pásmu normy příslušné laboratorní metody (obvykle od 0,4–0,5 mIU/l do 4,0–5,0 mIU/l). Při léčbě pacienta se srdečním onemocněním se často raději spokojíme s hodnotami TSH v horní polovině normálního rozmezí (2–4 mIU/l), nebo i lehce nad ni, než abychom pacienta předávkovali. Subklinická hypertyreóza vzniklá předávkováním má totiž prokazatelně větší zdravotní rizika (kardiovaskulární, kostní, depresivní syndrom) než neléčená subklinická hypotyreóza [8,15]. U pacientů se srdečním onemocněním vedou neodůvodněně vysoké dávky LT_4 spojené s poklesem TSH pod dolní mez normálního rozmezí (0,4–0,5 mIU/l) prokazatelně ke komplikacím (fibrilace síní, tachykardie, manifestace anginy pectoris, manifestace srdečního selhání, osteoporóza) a jsou spojeny se zvýšenou morbiditou a mortalitou (graf 3). Výjimkou je tzv. supresní léčba po odstranění štítné žlázy pro zhoubný nádor. Jejím cílem je zabránit potlačením produkce TSH růstu případné zbytk

Graf 3. Mortalita z kardiovaskulárních příčin v závislosti na TSH. Upraveno podle [8]

TSH – tyreoidální stimulační hormon

Tab. 5. Rámcové doporučení pro léčbu hypotyreózy u pacientů s onemocněním srdce

léčit		neléčit
pacienty s $TSH > 10$ mIU/l a/nebo sníženým fT_4		pacienty s $TSH < 10$ a normálním fT_4 , kteří:
pacienty, kteří užívají amiodaron		špatně spolupracují
pacienty < 65 let		mají anginu pectoris CCS III–IV mají fibrilaci síní se špatně kontrolovanou komorovou odpovědí
pacienty ≤ 80 let	s dysfunkcí levé či pravé srdeční komory	jsou ve věku > 80 let
	s tyreoidálními uzly se střední či vysokou suspekci	
	s dyslipidemií/hypolipidemickou léčbou	
	se symptomy hypotyreózy, je-li patrný efekt léčby	
	s diabetes mellitus	
	po operaci štítné žlázy	
se strumou		mají negativní TPOAb a/nebo negativní nález na USG štítné žlázy

TSH – tyreoidální stimulační hormon fT_4 – volný tyroxin

kové tyreoidální tkáň nebo metastáz. I ta však musí být u pacientů se srdečním onemocněním indikována s rozvahou a s přihlédnutím k poměru rizika a benefitu. U pacientů s karcinomem štítné žlázy s nízkým rizikem se spokojíme se supresí TSH do dolního pásma normálních hodnot (0,5–1,0 mIU/l). Pouze u pacientů s karcinomem štítné žlázy s vysokým rizikem je suprese agresivnější s cílovým TSH pod dolní hranici normálních hodnot, vždy však v závislosti na toleranci pacienta. Po 5 letech se v závislosti na stupni rizika tyreoidálního karcinomu suprese uvolňuje a přechází se na substituční dávku.

Manifestní hypotyreóza by měla být léčena vždy a o příznivém efektu léčby nemůže být pochyb. Indikace k léčbě subklinické hypotyreózy u pacientů se srdečním onemocněním však zůstávají nejasné a kontroverzní. Jak bylo uvedeno výše, léčba sice redukuje rizikové faktory aterosklerózy, zlepšuje srdeční funkci a možná zlepšuje tělesnou zdatnost nemocných, nemá však významný vliv na mortalitu ani morbiditu nemocných. Naopak, při předávkování levotyroxinem může být pacient léčbou i poškozen. U subklinické hypotyreózy u pacienta se srdečním onemocněním by se o léčbě mělo rozhodnout individuálně s přihlédnutím k věku, přidruženým chorobám, komplanici pacienta a laboratorním nálezům (tab. 5).

LT₄ by se měl užívat nalačno alespoň 30 min před požitím potravy a jiných léků, jinak se snižuje resorpce. Tu snižují nejvíce preparáty železa, léky snižující žaludeční aciditu (omeprazol, antacida) a iontoměniče (pryskyřice při hypolipidemické léčbě). Resorpce se také snižuje u pacientů s chronickým městnavým srdečním selháním. K monitoraci léčby periferní hypotyreózy LT₄ se používá výhradně TSH. Vyšetřování fT₄ nebo dokonce TPOAb za tímto účelem je zbytečné a imunoanalytické vyšetření fT₄ je navíc u polymorbidních pacientů užívajících řadu léků značně nespolehlivé. Než dojde ke stabilizaci stavu a optimalizaci dávky, kontroluje se TSH po 4–6 týdnech od poslední úpravy. Častější kontroly nemají velký význam, změna dávky se v hodnotě sérového TSH dříve neprojeví. U stabilizovaného pacienta stačí kontroly TSH a klinického stavu 1krát ročně.

Závěr

Hypotyreóza je u pacientů se srdečním onemocněním častým nálezem. Potvrzená manifestní hypotyreóza je vždy důvodem k substituční léčbě levotyroxinem, u pacientů se srdečním onemocněním vždy začínáme léčbu malou dávkou a zvyšujeme postupně. Často se raději spokojíme s cílovými hodnotami TSH v horním pásmu normálního rozmezí, nebo i lehce nad ni, než abychom pacienta předávkovali. Benefit z léčby subklinické hypotyreózy by měl být u pacientů se srdečním onemocněním zvážen vždy individuálně.

Literatura

1. Biondi B, Galderisi M, Pagano L et al. Endothelial-mediated coronary flow reserve in patients with mild thyroid hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(2): 323–329. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-09-0196>>.

2. Abreu IM, Lau E, de Sousa Pinto B et al. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is the question! A systematic review with meta-analysis on lipid profile. *Endocr Connect* 2017; 6(3): 188–199. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EC-17-0028>>.
3. Andersen MN, Olsen AM, Madsen JC et al. Levothyroxine Substitution in Patients with Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Myocardial Infarction and Mortality. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129793. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129793>>.
4. Andersen MN, Olsen AS, Madsen JC et al. Long-Term Outcome in Levothyroxine Treated Patients With Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11): 4170–4177.
5. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid* 2011; 21(1): 5–11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2010.0092>>.
6. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): 1554–1562. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-3020>>.
7. Curotto Grasiósi J, Peressotti B, Machado RA et al. Improvement in functional capacity after levothyroxine treatment in patients with chronic heart failure and subclinical hypothyroidism. *Endocrinol Nutr* 2013; 60(8): 427–432. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2013.01.013>>.
8. Franklyn JA. The thyroid – too much and too little across the ages. The consequences of subclinical thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(1): 1–8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12011>>.
9. Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al. [American Association Of Clinical Endocrinologists And American Thyroid Association Taskforce On Hypothyroidism In Adults]. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22(12): 1200–1235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2012.0205>>. Erratum in *Thyroid* 2013; 23(2): 251. *Thyroid* 2013; 23(1): 129.
10. Hollowell JG, Staehling NW et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 489–499.
11. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroidstimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the tromsø Study. *J Intern Med* 2006; 260(1): 53–61.
12. Mariotti S. Mild hypothyroidism and ischemic heart disease: Is age the answer? *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 2969–2971. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1237>>.
13. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3): 1110–1115.
14. Nyirenda MJ, Clark DN, Finlayson AR et al. Thyroid disease and increased cardiovascular risk. *Thyroid* 2005; 15(7): 718–724.
15. Ochs N, Auer R, Bauer DC et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148(11): 832–845.
16. Razvi S, Ingole L, Keeka G et al. The beneficial effect of lthyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomised, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5): 1715–1723.
17. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg R et al. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2005; 165(15): 1714–1720.
18. Shakoor SK, Aldibbiat A, Ingole LE et al. Endothelial progenitor cells in subclinical hypothyroidism: the effect of thyroid hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1): 319–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1421>>.
19. Singer RB. Mortality in a complete 4year follow up of 85yearold residents of leiden, classified by serum level of thyrotropin and thyroxine. *J Insur Med* 2006; 38(1): 14–19.

20. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM et al. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): 1962–1969. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-3047>>.

21. Turhan S, Tulunay C, Ozduman Cin M et al. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3490–3493.

doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.

✉ jan.jiskra@vfn.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 27. 6. 2017

Přijato po recenzi 4. 9. 2017

21. kongres o ateroskleróze

NH Hotel OLOMOUC
7. - 9. prosince 2017

www.gsymposion.cz
www.athero.cz