

*Małgorzata Gietka-Czernel

Niedoczynność tarczycy a układ sercowo-naczyniowy

Hypothyroidism and cardiovascular system

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Streszczenie

Hormony tarczycy działają na układ sercowo-naczyniowy poprzez genom, wpływając na syntezę białek kurczliwych serca, pompę wapniową, sodowo-potasową i fosfolamban oraz pozagenomowo, regulując aktywność kanałów jonowych w kardiomiocytach. Wpływ hormonów tarczycy jest wielokierunkowy: stymulują kurczliwość i pracę mięśnia sercowego bezpośrednio oraz pośrednio – poprzez obniżenie oporu systemowego, zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej i modulowanie aktywności układu współczulnego. Charakterystyczne dla niedoczynności tarczycy zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym to: niewydolność rozkurczowa i skurczowa serca, wzrost oporu obwodowego, nadciśnienie tętnicze rozkurczowe, wysięki w jamach ciała i zaburzenia metabolizmu cholesterolu. Hipotyreoza zwiększa ryzyko choroby niedokrwiennej serca i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Większość zaburzeń ustępuje pod wpływem leczenia substytucyjnego lewotyroksyną. Zespół niskiej trijodotyroniny występujący w świeżym zawałe, przewlekłej niewydolności krążenia i po operacjach kardiologicznych powoduje zaburzenia podobne do obserwowanych w niedoczynności tarczycy. Podawanie trijodotyroniny w tych przypadkach może wywierać korzystny efekt hemodynamiczny.

Słowa kluczowe: niedoczynność tarczycy, niewydolność rozkurczowa serca, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca

Summary

Thyroid hormones can influence the cardiovascular system acting through changes in genes transcriptions of the heart contractile proteins, sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATP-ase, sodium-potassium ATP-ase, phospholamban and through direct influence on ion channels activity. Thyroid hormones stimulate cardiac contractility directly and indirectly through diminishing systemic vascular resistance, modulating adrenergic tone and increasing blood volume. Hypothyroid patients typically develop diastolic and systolic heart insufficiency, increased systemic vascular resistance, diastolic hypertension, pericardial and pleural effusion, hypercholesterolemia. They have an increased risk of atherosclerosis, coronary artery disease and stroke. Thyroid replacement therapy can reverse the majority of these disturbances. Low T_3 syndrome is the often observed phenomenon an cardiac infarct, congestive heart failure and after heart surgery. It leads to the same changes an cardiac functions as does primary hypothyroidism. T_3 intravenous therapy might improve cardiac function in some of this situations.

Key words: hypothyroidism, cardiac insufficiency, diastolic hypertension, atherosclerosis

WPROWADZENIE – WPŁYW HORMONÓW TARCZYCY NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Hormony tarczycy, będące pochodnymi aminokwasów, wywierają swój efekt biologiczny w mechanizmie genomowym i pozagenomowym. Wpływ genomowy odbywa się poprzez połączenie trijodotyroniny (T_3) ze swoistym receptorem jądrowym i prowadzi do stymulowania lub hamowania ekspresji genów dla określonych białek strukturalnych i enzymatycznych. Działanie pozagenomowe realizowane jest poprzez połączenie hormonów tarczycy (HT) z białkami zlokalizowanymi w obrębie mitochondriów i błon komórkowych (kinaza P13K, integryna $\alpha V\beta 3$), co wpływa na aktywność niektórych kinaz białkowych, transport jonów, metabolizm

glukozy, procesy proliferacji i angiogenezy. Oddziaływanie genomowe rozwija się w ciągu kilkudziesięciu minut do kilku godzin, a jego efekty mogą utrzymywać się przez kilka tygodni. Wpływ pozagenomowy realizowany jest w ciągu minut.

Powyższy złożony mechanizm działania HT odnosi się także do układu sercowo-naczyniowego. W tabeli 1 przedstawiono przykłady białek, których synteza regulowana jest genomowo przez HT.

HT regulują na drodze pozagenomowej aktywność błonowych kanałów sodowych, potasowych i wapniowych, a czynność pompy sodowo-potasowej oraz pompy wapniowej siateczki sarkoplazmatycznej kontrolowana jest w mechanizmie podwójnym: genomowym

Tabela 1. Regulacja genomowa syntezy białek serca przez hormony tarczycy.

Regulacja pozytywna	Regulacja negatywna
<ul style="list-style-type: none"> - Ciężki łańcuch α-miozyny - Ca^{2+}-ATP-aza siateczki sarkoplazmatycznej - Na^+/K^+ ATP-aza - Receptor β_1-adrenergiczny - Prędionkowy i mózgowy hormon natriuretyczny - Kanały potasowe regulowane woltażem (Kv1.5, Kv4.2, Kv4.3) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ciężki łańcuch β-miozyny - Fosfolamban - Wymiennik $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - Cyklaza adenylova typu V i VI

i pozagenomowym. HT działają na układ sercowo-naczyniowy wielokierunkowo, wpływając na:

- kardiomiocyty bezpośrednio,
- obniżając opór systemowy,
- zwiększając objętość krwi krążącej,
- modulując aktywność układu współczulnego,
- przyspieszając metabolizm lipidów,
- zwiększając zużycie tlenu.

Hormony tarczycy pobudzają syntezę łańcuchów ciężkich miozyny typu α (MHC – ang. *myosin heavy chains*) odpowiedzialnych za szybki skurcz mięśnia sercowego. W ludzkim sercu dominuje jednak izoforma MHC typu β , która znajduje się pod negatywną kontrolą T_3 . HT stymulują syntezę aktyny i troponiny I. Dodanie T_3 do hodowli kardiomiocytów powoduje zwiększenie syntezy białek, czego nie stwierdza się dodając T_3 do hodowli fibroblastów. HT regulują dostępność jonów wapnia dla kardiomiocytów, wpływając pobudzająco na aktywność błonowych kanałów Ca^{2+} , wymienników $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ oraz kanałów Ca^{2+} (tzw. kanały rianodynowe – ang. *ryanodine channels*) i pompy wapniowej (Ca^{2+} -ATP-azy) siateczki sarkoplazmatycznej. Pompa wapniowa aktywnie sekwestruje jony wapniowe w zbiornikach siateczki sarkoplazmatycznej podczas rozkurczu, podczas gdy kanały rianodynowe uwalniają je w czasie skurczu, zwiększając jego efektywność. Czynność Ca^{2+} -ATP-azy jest hamowana przez fosfolamban, pozostający pod negatywną kontrolą T_3 . Obydwa zjawiska będące pod kontrolą HT: synteza białek kurczliwych i regulacja stężenia wapnia w komórce odgrywają kluczową rolę w kurczliwości mięśnia sercowego. HT wpływają genomowo i pozagenomowo na czynność układu bodźco-przewodzącego, oddziałując bezpośrednio oraz poprzez receptor β_1 -adrenergiczny na przyspieszenie spoczynkowego potencjału czynnościowego i skrócenie czasu repolaryzacji.

Dodatni efekt inotropowy HT związany jest także pośrednio z obniżeniem oporu obwodowego. HT zmniejszają opór obwodowy poprzez bezpośredni wpływ na mięśniówkę tętniczek oporowych oraz prawdopodobnie poprzez zwiększenie syntezy tlenu azotu, hormonów natriuretycznych (prędionkowy i mózgowy hormon natriuretyczny – ANP, ang. *Atrial Natriuretic Peptide*, BNP – ang. *Brain Natriuretic Peptide*) oraz stymulację α_1 -adrenergiczną. Spadek oporu obwodowego powoduje wzrost rzutu serca oraz zwiększenie ciśnienia tętniczego skurczowego i spadek rozkurczowego. Obni-

żenie średniego ciśnienia tętniczego pociąga za sobą aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron; dodatkowo T_3 stymuluje bezpośrednio syntezę substratu reniny w wątrobie. Zwiększona aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron powoduje wzrost reabsorpcji sodu w nerkach. To z kolei wpływa na zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej, do czego przyczynia się także bezpośredni pobudzający wpływ T_3 na syntezę erytropoetyny. Zwiększenie obciążenia wstępnego prowadzi do dalszego wzrostu kurczliwości mięśnia sercowego. Wydaje się, że HT nie obniżają oporu płucnego; przypuszcza się, że zwiększony rzut serca obserwowany w nadczynności tarczycy powoduje nadciśnienie płucne, a w konsekwencji niewydolność prawego serca często obserwowaną w stanach tyreotoksykozy.

HT wpływają na stężenie cholesterolu całkowitego i LDL – cholesterolu głównie poprzez zależne od T_3 wątrobowe receptory dla LDL. Stężenie cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL jest odwrotnie proporcjonalne do stężenia HT. Niedobór HT sprzyja rozwojowi miażdżycy.

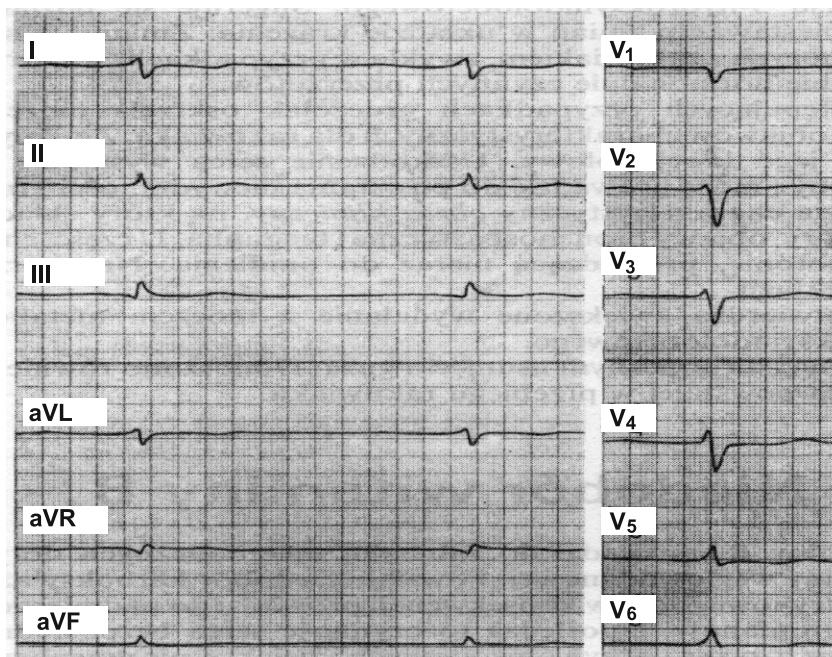
W podsumowaniu: HT działając w mechanizmie genomowym i pozagenomowym powodują dodatni efekt ino- i chronotropowy, zwiększają obciążenie wstępne i zmniejszają obciążenie następcze, zwiększają pracę serca i zużycie tlenu oraz przyspieszają metabolizm cholesterolu.

NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY A UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

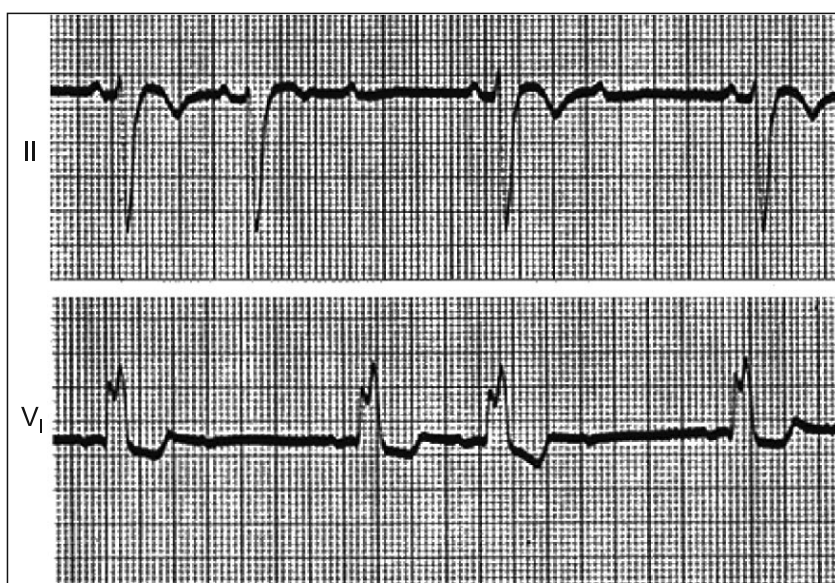
Niedoczynność tarczycy dotyczy 1-6% populacji. Występuje 4-5 razy częściej u kobiet, a jej częstość rośnie z wiekiem. W 99% przypadków hipotyreoza ma charakter pierwotny i jest najczęściej spowodowana przewlekłym limfocytowym zapaleniem tarczycy (syn. choroba Hashimoto) lub rozwija się jako efekt jatrogenny w następstwie przebytego leczenia radiojodem lub operacji tarczycy. Rzadziej bywa skutkiem podostrego lub bezobjawowego zapalenia tarczycy, przebycia brachyterapii nowotworów okolicy głowy, szyi lub klatki piersiowej oraz stosowanych leków: amiodaronu, litu, interferonu α , aldesleukiny, sunitynibu. U 1% chorych niedoczynność tarczycy jest spowodowana uszkodzeniem przysadki lub podwzgórza i niedoborem czynników tropowych- TSH i TRH (tyreoliberyny).

U chorych z niedoczynnością tarczycy w zakresie układu sercowo-naczyniowego stwierdza się takie charakterystyczne objawy, jak: zmniejszenie tolerancji wysiłku, dolegliwości stenokardialne, bradykardię, ciche tony serca oraz nadciśnienie tętnicze rozkurczowe.

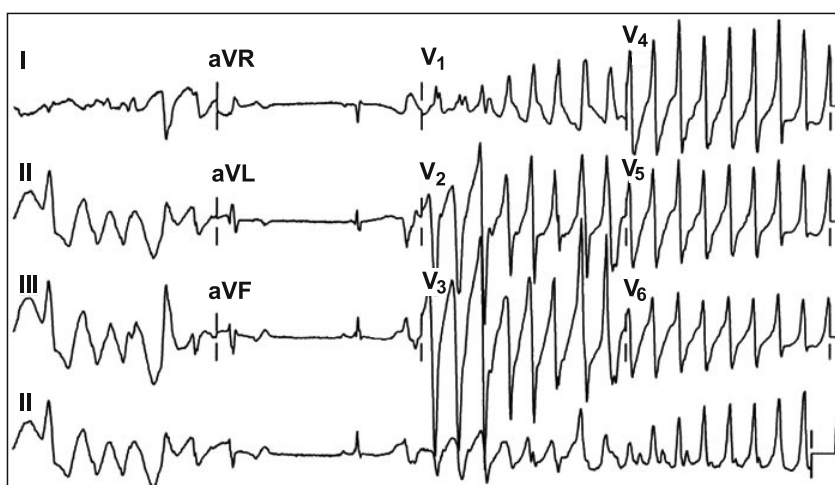
W zapisie EKG obserwuje się bradykardię zatokową, blok prędionkowo-komorowy I-III^o, tachyarytmie komorowe, niski woltaż zespołów QRS, wydłużenie odcinka QT oraz zmiany w obrębie odcinka ST-T, polegające na obniżeniu odcinka ST i spłaszczeniu lub odwróceniu załamka T (ryc. 1, 2, 3).



Ryc. 1. Zapis EKG u chorego z niedoczynnością tarczycy.



Ryc. 2. Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia u chorego z niedoczynnością tarczycy.



Ryc. 3. Częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* charakterystyczny dla niedoczynności tarczycy.

W badaniu radiologicznym sylwetka serca może być powiększona wskutek obecności wysięku w worku osierdziowym. Przyczyny kardiomegalii różnicuje badanie echokardiograficzne, w którym ponadto stwierdza się niewydolność rozkurczową i zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory.

Niedoczynność tarczycy powoduje zmiany anatomiczne i czynnościowe serca. Badania wykonane przy użyciu mikroskopu elektronowego wykazały obrzęk miofibrilli, zanik prążkowania, uszkodzenie mitochondriów, włóknienie podścieliska i akumulację kwaśnych mukopolisacharydów. Niedobór hormonów tarczycy prowadzi do rozwoju niewydolności skurczowej i rozkurczowej serca, która w skojarzeniu z typowo występującą bradykardią powoduje zmniejszenie objętości minutowej o 30-50%. Poza zwolnieniem rytmu zatokowego dochodzi do zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i wydłużeniu odstępu QT, co sprzyja komorowym zaburzeniom rytmu (ekstrasystolia komorowa, częstoskurcz typu *torsade de pointes*). Charakterystycznym objawem jest wzrost oporu systemowego: od 1500-1700 dyn/sek/cm⁵ w stanie eutyreozy do 2100-2700 dyn/sek/cm⁵ w przypadkach niedoczynności tarczycy. Obserwuje się zaburzenia czynności śródbłonna i zmniejszenie wytwarzania tlenu azotu. Zwiększa się napięcie układu współczulnego, co jest przypuszczalnie zjawiskiem wtórnym do zmniejszenia rzutu serca. W niedoczynności tarczycy wzrasta stężenie noradrenaliny w surowicy i jej wydalanie z moczem oraz zmniejsza się gęstość receptorów β -adrenergicznych, co sprzyja zwiększeniu napięcia ścian naczyń. Opisane zjawiska sprawiają, że u ok. 30% chorych rozwija się łagodne nadciśnienie rozkurczowe o niskiej amplitudzie tętna. Aktywność reninowa osocza oraz stężenie angiotensyny i aldosteronu są niskie. W warunkach niedoczynności tarczycy zwiększa się przepuszczalność włosniczek dla płynów, sodu i albumin, które gromadzą się w przestrzeni pozanaczyniowej, a zmniejsza objętość wewnątrznaczyniowa, co jest kompensowane nadmiernym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (ADH – *antidiuretic hormone*). W efekcie dochodzi do powstawania wysięków w jamach ciała-worku osierdziowym, opłucnej i otrzewnej. Niewielki wysięk w worku osierdziowym pojawia się już w niewielkiej i umiarkowanej niedoczynności tarczycy i może przyjąć duże rozmiary w ciężkiej i długotrwałej hipotyreozie. Przypadki tamponady serca są bardzo rzadkie. Choroby autoimmunizacyjne tarczycy – choroba Hashimoto oraz choroba Gravesa i Basedowa, niezależnie od stanu czynnościowego gruczołu tarczowego mogą być przyczyną zmian w aparacie zastawkowym serca. U ok. 30% chorych obserwuje się pogrubienie i wypadanie płatków zastawki mitralnej a u ok. 20% zastawki aortalnej spowodowane akumulacją kwaśnych mukopolisacharydów, zaburzeniami syntezy kolagenu i uszkodzeniem strun ścięgniętych.

W niedoczynności tarczycy procesy lipolizy są upośledzone, a stężenie wolnych kwasów tłuszczowych jest obniżone. Zwiększa się stężenie cholesterolu cał-

kowitego, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów, lipoproteiny A i B. Stężenie cholesterolu frakcji HDL może być zarówno prawidłowe, jak i obniżone lub podwyższone. Ponadto wzrasta poziom CRP i homocysteiny, co dodatkowo sprzyja rozwojowi miażdżycy. Niedoczynność tarczycy jest czynnikiem zwiększonego ryzyka choroby niedokrwiennej serca, incydentów sercowo-naczyniowych i związanej z nimi umieralności.

SUBKLINICZNA NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY A UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Subkliniczna, inaczej podkliniczna niedoczynność tarczycy charakteryzuje się bardzo skąpą symptomatologią i rozpoznawana jest na podstawie podwyższonego stężenia TSH i prawidłowych stężeń fT_3 i fT_4 we krwi. Częstość subklinicznej niedoczynności tarczycy (SNT) jest dość duża: choruje 1-10% populacji ogólnej. Choroba występuje 4-5 razy częściej u kobiet, a zachorowalność rośnie z wiekiem: w badaniu populacyjnym Whickham wykryto SNT u 17% kobiet > 75. roku życia i u 6,2% mężczyzn > 65. roku życia, a najwyższy odsetek SNT wśród ludzi starszych odnotowano w badaniu Colorado: 20% kobiet i 16% mężczyzn w ósmej dekadzie życia.

SNT wpływa niekorzystnie na układ krążenia, powodując zwolnienie relaksacji mięśnia sercowego i upośledzenie napełniania lewej komory. Oddziaływanie na czynność skurczową serca jest dyskusyjne, ale wykazano upośledzenie funkcji skurczowo-rozkurczowej serca w czasie wysiłku. SNT zwiększa opór systemowy: obserwowano nawet, że ciśnienie skurczowe i rozkurczowe wzrasta liniowo w zależności od wartości TSH pozostającego w przedziale normy 0,5-3,5 mU/l. Liczne badania wykazały upośledzenie czynności śródbłonna, zwiększenie sztywności tętnic oraz większy odczyn zapalny w płytkach miażdżycowych u nieleczonych w stosunku do otrzymujących lewotyroksynę.

Wpływ na metabolizm lipidów nie jest jasny, chociaż w wielu obserwacjach stwierdzano wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji cholesterolu LDL i sprzyjającej miażdżycy frakcji oxy-LDL. Wydaje się, że zmiany w lipidogramie są wprost proporcjonalne do stężenia TSH. Wpływ niedoboru HT na lipidy krwi zależy prawdopodobnie od wrażliwości na insulinę; w warunkach insulinooporności SNT powoduje wzrost stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, natomiast gdy insulinooporność jest zachowana, takie zjawisko nie występuje. SNT towarzyszy wzrost stężenia CRP, natomiast poziom homocysteiny nie ulega zmianie.

W wielu pracach wykazano, że SNT jest czynnikiem zwiększonego ryzyka miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca, a stężenie TSH > 7 mU/l – niewydolności serca. Z najnowszych obserwacji wynika jednak, że SNT powoduje zwiększone ryzyko choroby niedokrwiennej serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych przede wszystkim u ludzi poniżej 65. roku życia. W starszych grupach wiekowych takiej zależności nie stwierdzono, a u osób powyżej 80. roku życia wykazano,

że nieznaczne podwyższenie stężenia TSH może wręcz wpływać korzystnie na długość i jakość życia.

U chorych z jawną i subkliniczną niedoczynnością tarczycy zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym i lipidogramie ustępują pod wpływem leczenia lewotyroksyną.

LECZENIE NIEDOCZYNNOSCI TARCZYCY U OSÓB Z CHOROBYMI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

W przypadku osób obciążonych chorobami układu krążenia leczenie substytucyjne lewotyroksyną (L-T₄) rozpoczyna się od dawek 12,5-25 µg/24 h przez pierwsze 4 tygodnie, następnie zwiększa się co 4-6 tygodni o dalsze 12,5-25 µg/24 h, aż do osiągnięcia stanu wyrównania czynności tarczycy. W tej grupie chorych nie zawsze udaje się uzyskać normalizację stężenia TSH z uwagi na występowanie bólów dławicowych lub zaburzeń rytmu serca i należy poprzestać na najwyższej dawce tolerowanej.

Szczególnym problemem klinicznym bywa leczenie L-T₄ pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Leczenie substytucyjne w tych przypadkach wywiera wpływ dwukierunkowy. Korzystne efekty polegają na zmniejszeniu obciążenia następczego (zmniejszenie oporu obwodowego), poprawie funkcji śródbłonna i zmniejszeniu zaburzeń lipidowych. Niekorzystny jest natomiast wzrost zużycia tlenu spowodowany zwiększeniem pracy serca oraz ryzyko zaburzeń rytmu wynikające z niedotlenienia i wzrostu gęstości receptorów β₁-adrenergicznych. Większość chorych dobrze toleruje leczenie substytucyjne, ale u 10-15% dochodzi do nasilenia bólów dławicowych, a u ok. 2% do ich wystąpienia *de novo*. W przypadku współistnienia niedoczynności tarczycy z niestabilną chorobą wieńcową należy rozważyć zabieg rewaskularyzacji mięśnia sercowego przed rozpoczęciem leczenia L-T₄. W stanie niewyrównanej niedoczynności tarczycy bezpieczna jest, jak się wydaje, przeszskórna angioplastyka. Operacja kardiochirurgiczna natomiast niesie większe ryzyko hipotonii w trakcie zabiegu oraz niewydolności serca, zaburzeń świadomości, niedrożności porażennej jelit i infekcji w okresie pooperacyjnym.

W przypadku SNT przebiegającej z niedużym wzrostem stężenia TSH, mieszczącym się w przedziale wartości od 5,0 mU/l do < 10 mU/l wskazania do leczenia substytucyjnego są dyskusyjne. Według najnowszych rekomendacji uwzględniających korzystny mechanizm działania HT w obrębie układu krążenia, leczenie L-T₄ należy włączyć u chorych z wysokim ryzykiem kardiochirurgicznym: niewydolnością rozkurczową serca, nadciśnieniem tętniczym rozkurczowym, dyslipidemią, cukrzycą i nikotynizmem.

ZESPÓŁ NISKIEJ TRIJODOTYRONINY

Zespół niskiej trijodotyroniny (zespół pozatarczycowy, ang. *sick euthyroid syndrome, nonthyroidal illness*) jest zjawiskiem biochemicznym związanym z zaburzeniami konwersji obwodowej T₄ do T₃, występującym w ciężkich chorobach ogólnoustrojowych i stanach głodzenia. Pod względem laboratoryjnym charakteryzuje się obniżonym stężeniem T₃ (fT₃), prawidłowym stężeniem T₄ (fT₄), czemu najczęściej towarzyszy obniżone stężenie TSH. Istotne znaczenie patogenetyczne w tym zespole przypisywane jest cytokinom: interleukinie 1 (IL1), interleukinie 2 (IL2), interleukinie 6 (IL6), interferonowi (IFN) i czynnikowi martwicy nowotworu (TNF), wydzielanym przez zmienione chorobowo tkanki. Z uwagi na hamujący wpływ cytokin na wydzielanie TRH i TSH zespół niskiej T₃ uważany jest coraz częściej za szczególną postać niedoczynności tarczycy typu centralnego.

Zaobserwowano, że zespół niskiej T₃ dość często towarzyszy ciężkim stanom kardiologicznym, takim jak: świeży zawał serca (nadir T₃ w 4 dobie, spadek stężenia T₃ o 40%), okres po operacjach kardiochirurgicznych oraz niewydolność serca. Występuje u 20-30% chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową, a stopień obniżenia T₃ koreluje ze stopniem niewydolności serca wg NYHA i jest bardziej istotnym wskaźnikiem śmiertelności niż wiek, frakcja wyrzutowa i dyslipidemia. Biorąc pod uwagę fakt, że kardiomiocyty nie posiadają 5'-dejdynazy typu I przekształcającej miejscowo T₄ do T₃ jedynym źródłem T₃ dla serca jest krążenie. W przypadkach zespołu niskiej T₃ stwierdzono, że w sercu zachodzą zmiany charakterystyczne dla niedoczynności tarczycy: odpowiednia ekspresja genów, zmniejszenie kurczliwości i objętości wyrzutowej. Stąd podjęto próby podawania T₃ chorym z zespołem niskiej T₃ i przewlekłą niewydolnością krążenia lub będących po operacjach kardiochirurgicznych (CABG, chirurgia zastawek). W stanach pooperacyjnych przykładowo stosowano T₃ dożylnie w dawkach 0,175-0,333 µg/kg/h przez 6-9 godzin oraz 0,0275-0,0333 µg/kg/h przez 14-24 godziny. W części przypadków obserwowano korzystne wyniki: wzrost rzutu i indeksu serca, spadek oporu systemowego, zmniejszenie częstości występowania napadowego migotania przedsionków. Nie stwierdzano zmian w zakresie śmiertelności. W przypadku chorych z przewlekłą niewydolnością krążenia doświadczenie w stosowaniu T₃ jest niewielkie, a czas podawania leku krótki, kilkudniowy. Obserwowano poprawę wskaźników hemodynamicznych i biochemicznych pracy serca, nie stwierdzano wzrostu śmiertelności. Dalszych badań wymaga sposób optymalnego dawkowania i monitorowania chorych oraz bezpieczeństwo przewlekłego leczenia T₃ w tej grupie chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TIL, Vatten LJ: Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone con-

centration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 841-845.

2. Biondi B, Cooper D: The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 29: 76-131.
3. Brent G, Larsen P, Davies T: Hypothyroidism and Thyroiditis. [In:] *Williams Textbook of Endocrinology*. Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P. Kanada: Saunders Elsevier 2008.
4. Cappola A, Ladenson P: Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2438-2444.
5. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR: Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993-3001.
6. Gerdes AM, Iervasi G: Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation* 2010; 122: 385-393.
7. Gumieniak O, Hurwitz S, Perlstein TS et al.: Aggregation of high-normal thyroid-stimulating hormone in hypertensive families. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5985-5990.
8. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ et al.: Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591-2599.
9. Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al.: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278.
10. Imaizumi SA, Akanoshi M, Ichimaru S et al.: Risk for Ischemic Heart Disease and All-Cause Mortality In Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365-3370.
11. Kahaly GJ, Dillmann WH: Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005; 26: 704-728.
12. Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116: 1725-1735.
13. Klein I, Danzi S: Thyroid hormone treatment to mend a broken heart. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1172-1174.
14. Marfella R, Ferraraccio F, Rizzo MR et al.: Innate immune activity in plaque of patients with untreated and L-thyroxine-treated subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1015-1020.
15. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M et al.: Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2099-2106.
16. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y et al.: Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 154-158.
17. Pearce EN: Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 326-333.
18. Pingitore A, Galli E, Barison A et al.: Acute effects of triiodothyronine (T₃) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1351-1358.
19. Razvi S, Ingoe L, Keeka G et al.: The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 92: 1715-1723.
20. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M et al.: The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2998-2907.
21. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E et al.: Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2460-2466.
22. Walsh J, Bremner AP, Bulsara MK et al.: Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2467-2472.

otrzymano/received: 03.10.2012
zaakceptowano/accepted: 31.10.2012

Adres/address:
*Małgorzata Gietka-Czernel
Klinika Endokrynologii CMKP,
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel./fax: +48 (22) 834-31-31
e-mail: klinendo@cmkp.edu.pl