

# Relação entre Hipotiroidismo Subclínico e Doença Coronária: Um Estudo com Angiografia [44]

ANTÓNIO JOSÉ FIARRESGA, JOANA FELICIANO, RITA FERNANDES, ANDREIA MARTINS, NUNO PELICANO, ANA TERESA TIMÓTEO, RUI CRUZ FERREIRA

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2009; 28 (5): 535-543

## RESUMO

*Fundamentos:* O Hipotiroidismo Subclínico (HS) é definido por um estado assintomático na presença de níveis elevados de tireotropina e níveis normais de tiroxina livre. A sua relação com a doença coronária é ainda incerta e tem sido alvo de grande interesse. A evidência actual é controversa e não existem ainda estudos com controlo angiográfico de dimensão significativa.

*Objectivo:* avaliar a eventual associação entre HS e a presença e extensão de doença coronária diagnosticada por angiografia.

*Métodos:* estudaram-se prospectivamente 354 doentes consecutivos referenciados para coronariografia electiva. Foram previamente excluídos os que tinham doença tiroideia conhecida, doença coronária já demonstrada por angiografia ou antecedentes de enfarte agudo do miocárdio. Foi colhido sangue em jejum para avaliação bioquímica, que incluiu: função tiroideia; perfil lípídico; proteína C reactiva de alta sensibilidade; fibrinogénio e NT-proBNP. O grupo dos doentes em que se diagnosticou Hipotiroidismo Subclínico foi comparado com os restantes doentes em relação às características clínicas de base, resultados da avaliação bioquímica e resultados da coronariografia. Definiu-se doença coronária significativa como a existência de uma ou mais lesões condicionando estenose  $\geq 50\%$ . As lesões com estenose  $<50\%$  foram consideradas como lesões mínimas.

*Resultados:* em 32 (9%) doentes foi

## ABSTRACT

**Relationship between coronary disease and subclinical hypothyroidism: an angiographic study**

*Introduction:* The definition of subclinical hypothyroidism (SH) is an asymptomatic state in which free thyroxine (T4) is normal and thyroid-stimulating hormone (TSH) levels are elevated. Its relationship with coronary disease is not clear and has been the subject of recent interest. Current evidence is conflicting and there is a lack of studies supported by coronary angiography.

*Objective:* To assess the relationship between SH and the presence and extent of coronary disease diagnosed by angiography.

*Methods:* We prospectively studied 354 consecutive patients referred for elective coronary angiography. Those with known thyroid disease, documented coronary disease or previous myocardial infarction were excluded. Fasting blood specimens were collected to measure thyroid hormones, lipid profile, high-sensitivity C-reactive protein, fibrinogen and NT-proBNP. Patients with SH were compared with those without to assess differences in clinical characteristics and biochemical and angiographic results. Significant coronary disease was defined as the presence of at least one lesion with  $\geq 50\%$  luminal stenosis. Lesions with  $<50\%$  stenosis were considered minimal.

*Results:* SH was diagnosed in 32 (9%) patients. Mean age was similar between the

diagnosticado HS. A média das idades foi semelhante entre os dois grupos. O grupo com HS teve relativamente mais mulheres (66% Vs 39%;  $p=0,003$ ). A fibrilhação auricular foi mais frequente nos doentes com HS (25% Vs 11%;  $p=0,016$ ). Não houve diferenças com significado estatístico em relação às restantes variáveis clínicas, nomeadamente na indicação para coronariografia e nos factores de risco cardiovascular. Também as variáveis analíticas foram semelhantes, com excepção dos níveis mais elevados de NT-proBNP no grupo HS, porém sem a diferença atingir significado estatístico. Os resultados angiográficos foram os seguintes: doença coronária significativa (28,1% Vs 43,8%;  $p=0,087$ ); doença de 3 vasos (9,4% Vs 9,9%;  $p=0,919$ ); doença de 2 vasos (12,5% Vs 13,4%;  $p=0,892$ ); doença de 1 vaso (6,3% Vs 29,5%;  $p=0,051$ ); lesões mínimas (9,4% Vs 10,9%;  $p=0,794$ ), coronárias sem lesões aparentes (62,4% Vs 45,3%;  $p=0,064$ ).

**Conclusão:** na nossa população o HS não se associa com a presença ou extensão de doença coronária demonstrada por angiografia.

#### Palavras-Chave

Hipotiroidismo subclínico; Doença coronária; Angiografia Coronária.

groups. There were more women (66% vs. 39%;  $p=0.003$ ) and atrial fibrillation was more frequent (25% vs. 11%;  $p=0.016$ ) in the group of patients with SH. There were no significant differences in the other baseline clinical parameters, and blood biochemistry results were similar in the two groups, with the exception of higher levels of NT-proBNP in SH patients, although without statistical significance. The angiographic results were as follows: significant coronary disease (SH 28.1% vs. non-SH 43.8%;  $p=0.087$ ); three-vessel disease (9.4% vs. 9.9%;  $p=0.919$ ); two-vessel disease (12.5% vs. 13.4%;  $p=0.892$ ); single-vessel disease (6.3% vs. 29.5%;  $p=0.051$ ); minimal lesions (9.4% vs. 10.9%;  $p=0.794$ ); and no coronary disease (62.4% vs. 45.3%;  $p=0.064$ ).

**Conclusion:** In this population SH was not associated with the presence or extent of coronary disease diagnosed by coronary angiography.

#### Key words

Subclinical hypothyroidism; Coronary disease; Angiography.

## INTRODUÇÃO

As hormonas tiroideias têm importantes Acções metabólicas e hemodinâmicas. A deficiência dessas acções traduz-se por uma elevação dos níveis de homocisteína e de colesterol e por uma subida dos valores da tensão arterial, o que ajuda a explicar a relação existente entre o hipotiroidismo e a doença aterosclerótica coronária e vascular periférica<sup>(1)</sup>.

O hipotiroidismo subclínico (HS) é caracterizado por níveis elevados de tireotropina, conhecida anteriormente por hormona tiroestimulante (TSH), na presença de níveis normais de tiroxina livre (T4 l), e reflecte um estágio inicial de disfunção tiroideia<sup>(2)</sup>. Nos últimos anos esta entidade clínica tem suscitado o interesse de várias áreas médicas, pela sua prevalência e pela possível associação com outras patologias.

## INTRODUCTION

The thyroid hormones have important metabolic and hemodynamic actions, and deficiencies in these hormones result in increased levels of homocysteine and cholesterol and elevated blood pressure, which partly explains the link between hypothyroidism and atherosclerotic coronary disease and peripheral arterial disease<sup>(1)</sup>.

Subclinical hypothyroidism (SH) is characterized by elevated levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), sometimes known as thyrotrophin or thyrotropin, and normal free thyroxine (T4) levels, and represents the initial stage of thyroid dysfunction<sup>(2)</sup>. In recent years this condition has aroused interest in various areas of medicine due to its prevalence and its possible association with other pathologies.

The relationship between SH and cardio-

A eventual relação do HS com doença cardiovascular, em particular com a doença aterosclerótica, tem sido alvo de intensa discussão, proporcionada por vários estudos com resultados discordantes. A ilustrar esta controvérsia foram publicados recentemente, lado a lado, dois grandes estudos epidemiológicos, ambos com mais de 2000 doentes, com conclusões contraditórias, um revelando uma ligação entre o HS e o risco de doença coronária<sup>(3)</sup> e o outro não mostrando qualquer associação<sup>(4)</sup>. O consenso actual é de que não existe evidência inequívoca da relação entre o HS e a doença cardiovascular<sup>(5)</sup>.

A grande maioria dos estudos baseia os seus resultados na evidência clínica de doença coronária estável ou na ocorrência de eventos coronários agudos. De facto, os autores conhecem apenas um trabalho publicado que, numa população total de 100 doentes, relaciona o HS com a presença e gravidade de doença coronária confirmada angiograficamente<sup>(6)</sup>.

## OBJECTIVOS

Este trabalho pretende avaliar a eventual associação entre HS e a presença e extensão de doença coronária diagnosticada por angiografia.

## POPULAÇÃO E MÉTODOS

Estudaram-se prospectivamente 354 doentes consecutivos referenciados à consulta de Cardiologia do nosso Centro, e com indicação para realização de coronariografia electiva entre Junho de 2004 e Junho de 2005.

Foram previamente excluídos os que tinham doença tiroideia conhecida, doença coronária já demonstrada por angiografia ou antecedentes de enfarte agudo do miocárdio.

Antes da coronariografia foi colhido sangue venoso em jejum para avaliação bioquímica, que incluiu: função tiroideia; perfil lípidico; glicémia; creatinina; fibrinogénio; proteína C reactiva de alta sensibilidade e NT-proBNP.

A avaliação dos níveis séricos de TSH e de T4L foram determinados por Electroquimio-luminiscência (Roche, Lecsyes 2010). Consideraram-se doentes com HS aqueles que, na ausência de sintomatologia de disfunção tiroideia, apresentavam valores normais de T4L, de 1 a 1,8

vascular disease, particularly atherosclerosis, has been the subject of considerable debate. This has been provoked by the conflicting results of a series of studies, two of which – large epidemiological studies each with over 2000 patients – were recently published simultaneously with contradictory results, one showing a link between SH and coronary disease risk<sup>(3)</sup> and the other showing no such association<sup>(4)</sup>. Current thinking is that there is no unequivocal evidence of a relationship between SH and cardiovascular disease<sup>(5)</sup>.

In most studies, results are based on clinical evidence of stable coronary disease or occurrence of acute coronary events. The authors are in fact aware of only one published study (in a population of 100 patients) that relates SH to the presence and severity of angiographically confirmed coronary disease<sup>(6)</sup>.

## OBJECTIVE

The objective of this study was to assess the relationship between SH and the presence and extent of coronary disease diagnosed by angiography.

## METHODS

We prospectively studied 354 consecutive patients referred for cardiology consultations in our center between June 2004 and June 2005 with indication for elective coronary angiography.

Those with known thyroid disease, documented coronary disease or previous myocardial infarction were excluded.

Before angiography, fasting venous blood specimens were collected to measure thyroid hormones, lipid profile, blood glucose, creatinine, fibrinogen, high-sensitivity C-reactive protein and NT-proBNP.

Serum TSH and T4 were measured by electrochemiluminescence immunoassay (Lecsyes 2010, Roche). Patients were considered to have SH if they had no symptoms of thyroid dysfunction, normal levels of T4 (1.0-1.8 mU/l) and elevated TSH (>4 mU/l).

Patients with SH were compared with those without to assess differences in clinical characteristics and biochemical and angio-

mU/L, e valores elevados de TSH, superiores a 4 mU/L.

O grupo dos doentes em que se diagnosticou HS foi comparado com o conjunto dos restantes doentes em relação às características clínicas de base, resultados da avaliação bioquímica e resultados da coronariografia. Nas características clínicas avaliadas incluiu-se a história de Fibrilhação Auricular e a terapêutica prévia com Amiodarona, por estar descrita a sua associação com o HS. Também se comparou a utilização de  $\beta$ -Bloqueantes, por estar descrita a sua influência na fiabilidade dos resultados laboratoriais das hormonas tiroideias.

Definiu-se doença coronária significativa como a existência de uma ou mais lesões condicionando estenose  $\geq 50\%$ . As lesões com estenose  $<50\%$  foram consideradas como lesões mínimas.

As variáveis discretas são apresentadas como contagem e percentagem do total. As variáveis contínuas são expressas como média e desvio-padrão. Para a comparação de variáveis contínuas utilizou-se o teste de t de Student. Para a associação de variáveis qualitativas foram efectuadas tabelas de contingência (prova de  $\chi^2$ ). Foram consideradas significativas as diferenças com  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Em 32 (9%) doentes foi diagnosticado HS. As características clínicas dos dois grupos estão apresentadas na *Tabela I*. O grupo com HS teve relativamente mais mulheres (66% vs

*Tabela I. Características clínicas de base da população estudada.*

% (n)	HS (n=32)	Sem HS (n=322)	p
Idade (anos)	63,8 $\pm$ 11	65,1 $\pm$ 10	0,502
> 75 Anos	6,3 (2)	19,3 (62)	0,068
Sexo Feminino	65,6 (21)	38,8 (125)	0,03
Diabetes Mellitus	25 (8)	24,8 (80)	0,985
Hipertensão Arterial	78,1 (25)	82 (254)	0,59
Dislipidemia	34,4 (11)	49,4 (159)	0,105
Tabagismo	6,3 (2)	14 (45)	0,219
Síndrome Metabólica	34,4 (11)	31,4 (101)	0,727
Rx. Amiodarona	9,4 (3)	4,7 (15)	0,215
Rx. $\beta$ -Bloqueante	28,1 (9)	28,6 (92)	0,957
Fibrilhação Auricular	25 (8)	10,6 (34)	0,016
Indicação para cateterismo			
Angor Estável	46,9 (15)	58,7 (189)	0,197
Assintomáticos c/ TIP	15,5 (5)	16,5 (53)	0,9
Valvulopatias	31,3 (10)	18 (58)	0,07
Outros	6,3 (2)	6,28 (22)	1

TIP: Teste de isquemia positivo; HS: hipotiroidismo subclínico.

graphic results. The clinical characteristics assessed included history of atrial fibrillation (AF) and previous amiodarone therapy, since these have been reported to be associated with SH. The use of beta-blockers was also compared in view of their effect on the reliability of tests of thyroid hormone levels.

Significant coronary disease was defined as the presence of at least one lesion with  $\geq 50\%$  luminal stenosis. Lesions with  $<50\%$  stenosis were considered minimal.

## Statistical analysis

Discrete variables are presented as counts and percentages of the total. Continuous variables are expressed as means and standard deviation and compared using the Student's t test. Contingency tables (chi-square test) were constructed for the association of qualitative variables. Differences with  $p < 0.05$  were considered significant.

## RESULTS

SH was diagnosed in 32 (9%) patients. The clinical characteristics of the two groups are presented in *Table I*. There were more women (66% vs. 39%;  $p=0.003$ ) and AF was more frequent (25% vs. 11%;  $p=0.016$ ) in the group with SH. There were no significant differences in conventional cardiovascular risk factors. The use of beta-blockers and amiodarone was similar.

*Table I. Baseline clinical characteristics of the study population*

% (n)	SH (n=32)	Non-SH (n=322)	p
Age (years)	63.8 $\pm$ 11	65.1 $\pm$ 10	0.502
Aged >75	6.3 (2)	19.3 (62)	0.068
Female	65.6 (21)	38.8 (125)	0.03
Diabetes	25 (8)	24.8 (80)	0.985
Hypertension	78.1 (25)	82 (254)	0.59
Dyslipidemia	34.4 (11)	49.4 (159)	0.105
Smoking	6.3 (2)	14 (45)	0.219
Metabolic syndrome	34.4 (11)	31.4 (101)	0.727
Medicated with amiodarone	9.4 (3)	4.7 (15)	0.215
Medicated with beta-blockers	28.1 (9)	28.6 (92)	0.957
Atrial fibrillation	25 (8)	10.6 (34)	0.016
Indication for catheterization			
Stable angina	46.9 (15)	58.7 (189)	0.197
Asymptomatic with PIT	15.5 (5)	16.5 (53)	0.9
Valve disease	31.3 (10)	18 (58)	0.07
Other	6.3 (2)	6.28 (22)	1

PIT: positive ischemia test; SH: subclinical hypothyroidism

Blood chemistry results were similar in the two groups (*Table II*), with the exception

39%; p=0,003). A fibrilhação auricular foi mais frequente nos doentes com HS (25% vs 11%; p=0,016). Não houve diferenças com significado estatístico em relação aos factores de risco cardiovascular convencionais. A utilização de  $\beta$ -Bloqueantes e de Amiodarona foi semelhante.

Também as variáveis analíticas foram semelhantes entre os dois grupos, estando apresentadas na *Tabela 2*. A excepção foi os níveis mais elevados de NT-proBNP do grupo HS, que quase alcançou significado estatístico.

*Tabela II. Características angiográficas e da intervenção coronária percutânea.*

	HS (n=32)	Sem HS (n=322)	p
Creatinina (mg/dl)	0,84±0,24	0,94±0,34	0,124
Glicemia (mg/dl)	123±44	121±39	0,854
Colesterol Total	181±48	197±104	0,536
C-LDL	116±39	123±43	0,382
C-HDL	46±21	44±14	0,412
Triglicéridos	108±100	100±61	0,517
Fibrinogénio	304±95	305±113	0,966
PCR	108±100	100±61	0,815
NT-proBNP	1319±1852	733±1584	0,051

PCR: proteína C-reactiva; HS: hipotiroidismo subclínico.

Na *Tabela 3* estão expostos os resultados da angiografia coronária. Destaca-se a ausência de diferenças estatisticamente significativas em relação à presença de doença coronária significativa (28,1% vs 43,8%; p=0,087) ou mínima (9,4% vs 10,9%; p=0,794) e em relação à sua extensão.

*Tabela III. Resultados Angiográficos.*

% (n)	HS (n=32)	Sem HS (n=322)	p
Sem Lesões	62,5 (20)	45,3 (146)	0,064
Lesões Mínimas	9,4 (3)	10,9 (35)	1
Doença Coronária	28,1 (9)	43,8 (141)	0,087
Doença 1 Vaso	6,3 (2)	20,5 (66)	0,059
Doença 2 Vasos	12,5 (4)	13,4 (43)	1
Doença 3 Vasos	9,4(3)	9,9 (32)	1

HS: hipotiroidismo subclínico.

## DISCUSSÃO

Este estudo revela uma prevalência do HS de 9 %, sendo igual à descrita pelo maior estudo transversal já realizado sobre a disfunção tiroideia, O *Colorado Study* que incluiu mais de 25 000 indivíduos<sup>(7)</sup>, e ficando entre a descrita pelos outros dois grandes estudos epidemiológicos de grande dimensão, onde o HS foi diagnosticado respectivamente em 7,8%

of higher levels of NT-proBNP in SH patients, which almost reached statistical significance.

*Table II. Results of blood biochemistry tests*

	SH (n=32)	Non-SH (n=322)	p
Creatinine (mg/dl)	0.84±0.24	0.94±0.34	0.124
Blood glucose (mg/dl)	123±44	121±39	0.854
Total cholesterol	181±48	197±104	0.536
LDL cholesterol	116±39	123±43	0.382
HDL cholesterol	46±21	44±14	0.412
Triglycerides	108±100	100±61	0.517
Fibrinogen	304±95	305±113	0.966
CRP	108±100	100±61	0.815
NT-proBNP	1319±1852	733±1584	0.051

CRP: C-reactive protein; SH: subclinical hypothyroidism

*Table III* shows the results of coronary angiography. Of particular note is the lack of statistical differences in the presence of significant coronary disease (SH 28.1% vs. non-SH 43.8%; p=0.087) or minimal lesions (9.4% vs. 10.9%; p=0.794), or in the extent disease.

*Table III. Results of coronary angiography*

% (n)	SH (n=32)	Non-SH (n=322)	p
No lesions	62.5 (20)	45.3 (146)	0.064
Minimal lesions	9.4 (3)	10.9 (35)	1
Coronary disease	28.1 (9)	43.8 (141)	0.087
Single-vessel disease	6.3 (2)	20.5 (66)	0.059
2-vessel disease	12.5 (4)	13.4 (43)	1
3-vessel disease	9.4(3)	9.9 (32)	1

SH: subclinical hypothyroidism

## DISCUSSION

The present study shows a prevalence of SH of 9%, similar to that reported in the largest cross-sectional study on thyroid dysfunction performed to date, the *Colorado Study* (which included over 25,000 subjects)<sup>(7)</sup>, and between those of two more large epidemiological studies, in which SH was diagnosed in 7.8% and 10.4% respectively (8, 9). Although our study was of a specific population (patients referred for cardiology consultations), to the authors' knowledge this is the first aimed at estimating the prevalence of SH in Portugal.

In our population, SH was more common in women, as also found in the *Colorado Study*<sup>(7)</sup> as well as the *Whickham* and *Framingham* studies<sup>(10,11)</sup>. However, there were no significant differences between the groups in terms of age, despite the fact that subclinical thyroid dysfunction has been clearly shown to increase with age<sup>(7)</sup>.

Atrial fibrillation was more common in

e 10,4% dos doentes<sup>(8,9)</sup>. Embora esta seja uma população específica, constituída por doentes referenciados à consulta de Cardiologia, este é o primeiro valor que os autores conhecem que tenta dimensionar a prevalência desta entidade clínica em Portugal.

Na nossa população o HS foi mais prevalente nas mulheres, à semelhança do demonstrado pelo estudo Colorado<sup>(7)</sup> e também pelos estudos Wickham e Framingham<sup>(10,11)</sup>. Em relação à idade não houve contudo diferenças significativas entre os dois grupos, apesar de estar claramente demonstrado um aumento progressivo da ocorrência de disfunção subclínica da tiróide com a idade<sup>(7)</sup>.

No nosso estudo a fibrilhação auricular foi mais frequente nos doentes com HS. Tal está de acordo com a evidência já existente, que aponta o HS como um factor de risco para esta disritmia<sup>(12)</sup>.

A relação entre a alteração do metabolismo lipídico e o HS tem sido controversa. O nosso estudo, tal como a maioria dos trabalhos publicados<sup>(13-15)</sup>, não revela diferenças significativas nos níveis de Colesterol Total em relação aos doentes eutiróideus. No entanto, diferenças entre os valores de C-LDL e C-HDL, têm sido descritas e apontadas como um dos elos de ligação do HS com a aterosclerose, assim como valores elevados de fibrinogénio, o que não se verificou na nossa população.

Tal como demonstrado em outros estudos, parece não haver associação entre os outros factores clássicos de risco cardiovascular e o HS<sup>(3,4,16)</sup>.

A disfunção subclínica da tiróide tem como uma das suas principais causas a tiroidite crónica autoimune. Há autores que levantam a hipótese de que seja a resposta inflamatória resultante desta reactividade autoimune a explicação de uma eventual ligação entre o HS e a doença coronária<sup>(17,18)</sup>, o que não foi confirmado por outros trabalhos<sup>(15,19)</sup>. O nosso estudo não avaliou a existência de anticorpos antitiróideus, no entanto os níveis de PCR, o parâmetro inflamatório que actualmente apresenta uma ligação mais íntima com a doença aterosclerótica, foram semelhantes entre os dois grupos.

O HS tem sido apontado com um factor de risco para doença coronária há quase quatro décadas<sup>(13)</sup>. No entanto, os resultados dos vários estudos têm alimentado uma controvérsia que

patients with SH in our study, which is in agreement with evidence that SH is a risk factor for AF<sup>(12)</sup>.

There is disagreement concerning the relationship between SH and alterations in lipid metabolism. Like most other studies<sup>(13-15)</sup>, our study showed no significant difference in total cholesterol levels compared to euthyroid subjects. However, differences in LDL and HDL cholesterol have been reported, and this has been suggested as a possible link between SH and atherosclerosis, as have elevated fibrinogen levels, although this was not the case in our population.

As shown in other studies, there appears to be no association between SH and other conventional cardiovascular risk factors<sup>(3,4,16)</sup>.

One of the main causes of subclinical thyroid dysfunction is chronic autoimmune thyroiditis. Some authors have suggested that the inflammatory response to this autoimmunity may be the link between SH and coronary disease<sup>(17,18)</sup>, but this has not been confirmed by other studies<sup>(15,19)</sup>. Our study did not test for the presence of antithyroid antibodies; however, levels of C-reactive protein, the inflammatory parameter that is currently considered to have the closest relationship with atherosclerotic disease, were similar in both groups.

It was first suggested that SH is a risk factor for coronary disease nearly forty years ago<sup>(18)</sup>, but the controversy, sustained by the results of different studies, has continued ever since. The Whickham Survey found no association between SH and the development of coronary disease in over 20 years of follow-up<sup>(10)</sup>, while the Rotterdam study, assessing nearly 5000 women aged over 55, concluded that SH, found in 11% of this population, was a strong indicator of risk for atherosclerosis and myocardial infarction<sup>(20)</sup>. Imaizumi et al. analyzed 2856 individuals studied by the Radiation Effects Research Foundation in Nagasaki and concluded that SH contributed to risk of ischemic heart disease in men but not in women<sup>(15)</sup>.

In 2005, the debate was further enlivened by the simultaneous publication of two large studies specifically assessing the relationship between SH and cardiovascular risk. In the study by Rodondi et al., in which 2730 patients were followed for four years, a link was found between high levels of TSH and the incidence of heart

se arrasta desde então. O estudo Whickham não encontrou associação entre o HS e o desenvolvimento de doença coronária, durante mais de 20 anos de *follow-up*<sup>(10)</sup>. O Estudo Roterdão avaliou quase 5000 mulheres com idade superior a 55 anos, concluindo que o HS, presente em 11% desta população, é um forte indicador de risco de aterosclerose e de enfarte do miocárdio<sup>(20)</sup>. Imaizumi et al, analisou 2856 indivíduos da população estudada pela Fundação para a Pesquisa dos Efeitos da Radiação na cidade de Nagasaki, concluindo que o HS contribui para o risco de doença cardíaca isquémica nos homens mas não nas mulheres<sup>(15)</sup>.

Em 2005 a discussão foi animada pela publicação em simultâneo de dois trabalhos de grande dimensão que avaliaram especificamente a relação entre HS e o risco cardiovascular. No estudo de Rodondi, e al. 2730 doentes foram seguidos durante 4 anos, tendo sido encontrada uma associação entre os níveis elevados de TSH e a incidência de insuficiência cardíaca, mas não houve relação com os outros eventos cardiovasculares<sup>(4)</sup>. Por sua vez, o grupo de Walsh avaliou 2108 doentes, apresentando os que tinham HS uma maior prevalência de doença coronária e uma maior incidência de eventos coronários aos longo dos 20 anos da componente longitudinal do estudo, esta associação foi independente dos outros factores de risco<sup>(3)</sup>.

Mais recentemente Cappola et al, avaliou os dados de 3233 idosos do *Cardiovascular Health Study*, não tendo encontrado qualquer relação entre os níveis de TSH e o risco de doença coronária<sup>(21)</sup>. Porém, a primeira meta-análise que se debruçou sobre este tema, publicada em 2007, concluiu que o HS se associa a uma maior prevalência de doença coronária, assim como com uma maior ocorrência de eventos coronários durante o *follow-up*<sup>(22)</sup>.

Receamos que este nosso estudo também contribua para esta controvérsia. O único trabalho que os autores conhecem que avaliou a eventual relação entre a disfunção subclínica da tiróide e a doença coronária angiograficamente documentada foi publicado em 2003. Nele, Auer et al. estudaram 100 doentes referenciados para cateterismo cardíaco por dor torácica, analisando a relação entre a presença e a extensão da doença coronária com os níveis das hormonas TSH, T4L e Tri-iodotironina Livre (T3L)<sup>(6)</sup>. Os níveis destas hormonas variaram com a gravidade da doença

failure but not with other cardiovascular events<sup>(4)</sup>. By contrast, Walsh et al. assessed 2108 patients, of whom those with SH had a higher prevalence of coronary disease and a greater incidence of coronary events over the 20 years of the study's longitudinal component; this association was independent of other risk factors<sup>(3)</sup>.

More recently, Cappola et al. analyzed data on 3233 elderly patients from the Cardiovascular Health Study and found no relationship between TSH levels and risk of coronary disease<sup>(21)</sup>. However, the first meta-analysis on this subject, published in 2007, concluded that SH is associated with a greater prevalence of coronary disease, as well as with a greater frequency of coronary events during follow-up<sup>(22)</sup>.

We suspect that our study will also contribute to the controversy. The only study of which we are aware that assessed a possible relationship between subclinical thyroid dysfunction and angiographically confirmed coronary disease was published in 2003 by Auer et al.<sup>(6)</sup>. They studied 100 patients with chest pain referred for cardiac catheterization and analyzed the relationship between the presence and extent of coronary disease and levels of TSH, T4 and free triiodothyronine (T3). The levels of these hormones varied with severity of coronary disease, but the association was only significant for TSH and T3. The authors concluded that variations in thyroid function within normal limits are associated with the presence and severity of coronary disease, but they did not analyze the patient group who, according to their levels of TSH and T4, could have been classified as having SH, and so it is only possible to extrapolate a possible relationship with the angiographic results.

Coronary disease was detected in almost half of the patients in our population. Interestingly, the trend was opposite to that expected, with more patients without apparent coronary lesions or significant coronary disease in the SH group, although this did not reach statistical significance.

These results place our study alongside those that do not show a relationship between SH and cardiovascular risk. Differences between studies may reflect the absence of association, the existence of a weak association, or differences in methodology.

Our study has certain limitations. The sample

coronária, mas apenas de forma significativa para a TSH e T3L. Auer et al. concluíram que a variação da função tiroideia dentro dos limites normais influencia a presença e a gravidade da doença coronária. Neste estudo, não foi contudo avaliado o grupo de doentes que, de acordo com os valores analíticos de TSH e T4L, poderia ser definido como tendo HS, o que permite apenas uma extrapolação entre a sua eventual relação com os resultados angiográficos.

Na nossa população, em quase metade dos doentes foi identificada a existência de doença coronária. Curiosamente a sua presença teve uma tendência de sinal contrário ao esperado, havendo relativamente mais doentes sem lesões coronárias aparentes e sem doença coronária significativa no grupo com HS, embora não tendo esta diferença significado estatístico.

Estes resultados colocam este estudo ao lado dos que não conferem ao HS uma relação com o risco cardiovascular. A divergência existente entre os vários estudos poderá reflectir de facto uma ausência de associação, a existência de uma associação fraca ou uma heterogeneidade dos métodos utilizados.

O nosso trabalho tem algumas limitações. A dimensão da população, não permite fazer uma análise estatística que considere os graus de HS, havendo estudos que apontam para que só os doentes com TSH>10 é que apresentam um maior risco cardiovascular, o que ocorreu em apenas 3 doentes, dois dos quais tinham doença coronária. A heterogeneidade da população, embora reflecta o mundo real, pode ter influência nos resultados ao diminuir o seu poder estatístico. Não foi avaliada a presença de anticorpos anti-tiróideus. Por fim, não sendo um estudo longitudinal, não fornece informação sobre a evolução destes doentes, sendo que a ausência de lesões angiograficamente aparentes não é igual a ausência de risco cardiovascular, sabendo-se que são lesões pouco expressivas as principais responsáveis pelos eventos coronários.

## CONCLUSÃO

Na nossa população de doentes referenciados para coronariografia o HS não se associou com a presença ou extensão de lesões coronárias.

size is insufficient for a statistical analysis of degrees of SH; some studies have indicated that only patients with TSH >10 have increased cardiovascular risk, but this was the case for only three of our patients, two of whom had coronary disease. The heterogeneity of the population, although reflecting the real world, may have influenced the results by reducing the study's statistical power. The presence of antithyroid antibodies was not investigated. Finally, as this was not a longitudinal study, it does not provide information on the clinical course of these patients; the absence of angiographically documented lesions is not the same as absence of cardiovascular risk, since it is known that insignificant lesions are mainly responsible for coronary events.

## CONCLUSION

In this population of patients referred for coronary angiography, SH was not associated with the presence or extent of coronary disease.

Pedido de separatas para:  
Address for Reprints:

ANTÓNIO FIARRESGA  
Serviço de Cardiologia  
Hospital de Santa Marta  
1169-024 LISBOA  
e-mail: a-fiarresga@netcabo.pt



## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1 - Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:2438-2447.
- 2 - Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30: 245-64, 2001.
- 3 - Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med.* 2005; 165:2467-2472.
- 4 - Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death. *Arch Intern Med.* 2005; 165:2460-2466.
- 5 - Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228-238
- 6 - Auer J, Beret R, Weber T, et al. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol.* 2003; 26(12): 569-573.
- 7 - Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 526-534.
- 8 - Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997 Mar;26(1):189-218.
- 9 - Samuels, M.H., 1998. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 8, 803-813.
- 10 - Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977;7:481-493.
- 11 - Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985;145:1386-1388.
- 12 - Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 1994; 331:1249-1252.
- 13 - Bigos ST, Ridgway EC, Kourides IA, Maloof F. Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978; 46:317-325.
- 14 - Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol.* 1992; 37: 411-414.
- 15 - Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Eguchi K, et al. Risk for Ischemic Heart Disease and All-Cause Mortality in Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:3365-3370.
- 16 - Toruner F, Altinova AE, Karakoc A, Yetkin I, Ayuaz G, Cakir N, Arslan M. Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Ther.* 2008 May 15. (Epub-<http://www.springerlink.com/content/ju88385x54145620/?p=0c5533d6263d4610a5af306cc17949af&pi=8>)
- 17 - Tieche M, Lupi GA, Gutweller F, Grob PJ, Studer H, Burgi H. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease? *Br Heart J.* 1981; 46: 202-206.
- 18 - Bastenie PA, Banhaelst L, Bonnyns M, Neve P, Staquet M. Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart-disease. *Lancet* 1971; 1:203-204.
- 19 - Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Young ET, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid.* 1996; 6:155-160.
- 20 - Hak AE, Pols HÁ, 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* 132: 270-278.
- 21 - Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA.* 2006;295(9):1033-1041.
- 22 - Singh S, et al. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis. *Int J Cardiol*(2007), doi:10.1016/j.ijcard.2007.02.027