



## Thyroid hormones and the cardiomyocytes

Aleksander Gatnar<sup>1</sup>, Bogdan Marek<sup>2</sup>, Dorota Pakuła<sup>1</sup>, Dariusz Kajdaniuk<sup>2</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>3</sup>,  
Halina Borgiel-Marek<sup>4</sup>, Roman Gnot<sup>1</sup>, Piotr Pakuła<sup>5</sup>, Magdalena Pawłowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The 2<sup>nd</sup> Department of Internal Medicine with Subdepartment of Endocrinology and Diabetology, Voivodeship Specialistic Hospital No 3, Rybnik

<sup>2</sup>Department of Pathophysiology and Endocrinology Division of Pathophysiology, Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

<sup>3</sup>Department of Pathophysiology and Endocrinology, Division of Clinical Endocrinology, Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

<sup>4</sup>Department of Maxillofacial Surgery, Katowice

<sup>5</sup>Department of Cardiology, Voivodeship Specialistic Hospital No 3, Rybnik

### Abstract

The authors present the current knowledge on the intracellular mechanisms of thyroid hormone action in the cardiomyocytes. Many of the clinical manifestations of thyroid diseases are due to the ability of thyroid hormone to alter cardiovascular hemodynamics. Triiodothyronine affects the hemodynamic state mainly by its influence on the expression of cardiomyocyte genes. These genes encode both structural and regulatory proteins in the heart (myosin heavy chains, sarcoplasmic reticulum calcium-activated ATP-ase, phospholamban). The impaired myocardium contractile activity in hypothyreosis reminds findings in heart failure and may warrant further exploration of the-

therapeutic approaches using thyroid hormone to improve cardiac function in heart failure.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 2 (57): 144-148)

**Key words:** thyroid hormone, cardiomyocyte, contractility, heart failure



Bogdan Marek, M.D., Ph.D.  
Department of Patophysiology  
Medical University of Silesia, Katowice  
pl. Traugutta 2, 41-800 Zabrze  
e-mail: bogmarslam@interia.pl

## Hormony tarczycy a mięsień sercowy

Aleksander Gatnar<sup>1</sup>, Bogdan Marek<sup>2</sup>, Dorota Pakuła<sup>1</sup>, Dariusz Kajdaniuk<sup>2</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>3</sup>,  
Halina Borgiel-Marek<sup>4</sup>, Roman Gnot<sup>1</sup>, Piotr Pakuła<sup>5</sup>, Magdalena Pawłowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Endokrynologii i Diabetologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego nr 3, Rybnik

<sup>2</sup>Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Zabrze, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

<sup>3</sup>Klinika Endokrynologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Zabrze, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

<sup>4</sup>Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej, Katowice, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

<sup>5</sup>Oddział Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego nr 3, Rybnik

### Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat wewnątrzkomórkowych mechanizmów działania hormonów tarczycy w kardiomiocytach. Wiele klinicznych objawów chorób tarczycy zależy od zmiany hemodynamiki układu sercowo-naczyniowego pod wpływem działania hormonów tarczycy. Trójiodotyronina zmienia stan hemodynamiczny głównie przez swój wpływ na ekspresję genów komórek mięśnia sercowego. Geny te kodują w sercu zarówno białka strukturalne, jak i regulatorowe (łańcuchy ciężkie miozyny, aktywowaną wapniem ATP-azę retikulum sarkoplazmatycznego, fosfolamban). Upośledzona kurczliwość serca w niedoczynności tarczycy przypomina zmiany towarzyszące niewydolności serca, co wskazuje, że zasto-

sowanie hormonów tarczycy w niewydolności krążenia może poprawiać czynność serca.

(*Endokrynol Pol* 2006; 2 (57): 144-148)

**Słowa kluczowe:** hormony tarczycy, kardiomiocyty, kurczliwość, niewydolność serca



dr hab. med. Bogdan Marek  
Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii  
Śląska Akademia Medyczna, Katowice  
pl. Traugutta 2, 41-800 Zabrze  
e-mail: bogmarslam@interia.pl

## Wstęp

Krążące w łożysku naczyniowym hormony tarczycy istotnie wpływają na komórki mięśnia sercowego oraz na czynność serca i układu sercowo-naczyniowego. Dotychczas stwierdzono, że między innymi na częstotliwość rytmu serca, rzut serca oraz systemowy opór naczyniowy wpływa trójiodotyronina (T3). Dobrze poznano mechanizmy wywołujące wzrost obwodowego zużycia tlenu oraz zapotrzebowanie na substraty odżywcze, kontrolowane przez hormony tarczycy i w pośredni sposób prowadzące do wzrostu kurczliwości mięśnia sercowego. Również relaksacja komórek mięśni gładkich naczyń warunkująca zmniejszenie systemowego oporu naczyniowego zalicza się do grupy mechanizmów ściśle związanych z działaniem trójiodotyroniny [1, 2]. Hormony tarczycy mogą również zwiększać objętość krwi krążącej, ponieważ poprzez zmniejszenie przepływu przez naczynia tętnicze nerek prowadzą do aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, stymulacji nerkowej reabsorpcji sodu oraz wzmożonego uwalniania erytropoetyny, zwiększając w ten sposób obciążenie wstępne serca (*preload*). Bezpośrednie i pośrednie działania hormonów tarczycy, które powodują powiększenie komórek, wzrost produkcji białek i zmiany w ekspresji odpowiednich genów w rezultacie prowadzą do patologicznego przerostu mięśniówki serca.

Istnieją 3 grupy mechanizmów, poprzez które trójiodotyronina wywiera swoje działanie na układ sercowo-naczyniowy. Pierwszy z nich obejmuje bezpośrednią reakcję w komórkach mięśnia sercowego polegającą na regulacji ekspresji poszczególnych genów, do której dochodzi po połączeniu z odpowiednim receptorem. Drugi wiąże się z oddziaływaniem na układ współczulny. Trzeci, połączony ze zmianami w krążeniu obwodowym, wyraża się zwiększoną objętością napełniania serca i pośrednio modyfikacją kurczliwości mięśnia sercowego.

## Mechanizmy wewnątrzkomórkowego działania hormonów tarczycy

Aktywność hormonów tarczycy odgrywa istotną rolę w regulacji metabolizmu, homeostazy i rozwoju komórek mięśnia sercowego przez zmianę transkrypcyjnych właściwości regulatorowych receptorów jądrowych wiążących te hormony [3]. Zarówno tyroksyna, jak i trójiodotyronina wiążą się ze swoistymi receptorami, jednak to T3 uważa się za hormon istotny biologicznie dla komórek mięśnia sercowego z powodu jej wyższego stopnia powinowactwa do receptora [4]. Powstające w ten sposób kompleksy, pod postacią monomerów, homodimerów lub heterodimerów złożonych z jądrowego

wego receptora T3 i innego receptora należącego do grupy receptorów steroidowych (najczęściej jest to retinoidowy receptor X [RXR]) oraz z T3, łączą się z odpowiednią sekwencją w miejscu regulatorowym nici DNA i mogą w ten sposób aktywować lub hamować ekspresję genów [5]. Kompleksy receptorowe za pomocą odpowiednich koaktywatorów uaktywniają transkrypcję genów dodatnio regulowanych przez T3 lub też powodują ich represję w przypadku braku trójiodotyroniny, w reakcji z użyciem korepresorów. Zainicjowanie procesów wewnątrzkomórkowych wymaga przedostania się wolnej T3 do wnętrza komórki mięśnia sercowego. W badaniach przeprowadzonych na szczurach z zastosowaniem w odmienny sposób znakowanych hormonów tarczycy wykazano, że jedynie niewielka ilość T3 w komórkach mięśnia sercowego pochodzi z wewnątrzkomórkowego procesu odjodowania tyroksyny (T4) [6, 7]. Pomiary stężeń wolnej trójiodotyroniny (fT3, *free T3*) w osoczu, cytozolu i wewnątrz jądra komórkowego sugerują obecność specyficznego, stereotaktycznego mechanizmu transportującego T3 z osocza do cytozolu, a następnie z cytozolu do jądra komórkowego. Hipoteza aktywnego wychwytu trójiodotyroniny w komórkach kardiomiocytów stała się szczególnie wyraźna po odkryciu, iż stosunek stężenia fT3 w cytozolu do jego stężenia w osoczu jest większy od jedności.

Rezultaty badania przeprowadzonego przez Everts i wsp. [8] na komórkach mięśnia sercowego szczurzych noworodków potwierdziły 2-krotnie wyższy wychwyty znakowanej radioizotopem T3, w porównaniu z wychwytem T4. Ustalono, że aktywny transport T3 z osocza zależy od komórkowego stężenia kwasu adenozyno-monofosforowego (AMP, *adenosine-monophosphoric acid*), zwiększa się ze wzrostem temperatury i częściowo zależy od gradientu kationów sodowych. Proces transportu jest hamowany za pomocą inhibitorów metabolicznych (np. oligomycyny) i wykazuje bezpośredni związek z wahaniami temperatury, wskazujący na zależność mechanizmu wychwytu od podaży energii.

Geny, na których ekspresję wpływa działanie kompleksów receptorowych związanych z T3, odpowiadają za kodowanie takich ważnych dla komórek serca białek strukturalnych i regulatorowych, jak izoformy  $\alpha$  i  $\beta$  łańcuchów ciężkich miozyny (MHC, *myosin heavy chain*), aktywowana wapniem ATP-aza retikulum sarkoplazmatycznego (SERCA2, *sarcoplasmatic or endoplasmatic reticulum calcium 2*), fosfolamban, receptory  $\beta$ -adrenergiczne, cyklaza adenylova V i VI, kinaza białka C oraz różne rodzaje kanałów jonowych. Modyfikacja działania białek i struktur wewnątrzkomórkowych znajdujących się pod wpływem hormonów tarczycy dokonuje się na poziomie transkrypcyjnym i potranskrypcyjnym.

W mięśniu sercowym można wyróżnić procesy wpływające na kurczliwość w fazie skurczowej (inotropowe) oraz związane ze zmianą relaksacji rozkurczowej (luzytropowe). Trójiodotyronina znacząco zwiększa tempo relaksacji rozkurczowej serca. Czas, w jakim stężenie wolnego wapnia zmniejsza się w cytozolu, powodując niższą jego dostępność dla troponiny C, składowej cienkich filamentów miofibrilli, jest decydującym czynnikiem regulującym relaksację rozkurczową. Największy udział w zmniejszaniu stężenia wapnia wykazuje mechanizm pompy wapniowej zlokalizowanej w błonach retikulum sarkoplazmatycznego. Kurczliwość i relaksacja kardiomiocytów zależy od liczby jonów  $\text{Ca}^{2+}$  uwolnionych z retikulum sarkoplazmatycznego (SR, *sarcoplasmatic reticulum*), jego stężenia wewnątrzkomórkowego i zwrotnego wychwyty przez aktywowaną wapniem ATP-azę SR (SERCA2). Gen kodujący ekspresję SERCA2 znajduje się pod wpływem kompleksu receptorowego T3. Hormon ten znamienne zwiększa jego ekspresję, co wykazano w hodowlach komórek mięśnia sercowego poddanych bezpośredniemu działaniu T3.

Aktywność SERCA2 znajduje się pod kontrolą fosfolambanu (PLB, *phospholamban*), integralnego białka błony SR, wywierającego swój maksymalny efekt hamujący w postaci defosforylowanej. Odwrócenie hamowania SERCA2 przez fosfolamban można uzyskać po jego fosforylacji przez cAMP-zależną kinazę białkową (PKA, *protein kinase A*). W ten sposób, stosunek całkowitego stężenia fosfolambanu do stężenia SERCA2 w komórce staje się jednym z istotnych czynników determinujących kurczliwość mięśnia sercowego. Znaczenie PLB dla regulacji czynności skurczowej serca wykazano na transgenicznym modelu zwierzęcego pozbawionym fosfolambanu. Stwierdzono wzrost powinowactwa pompy wapniowej SR do jonów  $\text{Ca}^{2+}$ , znaczącą poprawę kurczliwości oraz osłabienie odpowiedzi na stymulację  $\beta$ -adrenergiczną. U pozbawionych PLB transgenicznych myszy, w porównaniu z dzikimi odmianami tych gryzoni, pojawia się nasilone uwalnianie wapnia z retikulum sarkoplazmatycznego oraz następuje poprawa parametrów skurczowych mięśnia sercowego [9, 10].

W innym badaniu przeprowadzonym na szczurach wykazano zwiększenie stosunku SERCA2/PLB związane ze znamionym zmniejszeniem ilości fosfolambanu wywołanym stosowaniem T3 u zwierząt z niedoczynnością tarczycy. Trójiodotyronina nie wpływała na zmianę stężenia SERCA2 (w przeliczeniu na mg białka zawartego w komórce), powodowała jednak przyrost całkowitej ilości SERCA2 i jego informacyjnego kwasu rybonukleinowego (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) w miocytach komór serca [11].

Obserwacja ta jest zgodna z poprzednimi doniesieniami na temat działania hormonów tarczycy na ekspresję genów SERCA2 i sprawność translacji mRNA w komórkach mięśnia sercowego. Podawanie T3 dodatkowo zwiększa produkcję cAMP w kardiomiocytach i prowadzi do wzmożonej aktywności PKA, a co za tym idzie — nasilenia stopnia fosforylacji PLB. Trójiodotyronina może zwiększać obrót wapnia w komórkach mięśnia sercowego drogą procesów wykorzystujących cAMP, jak również poprzez odmienny mechanizm fosforylacji, w którym uczestniczy kinaza białkowa zależna od wapnia/kalmoduliny. Obserwacje prowadzone na modelach zwierzęcych dowodzą istotnej roli, jaką fosfolamban i stopień jego fosforylacji pełni w regulacji inotropowego działania hormonów tarczycy na serce.

Innym przykładem działania trójiodotyroniny na poziomie regulacji ekspresji odpowiednich genów są zmiany w ilościowym rozkładzie izoform łańcuchów ciężkich miozyny. W komórkach mięśnia sercowego występują dwie formy izomeryczne białek MHC różniące się między sobą aktywnością trójfosfatazy adenozyny, przy czym izoforma  $\beta$  wykazuje mniejszą jej aktywność niż izoforma  $\alpha$ . Stwierdzono, że przesunięcia w stosunku molowym obydwu izoform istotnie wpływają na kurczliwość mięśnia sercowego. W eksperymentalnej niedoczynności tarczycy u dorosłych gryzoni nastąpiło całkowite przejście z prawidłowych izoform  $\alpha$ -MHC do  $\beta$ -MHC. Poprzez podawanie hormonów tarczycy uzyskano pełne odwrócenie tego stanu, ponieważ działanie T3 dodatnio wpływa na ekspresję genu  $\alpha$ -MHC, hamując jednocześnie ekspresję genu  $\beta$ -MHC. Procesy, w wyniku których czynność tarczycy zmienia charakter ekspresji form izomerycznych łańcuchów ciężkich miozyny opierają się na kontrolowaniu transkrypcji i regulacji potranskrypcyjnej mRNA łańcuchów ciężkich tego białka. Obydwa mechanizmy regulacji wydają się być niezbędne do wytworzenia szybkich zmian w ekspresji izoform MHC, będących odpowiedzią na humoralną i hemodynamiczną stymulację komórek mięśnia sercowego. Zapoczątkowanie transkrypcji  $\alpha$ -MHC w sercach zwierząt z niedoczynnością tarczycy zarejestrowano w 30. minucie po podaniu pojedynczej dawki trójiodotyroniny. Sugeruje to, że T3 została zaabsorbowana przez komórki mięśnia sercowego równolegle ze zwiększeniem jej stężenia w osoczu. Represję transkrypcji  $\beta$ -MHC po raz pierwszy wykryto w 6. godzinie po podaniu T3 —  $\alpha$ -MHC osiągnęły poziom najwyższej aktywności transkrypcji [12]. W badaniach dotyczących rozwoju komórek mięśnia sercowego szczurzych osesków, potwierdzono znaczenie takich odrębnych patofizjologicznych bodźców, jak niedoczynność tarczycy i obciążenie hemodynamiczne

ne, co wyrażało się między innymi zwiększeniem masy komórek, nasileniem syntezy białek oraz zmianami w ekspresji wcześniej wymienionych genów. Zaobserwowano, że suplementacja hormonów tarczycy u szczurów z niedoczynnością tarczycy zwiększa stężenie  $\alpha$ -MHC 6-krotnie, podczas gdy ekspresja  $\beta$ -MHC mRNA zostaje zredukowana o 1/3 [13].

W sercu człowieka  $\beta$ -MHC stanowi ponad 95% całkowitej ilości izoform łańcuchów ciężkich miozyny i nie zmienia się w zależności od czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy u człowieka w efekcie zmniejsza ekspresję takich genów dodatnio regulowanych przez trójiodotyroninę, jak  $\alpha$ -MHC lub SERCA2, natomiast w przypadku genów regulowanych ujemnie, jak  $\beta$ -MHC i fosfolamban, prowadzi do wzrostu ich ekspresji. W badaniu przeprowadzonym przez Ladensoona i wsp. [13] przedstawiono istotę terapii hormonami tarczycy polegającą na przywróceniu prawidłowej ekspresji powyższych genów, zwiększeniu masy lewej komory i poprawie kurczliwości mięśnia sercowego. Obserwacji poddano młodego mężczyznę z jawną klinicznie niedoczynnością tarczycy i rozpoznaną kardiomiopatią rozstrzeniową. W biopsji mięśnia sercowego pobranym podczas pierwszego badania oznaczono stężenie mRNA kodującego wybrane białka komórek mięśnia sercowego, między innymi  $\alpha$ -MHC,  $\beta$ -MHC, oraz fosfolamban. Kontrolnej biopsji dokonano po 9 miesiącach, w stanie eutyreozy uzyskanej za pomocą terapii tyroksyną. Poprawa stanu klinicznego chorego, przy prawidłowych stężeniach hormonów tarczycy oraz normalizacji parametrów funkcji lewej komory łączyła się z 11-krotnym wzrostem stężenia mRNA łańcuchów ciężkich  $\alpha$ -miozyny oraz podwojeniem stężenia mRNA fosfolambanu w kardiomiocytach mięśniówki komór serca. W przeprowadzonych seryjnie oznaczeniach nie stwierdzono jednak zmian stężeń mRNA łańcuchów ciężkich  $\beta$ -miozyny, receptorów  $\beta$ 2-adrenergicznych i  $\beta$ -aktyny. Wzrost stężenia mRNA łańcuchów ciężkich  $\alpha$ -miozyny u tego chorego, obserwowany po ustabilizowaniu się stanu tyreometabolicznego, jest zbieżny z wcześniej opisywanymi następstwami działania hormonów tarczycy odnotowanymi u zwierząt doświadczalnych. Wydaje się, że zmiany te zależą jedynie od efektu wywieranego przez hormony tarczycy, ponieważ podwyższonego stężenia mRNA  $\alpha$ -MHC nie wykazywano w niewydolności serca u chorych w stanie eutyreozy.

Obniżenie stężenia mRNA fosfolambanu u tego pacjenta okazało się mniejsze niż u chorych z zastoinową niewydolnością serca. Stężenia  $\beta$ -MHC mRNA, zarówno przed leczeniem tyroksyną, jak i po terapii pozostawały zbliżone do wartości uzyskanych w materiale pobranym z prawidłowo wydolnego serca. Za-

stosowanie ilościowych technik łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) pozwoliło na potwierdzenie u chorych z niedoczynnością tarczycy i kardiomiopatią zastoinową nieprawidłowej regulacji genów, wcześniej opisywanych u zwierząt doświadczalnych.

U podłoża niektórych mechanizmów transportu jonów przez błony komórkowe, jak  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-aza, wymiennik  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  oraz bramkowane napięciem kanały wapniowe Kv1.5, Kv4.2 i Kv4.3, leżą wcześniej opisywane sposoby regulacji transkrypcji, związane z działaniem hormonów tarczycy. Prowadzą one bezpośrednio do zmian w elektrochemicznych i mechanicznych procesach występujących w mięśniu sercowym. W celu ustalenia biochemicznych podstaw powyższych mechanizmów badaniu poddano zmiany funkcji bramkowanych napięciem kanałów potasowych (Kv1.5) w odpowiedzi na zmiany stężenia hormonów tarczycy. Na podstawie ilościowej metody z użyciem odwróconej transkrypcji PCR (RT-PCR, *reverse transcriptase-PCR*) stwierdzono, że zawartość Kv1.5 mRNA w mięśniu lewej komory u szczurów z niedoczynnością tarczycy była o 70% mniejsza niż u zwierząt w stanie eutyreozy. Podawanie T3 zwierzętom z niedoczynnością tarczycy pozwoliło na przywrócenie stężenia Kv1.5 mRNA porównywalnego z grupą kontrolną w ciągu 1 godziny. W mięśniówce przedsionków ekspresja Kv1.5 mRNA nie wykazywała zmian zależnych od stanu czynnościowego tarczycy. Okazało się, że ekspresja Kv1.5 mRNA jest określona dla poszczególnych typów komórek mięśniowych i wybiórcza dla mięśnia komór, co potwierdzono w hodowlach szczurzych komórek mięśni przedsionków i komór [14].

Ostatecznie zróżnicowane kardiomiocyty posiadają zdolność regulacji ekspresji  $\beta$ -MHC, na podłożu mechanizmów transkrypcyjnych i potranskrypcyjnych, w odpowiedzi na aktywność hormonalną tarczycy, wielkość obciążenia hemodynamicznego lub czynność skurczową serca. Dokonano próby wyjaśnienia istoty tych procesów w badaniu *in vivo*, w którym użyto próbek transkrypcyjnych uzyskanych metodą RT-PCR oraz poddanych działaniu aktynomycyny D (inhibitora polimerazy II RNA).

Celem badania było jednoczesne oznaczenie specyficznego heterogenego jądrowego RNA (hnRNA)  $\beta$ -MHC, stężeń  $\alpha$ -MHC i  $\beta$ -MHC oraz kinetyki mRNA  $\beta$ -MHC. Zastosowana terapia trójiodotyroniną u zwierząt doświadczalnych znacznie szybciej obniżała stężenia  $\beta$ -MHC mRNA w porównaniu z  $\beta$ -MHC hnRNA. Zmiana w okresie półtrwania  $\beta$ -MHC mRNA wywołana w ten sposób wskazuje na jego destabilizację za pośrednictwem T3 i jest to jeden z pierwszych dowodów na

udział regulacji potranskrypcyjnej w mechanizmach działania hormonów tarczycy [15].

Hormony tarczycy, działając na komórkę mięśnia sercowego na poziomie transkrypcyjnym i potranskrypcyjnym, powodują zmiany w czynności skurczowej i rozkurczowej serca, wynikające zarówno z indukowanych działaniem T3 przemian w stanie hemodynamicznym krążenia systemowego, jak i z wpływu na ekspresję określonych genów kardiomiocytów. Zwiększenie prędkości skurczu mięśnia sercowego i przyspieszenie jego relaksacji rozkurczowej są świadectwem wywołanych przez trójiodotyroninę zmian w stężeniach mRNA łańcuchów ciężkich miozyny oraz specyficznych białek strukturalnych i regulatorowych. Zmiany ilościowe tych protein, a także stopień fosforylacji fosfolambanu pełnią istotną rolę w regulacji funkcji rozkurczowej, zarówno w niewydolności serca, jak i w zaburzeniach stanu tyreometabolicznego. Ponadto od hormonów tarczycy zależy także transport jonów przez błonę komórkową, co pozwala na koordynację elektrochemicznej i mechanicznej odpowiedzi miokardium. Pozostałe zmiany indukowane działaniem T3 wynikają ze zwiększenia wrażliwości układu współczulnego na bodźce oraz przyspieszenia metabolizmu w tkankach obwodowych.

Wciąż odkrywa się molekularne podstawy działania hormonów tarczycy. Dostępność zwierzęcych modeli pozbawionych specyficznych izoform receptora T3 pomaga w poszerzeniu wiedzy na temat molekularnych mechanizmów, przez które T3 działa w sercu. Identyfikacja specyficznych, zależnych od T3 kanałów jonowych może wnieść wiele informacji związanych z mechanizmami, przez które zmiany stanu tyreometabolicznego wpływają na akcję serca i przewodnictwo elektryczne. Upośledzona kurczliwość serca w niedoczynności tarczycy przypomina zmiany towarzyszące niewydolności serca [16]. Wyniki badań mogą dać podstawy do zastosowania hormonów tarczycy lub ich analogów w celu poprawy czynności serca w niewydolności krążenia.

## Piśmiennictwo

1. Mizuma H, Murakami M, Mori M. Thyroid hormone activation in human vascular smooth muscle cells. Expression of type II iodothyronine deiodinase. *Circ Res* 2001; 88: 313–318.
2. Diekman MJM, Harma MPM, Enderit E i wsp. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 339–346.
3. Sandler B, Webb P, Apriletti JW i wsp. Thyroxine-thyroid hormone receptor interactions. *J Biol Chemistry* 2004; 279: 55 801–55 808.
4. Ortiga-Carvalho TM, Hashimoto K, Pazos-Moura C i wsp. Thyroid hormone resistance in the heart: role of the thyroid hormone receptor  $\beta$  isoform. *Endocrinology* 2004; 145: 1625–1633.
5. Lee S, Privalsky ML. Heterodimers of retinoic acid receptors and thyroid hormone receptors display unique combinatorial regulatory properties. *Molecular Endocrinology* 2005; 19 (4): 863–878.
6. Van Doorn J, Roelfsema F, Van der Heine D. Concentrations of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine at 34 different sites in euthyroid rats as determined by an isotopic equilibrium technique. *Endocrinology* 1985; 117: 1201–1208.
7. Pachucki J, Hopkins J, Peeters R i wsp. Type 2 iodothyronine deiodinase transgene expression in the mouse heart causes cardiac-specific thyrotoxicosis. *Endocrinology* 2001; 142: 13–20.
8. Everts ME, Verhoeven FA, Bezstarosti K i wsp. Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes. *Endocrinology* 1996; 137: 4235–4242.
9. Kiss E, Britsan AG, Edes I i wsp. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban-deficient mouse hearts. *Circ Res* 1998; 83: 608–613.
10. Shenoy R, Klein I, Ojamaa K. Differential regulation of SR calcium transporters by thyroid hormone in rat atria and ventricles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H1690–H1696.
11. Ojamaa K, Kenessey A, Klein I. Thyroid hormone regulation of phospholamban phosphorylation in the rat heart. *Endocrinology* 2000; 141: 2139–2144.
12. Danzi S, Ojamaa K, Klein I. Triiodothyronine-mediated myosin heavy chain gene transcription in the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H2255–H2262.
13. Ladenson PW, Sherman SI, Baughman KL i wsp. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 5251–5255.
14. Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A i wsp. Regulation of rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 1999; 140: 3170–3176.
15. Danzi S, Klein I. Posttranscriptional regulation of myosin heavy chain expression in the heart by triiodothyronine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288 (2): H455–H460.
16. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA i wsp. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2064–2067.