

Άρθρο Ανασκόπησης

Υπερθυρεοειδισμός και Καρδιά

ΧΡΗΣΤΟΣ ΠΑΝΑΓΟΥΛΗΣ, ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΧΑΛΑΠΑΣ, ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΧΑΡΙΑΤΗΣ, ΠΟΛΥΞΕΝΗ ΔΡΙΒΑ,
ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΜΑΤΣΑΚΑΣ

Καρδιολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Λέξεις ευρετηρίου:
**Υπερθυρεοειδισμός,
Θυρεοειδικές
ορμόνες, Καρδιακή
ανεπάρκεια,
Κολπική
μαρμαρυγή.**

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
29 Ιουνίου 2007·
Ημερ. αποδοχής:
15 Οκτωβρίου 2007

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Χρήστος Παναγούλης

Καρδιολογική Κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»,
Μεσογείων 154, 151 27
Αθήνα
e-mail:
chpanagoulis@hotmail.com

Η καρδιά είναι ένα όργανο ευαίσθητο στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών, με αποτέλεσμα ακόμα και μικρές μεταβολές της συγκέντρωσής τους να επηρεάζουν σημαντικά τη λειτουργία της με σοβαρές συνέπειες στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών.

Οι περισσότεροι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό παρουσιάζουν και καρδιαγγειακές εκδηλώσεις, ενώ οι σοβαρότερες επιπλοκές του υπερθυρεοειδισμού οφείλονται στις επιδράσεις του στην καρδιά.

Ορισμένες καρδιαγγειακές καταστάσεις και κάποιες φαρμακευτικές ουσίες αλληλεπιδρούν με τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και ευθύνονται για τη δυσκολία στην ερμηνεία των εργαστηριακών δεδομένων σε ασθενείς με πιθανή καρδιοπάθεια λόγω υπερθυρεοειδισμού.

Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν νεότερα δεδομένα σχετικά με τους μοριακούς μηχανισμούς που ενέχονται στις δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών και ευθύνονται για τις αιμοδυναμικές και κλινικές εκδηλώσεις του υπερθυρεοειδισμού.

Οι καρδιαγγειακές εκδηλώσεις του υπερθυρεοειδισμού έχουν περιγραφεί εδώ και δύο αιώνες και αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για τη διάγνωσή του στην κλινική πράξη.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες δρουν σε όλα τα όργανα, ιδιαίτερα όμως η καρδιά επηρεάζεται ακόμη και από μικρές μεταβολές της συγκέντρωσής τους στον ορό. Αυτό παρατηρείται ιδιαίτερα στον υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό, που ενώ χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα Τριωδοθυρονίνης (T₃) και Θυροξίνης (T₄), μεταβάλλει αρκετές από τις μετρήσιμες καρδιακές παραμέτρους.

Ο υπερθυρεοειδισμός αυξάνει γενικά την καρδιακή συχνότητα, τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα, την καρδιακή παροχή και τη μάζα της αριστερής κοιλίας, ενώ προδιαθέτει σε υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες. Το φάσμα των αιμοδυναμικών μεταβολών και καρδιαγγειακών επιπλοκών που συνοδεύουν τον υπερθυρεοειδισμό ενισχύει τη σημασία

των θυρεοειδικών ορμονών στη φυσιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος.

Μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί που ενέχονται στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών στην καρδιά

Οι μεταβολές των καρδιακών παραμέτρων που απαντώνται στον υπερθυρεοειδισμό είναι αποτέλεσμα της δράσης της T₃. Η T₃ είναι η μόνη ενεργός θυρεοειδική ορμόνη σε μοριακό επίπεδο και έχει γονιδιακές και εξωγονιδιακές επιδράσεις στο μυοκάρδιο και τα αγγεία.¹

Η δράση των θυρεοειδικών ορμονών στην καρδιά πραγματοποιείται μέσω δύο μηχανισμών. Ο κύριος μηχανισμός αφορά την άμεση δράση στη μεταγραφή ειδικών και μη ειδικών γονιδίων. Ο δεύτερος αφορά σε μη γονιδιακές δράσεις στην πλασματική μεμβράνη, τα μιτοχόνδρια και το σαροπλασματικό δίκτυο.^{2,3}

Εξαιτίας της λιπόφιλης φύσης τους οι T₃ και T₄ διαπερνούν με ευκολία την κυτ-

ταροπλασματική μεμβράνη των οργάνων-στόχων, συμπεριλαμβανομένων των μυοκαρδιακών κυττάρων. Η μετατροπή της T_4 σε T_3 πραγματοποιείται στο κυτταρόπλασμα πολλών τύπων κυττάρου, αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι η παραπάνω μετατροπή πραγματοποιείται και στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Η λιπόφιλος T_3 ακολουθώντας εισέρχεται στον πυρήνα, όπου συνδέεται με τους υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών (THR), από τους οποίους έχουν ταυτοποιηθεί μόνο δύο. Η σύνδεση της T_3 με τον THR οδηγεί σε ενεργοποίηση του τελευταίου, δημιουργώντας όμο- ή έτερο- διμερή με τον υποδοχέα του 9-cis-ρετινοϊκού οξέος (RXR).

Το σύμπλοκο T_3 /THR/THR ή T_3 /THR/RXR αναγνωρίζει μία από τις πολλές συναινετικές αλληλουχίες του DNA, που χαρακτηρίζονται ως σημεία απόκρισης των θυρεοειδικών ορμονών (thyroid response elements, TREs) και εντοπίζονται στην περιοχή του ενισχυτή των γονιδίων-στόχων.^{4,5} Η σύνδεση του πρωτεϊνικού συμπλέγματος με ένα από τα TREs ενεργοποιεί τον εκκινητή, προάγοντας την έναρξη της μεταγραφής.

Στην καρδιά έχουν ταυτοποιηθεί αρκετά γονίδια που αποτελούν στόχο για έναρξη της μεταγραφής από τις θυρεοειδικές ορμόνες, όπως είναι τα γονίδια της άλφα βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης (MHC- α), της αντλίας ασβεστίου του σαροπλασματικού δικτύου (SERCA), της αντλίας Na-K της κυτταρικής μεμβράνης (Na-K ATPάσης), του β_1 αδρενεργικού υποδοχέα, της καρδιακής τροπονίνης I και του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP).⁶⁻⁸ Αντίστροφα, έχει αποδειχθεί ότι η μεταγραφή άλλων γονιδίων, όπως της βήτα βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης (MHC- β), της αδενυλικής κυκλάσης (IV και V), του αντιμεταφορέα Na-Ca και της φωσφολαμβάνης, καταστέλλεται.⁹ Επιπρόσθετα, η T_3 έχει άμεσες εξωγονιδιακές δράσεις στη λειτουργία διαύλων νατρίου, καλίου και ασβεστίου της κυτταρικής μεμβράνης, επιδρώντας έτσι στη μυοκαρδιακή και αγγειακή λειτουργία.

Στον κοιλιακό μυοκάρδιο έχουν ταυτοποιηθεί τρεις ισομορφές MHC: η V_1 , που αποτελείται από MHC- α/α , η V_2 από MHC- α/β και η V_3 από MHC- β/β . Η θυρεοειδική ορμόνη μέσω της μεταγραφικής της δραστηριότητας στις MHC- α και MHC- β μετατοπίζει την έκφραση των ισομορφών τους, αυξάνοντας το ρυθμό σύνθεσης της V_1 και μειώνοντας το ρυθμό σύνθεσης της V_3 .^{6,9,10} Η V_1 λόγω της αυξημένης ενζυμικής δραστηριότητας της ATPάσης χαρακτηρίζεται από αυξημένη ταχύτητα βράχυνσης των μυϊκών ινών. Η επίδραση των θυρεοειδικών ορμο-

νών στη γονιδιακή έκφραση της βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης (MHC) βελτιώνει τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα.

Η συμμετοχή του παραπάνω μηχανισμού στην αυξημένη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα μένει να αποδειχθεί και στον άνθρωπο. Ένας δεύτερος πιθανός μηχανισμός αφορά στην απελευθέρωση και επαναπρόσληψη ασβεστίου από το σαροπλασματικό δίκτυο, γεγονός που ελέγχει το ρυθμό σύσπασης και χάλασης των μυοκαρδιακών ινών. Η θυρεοειδική ορμόνη προάγοντας τη δραστηριότητα της αντλίας ασβεστίου του σαροπλασματικού δικτύου (SERCA) και αναστέλλοντας τη δράση της φωσφολαμβάνης σε πρωτεϊνικό επίπεδο επιταχύνει το ρυθμό επαναπρόσληψης ασβεστίου από το σαροπλασματικό δίκτυο, γεγονός που αφενός αυξάνει τη μέγιστη μυοκαρδιακή τάση και αφετέρου μειώνει τη διάρκεια συστολής του κοιλιακού μυοκαρδίου.⁷ Ο παραπάνω μηχανισμός ερμηνεύει και τη βελτίωση των διαστολικών ιδιοτήτων και ιδίως της χάλασης που παρατηρούνται στο υπερθυρεοειδικό μυοκάρδιο. Μελέτες δείχνουν ότι η ενισχυμένη ινότροπος ιδιότητα πιθανόν οφείλεται στον αυξημένο αριθμό και την ευαισθησία των βήτα αδρενεργικών υποδοχέων της καρδιάς στις κατεχολαμίνες, παρά τα φυσιολογικά ή χαμηλότερα επίπεδα τους. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι η θυρεοειδική ορμόνη δεν αυξάνει την ευαισθησία της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας στη διέγερση των βήτα αδρενεργικών υποδοχέων.¹²

Αντίθετα με τις γονιδιακές δράσεις της θυρεοειδικής ορμόνης, τα μη γενομικά τους μονοπάτια προάγουν διαδικασίες με ταχεία έναρξη δράσης, όπως είναι η αυξημένη καρδιακή παροχή που εμφανίζεται μετά από ενδοφλέβια χορήγηση T_3 .¹³ Η θυρεοειδική ορμόνη μέσω μη γενομικής δράσης στην πλασματική μεμβράνη παρατείνει την απενεργοποίηση των διαύλων Na στα μυοκαρδιακά κύτταρα¹⁴ και επάγει την ενδοκυττάρια πρόσληψη Na και τη δευτερογενή ενεργοποίηση του Na-Ca αντιμεταφορέα, γεγονός που πιθανόν ερμηνεύει την άμεση ινότροπο δράση της θυρεοειδικής ορμόνης.³ Επίσης, η T_3 ασκεί άμεση δράση στους L-τύπου διαύλους ασβεστίου, επάγοντας την εισοδο ασβεστίου στα μυοκαρδιακά κύτταρα.¹⁵

Αιμοδυναμικές συνέπειες του υπερθυρεοειδισμού (Πίνακας I, Εικόνα 1)

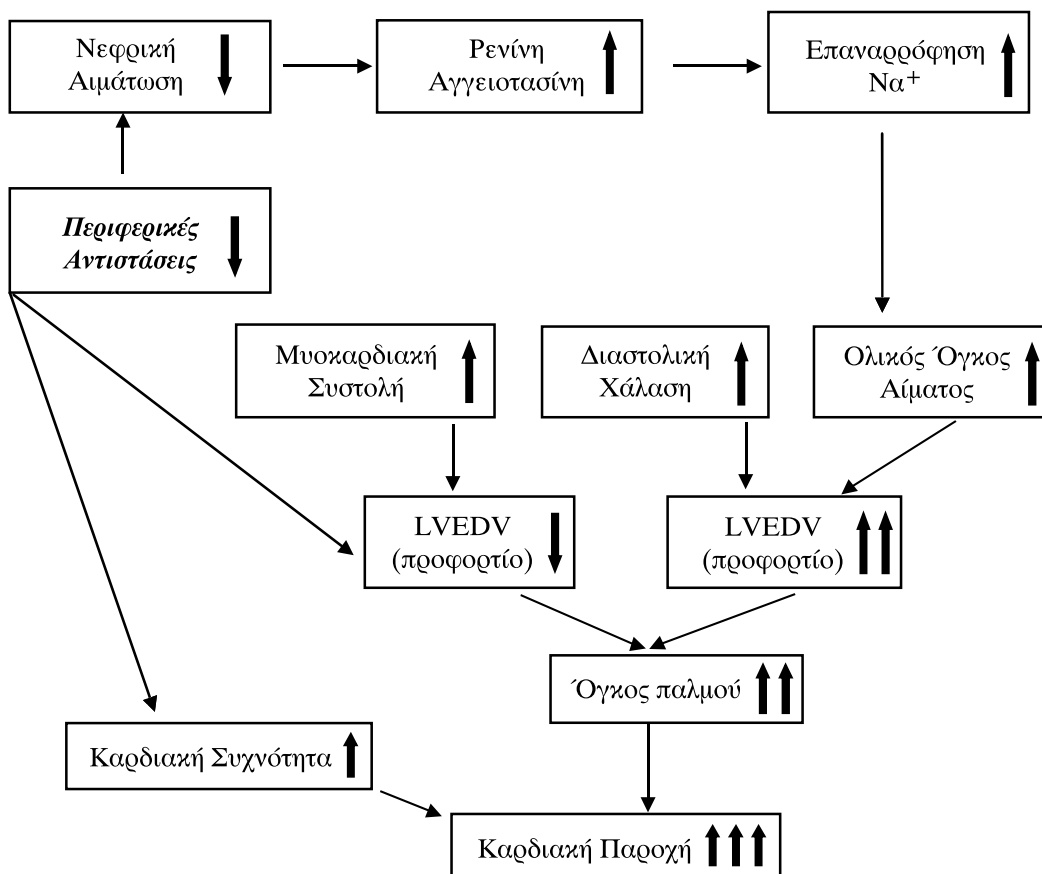
Οι αιμοδυναμικές συνέπειες του υπερθυρεοειδισμού οφείλονται στην άμεση δράση της θυρεοειδικής ορμόνης στην καρδιά και τα αγγεία. Πράγματι,

Πίνακας 1. Αιμοδυναμικές συνέπειες του υπερθυρεοειδισμού

Περιφερική αγγειοδιαστολή
Μείωση της νεφρικής αιμάτωσης
Μείωση των περιφερικών αντιστάσεων
Αύξηση της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας
Βελτίωση της διαστολικής χάλασης
Αύξηση της καρδιακής συχνότητας
Αύξηση του όγκου παλμού
Αύξηση της καρδιακής παροχής

ο υπερθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από αύξηση της καρδιακής συχνότητας στην ηρεμία, του όγκου του αίματος, του όγκου παλμού, της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, του κλάσματος εξώθησης και βελτίωση της διαστολικής χάλασης.

Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η αύξηση της καρδιακής παροχής έως και 250% και η διεύρυνση της πίεσης παλμού. Σε ότι αφορά στα αγγεία, η περιφερική αγγειοδιαστολή, η οποία οφείλεται στην ταχεία χρησιμοποίηση του οξυγόνου, στην αυξημένη παραγωγή τελικών προϊόντων του μεταβολισμού και στη χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αρτηριών από τη θυρεοειδική ορμόνη, οδηγεί σε μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων (ΠΑΑ).¹⁶ Η πτώση των ΠΑΑ παίζει κεντρικό ρόλο στις αιμοδυναμικές μεταβολές που συνοδεύουν τον υπερθυρεοειδισμό, οδηγώντας σε περαιτέρω αύξηση της καρδιακής συχνότητας, εκλεκτική αύξηση της ροής αίματος σε ορισμένα όργανα, όπως είναι το δέρμα, οι σκελετικοί μύες και η καρδιά, και σε πτώση της διαστολικής πίεσης με ταυτόχρονη διεύρυνση της πίεσης παλμού. Η αγγειοδιαστολή και η απουσία αύξησης της νεφρικής ροής αίματος οδηγούν σε μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και σε ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης, γεγονός που



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση των αιμοδυναμικών αλλαγών που συνοδεύουν τον υπερθυρεοειδισμό. Κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. LVESV: Τελοσυστολικός όγκος αριστερής κοιλίας, LVEDV: Τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας.

αυξάνει την κατακράτηση νατρίου και τον όγκο του αίματος.^{17,18} Ο συνδυασμός της αύξησης του όγκου του αίματος και της βελτίωσης της διαστολικής χάλασης της καρδιακής λειτουργίας συμβάλλει στην αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (ΤΔΟΑΚ). Το καθαρό αποτέλεσμα του αυξημένου προφορτίου και του μειωμένου μεταφορτίου μεταφράζεται σε σημαντική αύξηση του όγκου παλμού. Αντίστοιχα, η αύξηση της καρδιακής συχνότητας και του όγκου παλμού οδηγεί σε διπλασιασμό ή τριπλασιασμό της καρδιακής παροχής. Η καρδιακή παροχή είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από αυτή που αναμένεται από τα υψηλά επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και την αναμενόμενη αλλαγή από την αύξηση του μεταβολικού ρυθμού του σώματος.¹⁷ Από τους παραπάνω παράγοντες η αύξηση του προφορτίου είναι εκείνη που κυρίως ευθύνεται για την αύξηση της καρδιακής παροχής.¹⁹

Οι ανωτέρω αναφερθείσες μεταβολές της συστολικής και διαστολικής καρδιακής λειτουργίας αναστρέφονται πλήρως ή τουλάχιστον βελτιώνονται σημαντικά μετά την αποκατάσταση της θυρεοειδικής λειτουργίας.²⁰ Τα παραπάνω έχουν οδηγήσει στην υπόθεση ότι η δύσπνοια προσπάθειας και η μειωμένη ανοχή στην άσκηση που συνοδεύουν τον υπερθυρεοειδισμό μπορεί να μην έχουν καρδιογενή προέλευση. Επίσης, η βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας δεν έχει επιβεβαιωθεί με αιμοδυναμικές μετρήσεις και πρέπει να εκτιμάται με προσοχή, καθώς η αύξηση της συσταλτικότητας και του προφορτίου που συνοδεύουν τον υπερθυρεοειδισμό επηρεάζουν και τους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες της διαστολικής λειτουργίας (Πίνακας I, Εικόνα 1).

Καρδιακές εκδηλώσεις του υπερθυρεοειδισμού (Πίνακας II)

Οι κλινικές εκδηλώσεις του υπερθυρεοειδισμού είναι χαρακτηριστικά παραδείγματα των πολυάριθμων δράσεων της θυρεοειδικής ορμόνης στα διάφορα όργανα-στόχους. Συνήθως οι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό αναπτύσσουν ευερεθιστότητα, νευρικότητα, συναισθηματική αστάθεια, μυϊκή αδυναμία, διαταραχές εμμίνου ρύσεως, απώλεια βάρους παρά την αυξημένη πρόσληψη τροφής και καρδιαγγειακά συμπτώματα όπως αίσθημα παλμού στο 85% των ασθενών, δύσπνοια στην προσπάθεια και αδυναμία περίπου στο 50% των περιπτώσεων. Τα συμπτώματα αυτά αρχικά μπορεί να είναι ήπια και βαθμιαία να επιδεινώνονται.

Η εκδήλωση στηθάγχης, που μπορεί να οφείλε-

Πίνακας II. Καρδιαγγειακές επιπλοκές του υπερθυρεοειδισμού.

Συμπτώματα και σημεία	Συχνότητα (%)
Αίσθημα παλμών	85
Μειωμένη ανοχή στην άσκηση	65
Δύσπνοια προσπάθειας	50
Εύκολη κόπωση	50
Στηθάγχη προσπάθειας	5
Ταχυκαρδία	90
Συστολικά φυσιόμενα	50
Συστολική υπέρταση	30
Κολπική μαρμαρυγή	15

ται είτε σε διαταραχή του ισοζυγίου προσφοράς/ζήτησης οξυγόνου είτε σε αγγειοσύσπαση είναι σπάνια, ωστόσο συνήθως υποδηλώνει την παρουσία αποφρακτικής νόσου των στεφανιαίων αγγείων. Κατά τη φυσική εξέταση το συνηθέστερο εύρημα από το καρδιαγγειακό σύστημα είναι η ταχυκαρδία, με το 90% των ασθενών να έχει καρδιακό ρυθμό ηρεμίας που υπερβαίνει τους 90 παλμούς/λεπτό.

Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν έντονους περιφερικούς παλμούς, ευρύ φάσμα πίεσης παλμού, αυξημένη ένταση καρδιακών τόνων και συστολικό φύσημα εξώθησης στο 50% των περιπτώσεων. Ένας συστολικός ήχος που ονομάζεται τριβή Means-Lerman απαντά λιγότερο συχνά και οφείλεται σε τριβή του περικαρδίου με τον υπεζωκότα, μιμούμενος την περικαρδιακή τριβή.

Στους ασθενείς με νόσο Graves παρατηρείται αυξημένη συχνότητα πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας.²¹ Πρόσφατες μελέτες ερμηνεύουν τις αιμοδυναμικές μεταβολές που συνοδεύουν τον υπερθυρεοειδισμό ως αιτία της παραπάνω πάθησης, ενώ έχει προταθεί και η παρουσία γενετικού υποστρώματος. Η παρουσία συστολικού φυσιόμετος σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό αυξάνει την πιθανότητα της παρουσίας ανεπάρκειας μιτροειδούς, ως αποτέλεσμα της πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας.

Καρδιακές επιπλοκές του υπερθυρεοειδισμού

Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί είτε να επιπλέξει προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο ή να οδηγήσει σε καρδιακές επιπλοκές άτομα με φυσιολογικό μυοκάρδιο. Ο υπερθυρεοειδισμός λόγω της αύξησης του καρδιακού ρυθμού, της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας και των απαιτήσεων σε οξυγόνο αναδεικνύει επίσης καταστάσεις, όπως είναι η σιωπηλή στεφανιαία νόσος ή η αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.

Διαταραχές ρυθμού

Τα συνηθέστερα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα στους υπερθυρεοειδικούς ασθενείς είναι η φλεβοκομβική ταχυκαρδία και η βράχυνση του διαστήματος PR. Παρά τη βελτίωση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας ενδοκολπικές και ενδοκοιλιακές διαταραχές αγωγιμότητας απαντούν περιστασιακά. Περισσότερο συχνή είναι η παράταση της ενδοκολπικής αγωγιμότητας, όπως αυτή εκδηλώνεται με αύξηση της διάρκειας του κύματος P. Καθυστερήση της ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας με μορφολογία αποκλεισμού δεξιού σκέλους απαντά στο 15 % περίπου των ασθενών, ενώ για άγνωστους λόγους μπορεί να παρουσιαστεί και κολποκοιλιακός αποκλεισμός. Επίσης, ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμες κολπικές συστολές, παροξυσμική κολπική ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή και κολπικό περυσισμό.²² Μεταξύ των αρρυθμιών αυτών η κολπική μαρμαρυγή είναι η συνηθέστερη επιπλοκή του υπερθυρεοειδισμού στην καρδιά. Απαντά στο 5-15% περίπου των περιπτώσεων και συνήθως συνοδεύεται από ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση. Είναι συνηθέστερη στους άντρες και η συχνότητά της αυξάνεται σημαντικά προοιούσης της ηλικίας, ενώ ανευρίσκεται σπάνια σε ασθενείς < 40 ετών.²³ Το 25 % των ηλικιωμένων υπερθυρεοειδικών ασθενών παρουσιάζει κολπική μαρμαρυγή. Η πλειονότητα των ασθενών με υπερθυρεοειδισμό και κολπική μαρμαρυγή έχει διατεταμένο αριστερό κόλπο, συγκριτικά με το λιγότερο του 7% των υπερθυρεοειδικών ασθενών με φλεβοκομβικό ρυθμό.²⁴

Όπως συμβαίνει στην περίπτωση της στηθάγχης και της καρδιακής ανεπάρκειας, η ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής δεν πρέπει να θεωρείται ότι οφείλεται μόνο στον υπερθυρεοειδισμό και ο ασθενής πρέπει να υποβάλλεται σε έλεγχο για την ύπαρξη υποκείμενης οργανικής καρδιοπάθειας. Αντίθετα με την κολπική μαρμαρυγή, ο κολπικός περυσισμός και η παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία συναντώνται σπάνια. Η κοιλιακή ταχυκαρδία παρατηρείται επίσης σπάνια και η παρουσία της καταδεικνύει την ύπαρξη υποκείμενης καρδιοπάθειας. Ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό έχουν επίσης αύξηση της μέσης καρδιακής συχνότητας στη διάρκεια του 24ώρου και αύξηση του αριθμού των έκτακτων κολπικών συστολών.

Η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής είναι επίσης αυξημένη. Η μελέτη Framingham κατέγραψε την πρόγνωση στα 10 χρόνια 2000 ασθενών με ηλικία άνω των 60 ετών, που ήταν κλινικά ευθυρεοειδι-

κοί και σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Από τους 61 ασθενείς με χαμηλά επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) (<0.1 mU/l) το 28% ανέπτυξε κολπική μαρμαρυγή συγκριτικά με το 11% των 1576 ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα (>0.1 mU/l). Ανάλυση των δεδομένων κατέδειξε ότι η χαμηλή συγκέντρωση TSH σχετίζεται με τριπλασιασμό του κινδύνου ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι εμφανής υπερθυρεοειδισμός παρουσιάστηκε μόνο σε δύο ασθενείς με χαμηλά επίπεδα TSH και σε έναν με φυσιολογικές τιμές. Τα παραπάνω δεδομένα συμφωνούν με άλλες μελέτες που δείχνουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα TSH δεν αναπτύσσουν εμφανή υπερθυρεοειδισμό.²⁵ Συνεπώς, ο κίνδυνος εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό είναι ο ίδιος με τον αντίστοιχο κίνδυνο σε ασθενείς με κλινικό υπερθυρεοειδισμό.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η αιμοδυναμική επιβάρυνση λόγω του υπερθυρεοειδισμού μειώνει τα αποθέματα μυοκαρδιακής συσταλτικότητας και εμποδίζει την περαιτέρω αύξηση της καρδιακής παροχής και του κλάσματος εξωθήσεως στην άσκηση, πιθανώς από αδυναμία μείωσης των ήδη χαμηλών ΠΑΑ. Συνεπώς, η υπερθυρεοειδική καρδιά λειτουργεί με τη μέγιστη ικανότητά της ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας. Η επιβαλλόμενη αύξηση του προφορτίου και του ολικού όγκου αίματος αυξάνει το καρδιακό έργο και προάγει την ανάπτυξη υπερτροφίας του μυοκαρδίου, επιτρέποντας έτσι στην καρδιά να αντιροπώσει επιτυχώς την αιμοδυναμική επιβάρυνση.²⁶

Η πλειονότητα των υπερθυρεοειδικών ασθενών βρίσκεται σε κατάσταση υψηλής καρδιακής παροχής απουσία συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, και παρά το διπλασιασμό ή τριπλασιασμό της καρδιακής παροχής και της υπερφυσιολογικής συσταλτικότητας, η αύξηση τόσο του προφορτίου όσο και του όγκου αίματος οδηγεί σε άνοδο της πίεσης πλήρωσης των κοιλιών και συνεπώς σε μετρίου βαθμού πνευμονική και περιφερική συμφόρηση.

Η παραπάνω «καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής» εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς μικρής ηλικίας με σοβαρό και μακροχρόνιο υπερθυρεοειδισμό απουσία υποκείμενης καρδιοπάθειας, ενώ αποκρίνεται καλά στη θεραπεία με διουρητικά.

Ένα μικρό ποσοστό ασθενών, κυρίως ηλικιωμένοι με κολπική μαρμαρυγή ή υποκείμενη καρδιοπάθεια, αναπτύσσει καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμέ-

νη συσταλτικότητα και κλάσμα εξώθησης και αυξημένων διαστάσεων αριστερή κοιλία.²⁷ Τα παραπάνω συνοδεύονται από διεύρυνση της αρτηριοφλεβικής διαφοράς οξυγόνου (AVO_2), μείωση της καρδιακής παροχής, περαιτέρω αύξηση της κοιλιακής πίεσης πλήρωσης και των ΠΑΑ και παρουσία τρίτου καρδιακού τόνου. Η μορφή αυτή της συστολικής δυσλειτουργίας συνήθως αντιστρέφεται με την αποκατάσταση της θυρεοειδικής λειτουργίας.^{27,28} Ο λόγος για τον οποίο ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν «υπερθυρεοειδική μυοκαρδιοπάθεια» και προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια παραμένει άγνωστος.²⁹ Εξήγηση θα μπορούσε να είναι η καταστρεπτική δράση της εμμένουσας ταχυκαρδίας. Το παραπάνω ενισχύεται από το γεγονός ότι δεν παρατηρείται μυοκαρδιακή καταστροφή στο οπτικό και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σε ασθενείς με εικόνα διατατικής μυοκαρδιοπάθειας από υπερθυρεοειδισμό.³⁰

Υπέρταση

Το ένα τρίτο των ασθενών με υπερθυρεοειδισμό και κυρίως οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν συστολική αρτηριακή υπέρταση. Το παραπάνω οφείλεται εν μέρει σε αδυναμία του αγγειακού συστήματος να ανταποκριθεί στον αυξημένο όγκο παλμού. Η μείωση των ΠΑΑ οδηγεί σε ελάττωση της διαστολικής πίεσης, ερμηνεύοντας έτσι τη χαμηλή μέση αρτηριακή πίεση και τη σπάνια εμφάνιση διαστολικής υπέρτασης στους ασθενείς αυτούς.³¹ Η αποκατάσταση της θυρεοειδικής λειτουργίας αντιστρέφει πλήρως τις αναφερθείσες μεταβολές.

Επίδραση καρδιαγγειακών διαταραχών και φαρμάκων στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών

Μη θυρεοειδικά συστηματικά νοσήματα μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικές μεταβολές των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών σε ασθενείς με μη εμφανή θυρεοειδική νόσο. Συνήθως εκδηλώνονται με χαμηλά επίπεδα T_3 ή σε ορισμένες περιπτώσεις με χαμηλό κλάσμα T_3/T_4 , έχοντας φυσιολογικά επίπεδα της TSH. Χαμηλά επίπεδα της T_3 μπορεί να εμφανιστούν έως και στο 50% των ενδονοσοκομειακών ασθενών, όπως και σε αρκετούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Πίνακας III).³²

Ένας αριθμός καρδιολογικών φαρμάκων μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών σε κατά τα άλλα ευθυρεοειδικούς ασθενείς. Περισσότερο από το 50% των ασθενών που λαμβάνουν χρονίως αμιωδαρόνη παρουσιάζει σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, όπως αυτό φαίνεται με την αύξηση των επιπέδων της T_4 κατά 45%, έχοντας φυσιολογικά επίπεδα των T_3 και TSH.³³ Συνεπώς, η αύξηση των επιπέδων της T_4 σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιωδαρόνη δεν πρέπει να μεταφράζεται οπωσδήποτε ως σημείο υπερθυρεοειδισμού. Επειδή η αμιωδαρόνη οδηγεί σε υπερθυρεοειδισμό στο 2-25% των περιπτώσεων, η ερμηνεία των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών καθίσταται δύσκολη. Η εμφάνιση του υπερθυρεοειδισμού χαρακτηρίζεται από αύξηση των επιπέδων της T_4 με ταυτόχρονη σημαντική μείωση της TSH, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν κλινικές εκδηλώσεις που καταδεικνύουν υπερπαρα-

Πίνακας III. Επίδραση των καρδιαγγειακών φαρμάκων στις συγκεντρώσεις των θυρεοειδικών ορμονών

Φαρμακευτικές ουσίες	Μηχανισμοί δράσης	Αλλαγές στις συγκεντρώσεις των θυρεοειδικών ορμονών.
Αμιωδαρόνη (IV)	Αναστολή της μετατροπής T_4 σε T_3	↑ TSH, _↑ T_4 , _↓ T_3
Αμιωδαρόνη (χρόνια θεραπεία)	Αναστολή της μετατροπής T_4 σε T_3	↑ T_4 , → T_3 and TSH
Φουροσεμίδη (IV)	Αναστολή της σύνδεσης T_3/T_4 στο TBG	↓ T_4 , μικρή _↑ free T_4
Ηπαρίνη * (IV)	Αναστολή της κατανομής της T_4 στους ιστούς	μικρή ↑ T_4 και free T_4
Προπανολόλη	Αναστολή της μετατροπής της T_4 στην περιφέρεια	μικρή ↓ T_3
Προπανολόλη*	Αναστολή της κυτταρικής πρόσληψης της T_4	↑ T_4 και free T_4
Μετοπρολόλη/Ατενολόλη	Καμία επίδραση	→ T_3/T_4 , → TSH
Αναστολείς ασβεστίου	Αναστολή της ιστικής πρόσληψης της T_3	?
Νικοτινικό οξύ	Μείωση της συγκέντρωσης στον ορό TBG	↓ T_4
Ντοπαμίνη	Καταστολή της παραγωγής TSH	↓ TSH, → T_3/T_4

* Σε υψηλές δόσεις.

TBG = θυρεοειδεσμευτική σφαιρίνη,

→ = χωρίς αλλαγή

γωγή θυρεοειδικών ορμονών. Σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως αμιωδαρόνη η μέτρηση της TSH αποτελεί πιο αξιόπιστο δείκτη ελέγχου της θυρεοειδικής λειτουργίας.³³

Θεραπεία καρδιαγγειακής νόσου που σχετίζεται με υπερθυρεοειδισμό

Σε ασθενείς με ταχυκαρδία χωρίς συνοδές καρδιακές επιπλοκές, όπως είναι η ασταθής στηθάγχη ή η καρδιακή ανεπάρκεια, η συντηρητική αντιμετώπιση με αντιθυρεοειδικά φάρμακα θεωρείται η πλέον ενδεδειγμένη. Στους ασθενείς με ταχυκαρδία που συνοδεύεται από ασταθή στηθάγχη λόγω υποκείμενης στεφανιαίας νόσου ή αγγειοσυσπάσης των στεφανιαίων ή θυρεοτοξίκωσης, η ταχεία μείωση του καρδιακού ρυθμού πρέπει να επιτυγχάνεται άμεσα με χρήση β-αναστολέων.^{34,35}

Λόγω του εν δυνάμει κινδύνου οι παραπάνω ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται αιμοδυναμικά σε μονάδα εντατικής παρακολούθησης. Η χορήγηση β-αναστολέα περιορίζει τα μέσω των βήτα υποδοχέων συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού, όπως είναι η έντονη ανησυχία και ο τρόμος.

Στον υπερθυρεοειδισμό λόγω της αυξημένης κάθαρσης πλάσματος απαιτούνται συνήθως υψηλότερες δόσεις β-αναστολέα.³⁶ Από τους β-αναστολείς η προπανολόλη έχει το πλεονέκτημα ότι μειώνει τη μετατροπή της T₄ σε T₃ στους περιφερικούς ιστούς, ωστόσο η δράση αυτή έχει περιορισμένη θεραπευτική αξία, ενώ άλλα καρδιοελεγκτικά φάρμακα με μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής είναι εξίσου αποτελεσματικά. Η απελευθέρωση της ορμόνης από τον θυρεοειδή αδένα αναστέλλεται από το ανόργανο ιώδιο, με αποτέλεσμα οι ουσίες αυτές να καθίστανται ωφέλιμες λόγω της ταχείας έναρξης δράσης τους. Η διόρθωση του υπερθυρεοειδισμού μπορεί να ξεκινήσει με φάρμακα, όπως είναι η προπυλθιουρακίλη, που αναστέλλει τη σύνθεση της θυρεοειδικής ορμόνης.³⁷

Σε ασθενείς όπου η θυρεοτοξίκωση συνοδεύεται από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η συντηρητική θεραπεία με διουρητικά, όπως είναι η φουροσεμίδη, βοηθά στην αντιστροφή της υπερφόρτωσης του όγκου. Η διγοξίνη είναι λιγότερο ωφέλιμη στους υπερθυρεοειδικούς ασθενείς συγκριτικά με τους νορμοθυρεοειδικούς, λόγω της σχετικής αντίστασης στη δράση της. Το παραπάνω οφείλεται εν μέρει στην κατανομή μεγαλύτερου όγκου και στην ανάγκη καταστολής περισσότερων αντλιών Na-K-ATPάσης στο μυοκάρδιο.³⁸ Συνεπώς, ακόμα

και πολύ μικρές δόσεις διγοξίνης με μηδαμικό όφελος για το μυοκάρδιο μπορεί να οδηγήσουν σε τοξικό δακτυλιδισμό. Ανεξαρτήτως του παραπάνω περιορισμού η χορήγηση διγοξίνης πρέπει πάντα να αποτελεί θεραπευτική λύση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συνοδό κολπική μαρμαρυγή. Η χρήση β-αναστολέων πρέπει να γίνεται με σύνεση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω του κινδύνου επιδείνωσης των συμπτωμάτων και συνεπώς η απόφαση χορήγησής τους πρέπει να βασίζεται στο γεγονός ότι η αυξημένη καρδιακή συχνότητα συμβάλλει στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Φάρμακα με βραχύ χρόνο δράσης, όπως είναι η εσμολόλη, μπορεί να χορηγηθούν ενδοφλεβίως υπό παρακολούθηση σε monitor, ώστε να φανεί γρήγορα η θεραπευτική δράση τους.³⁹

Σε ασθενείς με ταχεία κολπική μαρμαρυγή η προσπάθεια ηλεκτρικής ανάταξης δεν πρέπει να επιχειρείται πριν αποκατασταθεί η θυρεοειδική λειτουργία, καθώς η διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού είναι αδύνατη όσο ο ασθενής είναι υπερθυρεοειδικός.³⁸ Ο αρχικός θεραπευτικός στόχος πρέπει να στρέφεται στον έλεγχο του κοιλιακού ρυθμού, συνήθως με β-αναστολέα. Η χορήγηση αναστολέων ασβεστίου, όπως η διλτιαζέμη ή η βεραπαμίλη ωφελούν στο μακροχρόνιο έλεγχο της κοιλιακής συχνότητας. Ωστόσο, η ενδοφλέβια χορήγηση αναστολέων ασβεστίου πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω πτώση των ΠΑΑ και κακώθη υπόταση.³⁹

Όταν επιτευχθεί το επιθυμητό επίπεδο θυρεοειδικών ορμονών, η αυτόματη αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες, όπως είναι η ηλικία του ασθενούς, η διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής, το μέγεθος του αριστερού κόλπου και η παρουσία υποκείμενης καρδιοπάθειας. Τα δύο τρίτα των ασθενών με σχετικά μικρή διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής αποκαθιστούν αυτόματα τον φλεβοκομβικό ρυθμό με την αποκατάσταση των θυρεοειδικών ορμονών.³⁹

Το πρόβλημα της αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό και ταυτόχρονη κολπική μαρμαρυγή δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Σε αντίθεση με παλαιότερες, οι πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό και κολπική μαρμαρυγή δεν ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο και εγκεφαλικά επεισόδια, συγκριτικά με ίδιας ηλικίας ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή άλλης αιτιολογίας. Παρόμοια με άλλες αιτίες κολπικής μαρμαρυγής η ηλικία και η παρουσία υποκείμενης καρδιοπά-

θειας αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου.²³ Ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν ότι η χορήγηση αντιπηκτικών δεν είναι απαραίτητη σε νέους ασθενείς με βραχύ χρόνο διάρκειας της κολπικής μαρμαρυγής (λιγότερο από 2-3 μήνες) και χωρίς υποκείμενη καρδιοπάθεια, στους οποίους η ταχεία ανάταξη σε φλεβόκομβο αναμένεται με την έναρξη της αντιθυρεοειδικής θεραπείας. Σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με μεγάλης διάρκειας κολπική μαρμαρυγή και ειδικά με υποκείμενη καρδιοπάθεια, που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο, η χορήγηση αντιπηκτικών είναι ενδεδειγμένη.²³ Αν και η συνιστώμενη δόση του ανταγωνιστή βιταμίνης K (π.χ. ασενοκουμαρόλης) είναι όμοια, οι υπερθυρεοειδικοί ασθενείς χρειάζονται μικρότερες δόσεις συγκριτικά με τους ευθυρεοειδικούς, λόγω της επιταχυνόμενης κάθαρσης των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξης.³⁸

Συμπερασματικά

Τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών των καρδιαγγειακών επιπλοκών του υπερθυρεοειδισμού. Καθώς η καρδιά αποτελεί όργανο-στόχο για αρκετές από τις γονιδιακές και μη γονιδιακές δράσεις της θυρεοειδικής ορμόνης, οι περισσότεροι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό εκδηλώνουν αιμοδυναμικές και καρδιαγγειακές εκδηλώσεις. Ο ακρογωνιαίος λίθος στη διάγνωση παραμένει η μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών και της TSH στον ορό. Ορισμένες καταστάσεις και καρδιαγγειακά φάρμακα επηρεάζουν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και συνεπώς απαιτούν προσοχή στη διάγνωση της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας. Σοβαρές καρδιακές επιπλοκές, όπως είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η κολπική μαρμαρυγή και η στηθάγχη μπορεί να εμφανιστούν στους υπερθυρεοειδικούς ασθενείς, ενώ η θεραπεία τους απαιτεί κατά προτεραιότητα ρύθμιση του υπερθυρεοειδισμού.

Βιβλιογραφία

- Pantos C, Malliopolou V, Varonos DD, Cokkinos DV. Thyroid hormone and phenotype of cardioprotection 2004; 99: 101-120.
- Tsai MJ, O'Malley BW: Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Ann Rev Biochem* 1994; 63: 451-486.
- Davis PJ, Davis FB: Nongenomic actions of thyroid hormone. *Thyroid* 1996; 6: 497-504.

- Ribeiro RC, Apriletti JW, West BL, Wagner RL, Fletterick RJ, Schaufele F, et al: The molecular biology of thyroid hormone action. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 758: 366-389.
- Leng X, Blanco J, Tsai SY, Ozato K, O'Malley BW, Tsai MJ: Mechanisms for synergistic activation of thyroid hormone receptor and retinoid X receptor on different response elements. *J Biol Chem* 1994; 269: 31436-31442.
- Tsika RW, Bahl JJ, Leinwand LA, Morkin E: Thyroid hormone regulates expression of a transfected human alpha-myosin heavychain fusion gene in fetal rat heart cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 379-383.
- Zarain-Herzberg A, Marques J, Sukovich D, Periasamy M: Thyroid hormone receptor modulates the expression of the rabbit cardiac sarco (endo) plasmic reticulum Ca(2+)-ATPase gene. *J Biol Chem* 1994; 269: 1460-1467.
- Averyhart-Fullard V, Fraker LD, Murphy AM, Solaro RJ: Differential regulation of slow-skeletal and cardiac troponin I mRNA during development and by thyroid hormone in rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 609-616.
- Morkin E: Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation* 1993; 87: 1451-1460.
- Izumo S, Nadal-Ginard B, Mahdavi V: All members of the MHC multigene family respond to thyroid hormone in a highly tissuespecific manner. *Science* 1986; 231: 597-600.
- Hammond HK, White FC, Buxton IL, Saltzstein P, Brunton LL, Longhurst JC: Increased myocardial beta-receptors and adrenergic responses in hyperthyroid pigs. *Am J Physiol* 1987; 252: H283-H290.
- Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, Gabel M, Liggett SB, Walsh RA: Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation* 1997; 96: 592-598.
- Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, et al: Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995; 333: 1522-1527.
- Dudley SC Jr, Baumgarten CM: Bursting of cardiac sodium channels after acute exposure to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Circ Res* 1993; 73: 301-313.
- Walker JD, Crawford FA Jr, Mukherjee R, Spinale FG: The direct effects of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T3) on myocyte contractile processes. *Insights into mechanisms of action. J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1369-1379.
- Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I, Sellke FW: The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg* 1997; 85: 734-738.
- DeGroot WJ, Leonard JJ: Hyperthyroidism as a high cardiac output state. *Am Heart J* 1970; 79: 265-275.
- Resnick LM, Laragh JH: Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life Sci* 1982; 30: 585-586.
- Klein I and Ojamaa K: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *NEJM* 2001; 344: 501-509.
- Mintz G, Pizzarello R, Klein I: Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: Noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 146-150.
- Brauman A, Algom M, Gilboa Y, Ramot Y, Golik A, Stryjer D: Mitral valve prolapse in hyperthyroidism of two different origins. *Br Heart J* 1985; 53: 374-377.
- Petersen P, Hansen JM: Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke* 1988; 19: 15-18.

22. Danzi S, Klein I: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinology* 2004; 29: 139-150.
23. Iwasaki T, Naka M, Hiramatsu K, Yamada T, Niwa A, Aizawa T, et al: Echocardiographic studies on the relationship between atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with hyperthyroidism of Graves' disease. *Cardiology* 1989; 76: 10-17.
24. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD: Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 37-49.
25. Klein I, Hong C: Effects of thyroid hormone on cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart. *J Clin Invest* 1986; 77: 1694-1698.
26. Ikram H: The nature and prognosis of thyrotoxic heart disease. *Q J Med* 1985; 54: 19-28.
27. Kantharia BK, Richards HB, Battaglia J: Reversible dilated cardiomyopathy: An unusual case of thyrotoxicosis. *Am Heart J* 1995; 129: 1030-1032.
28. Cruz FE, Cheriex EC, Smeets JL, Atie J, Peres AK, Penn OC, et al: Reversibility of tachycardia-induced cardiomyopathy after cure of incessant supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 739-744.
29. Sachs RN, Vignot M, Modigliani E, Perennec-Cardinalli J, Kemeny JL, Amouroux J, et al: Absence of ultra-structural histological lesions of the myocardium in cardiac insufficiency of hyperthyroidism. *Ann Med Interne (Paris)* 1986; 137: 375-378.
30. Saito I, Saruta T: Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 379-386.
31. Reinhardt W, Mocker V, Jockenhovel F, Olbricht T, Reinwein D, Mann K, et al: Influence of coronary artery bypass surgery on thyroid hormone parameters. *Horm Res* 1997; 47: 1-8.
32. Harjai KJ, Licata AA: Effects of amiodarone on thyroid function (see comments). *Ann Intern Med* 1997; 126: 63-73.
33. Hellman R, Kelly KL, Mason WD: Propranolol for thyroid storm. *N Engl J Med* 1997; 297: 671-672.
34. Geffner DL, Hershman JM: Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 1992; 93: 61-68.
35. Shenfield GM: Influence of thyroid dysfunction on drug pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1981; 6: 275-297.
36. Klein I, Becker DV, Levey GS: Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 1994; 121: 281-288.
37. Chaudhury S, Ismail-Beigi F, Gick GG, Levenson R, Edelman IS: Effect of thyroid hormone on the abundance of Na, K-adenosine triphosphatase alpha-subunit messenger ribonucleic acid. *Mol Endocrinol* 1987; 1: 83-89.
38. Isley WL, Dahl S, Gibbs H: Use of esmolol in managing a thyrotoxic patient needing emergency surgery. *Am J Med* 1990; 89: 122-123.
39. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K: Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med* 1982; 72: 903-906.