


REVIEW

Volume:2 Issue:2 Year:2024

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13309715>**Kardiyovasküler Hastalıklar ve Tiroid Hormonları Arasındaki İlişki**

The Relationship Between Cardiovascular Diseases and Thyroid Hormones

 **Yasemin Hacanlı¹**¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye**ÖZET**

Tiroid hormonunun asıl hedefleri arasında kardiyovasküler sistemde yer almak bulunur. Kardiyovasküler sistemle ilişkili olan tromboz hipertiroidizm ile bağlantılı iken; hiperlipidemi ise hipotiroidizm ile bağlantılıdır. Bu hormon miyokardiyal kasılabilirliği direkt olarak etkilemektedir. Triiyodotironin [T3, (3,5,3'-triiodotironin)] ve tiroksin [T4 (3,5,3',5'-tetraiyodotironin)] hormonları tiroid hormonlarını oluşturmaktadır. Vücuttaki metabolik olaylar ile yakından ilişkilidirler. Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması aracılığı ile bazal enerji kullanımının ayarlanmasında rol oynamaktadır. Kardiyovasküler hastalık açısından bakıldığı zaman, T3 ve T4'ün koroner arterlere yönelik etkileri bulunmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerini ve vasküler tonusu modüle ederek sistolik arter basıncını yükseltirler. Tiroid hormonunun yeterli düzeyde olmaması ya da işlevini yerine getirememesinden dolayı metabolizma fonksiyonlarında azalması ile kendini gösteren tiroid fonksiyon bozukluğuna hipotiroidizm denir. Hipotiroidizmde yüksek TSH düzeyleri görülürken T4 düzeyleri ise tam tersi düşüktür. Klinik hipotiroidizm, sistolik hiper tansiyon ve lipid anomalilikleri ile bağlantılıdır. Lipid bozukluğuna sebep olarak, hepatik lipaz ve yağ dokusunda lipoprotein lipaz işlevini kısıtlar. Ancak kolesterol sentezinde de artışa neden olur. Tiroid eksikliğinde miyokardiyal remodeling' te farklılaşmalar meydana gelir. Yaygın olarak ekstrakardiyak organ fonksiyon bozukluğunun oluşumuna neden olur. Yükselmiş tiroid hormonları ile kendini gösteren klinik tiroid fonksiyon bozukluğuna da hipertiroidizm denir. Düşük düzeydeki TSH' ye karşın yüksek düzeyde T3 ve/veya T4 bulunur. Subklinik hipertiroidizmi gelişen hastalarda koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi KVH riski daha fazla bulunmaktadır. Tiroid hormonlarının aşırılığı kalp debisini fazlalaştırarak atım hacmini ve kalp ritmini etkilemektedir. Bu derlemede kardiyovasküler olaylar ve tiroid hormonları arasındaki ilişkiye kısaca değineceğiz.

Anahtar Kelimeler: TSH, TSH ve Kardiyovasküler Hastalıklar, Hipotiroidizm ve Hipertiroidizm.**ABSTRACT**

Among the main targets of thyroid hormone is involvement in the cardiovascular system. Thrombosis associated with the cardiovascular system is associated with hyperthyroidism, while hyperlipidemia is associated with hypothyroidism. This hormone directly affects myocardial contractility. The hormones triiodothyronine [T3, (3,5,3'-triiodothyronine)] and thyroxine [T4 (3,5,3',5'-tetraiodothyronine)] make up the thyroid hormones. They are closely related to metabolic events in the body. They play a role in regulating basal energy utilization through carbohydrate, lipid and protein metabolism. In terms of cardiovascular disease, T3 and T4 have effects on coronary arteries. They increase systolic arterial pressure by modulating vascular smooth muscle cells and vascular tone. Hypothyroidism is a thyroid dysfunction characterized by a decrease in metabolic functions due to insufficient levels of thyroid hormone or its inability to fulfill its function. Hypothyroidism is characterized by high TSH levels and low T4 levels. Clinical hypothyroidism is associated with systolic hypertension and lipid abnormalities. It causes lipid abnormalities, limiting the function of hepatic lipase and lipoprotein lipase in adipose tissue. However, it also causes an increase in cholesterol synthesis. Differences in myocardial remodeling occur in thyroid deficiency. It commonly leads to extracardiac organ dysfunction. Hyperthyroidism is a clinical thyroid dysfunction characterized by elevated thyroid hormones. High levels of T3 and/or T4 are found despite low levels of TSH. Patients with subclinical hyperthyroidism have a higher risk of CVD such as coronary artery disease and heart failure. Excess thyroid hormones increase cardiac output and affect stroke volume and heart rhythm. In this review, we will briefly discuss the relationship between cardiovascular events and thyroid hormones.

Keywords: TSH, TSH and Cardiovascular Diseases, Hypothyroidism and Hyperthyroidism.**GİRİŞ**

Tiroid işlevinin bir göstergesi olan tiroid uyarıcı hormon (TSH), ön hipofiz bezinden salgılanır (1). Tiroid fonksiyon bozukluğu kademeli olarak ilerleyen bir rahatsızlıktır. Erken dönemde hafif olarak başlar ve ileri tiroid fonksiyon bozukluğuna doğru ilerler. Tiroid hormonları aracılığıyla lipid sentezinin ayarlanması mekanizmalar tarafından gerçekleştirilir ve kompleks bir işlemdir. Bu hormonun yetersi olması durumunda, lipid sentez mekanizmalarında değişiklikler meydana gelir. Bu durum beraberinde düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL), plazma trigliseritlerinin (TG) ve total kolesterolün yükselmesi ile sonuçlanabilir. Yani LDL düzeyi, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon kardiyovasküler

Corresponding Author: Yasemin Hacanlı, e-mail: yaseminhacanli@gmail.com

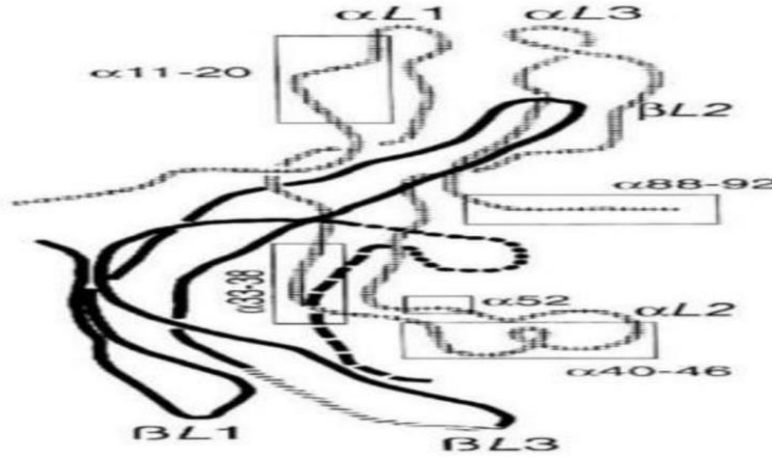
Received: 12.07.2024, Accepted: 28.07.2024, Published Online: 01.08.2024

Cited: Hacanlı Y. The Relationship Between Cardiovascular Diseases and Thyroid Hormones. Anatolia Cor. 2024;2(2):23-30.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13309715>The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

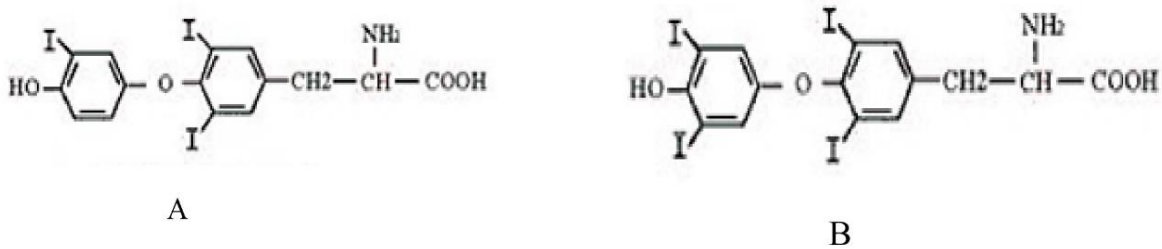
hastalık (KVH) riskinin artması ile bağlantılıdır (2). Tiroid hormonunun asıl hedefleri arasında kardiyovasküler sistemde yer almak bulunur. Kardiyovasküler sistemle ilişkili olan tromboz hipertiroidizm ile bağlantılı iken; hiperlipidemi ise hipotiroidizm ile bağlantılıdır (3). Kalp, tiroid fonksiyon bozukluğunda ciddi şekilde etkilenmektedir. Bu hormon miyokardiyal kasılabilirliği direkt olarak etkilemektedir. (2). Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'ne (TEMED) göre TSH için referans aralığı 0,5-4 mU/L arasındadır (4).

Yapılan birçok araştırma, hipotiroidizm ve hipertiroidizmin tedavi edilmez ise kardiyovasküler hastalıkların (KVH) görülme insidansını arttırabileceğini ortaya koymuştur (5). Yani, tiroid hormonlarının düzenli işlevi KVH riskinin azalmasını sağlar. Günümüzde, subklinik hipertiroidizm ve hipotiroidizmin KVH' ler ile bağlantısı daha fazla ilgi çekmekte ve incelenmektedir (6). Çalışmalar sonucu elde edilen bilgilere göre tiroid hormonları, vasküler düz kas değişimine direkt etkisi olduğu gibi miyokardiyal kasılmaya da yardımcı olduğu ortaya konulmuştur (7). Buna ilaveten tiroid hormonları, serum kolesterol düzeyini düşürebildiği gibi hepatik lipid fonksiyonlarını da ayarlayabilmektedir (8). TSH yükseldiğinde, renin anjiyotensin aldosteron sisteminde ve katekolaminlerde bariz bir şekilde etkinlik meydana gelir. Bunun yanı sıra eritropoietin etkinlik kazanır. Bu patojenik işleyiş kan hacminde, oksijen tüketiminde ve sıvı tutulumunda artışın ve beraberinde kalp atış hızında ve kalp debisinde yükselmenin meydana gelmesine sebep olur. Bu hemodinamik ve humoral farklılaşmalar kalp fonksiyon bozukluğunun ilerlemesine ve kalp yetmezliği (KY) tablosunun oluşmasına ya da ilerlemesine neden olabilir (9).



Şekil 1. 3 boyutlu TSH molekülü (10).

Triiyodotironin [T3, (3,5,3'-triyyodotironin)] (Şekil 2A) ve tiroksin [T4 (3,5,3',5'- tetrayodotironin)] (Şekil 2B) hormonları tiroid hormonlarını oluşturmaktadır. Vücuttaki metabolik olaylar ile yakından ilişkilidirler. Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması aracılığı ile bazal enerji kullanımının ayarlanmasında rol oynamaktadır (11). Kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından bakıldığında, T3 ve T4'ün koroner arterlere yönelik direkt olarak etkileri bulunmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerini ve vasküler tonusu modüle ederek sistolik arter basıncını yükseltirler (12).



Şekil 2. A: Triiyodotironin [T3, (3,5,3'-triyyodotironin)], B: Tiroksin [T4 (3,5,3',5'- tetrayodotironin)] Kimyasal Şekilleri (13).

Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, tiroid hormonunun yeterli düzeyde olmaması ya da işlevini yerine getirememesinden dolayı metabolizma fonksiyonlarında azalması ile kendini gösteren bir tiroid fonksiyon bozukluğudur (14). Hipotiroidizmde yüksek TSH düzeyleri görülürken T4 düzeyleri ise tam tersi düşüktür. Genel olarak görülme sıklığı yaklaşık %3' tür (15).

Klinik hipotiroidizmin kardiyovasküler sistemde birçok belirtisi vardır ve bunlar azalmış atım hacmi ve kalp ritmi, artmış periferik vasküler direnç, diyastolik disfonksiyon ve hipertansiyon ile sonuçlanır (16). Subklinik hipotiroidizmde ise, yetişkinler arasındaki oranı %4-10 arasında değişmektedir (17).

Hafif veya şiddetli olabilmektedir. Hafif subklinik hipotiroidizmde TSH>4 mU/L iken; şiddetli subklinik hipotiroidizmde bu değer TSH>10 mU/L' dir. Ayrıca T3 ve T4 düzeyleri normal seviyelerde olan asemptomatik bir durumdur (18). Klinik hipotiroidizm, sistolik hiper tansiyon ve lipid anomalilikleri ile bağlantılıdır. Lipid bozukluğuna sebep olarak, hepatik lipaz ve yağ dokusunda lipoprotein lipaz işlevini kısıtlar. Ancak kolesterol sentezinde de artışa neden olur (19). Bu bilgiler ışığında subklinik hipotiroidizmin hipertansiyon (20), dislipidemi ve endotel işlev bozukluğu (21) ile ciddi düzeyde bağlantılı olduğu açıklanmıştır. Ayrıca tiroid eksikliğinde miyokardiyal remodeling' te farklılaşmalar meydana gelir. Yaygın olarak ekstrakardiyak organ fonksiyon bozukluğunun oluşumuna neden olur. Sonuç olarak KV işlevlerin bozulmasında direkt olarak etkilidir (9).

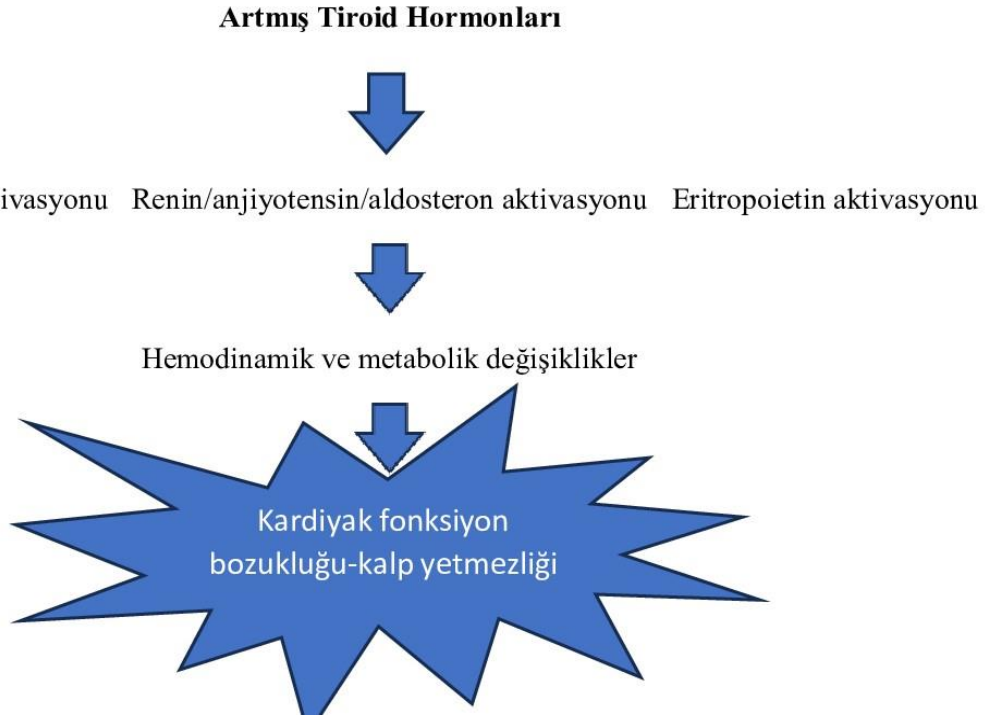


Şekil 3. Tiroid hormonlarının azalması ile kalp yetmezliği patogenezi arasındaki ilişki (9).

Hipertiroidizm

Hipertiroidizm, yükselmiş tiroid hormonları ile kendini gösteren klinik bir tiroid fonksiyon bozukluğudur. Hipertiroidizm yaygınlığı beslenme ile çok yakın bir şekilde bağlantılıdır. İlginç bir şekilde, iyot eksikliği olan ülkelerde yüksek oranda hipertiroidizm ve nodüler tiroid hastalığına rastlanmaktadır (19). İyot yeterliliği olan ülkelerde yaklaşık görülme sıklığının %0.2-2.5 aralığında olduğu varsayılmaktadır. Düşük düzeydeki TSH' ye karşın yüksek T3 ve/veya T4 ile birlikte gelişen

hipertiroidizmin yaklaşık %0.2-1.4'tür. Normal periferik tiroid hormonu ile birlikte düşük TSH olarak tanımlanan subklinik hipertiroidizmin yaygınlığı ise yaklaşık %0,7-1,4'tür (22). Subklinik hipertiroidizm, düşük düzeyde ancak saptanabilen TSH şeklinde olup genellikle 0,1-0,4 mU/L aralığındadır. Saptanamayan TSH ise <0,1 mU/L' dir (23). Subklinik hipertiroidizmi gelişen hastalarda koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi KVH riski daha fazla bulunmaktadır. Tiroid hormonlarının aşırılığı kalp debisini fazlalaştırarak atım hacmini ve kalp ritmini etkilemektedir. Bu hormonlar betadan alfa yapısına ağır miyozin zincir proteinlerinin sentezindeki değişimlerden dolayı kalp hızını ve miyokardiyal kasılabilirliği fazlalaştırmaktadır. Tiroid hormonlarının artışı, vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesi yoluyla vasküler direnci ve venöz dönüşü belli bir düzeye kadar düşürerek dolaşım tıkanıklığına neden olabilir (19).



Şekil 4. Artmış tiroid hormonları ile kalp yetmezliği patogenezi arasındaki ilişki (9).

Tablo 1. Kardiyovasküler Risk Faktörlerine Yönelik Subklinik Hipotiroidizm ve Hipertiroidizmin Etkileri (18)

Risk unsurları	Subklinik hipotiroidizm	Subklinik hipertiroidizm
Kalp işlev bozukluğu ve yapısal farklılıklar	Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu (24)	Sol ventrikül kütlelerinde (25) ve kalp hızında artış (26)
Hipertansiyon	Diyastolik hipertansiyon (27)	Diyastolik kan basıncında muhtemel artış (28)
Trombojenite	Belirsiz	Fibrinojen artışı (29)
Endotel fonksiyon bozukluğu	Endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması (30) ve arteriyel sertliğin fazlalaşması (31)	Karotis intima-media kalınlığının daha da artması (32)
Lipid parametreleri	LDL kolesterol ve total kolesterolün serum seviyelerinde yükselme meydana gelmesi (33)	Etkisiz

TARTIŞMA

Tiroid hormonunun asıl hedefleri arasında kardiyovasküler sistemde yer almak bulunur. Kardiyovasküler sistemle ilişkili olan tromboz hipertiroidizm ile bağlantılı iken; hiperlipidemi ise hipotiroidizm ile bağlantılıdır (3). Chen ve arkadaşları, Kalp yetmezliği bulunan büyük bir hasta popülasyonunda, normal dışı TSH değerlerinin sıkça görüldüğünü, ölüm ve kalp ile ilgili problemlerden dolayı hastaneye yatışları da içeren klinik sonucun bir öngörücüsü olduğunu açıklamışlardır (34). Hipotiroidizm, ateroskleroz başta olmak üzere çeşitli kardiyovasküler olayların artmasında rol oynayabilir. Bunu da dislipidemi aracılığıyla gerçekleştirebilir (35). Çünkü, hipotiroidizmde LDL

reseptörlerinin fonksiyonları düşüş gösterir. Lipoprotein-kolesterol katabolizması ve LDL, bu durumdan etkilendiği için LDL ve total kolesterol düzeyleri yükselir. Aynı zamanda lipaz enzim fonksiyonları da düşüş gösterirken trigliserit düzeylerinde ise artış görülür (36). Yapılan bir çalışmada, TSH düzeyleri ile LDL ve toplam kolesterol düzeyleri arasında olumlu bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (37). Hipotiroidizm de, dislipidemi ve KVH' lere neden olan diğer unsurların birbiri ile olan bağlantılarından dolayı başta ateroskleroz olmak üzere çeşitli KVH' lerin meydana gelmesinde rol oynayabileceği açıklanmıştır (38).

Hipertiroidizmlı hastalarda KVH' lerden biri olan atriyal fibrilasyonun, daha yüksek insidansa sahip olduğu bilinmektedir. 52.000'den fazla hastanın yer aldığı bir popülasyonda yapılan yakın tarihli bir çalışma, subklinik hipertiroidizmin artmış kardiyak mortalite ve atriyal fibrilasyonla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (39). Yakın tarihli yapılan başka bazı çalışmalarda, subklinik hipertiroidizmin AF ve KV olaylar ile her türlü ölümle bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (40). Rotterdam çalışması, TSH düzeylerinin referans aralıklarında olmasına rağmen FT4' ün artmış düzeylerinin, KY ve atriyal fibrilasyon ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir (41). Xu ve arkadaşları da aynı şekilde TSH seviyeleri optimal aralıklarda bulunmasına karşın, ufak bir aralığın belirli bir bölümünde olduğu zaman KV morbidite ve mortalite riskinin daha az olduğunu ispatlamıştır (42). Alkol almadığı halde yağlı karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda yapılan çalışmada, ötiroid durumda artmış TSH düzeylerinin gözlemlendiği, bu durumda daha fazla KV mortalite riskini öngördüğünü kanıtlamışlardır (43).

Ayrıca hipertiroidizm hastalığı bulunan 483 hasta ve 434 sağlıklı bireyi içeren bir meta-analiz çalışmasında, hipertiroidizmin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, global çevresel ve uzunlamasına gerginlik gibi anormal sol ventrikül işlevleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (44). Rivas ve ark. KY bulunan ve ejeksiyon fraksiyonu <%35 olan hastalarda ötiroid olan bireyler ile karşılaştırıldığında elde ettikleri verilere göre, ölüm riskinin hipertiroidizmin ile beraber yaklaşık %85 civarında bir artış neden olduğunu kanıtlamışlardır (45).

Lillevang-Johansen ve ark. hipertiroid hastalarını tedavi alan ve almayan olarak gruplandırdıkları araştırmalarında, tedavi almayan grupta KV risklerin yükseldiği bulunmuştur. Ancak bu sonucun sadece tedavi alınmadığı için değil aynı zamanda tedavinin yeterli uygulanmamasından da gerçekleşebileceği rapor edilmiştir. Bu yüzden, hipertiroid hastalarda zamanında ve yeterli tedavinin olması gerektiği açıklanmıştır (46).

Tiroid hormonlarından biri olan T3; sistemik vasküler direncin, miyokardiyal kasılabilirliğin ve kalp atımının etkilenmesine neden olur. Bu yüzden, tiroid hormonunun fazlalığı veya eksikliği KVH riskleri ile ilişkilendirilmiştir (47). Kardiyak koruma amacıyla uygulanan tiroid hormon tedavileri, tiroid hormonlarının proanjyogenetik ve antifibrotik özelliklerinden yararlanarak MI alanını ve sol ventrikül remodeling' ini kısıtlamaktır (48). Kalori açığı yönünden meydana gelen T3 eksikliği, bazı yönlerden hipotiroidizmdeki etkilere benzer reaksiyonlar oluşturur. Örneğin, sol ventrikül disfonksiyonu gibi (49).

Güncel çalışma sonuçlarına göre, T3 eksikliği sendromu ve subklinik hipotiroidizm, KY bulunan hastalarda yaygın olarak görülen tiroid disfonksiyonlarından (50).

Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda, akut MI' lı kemirgenler T3 ile desteklenmişlerdir. Bu tedavi sonucunda programlanmış hücre ölümü olan apoptozun hafifletildiği ve MI alanının sınırlandığı görülmüştür. Ayrıca T3 seviyelerini düzenlemek amacıyla yapılan T3 desteğinin, sol ventrikül remodeling' de ve sol ventrikül etkinliğinde olumlu yönde ilerleme elde edildiği bildirilmiştir (51) Başka bir deneysel hayvan çalışmasında, akut MI sonrasında 2 ay süresince hafif düzeyde T3'ün oral olarak verilmesinin kardiyak yapı ve fonksiyonu olumlu olarak düzenlediği, sol ventrikül remodeling' ini ve taşikardiği, azalttığı rapor edilmiştir (49).

MI' dan sonra uygulanan T4 tedavisinin ise, enfarktüse maruz kalmamış alanlarda miyosit, arteriyol, kollajen ve matris remodeling' ine faydalı etkileri olduğu açıklanmıştır (52). Araştırmacılar Popülasyon çalışmalarının güncel bir meta-analizi, tiroksinin (T4) tüm nedenlere bağlı mortalite ve morbidite ile tirotropinden daha sık ilişkili olduğunu bulmuştur. Epidemiyolojik çalışmalarda bulunan bu ilişkiler, yazarları, bireysel hastada tiroid fonksiyon bozukluğunu teşhis etmek için T4'ün daha iyi bir seçim olduğu sonucuna varmaları konusunda kandırdı (53)

Tiroid hormonları ve KV olaylar açısından yapılan bazı çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. 3233 birey üzerinde yapılan KV sağlık çalışmasında, subklinik hipotiroidizmi hastalarda KV olaylarda artış gözlemlenmemiştir. Ek olarak, subklinik hipotiroidizmi ileri yaş hastalarda ve kadınlarda menopoza sonrası KVH ya da mortalite ihtimalini arttıran herhangi bir risk faktörünü açıklayamamışlardır (54).

SONUÇ

KY ve MI gibi kardiyak koşullar ile tiroid hormonları etkileşim içerisindedir. Referans aralıkları dışındaki tiroid hormonu seviyeleri olumsuz gidişat hakkında bir belirteç olarak yardımcı olabilir. Deneysel hayvan modellerinde elde edilen veriler, tiroid hormon takviyesinin hem etkili hem de güvenli bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Fakat rutin bir uygulamaya dönüşebilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (18).

AÇIKLAMALAR

Finansal destek yoktur.

Çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Gao Y, Zhan T, Xu Y, et al. Causal association of TSH with ischemic heart diseases and heart failure: A 2-sample Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(12):e37539. doi: 10.1097/MD.00000000000037539.
2. Decandia F. Risk factors for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism. *Ir J Med Sci*. 2018;187(1):39-43. doi: 10.1007/s11845-017-1617-9.
3. Ellervik C, Mora S, Kuş A, Åsvold B, Marouli E, Deloukaset P, et al. Effects of thyroid function on hemostasis, coagulation, and fibrinolysis: a mendelian randomization study. *Thyroid*. 2021;31(9):1305–15. doi: 10.1089/thy.2021.0055.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, tiroid hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu. Subklinik hipotiroidi. 4. Baskı. Tuna matbaacılık, Ankara. 2013.S.13-15.
5. Evron JM, Hummel SL, Reyes-Gastelum D, Haymart MR, Banerjee M, Papaleontiou M. Association of thyroid hormone treatment intensity with cardiovascular mortality among US Veterans. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2211863. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.11863.
6. Zhang H, Li X, Zhang N, Tian L. Effect of thyroid dysfunction on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14(1):1083171. doi: 10.3389/fendo.2023.1083171.
7. Tan L, Bogush N, Naqvi E, et al. Thyroid hormone plus dual-specificity phosphatase-5 siRNA increases the number of cardiac muscle cells and improves left ventricular contractile function in chronic doxorubicin-injured hearts. *Theranostics*. 2021 Mar 4;11(10):4790-4808. doi: 10.7150/thno.57456.
8. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):259-269. doi: 10.1038/nrendo.2018.10.
9. Martinez F. Thyroid hormones and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21(4):361-4. doi: 10.1007/s10741-016-9556-5.
10. Mariusz W Szkudlinski 1, Valerie Fremont, Catherine Ronin, Bruce D Weintraub. Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. *Physiol Rev*. 2002;82(2):473-502. doi: 10.1152/physrev.00031.2001.
11. Batman A. Atherogenic Index of Plasma, Castelli Risk Index and Atherogenic Coefficient in the Assessment of Cardiovascular Disease Risk in Patients with Severe Hypothyroidism. *Journal of KU Faculty of Medicine*. 2021;23(3):505–513. doi: 10.4183/aeb.2023.333.
12. Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur J Intern Med*. 2017;38(1):17-24. doi: 10.1016/j.ejim.2016.12.015.
13. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J, Feingold KR, Anawalt B. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/>. (Erişim tarihi:01.08.2024).
14. Turkey Endocrinology and Metabolism Association (TEMD) Thyroid Diseases Diagnosis and Treatment Guide. 2020.S.36–48.
15. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4): 215-228.<https://doi.org/10.1159/000356507>.

16. Gauthier K, Flamant F. Nongenomic, TR β -Dependent, Thyroid Hormone Response Gets Genetic Support. *Endocrinology*. 2014;155(9):3206-9. doi: 10.1210/en.2014-1597.
17. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Woeber; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults., American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr. Pr. Endocr Pract*, 2012;18(6):988-1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
18. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):39-55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.
19. Paschou SA, Bletsas E, Stampouloglou PK, et al. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. *Endocrine*. 2022;75(3):672-683. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-02982-4>.
20. Saric MS, Jurasic MJ, Budincevic H, et al. The role of thyroid hormones in carotid arterial wall remodeling in women. *Rom J Intern Med*. 2022;60(1):24-33. doi: 10.2478/rjim-2021-0028.
21. Cai P, Peng Y, Chen Y, Wang Y, Wang X. Blood pressure characteristics of subclinical hypothyroidism: an observation study combined with office blood pressure and 24-h ambulatory blood pressure. *J Hypertens*. 2021;39(3):453-460. doi: 10.1097/HJH.0000000000002655.
22. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(5):301–316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18.
23. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(8):431-43. doi: 10.1038/nrendo.2010.105.
24. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance?: Evidence from a magnetic resonance imaging study. *JACC*. 2005;45(3):439–445. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.044.
25. Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The Effects of Early Antithyroid Therapy for Endogenous Subclinical Hyperthyroidism in Clinical and Heart Abnormalities. 2003;88(4):1672-1677. doi: 10.1210/jc.2002-021046.
26. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000;85(12):4701–4705. doi: 10.1210/jcem.85.12.7085.
27. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344(7):501-509. doi: 10.1056/NEJM200102153440707.
28. Osman F, Franklyn JA, Holder RL, Sheppard MC, Gammage MD. *JACC*. 2007;49(1):71–81. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.042.
29. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, et al. Association Between Increased Mortality and Mild Thyroid Dysfunction in Cardiac Patients. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1526-1532. doi:10.1001/archinte.167.14.1526.
30. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3731-7. doi: 10.1210/jc.2003-030039.32.
31. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):154-8. doi: 10.1210/jc.2005-1342.
32. Dörr M, Empen K, Robinson DM, Wallaschofski H, Felix SB, Völzke H. The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area. *European Journal of Endocrinology*. 2008;159(2):145–152. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0140>.
33. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TIL, Bjørø T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *European Journal of Endocrinology*. 2007;156(2):181–186. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02333>.
34. Chen S, Shauer A, Zwas DR, Lotan C, Keren A, Gotsman I. The effect of thyroid function on clinical outcome in patients with heart failure *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):217-26. doi: 10.1002/ejhf.42
35. Özcan Çetin EH, Çetin MS, Könte HC, et al. Monitoring of triglyceride/HDL and its role in predicting progressive arterial diseases and plaque morphology. *Turkish Clinical and Laboratory Journal*. 2019;10(4):467–473.
36. James SR, Ray L, Ravichandran K, Nanda SK. High atherogenic index of plasma in subclinical hypothyroidism: Implications in assessment of cardiovascular disease risk. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(5):656–661. doi: 10.4103/2230-8210.190550.

37. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Intern Med*. 2006;260(1):53–61. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01652.x.
38. Delitala AP, Pilia MG, Ferreli L, et al. Prevalence of unknown thyroid disorders in a Sardinian cohort. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(1):143-9. doi: 10.1530/EJE-14-0182.
39. 40. Konstam MA. Progress in heart failure management? Lessons from the real world. *Circulation*. 2000;102(10):1076-8. doi: 10.1161/01.cir.102.10.1076.
40. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, et al Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2018;11(12):e005266. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266.
41. Chaker L, Heeringa J, Dehghan A, et al. Normal Thyroid Function and the Risk of Atrial Fibrillation: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3718-24. doi: 10.1210/jc.2015-2480.
42. Xu Y, Derakhshan A, Hysaj O, et al. The optimal healthy ranges of thyroid function defined by the risk of cardiovascular disease and mortality: systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(10):743–754. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00227-9.
43. Kim D, Vazquez-Montesino LM, Escobar JA, et al. Low thyroid function in nonalcoholic fatty liver disease is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(9):1496–504. doi: 10.14309/ajg.0000000000000654.
44. Siu CW, Yeung CY, Lau CP, Kung AWC, Tse HF. Incidence, clinical characteristics, and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart*. 2007;93(4):483-7. doi: 10.1136/hrt.2006.100628.
45. Rivas M, Dennis J, Pena C, Kopel J, Nugent K. The association of hypertension and hyperthyroidism in a subspecialty clinic and a national data base. *South Med J*. 2020;113(12):607-611. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001186.
46. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix T.H, Hegedüs L. Duration of Hyperthyroidism and Lack of Sufficient Treatment Are Associated with Increased Cardiovascular Risk. *Thyroid*. 2019;29(3):332-340. doi: 10.1089/thy.2018.0320.
47. Yamakawa H, Kato TS, Noh JY, et al. Thyroid hormone plays an important role in cardiac function: From bench to bedside. *Front Physiol*. 2021;12(1):606931. doi: 10.3389/fphys.2021.606931.
48. Pingitore A, Nicolini G, Kusmic C, Iervasi G, Grigolini P, Forini F. Cardioprotection and thyroid hormones. *Heart Fail Rev*. 2016;21(4):391-9. doi: 10.1007/s10741-016-9545-8.
49. Rajagopalan V, Zhang Y, Ojamaa K, et al. Safe Oral Triiodo-L-Thyronine Therapy Protects from Post-Infarct Cardiac Dysfunction and Arrhythmias without Cardiovascular Adverse Effects. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151413. doi: 10.1371/journal.pone.0151413.
50. Jung KY, Ahn HY, Han SK, Park YJ, Cho BY, Moon MK. Association between thyroid function and lipid profiles, apolipoproteins, and high density lipoprotein function. *J Clin Lipidol*. 2017;11(6):1347-1353. doi: 10.1016/j.jacl.2017.08.015.
51. Mourouzis I, Mantzouratou P, Galanopoulos G, et al. Dose-dependent effects of thyroid hormone on post-ischemic cardiac performance: potential involvement of Akt and ERK signaling. *Mol Cell Biochem*. 2012;363(1-2):235-43. doi: 10.1007/s11010-011-1175-9.
52. Chen YF, Weltman NY, Li X, Youmans S, Krause D, Gerdes AM. Improvement of left ventricular remodeling after myocardial infarction with eight weeks l-thyroxine treatment in rats. *J Transl Med*. 2013;11(1):40. doi: 10.1186/1479-5876-11-40.
53. Fitzgerald SP, Bean NG, Falhammar H, Tuke J. Clinical parameters are more likely to be associated with thyroid hormone levels than with thyrotropin levels: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2020;30(12):1695–1709. doi: 10.1089/thy.2019.0535.
54. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):533-40. doi: 10.1210/jc.2012-2180.