

# Marcadores de função endotelial no hipotireoidismo

## Markers of endothelial function in hypothyroidism

Mônica Dias Cabral<sup>1</sup>, Patrícia de Fátima Santos Teixeira<sup>1</sup>, Sandra Pereira Leite<sup>2</sup>, Mário Vaisman<sup>1</sup>

### RESUMO

O papel do endotélio em várias doenças vem sendo o foco da investigação científica e recentemente estão disponíveis métodos de avaliação da função endotelial de menor custo e menos invasivos. O endotélio modula o tônus vascular, participa dos processos inflamatórios, da ativação de plaquetas e da trombose. Consequentemente, a disfunção endotelial tem sido considerada evento importante na patogênese da aterosclerose. O hipotireoidismo está associado a maior risco cardiovascular, e a avaliação da função endotelial vem sendo reconhecida como ferramenta promissora na detecção de alterações cardiovasculares pré-clínicas associadas à disfunção tireoidiana. Alguns estudos recentes demonstraram relação entre o *status* tireoidiano e a função endotelial. Entretanto, estudos multicêntricos e controlados por placebo são necessários para abordar essa questão e o efeito da reposição da levotiroxina na função endotelial. Esse artigo propõe-se a discutir as perspectivas da relação entre endotélio e função tireoidiana. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(3):303-9.

### Descritores

Hipotireoidismo; endotélio; aterosclerose; dilatação fluxo-mediada

### ABSTRACT

The role of the endothelium in human disease has become the focus of scientific investigation and recently noninvasive and less expensive measures of endothelial function have become available. The endothelium modulates the vascular tonus and participates in inflammatory processes, platelet aggregation and thrombosis. Consequently, endothelial dysfunction has been implicated as an important event in the pathogenesis of atherosclerosis. Hypothyroidism is associated with an increased cardiovascular risk, and the assessment of endothelial function holds a great deal of promise as an assessment tool for the detection of preclinical cardiovascular alterations associated with thyroid dysfunction. Some recent studies have demonstrated a relationship between thyroid status and endothelial function, but large multicenter, placebo-controlled prospective trials are necessary to address this issue and the effect of levothyroxine replacement treatment in endothelial function. The objective of this work is to discuss the perspective picture in endothelium and thyroid function relationship. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(3):303-9.

### Keywords

Hypothyroidism; endothelium; atherosclerosis; flow-mediated dilation

<sup>1</sup> Serviço de Endocrinologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
<sup>2</sup> Centro de Estudos e Pesquisas da Mulher (Cepem), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

### Correspondência para:

Mônica Dias Cabral  
Rua Guimarães Rosa, 143/204 – Barra da Tijuca  
22793-620 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
mdcabral@globo.com

Recebido em 10/Nov/2008  
Aceito em 10/Fev/2009

## INTRODUÇÃO

O endotélio tem papel fundamental no controle do tônus da parede vascular, na permeabilidade, na hemostasia e na fibrinólise. Esse processo envolve a ativação de determinado número de receptores de membrana da célula endotelial por diferentes estímulos e a ativação de complexas vias de sinalização intracelular, e

culmina com a síntese e a liberação de substâncias vasoativas (1,2). Dessa forma, o endotélio é considerado órgão sensor, pois o fluxo do sangue e as substâncias que nele são transportadas (hormônios, ácidos graxos, proteínas, catecolaminas etc.) estimulam receptores específicos na membrana celular das células endoteliais, interferindo sobre a função (3). O hipotireoidismo está

associado a maior risco cardiovascular (4-8) e a avaliação da função endotelial pode se constituir em ferramenta eficaz na detecção de alterações cardiovasculares pré-clínicas associadas à disfunção tireoidiana.

Esse artigo se propõe a discutir as perspectivas da relação entre endotélio e função tireoidiana.

## ÓXIDO NÍTRICO E FUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio saudável não somente modula o tônus das células musculares lisas vasculares, mas também inibe uma série de processos pró-aterogênicos, incluindo a adesão e a agregação plaquetária, a migração de monócitos, a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade, a síntese de citocinas inflamatórias, assim como a proliferação e migração de células musculares lisas (9). O endotélio saudável tem propriedades anti-inflamatórias e antitrombóticas, importantes na prevenção da aterosclerose e das síndromes coronarianas agudas (10).

O óxido nítrico (ON) constitui um dos principais vasodilatadores produzidos pelo endotélio, sendo responsável por 70% da vasodilatação e é produzido a partir da ação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) sobre o substrato L-arginina (Figura 1). O ON se difunde para as células musculares lisas, onde interage com um átomo de ferro do grupo heme da molécula de guanilato ciclase, levando à ativação dessa enzima, e esta, ativada, atua sobre o trifosfato de guanosina (GTP), transformando-o no composto ativado monofosfato cíclico de guanosina (GMP-c). O aumento da concentração de GMP-c nas células musculares leva à diminuição do cálcio intracelular e ao consequente relaxamento do vaso (11,12). Sob condições basais, o ON é continuamente liberado pelas células endoteliais saudáveis.

Além de agir como vasodilatador, o ON também reduz a permeabilidade vascular, a adesão de plaquetas e monócitos, a oxidação e a inflamação tecidual, a ativação de fatores trombogênicos, a proliferação e migração, assim como a expressão de citocinas pró-aterogênicas e pró-inflamatórias (13).

O mais importante fator liberador do ON decorre da lesão por cisalhamento (*shear stress*), causada pelo aumento da velocidade do fluxo sanguíneo, levando à vasodilatação proporcional à quantidade de ON liberado pelo endotélio (14). As células endoteliais contêm canais de íons na membrana, como canais de  $Ca^{2+} - K^{+}$ , abertos em resposta ao *shear stress* (15). O processo de vasodilatação é chamado de dilatação endotélio-dependente. Estudos vêm identificando o *shear stress* como

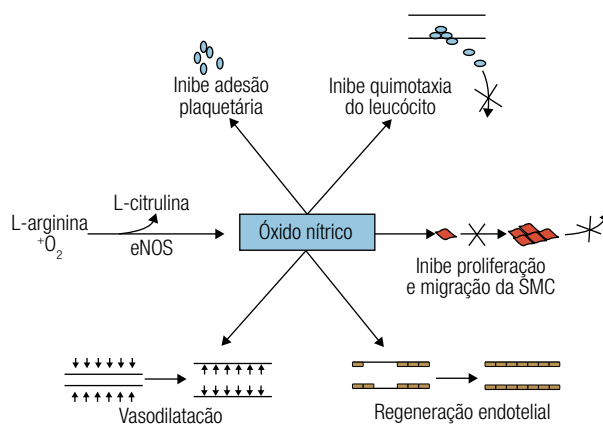


Figura 1. Síntese e efeitos biológicos do óxido nítrico.

importante determinante da função endotelial (16). Na presença de fatores de risco clássicos, como hipercolesterolemia, hipertensão arterial, tabagismo e diabetes melito, assim como os fatores de risco chamados emergentes (não clássicos), como homocisteína, lipoproteína (a) e proteína C reativa (PCR), o endotélio pode gerar estresse oxidativo e culminar com a liberação de ON (17).

O endotélio lesado expõe fator tecidual, que desencadeia a cascata da coagulação e libera multímeros de von Willebrand que participam da hemostasia primária. As células endoteliais, nessa condição de lesão, liberam endotelina-1, um peptídeo pró-inflamatório e potente vasoconstritor de grandes e pequenas artérias e veias. Além da ação vasoconstritora, esse peptídeo aumenta as concentrações de VCAM-1 e ICAM-1 solúveis e também estimula monócitos a secretarem citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , GC-SF e substâncias que aumentam a produção de superóxidos pelos neutrófilos. As citocinas inflamatórias estimulam a produção e a ativação de proteínas responsáveis pela adesão de leucócitos ao endotélio vascular, proteínas essas que, quando encontradas nas células endoteliais, são denominadas E-selectinas. Essas proteínas são necessárias para a migração de leucócitos, sendo o passo inicial na sequência de eventos que resultará extravasamento de neutrófilos nos sítios de injúria (3).

A lesão do endotélio leva a alterações da homeostase do vaso, com consequente disfunção endotelial caracterizada por menor vasodilatação dependente do endotélio, aumento da adesividade celular local, hiperreatividade vascular (vasoespasm), formação de trombos parietais em áreas de ateromatose e oclusão da artéria. Sendo assim, a disfunção endotelial ocorre precocemente no processo aterosclerótico, podendo constituir a chave para o seu início (18).

## AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

Vários marcadores bioquímicos e técnicas funcionais vêm sendo descritos para avaliar a função endotelial.

Os marcadores laboratoriais constituem de moléculas que são alteradas quando o endotélio é ativado, como as citocinas inflamatórias, moléculas de adesão, reguladores da trombose, assim como marcadores de lesão e reparação endotelial (19). Assim, pode-se realizar a quantificação direta do ON e/ou de seus metabólitos no plasma e na urina. Também a dosagem sanguínea de “fatores” endoteliais circulantes (exemplo: endotelina, E-selectina, fator de von Willebrand, angiotensina II, marcadores de estresse oxidativo etc.) é utilizada.

Os níveis de E-selectina, assim como das moléculas de adesão do tipo 1, aumentam em associação com os fatores de risco cardiovascular. Da mesma forma, o ligante CD40, a PCR, a interleucina-1, a TNF-alfa, o interferon, a proteína quimioatrativa de monócito tipo 1, o fator von Willebrand, o antígeno ativador do plasminogênio tecidual e o inibidor do ativador do plasminogênio do tipo 1 (PAI-1) podem refletir o desbalanço entre lesão endotelial e a reparação. As células endoteliais circulantes (CECs) se tornaram o novo método de avaliação da função endotelial. Raramente encontradas no sangue periférico de pessoas normais, as CECs se elevam em uma variedade de situações, como doenças cardiovasculares, câncer, infecção e estados inflamatórios (20). Sendo assim, a utilidade clínica desses marcadores é limitada, em decorrência de sua inespecificidade.

A avaliação da função endotelial na prática clínica é realizada de maneira indireta, analisando-se a resposta de vasodilatação de uma artéria (exemplo: braquial ou femoral) ou de uma região (exemplo: antebraço) que se segue a um estímulo reconhecidamente capaz de induzir as células endoteliais a produzirem substâncias vasodilatadoras.

A disfunção endotelial pode ser avaliada por intermédio de técnicas invasivas, por exemplo, a reatividade vascular coronariana à acetilcolina e à pletismografia, ou por métodos não invasivos (21). Os primeiros ensaios clínicos utilizavam técnicas invasivas, por meio da cateterização da árvore coronariana, avaliando a alteração do diâmetro do vaso e do fluxo sanguíneo após a infusão local de estimulantes da vasodilatação endotelial dependente, como a acetilcolina (22,23). Apesar de avaliar diretamente a circulação coronariana, a aplicação clínica é limitada pela sua natureza invasiva.

Outra técnica invasiva é a pletismografia de oclusão venosa para mensuração do fluxo sanguíneo do ante-

braço em resposta à infusão de acetilcolina na artéria braquial. A resposta vasodilatadora à infusão farmacológica pode ser observada por meio dessa técnica, entretanto, envolve a cateterização da artéria braquial, com risco de complicações (24).

A disfunção endotelial é um processo sistêmico e a bem demonstrada correlação entre a resposta vascular da árvore coronariana e da vascularização periférica permitiu o desenvolvimento de técnicas menos invasivas (25).

A medida da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DFM) é um teste de função endotelial não invasivo, introduzido por Celermajer e cols. (26) em 1992, que tem sido atualmente empregado por numerosos grupos em todo o mundo para monitorar a função endotelial. Essa avaliação pode ser feita pela captação de imagens da artéria braquial por ultrassonografia de alta resolução. A técnica mais comumente utilizada envolve a hiperemia reativa e o estresse de cisalhamento (*shear stress* laminar), os quais são estímulos para a ocorrência de dilatação mediada pelo fluxo sanguíneo, ou seja, a vasodilatação dependente do endotélio. A hiperemia reativa ocorre após período de isquemia induzido por oclusão da artéria braquial com um manguito aneroide insuflado, ocasionando liberação progressiva de mediadores vasodilatadores, como adenosina e íons H<sup>+</sup> pelo tecido isquêmico. Ao ocorrer a liberação do fluxo arterial, surge a hiperemia reativa, com o fluxo sanguíneo aumentando de 100% a 300% em relação ao basal, promovendo estresse de cisalhamento e permitindo a entrada de cálcio intracelular que ativa a enzima eNOS, liberando ON. Esse mecanismo depende da presença do ON e de integridade do endotélio (27). O procedimento técnico da DFM consiste da medida do diâmetro longitudinal da artéria braquial em condições basais e após 45 e 60 segundos da liberação da oclusão (28). O dado obtido é o percentual de dilatação após a hiperemia reativa em relação ao basal. Considera-se DE quando o aumento da dilatação foi inferior a 10%.

Entretanto, não obstante sua ampla utilização, ainda existem limitações técnicas da FMD da artéria braquial, pois trata-se de método examinador-dependente, sendo fundamental a curva de aprendizado. Em 2002, uma força-tarefa internacional de reatividade da artéria braquial publicou recomendações sobre a metodologia da avaliação da DFM da artéria braquial, ressaltando a importância do treinamento para o aprimoramento da qualidade do exame (29).

## ENDOTÉLIO E FUNÇÃO TIREOIDIANA

A patogênese da associação entre disfunção endotelial e hipotireoidismo é complexa e ainda não estabelecida. O sistema cardiovascular é alvo específico de ação dos hormônios tireoidianos. Sendo assim, a disfunção tireoidiana é acompanhada por alterações profundas na hemodinâmica cardiovascular. Tanto as células musculares lisas vasculares (MLV) quanto o endotélio apresentam papel primordial na modulação do tônus vascular, constituindo alvos potenciais da ação dos hormônios tireoidianos (30).

Diversos estudos demonstraram a presença de elemento de resposta ao hormônio tireoidiano (ERT) nas células endoteliais de várias origens, tanto em animais (31) quanto em linhagens de células humanas (32,33).

Alguns estudos demonstram o papel das células MLV na mediação do efeito vasodilatador do hormônio triiodotironina (T3). Em um estudo realizado em células MLV isoladas, o T3 promoveu vasodilatação (34). Da mesma forma, Yoneda e cols. (35) demonstraram na artéria coronariana de ratos aumento da vasodilatação após a injeção de T3 e T4. Entretanto, o efeito vasodilatador do T3 em vasos de resistência isolados foi atenuado pela desnudação do endotélio das artérias, sugerindo papel específico exercido pelo endotélio na mediação do efeito vasodilatador do ERT (36). Nesse ambiente, a incubação de células endoteliais com T3 foi capaz de induzir efeito vasodilatador rápido, modulando a expressão e a função da ONS (37). Napoli e cols. (38) recentemente demonstraram efeito agudo da infusão de T3 na vasodilatação endotélio-dependente em eutireoidianos.

Pouco se conhece da interação do hormônio tireoestimulante (TSH) com as células endoteliais. Sabe-se que o receptor de TSH está presente não somente na tireoide mas também em outros locais, como as células MLV (39). Um efeito direto do TSH nas células endoteliais humanas foi observado ao demonstrar-se aumento significativo do AMP cíclico após a estimulação do TSH (40). Dardano e cols. (41) demonstraram que o aumento agudo do TSH circulante, após a infusão de TSH recombinante, induziu alteração significativa da vasodilatação endotélio-dependente nas artérias de condução com concomitante redução da atividade antioxidante do plasma. Ocorreu aumento da produção de citocinas inflamatórias mesmo com níveis normais de hormônios tireoidianos. Juntos, esses achados sugerem que, além de aumento direto da vasodilatação dependente do endotélio pela ativação de receptores

específicos do TSH, esse hormônio parece exercer efeito sistêmico complexo, incluindo a produção de citocinas, que alteram a disponibilidade do ON, levando à disfunção endotelial pelo aumento do estresse oxidativo.

## DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E HIPOTIREOIDISMO

A hipótese de haver relação causal entre hipotireoidismo e aterosclerose foi primeiramente levantada em 1883 por Theodor Kocher (42), que observou que a aterosclerose era comum após a retirada da tireoide. Desde as primeiras associações entre essas duas patologias comuns, vários outros estudos clínicos demonstraram elo entre o hipotireoidismo e a aterosclerose (43,44).

O hipotireoidismo, assim como outras doenças endócrinas (obesidade, diabetes melito, acromegalia, síndrome de Cushing), está associado a maior mortalidade ou maior incidência de doenças cardiovasculares (44).

A disfunção endotelial foi identificada como marcador precoce da doença cardiovascular, tendo sido demonstrada como preditor de doença cardiovascular, antes mesmo da demonstração de alterações ateroscleróticas nas artérias (26,45). Sendo assim, a medida da função endotelial poderia identificar precocemente os indivíduos de alto risco e ser utilizada como parâmetro de resposta ao tratamento, objetivando redução a longo prazo da morbidade e/ou mortalidade cardiovascular.

Utilizando a técnica da medida da DFM da artéria braquial, Lekakis e cols. (46) se tornaram os primeiros a descrever a relação negativa entre hipotireoidismo subclínico e a vasodilatação dependente do endotélio.

Recentemente, foi demonstrada alteração da vasodilatação dependente do endotélio em pacientes com hipotireoidismo subclínico (HS) e o efeito benéfico da reposição da levotiroxina nesses pacientes (47). Foram estudados pacientes com hipotireoidismo subclínico (com e sem dislipidemia associada) comparados a dois grupos de indivíduos com função tireoidiana normal (com e sem dislipidemia). Foi observado que o efeito vasodilatador da acetilcolina estava significativamente reduzido no grupo de pacientes com HS, em comparação com indivíduos normocolesterolinêmicos e também com hipercolesterolinêmicos e, dessa forma, não explicada pela dislipidemia. A resposta ao nitroprussiato de sódio e os parâmetros vasculares (pressão arterial, fluxo no antebraço contralateral e resistência vascular

mínima do antebraço – MFVR) foram semelhantes entre os grupos. O HS *per se* parece estar associado à alteração da vasodilatação dependente do endotélio, e a reposição de levotiroxina poderia contribuir para a melhora significativa da disfunção endotelial.

Alguns autores vêm demonstrando alterações da dilatação mediada por fluxo também em pacientes com hipotireoidismo manifesto (46) e que o tratamento do hipotireoidismo melhora a função endotelial (47-50), porém os estudos ainda são escassos nessa área.

Este estudo avaliou 21 pacientes com HS comparativamente a 21 indivíduos saudáveis com IMC, idade e fatores de risco cardiovascular semelhantes, e não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação à DMF da artéria braquial (51).

Os principais estudos que avaliaram a função endotelial no hipotireoidismo estão demonstrados na tabela 1.

Independente do mecanismo, foi descrita alteração clara da vasodilatação dependente do endotélio pela maioria dos autores, em artérias de pacientes, tanto com hipotireoidismo manifesto e subclínico quanto em indivíduos com TSH no limite superior da normalidade, e foi demonstrada correlação negativa entre disfunção endotelial e níveis de TSH (46,52).

## DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E HIPOTIREOIDISMO: UMA CONDIÇÃO MULTIFATORIAL

A patogênese da disfunção endotelial no hipotireoidismo é complexa e ainda não totalmente estabelecida. O hipotireoidismo pode cursar com hipercolesterolemia e outras dislipidemias (53,54), alteração da pressão arterial (55), aumento da PCR (56,57), elevação da homocisteína (58) e alteração da hemostasia sanguínea (59). Sendo assim, a presença de fatores de risco tradicionais e não tradicionais poderia contribuir para o desenvolvimento da disfunção endotelial, gerando estado crônico de agressão que desencadearia resposta anormal do endotélio: vasoconstrição, acúmulo de células inflamatórias, migração de células musculares lisas e aumento da produção de citocinas inflamatórias.

Estudos randomizados, com metodologia adequada, são necessários para melhor esclarecer a associação entre disfunção endotelial e hipotireoidismo, assim como o efeito da reposição da levotiroxina na dilatação dependente do endotélio. Estabelecer a existência de tal associação e o benefício da levotiroxina na função endotelial teria o potencial de auxiliar na prevenção e no tratamento da aterosclerose em pacientes com disfunção tireoidiana.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste artigo.

**Tabela 1.** Estudos que avaliaram a função endotelial no hipotireoidismo

| Estudo e ano                         | Tipo  | Amostra  | Técnica        | Resultados, valor de p  |
|--------------------------------------|---|--|----------------|---|
| Lekakis e cols. (46)                 | Seccional   | n = 35; divididos em quatro grupos por faixas de TSH | DFM            | Correlação inversa entre níveis de TSH e DMF, p < 0,01                |
| Taddei e cols. (47)                  | Seccional   | n = 14 com HS e 28 controles                         | pletismografia | Efeito vasodilatador da Ach inferior no grupo HS, p < 0,05            |
| Taddei e cols. (47)                  | Prospectivo (6 meses)                             | n = 9 com HS   | pletismografia | Reversão da disfunção endotelial com Lt4, p < 0,05                    |
| Papaionnou e cols. (48)              | Prospectivo (7,4 meses)                           | n = 8 com HM   | DFM            | Melhora da VED com Lt4, p < 0,05                                      |
| Ravzi e cols. (49)                   | Prospectivo, duplo-cego, com placebo (12 semanas) | n = 100 com HS                                       | DFM            | Aumento da DMF com Lt4, p < 0,001                                     |
| Erbil e cols. (50)                   | Prospectivo (3 meses)                             | n = 22 com HM pós-cirúrgico                          | DFM            | Redução da DMF na fase de hipotireoidismo e melhora com Lt4, p < 0,01 |
| Cabral e cols. (51), <i>in press</i> | Seccional   | n = 21 com HS e 21 controles                         | DFM            | Não houve diferença significativa na DMF entre os grupos              |

TSH: hormônio tireostimulante; DFM: dilatação mediada por fluxo da artéria braquial; HS: hipotireoidismo subclínico; Ach: acetilcolina; Lt4: levotiroxina; HM: hipotireoidismo manifesto; VED: vasodilatação endotélio-dependente.

## REFERÊNCIAS

- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-6.
- Kasprzak JD, Klosinska M, Drozd J. Clinical aspects of assessment of endothelial function. *Pharmacol Rep*. 2006;58:33-40.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
- Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2438-44.
- Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocr Rev*. 2004;24:1-13.
- Duntas LH, Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? *Thyroid*. 2007;17:1075-84.
- Mariotti S, Cambuli VM. Cardiovascular risk in elderly hypothyroid patients. *Thyroid*. 2007;17:1067-73.



8. Ochs N, Auer R, Bauer D, Nanchen D, Gusselklo 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.
9. Abdu TA, Elhadd T, Pfeifer M, Clayton RN. Endothelial dysfunction in endocrine disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12:257-65.
10. Giannotti G, Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz.* 2007;32:568-72.
11. Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995;38:87-104.
12. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med.* 1995;333:251-3.
13. Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb.* 1994;14:653-5.
14. Cooke JP, Rossitch E Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest.* 1991;88:1663-71.
15. Miura H, Wachtel RE, Liu Y, Loberiza FR, Saito T, Miura M, et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2+)-activated K(+) channels. *Circulation.* 2001;103:1992-8.
16. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA.* 1999;282:2035-42.
17. Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995;38:87-104.
18. Luscher TF, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent responses in human blood vessels. *Trends Pharmacol Sci.* 1988;9:181-4.
19. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115:1285-95.
20. Goon PK, Boos CJ, Lip GY. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction. *Clin Lab.* 2005;51:531-8.
21. Raitakari O, Clermayer D. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med.* 2000;32(5):293-304.
22. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation.* 1990;81:491-7.
23. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, Fish RD, Alexander RW, Ganz P, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation.* 1989;80:458-65.
24. Joannides R, Bellien J, Thuillez C. Clinical methods for the evaluation of endothelial function: a focus on resistance arteries. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006;20:311-20.
25. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrange D, Lieberman EH, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Am J Cardiol.* 1995;75:71-4.
26. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111-5.
27. Meirelles CM, Leite SP, Montenegro CAB, Gomes PSC. Confiabilidade da medida da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial pela ultra-sonografia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):176-83.
28. Chequer G, Nascimento BR, Navarro TP, Meirelles CM, Leite SP, Montenegro CA, et al. Espessamento médio-intimal da carótida e função endotelial na doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(2):84-90.
29. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Col Cardiol.* 2002;39:257-65.
30. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev.* 2005;26:704-28.
31. Sellitti DF, Oliver C, Latham KR. Antibodies to nuclear thyroid hormone-binding proteins. Antibody characterization and immunofluorescent localization. *Exp Cell Res.* 1985;158:223-36.
32. Dietrich JB, Kuchler-Bopp S, Boutillier S, Ittel ME, Reeber A, Zaepfel M, et al. Expression of thyroid hormone receptors alpha and beta-1 messenger RNAs in human endothelial cells. The T3 hormone stimulates the synthesis of the messenger RNA of the intercellular adhesion molecule-1. *Cell Mol Biol.* 1997;43:1205-12.
33. Baumgartner-Parzer SM, Wagner L, Reining G, Sexl V, Nowotny P, Müller M, et al. Increase by tri-iodothyronine of endothelin-1, fibronectin and von Willebrand factor in cultured endothelial cells. *J Endocrinol.* 1997;154:231-9.
34. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid.* 1996;6:505-12.
35. Yoneda K, Takasu N, Higa S, Oshiro C, Oshiro Y, Shimabukuro M, et al. Direct effects of thyroid hormones on rat coronary artery: nongenomic effects of triiodothyronine and thyroxine. *Thyroid.* 1998;8:609-13.
36. Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I, Sellke FW. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg.* 1997;85:734-8.
37. Hiroi Y, Kim HH, Ying H, Furuya F, Huang Z, Simoncini T, et al. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:14104-9.
38. Napoli R, Biondi B, Guardasole V, Matarazzo M, Pardo F, Angelini V, et al. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation.* 2001;104:3076-80.
39. Sellitti DF, Dennison D, Akamizu T, Doi SQ, Kohn LD, Koshiyama H. Thyrotropin regulation of cyclic adenosine monophosphate production in human coronary artery smooth muscle cells. *Thyroid.* 2000;10:219-25.
40. Donnini D, Ambesi-Impiombato FS, Curcio F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells. *Thyroid.* 2003;13:517-21.
41. Dardano A, Ghiadoni L, Plantinga Y, Caraccio N, Bemi A, Duranti E, et al. Recombinant human thyrotropin reduces endothelium-dependent vasodilation in patients monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4175-8.
42. Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Arch Klin Chir.* 1883;29:254-337.
43. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000;132:270-8.
44. Dörr M, Völzke H. Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction. *Minerva Endocrinol.* 2005;30:199-216.
45. Bonetti P, Lerman L, Lerman A. Endotelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-75.
46. Lekakis J, Papamichael A, Anastasiou H, Alevizaki M, Desses N, Souvatzoglou A, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid.* 1997;7:411-4.
47. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3731-7.
48. Papaioannou G. Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism.* 2004;53(3):278-9.
49. Razvi S, Ingle L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU, et al. 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.* 2007;92(5):1715-23.

50. Erbil Y, Ozbey N, Giris M, Salmashoglu A, Ozarmagun S, Iezelman S. Effects of thyroxine replacement on lipid profile and endothelial function after thyroidectomy. *Br J Surg*. 2007;94:1485-90.
51. Cabral MD, Teixeira PF, Silva NA, Morais FC, Soares DV, Salles E, et al. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotida arteria intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Braz J Med Biol Res*. In press.
52. Cikim A, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M, et al. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. *Thyroid*. 2004;14:8:605-9.
53. Teixeira P de F, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Buescu A, et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. *J Lab Clin Med*. 2008;151:224-31.
54. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddesma, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:670-5.
55. Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23:379-86.
56. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J*. 2005;52:89-94.
57. Nagasaki T, Inaba M, Shirakawa K, Kuneda Y, Ueda M, Tahara H, et al. Increased levels of C-reactive protein in hypothyroid patients and its correlation with arterial stiffness in the common carotid artery. *Biomed Pharmacother*. 2007;61:167-72.
58. Nedrebø BG, Ericsson UB, Nygård O, Refsum H, Ueland PM, Aakvaag A, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism*. 1998;47(1):89-93.
59. Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3006-12.