




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



ÉTUDE ORIGINALE

Physiologie du mourir : hypothyroïdie en soins palliatifs

Hypothyroidism in the end-of-life patient



Patrick Vinay^{a,1,*}, Ronald Comtois^b,
Claude Petitclerc^c, Ivan Pavlov^d,
Louise Gagnon^a, Mamadou Seck^a

^a Service des soins palliatifs, hôpital Notre-Dame du CHUM, 1560, rue Sherbrooke-Est, Montréal H2L 4M1, Canada

^b Service d'endocrinologie, hôpital Notre-Dame du CHUM, 1560, rue Sherbrooke-Est, Montréal H2L 4M1, Canada

^c Service de biochimie clinique, hôpital Notre-Dame du CHUM, 1560, rue Sherbrooke-Est, Montréal H2L 4M1, Canada

^d Médecine familiale, hôpital Notre-Dame du CHUM, 1560, rue Sherbrooke-Est, Montréal H2L 4M1, Canada

Reçu le 15 novembre 2010 ; accepté le 10 février 2011

MOTS CLÉS

Hypothyroïdie ;
T3-T4-rT3

Résumé Une hypothyroïdie fonctionnelle est largement présente chez les malades en fin de vie. Il s'agit d'un phénomène complexe impliquant une baisse de la production de TRH et de TSH (inhibition fonctionnelle centrale) et une inhibition de la production tissulaire périphérique de T3 par désiodination tissulaire de la T4 (inhibition fonctionnelle des désiodinases). Ces changements ont une profonde influence métabolique et contribuent au tableau clinique de fin de vie. Pour certains, il s'agit d'un phénomène adaptatif considéré comme normal. Pour d'autres, ces changements ont un effet délétère sur la survie. Notre analyse suggère qu'il soit approprié de réduire la thérapie de remplacement chez les patients hypothyroïdiens arrivant en toute fin de vie.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Hypothyroidism;
T3-T4-rT3

Summary Patients in their last months or weeks of life demonstrate an hypothyroid syndrome. This is due to a low secretion of TRH and TSH (central inhibition of thyroid function) as well as to a reduced transformation of T4 into T3 by desiodination in the liver and other peripheral tissues. These changes have a profound influence on the metabolism and contribute to the

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : patrick.vinay@videotron.ca (P. Vinay).

¹ Photo.

clinical picture observed. This is thought to be a normal adaptative phenomenon. It is believed that it protects the patients against the proteolytic effect of T3, sparing the muscle mass. Others show that the low T3 syndrome shortens the survival time in certain diseases. Our analysis suggests that thyroid replacement could be safely reduced in the end-of-life period in patients using exogenous replacement of T4.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les patients en fin de vie sont pâles, ralentis et fatigués; ils ont froid, sont souvent endormis et ralentis. Ils ont des trous de mémoire, sont souvent constipés même sans prendre d'opiacés; ils présentent une sécheresse de la peau, une perte des cheveux, une hyponatrémie, de l'anémie, des réflexes et une relaxation musculaire lente. Ils présentent donc des symptômes et des signes proches de ceux retrouvés chez des patients hypothyroïdiens. Ce n'est pas un hasard: ils sont porteurs d'une hypothyroïdie fonctionnelle considérée comme normale dans leur état [1]. Cet état de choses a peut-être des retombées positives pour le malade en le protégeant contre une protéolyse musculaire excessive. Revoyons le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien en temps normal et chez les malades en fin de vie et examinons-en les conséquences pour la prise en charge des malades en fin de vie.

Production normale d'hormone thyroïdienne

L'hypothalamus surveille la fonction thyroïdienne et secrète au besoin un facteur, la TRH, stimulant la production de thyrotropine (TSH) par l'hypophyse antérieure. La TSH est sécrétée de façon pulsatile, surtout au cours de la nuit [2]. Sous l'effet stimulant de la TSH hypophysaire, la glande thyroïde produit la thyronine. Une iodination progressive de cette thyronine se produit dans le tissu thyroïdien pour produire la mono-, la di-, la tri- (T3, 20%) et surtout la tétra-iodothyronine (T4, 80%) (Fig. 1). L'hormone active, la T3 (production de 30–40 nmol par jour), et son précurseur périphérique, la T4 (production de 75–100 nmol par jour), sont expulsées par exocytose dans la circulation périphérique. Elles seront transportées dans le sang par des transporteurs spécifiques. Seule la thyroïde peut produire la T4. Cette forme précurseur pénétrera dans les différents tissus et y deviendra localement de la T3, par une déiodination réglée au moyen d'enzymes spécifiques dont l'activité est finement modulée en fonction des besoins locaux des tissus concernés. Deux types d'enzymes sont utilisés: la 5'-désiodase et la 5-désiodase.

La 5'-désiodase permet la conversion de T4 en T3. Il en existe deux grands types: la 5'-désiodase de type D1, retrouvée dans le foie, le rein, la thyroïde et de nombreux autres tissus périphériques; son Km est de 10^{-6} M. Son activité est fortement inhibée par une baisse de l'état nutritionnel; une autre 5'-désiodase de type D2 est présente dans le système nerveux central, l'hypophyse

et la thyroïde. Son activité constante est assurée par un Km de l'ordre de 10^{-9} M de façon à couvrir en tout temps les besoins du système nerveux central en hormone active [2].

La 5-désiodase D3 transforme la T4 en T3 «reverse» (rT3), une forme inactive de T3.

Les hormones T3, T4 et rT3 sont finalement conjuguées dans le foie (glucuronide, sulfate) et excrétées par les voies biliaires. Dans l'intestin, elles sont partiellement déconjuguées. Une réabsorption (cycle entérohépatique) peut alors contribuer au maintien du pool circulant de T3 et T4. Certains médicaments peuvent interagir avec ce cycle.

La T4, la forme principale retrouvée dans le sang (> 90%) (Tableau 1) est une forme de réserve, une prohormone. Elle sert surtout à produire localement de la T3 par déiodination spécifique dans les tissus cibles. Elle a une demi-vie longue de six à huit jours. C'est pour cela que c'est cette forme qui est utilisée comme produit de remplacement pour traiter l'hypothyroïdie (à raison de 50–125 µg/j ou 1,6 µg/kg). La T4 circulante est presque entièrement (99%) liée à des molécules de transport, particulièrement la TBG (Tableau 1). Les variations de concentration de ces transporteurs n'influencent que peu la concentration d'hormone T4 libre. La T3 est l'hormone active. Elle a une demi-vie courte de 24 heures. La T3 circulante est produite surtout dans les tissus périphériques à partir de la T4. La T3 circulante, largement liée à l'albumine, provient donc surtout d'un relargage de la T3 tissulaire vers la circulation. La T3 a moins d'affinité pour les protéines de transport et est donc plus facilement libérée sous forme libre.

Notons que la disponibilité de T4, forme de réserve de T3, est toujours largement supérieure à la T3 et assure donc un réservoir capable de maintenir une concentration normale de T3 en tout temps. La déiodination périphérique de T4 en T3 détermine cependant le statut hormonal en T3 et celle-ci est finement réglée.

L'hormone thyroïdienne T3 interagit avec des récepteurs spécifiques nucléotroques dans les tissus cibles. Le complexe récepteur-T3 entre dans le noyau et participe à la régulation locale de l'expression génique. C'est ainsi que la T3 active le métabolisme, stimule la production d'énergie et/ou de chaleur par les mitochondries, stimule la lipolyse, stimule les activités de catabolisme protéique dans les muscles (mais accroît la contractilité cardiaque), accroît la sensibilité aux catécholamines, influence la fonction cardiovasculaire, stimule le transit intestinal, etc.

L'hyperthyroïdie est donc une maladie catabolisante et entraîne un amaigrissement, une protéolyse, une production excessive de chaleur; l'hypothyroïdie aura un effet inverse.

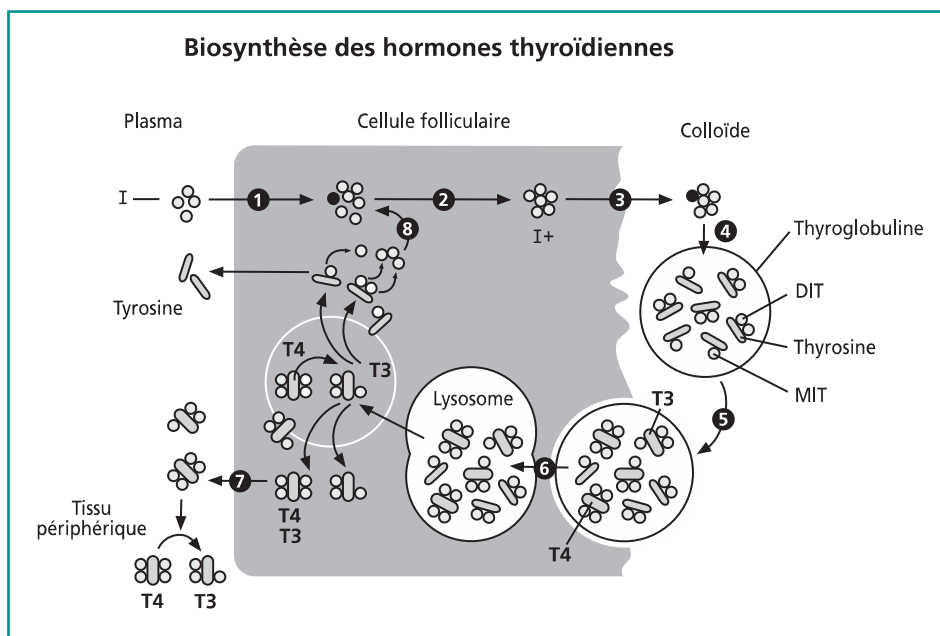


Figure 1. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.
Biosynthesis of thyroid hormones.

Tableau 1 T3, T4, TSH et liaison plasmatique aux transporteurs chez les normaux et les patients en fin de vie.
FT3, FT4, TSH and binding of thyroid hormones to plasma proteins.

	Patient normal			Patient en état critique		
	T4	T3	TSH	T4	T3	TSH
Total	60–145 nM	1,5–6 nM	0,5–5 mU/L	20–50 nM	1,5–6 nM	0,2–3 mU/L
Libre	10–23 pM	3–9 pM		18–20 pM	0,3–0,9 pM	
Fractions liées aux transporteurs						
Thyroglobuline	20–80 mg/L	67 %	46 %	5–30 mg/L	75 %	72 %
Albumine	40 g/L	10 %	53 %	20 g/L	5 %	25 %
Transthyrétine	200 mg/L	20 %	1 %	50 mg/L	10 %	3 %
Lipoprotéines		3 %			10 %	

Données en partie tirées de van den Beld, A.W. [3].

Fonction thyroïdienne en fin de vie

Les vieillards [2–4] et les grands malades [5] souffrant de malnutrition, d'un catabolisme accru et d'un statut inflammatoire chronique, présentent une chute de la concentration des hormones thyroïdiennes dans le sang (Tableau 1, Fig. 2).

Plus de 15% des femmes âgées de plus de 60ans présentent une hypothyroïdie subclinique (8% chez les plus jeunes) [6]. La concentration des protéines de transport de la T4 dans le sang s'abaisse alors (Tableau 1). En effet, l'albumine chute significativement après un mois de malnutrition et la transthyrétine chute des deux tiers en trois jours de jeûne. La globuline de transport de

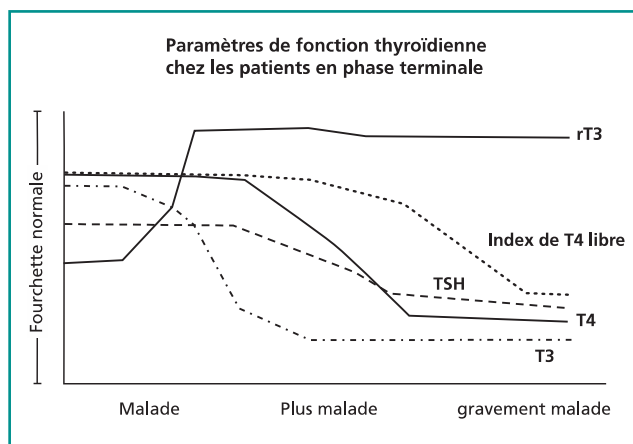


Figure 2. Paramètres de la fonction thyroïdienne chez les patients en phase terminale.
Thyroid hormones in end-of-life patients.

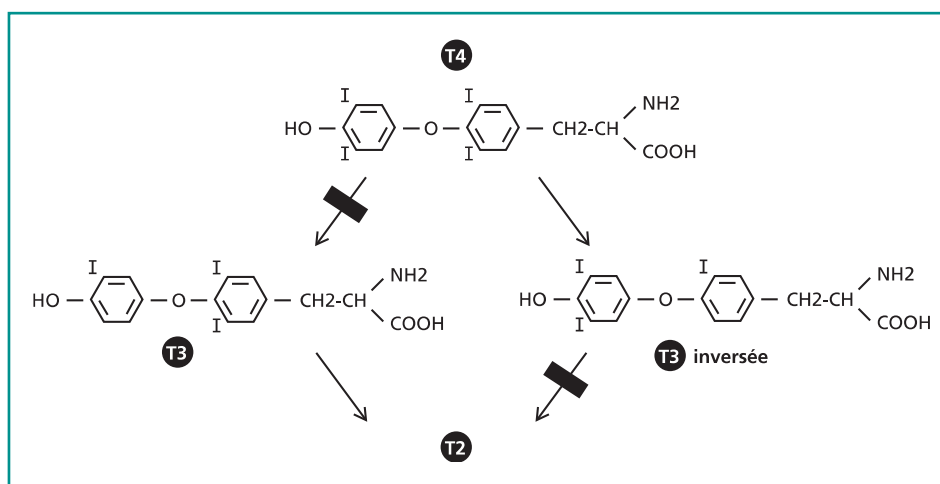


Figure 3. L'inhibition de la 5'-monodéiodinase réduit la production de T3 et le catabolisme de la T3 inversée (rT3).
Inhibition of 5'-monodeiodinase reduces production of T3 and catabolism of reverse T3 (rT3).

la T4 et les lipoprotéines chutent aussi. Une baisse de T4 totale circulante (forme liée plus forme libre) est donc vite apparente (Tableau 1). Les capacités de liaison de T4 par les transporteurs sont simultanément réduites par l'effet de différentes influences : glycosylation anormale des protéines, acides gras libres accrus capables de déplacer les hormones thyroïdiennes fixées à l'albumine [7] surtout en présence d'une hypoalbuminémie, facteurs plasmatiques spécifiques reliés à la maladie du malade [8]. Grâce à ce déplacement, la T4 libre demeure largement inchangée (Tableau 1).

Chez les malades en fin de vie, la concentration de T3, la forme active de l'hormone, chute pourtant (Tableau 1 et Fig. 2) [4]. Cela n'est pas dû à la baisse des capacités de transporteurs qui s'est effondrée car cela a peu d'effet sur la fraction libre d'hormone T4 ou T3. Mais la production moindre de T4 dans la thyroïde et surtout une transformation moindre de la T4 en T3 dans les tissus périphériques réduisent le passage de T3 dans le sang et donc sa concentration circulante. La concentration tissulaire de T3 est donc présumée baisser également. Une suppression de l'activité de 5'-monodéiodination dans les cellules périphériques et musculaires est démontrée dans les tissus des malades qui jeûnent, même modérément, et au cours des maladies chroniques et terminales [9,10]. La régulation à la baisse de l'activité des déiodinases est aussi reliée à l'augmentation locale des acides gras libres, aux cytokines inflammatoires (TNF, interféron, IL-6), au cortisol, etc. Cela abaisse la production locale de T3 et cause un ralentissement secondaire du métabolisme tissulaire. On parle alors d'un syndrome de T3 basse. En synergie, la 5-mono-iodinase D3 (qui produit la rT3) augmente d'activité alors que la 5'-monodéiodinase qui catabolise la rT3 est supprimée. Il s'ensuit que la concentration tissulaire et circulante de rT3 est augmentée (Fig. 3) [3]. L'accumulation de cette forme non-active de T3 contribue à l'existence d'un état hypothyroïdien chez les malades terminaux. Il se pourrait que la rT3 ait des effets biologiques encore mal compris dans certains tissus, et que cette accumulation ait un effet physiopathologique propre [11].

Étonnamment, la production de TSH qui contrôle la production d'hormone par la thyroïde est également supprimée au cours du syndrome de T3 abaissée [2]. Celle-ci ne répond plus normalement à la stimulation par la TRH [12,13]. L'organisme ne perçoit pas une situation d'hypothyroïdie au cours de ce syndrome de T3 basse. Une suppression centrale de l'axe thyroïdien prédomine donc en fin de vie [14]. On a longtemps pensé que ces changements plasmatiques ne s'accompagnaient pas de changements fonctionnels car la disponibilité de T4 excède toujours largement les besoins pour générer de la T3 et parce que la clinique ne confirmait pas la présence d'une hypothyroïdie significative.

Ces changements qui constituent le « syndrome de T3 basse » pourraient avoir des effets positifs comme des effets négatifs. Certains croient qu'il s'agit d'une hypothyroïdie réactionnelle qui confère aux grands malades une protection contre la fonction catabolisante de l'hormone thyroïdienne [3,15,16]. Cela aurait comme effet de réduire l'influence thyroïdienne sur la protéolyse (déjà stimulée par les phénomènes inflammatoires), de réduire l'oxydation des acides aminés, de favoriser un bilan musculaire protéique moins négatif [3,17,18]. Cela protégerait donc les malades contre une perte fonctionnelle plus rapide, en particulier dans les muscles respiratoires.

D'autres suggèrent que la baisse de T3 pourrait nuire à ces malades [17]. Des évidences récentes suggèrent que les niveaux bas de T3 auraient un effet négatif au cours de l'insuffisance cardiaque avancée [19]. Galli montre, par analyse des courbes de survie cumulative (Kaplan-Meyer), que les patients en insuffisance cardiaque avec une T3 inférieure à 1,2 nM meurent plus vite que les patients qui ont plus de 1,2 nM [19]. Le tissu myocardique en effet a peu d'activité déiodinase intrinsèque et dépend donc entièrement de l'apport de T3 circulante. La disponibilité de celle-ci pourrait être un facteur critique requis pour favoriser le remodelage myocardique. Alevizaki montre de même façon qu'un syndrome de T3 basse associé à la survenue d'un AVC prédit une survie moindre à un an [20]. Une T3 basse

Tableau 2 Médicaments altérant la fonction thyroïdienne.
Drugs which alter thyroid function.

Médicaments causant l'hypothyroïdie

Médicaments qui inhibent la synthèse ou la sécrétion de T3 T4

thionamides, lithium, perchlorate, aminoglutéthimide, thalidomide, composés iodés (incluant l'amiodarone, les expectorants, la bétadine et les antiseptiques topiques)

Absorption abaissée de la T4 ingérée

cholestyramine, colestipol, colesevelam, hydroxyde d'aluminium, carbonate de calcium, **sulcrafate, sulfate ferreux, raloxifène, oméprazole, lansoprazole**

Dysrégulation immunitaire

interféron-alpha, interleukine-2

Suppression de TSH

dopamine

Destruction de la glande thyroïde

sunitinib

Catabolisme accrue de T4 et suppression de TSH

bexarotène

Médicaments causant l'hyperthyroïdie

Mauvais dosage de lévothroxine (fréquent)

Stimulation de synthèse ou de sécrétion

iode, amiodarone

Dysrégulation immunitaire

interféron-alpha, interleukine-2

Médicaments interférant avec les tests de fonction sans causer de dysfonction thyroïdienne

TBG circulante basse

androgènes, danazol, **glucocorticoïdes**, acide nicotinique, asparaginase

TBG élevée par les estrogènes

tamoxifen, raloxifen, **méthadone**, clofibrate, héroïne, mitotane

Réduction de la liaison de T4 à la TBG

salicylate, **furosémide**, héparine, NSAIDS

Clairance accrue de T4

phénytoïne, carbamazépine, rifampin, phénobarbital

Suppression de sécrétion de TSH

dobutamine, **glucocorticoïdes**, propranolol, nadolol

Ross 2001 ; Tiré de Ross et al. Thyroid function in non thyroidal illness. Uptodate 2010 [1].
NB Les médicaments utilisés largement en soins palliatifs sont indiqués en caractères gras.

serait également associée à une mortalité plus élevée chez les insuffisants respiratoires [21].

Par ailleurs, Forrestier [22] et Tognini [23] démontrent une corrélation entre l'accumulation de rT3 et la mortalité chez les patients âgés ou très malades.

Il se pourrait que l'accumulation de rT3 soit associée à la baisse de T3 pour réduire la survie [11,22–24].

Cas particuliers

Il est clair que d'autres causes peuvent réduire directement la fonction thyroïdienne en fin de vie : chez les patients porteurs de néoplasme de la tête ou du cou, la radiothérapie peut affecter la thyroïde et réduire la fonction thyroïdienne. Il faut également mentionner que le carcinome hépatique peut accroître la concentration de TBG que la tumeur produirait en même temps que l'alpha-fœtoprotéine [25]. Ces conditions pourraient réduire plus avant la dispo-

nibilité de T4 et de T3 libres et exagérer le syndrome décrit ici.

Médication

Certaines molécules influencent la production, la sécrétion ou la liaison de T3 et de T4 aux protéines de transport et diminuent ainsi les valeurs mesurées de T3 et T4 totaux. De façon générale, cela ne cause pas de problèmes en soins palliatifs, soit parce que ces médicaments sont cessés, soit parce qu'ils n'ont qu'un effet discret. Néanmoins il est utile de considérer que la médication peut améliorer ou aggraver les changements du statut thyroïdien du malade.

Les médicaments qui influencent la fonction thyroïdienne sont présentés dans le **Tableau 2** avec des indications pour les médicaments fréquemment utilisés en fin de vie.

Patients en fin de vie qui utilisent un remplacement de l'hormone thyroïdienne

Plusieurs patients doivent prendre toute leur vie un remplacement quotidien d'hormone thyroïdienne parce que leur glande ne fonctionne pas suffisamment (polyendocrinopathie, thyroïdite, ablation, radiothérapie...). Ils ingèrent en général de la T4 (de 50 à 125 µg par jour) pour remplacer la production normale de thyroxine. Lorsque ces patients arrivent en fin de vie, on hésite à réduire leur médication de remplacement : on laisse en général cette médication tant que le patient peut l'ingérer.

Les données les plus récentes ne permettent cependant pas de décider si le maintien d'un remplacement hormonal fixe est favorable ou défavorable en fin de vie [18]. Le maintien d'un apport exogène stable de T4 pourrait contribuer à maintenir une production et donc une concentration tissulaire plus normale de T3. Cependant, c'est surtout la transformation locale de T4 en T3 qui s'abaisse avec la maladie, rendant ce remplacement de moins en moins efficace.

Mais il est possible de penser que la rT3, dont la synthèse est activée et dont la destruction est inhibée en fin de vie, serait sensiblement plus élevée chez les patients recevant un supplément régulier de son précurseur, la T4, que chez les autres. Or une concentration haute de rT3 est un facteur qui pourrait influencer négativement la survie, comme suggéré chez les patients âgés de plus de 65 ans [22]. Le remplacement thyroïdien deviendrait-il alors contre-productif ? Cependant on n'a jamais clairement démontré jusqu'ici d'effets négatifs au maintien du remplacement hormonal en fin de vie.

Il se pourrait donc qu'il y ait un bénéfice à mimer la nature et à réduire de 30–40 % (par tranche de 25 µg par jour) l'apport de thyroxine en toute fin de vie et à réduire ainsi la production de rT3 mise en cause comme agent défavorable en fin de vie [11,21–24].

On pourrait considérer réduire l'apport exogène de T4 de 40% au cours des deux derniers mois de vie.

Cela doit être proposé avec tact pour que le malade ne croie pas qu'on lui retire progressivement un traitement optimal de sa condition en raison de sa terminalité.

La médication de remplacement pourra être cessée sans crainte dès que l'apport oral devient impossible : les réserves tissulaires de T4 semblent suffisantes pour maintenir la fonction durant les dernières semaines de vie alors que l'apport exogène n'est peut-être plus un bénéfice pour le malade. Cette analyse aidera à expliquer aux familles la conduite palliative.

On constate ici que des recherches sur cette thématique du remplacement thyroïdien en fin de vie demeurent d'intérêt : un manque d'informations probantes est évident et limite une prise en charge optimale appuyée sur des données probantes.

Déclaration d'intérêts

Aucun.

Références

- [1] Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. Thyroid function in nonthyroidal illness. UpToDate 2010.
- [2] Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:245–64.
- [3] van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6403–9.
- [4] Blum M. Thyroid function and disease in the elderly. *Hosp Pract Off Ed* 1981;16:105–8 [110,113].
- [5] Oppenheimer JH. Thyroid function tests in nonthyroidal disease. *J Chronic Dis* 1982;35:697–701.
- [6] Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over 55 years. A study in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990;150:785.
- [7] Mendel C, Frost PH, Cavalieri EE. Effect of free fatty acids on the concentration of free thyroxine in human serum: the role of albumine. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1394.
- [8] Oppenheimer JHSH, Mariash CN, Kaiser FE. Evidence for a factor in the sera of patients with non thyroidal disease which inhibits iodothyronine binding by solid matrices, serum proteins, and rat hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:757.
- [9] Peeters R, Wouters PJ, Kaptein E, et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3202.
- [10] Arem RWG, Kaplas G, et al. Reduced tissue thyroid hormone in fatal illness. *Metabolism* 1993;42:102.
- [11] Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4559–65.
- [12] Borzio M, Caldara R, Borzio F, Piepoli V, Rampini P, Ferrari C. Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut* 1983;24:631–6.
- [13] Silva J.L. JL. Regulation of cerebrocortical and adenohipophyseal type II 5'-deiodinase by thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine. *Endocrinology* 1985;116:1627.

- [14] Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;1997:329.
- [15] Vignati L, Finley R, Haag S, Aoki TT. Protein conservation during prolonged fast: a function of triiodothyronine (T3) levels. *Trans Assoc Am Phys* 1978;91:169.
- [16] Gardner D, Kaplan MM, Stanley CA, Utiger RD. Effect of triiodothyronine replacement on the metabolic and pituitary response to starvation. *New England J Med* 1979;300:579.
- [17] Utiger R. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. *N Eng J Med* 1995;333:1562.
- [18] Brent G, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe non-thyroidal illness and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1.
- [19] Galli E, Pingitore A, Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. *Heart Fail Rev* 2010;15:155–69.
- [20] Alevsaki M, Synetou M, Xynos K, Pappa T, Vemmos KN. Low triiodothyronine: a strong predictor of outcome in acute stroke patients. *Eur J Clin Invest* 2007;37:651–7.
- [21] Scoscia E, Baglioni S, Eslami A, Iervasi A, Monti S, Todisco T. Low triiodothyronine (T₃) state: a predictor of outcome in respiratory failure? Results of a clinical pilot study. *Eur J Endocrinol* 2004;151:557–60.
- [22] Forestier E, Vinzio S, Sapin R, Schlienger JL, Golchot B. Increase reverse triiodothyronine is associated with shorter survival in independently-living elderly: the Alsanut study. *Eur J Endocrinol* 2009;160:207–14.
- [23] Tognini S, Marchini F, Dardano A, et al. Non-thyroidal illness syndrome and short-term survival in a hospitalized older population. *Age Aging* 2010;39:46–50.
- [24] Friberg L, Drvota V, Bjelak AH, Eggertsen G, Ahnve S. Association between increased levels of reverse triiodothyronine and mortality after acute myocardial infarction. *Am J Medicine* 2001;111:699–703.
- [25] Cavalieri RR. The effects of nonthyroid disease and drugs on thyroid function tests. *Med Clin North Am* 1991;75:27–39.