

doi: 10.3897/bgcardio.26.e55099

РОЛЯ НА ТИРЕОИДНИТЕ ХОРМОНИ ПРИ КОРОНАРНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО

Б. Йосифов¹, П. Гацов^{1, 2}

¹Клиника по кардиология, Втора МБАЛ – София

²Научно-изследователски институт, Медицински университет – Плевен

ROLE OF THYROID HORMONES IN CORONARY HEART DISEASE

B. Yosifov¹, P. Gatzov^{1, 2}

¹Clinic of Cardiology, Second City Hospital

²Scientific Research Institute, Medical University – Pleven

Резюме. Коронарната болест на сърцето (КБС) е една от най-честите причини за внезапна сърдечна смърт, сърдечно-съдова заболяемост и инвалидизация. Рисковите фактори, водещи до нея, вкл. захарен диабет, артериална хипертония, дислипидемия, екстензивно се проучват и до днес. На по-заден план стоят обаче едни от най-разпространените ендокринологични заболявания и отклонения, а именно свързаните с тиреоидните хормони. Целта на тази обзорна статия е да се разгледа ролята на щитовидната патология и хормони върху развитието на КБС, както и тяхното място като прогностичен белег при острия коронарен синдром.

Ключови думи: хипертиреозидизъм, хипотиреозидизъм, еутиреоиден болестен синдром, исхемична болест на сърцето

Адрес за кореспонденция: Проф. Пламен Гацов, дмн, Клиника по кардиология, Втора МБАЛ, бул. "Хр. Ботев" № 120, 1202 София, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

Abstract. The coronary heart disease is one of the leading causes for sudden cardiac death, cardiovascular morbidity and disability. The main risk factors, such as diabetes mellitus, arterial hypertension, dyslipidaemia, have been extensively studied and researched to this day. In the background, however, are some of the most common endocrinological diseases and abnormalities, mainly those related to thyroid hormones. The purpose of this review is to look at the role of thyroid pathology and hormones in the development of coronary heart disease, as well as their place as a prognostic marker in acute coronary syndrome.

Key words: hyperthyroidism, hypothyroidism, euthyroid disease syndrome, ischemic heart disease

Address for correspondence: Prof. Plamen Gatzov, MD, PhD, DSc, Clinic of Cardiology, Second City Hospital, 120, "Hr. Botev" Blvd. Bg – 1202 Sofia, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Основната морфологична единица на коронарната болест на сърцето (КБС) е атеросклерозата. Нейното развитие зависи от множество коригируеми (артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет, тютюнопушене, затлъстяване) и некоригируеми фактори (възраст, пол, фамилна обремененост). Предвид голямото влияние на тиреоидните хормони върху някои от коригируемите фактори, от една страна, и широкото разпространение на щито-

видната патология, от друга (според Американската тиреоидна асоциация до 12% от населението в САЩ ще развие такава патология), връзката между двете заболявания е обект на множество проучвания. Данните, получени от тях, обаче не са категорични. Въпреки противоположността в патогенезата на хипер- и хипотиреозидизма и двете състояния водят по директен и индиректен механизъм до развитие на атеросклероза, а оттам и до коронарна болест на сърцето. Щитовидната жлеза секретира основно два хормона – трийодтиронин (Т3) и тирок-

син (Т4), в съотношение 1:14, като в периферията Т4 се конвертира в Т3. Регулацията на тази секреция се извършва от тиреоид-стимулиращ хормон (TSH/TCX) на принципа на обратната връзка. В състояние на повишена активност на щитовидната жлеза, нивата на TSH спадат в опит за понижаване на тази активност. В случай на ниска активност на щитовидната жлеза нивата на TSH се покачват. По тази причина в най-общите случаи хипотиреоидизмът се асоциира с ниски нива на Т3 и Т4, и високи на TSH, а хипертиреоидизмът – с високи Т3 и Т4, и с нисък TSH. От хипоталамуса се секретират други два хормона, които повишават (тиреотропин-освобождаващ хормон) или инхибират (соматостатин) освобождаването на TCX. Хормоналната хомеостаза на тиреоидните хормони е изключително сложен и деликатен процес, който зависи и от системи, различни от ендокринната.

Основните ефекти на тиреоидеята върху сърдечно-съдовата система се осъществяват именно от Т3 – намаляване на системното съдово съпротивление, увеличаване на сърдечната честота в покой и като краен ефект – нарастване на сърдечния минутен обем и преднатоварването. Влиянието на Т3 върху артериалното налягане, липидния метаболизъм, ендотелната функция, тромбообразуването е от съществено значение за патогенезата на атеросклеротичната плака, и оттам за коронарната болест на сърцето. От друга страна, интерес буди промяната в нивата на Т3 при хора в еутиреоидно състояние по време на ОКС. След множество проучвания е установено, че в условията на ОКС промените в тиреоидните хормони могат да се използват като маркер за ранната и късната смъртност [1-4].

ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ И КОРОНАРНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО

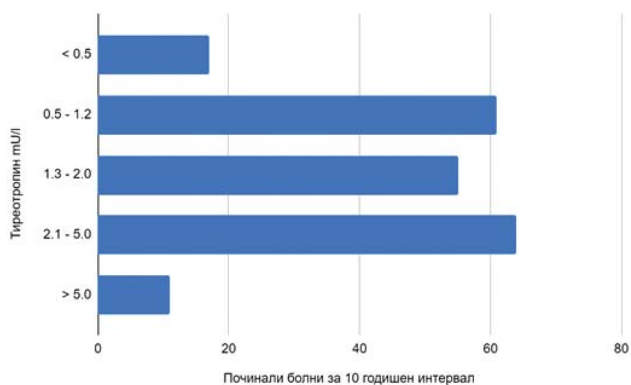
Едно от най-големите проучвания, разглеждащо връзката между тиреоидната функция и коронарната болест, е Ротердамското проучване [5]. В него се проследяват нивата на TSH, fT4 и TPOab (тиреоидни антитела – маркер за аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза) като маркери за оценяване на щитовидната функция, и CAC-score (Coronary Artery Calcium), честотата на ОКС и смъртността от ОКС като маркери за оценяване на коронарната болест на сърцето. Едно от основните заключения е, че нивата на fT4 извън референтните граници, могат да се определят като отделен рисков фактор за развитие на атеросклероза във всичките ѝ фази – субклинична и клинично изявена [нестабилна ангина пекторис (НАП), миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI), миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI), смърт от остър

коронарен синдром (ОКС)]. При проследяване на пациентите за средно около 8 години се установява, че високите нива на fT4 се свързват с по-високи стойности на CAC индекс (OR = 2.28; 95% CI, 1.3-4.02). Пациентите в състояние на тиреотоксикоза – патологично завишени fT4 (HR = 2.41 per 1 ng/dL; 95% CI, 1.68-3.47), и ниски нива на TSH (HR = 0.92 per 1 logTSH; 95% CI, 0.84-1) са асоциирани с по-висок риск за смъртност. Недостатък на това изследване обаче е липсата на строго проследяване на нивата на тиреоидните хормони във времето и относителната хомогенност на изследваната популация – представителите са на средна възраст и всички са от бялата раса. Самото проучване не обяснява патогенезата на тази зависимост.

Няколко са възможните причинно-следствени връзки в отношението тиреоидна патология/атерогенеза. Според някои източници високите нива на тиреоидните хормони (ТХ) водят до увеличена експресия на адхезионните молекули върху ендотелните клетки, ендотелно увреждане и оттам до ендотелна дисфункция [6]. Друга възможна връзка е влиянието на ТХ върху прокоагулантните протеини, вкл. фактора на фон Вилебранд, фибриноген, фактор VIII и IX, които от своя страна могат да ускорят и влошат ранимостта на съдовата стена [7, 8]. При тиреотоксикоза се наблюдава увеличение на сърдечната честота и контрактилитет, с което нараства и кислородната консумация от миокарда – вероятно обяснение за по-честите сърдечно-съдови инциденти. Тези ефекти се наблюдават и при горногранични стойности на ТХ – възможна причина за това са неоптималните референтни стойности, използвани в проучването, което поставя въпроса дали не трябва да се преразгледат тези референтни граници [9].

В кохорта пациенти на възраст над 65 години с хипертиреоидизъм се регистрират по-висока смъртност и заболяемост от ОКС [10]. От 1191 проследявани в рамките на 10 години пациенти, 509 са регистрирани като починали, при очаквани 496. Смъртността по всякаква причина, както и от сърдечно-съдови заболявания, е сигнификантно по-висока при пациентите с ниски стойности на тиреотропин, в сравнение с останалата група (фиг. 1).

При кохортата с ниски стойности на тиреотропин се наблюдават по-чести хоспитализации, поради исхемична болест на сърцето. По-високата честота на предсърдно мъждене при тях също влошава прогнозата. Подходът при такива пациенти е да се поддържа TSH в горни граници на нормата. При постигнат добър контрол, сърдечно-съдовият риск спада до този на общата популация.



Фиг. 1. При 10-годишно проследяване броят на починалите в състояние на хипотиреозидизъм е сигнификантно по-нисък от броя на лицата в еу- или хипертиреозидно състояние (по [10])

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И КОРОНАРНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО

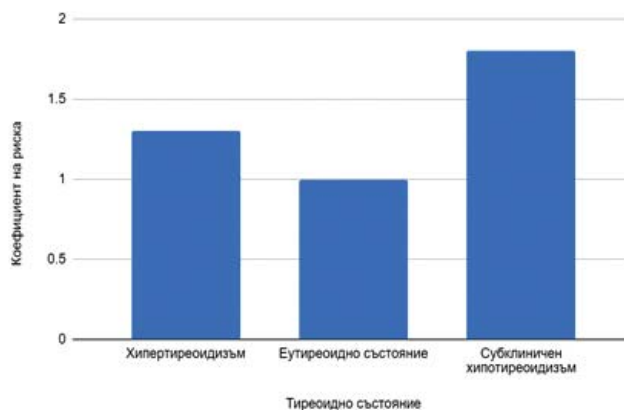
Другата част от спектъра на тиреозидните заболявания е хипотиреозидизма. При ниски стойности на Т3, fT4 и високи на TSH може да се наблюдава промяна в липидната обмяна, повишаване на серумния хомоцистеин, увеличаване на периферното съдово съпротивление, повишено диастолно налягане, ендотелна дисфункция, намалено производство на азотен оксид – фактори, благоприятстващи по директен и индиректен механизъм атерогенезата. Липидният профил при пациенти с хипотиреозидизъм се характеризира с увеличение на общия холестерол, LDL, апопротеин-В, CRP и хомоцистеин. В това хормонално състояние LDL е по-склонен към оксигенация, което допълнително благоприятства и ускорява образуването на атеросклеротичната плака [11, 12]. Наблюдава се редукция в броя и активността на LDL рецепторите в черния дроб. До 70% от хората с хипотиреозидизъм имат някаква форма на смесена дислипидемия. При заместително хормонално лечение при постигане на референтни стойности на TSH липидният профил на изследваните пациенти се нормализира.

Множество проучвания подкрепят тезата, че хипотиреозидизмът играе съществена роля в коронарната болест на сърцето. Те установяват значима честота на тиреозидна дисфункция при пациенти с настъпил остър коронарен синдром – 11.5% от всички изследвани болни имат някакъв вид тиреозидна дисфункция [13-16].

В условията на субклиничен хипотиреозидизъм (СХ – високи нива на TSH, нормални нива на fT4), може да се наблюдава по-голяма заболяемост, както и смъртност от коронарна болест на сърцето [17]. Според данни от изследване, проведено от J. Walsh [18], СХ може да се изведе като индивидуален рисков фактор за КБС. Пациентите със СХ (n = 119)

имат сигнификантно по-честа заболяемост от ОКС, в сравнение с тези без (n = 1906) (коригирано за възраст и пол отношение на честота; 95% доверителен интервал, 1.0-3.1; p = 0.04). В лонгитудинален анализ на пациенти със СХ, направен от същия екип, са документирани 21 случая на починали от сърдечно-съдово заболяване, при очаквани само 9.5 (коригирано за възраст и пол отношение на честота, 1.5; 95% доверителен интервал, 1.0-2.4; p = 0.08), както и значимо по-чести сърдечно-съдови събития (33 документирани случая, при очаквани 14.7).

При тази кохорта коефициентът на риск от сърдечно-съдово събитие в условията на субклиничен хипотиреозидизъм е значително по-висок, в сравнение с другите тиреозидни състояния, т.е. субтиреозидните пациенти са с по-голяма вероятност да реализират ОКС (фиг. 2).



Фиг. 2. Коефициент на риска според тиреозидното състояние

При пациенти с нисък Framingham score (използва се за изчисляване на 10-годишния кардиоваскуларен риск) и СХ, се наблюдават значително завишени нива на CAC-score (CAC-score – 47.17), в сравнение със здрави контроли (CAC-score – 0) и пациенти със затлъстяване (CAC-score – 2.67), т.е. при две групи с еднакъв риск от развитие на миокарден инфаркт и/или смърт (еднакъв Framingham score), групата със СХ е с по-напреднала атеросклероза [19].

ЩИТОВИДНИТЕ ХОРМОНИ КАТО ПРЕДИКТОР И МАРКЕР

Голям интерес представлява и промяната в тиреозидните хормони по време и след ОКС (нестабилна стенокардия, NSTEMI и STEMI). Множество проучвания търсят дали съществува връзка между ТХ и изхода от ОКС. Въведено е понятието **еутиреозиден болестен синдром** (ЕБС) [20]. ЕБС се характеризира със спад в нивата на Т3 и/или fT3, увеличен fT3, при нормален TSH – т.е. *съществу-*

ва промяна в тиреоидните хормонални нива, без да е налична тиреоидна патология. Състоянието е силно неспецифично и може да се наблюдава при редица тежки системни заболявания, включително пневмония, сепсис, тежка травма, малигнен състояние, миокарден инфаркт, диабетна кетоацидоза и редица други. rT_3 е хормон, образуван основно в периферията при конверсията на T_4 в T_3 . rT_3 е метаболитно неактивната версия на T_3 и обикновено се повишава при тежки системни заболявания или продължително гладуване [21-25].

Високите нива на rT_3 се асоциират с по-висока смъртност през първата седмица след преживян миокарден инфаркт [26]. В това проучване обаче не става ясно защо точно rT_3 има важна прогностична стойност, а не T_3 (фиг. 3).

Възможно е смятаният до този момент за метаболитно неактивен rT_3 , всъщност и да има някаква биологична активност.

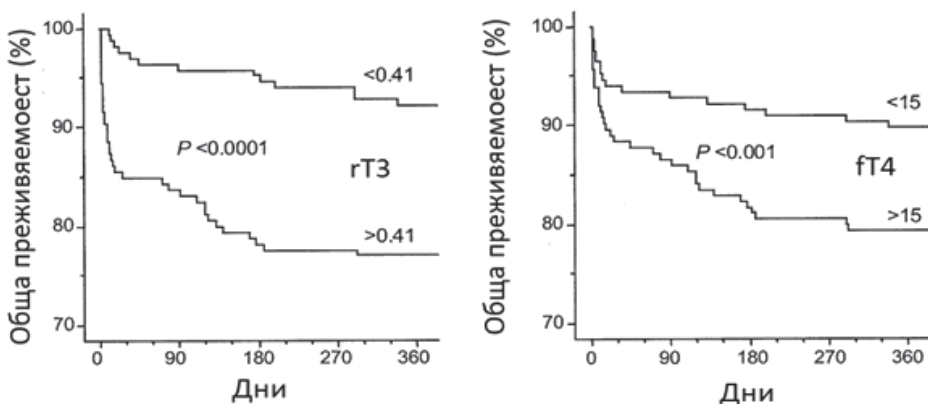
При едно от проучванията, проведено от Vijay Kumar Sah [27], болните с ОКС са разделени на 2 основни групи. В първата са диагностицираните с НАП/NSTEMI, а във втората – тези със STEMI. Екипът установява по-голяма честота на абнормни тиреоидни състояния (ЕБС, СХ, субклиничен хипертиреозидизъм, ниско fT_4 с нормални fT_3 и TSH) при групата със STEMI, като най-застъпеното състояние е ЕБС. Тези открития са потвърдени и в други сходни изследвания [28-30].

В проучване, проведено от Cerillo и сътр. [31], от 806 пациенти с аортокоронарен байпас, 19 (2.3%) са починали и 64 (7.8%) преживяват сериозно усложнение по време на хоспитализацията; средно нивата на rT_3 при групата на починалите са по-високи, в сравнение с останалата част ($p = 0.0001$). В друго изследване при 100 пациенти от интензивно отделение се установява статистически значима корелация между ниските нива на T_3 и общата смъртност, както и на сърдечно-съдовата. Изводът

от него е, че rT_3 е важен маркер в прогнозата на болни в критично състояние, каквито са и пациентите с ОК [32]. Тези данни се потвърждават и от проучване, водено от J. Adawiyah [33]. Те откриват, че съществува асоциация между нивата на fT_3 и степента на миокардно увреждане (увеличени тропонин Т, СКМВ, NT-proBNP). Изследваната група ($n = 85$) се състои от 70 (82%) мъже и 15 (18%) жени, на средна възраст 58.3 ± 11.6 . От тях 27 (32%) са с НАП, 26 (30%) – с NSTEMI, и 32 (38%) – със STEMI. Открива се сигнификантна негативна корелация между fT_3 и СКМВ и тропонин Т още в първия ден от изследването.

В друго, по-малко изследване групата пациенти с високи/нормални T_3 нива са били с по-тежко трансмурално засягане (верифицирано, чрез ядрено-магнитен резонанс с контраст), в сравнение с тези с по-ниски T_3 нива. Предполага се, че тези по-ниски нива имат протективен ефект в ранния стадий след ОКС. Обяснение може да се намери в биологичната активност на T_3 , а именно – увеличаване на кислородната консумация поради по-високата сърдечна честота и контрактилитет [34-38]. В късния стадий обаче се наблюдава обратната ситуация – ниското T_3 се асоциира с по-голяма морбидност и смъртност [39]. Понижаването на T_3 за по-дълъг период от време губи протективния си ефект, който е наличен в острия стадий на миокардния инфаркт [40].

Екип оглавяван от Кирил Христозов, Мира Сидерова, Атанас Пенев, провеждат ретроспективен анализ с цел да се определи връзката между тиреоидната дисфункция и късните сърдечно-съдови последици. Те установяват, че смъртността от остър миокарден инфаркт (ОМИ) при пациенти с хипотиреозидизъм, е значително по-висока в сравнение с тази при ОМИ без съпътстващ хипотиреозидизъм [41]. Това заключение показва, колко трудно е да се докаже причинно-следствена връзка между двете състояния и колко разнопосочни може да са резултатите от различните проучвания.



Фиг. 3. От Каплан-Майер кривите се вижда, че метаболитно неактивният rT_3 и свободният тироксин се свързват с по-ниска преживяемост в рамките на 1 година [по 26]

От една страна, е издигнатата хипотезата, че хипотиреозидизма в лицето на ниските нива на T_3 има протективен ефект в острата фаза на ОМИ, а от друга, е регистрирана по-висока смъртност от ОМИ при хипотиреозидни пациенти. Противоречието вероятно се крие в различните параметри, поставени от двете проучвания, сравнително малкия брой проследени пациенти или други фактори, които все още не са изяснени.

Към този момент няма достатъчно данни за ефекта от заместителната терапия с тиреоидни хормони при пациенти с ниско Т3 и субклиничен хипотиреозидизъм. Съществуват проучвания със заместителна хормонална терапия с ТХ само при пациенти с аортокоронарен байпас [42]. Според тях не се наблюдава промяна в прогнозата на тези пациенти въпреки корекцията на хипотиреоидното състояние. Към момента се провежда клинично изпитване за ефекта на заместителна терапия с левотироксин при пациенти със субклиничен хипотиреозидизъм и преживян остър миокарден инфаркт [43]. Резултатите от него биха хвърлили светлина върху все още неясното ни поведение при такива пациенти, а именно – дали е по-добре пациентът да е в еутиреоидно състояние в острата и подострата фаза на ОМИ, както и до каква степен и какви дози на левотироксин да се използват.

НЕРЕШЕНИ ВЪПРОСИ

Исхемичната болест на сърцето, както и рисковите фактори, свързани с нея, са екстензивно и детайлно проучвани. Дори не толкова популярната връзка тиреоидни хормони – КБС е на практика изяснена. Фактът, че в острия период на ОКС сравнително ниските нива на Т3, а не нормалните или високите имат протективен ефект, възбужда един логичен въпрос. Има ли смисъл при тези пациенти да търсим/предизвикаме временен субклиничен хипотиреозидизъм? И ако да, то какъв би бил начинът на постигане на този резултат без допълнително да навредим на пациента. Тиреостатичното лечение е придружено с множество странични ефекти, които са особено нежелани при пациенти, възстановяващи се от миокарден инфаркт.

От друга страна, до каква степен трябва да скринираме пациенти с известен хипо- или хипертиреоидизъм за исхемична болест на сърцето? Би ли било финансово издържано? На този етап не можем да се кажем кога пациент с дългогодишен хипотиреозидизъм например, трябва по-насочено да се изследва за ИБС, поради множеството други рискови фактори, които са строго индивидуални и променят значително относителния риск.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влиянието на тиреоидните хормони върху сърдечно-съдовата функция е неоспоримо. Множество проучвания в тази насока установяват пряка връзка между патологични тиреоидни състояния и развитието на коронарната болест на сърцето. Промените в нивата на Т3, fT4 се асоциират с по-голяма заболяемост и смъртност от ОКС, като при някои

популации, като по-възрастните, високите нива на Т3 и fT4 носят още по-висок риск. Дислипидемията, “причинена” от хипотиреозидизъм, ускорява в по-голяма степен атеросклеротичния процес, в сравнение с “еутиреоидната” дислипидемия. Добрата новина е, че при корекция на щитовидната патология – заместително хормонално лечение или тиреостатично лечение, влошените сърдечно-съдови рискови фактори се нормализират. Приложение намира и изследването на Т3 при ОКС като предиктивен маркер за болестност и смъртност. Ниските нива на Т3, измерени в острия стадий на миокарден инфаркт, се асоциират с по-добра преживяемост, като този благоприятен ефект изчезва с хронифициране на заболяването.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:31-50.
2. Grais, I. M., & Sowers, J. R. (2014). Thyroid and the Heart. *The American Journal of Medicine,* 127(8), 691–698. doi:10.1016/j.amjmed.2014.03.009.
3. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev.* 2005;26(5):704-728.
4. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007;116:1725-1735.
5. Arjola B, Loyal Chaker, Francesco U.S. et al. Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study
6. De Sibio, M. T., Luvizotto, R. A. M., Olimpio, et al. A Comparative Genotoxicity Study of a Supraphysiological Dose of Triiodothyronine (T3) in Obese Rats Subjected to Either Calorie-Restricted Diet or Hyperthyroidism. *PLoS ONE,* 8(2), e56913. doi:10.1371/journal.pone.0056913.
7. Shih CH, Chen SL, Yen CC, et al. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. *Endocrinology.* 2004; 145:2804-2814. doi: 10.1210/en.2003-1372.
8. Stuijver DJ, van Zaane B, Romualdi E, et al. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2012; 108:1077-1088. doi: 10.1160/TH12-07-0496.
9. Vasileios L, Varvarousis D, Giolanda K et al. The role of thyroid hormones in acute coronary syndromes: Prognostic value of alterations in thyroid hormones, published: 10 March 2017.
10. Parle J., Maisonneuve P, Sheppard M, et al.. (2001). Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *The Lancet,* 358(9285), 861-865. doi:10.1016/s0140-6736(01)06067-6.
11. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2000;10(8):665-679.
12. Duntas, L. H., Mantzou, E., & Koutras, D. A. Circulating Levels of Oxidized Low-Density Lipoprotein in Overt and Mild Hypothyroidism. *Thyroid,* 2002, 12(11), 1003-1007. doi:10.1089/105072502320908349.
13. Becker C. Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery bypass surgery. *Endocr Rev.* 1985;6:432-40.

14. Udovcic M, Pena R, Patham B, et al. Hypothyroidism and the Heart, 2017 Apr
15. Osama A, Khalil MD, Abdallah A, et al. Thyroid Dysfunction in Acute Coronary Syndrome and its Relation to Morbidity and Mortality
16. Saira S, Shumaila A. Thyroid hormone deficiency and coronary artery disease. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care: An international journal of anesthesiology, pain management, intensive care & resuscitation*, 2017;21(4):489+.
17. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379:1142-1154.
18. Walsh, Bremner A, Bulsara M, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Archives of Internal Medicine*, 165(21), 2467. doi:10.1001/archinte.165.21.2467
19. Verma R, Verma A, Gupta P, Agrawal N K. Coronary artery calcium scoring is a better predictor of cardiac risk in subclinical hypothyroidism patients with low-risk Framingham score. *Indian J Endocr Metab* 2016;20:756-62.
20. Pappa T, Vagenakis A, Alevizaki M. „The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient“. *European Journal of Clinical Investigation*. 41 (2): 212–20. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02395.x. PMID 20964678.
21. Dietrich J, Ackermann A, Kasippillai A, et al. „Adaptive Veränderungen des Schilddrüsenstoffwechsels als Risikoindikatoren bei Traumata“. *Trauma und Berufskrankheit*. doi:10.1007/s10039-019-00438-z.
22. Warner MH, Beckett GJ. „Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update“. *The Journal of Endocrinology*. 205 (1): 1-13. doi:10.1677/JOE-09-0412. PMID 20016054.
23. Hershman JM. „Euthyroid Sick Syndrome: Thyroid Disorders“. *Merck Manual Professional*. Merck & Co., Inc. Retrieved 2009-03-29.
24. Chopra IJ. An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T3) in man. *J Clin Invest*. 1976;58(1):32-40. doi:10.1172/JCI108456.
25. Chatzitomatis A, Hoermann R, Midgley JE, et al. Thyroid Allostasis-Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:163. doi:10.3389/fendo.2017.00163
26. Friberg L, Drvota V, Bjelak AH, et al. Association between increased levels of reverse triiodothyronine and mortality after acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2001 Dec 15;111(9):699-703. doi:10.1016/s0002-9343(01)00980-9.
27. Vijay Kumar Sah, Satyam P, Chandra K. Thyroid Hormone Profile in Patients with Acute Coronary Syndrome. *IJSR*, 2015, 4(7): 1564-1570.
28. BBayrak A, Bayır A, Karabulut KU. Effects of thyroid hormones on major cardiovascular risk in acute coronary syndromes. *Crit Care*. 2011;15(Suppl 1):P1. doi:10.1186/cc9421.
29. Mathur P, Sud R, Yadav M, et al. To study the thyroid hormone profile in patients of acute coronary syndromes. *Japi Org*, 2010, 58.
30. Qari FA. Thyroid hormone profile in patients with acute coronary syndrome. *Iran Red Crescent Med J* 17(7): e26919.
31. Cerillo A, Storti S, Kallushi E, et al. The low triiodothyronine syndrome: a strong predictor of low cardiac output and death in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(6):2089-95.
32. Kumar K, Kapoor U, Kalia R, et al. Low triiodothyronine predicts mortality in critically ill patients. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(2), 285. doi:10.4103/2230-8210.109715.
33. Adawiyah J, Norasyikin AW, Mat NH et al. The non-thyroidal illness syndrome in acute coronary syndrome is associated with increased cardiac morbidity and mortality. *Heart Asia*, 2010;2(1):11-14. doi:10.1136/ha.2009.001503.
34. Dimitriadis G, Baker B, Marsh H, et al. Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans. *Am J Physiol* 1985;248(5 Pt 1):E593-E601 PMID: 3887944.
35. Kim DH, Choi DH, Kim HW, et al. Prediction of infarct severity from triiodothyronine levels in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Korean J Intern Med*. 2014;29:454-465.
36. Lebon V, Dufour S, Petersen KF, et al. Effect of triiodothyronine on mitochondrial energy coupling in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 2001;108:733-737 PMID : 11544279.
37. Lovejoy JC, Smith SR, Bray GA, et al. A paradigm of experimentally induced mild hyperthyroidism: effects on nitrogen balance, body composition, and energy expenditure in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:765-770 PMID : 9062479.
38. Trivieri MG, Oudit GY, Sah R, et al. Cardiac-specific elevations in thyroid hormone enhance contractility and prevent pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(15):6043-6048.
39. Friberg L, Werner S, Eggertsen G. Rapid Down-regulation of Thyroid Hormones in Acute Myocardial Infarction. *Archives of Internal Medicine*, 162(12), 1388. doi:10.1001/archinte.162.12.1388.
40. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*. 2003;107:708-713.
41. Христозов К, Сидерова М, Пенев А. Тиреоидна дисфункция и късни сърдечно-съдови последици. *Списание на Българското дружество по ендокринология*, 2007, 12(1):25-32.
42. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1522-1527.
43. Jabbar A, Ingoe L, Pearce S et al. Thyroxine in acute myocardial infarction (ThyrAMI) – levothyroxine in subclinical hypothyroidism post-acute myocardial infarction: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2015;16(1). doi:10.1186/s13063-015-0621-5.