

Autoimmunizacyjne choroby tarczycy jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Autoimmune thyroid disease as a risk factor of cardiovascular disease

Małgorzata Tomczyńska¹, Ireneusz Salata², Joanna Saluk¹

¹Katedra Biochemii Ogólnej Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego

²Centrum Medyczne Multi-Med Plus w Łodzi

STRESZCZENIE

W badaniach epidemiologicznych wskazuje się, że ważnym czynnikiem patogenezy chorób układu sercowo-naczyniowego jest toczący się proces autoimmunizacyjny. Zwiększone ryzyko występowania chorób układu krążenia obserwuje się między innymi u osób z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy, co wynika zarówno z zaburzeń hormonalnych, jak i z cytotoksycznego działania autoprzeciwciał, autoreaktywnych limfocytów i mediatorów prozapalnych. Autoimmunizacyjne choroby tarczycy to: choroba Gravesa-Basedowa, odpowiedzialna za nadczynność tarczycy, oraz przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy typu Hashimoto związane z niedoczynnością tego gruczołu. Wyniki wielu badań wskazują, że nawet stosunkowo nieduże wahania stężenia hormonów tarczycy oddziałują na czynność mięśnia sercowego oraz prowadzą do zmian patologicznych w układzie sercowo-naczyniowym. Pojawienie się jednej choroby z autoagresji zwiększa ryzyko równoległego wystąpienia innej o tym samym podłożu

lub wtórnie rozwijającej się na skutek zaburzenia pracy innych układów i narządów, w tym układu sercowo-naczyniowego. W badaniach wykazano, że proces autoimmunizacji i związany z nim przewlekły stan zapalny determinują zaburzenia czynności mięśnia sercowego.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (1), 30–38

Słowa kluczowe: autoimmunizacyjne choroby tarczycy, choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa, zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, hormony tarczycy, przeciwciała przeciwtarczycowe, stan zapalny

ABSTRACT

Epidemiological studies show that autoimmune process is an important factor in the pathogenesis of the cardiovascular diseases. Increased risk of cardiovascular disease is observed in patients with autoimmune thyroid disorders, this resulted with both abnormal hormone levels as well as with cytotoxic effects of autoantibodies, autoreactive lymphocytes and the inflammatory mediators. Autoimmune thyroid disease are

Adres do korespondencji:

mgr Małgorzata Tomczyńska
Katedra Biochemii Ogólnej
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Łódzki
ul. Pomorska 141/143, 90–236 Łódź
tel. 42 635 44 82, faks 42 635 44 84
e-mail: tm@biol.uni.lodz.pl

a Graves' disease — the most common cause of hyperthyroidism and Hashimoto's disease, also known as a chronic lymphocytic thyroiditis. Many studies show that changes in the level of thyroid hormones affect on the function of the heart and pathological changes in the cardiovascular system. The progression of autoimmune reactions may be contribute to the development of different autoimmune diseases or concomitant diseases resulted with disturbances in various organs and

systems, including the cardiovascular system. The research suggests that the autoimmunity process and chronic inflammation determine the disturbance of heart function.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (1), 30–38

Key words: autoimmune thyroid disease, Hashimoto's disease, Graves' disease, cardiovascular disease, thyroid hormones, antithyroid antibodies, inflammation

WPROWADZENIE

Opublikowany przez Międzynarodową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) raport z 2005 roku zakładał, że w latach 2006–2015 choroby układu krążenia będą odpowiedzialne za 50% zgonów na całym świecie [1]. Założenia te potwierdziły dane zawarte w raporcie z 2014 roku *Global status report on noncommunicable diseases 2014*, który donosi, że w 2010 roku choroby układu sercowo-naczyniowego były przyczyną 17,5 mln zgonów, co stanowiło około 50% wszystkich zgonów z grupy osób hospitalizowanych w celu leczenia chorób przewlekłych, niezakaźnych [2].

Ważnym czynnikiem patogenezy chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) jest toczący się proces autoimmunizacyjny. Dane kliniczne potwierdzają między innymi zwiększone ryzyko występowania chorób układu krążenia u osób z autoimmunizacyjnymi zaburzeniami czynności tarczycy. Zwiększona zachorowalność na choroby układu krążenia w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych (IMDS, *immune-mediated diseases*) wynika głównie z cytotoksycznego działania autoprzeciwciał, autoreaktywnych limfocytów i mediatorów prozapalnych [3].

AUTOIMMUNIZACYJNE CHOROBY TARCZYCY

Choroby autoimmunizacyjne tworzą niejednorodną grupę zaburzeń, które są następstwem niekompetentnego ataku układu odpornościowego na tkanki organizmu i charakteryzują się ostrym lub przewlekłym stanem zapalnym [4]. Aktywność choroby zależy od miana przeciwciał oraz nasilenia odpowiedzi autoreaktywnych limfocytów T [5]. Choroba autoimmunizacyjna rozwija się w wyniku tworzenia kompleksów antygen–przeciwciało [6]. Autoimmunizacja obejmuje nie tylko odpowiedź

humoralną, ale i komórkową, czego konsekwencją jest rozwijający się stan zapalny [7].

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w ostatnich latach wskazują, że IMDS stanowią narastający problem zdrowotny współczesnego społeczeństwa. W krajach wysokorozwiniętych zachorowalność i śmiertelność związana pośrednio i bezpośrednio z tymi chorobami plasuje się na trzecim miejscu — po nowotworach i chorobach układu krążenia [8]. Co istotne, są to choroby pojawiające się u osób stosunkowo młodych, aktywnych zawodowo i społecznie, a większość typów częściej występuje u kobiet, co sugeruje udział hormonów płciowych w patogenezie IMDS [9].

Choroby autoimmunizacyjne mogą obejmować każdy narząd lub być narządowo-swoiste, wówczas odpowiedź autoimmunizacyjna skierowana jest przeciwko antygenom jednego narządu, co prowadzi do zaburzenia czynności fizjologicznej i/lub uszkodzenia tkanek tego organu [10]. Choroby autoimmunizacyjne mogą również dotyczyć wielu narządów równocześnie, wtedy mają charakter układowy, co wiąże się z odpowiedzią autoimmunizacyjną przeciwko antygenom całego organizmu, głównie cząsteczkom zaangażowanym w transkrypcję lub translację kodu genetycznego [11].

Do narządowo-swoistych chorób autoimmunizacyjnych zalicza się autoimmunizacyjne choroby tarczycy (AITD, *autoimmune thyroid diseases*), czyli chorobę Gravesa-Basedowa (GB) oraz przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy typu Hashimoto. Patogeneza obu chorób opiera się na aktywacji limfocytów CD4, które kostymulują limfocyty B do produkcji przeciwciał przeciwtarczycowych. W zapaleniu tarczycy typu Hashimoto limfocyty T cytotoksyczne są odpowiedzialne za uszkodzenia tyreocytów, co powoduje rozwój niedoczynności

tarczycy. W GB aktywne limfocyty B determinują syntezę przeciwciał stymulujących receptor tyreotropiny (TSHR, *thyroid-stimulating hormone receptor*), przyczyniając się do nadprodukcji hormonów, a w konsekwencji — rozwoju nadczynności tarczycy. Obraz kliniczny AITD jest bardzo niejednorodny, a stan zapalny gruczołu z niedoczynnością (choroba Hashimoto) może przechodzić w pełnoobjawową nadczynność tarczycy (GB) przez zmiany subkliniczne bądź dyskretne zmiany kliniczne dysfunkcji tarczycy [12]. Markerami stosowanymi do oceny funkcji tarczycy i postępu choroby są stężenia hormonów tarczycy (HT, *thyroid hormones*): wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*) i wolnej trijodotyroniny (fT3, *free triiodothyronine*) oraz hormonu przysadki — tyreotropiny (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), a także miano przeciwciał tarczycowych przeciwko antygenom tarczycy (ATA, *antithyroglobulin antibodies*), w tym przeciw tyreoperoksydazie (aTPO, *antithyroid peroxidase antibodies*) i tyreoglobulinie (aTG, *antithyroglobulin antibodies*) oraz przeciwciał anty-TSHR [13].

WPLYW HORMONÓW TARCZYCY NA DZIAŁANIE UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Wyniki wielu badań wskazują na istotny związek między stężeniem HT a czynnością układu krążenia. Nawet stosunkowo nieduże wahania stężenia trójiodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4) oddziałują na czynność mięśnia sercowego i przyczyniają się do zmian patologicznych w układzie sercowo-naczyniowym, głównie do rozwoju miażdżycy i w konsekwencji do choroby niedokrwiennej serca, prowadzącej do ostrych zespołów wieńcowych. Stężenie HT wpływa na gospodarkę lipidową, w tym na stężenie cholesterolu całkowitego oraz frakcję lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) we krwi, a dyslipidemia stanowi ważną składową rozwoju miażdżycy [14, 15].

Szczególnie aktywna biologicznie względem komórek mięśnia sercowego jest trójiodotyronina. Wnikając do kardiomiocytów, T3 reguluje proces transkrypcji genów, które kodują białka niezbędne do prawidłowej pracy serca, w tym: Ca²⁺ ATP-azę retikulum sarkoendoplazmatycznego (SERCA2, *sarcoendoplasmatic reticulum Ca²⁺ ATP-ase*), fosfolamban (PBL, *phospholamban*) oraz łańcuchy ciężkie miozyny α i β (MHC, *miosine heavy chain*) [16, 17]. Hormon ten stymuluje kurczliwość mięśnia sercowego przez zwiększenie ekspresji α MHC i co za tym idzie — syntezy białka mięśnia sercowego [18]. Trójiodotyronina bierze również udział w procesach regulujących

rozkurcz i relaksację lewej komory serca, które zależą od wewnątrzkomórkowego stężenia wolnych jonów Ca²⁺ [16, 18]. Wynika to z faktu, że podczas rozkurczu mięśnia sercowego T3 aktywuje białka SERCA2 redukujące wysokie stężenie Ca²⁺ w cytozolu, charakterystyczne dla skurczu serca [19]. W badaniach regeneracyjnego wpływu HT na mięsień sercowy udowodniono, że terapia substytucyjna wpływa na poprawę kurczliwości serca, a także na wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory [17, 20].

Nadczynność gruczołu tarczowego jest przyczyną rozwoju choroby niedokrwiennej serca, jak również pogłębiania się jej objawów [21, 22]. Zwiększone wydzielanie T3 i T4 jest przyczyną występowania u chorych duszności wzmagającej się podczas wysiłku fizycznego, co wiąże się ze spadkiem wydolności skurczowej serca. Dane wskazują, że następstwem rozwoju hipertyreozы może być niewydolność serca związana z przerostem lewej komory, obniżeniem kurczliwości i funkcji rozkurczowej kardiomiocytów, a także z nieprawidłową czynnością prawej komory. Ponadto nadczynność tarczycy może być bezpośrednią przyczyną nadciśnienia płucnego [23].

U 5–15% osób z nadczynnością tarczycy występują tachykardia i migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) [23]. W doświadczeniach *in vitro* wykazano, że HT wpływają na działanie kardiomiocytów przez stymulację kanałów jonowych Na⁺/Ca²⁺ [24, 25], czego konsekwencją może być rozwój tachykardii. Etiologia AF jest złożona i zależy od różnych czynników, do których zalicza się między innymi wysokie stężenie HT, które powoduje wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP i Ca²⁺ [26]. Przyczyną zaburzeń pracy serca jest nasilenie przez HT działania amin katecholowych — adrenaliny i noradrenaliny — przez zwiększenie ich wiązania z receptorami beta-adrenergicznymi (β -AR, *adrenergic receptor*), głównie β_1 -AR zlokalizowanymi w błonach komórkowych kardiomiocytów. Pobudzenie receptorów β_1 -AR powoduje w mięśniu sercowym wzrost stężenia cAMP, stymulację kinazy białkowej A i fosforylację białek kanału wapniowego. Otwieranie kanałów wapniowych skutkuje wzrostem wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca²⁺ i prowadzi do zwiększenia częstości i siły skurczów mięśnia sercowego oraz wzrostu przewodnictwa i pobudliwości serca. Przewlekła nadmierna stymulacja receptorów β_1 -AR prowadzi do uaktywnienia ścieżek przerostowych w sercu i jest przyczyną niewydolności serca [17, 27].

Od prawidłowego stężenia HT zależy właściwy przepływ krwi przez naczynia krwionośne, czyli hemody-

namika układu krążenia. Przy nadczynności tarczycy obserwuje się zwykle zmniejszenie oporu tętniczego. Obniżony opór obwodowy powoduje mniejsze wypełnienie łożyska naczyniowego, co aktywuje układ renina–angiotensyna–aldosteron. Jest to układ hormonalno-enzymatyczny, który kontroluje objętość krążącej krwi oraz stężenie jonów Na^+ i K^+ w płynach ustrojowych. Miejscowe działanie tego układu w mięśniu sercowym czy w ścianie naczyń krwionośnych powoduje zwiększenie stężenia sodu i powiększenie objętości krążącej krwi [28]. Hormony tarczycy, działając bezpośrednio na mięśniówkę naczyń krwionośnych, wywołują zmniejszenie oporu tętniczego, powodują obniżenie ciśnienia rozkurczowego. Konsekwencją tego jest odpowiedź serca w postaci zwiększonej akcji wyrzutowej i wzrostu ciśnienia skurczowego. W wyniku niedoczynności tarczycy występuje dokładnie odwrotne zjawisko — wówczas opór tętniczy oraz ciśnienie rozkurczowe wzrastają, a jednocześnie obniżają się objętość krwi i pojemność minutowa serca [16, 29].

Z kolei choroba Hashimoto, będąca przyczyną hipotyreozy, sprzyja odkładaniu się blaszek miażdżycowych w obrębie ścian naczyń krwionośnych, co zwiększa ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [16, 22]. Powoduje także zmiany anatomiczne i czynnościowe serca, prowadząc do zwolnienia rytmu zatokowego i rozwoju niewydolności skurczowej i rozkurczowej serca, co skutkuje zmniejszeniem objętości minutowej [30]. Badania wyraźnie dowodzą istnienia ujemnej korelacji między stężeniem hormonów T3 i T4 we krwi a stężeniem cholesterolu całkowitego. Zazwyczaj spadek wolnej tyroksyny powoduje zmniejszenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości, czyli cholesterolu frakcji HDL, jak również wzrost liczby triglicerydów oraz prozakrzepowych lipoprotein A i B. Ponadto wzrasta stężenie białka ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*) i homocysteiny, co dodatkowo sprzyja rozwojowi miażdżycy [15, 16, 30]. Większość zaburzeń ustępuje pod wpływem leczenia substytucyjnego lewotyrosyną i utrzymywania stanu eutyreozy [31].

Również u dzieci z chorobą Hashimoto występuje wysokie, bo aż 10-krotnie wyższe ryzyko rozwoju choroby wieńcowej w porównaniu z pozostałą częścią populacji. U dzieci tych wykazano dodatnią korelację między stężeniem TSH a N-końcowym propeptydem natriuretycznym typu B (NT-proBNP, *N-terminal B-type natriuretic propeptide*). Ten drugi jest zaliczany do markerów przeciążenia objętościowego serca, a zwiększenie jego stężenia obser-

wuje się podczas zawału serca, w niewydolności serca i w nadciśnieniu tętniczym. Istotna korelacja między TSH a NT-proBNP sugeruje, że już u dzieci niedoczynność tarczycy może negatywnie wpływać na pracę serca, dlatego ważne jest wczesne rozpoznanie choroby przez oznaczenie stężenia TSH [32].

PROCES AUTOIMMUNIZACYJNY JAKO CZYNNIK ROZWOJU CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO W AUTOIMMUNIZACYJNYCH CHOROBYCH TARCZYCY

Typowemu przebiegowi chorób autoimmunizacyjnych towarzyszy powstawanie przeciwciał przeciwko swoistym autoantygenom. Reaktywność na własne antygeny generuje ogniska destrukcyjnego procesu zapalnego i może wywołać całkowite uszkodzenie narządu. Pojawienie się jednej choroby z autoagresji zwiększa ryzyko równoległego wystąpienia innej o tym samym podłożu lub wtórnie rozwijającej się na skutek zaburzeń pracy innych układów i narządów [12]. Choroby autoimmunizacyjne są rozpatrywane jako zaburzenia wieloczynnikowe, w tym przewlekłe stany zapalne wykazujące istotny wpływ na czynność komórek śródbłonna naczyń krwionośnych. Dysfunkcja śródbłonna jest charakterystyczna dla większości chorób autoimmunizacyjnych, ale niektóre z nich, głównie choroby tkanki łącznej, wykazują szczególnie aktywny profil aterogeny [33–45]. Ogniska stanu zapalnego w obrębie naczyń krwionośnych obejmują oddziaływanie komórek układu odpornościowego, autoantygenów, przeciwciał, cytokin prozapalnych, reaktywnych form tlenu, cząsteczek lipidowych. Rozwój procesów zapalnych przyczynia się do zmniejszenia elastyczności ściany naczyń krwionośnych, zwężenia światła tętnic, zmniejszenia przepływu krwi i w konsekwencji — do rozwoju miażdżycy, a na jej tle chorób układu sercowo-naczyniowego [46, 47]. W zaburzeniach śródbłonna naczyń, prowadzących w konsekwencji do rozwoju CVD, biorą udział zarówno komórki, jak i humoralne aktywne procesy immunizacyjne. Aktywacja dopełniacza i odkładanie kompleksów immunologicznych jest bezpośrednią przyczyną destrukcji śródbłonna. Pobudzenie komórek śródbłonna z nadmierną ekspresją i aktywacją cząsteczek adhezyjnych: cząsteczki adhezji międzykomórkowej-1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1*) i naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (VCAM, *vascular cell adhesion molecule-1*), stwarza warunki do przyłączania się komórek zapalnych — leukocytów i płytek krwi — do ściany naczynia i jednocześnie powoduje wzrost przepuszczalności warstwy endotelium [48–50].

Determinuje to różnicowanie się makrofagów, które wzmacniają proces miażdżycowy i powodują uwalnianie się tlenku azotu (NO), reaktywnych form tlenu, endotelin i enzymów proteolitycznych — związki te prowadzą do destabilizacji blaszki miażdżycowej [48, 49, 51–53]. Do warstwy podśródbłonkowej rekrutowane są głównie limfocyty T pomocnicze 1 (Th1), które przeważają zwykle nad limfocytami T pomocniczymi 2 (Th2). Ten profil odpowiedzi odpornościowej najczęściej występuje w chorobach autoimmunizacyjnych i skutkuje wysoką produkcją cytokin prozapalnych: czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*) oraz interleukin: IL-2, IL-6, IL-17, które aktywują limfocyty T i sprzyjają proliferacji komórek endotelium [36, 38, 54, 55]. Ponadto aktywne makrofagi dzięki cząsteczkom HLA klasy II prezentują autoantygenu limfocytom T, co aktywuje ich funkcje efektorowe [48, 38]. W zmianach miażdżycowych na powierzchni aktywnych makrofagów, limfocytów T, komórek śródbłonka i mięśni gładkich pojawiają się cząsteczki CD40-CD40L, które regulują procesy odpornościowe, a ich wysoka ekspresja świadczy o nadmiernej aktywacji systemu odpornościowego towarzyszącej procesowi aterogenezy [33, 56]. Poznanie mechanizmów promujących uszkodzenia w ścianie naczyń krwionośnych wyraźnie wskazuje na istotny udział procesów prozapalnych, które stanowią podstawę rozwoju chorób autoimmunizacyjnych, co częściowo wyjaśnia zależność występowania CVD w przebiegu IMDS.

Zhang i wsp. [57] donoszą w swoich badaniach, że u pacjentów z AITD, będących w stanie eutyreozy, rozmiar uszkodzeń w obrębie śródbłonka tętnic jest skorelowany ze stężeniem aTPO, co wskazuje na udział procesu immunizacyjnego w generowaniu zmian miażdżycowych [58, 59]. Choroba GB jest najczęstszą przyczyną rozwoju nadczynności tarczycy i oddziałuje na pracę całego organizmu. Choroba ta z większą częstotliwością dotyka kobiet, a ze względu na jej charakter autoimmunizacyjny jest szczególnie niebezpieczna w okresie ciąży. Ciąża to stan, w którym dochodzi do modyfikacji czynności układu odpornościowego kobiety. Powszechnie uważa się, że u kobiet w ciąży układ odpornościowy ulega immunosupresji, czyli osłabieniu. Jednakże obecnie coraz częściej mówi się o immunomodulacji, która skutkuje zmianą odpowiedzi immunologicznej w ciąży. Na ogół podczas trwania ciąży przełom tyreotoksyczny ulega regresji i jest trudny do zdiagnozowania. Obniżenie aktywności limfocytów B i T oraz hamowanie odpowiedzi humoralnej są wynikiem działania czynników

immunosupresyjnych. Jednak w organizmie matki dochodzi wówczas do zwiększonej aktywacji odpowiedzi nieswoistej i progresji ognisk stanu zapalnego na skutek wzrostu stężenia cytokin prozapalnych. Supresja odpowiedzi limfocytów Th1 działa hamująco na odpowiedź przeciw łożysku, ale wpływa na rozwój procesu zapalnego w przebiegu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Przy osłabionym działaniu układu odpornościowego kobiet w ciąży dodatkowe czynniki egzo- i endogenne mogą przyczynić się do wywołania stanu zapalnego, który w organizmie matki może doprowadzić do zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Z danych epidemiologicznych wynika, że GB może warunkować powikłania sercowo-naczyniowe u kobiet w ciąży. Choroby układu sercowo-naczyniowego, rozwijające się u kobiet w ciąży równolegle z AITD, mogą stanowić przyczynę śmierci, co dotyczy 1–4% przypadków. Mimo istotnego wpływu procesów autoimmunizacji mechanizm determinowania zaburzeń sercowo-naczyniowych w AITD nie jest jednoznacznie określony [58, 59]. Zaobserwowano, że pacjentki w ciąży z GB często cierpią na typowe dla nadczynności tarczycy niewydolność serca oraz nadciśnienie tętnicze. Izolowane nadciśnienie skurczowe rozwija się mimo niskiego oporu naczyniowego układowego, powodowanego zwiększoną sztywnością tętnic właśnie u osób z nadczynnością tarczycy [60, 61]. Szczególnie niebezpieczna dla kobiet w ciąży z GB jest zwiększona o 50–300% siła wyrzutowa serca. Jej konsekwencjami są wzrost tętna i frakcji wyrzutowej krwi, zwiększona kurczliwość lewej komory i zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego [62, 63]. Choroba Gravesa-Basedowa u kobiet w ciąży, tak jak w klasycznych przypadkach nadczynności tarczycy, może determinować dysfunkcję lewej komory serca, co powoduje jego niewydolność [64].

Choroby autoimmunizacyjne tarczycy mogą być przyczyną dysfunkcji zastawek serca. U około 30% chorych obserwuje się pogrubienie i wypadanie płatków zastawki mitralnej, a u około 20% — zastawki aortalnej, co wiąże się z procesem autoagresji i jest spowodowane akumulacją kwaśnych mukopolisacharydów, zaburzeniami syntezy kolagenu i uszkodzeniem strun ścięgniętych [65].

W badaniach Taddei i wsp. [66] wykazali, że wzrost miana przeciwciał przeciw tarczycowym w niedoczynności tarczycy może mieć potencjalny wpływ na rozwój nadciśnienia tętniczego, rozwijającego się w wyniku rozszerzenia światła naczyń krwionośnych na skutek dysfunkcji śródbłonka [67].

W ostatnich badaniach zaobserwowano, że nadczynność tarczycy przyczynia się do powstawania udarów mózgu szczególnie u młodych dorosłych. Zaburzenia pracy serca w IMDS mogą wynikać z odkładania się w obrębie zastawek serca kompleksów immunologicznych, co zaburza pracę zastawki i często jest istotnym czynnikiem wystąpienia udaru mózgu [68]. W przypadku GB stwierdza się współistnienie choroby z zespołem *moyamoya* (MMD, *moyamoya disease*), związanym ze zwężeniem i niedrożnością tętnic wewnątrzczaszkowych, prowadzącym do niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, w tym nawet do ostrych incydentów udaru niedokrwiennego [69]. Występowanie MMD stwierdza się także u pacjentów w stanie eutyreozы z wysokim mianem autoprzeciwciał tarczycy, co wskazuje na udział procesu autoimmunizacyjnego [70]. Ponadto zaobserwowano, że pacjenci z prawidłową czynnością tarczycy po udarze ze zwężeniem naczyń wewnątrzczaszkowych wykazywali podwyższone miano przeciwciał aTPO, podczas gdy większość pacjentów bez zmian patologicznych w obrębie naczyń wewnątrzczaszkowych miało normalne miano autoprzeciwciał tarczycy. Sugeruje to, że przeciwciała przeciw tarczycy, zwłaszcza aTPO, mogą być związane z rozwojem zwężenia naczyń wewnątrzczaszkowych i uczestniczą w patomechanizmie udarów mózgu [57].

Jak wykazano w badaniach klinicznych, wysokie miano przeciwciał tarczycowych przyczynia się do rozwoju AF. Stymulacja tarczycy przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko TSHR u pacjentów z GB indukuje AF zależne od czynności tarczycy [71, 72]. Znaczny odsetek pacjentów z GB, u których stwierdza się AF, charakteryzuje się wysokim mianem aktywnych autoprzeciwciał skierowanych przeciwko sercowym receptorom: β_1 AR i receptorowi muskarynowemu (M_2R , M_2 muscarinic receptor). Przy czym podwyższone miano tych przeciwciał nie występuje u pacjentów z nadczynnością nieautoimmunizacyjną lub u osób z GB, ale bez AF, co sugeruje istotny udział autoagresji w patomechanizmie zaburzeń rytmu serca [73]. Te obserwacje kliniczne zostały potwierdzone w badaniach na modelu zwierzęcym, które wykazały wysoką specyficzność indukowania przedsionkowego i zatokowego częstoskurczu serca wyraźnie zależnych od miana przeciwciał tarczycowych [74]. Działanie autoprzeciwciał skierowanych przeciwko β_1 AR predysponuje do rozwoju trwałego częstoskurczu zatokowego i przyczynia się do zwiększenia tętna spoczynkowego, a wpływ autoprzeciwciał przeciwko M_2R skutkuje obniżeniem

tętna spoczynkowego [75]. Dodatkowo aktywacja tych receptorów przez autoprzeciwciała może powodować depolaryzację błon komórkowych kardiomiocytów. Pobudzenie β_1 AR i M_2R wpływa na działanie przedsionków serca, co wiąże się z rozwojem AF [76].

PODSUMOWANIE

Choroby autoimmunizacyjne, w których przebiegu układ odpornościowy produkuje przeciwciała przeciw własnym tkankom, są przyczyną niszczenia organów oraz rozwoju chronicznego zapalenia. Zaburzenie czynności układu immunologicznego sprzyja rozwojowi wielu schorzeń współtowarzyszących. Choroby autoimmunizacyjne stanowią przyczynę: strukturalnych uszkodzeń mięśnia sercowego, dysfunkcji zastawek, niewydolności serca, stanów zapalnych wsierdza bądź osierdza, arytmii, choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego układuowego i płucnego. Za rozwój miażdżycy w chorobach autoimmunizacyjnych odpowiadają takie czynniki, jak profil aterogeny lipidów, przewlekły stan zapalny i oddziaływanie komórek układu odpornościowego, autoantygenów, przeciwciał, cytokin prozapalnych, reaktywnych form tlenu. Rozwój procesów zapalnych przyczynia się do: upośledzenia funkcji śródbłonna, zmniejszenia elastyczności ściany naczyń krwionośnych, zwężenia światła tętnic, zmniejszenia przepływu krwi, rozwoju miażdżycy, a na jej tle CVD. Wpływ autoimmunizacyjnych chorób tarczycy na zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego jest dobrze udokumentowany, szczególnie związek między stężeniem HT a fizjologią układu krążenia. Nawet nieduże wahania stężenia T3 i T4 oddziałują na czynność mięśnia sercowego oraz prowadzą do rozwoju miażdżycy i w konsekwencji — do choroby niedokrwiennej serca.

FINANSOWANIE

Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego nr 2014/13/N/NZ5/01389 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Raport WHO. 2005 Preventing chronic diseases. A vital investment, http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf, (5 June 2014).
2. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium

- consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014; 371(7): 624–634, doi: [10.1056/NEJMoa1304127](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304127), indexed in Pubmed: [25119608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25119608/).
3. Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *PLoS One*. 2012; 7(3): e33442, doi: [10.1371/journal.pone.0033442](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033442), indexed in Pubmed: [22438933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22438933/).
 4. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005; 112(21): 3337–3347, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507996](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507996), indexed in Pubmed: [16301360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16301360/).
 5. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: the T cell response leading to autoimmune aggression in the heart. *Autoimmun Rev*. 2002; 1(5): 261–266, indexed in Pubmed: [12848978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12848978/).
 6. Kotb M. Infection and autoimmunity: a story of the host, the pathogen, and the copathogen. *Clin Immunol Immunopathol*. 1995; 74(1): 10–22, indexed in Pubmed: [7994918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7994918/).
 7. Korzeniowska-Kowal A, Witkowska D, Gamian A. Mimikra cząsteczkowa bakteryjnych antygenów polisacharydowych i jej rola w etiologii chorób infekcyjnych i autoimmunologicznych. *Post. Hig Med Dośw*. 2001; 55: 211–232.
 8. Sfriso P, Ghirardello A, Botsios C, et al. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. *J Leukoc Biol*. 2010; 87(3): 385–395, doi: [10.1189/jlb.0709517](https://doi.org/10.1189/jlb.0709517), indexed in Pubmed: [20015961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20015961/).
 9. Whitacre C. *Nature Immunology*. 2001; 2(9): 777–780.
 10. McCoy L, Tsunoda I, Fujinami RS. Multiple sclerosis and virus induced immune responses: autoimmunity can be primed by molecular mimicry and augmented by bystander activation. *Autoimmunity*. 2006; 39(1): 9–19, doi: [10.1080/08916930500484799](https://doi.org/10.1080/08916930500484799), indexed in Pubmed: [16455578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455578/).
 11. Söderberg-Nauclér C. Autoimmunity induced by human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(1): 101, doi: [10.1186/ar3525](https://doi.org/10.1186/ar3525), indexed in Pubmed: [22277352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22277352/).
 12. Iddah MA, Macharia BN. Autoimmune thyroid disorders. *ISRN Endocrinol*. 2013; 2013: 509764, doi: [10.1155/2013/509764](https://doi.org/10.1155/2013/509764), indexed in Pubmed: [23878745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23878745/).
 13. Sawicka-Gutaj N, Zybek-Kocik A, Klimowicz A, et al. Circulating Visfatin in Hypothyroidism Is Associated with Free Thyroid Hormones and Antithyroid Peroxidase Antibodies. *Int J Endocrinol*. 2016; 2016: 7402469, doi: [10.1155/2016/7402469](https://doi.org/10.1155/2016/7402469), indexed in Pubmed: [26884761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884761/).
 14. Faber J, Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function. W: Granata R, Isgaard J. eds. *Cardiovascular issues in endocrinology*. Karger, Basel 2014: 45–56.
 15. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Intern Med*. 2006; 260(1): 53–61, doi: [10.1111/j.1365-2796.2006.01652.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01652.x), indexed in Pubmed: [16789979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16789979/).
 16. Fater-Dębska A, Gworys P, Brzeziński J, et al. Zaburzenia tyreometa-boliczne a niewydolność serca. *Endokrynol Pol*. 2007; 58: 228–235.
 17. Iervasi G, Nicolini G. Thyroid hormone and cardiovascular system: from basic concepts to clinical application. *Intern Emerg Med*. 2013; 8 Suppl 1: S71–S74, doi: [10.1007/s11739-013-0911-4](https://doi.org/10.1007/s11739-013-0911-4), indexed in Pubmed: [23435988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435988/).
 18. Cini G, Carpi A, Mechanick J, et al. Thyroid hormones and the cardiovascular system: pathophysiology and interventions. *Biomed Pharmacother*. 2009; 63(10): 742–753, doi: [10.1016/j.biopha.2009.08.003](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2009.08.003), indexed in Pubmed: [19917524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917524/).
 19. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014; 13(4-5): 391–397, doi: [10.1016/j.autrev.2014.01.007](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007), indexed in Pubmed: [24434360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434360/).
 20. Faber J, Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function. *Front Horm Res*. 2014; 43: 45–56, doi: [10.1159/000360558](https://doi.org/10.1159/000360558), indexed in Pubmed: [24943297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24943297/).
 21. Choi YH, Chung JH, Bae SW, et al. Severe coronary artery spasm can be associated with hyperthyroidism. *Coron Artery Dis*. 2005; 16(3): 135–139, indexed in Pubmed: [15818081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15818081/).
 22. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007; 116(15): 1725–1735, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326), indexed in Pubmed: [17923583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17923583/).
 23. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(3): 968–974, doi: [10.1210/jcem.87.3.8302](https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8302), indexed in Pubmed: [11889145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11889145/).
 24. Renaudon B, Lenfant J, Decressac S, et al. Thyroid hormone increases the conductance density of f-channels in rabbit sino-atrial node cells. *Receptors Channels*. 2000; 7(1): 1–8, indexed in Pubmed: [10800771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10800771/).
 25. Wang YG, Dedkova EN, Fiening JP, et al. Acute exposure to thyroid hormone increases Na⁺ current and intracellular Ca²⁺ in cat atrial myocytes. *J Physiol*. 2003; 546(Pt 2): 491–499, indexed in Pubmed: [12527735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12527735/).
 26. Li H, Murphy T, Zhang L, et al. β 1-Adrenergic and M2 muscarinic autoantibodies and thyroid hormone facilitate induction of atrial fibrillation in male rabbits. *Endocrinology*. 2016; 157(1): 16–22, doi: [10.1210/en.2015-1655](https://doi.org/10.1210/en.2015-1655), indexed in Pubmed: [26517045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26517045/).
 27. Sabah KM, Chowdhury AW, Islam MS, et al. Graves' disease presenting as bi-ventricular heart failure with severe pulmonary hypertension and pre-eclampsia in pregnancy — a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2014; 7: 814, doi: [10.1186/1756-0500-7-814](https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-814), indexed in Pubmed: [25927843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25927843/).
 28. Hu LW, Benvenuti LA, Liberti EA, et al. Thyroxine-induced cardiac hypertrophy: influence of adrenergic nervous system versus renin-angiotensin system on myocyte remodeling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 285(6): R1473–R1480, doi: [10.1152/ajpregu.00269.2003](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00269.2003), indexed in Pubmed: [12933361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12933361/).
 29. Barreto-Chaves ML, de Souza Monteiro P, Fürstenau CR. Acute actions of thyroid hormone on blood vessel biochemistry and physiology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18(5): 300–303, doi: [10.1097/MED.0b013e32834a785c](https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32834a785c), indexed in Pubmed: [21841483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21841483/).
 30. Patrick L. Thyroid disruption: mechanism and clinical implications in human health. *Altern Med Rev*. 2009; 14(4): 326–346, indexed in Pubmed: [20030460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20030460/).
 31. Ionescu SD, Tănase DM, Ouatu A, et al. Massive pericardial effusion associated with hypothyroidism. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014; 118(1): 87–91, indexed in Pubmed: [24741781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24741781/).
 32. Passeri E, Frigerio M, De Filippis T, et al. Increased risk for non-autoimmune hypothyroidism in young patients with congenital heart defects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7): E1115–E1119, doi: [10.1210/jc.2011-0057](https://doi.org/10.1210/jc.2011-0057), indexed in Pubmed: [21525159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21525159/).
 33. Blasi C. The autoimmune origin of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008; 201(1): 17–32, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.025](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.025), indexed in Pubmed: [18585722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18585722/).
 34. Packard R, Lichtman A, Libby P. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Semin Immunopathol*. 2009; 31(1): 5–22, doi: [10.1007/s00281-009-0153-8](https://doi.org/10.1007/s00281-009-0153-8).
 35. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, et al. Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2006; 5(3): 195–201, doi: [10.1016/j.autrev.2005.06.005](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.06.005), indexed in Pubmed: [16483919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16483919/).
 36. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med*. 2013; 64: 249–263, doi: [10.1146/annurev-med-060911-090007](https://doi.org/10.1146/annurev-med-060911-090007), indexed in Pubmed: [23020882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23020882/).
 37. Solomon A, Norton GR, Woodiwiss AJ, et al. Obesity and carotid atherosclerosis in African black and Caucasian women with establi-

- shed rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(2): R67, doi: [10.1186/ar3784](https://doi.org/10.1186/ar3784), indexed in Pubmed: [22430029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22430029/).
38. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science*. 2013; 339(6116): 161–166, doi: [10.1126/science.1230719](https://doi.org/10.1126/science.1230719), indexed in Pubmed: [23307733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23307733/).
 39. Scotece M, Conde J, Gómez R, et al. Role of adipokines in atherosclerosis: interferences with cardiovascular complications in rheumatic diseases. *Mediators Inflamm*. 2012; 2012: 125458, doi: [10.1155/2012/125458](https://doi.org/10.1155/2012/125458), indexed in Pubmed: [22910888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910888/).
 40. Profumo E, Di Franco M, Buttari B, et al. Biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Mediators Inflamm*. 2012; 2012: 503942, doi: [10.1155/2012/503942](https://doi.org/10.1155/2012/503942), indexed in Pubmed: [22529523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22529523/).
 41. Wade NS, Major AS. The problem of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: insights into a complex co-morbidity. *Thromb Haemost*. 2011; 106(5): 849–857, doi: [10.1160/TH11-05-0330](https://doi.org/10.1160/TH11-05-0330), indexed in Pubmed: [21979131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21979131/).
 42. Messner B, Knoflach M, Seubert A, et al. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2004; 22(9): 361–403, doi: [10.1146/annurev.immunol.22.012703.104644](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104644), indexed in Pubmed: [15032582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15032582/).
 43. Matsuura E. Atherosclerosis and autoimmunity. *Clin. Rev. in Allergy Immunol*. 2008; 37(1): 1–3, doi: [10.1007/s12016-008-8092-z](https://doi.org/10.1007/s12016-008-8092-z).
 44. Del Rincón I, O'Leary DH, Freeman GL, et al. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2007; 195(2): 354–360, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.027](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.027), indexed in Pubmed: [17097659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17097659/).
 45. Gordon PA, George J, Khamashta MA, et al. Atherosclerosis and autoimmunity. *Lupus*. 2001; 10(4): 249–252, doi: [10.1191/096120301680416922](https://doi.org/10.1191/096120301680416922), indexed in Pubmed: [11341100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11341100/).
 46. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006; 2(2): 99–106, doi: [10.1038/ncprheum0092](https://doi.org/10.1038/ncprheum0092), indexed in Pubmed: [16932663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16932663/).
 47. Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(9): 1776–1785, doi: [10.1161/01.ATV.0000174800.78362.ec](https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000174800.78362.ec), indexed in Pubmed: [15976324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15976324/).
 48. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(16): 1685–1695, doi: [10.1056/NEJM-ra043430](https://doi.org/10.1056/NEJM-ra043430), indexed in Pubmed: [15843671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15843671/).
 49. Kim SH, Lee CK, Lee EY, et al. Serum oxidized low-density lipoproteins in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2004; 24(4): 230–233, doi: [10.1007/s00296-003-0358-4](https://doi.org/10.1007/s00296-003-0358-4), indexed in Pubmed: [14628150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14628150/).
 50. López-Mejías R, Genre F, González-Juanatey C, et al. Autoantibodies and biomarkers of endothelial cell activation in atherosclerosis. *Vasa*. 2014; 43(2): 83–85, doi: [10.1024/0301-1526/a000333](https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000333).
 51. Sayols-Baixeras S, Lluís-Ganella C, Lucas G, et al. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *Appl Clin Genet*. 2014; 7: 15–32, doi: [10.2147/TACG.S35301](https://doi.org/10.2147/TACG.S35301), indexed in Pubmed: [24520200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24520200/).
 52. Epstein F, Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2): 115–126, doi: [10.1056/nejm199901143400207](https://doi.org/10.1056/nejm199901143400207).
 53. López-Pedreña C, Pérez-Sánchez C, Ramos-Casals M, et al. Cardiovascular risk in systemic autoimmune diseases: epigenetic mechanisms of immune regulatory functions. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 974648, doi: [10.1155/2012/974648](https://doi.org/10.1155/2012/974648), indexed in Pubmed: [21941583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21941583/).
 54. Ferencik M, Stvrtninová V, Hulín I. Defects in regulation of local immune responses resulting in atherosclerosis. *Clin Dev Immunol*. 2005; 12(3): 225–234, indexed in Pubmed: [16295529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16295529/).
 55. Emeson EE, Shen ML, Bell CG, et al. Inhibition of atherosclerosis in CD4 T-cell-ablated and nude (nu/nu) C57BL/6 hyperlipidemic mice. *Am J Pathol*. 1996; 149(2): 675–685, indexed in Pubmed: [8702005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8702005/).
 56. García-Bermúdez M, González-Juanatey C, López-Mejías R, et al. Study of association of CD40-CD154 gene polymorphisms with disease susceptibility and cardiovascular risk in Spanish rheumatoid arthritis patients. *PLoS One*. 2012; 7(11): e49214, doi: [10.1371/journal.pone.0049214](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049214), indexed in Pubmed: [23166616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23166616/).
 57. Zhang X, Chen Z, Shi Z, et al. Correlation between thyroid autoantibodies and intracranial arterial stenosis in stroke patients with hyperthyroidism. *J Neurol Sci*. 2012; 318(1-2): 82–84, doi: [10.1016/j.jns.2012.03.021](https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.03.021), indexed in Pubmed: [22520094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22520094/).
 58. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev*. 2007; 6(8): 520–523, doi: [10.1016/j.autrev.2006.12.006](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.12.006), indexed in Pubmed: [17854742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17854742/).
 59. Guiducci S, Distler O, Distler J, et al. Mechanisms of vascular damage in SSc — implications for vascular treatment strategies. *Rheumatology*. 2008; 47(Supplement 5): v18–v20, doi: [10.1093/rheumatology/ken267](https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken267).
 60. Prisant LM, Gujral JS, Mulloy AL. Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; 8(8): 596–599, indexed in Pubmed: [16896276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16896276/).
 61. Palmieri EA, Fazio S, Palmieri V, et al. Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150(6): 757–762, indexed in Pubmed: [15191344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15191344/).
 62. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(3): 968–974, doi: [10.1210/jcem.87.3.8302](https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8302), indexed in Pubmed: [11889145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11889145/).
 63. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007; 116(15): 1725–1735, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326), indexed in Pubmed: [17923583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17923583/).
 64. Forfar JC, Muir AL, Sawers SA, et al. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1982; 307(19): 1165–1170, doi: [10.1056/NEJM198211043071901](https://doi.org/10.1056/NEJM198211043071901), indexed in Pubmed: [7121544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7121544/).
 65. Gietka-Czernel M. Niedoczynność tarczycy a układ sercowo-naczyniowy. *Post Nauk Med*. 2012; 11: 877–881.
 66. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(8): 3731–3737, doi: [10.1210/jc.2003-030039](https://doi.org/10.1210/jc.2003-030039), indexed in Pubmed: [12915662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12915662/).
 67. Mayer O, Simon J, Filipovský J, et al. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors. *Vasc Health Risk Manag*. 2006; 2(4): 499–506, indexed in Pubmed: [17323605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17323605/).
 68. Hegde VA, Vivas Y, Shah H, et al. Cardiovascular surgical outcomes in patients with the antiphospholipid syndrome — a case-series. *Heart Lung Circ*. 2007; 16(6): 423–427, doi: [10.1016/j.hlc.2007.03.010](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2007.03.010), indexed in Pubmed: [17611152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17611152/).
 69. Im SH, Oh CW, Kwon OK, et al. Moyamoya disease associated with Graves disease: special considerations regarding clinical significance and management. *J Neurosurg*. 2005; 102(6): 1013–1017, doi: [10.3171/jns.2005.102.6.1013](https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.6.1013), indexed in Pubmed: [16028759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16028759/).
 70. Kim SJ, Heo KG, Shin HY, et al. Association of thyroid autoantibodies with moyamoya-type cerebrovascular disease: a prospective study. *Stroke*. 2010; 41(1): 173–176, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.562264](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.562264), indexed in Pubmed: [19926842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19926842/).
 71. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*. 2012; 345: e7895, indexed in Pubmed: [23186910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23186910/).
 72. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006; 295(9): 1033–1041, doi: [10.1001/jama.295.9.1033](https://doi.org/10.1001/jama.295.9.1033), indexed in Pubmed: [16507804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507804/).
 73. Li H, Scherlag BJ, Kem DC, et al. Inducible cardiac arrhythmias caused by enhanced β 1-adrenergic autoantibody expression in the rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014; 306(3): H422–H428, doi: [10.1152/ajpheart.00551.2013](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00551.2013), indexed in Pubmed: [24271491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24271491/).

74. Li H, Scherlag BJ, Kem DC, et al. Atrial tachyarrhythmias induced by the combined effects of β 1/2-adrenergic autoantibodies and thyroid hormone in the rabbit. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014; 7(6): 581–589, doi: [10.1007/s12265-014-9573-5](https://doi.org/10.1007/s12265-014-9573-5), indexed in Pubmed: [24903978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24903978/).
75. Li H, Scherlag BJ, Kem DC, et al. Atrial tachycardia provoked in the presence of activating autoantibodies to β 2-adrenergic receptor in the rabbit. *Heart Rhythm*. 2013; 10(3): 436–441, doi: [10.1016/j.hrthm.2012.11.010](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.11.010), indexed in Pubmed: [23178688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23178688/).
76. Yu Z, Huang CX, Wang SY, et al. Thyroid hormone predisposes rabbits to atrial arrhythmias by shortening monophasic action period and effective refractory period: results from an in vivo study. *J Endocrinol Invest*. 2009; 32(3): 253–257, doi: [10.1007/BF03346462](https://doi.org/10.1007/BF03346462), indexed in Pubmed: [19542744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19542744/).