- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.252 Tue, 15 Jul 2025, 03:58:31

STUDIO OSSERVAZIONALE

# Sindrome da bassa T3 e funzione diastolica del ventricolo sinistro

Giuseppina Cassetti, Massimiliano Pinelli, Massimo Bindi, Massimiliano Bianchi, Maido Castiglioni

*Medicina Interna IV, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

*Key words:*
**Diastolic dysfunction; Doppler echocardiography; Low T3 syndrome.**

*Background.* **Recent data suggest that low triiodothyronine (T3) syndrome may contribute to the pathophysiology of cardiac diseases. Because the development of diastolic dysfunction occurs early in a failing heart, we evaluated whether patients with low T3 syndrome show abnormalities in diastolic function, also in absence of overt cardiovascular disease.**

*Methods.* **Thirty-four patients with low T3 syndrome and 34 controls with normal levels of free T3 (FT3) underwent a complete Doppler echocardiographic examination. Criteria of exclusion from the study were the presence of cardiovascular disease or traditional cardiovascular risk factors, a primitive thyroid disease, cachexia, and the use of drugs affecting the thyroid function.**

*Results.* **Patients with low T3 syndrome, if compared with controls, show evidence of left ventricular diastolic dysfunction, documented by prolongation of the isovolumic relaxation time (120 vs 75 ms, p <0.0001) and a reduction in the early diastolic mitral flow velocity/late diastolic mitral flow velocity ratio (0.66 vs 2.05, p <0.0001), mainly due to the increased A-wave (0.96 vs 0.40 m/s, p <0.0001). These alterations increase proportionally with FT3 reduction.**

*Conclusions.* **Patients with low T3 syndrome show evidence of impaired left ventricular relaxation. Doppler echocardiography may be a useful non-invasive technique for the assessment of diastolic performance in these patients.**

(G Ital Cardiol 2009; 10 (8): 553-557)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 7 maggio 2008; nuova stesura il 19 agosto 2008; accettato il 22 settembre 2008.

*Per la corrispondenza:*

Dr. Massimo Bindi

*Via Don Bosco, 4*
*56127 Pisa*
*E-mail: m.bindi@ao-pisa.toscana.it*

## Introduzione

Un'alterazione del profilo ormonale tiroideo con ridotte concentrazioni sieriche e tessutali di triiodiotironina totale (TT3) e/o libera (FT3), in assenza di una patologia che coinvolga primitivamente la ghiandola tiroidea, è stata descritta in corso di patologie cardiache sia acute che croniche, così come in altre patologie sistemiche[1-3]. Il principale meccanismo fisiopatologico risulta la ridotta attività dell'enzima 5'-monodeiodasi, responsabile della conversione della tiroxina (T4) in T3 nei tessuti periferici.

Questo pattern ormonale viene comunemente chiamato sindrome da bassa T3 e, sebbene sia stato inizialmente interpretato come una risposta di adattamento dell'organismo in corso di malattie croniche, al fine di ridurre la perdita di massa corporea, minimizzare il consumo di energia ed i processi catabolici, e migliorare la sopravvivenza, tuttavia, negli ultimi anni, si è visto come in pazienti con affezioni cardiovascolari, lo sviluppo di una sindrome da bassa T3 sia un fattore prognostico negativo indipendentemente dagli altri parametri clinici e funzionali convenzionali e rappresenti un elemento predittivo di mortalità[2-5].

Recentemente il nostro gruppo di lavoro ha evidenziato una correlazione tra sindrome da bassa T3 e livelli plasmatici del frammento aminoterminale del peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP) in pazienti non cardiopatici, ipotizzando che un iniziale deterioramento sia della contrattilità che della compliance miocardiche potessero essere il legame fisiopatologico tra bassi livelli di FT3 ed aumentate concentrazioni plasmatiche di NT-proBNP[6].

Alterazioni della funzione diastolica avvengono precocemente nel corso delle malattie cardiache, rappresentando un ottimo indice del deterioramento della funzione cardiaca ed un marcatore prognostico negativo[7,8].

Su queste basi, nel nostro studio abbiamo verificato se esistesse una correlazione tra ridotti livelli di FT3 e sviluppo di disfunzione diastolica, in assenza di una conclamata patologia cardiaca sottostante.

## Materiali e metodi

### *Pazienti*

Sono stati valutati 34 pazienti con sindrome da bassa T3, definita come un valore di FT3 <1.71 pg/ml e normali valori di T4 libera (FT4)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.252 Tue, 15 Jul 2025, 03:58:31



ed ormone tireostimolante (TSH), consecutivamente ricoverati nel nostro reparto tra luglio 2005 e giugno 2006. Il motivo del ricovero nei 34 pazienti studiati era rappresentato da neoplasia solida o ematologica di nuovo riscontro (n = 13), malattie autoimmuni (n = 8), processi infettivi (n = 8), pancreatite acuta (n =2), emorragia digestiva (n = 2), crisi epilettiche generalizzate (n = 1). All'ingresso tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un'accurata anamnesi patologica e farmacologica e ad un approfondito esame obiettivo completato dall'esecuzione di un ECG a 12 derivazioni.

Sono stati esclusi dall'analisi quei pazienti che in partenza erano affetti da una documentata malattia cardiovascolare (scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, valvulopatie, malattia cerebrovascolare e arteriopatia periferica), presentavano i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare come ipertensione, diabete, dislipidemia e fumo attivo al momento dell'arruolamento o mostravano un ECG patologico, definito come presenza di deviazione del tratto ST, onda Q, blocchi di branca, ipertrofia ventricolare sinistra, aritmie. Inoltre abbiamo escluso i pazienti con una primitiva patologia tiroidea o in trattamento con farmaci in grado di influenzare la funzione tiroidea come litio, amiodarone, iodio e corticosteroidi e coloro che presentavano cachessia neoplastica.

Trentaquattro soggetti comparabili per sesso ed età, con normale profilo ormonale tiroideo e senza un'anamnesi positiva per malattie cardiovascolari sono serviti come controlli. Un consenso informato è stato firmato da ogni paziente prima dell'inclusione nello studio.

### *Valutazione della funzione tiroidea*

Il profilo ormonale tiroideo è stato determinato misurando FT3, FT4 e TSH mediante un saggio immunologico in chemoluminescenza (CMIA, Architect System, Abbott); gli intervalli di riferimento del nostro laboratorio erano i seguenti: FT3 1.71-3.71 pg/ml, FT4 0.70-1.48 ng/dl e TSH 0.35-4.94 μUI/ml.

### *Ecocardiografia Doppler*

Lo studio ecografico mono-, bidimensionale e Doppler della funzione cardiaca è stato effettuato mediante apparecchio Esaote AU5 (Firenze) dotato di sonda elettronica da 2.5 MHz. Tutti gli esami sono stati eseguiti dallo stesso operatore. Le dimensioni atriali e ventricolari sinistre sono state misurate usando i criteri tradizionali. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro è stata calcolata mediante metodo di Simpson. Lo studio del flusso transmitralico è stato effettuato in scansione apicale 4 camere posizionando il volume campione del Doppler pulsato all'apice dei lembi valvolari in apertura, registrando la massima velocità di riempimento diastolico precoce (onda E, m/s), la massima velocità di riempimento diastolico tardivo (onda A m/s) e il loro rapporto (E/A). Successivamente, angolando il trasduttore nella scansione apicale 5 camere e posizionando il volume campione tra l'efflusso e l'afflusso del ventricolo sinistro, in prossimità del lembo mitralico anteriore, in modo da registrare sia la velocità sistolica che quella protodiastolica E, è stato calcolato il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT) del ventricolo sinistro, come l'intervallo di tempo intercorrente tra la fine dell'eiezione sistolica e l'inizio della velocità E.

### *Analisi statistica*

I dati sono presentati come mediana e 25°-75° percentile. I due gruppi sono stati confrontati con il test *U* di Mann-Whitney per quanto riguarda le variabili continue e con il test del $\chi^2$ per il genere. La correlazione tra i valori di FT3 ed i parametri ecocardiografici e Doppler è stata valutata mediante test di Spearman (coefficiente di correlazione $\rho$). Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

## Risultati

Le caratteristiche basali dei pazienti esaminati sono riassunte nella Tabella 1. I soggetti con sindrome da bassa T3 presentano un valore mediano di FT3 significativamente più basso rispetto ai controlli; anche i valori di TSH e FT4, sebbene all'interno del range di normalità, risultano significativamente inferiori nel gruppo con bassa FT3. La Tabella 2 mostra i parametri ecocardiografici e Doppler ottenuti. I pazienti con sindrome da bassa T3 presentano chiare alterazioni della funzione diastolica del ventricolo sinistro come il prolungamento dell'IVRT e la riduzione del rapporto E/A, dovuto principalmente ad un significativo incre-

**Tabella 1.** Caratteristiche basali dei soggetti studiati.

| Variabile | Bassa T3 (n=34) | Normale T3 (n=34) | p |
|---|---|---|---|
| Età (anni) | 67 (53-76) | 65 (61-68) | NS |
| Sesso femminile (%) | 53 | 47 | NS |
| FC (b/min) | 79 (72-80) | 71 (60-77) | <0.001 |
| PAS (mmHg) | 125 (120-130) | 130 (120-135) | <0.05 |
| PAD (mmHg) | 72 (70-80) | 70 (65-80) | NS |
| FT3 (pg/ml) | 1.26 (1-1.45) | 3.3 (2.45-3.50) | <0.0001 |
| FT4 (ng/dl) | 1.04 (0.86-1.20) | 1.25 (1.02-1.42) | <0.0001 |
| TSH (μUI/ml) | 0.79 (0.42-1.44) | 2.45 (2.10-2.90) | <0.0001 |

FC = frequenza cardiaca; FT3 = triiodiotironina libera; FT4 = tiroxina libera; PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica; T3 = triiodiotironina; TSH = ormone tireostimolante.

**Tabella 2.** Parametri ecocardiografici e Doppler.

| Variabile | Bassa T3 (n=34) | Normale T3 (n=34) | p |
|---|---|---|---|
| DTDVS (mm) | 47 (43-50) | 49 (46-52) | NS |
| DTSVS (mm) | 32 (29-34) | 29 (26-30) | NS |
| FEVS (%) | 60 (54-66) | 64 (62-66) | NS |
| AS (mm) | 41 (36-45) | 30 (28-32) | <0.001 |
| Onda E (m/s) | 0.71 (0.50-0.92) | 0.79 (0.75-0.95) | <0.01 |
| Onda A (m/s) | 0.96 (0.77-1.20) | 0.40 (0.35-0.54) | <0.0001 |
| Rapporto E/A | 0.66 (0.60-0.76) | 2.05 (1.44-2.40) | <0.0001 |
| IVRT (ms) | 120 (110-150) | 75 (74-77) | <0.0001 |

A = velocità di picco del riempimento diastolico ventricolare dovuto alla contrazione atriale; AS = atrio sinistro; DTDVS = diametro telediastolico ventricolare sinistro; DTSVS = diametro telesistolico ventricolare sinistro; E = velocità di picco del riempimento diastolico precoce; E/A = rapporto tra onda E ed onda A; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; IVRT = tempo di rilasciamento isovolumetrico; T3 = triiodiotironina.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.252 Tue, 15 Jul 2025, 03:58:31



mento dell'onda A. A tal proposito è interessante notare come 29 pazienti (85%) con sindrome da bassa T3 presentino un rapporto E/A <1. Come illustrato nella Tabella 3, considerando tutti i soggetti esaminati come un unico gruppo, i valori di FT3 correlano positivamente con onda E e rapporto E/A, ed inversamente con IVRT, onda A e dimensioni dell'atrio sinistro.

**Tabella 3.** Correlazione tra FT3 e parametri ecocardiografici e Doppler in tutti i soggetti studiati (n = 68).

| Variabile | Coefficiente ρ di Spearman | p |
|---|---|---|
| DTDVS | 0.18 | NS |
| DTSVS | -0.24 | NS |
| FEVS | 0.24 | NS |
| AS | -0.67 | <0.0001 |
| Onda E | 0.28 | <0.05 |
| Onda A | -0.78 | <0.0001 |
| Rapporto E/A | 0.72 | <0.0001 |
| IVRT | -0.73 | <0.0001 |

A = velocità di picco del riempimento diastolico ventricolare dovuto alla contrazione atriale; AS = atrio sinistro; DTDVS = diametro telediastolico ventricolare sinistro; DTSVS = diametro telesistolico ventricolare sinistro; E = velocità di picco del riempimento diastolico precoce; E/A = rapporto tra onda E ed onda A; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; FT3 = triiodiotironina libera; IVRT = tempo di rilasciamento isovolumetrico.

## Discussione

Una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro è stata precedentemente documentata nei pazienti con ipotiroidismo franco e subclinico[9,10]. In questo studio abbiamo evidenziato come anche pazienti con sindrome da bassa T3 presentino anomalie del riempimento ventricolare, come prolungamento dell'IVRT ed inversione del rapporto E/A, suggestive di alterato rilasciamento e minore compliance del ventricolo sinistro; l'entità di tali alterazioni aumenta parallelamente alla riduzione dei livelli sierici di FT3. Questi risultati sono in accordo con quelli di un precedente studio, che aveva mostrato una correlazione inversa tra i valori di FT3 e la concentrazione di NT-proBNP in pazienti senza conclamata patologia cardiaca[6], supportando l'ipotesi che la sindrome da bassa T3 rappresenti una condizione di iniziale ipotiroidismo a livello tessutale piuttosto che un meccanismo di adattamento dell'organismo al fine di ridurre il consumo di energia.

Il reticolo sarcoplasmatico svolge la funzione di sistema regolatore del ciclo contrazione-rilasciamento dei cardiomiociti, attraverso il controllo delle concentrazioni dello ione calcio[11]. In particolare, il rilasciamento diastolico è determinato dall'ingresso di calcio al suo interno tramite l'enzima di membrana calcio-adenosintrifosfatasi (SERCA2)[2]. Una riduzione dei livelli o dell'attività di questo enzima o, d'altra parte, un aumento dei livelli o dell'attività della proteina fosfolambano (PLB), inibitore naturale della SERCA2, possono rallentare la rimozione dello ione calcio dal citosol e, di conseguenza, alterare il rilasciamento e la compliance del miocardio. La T3 regola l'espressione genica di diverse proteine cardiache, tra le quali SERCA2 e PLB; in particolare ridotti livelli di T3 diminuiscono l'attività della SERCA2 ed aumentano quella del PLB[12]. A tale proposito Kiss et al.[13] hanno osservato come in topi ipotiroidei l'ablazione del PLB determinasse un miglioramento della funzione cardiaca simile a quello ottenuto da un trattamento con ormone tiroideo; analogamente Bluhm et al.[14] hanno mostrato come l'espressione transgenica di SERCA2 in modelli sperimentali di ipotiroidismo migliorasse la funzione diastolica. Infine, Katzeff et al.[15] hanno visto nei ratti come anche l'induzione di una sindrome da bassa T3, tramite una cronica restrizione calorica, determinasse la significativa riduzione dell'espressione del gene della SERCA2 a livello cardiaco, ed un alterato rilasciamento diastolico, se confrontati con controlli sani; tali alterazioni erano simili a quelle riscontrate in animali ipotiroidei e regredivano con la somministrazione di T3.

Sulla base di queste osservazioni è possibile che la modificazione dell'espressione genica di alcune proteine cardiache, incluse SERCA2 e PLB, possa rappresentare il legame fisiopatologico tra sindrome da bassa T3 e sviluppo di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro nei nostri pazienti (Figura 1).

Un'alterazione della funzione diastolica è presente in molte patologie cardiache, spesso precedendo o causando l'insorgenza di una disfunzione sistolica. È stato dimostrato come circa il 30-40% di tutti gli scompensi cardiaci sia in realtà secondario ad una disfunzione diastolica[16]. Allora ne deriva che l'iniziale disfunzione diastolica osservata nel presente studio potrebbe essere il preludio a più serie limitazioni della funzione cardiaca.

Nei pazienti cardiopatici sia lo sviluppo di una disfunzione diastolica che l'insorgenza di una sindrome da bassa T3 rappresentano due marcatori prognostici negativi[4,5,7,8] e negli ultimi anni è stato enfatizzato il potenziale valore

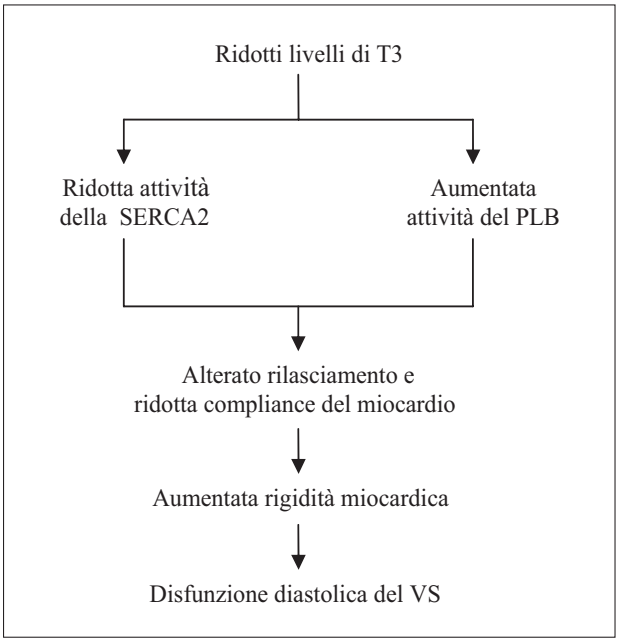


**Figura 1.** *Possibile legame fisiopatologico tra sindrome da bassa T3 ed insorgenza di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro.*
*PLB = fosfolambano; SERCA = calcio-adenosintrifosfatasi del reticolo sarcoplasmatico; T3 = triiodiotironina, VS = ventricolo sinistro.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.252 Tue, 15 Jul 2025, 03:58:31



terapeutico di una terapia sostitutiva con T3 in questi soggetti[17-19]. In particolare in un recentissimo studio Pingitore et al.[19] hanno mostrato come in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa e sindrome da bassa T3, l'infusione continua per 3 giorni di T3 sintetica fosse in grado di migliorare significativamente non solo il profilo ormonale tiroideo ma anche la funzione cardiaca, incoraggiandone il potenziale impiego terapeutico anche a lungo termine.

Una condizione di ipotiroidismo subclinico risulta associata ad un aumentato rischio cardiovascolare[20,21]. Un recente studio[22], che ha utilizzato la risonanza magnetica quale metodica non invasiva per valutare morfologia e funzione cardiache, ha evidenziato come pazienti con ipotiroidismo subclinico mostrino volumi cardiaci e funzione sistolica globale e regionale del ventricolo sinistro a riposo significativamente diversi rispetto ai soggetti di controllo. In particolare i volumi telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro risultano ridotti e la funzione globale e regionale risulta inferiore, pur rimanendo nel range di normalità; queste alterazioni si normalizzano dopo terapia sostitutiva con ormone tiroideo sintetico. In un altro lavoro[23] è stato osservato come soggetti con ipotiroidismo subclinico presentassero, rispetto ai controlli, un aumentato spessore medio-intimale a livello carotideo ed un peggiore assetto lipidico e come tali alterazioni migliorassero sensibilmente dopo terapia sostitutiva con levotiroxina. I risultati di questi studi sono la conferma dello stretto legame fra disfunzione tiroidea, anche solo in fase iniziale, e sviluppo di alterazioni cardiovascolari. Negli ultimi anni è stato suggerito come la sindrome da bassa T3 possa essere considerata in realtà una sindrome simil-ipotiroidea[24], quindi, sulla base dei nostri dati è logico chiedersi se una terapia sostitutiva potrebbe risultare utile anche in pazienti con bassi valori di T3 a rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, al fine di migliorare le proprietà diastoliche del miocardio e di prevenire lo sviluppo di un conclamato scompenso cardiaco.

L'ecocardiografia Doppler rappresenta un semplice ed affidabile metodo per valutare la funzione cardiaca e può essere facilmente eseguito nella pratica clinica quotidiana. Essa può rappresentare una valida tecnica non invasiva per lo studio della funzione diastolica e della performance ventricolare sinistra nei pazienti con sindrome da bassa T3.

In questo studio i livelli di FT4 e TSH sono risultati significativamente più bassi, sebbene all'interno dell'intervallo di normalità, nei pazienti rispetto ai controlli; questo dato non deve sorprendere dal momento che le concentrazioni sieriche di entrambi gli ormoni possono essere ridotte in corso di sindrome da bassa T3[25,26].

Le limitazioni del nostro studio sono costituite dal numero relativamente esiguo dei soggetti esaminati e dalla generalizzazione dei risultati per il fatto di aver preso in considerazione pazienti ricoverati. Infatti i soggetti ospedalizzati sono raramente del tutto "sani", anche avendo escluso in partenza patologie cardiovascolari. Infine un altro limite può essere rappresentato dalla metodica strumentale utilizzata; infatti la valutazione del flusso transmitralico può essere condizionata da variazioni di pre- e postcarico. Negli ultimi anni l'avvento di nuove metodologie come il Doppler tessutale dell'anello mitralico[27,28] e, ancor più recentemente, dello *strain rate*[29], relativamente indipendenti dalle variazioni di pressione atriale e dal movimento di segmenti adiacenti e di traslazione del cuore, hanno contribuito al miglioramento dell'accuratezza diagnostica dell'indagine ecocardiografica. Tuttavia, nonostante questi limiti, pensiamo che i nostri risultati forniscano un ulteriore contributo sugli effetti delle alterazioni del metabolismo tiroideo a livello cardiaco.

In conclusione, i risultati di questo studio mostrano come pazienti con sindrome da bassa T3 presentino alterazioni dei parametri di riempimento ventricolare sinistro, suggerendo che bassi livelli di T3 possano direttamente contribuire al deterioramento della funzione cardiaca. I nostri dati potrebbero giustificare l'impiego dell'ecocardiografia Doppler come esame di screening al fine di rivelare precoci segni di disfunzione diastolica in pazienti con sindrome da bassa T3, anche in assenza di una franca patologia cardiovascolare sottostante.

## Riassunto

*Razionale.* Recenti dati suggeriscono che la sindrome da bassa triiodiotironina (T3) possa contribuire alla fisiopatologia delle patologie cardiovascolari. Poiché una disfunzione diastolica si realizza precocemente in un cuore che si sta scompensando, in questo studio abbiamo valutato se i pazienti con sindrome da bassa T3 presentino alterazioni della funzione diastolica del ventricolo sinistro, anche in assenza di una conclamata patologia cardiovascolare sottostante.

*Materiali e metodi.* Trentaquattro pazienti con sindrome da bassa T3 e 34 controlli con normali livelli di T3 libera (FT3) sono stati sottoposti ad una completa valutazione ecocardiografica e Doppler. I criteri di esclusione dallo studio erano rappresentati dalla presenza di patologie cardiovascolari o dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolari, di una primitiva patologia tiroidea, di cachessia e dall'uso di farmaci capaci di alterare la funzione tiroidea.

*Risultati.* Rispetto ai controlli i pazienti con sindrome da bassa T3 presentano una chiara disfunzione diastolica ventricolare sinistra documentata dall'allungamento del tempo di rilasciamento isovolumetrico (120 vs 75 ms, $p < 0.0001$) e dalla riduzione del rapporto tra la onda E, espressione del riempimento ventricolare diastolico iniziale, e l'onda A, espressione del riempimento tardivo legato alla contrazione atriale (0.66 vs 2.05, $p < 0.0001$), dovuto in gran parte ad un incremento di quest'ultima (0.96 vs 0.40 m/s, $p < 0.0001$). Queste alterazioni aumentano parallelamente alla riduzione dei valori di FT3.

*Conclusioni.* I pazienti con sindrome da bassa T3 evidenziano alterazioni del rilasciamento e della distensibilità del ventricolo sinistro. L'ecocardiografia Doppler rappresenta un'utile e non invasiva tecnica per lo studio della funzione diastolica in questi pazienti.

*Parole chiave:* Disfunzione diastolica; Ecocardiografia Doppler; Sindrome da bassa T3.

## Bibliografia

1. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". Endocr Rev 1982; 3: 164-217.
2. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001; 344: 501-9.
3. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. Arch Intern Med 2007; 167: 1526-32.
4. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T3 syndrome: a

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.252 Tue, 15 Jul 2025, 03:58:31



strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. Circulation 2003; 107: 708-13.
5. 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.
6. Pinelli M, Bindi M, Cassetti G, et al. Relationship between low T3 syndrome and NT-proBNP levels in non-cardiac patients. Acta Cardiol 2007; 62: 19-24.
7. Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 2005-11.
8. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. Circulation 2002; 105: 1928-33.
9. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. Recent Prog Horm Res 2004; 59: 31-50.
10. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2064-7.
11. Suko J. The calcium pump of cardiac sarcoplasmic reticulum. Functional alterations at different levels of thyroid state in rabbits. J Physiol 1973; 228: 563-82.
12. Ojamaa K, Klein I. In vivo regulation of recombinant cardiac myosin heavy chain gene expression by thyroid hormone. Endocrinology 1993; 132: 1002-6.
13. Kiss E, Brittsan AG, Edes I, Grupp IL, Grupp G, Kranias EG. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban-deficient mouse hearts. Circ Res 1998; 83: 608-13.
14. Bluhm WF, Meyer M, Sayen MR, Swanson EA, Dillmann WH. Overexpression of sarcoplasmic reticulum $Ca^{2+}$-ATPase improves cardiac contractile function in hypothyroid mice. Cardiovasc Res 1999; 43: 382-8.
15. Katzeff HL, Powell SR, Ojamaa K. Alterations in cardiac contractility and gene expression during low-T3 syndrome: prevention with T3. Am J Physiol 1997; 273 (5 Pt 1): E951-E956.
16. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 1557-64.
17. Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, et al. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. Am J Cardiol 1998; 81: 443-7.
18. Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin S, et al. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 1128-34.
19. Pingitore A, Galli E, Barison A, et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1351-8.
20. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29: 76-131.
21. Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. Ann Intern Med 2008; 148: 832-45.
22. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 439-45.
23. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2099-106.
24. Klein I, Ojamaa K. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical test. 8th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 777-82.
25. Slag MF, Morley JE, Elson MK, Crowson TW, Nuttall FQ, Shafer RB. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. JAMA 1981; 245: 43-5.
26. Sumita S, Ujike Y, Namiki A, et al. Suppression of the thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone and its association with severity of critical illness. Crit Care Med 1994; 22: 1603-9.
27. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 474-80.
28. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1527-33.
29. Hatle L, Sutherland GR. Regional myocardial function - a new approach. Eur Heart J 2000; 21: 1337-57.