

무증상 갑상선기능저하증 환자와 정상 대조군 사이의 총경동맥 내중막두께 비교

포천중문의과대학 내과학교실

박경선 · 류정임 · 김수경 · 김인재 · 임상욱 · 박석원 · 김유리 · 차동훈 · 조용욱 · 최영길 · 이상종

Comparison of Common Carotid Artery Intima-Media Thickness between Subclinical Hypothyroidism and Euthyroidism

Kyung-Sun Park, Jung-Im Rue, Soo-Kyung Kim, In-Jae Kim, Sang-Wook Lim,
Seok-Won Park, Yu-Lee Kim, Dong-Hoon Cha, Yong-Wook Cho, Young-Kil Choi, Sang-Jong Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pochon CHA University

ABSTRACT

Background: Common carotid artery intima-media thickness (IMT), which is increased in patients with overt hypothyroidism, is an independent risk factor of the atherosclerosis-related disease. This study was performed to compare serum lipid level and common carotid artery IMT among patients with overt hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and euthyroidism.

Methods: Patients with newly-diagnosed subclinical (n=32) and overt (n=32) hypothyroidism were selected for this study. All of the patients and an age- and sex-matched euthyroidism cohort were checked for clinical characteristics and serum lipid levels. Common carotid artery IMT was also measured using high resolution B-mode ultrasonography.

Results: Statistically significant differences were observed between the total cholesterol levels of patients with subclinical hypothyroidism and those with euthyroidism. When common carotid artery IMT measured by ultrasonography, subclinical (0.67 ± 0.11 mm) and overt (0.71 ± 0.12 mm) hypothyroidism showed significantly increased mean IMT compared to that of euthyroidism (0.58 ± 0.07 mm, $P < 0.05$, respectively), but no differences were found between subclinical and overt hypothyroidism.

Conclusion: We concluded that subclinical hypothyroidism is related to increased common carotid artery IMT as well as dyslipidemia. Therefore, we recommend that treatment principle of subclinical hypothyroidism be established through large-scale, prospective studies performed to determine the effect of thyroid hormone replacement on the reduction of common carotid artery IMT. (J Kor Endocrinol Soc 21:490~496, 2006)

Key Words: Atherosclerosis, Intima-media thickness, Subclinical hypothyroidism

서 론

무증상 또는 불현성 갑상선기능저하증이란 특별한 임상

증상은 없이 총 T₃, 총 T₄ 및 유리 T₄ 등의 갑상선호르몬 수치는 정상이면서 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)만 상승되어 있는 경우로, 전체 빈도는 2~8% (남자 2.8%, 여자 7.5%), 특히 60세 이상의 여자에서는 16%까지 발견될 수 있는 비교적 흔한 질환이다[1]. 갑상선호르몬은 저밀도지단백(low-density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤 수용체의 활성을 증가시켜 혈청 콜레스테롤의 제

접수일자: 2006년 9월 4일

통과일자: 2006년 10월 25일

책임저자: 김수경, 포천중문의과대학 내과학교실

거에 관여하므로[2], 갑상선기능저하증에서는 LDL 콜레스테롤의 증가 및 고밀도지단백(high-density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤의 감소로 인해 관상동맥질환의 발생이 증가한다는 것은 잘 알려져 있다[3]. 반면 무증상 갑상선기능저하증의 경우 혈중 지질에 미치는 영향은 다양하게 보고되고 있다[4~6].

총경동맥 내중막두께(intima-media thickness, IMT)는 죽상동맥경화증의 표지자로 뇌졸중 및 관상동맥질환 등의 발생을 예측할 수 있는 독립적인 위험인자이며[7], 갑상선기능저하증에서 그 두께가 증가될 뿐 아니라, 갑상선호르몬의 투여로 감소됨이 보고된 바 있다[8]. 본 연구는 무증상 갑상선기능저하증에서 이상지질혈증과 총경동맥 내중막두께를 분석함으로써 향후 무증상 갑상선기능저하증 환자에서 심혈관 질환 위험도에 따른 임상진료 지침을 마련하는데 도움이 되고자 수행되었다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2004년 5월부터 2005년 5월까지 분당차병원 내분비내과 내원하여 최초로 진단받은 갑상선기능저하증 및 무증상 갑상선기능저하증 환자와 정상 대조군을 대상으로 하였다. 갑상선기능저하증은 TSH > 5.5 μ U/mL (정상: 0.35~5.5)이면서 유리 T₄ < 0.89 ng/dL (0.89~1.76)인 경우로 정의하였고, 무증상 갑상선기능저하증은 TSH > 5.5 μ U/mL이면서 유리 T₄가 정상 범위를 보이는 경우로 정의하였다. 갑상선기능검사는 약 한달 간격으로 2회 반복하여, 2회 모두 동일한 갑상선기능 이상을 보이는 경우만 대상군으로 하였다. 항고혈압제나 지질강하제 등 혈중 지질대사에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 경우, 갑상선 질환 이외의 다른 내분비 질환을 동반한 경우, 중증의 간 및 신 질환이 있는 경우, 최근 3개월 내에 3 kg 이상의 심한 체중변화가 있었던 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 정상 대조군은 TSH와 유리 T₄가 정상이고 항갑상선과산화효소 항체(anti-thyroperoxidase antibody)가 음성이면서 당뇨병, 고혈압 및 기타 급, 만성 질환이 없으며 환자군과 연령과 성비가 비슷한 29명의 건강한 성인으로 본 연구에 자발적으로 참여하였다. 본 연구는 분당차병원의 윤리위원회로부터 승인을 받았고, 모든 연구대상자들로부터 사전동의서를 받아 시행하였다.

2. 방법

모든 환자 및 정상 대조군에서 신장, 체중, 허리/엉덩이 둘레 및 수축기/이완기 혈압을 측정하였고, 12시간 이상 금식 후 공복혈당, 총콜레스테롤, 트리글리세리드, HDL 콜레스테롤을 검사하였다. 총경동맥 내중막두께의 측정은 고해상도 B-mode 초음파기(Sequoia C256, Acuson, Japan)의

7.5 MHz 선상 탐촉자(axial resolution: 0.2 mm)를 이용하여 Pignoli 등[9]의 방법으로 시행하였으며, 검사자 간의 오차를 없애기 위하여 대상자의 속성을 모르는 동일한 검사자가 측정하였다. 좌우측 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥이 내경동맥과 외경동맥으로 분리되는 분지점의 근위부에 위치하는 총경동맥의 원벽에서 내중막두께가 최고인 지점을 정하여 이 지점에서 근위 10 mm, 원위 10 mm 위치 사이에 포함되는 99개 부위의 좌우 평균치를 평균 내중막두께로 정의하였다. 내중막두께는 원벽의 내막에 해당되는 첫 번째 반향적선과 중막과 외막의 경계를 나타내는 두 번째 반향적선 사이의 거리로 정의하였다[10,11]. 얻어진 영상은 이미지 파일로 저장한 후 컴퓨터 프로그램(IntimaScope, MEDIA CROSS Co., LTD, Japan)을 이용하여 측정하였다.

3. 통계 분석

자료의 통계 분석은 SPSS 소프트웨어(version 11.0: SPSS Inc, Chicago, USA)를 이용하였고, 각 변수의 분포를 평균 \pm 표준편차로 제시하였다. 대상군 사이의 임상양상, 갑상선기능검사 결과, 혈중 지질 수치 및 총경동맥 내중막두께의 차이는 one-way ANOVA test를 이용하였고 사후 검정은 Scheffe's test를 이용하였다. 평균 내중막두께에 영향을 미치는 인자를 찾고자 단변량분석(univariate analysis) 및 다중회귀분석(multiple regression analysis)을 시행하였다. 검정 결과 P value가 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상군의 임상양상

대상자 총 93명 중 무증상 갑상선기능저하증 환자는 32명, 갑상선기능저하증 환자는 32명, 정상 대조군은 29명이었다. 평균 연령, 성별, 체질량지수, 허리둘레, 수축기/이완기 혈압 및 공복혈당 등은 세 군 간에 의미있는 차이가 없었다(Table 1).

혈중 지질 수치 측정에서 총콜레스테롤은 무증상 갑상선기능저하증에서 193.5 ± 33.3 mg/dL로 정상 대조군에 비해서는 높았으며(162.1 ± 29.0 mg/dL, $P < 0.05$), 갑상선기능저하증에 비해서는 낮았다(231.6 ± 48.5 mg/dL, $P < 0.05$). 트리글리세리드의 경우, 갑상선기능저하증을 가진 환자에서 156.3 ± 85.2 mg/dL로 정상 대조군이나 무증상 갑상선기능저하증군보다 높았다(92.0 ± 32.6 mg/dL, 107.6 ± 41.8 mg/dL; $P < 0.05$, respectively). 그러나 HDL 콜레스테롤은 세 군 사이에 의미있는 차이를 발견할 수 없었다(Table 1).

갑상선기능검사에서 무증상 갑상선기능저하증군은 정상 대조군에 비해 유리 T₄의 감소 및 TSH의 증가를 보였다($P < 0.05$, respectively). 갑상선기능저하증군에서는 총 T₃, 유

Table 1. Baseline characteristics of the study population

	Euthyroidism (n = 29)	Subclinical hypothyroidism (n = 32)	Hypothyroidism (n = 32)	P for trend
Age (yr)	38.1 ± 11.1	41.0 ± 10.2	42.2 ± 10.7	NS
Sex (female, %)	82.7	84.8	93.7	NS
BMI (kg/cm ²)	23.3 ± 3.1	23.1 ± 2.8	23.9 ± 3.1	NS
Waist (cm)	80.9 ± 9.7	80.5 ± 8.5	84.9 ± 11.8	NS
SBP (mmHg)	116.3 ± 16.5	126.3 ± 15.1	128.1 ± 14.5	NS
DBP (mmHg)	76.9 ± 10.5	77.3 ± 10.3	78.7 ± 12.1	NS
Glucose (mg/dL)	94.7 ± 10.5	93.2 ± 8.0	97.6 ± 16.4	NS
Total cholesterol (mg/dL)	162.1 ± 29.0	193.5 ± 33.3*	231.6 ± 48.5**	< 0.001
LDL-C (mg/dL)	101.0 ± 13.1	114.2 ± 27.5	136.7 ± 35.4*	< 0.05
HDL-C (mg/dL)	56.7 ± 12.2	53.8 ± 14.8	56.0 ± 15.5	NS
Triglyceride (mg/dL)	92.0 ± 32.6	107.6 ± 41.8	156.3 ± 85.2*	< 0.05
T ₃ (ng/mL)	1.45 ± 0.34	1.14 ± 0.24	0.78 ± 0.35*	< 0.05
free T ₄ (mg/dL)	1.24 ± 0.18	1.00 ± 0.18*	0.63 ± 0.31**	< 0.001
TSH (μIU/mL)	1.60 ± 0.60	12.32 ± 5.90*	110.47 ± 82.34**	< 0.001
Positive Anti-TPO Ab (%)	0	81.3	87.8	NS

Values are expressed as mean ± SD.

Anti-TPO Ab, anti-thyroperoxidase antibody; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TSH, thyroid stimulating hormone.

* $P < 0.05$ vs. euthyroidism (one-way ANOVA followed by Scheffe's post hoc test).

† $P < 0.05$ vs. subclinical hypothyroidism (one-way ANOVA followed by Scheffe's post hoc test).

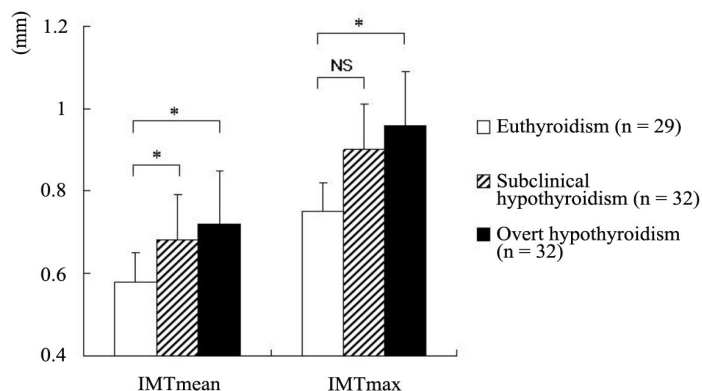


Fig. 1. Common carotid artery intima-media thickness of the study population.

* $P < 0.05$ (one-way ANOVA followed by Scheffe's post hoc test). IMTmean, mean intima-media thickness; IMTmax, maximal intima-media thickness.

리 T₄, TSH 모두 정상군과 유의한 차이를 보였으며, 무증상 갑상선기능저하증군과 비교한 경우에는 유리 T₄와 TSH에서 뚜렷한 차이를 보였다. 항갑상선과산화효소 항체의 양성률은 무증상 갑상선기능저하증군에서 81.3%, 갑상선기능저하증군에서 87.8%로 나타났다(Table 1).

2. 총경동맥 내중막두께

초음파상 최대 내중막두께는 갑상선기능저하증군에서

0.96 ± 0.27 mm로 정상 대조군의 0.75 ± 0.18 mm보다 증가되어 있었으나($P < 0.05$), 무증상 갑상선기능저하증군에서는 0.90 ± 0.19 mm로 다른 두 군과 유의한 차이는 없었다. 평균 내중막두께의 경우 무증상 갑상선기능저하증군에서 0.67 ± 0.11 mm, 갑상선기능저하증군에서 0.71 ± 0.12 mm로 정상 대조군의 0.58 ± 0.07 mm에 비해 의미있게 증가되었다($P < 0.05$, respectively)(Fig. 1).

평균 내중막두께에 영향을 주는 인자를 평가하기 위해 단

Table 2. Multiple regression analysis on factors affecting mean intima-media thickness of common carotid artery

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	β	P value	β	P value
Age	0.617	< 0.001	0.581	< 0.001
Sex	-0.142	NS		
BMI	0.128	NS		
SBP	0.266	0.067		
DBP	0.247	0.096		
Glucose	0.278	0.013	-0.041	NS
Total cholesterol	0.346	0.002	0.024	NS
HDL-cholesterol	-0.081	NS		
Triglyceride	0.467	< 0.001	0.389	< 0.001
free T ₄	-0.183	NS		
TSH	0.125	NS		
Positive Anti-TPO Ab	0.04	NS		

Anti-TPO Ab, anti-thyroperoxidase antibody; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TSH, thyroid stimulating hormone.

R² = 0.628 in multivariate analysis.

변량분석 및 다중회귀분석을 시행하였다. 단변량분석에서는 연령, 공복혈당, 총콜레스테롤 및 트리글리세리드가 의미있는 인자였고 갑상선호르몬 농도는 의미가 없었다. 다변량분석 결과에서는 연령과 트리글리세리드만이 평균 내중막두께에 독립적인 인자였다(Table 2).

고 찰

갑상선기능저하증에서는 다양한 혈청 지질이상이 동반된다. 그 중 총콜레스테롤의 증가는 주로 LDL 콜레스테롤의 증가에 의하며, 이는 LDL 수용체 활성의 저하에 의한 LDL 분해 감소가 그 주요한 기전인 것으로 생각되고 있다. 트리글리세리드 역시 증가됨이 알려져 있으며[4,12,13], HDL 콜레스테롤의 경우 증가[14~16], 감소[17], 또는 정상[18]으로 다양하게 보고되고 있다. 이에 반해 무증상 갑상선기능저하증에서 이상지질혈증 동반 여부에 대하여는 논란이 있는데, 이는 무증상 갑상선기능저하증의 진단 기준이 각각의 연구마다 다소 차이가 있고, 또한 연구 대상으로 선정된 군의 특성이 다양했기 때문으로 생각된다. 즉 나이, 성별, 비갑상선 질환의 동반유무, 한약이나 기타 약물 등의 복용유무나 특히 여성 환자에서의 폐경유무에 대한 구분이 분명치 않았기 때문이다. 본 연구에서는 무증상 갑상선기능저하증 환자군과 정상 대조군 사이에서 상기한 바와 같은 임상적 특징들이 통제되었을 때 혈중 총콜레스테롤에 의미있는 차이가 있음을 확인하였고, 이는 이전의 Shong 등[19] 및 Kim 등[20]의 연구 결과와는 상반된다.

총경동맥 내중막두께는 전신적 죽상동맥경화증의 표지자

이며[7], 이의 증가는 혈청 C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP) 등 다른 죽상동맥경화증 표지자에 독립적인 위험인자로 인정받고 있다[21]. 갑상선기능저하증에서 총경동맥 내중막두께가 증가한다는 보고가 있었으며[8], 이는 고지혈증, 과다응고성, 동맥 경직성 증가, 비만 등의 여러 기전에 의한 것으로 생각된다. Monzani 등[22]은 무증상 갑상선기능저하증 환자에서 이상지질혈증을 동반하였을 때 총경동맥 내중막두께가 증가함을 보고한 바 있다. 본 연구에서도 무증상 갑상선기능저하증환자에서 정상군에 비해 콜레스테롤 농도가 증가되어 있었으며, 다중회귀분석에서도 평균 내중막두께와 트리글리세리드 농도가 관련이 있음을 보여주고 있어, 갑상선기능저하증에서의 내중막두께 증가에 이상지질혈증이 중요한 역할을 할 것으로 추측할 수 있다. 최근까지 본 연구에 참여한 일부 환자(6명)에서 12개월간 추적관찰한 결과 갑상선호르몬 투여 후 총콜레스테롤 및 트리글리세리드 수치가 유의하게 감소하였고, 이와 더불어 평균 및 최대 내중막두께가 감소된 것을 확인할 수 있어 갑상선기능저하증에서 지질대사 이상이 동맥경화증 발생의 중요한 기전이라 생각할 수 있다(data not shown).

갑상선기능저하증과 더불어 무증상 갑상선기능저하증이 심혈관질환 및 이와 관련된 사망률 증가의 위험인자임을 밝히는 연구 결과가 보고되고 있으나[23,24], 아직까지도 무증상 갑상선기능저하증 환자에서 적극적인 갑상선호르몬 투여를 시행할 것인지에 대하여는 논란이 있다. 그 이유는 죽상동맥경화증 관련 질환의 발병에 이상지질혈증 외에 여러 위험인자들이 관련되어 있을 뿐 아니라, 이전의 연구들에서 무증상 갑상선기능저하증 환자의 이상지질혈증 동반 여부가

분명치 않았기 때문이다. 또한 갑상선호르몬 투여로 인해 무증상 갑상선기능저하증이 생기는 경우에는 골밀도의 감소 및 그에 따른 골절 위험도가 증가할 수 있고[25], 심방세동이 발생할 위험성이 증가된다는 보고가 있어[26], 과치료로 인한 부작용의 가능성이 있다는 것도 하나의 이유가 될 수 있다. 그러나 Shong 등[19]과 Kim 등[27]의 연구에 따르면 무증상 갑상선기능저하증 환자에서 갑상선호르몬 투여 후 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤이 유의하게 감소하였으며, Monzani 등[22]은 무증상 갑상선기능저하증 환자를 대상으로 갑상선호르몬 투여 후 추적 관찰한 총경동맥 내중막두께가 의미있게 감소함을 보고한 바 있어, 갑상선기능검사를 주기적으로 시행하면서 TSH가 억제되지 않는 용량으로 갑상선호르몬을 투여한다면 무증상 갑상선기능저하증 환자에서 죽상동맥경화증으로 인한 심혈관질환의 발생을 예방하는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

그러나 본 연구는 몇 가지의 제한점을 가지고 있다. 첫째, 본 연구는 총 94명의 갑상선기능저하증, 무증상 갑상선기능저하증 및 정상 대조군을 대상으로 한 소규모의 단면 연구로, 갑상선기능저하증과 동맥경화증의 연관성과 관련기전을 연구하기 위해 좀 더 많은 환자를 참여시킨 대규모 연구가 필요하다. 또한 무증상 갑상선기능저하증 환자에서 갑상선호르몬 투여 후 장기 추적 관찰을 통하여 총경동맥 내중막두께의 변화 및 이에 따른 죽상동맥경화증 관련 질환의 발생률과 사망률 등을 관찰하는 전향적 연구가 필요하다. 둘째, 본 연구에서는 지질 수치만을 관찰하였으나, 아포지단백 B, CRP 등과 같은 죽상동맥경화증 및 심혈관질환의 위험인자들과 갑상선기능과의 연관관계를 연구한다면, 갑상선기능저하증과 동맥경화증 관련 질환과의 연관성을 자세히 알아보는데 좀 더 도움이 될 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구를 통하여 무증상 갑상선기능저하증에서 혈중 지질 수치가 정상 대조군과 비교하였을 때 의미 있는 차이를 보이며, 총경동맥 내중막두께 역시 유의하게 증가함이 확인되었다. 향후 무증상 갑상선기능저하증 환자를 대상으로 대규모 전향적 연구를 시행하여 무증상 갑상선기능저하증에서 심혈관질환의 위험도를 감소시키는 치료 방침을 확립하는 임상적 근거와 자료가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구 배경: 현성 갑상선기능저하증 환자에서 이상지질혈증이 많이 동반되는 반면 무증상 갑상선기능저하증이 혈중 지질 대사에 미치는 영향은 다양하게 보고되고 있다. 총경동맥 내중막두께는 죽상동맥경화증 관련 질환에서 이를 예측하는 독립적인 위험인자로 갑상선기능저하증에서 증가된다. 본 연구는 한국인에서 무증상 갑상선기능저하증 환자와 정상 대조군 사이에 혈중 지질 수치 및 총경동맥 내중막두께

를 비교하고자 수행되었다.

대상 및 방법: 2004년 5월부터 2005년 5월까지 분당차병원 내분비내과 내원 당시 시행한 갑상선기능검사상 최초로 진단된 무증상 갑상선기능저하증 및 현성 갑상선기능저하증 환자와 정상 대조군을 대상으로 임상적 특징 및 혈중 지질 수치를 확인하고, 고해상도 초음파기로 총경동맥 내중막두께를 측정하였다.

결과: 갑상선기능저하증 및 무증상 갑상선기능저하증 환자군과 정상 대조군 사이에 통계적으로 의미있는 임상적 특징의 차이는 보이지 않았다. 혈중 지질 수치는 무증상 갑상선기능저하증 환자군의 총콜레스테롤이 정상 대조군에 비해 유의하게 증가함이 확인되었다. 총경동맥의 평균 내중막두께는 갑상선기능저하증(0.71 ± 0.12 mm) 및 무증상 갑상선기능저하증(0.67 ± 0.11 mm) 모두에서 정상 대조군에 비해 유의한 증가 소견을 보였다(0.58 ± 0.07 mm, $P < 0.05$, respectively).

결론: 본 연구를 통하여 무증상 갑상선기능저하증에서 혈중 지질 수치 및 총경동맥 내중막두께가 정상 대조군에 비해 의미있게 증가함이 확인되었다. 향후 더 많은 무증상 갑상선기능저하증 환자를 대상으로 한 전향적 연구를 통해 무증상 갑상선기능저하증의 치료 방침을 확립하는 것이 필요하다.

참 고 문 헌

1. Lee KW: Subclinical hypothyroidism. J Korean Soc Endocrinol 12:8-10, 1997
2. Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA: Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 78:2592-2595, 1981
3. Vanhaelst L, Neve P, Chailly P, Basteine PA: Coronary artery disease in hypothyroidism. Lancet 2:800-802, 1967
4. Kutty KM, Bryant DG, Farid NR: Serum lipids in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 46:55-60, 1978
5. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Grimley EJ, Young E, Bird T, Smith PA: Lipid profiles and cardiovascular disease in the Wickham area with particular reference to thyroid failure. Clin Endocrinol (Oxf) 7:495-508, 1977
6. Fowler PB, Swale J, Andrews H: Hypercholesterolemia in borderline hypothyroidism: Stage of premyxedema. Lancet 2:488-491, 1970

7. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM: Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 34:2367-2372, 2003
8. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, Sugiguchi S, Fujiwara S, Emoto M, Ishimura E, Onoda N, Ishikawa T, Nishizawa Y: Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59:607-612, 2003
9. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74:1399-1406, 1986
10. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, Morishima T, Kamada T: Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 43:634-649, 1994
11. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kubota M, Kajimoto Y, Kamada T: A symptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 38:585-591, 1995
12. Avriam M, Luboshitzky R, Brook JG: Lipid and lipoprotein pattern in thyroid dysfunction and the effect of therapy. *Clin Biochem* 15:62-66, 1982
13. Valdemarsson S, Hansson P, Hender P, Nilsson-Ehle P: Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities, and plasma lipoprotein concentrations. *Acta Endocrinol* 104:50-56, 1983
14. Muls E, Rosseneu M, Blaton V, Lesaffre E, Lamberigts G, de Moor P: Serum lipids and apolipoproteins A-I, A-II and B in primary hypothyroidism before and during treatment. *Eur J Clin Invest* 14:12-15, 1984
15. Scottolini AG, Bhagavan NV, Oshiro TH, Abe SY: Serum high-density lipoprotein cholesterol concentration in hypo- and hyperthyroidism. *Clin Chem* 26:584-587, 1980
16. Verdugo C, Perrot L, Ponsin G, Valentin C, Berthezene F: Time-course of alterations of high density lipoproteins (HDL) during thyroxine administration to hypothyroid woman. *Eur J Clin Invest* 17:313-316, 1987
17. Agdeppa D, Macaron C, Mallik T, Cghnuda ND: Plasma high density lipoprotein cholesterol in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 49:726-729, 1979
18. Feely J, Iqbai SJ, Isles TE, Bakry M: Total cholesterol/HDL cholesterol ratio in hyperthyroidism, hypothyroidism, and subclinical hypothyroidism. *Horm Metab Res* 12:560-561, 1980
19. Shong YK, Ryu JS, Lee KU, Kim GS, Lee M: Serum lipids and apolipoproteins in subclinical and overt hypothyroidism and their changes with thyroxine therapy. *J Kor Soc Endocrinol* 7:31-38, 1992
20. Kim KA, Chung JH, Kim YS, Ahn KJ, Koh EM, Min YK, Lee MS, Lee MK, Lee JH, Kim KW: Serum lipoprotein(a) and lipid concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Kor Soc Endocrinol* 12:11-17, 1997
21. Jie JC, Chau T, Teri AM, Bruce MP, Lewis HK, Paulo HMC, Joseph FP, Kim ST, David MH, Thomas RP, Mary C: C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly. *Circulation* 108:166-170, 2003
22. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E: Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2099-2106, 2004
23. John PW, Alexandra PB, Max KB, Peter O, Peter JL, Peter F, Valdo M: Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 165:2467-2472, 2005
24. Nicolas R, Anne BN, Eric V, Nathalie R, Suzanne S, Tamara BH, Douglas CB: Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 165:2460-2466, 2005
25. Baran DT: Detrimental skeletal effects of thyrotropin suppressive doses of thyroxine: fact or fantasy? *J Clin Endocrinol Metab* 78:816-817, 1994
26. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB: Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 331:1249-1252, 1994
27. Kim WB, Cho BY, Park GS, Park HK, Kim SK, Park HY, Shin CS, Kim SY, Lee HK, Koh CS: Changes

on serum lipids and apolipoproteins levels according
to the thyroxine treatment in the patients with

subclinical hypothyroidism. J Kor Soc Endocrinol
11:41-51, 1996