



## The influence of thyroid hormones on homocysteine and atherosclerotic vascular disease

**Anna Orzechowska-Pawłojć, Anna Lewczuk, Krzysztof Sworczak**

*Department of Internal Medicine, Endocrinology and Haemostatic Disorders, Medical University of Gdansk, Poland*

### Summary

Several reports have appeared in the literature proving that hypothyroidism is associated with increased risk for cardiovascular disease, especially coronary heart disease. This increased risk for premature atherosclerosis is supported by autopsy and epidemiological studies in patients with thyroid hormone deficiency. Hypothyroid patients have increased diastolic blood pressure (as a result of increased systemic vascular resistance), altered lipid profile (elevated levels of total cholesterol, LDL-cholesterol and apolipoprotein B). More recently homocysteine, C-reactive protein, increased arterial stiffness, endothelial dysfunction and altered coagulation parameters have been recognized as a "new" risk factors for atherosclerosis in patients with thyroid hormone deficiency. The plasma total homocysteine concentration, an independent risk factor for atherosclerosis, is moderately elevated in overtly hypothyroid patients and it decreases with thyroid replacement therapy. Several experimental study have shown that hypothyroidism affects folate metabolism and the enzymes involved in the remethylation pathway of homocysteine (particularly 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase – MTHFR).

In hypothyroid condition the hepatic activity of flavoenzyme – MTHFR, is decreased. Thyroid hormone may affect the availability of FMN and FAD – necessary for stabilizing MTHFR. An impairment of enzyme involved in transsulfuration pathway is suggested. The increased serum creatinine level in hypothyroidism probably reflects a reduced glomerular filtration rate, which is linked to impaired renal homocysteine clearance and hyperhomocysteinemia.

*(Pol J Endocrinol 2005; 2(56): 194-202)*

**Key words:** homocysteine, hypothyroidism, atherosclerosis



Anna Orzechowska-Pawłojć, MD,  
Krzysztof Sworczak, MD, PhD  
Department of Internal Medicine, Endocrinology and  
Haemostatic Disorders, Medical University of Gdansk,  
Poland  
Dębinki str. 7, 80-211 Gdańsk  
Tel. (+48 58) 349 28 40; Fax (+48 58) 349 28 41  
e-mail: ksworczak@poczta.onet.pl



# Wpływ hormonów tarczycy na poziom homocysteiny w aspekcie ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych

Anna Orzechowska-Pawłójć, Anna Lewczuk, Krzysztof Sworczak

Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy AM w Gdańsku

## Streszczenie

Niedoczynności tarczycy towarzyszy ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia o etiologii miażdżycowej, a zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca. Na rozwój przedwczesnych zmian aterosklerotycznych wskazują liczne badania epidemiologiczne, kliniczne i autopsyjne. W niedoczynności tarczycy obserwuje się podwyższone wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w następstwie wzrostu obwodowego oporu naczyniowego, „aterogenny” profil lipidowy – wzrost poziomu całkowitego cholesterolu, frakcji LDL cholesterolu i apolipoproteiny B. Ostatnio bada się rolę „nowych” czynników ryzyka miażdżycy: homocysteiny (Hcy), białka CRP, wykładników dysfunkcji śródbłonna, parametrów układu krzepnięcia w promowaniu zmian naczyniowych u osób z niedoczynnością tarczycy. Całkowite stężenie homocysteiny (tHcy) w osoczu, uznane za niezależny czynnik ryzyka miażdżycy, jest podwyższone w jawnej klinicznie niedoczynności tarczycy i obniża się po włączeniu suplementacji L-tyroksyną. Badania kliniczne pokazują, że niedoczynność tarczycy wpływa na metabolizm kwasu foliowego i enzymów szlaku remetylacji homocysteiny – szczególnie reduktazy metylenotetr ahydrofolianowej (MTHFR). Wątrobowa aktywność

tego flawoenzymu jest obniżona w niedoczynności tarczycy. Niedobór hormonów tarczycy ogranicza dostępność nukleotydów flawonowych: FMN i FAD, niezbędnych dla odpowiedniej aktywności MTHFR. Sugeruje się również osłabienie aktywności enzymu szlaku transulfuracji. Wzrost poziomu kreatyniny w niedoczynności tarczycy prawdopodobnie odzwierciedla spadek filtracji kłębkowej i spadek klirensu nerkowego Hcy jest kolejnym mechanizmem wzrostu poziomu Hcy w osoczu u chorych z niedoczynnością tarczycy.

(*Endokrynol Pol* 2005; 2(56): 194-202)

**Słowa kluczowe:** homocysteina, niedoczynność tarczycy, miażdżycy



lek med. Anna Orzechowska-Pawłójć,  
dr hab. med. Krzysztof Sworczak  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii  
i Zaburzeń Hemostazy Akademii Medycznej w Gdańsku  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
Tel. (058) 349-28-40; Fax (058) 349-28-41  
e-mail: ksworczak@poczta.onet.pl

## 1. Niedoczynność tarczycy a miażdżycy

W 1883 roku Kocher [1], obserwując powszechne występowanie zmian miażdżycowych po usunięciu gruczołu tarczowego wysunął przypuszczenie, iż to niedobór hormonów tarczycy sprzyja rozwojowi zmian w naczyniach. Minione lata przyniosły szereg badań epidemiologicznych, klinicznych i laboratoryjnych poświęconych temu zagadnieniu i ujawniły fakty potwierdzające tezę Kochera. Niedoczynności tarczycy towarzyszą klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia i otyłość, ale ostatnie lata to poszukiwanie nowych czynników odpowiedzialnych za przyspieszony rozwój zmian aterosklerotycznych u chorych z hypotyreoza.

Vanhaelst [2] w 1967 roku w badaniach autopsyjnych stwierdził znacznie wyższą częstość i zaawansowanie zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych chorych z obrzękiem śluzakowatym w porównaniu z dobraną pod względem wieku i płci grupą kontrolną. W innej pracy [3] badano gruczoł tarczowy chorych zmarłych z powodu

schorzeń o etiologii miażdżycowej. U wszystkich sekcjonowanych znaleziono nieprawidłowości dotyczące wielkości i/lub budowy histologicznej gruczołu. Pomimo, że badania te przeprowadzono przed erą oznaczania tyreotropiny (TSH) potwierdzającej rozpoznanie pierwotnej niedoczynności, wskazują one, iż związek pomiędzy niedoczynnością tarczycy i miażdżycą przewyższa przypadkowe współistnienie tych dwóch procesów. Szereg innych prac klinicznych potwierdza tę zależność. I tak w grupie badanych z TSH >4 mU/l stwierdzono znacznie częstsze występowanie miażdżycy naczyń wieńcowych niż w odpowiadającej wiekowo grupie kontrolnej z TSH <4mU/l (48% vs 38% dla mężczyzn i 37% vs 20% dla kobiet) [4].

Steinberg [5] w swojej pracy wykazuje, iż miażdżycy tętnic wieńcowych jest dwukrotnie częstsza u chorych z niedoczynnością tarczycy, w porównaniu z odpowiadającą jej pod względem wieku i płci grupą kontrolną. Z kolei Barth donosi, iż postępowanie zwężenia tętnic wieńcowych jest dodatnio skorelowane z poziomem trójiodotyroniny (T<sub>3</sub>) w surowicy krwi zdrowych probantów [6].

Suplementacja L-tyroksyną w niedoczynności tarczycy spowalnia postęp zmian miażdżycowych [7]. Mechanizmy tych procesów nie są do końca poznane. Obserwacje te wymagałyby weryfikacji dużymi badaniami klinicznymi.

Pierwszą wieloośrodkową próbą kliniczną było brytyjskie Whickham Survery [8, 9]. Grupę 2779 kobiet i mężczyzn, z pierwotną niedoczynnością tarczycy w przebiegu choroby autoimmunologicznej, obserwowano przez okres 20 lat pod kątem wystąpienia objawów choroby niedokrwiennej serca i liczby zgonów przez nią wywołanych. Wyniki badania były zaskakujące – nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy jawną czy subkliniczną niedoczynnością a liczbą występujących incydentów niedokrwienych i śmiertelnością. Wnioskując należy pamiętać iż chorzy ci otrzymywali przez cały czas trwania próby substytucję L-tyroksyną.

Kolejna duża próba kliniczna – The Rotterdam Study [10] (1149 kobiet w wieku powyżej 55 lat z subkliniczną niedoczynnością tarczycy) – wykazała istotny związek hypotyreozy z stwierdzanymi radiologicznie zmianami miażdżycowymi aorty (OR 1,7; 95% przedział ufności [CI], 1,1-2,6) i wystąpieniem zawału serca (OR 2,3; 95% przedział ufności [CI], 1,3-4,0). Grupa kontrolna dobrana była pod względem wieku, wskaźnika BMI, wysokości ciśnienia tętniczego krwi i HDL-C. Ryzyko zwiększało się u kobiet z obecnością przeciwciał antype-roksydazowych (anty-TPO) (OR 1,9; 95% przedział ufności [CI], 1,1-3,6 dla zmian miażdżycowych w aorcie; oraz OR 3,1; 95% CI, 1,5-6,3 dla wystąpienia zawału). Kobiety z obecnością przeciwciał anty-TPO i prawidłową czynnością tarczycy miały podobną skłonność do zmian w aorcie i zawału serca jak grupa kontrolna. Te obserwacje wskazują, że raczej niedobór hormonów tarczycy niż immunologiczna dysfunkcja ma wpływ na przyspieszenie zmian aterosklerotycznych. Wyliczone ryzyko wystąpienia zawału serca u kobiet z subkliniczną niedoczynnością tarczycy jest podobne do innych uznanych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Subkliniczna niedoczynność tarczycy jest więc silnym wskaźnikiem predykcijnym rozwoju chorób o etiologii miażdżycowej u kobiet w starszym wieku.

Z kolei Cardiovascular Health Study [11], które objęło 3678 mężczyzn i kobiet nie wykazało różnic pomiędzy grupą chorych z subkliniczną niedoczynnością a dobraną odpowiednio grupą kontrolną w skłonności do: dusznicy bolesnej, zawałów serca, incydentów niedokrwienych, udarów mózgu czy chorób naczyń obwodowych.

Podsumowując, badania autopsyjne dowodzą, iż jawna klinicznie niedoczynność tarczycy przyspiesza rozwój zmian aterosklerotycznych. Także szereg małych liczebnie badań klinicznych potwierdza tę hipotezę [12, 13]. Duże badania kohortowe dają sprzeczne

wyniki: Rotterdam Study sugeruje silny związek, podczas gdy Whickham Survery czy Cardiovascular Health Study nie potwierdzają tych zależności [9, 10, 11].

## 2. Niedoczynność tarczycy a czynniki ryzyka miażdżycy

Udowodniono, że niedoczynność tarczycy modyfikuje powszechnie uznane czynniki ryzyka miażdżycy. Jest przyczyną wzrostu stężenia aterogennej frakcji LDL cholesterolu i całkowitego cholesterolu oraz apolipoproteiny B [14]. Indukuje również wzrost rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, zmienia jej krzepliwość i bezpośrednio wpływa na mięśniówkę gładką naczyń. Ponadto istnieją doniesienia, że niedoczynność tarczycy może zwiększać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych pierwotnie związanych z paleniem tytoniu czy insulinoopornością [15, 16]. U chorych z niedoczynnością znakowane izotopowo cząsteczki LDL wykazują wydłużony okres połowicznego rozpadu. Uzyskanie eutyreozy normalizuje to zjawisko [17]. Indukowana przez  $T_3$  degradacja LDL jest wywołana przez wzrost liczby receptorów dla LDL, bez zmian do ich powinowactwa. Dwie prace wykazują, że LDL chorych z niedoczynnością tarczycy jest bardziej podatny na utlenienie, a stan ten ulega normalizacji po wyrównaniu czynności gruczołu [18, 19]. Zmiany profilu lipidowego są ściśle skorelowane z zmianą poziomu wolnej tyroksyny ( $fT_4$ ). Wpływ hormonów tarczycy na lipoproteinę A (Lp(a)) jest wciąż dyskutowany. Pojawiły się doniesienia o ujemnej korelacji między tymi dwoma parametrami jak i prace o braku tej zależności [20, 21, 22]. Być może polimorfizm genu kodującego Lp(a) jest przyczyną różnicy w wynikach badań. Niedobór hormonów tarczycy może wpływać niekorzystnie na metabolizm lipidów poprzez redukcję klirensu cząstek chylomikronów [23], obniżone aktywności białek transportujących estry cholesterylowe [24], ograniczenie aktywności lipazy wątrobowej i lipazy lipoproteinowej [25, 26]. Rozkurczowe nadciśnienie tętnicze w przebiegu niedoczynności tarczycy także może zwiększać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Przyczyną tego zjawiska jest wzrost obwodowego oporu naczyniowego [27] i sztywności tętnic [28] z powodu zmniejszenia naczyniorozkurczowego działania  $T_3$  na mięśniówkę gładką naczyń [29] oraz wzrost krążącej noradrenaliny z towarzyszącym ograniczeniem liczby receptorów adrenergicznych w mięśniach szkieletowych [30]. Jednak tylko 2/3 przypadków miażdżycy tętnic można tłumaczyć występowaniem klasycznych czynników ryzyka [31, 32]. Wynikiem poszukiwań innych przyczyn jest uznanie hyperhomocysteinemii, Lp(a), przerostu lewej komory, białka CRP, hipertriglicydemii, hiperfibrynogemii

i czynników zapalnych za „nowe czynniki ryzyka miażdżycy” [33, 34, 35].

### 3. Homocysteina – „nowy” czynnik ryzyka miażdżycy

Przedstawiona przed trzydziestu laty przez McCully’ego i Wilsona [36] „homocysteinowa teoria miażdżycy” zapoczątkowała szereg badań nad przyczynami hyperhomocysteinemii, jej związkiem z miażdżycą, a także możliwościami leczenia.

Przyjmuje się, że prawidłowe stężenie całkowitej homocysteiny (tHcy) w osoczu nie powinno przekraczać 15  $\mu\text{mol/l}$ . Stężenia 16-30  $\mu\text{mol/l}$  określa się jako hyperhomocysteinemię umiarkowaną; 31-100  $\mu\text{mol/l}$  – średnio nasiloną, a przekraczające 100  $\mu\text{mol/l}$  – hiperhomocysteinemię ciężką. Mimo to, trudno jednoznacznie wskazać wartości graniczne poziomu homocysteiny (Hcy) powyżej której można mówić o zagrożeniu chorobą naczyń wieńcowych. Przy wartościach tHcy powyżej 7,2  $\mu\text{mol/l}$  (powyżej 20 percentyla) ryzyko rozwoju zmian miażdżycowych zaczyna rosnać liniowo wraz ze wzrostem jej stężenia [37, 38]. Przyjmuje się, że zagrożenie miażdżycą tętnic wieńcowych rośnie istotnie przy osoczym poziomie tHcy powyżej 10-12  $\mu\text{mol/l}$ . Jeżeli porównać względne ryzyko u osób z tHcy powyżej 15  $\mu\text{mol/l}$  i poniżej 10  $\mu\text{mol/l}$ , to u pierwszych jest ono 1,4 razy wyższe. Przy wartościach tHcy >10,2  $\mu\text{mol/l}$  stwierdzono dwukrotny wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Tak więc, wcześniejsze wartości referencyjne 15  $\mu\text{mol/l}$  wydają się być za wysokie [39, 40]. Opublikowane w 2004 roku rekomendacje wskazują na konieczność zróżnicowania zakresów referencyjnych dla stężeń tHcy w zależności od wieku, płci, ciąży, przyjmowanych witamin, stylu życia i występujących schorzeń [41].

### 4. Budowa i metabolizm homocysteiny

Homocysteina jest aminokwasem siarkowym powstałym w wyniku demetylacji egzogennej metioniny. We krwi znajdują się zarówno zredukowane jak i utlenione postacie Hcy. Formy utlenione stanowią zazwyczaj 98-99% całkowitej puli i w większości są związane z białkami. Uważa się, że w patogenezie miażdżycy odgrywają rolę jedynie zredukowane formy Hcy [42].

Jedynym źródłem Hcy w organizmie jest L-metionina dostarczana głównie z białkiem zwierzęcym (mięso i nabiał). Hcy powstała w wyniku demetylacji egzogennej metioniny jest kluczowym substratem w trzech procesach (ryc. 1):

- transulfuracji z utworzeniem cystationiny, cysteiny i glutationu, a także innych metabolicznie czynnych związków. Reakcja ta zachodzi przy udziale seryny. Katalizuje ją  $\beta$ -syntaza cystationiny (CBS) z udziałem

fosforanu pirydoksalu (PLP), czynnej formy witaminy B<sub>6</sub>, jako kofaktora. Reakcja ta jest nieodwracalna.

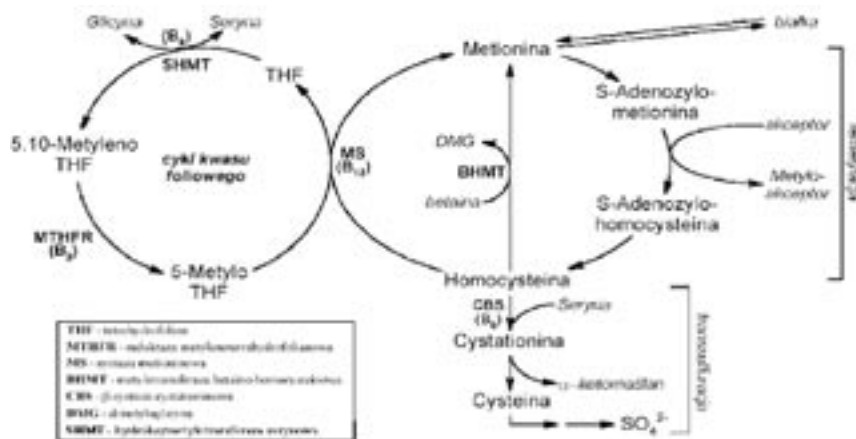
- utylizacji komórkowych folianów w reakcji remetylacji do metioniny. Reakcja katalizowana jest przez syntazę metioniny zależną od witaminy B<sub>12</sub>.
- katabolizmu cholicy i betainy w reakcji remetylacji, katalizowanej przez metylotransferazę betainowo-homocysteinową (BHMT).

Procesy te są zróżnicowane tkankowo. Komplet enzymów koniecznych do transulfuracji jest obecny w tkankach o dużym zapotrzebowaniu na glutation takich jak: wątroba, nerki, jelito cienkie i trzustka. W tkance mózgowej i tłuszczowej brak jest cystationazy. Uważa się, że tkanki, w których występują niepełne enzymatyczne szlaki transulfuracji wymagają źródła cysteiny. Reakcja remetylacji z udziałem BHMT zachodzi w wątrobie wszystkich ssaków oraz w nerkach naczelnych i świń. Jest zasadniczym procesem dla oksydacyjnego katabolizmu cholicy. Przy niewydolności szlaku syntazy metioniny nie zapewnia ona efektywnej remetylacji.

Remetylacja z udziałem syntazy metioniny zachodzi we wszystkich tkankach, wykorzystując nowotworzoną grupę metylową z puli fragmentów 1-węglowych. Jest ona bardzo ważna dla utylizacji 5-metylotetrahydrofolianu. Dawcą wyjściowego fragmentu jednowęglowego jest seryna, a dla jego pozyskania potrzebny jest inny kluczowy enzym: reduktaza 5,10-metylenotetrahydrofolianowa (MTHFR). MTHFR obecna we wszystkich tkankach, katalizuje przemianę 5,10-metylenotetrahydrofolianu do 5-metyltetrahydrofolianu. W pierwszym etapie metylowa z substratu metylofolianu jest przenoszona na kobalaminę z utworzeniem metylkobalaminy oraz tetrahydrofolianu (THF). Następnie grupa związana z kobalaminą zostaje przeniesiona na Hcy, przez co powstaje metionina i kobalamina. Reakcja ta jest więc przykładem powiązania metabolizmu kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>.

Mutacje genów enzymów biorących udział w przemianach Hcy (jakkolwiek rzadkie) mogą przyczyniać się do hiperhomocysteinemii. Najczęściej występującą jest mutacja C677T genu MTHFR. Homozygoty z termolabilną formą występują z różną częstością – zależną od populacji (rasa biała – ok. 10%), jednakże obserwuje się różnice pomiędzy grupami etnicznymi.

Przyczyną zmian stężeń Hcy mogą być również nabyte niedobory witamin z grupy B i kwasu foliowego służących jako kofaktory (akceptory lub donory) enzymatycznego transferu grup jednowęglowych. Poziom kwasu foliowego jest niezależnym i silnym czynnikiem predykcyjnym dla Hcy, a witamina B<sub>12</sub> niezależnym czynnikiem determinującym hiperhomocysteinemię [43].



Ryc. 1 Metabolizm homocysteiny  
Fig. 1 Homocysteine metabolism

## 5. Hormony tarczycy a poziom homocysteiny

Nedrebo [44] jako pierwszy podjął problem wyjaśnienia wpływu hormonów tarczycy na stężenie osoczowe Hcy. Badając chorych z niedoczynnością tarczycy wykazał, iż średni poziom tHcy był o 5,8  $\mu\text{mol/l}$  wyższy niż w grupie kontrolnej. Z kolei u chorych z nadczynnością tarczycy wartości te były niższe niż w grupie kontrolnej, jednak różnica ta nie wykazywała istotności statystycznej. Obserwowano również dodatnią korelację pomiędzy tHcy a stężeniem kreatyniny. Można to tłumaczyć spadkiem przesączania kłębkowego w niedoczynności tarczycy i tym samym osłabieniem nerkowego metabolizmu Hcy. Stwierdzono również ujemną korelację z kwasem foliowym w obydwu grupach chorych, co dowodzi, że kwas foliowy jest silnym determinantem Hcy. Nie obserwowano takiej zależności w przypadku kobalaminy.

Unikalnym modelem do badań metabolicznych następstw działań hormonów tarczycy jest stan krótkotrwałej, jatrogennej niedoczynności u chorych po tyreoidektomii z powodu raka tarczycy przygotowywanych do diagnostycznej scyntygrafii z użyciem  $\text{I}^{131}$ . Dokonując pomiarów w odstępach dwutygodniowych Lien i wsp. [45] zaobserwowali stopniowy wzrost stężenia tHcy. Po 6 tygodniach od zaprzestania substytucji L-tyroksyną (TSH >50 mU/l), przyrost tHcy wyniósł średnio 5,6  $\mu\text{mol/l}$ . Powrót do wartości wyjściowych nastąpił po włączeniu substytucji L-tyroksyną. Kinetyka tych zmian może odzwierciedlać metabolizm tyroksyny, której okres połowicznego rozpadu w organizmie ludzkim wynosi około 7 dni. Obserwowali oni również silnie dodatnią zależność pomiędzy stężeniem tHcy a poziomem kreatyniny, co wskazuje na ważną rolę nerek w regulacji osoczowego poziomu tego aminokwasu. Poziom kwasu foliowego obniżał się wraz z rozwojem niedoczynności, natomiast stężenie witaminy  $\text{B}_{12}$  obniżało się w trakcie jej

leczenia, to znaczy powrotu do substytucji. Jakkolwiek zmiany stężeń witamin były niewielkie i statystycznie nieistotnie korelowały z tHcy. Podobną zależność pomiędzy tHcy a stanem czynnościowym tarczycy zaobserwowano w badaniu NHANES III [46]. Chorych z niedoczynnością (TSH >20 mU/l) porównywano z grupą kontrolną (0,5 < TSH < 20 mU/l). Po uwzględnieniu wieku, płci i grupy etnicznej, częstość występowania hiperhomocysteinemii była wyższa u chorych z niedoczynnością tarczycy, iloraz szans (95%) wyniósł 4,9 (1,8-14,0).

Diekman [47] u 50 chorych z niedoczynnością tarczycy i 46 z nadczynnością badał stężenie tHcy przed leczeniem i po osiągnięciu eutyreozy. Efektem przywrócenia eutyreozy u tych chorych było obniżenie się stężenia tHcy średnio o 4,6  $\mu\text{mol/l}$  w grupie z niedoczynnością oraz wzrost stężenia średnio o 2,7  $\mu\text{mol/l}$  w grupie z nadczynnością. Stężenia kreatyniny korelowały dodatnio z poziomami tHcy, poziom kwasu foliowego był niższy w grupie z niedoczynnością tarczycy. Nie znaleziono zależności pomiędzy zmianami tHcy a witaminą  $\text{B}_{12}$ . W analizie wielu zmiennych stężenie tyroksyny było odpowiedzialne za 45% zmienności stężeń tHcy. Nie wykazano statystycznie istotnej zależności pomiędzy polimorfizmem C677T genu MTHFR a stężeniem tHcy. Jakkolwiek w badanej grupie liczba nosicieli tej mutacji była niewielka, stwierdzano u nich wyższe stężenia tHcy tylko jeżeli współistniał niedobór kwasu foliowego. Catargi i wsp [48] badali stężenie tHcy u 40 chorych w stanie niedoczynności oraz po wyrównaniu funkcji tarczycy. Poziom tHcy oraz jej dynamiczny przyrost w teście obciążenia metioniną był wyższy niż w grupie kontrolnej. W analizie wieloczynnikowej wzrost stężenia tHcy zależał od poziomu TSH. Nie stwierdzono zależności tHcy od wieku, poziomu kwasu foliowego, witaminy  $\text{B}_{12}$  czy kreatyniny. Po uzyskaniu eutyreozy doszło do normalizacji poziomu tHcy; bez wpływu na jej stężenia po obciążeniu metioniną. Cytowane wcześniej prace koncentrowały się na jawnych klinicznie zaburzeniach czynności tarczycy.

Ostatnio przeprowadzone badania stężenia tHcy u chorych z subklinikzną niedoczynnością tarczycy dają sprzeczne wyniki. Lindeman w New Mexico Elder Health Survery [49], badając grupę 112 chorych w wieku powyżej 65 roku życia z subklinikzną niedoczynnością, po uwzględnieniu wpływu takich czynników jak: wiek, pochodzenie etniczne, płeć, stężenie kwasu foliowego, witaminy B<sub>12</sub> i kreatyniny w surowicy, nie stwierdził istotnej statystycznie różnicy stężenia tHcy w porównaniu z osobami z TSH <4,6 mU/l. Również Christ-Crain [50], nie wykazał różnic w stężeniu tHcy w grupie chorych z podklinikzną niedoczynnością i grupie kontrolnej a leczenie substytucyjne L-tyroksyną nie miało wpływu na zmianę osoczowego stężenia tHcy. Z kolei Sengul [51], badając grupę kobiet z subklinikzną niedoczynnością, stwierdził istotnie wyższy poziom tHcy niż u zdrowych (p <0,001), chociaż w granicach normy, który po czterech miesiącach leczenia znacząco się obniżył.

## 6. Hormony tarczycy – udział w metabolizmie homocysteiny

Wyniki dotychczasowych badań nie pozwalają na wskazanie mechanizmu, w którym hormony tarczycy wpływają na poziom Hcy. Stan czynnościowy tarczycy silnie modyfikuje różnorodne procesy biochemiczne między innymi przemianę niektórych witamin. W badaniach eksperymentalnych prowadzonych na modelach zwierzęcych jeszcze w latach 60-tych i 70-tych stwierdzono, iż hormony tarczycy regulują metabolizm ryboflawiny (witaminy B<sub>2</sub>) – prekursora mononukleotydu flawonowego (FMN) i dinukleotydu flawonowego (FAD) [52, 53]. FMN powstaje przez fosforylację ryboflawiny, a następnie tworzone jest FAD w reakcji ATP zależnej (ryc. 2).

FMN i FAD są kofaktorami dla ponad 150 enzymów oksydoredukcyjnych między innymi

dla enzymów uczestniczących w metabolizmie folianów, witaminy B<sub>6</sub> i kobalaminy. Nukleotydy flawinowe jako koenzymy „chronią” flawoenzymy przed inaktywacją. Postulowana rola hormonów tarczycy polega na regulacji dostępności FMN i FAD dla odpowiednich apoenzymów. Najważniejszym elementem regulacji przez hormony tarczycy metabolizmu witaminy B<sub>2</sub> jest ich wpływ na aktywność flawokinazy – enzymu, który katalizuje przemianę witaminy B<sub>2</sub> do FMN (ryc. 2). Już fizjologiczne poziomy tyroksyny znacząco wpływają na jego aktywność [54], a w nadczynności tarczycy wzrasta ona dwukrotnie. Nie stwierdza się jednak wzrostu poziomu FMN i FAD prawdopodobnie z powodu zwiększenia ich zużycia w stanie hyperthyreoz. W niedoczynności poziom witaminy B<sub>2</sub> obniża się o 1/3 [55, 56]. Przyczyną może być defekt transportu jelitowego i magazynowania witaminy B<sub>2</sub> dostarczanej z pokarmem, towarzyszący niedoczynności tarczycy [55]. Z kolei flawokinaza jest jedynym enzymem szlaku metabolizmu witaminy B<sub>2</sub>, który ma obniżoną aktywność w hypothyreozie. Sprawność FAD pyrofosforylasy i FMN fosfatazy pozostają bez zmian. Skutkiem tego jest spadek wątrobowego poziomu FMN i FAD o 2/3. Ten obniżony poziom obu nukleotydów flawinowych (FMN, FAD) można przypisać w dużym stopniu obniżonej aktywności flawokinazy. Podobne zależności obserwuje się w niedoborze witaminy B<sub>2</sub>.

Ostatecznie zostało potwierdzone, iż flawoenzymy (FAD i FMN zależne) mają obniżoną aktywność w niedoczynności i zwiększoną w nadczynności [52]. Takim enzymem FAD-zależnym jest MTHFR, katalizująca jedyną reakcję, która dostarcza grupę metylową dla zależnej od witaminy B<sub>12</sub> remetylacji Hcy do metioniny. Niedoczynność tarczycy powoduje spadek aktywności tego enzymu, co ogranicza wydajność remetylacji Hcy i może być przyczyną jej podwyższonego poziomu w osoczu. Indukowany przez niedoczyn-



Ryc. 2. Przemiana ryboflawiny do koenzymów FMN i FAD

- A - stan fizjologiczny
- B - niedoczynność tarczycy
- C - nadczynność tarczycy
- D - niedobór witaminy B<sub>2</sub>

Fig. 2. The normal conversion of riboflavin into the coenzymes FMN and FAD

- A - normal
- B - hypothyroidism
- C - hyperthyroidism
- D - riboflavin deficiency

ność niedobór witaminy B<sub>2</sub> może „per se” osłabiać również aktywację witaminy B<sub>6</sub> do fosforanu pirydoksalu. Fosforan pirydoksalu jest grupą prostetyczną w reakcji transsulfuracji Hcy katalizowanej przez CBS. Podobne zależności obserwuje się w niedoborze witaminy B<sub>2</sub> [55].

Hormony tarczycy wpływają także na inne ogniwa szlaku przemian folianów. Pasquali [57] badał wątrobowe stężenia folianów u szczurów a następnie i ich zmiany po tyreoidektomii i po przywróceniu eutyreozy L-tyroksyną. Stwierdził, iż niedoczynność wpływa na dostarczanie fragmentów jednowęglowych w cyklu przemian THF do jego metylowych pochodnych przez hydroksymetyltransferazę serynową i syntazę HCO-tetrahydrofolianu, które to katalizują transfer grup jednowęglowych, odpowiednio z seryny i kwasu forminowego na tetrahydrofolian. Enzymy te mają znacznie obniżoną aktywność w warunkach niedoboru hormonów tarczycy. I mimo, że synteza wątrobowa aktywnych form przenoszących grupy jednowęglowe jest zmniejszona, stężenie wątrobowe nie zmienia się znacząco. Może wynikać to z mniejszej utylizacji jednostek jednowęglowych – aktywność większości procesów metabolicznych, w których uczestniczą foliany jako koenzymy jest obniżona. Substytucja L-tyroksyną normalizuje te aktywności enzymatyczne, lecz przyczynia się do spadku ich wątrobowego poziomu. Może to wynikać ze zwiększonej utylizacji.

Postulowany jest również inny mechanizm regulacji przez hormony tarczycy przemian Hcy. Heinonen [58] badając na modelu zwierzęcym stężenie β-syntazy cystationiny, stwierdził znaczące obniżenie jej aktywności w niedoczynności tarczycy.

## 7. Funkcja nerek a metabolizm homocysteiny

Hyperhomocysteinemia występuje w stanach upośledzonej czynności nerek. Ponad 85% chorych w końcowym stadium niewydolności nerek ma podwyższone stężenie Hcy w osoczu [59]. U hemodializowanych obserwuje się wartości tHcy rzędu 30 μmol/l. W badaniach retrospektywnych i prospektywnych Hcy została uznana za niezależny czynnik ryzyka zachorowań i zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych o etiologii miażdżycowej u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek [60]. Stężenie osoczowe tHcy rośnie wraz ze spadkiem filtracji kłębkowej (GFR) i jest dodatnio skorelowane z poziomem kreatyniny i klirensiem kreatyniny [61]. Odwrotnie, niskie stężenia osoczowe tego aminokwasu opisywano w stanach hiperfiltracji u chorych z cukrzycą. Wzrost filtracji kłębkowej tego aminokwasu skutkuje zwiększonym wychwytem przez komórki kanalikowe i zwiększeniem efektywności metabolizmu nerkowego. W kłębkach filtrowane

są tylko formy wolne, niezwiązane z białkami. Stanowi to około 20% stężenia tHcy w osoczu. Większość wchłaniana jest zwrotnie w kanałkach proksymalnych i metabolizowana. Z moczem wydalą się zaledwie 1-2% Hcy. Nerki jako jeden z czterech narządów posiadają wszystkie enzymy katabolizujące Hcy; obecność enzymów szlaku transsulfuracji umożliwia nieodwracalne usuwanie Hcy z cyklu metioninowego. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że większość Hcy w komórkach nerkowych jest usuwana przez transsulfurację [62].

Hiperhomocysteinemii w niewydolności nerek sprzyja też niedobór kwasu foliowego i witaminy B<sub>6</sub> – często występujący u tych chorych. Stan ten można częściowo korygować przez suplementację witamin. Być może istnieje jeszcze trzeci mechanizm odpowiedzialny za nieprawidłowy metabolizm Hcy. W niewydolności nerek obserwuje się zmniejszone wchłanianie zwrotne seryny, co skutkuje spadkiem stężenia tego aminokwasu w osoczu. Jest on dawcą grupy metylowej do syntezy 5-metylotetrahydrofolianów. Istnieje przypuszczenie, że niedobór seryny może ograniczać proces remetylacji [63].

McGregor [64] obserwował u chorych z niewydolnością nerek wzrost stężenia dimetylglicyny, która jest inhibitorem BHMT. Podwyższony poziom osoczowy tego aminokwasu towarzyszy hiperhomocysteinemii. Ta obserwacja wskazuje więc na kolejny mechanizm regulacji metabolizmu Hcy – poprzez aktywność BHMT. Zmiany nerkowego metabolizmu Hcy mogą być jedną z przyczyn hiperhomocysteinemii w jawnej klinicznie hypotyreozie. W niedoczynności tarczycy zmniejsza się przepływ krwi przez nerki i filtracja kłębkowa. Skutkuje to zmniejszeniem klirensu kreatyniny [65]. Zmiany te są często subtelne i trudne do rozpoznania ponieważ większość chorych ma prawidłowy lub nieznacznie podwyższony poziom mocznika i kreatyniny w surowicy. Oznaczanie klirensu kreatyniny nie jest wykonywane rutynowo.

Vaamonde [66] u chorych z pierwotną niedoczynnością tarczycy stwierdził obniżony klirens kreatyniny (poniżej 85 ml/min). Jednak tylko u 53% z nich nastąpił wzrost stężenia kreatyniny powyżej 2,1 mg%. Kreisman, badając grupę chorych po tyreoidektomii z powodu raka tarczycy, stwierdził przed diagnostyczną scyntyografią wzrost stężenia kreatyniny w krwi o 35% w porównaniu z wartościami z okresu eutyreozy [67]. W nadczynności wzrost objętości wyrzutowej serca, obniżony naczyńniowy opór obwodowy i tendencja do wzrostu ciśnienia tętniczego powoduje wzrost nerkowego przepływu krwi. Mierzac klirens kwasu p-aminohipuronowego (PAH) u 27 chorych z nadczynnością tarczycy, Bradley stwierdził znacznie podwyższoną jego wartość [68]. Tak więc hormony tarczycy również poprzez wpływ na czynność nerek mogą regulować osoczowy poziom tHcy.

## Podsumowanie

Regulacyjny wpływ hormonów tarczycy na metabolizm Hcy jest złożony i wielokierunkowy. Może odbywać się poprzez zmianę aktywności enzymów szlaku przemian tego aminokwasu (cyklu metioninowego, transsulfuracji), dostępności witamin jako kofaktorów enzymatycznych, czy też poprzez zmianę tempa usuwania Hcy z organizmu w wyniku oddziaływania na wielkość nerkowego przesączania kłębkowego.

## Piśmiennictwo

- Kocher T. Uber Kropfexstirpation und ihre Folgen. Arch Klin Chir 1883; 29: 254-337.
- Vanhaelst L, Neve P, Chailly P, Bastenie PA. Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema. Lancet 1967; 2: 800-802.
- Gaspar IA. Postmortem observations on the thyroid in atherosclerosis. J Am Geriatr Soc 1968; 16: 686-695.
- Tieche M, Lupi GA, Gutzwiller F et al. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease? Br Heart J 1981; 46: 202-206.
- Steinberg AD. Myxedema and coronary artery disease – a comparative autopsy study. Ann Intern Med 1968; 68: 338-344.
- Barth JD, Jansen H, Kromhout D et al. Progression and regression of human coronary atherosclerosis. The role of lipoproteins, lipases and thyroid hormones in coronary lesion growth. Atherosclerosis 1987; 68: 51-58.
- Perk M, O'Neill BJ. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. Can J Cardiol 1997; 13: 273-276.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Wickham area with particular reference to thyroid failure. Clin Endocrinol (Oxf) 1977; 7: 495-508.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community Thyroid 1996; 6: 155-160.
- 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.
- Ladenson PW, Wilson MC, Gardin J. Relationship of subclinical hypothyroidism to cardiovascular risks factors and disease in an elderly population. Thyroid 1994; 4: S-18.
- Biondi B, Klein J. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. Endocrine 2004; 24: 1-13.
- Auer J, Berent R, Weber T. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis. Clin Cardiol 2003; 26: 569-573.
- Staub JJ, Althaus BU, Engler H et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. Am J Med 1992; 92: 631-642.
- Muller B, Zulewski H, Huber P et al. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. N Engl J Med 1995; 333: 964-969.
- Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C et al. The relationship between thyrotropin and low-density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1206-1211.
- Walton KW, Scott PJ, Dykes PW, Davies JW. The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. Alterations of the metabolism and turnover of <sup>131</sup>I low-density lipoproteins in hypothyroidism and thyrotoxicosis. Clin Sci 1965; 29: 217-238.
- Sundaram V, Hanna AN, Koneru L et al. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low-density lipoprotein oxidation. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3421-3424.
- Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ et al. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1752-1755.
- Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. Thyroid 2000; 10: 803-808.
- Sworczak K, Faran G, Faran A et al. Lipoprotein(a) and homocysteine levels in women patients with subclinical hypothyroidism. Endokrynol Pol 2000; 51: 391-399.
- Arem R, Escalante DA, Arem N et al. Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein (a). Metabolism 1995; 44: 1559-1563.
- Weintraub M, Grosskopf I, Trostanesky Y et al. Thyroxine replacement therapy enhances clearance of chylomicron remnants in patients with hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2532-2536.
- Tan KC, Shiu SW, Kung AW. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 140-143.
- Lam KS, Chan MK, Yeung RT. High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction – effects of treatment. Q J Med 1986; 59: 513-521.
- Packard CJ, Shepherd J, Lindsay GM et al. Thyroid replacement therapy and its influence on postheparin plasma lipases and apolipoprotein-B metabolism in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1209-1216.
- Graettinger JS, Muenster JJ, Checchia CS et al. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. J Clin Invest 1958; 37: 502-510.
- Obuobie K, Smith J, Evans LM et al. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4662-4666.
- Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. Thyroid 1996; 6: 505-512.
- Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 1994; 23: 379-386.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT et al. Effects of serum lipoprotein and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 95-106.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837-1847.
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA 1995; 274: 1049-1057.
- Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. Circulation 2004; 109: 1349-1353.
- Willerson J, Ridker P. Inflammation as a cardiovascular risks factor. Circulation 2004; 109 (21 Suppl 1): II2-10.
- McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. Atherosclerosis 1975; 22: 215-227.
- Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12 and folate. Am J Epidemiol 1996; 143: 845-859.
- Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. JAMA 1997; 277: 1775-1781.
- Beresford SA, Boushey CJ. Homocysteine, folic acid and cardiovascular disease risk. In: Bendich A, Deckelbaum RJ, eds. Preventive Nutrition: The Comprehensive Guide for



- Health Professionals. Humana Press, Totowa, NY, USA 1997: 193-224.
40. Omenn GS, Beresford SA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998; 97: 421-424.
  41. Refsum H, Smith AD, Ueland PM et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50: 3-32.
  42. Mansoor MA, Svardal AM, Schneede J et al. Dynamic relation between reduced, oxidized and protein-bound homocysteine and other thiol components in plasma during methionine loading in healthy men. *Clin Chem* 1992; 38: 1316-1321.
  43. Domagała T. Rodzina hiperhomocysteinemia a miażdżycza tętnic. Rozprawa habilitacyjna. Kraków 2003.
  44. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 1998; 47: 89-93.
  45. Lien EA, Nedrebo BG, Varhaug JE et al. Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1049-1053.
  46. Morris MS, Bostom AG, Jacques PF et al. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2001; 155: 195-200.
  47. Diekman MJ, van der Put NM, Blom HJ et al. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 197-204.
  48. Catargi B, Parrot-Roulaud F, Cochet C et al. Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement. *Thyroid* 1999; 9: 1163-1166.
  49. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS et al. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid* 2003; 13: 595-600.
  50. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M. et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factor in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo- controlled trial. *Atherosclerosis* 2003; 166: 379-386.
  51. Sengul E, Cetinarslan B, Tarkun I et al. Homocysteine concentration in subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2004; 30: 351-359.
  52. Lee SS, McCormick DB. Thyroid hormone regulation of flavocoenzyme biosynthesis. *Arch Biochem Biophys* 1985; 237: 197-201.
  53. Rivlin RS, Langdon RG. Regulation of hepatic FAD levels by thyroid hormone. *Adv Enzyme Regul* 1966; 4: 45-58.
  54. Rivlin RS, Gamble R, Chung A. Stimulation of hepatic flavin synthesis by thyroid hormone. *Excerpta Medica* 1968; 33.
  55. Rivlin RS. Regulation of flavoprotein enzymes in hypothyroidism and in riboflavin deficiency. *Adv Enzyme Regul* 1970; 8: 239-250.
  56. Kornberg A, Pricer WE Jr. Nucleotide pyrophosphatase *J Biol Chem* 1950; 182: 763-778.
  57. Pasquali P, Landi L, Bovina C, Marchetti M. Effects of thyroxine on the synthesis of folate coenzymes in rat liver. *Biochem J* 1970; 116: 217-221.
  58. Heinonen K. Effects of hypothyroidism and thyroxine substitution on the metabolism of L-methionine, L-cystationine and taurine in developing rat brain. *Acta Endocrinol* 1975; 80: 487-500.
  59. Chauveau P, Chadefaux B, Coude M et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int Suppl* 1993; 41: S72-77.
  60. Robinson K, Gupta A, Dennis V et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996; 94: 2743-2748.
  61. Wollesen F, Brattstrom L, Refsum H et al. Plasma total homocysteine and cysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55: 1028-1035.
  62. House JD, Brosnan ME, Brosnan JT et al. Renal uptake and excretion of homocysteine in rats with acute hyperhomocysteinemia. *Kidney Int* 1998; 54: 1601-1607.
  63. Tizianello A, De Ferrari G, Garibotto G et al. Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal function and in patients with chronic renal insufficiency. *J Clin Invest* 1980; 65: 1162-1173.
  64. McGregor DO, Dellow WJ, Lever M et al. Dimethylglycine accumulates in uremia and predicts elevated plasma homocysteine concentrations. *Kidney Int* 2001; 59: 2267-2272.
  65. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R et al. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 195-198.
  66. Vaamonde CA, Michael L. The kidney in thyroid dysfunction. In Suki W, Eknoyan G (eds): *Kidney in Systemic Disease* (ed 2), New York, NY, Wiley, 1979, 361-415.
  67. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 79-82.
  68. Bradley SE. Renal function. In *The Thyroid*, 3<sup>rd</sup> ed, edited by Werner SC, New York, Hoeber 1971, 757-762.