

## HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y SU RELACIÓN CON EL DAÑO CARDIOVASCULAR. ANÁLISIS DEL EFECTO INMUNOMODULADOR DE LA TSH. REVISIÓN NARRATIVA

*Diego Tene<sup>1</sup>, Geritza Urdaneta<sup>2</sup>, Nelson Muñoz<sup>3</sup>, Adriana Pedreáñez<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Laboratorio Clínico del Hospital General IESS. Riobamba. Ecuador. <sup>2</sup>Cátedra de Semiología médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. <sup>3</sup>Universidad Nacional del Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud. Riobamba. Ecuador. <sup>4</sup>Cátedra de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(2): 73-81**

### RESUMEN

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es un trastorno común caracterizado por niveles elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH) junto con concentraciones de tiroxina libre y triyodotironina libre dentro del rango de referencia normal. La incidencia del hipotiroidismo subclínico varía entre las poblaciones y oscila entre el 4 y el 20%, con una mayor incidencia asociada con el aumento de la edad, el sexo femenino y la biodisponibilidad de yodo. Se sabe que las hormonas tiroideas afectan el corazón y la vasculatura. Como resultado, el impacto del HSC en el sistema cardiovascular (SC) se ha convertido recientemente en un tema importante de investigación. Varios estudios sugieren un vínculo entre el HSC y los factores de riesgo cardiovascular, como las alteraciones de la presión arterial, los niveles de lípidos y la aterosclerosis. Recientemente ha tomado especial interés el papel proinflamatorio que ejerce la hormona TSH en estos procesos. Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es analizar los mecanismos bioquímicos por medio de los cuales el HSC puede inducir daño cardiovascular, con especial énfasis en el efecto inmunomodulador de la TSH.

**Palabras clave:** Hipotiroidismo subclínico; enfermedad cardiovascular; TSH; inflamación.

## SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND ITS RELATIONSHIP TO CARDIOVASCULAR DAMAGE. ANALYSIS OF THE IMMUNOMODULATORY EFFECT OF TSH. NARRATIVE REVIEW

### ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism (SCH) is a common disorder characterized by elevated levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) along with concentrations of free thyroxine and free triiodothyronine within the normal reference range. The incidence of subclinical hypothyroidism varies between populations and ranges from 4 to 20%, with a higher incidence associated with increasing age, female gender and iodine bioavailability. Thyroid hormones are known to affect the heart and vasculature and, as a result, the impact of SCH on the cardiovascular system has recently become a major research topic. Several studies suggest a link between SCH and cardiovascular risk factors, such as alterations in blood pressure, lipid levels, and atherosclerosis. Recently, the pro-inflammatory role of the hormone TSH in this process has taken special interest. Therefore, the aim of this review is to analyze the biochemical mechanisms by which SCH can induce cardiovascular damage, with special emphasis on the immunomodulatory effect of TSH.

**Keywords:** Subclinical hypothyroidism; cardiovascular disease; TSH; inflammation.

---

Artículo recibido en: Septiembre 2020. Aceptado para publicación en: Enero 2021  
Dirigir correspondencia a: Adriana Pedreáñez. Email: apedreanez@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define bioquímicamente por un incremento en la concentración sérica de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) por encima del límite superior del rango de referencia del ensayo, con niveles normales de tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L). Es un trastorno muy común en la población general, especialmente entre los pacientes de mediana edad y de edad avanzada<sup>1,2</sup>.

En la mayoría de los casos, los pacientes con HSC no presentan síntomas que indiquen este trastorno, por lo que el diagnóstico se basa en los hallazgos de laboratorio. Sin embargo, el HSC puede eventualmente progresar a hipotiroidismo manifiesto, que se caracteriza por valores elevados de TSH pero valores reducidos de hormonas tiroideas. Dependiendo del grado de elevación de la TSH sérica, el HSC se puede dividir en leve (donde la concentración de TSH sérica está en el rango de 4,5 a 9 mU/L) o severa (TSH  $\geq 10$  mU/L)<sup>2</sup>. El HSC afecta del 4 al 20% de la población adulta y está influido por factores como la edad, el sexo, la raza, el índice de masa corporal y la ingesta de yodo en la dieta<sup>2</sup>. El sistema cardiovascular es uno de los principales blanco de las hormonas tiroideas<sup>3</sup>, en consecuencia, se espera que las deficiencias en la concentración de las mismas, así como los excesos, produzcan cambios en la regulación de la función cardíaca y la hemodinámica cardiovascular. En este sentido, varios estudios asocian al HSC con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cada vez cobra más importancia el papel proinflamatorio de la hormona TSH en este proceso. Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es analizar los mecanismos implicados en la inducción de daño cardiovascular en el HSC, con especial énfasis en el efecto inmunomodulador de la TSH.

## RELACIÓN ENTRE EL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y EL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los datos sobre la asociación entre el

hipotiroidismo subclínico y la enfermedad cardiovascular son contradictorios. La discrepancia en los resultados de varios estudios podría estar influida por variables como la edad, el sexo, los niveles de TSH o una enfermedad cardiovascular preexistente. Sin embargo, en los últimos años, una serie de estudios poblacionales longitudinales han encontrado que el HSC se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), y esto se confirmó en un gran metanálisis publicado en el 2010<sup>4</sup>, en el cual se llegó a la conclusión de que el hipotiroidismo subclínico se asocia con un mayor riesgo de eventos de cardiopatía coronaria y mortalidad por cardiopatía coronaria en aquellos pacientes con niveles más altos de TSH, particularmente los pacientes con una concentración de TSH de 10 mU/L o más.

La asociación entre HSC y la cardiopatía isquémica (CI) así como la mortalidad asociada, también fue confirmada por la encuesta de Whickham realizada durante 20 años de seguimiento, en individuos con HSC frente a un grupo eutiroideo (con niveles normales de hormonas tiroideas) que estaban libres de CI al inicio de la investigación. En dicho estudio, la CI y la mortalidad por CI fue significativamente mayor en el grupo con HSC ( $p=0,01$  y  $p=0,05$  respectivamente) con respecto al grupo eutiroideo<sup>5</sup>.

Dado que la asociación entre el HSC y la enfermedad cardiovascular es cada vez más convincente, resulta necesario comprender los mecanismos involucrados en dicha asociación. Se ha descrito que el HSC está acompañado de un estado proinflamatorio y procoagulante<sup>1,3</sup>. En tal sentido, se han detectado elevaciones en la concentración de la interleucina 6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR) séricas en pacientes con HSC<sup>6,7</sup>. Los efectos metabólicos en estos pacientes incluyen, niveles más altos de ácidos grasos libres en sangre, lo que también pueden conducir a acciones celulares inflamatorias<sup>8</sup>.

Los pacientes con HSC también presentan hiperreactividad plaquetaria<sup>9</sup>. Además, se ha descrito un incremento en la concentración de antígeno TAFI (Inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina) en estos pacientes, lo que

sugiere un estado hipofibrinolítico y riesgo elevado de trombosis<sup>10,11</sup>. La relajación vascular también se encuentra afectada en estos pacientes<sup>6,7</sup>.

Las hormonas tiroideas tienen un impacto significativo en el metabolismo de los lípidos. Al respecto, la conexión entre el hipotiroidismo subclínico, la dislipidemia y el aumento del riesgo de aterosclerosis ha sido ampliamente documentada<sup>12,13</sup>.

La aterosclerosis es una enfermedad progresiva caracterizada por la acumulación de lípidos y otros elementos como la fibrina en las grandes arterias, lo cual conlleva a la formación de placas formadas por depósitos de lípidos en la pared arterial y está relacionada con una alta incidencia de enfermedades cardiovasculares. Un evento iniciador primario en la aterosclerosis es la acumulación de colesterol-LDL en la matriz sub-endotelial, la cual es mayor cuando se elevan los niveles de LDL circulante y tanto el transporte como la retención de LDL aumentan en los sitios preferidos para la formación de lesiones. La acumulación de LDL mínimamente oxidada, estimula a las células endoteliales para producir una serie de moléculas proinflamatorias, incluidas moléculas de adhesión y factores de crecimiento lo que genera el reclutamiento de monocitos en la pared arterial. Los monocitos luego transmigran a través de la monocapa endotelial hacia la íntima, donde proliferan, se diferencian en macrófagos y fagocitan las lipoproteínas, formando células espumosas. Con el tiempo, las células espumosas mueren, contribuyendo con su contenido lleno de lípidos al núcleo necrótico de la lesión ateromatosa<sup>14</sup>.

Se ha descrito que el HSC es un factor de riesgo significativo para la aterosclerosis aórtica y el infarto de miocardio en mujeres ancianas, independientemente de los niveles de colesterol sérico<sup>15</sup>. Por lo tanto, es posible que la asociación entre el HSC y la aterosclerosis no se explique por completo por la dislipidemia, y deben tenerse en cuenta otros mecanismos<sup>16,17</sup>.

En este sentido, el endotelio juega un papel importante en el mantenimiento de la función y la integridad vascular mediante la producción de

sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras<sup>18</sup>. La sustancia vasodilatadora más importante producida por el endotelio es el óxido nítrico (ON), derivado de la conversión de L-arginina en citrulina por acción de la enzima Óxido Nítrico Sintetasa<sup>19</sup>. En presencia de importantes factores de riesgo cardiovascular, incluida la hipercolesterolemia, el endotelio puede generar estrés oxidativo que, a su vez, provoca la degradación del ON<sup>20</sup>. En la actualidad, está bien establecido que la disfunción endotelial, una condición caracterizada por una menor disponibilidad de ON, actúa como un promotor de la aterosclerosis y está asociada con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares<sup>21</sup>.

## HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La gran mayoría de los estudios publicados hasta el momento, sugieren que el HSC acelera la disfunción endotelial. En particular, el HSC se asocia con un aumento del colesterol-LDL, de la presión arterial diastólica y de incremento en la concentración de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva y la IL-6. Acompañado simultáneamente de una reducción en la biodisponibilidad del óxido nítrico en los vasos sanguíneos y el aumento de la expresión del receptor de angiotensina II<sup>22</sup>. Por tanto, la disfunción endotelial sería un factor inicial favorable para investigar la relación entre HSC y la enfermedad cardiovascular. En este contexto, Türemen y col.<sup>23</sup>, encontraron que existe una disfunción endotelial e inflamación crónica de bajo grado en el HSC. Sus resultados no solo revelaron una elevada incidencia de disfunción endotelial en pacientes con HSC, sino que también indicaron un posible papel de la TSH sérica en este fenómeno.

La disfunción del endotelio contribuye a la aterosclerosis de varias formas. En el entorno coronario, la exposición prolongada a factores de riesgo cardiovascular provoca una marcada reducción de la vasodilatación dependiente del endotelio o una vasoconstricción paradójica, relacionada con una acción aumentada de incluir la endotelina-1(ET-1) y una biodisponibilidad reducida de ON por incremento del estrés oxidativo; esto trae como resultado una reducción del tono vascular y desarrollo de lesiones ateroscleróticas a

través de mecanismos secundarios, tales como la regulación positiva de las moléculas de adhesión celular, la producción de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento, activación plaquetaria, oxidación de LDL y proliferación de células del músculo liso vascular<sup>24</sup>.

Se ha demostrado que la disfunción endotelial puede preceder a las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis coronaria que ocurren en las primeras etapas de la aterogénesis, incluso antes del reconocimiento de lesiones coronarias iniciales<sup>25</sup>. Adicionalmente, se ha demostrado que la TSH elevada puede promover la proliferación de células del músculo liso vascular a través de la vía dependiente de cAMP. Esto puede contribuir al efecto aterogénico de esta hormona<sup>26</sup>.

### **LA TSH COMO INDUCTORA DE DAÑO CARDIOVASCULAR Y EL PAPEL DEL RECEPTOR DE LA HORMONA TSH EN TEJIDOS EXTRA TIROIDEOS**

Como hemos mencionado previamente los pacientes con HSC tienen un mayor riesgo de hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares, incluida la aterosclerosis. Estos pacientes presentan concentraciones de T3L y T4L normales con niveles elevados de TSH. Esto sugiere que la TSH puede desempeñar un papel en la inducción de aterosclerosis independientemente de su influencia sobre las hormonas tiroideas<sup>27</sup>. La TSH, también denominada tirotropina, es una hormona glicoproteica sintetizada y secretada por la hipófisis, bien conocida por su función clásica en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides para estimular la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas por la glándula tiroides<sup>28</sup>.

Se ha descrito que el receptor de la TSH (TSHR) se expresa en una variedad de células además de los tirocitos, como los hepatocitos<sup>29</sup>, los adipocitos<sup>30</sup> y los osteoclastos<sup>31</sup>. Esto indica que la función de la TSH no se limita a la regulación de la función tiroidea. El TSHR en tejidos extra-tiroideos juega un papel fisiopatológico importante. En este sentido, el incremento compensatorio en la concentración de TSH es beneficioso para superar

la insuficiencia tiroidea parcial y para preservar la función tiroidea en el HSC, sin embargo, la misma elevación de TSH puede alterar las funciones de las células no tirocitarias que expresan el receptor de TSH (TSHR). Por ejemplo, se ha demostrado que la TSH puede unirse al TSHR en los hepatocitos y modular la síntesis y transformación del colesterol en el hígado, contribuyendo así directamente a la hipercolesterolemia<sup>32</sup>.

El tipo de célula más estudiado a este respecto es el adipocito, con investigaciones que se remontan a varias décadas que demuestran que la TSH es uno de varios ligandos capaces de estimular las proteínas G en los adipocitos de roedores<sup>33</sup>. Los adipocitos humanos estimulados con TSH experimentan lipólisis, aumentan la producción y liberación de IL-6 y de proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) *in vitro* y son más resistentes a la insulina<sup>34-36</sup>. Estas respuestas son consistentes con el patrón observado en los pacientes con HSC. Por otra parte, estos factores también podrían contribuir indirectamente a las anomalías en la función endotelial y a la aterosclerosis<sup>36</sup>.

La expresión de TSHR también se ha observado en células endoteliales aórticas humanas, así como, el aumento de la producción de ON es respuesta a la TSH<sup>37</sup>. Utilizando células endoteliales microvasculares humanas, se demostró que la TSH estimula la angiogénesis y la proliferación<sup>38</sup>. La TSH es capaz de inducir incremento en la expresión de las moléculas de adhesión intercelular y la regulación a la baja de prostaciclina y de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) en células endoteliales de la vena umbilical humana<sup>39</sup>. Por tanto, es posible que la acción directa de niveles elevados de TSH sobre el endotelio sea responsable de la disfunción endotelial en el HSC.

Sin embargo, aparte de su efecto sobre el colesterol y la disfunción endotelial, aún se desconoce si la TSH puede contribuir a la aterosclerosis de otras formas, por ejemplo, promoviendo directamente la inflamación vascular, que es el eje central en todas las etapas de la aterosclerosis. En este sentido, se ha informado que el TSHR se expresa en macrófagos, células endoteliales y células

de músculo liso<sup>40</sup>. Estos tres tipos de células están involucrados de manera más crítica en la aterosclerosis. Por tanto, no es descabellado pensar que la TSH pueda promover la aterosclerosis no solo indirectamente regulando la función tiroidea, sino también directamente actuando sobre estas células (Ver Fig.1).

En este orden de ideas, varios estudios poblacionales transversales, han demostrado la asociación entre la TSH y la inducción de aterosclerosis mediante la medición del grosor de la íntima-media carotídea (CIMT) usando ecografía, un método simple y no invasivo que es muy adecuado para evaluar la aterosclerosis en estudios poblacionales a gran escala<sup>27,41</sup>.

Adicionalmente, la relación causal directa entre la TSH y la aterosclerosis se ha demostrado usando ratones con doble knockout TSHR - / - ApoE - / - , sugiriendo que la TSH puede promover la inflamación vascular y la aterosclerosis, un efecto previamente no reconocido para esta hormona<sup>42</sup>. Los macrófagos también se ven afectados directamente por la TSH, en este sentido estudios *in vitro* han demostrado que los macrófagos estimulados con TSH, experimentan un incremento en la síntesis de TNF alfa e IL-6, dos marcadores implicados en la inflamación aguda. Por lo tanto, la TSH promueve directamente respuestas inflamatorias en estas células. Se ha sugerido que los mecanismos implicados en el efecto proinflamatorio de la TSH involucran la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B y el sistema MAPK<sup>43</sup>.

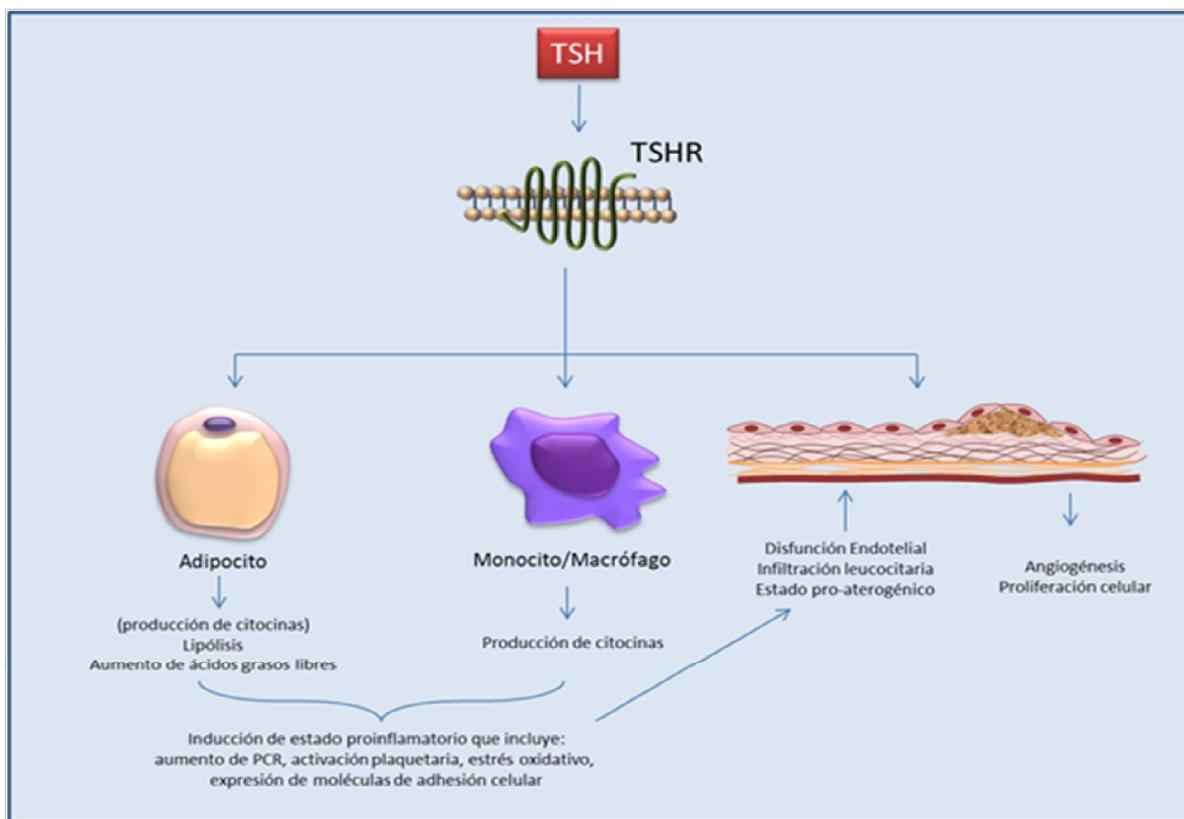
Varios investigadores han estudiado a los sobrevivientes de cáncer de tiroides que han sido sometidos a tiroidectomía. Algunos de estos pacientes se someten a la administración de TSH exógena para detectar evidencia temprana de recurrencia del cáncer de tiroides. Durante estos pocos días, los niveles de TSH aumentan de forma aguda y están bastante elevados, mientras que los niveles de hormona tiroidea permanecen sin cambios. Esta configuración proporciona a los investigadores un modelo interesante para estudiar los efectos extratiroideos de las elevaciones

agudas de TSH *in vivo*. En estos pacientes, la estimulación aguda de TSH conduce a muchas de las mismas respuestas que se observan en el HSC, es decir alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio, mayor reactividad plaquetaria, elevaciones de ácidos grasos libres, PCR e IL-6<sup>44,45</sup>.

Cada día existen más evidencias en relación al efecto inmunomodulador de la TSH, y su papel en la inducción de la inflamación y de la aterosclerosis directamente, además de sus efectos sobre el metabolismo al regular los niveles de las hormonas tiroideas. Adicionalmente, una serie de enfermedades metabólicas impulsadas por la inflamación crónica, incluida la obesidad, la resistencia a la insulina y la hipertensión, también se relacionan con la elevación de TSH en entornos clínicos. Por lo tanto, se requieren más investigaciones para dilucidar si el efecto proinflamatorio de la TSH sobre los macrófagos también juega un papel importante en otras patologías. Por otro lado, el envejecimiento suele ir acompañado de una elevación de la TSH, por lo que es perfectamente posible que la TSH también desempeñe un papel importante en los cambios sistémicos relacionados con la inflamación y la inmunidad durante la senescencia.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El HSC es un trastorno común en la población adulta, y muchos pacientes con HSC pueden evolucionar hacia un hipotiroidismo manifiesto. Varios estudios sugieren que el HSC está fuertemente asociado con el riesgo de enfermedad cardiovascular. La gran mayoría de los estudios publicados hasta ahora indican que el HSC acelera la disfunción endotelial y promueve la aterosclerosis. Se han encontrado evidencias importantes que sugieren que la TSH actúa como un regulador importante de la función inmunológica. La expresión del receptor de la TSH ha sido demostrada en tejidos extra tiroideos así como en células inmunitarias. La TSH puede contribuir a la aterogénesis directamente al promover respuestas inflamatorias en diferentes células. Este aspecto modifica la comprensión



**Figura 1.** Efecto inmunomodulador de la TSH y su papel en la enfermedad cardiovascular: El receptor de la TSH se encuentra distribuido en varios tejidos extra-tiroideos incluyendo adipocitos, células inmunitarias y células endoteliales. En estas células, la TSH puede estimular la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y TNF- $\alpha$  (Factor de Necrosis Tumoral alfa). También se ha demostrado que la TSH puede inducir un estado proinflamatorio mediante la producción de PCR, aumento del estrés oxidativo, aumento en la expresión de moléculas de adhesión celular y activación plaquetaria. En los vasos sanguíneos, todos estos eventos promueven la disfunción endotelial y el desarrollo de aterosclerosis. Un trastorno vinculado directamente con el desarrollo de enfermedad cardiovascular. TSH: Hormona estimulante de la tiroides; PCR: Proteína C reactiva; TSHR: Receptor de la TSH.

actual de cómo el HSC aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y revela a la TSH como un importante inmunomodulador de estos procesos, convirtiéndola en un objetivo potencial tanto para la prevención como para el tratamiento no sólo de enfermedades cardiovasculares sino posiblemente de otras enfermedades inflamatorias.

### CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la redacción del artículo y no haber recibido apoyo de la industria para su

elaboración.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012;379:1142-1154. doi:10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
2. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38. doi: 10.1001/jama.291.2.228.
3. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-

- Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler* 2014;26:296-309. doi:10.1016/j.arteri.2014.07.003.
4. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-1374. doi: 10.1001/jama.2010.1361.
  5. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. 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. doi:10.1210/jc.2009-1749.
  6. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3731-3737. doi:10.1210/jc.2003-030039.
  7. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:5076-5082. doi: 10.1210/jc.2006-1075.
  8. Caraccio N, Natali A, Sironi A, Baldi S, Frascerra S, Dardano A, Monzani F, Ferrannini E. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4057-4062. doi: 10.1210/jc.2004-2344.
  9. Lupoli R, Di Minno MN, Tortora A, Scaravilli A, Cacciapuoti M, Barba L, Di Minno A, Ambrosino P, Lupoli GA, Lupoli G. Primary and secondary hemostasis in patients with subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2659-2665. doi: 10.1210/jc.2015-1726.
  10. Dörr M, Empen K, Robinson DM, Wallaschofski H, Felix SB, Völzke H. The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol* 2008;159:145-152. doi:10.1530/EJE-08-0140
  11. Guldiken S, Demir M, Turgut B, Altun BU, Arikani E, Kara M. Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr J* 2005;52:363-367. doi:10.1507/endocrj.52.363
  12. Zhang X, Shao S, Geng H, Yu Y, Wang C, Liu Z, Yu C, Jiang X, Deng Y, Gao L, et al. Expression profiles of six circulating microRNAs critical to atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism: a clinical study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:766-774. doi: 10.1210/jc.2013-1629.
  13. Yasar HY, Demirpence M, Colak A, Yurdakul L, Zeytinli M, Turkon H, Ekinci F, Günaslan A, Yasar E. Serum irisin and apelin levels and markers of atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63:16-21. doi: 10.20945/2359-3997000000106.
  14. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-241. doi: 10.1038/35025203.
  15. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. 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. doi:10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.
  16. Chadarevian R, Bruckert E, Ankri A, Beucler I, Giral P, Turpin G. Relationship between thyroid hormones and plasma D-dimer levels. *Thromb Haemost* 1998;79:99-103.
  17. Mathews JD, Whittingham S, Mackay IR. Autoimmune mechanisms in human vascular disease. *Lancet* 1974;2:1423-1427. doi:10.1016/s0140-6736(74)90077-4 .
  18. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376. doi:10.1038/288373a0 .
  19. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:664-666. doi:10.1038/333664a0 .
  20. Costa S, Reina-Couto M, Albino-Teixeira A, Sousa T. Statins and oxidative stress in chronic heart failure. *Rev Port Cardiol* 2016;35:41-57. doi:10.1016/j.repc.2015.09.006.
  21. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease [published correction appears in *Circulation* 2003;108:500]. *Circulation*. 2001;104:2673-2678. doi:10.1161/hc4601.099485.
  22. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, Calogero AE. Endothelial dysfunction and subclinical hypothyroidism: a brief review. *J Endocrinol Invest* 2012;35:96-103. doi:10.3275/8190.
  23. Türemen EE, Çetinarslan B, Şahin T, Cantürk Z, Tarkun İ. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to

- autoimmune thyroiditis. *Endocr J* 2011;58:349-354. doi:10.1507/endocrj.k10e-333.
24. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105:546-549. doi:10.1161/hc0502.104540.
25. Wołoszyn-Durkiewicz A, Myśliwiec M. The prognostic value of inflammatory and vascular endothelial dysfunction biomarkers in microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2019;25:28-35. doi:10.5114/pedm.2019.84710.
26. Tian L, Ni J, Guo T, Liu J, Dang Y, Guo Q, Zhang L. TSH stimulates the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Endocrine* 2014;46:651-658. doi: 10.1007/s12020-013-0135-4.
27. Collet TH, Bauer DC, Cappola AR, Asvold BO, Weiler S, Vittinghoff E, Gussekloo J, Bremner A, den Elzen WP, Maciel RM, et al. Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3353-3362. doi: 10.1210/jc.2014-1250.
28. Narumi S, Hasegawa T. TSH resistance revisited. *Endocr J* 2015;62:393-8. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0131.
29. Tian L, Song Y, Xing M, Zhang W, Ning G, Li X, Yu C, Qin C, Liu J, Tian X, et al. A novel role for thyroid-stimulating hormone: up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase expression through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein pathway. *Hepatology* 2010;52:1401-1409. doi: 10.1002/hep.23800.
30. Ma S, Jing F, Xu C, Zhou L, Song Y, Yu C, Jiang D, Gao L, Li Y, Guan Q, et al. Thyrotropin and obesity: increased adipose triglyceride content through glycerol-3-phosphate acyltransferase 3. *Sci Rep* 2015;5:7633. doi: 10.1038/srep07633.
31. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003;115:151-162. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00771-2.
32. Song Y, Xu C, Shao S, Liu J, Xing W, Xu J, Qin C, Li C, Hu B, Yi S, et al. Thyroid-stimulating hormone regulates hepatic bile acid homeostasis via SREBP-2/HNF-4 $\alpha$ /CYP7A1 axis. *J Hepatol* 2015;62:1171-1179. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.006.
33. Rodbell M. Signal transduction: evolution of an idea. *Environ Health Perspect* 1995;103:338-345. doi: 10.1289/ehp.95103338.
34. Gagnon A, Antunes TT, Ly T, Pongsuwan P, Gavin C, Lochnan HA, Sorisky A. Thyroid-stimulating hormone stimulates lipolysis in adipocytes in culture and raises serum free fatty acid levels in vivo. *Metabolism* 2010;59:547-553. doi: 10.1016/j.metabol.2009.08.018.
35. Antunes TT, Gagnon A, Chen B, Pacini F, Smith TJ, Sorisky A. Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:1140-1144. doi:10.1152/ajpendo.00516.2005.
36. Felske D, Gagnon A, Sorisky A. Interacting Effects of TSH and Insulin on Human Differentiated Adipocytes. *Horm Metab Res* 2015;47:681-685. doi:10.1055/s-0034-1395673.
37. Donnini D, Ambesi-Impiombato FS, Curcio F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells. *Thyroid* 2003;13:517-521. doi:10.1089/105072503322238764.
38. Balzan S, Del Carratore R, Nicolini G, Befly P, Lubrano V, Forini F, Iervasi G. Proangiogenic effect of TSH in human microvascular endothelial cells through its membrane receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1763-1770. doi: 10.1210/jc.2011-2146.
39. Tian L, Zhang L, Liu J, Guo T, Gao C, Ni J. Effects of TSH on the function of human umbilical vein endothelial cells. *J Mol Endocrinol* 2014;52:215-222. doi:10.1530/JME-13-0119.
40. Klein JR. Physiological relevance of thyroid stimulating hormone and thyroid stimulating hormone receptor in tissues other than the thyroid. *Autoimmunity* 2003;36:417-421. doi:10.1080/08916930310001603019.
41. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-467. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
42. Marians RC, Ng L, Blair HC, Unger P, Graves PN, Davies TF. Defining thyrotropin-dependent and -independent steps of thyroid hormone synthesis by using thyrotropin receptor-null mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15776-15781. doi: 10.1073/pnas.242322099.
43. Yang C, Lu M, Chen W, He Z, Hou X, Feng M, Zhang H, Bo T, Zhou X, Yu Y, et al. Thyrotropin aggravates atherosclerosis by promoting macrophage inflammation in plaques. *J Exp Med* 2019;216:1182-1198. doi:

10.1084/jem.20181473.

44. Dardano A, Ghiadoni L, Plantinga Y, Caraccio N, Bemi A, Duranti E, Taddei S, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F. Recombinant human thyrotropin reduces endothelium-dependent vasodilation in patients monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4175-4178. doi: 10.1210/jc.2006-0440.
45. Desideri G, Bocale R, Milardi D, Ghiadoni L, Grassi D, Necozone S, Taddei S, di Orio F, Pontecorvi A, Ferri C. Enhanced proatherogenic inflammation after recombinant human TSH administration in patients monitored for thyroid cancer remnant. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:429-433. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03485.x.