



Zaburzenia tyreometaboliczne a niewydolność serca

Thyrometabolic disorders and heart failure

Agata Fater-Dębska¹, Przemysław Gworys¹, Jan Brzeziński², Zenon Gawor¹

¹Oddział Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika, Łódź

²Klinika Chirurgii Ogólnej i Gruczołów Dokrewnych Katedry Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

Streszczenie

Hormony tarczycy są niezbędne do utrzymania prawidłowej funkcji wielu układów — w tym układu sercowo-naczyniowego. Ich nadmiar bądź niedobór może zaburzać homeostazę ustroju. Wywołany nadczynnością tarczycy hiperdynamiczny stan układu krążenia przejawia się przyspieszeniem częstości rytmu serca, wzrostem skurczowo-rozkurczowej różnicy ciśnień, znacznym wzrostem frakcji wyrzutowej oraz poprawą funkcji rozkurczowej lewej komory. Dłuższy czas trwania tyreotoksykozy, jak również nałożenie się tego stanu na już istniejącą chorobę serca, mogą doprowadzić do wystąpienia migotania przedsionków, pogorszenia przebiegu dławicy piersiowej lub do zastoinowej niewydolności serca. Zaburzenia hemodynamiki występujące w przebiegu niedoczynności tarczycy są przeciwstawne do zmian opisanych w nadczynności tego gruczołu, jednak obserwowane w praktyce objawy ze strony serca są bardziej skąpe. Znaczenie kliniczne hipotyreozy sprowadza się do rozwoju zmian miażdżycowych i nasilenia objawów choroby niedokrwiennej serca, a przez to pojawienia się bądź zaostrzenia objawów niewydolności układu sercowo-naczyniowego. Należy podkreślić, że skojarzone z zaburzeniami tyreometabolicznymi nieprawidłowości w funkcji układu sercowo-naczyniowego ustępują wraz z przywróceniem stanu eutyreozy. Obiecująco brzmią doniesienia sugerujące potencjalne korzyści wskutek wdrożenia leczenia tyroksyną u pacjentów z ostrymi bądź przewlekłymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Pozostające wciąż w sferze badań hipotezy wynikają ze spostrzeżeń, że zaburzenia funkcji serca w niedoczynności tarczycy przypominają zmiany towarzyszące niewydolności serca.

(*Endokrynol Pol 2007; 58 (3): 228–235*)

Słowa kluczowe: hormony tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, choroby układu sercowo-naczyniowego

Abstract

Thyroid hormones are essential to maintain normal function of many systems including the cardiovascular system. Their excess or deficiency may upset human body homeostasis. Hyperthyroidism leads to cardiovascular system's hyperdynamic status which is characterized by tachycardia, increased difference between systolic and diastolic arterial pressure, significant increase of the stroke volume and improvement of the left ventricular diastolic function. Long-lasting thyrotoxicosis in patient with heart disease may result in atrial fibrillation, deterioration of angina pectoris or congestive heart failure. Hypothyroidism leads to hemodynamic disturbances which are quite different than those observed in hyperthyroidism, but cardiac symptoms are scant in clinical practice. Hypothyroidism's clinical significance is limited to atherosclerosis progression and intensification of ischaemic heart disease symptoms. Both leads to symptomatic cardiovascular system failure or its deterioration. We should emphasize that cardiovascular system dysfunction associated with thyrometabolic disturbances subsides when euthyrosis is restored. It sounds promising that there are reports suggesting a potential advantage of thyroxin treatment in patients with acute or chronic cardiovascular system diseases. These hypotheses result from the observations that heart dysfunction in hypothyroidism is similar to that observed in heart failure.

(*Pol J Endocrinol 2007; 58 (3): 228–235*)

Key words: thyroid hormones, hyperthyroidism, hypothyroidism, cardiovascular diseases



Lek. Agata Fater-Dębska
Oddział Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
WSS im. M. Kopernika
ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź
tel.: 042 689 52 71, faks: 042 689 52 72
e-mail: afater@o2.pl

Wstęp

Wpływ hormonów tarczycy (TH, *thyroid hormones*) na układ krążenia znany jest od wielu lat. Pierwsza informacja dotycząca związku między powiększeniem tarczycy a zaburzeniami rytmu serca — „palpitacjami” — u kobiet pochodzi z 1785 roku. Jej autorem jest brytyjski lekarz C. Parry [1].

Tarczyca wydziela głównie tyroksynę (T_4) – 3,5,3',5'-tetrajodotyroninę, której aktywność biologiczna jest 3–8 razy słabsza niż trijodotyroniny (T_3) — 3,5,3'-trijodotyroniny. Stosunek objętościowy obu produkowanych hormonów to w przybliżeniu 7:1 [2]. W wątrobie, nerkach, mięśni sercowym, mięśniach szkieletowych oraz w innych narządach T_4 przekształcana jest przy udziale enzymu dejodynazy typu 1 (D1) w T_3 . Trijodotyronina, jako fizjologicznie aktywna postać hormonów tarczycy, wszechstronnie wpływa na serce za pośrednictwem receptorów dla T_3 , czego efektem jest:

- ekspresja genów kodujących białka strukturalne i enzymatyczne kardiomiocytów (działanie bezpośrednie);
- oddziaływanie na układ współczulny;
- wpływ na zmiany hemodynamiczne w krążeniu obwodowym [2, 3].

Mechanizm wewnątrzkomórkowego działania hormonów tarczycy

Molekularny efekt działania hormonów tarczycy na serce wynika z wiązania się T_3 z receptorami (TR, *thyroid hormone receptor*) w jądrach komórkowych [2]. W mięśniu sercowym wykazano obecność dwóch izoform tych receptorów: α_1 oraz β_1 . Jedynie α_1 pośredniczy w regulacji funkcji i zmianach fenotypu komórek serca. Izofорма β_1 prawdopodobnie w tych procesach nie odgrywa żadnej roli. Ciekawych informacji na temat znaczenia T_3 w regulacji pewnych przemian wewnątrzkomórkowych dostarczyli amerykańscy naukowcy. Dzięki zastosowaniu technik inżynierii genetycznej zaobserwowali oni szybkie, zależne od stężenia trijodotyroniny zmniejszenie się ilości białka receptorowego α_1 w wyniku dwóch procesów. Jednym z procesów jest degradacja proteosomalna. Drugi — niewyjaśniony do końca — polega na wpływie na okres półtrwania receptorowego mRNA. Autorzy tej pracy wykazali wszechstronne działanie hormonów tarczycy na serce. Wyniki ich badań są podstawą do opracowania nowych metod terapii chorób sercowo-naczyniowych [4].

Powstałe z połączenia receptora T_3 z hormonem T_3 oraz z innym receptorem (głównie retinoidowym X) monomery, homodimery, heterodimery oraz większe kompleksy wiążą się ze specyficznymi elementami odpowiedzi na T_3 (TREs, *T₃ response elements*), które są

umiejscowione w obrębie DNA w pobliżu miejsca rozpoczęcia transkrypcji [3, 5]. Składają się z dwóch lub więcej powtarzających się sekwencji nukleotydowych AGGTCA [6]. Dochodzi do aktywacji transkrypcji genów dodatnio regulowanych przez T_3 bądź do hamowania tego procesu — przy braku trijodotyroniny. Zwiększeniu ulega produkcja mRNA, a następnie translacja określonych białek.

Trijodotyronina reguluje transkrypcję różnych genów, odpowiedzialnych za kodowanie ważnych dla mięśnia sercowego białek strukturalnych i regulatorowych, związanych z jego funkcją skurczową, takich jak: Ca^{2+} ATP-aza retikulum sarkoplazmatycznego (SERCA2, *sarcoendoplasmatic reticulum Ca²⁺ ATP-ase*), fosfolamban (PBL, *phospholamban*), łańcuchy ciężkie miozyny (MHC, *myosin heavy chain*) i receptory β -adrenergiczne [2].

Typowym przykładem oddziaływania T_3 na kurczliwość komórek mięśnia sercowego jest indukcja zmian w ilościowym rozkładzie izoform łańcuchów ciężkich miozyny, wykazana na modelu zwierzęcym — w sercu szczurów i królików [5, 7, 8]. Stwierdzono, że hormony tarczycy, wpływając na ekspresję genu kodującego izoformę α -MHC, przyczyniają się do zwiększenia produkcji miozyny V1. Składa się ona między innymi z dwóch ciężkich łańcuchów α , w których aktywność ATP-azy jest wysoka. Dzięki przewodze tego właśnie białka strukturalnego w mięśniu sercowym w nadczynności tarczycy zwiększa się jego kurczliwość. Odwrotna sytuacja występuje w niedoczynności tarczycy. Dochodzi bowiem do zwiększonej produkcji izoformy β -MHC i wytworzenia miozyny V3, złożonej między innymi z dwóch łańcuchów o niskiej zawartości ATP-azy [7]. Wassen i wsp. [9] w wyniku przeprowadzonych badań u myszy z patologicznym przerostem mięśnia prawej komory i niewydolnością serca — zmianami spowodowanymi przeciążeniem ciśnieniowym — stwierdzili występowanie lokalnej hipotyreozy w uszkodzonych kardiomiocytach. Podstawą badania były spostrzeżenia innych naukowców, dotyczące analogii zmian w ekspresji genów kodujących białka wchodzące w skład włókien kurczliwych serca w stanach hipotyreozy i niewydolności serca, spowodowanej patologicznym przerostem mięśnia sercowego [9].

Trijodotyronina wpływa znacząco na szybkość relaksacji mięśnia lewej komory w fazie rozkurczu (działanie lusitropowe). Regulatorem czynności skurczowej jest stężenie wolnych jonów wapnia wewnątrz komórki [10]. Jest ono zależne od liczby jonów Ca^{2+} , uwolnionych z retikulum sarkoplazmatycznego oraz aktywności SERCA2, usuwającej jony z cytozolu w fazie rozkurczu [10]. Aktywność SERCA2 pozostaje pod wpływem PBL i jego fosforylacji, na którą wpływa stan tyreomataboliczny organizmu w danym momencie [11, 12].

Hormony tarczycy a układ współczulny

Hormony tarczycy i agoniści receptora β -adrenergicznego podobnie wpływają na serce. Działanie T_3 przejawia się głównie dodatnim ino- i chronotropizmem. Niewątpliwie fakt ten wynika ze zwiększonej wrażliwości serca na bodźce współczulne w stanie hipertyreozы. Według niektórych badaczy stężenie katecholamin w surowicy i moczu pozostaje wówczas w normie, zwiększa się bądź spada [13–15]. Mniej kontrowersji budzi fakt wzrostu liczby receptorów β -adrenergicznych w stanie tyreotoksykozy, mimo że istnieją doniesienia mówiące o niezmienionej ich liczbie w porównaniu z osobami będącymi w eutyreozy [15]. W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano, że T_3 stymuluje głównie wzrost liczby receptorów pochodzenia kardiomiocytarnego β_1 , natomiast liczba receptorów β_2 , zlokalizowanych głównie w naczyniach krwionośnych, praktycznie nie ulega zmianie [1]. Na podstawie eksperymentów przeprowadzonych na myszach udowodniono istnienie wybiórczego wpływu β -adrenergicznej blokady na stężenie receptorów hormonów tarczycowych w mięśniu sercowym [16]. Ciekawe wnioski wysunęli badacze ze Stanów Zjednoczonych w 2004 roku, którzy stwierdzili pozytywną, związaną z efektami metabolicznymi i sercowo-naczyniowymi, odpowiedź organizmów mysich pozbawionych receptorów β na hormony tarczycowe. Niniejsze dane sugerują, że pozytywny efekt leczenia objawów nadczynności tarczycy za pomocą sympatykolytyków jest uwarunkowany niezależnym od hormonów tarczycy antagonizmem w stosunku do układu współczulnego [17].

Hormony tarczycy a układ sercowo-naczyniowy

Wpływ T_3 na zmiany hemodynamiczne wynika z bezpośredniego działania na serce i naczynia krwionośne. O dodatnim działaniu chronotropowym hormonów tarczycy świadczy obecność tachykardii zatokowej. W niektórych przypadkach obserwuje się napadowe migotanie przedsionków. Wyzwolenie epizodu tej arytmii jest spowodowane wzbudzeniem automatyzmu ognisk arytmogennych. Natomiast skrócenie odstępu PR w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), to jeden z objawów dodatniego działania dromotropowego. Zwiększenie kurczliwości powoduje wzrost frakcji wyrzutowej serca, wskaźnika sercowego oraz skrócenie okresu wyrzutu [5].

Efektom działania hormonów tarczycowych na mięśniówkę gładką tętniczek oporowych jest redukcja całkowitego oporu obwodowego i obniżenie ciśnienia rozkurczowego. Objaw ten wyzwała odpowiedź ze strony serca w postaci odruchowego zwiększenia rzutu

i wzrostu ciśnienia skurczowego. Powyższe zmiany obrazują typowy dla nadczynności tarczycy stan krążenia hiperdynamicznego [18]. Obniżenie oporu obwodowego i — w konsekwencji — zmniejszenie wypełnienia łożyska naczyniowego oraz objętości krwi w lewym przedsionku aktywuje układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone system*). Dochodzi do zwiększonej absorpcji sodu w nerkach i zatrzymania wody w ustroju. Wzrost stężenia erytropoetyny powoduje zwiększenie liczby erytrocytów. Hu i wsp. [19] w badaniach przeprowadzonych na szczurach udowodnili, że istnieje zależność między wyindukowanym podawaniem hormonów tarczycy przerostem mięśnia sercowego a aktywacją układu RAA oraz układu współczulnego.

Wpływ hormonów tarczycy na stan naczyń objawia się również zwiększeniem wrażliwości na bodźce z układu współczulnego oraz zwiększeniem wazodylatacji zależnej od funkcji śródbłonna i donorów tlenu azotu (NO, *nitric oxide*). U szczurów z wyindukowaną niedoczynnością tarczycy stwierdzono wyraźnie obniżoną rozszerzalność naczyń. Powodem tego było zaburzenie funkcji śródbłonna i obniżenie stężenia tlenu azotu [20]. W innych badaniach z udziałem zwierząt wykazano zależne od T_4 pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron i jego rolę w działaniu pronadciśnieniowym. Działanie to ulega całkowitemu zniesieniu w wyniku zastosowania inhibitorów układu RAA (losartanu). Według autorów powyższego doniesienia łagodne nadciśnienie tętnicze u szczurów z wyindukowaną nadczynnością tarczycy było wynikiem stanu równowagi między pobudzonym układem RAA a wzrostem stężenia tlenu azotu w stanie hipertyreozы. Ingerencja w ten układ za pomocą częściowej inhibicji syntezy NO spowodowała wyraźne zwiększenie ciśnienia tętniczego. W tym przypadku uległo ono tylko nieznacznej redukcji w wyniku zastosowania losartanu. We wnioskach wynikających z tej pracy podkreśla się rolę, jaką odgrywają oba współdziałające ze sobą układy — RAA i NO — w powstaniu krążenia hiperdynamicznego w tyreotoksykozie [21].

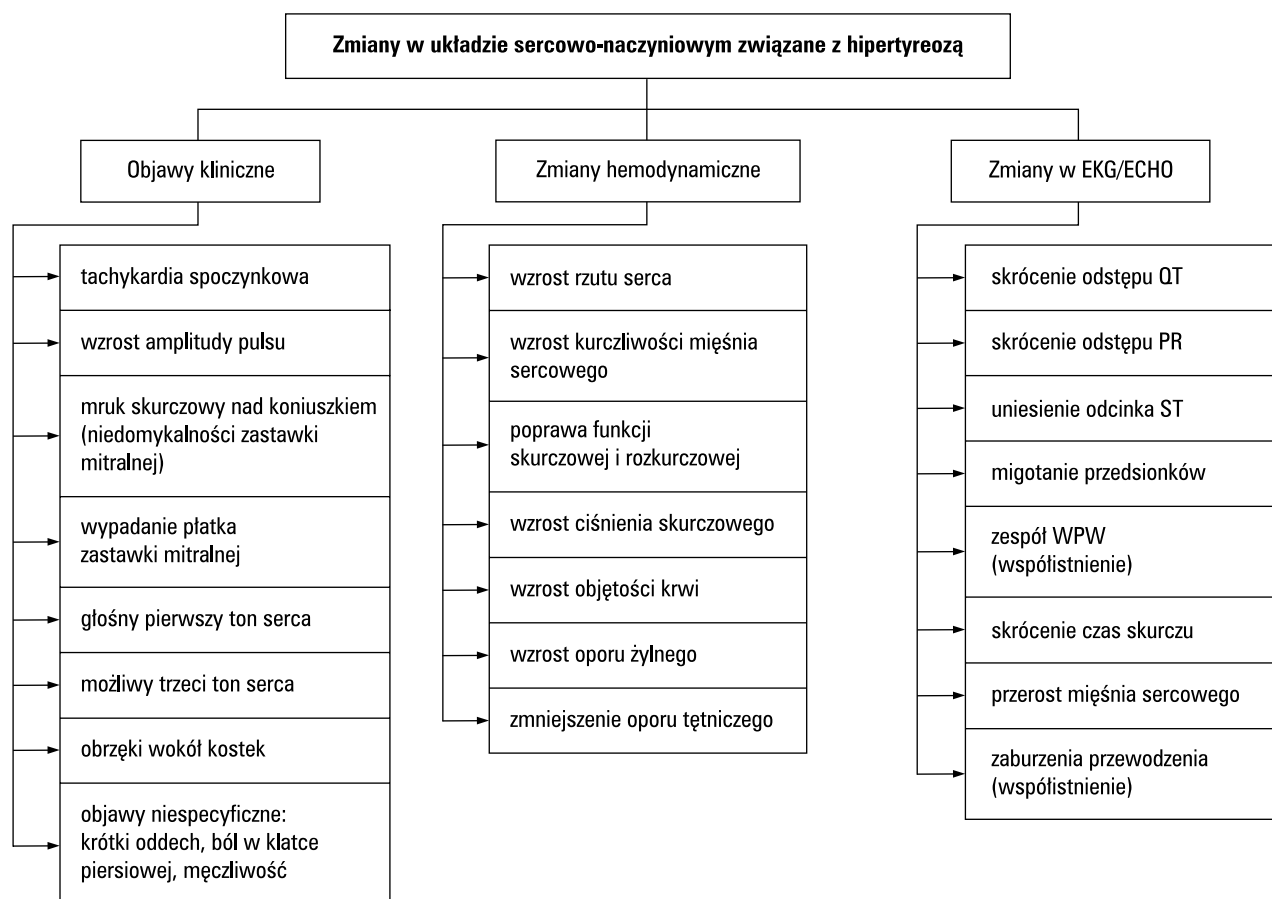
Zaburzenia hemodynamiki w nadczynności tarczycy

Manifestacja kardiologiczna nadczynności tarczycy może wynikać zarówno z samej nadczynności tarczycy, jak i jej wpływu na już obecną chorobę serca. W większości przypadków wiąże się ona z progresją istniejącej choroby niedokrwiennej serca lub pojawieniem się bądź nasileniem zaburzeń rytmu [22]. Znane są jednak doniesienia opisujące powiększenie serca z rozstrzeniением jam u martwo urodzonych dzieci z wrodzoną nadczynnością tarczycy [23]. Wyniki tych

badania sugerują niekorzystny wpływ nadczynności tarczycy nawet na zdrowe serce. Opisane zostały pojedyncze przypadki wtórnej kardiomiopatii rozstrzeniowej u chorych w stanie tyreotoksykozy [24]. Krótkotrwały stan hipertyreozy prowadzi do poprawy funkcji skurczowej, przyspieszenia częstości rytmu (HR, *heart rate*), wzrostu frakcji wyrzutowej oraz poprawy funkcji rozkurczowej serca. Należy podkreślić, że objawy te występują w spoczynku. Typowym dla nadczynności tarczycy jest spadek rzutu serca z objawami niewydolności lewokomorowej w czasie wysiłku. Nadczynność tarczycy w późnym stadium może objawiać się powrotem HR do stanu wyjściowego oraz pojawieniem się objawów niewydolności serca (HF, *heart failure*). Z tego względu James i wsp. [25] uważają, że częstość rytmu serca nie należy do dobrych predyktorów hipertyreozy. Istnieje bowiem ryzyko przeoczenia tej właśnie etiologii niewydolności serca. Może ono opóźnić wdrożenie odpowiedniej terapii przyczynowej, która we wstępnej fazie HF powoduje szybką poprawę i cofanie się objawów. Pozytywny efekt oraz bezpośredni związek czasowy między wdrożeniem leczenia tyreostatycznego a ustąpieniem objawów niewydolności serca w krótkim czasie opisał Yu i wsp. [26]. W kilku pracach udowodniono, że nadczynność tarczycy wpływa niekorzystnie również na czynność prawej komory serca. Paran i wsp. [27] opisali przypadek pacjenta, u którego w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa pojawiła się niewydolność serca z dominującymi objawami niewydolności prawokomorowej oraz cechami nadciśnienia płucnego. W 1997 roku po raz pierwszy opisano przypadek 9-dniowego noworodka, u którego wystąpiło ciężkie nadciśnienie płucne z objawami zastoinowej niewydolności serca w przebiegu wrodzonej choroby Gravesa-Basedowa. Odpowiednie leczenie spowodowało całkowite ustąpienie nadciśnienia płucnego i objawów HF [28]. Soroush-Yari i wsp. [29] zaobserwowali wystąpienie nadciśnienia płucnego u 3 mężczyzn z chorobą Gravesa-Basedowa. U każdego z nich wykluczono inne przyczyny nadciśnienia płucnego — w szczególności zatorowość płucną. W wyniku zastosowanego leczenia (farmakologicznego oraz jodem promieniotwórczym) uzyskano niemal całkowite ustąpienie dolegliwości. Autorzy na podstawie opisanych przez siebie przypadków oraz 15 innych (zaczerpniętych z piśmiennictwa) stwierdzili, że nadczynność tarczycy jest sama w sobie przyczyną nadciśnienia płucnego lub powoduje ujawnienie się dotychczas jego utajonej formy. U wszystkich opisanych w pracy chorych w ECHO serca stwierdzono dysfunkcję i powiększenie prawej komory przy prawidłowych wymiarach i czynności lewej komory.

Manifestacja kardiologiczna nadczynności tarczycy (ryc. 1) dominuje u osób starszych [5, 30, 31]. U chorych

w podeszłym wieku istnieją zaawansowane zmiany miażdżycowe naczyń wieńcowych oraz obserwuje się — częściej niż w populacji ludzi młodych — uszkodzenie mięśnia sercowego i objawy niewydolności serca. Najczęstszym objawem hipertyreozy jest tachykardia zatokowa. Migotanie przedsionków dotyczy 5–15% osób z podwyższonym stężeniem hormonów tarczycy we krwi. Jego częstość wzrasta wraz z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet [23, 32]. Chorzy niekorzystnie znoszą objawy związane z migotaniem przedsionków i często skarżą się na uczucie szybkiego, niemiernego bicia serca — „palpitacje”. Ponieważ w nadczynności tarczycy dochodzi do osłabienia mięśni oddechowych, dość częstym objawem jest duszność — zwłaszcza wysiłkowa. Wynika ona również ze zmniejszenia wydolności skurczowej serca w czasie pracy fizycznej lub stresu [32]. Typowa dla nadczynności tarczycy, zależna od częstości rytmu niewydolność serca (*rate-related heart failure*) objawia się zmniejszeniem kurczliwości, obniżeniem podatności rozkurczowej serca oraz zastojem płucnym [2]. Implikacje kliniczne dotyczące układu sercowo-naczyniowego w subklinicznej (utajonej, skąpoobjawowej) nadczynności tarczycy, charakteryzującej się niskim lub nieznaczalnym stężeniem tyreotropiny (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) w surowicy oraz mieszczącym się w granicach normy stężeniem wolnej trijodotyroniny (fT_3 , *free triiodothyronine*) i wolnej tyroksyny (fT_4 , *free thyroxine*), o ile występują, są z reguły słabo wyrażone. Charakteryzują się pewną analogią w stosunku do objawów obecnych w jawnej hipertyreozie [33]. W badaniach przeprowadzonych przez włoskich naukowców, dotyczących funkcji serca w obu stanach nadczynności tarczycy stwierdzono różnice widoczne w badaniu echokardiograficznym (ECHO, *echocardiography*). Polegały one na wyraźnej poprawie parametrów funkcji skurczowej serca w jawnej nadczynności tarczycy, a także na wzroście szybkości relaksacji mięśnia lewej komory (LV, *left ventricle*) w jej subklinicznej postaci [34]. W wielu doniesieniach podaje się również fakt częstszego występowania migotania przedsionków. Występuje ono ponad 5 razy częściej u osób z niskim stężeniem TSH niż u zdrowych pacjentów, bez względu na stężenie wolnych hormonów tarczycowych we krwi [35]. Z tego względu podkreśla się konieczność wykluczenia utajonej hipertyreozy u każdego pacjenta z objawami tej właśnie tachyarytmii [36]. Uważa się również, że obniżone stężenie TSH, zwłaszcza u osób starszych koreluje ze zwiększoną śmiertelnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [37]. Mimo wielu spostrzeżeń, odnoszących się do występujących w skąpoobjawowej nadczynności tarczycy zaburzeń funkcji serca, rekomendacje dotyczące leczenia tego stanu nie są ujednocnione [38]. Część specjalistów twierdzi,



Rycina 1. Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym związane z hipertyreozą

Figure 1. Cardiovascular system changes connected with hyperthyroidism

że leczeniem należy objąć przede wszystkim kobiety w ciąży, kobiety w wieku powyżej 60. roku życia oraz inne osoby z wysokim ryzykiem dysfunkcji tarczycy [39, 40]. Według Fabera i wsp. [41], którzy przeprowadzili badania porównawcze kilku parametrów hemodynamicznych w dwóch grupach kobiet — z endogenną utajoną hipertyreozą oraz z jawną nadczynnością tarczycy — subkliniczna tyreotoksykoza wymaga bardziej radykalnego postępowania terapeutycznego jako łagodna forma hipertyreozy.

Zaburzenia hemodynamiki w niedoczynności tarczycy

Występujące w niedoczynności tarczycy zaburzenia sercowo-naczyniowe są przeciwstawne do zmian występujących w stanie tyreotoksykozy [32]. Należą do nich: prawidłowa bądź obniżona funkcja skurczowa serca oraz zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory zarówno w spoczynku, jak i w czasie wysiłku. Upośledzeniu ulega nie tylko funkcja lewej komory serca. Arinc i wsp. [42] przy użyciu nowej techniki echokardiografii — „Dopplera tkankowego” — uwidocznili

zaburzenia funkcji prawej komory w niedoczynności tarczycy. Okazało się, że u chorych z hipotyreozą (w porównaniu z osobami zdrowymi) występuje obniżenie prędkości skurczu i późnego rozkurczu ścian prawej komory przy prawidłowej prędkości wczesnego rozkurczu. Zmiana tych samych parametrów w odniesieniu do ścian lewej komory była mniej wyraźna. Zjawisko to autorzy tłumaczą różnicą w grubości i elastyczności ścian obu komór serca. Niedoczynność tarczycy warunkuje ponadto rozwój choroby niedokrwiennej serca (CHD, *coronary heart disease*) poprzez udział w progresji zmian miażdżycowych (zaburzenia lipidowe, uszkodzenie śródbłonna naczyń) oraz w wyniku pogłębiania długu tlenowego wskutek ujemnego działania chrono- i inotropowego [5]. W badaniach przeprowadzonych przez wielu naukowców, jak również w doniesieniach Iqbal i wsp. [43] wykazano, że wzrost stężenia cholesterolu całkowitego wraz z jego podfrakcją o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) koreluje ze wzrostem TSH. Obniża się natomiast istotnie po leczeniu hormonami tarczycy [43, 44]. Ciekawe wnioski wysunęli Roos i wsp. [45] w badaniach przeprowadzonych w 2006 roku w grupie 2703 zdrowych Holendrów.

Okazało się, że niskie, ale mieszczące się w normie stężenie fT_4 , koreluje z obecnością 4 z 5 cech zespołu metabolicznego (MS, *metabolic syndrome*): otyłością brzuszną, niskim stężeniem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL-cholesterol, *high-density lipoprotein-cholesterol*), wysokim stężeniem triglicerydów, wzrostem ciśnienia tętniczego, zwiększając tym samym ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Podobne obserwacje, przeprowadzone jednak na mniej licznej grupie osób, poczynili Fernandez-Real i wsp. [46]. Auer i wsp. [47] oceniali zaawansowanie choroby niedokrwiennej serca za pomocą badania koronarograficznego u pacjentów z zaburzeniami tyreometabolicznymi. Stwierdzili oni ujemną korelację między zaawansowaniem zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych a stężeniem hormonów tarczycy.

Istnieje wiele badań, które w podobny sposób ukazują negatywny wpływ niedoczynności tarczycy na układ sercowo-naczyniowy. Przyczyniły się one do zdefiniowania kolejnego niezależnego czynnika rozwoju niewydolności serca, której objawy rozwijają się na podłożu szybko postępującej miażdżycy i progresji choroby niedokrwiennej serca [48].

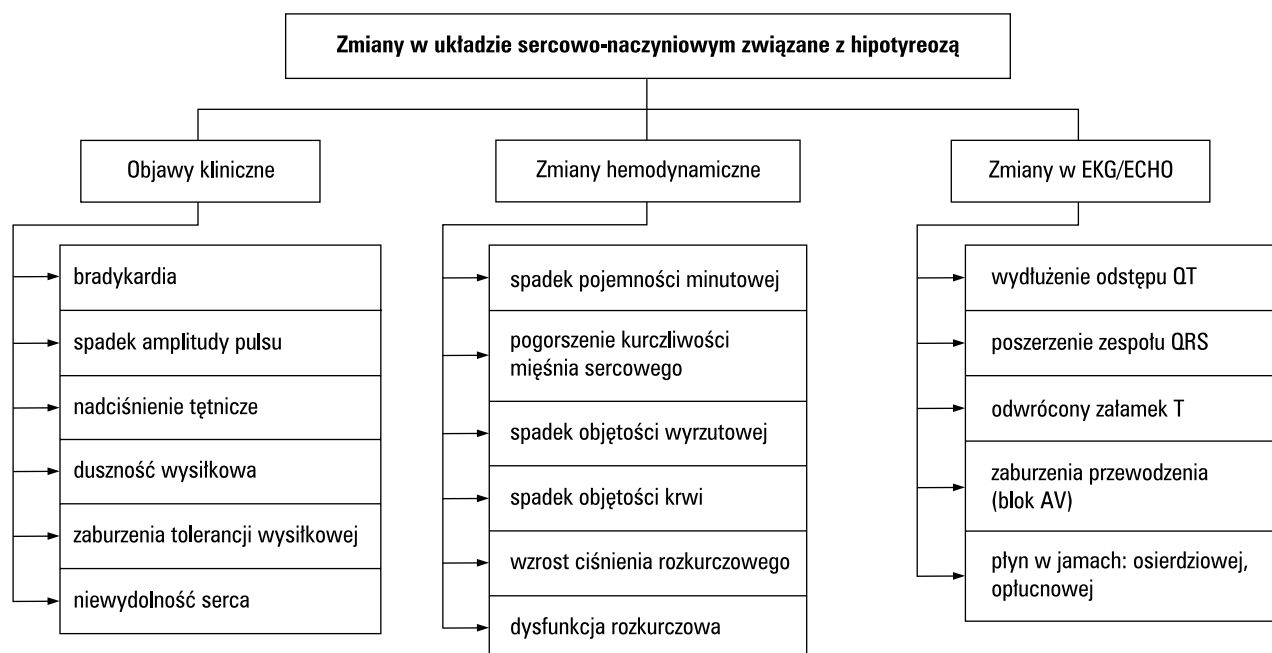
O ile znany od wielu lat fakt, że jawna hipotyreoza jest predyktorem choroby wieńcowej nie budzi wątpliwości, taka rola subklinicznej niedoczynności tarczycy (sHT, *subclinical hypothyroidism*) wzbudza kontrowersje [49]. Przeprowadzona przez Rodondiego i wsp. [50] w 2006 roku metaanaliza badań populacyjnych z lat 1966–2005 pokazała, że ryzyko choroby wieńcowej u osób z utajoną niedoczynnością tarczycy znamienne wrasta. Odpowiedź na pytanie, czy leczenie tyroksyną obniża to ryzyko, wymaga jeszcze przeprowadzenia prób klinicznych dotyczących tego leku.

Unzululu i wsp. [51] oceniali częstość występowania zespołu metabolicznego u pacjentów ze skąpoobjawową hipotyreozą. Jedynie u kobiet zaobserwowano istotną statystycznie zależność między obecnością tego zespołu oraz subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Mimo powyższych doniesień autorzy uważają, że wykluczenie sHT jest konieczne u wszystkich chorych z grupy wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Leczeniem należy natomiast objąć pacjentów z cechami zespołu metabolicznego. Odmienne wnioski wyciągnęli Beyhan i wsp., analizując czynniki ryzyka miażdżycy u pacjentów z subkliniczną hipotyreozą przed i po wyrównaniu zaburzeń tyreometabolicznych. Stwierdzili oni brak istotnych statystycznie różnic w stężeniu lipoproteiny (a), homocysteiny oraz stężenia białka C-reaktywnego oznaczanego metodą dużej czułości (hsCRP, *high sensitive C-reactive protein*) w obu badanych grupach. Z tego względu nie zalecają obowiązkowego monitorowania poziomu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jako postępowania

przynoszącego korzyść podczas leczenia pacjentów z utajoną niedoczynnością tarczycy [52].

Temat niekorzystnego wpływu subklinicznej niedoczynności tarczycy na układ krążenia jest poruszany dopiero od około 30 lat [53]. Chorzy ze skąpoobjawową hipotyreozą prezentują podobne zaburzenia funkcji serca jak pacjenci z jawnym klinicznie niedoborem hormonów tarczycy. Są one jednak słabiej wyrażone. Nie obserwuje się zmian dotyczących chronotropizmu. Licznym dyskusjom podlega obecność zarówno odchyleń od normy w budowie, jak i funkcji mięśnia sercowego [54]. Część naukowców wykazała upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory w czasie spoczynku, związane z wydłużeniem czasu relaksacji oraz zaburzenia jej funkcji skurczowej w czasie wysiłku w porównaniu z populacją osób zdrowych. Istnieją doniesienia informujące o upośledzeniu kurczliwości lewej komory w czasie spoczynku oraz wyraźnej poprawie, jaka nastąpiła w wyniku zastosowanego leczenia hormonami tarczycy [53]. Wyniki badań sugerują konieczność wdrożenia leczenia subklinicznej hipotyreozy, które miałyby korzystnie wpływać na parametry hemodynamiczne lewej komory [41]. Rodondi i wsp. oceniali ryzyko wystąpienia epizodów zastoinowej niewydolności serca, incydentów wieńcowych, udarów mózgu, choroby naczyń obwodowych oraz śmiertelność całkowitą w populacji 2730 osób (śr. wieku 74,7 roku) nieobciążonych chorobami serca, z rozpoznaną subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Stwierdzili oni zwiększoną częstość epizodów niewydolności serca u pacjentów ze stężeniem TSH co najmniej 7 mJm./l, ale porównywalne z grupą kontrolną ryzyko wystąpienia pozostałych zdarzeń sercowo-naczyniowych [55]. W badaniach przeprowadzonych w 2006 roku przez włoskich naukowców z użyciem nowych ultrasonograficznych technik oceny mięśnia sercowego wykazano istotne zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej serca [56]. Podobne badania wykonano za pomocą jądrowego rezonansu magnetycznego, uwidaczniając znaczący wzrost obciążenia wstępnego i spadek rzutu serca. Powyższe parametry uległy normalizacji po wyrównaniu zaburzeń hormonalnych [57].

Na obraz kliniczny i objawy związane z układem sercowo-naczyniowym w stanie niedoczynności tarczycy (ryc. 2) składają się: obniżenie wydolności fizycznej, objawiające się dusznością wysiłkową oraz nadciśnienie tętnicze [5, 30]. W dłuższej trwającej hipotyreozie pojawiają się: bradykardia, zastoinowa niewydolność serca z płynem w jamie opłucnej i jamie osierdzia. Poza tym jawny niedobór hormonów tarczycy predysponuje do wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu, w głównej mierze spowodowanych zaburzeniami ukrwienia mięśnia sercowego w wyniku progresji choroby wieńcowej [58].



Rycina 2. Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym związane z hipotyreozą

Figure 2. Cardiovascular system changes connected with hypothyroidism

Podsumowanie

Mimo że oba omawiane stany: nadczynności i niedoczynności tarczycy prezentują całkowicie odmienny i bardzo złożony wpływ na funkcję serca, zarówno w jednym, jak i drugim przypadku może dojść do poważnych konsekwencji hemodynamicznych i pojawienia się objawów niewydolności serca. Efekty zaburzeń tyreometabolicznych ujawniają się już na poziomie komórkowym — dotyczą zmian w regulacji ekspresji genów kodujących białka wchodzące w skład włókien kurczliwych kardiomiocytów oraz wynikają z wpływu na stężenie wapnia i innych jonów w komórce. Pośrednie działanie hormonów tarczycy na układ sercowo-naczyniowy wiąże się ze wzrostem aktywności układu współczulnego bądź zwiększeniem wrażliwości mięśnia sercowego na bodźce z tego układu. O ile zaburzenia hemodynamiczne w klinicznie jawnych postaciach chorób tarczycy, przebiegających z nieprawidłowym stężeniem fT_3 i fT_4 we krwi, są dobrze poznane i zdefiniowane, tak w ich subklinicznych odmianach pozostaje wiele niejasności i kontrowersji, zwłaszcza w odniesieniu do leczenia. Istotnym faktem dla lekarza-klinicyisty powinna być diagnostyka i terapia omawianych chorób u osób w podeszłym wieku, u których na istniejące już zmiany w układzie sercowo-naczyniowym nakładają się czynniki potęgujące jego dysfunkcję. Diagnostykę kardiologiczną należy zatem uzupełnić o badania funkcji tarczycy. Dotyczy to nie tylko starszych

pacjentów, ale wszystkich chorych prezentujących objawy ze strony serca.

Piśmiennictwo

1. Kahaly GJ. Tarczycza i serce. *Thyroid international*. Polska edycja 1999; 1: 3–23.
2. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and cardiovascular system. *Minerva Endocrinol* 2004; 29: 139–150.
3. Gatnar A, Marek B, Pakuła D i wsp. Hormony tarczycy a mięsień sercowy. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 144–148.
4. Kenessey A, Ojamaa K. Ligand-mediated decrease of thyroid hormone receptor- α 1 in cardiomyocytes by proteasome-dependent degradation and altered mRNA stability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 813–821.
5. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 704–728.
6. Mengeling BJ, Pan F, Privalsky ML. Novel mode of deoxyribonucleic acid recognition by thyroid hormone receptors: thyroid hormone receptor beta-isoforms can bind as trimers to natural response elements comprised of reiterated half-sites. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 35–51.
7. Morkin E. Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation* 1993; 87: 1451–1460.
8. Lompre AM, Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Expression of the cardiac ventricular α - and β -myosin heavy chain genes is developmentally and hormonally regulated. *J Biol Chem* 1984; 259: 6437–6446.
9. Wassen FW, Schiel AE, Kuiper GG i wsp. Induction of thyroid hormone-degrading deiodinase in cardiac hypertrophy and failure. *Endocrinology* 2002; 143: 2812–2815.
10. Huang M, Knight PR, Izzo JL Jr. Ca^{2+} induced Ca^{2+} release involved in positive inotropic effect mediated by CGRP in ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1999; 276: 259–264.
11. Carr AN, Kranias EG. Thyroid hormone regulation of calcium cycling proteins. *Thyroid* 2002; 12: 453–458.

12. Ojamaa K, Kenessey A, Klein I. Thyroid hormone regulation of phospholamban phosphorylation in the rat heart. *Endocrinology* 2000; 141: 2139–2144.
13. Coulombe P, Dusault JH, Walker P. Plasma catecholamine concentrations in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Metabolism* 1976; 25: 973–979.
14. Ratge D, Hansel-Bessey S, Wisser H. Altered plasma catecholamines and numbers of α - and β -adrenergic receptors in platelets and leucocytes in hyperthyroid patients normalized under antithyroid treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 110: 75–82.
15. Gajek J, Zięba I, Zyśko D. Badania zależności między gęstością receptorów β -adrenergicznych na błonach komórkowych limfocytów, stężeniem amin katecholowych w surowicy a częstością serca u chorych na nadczynność tarczycy. *Pol Merk Lek* 2000; 9: 541–543.
16. Shahrara S, Sylven C, Drvota V. Subtype specific downregulation of thyroid hormone receptor mRNA by beta-adrenoreceptor blockade in the myocardium. *Biol Pharm Bull* 2000; 23: 1303–1306.
17. Bachman ES, Hampton TG, Dhillon H. The metabolic and cardiovascular effects of hyperthyroidism are largely independent of beta-adrenergic stimulation. *Endocrinology* 2004; 145: 2767–2774.
18. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G i wsp. Effects of thyroid hormone on cardiac function — the relative importance of heart rate, loading conditions and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 968–974.
19. Hu LW, Benvenuti LA, Liberti EA i wsp. Thyroxine-induced cardiac hypertrophy: influence of adrenergic nervous system versus renin-angiotensin system on myocyte remodeling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: 1473–1480.
20. Vargas F, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 197–212.
21. Rodriguez-Gomez I, Sainz J, Wangenstein R i wsp. Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats. *Hypertension* 2003; 42: 220–225.
22. Roffi M, Cattaneo F, Brandle M. Thyrotoxicosis and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol* 2005; 30 (2): 47–58.
23. Zyśko D, Gajek J. Tarczycza a układ krążenia. *Pol Merk Lek* 2004; 16: 411–414.
24. Khandwala HM. A case of congestive heart failure due to reversible dilated cardiomyopathy caused by hyperthyroidism. *South Med J* 2004; 97: 1001–1003.
25. Kuzman JA, Thomas TA, Vogelsang KA i wsp. Effects of induced hyperthyroidism in normal and cardiomyopathic hamsters. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1428–1433.
26. Yu YH, Bilezikian JP. Tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to thyrotoxicosis: a young man with previously unrecognized Graves' disease. *Thyroid* 2000; 10: 923–927.
27. Paran Y, Nimrod A, Goldin Y i wsp. Pulmonary hypertension and predominant right heart failure in thyrotoxicosis. *Resuscitation* 2006; 69: 339–341.
28. O'Donovan D, McMahon C, Costigan C i wsp. Reversible pulmonary hypertension in neonatal Graves disease. *Ir Med J* 1997; 90: 147–148.
29. Soroush-Yari A, Burstein S, Hoo GW i wsp. Pulmonary hypertension in men with thyrotoxicosis. *Respiration* 2005; 72: 90–94.
30. Weinbrenner C, Gerbert B, Strasser RH. Schilddrüsenhormon und kardiovaskuläres System. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2215–2219.
31. Limpawattana P, Sawanyawisut K, Mahankanukrau A i wsp. Clinical manifestations of primary hyperthyroidism in the elderly patients at the out-patient clinic of Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 178–181.
32. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 15, 344: 501–509.
33. Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B i wsp. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1672–1677.
34. Petretta M, Bonaduce L, Spinelli L. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 691–696.
35. Auer J, Scheibner P, Mische T. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838–842.
36. Auer J, Eber B. Subclinical hyperthyroidism and atrial fibrillation. *Acta Med Austriaca* 2003; 30: 98–99.
37. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358: 861–865.
38. Biondi B, Palmieri EA, Klain M i wsp. Subclinical hyperthyroidism: clinical feature and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1–9.
39. McDermott MT, Woodmansee WW, Haugen BR i wsp. The management of subclinical hyperthyroidism by thyroid specialists. *Thyroid* 2003; 13: 1133–1139.
40. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH i wsp. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228–238.
41. Faber J, Wiinberg N, Schifter S. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 391–396.
42. Arinc H, Gunduz H, Tamer A i wsp. Evaluation of right ventricular function in patients with thyroid dysfunction. *Cardiology* 2006; 105: 89–94.
43. 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 Tromso Study. *J Intern Med* 2006; 260: 53–61.
44. Kiya Y, Miura SI, Zhang B. Effect of levothyroxine on total lipid profiles as assessed by analytical capillary isotachopheresis in a patient with hypothyroidism. *Endocr J* 2006; 53: 865–868.
45. J Roos A, Bakker SJ. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol Metab* 2006, artykuł w wersji online: 10.1210/jc.2006–1718.
46. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Castro A i wsp. Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3337–3343.
47. Auer J, Berent R, Weber T i wsp. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2003; 26: 569–573.
48. Tang Y, Kuzman JA, Said S i wsp. Low thyroid function leads to cardiac atrophy with chamber dilatation, impaired myocardial blood flow. Loss of arterioles, and severe systolic dysfunction. *Circulation* 2005; 112: 3122–3130.
49. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12: 287–293.
50. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E i wsp. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 541–551.
51. Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocr J* 2006, artykuł w wersji online: 17102569.
52. Beyhan Z, Erturk K, Uckaya G i wsp. Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 505–510.
53. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G i wsp. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002; 12: 505–510.
54. Dörr M, Volzke H. Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction. *Minerva Endocrinol* 2005; 30: 199–216.
55. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2460–2466.
56. Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild Hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 3–9.
57. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B i wsp. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 439–445.
58. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 31–50.