

MINI-REVIEW OF THYROID HORMONE: THE MASK BEHIND CARDIOVASCULAR DISEASES

Ramadhan M.¹, Rohman F.², Lesmana J.³ Rozali N.A.⁴, Rumkabu Y.L.H.⁵,
Rafsanjani F.⁶

¹General Practitioner at Bima Public Region Hospital, West Nusa Tenggara, ²General Practitioner at Sum Primary Health Care, North Maluku, ³General Practitioner at Jantung Diagram Hospital, West Java,

⁴General Practitioner at Citra Sari Husada Hospital, West Java, ⁵General Practitioner at Biak Public Region Hospital, Papua, ⁶General Practitioner at Halmahera Siaga Hospital, West Java, Indonesia.

Abstrak

Received:
Revised :
Accepted:

Penyakit kardiovaskular (CVD) merupakan penyebab kematian terbanyak di seluruh dunia dibandingkan penyakit lainnya. Banyak usaha yang sudah dilakukan untuk mengurangi dan mencegah banyaknya kematian tersebut namun masih belum menunjukkan hasil yang diharapkan. Hal ini menunjukkan dibutuhkan berbagai cara dari banyaknya etiologi CVD yang harus dicegah. Beberapa penelitian yang sudah dilakukan menunjukkan terdapatnya hubungan antara hormon tiroid dengan penyakit kardiovaskular. Pada *review* ini, kami akan memberikan ringkasan penelitian mengenai fungsi hormon tiroid pada penyakit kardiovaskular, baik sebagai faktor risiko maupun sebagai pencetus yang memperburuk penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung dan penyakit jantung koroner, serta kami akan membahas mengenai efek *thyroid hormone replacement therapy* terhadap perbaikan penyakit kardiovaskular.

Kata kunci: Hormon Tiroid, Penyakit kardiovaskular, Thyroid Hormone Replacement Therapy

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality globally. Extensive attempts have been made to minimize and reduce the number of deaths, but the expected outcomes have not yet been achieved. It indicated that CVD had multiple etiologies. Several investigations have demonstrated an association between thyroid hormone and cardiovascular disease. In this review, we will describe the role of thyroid hormone in cardiovascular disease, both as a risk factor and a trigger for cardiovascular diseases such as heart failure and coronary heart disease. Also, the implications of thyroid hormone replacement therapy for improving cardiovascular disease.

Keywords: *Thyroid Hormone, Cardiovascular Disease, Thyroid Hormone Replacement Therapy*

*Correspondent Author : Ramadhan M.
Email : dhanmahahtir@gmail.com



PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular atau *cardiovascular disease* (CVD) masih menjadi perhatian utama di seluruh dunia karena telah menyebabkan banyak kematian, sekitar 17.9 juta tiap tahunnya (Roth et al., 2020). Hal ini menjadikan CVD menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia sehingga dibutuhkan usaha penuh dari seluruh tenaga kesehatan di seluruh dunia dalam meminimalisir banyaknya kematian tersebut dengan melakukan pencegahan terhadap faktor resiko CVD. Faktor resiko tersebut terdiri dari faktor resiko yang bisa dimodifikasi dan yang tidak bisa dimodifikasi. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi antara lain hipertensi, merokok, diabetes mellitus, obesitas, dislipidemia dan aktifitas fisik yang kurang, sementara faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi antara lain umur, jenis kelamin, faktor genetik, ras dan etnik (Kumar, 2019). Meskipun banyak usaha untuk meminimalisir jumlah kematian akibat CVD tersebut, resiko kematian akibat CVD masih tetap ada (Mensah et al., 2017; Oparil et al., 2013)

Berdasarkan penelitian *randomized controlled trial* (RCT) pada pasien dengan sindrom koroner akut (SKA) yang sudah diberikan terapi optimal menunjukkan masih terdapat resiko kematian dengan rerata 9.6% pada 1 tahun setelah kejadian SKA (Zafeiropoulos et al., 2020). Hal ini menunjukkan masih terdapat banyak etiologi lain dan pencetus lain yang dapat memperburuk CVD yang ada. Salah satu teori dan hipotesis menunjukkan adanya peranan dari hormon tiroid (HT) terhadap sistem kardiovaskular (Yamakawa et al., 2021). Hal ini didukung oleh meta-analisis yang dilakukan oleh Rodondi *et al* terhadap sebelas studi *cohort* prospektif di Amerika Serikat, Eropa, Australia, Brasil, dan Jepang menunjukkan pada pasien dengan penurunan jumlah hormon tiroid (*Subclinical hypothyroidism*) terjadi peningkatan resiko kejadian dan kematian akibat penyakit jantung koroner (PJK) (Rodondi et al., 2010). Sementara penelitian lain yang dilakukan di Jepang sejak 2007 sampai 2012 pada 274 pasien dengan gagal jantung dekompensasi akut menunjukkan *subclinical hypothyroidism* secara independen berhubungan dengan prognosis CVD yang buruk dengan *hazard ratio* (HR): 2.31; 95% *confidence interval* (CI): 1.44 - 3.67; P< 0.001) (Hayashi et al., 2016). Penelitian lain dengan jumlah sampel yang lebih besar (n=5981), studi *cohort* populasi pada *the Rotterdam study*, juga menunjukkan adanya hubungan antara peningkatan FT4 dengan kejadian dan kematian akibat CVD (Bano et al., 2019). Penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar (n=705.307) yang dilakukan selama 13 tahun dengan lain design studi *retrospective cohort* populasi menunjukkan bahwa pasien dengan masalah tiroid baik penurunan maupun peningkatan berhubungan secara significant terhadap peningkatan resiko kematian akibat masalah kardiovaskular dibandingkan dengan populasi kadar tiroid yang normal (Evron et al., 2022).

Data-data penelitian diatas menunjukkan baik penurunan dan peningkatan dari hormon tiroid berhubungan dengan kejadian CVD (Razvi et al., 2018a). Pada literatur

review ini kami akan menjelaskan mengenai peranan hormon tiroid terhadap penyakit kardiovaskular, baik sebagai faktor risiko maupun sebagai pencetus yang memperburuk penyakit kardiovaskular, serta kami akan membahas mengenai efek *thyroid hormone replacement therapy* terhadap perbaikan penyakit kardiovaskular.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan tinjauan pustaka (literatur review) dengan pendekatan deskripsi naratif yang berusaha mengidentifikasi dan menyimpulkan hasil-hasil penelitian mengenai hubungan antara hormon tiroid dan penyakit kardiovaskular. Pencarian jurnal menggunakan database dari PubMed, *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), Google Scholar, dan ScienceDirect. Data untuk penelitian ini diambil dari jurnal yang diterbitkan sejak 10 tahun yang lalu yang menggunakan bahasa Inggris. Kata kunci dalam pencarian jurnal antara lain “*thyroid hormone*” OR “*thyroid disease*” OR “*thyroid replacement therapy*” AND “*cardiovascular*” OR “*myocardial infarct*” OR “*heart failure*”. Setelah mendapatkan jurnal yang dicari selanjutnya peneliti melakukan telaah kritis (*critical appraisal*) menggunakan *Joanna Briggs Institute* (JBI) *checklist* untuk menilai validitas dari masing-masing jurnal tersebut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Keberadaan hormone tiroid diatur oleh aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid. Hipotalamus mengeluarkan *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) yang kemudian akan merangsang hipofisis anterior untuk menghasilkan *thyroid-stimulating hormone* (TSH). TSH akan beredar ke seluruh tubuh yang kemudian akan berikatan dengan reseptornya di kelenjar tiroid. Selanjutnya kelenjar tiroid akan melepaskan hormon tiroid. Hormon tiroid terdiri dari tiroksin (T4) dan triiodothyronine (T3), yang akan memberikan umpan balik negatif ke pituitary dan hipotalamus sehingga akan menurunkan produksi dan pelepasan dari TRH dan TSH (Mullur et al., 2014). Metabolisme hormon tiroid diatur oleh enzim deiodinase (DIO). Terdapat 3 jenis enzim DIO. DIO tipe 1 (DIO1) dan tipe 2 (DIO2) bertanggung jawab terhadap produksi hormon T3 ekstra-tiroid. DIO1 sebagian besar bekerja di hati dan ginjal, dan menghasilkan sekitar 15-20% dari seluruh total T3. Sementara DIO2 bekerja di jaringan adiposa coklat, kelenjar *pituitary*, otak, dan jantung, serta bertanggung jawab atas dua pertiga dari total T3 yang beredar di sirkulasi tubuh. Sementara, jenis DIO terakhir, yaitu DIO tipe 3 (DIO3) bertujuan untuk mengkatabolisme T3 dan T4 menjadi produk tidak aktif (Jabbar et al., 2017).

Reseptor hormon tiroid atau *thyroid reseptor* (TR) telah ditemukan di sel otot jantung dan jaringan endotel vaskular (Razvi et al., 2018b). Hal ini menyebabkan kelebihan dan kekurangan hormon tiroid dapat menginduksi atau memperburuk gangguan kardiovaskular, termasuk aritmia atrium dan ventrikel, *infarct myocardial*, dan gagal jantung, sehingga berkontribusi pada peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi (Cappola et al., 2019). Reseptor hormon tiroid di jantung memiliki ikatan dengan T3 dan T4, namun ikatannya dengan T3 jauh lebih kuat (1 banding 10) (Navarro-Navajas et al., 2022).

Hormon tiroid memiliki tiga mekanisme dalam mempengaruhi fungsi jantung yaitu melalui jalur genomik, non-genomik dan efek langsung pada sirkulasi perifer. Efek genomik yang terjadi menyebabkan hormon T3 dapat mengatur ekspresi gen target di jantung sementara efek non-genomik yang terjadi akan mempengaruhi saluran ion

membran pada sel jantung, sedangkan efek sirkulasi perifer dari hormon tiroid akan mempengaruhi pengisian jantung (Jabbar et al., 2017). Di sel jantung, T3 akan berikatan dengan TR sehingga meningkatkan regulasi dari miosin (α MCH), *gate K⁺ channels voltage*, *sarcoplasm reticulum calsium adenosine triphosphatase* (SERCA2), reseptor *B1-adrenergic* dan *adenine nucleotide translocase* (ANT1) dan menurunkan regulasi b-MHC, *Na/Ca exchanger* (NCX1), *phospholamban* (PLB), *adenylyl cyclase types V & VI*, *thyroid hormone receptor A1* dan *thyroid hormone transporters* (MCT8, 10). Regulasi tersebut menghasilkan pengeluaran dan penggunaan kalsium dari retikulum sarkoplasma yang optimal (terutama regulasi pada SERCA2 & PLB) sehingga dapat menghasilkan kontraktilitas jantung yang baik (Razvi et al., 2018a). Selain memiliki efek inotropic, hormon tiroid juga memiliki efek kronotropik (Vargas-Uricoechea & Sierra-Torres, 2014).

Tabel 1. Efek hormon tiroid terhadap faktor resiko penyakit jantung koroner (Razvi et al., 2018a)

Kadar Hormon Tiroid	Perubahan pada struktur jantung	FAKTOR RESIKO CVD			
		Kadar Lipid	HT	Disfungsi endotel	Thrombogenicity
Berlebih	Peningkatan ukuran dari atrium, dan VKi.	Penurunan kadar lipid	Hipertensi sistolik	Peningkatan produksi dari NO di endotel. Peningkatan reaktivitas vaskuler	Peningkatan kadar fibrinogen. Peningkatan kadar vWF
			<i>wide pulse pressure</i>	Peningkatan kekakuan dari pembuluh darah.	
Kurang	Disfungsi sistolik dan diastolik pada VKi	Peningkatan kadar kolesterol total dan LDL	Hipertensi diastolik <i>Narrow pulse pressure</i>	Peningkatan kekakuan dari pembuluh darah. kerusakan endotel.	TD

VKi = Ventrikel Kiri, TD = Tidak ada data, vWF = Von Willebrand Factor, HT = Hipertensi, NO = Nitric Oxide, LDL = low-density lipoprotein

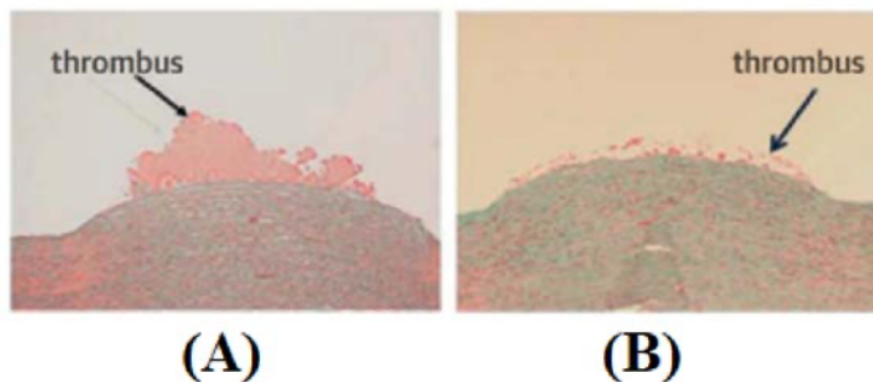
Hormon tiroid memiliki efek perlindungan terhadap sel jantung melalui aktivasi dari mekanisme *cytoprotective*, menstimulasi pertumbuhan sel, mendukung proses neoangiogenesis, dan meningkatkan adaptasi metabolik (Razvi et al., 2018a). Hormon tiroid juga mampu menurunkan tingkat remodeling pada ventrikel kiri (LV) (Rajagopalan & Gerdes, 2014). Hormon tiroid melindungi mitokondria melalui beberapa jalur antara lain *peroxisome proliferatoractivated gamma coactivator 1-alpha receptor*, *mitochondrial transcription factor a*, *mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium pathway*, dan *tumor suppressor p53 regulator*. Jalur utama perlindungan pada sel jantung yaitu melalui *tumor suppressor p53 regulator* (Razvi et al., 2018a). Seperti yang sudah diketahui bahwa jalur p53 akan aktif pada kondisi seperti gagal jantung dan PJK. Hormon

T3 akan menghambat penurunan dari miR30a sehingga akan menyebabkan penghambatan aktivasi dari p54 dan pada akhirnya akan mengurangi kerusakan mitokondria dan kematian sel pada daerah yang mengalami infarct/ *border zone* (Mastorci et al., 2020).

Pengaruh Gangguan Tiroid Pada Penyakit Jantung Koroner

Pasien dengan kondisi gangguan tiroid mempengaruhi fisiologis sistem kardiovaskular yang dapat menyebabkan meningkatnya faktor resiko yang dapat memperburuk gangguan jantung termasuk seperti pada PJK. Salah satu faktor resiko yang berkaitan erat dengan kondisi PJK yaitu kadar kolesterol dalam darah (Hamed et al., 2018). Pada kondisi hipertiroid akan terjadi penurunan dari kadar kolesterol, sebaliknya pada kondisi hipotiroid, terjadi peningkatan *low-density lipoprotein* (LDL). Hipotiroid berhubungan dengan peningkatan oksidasi LDL, yang mendorong terjadinya *atherogenesis*. Hyperlipidaemia pada hipotiroid disebabkan oleh penurunan reseptor LDL, yang mengakibatkan penurunan ekskresi kolesterol dari hati dan penurunan aktivitas enzim 7 α -hidroksilase dalam proses pemecahan kolesterol (Razvi et al., 2018a).

Kondisi hipertiroid dihubungkan dengan adanya peningkatan penanda *thrombogenesis* (fibrinogen dan faktor X). Kadar Von Willebrand antigen juga mengalami peningkatan pada kondisi hipertiroid yang mendukung terhadap peningkatan terbentuknya plak platelet pada pembuluh darah (Davis et al., 2018). Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan pada 70 pasien dengan syndrome koroner akut (SKA) tanpa peningkatan segmen ST, dimana didapatkan beban trombus yang lebih tinggi pada pasien dengan kadar hormon tiroid yang berlebih (*subclinical hyperthyroid*) meskipun sudah mendapatkan terapi pencegahan sekunder yang optimal (Viswanathan et al., 2014).



Gambar 1. Trombus pada pembuluh darah pasien; (A) pasien dengan peningkatan hormon tiroid; (B) pasien dengan kondisi euthyroid (Viswanathan et al., 2014).

Sebuah penelitian di Inggris dengan waktu follow up selama 7.6 tahun yang bertujuan menilai HR pada pasien dengan penurunan hormon tiroid yang diobati dan tidak diobati menunjukkan bahwa pasien usia 40-70 tahun yang mendapatkan terapi *levothyroxine* sebagai pengobatan terhadap *subclinical hipotiroid* yang dialami memiliki resiko PJK yang lebih rendah dibandingkan yang tidak mendapatkan terapi *levothyroxine*. Pada penelitian ini juga melakukan *adjusted* terhadap faktor resiko tradisional terhadap PJK, dengan HR, 0.61; 95% CI, 0.39-0.95) (Razvi et al., 2012).

Pengaruh Gangguan Tiroid Pada Gagal Jantung

Hormon T3 merupakan hormon tiroid yang lebih poten dalam mempengaruhi kontraksi myosit jantung, meregulasi produksi *nitric oxide* (NO) dan tonus pembuluh darah (Mori et al., 2019). Pasien dengan gagal jantung sering ditemukan dengan kadar hormon T3 yang rendah (Fraczek-Jucha et al., 2019). Disfungsi tiroid subklinis dengan kadar TSH lebih dari 10 mIU/L atau lebih rendah dari 0.1 mIU/L berhubungan dengan resiko tinggi insiden gagal jantung (Kannan et al., 2018). Disamping itu, pada *low T3 syndrome*/LT3S dimana dijumpai kadar T3 rendah dengan TSH dan FT4 berkaitan dengan gejala yang lebih berat dan peningkatan resiko mortalitas kardiovaskular (Lisco et al., 2020).

Pada kondisi kelebihan hormon tiroid akan memberikan dampak secara langsung pada sistem kardiovaskular seperti peningkatan kontraktilitas jantung, peningkatan laju nadi, peningkatan preload jantung, penurunan resistensi perifer dan peningkatan *cardiac output* (CO) (Osuna et al., 2017). Karakteristik gagal jantung yang disebabkan dari hipertiroid adalah *high output heart failure* (HOHF) dimana dapat menyebabkan peningkatan tekanan intra-cardiac dan gangguan distribusi cairan sistemik (Taylor et al., 2019). Hipertiroid dapat menyebabkan gangguan irama jantung, terutama *atrial fibrillation* (AF) yang menjadi faktor predisposisi terjadinya gagal jantung (Sadiq & Chamba, 2021). Hormon tiroid memiliki pengaruh memperpendek durasi potensial aksi interatrial dan memicu terjadinya penyebaran impuls *ectopic* pada atrium jantung. Resiko terjadinya AF pada pasien hipertiroid adalah usia lanjut, penyakit jantung *ischemic*, gagal jantung kongesti, dan penyakit katup jantung (Razvi et al., 2018a). Pengobatan lini pertama untuk pada hipertiroid dengan masalah di sistem kardiovaskular adalah penggunaan golongan beta- blocker dan obat anti-hormon tiroid (Kahaly et al., 2018).

Hipotiroid memiliki dampak pada sistem kardiovaskular seperti penurunan curah jantung, penurunan laju nadi, peningkatan resistensi vaskuler perifer dan disfungsi diastolik jantung (Udovcic et al., 2017). Pada kondisi gagal jantung, terjadi penurunan dari kadar T3. Hal ini akan menyebabkan efek kardioprotektor oleh T3 berkurang yang pada akhirnya akan mendukung terjadinya disfungsi endotel dan memperburuk kondisi pada pasien dengan gagal jantung (Fraczek-Jucha et al., 2019; Razvi et al., 2018a). Terdapat beberapa studi yang menjanjikan harapan baru terhadap perbaikan dari fungsi jantung pada pasien dengan gagal jantung melalui pendekatan *hormon replacement treatment* (HRT), meskipun masih dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut. Pada studi yang dilakukan terhadap hewan uji coba (tikus) yang mengalami *infarct myocardial* dan gagal jantung menunjukkan perbaikan pada fungsi jantung dan penurunan diameter ventrikel dan atrium kiri setelah pemberian HRT. Selain itu pemberian HRT juga menunjukkan adanya perbaikan pada periode refrakter efektif yang berkepanjangan di atrium dan menurunkan resiko terjadinya atrial fibrilasi (kejadian *AF/atrial flutter/tachycardia* pada tikus yang mendapatkan placebo 11/15 (73%) sementara pada tikus yang mendapatkan HRT 4/14 tikus (29%) (Zhang et al., 2014). Sementara penelitian pada manusia dengan kelainan tiroid dan SKA yang dilakukan oleh Jabbar *et all* dengan menggunakan *double blind* RCT menunjukkan pasien yang diberikan HRT (levothyroxine) memiliki kejadian kardiovaskular yang tidak diinginkan lebih rendah dibandingkan pasien yang diberikan placebo (Jabbar et al., 2020). Meskipun banyak hasil penelitian yang mengungkapkan manfaat dari penggunaan HRT namun studi-studi yang dilakukan tersebut baik pada hewan maupun pada manusia masih memiliki

banyak kontroversi terutama mengenai efektifitas dan keamanan penggunaan HRT jangka panjang (Lisco et al., 2020).

KESIMPULAN

Sampai saat ini kematian akibat penyakit kardiovaskular merupakan masalah kesehatan terbesar yang dialami seluruh negara. Pencegahan dan pengenalan terhadap faktor resiko penyakit kardiovaskular baik faktor resiko tradisional maupun faktor resiko baru merupakan kunci utama dalam menyelesaikan masalah tersebut. Gangguan terhadap hormon tiroid dapat memperburuk masalah kardiovaskular yang ada maupun dapat menyebabkan masalah kardiovaskular baru, oleh karena itu pendekatan terapi yang optimal pada pasien dengan gangguan hormon tiroid subklinis ataupun dengan gejala klinis merupakan pendekatan baru untuk meminimalisir angka kesakitan dan kematian akibat penyakit kardiovaskular. Selain itu, *hormone replacement therapy* menjanjikan harapan baru terhadap perbaikan fungsi jantung pada pasien dengan gagal jantung dan penyakit jantung koroner meskipun sampai saat ini hasil penelitian baik di manusia maupun di hewan uji coba masih kontroversial.

BIBLIOGRAFI

- Bano, A., Chaker, L., de Maat, M. P. M., Atiq, F., Kavousi, M., Franco, O. H., Mattace-Raso, F. U. S., Leebeek, F. W. G., & Peeters, R. P. (2019). Thyroid Function and Cardiovascular Disease: The Mediating Role of Coagulation Factors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(8), 3203–3212. <https://doi.org/10.1210/JC.2019-00072>
- Cappola, A. R., Desai, A. S., Medici, M., Cooper, L. S., Egan, D., Sopko, G., Fishman, G. I., Goldman, S., Cooper, D. S., Mora, S., Kudenchuk, P. J., Hollenberg, A. N., McDonald, C. L., & Ladenson, P. W. (2019). Thyroid and Cardiovascular Disease: Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*, 29(6), 760–777. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0416>
- Davis, P. J., Mousa, S. A., & Schechter, G. P. (2018). New Interfaces of Thyroid Hormone Actions With Blood Coagulation and Thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(7), 1014. <https://doi.org/10.1177/1076029618774150>
- Evron, J. M., Hummel, S. L., Reyes-Gastelum, D., Haymart, M. R., Banerjee, M., & Papaleontiou, M. (2022). Association of Thyroid Hormone Treatment Intensity With Cardiovascular Mortality Among US Veterans. *JAMA Network Open*, 5(5), e2211863–e2211863. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.11863>
- Fraczek-Jucha, M., Zbierska-Rubinkiewicz, K., Kabat, M., Plens, K., Rychlak, R., Nessler, J., & Gackowski, A. (2019). Low triiodothyronine syndrome and selenium deficiency - Undervalued players in advanced heart failure? A single center pilot study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 19(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12872-019-1076-5/FIGURES/2>

- Hamed, L. A., Azab, A. E., Alsalmi, W. M., Hamed, L., & Shaglouf, F. (2018). Correlation between Hypothyroidism, Hyperthyroidism and Lipid Profile in Thyroid Dysfunction Patients. *Clinical Medicine Journal*, 4(2), 6–14. <http://www.aiscience.org/journal/cmj><http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
- Hayashi, T., Hasegawa, T., Kanzaki, H., Funada, A., Amaki, M., Takahama, H., Ohara, T., Sugano, Y., Yasuda, S., Ogawa, H., & Anzai, T. (2016). Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Failure*, 3(3), 168–176. <https://doi.org/10.1002/EHF2.12084>
- Jabbar, A., Ingoe, L., Junejo, S., Carey, P., Addison, C., Thomas, H., Parikh, J. D., Austin, D., Hollingsworth, K. G., Stocken, D. D., Pearce, S. H. S., Greenwood, J. P., Zaman, A., & Razvi, S. (2020). Effect of Levothyroxine on Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Subclinical Hypothyroidism and Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(3), 249– 258. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.9389>
- Jabbar, A., Pingitore, A., Pearce, S. H. S., Zaman, A., Iervasi, G., & Razvi, S. (2017). Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nature Reviews. Cardiology*, 14(1), 39–55. <https://doi.org/10.1038/NRCARDIO.2016.174>
- Kahaly, G. J., Bartalena, L., Hegedüs, L., Leenhardt, L., Poppe, K., & Pearce, S. H. (2018). 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*, 7(4), 167–186. <https://doi.org/10.1159/000490384>
- Kannan, L., Shaw, P. A., Morley, M. P., Brandimarto, J., Fang, J. C., Sweitzer, N. K., Cappola, T. P., & Cappola, A. R. (2018). Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circulation. Heart Failure*, 11(12). <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266>
- Kumar, A. (2019). The impact of obesity on cardiovascular disease risk factor. *Asian Journal of Medical Sciences*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.3126/AJMS.V10I1.21294>
- Lisco, G., de Tullio, A., Iacoviello, M., & Triggiani, V. (2020). Congestive Heart Failure and Thyroid Dysfunction: The Role of the Low T3 Syndrome and Therapeutic Aspects. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 20(5), 646–653. <https://doi.org/10.2174/1871530319666191119112950>
- Mastorci, F., Sabatino, L., Vassalle, C., & Pingitore, A. (2020). Cardioprotection and Thyroid Hormones in the Clinical Setting of Heart Failure. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 927. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2019.00927/BIBTEX>
- Mensah, G. A., Wei, G. S., Sorlie, P. D., Fine, L. J., Rosenberg, Y., Kaufmann, P. G., Mussolino, M. E., Hsu, L. L., Addou, E., Engelgau, M. M., & Gordon, D. (2017). Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. *Circulation Research*, 120(2), 366. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309115>
- Mori, Y., Shimizu, H., Kushima, H., Saito, T., Hiromura, M., Terasaki, M., Koshibu, M., Ohtaki, H., & Hirano, T. (2019). The impact of thyroid hormone dysfunction on

- ischemic heart disease. *Endocrine Connections*, 8(5), R76.
<https://doi.org/10.1530/EC-19-0096>
- Mullur, R., Liu, Y.-Y., Brent, G. A., & Y-y, L. (2014). Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev*, 94, 355–382.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013.-Thyroid>
- Navarro-Navajas, A., David Cruz, J., Ariza-Ordoñez, N., Giral, H., Palmezano, J., Bolívar-Mejía, A., Santana, Q., Fernandez, R., Durango, L., Saldarriaga, C., Camilo Mateus, J., Garnica, D., Guillermo Sarta-García, J., Lizcano, F., Andrés Tapias, C., Robinson, E., & Henein, M. (2022). Cardiac manifestations in hyperthyroidism. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2022, 23(4), 136, 23(4), 136.
<https://doi.org/10.31083/J.RCM2304136>
- Oparil, S., Davis, B. R., Cushman, W. C., Ford, C. E., Furberg, C. D., Habib, G. B., Haywood, L. J., Margolis, K., Probstfield, J. L., Whelton, P. K., & Wright, J. T. (2013). Mortality and morbidity during and after Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: results by sex. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 61(5), 977–986.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00213>
- Osuna, P. M., Udovicic, M., & Sharma, M. D. (2017). Hyperthyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 13(2), 60.
<https://doi.org/10.14797/MDCJ-13-2-60>
- Rajagopalan, V., & Gerdes, A. M. (2014). Role of Thyroid Hormones in Ventricular Remodeling. *Current Heart Failure Reports* 2014 12:2, 12(2), 141–149.
<https://doi.org/10.1007/S11897-014-0246-0>
- Razvi, S., Jabbar, A., Pingitore, A., Danzi, S., Biondi, B., Klein, I., Peeters, R., Zaman, A., & Iervasi, G. (2018a). Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(16), 1781–1796.
<https://doi.org/10.1016/J.JACC.2018.02.045>
- Razvi, S., Jabbar, A., Pingitore, A., Danzi, S., Biondi, B., Klein, I., Peeters, R., Zaman, A., & Iervasi, G. (2018b). Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(16), 1781–1796.
<https://doi.org/10.1016/J.JACC.2018.02.045>
- Razvi, S., Weaver, J. U., Butler, T. J., & Pearce, S. H. S. (2012). Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Archives of Internal Medicine*, 172(10), 811–817.
<https://doi.org/10.1001/ARCHINTERNMED.2012.1159>
- Rodondi, N., den Elzen, W. P. J., Bauer, D. C., Cappola, A. R., Razvi, S., Walsh, J. P., Åsvold, B. O., Iervasi, G., Imaizumi, M., Collet, T. H., Bremner, A., Maisonneuve, P., Sgarbi, J. A., Khaw, K. T., Vanderpump, M. P. J., Newman, A. B., Cornuz, J., Franklyn, J. A., Westendorp, R. G. J., ... Gussekloo, J. (2010). Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 304(12), 1365.
<https://doi.org/10.1001/JAMA.2010.1361>

- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J. R., Catapano, A. L., Chugh, S., Cooper, L. T., Coresh, J., ... Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.11.010>
- Sadiq, A. M., & Chamba, N. G. (2021). Challenges in the Management of Thyrotoxicosis Associated with Atrial Fibrillation and Heart Failure: Two Case Reports. *Clinical Medicine Insights. Case Reports*, 14, 1179547621994573. <https://doi.org/10.1177/1179547621994573>
- Taylor, G. M., Pop, A. M. C., & McDowell, E. L. (2019). High-output congestive heart failure: a potentially deadly complication of thyroid storm. *Oxford Medical Case Reports*, 2019(6), 252–255. <https://doi.org/10.1093/OMCR/OMZ045>
- Udovicic, M., Pena, R. H., Patham, B., Tabatabai, L., & Kansara, A. (2017). Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 13(2), 55. <https://doi.org/10.14797/MDCJ-13-2-55>
- Vargas-Uricoechea, H., & Sierra-Torres, C. H. (2014). Thyroid hormones and the heart. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 18(1), 15–26. <https://doi.org/10.1515/HMBCI-2013-0059>
- Viswanathan, G., Balasubramaniam, K., Hardy, R., Marshall, S., Zaman, A., & Razvi, S. (2014). Blood thrombogenicity is independently associated with serum TSH levels in post-non-ST elevation acute coronary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(6). <https://doi.org/10.1210/JC.2013-3062>
- Yamakawa, H., Kato, T. S., Noh, J. Y., Yuasa, S., Kawamura, A., Fukuda, K., & Aizawa, Y. (2021). Thyroid Hormone Plays an Important Role in Cardiac Function: From Bench to Bedside. *Frontiers in Physiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2021.606931>
- Zafeiropoulos, S., Farmakis, I., Kartas, A., Arvanitaki, A., Pagiantza, A., Boulmpou, A., Tampaki, A., Kosmidis, D., Nevrás, V., Markidis, E., Papadimitriou, I., Arvanitakis, K., Sianos, G., Makedou, K., Ziakas, A., Tzikas, A., Karvounis, H., & Giannakoulas, G. (2020). Risk for Recurrent Cardiovascular Events and Expected Risk Reduction With Optimal Treatment 1 Year After an Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*, 133, 7–14. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2020.07.046>
- Zhang, Y., Dedkov, E. I., Lee, B., Li, Y., Pun, K., & Gerdes, A. M. (2014). Thyroid hormone replacement therapy attenuates atrial remodeling and reduces atrial fibrillation inducibility in a rat myocardial infarction-heart failure model. *Journal of Cardiac Failure*, 20(12), 1012–1019. <https://doi.org/10.1016/J.CARDFAIL.2014.10.003>



© 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY SA) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).