

Ryszard Swoboda¹, Dariusz Kajdaniuk²

¹Koło Studenckiego Towarzystwa Naukowego przy Zakładzie Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

²Opiekun Koła STN przy Zakładzie Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Rola śródbłonna naczyniowego w nadczynności tarczycy

The role of endothelium in hyperthyroidism

STRESZCZENIE

Tyrosyna (T_4) i trijodotyronina (T_3), wydzielane w nadmiarze u chorych z nadczynnością tarczycy, są przyczyną dysfunkcji bardzo aktywnej warstwy śródbłonkowej układu naczyniowego (*endothelium*). Rolą komórek śródbłonna w warunkach fizjologicznych jest uwalnianie oraz prezentowanie na ich powierzchni wielu substancji, mających istotne znaczenie w wielu ważnych funkcjach organizmu. Przez uwalnianie czynnika von Willebrandta (vWF), tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA), inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1) oraz inhibitora zewnątrzpo pochodnego toru aktywacji (TFPI) *endothelium* uczestniczy w regulacji układu krzepnięcia i fibrynolizy. U chorych z nadczynnością tarczycy dochodzi do zaburzeń funkcjonowania tych układów, co jest przyczyną zwiększonego ryzyka powstania zmian zakrzepowo-zatorowych. W stanie hipertyreozy obserwuje się również zwiększoną aktywność tlenu azotu oraz śródbłonkowego czynnika hiperpolaryzującego, mających istotne znaczenie w regulacji napięcia ściany naczyń krwionośnych. Nadmiar hormonów tarczycy powoduje wzrost stężenia endoteliny-1, wazokonstrykcyjnego peptydu uwalnianego ze śródbłonna naczyniowego. To z kolei, w połączeniu ze zwiększonym uwalnianiem reniny przez komórki aparatu przyłębuszkowego nerki, wzrostem aktywności enzymu konwertującego (ACE) oraz nadmierną aktywacją układu współczulnego, przyczynia się do zaburzenia regulacji przepływu krwi oraz do rozwoju nadciśnienia tętniczego u chorych z nadczynnością tarczycy. Ko-

mórki śródbłonna naczyniowego, poprzez prezentowanie na swojej powierzchni cząstek adhezyjnych VCAM-1 oraz ICAM-1 biorą także udział w regulacji procesów zapalnych i odpornościowych. Tyreotoksykoza powoduje zwiększenie stężenia rozpuszczalnych VCAM-1 i ICAM-1, będących kompetycyjnymi inhibitorami śródbłonkowych cząstek adhezyjnych, co jest przyczyną zmniejszonej migracji limfocytów do miejsc zapalnych.

Słowa kluczowe: nadczynność tarczycy, dysfunkcja *endothelium*, zmiany zakrzepowo-zatorowe

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2009, tom 5, nr 2, 81–86

ABSTRACT

Thyroxine (T_4) and tri-iodothyronine (T_3), released excessively in the hyperthyroid patients, contribute to the dysfunction of very active endothelial cells. The role of the *endothelium* in the physiological state is the release and the presentation on their cells a lot of substances having a relevant meaning for the functioning of the organism. Through the release of the von Willebrandt factor (vWF), tissue plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) *endothelium* participates in the regulation of coagulation and fibrinolytic system. The hyperthyroid patients demonstrate the dysfunction of these systems, that is the reason of higher risk of the development of thromboembolic complications. Hyperthyroidism is associated with increased activity of nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarising factor, which have an essential meaning in modulation of vascular smooth muscle tone. The thyroid hormones also cause the increase in plasma level of endothelin-1, the vasoconstrictory peptide released from the *endothelium*. This, in conjunction with the increased secretion of renin from juxtaglomerular apparatus in kidneys, increased renal angiotensin-converting enzyme

Adres do korespondencji: Ryszard Swoboda
Zakładzie Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Zabrze
pl. Traugutta 2, 41-800 Zabrze;
tel./faks: (0 32) 278 61 26, e-mail: rswoboda@op.pl
Copyright © 2009 Via Medica
Nadesłano: 14.04.2009 Przyjęto do druku: 24.04.2009

(ACE) activity and intensive sympathetic nervous system activity contributes to dysregulation of the blood flow and to the development of arterial hypertension in the hyperthyroid patients. Endothelial cells participate in the regulation of inflammatory and immune processes through the presentation of adhesive molecules VCAM-1 and ICAM-1 on their surface. Thyrotoxicosis causes the increase of the levels of soluble VCAM-1 and ICAM-1, that are the competitive inhibitors of the endothelial adhesive molecules, contributing therefore to the decreased migration of lymphocytes to inflammatory places.

Key words: hyperthyroidism, endothelial dysfunction, thromboembolic complications

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2009, vol. 5, No 2, 81–86

Wstęp

U chorych z nadczynnością tarczycy stwierdza się zaburzenia w funkcjonowaniu wielu narządów i układów. U podłoża tych zaburzeń leży wielokierunkowość działania hormonów tarczycy, tyroksyny i trijodotyroniny. Tyreotoksyoza w istotny sposób narusza prawidłową czynność pojedynczej warstwy komórek śródbłonka (*endothelium*), wyściełającej cały układ naczyniowy oraz tworzącej niezwykle obszerną i funkcjonalnie czynną tkankę. Nieuszkodzony śródbłonek, pokryty warstwą glikozaminoglikanów, odgrywa istotną rolę w utrzymaniu hemostazy, reguluje przepływ krwi przez naczynia oraz bierze udział w regulacji procesów zapalnych i odpornościowych. Wielokierunkowość działania hormonów tarczycy oraz wielofunkcyjność *endothelium* stały się podstawą do przeprowadzenia analizy, mającej na celu przedstawienie wpływu tyroksyny (T_4) i trijodotyroniny (T_3) na funkcję komórek śródbłonka.

Dysfunkcja śródbłonka a zaburzenia hemostazy

Hormony tarczycy w istotny sposób wpływają na układ krzepnięcia i fibrynolizy. Zaburzenia w tych układach prowadzą do zmian w układzie sercowo-naczyniowym, które stanowią przyczynę zwiększonej śmiertelności pacjentów z nadczynnością tarczycy [1]. Szczególnie istotne wydaje się zwiększone ryzyko powstania zmian zakrzepowo-zatorowych, zwłaszcza w obrębie naczyń mózgowych, odpowiedzialnych za ponad 18% zgonów u chorych z hipertyreozą [2, 3].

Wiele substancji produkowanych przez śródbłonek ma istotne znaczenie w utrzymaniu hemostazy. Zalicza się do nich czynnik von Willebrandta (vWF, *von Willebrand factor*), tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*), inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*)

oraz inhibitor zewnątrzpo pochodnego toru aktywacji krzepnięcia (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*).

Czynnik von Willebrandta (vWF) — znajdujący się w ciałkach Weibela-Palade'a komórek *endothelium*, a także w osoczu, megakariocytach oraz płytkach krwi — powszechnie uważa się za marker pobudzenia śródbłonka. Białko to ochrania czynnik VIII krzepnięcia krwi przed degradacją w łożysku naczyniowym oraz umożliwia przyleganie płytek do naczynia i ich agregację. U chorych z nadczynnością tarczycy dochodzi do ponad 2-krotnego wzrostu stężenia tego czynnika i tym samym zwiększenia ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [4].

W warunkach fizjologicznych komórki śródbłonka stale wydzielają t-PA, który pozostając w równowadze ze swoim inhibitorem (PAI-1), również wydzielanym ze śródbłonka, zapewnia prawidłowy potencjał fibrynolityczny osocza. Wzmoczona aktywność tego czynnika jest markerem pobudzenia i uszkodzenia śródbłonka, jakie mają miejsce w takich stanach patologicznych, jak: miażdżycy, cukrzyca czy zespół wewnątrznaczyniowego wykrzepiania (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) [5–7]. Aktywność śródbłonka w zakresie syntetyzowania i uwalniania t-PA oraz PAI-1 u chorych z nadczynnością tarczycy budzi kontrowersje. Wyniki niektórych badań wskazują na niższe stężenie t-PA oraz wyższe stężenie PAI-1 w osoczu u tych chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano także ujemną korelację pomiędzy stężeniem t-PA a stężeniem wolnej tyroksyny (FT_4 , *free thyroxine*) oraz całkowitej trijodotyroniny [8]. Inne badania wskazują jednak na podwyższone stężenie t-PA u pacjentów z nadczynnością tarczycy [4]. Biorąc pod uwagę fakt, że gruczoł tarczowy jest jednym z narządów szczególnie bogatych w t-PA, nadmierna aktywacja fibrynolizy po tyreoidiektomii może być przyczyną wzmoczonego krwawienia, a nawet krwotoku z rany pooperacyjnej [9].

Inhibitor zewnątrzpo pochodnego toru aktywacji krzepnięcia jest kolejnym czynnikiem biorącym udział w regulacji układu krzepnięcia. Jest to białko występujące konstytutywnie przede wszystkim na powierzchni komórek śródbłonka [10, 11], natomiast 10% TFPI obecnego we krwi ulega ekspresji na powierzchni zaktywowanych kolagenem i trombiną trombocytów [12]. Ponad 80% TFPI obecnego w osoczu występuje w postaci kompleksów z lipoproteinami [13]. Funkcją tego inhibitora jest hamowanie kompleksu czynnika tkankowego z czynnikiem VII (TF-fVIIa) oraz bezpośrednie hamowanie czynnika Xa, odgrywającego kluczową rolę w procesie krzepnięcia krwi, poprzez umożliwienie tworzenia trombiny [13]. Ponadto płytkowy TFPI prawdopodobnie odgrywa ważną rolę w regulacji aktywności czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*) krążącego we krwi oraz uwalnianego w mikropęcherzykach z akty-

wowanych leukocytów i komórek *endothelium* [14]. Mechanizm działania TFPI polega na formowaniu trwałego kompleksu FXa-TFPI-FVIIa/TF [15]. Transport mikropęcherzyków zawierających TF do skrzepiny jest najprawdopodobniej koniecznym warunkiem efektywnej stabilizacji skrzepu w układzie naczyniowym [16]. Nieodpowiednia regulacja w tym zakresie może predysponować do rozwoju zakrzepicy naczyń zarówno tętniczych, jak i żylnych [12]. U pacjentów z nadczynnością tarczycy stwierdzono wyższe stężenia wolnego TFPI w osoczu, które dodatnio korelowało ze stężeniem hormonów tarczycy [17].

Prawidłowa ilość i funkcja trombocytów są konieczne do utrzymania tak zwanej hemostazy płytkowej. U pacjentów z nadczynnością tarczycy wykazano krótszy czas życia płytek krwi oraz ich przyspieszony metabolizm, co skutkuje zmniejszeniem liczby trombocytów [18]. U tych chorych stwierdza się również większą średnią objętość płytek krwi [19]. Ponieważ funkcja płytek krwi ściśle wiąże się z obecnością czynnika von Willebrandta, jego zwiększona aktywność w przebiegu hipertyreozы predysponuje do wzmożonego tworzenia czopu płytkowego, a w następstwie tego do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [20]. Hormony tarczycy działają na komórki docelowe głównie poprzez wiązanie się z receptorem jądrowym. Ponieważ płytki krwi nie posiadają jądra, T_4 i T_3 mogą działać bezpośrednio na pozajądrowe składniki trombocytów — na przykład przez kompetycyjne hamowanie funkcji kinazy łańcucha lekkiego miozyny (MLCK, *myosin light-chain kinase*) zawartej w płytkach krwi [21, 22]. Enzym ten, katalizując zależną od Ca^{2+} -kalmodyliny fosforylację łańcucha lekkiego miozyny, warunkuje mechanizm kurczliwy trombocytów. Ten złożony wpływ hormonów tarczycy na płytki krwi prowadzi do hamowania ich zdolności do agregacji indukowanej adenosynodifosforanem (ADP, *adenosine diphosphate*) lub kolagenem [23]. Prawdopodobny jest także wpływ hormonów tarczycy na megakariocyty, które posiadają jądro komórkowe [22].

Płytki krwi zawierają naskórkowy czynnik wzrostowy (EGF, *epidermal growth factor*) [24], który hamuje wychwyt jodu przez tyreocyty oraz sekrecję T_3 i T_4 [25, 26]. U pacjentów z nadczynnością tarczycy wykazano znacznie wyższe stężenie EGF w płytkach krwi w porównaniu z osobami zdrowymi. Stężenie tego czynnika w surowicy nie różniło się jednak pomiędzy tymi grupami [19]. Ponieważ płytki krwi ciągle wydzielają EGF do krążenia, w miarę ich starzenia zawierają coraz mniejsze stężenie tego czynnika. Wydaje się, że pacjenci z hipertyreozą, na skutek nadmiernej sekwestracji trombocytów w śledzionie [18], mają większą liczbę młodych płytek, zawierających większe ilości EGF [19]. Zwiększenie płytkowego EGF może również

być skutkiem jego wzmożonej syntezy przez megakariocyty w szpiku kostnym [27]. Mimo zmian w stężeniu EGF u pacjentów z nadczynnością tarczycy, jego rola w patofizjologii hemostazy pozostaje niewyjaśniona.

Dysfunkcja śródbłonna a regulacja przepływu krwi

W stanie hipertyreozы obserwuje się zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego, co może mieć związek ze wzrostem liczby naczyń oporowych oraz z miejscowym uwalnianiem czynników wazodylatacyjnych, jako konsekwencją wzmożonego metabolizmu tkankowego [28, 29]. Ponadto w badaniach doświadczalnych wykazano wzrost reaktywności naczyń krwionośnych na działanie acetylocholino oraz zmniejszoną ich kurczliwość w odpowiedzi na podanie norepinefryny tylko w odniesieniu do naczyń z zachowanym śródbłonkiem naczyniowym, co wskazuje na istotną funkcję *endothelium* w regulacji przepływu krwi u chorych z nadczynnością tarczycy [30].

U chorych z hipertyreozą stwierdza się podwyższone stężenie wazokonstrykcyjnego peptydu — endoteliny-1, wydzielanej przez śródbłonek naczyń głównie w kierunku niżej leżącej warstwy mięśni gładkich [31]. Endotelina-1 reguluje miejscowy przepływ krwi poprzez antagonistyczne działanie w stosunku do prostacykliny (PGI_2) i tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) [32, 33], a ponadto wzmacnia wrażliwość receptorów adrenergicznych w naczyniach [34]. Uwzględniając fakt wzmożonej aktywności układu adrenergicznego u chorych z nadczynnością tarczycy, nadmiar endoteliny-1 w istotny sposób wpływa na zmianę ciśnienia w naczyniach krwionośnych.

Rola pochodzących ze śródbłonna czynników wazodylatacyjnych, NO oraz śródbłonkowego czynnika hiperpolaryzującego (EDHF, *endothelium derived hyperpolarizing factor*), z pewnością nie pozostaje bez wpływu na czynność naczyń krwionośnych w stanie hipertyreozы. Tlenek azotu, stale syntetyzowany głównie w śródbłonku naczyniowym przez śródbłonkową syntazę tlenku azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*), powoduje zmniejszenie napięcia mięśni gładkich ściany naczyniowej. U zwierząt z hipertyreozą stwierdza się podwyższoną aktywność eNOS [35], co może stanowić odpowiedź na wysokie ciśnienie tętnicze [36] lub na wzrost uwalniania wazoaktywnych substancji, takich jak angiotensyna II [37] lub endotelina-1 [31], które wzmagają produkcję NO. Ponadto wykazano wzmożony efekt hipertensyjny u szczurów w stanie hipertyreozы po zahamowaniu aktywności NOS za pomocą estru metylowego N^G -nitro-L-argininy (L-NAME, *analogue N^G-nitro-L-arginine metyl ester*)

w dawce, która nie spowodowała zmiany ciśnienia krwi w grupie kontrolnej, co może być wtórne do zwiększonej produkcji NO u zwierząt z podwyższonym stężeniem T_4 [38].

Śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący stanowi nie-zidentyfikowaną substancję produkowaną przez *endothelium*, która rozluźnia mięśnie gładkie naczyń poprzez hiperpolaryzację na skutek otwarcia kanałów potasowych. Podanie T_3 zwierzętom doświadczalnym skutkuje zwiększoną relaksacją naczyń za pośrednictwem EDHF oraz NO, przy czym NO wykazuje dłuższe działanie [29].

W regulacji przepływu oraz ciśnienia tętniczego w naczyniach istotną rolę odgrywa układ renina-angiotensyna (RA, *renin-angiotensin*). Renina produkowana jest głównie przez komórki ziarniste aparatu przykłębuszkowego nerki. Do najważniejszych czynników zwiększających uwalnianie tego enzymu należą obniżenie wartości ciśnienia tętniczego (prowadzące do zmniejszenia nerkowego ciśnienia perfuzyjnego), zmniejszenie objętości krwi krążącej, obniżenie stężenia jonów sodowych w surowicy oraz wzmożona aktywność układu adrenergicznego. Działanie reniny polega na odszczepieniu od angiotensynogenu deka-peptydu zwanego angiotensyną I (AT I). Rola tego układu wiąże się jednak przede wszystkim z właściwościami angiotensyny II (AT II), powstającej z AT I pod wpływem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Enzym ten jest karboksypeptydazą, usuwającą C-końcowy dipeptyd z AT I, prowadząc do powstania AT II, oraz bierze udział w rozkładzie bradykininy do nieaktywnych peptydów. Wysoką aktywność ACE stwierdza się przede wszystkim na powierzchni komórek *endothelium* naczyń włosowatych płuc, ale również w nerkach, wątrobie, mózgu, sercu i w innych łożyskach naczyniowych. W badaniu nad dorosłymi szczurami wykazano pobudzający wpływ hormonów tarczycy na uwalnianie reniny, co prowadzi do zwiększonej aktywności układu RA [39]. Na rolę układu RA wskazują również badania doświadczalne Rodríguez-Gómez i wsp., w których nadciśnienie wyindukowane T_4 oraz subpresyjną dawką L-NAME uległo znacznemu obniżeniu po zastosowaniu antagonisty receptora angiotensynowego AT_1 — losartanu [38]. Miejskowy układ RA odgrywa zasadniczą rolę w rozwoju hipertrofii mięśnia sercowego u pacjentów z nadczynnością tarczycy [39]. Ponadto nadmiar hormonów tarczycy predysponuje do dezorganizacji międzykomórkowych połączeń kardiomiocytów [40], czemu można zapobiec poprzez stosowanie inhibitorów układu RA [41]. Aktywność ACE w surowicy oraz tkance płucnej pod wpływem hormonów tarczycy nie ulega istotnej zmianie, natomiast w nerkach zanotowano wyższe stężenie tego enzymu w porównaniu z grupą kontrolną [42]. W sercu, jak również w aorcie, zamiast

spodziewanego wzrostu, zanotowano spadek aktywności ACE oraz ekspresji jego mRNA, co może być fizjologicznym czynnikiem zabezpieczającym serce przed wpływem hormonów tarczycy na jego przerost [42].

U pacjentów z chorobą Gravesa i Basedowa stwierdza się zwiększoną liczbę naczyń włosowatych oraz wzmożony przepływ krwi w obrębie gruczołu tarczowego [43]. Jedną z przyczyn nadmiernego tworzenia się nowych naczyń (neowaskularyzacji) u tych chorych może być zwiększone stężenie czynnika wzrostu komórek śródbłonka (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [44]. Białko VEGF jest specyficznym mitogenem dla komórek śródbłonka, powodującym ich wzrost oraz migrację [45]. U pacjentów z chorobą Gravesa i Basedowa pod wpływem nadmiernej stymulacji receptorów TSH dochodzi do wzmożonego wydzielania VEGF przez tyreocyty [44]. Receptorami dla VEGF są znajdujące się na powierzchni komórek śródbłonka naczyniowego cząstki VEGFR-1 oraz VEGFR-2, których ekspresja u wyżej wymienionych chorych jest również podwyższona, przyczyniając się do proliferacji oraz wzmożonej przepuszczalności *endothelium* [46].

Udział śródbłonka w regulacji procesów zapalnych i odpornościowych

Na komórkach śródbłonka naczyń znajdują się liczne cząstki adhezyjne, umożliwiające przyleganie limfocytów do komórek *endothelium*, a następnie ich przechodzenie do tkanek, co ma istotne znaczenie w regulacji procesów zapalnych. Aktywowane limfocyty prezentują na swojej powierzchni integryny, za pomocą których łączą się z odpowiednimi cząsteczkami na komórkach śródbłonka. Integryna limfocytów, należąca do grupy bardzo późnych antygenów (VLA-4, *very late antigens*), łączy się z naczyniową cząsteczką adhezyjną-1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) na powierzchni komórek śródbłonka, natomiast integryna, zwana jako antygen limfocytów związany z funkcją typu 1 (LFA-1, *leukocyte function associated antigen-1*), łączy się z międzykomórkową cząsteczką adhezyjną-1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1*). Nadmiar hormonów tarczycy zwiększa stężenie rozpuszczalnych form VCAM-1 i ICAM-1 [47, 48], które są kompetycyjnymi inhibitorami ich odpowiedników związanych z komórkami śródbłonka, a więc hamują migrację limfocytów do miejsc zapalnych [49]. Cząsteczka sVCAM-1, obecna prawie wyłącznie na komórkach śródbłonka, wydaje się bardziej czułym markerem pobudzenia tych komórek niż cząsteczka sICAM-1, znajdująca się na powierzchni *endothelium*, komórek nabłonkowych, limfocytów, monocytów oraz fibroblastów [48].

Podsumowanie

Komórki śródbłonka naczyniowego tworzące półprzepuszczalną barierę między krwią a różnymi tkankami spełniają wiele fizjologicznie ważnych funkcji w organizmie. Poprzez syntezę wielu substancji biorą one udział między innymi w utrzymaniu hemostazy, w regulacji prawidłowego przepływu krwi przez łożysko naczyniowe, jak również w procesach odpornościowych. Poprzez oznaczanie stężenia syntetyzowanych przez śródbłonek substancji można wnioskować o dysfunkcji *endothelium*. Wiele chorób, jak na przykład powszechnie występująca miażdżyca, ma bezpośredni związek z zaburzeniem funkcji śródbłonka naczyniowego. Nie można również wykluczyć udziału *endothelium* w patogenezie innych schorzeń, niezwiązanych bezpośrednio z funkcją śródbłonka.

Wiele badań dowodzi, że u chorych z nadczynnością tarczycy funkcja *endothelium* jest zaburzona. Hormony tarczycy, zwiększając zapotrzebowanie komórek na tlen, stymulują wydzielanie różnych czynników przez komórki śródbłonka, szczególnie wrażliwe na niedotlenienie [50]. Konsekwencją tego jest wiele zmian dotyczących układu krzepnięcia i fibrylizy, co bezpośrednio wiąże się ze wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Towarzysząca nadczynności tarczycy dysfunkcja śródbłonka, wzmożone napięcie układu adrenergicznego oraz nadmierna aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) są istotnymi zmianami, prowadzącymi do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Dlatego upośledzenie funkcji komórek śródbłonka stwierdzone u chorych z nadczynnością tarczycy pociąga za sobą zmiany o znaczeniu ogólnoustrojowym, wpływając tym samym na stan kliniczny tych pacjentów.

Piśmiennictwo

- Dörr M., Völzke H.: Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction. *Minerva Endocrinol.* 2005; 30: 199–216.
- Parker J.L., Lawson D.H.: Death from thyrotoxicosis. *Lancet* 1973; 2: 894–895.
- Franklyn J.A.: Thyroid disease and its treatment: short- and long-term consequences. *J. R. Coll. Physicians Lond.* 1999; 33: 564–567.
- Rość D., Drewniak W., Zastawna E., Paczuski R., Graczykowska-Koczorowska A.: Wskaźniki pobudzenia śródbłonka naczyniowego w nadczynności tarczycy. *Pol. Merkur. Lekarski* 1999; 6: 79–81.
- Ostermann H., van de Loo J.: Factors of the hemostatic system in diabetic patients. A survey of controlled studies. *Haemostasis* 1986; 16: 386–416.
- Speiser W., Speiser P., Minar E. i wsp.: Activation of coagulation and fibrinolysis in patients with arteriosclerosis: relation to localization of vessel disease and risk factors. *Thromb. Res.* 1990; 59: 77–88.
- Winnervik A., Wiman B., Valen G., Vaage J.: Release of tissue plasminogen activator during reperfusion after different times of ischaemia in isolated, perfused rat hearts. *Thromb. Res.* 1996; 82: 533–542.
- Li Y., Chen H., Tan J., Wang X., Liang H., Sun X.: Impaired release of tissue plasminogen activator from the endothelium in Graves' disease — indicator of endothelial dysfunction and reduced fibrinolytic capacity. *Eur. J. Clin. Invest.* 1998; 28: 1050–1054.
- Piotrowski Z., Soszka T.: Tissue plasminogen activator (PA) and urokinase inhibitor in the tissue of normal and hyperthyroid goitre. *Folia Haematol. Int. Mag. Klin. Morphol. Blutforsch.* 1990; 117: 37–43.
- Bajaj M.S., Kuppaswamy M.N., Saito H., Spitzer S.G., Bajaj S.P.: Cultured normal human hepatocytes do not synthesize lipoprotein-associated coagulation inhibitor: evidence that endothelium is the principal site of its synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 8869–8873.
- Ameri A., Kuppaswamy M.N., Basu S., Bajaj S.P.: Expression of tissue factor pathway inhibitor by cultured endothelial cells in response to inflammatory mediators. *Blood* 1992; 79: 3219–3226.
- Maroney S.A., Mast A.E.: Expression of tissue factor pathway inhibitor by endothelial cells and platelets. *Transfus. Apher. Sci.* 2008; 38: 9–14.
- Lindahl A.K.: Tissue factor pathway inhibitor: from unknown coagulation inhibitor to major antithrombotic principle. *Cardiovasc. Res.* 1997; 33: 286–291.
- Giesen P.L., Rauch U., Bohrmann B. i wsp.: Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 2311–2315.
- Broze G.J. Jr.: Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 90–93.
- Chou J., Mackman N., Merrill-Skoloff G., Pedersen B., Furie B.C., Furie B.: Hematopoietic cell-derived microparticle tissue factor contributes to fibrin formation during thrombus propagation. *Blood* 2004; 104: 3190–3197.
- Ozcan M.A., Cömlekçi A., Demirkan F. i wsp.: Plasma levels of free tissue factor pathway inhibitor in patients with various thyroid disorders. *Thromb. Res.* 2003; 110: 243–247.
- Panzer S., Haubenstock A., Minar E.: Platelets in hyperthyroidism: studies on platelet counts, mean platelet volume, 111-indium-labeled platelet kinetics, and platelet-associated immunoglobulins G and M. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70: 491–496.
- Okada M., Kamiya Y., Ito J. i wsp.: Platelet epidermal growth factor in thyroid disorders. *Endocr. J.* 1998; 45: 83–88.
- Homocik M., Gessl A., Ferlitsch A., Jilma B., Vierhapper H.: Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 3006–3012.
- Bassett J.H., Harvey C.B., Williams G.R.: Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003; 213: 1–11.
- Mamiya S., Hagiwara M., Inoue S., Hidaka H.: Thyroid hormones inhibit platelet function and myosin light chain kinase. *J. Biol. Chem.* 1989; 264: 8575–8579.
- Masunaga R., Nagasaka A., Nakai A. i wsp.: Alteration of platelet aggregation in patients with thyroid disorders. *Metabolism.* 1997; 46: 1128–1131.
- Pesonen K., Viinikka L., Myllylä G., Kiuru J., Perheentupa J.: Characterization of material with epidermal growth factor immunoreactivity in human serum and platelets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68: 486–491.
- Westermark K., Karlsson F.A., Westermark B.: Epidermal growth factor modulates thyroid growth and function in culture. *Endocrinology* 1983; 112: 1680–1686.
- Kung A.W., Hui W.M., Ng E.S.: Serum and plasma epidermal growth factor in thyroid disorders. *Acta Endocrinol. (Copenh).* 1992; 127: 52–57.
- Ben-Ezra J., Sheibani K., Hwang D.L., Lev-Ran A.: Megakaryocyte synthesis is the source of epidermal growth factor in human platelets. *Am. J. Pathol.* 1990; 137: 755–759.
- Klein I., Ojamaa K.: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 501–509.
- Büssemaker E., Popp R., Fisslthaler B. i wsp.: Hyperthyroidism enhances endothelium-dependent relaxation in the

- rat renal artery. *Cardiovasc. Res.* 2003; 59: 181–188.
30. McAllister R.M., Grossenburg V.D., Delp M.D., Laughlin M.H.: Effects of hyperthyroidism on vascular contractile and relaxation responses. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: E946–E953.
 31. Chu C.H., Lee J.K., Keng H.M. i wsp.: Hyperthyroidism is associated with higher plasma endothelin-1 concentrations. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 2006; 231: 1040–1043.
 32. Vierhapper H., Wagner O., Nowotny P., Waldhäusl W.: Effect of endothelin-1 in man. *Circulation* 1990; 81: 1415–1418.
 33. Wagner O.F., Christ G., Wojta J. i wsp.: Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 16066–16068.
 34. Gulati A., Srimal R.C.: Endothelin antagonizes the hypotension and potentiates the hypertension induced by clonidine. *Eur. J. Pharmacol.* 1993; 230: 293–300.
 35. Quesada A., Sainz J., Wangenstein R., Rodríguez-Gómez I., Vargas F., Osuna A.: Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 147: 117–122.
 36. Vaziri N.D., Ni Z., Oveisi F.: Upregulation of renal and vascular nitric oxide synthase in young spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31: 1248–1254.
 37. Henington B.S., Zhang H., Miller M.T., Granger J.P., Reckelhoff J.F.: Angiotensin II stimulates synthesis of endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension* 1998; 31: 283–288.
 38. Rodríguez-Gómez I., Sainz J., Wangenstein R. i wsp.: Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats. *Hypertension* 2003; 42: 220–225.
 39. Kobori H., Ichihara A., Suzuki H. i wsp.: Role of the renin-angiotensin system in cardiac hypertrophy induced in rats by hyperthyroidism. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: H593–H599.
 40. Hu L.W., Liberti E.A., Barreto-Chaves M.L.: Myocardial ultrastructure in cardiac hypertrophy induced by thyroid hormone—an acute study in rats. *Virchows. Arch.* 2005; 446: 265–269.
 41. Hu L.W., Benvenuti L.A., Liberti E.A., Carneiro-Ramos M.S., Barreto-Chaves M.L.: 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: R1473–R1480.
 42. Carneiro-Ramos M.S., Silva V.B., Santos R.A., Barreto-Chaves M.L.: Tissue-specific modulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) in hyperthyroidism. *Peptides*. 2006; 27: 2942–2949.
 43. Nagura S., Katoh R., Miyagi E., Shibuya M., Kawaoi A.: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-1 (Flt-1) in Graves disease possibly correlated with increased vascular density. *Hum. Pathol.* 2001; 32: 10–17.
 44. Sato K., Yamazaki K., Shizume K. i wsp.: Stimulation by thyroid-stimulating hormone and Grave's immunoglobulin G of vascular endothelial growth factor mRNA expression in human thyroid follicles in vitro and flt mRNA expression in the rat thyroid in vivo. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 1295–1302.
 45. Ferrara N., Houck K., Jakeman L., Leung D.W.: Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr. Rev.* 1992; 13: 18–32.
 46. Viglietto G., Romano A., Manzo G. i wsp.: Upregulation of the angiogenic factors PlGF, VEGF and their receptors (Flt-1, Flk-1/KDR) by TSH in cultured thyrocytes and in the thyroid gland of thiouracil-fed rats suggest a TSH-dependent paracrine mechanism for goiter hypervascularization. *Oncogene* 1997; 15: 2687–2698.
 47. Bossowski A., Urban M., Citko A., Sobotko J., Bossowska A.: Ocena stężenia wybranych cząstek adhezyjnych (sICAM-1, sVCAM-1 i sP-selectin) u dzieci i młodzieży w chorobach gruczołu tarczowego. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2000; 6: 79–92.
 48. Wenisch C., Myskiw D., Gessi A., Granger W.: Circulating selectins, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 2122–2126.
 49. Gearing A.J., Hemingway I., Pigott R., Hughes J., Rees A.J., Cashman S.J.: Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathological significance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1992; 667: 324–331.
 50. Modzelewska A., Szelachowska M., Zonenberg A., Abdelrazek S., Nikolajuk A., Górska M.: Wybrane wskaźniki uszkodzenia śródbłonna wśród pacjentów z subkliniczną i jawną nadczynnością tarczycy. *Endokrynol. Pol.* 2006; 57: 202–209.