

# Tiroid Hormonu ve Kardiyovasküler Sistem

## THYROID HORMONE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM: MEDICAL EDUCATION

Dr. Hüseyin ARINÇ,<sup>a</sup> Dr. Hüseyin GÜNDÜZ,<sup>a</sup> Dr. Cihangir UYAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kardiyoloji AD, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, BOLU

### Özet

Tiroid hastalıkları toplumda oldukça yaygın olarak görülmekte, tiroid hormonu kardiyovasküler sistemi belirgin olarak etkilemektedir. Bu etkiler miyosit nükleus ve reseptörleri yoluyla doğrudan, hemodinami ve otonomik sinir sistemi yoluyla dolaylı olarak karşımıza çıkar. Nükleer düzeyde gen ekspresyonu üzerinden miyozin ağır zincir alfa/beta oranını, SERCA 2a'yı, kalsiyum ve glukoz alımını değiştirerek miyokardiyal kontraktileti, sistemik vasküler rezistans, termogenez ve laktat üretimi üzerinden artıyıcı, kan hacmi ve eritrosit kitlesi, anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu ve renal sodyum atılımını değiştirerek önyükü etkilemektedir. Hipertiroidi de kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortalite artmış, hipotiroidideyse ateroskleroz ve kardiyovasküler mortalite artmıştır. Ayrıca kardiyak yapıda ve fonksiyonlarda bozukluklar görülmektedir. Tedavi kardiyovasküler bozuklukları ve artmış riski geri döndürmektedir. Subklinik hipertiroidide hipertiroididekine, subklinik hipotiroidideyse hipotiroididekine benzer kardiyak bozukluklar ve risk artışı olduğu bildirilmekte, son zamanlarda subklinik hipertiroidi ve hipotiroidide de tedavi verilmesi görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır.

Kardiyovasküler sistemde fonksiyonel ve yapısal bozukluklara yol açan, mortalite ve morbidite artışı yapan tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisine gerekli önem verilmeli, hastalığın ve hormon düzeylerinin takibi dikkatli ve sıkı bir şekilde yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyovasküler sistem, kalp, hipertiroidi, hipotiroidi

**Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2006, 18:138-142**

### Abstract

Thyroid diseases are commonly seen in the population and thyroid hormones has clear effect on the cardiovascular system. Those effects occur via myocyte nucleus and receptors directly, by hemodynamic and autonomic nervous system indirectly. Thyroid hormones affect myocardial contractility by changing myosin alfa/beta ratio, SERCA 2a, intake of calcium and glucose via gene expression, affect afterload by changing thermogenesis and lactate production, and affect preload by changing blood volume and red blood cell mass, angiotensin aldosteron system activation and renal sodium excretion.

In case of hyperthyroidism cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality rates are increased. In hypothyroidism atherosclerosis and cardiovascular mortality rate is increased. Cardiovascular disorders and increased risk are reversed by treatment. It has been implied that similar cardiac disorders and risk increase are also seen in subclinical hypo and hyperthyroidism in their overt counterparts and recently it has been consensus on subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism have to be treated.

Special attention has to be paid to the diagnosis and treatment of thyroid disease which increase mortality and morbidity besides causing functional and structural cardiovascular disorders and follow up of disease and hormone levels has to be done carefully and strictly.

**Key Words:** Cardiovascular system, heart, hyperthyroidism, hypothyroidism

**T**iroid bezi, hipofizden salınan tiroid stimulan hormonu (TSH) etkisiyle tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) olmak üzere iki hormon salgılamakta, etkilerini bu iki hormon vasıtasıyla göstermektedir. T3, T4'e göre çok daha kuvvetli etkiye sahiptir. T4 periferde monodeiodinasyonla T3'e dönüştürülür.<sup>1</sup> T3 etkilerini nükleer ve

nükleer olmayan düzeyde gösterir. Nükleer düzeydeki etkileri gen ekspresyonunun düzenlenmesi üzerindedir. Tiroid hormonu hemen hemen tüm dokularda ve metabolik süreçlerde etkin olmasına rağmen etkileri en belirgin olarak kardiyovasküler sistemde karşımıza çıkmaktadır. Tiroid-kardiyovasküler sistem ilişkisi 200 yılı aşkın zamandır bilinmektedir.<sup>2,3</sup> Tiroid hormonu kardiyovasküler etkilerini doğrudan ve dolaylı olarak göstermektedir. Doğrudan etkilerini miyositlere reseptör ve nükleer düzeyde etkileyerek, dolaylı etkilerini ise hemodinamiyi ve otonomik sinir sisteminde sempatik tonusu değiştirerek gösterir.

**Geliş Tarihi/Received:** 16.06.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.06.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Hüseyin ARINÇ  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji AD, BOLU  
huseyinarinca@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Tiroid hormonu periferik oksijen kullanımını ve substrat gereksinimini artırır, kardiyak kontraktiliteyi doğrudan ve dolaylı olarak etkiler, rezistans arteriyollerde dilatasyon yaparak sistemik vasküler rezistansı azaltır. Bu vasküler düz kaslarda gevşeme başlatıcı etkisine ve termogenezdaki artışa bağlıdır. Sistemik vasküler rezistanstaki azalma efektif arteriyel dolum azalmasına yol açar. Renin seviyesinde artış, anjiyotensin-aldakton sisteminde aktivasyona yol açar, sonuçta renal sodyum ve su tutulumu olur, plazma hacmi artar. Ayrıca eritropoetin salınmasında ki artış da eritrosit kitlesini artırır.<sup>4</sup> Tiroid hormonun kardiyovasküler etkileri Şekil 1'de özetlenmiştir.

### Tiroid Hormonun Miyositler Üzerine Etkileri

Miyosit çekirdeğinde tiroid hormonu reseptörleri vardır. T3 bu nükleer reseptörlere ve steroid hormonları reseptör ailesinden diğer reseptörlere bağlanarak etki eder.<sup>5</sup> Diğer koaktivatörler yardımıyla etkilerini ideal düzeyde tutar. Tiroid hormonu eksikliğinde bu reseptörlerin sayısı (T3 nükleer reseptör alfa 1) artarken, fazlalığında azalır.<sup>6</sup> Tiroid hormonu miyositlerde ve düz kas hücrelerinde gen ekspresyonunu değiştirir. Miyositlerde yapısal ve fonksiyonel protein yapım oranlarını değiştirmesi kardiyak yapıda ve fonksiyonlarda değişikliğe yol açar. Miyozin ağır zincir alfa oranını artırıp, beta oranını azaltarak

kardiyak kontraktilitede artış sağlar. Sarkoplazmik retikulum proteinlerinden kalsiyum ATPase 2a'yı (SERCA 2a) artırırken fosfolambanı azaltır. Bu proteinler sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınım ve aktif geri alım hızını düzenler. Bu yolla kasılma ve gevşeme hızında ve fonksiyonunda değişiklik oluşturur.

Ayrıca beta 1 adrenerjik reseptörleri ve guanin nükleotid düzenleyici proteinleri pozitif, adenilaz siklaz aktivitesini negatif yönde değiştirerek adrenerjik aktivitede artış yapar. Miyosit hücre zarında sodyum-potasyum ATPase (Na-K ATPase), sodyum-kalsiyum değiştiriciyi ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını etkileyerek hücre içi kalsiyum ve potasyum seviyelerini değiştirir, inotropi ve kronotropiyi etkiler.<sup>6</sup> Uyarılabilirlik artışı ve ritim bozukluklarına zemin hazırlar.

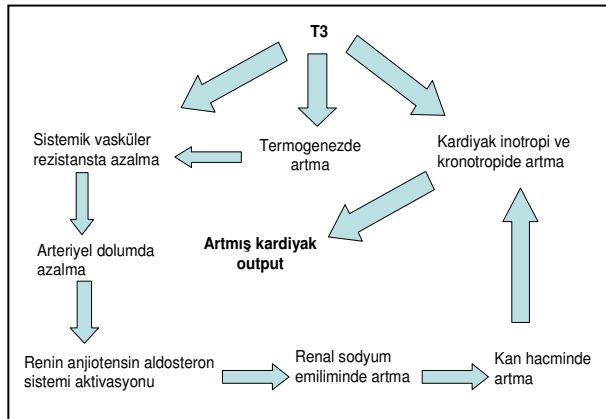
Hayvan deneylerinde kalp yetersizliği ve infarktüs sonrası kısa süreli ve düşük dozda tiroid hormonu verilmesinin olumlu etkileri gösterilmiş, bu etkinin esas olarak miyozin ağır zincir alfa oranını artırmasından kaynaklandığı, SERCA 2a artışının daha az etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>7,8</sup> Tiroid hormonu kardiyovasküler sistemi fizyolojik ve patolojik koşullarda etkilemektedir.

### Tiroid Hastalıkları Epidemiyolojisi

Tiroid hastalıkları toplumda oldukça yaygın olarak görülmekte, iyot eksikliğinin olduğu bölgelerde endemik olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipertiroidi %0.3-3, hipotiroidi %1-4 oranında görülmektedir.<sup>1,3,4</sup> İleri yaşlarda ve kadın cinsiyette hipotiroidi sıklığı artmaktadır. Subklinik hipertiroidi insidansı %0.5-3.9 görülürken yaşlılarda %11.8'e kadar arttığı bildirilmiştir.<sup>9</sup> Subklinik hipotiroidi insidansı %5-15 civarındadır.<sup>10</sup> Son yıllarda subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi de kardiyovasküler etkilenmeler olduğu, bu nedenle tedavi edilmesi gerektiği görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır.

### Hipertiroidi

Artmış tiroid hormonu yapımı ve baskılanmış TSH düzeyi mevcuttur. En sık sebebi diffüz toksik



Şekil 1. Tiroid hormonunun kardiyovasküler etkileri.

guatr olarak bilinen Graves hastalığıdır. İkinci sıklıkla toksik nodüler guatr (otonomik nodül) gelmektedir.

### **Hipertiroidi ve Kardiyovasküler Sistem**

Sinüzal taşikardi en sık görülen kardiyovasküler bulgudur. Sıklıkla kalp hızı 100/dakikanın üzerindedir, geceleri de devam etmektedir. Sempatik tonus artışı, parasempatik tonus azalması ve miyokardiyal hücrelerin aksiyon potansiyeli ve depolarizasyon sürelerinin kısalmasına bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Atriyal aritmilerin sıklığı da artmaktadır. Sinus taşikardisinden sonra ikinci sıklıkla atriyal fibrilasyonla (%10-15) karşılaşılır.<sup>3</sup>

Kardiyak atım hacmi, plazma hacmi ve sempatik tonus artışlarına, sistemik vasküler rezistans-taki azalmaya bağlı olarak sistolik hipertansiyon ve nabız basıncında genişleme görülebilir, üfürümler duyulabilir.

Miyozin ağır zincir alfa/beta oranı ve SERCA 2a'nın artışına, kalsiyum ve glukoz alımındaki iyileşmelere bağlı olarak miyokardiyal kontraktilite artmaktadır. Doğrudan sistemik vasküler rezistans azalmasına, termogenez ve laktat artışına bağlı olarak artyük azalmaktadır. Ayrıca kan hacmi ve eritrosit kitlesi artışına, anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonuna ve renal sodyum atılımı azalmasına bağlı önyük artmaktadır.<sup>6</sup>

Miyokardiyal kontraktilitesinde ve önyükte artmaya, artyükte azalmasına bağlı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artış, maksimal aortik ejeksiyon zamanında kısalma görülür. Ancak istirahatte kardiyak fonksiyonlarda saptanan bu artışlar egzersizde gerektiği kadar artırılmamakta hatta azalmaktadır. Bu istirahat sırasında kardiyak rezervlerin aslında kullanılmakta olduğunun göstergesidir. Taşikardinin uzun sürmesi geri dönüşümlü kardiyomiopatiye yol açabilir.

### **Tedavi Yaklaşımı**

Hipertiroidili hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortalite artmıştır. Tedavi yaklaşımı sebebin ortadan kaldırılması, ötiroidinin sağlanmasıdır. Semptomların ortadan

kaldırılmasında beta bloker ilaçlar kullanılabilir. Beta bloker ilaçlar kalp hızını ve periferik T4-T3 dönüşümünü azaltmasına rağmen sistolik ve diyastolik kontraktıl performansı değiştirmemektedir. Sistolik ve diyastolik performans ancak hormon düzeyinin kontrolüyle düzelmektedir.

Hipertiroidideki düzelme atriyal fibrilasyonunda 8-10 haftada normale dönmesini sağlayabilmektedir.<sup>3,4,6</sup> Ötiroidi sağlandıktan sonra sinus ritmine dönmeyen hastalarda elektriksel ya da medikal kardiyoversiyon uygulanmalıdır. Bu hastalarda atriyal fibrilasyonda antikoagülasyon yapılması tartışmalıdır. Emboli riskini artıran eşlik eden durumların varlığında antikoagülasyon önerilmekteyken ek risk olmaması durumunda kanama riski artacağından dikkatli olunmalıdır. Antikoagülan ilaçların metabolizmalarının hipertiroidiye bağlı değişmesi kullanımlarını zorlaştırmaktadır.

### **Subklinik Hipertiroidi**

TSH düzeyinin düşük, serbest T3 ve T4 düzeylerinin normal olması ile teşhis edilir. Hastalarda hipertiroidi semptomları yoktur ya da çok hafiftir. Ancak hipertiroidi de olduğu gibi kalp hızında, supraventriküler aritmi riskinde ve sol ventrikül kitlesinde artma, diyastolik fonksiyonlarda bozulma, egzersiz toleransı ve sistolik performans azalma olabilmektedir. Ayrıca kardiyak yapıda değişiklikler, atriyal fibrilasyon riski ve kardiyovasküler mortalite de artış bildirilmiştir.<sup>9</sup> Tiroid replasman ya da süpresyon tedavisinin uygunsuzluğu en sık karşılaşılan nedendir. Olumsuz sonuçları önlemek için 8-12 haftalık hormon takipleri önerilmektedir. Ayrıca altta yatan bir tiroid bozukluğu varsa tedavi edilmelidir. TSH düzeyi 0.1 mU/L'in altında olduğunda antitiroid tedavi önerilmektedir. Oluşan kardiyovasküler bozukluklar erken tedavi ile geri döndürülebilmektedir. TSH düzeyi 0.1-0.4 mU/L arasında olduğunda rutin tedavi verilmesi önerilmemektedir.<sup>9</sup>

### **Hipotiroidi**

Tanı TSH düzeyinin yüksek, serbest T4 ve/veya T3 düzeylerinin düşük olmasıyla konur.

Sıklıkla tiroid hastalıklarının cerrahi ya da radyoaktif iyot ile tedavisi sonrası ya da Hashimoto hastalığına bağlı ortaya çıkmaktadır. Klinik bulgular hipertiroidinin tersidir. Kalp hızında, atım hacminde ve kardiyak atım hacminde azalma, sistemik vasküler rezistansta artma görülür. Nabız basıncında daralma ve hafif hipertansiyon görülebilir. Ancak klinik hipertiroidideki kadar dramatik değildir.

Miyokardiyal kontraktilite de azalma, sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki bozukluğa (tiroid hormonun gen ekspresyonunda yaptığı değişikliklere bağlı) ve azalmış oksijen kullanımına bağlıdır. Maksimum boşalma ve erken dolun zamanlarında uzama görülür.

Kalp hızındaki düşme atriyoventriküler bloklara dahi neden olabilir. Hipotiroidide atriyal aritmilerle nadiren karşılaşılırken, daha çok ventriküler ektopiler ve QT intervalinde uzama görülür (iyon kanallarında oluşan değişikliklere bağlı). Kalp hızı değişkenliğinin azalmış olduğu belirlenmiştir.<sup>3</sup>

Kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki artış, ateroskleroza artırmaktadır.<sup>6</sup> Ayrıca serum kreatin fosfokinaz iskelet kası formu (CK-MM) yüksek olarak saptanmaktadır.<sup>6</sup> Perikardiyal efüzyon ve kalp yetersizliği görülebilmektedir.

### **Tedavi Yaklaşımı**

Tiroid hormon replasman tedavisi verilmektedir. Tiroksin hipotiroidiye bağlı oluşan tüm kardiyovasküler bozuklukları geri döndürür.<sup>6</sup> Bu hastalarda ateroskleroza daha sık rastlandığı için tedaviye düşük doz ile başlanıp tedrici olarak doz artışı yapılmalıdır. Altı-sekiz haftada bir hormon düzeyleri ölçülmelidir.

### **Subklinik Hipotiroidi**

Tanı TSH düzeyinin yüksek, serbest T4 ve T3 düzeylerinin normal sınırlarda olması ile konur. Klinik olarak anlamlı bir bozukluk saptanmamaktadır. Ancak kardiyak fonksiyonlarda hafif derecede azalma ve kardiyovasküler morbiditede artış gözlenmektedir.<sup>11,12</sup>

Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının etkilendiği, kardiyorespiratuvar egzersiz kapasitesinin azaldığı, kardiyak yapıda değişiklikler olduğu gösterilmiştir.<sup>12</sup> Parasempatik aktivitenin baskılanmış olduğu belirlenmiştir.<sup>13</sup> Serum kolesterol düzeylerinin arttığı ya da değişmediğine dair yayınlar mevcuttur.<sup>11-14</sup>

Bu hastalara tedavi verilmesi gerekliliği halen tartışmalı olmakla birlikte yapısal ve fonksiyonel bozuklukların saptanması, replasman ile kardiyovasküler ve otonomik fonksiyonların düzelmesi tedavi verilmesi düşüncesini desteklemektedir. Özellikle TSH düzeyinin 10 mU/L üzerinde olduğu durumlarda tedavi verilmesi son zamanlarda ağırlık kazanmıştır.<sup>10</sup> TSH düzeyinin 4-10 mU/L arasında olduğu durumdaysa tedavi verilmemesi görüşü daha çok destek bulmaktadır.

### **Kalp Hastalıklarında Tiroid Hormonlarının Değerlendirilmesi**

Akut miyokard infarktüsünde, kalp yetersizliğinde T4'ün monodeiyodinizasyonla T3'e dönüştürülmesi azalır (T4 normal-yüksek, T3 düşük). Çok daha potent etkilere sahip olan T3 düzeyindeki azalma relatif olarak tiroid hormon eksikliğidir.<sup>15,16</sup> Bu durum "düşük T3 sendromu" olarak adlandırılır. Ayrıca kalp yetersizlikli hastalarda düşük T3 seviyesi kötü prognozu göstermektedir.<sup>16</sup> Akut miyokard infarktüsünden kısa süre sonra serumda T3'ün %20, serbest T3'ünse %40 düştüğü saptanmıştır. Dopamin gibi ilaçların kullanımı TSH salınımını inhibe ederek TSH düzeylerinde azalmaya yol açar.<sup>4</sup> Bypass operasyonu sonrası serum total ve serbest T3 düzeylerinde postoperatif dönemde geçici hafif düşmeler bildirilmiştir. Bypass ya da çocuklarda yapılan karmaşık kardiyovasküler cerrahiler sonrası düşük doz triiyodotironin replasmanının olumlu etkileri bildirilmiştir.<sup>17</sup> Ayrıca amiodaron kullanımı da tiroid fonksiyonlarında çeşitli bozukluklara yol açar.

### **Amiodarona Bağlı Tiroid Bozuklukları**

Amiodaron iyottan zengin bir antiaritmik ajandır. 200 mg'lık tablet yaklaşık 25 mg iyot içermekte, 9 mg'ı metabolizması sırasında serbestleşmektedir. Bu miktar günlük iyot ihtiyacı-

nın 50 katıdır.<sup>4</sup> Yüksek iyot içeriği nedeniyle tiroid hormon yapımı ve salınımı inhibe olur. Esas etkisi periferik 5'deiyodinazı inhibe ederek T4'ün T3'e dönüşümünü azaltmasıdır.<sup>18,19</sup> Tiroid fonksiyonları normal olan bir kişide amiodaron başlanması ile T4 düzeyi hafif yükselip T3 düzeyi %20-25 düşer, TSH yükselebilir. Bu hastaların bir kısmında T3 düşük kalarak hipotiroidi görülür. Bir kısmındaysa T4 ve T3 artarak normal sınırların üzerine çıkar, sonra tekrar normale iner. Amiodarona bağlı hipotiroidi gelişen hastaların birçoğunda altta yatan bir tiroid hastalığı (kronik otoimmün tiroidit gibi) vardır.

Özellikle iyottan fakir bölgelerde yaşayanlarda altta yatan bir tiroid hastalığı varsa amiodaron kullanımına bağlı fazla miktarda alınan iyot hipertiroidiyi uyurabilir. Bu amiodarona bağlı hipertiroidizm Tip 1 olarak adlandırılır. Amiodaronu kesmek gerekli değildir.<sup>20</sup> Antitiroid ilaçlarla ya da radyoaktif iyodla tedavi verilebilir ancak tedaviye direnç söz konusu olabilmektedir. Gerekli durumlarda cerrahi tiroidektomi uygulanabilir. Amiodarona bağlı hipertiroidizm Tip 2 olarak isimlendirilen durumda amiodaronun uyardığı-başlattığı tahrip oluşturan bir tiroidit söz konusudur. Amiodaron kesilmelidir. 3-4 aylık bir dönemde düzelme görülür. Erken dönem en etkili tedavi prednizolon 30-40 mg/gün verilmesidir.<sup>21</sup> Tip 1 ve 2 ayrımı tiroid Doppler ultrasonografisi ile ve interlökin-6 düzeyinin belirlenmesi ile yapılabilir. Tip 1'de tiroid vaskülaritesi artarken Tip 2'de vaskülarite azalmıştır, ayrıca interlökin-6 düzeyi artmıştır.<sup>6,21</sup>

Amiodaron tedavisi başlanması düşünülen hastalara bazal TSH, T3 ve T4 düzeyleri ölçülmeli, 2-6 aylık dönemlerle kontrolü yapılmalı, takip ilaç kesildikten 1 yıl sonrasına kadar sürdürülmelidir.<sup>4,6</sup>

Kardiyovasküler sistemi fonksiyonel ve yapısal olarak etkileyen, mortalite ve morbidite artışına yol açan tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisine gerekli önem verilmeli, hastalığın ve hormon düzeylerinin takibi dikkatli ve sıkı bir şekilde yapılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- Cooper DS. Hyperthyroidism. *The Lancet* 2003;362:459-68.
- Parry C. Palpitation of the heart in connection with enlargement of the thyroid. *Dis Heart* 1825;2:111-65.
- Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Thyroid disease and its treatment: Short-term and long-term cardiovascular consequences. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:626-31.
- Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. *Heart* 2000;84:455-60.
- Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994;331:847-53.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-9.
- Ojamaa K, Kenessey A, Shenoy R, Klein I. Thyroid hormone metabolism and cardiac gene expression after acute myocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E1319-24.
- Chang KC, Figueredo VM, Schreur JH, et al. Thyroid hormone improves function and Ca<sup>2+</sup> handling in pressure overload hypertrophy. Association with increased sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and alpha-myosin heavy chain in rat hearts. *J Clin Invest* 1997;100:1742-9.
- Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: Clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005;152:1-9.
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002;137:904-14.
- Hak AE, Pols HA, 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* 2000;132:270-8.
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002;12:505-10.
- Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: Modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep* 2004;6:451-6.
- Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:665-79.
- Friberg L, Werner S, Eggertsen G, Ahnve S. Rapid down-regulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction: Is it cardioprotective in patients with angina? *Arch Intern Med* 2002;162:1388-94.
- Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2005;118:132-6.
- Murzi B, Iervasi G, Masini S, et al. Thyroid hormones homeostasis in pediatric patients during and after cardiopulmonary by-pass. *Ann Thorac Surg* 1995;59:481-5.
- Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126:63-73.
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240-54.
- Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993;87:1435-41.
- Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: Results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2930-3.