

Wpływ nadmiaru hormonów tarczycy na układ sercowo-naczyniowy

AGNIESZKA NOSZCZYK-NOWAK, URSZULA PASŁAWSKA,
JÓZEF NICPOŃ, KAMILA GLIŃSKA

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

Noszczyk-Nowak A., Paślawska U., Nicpoń J., Glińska K.

Influence of excessive thyroid hormones on the cardiovascular system

Summary

Thyroid hormones have an effect on every tissue of the organism because they carry out the functions of a catalyst of the oxidize reaction and the main regulator of metabolism. The thyroid hormones have an effect on the heart and cardiovascular system through β -receptors and they are synergistic with catecholamine. The excess and the deficiency of thyroid hormones in an organism is a cause of disorders in the cardiovascular system. These disorders are demonstrated as strong and nagging signs in animals and humans with hyperthyroidism and hypothyroidism. The disorders of heart functioning in hyperthyroidism may result in congestive heart failure (CHF). The development of heart failure in hyperthyroidism is connected with multidirectional changes in the cardiovascular system.

Keywords: hyperthyroidism, heart

Hormony tarczycy oddziałują na każdą tkankę organizmu, ponieważ spełniają one funkcję katalizatora reakcji utleniania i głównego regulatora przemian metabolicznych ustroju. Hormony tarczycy oddziałują na serce i układ naczyniowy poprzez receptory β -adrenergiczne i działają synergistycznie z aminami katecholowymi (6). Zarówno nadmiar, jak i niedobór hormonów tarczycy w ustroju, powoduje zaburzenia w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego. Zaburzenia te, manifestują się ze silnymi i dokuczliwymi objawami u zwierząt i ludzi zarówno z nadczynnością, jak i niedoczynnością tarczycy. Zaburzenia funkcji serca spowodowane nadmiarem hormonów tarczycy mogą prowadzić do niewydolności serca (6, 18). Opisano zmiany martwiczce w przebiegu długotrwałego skurczu niezmiennych naczyń wieńcowych u pacjentki z nadczynnością tarczycy (6). W przebiegu nadczynności tarczycy może dojść do rozwoju zastoinowej niewydolności serca (Congestive Heart Failure CHF). Wiadomo, że CHF wywołano doświadczalnie u zdrowego psa podając jednorazowo tyroksynę (T_4) (6). Opisano również rozwój CHF u ludzi jako następstwo przewlekłej tachykardii w nadczynności tarczycy (33). Rozwój niewydolności serca w przebiegu nadczynności tarczycy jest związany z wielokierunkowymi zmianami zachodzącymi pod wpływem zwiększonego stężenia hormonów tarczycy.

Wpływ hormonów tarczycy na parametry hemodynamiczne układu sercowo-naczyniowego

Pod wpływem nadmiaru hormonów tarczycy dochodzi do wzrostu objętości minutowej i wyrzutowej serca (5,

6). Wzrost objętości wyrzutowej serca spowodowany jest: spadkiem oporu naczyniowego, wzrostem spoczynkowej częstości skurczów serca (tachykardia), wzrostem kurczliwości mięśni komór i wzrostem rozkurczowej relaksacji mięśnia sercowego (5, 6, 18).

Hormony tarczycy zwiększają ekspresję genu dla łańcucha ciężkiego α -miozyny, zaś zmniejszają dla łańcucha ciężkiego β -miozyny. Powoduje to wzrost ilości izoformy V_1 , zaś spadek izoformy V_3 miozyny, co przejawia się wzrostem kurczliwości i wzrostem ciśnienia tętniczego (18). Wzrost relaksacji mięśnia sercowego jest związany ze zwiększeniem ekspresji genu dla ATP-azy Ca^{++} -zależnej pod wpływem trójiodotyroniny (T_3). ATP-aza Ca^{++} -zależna jest enzymem biorącym udział w relaksacji mięśnia sercowego (6, 8). Efekt ten, został potwierdzony w badaniach na hodowli komórkowej kardiomiocytów, gdzie po dodaniu T_3 do hodowli komórkowej nastąpił wzrost transkrypcji genu dla Ca^{++} ATP-azy (18). Dostępność Ca^{++} w siateczce wewnątrzplazmatycznej jest krytyczną determinantą funkcji skurczowej i relaksacji rozkurczowej mięśnia serca, a wzrost dostępności wewnątrzkomórkowego Ca^{++} podczas skurczu powoduje wzrost kurczliwości serca w nadczynności tarczycy (6, 8).

Wpływ hormonów tarczycy na częstość akcji serca

Następuje również wzrost napływu Ca^{++} z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do wnętrza komórek, co ma wpływ na szybkość depolaryzacji komórek rozrusznikowych, głównie węzła przedsionkowo-komorowego (atrioventricular node – AV), która jest zależna od napływu jonów Ca^{++} przez wolne kanały wapniowe (18). Powoduje to

wzrost spoczynkowej częstości akcji serca. Tachykardia zatokowa jest również związana ze wzrostem gęstości receptorów β_1 -adrenergicznych w sercu pod wpływem hormonów tarczycy. Powoduje to wzrost wrażliwości komórek na aminy katecholowe, choć ich stężenie w osoczu nie zwiększa się, a nawet maleje (2, 15, 18). Przyczyną tego zjawiska jest wzrost syntezy mRNA dla tych receptorów pod wpływem T_3 . Efekt stymulacji transkrypcji genu dla receptora β_1 -adrenergicznego pod wpływem T_3 jest widoczny już po 30 min. od podania T_3 do hodowli kardiomiocytów, a swój szczyt osiąga po 72 godz. (18). Zjawisko to dotyczy w szczególności wzrostu syntezy mRNA dla β_1 -receptora adrenergicznego, który jest receptorem dominującym w komórkach węzła zatokowego. Receptor β_1 w kardiomiocytach tego węzła stanowi 75% wszystkich receptorów adrenergicznych. Poziom katecholamin zarówno u ludzi, jak i u zwierząt z nadczynnością tarczycy nie ulega zmianie lub nawet obniża się (15, 16).

Hormony tarczycy oddziałują na serce również poprzez jądrowe receptory $TR\alpha$ (dominujący w sercu) i $TR\beta$. Myszy pozbawione receptora $TR\alpha$ wykazywały znaczną bradykardię, a podanie T_3 myszom pozbawionym receptora $TR\alpha$ powodowało wzrost częstości rytmu serca. Obserwacje te wskazują na udział tego receptora w regulacji częstości rytmu serca, a także na obecność receptora $TR\beta$ w miocytach węzła zatokowo-przedsionkowego. U tych myszy zaobserwowano również zmniejszoną kurczliwość mięśnia sercowego, co wskazuje na udział receptorów jądrowych dla hormonów tarczycy w regulacji siły skurczu serca, a także jego udział w rozwoju przerostu mięśnia sercowego (18).

Występująca w stanie hipertyreozy tachykardia skraca okres rozkurczu serca i czas przepływu wieńcowego, co powoduje spadek ilości dostarczanego tlenu do kardiomiocytów, przy zwiększonym zapotrzebowaniu na niego, wynikającym ze zwiększonego metabolizmu ustroju. Metabolizm komórek jest zwiększany poprzez wpływ hormonów tarczycy na aktywność enzymów oksydacyjnych i łańcuch oddechowy, co objawia się wzrostem ilości i wielkości mitochondriów (18). W związku ze zwiększonym zapotrzebowaniem komórek na glukozę, w wyniku wzrostu metabolizmu, następuje wzrost ekspresji genu transportera dla glukozy GLUT 4 (6).

Wpływ hormonów tarczycy na przewodnictwo wewnątrzsercowe

Wpływ hormonów tarczycy na syntezę kanałów jonowych oraz czynność pompy sodowo-potasowej we włóknach mięśniowych i komórkach układu bódźco-przewodzącego jest przyczyną zaburzeń rytmu serca (6, 8, 28). Najczęściej spotykaną arytmia w przebiegu hipertyreozy jest tachykardia zatokowa. Występuje ona u 60% pacjentów z nadczynnością tarczycy. Często rejestrowane jest napadowe, utrwalone lub przetrwałe migotanie przedsionków (atrial fibrillation – AF) (45% pacjentów); skurcze dodatkowe przedsionkowe (extrasystole supraventricular – ESV) (88% pacjentów); komorowe zaburzenia rytmu serca, w tym częstoskurcz komorowy (ventricular tachykardia – VT) (do 30% pacjentów) (18). Występowanie tachykardii zatokowej jest związane z wyższą aktywnością ośrodków bódźcotwórczych, „uwrażliwieniem” na

katecholaminy tych ośrodków przez hormony tarczycy, występowaniem automatyzmu wyzwalanego wczesnymi potencjałami następczymi w węźle zatokowo-przedsionkowym (sinoatrial node SA) (2, 5-7, 13-16, 29), zmianą właściwości elektrofizjologicznych kardiomiocytów oraz zmianą szybkości przewodzenia w mięśniu sercowym (4, 10). Petretta i wsp. (29) stwierdzili wyższą średnią dobową częstość akcji serca i znaczne zmniejszenie dziennej i nocnej zmienności w analizie dobowej rytmu serca u pacjentów z nadczynnością tarczycy w czasie 24 godz. badania EKG metodą Holtera. Zanik zmienności rytmu dobowego częstości akcji serca jest związany ze zmniejszeniem napięcia części parasympatycznej autonomicznego układu nerwowego i wzrostem napięcia części sympatycznej tego układu (7). Ten brak równowagi pomiędzy częścią współczulną i przywspółczulną jest związany z „uwrażliwieniem” przez hormony tarczycy komórek organizmu na aminy katecholowe (2, 5-7, 13-16, 29). Obserwacje te potwierdzają badanie Olshausen i wsp. (26). Opisali oni niższą częstość rytmu serca u zwierząt po tyreoidiektomii niż u zwierząt po chemicznej sympatektomii serca. Podając T_3 zaobserwowali wzrost częstości akcji serca w obu grupach, co wskazuje na chronotropowo-dodatni wpływ T_3 , nawet przy braku wpływu sympatycznego układu nerwowego na serce (26). Tachykardia w stanie hipertyreozy jest wypadkową zwiększenia szybkości depolaryzacji i skrócenia się czasu trwania potencjału czynnościowego w komórkach węzła zatokowego (10, 13). T_3 zwiększa szybkość depolaryzacji i repolaryzacji, skraca czas trwania potencjału czynnościowego, skraca okres refrakcji miokardium przedsionków, węzła SA i AV (21, 26).

Mechanizm działania T_3 , indukujący zmiany elektrofizjologiczne, jest oparty na wzroście syntezy białek transportowych i ATP-azy tworzących kanał pompy sodowej w błonie komórkowej kardiomiocytów i zmianach przepuszczalności błony dla Na^+ i K^+ . Hormony tarczycy powodują stopniowy wzrost aktywacji inaktywowanych kanałów sodowych. Pod wpływem T_3 dochodzi do wzrostu ekspresji genów dla białek wchodzących w skład kanału sodowego, zwłaszcza w komórkach węzła zatokowego. Nasila to dokomórkowy przepływ Na^+ i rozrusznikowy prąd sodowy (I_p), co wraz z innymi, opisanymi wcześniej zmianami wywołuje wcześniejszą i szybszą depolaryzację komórek węzła zatokowo-przedsionkowego wraz z następczą tachykardią. Tachykardia może utrzymywać się jeszcze po powrocie stężenia hormonów tarczycy do normy, co jest związane ze zmianą ekspresji genów dla kanałów jonowych pod wpływem hormonów tarczycy (30, 31).

Zachodzą również zmiany czynności kanałów potasowych i wapniowych (30, 31). T_3 indukuje wzrost aktywności Na^+/K^+ ATP-azy i reguluje przepływ K^+ przez kanał potasowy, poprzez zwiększenie ekspresji genów kodujących białka tego kanału (8, 30, 31). Wszystkie zmiany, dotyczące kanałów jonowych w błonie kardiomiocytów, są odpowiedzialne za zmiany elektrofizjologiczne właściwości tych komórek, co w konsekwencji powoduje zmiany szybkości przewodnictwa i podatność na arytmie.

Skrócenie okresów efektywnej refrakcji przedsionka (atrial effective refraction period – AERP) i efektywnej refrakcji łączy przedsionkowo-komorowego (atrioventri-

cular node effective refraction period – AVNERP) obserwowali różni autorzy w badaniach przeprowadzonych na izolowanych sercach zwierzęcych oraz na zwierzętach z eksperymentalnie wywołaną nadczynnością tarczycy (18, 27). Obserwowano skrócenie średniego efektywnego okresu refrakcji przedsionków, w porównaniu do zwierząt eutyreotycznych (26). Komyja i wsp. (21) w przepłykowym badaniu elektrofizjologicznym (transesophageal electrophysiological study – TEP) stwierdzili istotnie krótszy AERP u pacjentów z nadczynnością tarczycy i napadowym migotaniem przedsionków. Badali oni także ludzi zdrowych i pacjentów z nadczynnością tarczycy bez napadów migotania przedsionków. Czas refrakcji przedsionka był najdłuższy w grupie pacjentów bez nadczynności tarczycy, krótszy w grupie z hipertyreozą bez napadowego migotania przedsionków, a najkrótszy u pacjentów z nadczynnością tarczycy i napadowym migotaniem przedsionków. Obserwowana przez wielu autorów skłonność do rozwoju migotania przedsionków u chorych z nadczynnością tarczycy (1, 3, 4, 10, 11, 17, 21, 23, 26) może być zależna od występującego skrócenia okresu refrakcji w komórkach przedsionka (21, 23, 26). Biondi i wsp. (4) stwierdzili podczas TEP skrócenie okresu efektywnej refrakcji łączy przedsionkowo-komorowego i obniżenie punktu Wenckebacha u kobiet podczas stosowania hormonów tarczycy. Skrócenie AERP oraz AVNERP obserwowano w doświadczalnej nadczynności u świń (23). Skrócenie AVNERP i obniżenie punktu Wenckebacha, pod wpływem stosowanej L-tyroksyny, stwarza warunki do przewodzenia do komór szybkiego rytmu zatokowego lub AF w stosunku 1 : 1 i wystąpienia tachyarytmii np. AF z szybką akcją komór (23).

W stanie hipertyreozы dochodzi do powstawania wzmożonej aktywności ośrodków ektopowych, co przejawia się występującymi przedwczesnymi pobudzeniami przedsionkowymi (1, 4). Aktywność ognisk ektopowych jest często czynnikiem zapoczątkującym napadowe, przetrwałe i utrwalone migotanie przedsionków (1, 12, 23). U chorych z nadczynnością tarczycy stwierdzano nasilenie automatyzmu ektopowego w miocytach żył płucnych i połączeń przedsionkowo-płucnych (9). Obszar ten jest często źródłem pobudzeń ektopowych, które inicjują AF, ale mechanizm powstawania pobudzeń w tym rejonie nie jest w pełni poznany. Współistnienie zwiększenia dyspersji refrakcji, skrócenia okresu refrakcji przedsionka i węzła AV oraz uwrażliwienia na katecholaminy przez hormony tarczycy jest stanem stwarzającym odpowiednie warunki do wystąpienia arytmii w mechanizmie okrężnego ruchu fali pobudzenia (mechanizm re-entry) (4).

Wpływ hormonów tarczycy na przerost kardiomiocytów, rozwój kardiomiopatii przerostowej i niewydolności serca

Wielu autorów opisuje rozwój kardiomiopatii przerostowej, a także niewydolności serca w przebiegu nadczynności tarczycy (6, 13, 25, 33). Kuncova i Slavikova (22) w doświadczeniach nad nadczynnością tarczycy w okresie noworodkowym u szczurów uzyskały przerost serca na drodze hiperplazji, która dotyczyła głównie przedsionków. U dorosłych szczurów masa mięśnia zwiększyła się na drodze hipertrofii i dotyczyła głównie komór (22). Petretta i wsp. (29) stwierdzili istotny wzrost masy lewej

komory (left ventricular mass – LVM) obliczony na podstawie parametrów echokardiograficznych u pacjentów z jawną nadczynnością tarczycy. Grubość ściany wolnej lewej komory i przegrody międzykomorowej również była największa u tych pacjentów. Obserwowano przyżyciowo i pośmiertnie przerost mięśnia sercowego wywołony doustnym podawaniem L-tyroksyny u świń (25). Przerost mięśnia lewej komory jest niezależnym czynnikiem ryzyka nagłej śmierci sercowej u ludzi (27), zaś hipertrofia mięśnia sercowego należy do czynników zwiększających dyspersję refrakcji (18). Wzrost masy lewej komory poprzez wzrost masy komórki jest spowodowany wpływem hormonów tarczycy na syntezę białek aparatu kurczliwego kardiomiocytów (6, 18). Wzrost, kurczliwości jest związany ze wzrost ilości izoformy V_1 oraz spadkiem izoformy V_3 miozyny, ponieważ hormony tarczycy zwiększają ekspresję genu dla łańcucha ciężkiego α -miozyny, zaś zmniejszają dla łańcucha ciężkiego β -miozyny (6, 18).

T_4 wywiera efekt inotropowo-dodatni, co klinicznie manifestuje się wzrostem ciśnienia skurczowego, spadkiem rozkurczowego i zwiększonym ukrwieniem tkanek. Hormony tarczycy wyraźnie zwiększają ekspresję genu dla troponiny I, białka, które jest wczesnym markerem uszkodzenia mięśnia sercowego. Kardiomiocyty zawierają 2/3 całkowitej ilości białek serca, mimo że stanowią tylko 1/3 komórek serca. Fibroblasty, które stanowią 2/3 komórek serca, posiadają tylko 1/10 sumy receptorów dla hormonów tarczycy występujących w sercu. Dlatego dodatek T_3 do hodowli komórkowej kardiomiocytów skutkuje wzrostem syntezy białek o ok. 30%, czego nie obserwuje się w hodowlach fibroblastów (18). Wzrost syntezy białek pod wpływem hormonów w kardiomiocytach, skutkuje wzrostem ich masy i średniego stopnia przerostem koncentrycznym, przebiegającym ze wzrostem kurczliwości (25). W przeroście serca przy nadmiarze hormonów tarczycy fibroblasty partycypują w nieznacznym stopniu i obserwuje się niewielki wzrost ilości włókien kolagenowych. Konsekwencją wzrostu masy lewej komory jest pogorszenie jej napełniania i jeśli towarzyszy temu migotanie przedsionków, to może to doprowadzić do rozwoju wtórnej kardiomiopatii przerostowej, a nawet do niewydolności rozkurczowej serca. Wraz ze wzrostem grubości ścian serca spada efektywność jego ukrwienia i utlenowania komórek, co dodatkowo przy krótkim okresie rozkurczu, obniża jeszcze zdolność perfuzji, co może prowadzić do niedokrwienia i ogniskowej martwicy. Rozwój tkanki bliznowatej może sprzyjać rozwojowi arytmii w mechanizmie re-entry, zwłaszcza przy współistnieniu zwiększonej dyspersji i skrócenia okresów efektywnej refrakcji komór. Przerost lewej komory wraz ze współistniejącą zwiększoną dyspersją repolaryzacji koreluje z wysokim ryzykiem arytmii komorowych, w tym częstoskurczu typu Torsade de Pointes (32). Przerost lewej komory silnie koreluje ze wzrostem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i śmierci, pomimo że u osobników dorosłych indukowany przez T_3 przerost mięśnia sercowego jest odwracalny wraz z przywróceniem stanu eutyreozы (6).

Komplikacje związane z systemem sercowo-naczyniowym, wynikające z nadmiaru hormonów tarczycy, są wynikiem przewlekłych tachyarytmii (12, 33), powikłań zatorowo-zakrzepowych (11, 17) i niewydolności serca.

Szybki i nieregularny rytm serca występujący przy AF istotnie zwiększa ryzyko formowania zakrzepu w jamach serca, który może ulec oderwaniu i przemieszczeniu, wywołując zator. Powikłanie to jest przyczyną zgonu u 15% pacjentów z leczoną nadczynnością tarczycy w okresie 10-letniej obserwacji (27).

Wzrost masy lewej komory i jej koncentryczny przerost jest wynikiem wielu współistniejących procesów, w tym przeciążenia hemodynamicznego (6) związanego ze wzrostem kurczliwości mięśnia sercowego w stanie hipertyroksemii (5, 6, 18) oraz przeciążenia związanego z aktywacją układu renina-angiotensyna (14, 19, 20, 31). Foley i wsp. (14) stwierdzili wzrost średniego ciśnienia tętniczego krwi u szczurów z nadczynnością tarczycy. W doświadczeniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono 3-krotny wzrost aktywności reninowej osocza w stanie przewlekłej hipertyreoz, któremu towarzyszył istotny wzrost ciśnienia tętniczego krwi. W doświadczeniu tym stwierdzono również, że zastosowanie antagonisty receptora dla angiotensyny I (valsartan) obniża skutecznie ciśnienie tętnicze krwi w stanie nadczynności tarczycy (18). Kobori i wsp. (19) stwierdzili, że podstawową rolę w indukcji hipertrofii mięśnia sercowego *in vivo* u szczura odgrywa aktywacja przez hormony tarczycy układu renina-angiotensyna oraz że hormony tarczycy stymulują aktywność regionu promotorowego genu dla reniny w hodowli komórkowej Calu-6. Efektem tego jest wzrost ekspresji mRNA dla reniny (20).

Duża aktywność T_3 i T_4 pobudza rozpad białek, głównie w mięśniach, prowadząc do zwiększonego wydalania kreatyniny z moczem i osłabienia mięśni (*myopathy thyreotoxica*) (24). Zaburzenia metabolizmu kreatyniny i jej pochodnych oraz obniżenie stężenia wewnątrzkomórkowego potasu powodują toksyczne uszkodzenie mięśni szkieletowych oraz mięśnia sercowego (6), w przebiegu którego dochodzić może do śmiertelnych zaburzeń rytmu.

Zmiany morfologii mięśnia sercowego w hipertyreozie, a co za tym idzie, także jego funkcjonowania, są związane ze wzrostem częstości rytmu serca (tachykardia zatokowa), wzrostem masy lewej komory, wzrostem kurczliwości mięśnia sercowego oraz w dalszej kolejności rozwojem dysfunkcji rozkurczowej i zaburzeniami rytmu (23-25). Efektem tych zmian jest wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych jeszcze przez wiele lat po skutecznym leczeniu epizodzie nadczynności tarczycy (3).

Piśmiennictwo

- Allessie M., Boyden P., Camm A., Kleber A., Lab M., Legato M., Rosen M., Schwartz P., Spooner P., van Wagoner D., Waldo A.: Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001, 103, 769-777.
- Bahouth S. W.: Thyroid hormones transcriptionally regulate the β -1 adrenergic receptor gene in cultured ventricular myocyte. *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 15863-15869.
- Biondi B.: Mortality in elderly patients with subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2002, 359, 799-800.
- Biondi B., Fazio S., Coltro F., Palmieri E., Carella C., Lombardi G., Sacca L.: Reentrant atrioventricular nodal tachycardia induced by levothyroxine. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1998, 83, 2643-2645.
- 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 of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2002, 87, 968-974.
- Braunwald E., Zipes D., Libby P.: Heart Disease. Saunders W. B. Co., New York 2001, 659-774, 815-889, 2151-2171.
- Burggraaf J., Tulen J., Lalezari S., Schoemaker R., de Meyer P., Meinders A., Cohen A., Pijl H.: Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001, 281, E190-E195.
- Cernohorsky J., Pelouch V., Korecky B., Vetter R.: Thyroid control of serolemmal Na^+/Ca^{2+} exchanger and SR Ca^{2+} -ATPase in developing rat heart. *Am. J. Physiol.* 1998, 275, 264-273.
- Chen Y. C., Chen S. A., Chen Y. J., Chang M. S., Chan P., Lin C. I.: Effects of thyroid hormone on the arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002, 39, 366-372.
- Colzani R. M., Emdin M., Conforti F., Passino C., Scarlattini M., Iervasi G.: Hyperthyroidism is associated with lengthening of ventricular repolarization. *Clin. Endocrinol.* 2001, 55, 27-32.
- Erem C. i wsp.: Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J. Endocrinol. Invest.* 2002, 25, 345-350.
- Fenelon G., Wijns W., Andries E.: Tachycardiomyopathy: mechanism and clinical implications. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 1996, 19, 95-106.
- Franklyn J. A., Gammage M. D.: Thyroid hormones and the heart: biology and clinical implications of hyperthyroidism and its treatment. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 2000, 7, 275-300.
- 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.
- Gajek J., Zięba I., Zyśko D.: Studies on the relationship between beta-adrenergic receptor density on cell wall lymphocytes, total serum catecholamine level and heart rate in patients with hyperthyroidism. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2000, 9, 541-543.
- Hammond H., White F., Buxton I., Saltzstein P., Brunton L., Longhurst J.: Increased myocardial β -receptors and adrenergic responses in hyperthyroid pigs. *Am. J. Physiol.* 1987, 252, H283-H290.
- Hurley D., Hunter A., Hewett M., Stockigt J.: Atrial fibrillation and arterial embolism in hyperthyroidism. *Aust. N. Z. Med.* 1981, 11, 391-393.
- Kahaly G. J., Dillmann W. H.: Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine Rev.* 2005, 4, 1-47.
- 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.
- Kobori H., Hayashi M., Saruta T.: Thyroid hormone stimulates renin gene expression through the thyroid hormone response element. *Hypertension* 2001, 37, 99-110.
- Komyja N., Isomoto S., Nakao K., Hayano M., Yano K.: Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with hyperthyroidism. *Clin. Endocrinol.* 2002, 56, 39-44.
- Kuncova J., Slavikova J.: Vasoactive intestinal polypeptide in rat atria: the effect of hyperthyroidism. *Physiol. Res.* 2000, 49, 427-434.
- Noszczyk-Nowak A.: Badanie elektrofizjologiczne serca u świń w eksperymentalnej hipertyroksemii. *Medycyna Wet. (w druku)*.
- Noszczyk-Nowak A., Pasławska U., Skrzypczak P., Nicpoń J., Gajek J., Zyśko D.: Objawy kliniczne, parametry hematologiczne i biochemiczne krwi u świń w przebiegu eksperymentalnej nadczynności tarczycy. *Medycyna Wet. (w druku)*.
- Noszczyk-Nowak A., Pasławska U., Zyśko D., Gajek J., Nicpoń J., Rabczyński J., Skrzypczak P.: Przerost mięśnia sercowego indukowany podawaniem L-tyroksyny per os u rosnących świń. *Medycyna Wet.* 2007, 63, 113-117.
- Olshausen K., Bischoff S., Kahaly G.: Cardiac arrhythmias and heart rate in hyperthyroidism. *Am. J. Cardiol.* 1989, 63, 930-935.
- Osman F., Gammage M., Franklyn J.: Hyperthyroidism and cardiovascular morbidity and mortality. *Thyroid* 2002, 12, 483-487.
- Pachucki J., Burmeister L. A., Larsen P. R.: Thyroid hormone regulates hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel (HCN2) mRNA in the rat heart. *Circ. Res.* 1999, 85, 498-503.
- 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.
- Sakaguchi Y., Cui G., Sen.: Acute effects of thyroid hormone on inward rectifier potassium channel current in guinea pig ventricular myocytes. *Endocrinol.* 1996, 137, 4744-4751.
- Shimoni Y., Severson D. L.: Thyroid status and potassium currents in rat ventricular myocyte. *Am. J. Physiol.* 1995, 268, H 576-583.
- Vos M., de Groot S., Verduyn S., van der Zande J., Leunissen H., Cleutjens J., van Bilsen M., Daemen M., Schreuder J., Allessie M., Wellens H.: Enhanced susceptibility for acquired torsade de pointes arrhythmias in the dog with chronic, complete AV block in relation to cardiac hypertrophy and electrical remodeling. *Circulation* 1998, 98, 1125-1135.
- Yu Y., Bilezikian J.: Tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to thyrotoxicosis: a young man with previously unrecognized Graves' disease. *Thyroid* 2000, 10, 923-992.