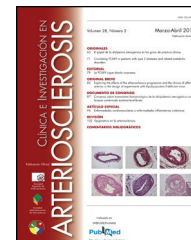




CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



REVISIÓN

Riesgo vascular en enfermedades endocrinológicas distintas a la diabetes



Isabel Antequera^{a,*}, José I. Cuende^b, Jerónimo Nieto López-Guerrero^c
y Pedro Valdivielso^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^b Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital de Cantoblanco, Madrid, España

Recibido el 21 de marzo de 2015; aceptado el 14 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 4 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Riesgo
cardiovascular;
Enfermedades
endocrinológicas

Resumen Las enfermedades endocrinológicas afectan directamente al sistema cardiocirculatorio. Los efectos deletéreos sobre la función cardiovascular pueden ser directos y ligados al incremento o reducción de las hormonas circulantes. Igualmente, los efectos nocivos pueden ser indirectos, por ejemplo los que siguen a la elevación de la presión arterial, el incremento o redistribución de la masa grasa o la elevación de las lipoproteínas plasmáticas. La mejor asistencia sanitaria y la disponibilidad cada vez mayor de pruebas bioquímicas hacen que muchas enfermedades endocrinológicas se diagnostiquen antes de la aparición de la clínica. Esta revisión se va a centrar en mostrar evidencias de alteración funcional o estructural cardiovasculares para casos de hiperparatiroidismo primario, síndrome de Cushing e hipotiroidismo, en sus formas subclínicas, y la reversibilidad de sus complicaciones tras tratamiento adecuado.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cardiovascular risk;
Endocrinological
diseases

Vascular risk in endocrine diseases other than diabetes

Abstract Endocrinological diseases directly affect the cardiovascular system. The deleterious effects on cardiovascular function can be direct, and linked to the increase or reduction of circulating hormones. Equally, the adverse effects may be indirect; for example following the rise in blood pressure, increase or redistribution of lean mass, or increased plasma lipoproteins. The best health care and the increasing availability of biochemical tests lead to the diagnosis of many endocrine diseases before the onset of clinical signs. This review will focus on presenting

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antequera.isabel@gmail.com (I. Antequera).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.05.001>

0214-9168/© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

evidence of cardiovascular functional or structural impairment in cases of primary hyperparathyroidism, Cushing's syndrome, and hypothyroidism in their sub-clinical forms, as well as the reversibility of complications after appropriate treatment.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Además de la diabetes mellitus, otras enfermedades endocrinológicas incrementan la probabilidad de padecer enfermedades del sistema circulatorio, bien a nivel del corazón bien a nivel de las grandes arterias. De hecho, muchos trastornos de hipo o hiperfunción glandular tienen como parte del síndrome manifestaciones del sistema circulatorio, como la hipertensión generada en la hiperproducción de hormonas suprarrenales o las manifestaciones cardíacas en los síndromes de hipo e hiperfunción tiroidea.

Los avances en los métodos diagnósticos hacen que con mayor frecuencia en los últimos decenios pocos pacientes se presenten con las manifestaciones completas o clásicas de la enfermedad. Más bien al contrario, en la actualidad es más frecuente diagnosticar un hiperparatiroidismo primario (HPTP) por una discreta elevación del calcio sérico o un hipotiroidismo (HP) por una elevación modesta de la TSH que por el conjunto de los síntomas y signos físicos que caracterizan a la enfermedad.

En este artículo vamos a revisar las principales consecuencias del sistema circulatorio que acompañan al HPTP, al hipercortisolismo y al HP, haciendo hincapié en la potencial reversibilidad de los cambios tras la «curación» del trastorno de base y de las formas subclínicas.

Hiperparatiroidismo primario

Dominado por la clínica de la hipercalcemia, el HPTP suele manifestarse por nefrolitiasis, lesión ósea, afectación digestiva, manifestaciones neuropsiquiátricas e hipertensión, aunque la mayoría de pacientes están sintomáticos^{1,2}.

La mortalidad global está incrementada en los pacientes con HPTP, en especial a expensas de la mortalidad cardiovascular; en un estudio que incluyó 4.461 pacientes que fueron tratados con cirugía, la mortalidad global fue un 71% mayor en los casos respecto de los controles, mientras que la cardiovascular lo fue un 85%³. Estos datos fueron confirmados en sendas revisiones de estudios prospectivos adicionales^{4,5}.

Estudios recientes indican que los niveles de parathormona (PTH) son predictores de enfermedad y muerte vascular incidente, incluso en niveles de PTH dentro de los rangos de normalidad e independiente de otros factores de riesgo vascular clásicos⁶. Es posible que los mecanismos involucrados en este aumento de la incidencia de enfermedad vascular residan en un aumento de la aterogénesis a través del remodelado vascular y de la calcificación de la pared arterial o bien efectos directos a nivel del miocardio, como la hipertrofia o la fibrosis. En este sentido, en un estudio de 49 pacientes con HPTP moderado de ambos sexos, comparados con 991 controles sin la enfermedad, se encontró que el

grosor íntimo-medial y la prevalencia de placa de ateroma fueron significativamente más altos en casos que en los controles. Los niveles de PTH, pero no los de calcio, se asociaron de forma significativa con la rigidez y la distensibilidad de la carótida⁷. Este mismo grupo evaluó a 44 pacientes a los 2 años de la paratiroidectomía, observando que de los parámetros estudiados solo se objetivó una discreta mejoría en la rigidez carotídea⁸. Por el contrario, Carrelli et al.⁹ no encontraron diferencias respecto de un grupo control en la función endotelial mediada por flujo de la arteria humeral en 45 pacientes con HPTP leve; no obstante, en un subgrupo con una función anormalmente baja, esta mejoró un 35%, normalizándose a los 6 meses tras la paratiroidectomía; ninguno de los parámetros analizados en este estudio (calcio, PTH, vitamina D) se asoció ni con la dilatación medida por flujo basal ni con los cambios post-paratiroidectomía. Datos similares han sido encontrados a nivel de la circulación coronaria. Osto et al.¹⁰ estudiaron 100 pacientes con HPTP asintomático y sin enfermedad vascular conocida, y a todos ellos se les midió el flujo de reserva coronario, medido por ecografía transtorácica del flujo de la descendente anterior en estado basal y tras estímulo con adenosina. El flujo de reserva coronario fue menor en pacientes que en controles, mientras que fue mayor significativamente el porcentaje de pacientes con niveles bajos de este parámetro frente a controles (27% vs 4%, $p < 0,05$). Es interesante recalcar que los niveles de PTH fueron significativamente más altos en aquellos pacientes con un flujo de reserva coronario bajo que en los que lo tenían normal, siendo la PTH el único factor asociado con este parámetro en un análisis de regresión logística; curiosamente, en este subgrupo de pacientes el flujo de reserva coronario se normalizó tras la paratiroidectomía, lo que, a juicio de los autores, supone que la PTH juega un papel crucial en la alteración de la función microvascular coronaria.

Es clásico atribuir la enfermedad cardíaca en el HPTP a la suma de hipertrofia ventricular, rigidez de la pared ventricular con la consiguiente disfunción diastólica y calcificación valvular⁴. Sin embargo, es posible que haya diferencias importantes dependiendo del grado de gravedad del proceso, siendo mayor el impacto en casos sintomáticos que en los leves. En una cohorte de 56 pacientes con HPTP sintomático, respecto de controles sin la enfermedad, se observó una mayor masa ventricular izquierda, del septo interventricular, y mayor disfunción diastólica; igualmente, los pacientes tuvieron mayores niveles séricos de NTproBNP (un marcador de daño miocárdico) y peor función endotelial mediada por flujo; los parámetros de masas ventricular, función diastólica, NTproBNP y función endotelial mejoraron de forma significativa a los 3 y 6 meses de la paratiroidectomía; estos resultados no cambiaron al analizar la muestra según el grado de presión arterial¹¹. Por el contrario, en 54 pacientes con HPTP leve, comparados con controles emparejados por

edad y sexo, no se encontraron diferencias ni en la masa ventricular izquierda ni en el grado de disfunción diastólica, que incluso fue mejor en los casos que en los controles, aunque los sujetos con mayores niveles de calcio PTH tuvieron peor función diastólica que el resto de pacientes con HPTP¹². El mismo grupo no encontró cambios significativos en la masa ventricular, disfunción diastólica o grado de calcificación en 44 pacientes con forma leve de la enfermedad a los 2 años de paratiroidectomía⁸.

En resumen, los pacientes con HPTP sintomáticos muestran hipertensión y cambios funcionales y estructurales en el miocardio que justificarían una mayor incidencia de enfermedad y muerte vascular. Sin embargo, para los pacientes asintomáticos los cambios se circunscriben más a alteraciones funcionales a nivel de la función endotelial periférica y al flujo de reserva coronario, íntimamente ligados a niveles elevados de PTH y que, afortunadamente, parecen reversibles tras la paratiroidectomía.

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing (SC) es el resultado de un exceso prolongado e inapropiado de glucocorticoides circulantes, que en los adultos se caracteriza por la redistribución de la grasa, hipertensión, piel fina con hirsutismo, estrías rojo vinoso, hiperglucemia o diabetes, osteoporosis, trastornos psiquiátricos e hipopotasemia. En el 80% de las ocasiones esta elevación es dependiente de ACTH y a su vez, dentro de estas, el 80% de origen hipofisario^{13,14}. Este síndrome es poco frecuente, ya que solo se registraron 481 pacientes en 2 años en un trabajo colaborativo de 36 centros de 23 países europeos¹⁵. En el contexto de una consulta de riesgo vascular, el SC debe ser tenido en cuenta en casos de hipertensión o diabetes tipo 2, aunque el cribado entre este tipo de pacientes es escasamente rentable^{16,17}.

La mortalidad en el SC es elevada cuando se compara con la población general, en especial durante el primer año, cuando la etiología es indeterminada y en los casos de adenoma suprarrenal¹⁸. El riesgo cardiovascular está elevado en los pacientes con SC, no solo por la hipertensión que acarrea la enfermedad sino porque contribuyen otros factores como los caracterizados del síndrome metabólico, hipertrofia ventricular y disfunción diastólica y endotelial y un estado protrombótico¹⁹⁻²². En un estudio retrospectivo de 346 individuos con SC, el sexo masculino, la edad al diagnóstico, la coexistencia de diabetes y la depresión elevaron de forma significativa el riesgo de enfermedad cardiovascular²³. En un estudio poblacional desarrollado en el Reino Unido, la mortalidad cardiovascular fue 13 veces superior a la de la población general, siendo los 3 factores más importantes la falta de remisión de la enfermedad, la presencia de diabetes y la hipertensión²⁴. Por todo ello, algunos autores recomiendan, además de la analítica de rutina y un ECG, la práctica de un test de tolerancia oral a la glucosa, un registro de 24 h de presión arterial, un ecocardiograma y una ecografía carotídea al objeto de una evaluación más completa de la enfermedad cardiovascular en este síndrome²⁵.

Más frecuente que el SC es el Cushing iatrógeno, ya que se estima que entre el 1-2% ha estado expuesta a glucocorticoides sistémicos. La tasa de incidencia de episodios cardiovasculares (enfermedad coronaria, ictus o

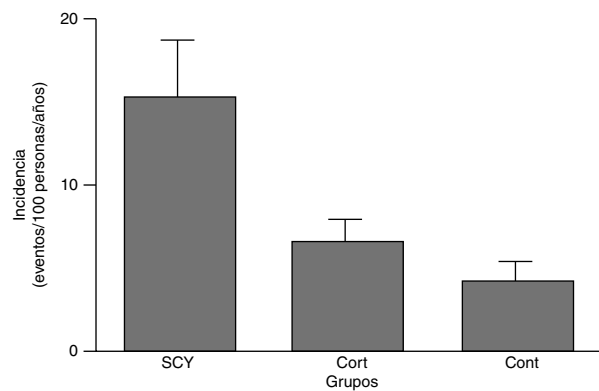


Figura 1 Tasa de incidencia de episodios cardiovasculares (coronario, ictus o insuficiencia cardíaca) por 100 pacientes/años (IC al 95%) en pacientes que han recibido corticoides sistémicos y tienen síndrome de Cushing (SCY), aquellos que han recibido corticoides pero no tenían síntomas de síndrome de Cushing (CORT) y aquellos que no recibieron corticoides (CONT). Tomado de Fardet et al.²⁶.

insuficiencia cardíaca) fue muy superior en sujetos con SC iatrógeno frente a aquellos que no lo recibieron (fig. 1)²⁶.

Los sujetos con SC muestran peor dilatación medida por flujo que controles emparejados por edad y sexo; el grado de disfunción se correlacionó con los niveles matutinos de cortisol sérico y con el cortisol libre urinario; tras la resección quirúrgica y la normalización de los niveles de cortisol se restauró la función endotelial, lo que indica la reversibilidad de este fenómeno²⁷. Otros cambios funcionales parecen igualmente reversibles tras tratamiento. Pereira et al.²⁸ estudiaron varios parámetros de función sistólica y diastólica cardíacas mediante ecografía en 15 pacientes con SC y los compararon con 30 controles apareados por edad, sexo, área de superficie corporal, hipertensión arterial y función sistólica ventricular. Los pacientes no solo tuvieron mayor grado de hipertrofia ventricular y disfunción diastólica que los controles, sino que estos cambios revirtieron tras la normalización del exceso de corticoides.

Por el contrario, otros cambios estructurales a nivel coronario no parecen revertir; tal es el caso de las lesiones coronarias detectadas mediante angiotomografía computarizada (angio-TC) coronaria. Neary et al.²⁹ estudiaron 14 pacientes con SC y 15 controles con al menos un factor de riesgo y emparejados por edad, sexo e índice de masa corporal; los pacientes tuvieron mayor volumen de placa de ateroma y mayor índice Agatston que los controles. De igual modo, Barahona et al.³⁰ publicaron una serie de 29 pacientes curados bioquímicamente de un SC y la compararon con 48 controles emparejados por edad y sexo. Pese a la «curación», los pacientes con SC tenían mayor grado de calcificación (31 vs 21%) y de placas no calcificadas (20 vs 7.8%) cuando se sometieron a un examen por angio-TC coronaria. Respecto de la arteriosclerosis carotídea, en un estudio con 25 sujetos con SC, un 31% de ellos, comparados con un 6% en los controles, presentaron placa en la ecografía³¹.

Los efectos del hiper cortisolismo sobre la dislipidemia han sido menos reportados. La presencia de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia oscilan entre 25-52% y 6-35%, respectivamente³². Faggiano et al.³¹ estudiaron

25 pacientes con SC, comparándolos con 32 controles emparejados por edad y sexo y otros 32 controles emparejados además por índice de masa corporal. Los niveles de colesterol de LDL mejoraron significativamente al año de la curación del SC, aunque permanecieron elevados significativamente respecto de los grupos control. Mancini et al.³³ reportaron la hiperlipidemia en el 37% de 49 pacientes con SC. En este mismo estudio, el 80% de los pacientes con SC presentaban riesgo alto o muy alto, de acuerdo a las recomendaciones de la OMS/Sociedad Internacional de Hipertensión.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo (HP) es un trastorno frecuente en nuestro medio que afecta fundamentalmente a mujeres en edades medias de la vida, dado que su etiología fundamental es la autoinmune. El diagnóstico no es difícil cuando se presentan de forma conjunta astenia, edema facial, voz ronca, piel seca, caída del cabello, depresión, somnolencia, estreñimiento e intolerancia al frío³⁴. La generalización de la cuantificación de la TSH y T3 y T4 libres ha permitido que la mayor parte de los nuevos diagnósticos se efectúen antes de que aparezcan los síntomas y, cuando se trata de HP primario, con niveles de TSH entre 4 y 10 mU/L. En estudios de prevalencia de HP derivados del consumo hormonal sustitutivo, 2 de 3 pacientes tienen HP subclínico (HPS)³⁵. Cuando se hace un cribado de hormonas tiroideas en pacientes referidos por hipercolesterolemia, solo el 3,7% tuvieron HP (2,4% fue HPS)³⁶.

Los efectos del HP sobre los lípidos séricos son bien conocidos; el HP conduce a elevaciones del colesterol total, del colesterol LDL y de la Lp(a), mientras que reduce la concentración del colesterol HDL^{37,38}. La terapia de sustitución revierte, al menos parcialmente, estas alteraciones³⁹. Los pacientes con HPS, en especial con niveles de TSH > 10 mU/L, muestran además características típicas de la dislipidemia aterogénica, esto es, elevaciones de triglicéridos, descenso del colesterol de las HDL y un menor tamaño de partículas de LDL, esto es, aumento de partículas LDL pequeñas y densas⁴⁰.

Para el caso concreto de la asociación entre HPS y enfermedad cardíaca coronaria, se han publicado hasta la fecha 3 metaanálisis. En el primero de ellos, con 14 estudios prospectivos, el HPS elevó el riesgo de enfermedad coronaria, con una OR de 1,65 (IC 95%: 1,28-2,12) respecto de los controles⁴¹. Cuando en otro metaanálisis se seleccionaron solo las publicaciones de mayor calidad, entonces la OR para enfermedad coronaria en el HPS fue más modesta (1,02-1,08), siendo mayor para aquellos sujetos de edad > 65 años⁴². En otro metaanálisis posterior, identificando pacientes con HPS con TSH entre 4-19 mU/L, hubo una asociación entre HPS y morbilidad coronaria en sujetos con TSH > 10 mU/L⁴³. Resultados similares se han publicado en un estudio prospectivo reciente en población china⁴⁴. Respecto del riesgo de ictus, el HP eleva el riesgo relativo en 1,6 (IC 95%: 1,0-2,6) cuando se compararon con aquellos sin HP⁴⁵.

Mientras que el tratamiento sustitutivo es obligatorio en el caso del HP clínico, la recomendación para tratar el HPS es muy controvertida. Una revisión de la Chochrane, que incluye ensayos clínicos aleatorizados hasta el año

2007, concluye que la adición de levotiroxina a pacientes con HPS no mejoró la supervivencia ni redujo la incidencia de enfermedad cardiovascular⁴⁶. Una reciente revisión del tema concluye en la ausencia de evidencia tanto de los beneficios como de los riesgos de la terapia hormonal sustitutiva en el HPS, dado que el único estudio que mostró beneficios sobre eventos cardiovasculares fue observacional y susceptible, por tanto, a sesgos de confusión⁴⁷.

En conclusión, las enfermedades aquí revisadas se acompañan de alteraciones del sistema circulatorio que al menos parcialmente revierten con la curación bioquímica de la enfermedad, sobre todo las anomalías funcionales. Algunas alteraciones estructurales, como las lesiones ateromatosas coronarias, con o sin calcificación, parecen permanentes. La sustitución hormonal con levotiroxina en pacientes con HP subclínico no ha mostrado reducir la morbilidad vascular, aunque puede ser considerada cuando los niveles de TSH están por encima de 10 mU/L.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Schwarz P, Body JJ, Cap J, Hofbauer LC, Farouk M, Gessl A, et al. The PRIMARA study: A prospective, descriptive, observational study to review Cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:727-35.
- Oltmann SC, Rajaei MH, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Primary hyperparathyroidism across the ages: Presentation and outcomes. *J Surg Res.* 2014;190:185-90.
- Hedback G, Oden A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism—an update. *Eur J Clin Invest.* 1998;28:271-6.
- Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease—a review. *Eur Heart J.* 2004;25:1776-87.
- Huang C, Shapses SA, Wang X. Association of plasma parathyroid hormone with metabolic syndrome and risk for cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2013;19:712-7.
- Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundstrom J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009;119:2765-71.
- Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3849-56.

8. Walker MD, Rundek T, Homma S, DiTullio M, Iwata S, Lee JA, et al. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:277–85.
9. Carrelli AL, Walker MD, di Tullio MR, Homma S, Zhang C, McMahon DJ, et al. Endothelial function in mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol*. 2013;78:204–9.
10. Osto E, Fallo F, Pelizzo MR, Maddalozzo A, Sorgato N, Corbetti F, et al. Coronary microvascular dysfunction induced by primary hyperparathyroidism is restored after parathyroidectomy. *Circulation*. 2012;126:1031–9.
11. Agarwal G, Nanda G, Kapoor A, Singh KR, Chand G, Mishra A, et al. Cardiovascular dysfunction in symptomatic primary hyperparathyroidism and its reversal after curative parathyroidectomy: Results of a prospective case control study. *Surgery*. 2013;154:1394–403, discussion 403–4.
12. Walker MD, Fleischer JB, di Tullio MR, Homma S, Rundek T, Stein EM, et al. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2172–9.
13. Daniel E, Newell-Price J. Cushing's syndrome. *Medicine*. 2013;41:508–11.
14. Lahera Vargas M, da Costa CV. Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr*. 2009;56:32–9.
15. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:383–92.
16. Krakoff LR. Identifiable hypertension: A new spectrum. *J Clin Hypertens*. 2013;15:705–9.
17. Terzolo M, Reimondo G, Chiodini I, Castello R, Giordano R, Ciccarelli E, et al. Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: Results of a prospective multicentric study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3467–75.
18. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:117–23.
19. De Leo M, Pivonello R, Auriemma RS, Cozzolino A, Vitale P, Simeoli C, et al. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: Heart versus vasculature. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:50–4.
20. Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, Kelly JJ. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1:291–9.
21. Miljic P, Miljic D, Cain JW, Korbonits M, Popovic V. Pathogenesis of vascular complications in Cushing's syndrome. *Hormones*. 2012;11:21–30.
22. Pimenta E, Wolley M, Stowasser M. Adverse cardiovascular outcomes of corticosteroid excess. *Endocrinology*. 2012;153:5137–42.
23. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD, Geer EB. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: A study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1022–30.
24. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:632–42.
25. Fallo F, Sonino N. Should we evaluate for cardiovascular disease in patients with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol*. 2009;71:768–71.
26. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: Cohort study. *BMJ*. 2012;345:e4928.
27. Akaza I, Yoshimoto T, Tsuchiya K, Hirata Y. Endothelial dysfunction associated with hypercortisolism is reversible in Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2010;57:245–52.
28. Pereira AM, Delgado V, Romijn JA, Smit JW, Bax JJ, Feelders RA. Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:331–40.
29. Neary NM, Booker OJ, Abel BS, Matta JR, Muldoon N, Sinaii N, et al. Hypercortisolism is associated with increased coronary arterial atherosclerosis: Analysis of noninvasive coronary angiography using multidetector computerized tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2045–52.
30. Barahona MJ, Resmini E, Vilades D, Pons-Llado G, Leta R, Puig T, et al. Coronary artery disease detected by multislice computed tomography in patients after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1093–9.
31. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, de Martino MC, Filippella M, di Somma C, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2527–33.
32. Greenman Y. Management of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:91–5.
33. Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol*. 2004;61:768–77.
34. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363:793–803.
35. Escribano-Serrano J, Paya-Giner C, Mendez Esteban MI, Marquez-Ferrando M, Zarallo-Perez A, Michan-Dona A. Different methods used to estimate the prevalence of hypothyroidism, Cadiz, Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2014;88:629–38.
36. Tagami T, Kimura H, Ohtani S, Tanaka T, Hata S, Saito M, et al. Multi-center study on the prevalence of hypothyroidism in patients with hypercholesterolemia. *Endocr J*. 2011;58:449–57.
37. Kaliaperumal R, William E, Selvam T, Krishnan SM. Relationship between lipoprotein(a) and thyroid hormones in hypothyroid patients. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:37–9.
38. Al-Hakeim HK. Serum levels of lipids, calcium and magnesium in women with hypothyroidism and cardiovascular diseases. *J Lab Physicians*. 2009;1:49–52.
39. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:76–84.
40. Hernandez-Mijares A, Jover A, Bellod L, Banuls C, Sola E, Veses S, et al. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol*. 2013;78:777–82.
41. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119:541–51.
42. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: Subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148:832–45.
43. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304:1365–74.
44. Tseng FY, Lin WY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:730–7.
45. Qureshi AI, Suri FK, Nasar A, Kirmani JF, Divani AA, Giles WH. Free thyroxine index and risk of stroke: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey Follow-up Study. *Med Sci Monit*. 2006;12:501–6.
46. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD003419.
47. Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: An evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162:35–45.