

Przerost serca wyzwalany podaniem L-tyroksyny per os u rosnących świń

AGNIESZKA NOSZCZYK-NOWAK, URSZULA PASŁAWSKA, DOROTA ZYŚKO*, JACEK GAJEK*, JÓZEF NICPOŃ, JERZY RABCZYŃSKI**, PIOTR SKRZYPCZAK***

Katedra Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

*Katedra i Klinika Kardiologii AM, ul. Wybrzeże Pasteura 4, 50-367 Wrocław

**Katedra Anatomii Patologicznej AM, ul. Wybrzeże Pasteura 3, 50-367 Wrocław

***Katedra i Klinika Chirurgii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, pl. Grunwaldzki 51, 50-366 Wrocław

Noszczyk-Nowak A., Paślawska U., Zyśko D., Gajek J., Nicpoń J., Rabczyński J., Skrzypczak P.
Cardiac hypertrophy induced by administration oral of L-thyroxine in growing pigs

Summary

The aim of the experiment was to evaluate the influence of oral administration of L-thyroxine on the heart. The research material included 8 pigs of the polska biała zwisłoucha breed. The experimental hyperthyroidism was induced by oral administration of L-thyroxine at a dose 20 µg/kg b.w. in 4 pigs. The echocardiography examination was carried out 3 times in each pig: before hyperthyroidism outset and twice in hyperthyroxinemia. Through echocardiographic examination a statistically significant increase in LWD was stated. An increase in IVSd, decrease in LVd and a statistically significant increase in relative wall thickness and left ventricular mass in the group of pigs administered L-thyroxine was observed. A statistically significant decrease in SF connected with an increase in the left ventricle wall thickness occurred as well. The performed autopsy revealed an increased thickness of the right and left heart ventricles in swine with the experimental hyperthyroidism. It was stated that hyperthyroxinemia induces heart muscle hypertrophy which concerns mainly the ventricular muscles. Observed secondary hypertrophic cardiomyopathy may be the consequence of hyperthyroxinemia.

Keywords: pig, hyperthyroxinemia, echocardiography

Nadczynność tarczycy (*hyperthyreosis, thyreotoxicosis*) jest stanem ogólnoustrojowego zaburzenia metabolizmu spowodowanym nadmiarem hormonów tarczycy oraz powstającym w wyniku przedawkowania L-tyroksyny, a także w terapii amiodaronem (4, 8). Objawy i następstwa nadczynności tarczycy obejmują wiele narządów, jednak najwyraźniejsze i obciążone potencjalnie największą liczbą powikłań są związane z układem krążenia (4, 9, 14). Zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym obejmują zmiany hemodynamiczne, elektrofizjologiczne oraz ujawniają się skłonnością do zakrzepów (2, 4, 13, 14). Tachykardia, która jest najczęściej zgłaszaną dolegliwością przez chorych z nadczynnością tarczycy, jest powodowana bezpośrednim wpływem hormonów tarczycy na serce i jego układ bodźco-przewodzący. W jej wyniku może dochodzić do przerostu mięśnia sercowego (7, 9, 13). W przebiegu nadczynności tarczycy opisano także wtórną kardiomiopatię przerostową (16).

Celem badań było przyżyciowe i pośmiertne określenie wpływu hormonów tarczycy na mięsień sercowy w stanie eksperymentalnej hipertyrokssemii.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono na 8 świniach rasy polska biała zwisłoucha pochodzących z tego samego miotu, żywionych mieszanką paszową pełnoporcjową Tucznik multi T/M firmy Dolpasz i utrzymywanych w tych samych warunkach hodowlanych i środowiskowych. Doświadczalną hipertyrokssemię wywołano u 4 świń, podając doustnie L-tyroksynę (grupa doświadczalna) w dawce 20 µg/kg m.c. raz dziennie przez 8 tygodni. Grupę kontrolną stanowiły 4 świny nie otrzymujące L-tyroksyny. Badanie echokardiograficzne przeprowadzono w ogólnym znieczuleniu infuzyjnym pentobarbitem, po premedykacji azaperonem przy użyciu ultrasonografu firmy Kontron Sigma 44 HVCD z głowicą sektorową szerokokresową 5 i 7,5 MHz. Badania echokardiograficzne wykonano przed rozpoczęciem podawania L-tyroksyny u wszystkich zwierząt oraz po 4 i 8 tyg. jej podawania w grupie doświadczalnej, a także równolegle w grupie kontrolnej. Przed każdym badaniem echokardiograficznym świnię były ważone oraz pobierano od nich krew z żyły brzożnej ucha w celu oznaczenia w surowicy krwi zawartości wolnej trójiodotyroniny FT₃ (free triiodothyronine) i wolnej tyroksyny FT₄ (free thyroxine).

Oznaczenia aktywności hormonów FT_3 i FT_4 wykonano w Pracowni Radioizotopowej Kliniki Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu metodą radioimmunologiczną (RIA) zestawami firmy CIS Bio International. Dodatkowo podczas badania echokardiograficznego dokonywano pomiaru częstości akcji serca za pomocą pulsoksymetru Nonin model 9843, którego klips zakładano na małżowinę uszną. Podczas badania ultrasonograficznego serca oceniano: wielkość i kurczliwość mięśnia sercowego wg standardów echokardiograficznych (5): grubość przegrody międzykomorowej w skurczu i rozkurczu, światło lewej komory w skurczu i rozkurczu, grubość ściany lewej komory w skurczu i rozkurczu, średnicę aorty oraz wielkość lewego przedsionka. Wyliczeń frakcji skracania i frakcji wyrzutowej lewej komory dokonywano automatycznie za pomocą komputerowego programu kardiologicznego aparatu ultrasonograficznego. Na podstawie parametrów echokardiograficznych obliczano względną grubość ścian komory (Relative Wall Thickness – RWT) wg wzoru American Collage of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (5, 15): $RWT = LSd + LWd / LVD$.

Wyliczano także masę lewej komory (Left Ventricular Mass – LVM) wg konwencji Penn (15). Obliczając LVM zakłada się, że powierzchnia zewnętrzna i wewnętrzna lewej komory w rozkurczu jest elipsoidą obrotową, której oś długa równa się dwukrotności osi krótkiej. Masę oblicza się z różnicy objętości obydwu brył, uwzględniając wskaźnik gęstości mięśnia sercowego. LVM wg konwencji Penn (15): $LVM (g) = 1,04 \times [(LSd + LVD + LWd)^3 - LVD^3] - 13,6$; 1,04 – wskaźnik gęstości mięśnia sercowego (1,04 g/cm³).

Dokonanie wiarygodnej oceny wymiarów serca w badaniu echokardiograficznym po 4 tygodniach od zaprzestania podawania L-tyroksyny nie było możliwe, z powodu znacznej masy ciała zwierząt (ponad 100 kg) oraz ich otluszczenia. Masę lewej komory (LVM) wyliczano na podstawie pomiarów uzyskanych w badaniu autopsyjnym. W tym celu stosowano wzór na masę lewej komory, podstawiając wymiary sekcyjne przegrody międzykomorowej, ściany wolnej i światła lewej komory. Umożliwiło to porównanie zmiany masy lewej komory w okresie całego doświadczenia, zarówno przed rozpoczęciem podawania L-tyroksyny, w czasie jej podawania, jak i po zaprzestaniu podawania L-tyroksyny. Badanie autopsyjne wykonywano zgodnie z protokołem sekcyjnym, który obejmował: oględziny zewnętrzne oraz wewnętrzne narządów trzewnych ze szczególnym uwzględnieniem serca. W czasie autopsji mierzono wysokość i szerokość serca, jego masę, wysokość i szerokość obu przedsionków i komór, średnicę ujść przedsionkowo-komorowych, średnicę ujść naczyń tętniczych, grubości mięśnia sercowego prawej i lewej komory oraz przegrody międzykomorowej. Dodatkowo oceniano wygląd wsierdzia przedsionków i komór, wygląd zastawek przedsionkowo-komorowych, zastawek aorty, tętnicy płucnej, obecność zakrzepów, wygląd mięśnia sercowego na przecięciach poprzecznych oraz stan naczyń wieńcowych.

W celu oceny zmian masy serca w przebiegu doświadczeń, obliczano bezwzględny, procentowy stosunek masy ciała do masy serca (S) wg wzoru:

$$S = m.s./m.c. \times 100\%,$$

gdzie: m.c. – masa ciała, m.s. – masa serca.

Podczas badania sekcyjnego pobrano również wycinki lewego i prawego przedsionka, lewej i prawej komory serca, przegrody międzykomorowej, aorty, tętnicy płucnej, wątroby, nerek i płuc. W celu oceny histologicznej wykonano preparaty, barwiąc je hematoksyliną i eozyną (H+E) (wszystkie skrawki), metodą van Giesona (lewy przedsionek i lewa komora, przegroda międzykomorowa), metodą PAS oraz fuksyną i rezorcyną (aorta i tętnica płucna).

Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach (107/03).

Uzyskane wartości liczbowe analizowano, obliczając średnią, odchylenie standardowe i wartości procentowe. W celu stwierdzenia istotności różnic dane poddano analizie statystycznej, stosując analizę wariancji ANOVA lub jej nieparametryczny odpowiednik. Różnicę pomiędzy grupami oceniano za pomocą nieparametrycznego testu dla zmiennych niepowiązanych U-Manna-Whitneya. Poziom istotności statystycznej przyjęto dla $p \leq 0,05$.

Wyniki i omówienie

Wyniki analizy zawartości hormonów tarczycy w surowicy krwi potwierdzające stan hipertyrokssemii oraz częstości akcji serca przedstawiono w tab. 1. Stwierdzono szybszy wzrost masy ciała u świń doświadczalnych (tab. 2). Wyższa masa ciała świń otrzymujących L-tyroksynę jest związana z nasilaniem przez T_3 transkrypcji genu kodującego hormon wzrostu, przez co zwiększa się biosynteza somatotropiny (9). W badaniu echokardiograficznym, poprzedzającym rozpoczęcie doustnego podawania L-tyroksyny, nie zaobserwo-

Tab. 1. Koncentracja w surowicy krwi wolnej trijodotyroniny (FT_3 – free triiodothyronine) i wolnej tyroksyny (FT_4 – free thyroxine) częstość akcji serca w obu grupach świń przez cały okres doświadczenia ($\bar{x} \pm s$)

Rodzaj badania	Grupa	FT_3 pmol/l	FT_4 pmol/l	Częstość akcji serca ilość skurczów/min.
Badanie przed rozpoczęciem stosowania L-tyroksyny	doświadczalna n = 4	5,72	11,21	106,25
		3,08	3,45	9,95
	kontrolna n = 4	5,03	5,67	92,75
		4,88	6,37	7,75
Badanie po 4 tygodniach stosowania L-tyroksyny	doświadczalna n = 4	7,45	43,79*	99,00
		2,10	7,91	11,16
	kontrolna n = 4	5,195	8,123*	91,25
		2,09	1,93	6,75
Badanie po 8 tygodniach stosowania L-tyroksyny	doświadczalna n = 4	12,65*	82,82*	93,30*
		4,373	20,32	15,27
	kontrolna n = 4	4,625*	9,4375*	66,50*
		2,720	6,846	4,65
Badanie po 4 tygodniach od zaprzestania stosowania L-tyroksyny	doświadczalna n = 4	7,01	24,01	72,67
		5,05	8,43	15,04
	kontrolna n = 4	4,56	18,94	74,75
		2,50	2,10	10,18

Objaśnienie: * – istotność przy $p \leq 0,05$

Tab. 2. Wymiary (mm) lewej komory uzyskane w badaniu echokardiograficznym przed rozpoczęciem podawania L-tyroksyny (bad. 1), po 4 (bad. 2) i 8 tyg. (bad. 3) stosowania L-tyroksyny dla obu grup świń ($\bar{x} \pm s$)

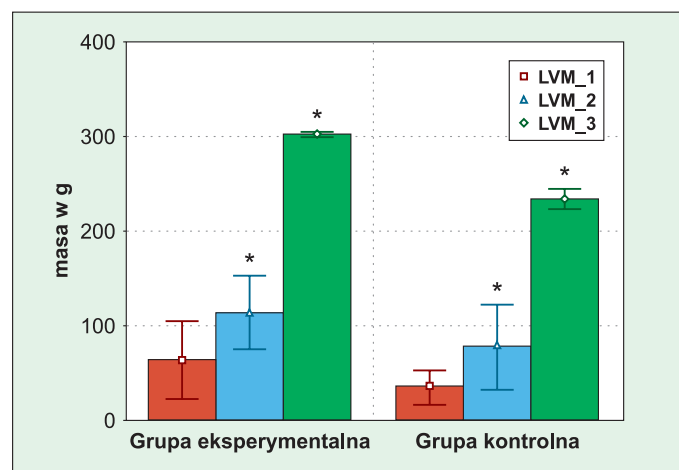
Nr badania	Grupa	Masa ciała świń (kg)	Przegroda międzykomorowa w rozkurczu	Przegroda międzykomorowa w skurczu	Światło lewej komory w rozkurczu	Światło lewej komory w skurczu	Ściana lewej komory w rozkurczu	Ściana lewej komory w skurczu	Względna grubość ścian lewej komory	Frakcja skracania lewej komory
Badanie 1	dośw.	18,18 $\pm$ 3,2	7,25 $\pm$ 2,2	9,5 $\pm$ 2,6	33,00 $\pm$ 2,4	22,00 $\pm$ 1,8	7,00 $\pm$ 2,4	11,87 $\pm$ 2,10	0,42 $\pm$ 0,12	36,80 $\pm$ 10,8
	kontrol.	17,80 $\pm$ 2,7	6,50 $\pm$ 1,7	9,25 $\pm$ 3,4	27,75 $\pm$ 3,7	16,00 $\pm$ 4,1	6,00 $\pm$ 0,8	8,75 $\pm$ 0,95	0,45 $\pm$ 0,08	42,51 $\pm$ 11,2
Badanie 2	dośw.	50,50 $\pm$ 5,2*	7,65 $\pm$ 1,8	13,15 $\pm$ 1,4	36,22 $\pm$ 7,8	22,425 $\pm$ 6,5	11,25 $\pm$ 1,6*	16,25 $\pm$ 3,80	0,30 $\pm$ 0,02	38,90 $\pm$ 5,3
	kontrol.	36,00 $\pm$ 3,2*	6,875 $\pm$ 2,2	12,45 $\pm$ 1,4	34,35 $\pm$ 6,6	20,650 $\pm$ 8,3	8,40 $\pm$ 3,3*	11,20 $\pm$ 1,70	0,24 $\pm$ 0,04	41,67 $\pm$ 12,7
Badanie 3	dośw.	74,30 $\pm$ 6,2*	14,66 $\pm$ 0,6*	16,5 $\pm$ 2,8	43,66 $\pm$ 0,3*	37,00 $\pm$ 4,7	14,33 $\pm$ 0,6*	15,00 $\pm$ 1,00	0,664 $\pm$ 0,004*	18,43 $\pm$ 6,0*
	kontrol.	53,10 $\pm$ 4,7*	11,75 $\pm$ 0,9*	15,5 $\pm$ 1,3	48,00 $\pm$ 0,0*	33,90 $\pm$ 10,4	10,25 $\pm$ 0,5*	13,50 $\pm$ 2,50	0,458 $\pm$ 0,01*	34,75 $\pm$ 10,8*

Objaśnienie: jak w tab. 1.

wano istotnych statystycznie różnic w wymiarach przegrody międzykomorowej, jamy lewej komory oraz ściany wolnej zarówno w skurczu, jak i rozkurczu, w obu grupach świń (tab. 2). W badaniu echokardiograficznym wykonanym po 4 tyg. podawania L-tyroksyny stwierdzono istotny statystycznie wzrost grubości ściany lewej komory u świń otrzymujących L-tyroksynę (tab. 2). Po 8 tyg. od podawania analogów T_4 nastąpił: istotny statystycznie wzrost grubości przegrody międzykomorowej, wzrost względnej grubości ścian (tab. 2) i masy lewej komory w tej grupie świń (ryc. 1) oraz istotne statystycznie zmniejszenie światła lewej komory. Nastąpiło też istotne zmniejszenie frakcji skracania, związane ze wzrostem grubości ścian lewej komory (tab. 2). Pojawiała się wyraźna tendencja do zwiększania wielkości lewego przedsionka w grupie świń z hipertyrokssemią ($p = 0,053$) (ryc. 2). Stwierdzono także wzrost masy lewej komory i zmniejszenie jej światła, co znajduje potwierdzenie w obserwacjach innych autorów (2, 6, 13). Obserwowany wzrost grubości ścian serca nie był równomierny, ale spowodował istotne zmniejszenie światła lewej komory. Zwiększona masa lewej komory (LWM) oraz względna grubość jej ścian (RWT) wskazują na jej przerost koncentryczny (LWM i RWT powyżej 0,5).

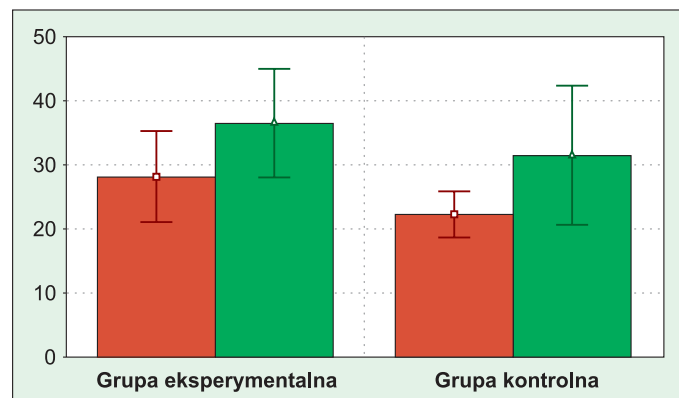
W badaniu wyizolowanego serca stwierdzono, że stosunek procentowy masy ciała do masy serca w badanych grupach różnił się istotnie, wahając się w grupie doświadczalnej w zakresie 0,39-1,1%, a w grupie kontrolnej 0,32-0,41%. Wymiary zewnętrzne serca nie wykazywały istotnych różnic. Masa serca w grupie eksperymentalnej była istotnie większa i wahała się w zakresie 440-600 g, w porównaniu z masą (330-420 g) grupy kontrolnej. Istotne różnice stwierdzono w grubości ścian serca: prawa komora miała grubość 7-11 mm w grupie doświadczalnej, a 5-6 mm w grupie kontrolnej; lewa komora miała grubość 31-34 mm w grupie doświadczalnej, a 15-19 mm w kontrolnej, zaś przegroda międzykomorowa 19-21 mm w grupie doświadczalnej, a 15-16 mm w grupie kontrolnej. Światło lewej komory było także istotnie mniejsze w grupie świń z hipertyrokssemią (23-24 mm) w porównaniu do grupy kontrolnej (34-40 mm). Masa le-

wej komory, po wyizolowaniu serca, obliczona na podstawie konwencji wg Penn, była również istotnie większa w grupie doświadczalnej, co potwierdza wyniki uzyskane we wcześniej wykonanych pomiarach echokardiograficznych. Konsekwencją wzrostu masy lewej komory jest pogorszenie jej napełniania i jeśli towarzyszy temu migotanie przedsionków, to może to do-



Ryc. 1. Masa lewej komory (LVM) obliczona na podstawie pomiarów echokardiograficznych przed rozpoczęciem podawania L-tyroksyny (LVM 1), po 4 (LVM 2) i 8 tyg. (LVM 3) podawania L-tyroksyny

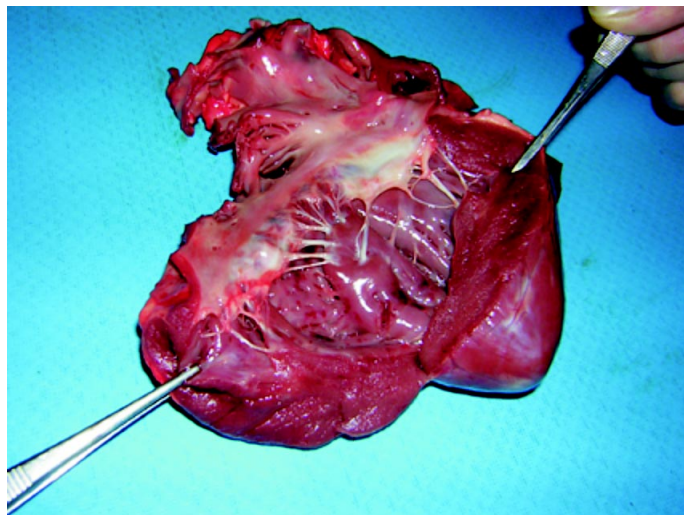
Objaśnienie: * – istotność przy $p \leq 0,05$



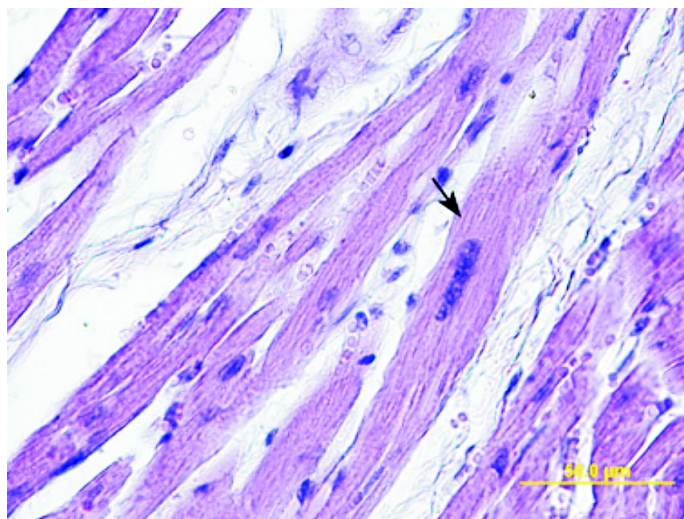
Ryc. 2. Wielkość lewego przedsionka w badaniu echokardiograficznym przeprowadzonym po 4 (kolor czerwony) i 8 tygodniach podawania L-tyroksyny (kolor zielony)

prowadzić do rozwoju wtórnej kardiomiopatii przerostowej, a nawet do niewydolności rozkurczowej serca (6). U wszystkich świń eksperymentalnych stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe na zastawkach przedsionkowo-komorowych w postaci zmętnienia i znacznego pogrubienia płatków (ryc. 3). Uzyskane wyniki są zbieżne z obserwacjami Petretty i wsp. (13), którzy stwierdzili istotny wzrost masy lewej komory u pacjentów z jawną nadczynnością tarczycy (13). Grubość ściany lewej komory i przegrody międzykomorowej była również największa u pacjentów z pełnoobjawową nadczynnością tarczycy. Kuncova i Slavikova (11) w indukowanej nadczynności tarczycy w okresie neonatalnym u szczurów stwierdziły przerost serca na drodze hiperplazji, który pojawił się głównie w przedsionkach. U dorosłych szczurów masa serca zwiększyła się na drodze hipertrofii i obejmowała głównie komory (11). Hormony tarczycy mają wpływ na syntezę białek aparatu kurczliwego kardiomiocytów, co przyczynia się do obserwowanego wzrostu masy lewej komory poprzez wzrost masy komórki (3, 4, 6, 9). Przerost lewej komory spowodowany hipertyreozą jest ściśle powiązany przyczynowo ze wzrostem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i śmierci nawet po przywróceniu stanu eutyreozы (4). Powikłania te są związane z przewlekłymi tachyarytmiami (16), tworzeniem się zakrzepów i zatorów (14) oraz przewlekłą niewydolnością serca (4, 16). W niniejszych badaniach echokardiograficznych zaobserwowano tendencję do poszerzania lewego przedsionka u świń doświadczalnych. Podobne zjawisko występuje u osób młodych, w okresie wzrostu i rozwoju, u których pojawia się jednocześnie migotanie przedsionków (14). Natomiast u osób dorosłych z nadczynnością tarczycy obserwuje się migotanie przedsionków bez poszerzenia lewego przedsionka (2, 3). Szybki i nieregularny rytm serca towarzyszący migotaniu przedsionków istotnie zwiększa ryzyko formowania zakrzepu w uszkach przedsionka, który może ulec oderwaniu, przemieszczeniu i może wywołać zator. Powikłanie to jest często przyczyną zgonu u pacjentów z nadczynnością tarczycy (14).

W badaniu histopatologicznym nie stwierdzono zmian w płucach, wątrobie i nerkach, zarówno w grupie doświadczalnej, jak i kontrolnej. Nie stwierdzono również zmian histopatologicznych w wycinkach ściany tętnicy płucnej i aorty u świń grupy doświadczalnej i kontrolnej. U wszystkich świń z doświadczalnie wywołaną hipertyroksenią stwierdzono przerost kardiomiocytów (*hypertrophia*). Objawiał się on zwiększeniem wymiarów jąder komórkowych oraz ilości cytoplazmy, co powodowało zwiększenie wymiarów całej komórki (ryc. 4). Obraz histopatologiczny odpowiadał wtórnej kardiomiopatii przerostowej. Zmiany wymiarów jądra były widoczne już po 4 tygodniach stosowania L-tyroksyny, a zwiększenie wymiarów całego kardiomiocytu obserwowano po 8 tygodniach jej podawania. Nie stwierdzono zmian przerostowych kardiomiocytów u świń w grupie kontrolnej. Zmiany prze-



Ryc. 3. Serce świni z eksperymentalną hipertyroksenią. Widoczny przerost mięśnia lewej komory, zwyrodnienie zastawki mitralnej oraz wybroczyny



Ryc. 4. Mięsień sercowy (komora), barwienie H+E. Hipertrofia mięśnia sercowego. Wycinek pobrany po 8 tygodniach podawania L-tyroksyny, widoczne powiększenie jądra i znaczne powiększenie objętości komórki

rostowe w grupie doświadczalnej dotyczyły głównie kardiomiocytów komór serca i przegrody międzykomorowej, a słabo były wyrażone w komórkach przedsionków. W grupie doświadczalnej stwierdzono okołonaczyniowe nacieki komórek zapalnych w mięśniu sercowym oraz niewielkiego stopnia włóknienie w przedsionkach. W przerostcie serca spowodowanym nadmiarem hormonów tarczycy fibroblasty partycypują w nieznacznym stopniu i obserwuje się niewielki wzrost ilości włókien kolagenowych (9). Potwierdzają to własne wyniki, gdzie w obrazie histopatologicznym dominują cechy przerostu kardiomiocytów, a włóknienie mięśnia sercowego jest słabo wyrażone i widoczne jedynie w przedsionkach. Taki obraz jest wynikiem przeciwnego oddziaływania czynników wzmagających włóknienie serca (np. angiotensyna II, aldosteron) i czynników degradujących włókna kolagenowe (metaloproteazy aktywowane przez cytokiny

prozapalne) (1, 7, 10, 12). Przy ocenie stopnia zwłóknienia serca należy podkreślić, że doświadczalna hipertetyroksemia trwała stosunkowo krótko (8 tyg.) i dotyczyła młodych zwierząt, a mimo to zwłóknienie było widoczne. Na tej podstawie można przypuszczać, że nadczynność tarczycy jest czynnikiem obciążającym istotnie serce i w krótkim czasie doprowadzającym do istotnej jego przebudowy. U jednej ze świń rozpoznano przewlekłe zapalenie mięśnia sercowego (*myocarditis chronica*). U zwierząt z grupy kontrolnej nie stwierdzono zmian w badanych wycinkach serca ani też w gruczole tarczowym.

Wnioski

1. Podawanie *per os* L-tyroksyny rosnącym świniom indukuje przerost serca, obejmujący głównie mięśniówkę komór.

2. Hipertetyroksemia wywołana podawaniem L-tyroksyny *per os* może być przyczyną wtórnej kardiomiopatii przerostowej u młodych, rosnących świń.

Piśmiennictwo

1. Basset A., Blanc J., Elghozi J.: Contribution of renin-angiotensin system to blood pressure variability in hyperthyroid rats. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2000, 93, 905-910.
2. Biondi B., Palmieri E., Lombardi G., Fazio S.: Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in regulation cardiac performance in human hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2002, 87, 968-974.
3. Biondi B., Palmieri E., Tremalattera R., Angellotti G., Bone F., Riccio G., Cittadini A., Lombardi G., Sacca L.: Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function. *Cardiology* 1999, 44, 443-449.
4. Braunwald E., Zipes D., Libby P.: *Heart Disease*. Saunders W. B. Co., New York 2001, 659-774, 815-889, 2151-2171.
5. Cheitlin M., Alpert J., Armstrong W.: ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. *Circulation* 1997, 95, 1686-1774.
6. Dorr M., Wolff B., Robinson D., John U., Ludemann J., Meng W., Felix S., Volzke H.: The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 673-677.
7. Foley C., McAllister R., Hasser E.: Thyroid status influences baroreflex function and autonomic contributions to arterial pressure and heart rate. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001, 280, H2061-H2068.
8. Harjai K., Licata A.: Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann. Intern. Med.* 1997, 126, 63-73.
9. Kahaly G. J., Dillmann W. H.: Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine Rev.* 2005, 4, 1-47.
10. Kobori H., Ichihara A., Miyashita Y., Hayashi M., Saruta T.: Local renin-angiotensin system contributes to hyperthyroidism-induced cardiac hypertrophy. *J. Endocrinol.* 1999, 160, 43-47.
11. Kuncova J., Slavikova J.: Vasoactive intestinal polypeptide in rat atria: the effect of hyperthyroidism. *Physiol. Res.* 2000, 49, 427-434.
12. Kobori H., Hayashi M., Saruta T.: Thyroid hormone stimulates renin gene expression through the thyroid hormone response element. *Hypertension* 2001, 37, 99-110.
13. Petretta M., Bonaduce D., Spinelli L., Vicario M., Nuzzo V., Marciano F., Camuso P., Sanctis V., Lupoli G.: Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2001, 145, 691-696.
14. Presti C. F., Hart R. G.: Thyrotoxicosis, atrial fibrillation, and embolism, revisited. *Am. Heart J.* 1989, 117, 996-997.
15. Tracz W., Podolca P., Hoffmana P.: *Echokardiografia praktyczna*. Tom II. Medycyna Praktyczna, Warszawa 2005, s. 417-429.
16. Yu Y., Bilezikian J.: Tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to thyrotoxicosis: a young man with previously unrecognized Graves' disease. *Thyroid* 2000, 10, 923-927.

Adres autora: Agnieszka Noszczyk-Nowak, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław; e-mail: agnieszkan@poczta.onet.pl