

32. Salud Humana

Prevalencia del Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con Síndrome Metabólico internados en salas de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación

Pescador, Marco; marcopescarusch@gmail.com

Facultad de Medicina

Universidad Nacional de Itapúa

Resumen

El síndrome metabólico (SM) ha sido relacionado al hipotiroidismo subclínico (HSC) en adultos mayores debido a la fisiopatología de la función tiroidea en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, la presión arterial y la disfunción cardíaca. Varios estudios, entre ellos meta-análisis, concluyeron que el HSC podría estar asociado con un mayor riesgo de SM. La frecuencia de dicha asociación es de 29,32% según estudios epidemiológicos internacionales publicados en el 2015. Exiguos pero epidemiológicamente grandes estudios demuestran que el HSC es un problema común, ocurriendo en el 3 al 8% de la población mundial sin desorden tiroideo conocido y acarrea un riesgo de 2 al 5% por año de conversión al hipotiroidismo clínico. El objetivo de este trabajo fue el de determinar la prevalencia del HSC en el SM e identificar los componentes metabólicos más frecuentes en estos pacientes. Para ello se calculó el tamaño de muestra con el programa Epi Info y mediante un método transversal y descriptivo se llegó a concluir que hay una prevalencia del 21% de HSC en pacientes con SM, con una predominancia de mujeres (67% y relación 2:1) y una edad mayor a 60 años (52%). La mayoría de los pacientes con HSC (63%) cumplían con 4 criterios de SM.

Palabras Clave: Síndrome Metabólico, Hipotiroidismo Subclínico.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

El síndrome metabólico (SM) ha sido relacionado al hipotiroidismo subclínico (HSC) en adultos mayores debido a la fisiopatología de la función tiroidea en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, la presión arterial y la disfunción cardiaca (Bonora & Fadini, 2016) (Liu, Scherbaum, & Schott, 2011) (Lai, et al., 2011). Un meta-análisis concluyó que el HSC podría estar asociado con un mayor riesgo de SM (Ye, 2013). La frecuencia de dicha asociación es de 29,32% en 358 pacientes con síndrome metabólico según un estudio publicado en el *Diabetes & Metabolism Journal* en el 2015 (Gyawali, et al., 2015).

1.2. Marco Teórico

La enfermedad tiroidea subclínica es común en adultos saludables de la edad media y otros adultos con niveles anormales de la hormona estimulante de tiroides (TSH), tiroxina libre (FT4) o triyodotironina (T3) (Surks, et al., 2004) (Sunghwan & Duk, 2015). El hipotiroidismo subclínico es diagnosticado cada vez más frecuentemente desde el mayor uso de cribado de TSH con ensayos de alta sensibilidad (Jones, May, & Geraci, 2010). Sin embargo, los estudios que definen cuales pacientes podrían requerir

tratamiento son pocos y aquellos publicados usualmente están en desacuerdo con el cribado basado en poblaciones y estrategias de tratamiento.

El hipotiroidismo subclínico es definido como una TSH elevada (sobre el límite superior del rango de referencia) con concentraciones normales de FT4 y T3 (Erdogan, Canataroglu, & Ganidagli, 2011). Pacientes con hipotiroidismo subclínico son usualmente asintomáticos, pero pueden tener disfunción cardiaca, LDL elevado (Lipoproteína de densidad baja) y síntomas neuropsiquiátricos (Knudsen, Laurgberg, & Rasmussen, 2005). El tratamiento podría reducir la progresión a un hipotiroidismo, reducir los síntomas, mejorar la contractilidad cardiaca, corregir lípidos séricos anormales, disminuir el tamaño del bocio tiroideo y reducir el riesgo de efectos adversos fetales en el hipotiroidismo posparto.

El síndrome metabólico es un grupo de factores de riesgo modificables con riesgo aumentado de desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus de tipo 2 (Serafidis & Nilsson, 2006). Las guías del panel de tratamiento en adultos III del Programa Nacional De Educación en Colesterol del 2001 (The National Cholesterol Education Program - NCEP,

Adult Treatment Panel III - ATPIII) define el síndrome metabólico cuando hay presente tres de los siguientes factores de riesgo modificables: circunferencia abdominal anormal, niveles altos de triglicéridos, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), presión arterial alta, y concentración alta de glucemia plasmática en ayunas (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2001). La definición actualizada del NCEP ATPIII incluye los estándares de la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association - ADA) para una glucemia plasmática normal como menos de 100mg/dL (Grundy, et al., 2005). La circunferencia abdominal también podría estar definida usando diferentes valores de especificidad étnica (Tan, Ma, Wai, Chew, & Tai, 2004).

Estudios de tamizaje realizados para evaluar la prevalencia del HSC han proveído ideas valiosas para entender la epidemiología de este desorden en la población mundial. Hay un aumento en la prevalencia del HSC en la era post iodización sin embargo, los estudios de tamizaje son raros en el mundo y hay escasa literatura de la prevalencia de este desorden tiroideo. Estos exiguos pero epidemiológicamente grandes estudios

demuestran que el HSC es un problema común, ocurriendo en el 3 al 8% de la población mundial sin desorden tiroideo conocido y acarrea un riesgo de 2 al 5% por año de conversión al hipotiroidismo clínico (Deshmukh, Behl, Iyer, Joshi, & Dholye, 2013) (Helmy, Kabil, Atia, & Ali, 2016) (Rohil, et al., 2010) (Abraham, Murugan, Pukazhvanthen, & Sen, 2009).

Aunque muchos pacientes con HSC son asintomáticos, tales pacientes tienden a reportar síntomas de hipotiroidismo clínico frecuentemente; estos síntomas usualmente son menores que en aquellos con la enfermedad clínica y tienden a empeorar en número y severidad junto con el ascenso de los niveles de TSH. Algunos estudios demuestran síntomas depresivos, menor calidad de vida, memoria y función cognitiva reducidas en pacientes con HSC (Canaris, Manowitz, Mayor, & Ridgway, 2000) (Jorde, et al., 2006) (Razvi, et al., 2007) (Baldini, Vita, & Mauri, 1997) (Cooper & Biondi, 2012).

Tazas mayores de fatiga, debilidad muscular, aumento de peso, intolerancia al frío y constipación han sido reportadas en asociación con el HSC (Biondi & Cooper, 2008). Las personas más añosas parecen tener menos síntomas que las más jóvenes

(Gussekkloo, et al., 2004) (Roberts, Pattison, & Roalfe, 2006).

1.3. Justificación

Estudios que examinan si el hipotiroidismo subclínico y el síndrome metabólico comparten marcadores bioquímicos o factores de riesgo todavía son escasos (Chang, et al., 2017). Además, pocos estudios han analizado las asociaciones

1.4. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en el síndrome metabólico?

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Determinar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome metabólico.

2.2. Objetivos específicos

- Establecer la frecuencia del hipotiroidismo subclínico según edad y sexo.
- Identificar componentes del síndrome metabólico en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Diseño metodológico

entre la función tiroidea y otros datos bioquímicos en pacientes con enfermedad tiroidea subclínica, primeramente porque no hay datos suficientes disponibles para estudios epidemiológicos (Kasper, et al., 2015). Por lo tanto, el propósito de este

estudio fue el de investigar las asociaciones entre hipotiroidismo subclínico, niveles de tirotrópina y síndrome metabólico en sujetos sanos.

Estudio observacional descriptivo, de corte transversal.

3.2. Lugar de la investigación

Salas de internación del Servicio de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación (Itapúa, Paraguay).

3.3. Periodo de estudio

Diciembre del 2016 a junio del 2018.

3.4. Población

3.4.1. Población enfocada

Hombres y mujeres, mayores de edad, con diagnóstico de síndrome metabólico.

3.4.2. Población accesible

Hombres y mujeres, mayores de edad, con diagnóstico de síndrome metabólico en el Servicio de Clínica Médica del Hospital

Regional de Encarnación, desde diciembre del 2016 hasta alcanzar el tamaño de la muestra.

3.4.3. Muestra

Se alcanzó el número de 128 pacientes con síndrome metabólico hasta Mayo del 2018.

Se excluyeron 46 pacientes.

3.4.3.1. Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres, mayores de edad, con diagnóstico de síndrome metabólico e hipotiroidismo subclínico en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación, desde diciembre del 2016 hasta alcanzar el tamaño de la muestra.
- Síndrome metabólico según criterios de la American Heart Association (AHA) y la ATP-III.

3.4.3.2. Criterios de exclusión

- Hipotiroidismo clínico.
- Embarazadas.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedades que alteran los valores de TSH y T4 (SIDA, infarto agudo de miocardio, shock cardiogénico, síndrome nefrótico, cirrosis hepática, psicosis, síndrome de ovario poliquístico).
- Pacientes en tratamiento con medicaciones que podrían alterar o modificar los perfiles tiroideos

(estrógenos, corticoides, medicamentos que contengan iodo).

- Fichas clínicas incompletas.

3.5. Tipo de muestreo

No probabilístico, de casos consecutivos.

3.6. Variables

- Rangos de edad, y sexo.
- Componentes clínicos: circunferencia abdominal, presión arterial.
- Componentes laboratoriales: valores de TSH, FT4, triglicéridos, glicemia en ayunas, Colesterol de alta densidad (HDL-C).

3.7. Manual de instrucciones y procedimientos

Los componentes clínicos (circunferencia abdominal y presión arterial) se midieron según el protocolo WHO STEPS.

3.8. Cuestiones estadísticas

3.8.1. Tamaño de la muestra

Teniendo en cuenta que la cantidad de pacientes que se internan en las Salas de Clínica Médica es de aproximadamente 700 por año, se calcula el universo en 200 pacientes con SM en el período de estudio, basándose en la prevalencia de SM en la población adulta de 27,5% según un estudio publicado en Argentina, cuya población comparte rasgos similares con la nuestra, en la revista de *Hipertensión y Riesgo Cardiovascular* en el 2017 (Díaz, et

al., 2017). Para una prevalencia esperada de 29,32% de HSC, IC 95%, el tamaño mínimo calculado fue de 123 pacientes.

3.8.2. Procesamiento de datos

Las variables serán registradas en fichas técnicas y transcriptas a planilla electrónica, con el programa Microsoft Excel 2013, para la elaboración de los gráficos. Luego serán sometidas a estadística descriptiva con el programa Epi Info 7.

3.9. Cuestiones éticas

El trabajo fue sometido a evaluación por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa. No hubo conflicto de intereses.

3.9.1. Consentimiento informado

Los pacientes fueron informados y se respetó su consentimiento.

3.10. Definiciones Operacionales

Síndrome metabólico: es la constelación de anormalidades metabólicas que confieren un riesgo mayor para enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus (Alberti, et al., 2009). Se define por la presencia de los siguientes criterios:

- Glicemia en ayunas de ≥ 100 mg/dL (o con terapia antidiabética).
- Presión arterial de $\geq 130/85$ mmHg (o con terapia antihipertensiva).

- Trigliceridemia de ≥ 150 mg/dL (o con terapia para hipertrigliceridemia).
- Colesterol de alta densidad (HDL-C) de < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres (o con terapia para mejorar el HDL-C).
- Circunferencia abdominal de ≥ 102 cm (40 in) en hombres o ≥ 88 cm (35 in) en mujeres; si son Asiáticos Americanos, ≥ 90 cm (35 in) en hombres o ≥ 80 cm (32 in) en mujeres (Alberti, Zimmet, & Shaw, The metabolic syndrome – A new worldwide definition, 2005).

3.11. Reclutamiento

Se solicitó permiso a la directora del Hospital Regional de Encarnación y al jefe de servicio. Posteriormente se detectaron los sujetos con síndrome metabólico en las salas de internación del Servicio de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación. Se solicitaron los análisis que fueron realizados en el Laboratorio del Hospital Regional de Encarnación.

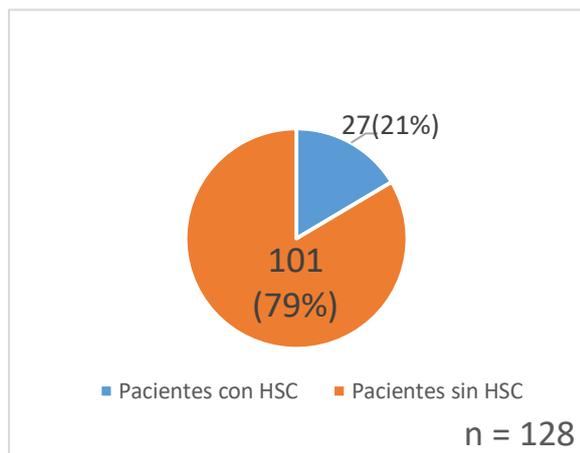
3.12. Recursos materiales y humanos

Los materiales de escritorio fueron proveídos por el autor: Computadora, impresora, hojas blancas, plancheta, bolígrafo y lápiz, cinta métrica, balanza, tensiómetro.

El recurso humano comprende sólo el autor.

IV. RESULTADOS

Gráfico I: Prevalencia del HSC en pacientes con SM internados en Salas de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación.



Se puede observar que de los 128 pacientes con SM la prevalencia del HSC es del 21% (27).

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos en la Sala de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación.

Gráfico II: Frecuencia del HSC según sexo en pacientes con SM internados en Salas



de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación.

Se puede notar que de los 27 pacientes con SM y HSC predomina el sexo femenino con un número de 18 (67%) sobre el masculino, con un número de 9 (33%).

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos en la Sala de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación.

Gráfico III: Frecuencia del HSC según edad en pacientes con SM internados en Salas de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación.



Se contempla que de los 27 pacientes con HSC y SM predomina la media de edad de 62 años (DE ±8).

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos en la Sala de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación.

Tabla I: Componentes más frecuentemente hallados entre los criterios de diagnóstico de SM en pacientes con esta condición y HSC internados en Salas

Componentes del SM	Número de Pacientes
5 componentes	6 (22%)
4 componentes	17 (63%)
3 componentes	4 (15%)

de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación.

Se puede distinguir que de los 27 pacientes con HSC y SM hubieron 17 (63%) pacientes que cumplían con 4 componentes de SM, 6 (15%) pacientes que cumplían con los 5 componentes del SM, y sólo 4 (15%) pacientes que cumplían con 3 componentes del SM (los necesarios para el diagnóstico); teniendo en cuenta que el componente más hallado fue el de la circunferencia abdominal.

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos en la Sala de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación.

V. DISCUSIÓN

Hasta Mayo del 2017, con la muestra alcanzada de 128 pacientes con SM se encontró una prevalencia del 21% (27 pacientes) de HSC. Una cifra cercana a la encontrada en el estudio publicado en el *Diabetes & Metabolism Journal* en el 2015 (29,3%) (Gyawali, et al., 2015). Sin embargo, en un estudio más actualizado hecho en la Universidad de Taiwan en el 2017 y publicado en el *Scientific Reports*, se encontró un resultado más alejado al

encontrado en esta investigación, con una prevalencia del 13,6% de HSC en pacientes con SM (Chang, et al., 2017).

Se pudo constatar que el sexo más frecuentemente afectado por el HSC en pacientes con SM es el femenino en un 67% (18 pacientes) sobre el masculino en un 33% (9 pacientes). Resultados similares se obtuvieron en un estudio publicado en el *Clinical Diabetes and Endocrinology* en el 2016 con una superioridad del 65% por parte de las mujeres (Saroj, Santosh, Rajendra, Nirmal, & Madhab, 2016).

De acuerdo a estudios poblacionales, publicados en el *Clinical Diabetes and Endocrinology* (mencionado anteriormente) en el 2016, que quisieron encontrar relaciones entre el HSC y el SM se pudo determinar que el HSC es más frecuente en pacientes con SM que tengan más de 60 años, llegando hasta un 75% de prevalencia; resultados que cercanamente coinciden con nuestros valores de 52% en pacientes de más de 60 años (14 pacientes) y una edad media de 62 años (DE ± 8) (Saroj, Santosh, Rajendra, Nirmal, & Madhab, 2016).

En cuanto a la cantidad de componentes de SM que tenían los pacientes se encontró que la mayoría, 17 pacientes (63%) contaba con 4 de estos en contraste

a un estudio publicado en el *Scientific Reports* del 2017 (mencionado anteriormente), que encontró que el 70% de su muestra contaba con 3 de estos componentes y sólo un 7% contaba con 4 (Chang, et al., 2017). El componente metabólico más hallado en un estudio publicado en el *Current Medicine Research and Practice* en el 2017 fue el de la circunferencia abdominal (Manoj, et al., 2017), de igual manera que en el nuestro, difiriendo en la frecuencia de presentación (71% vs un 74% de nuestro estudio).

VI. CONCLUSIONES

El estudio concluye que el HSC es altamente prevalente en pacientes con SM.

De acuerdo a la epidemiología local e internacional, los números encontrados en pacientes con SM duplican a los números publicados de estudios epidemiológicos grandes en pacientes sin SM. De esta manera se puede determinar que hay una relación evidente entre los componentes metabólicos del SM y el riesgo de un HSC, considerando estos resultados de gran impacto a nivel regional por ser el primer estudio de prevalencia que toca estos temas; sin embargo, se necesita estudios de cohortes con poblaciones más grandes para evaluar la significancia estadística de esta relación. Nuevos estudios se están diseñando para este efecto a futuro.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraham, R., Murugan, V. S., Pukazhvanthen, P., & Sen, S. K. (2009). Thyroid disorders in women of Puducherry. *Indian J Clin Biochem*, 24, 52–59. doi:10.1007/s12291-009-0009-y
- Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., & Donato, K. A. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation*, 120(16), 1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
- Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome – A new worldwide definition. *Lancet*, 366, 1059-1062. doi:10.1016/S0140-6736(05)67402-8
- Baldini, I. M., Vita, A., & Mauri, M. C. (1997). Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 21, 925-935. doi:10.1016/S0278-5846(97)00089-4
- Biondi, B., & Cooper, D. S. (2008). The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*, 29, 76-131. doi:10.1210/er.2006-0043
- Bonora, B. M., & Fadini, G. P. (2016). Subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: a common association by chance or a cardiovascular risk driver? *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 14, 1-3. doi:10.1089/met.2016.29009.bon.
- Canaris, G. J., Manowitz, N. R., Mayor, G., & Ridgway, E. C. (2000). The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med*, 160, 526-534. doi:10.1001/archinte.160.4.526
- Chang, C. H., Yeh, Y. C., Caffrey, J. L., Shih, S. R., Chuang, L. M., & Tu, Y. K. (2017). Metabolic syndrome is associated with an increased incidence of subclinical hypothyroidism. *Scientific Reports*, 7, 6754. doi:10.1038/s41598-017-07004-2
- Cooper, D. S., & Biondi, B. (2012). Subclinical thyroid disease. *Lancet*, 379, 1142-1154. doi:10.1016/S0140-6736(11)60276-6
- Deshmukh, V., Behl, A., Iyer, V., Joshi, H., & Dholye, J. P. (2013). Prevalence, clinical and biochemical profile of subclinical hypothyroidism in normal population in Mumbai. *Indian J Endocrinol Metab*, 17(3), 454-459. doi:10.4103/2230-8210.111641

Diaz, A., Espeche, W., March, C., Flores, R., Parodi, R., & Genesio, M. A. (2017). Prevalence of Metabolic Syndrome in Argentina in the last 25 years: systematic review of population observational studies. *Hipertens Riesgo Vasc*, *S1889-1837*(17), 30061-30062. doi:10.1016/j.hipert.2017.08.003

Erdogan, M., Canataroglu, A., & Ganidagli, S. (2011). Metabolic syndrome prevalence in subclinic and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters. *J Endocrinol Invest*, *34*, 488-92. doi:10.3275/7202

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). (2001). *JAMA*, *285*, 2486-2497. doi:10.1001/jama.285.19.2486

Grundey, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., & Franklin, B. A. (2005). American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, *112*, 2735-2752. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.

Gussekkloo, J., van Exel, E., de Craen, A. J., Meinders, A. E., Frolich, M., & Westendorp, R. G. (2004). Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*, *292*, 2591-2599. doi:10.1001/jama.292.21.2591

Gyawali, P., Takanche, J. S., Bhattarai, P., Shrestha, R. K., Khanal, K., & Risal, P. (2015). Pattern of Thyroid Dysfunction in Patients with Metabolic Syndrome and Its Relationship with Components of Metabolic Syndrome. *Diabetes & Metabolism Journal*, *39*(1), 66–73. doi:10.4093/dmj.2015.39.1.66

Helmy, M. M., Kabil, H. M., Atia, A. I., & Ali, M. M. (2016). Prevalence of Subclinical Hypothyroidism among Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Clin Exp Cardiol*, *7*(5), 445-451. doi:10.4172/2155-9880.1000445

Jones, D. D., May, K. E., & Geraci, S. A. (2010). Subclinical thyroid diseases. *Am J Med*, *123*, 502-504. doi:10.1016/j.amjmed.2009.12.023

Jorde, R., Waterloo, K., Storhaug, H., Nyrnes, A., Sundsfjord, J., & Jenssen, T. G. (2006). Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, *91*, 145-153. doi:10.1210/jc.2005-1775

Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, J. L., Fauci, A. S., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGRAW – HILL.

Knudsen, N., Laurberg, P., & Rasmussen, L. B. (2005). Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*, *34*, 4019-4024. doi:10.1210/jc.2004-2225

Lai, C. C., Tang, S. H., Pei, D., Wang, C. Y., Chen, Y. L., & Wu, C. Z. (2011). The prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its association with metabolic syndrome in Taiwanese elderly. *Int J Gerontol*, *5*, 25-29. doi:10.1016/j.ijge.2011.01.0

Liu, C., Scherbaum, W. A., & Schott, M. (2011). Subclinical hypothyroidism and the prevalence of the metabolic syndrome. *Horm Metab Res*, *43*, 417-421. doi:10.1055/s-0031-1275719

Manoj, S., Pavankumar, P., Shivcharan, J., Saurabh, C., Yogesh, S., & Hemant, V. (2017). Study of Thyroid Dysfunction in Metabolic Syndrome and Association with its Components. *Current Medicine Research and Practice*, *8*(1), 3-7. doi:https://doi.org/10.1016/j.cmrp.2017.11.10

Razvi, S., Ingoe, L., Keeka, G., Oates, C., McMillan, C., & Weaver, J. U. (2007). The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*, *92*, 1715-1723. doi:10.1210/jc.2006-1869

Roberts, L. M., Pattison, H., & Roalfe, A. (2006). Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med*, *145*, 573-581. doi:10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00006

Rohil, V., Mishra, A. K., Shrewastawa, M. K., Mehta, K. D., Lamsal, M., & Baral, N. (2010). Subclinical hypothyroidism in eastern Nepal: A hospital based study. *Kathmandu Univ Med J*, *8*, 231–237.

Saroj, K., Santosh, K., Rajendra, K. C., Nirmal, B., & Madhab, L. (2016). Thyroid Dysfunction in Metabolic Syndrome Patients and its Relationship with Components of Metabolic Syndrome. *Clin Diabetes Endocrinol*, *2*, 3. doi:10.1186/s40842-016-0021-0

Serafidis, P. A., & Nilsson, P. M. (2006). The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens*, *24*, 621-626. doi:10.1097/01.hjh.0000217840.26971.b6

Sunghwan, S., & Duk, K. K. (2015). Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *Endocrinol Metab*, 30, 246-251. doi:10.3803/EnM.2015.30.3.246

Surks, M. I., Ortiz, E., Daniels, G. H., Sawin, C. T., Col, N. F., & Cobin, R. H. (2004). Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*, 291, 228-238. doi:10.1001/jama.291.2.228

Tan, C. E., Ma, S., Wai, D., Chew, S. K., & Tai, E. S. (2004). Can we apply the National Cholesterol education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care*, 27, 1182-1186. doi:10.2337/diacare.27.5.1182

Ye, Y.-C. (2013). Subclinical hypothyroidism and the metabolic syndrome: A meta-analysis of cross-sectional studies. *World J Metaanal*, 1, 90-96. doi:10.13105/wjma.v1.i2.90