

Lek. Maciej Jakowczuk

SPZOZ Drezdenko

Ocena czynności tarczycy u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Maciej Owecki

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii

i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

Poznań 2012

Podziękowania

Chciałbym bardzo podziękować promotorowi

dr hab. n. med. Maciejowi Oweckiemu

za wsparcie i cenne wskazówki, których udzielał mi podczas

pisania mojej pracy doktorskiej.

Spis treści

1. Wstęp.....	7
1.1. Hormony tarczycy	7
1.1.1. Układ krążenia w chorobach tarczycy.....	9
1.1.2. Wpływ nadczynności tarczycy na układ sercowo-naczyniowy	17
1.1.3. Wpływ niedoczynności tarczycy na układ sercowo-naczyniowy	22
1.2. Migotanie przedsionków	26
1.2.1. Rys historyczny	26
1.2.2. Epidemiologia.....	27
1.2.3. Etiologia	29
1.2.4. Podział.....	33
2. Założenia i cele pracy	35
3. Materiały i metody	36
3.1 Pacjenci	36
3.2. Metody	40
3.2.1 Wywiad.....	40
3.2.2 Badanie przedmiotowe	42
3.2.3. Badania laboratoryjne.....	44
3.2.4. Ultrasonografia serca.....	45
4. Wyniki	47
4.1. Badania porównawcze grup	47
4.2. Ocena zależności pomiędzy TSH a parametrami echokardiograficznymi	58

4.2.1. Grupa badana	58
4.2.2. Grupa kontrolna	60
4.2.3. Cała kohorta	61
4.3. Ocena zależności pomiędzy FT4 a parametrami echokardiograficznymi	62
4.3.1. Grupa badana	63
4.3.2. Grupa kontrolna	64
4.3.3. Cała kohorta	65
4.4. Ocena zależności pomiędzy FT3 a parametrami echokardiograficznymi	67
4.4.1. Grupa badana	67
4.4.2. Grupa kontrolna	68
4.4.3. Cała kohorta	69
4.5. Ocena zależności pomiędzy rT3 a parametrami echokardiograficznymi	70
4.5.1. Grupa badana	71
4.5.2. Grupa kontrolna	72
4.5.3. Cała kohorta	73
4.6. Analiza ROC	74
4.7. Podsumowanie wyników	77
5. Dyskusja	78
6. Wnioski.....	91
7. Streszczenie	92
8. Abstract.....	95
9. Piśmiennictwo	98
Wykaz rycin i tabel zamieszczonych w pracy	111

Wykaz skrótów użytych w pracy

1. Afterload - obciążenie następcze
2. ALAT - aminotransferaza alaninowa
3. AO - aorta
4. ASPAT - aminotransferaza asparaginowa
5. CRP- białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein*)
6. EF - frakcja wyrzutowa (ang.: *ejection fraction*)
7. ESC - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang.: *European Society of Cardiology*)
8. FFA - wolne kwasy tłuszczowe
9. FT3 - wolna trijodotyronina
10. FT4 - wolna tyroksyna
11. HT - hormony tarczycy
12. LDL - lipoproteiny niskiej gęstości (ang.: *low density lipoproteins*)
13. LK - lewa komora
14. LP - lewy przedsionek
15. NYHA - (ang.: *New York Heart Association*)
16. OB. - szybkość opadania krwinek czerwonych (odczyn Biernackiego)
17. PKA - cAMP-zależna kinazę białkową
18. PLB - fosfolamban (ang.: *phospholamban*)

19. PMK - przegroda międzykomorowa
20. Preload - obciążenie wstępne
21. rT3 - odwrotna trijodotyronina
22. RZM - rytm zatokowy miarowy
23. SERCA2 - aktywowana wapniem ATP-aza retikulum sarkoplazmatycznego
(ang.: *sarcoplasmatic or endoplasmatic reticulum calcium ATP-ase 2*)
24. T3 - trijodotyronina
25. T4 - tyroksyna
26. TG - trójglicerydów
27. TH - hormony tarczycy (ang.: *thyroid hormones*)
28. TSH - tyreotropina
29. TŚLK - tylna ściana lewej komory
30. U.M.P - utrwalone migotanie przedsionków

1. Wstęp

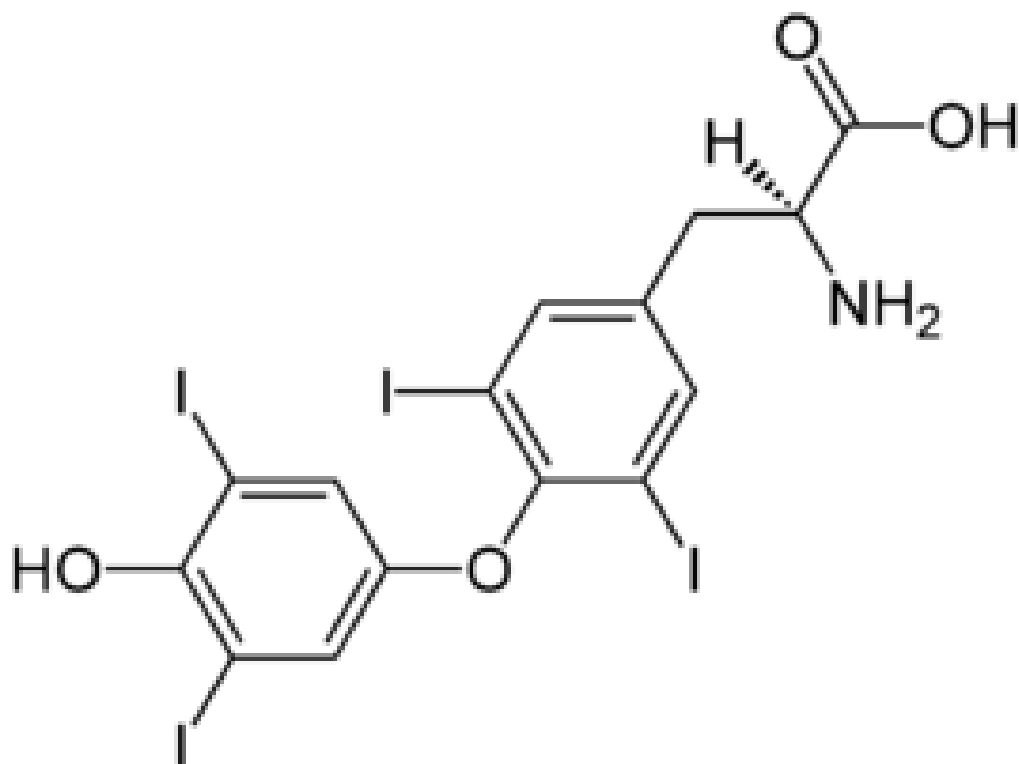
1.1. Hormony tarczycy

Hormony tarczycy (HT) warunkują prawidłowy rozwój i funkcjonowanie organizmu ludzkiego we wszystkich okresach życia. Od prawidłowego stężenia hormonów tarczycy zależy m.in. prawidłowy rozwój i czynność mózgu oraz obwodowego układu nerwowego, przemiany energetyczne i produkcja ciepła, rozwój i dojrzewanie układu kostnego, gospodarka wapniowo-fosforanowa, metabolizm białek, tłuszczów, węglowodanów i lipidów, a także bilans wodny oraz regulacja siły mięśniowej (Sawin, 1994; Ross, 1994).

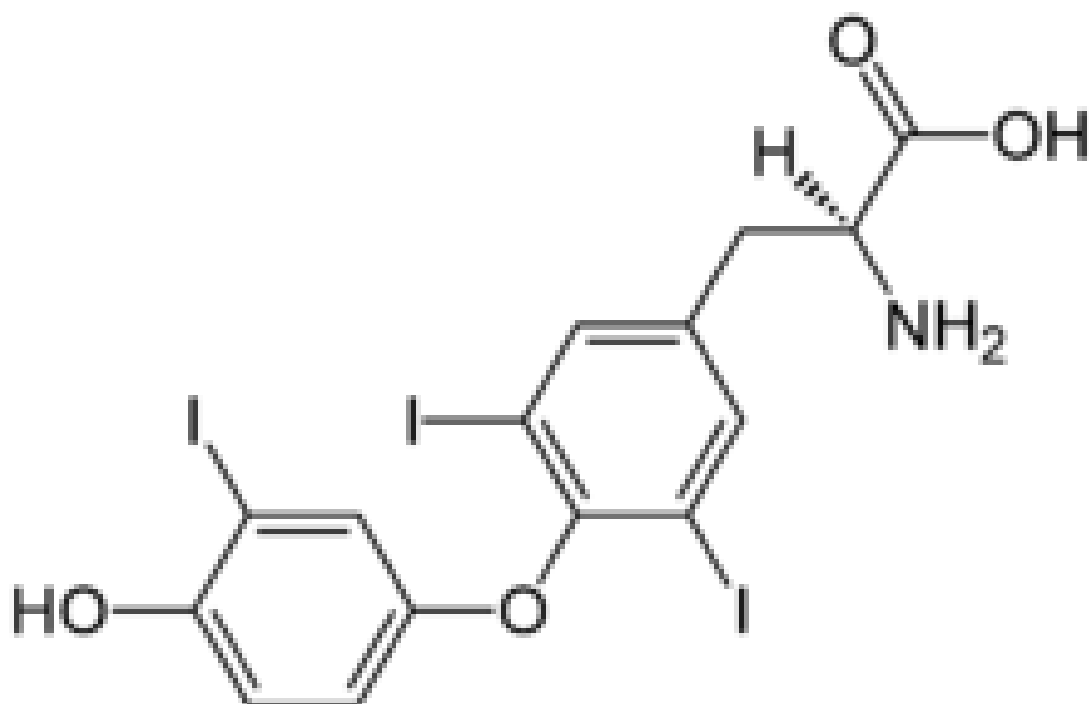
Gruczoł tarczowy wydziela dwa hormony: czteroiodotyroninę (tyroksyna, T4) oraz trijodotyroninę (T3); pochodne aminokwasu tyrozyny, działające na receptory zlokalizowane w jądrze komórkowym. Tyroksyna jest głównym produktem wydzielniczym tarczycy, w swojej cząsteczce zawiera cztery atomy jodu (Rycina 1), jej dobowe wydzielanie to ok. 80µg; T3 natomiast zawiera w cząsteczce 3 atomy jodu (Rycina 2) i jest wydzielana przez tarczycę w niewielkiej ilości (ok. 6µg/dobę). Stosunek objętościowy T4: T3 wynosi 7:1 (Danzi, 2004), stosunek aktywności T4:T3 wynosi 1:10, a stosunek stężenia w osoczu wolnych hormonów $fT4:fT3 = 2:1$. Należy podkreślić, że to przede wszystkim trijodotyronina odpowiada za efekty biologiczne, a tyroksyna jest

prohormonem, prekursorem T3, ulegającym obwodowej konwersji dzięki dejodynazie typu 1 do T3. Do syntezy hormonów tarczycy niezbędny jest jod, którego dobowe zapotrzebowanie wynosi ok. 150µg (podczas ciąży 200µg). Gruczoł tarczowy w warunkach prawidłowych gromadzi 8 do 12mg jodku. W uzupełnieniu trzeba dodać, że u większości osób do produkcji prawidłowej ilości hormonów konieczna jest obecność obydwu płątów gruczołu – stąd tak często występujące dysfunkcje hormonalne w hemiagennej tarczycy (Ruchała 2008, Ruchała 2010)

Ryc. 1 - 3,5,3',5'-czterojodotyronina



Ryc. 2 - 3,5,3'-trójiodotyronina



1.1.1. Układ krążenia w chorobach tarczycy

Wpływ gruczołu tarczowego na stan układu sercowo naczyniowego został opisany w XIX wieku przez Roberta Gravesa (Graves, 1835). Od tego czasu wiele uwagi poświęcono związkowi między funkcją tarczycy a pracą serca i naczyń, od opisu zjawisk klinicznych, poprzez doświadczalne badania fizjologiczne, aż do eksperymentów z dziedziny biologii molekularnej.

Wiele badań klinicznych wykazało jednoznacznie, że hormony tarczycy wpływają na częstotliwość rytmu serca, wielkość rzutu serca oraz opór naczyń obwodowych – ten ostatni efekt wywołany jest poprzez bezpośrednie

oddziaływanie T3 na mięśniówkę gładką tętniczek (Park, 1997; Mizuma, 2001; Diekman, 2001). Hormony tarczycy, a właściwie trijodotyronina wpływa na układ krążenia poprzez regulację ekspresji odpowiednich genów, wpływ na układ współczulny i zmiany w krążeniu obwodowym (Danzi, 2004; Gatnar, 2006). Należy przy tym podkreślić, że T3 zwiększa bezpośrednio kurczliwość mięśnia sercowego (Klein, 1990; Dillmann, 1990; Polikar, 1993). Ponadto, hormony tarczycy poprzez rozszerzenie naczyń prowadzą do zmniejszenia przepływu nerkowego i aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (Resnick, 1982), a w rezultacie do wzrostu reabsorpcji sodu i wzrostu objętości osocza. Konsekwencją tego ciągu zdarzeń jest dalszy wzrost rzutu serca.

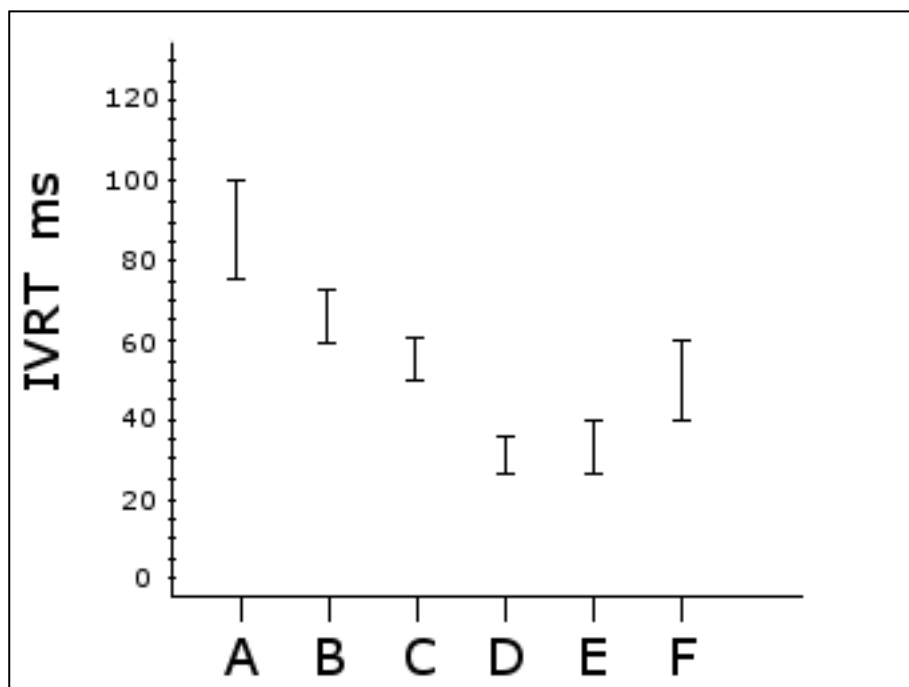
Obserwowane klinicznie zjawiska hemodynamiczne, czyli zmiana kurczliwości, rytmu i rzutu serca zostały wyjaśnione dzięki osiągnięciom biologii molekularnej. Należy podkreślić, że podobnie jak w innych tkankach, w układzie sercowo-naczyniowym aktywną postacią hormonów tarczycy nie jest T4, ale T3. Błona komórkowa kardiomiocytów posiada specyficzne białka transportujące HT (Everts, 1996), które przenoszą T3 do wnętrza komórki, gdzie wnika ona do jądra i wiąże się z jądrowymi receptorami T3. Po związaniu T3 z receptorami, kompleks T3-receptor przyłącza się do elementów regulatorowych genów, na które wpływają HT (ang.: *thyroid hormone response elements in target genes*). Tak powstałe kompleksy łączą się z odpowiednią sekwencją w części regulatorowej DNA (Kahaly, 2005; Lee, 2005) i hamują

bądź pobudzają ekspresję poszczególnych genów. Receptory jądrowe T3 przyłączają się do DNA jako monomery, homodimery lub heterodimery, składające się z jednego receptora T3 i jednego receptora należącego do rodziny receptorów hormonów steroidowych (Brent, 1994). Co ważne, obecność T3 aktywuje ekspresję genu, która – podczas nieobecności T3 – jest hamowana przez te same receptory nie związane z T3 (Ojamaa, 1996).

Poprzez wyżej wymienione mechanizmy hormony tarczycy regulują ekspresję licznych genów kodujących syntezę ważnych dla czynności i morfologii serca białek. Należą do nich geny sercowych białek regulatorowych (Na⁺,K⁺-ATPaza, Ca²⁺-ATPaza w siateczce sarkoplazmatycznej, fosfolamban, cyklaza adenylanowa V i VI, kinaza białka C, białko Gi, białko Gs), białek strukturalnych (łańcuchy ciężkie alfa i beta miozyny), a także różnych kanałów jonowych (zależne od potencjału kanały potasowe), receptorów powierzchni komórki (np. receptor beta-adrenergiczny) oraz peptydów natriuretycznych (Gatnar, 2006). Na przykład zlokalizowana w siateczce sarkoplazmatycznej pompa Ca²⁺-ATPaza, której ekspresję zwiększają hormony, reguluje stężenie jonów wapniowych w cytoplazmie i pełni kluczową rolę w mechanizmie rozkurczu izowolumetrycznego – wychwyt wapnia do siateczki sarkoplazmatycznej we wczesnym rozkurczu determinuje czas relaksacji mięśnia lewej komory (Huang, 1999). Zależność czasu trwania

izowolumetrycznego rozkurczu od czynności tarczycy przedstawia Rycina3. (Braunwald, 2006).

Ryc. 3 - Rozkurcz izowolumetryczny (IVRT) w chorobach tarczycy. *A – jawna niedoczynność tarczycy; B – subkliniczna niedoczynność tarczycy; C – grupa kontrolna; D – nadczynność tarczycy; E – nadczynność tarczycy z blokadą receptorów β -adrenergicznych; F – nadczynność tarczycy po leczeniu przywracającym eutyreozę.* (cyt. w modyfikacji za: Braunwald, 2006)



Z kolei aktywowana wapniem ATP-aza retikulum sarkoplazmatycznego (SERCA2, ang.: *sarcoplasmic or endoplasmatic reticulum calcium ATP-ase 2*) poprzez regulację stężenia wewnątrz komórkowego wapnia wpływa na funkcję skurczową i rozkurczową komórek mięśnia sercowego. Aktywność SERCA2 jest regulowana poprzez fosfolamban (PLB, ang.: *phospholamban*), białko

blony retikulum sarkoplazmatycznego, które działa głównie hamująco w postaci defosforylowanej (Carr, 2002; Ojamma, 2000). Zmniejszenie efektu hamującego PLB następuje po jego fosforylacji przez cAMP-zależną kinazę białkową (PKA). Wzajemny stosunek PLB do SERCA2 w istotny sposób warunkuje kurczliwość mięśnia sercowego. Inny mechanizm wewnątrzkomórkowego działania hormonów tarczycy polega na wpływie na ekspresję genów warunkujących ilościowy rozkład izoform łańcuchów ciężkich miozyny, których wzajemny stosunek warunkuje odpowiednią kurczliwość mięśnia sercowego. (Morkin, 1993; Lompre, 1984).

Układ krążenia jest układem, w którym wyraźnie widoczna jest przemiana energii potencjalnej, „drzemiącej” w związkach wysokoenergetycznych, w energię kinetyczną kurczącego się mięśnia sercowego i krążącej krwi. W wielkim uproszczeniu można powiedzieć, że HT kontrolują tę właśnie przemianę energii. Widoczne jest to w stanach patologii; w nadczynności tarczycy podstawowa przemiana materii jest na nieadekwatnie wysokim poziomie w stosunku do zapotrzebowania organizmu, zwiększony procent energii ulega rozproszeniu w postaci energii cieplnej a układ krążenia jest hiperdynamiczny (Biondi, 2002) i pracuje na „maksymalnych obrotach” nie pozostawiając rezerwy na ewentualne zapotrzebowanie organizmu na wzrost rzutu serca.

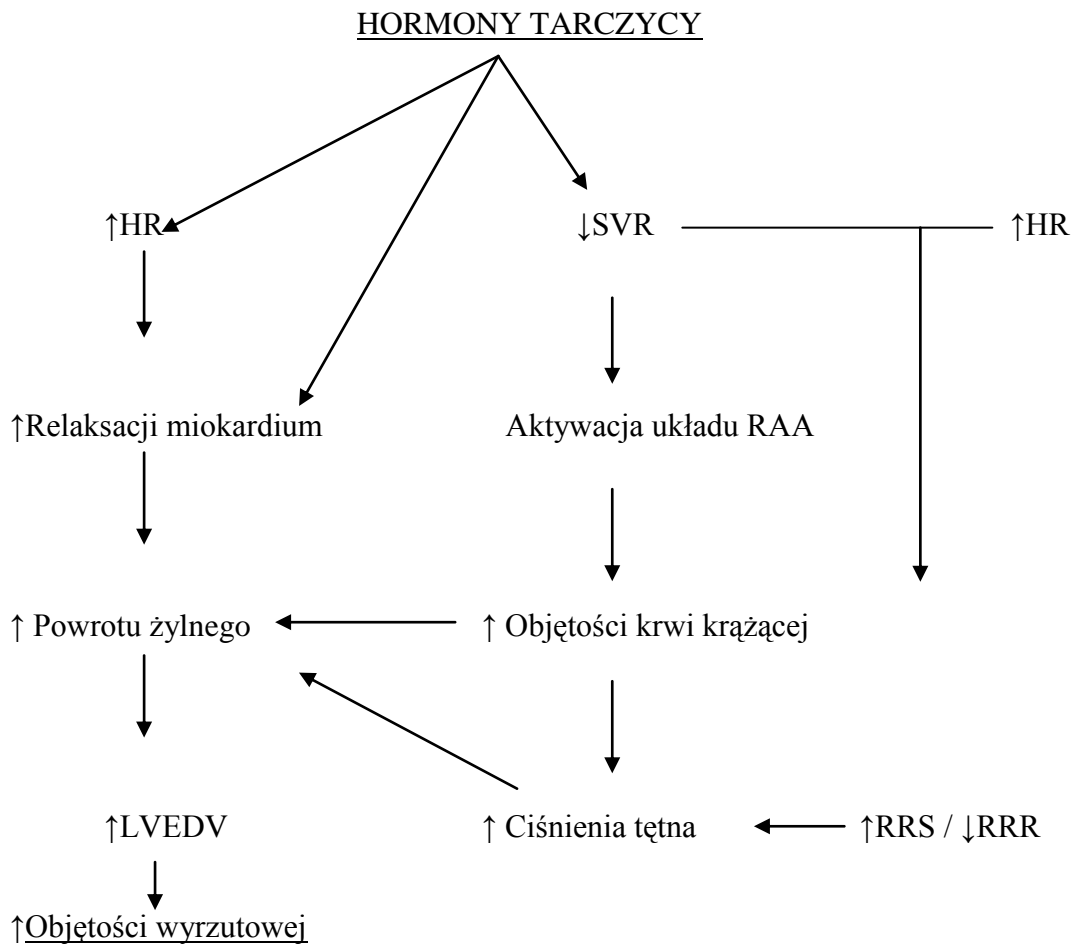
Klinicznie wpływ hormonów tarczycy na układ krążenia przypomina działanie amin katecholowych, co przemawia za ścisłym związkiem między działaniem amin katecholowych i HT. Jednak bezpośrednie związki między HT a wrażliwością receptorów adrenergicznych na katecholaminy nie zostały jednoznacznie wykazane i budzą wiele kontrowersji. Choć w naczynności tarczycy obserwuje się zwiększenie liczby receptorów β -adrenergicznych na powierzchni kardiomiocytów, to jednak nie stwierdzono zależnego od stężenia hormonów tarczycy zwiększenia liczby receptorów β zlokalizowanych w ścianach naczyń krwionośnych (Kahaly, 1999). Rozbieżne są także informacje na temat samego stężenia katecholamin w zależności od funkcji tarczycy – wykazano, że w stanie hipertyreozy stężenie amin katecholowych w surowicy może ulec wzrostowi, obniżeniu bądź utrzymać się w zakresie normy (Coulombe, 1976; Gajek, 2000).

Hemodynamiczne efekty HT

Hormony tarczycy wpływają na częstość pracy serca poprzez dodatni efekt chronotropowy i batmotropowy. Wpływają na objętość wyrzutową poprzez zmniejszanie obciążenia następczego (afterload), bezpośrednio oddziałując na mięśnie gładkie naczyń oraz pośrednio poprzez zwiększoną syntezę i uwalnianie tlenu azotu oraz wzrost ilości wytwarzanego mleczanu powodując ich

rozkurcz, to zaś powoduje zmniejszenie średniego ciśnienia tętniczego i aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron i wzrost reabsorpcji jonów sodu w kanalikach nerkowych. Ostatecznie prowadzi to do zwiększenia objętości krwi krążącej i obciążenia wstępnego (preload). W ten sposób pojemność minutowa może się zwiększyć w nadczynności tarczycy nawet dwukrotnie i odwrotnie, zmniejszyć w przeciwnym mechanizmie w niedoczynności tarczycy o 30-40% . Jeżeli chodzi o wpływ hormonów tarczycy na kurczliwość mięśnia sercowego, to w początkowym okresie hipertyreozy obserwujemy poprawę funkcji skurczowej, funkcji rozkurczowej serca, wzrost frakcji wyrzutowej, przyspieszenie akcji serca. Wszystkie te zjawiska spotykamy w spoczynku. W okresie wysiłku dochodzi do spadku rzutu serca, pojawiają się objawy niewydolności krążenia. Wpływ hormonów tarczycy na układ sercowo-naczyniowy obrazuje Rycina 4. (Biondi, 2002)

Ryc. 4 - Wpływ hormonów tarczycy na układ sercowo-naczyniowy. *HR* – częstość pracy serca; *SVR* – systemowy opór naczyniowy; *LVEDV* – objętość końcoworozkurczowa lewej komory; *RRS* – ciśnienie tętnicze skurczowe; *RRR* – ciśnienie tętnicze rozkurczowe. (cyt. w modyfikacji za: Biondi, 2002)



Oprócz zasygnalizowanych krótko powyżej problemów z zakresu biologii molekularnej, biochemii i hemodynamiki, należy nadmienić także, że HT oddziałują pośrednio na układ sercowo naczyniowy poprzez regulację gospodarki lipidowej, która odgrywa ważną rolę w patogenezie miażdżycy.

Hormony tarczycy pobudzają syntezę, mobilizację i wykorzystanie tłuszczów. Nasilona lipoliza dostarcza wolnych kwasów tłuszczowych (FFA), które są następnie utleniane generując energię. Pomiedzy stężeniem hormonów tarczycy a stężeniem lipidów osocza istnieje odwrotna zależność – przy wzroście poziomu HT zmniejsza się stężenie trójglicerydów (TG) i cholesterolu we krwi (wzrasta natomiast stężenie FFA), natomiast niedobór hormonów tarczycy skutkuje zwiększeniem stężeń cholesterolu całkowitego, lipoprotein niskiej gęstości (LDL, ang.: *low density lipoproteins*) oraz TG (obniża się stężenie FFA). Wpływ na stężenie cholesterolu w surowicy odbywa się poprzez zmianę liczby receptorów dla LDL.

1.1.2.Wpływ nadczynności tarczycy na układ sercowo-naczyniowy

Nadczynność tarczycy jest zespołem klinicznym wynikającym z nadmiernej produkcji hormonów tarczycy. W najczęściej występującej postaci, pierwotnej nadczynności tarczycy, wzrostowi stężenia HT towarzyszy zmniejszony poziom tyreotropiny (TSH). Wśród przyczyn nadczynności tarczycy wyróżniamy między innymi chorobę Gravesa-Basedowa, wole guzkowe toksyczne i guzek autonomiczny nadczynny.

Nadczynność tarczycy charakteryzuje zmniejszenie systemowego oporu naczyniowego, wzrost objętości krwi krążącej, izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze, zwiększona spoczynkowa frakcja wyrzutowa lewej komory z paradoksalnym jej spadkiem podczas wysiłku (Toft, 2000). Pacjenci doświadczają nietolerancji wysiłku, rzadziej duszności typu ortopnoe i napadowych duszności nocnych. W krążeniu płucnym zachodzą przeciwne zmiany do tych obserwowanych w krążeniu dużym. I tak, w odpowiedzi na wzrost objętości krwi krążącej dochodzi do wzrostu ciśnienia płucnego (Paran, 2006; Soroush-Yari, 2005) co skutkuje wzrostem ciśnienia żylnego, poszerzeniem żył szyjnych, zastojem w wątrobie i obrzękami obwodowymi. Długotrwała nadczynność tarczycy doprowadza w końcu do upośledzenia funkcji skurczowej, zwłaszcza w obecności tachykardii lub migotania przedsionków i wystąpienia objawów zastoinowej niewydolności krążenia. Nieleczona, lub niewłaściwie leczona tyreotoksykoza może być przyczyną przełomu tarczycowego z objawami ciężkiej niewydolności krążenia przebiegającej z obrzękiem płuc, znaczną tachykardią, migotaniem przedsionków oraz wstrząsem. Jednak najczęściej występującymi zaburzeniami w nadczynności tarczycy są zaburzenia rytmu serca, przede wszystkim tachykardia zatokowa – najczęstsza, oraz migotanie przedsionków, które występuje u 5-15% osób, a jego częstość rośnie wraz z wiekiem i częściej dotyczy mężczyzn (Zyśko, 2004; Klein, 2001).

Objawy kardiologiczne hipertyreozy zdecydowanie częściej występują w populacji osób starszych (Weinbrenner, 2005; Limpawattana, 2006). Należy zauważyć, że jest to najprawdopodobniej związane z częstszym występowaniem u ludzi starszych choroby niedokrwiennej serca i niewydolności krążenia. Ryzyko wystąpienia migotania przedsionków rośnie wraz z wiekiem; rzadko występuje u pacjentów przed 40 r.ż., chyba że współistnieje strukturalna choroba serca lub tyreotoksykoza trwa wystarczająco długo. Ponadto ryzyko utrwalenia migotania przedsionków w nadczynności tarczycy jest około trzykrotnie większe niż w normalnej populacji. U osób starszych nadczynność tarczycy może przebiegać z objawami ograniczonymi tylko do układu krążenia, najczęściej izolowanego migotania przedsionków, i wcale nie musi się wiązać ze wzrostem ponad normę stężenia wolnych hormonów w surowicy (subkliniczna nadczynność tarczycy); wzrost poziomu wolnych hormonów jeszcze w zakresie normy prowadzący do zmniejszenia poziomu TSH może być wystarczający do wyzwolenia migotania przedsionków.

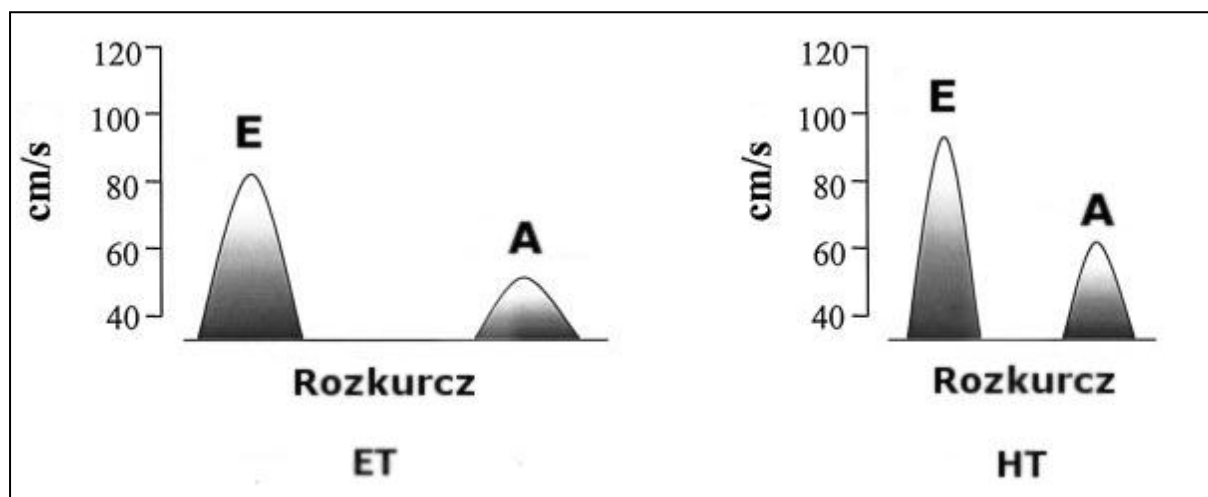
Nadkomorowa tachyarytmia jest powodowana dwoma czynnikami; przyspieszeniem depolaryzacji spoczynkowej (faza 4 potencjału czynnościowego) oraz skróceniem potencjału czynnościowego komórek rozrusznika i mięśni przedsionków. Skróceniu również ulega okres refrakcji komórek mięśniowych przedsionków co tłumaczyłoby skłonność do migotania przedsionków. Z powodu zwiększonego zapotrzebowania mięśnia sercowego na

tlen, w nadczynności tarczycy może dojść do zaostrzenia rozpoznanej dławicy piersiowej lub jej ujawnienia.

W badaniu przedmiotowym pacjenta z hipertyreozą można stwierdzić chybkie, przyspieszone, niekiedy niemiarkowe tętno; hiperkinetyczne uderzenie koniuszkowe, osłuchowo głośne tony serca, niekiedy szmer skurczowy. W długotrwałej nadczynności tarczycy może występować zastój w krążeniu płucnym, trzeci ton serca, poszerzone żyły szyjne, powiększona wątroba i obrzęki kończyn dolnych. W badaniach laboratoryjnych typowo stwierdza się zmniejszenie cholesterolu całkowitego i LDL, zmniejszenie poziomu trójglicerydów i zwiększenie wolnych kwasów tłuszczowych. W EKG poza zaburzeniami rytmu pochodzenia nadkomorowego mogą wystąpić nieswoiste zmiany odcinka ST-T.

W badaniu echokardiograficznym widoczna jest tachykardia, zwiększona frakcja wyrzutowa lewej komory i zwiększony przyrost grubości mięśnia lewej komory. W dopplerowskiej ocenie napływu mitralnego typowo obserwuje się skrócenie fazy rozkurczu (możliwe nawet zlewanie się fal E i A), skrócenie czasu izowolumetrycznego rozkurczu, wzrost prędkości fal E i A napelniania lewej komory Rycina 5. (Biondi, 2002). W migotaniu przedsionków napływ mitralny jest jednoszczytowy.

Ryc. 5 - Napływ mitralny w badaniu dopplerowskim; *ET* – eutyreoza; *HT* – nadciężność tarczycy; *E, A* – fale napływu mitralnego. (cyt. w modyfikacji za: *Biondi, 2002*)



Podstawą leczenia zaburzeń sercowo-naczyniowych w nadciężności tarczycy jest leczenie przyczynowe. W przypadku zaburzeń rytmu serca, a zwłaszcza migotania przedsionków, samo wyrównanie funkcji tarczycy powoduje często spontaniczny powrót rytmu zatokowego. Przywrócenie eutyreozy przed planowaną kardiowersją znacznie zwiększa szanse utrzymania rytmu zatokowego po umiarowaniu. Skuteczne leczenie za pomocą radiojodu i tyreostatyków prowadzi do spontanicznego powrotu rytmu zatokowego u 2/3 pacjentów, a u około połowy z pozostałych pacjentów udaje się przywrócić rytm zatokowy za pomocą kardiowersji elektrycznej. U pozostałej mniejszości nie udaje się przywrócić rytmu zatokowego, najprawdopodobniej z powodu opóźnionego rozpoznania nadciężności tarczycy. Leki antyarytmiczne czy kardiowersja elektryczna w niewyrównanej nadciężności tarczycy z reguły

zawodzą. W przypadku utrwalonego migotania przedsionków w celu kontroli czynności rytmu komór lekami z wyboru są leki beta – adrenolityczne. Alternatywę dla leków beta – adrenolitycznych w nadczynności tarczycy stanowią środki z grupy niedihydropidynowych antagonistów kanału wapniowego. W opisywanych rzadkich przypadkach ciężkiej kardiomiopatii rozstrzeniowej z niską frakcją wyrzutową, przebiegających z obrzękiem płuc, leczonych lekami moczopędnymi, glikokortykosterydami, β -blokerami i lekami tyreostatycznymi uzyskiwano całkowity lub prawie całkowity powrót funkcji serca do normy (Goland, 1999). Leczenie β -blokerami rozpoczyna się w tej sytuacji od małych dawek krótko działających preparatów (z powodu złej tolerancji u niektórych pacjentów) w połączeniu z typowym leczeniem ostrej niewydolności krążenia. W niewydolności krążenia u pacjentów z nadczynnością tarczycy szybkie wdrożenie leczenia przyczynowego może w krótkim okresie spowodować znaczną poprawę nawet do ustąpienia objawów choroby (Yu, 2000).

1.1.3. Wpływ niedoczynności tarczycy na układ sercowo-naczyniowy

Niedoczynność tarczycy jest zespołem klinicznym wynikającym z niedoboru tyroksyny i trijodotyroniny charakteryzującym się spowolnieniem procesów metabolicznych. Może być wynikiem przewlekłego

autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (choroba Hashimoto), innych zapaleń (podostre, poporodowe), leczenia radykalnego nadczynności tarczycy (operacja, radiojodoterapia), leczenia amiodaronem, znacznego niedoboru jodu w środowisku czy przedawkowania leków tyreostatycznych. Wtórna niedoczynność tarczycy jest następstwem niedoczynności przysadki. Zmiany w układzie krążenia, w odróżnieniu od nadczynności tarczycy, są słabiej wyrażone i ich rozwój jest mniej dynamiczny. W niedoczynności tarczycy dochodzi do wzrostu oporu naczyniowego, do rozkurczowego nadciśnienia tętniczego, spadku ciśnienia tętna, do spadku objętości krwi krążącej oraz zwolnienia czynności serca. Pojemność minutowa i kurczliwość mięśnia lewej komory zmniejszają się (Aghini-Lombardi, 2006). Upośledzeniu ulega również czynność rozkurczowa lewej komory oraz funkcja prawej komory serca (Arinc, 2006). Typowa jest hiperlipidemia zwiększająca ryzyko miażdżycy w tętnicach wieńcowych, a poprzez to choroby niedokrwiennej serca i miażdżycy tętnic obwodowych. Między stężeniem hormonów tarczycy a zaawansowaniem choroby niedokrwiennej serca istnieje ujemna korelacja, co wykazano oceniając zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w koronarografii u pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy (Fernandez- Real, 2006; Auer, 2003). Około 3% pacjentów z długotrwałą niedoczynnością tarczycy zgłasza objawy dławicowe. Należy podkreślić, że o ile rola jawnej niedoczynności tarczycy w rozwoju choroby niedokrwiennej serca jest dobrze

poznana, o tyle związek pomiędzy subkliniczną niedoczynnością tarczycy a chorobą niedokrwienną serca wzbudza wiele wątpliwości (Duntas, 2002). Istnieją jednak badania, w których stwierdzono, że subkliniczna niedoczynność tarczycy zwiększa ryzyko zachorowania na chorobę niedokrwienną serca (Rodondi, 2006). Podkreślić należy, że wraz ze wzrostem stężenia TSH wzrasta stężenie cholesterolu całkowitego oraz jego podfrakcji o niskiej gęstości – LDL (Iqbal, 2006). Włączenie leczenia hormonami tarczycy znacząco koryguje te zaburzenia (Kiya, 2006).

Niedoczynność tarczycy może też być przyczyną przesieku do worka osierdziowego. Czasami jest on znaczny, ale narastając powoli, nie prowadzi do upośledzenia funkcji serca, do tamponady. U ok. 30% pacjentów z jawną niedoczynnością tarczycy w badaniu echokardiograficznym stwierdza się płyn w osierdziu.

Choć zaburzenia rytmu serca wiążą się przede wszystkim z nadczynnością tarczycy, to nie można zapominać, że niedobór hormonów tarczycy wpływa na kanały jonowe komórek mięśnia sercowego powodując wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego; zwiększa się wówczas ilość komorowych zaburzeń rytmu serca. Możliwe jest wystąpienie *torsades de pointes*. W wyzwalaniu arytmii komorowych w niedoczynności tarczycy duże znaczenie odgrywa również postęp choroby wieńcowej (Fazio, 2004).

W badaniu przedmiotowym pacjenta z niedoczynnością tarczycy tętno jest zwolnione, uderzenie koniuszkowe osłabione, osłuchowo tony serca ciche. W EKG występują: bradykardia zatokowa, niska amplituda załamków, wydłużenie czasu trwania potencjałów i wydłużenie odstępu QT. W badaniu echokardiograficznym zwraca uwagę upośledzona funkcja skurczowa, wydłużony czas izowolumetrycznego rozkurczu i zwolnienie napływów mitralnych, a także obecność płynu w worku osierdziowym.

Leczenie substytucyjne niedoczynności tarczycy solą lewoskrętnej tyroksyny (rozpoczynane od najniższych dawek) prowadzi do ustąpienia wszystkich nieprawidłowości, łącznie z resorpcją przesieki osierdziowego w ciągu kilku/kilkunastu tygodni oraz do wyrównania zaburzeń lipidowych. Podczas leczenia hormonami tarczycy wyraźnej poprawie ulega rzut serca (Biondi, 2002; Ripoli, 2005). Udowodniono, że zasadne jest włączenie leczenia substytucyjnego już w subklinicznej niedoczynności tarczycy, zwłaszcza z objawami niewydolności krążenia (Faber, 2001).

1.2. Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków to arytmia cechująca się szybką (350-700/min), całkowicie nieskoordynowaną aktywacją przedsionków, upośledzającą ich efektywny hemodynamicznie skurcz, któremu towarzyszy niemierny rytm komór.

1.2.1. Rys historyczny

Pierwsze doniesienia o migotaniu przedsionków pochodzą z 1628 roku, kiedy to Wiliam Harvey opisał falujący ruch przedsionka u zwierząt (Harvey, 1993). W 1874 roku Alfred Vulpian zaobserwował nieregularną aktywność serca u psów, którą nazwał „fremissement fibrillaire”. Dwa lata później Herman Nothnagel zarejestrował nieregularne tętno związane z migotaniem przedsionków i nazwał je „delirium cordis”. James MacKenzie w 1904r spostrzegł, że w niektórych przypadkach nieregularnego pulsu zanika fala A tętna żylnego i uznał migotanie przedsionków odpowiedzialnym za to zjawisko (Mackenzie, 1918). Willem Einthoven w 1906 r opublikował pierwszy elektrokardiogram z migotaniem przedsionków, a w 1909 r. Thomas Lewis wykazał związek oscylacji linii izoelektrycznej elektrokardiogramu zapisanej przez Einthovena z migotaniem przedsionków (Lewis, 1909).

1.2.2. Epidemiologia

Migotanie przedsionków obok przedwczesnych pobudzeń nadkomorowych i komorowych jest najczęstszą arytmią serca. Stanowi najczęstszą przyczynę hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca (Biały, 1992). Początkowo migotanie przedsionków ma charakter napadowy. Z czasem napady migotania przedsionków stają się coraz dłuższe, bardziej odporne na umiarowanie, by w końcu przejść w utrwaloną postać migotania przedsionków. Dynamika przejścia napadowego migotania w utrwalone zależy od przyczyny arytmii (Godtfredson, 1975). Utrwaleniu migotania przedsionków sprzyjają stenoza mitralna, nadciśnienie tętnicze, a także, choć w mniejszym stopniu, choroba niedokrwienna serca. Szacuje się że migotanie przedsionków występuje u 1 % osób dorosłych, częściej u mężczyzn, przy czym 85 % osób z migotaniem przedsionków jest powyżej 65 roku życia. W 25 % przypadków jest to napadowa, w 25 % przetrwała, a w 50 % utrwalona arytmia. W związku ze starzeniem się społeczeństwa częstość występowania migotania przedsionków wzrasta. W ciągu ostatnich 50 lat liczba osób cierpiących na to schorzenie uległa podwojeniu i przewiduje się, że w ciągu najbliższych lat będzie nadal wzrastać (Stewart, 2001; Go, 2001). Migotanie przedsionków często przebiega bezobjawowo i u wielu pacjentów jest nierozpoznane. Szacuje się, że realna liczba osób z tą arytmia jest większa i może wynosić nawet 2% społeczeństwa

(Kirchhof, 2007). Na częstość występowania migotania przedsionków w danej populacji wpływ ma wiele czynników, najważniejsze z nich to wiek, stan zdrowia, metody oceny. W wieku 80 lat migotanie przedsionków występuje u 5-15% osób (Miyasaka, 2006; Naccarelli, 2009). Choroby układu krążenia zwiększają częstość występowania migotania przedsionków od 3 do 5 razy (Kannel, 1982;). U prawie 50% pacjentów z migotaniem przedsionków stwierdza się nadciśnienie tętnicze, u mężczyzn z migotaniem przedsionków choroba niedokrwienna serca występuje dwukrotnie częściej, a u kobiet zwiększa ryzyko napadowego migotania przedsionków. Co piąty chory ze świeżym zawałem serca doświadcza napadu migotania przedsionków w pierwszych trzech dniach leczenia (Krahn, 1995). Choroba reumatyczna i wady zastawki mitralnej również przyczyniają się do wzrostu częstości migotania przedsionków. U 30 % z migotaniem przedsionków stwierdzamy objawową niewydolność krążenia w II-IV klasie wg klasyfikacji NYHA (ang.: *New York Heart Association*) (Nieuwlaet, 2005; Nabauer, 2009). Niewydolność krążenia może być skutkiem przewlekłej tachyarytmii, jak i jej przyczyną poprzez zwiększenie ciśnienia w przedsionkach, przeciążenie objętościowe, wtórne niedomykalności zastawek oraz przetrwałą stymulację neurohormonalną. Migotanie przedsionków jest niezależnym czynnikiem wzrostu śmiertelności (Benjamin, 1998), zwiększa ryzyko zgonu dwukrotnie (Stewart, 2002). Leczenie

przeciwnie jest jedynym czynnikiem obniżającym ryzyko zgonu związanego z migotaniem przedsionków (Hylek, 2003).

1.2.3. Etiologia

Etiologia migotania przedsionków nie jest do końca wyjaśniona. Wśród wielu czynników odpowiedzialnych za tę arytmie uznaje się powiększenie i rozciągnięcie przedsionka, co jest związane ze wzrostem ciśnienia wewnątrzpredsionkowego. Zmiany te sprzyjają zaburzeniu czynności elektrycznej i mechanicznej przedsionka, jednocześnie usposabiając do powstania krążących pętli pobudzenia. Rozstrzeń przedsionka spotykamy w wielu chorobach serca, wadach zastawki mitralnej czy niewydolności mięśnia lewej komory, gdy wzrasta ciśnienie końcoworozkurczowe. Uważa się, że w migotaniu przedsionków i postępującej rozstrzeni przedsionka występuje stopniowy zanik tkanki mięśniowej i zastępowanie jej tkanką łączną, co nie jest jednak typowe tylko dla tej arytmii. W prawidłowych warunkach fala pobudzenia jest wyzwalana w węźle zatokowym, a następnie depolaryzacja rozprzestrzenia się na cały mięsień sercowy. Gdy komórki mięśnia sercowego znajdują się jeszcze w okresie refrakcji, fala pobudzenia samoistnie wygasa. By doszło do kolejnego skurczu serca, węzeł zatokowy musi wygenerować kolejne pobudzenie. W przypadku migotania przedsionków mechanizm ten ulega

zaburzeniu, fala pobudzenia nie wygasa, powstaje fala krążąca, która ponownie aktywuje komórki, które były już pobudzone i wyszły z okresu refrakcji. (Boyden, 1995). Nieprawidłowa budowa anatomiczna przedsionków stanowi podłoże do powstania licznych krążących fal pobudzenia. Zmienione chorobowo przedsionki zwiększają ryzyko fragmentacji fali pobudzenia, co umożliwia powstanie licznych fal pobudzenia krążącego. Uwzględniając zmiany elektrofizjologiczne w mięśniu sercowym, mechanizmy inicjujące migotanie przedsionków możemy podzielić na ogniskowe i nawrotne. U podłoża napadowego migotania przedsionków najczęściej leży arytmia ogniskowa (Haissaguerre, 1998), powstająca w komórkach mięśniowych końcowych odcinków żył płucnych przy ujściu do lewego przedsionka, bądź rzadziej w żyłę głównej górnej. W przypadku przetrwałego i utrwalonego migotania przedsionków, gdzie w większości przypadków stwierdza się zmiany organiczne w mięśniu sercowym, krążą liczne fale pobudzenia. Migotanie przedsionków sprzyja przebudowie strukturalnej i elektrycznej przedsionków, co z kolei stwarza warunki do utrwalenia się arytmii. Wraz ze starzeniem się organizmu dochodzi do przebudowy w mięśniu sercowym, gdzie komórki mięśniowe są stopniowo wypierane przez tkankę łączną, a to z kolei może sprzyjać zwiększonej dyspersji okresów refrakcji i tłumaczyć częstsze występowanie migotania przedsionków w populacji osób w podeszłym wieku. Do najczęstszych czynników poza sercowych wpływających na migotanie

przedsionków zaliczamy nadczynność tarczycy. Nadmiar hormonów tarczycy wywołuje najczęściej postać napadową migotania przedsionków. Toksyczne działanie hormonów tarczycy wywołuje tachykardię, wzrost pobudliwości przedsionków, ich przerost oraz rozszerzenie. Poza tym tyreotoksykoza wpływa na skrócenie okresu refrakcji w węźle przedsionkowo-komorowym, a w sercu dochodzi do zmian morfologicznych: zwłóknienia, stłuszczenia, spotyka się nacieki z limfocytów i eozynofili. Nadczynność tarczycy odpowiada za około 2-3 % wszystkich przypadków migotania przedsionków. W populacji osób starszych, gdzie częściej dochodzi do subklinicznej nadczynności tarczycy, rozpoznanie zaburzeń hormonalnych jest o tyle ważne, że pozwala na włączenie odpowiedniego leczenia, będącego również leczeniem antyarytmicznym (Forfar, 1981). Migotanie przedsionków może też mieć podłoże genetyczne, często występuje rodzinnie, szczególnie w przypadkach o wczesnym początku (Fox, 2004). Gen odpowiedzialny za tę arytmie znajduje się w chromosomie 10(q22-q24). Poza tym wpływ na migotanie przedsionków może mieć związek z polimorfizmami takich genów jak gen *minK*, czy genów układu renina-angiotensyna. W części (10-15%) przypadków nie można stwierdzić uchwytnej przyczyny migotania przedsionków, taką postać nazywamy migotaniem izolowanym. W tabeli 1 podsumowałem przyczyny migotania przedsionków.

Tabela 1. Przyczyny migotania przedsionków

1. Wady serca

- niedomykalność zastawki dwudzielnej
- zwężenie zastawki dwudzielnej
- zwężenie zastawki aortalnej
- niedomykalność zastawki aorty
- zwężenie zastawki trójdzielnej
- niedomykalność zastawki trójdzielnej
- ubytek przegrody międzyprzedsionkowej
- operacje wad zastawkowych

2. Niezastawkowe choroby serca

- nadciśnienie tętnicze
- choroba niedokrwienna serca
- świeży zawał serca
- kardiomiopatie (zwłaszcza rozstrzeniowa)
- zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia
- zespół chorego węzła zatokowego
- zespół preekscytacji
- bakteryjne zapalenie wsierdzia
- choroby układowe z zajęciem serca
- nowotwory serca

3 Przyczyny pozasercowe

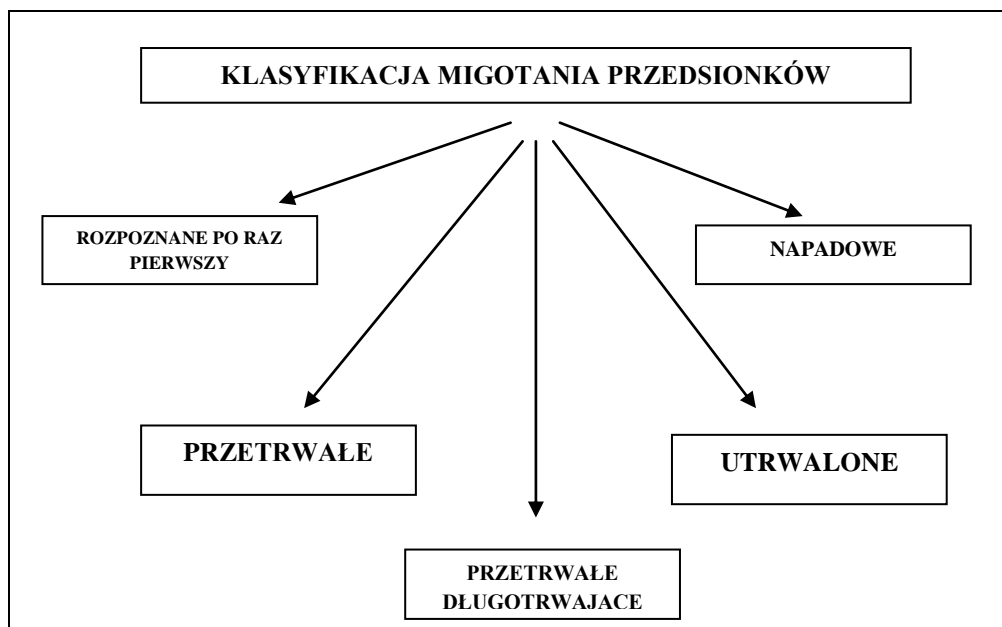
- nadczynność tarczycy
- obturacyjny bezdech podczas snu
- czynniki infekcyjne
- zaburzenia gospodarki elektrolitowej
- hipoglikemia, hipotermia, hipoksja
- czynniki toksyczne i leki
- guz chromochłonny
- znieczulenie ogólne
- zator tętnicy płucnej

4. Samoistne migotanie przedsionków

1.2.4. Podział

Na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang.: *European Society of Cardiology* , skrót: ESC) migotanie przedsionków uwzględniając czas trwania arytmii i objawy kliniczne dzielimy na pięć typów: rozpoznane po raz pierwszy, napadowe, przetrwałe, przetrwałe długotrwałe oraz utrwalone (Rycina 6).

Ryc. 6 - Rodzaje migotania przedsionków.



Pierwszy epizod migotania przedsionków niezależnie od czasu jego trwania i objawów rozpoznajemy jako migotanie przedsionków rozpoznane po raz pierwszy. Napadowe migotanie przedsionków ma zazwyczaj charakter samoograniczający się do 48 h, a przetrwałe migotanie przedsionków rozpoznajemy gdy zaburzenia rytmu trwają powyżej 7 dni, bądź wymagają

zakończenia za pomocą kardiowersji farmakologicznej lub elektrycznej. Jeżeli migotanie przedsionków trwa rok, bądź dłużej do momentu decyzji o strategii kontroli rytmu mówimy wówczas o przetrwałym długotrwałym migotaniu przedsionków. Gdy arytmia jest akceptowana przez pacjenta i lekarza mówimy o utrwalonym migotaniu przedsionków, w którym zrezygnowano z postępowania mającego przywrócić rytm zatokowy.

2. Założenia i cele pracy

Celem ogólnym pracy było badanie występowania zaburzeń funkcji tarczycy w grupie badanej u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków, oraz w grupie kontrolnej z miarowym rytmem zatokowym.

Cel ogólny pracy został uściślony w formie następujących celów szczegółowych:

1. Badanie stężeń wolnej tyroksyny (FT4), trijodotyroniny (FT3) oraz tyreotropiny (TSH) i porównanie ich między grupami pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków (u.m.p.) i miarowym rytmem zatokowym.
2. Badanie częstości występowania subklinicznej i jawnej dysfunkcji tarczycy w obu grupach.
3. Badanie stężenia odwrotnej trijodotyroniny (rT3)
4. Ocena związków między stężeniami ww. hormonów a frakcją wyrzutową serca.
5. Porównanie wielkości jam serca, ścian serca , oraz wartości ciśnienia tętniczego pomiędzy grupą badaną i kontrolną.
6. Badanie korelacji pomiędzy stężeniami hormonów tarczycy, TSH , rT3 a wymiarami jam i ścian serca.

3. Materiały i metody

3.1 Pacjenci

W celu przeprowadzenia badania należało stworzyć dwie jednorodne grupy pacjentów, którzy różniliby się wyłącznie obecnością utrwalonego migotania przedsionków. Dla uzyskania tego celu musiałem przyjąć bardzo restrykcyjne kryteria doboru, omówione szczegółowo poniżej.

Wstępnym badaniom poddałem 350 osób (183 kobiet i 167 mężczyzn), hospitalizowanych na Oddziale Chorób Wewnętrznych Szpitala Zespołu Opieki Zdrowotnej w Drezdenku, w okresie 02.2010 do 09.2011 roku. Pacjenci zakwalifikowani do badania byli przyjmowani w Izbie przyjęć w trybie ostrego dyżuru, a następnie kierowani na Oddział Chorób Wewnętrznych. Do Izby Przyjęć zgłaszali się sami, ze skierowaniami z Przychodni Lekarza Rodzinnego lub byli przywożeni przez zespoły Pogotowia Ratunkowego. We wszystkich przypadkach przyczyną zgłoszenia do szpitala były dolegliwości związane ze wzrostem ciśnienia tętniczego i wynikającym z niego zaostrzeniem niewydolności serca z II do III klasy NYHA. Spośród 350 chorych, u których powodem przyjęcia było niewyrównane nadciśnienie tętnicze i zaostrzenie przewlekłej niewydolności krążenia z II do III klasy NYHA, do dalszych etapów badań zakwalifikowałem wyłącznie osoby które spełniały następujące kryteria:

- wiek między 55 a 85 rokiem życia
- częstość rytmu serca (RZM, UMP) 60-100/min.
- wykluczenie ostrego zespołu wieńcowego (dwukrotnie ujemna troponina T w odstępie 12 godzin oraz potwierdzenie tego dalszą obserwacją kliniczną na oddziale szpitalnym)
- nieobecność stanu zapalnego w organizmie spowodowanego zakażeniem lub chorobą układową
- nieprzebycie zawału serca
- prawidłowa czynność nerek
- wydolny układ oddechowy
- prawidłowa funkcja wątroby.

Powyższe kryteria, a także opisane poniżej warunki dotyczące stosowanej terapii, spełniło 120 osób, w tym 43 mężczyzn i 77 kobiet. Pozostali pacjenci nie zostali zakwalifikowani do dalszych etapów badania, a przyczynami wyłączenia ich były schorzenia, które wystąpiły w trakcie lub niedługo przed hospitalizacją: ostry zespół wieńcowy (zawał serca, dławica piersiowa niestabilna), zaburzenia krążenia mózgowego (udar mózgu, przemijające niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego), proces zapalny spowodowany infekcją dróg oddechowych (zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), ropne zapalenie zęba, ropne zapalenie migdałków, infekcje układu moczowo-płciowego (odmiedniczkowe zapalenie

nerek, ostre zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie cewki moczowej, zapalenie jądra), zakażenia skórne, stopa cukrzycowa, reumatoidalne zapalenie stawów i inne postacie zapalenia stawów lub zapalenia kości, zapalenie żył kończyn dolnych. Z badania również wyłączono pacjentów, u których stwierdzono niewydolność nerek, wątroby, ostre i przewlekłe choroby przewodu pokarmowego: zapalenie żołądka, swoiste i nieswoiste zapalenia jelit, aktywną postać choroby wrzodowej. Kolejną grupę pacjentów, którą zdyskwalifikowano z badania, stanowiły osoby z przebyłą lub obecną chorobą nowotworową i z cukrzycą.

Leki. Ze względu na możliwy wpływ wielu środków farmaceutycznych na uzyskane wyniki, w kwalifikacji pacjentów uwzględniłem również stosowane leczenie. Zgodnie z tym kryterium, wszyscy pacjenci w obu grupach przyjmowali te same leki, za wyjątkiem acenokumarolu, który był stosowany tylko w grupie badanej. Ponadto wszyscy pacjenci otrzymywali: inhibitory konwertazy angiotensyny, leki blokujące receptor beta 1, diuretyki pętlowe (furosemid), statynę oraz kwas acetylosalicylowy. Wszystkie leki były stosowane w dawkach standardowych. W powyższych okolicznościach, jedynym lekiem, który był stosowany tylko w jednej grupie był acenokumarol, jednak ze względów etycznych odstawienie go nie było możliwe w grupie badanej, a w grupie kontrolnej do stosowania tego leku nie było wskazań. Niemniej, wg

dostępnej mi wiedzy, wpływ acenokumarolu na czynność tarczycy nie jest istotny.

Jak wspomniałem powyżej, w celu przeprowadzenia badania należało stworzyć dwie homogenne grupy pacjentów, różniących się wyłącznie obecnością utrwalonego migotania przedsionków. W związku z powyższym, zgromadzone osoby podzieliłem na dwie grupy: grupę badaną z utrwalonym migotaniem przedsionków oraz grupę kontrolną z miarowym rytmem zatokowym. Za utrwalone migotanie przedsionków przyjąłem migotanie zaakceptowane, które trwało powyżej jednego roku zgodnie z wytycznymi podanymi przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne z 2010 roku (Kardiologia Polska, 2010).

Dzięki zastosowaniu opisanych powyżej kryteriów doboru, utrwalone migotanie przedsionków było jedynym czynnikiem różnicującym obie, poza tym podobne, grupy. W skład każdej z grup weszło po 60 osób: w badanej 34 kobiety i 26 mężczyzn, oraz w kontrolnej 43 kobiety i 17 mężczyzn.

Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, a badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 39/10).

3.2. Metody

3.2.1 Wywiad

Wywiad został przeprowadzony zgodnie z zasadami internistycznego wywiadu lekarskiego, ze szczególnym uwzględnieniem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz objawów, mogących wskazywać na obecność chorób tarczycy. Informacje o dotychczasowym przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego uzyskałem z wywiadu oraz z przedstawionej przez każdego pacjenta dokumentacji medycznej. Podobnie, w grupie badanej czas trwania utrwalonego migotania przedsionków określiłem na podstawie wywiadu i dokumentacji medycznej. Powyższe dane, wraz z rezultatami badania fizykalnego, stanowiły podstawę do kwalifikacji pacjenta do udziału w badaniu i przyporządkowania do grupy badanej albo kontrolnej (por. 3.1., „Pacjenci”). Dla standaryzacji uzyskiwanych od pacjentów informacji posługiwałem się samodzielnie przygotowanym kwestionariuszem, który przedstawia Rycina 7.

Ryc. 7 - Kwestionariusz badania podmiotowego

KARTA BADANIA NR.....	DATA BADANIA.....
Nazwisko i imię	
Adres	
Wiek	
Płeć	
Tel.	
Dolegliwości obecne (tak/nie/od kiedy)	
Osłabienie	
Kołatanie serca	
Duszność	
Pogorszenie tolerancji wysiłku	
Nerwowość	
Drżenie rąk	
Pragnienie	
Poty	
Bóle , obrzęki stawów	
Stolce	
Temperatura	
Masa ciała	
Inne	
WYWIAD CHOROBY (tak/nie/od kiedy/jaka choroba)	
Choroba niedokrwienna serca	
Dławica piersiowa stabilna	
Zawał serca	
Sposób leczenia	
Czas trwania	
Cukrzyca	
Sposób leczenia	
Czas trwania	
Nadciśnienie tętnicze	
Sposób leczenia	
Czas trwania	
Otyłość	
Czas trwania	
Maksymalna masa ciała	
Sposób leczenia(dieta/leki/operacje)	
Choroba naczyń obwodowych	
Choroby tarczycy	
Choroby płuc	
Choroby przewodu pokarmowego	
Choroby wątroby	
Choroby układu moczowego	
Choroby neurologiczne	
Choroby układowe	
Choroby nowotworowe	
Choroby stawów	
Dna moczanowa	
Choroby zakaźne	
Inne	
Obecnie zażywane leki(nazwa/dawka/czas brania)	
Używki(tak/nie/ile/od kiedy)	
Alkohol	
Papierosy	
Inne	
WYWIAD RODZINNY(otyłość/nadciśnienie/cukrzyca)	
Rodzice	
Dziadkowie	
Rodzeństwo	
Dzieci	

3.2.2 Badanie przedmiotowe

Badanie przedmiotowe przeprowadziłem zgodnie z zasadami ogólnego badania internistycznego, ze szczególnym uwzględnieniem objawów chorób układu krążenia oraz tarczycy. Rytm serca oceniałem: w rytmie zatokowym miarowym 60s dzieliłem przez czas trwania odstępu RR, a utrwalonym migotaniu przedzimeków poprzez pomnożenie liczby odstępów RR w ciągu 10s zapisu przez 6. Pomiaru ciśnienia tętniczego dokonywałem na ramieniu sfigmomanometrem rtęciowym. Spośród trzech pomiarów dokonywanych rano w odstępach 24 godzinnych w trakcie wizyty lekarskiej wyliczałem wartość średnią.

Kartę badania przedmiotowego przedstawia Rycina 8.

Ryc. 8 - Karta badania przedmiotowego

BADANIE PRZEDMIOTOWE

Masa ciała(kg)

Wzrost(cm)

BMI

RR mm Hg

Tętno

Temperatura (st.C)

Budowa ciała

Skóra

Głowa

Szyja

Tarczycyca:

powiększenie.....symetria.....guzki.....

Klatka piersiowa

Układ oddechowy

Układ krążenia

Jama brzuszna

Układ naczyniowy

Narząd ruchu

Układ nerwowy

Stan psychiczny

3.2.3. Badania laboratoryjne

W celu wykluczenia ostrego zespołu wieńcowego wszystkim pacjentom w chwili przyjęcia do szpitala pobrano krew żylną z żyły przedramienia do badania stężeń troponiny oraz kinazy kreatynowej. Badania te powtórzono po dwunastu godzinach.

Pozostałe badania laboratoryjne wykonano z krwi żyłnej pobranej rano na czczo w pierwszej dobie hospitalizacji. Po odwirowaniu, w surowicy oznaczano stężenia TSH, FT3, FT4, rT3. Celem wykluczenia patologii innych narządów i układów wykonałem badania: morfologię, odczyn Biernackiego (OB), badanie ogólne moczu oraz oznaczyłem stężenia: aminotransferazy alaninowej (ALAT) i asparaginowej (ASPAT), kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, jonów sodu i potasu, glukozy i białka C- reaktywnego (CRP, ang.: *C-reactive protein*).

Wszystkie powyższe badania, za wyjątkiem oceny stężenia rT3, wykonałem w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej ZOZ Drezdenko. Stężenie rT3 badałem w laboratorium Katedry i Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Oznaczenie rT3 zostało wykonane zestawem firmy ZenTech, Metodą RIA. Czulość zestawu - 0,009 ng/ml. Próby zostały odczytane na liczniku promieniowania gamma- LKB Wallac Clini Gamma 1272. Morfologię krwi oznaczałem automatem hematologicznym ABXPENTRA 60 firmy HORIBA.

Oznaczenie stężenia TSH, FT3, FT4 wykonałem automatem chemiluminescencyjnym IMMULITE 1000. Czułość analityczna metody oznaczania TSH wynosiła 0,004 μ IU/ml, FT3: 1 pg/ml, FT4: 0,3 ng/dl. Pozostałe badania wykonałem przy użyciu analizatora biochemicznego ABXPENTRA 400 firmy HORIBA.

3.2.4. Ultrasonografia serca

Badanie echokardiograficzne wykonywałem w pierwszej dobie hospitalizacji aparatem Logic 3 (General Electric, USA), rok produkcji 2005. Zastosowałem głowicę sektorową o częstotliwości od 1,5 do 3,5 MHz. Badanie ultrasonograficzne serca obejmowało ocenę wielkości jam serca, grubości ścian serca oraz ocenę frakcji wyrzutowej serca. Pomiar jam i ścian serca wykonywałem w projekcji przymostkowej lewej w osi długiej w fazie rozkurczowej. Frakcję wyrzutową serca obliczałem metodą Simpsona w projekcjach koniuszkowych czterojamowej i dwujamowej. W metodzie Simpsona zakłada się, że całkowita objętość lewej komory jest sumą objętości wyznaczonych przez aparat cząstkowych walców o jednakowej grubości oraz zmiennym promieniu, które ułożone jeden na drugim wypełniają wnętrze lewej komory. Objętość poszczególnych walców otrzymuje się w wyniku przemnożenia powierzchni walca przez jego wysokość. Po obrysowaniu granic

pomiędzy wsierdziem a światłem lewej komory w końcowych fazach skurczu i rozkurczu, oraz wyznaczeniu długiej osi komory aparat echokardiograficzny automatycznie, dzięki odpowiedniemu oprogramowaniu, obliczał frakcje wyrzutową (EF, ang.: *ejection fraction*). Pomiaru jam, ścian serca oraz frakcji wyrzutowej dokonywałem trzykrotnie, a następnie obliczałem średnią arytmetyczną z trzech wyników i tak obliczony wynik przyjmowałem za ostateczny.

4. Wyniki

4.1. Badania porównawcze grup

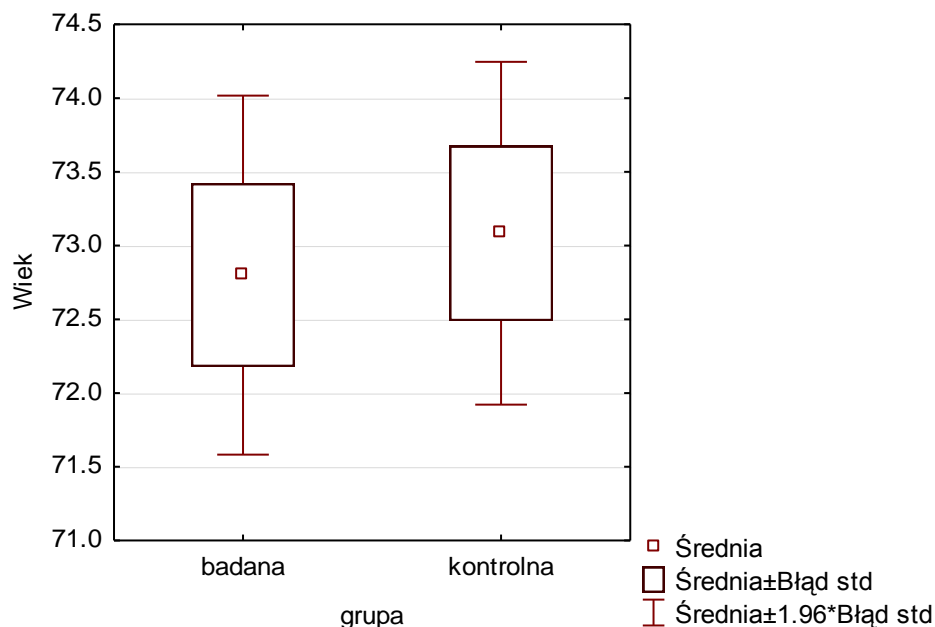
Zgodnie z przyjętymi kryteriami, grupy badana i kontrolna różniły się tylko występowaniem utrwalonego migotania przedsionków– nie różniły się natomiast wiekiem (Tab.2 oraz Rycina 9) i rozkładem płci – Rycina 10. W grupie badanej wykazałem znamienne wyższe stężenie FT4, $p=0.0007$ (Tab. 3, Ryc 11) oraz stężenie rT3, $p<0.0001$ (Tab. 3, Rycina 12), przy jednoczesnym braku różnic między stężeniami TSH, $p=0.6631$ oraz FT3, $p=0.5797$ (Tab. 3, Rycina13 i 6). W obu grupach nie stwierdziłem istotnych różnic w występowaniu nadczynności, jak i niedoczynności tarczycy oraz postaci subklinicznych wyżej wymienionych schorzeń (Tab. 4). Z pośród ocenianych parametrów echokardiograficznych znamienne różnice między badanymi grupami wykazałem w wielkości lewego przedsionka, $p<0.0001$ (Tab. 5, Rycina15) i frakcji wyrzutowej lewej komory serca, $p=0.0015$ (Tab. 5, Rycina16). Pozostałe parametry echokardiograficzne nie różniły się istotnie między grupami (Tab. 5 Rycina 17, 18, 19, 20) Wartość ciśnienia tętniczego zarówno skurczowego jak i rozkurczowego nie różniła obu grup (Tab.6, Rycina 21 i 22). Oceniając korelacje wykazałem istotną zależność dla całej badanej populacji pomiędzy wymiarem tylnej ściany lewej komory , a stężeniem TSH $p=0.0388$ (Tab. 9, Rycina 23). W grupie kontrolnej zaobserwowałem

istotną korelację między wymiarem lewego przedsionka, a stężeniem FT4, $p=0.0363$ (Tab. 11, Rycina 24). Ponadto stwierdziłem również zależność w grupie badanej pomiędzy wymiarem tylnej ściany lewej komory, a stężeniem $rT3$, $p=0.0093$ (Tab. 16, Rycina 25).

Tabela 2. Wiek w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe oraz porównano między grupami testem t-Studenta $p=0,7420$

Parametr	grupa badana	grupa kontrolna	p-wartość
Wiek (lata)	72.80 ± 4.81	73.08 ± 4.59	$p=0.7420$

Ryc. 9 - Wiek w grupie badanej i kontrolnej.



Ryc. 10 - Struktura płci u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, $p=0,0866$ (test niezależności Chi-kwadrat)

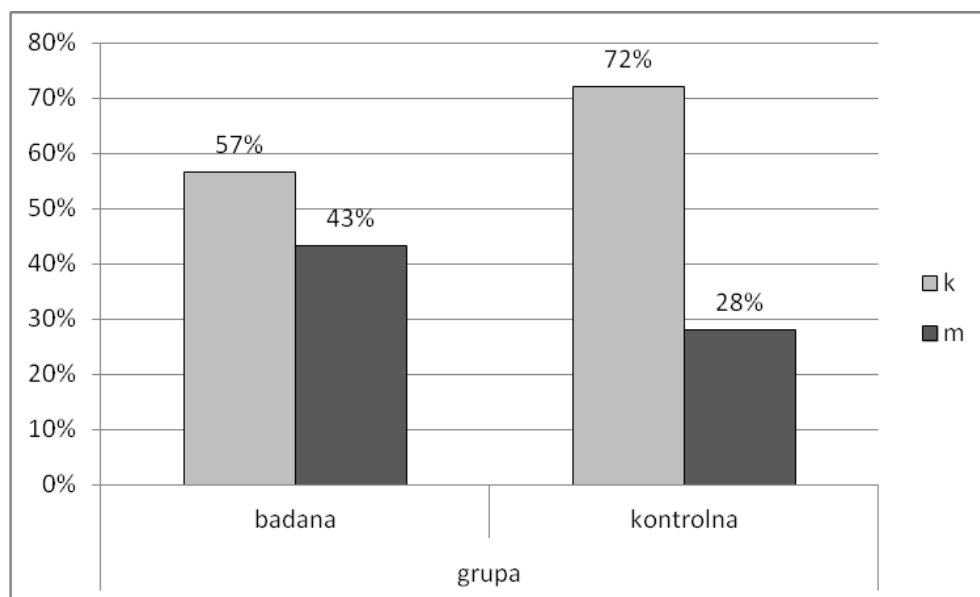
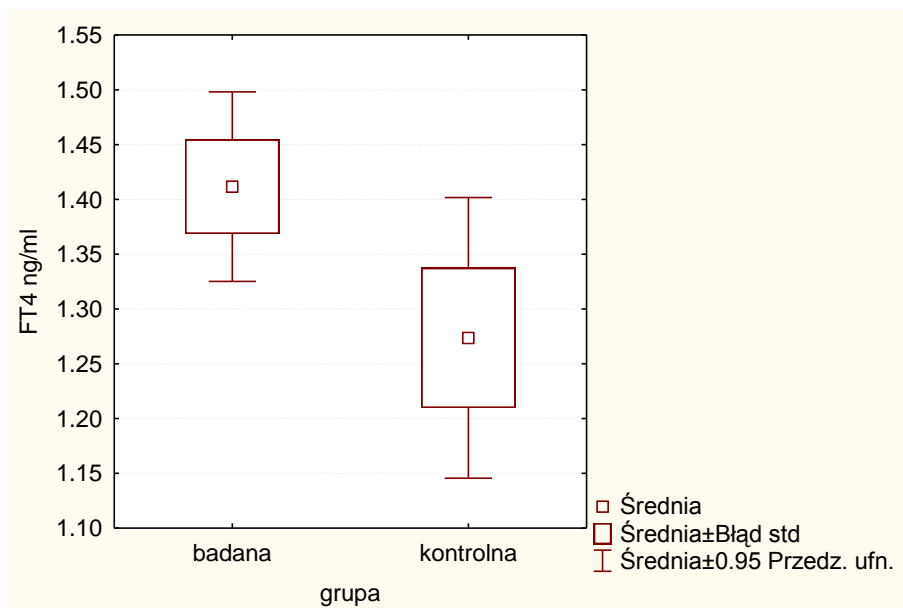


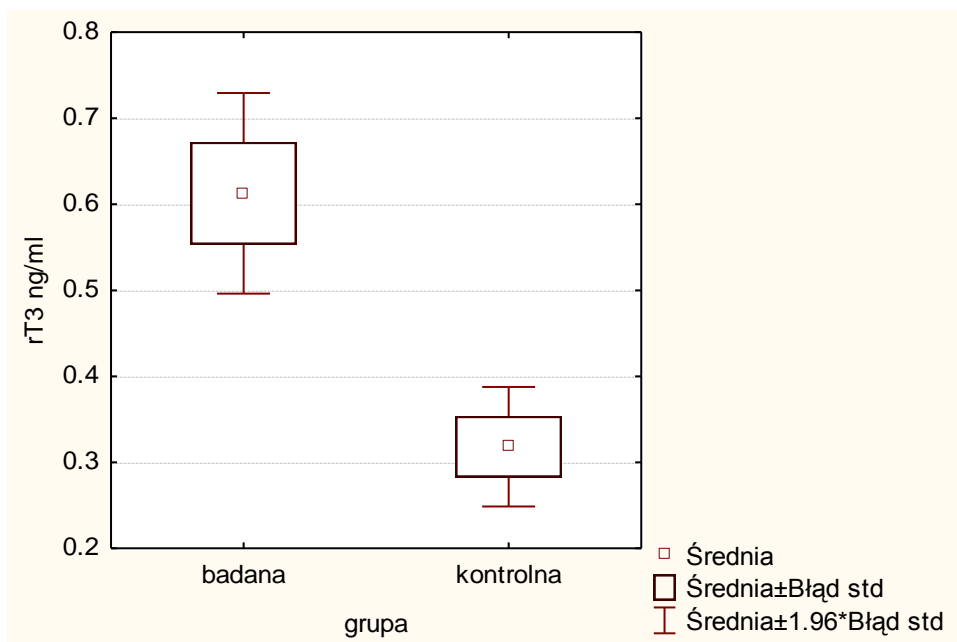
Tabela 3. Stężenia tyreotropiny, wolnej tyroksyny, wolnej trijodotyroniny oraz odwrotnej trijodotyroniny w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe oraz porównanie między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty : TSH – tyreotropina, FT4 – wolna tyroksyna, FT3 – wolna trójjodotyronina, rT3 odwrotna trijodotyronina..

parametr	grupa (średnia±odch std)		p-wartość
	badana	kontrolna	
TSH μ IU/ml	1.33 \pm 1.37	1.60 \pm 2.13	p=0.6631
FT4 ng/ml	1.41 \pm 0.33	1.27 \pm 0.49	p=0.0007
FT3 pg/ml	2.77 \pm 1.08	2.51 \pm 0.84	p=0.5797
rT3 ng/ml	0.61 \pm 0.46	0.32 \pm 0.27	p<0.0001

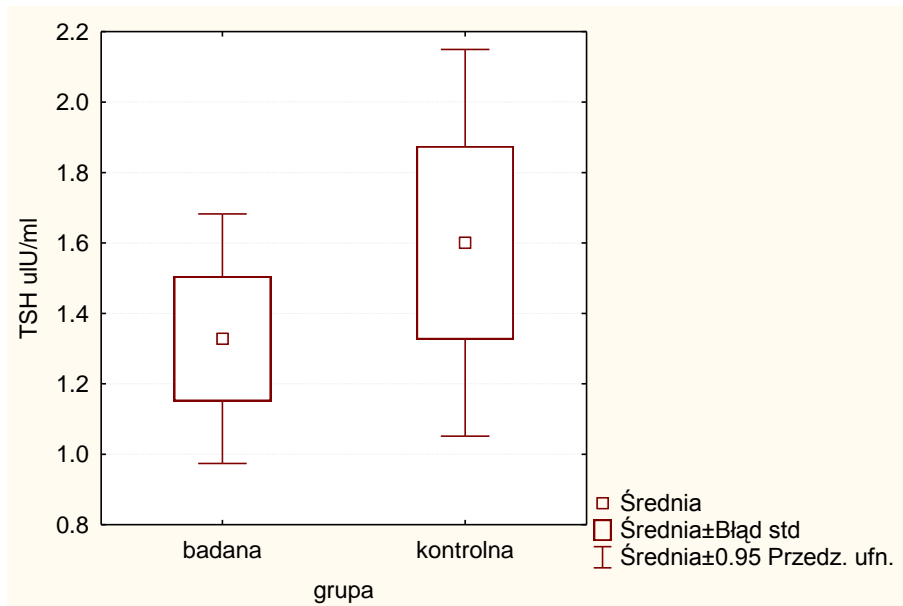
Ryc. 11 - Stężenie wolnej tyroksyny (ng/ml) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, $p=0.0007$. Test U Manna-Whitneya.



Ryc. 12 - Stężenie odwrotnej trijodotyroniny (ng/ml) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, $p<0.0001$. Test U Manna-Whitneya.



Ryc. 13 - Stężenie tyreotropiny ($\mu\text{IU}/\text{ml}$) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, $p=0.663$. Test U Manna-Whitneya.



Ryc. 14 - Stężenie wolnej trijodotyroniny (pg/ml) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, $p=0.5797$. Test U Manna-Whitneya.

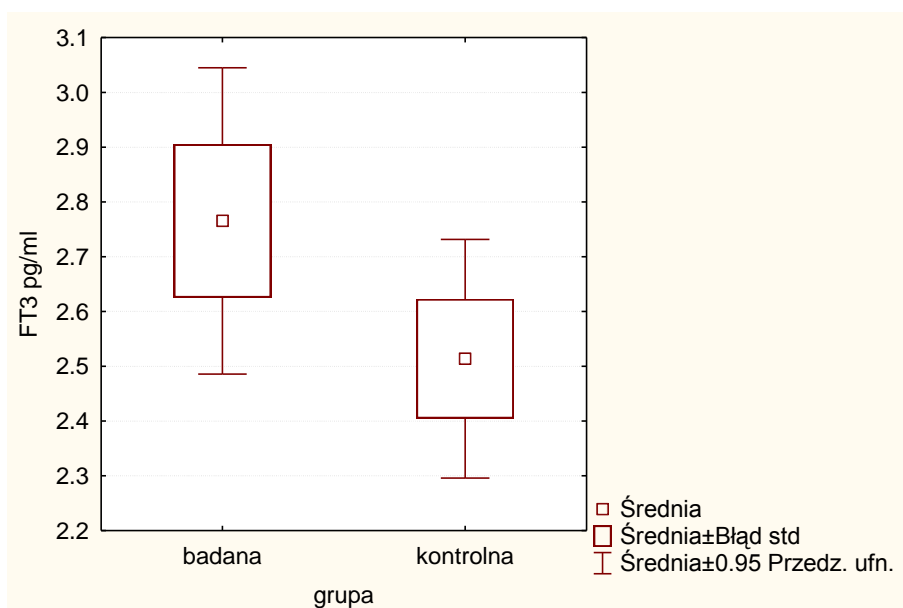


Tabela 4. Rozkład częstości schorzeń: subkliniczna nadczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, subkliniczna niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy w grupie badanej i kontrolnej.

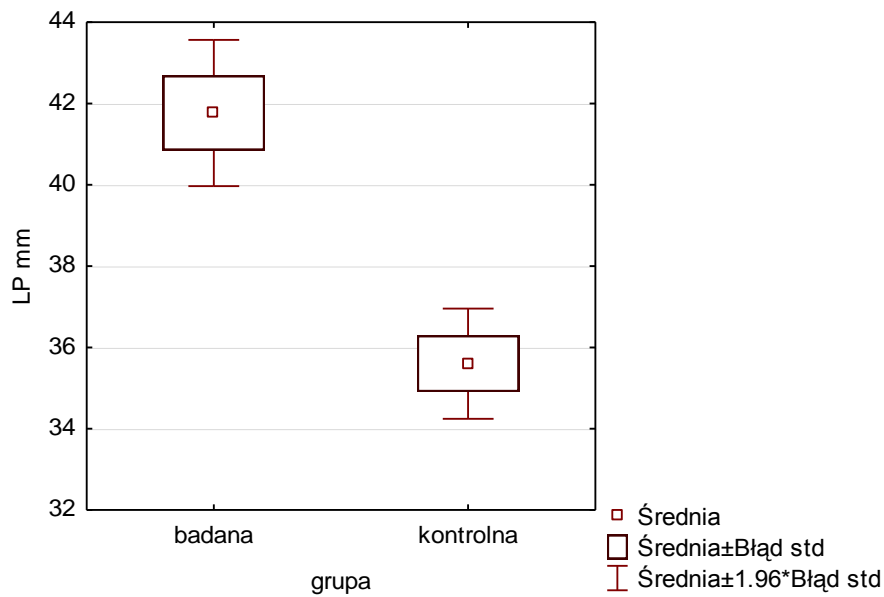
Test Fishera-Freemana-Haltona $p=0.0521$.

schorzenie	grupa badana	grupa kontrolna	suma
subkliniczna nadczynność	2	0	
%kolumny	25.00%	0.00%	2
%wiersza	100.00%	0.00%	
nadczynność tarczycy	4	0	
%kolumny	50.00%	0.00%	4
%wiersza	100.00%	0.00%	
subkliniczna niedoczynność	2	3	
%kolumny	25.00%	60.00%	5
%wiersza	40.00%	60.00%	
niedoczynność tarczycy	0	2	
%kolumny	0.00%	40.00%	2
%wiersza	0.00%	100.00%	
suma	8	5	13

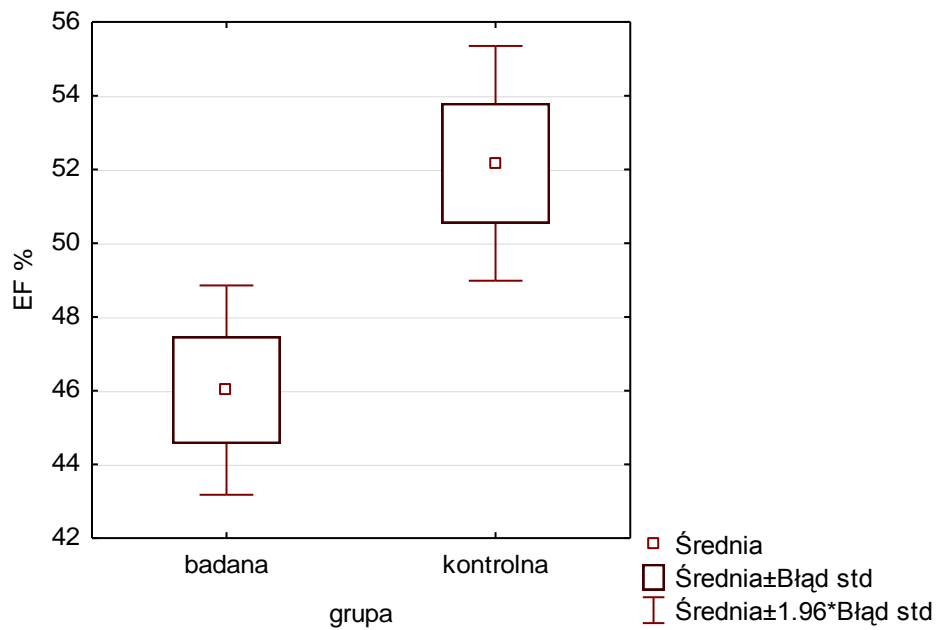
Tabela 5. Parametry echokardiograficzne w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe oraz porównano między grupami testem t-Studenta (lewy przedsionek, aorta), pozostałe parametry porównano testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: PMK – przegroda międzykomorowa, LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, TŚLK – tylna ściana lewej komory, AO- aorta, EF- frakcja wyrzutowa.

parametr	grupa (średnia±odch std)		p-wartość
	badana	kontrolna	
PMK mm	12.7±2	13.1±3.7	p=0.8527
LK mm	48.8±8.3	46.5±8.9	p=0.0988
LP mm	41.8±7.1	35.6±5.4	p<0.0001
TŚLK mm	12±2.2	11.9±2.1	p=0.7390
AO mm	30.7±4.9	29.4±3.8	p=0.1189
EF %	46.02 11.22	± 52.17 12.58	± p=0.0015

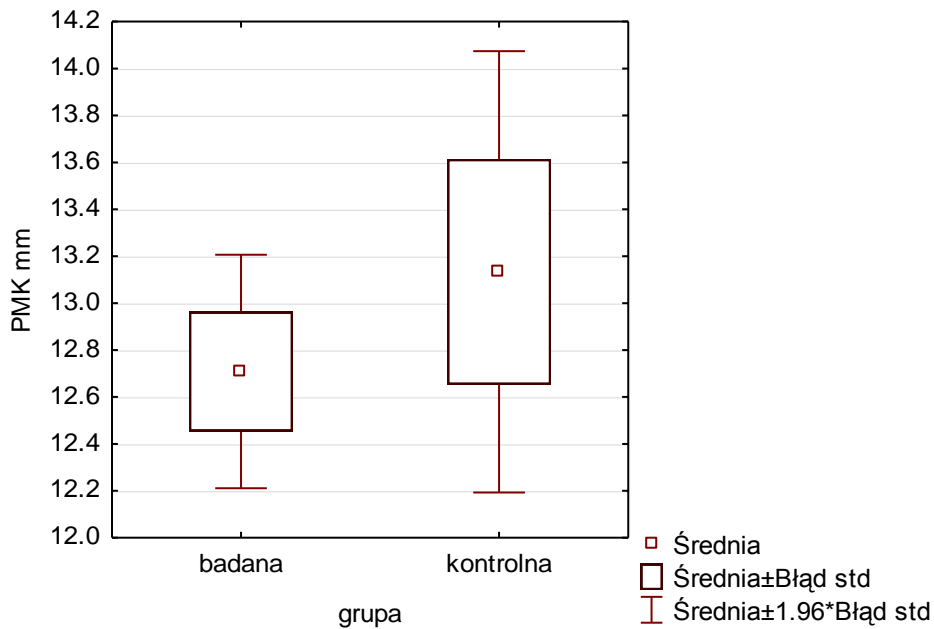
Ryc. 15 - Lewy przedsionek (mm) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, $p < 0.0001$. Test t-Studenta.



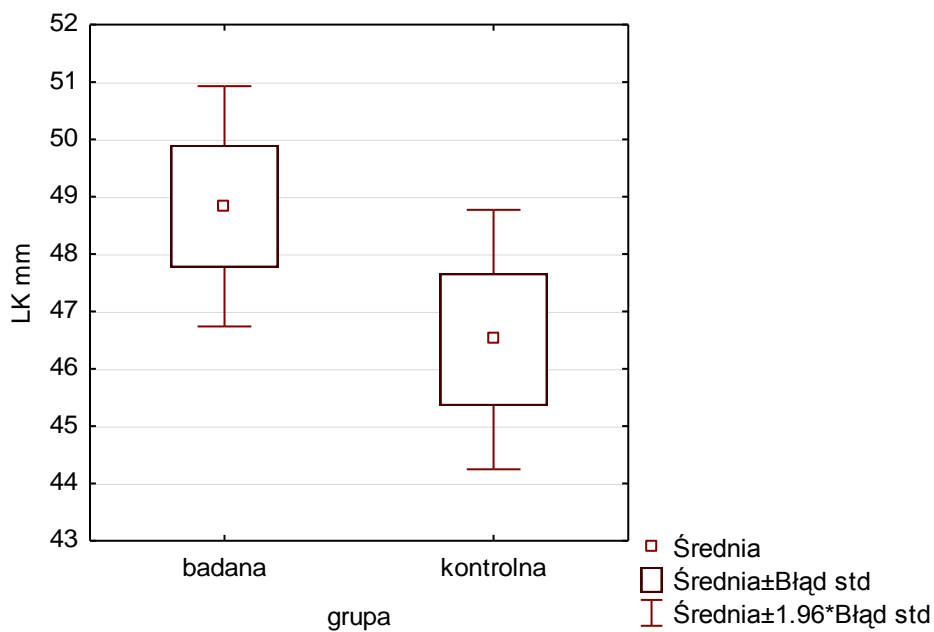
Ryc. 16 - Frakcja wyrzutowa (%) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, $p = 0.0015$. Test U Manna-Whitneya.



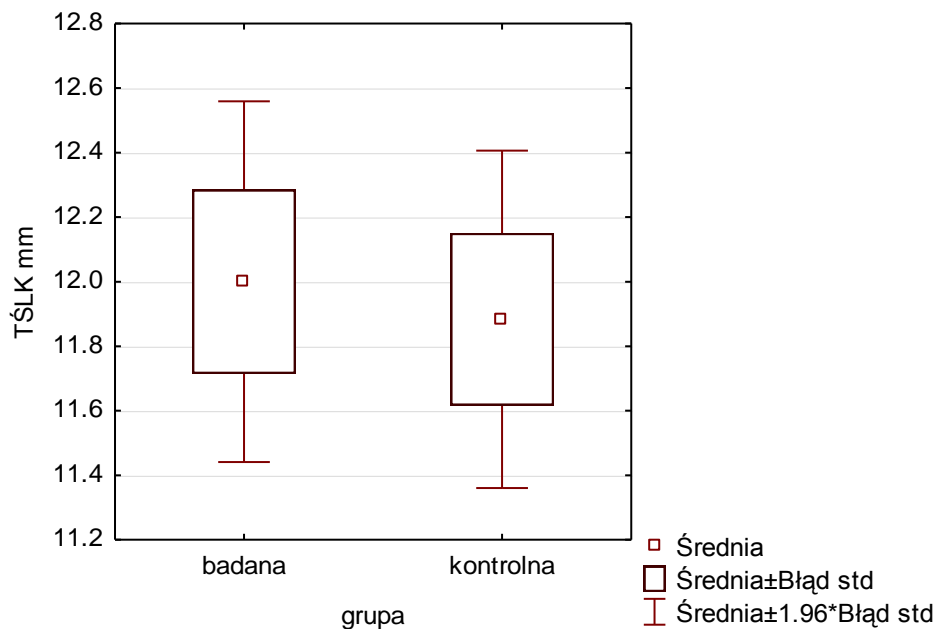
Ryc. 17 - Przegroda międzykomorowa (mm) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, $p=0.8527$. Test U Manna-Whitneya.



Ryc. 18 - Lewa komora (mm) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, $p=0.0988$. Test U Manna-Whitneya.



Ryc. 19 - Tylna Ściana Lewej komory (mm) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, $p=0.0988$. Test U Manna-Whitneya.



Ryc. 20 - Aorta (mm) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, $p=0.0988$. Test t-Studenta.

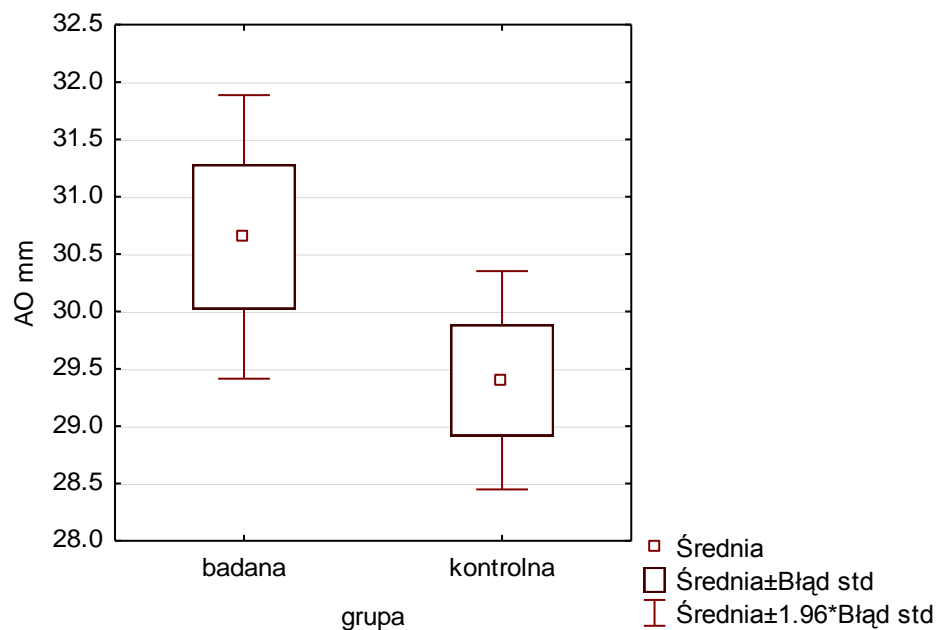
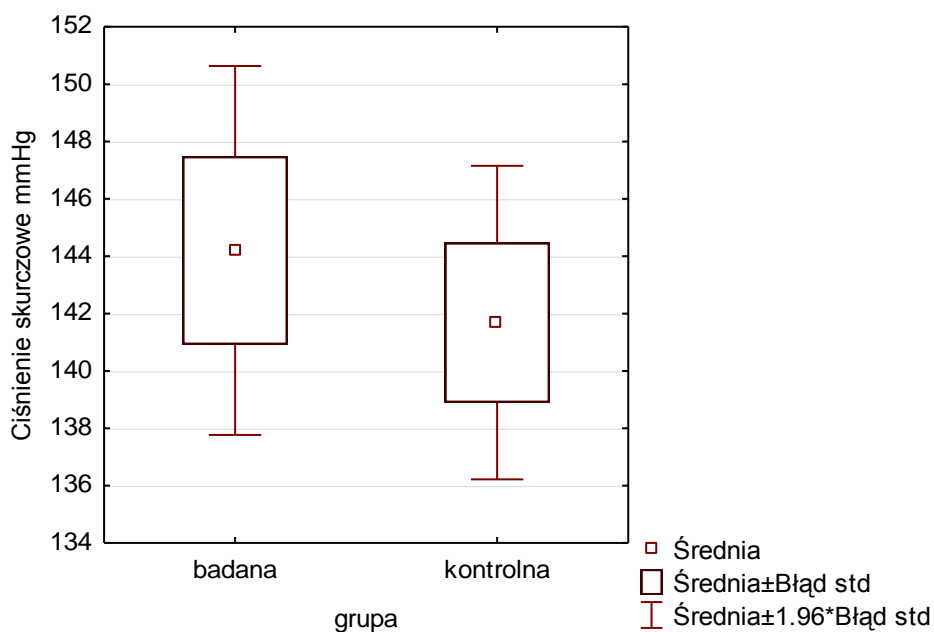


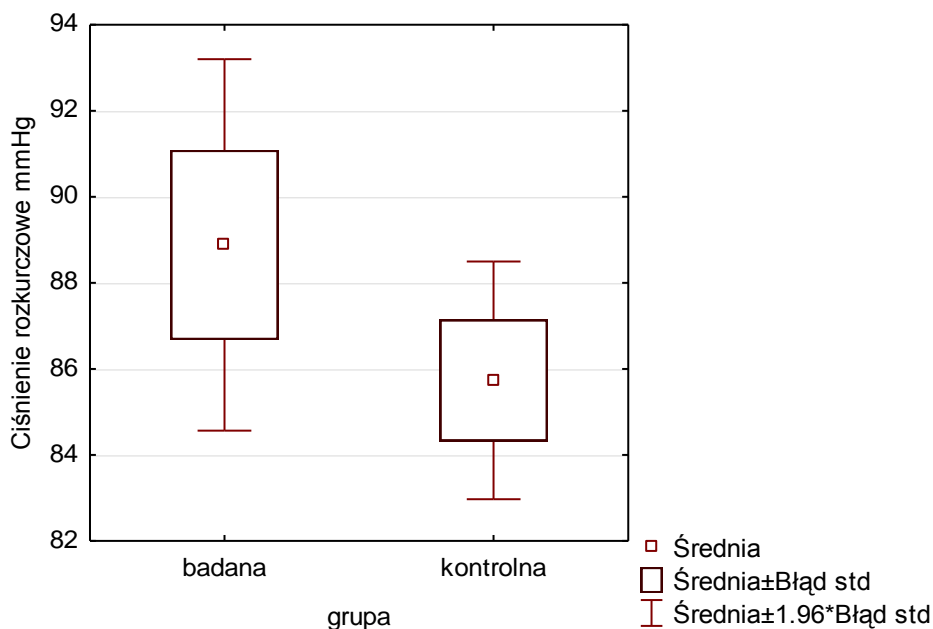
Tabela 6. Ciśnienie tętnicze w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe oraz porównanie między grupami testem U Manna-Whitneya.

Parametr	grupa (średnia±odch std)		p-wartość
	badana	kontrolna	
Ciśnienie tętnicze skurczowe mmHg	144.2±25.4	141.7±21.6	p=0.0977
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe mmHg	88.9±17.1	85.7±10.9	p=0.9469

Ryc. 21 - Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, p=0.0977. Test U Manna-Whitneya.



Ryc. 22 - Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (mmHg) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, $p=0.9469$. Test U Manna-Whitneya.



4.2. Ocena zależności pomiędzy TSH a parametrami echokardiograficznymi

Przeprowadziłem badania oddzielnie: w grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków, w grupie kontrolnej oraz w obu grupach połączonych.

4.2.1. Grupa badana

W grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków nie występowały korelacje między TSH a poszczególnymi parametrami echokardiograficznymi. Wyniki przedstawia Tab. 7.

Tabela 7. Korelacje pomiędzy TSH a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków. Wyniki obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana.

Zastosowano skróty: TSH- tyreotropina, PMK – przegroda międzykomorowa, LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, TŚLK – tylna ściana lewej komory, AO- aorta, EF- frakcja wyrzutowa.

grupa badana	N	Współczynnik korelacji Spearmana	p-wartość
PMK mm & TSH μ IU/ml	60	0.06	p=0.6403
LK mm & TSH μ IU/Mi	60	-0.01	p=0.9362
LP mm & TSH μ IU/Mi	60	0.01	p=0.9326
TŚLK mm & TSH μ IU/ml	60	-0.17	p=0.1946
AO mm & TSH μ IU/Mi	60	-0.22	p=0.0921
EF % & TSH μ IU/Mi	60	-0.08	p=0.5277

4.2.2. Grupa kontrolna

W grupie kontrolnej nie występowały korelacje między TSH a poszczególnymi parametrami echokardiograficznymi. Wyniki przedstawia Tab. 8.

Tabela 8. Korelacje pomiędzy TSH a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie kontrolnej. Wyniki obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana. Zastosowano skróty: TSH- tyreotropina, PMK – przegroda międzykomorowa, LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, TŚLK – tylna ściana lewej komory, AO- aorta, EF- frakcja wyrzutowa

grupa kontrolna	N	Współczynnik korelacji Spearmana	p-wartość
PMK mm & TSH μ IU/mI	60	-0.06	p=0.6600
LK mm & TSH μ IU/Mi	60	-0.07	p=0.6191
LP mm & TSH μ IU/Mi	60	0.11	p=0.4176
TŚLK mm & TSH μ IU/mI	60	-0.19	p=0.1492
AO mm & TSH μ IU/Mi	60	0.13	p=0.3356
EF % & TSH μ IU/Mi	60	-0.01	p=0.9318

4.2.3. Cała kohorta

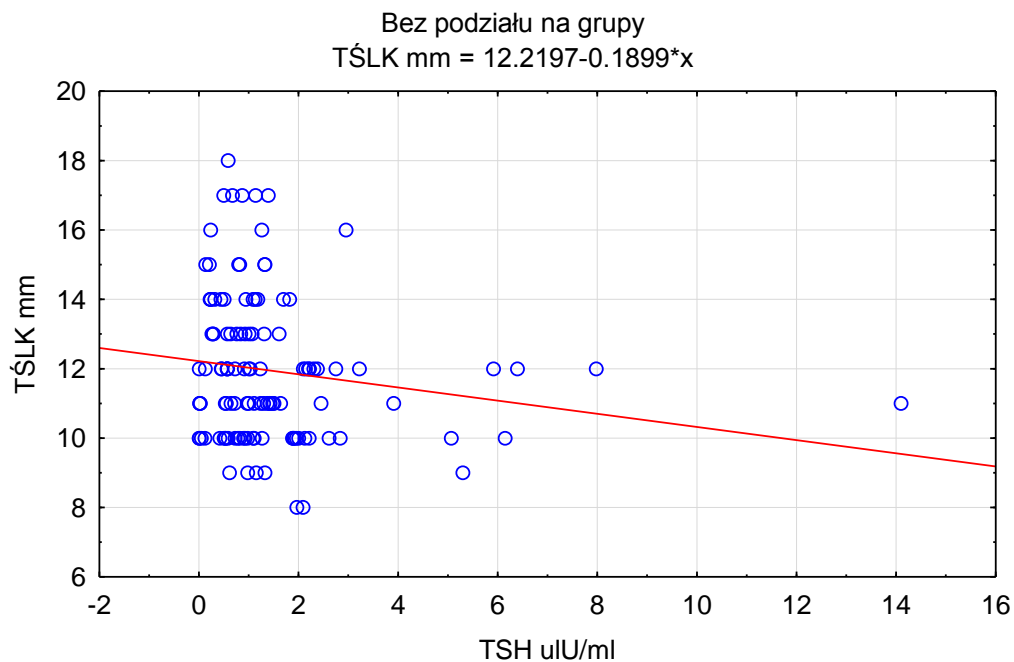
W obydwu grupach analizowanych łącznie wykazano korelacje między TSH a wymiarem TŚLK. Wyniki przedstawia Tab. 9, Rycina 23.

Tabela 9. Korelacje pomiędzy TSH a parametrami echokardiograficznymi w obydwu grupach analizowanych łącznie. Wyniki obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana. Zastosowano skróty:

TSH- tyreotropina, PMK – przegroda międzykomorowa, LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, TŚLK – tylna ściana lewej komory, AO- aorta, EF- frakcja wyrzutowa

cała kohorta	N	Współczynnik korelacji Spearmana	p-wartość
PMK mm & TSH μ IU/ml	120	0.00	p=0.9703
LK mm & TSH μ IU/Mi	120	-0.06	p=0.5224
LP mm & TSH μ IU/Mi	120	0.02	p=0.7922
TŚLK mm & TSH μ IU/ml	120	-0.19	p=0.0388
AO mm & TSH μ IU/Mi	120	-0.07	p=0.4613
EF % & TSH μ IU/Mi	120	-0.03	p=0.7402

Ryc. 23 - Korelacja między TSH a wymiarem TŚLK w obydwu grupach analizowanych łącznie . $p=0.0388$



4.3. Ocena zależności pomiędzy FT4 a parametrami echokardiograficznymi

Przeprowadziłem badania oddzielnie: w grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków, w grupie kontrolnej oraz w obu grupach połączonych.

4.3.1. Grupa badana

W grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków nie występowały korelacje między FT4 a poszczególnymi parametrami echokardiograficznymi. Wyniki przedstawia Tab. 10.

Tabela 10. Korelacje pomiędzy FT4 a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków. Wyniki obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana.

Zastosowano skróty: FT4 – wolna tyroksyna , PMK – przegroda międzykomorowa, LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, TŚLK – tylna ściana lewej komory, AO- aorta, EF- frakcja wyrzutowa.

grupa badana	N	Współczynnik korelacji Spearmana	p-wartość
PMK mm & FT4 ng/Mi	60	-0.24	p=0.0619
LK mm & FT4 ng/ml	60	0.01	p=0.9278
LP mm & FT4 ng/ml	60	0.08	p=0.5199
TŚLK mm & FT4 ng/ml	60	0.02	p=0.8879
AO mm & FT4 ng/ml	60	0.08	p=0.5574
EF % & FT4 ng/Mi	60	-0.01	p=0.9646

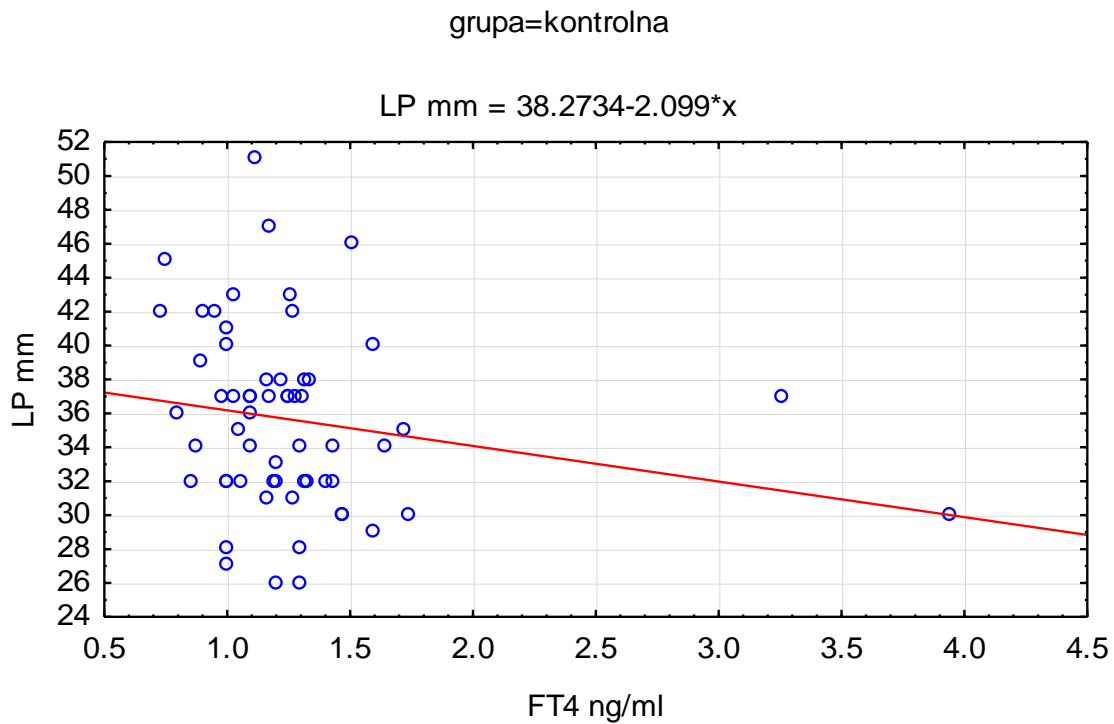
4.3.2. Grupa kontrolna

W grupie kontrolnej wykazano korelacje między FT4 a wymiarem LP. Wyniki przedstawia Tab. 11, Rycina 24.

Tabela 11. Korelacje pomiędzy FT4 a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie kontrolnej. Wyniki obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana. Zastosowano skróty: FT4 – wolna tyroksyna, PMK – przegroda międzykomorowa, LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, TŚLK – tylna ściana lewej komory, AO- aorta, EF- frakcja wyrzutowa

grupa kontrolna	N	Współczynnik korelacji Spearmana	p-wartość
PMK mm & FT4 ng/ml	60	0.19	p=0.1387
LK mm & FT4 ng/ml	60	-0.11	p=0.4215
LP mm & FT4 ng/ml	60	-0.27	p=0.0363
TŚLK mm & FT4 ng/ml	60	-0.02	p=0.8971
AO mm & FT4 ng/ml	60	-0.12	p=0.3578
EF % & FT4 ng/ml	60	0.00	p=0.9901

Ryc. 24 - Korelacja między FT4 a wymiarem LP w grupie kontrolnej. $p=0.0363$



4.3.3. Cała kohorta

W obydwu grupach analizowanych łącznie nie występowały korelacje między FT4 a poszczególnymi parametrami echokardiograficznymi. Wyniki przedstawia Tab. 12.

Tabela 12. Korelacje pomiędzy FT4 a parametrami echokardiograficznymi w obydwu grupach analizowanych łącznie. Wyniki obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana. Zastosowano skróty: FT4 – wolna tyroksyna, PMK – przegroda międzykomorowa, LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, TŚLK – tylna ściana lewej komory, AO- aorta, EF- frakcja wyrzutowa

Cała kohorta	N	Współczynnik korelacji Spearmana	p-wartość
PMK mm & FT4 ng/ml	120	0.01	p=0.8945
LK mm & FT4 ng/ml	120	0.00	p=0.9902
LP mm & FT4 ng/ml	120	0.06	p=0.5022
TŚLK mm & FT4 ng/ml	120	0.00	p=0.9845
AO mm & FT4 ng/ml	120	-0.01	p=0.9404
EF % & FT4 ng/ml	120	-0.07	p=0.4711

4.4. Ocena zależności pomiędzy FT3 a parametrami echokardiograficznymi

Przeprowadziłem badania oddzielnie: w grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków, w grupie kontrolnej oraz w obu grupach połączonych

4.4.1. Grupa badana

W grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków nie występowały korelacje między FT3 a poszczególnymi parametrami echokardiograficznymi. Wyniki przedstawia Tab. 13.

Tabela 13. Korelacje pomiędzy FT3 a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków. Wyniki obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana.

Zastosowano skróty: FT3 – wolna trijodotyroniny, PMK – przegroda międzykomorowa, LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, TŚLK – tylna ściana lewej komory, AO- aorta, EF- frakcja wyrzutowa.

grupa badana	N	Współczynnik korelacji Spearmana	p-wartość
PMK mm & FT3 pg/ml	60	-0.08	p=0.5325
LK mm & FT3 pg/ml	60	-0.09	p=0.4730
LP mm & FT3 pg/ml	60	-0.07	p=0.6136
TŚLK mm & FT3 pg/ml	60	-0.08	p=0.5596
AO mm & FT3 pg/ml	60	0.12	p=0.3707
EF % & FT3 pg/ml	60	-0.06	p=0.6660

4.4.2. Grupa kontrolna

W grupie kontrolnej nie występowały korelacje między FT3 a poszczególnymi parametrami echokardiograficznymi. Wyniki przedstawia Tab. 14.

Tabela 14. Korelacje pomiędzy FT3 a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie kontrolnej. Wyniki obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana. Zastosowano skróty: FT3 – wolna trijodotyroniny, PMK – przegroda międzykomorowa, LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, TŚLK – tylna ściana lewej komory, AO- aorta, EF- frakcja wyrzutowa.

grupa kontrolna	N	Współczynnik korelacji Spearmana	p-wartość
PMK mm & FT3 pg/ml	60	-0.15	p=0.2683
LK mm & FT3 pg/ml	60	-0.10	p=0.4428
LP mm & FT3 pg/ml	60	0.09	p=0.4950
TŚLK mm & FT3 pg/ml	60	-0.19	p=0.1427
AO mm & FT3 pg/ml	60	0.21	p=0.1139
EF % & FT3 pg/ml	60	0.20	p=0.1331

4.4.3. Cała kohorta

W obydwu grupach analizowanych łącznie nie występowały korelacje między FT3 a poszczególnymi parametrami echokardiograficznymi. Wyniki przedstawia Tab. 15.

Tabela 15. Korelacje pomiędzy FT3 a parametrami echokardiograficznymi w obydwu grupach analizowanych łącznie. Wyniki obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana. Zastosowano skróty: FT3 – wolna trijodotyronina, PMK – przegroda międzykomorowa, LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, TŚLK – tylna ściana lewej komory, AO- aorta, EF- frakcja wyrzutowa

cała kohorta	N	Współczynnik korelacji Spearmana	p-wartość
PMK mm & FT3 pg/ml	120	-0.12	p=0.2035
LK mm & FT3 pg/ml	120	-0.09	p=0.3508
LP mm & FT3 pg/ml	120	0.02	p=0.8250
TŚLK mm & FT3 pg/ml	120	-0.14	p=0.1249
AO mm & FT3 pg/ml	120	0.17	p=0.0617
EF % & FT3 pg/ml	120	0.08	p=0.3864

4.5. Ocena zależności pomiędzy rT3 a parametrami echokardiograficznymi

Przeprowadziłem badania oddzielnie: w grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków, w grupie kontrolnej oraz w obu grupach połączonych

4.5.1. Grupa badana

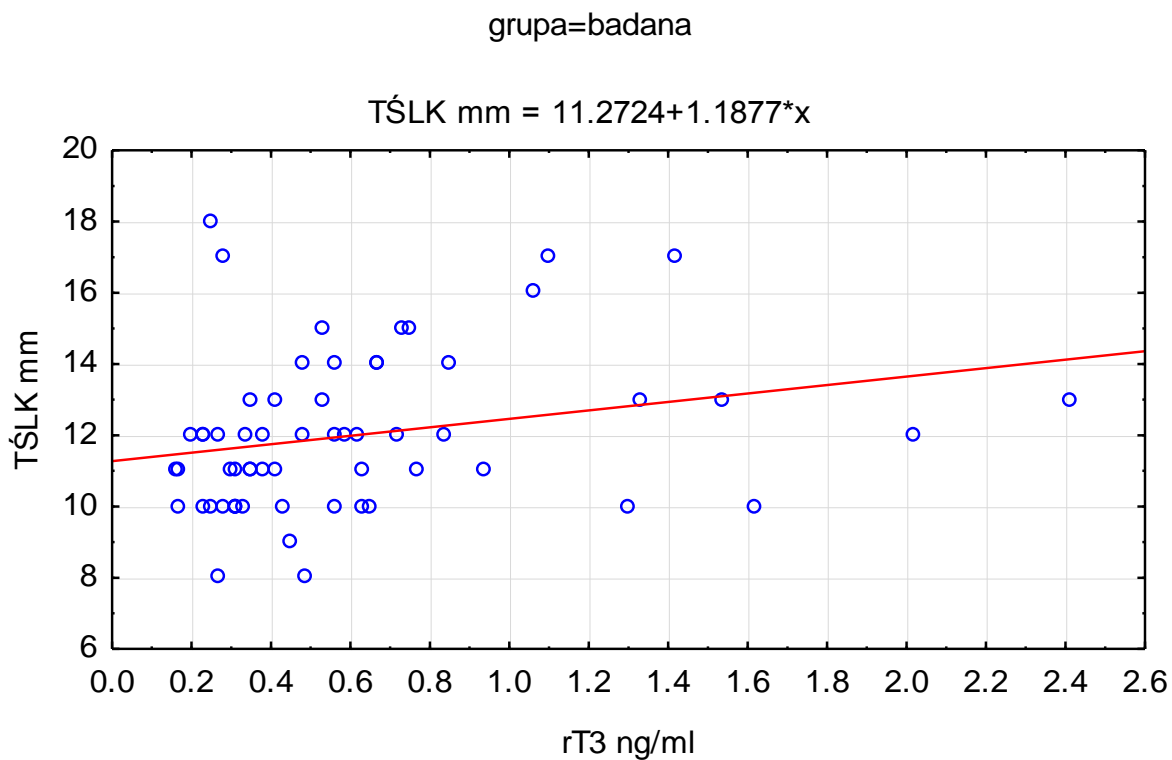
W grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków wykazano korelacje między rT3 a wymiarem TŚLK . Wyniki przedstawia Tab. 16, Rycina 25.

Tabela 16. Korelacje pomiędzy rT3a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków . Wyniki obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana.

Zastosowano skróty:rT3 – odwrotna trijodotyronina , PMK – przegroda międzykomorowa, LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, TŚLK – tylna ściana lewej komory, AO- aorta, EF- frakcja wyrzutowa

grupa badana	N	Współczynnik korelacji Spearmana	p-wartość
PMK mm & rT3 ng/ml	60	0.24	p=0.0636
LK mm & rT3 ng/ml	60	-0.04	p=0.7692
LP mm & rT3 ng/ml	60	-0.19	p=0.1355
TŚLK mm & rT3 ng/ml	60	0.33	p=0.0093
AO mm & rT3 ng/ml	60	-0.05	p=0.7067
EF % & rT3 ng/ml	60	-0.20	p=0.1202

Ryc. 25 - Korelacja między rT3 a wymiarem TŚLK w grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków $p=0.0093$



4.5.2. Grupa kontrolna

W grupie kontrolnej nie występowały korelacje między FT3 a poszczególnymi parametrami echokardiograficznymi. Wyniki przedstawia Tab.

17.

Tabela 17. Korelacje pomiędzy rT3 a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie kontrolnej. Wyniki obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana. Zastosowano skróty: rT3 - odwrotna trijodotyronina, PMK – przegroda międzykomorowa, LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, TŚLK – tylna ściana lewej komory, AO- aorta, EF- frakcja wyrzutowa.

grupa kontrolna	N	Współczynnik korelacji Spearmana	p-wartość
PMK mm & rT3 ng/ml	60	0.06	p=0.6639
LK mm & rT3 ng/ml	60	0.00	p=0.9824
LP mm & rT3 ng/ml	60	0.02	p=0.8686
TŚLK mm & rT3 ng/ml	60	0.07	p=0.5735
AO mm & rT3 ng/ml	60	0.22	p=0.0948
EF % & rT3 ng/ml	60	0.09	p=0.4767

4.5.3. Cała kohorta

W obydwu grupach analizowanych łącznie nie występowały korelacje między rT3 a poszczególnymi parametrami echokardiograficznymi. Wyniki przedstawia Tab. 18.

Tabela 18. Korelacje pomiędzy rT3 a parametrami echokardiograficznymi w obydwu grupach analizowanych łącznie. Wyniki obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana. Zastosowano skróty: rT3 - odwrotna trijodotyronina, PMK – przegroda międzykomorowa, LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, TŚLK – tylna ściana lewej komory, AO- aorta, EF- frakcja wyrzutowa.

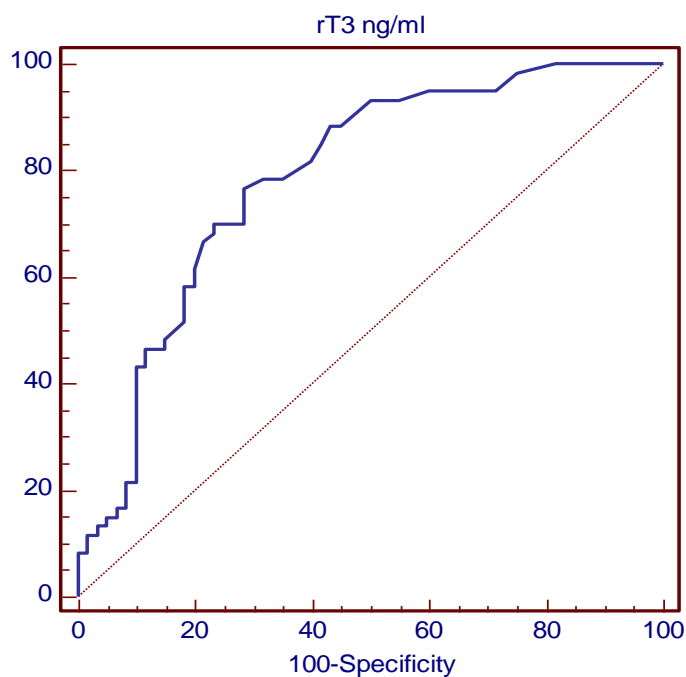
cała kohorta	N	Współczynnik korelacji Spearmana	p-wartość
PMK mm & rT3 ng/ml	120	0.14	p=0.1314
LK mm & rT3 ng/ml	120	0.06	p=0.5146
LP mm & rT3 ng/ml	120	0.15	p=0.0948
TŚLK mm & rT3 ng/ml	120	0.18	p=0.0534
AO mm & rT3 ng/ml	120	0.13	p=0.1419
EF % & rT3 ng/ml	120	-0.18	p=0.0552

4.6. Analiza ROC

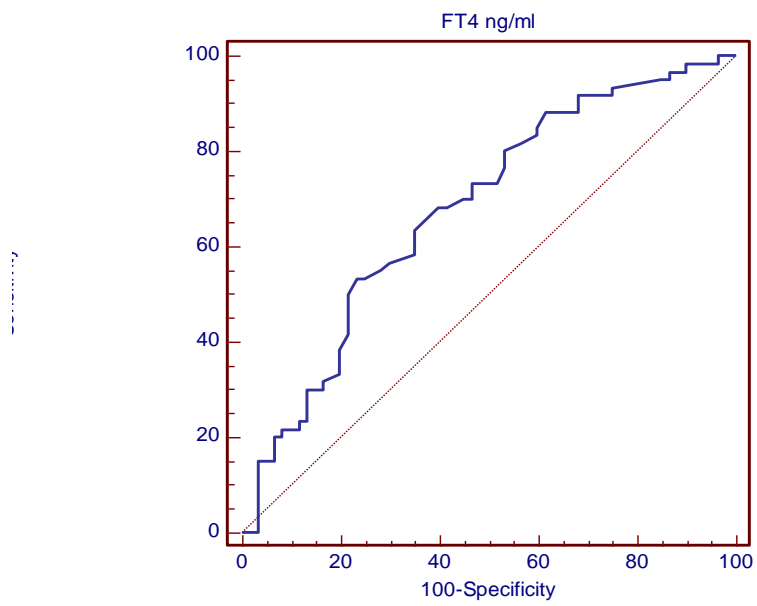
Zastosowano krzywe operacyjno –charakterystyczne w celu oceny przydatności diagnostycznej poziomu TSH , FT4 i FT3 rT3 oraz EF do przewidywania wystąpienia utrwalonego migotania przedsionków. Najwyższe właściwości prognostyczne wykazuje rT3 (AUC=0.79 p=0.0001). Sugerowany punkt odcięcia wynosi >0.3, co daje czułość= 77% oraz swoistość 72%

(Rycina26). FT4 ma również właściwości prognostyczne (AUC=0,68 p=0.0002). Sugerowany punkt odcięcia wynosi >1.33 , co daje czułość= 53% a swoistość 77% (Rycina 27). Kolejnym parametrem o właściwości prognostycznych jest frakcja wyrzutowa (AUC=0,67, p=0.0007). Sugerowany punkt odcięcia wynosi ≤ 50 co daje czułość = 75% a swoistość 57% (Rycina 28). TSH oraz FT3 nie wykazują właściwości prognostycznych dla utrwalonego migotania przedsionków .

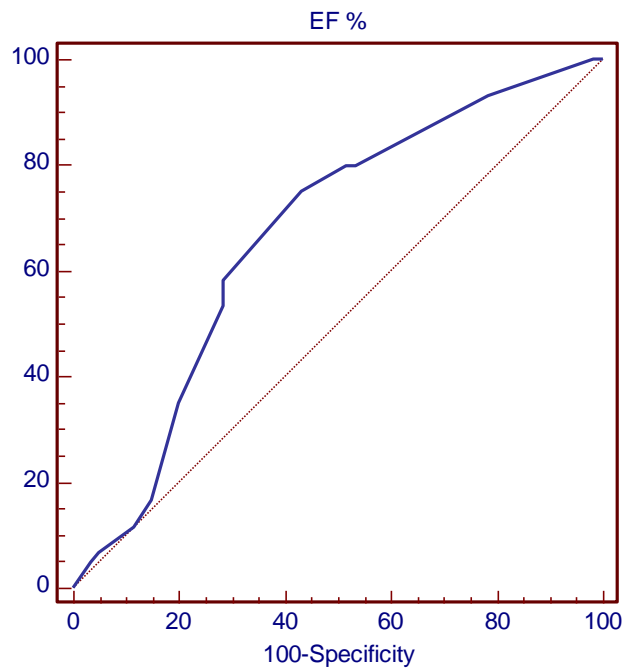
Ryc. 26 - Krzywa ROC dla rT3



Ryc. 27 - Krzywa ROC dla FT4



Ryc. 28 - Krzywa ROC dla EF



4.7. Podsumowanie wyników

1. W grupie badanej było więcej osób z jawną i subkliniczną nadczynnością tarczycy, w kontrolnej – z niedoczynnością.
2. Różnice stężeń FT4, rT3 i wartości EF między grupą badaną i kontrolną były istotne statystycznie.
3. Stężenia FT3 były wyższe, a TSH niższe w grupie badanej niż w kontrolnej, ale różnice nie były statystycznie istotne.
4. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy EF a stężeniami hormonów tarczycy, TSH, rT3 w żadnej z grup.
5. Wymiar lewego przedsionka był istotnie większy w grupie badanej.
6. W grupie kontrolnej zachodziła ujemna korelacja między stężeniem FT4 a wymiarem lewego przedsionka.
7. W grupie badanej stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem rT3 a wymiarem TSLK lewej komory.
8. W obydwu grupach analizowanych łącznie wykazano ujemną korelację między stężeniem TSH a wymiarem TŚLK.

5. Dyskusja

Postęp technologiczny i naukowy, jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat, wpłynął z pewnością na wydłużenie czasu życia i, w konsekwencji, na pojawienie się zauważalnego w skali demograficznej zjawiska starzenia się społeczeństw Polski, pozostałych krajów Europy i Ameryki Północnej (Bledowski, 2011; Olshansky, 2009; Gutierrez, 2011; Berry, 2012). Naturalną konsekwencją powyższej sytuacji demograficznej stała się większa zapadalność na liczne choroby, których występowanie związane jest z wiekiem. Należy przy tym podkreślić, że coraz lepsze metody diagnostyczne i terapeutyczne sprawiają, że potrafimy lepiej rozpoznawać i leczyć wiele schorzeń, których częstość występowania zwiększa się z wiekiem, co więcej, niejednokrotnie możemy zdiagnozować te schorzenia w fazie, w której nie dają jeszcze wyraźnych objawów klinicznych. Uwzględniając oba powyższe czynniki, a więc wydłużenie czasu życia i zwiększenie wykrywalności chorób w fazie przedklinicznej, obserwujemy ogromny wzrost zachorowalności na różne schorzenia, do niedawna jeszcze rzadko rozpoznawane.

Nie ulega wątpliwości, że choroby układu sercowo-naczyniowego oraz zaburzenia czynności tarczycy należą również do schorzeń bardzo rozpowszechnionych, a częstość ich występowania wyraźnie wzrasta z wiekiem (Furberg , 1994; Mitrou , 2011; Levy, 1991; Feit, 1988; Kazemian, 2011).

Należy przy tym zauważyć, że wzajemne związki między stanem czynnościowym tarczycy a funkcją serca stanowią obszar medycyny, który mimo wielu lat badań nadal pozostawia wiele niewiadomych – tym ciekawszych i ważnych dla lekarza praktyka, im wyższa częstość występowania schorzeń obu omawianych narządów.

Wymienione powyżej przesłanki, a także własne obserwacje kliniczne poczynione podczas pracy na oddziale internistycznym szpitala powiatowego przyczyniły się do podjęcia przeze mnie badań z zakresu chorób wewnętrznych, z pogranicza dwóch dyscyplin interny: endokrynologii i kardiologii. Wyniki powyższych badań posłużyły za materiał do napisania prezentowanej obecnie rozprawy doktorskiej.

W codziennej praktyce lekarskiej spotykam się z wieloma dolegliwościami wywoływanymi przez choroby serca, a jednym z najczęstszych problemów są zaburzenia rytmu serca. Z kolei spośród wszystkich typów arytmii, w czasie dotychczasowych lat pracy zdecydowanie najczęściej spotykałem się z migotaniem przedsionków, szczególnie w postaci utrwalonej, co zgodne jest z wieloma opublikowanymi w piśmiennictwie badaniami epidemiologicznymi (Go, 2001; Feinberg, 1995). Z pewnością fakt ten miał wpływ na wybór pacjentów i określenie tematu rozprawy doktorskiej – zaplanowałem, że właśnie populacja osób z utrwalonym migotaniem przedsionków będzie stanowić grupę badaną. Podkreślić również muszę, że

większość zgłaszających się do szpitala powiatowego pacjentów stanowią osoby po 60-tym roku życia. Także i ten fakt jest zgodny z obecnie opisywanymi zjawiskami w medycynie – i właśnie w tej grupie wiekowej najczęściej wykrywałem występowanie migotania przedsionków, co nie jest sprzeczne z doniesieniami literaturowymi (Langenberg, 1996; Wolf, 1991; Lake, 1989; Phillips, 1990; Furberg, 1994; Lip, 1994). Na przykład w meta-analizie opublikowanej przez Go i wsp. autorzy wykazują, że średnia częstość występowania migotania przedsionków w całej populacji osób po 25 r.ż. wynosi 1%, ale rośnie znacznie z wiekiem – od 0,1% w grupie osób poniżej 55 r.ż. do 9% w grupie powyżej 80-tego roku życia. Co więcej, autorzy tego badania obliczają, że obecnie u około 2 mln Amerykanów występuje migotanie przedsionków, a ze względu na starzenie się społeczeństwa liczba osób w USA, u których wystąpi migotanie przedsionków w roku 2050, wyniesie prawdopodobnie 5,6 mln. Podobne zjawisko w skali mikro obserwujemy również i w naszym powiecie – zauważamy, że liczba starszych pacjentów hospitalizowanych z powodu migotania przedsionków systematycznie wzrasta.

Co ważne, w naszym szpitalu od kilku lat wprowadziliśmy przesiewowe badania TSH u osób z arytmia – i wraz z Kolegami zaobserwowaliśmy, że pacjenci cierpiący na zaburzenia rytmu serca częściej wykazują nieprawidłowe wartości TSH, przy czym wśród wszystkich pacjentów z arytmiami szczególnie zwracali naszą uwagę chorzy z migotaniem przedsionków. Oczywiście,

zjawisko to zgodne jest z wiedzą przedstawianą w literaturze (Sawin, 1994; Buccelletti, 2011; Auer, 2001) jednak w naszym szpitalu brak było dotąd naukowej analizy związków między migotaniem przedsionków i dysfunkcjami tarczycy. Ponadto, całe nasze doświadczenie wynikało z przypadkowych oznaczeń TSH, a nie z kompleksowej oceny funkcji tarczycy, uwzględniającej również stężenia tyroksyny, trijodotyroniny i odwrotnej trijodotyroniny. Te cele właśnie, a więc badanie związków między czynnością tarczycy a występowaniem migotania przedsionków, postanowiłem zrealizować i przedstawić w formie rozprawy doktorskiej.

Dla potrzeb realizacji przedstawianej pracy przyjąłem model badawczy, w którym porównywałem dwie grupy, badaną i kontrolną, z założenia różniące się tylko jedną cechą. Jak opisałem w rozdziale pt. „Materiał i metody”, czynnikiem różnicującym, przyjętym dla potrzeb badania, była obecność utrwalonego migotania przedsionków, przeciwstawiona obecności miarowego rytmu zatokowego.

Niestety, z pozoru proste zadanie, polegające na zgromadzeniu odpowiedniej liczby osób z opisywaną arytmia oraz z miarowym rytmem zatokowym okazało się bardzo trudne – trudność polegała na takim doborze grupy, który pozwoliłby na jej jak najwyższą jednorodność. Wielu badanych przeze mnie pacjentów cierpiało na dodatkowe schorzenia, liczni przyjmowali leki mogące zaburzyć metabolizm tarczycy (m.in. amiodaron i sole litu), poza

tym u części sama etiologia migotania przedsionków nie była jednakowa. W związku z powyższym nie zostali oni włączeni do badania. Istotnym problemem była też niejednorodność dolegliwości ze strony układu krążenia: do izby przyjęć naszego szpitala zgłaszali się pacjenci z migotaniem przedsionków i na przykład z dolegliwościami dławicowymi spowodowanymi ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego, albo dusznością spowodowaną zatorowością płucną lub zapaleniem płuc. Z oczywistych względów chorzy ci nie stanowiliby jednorodnej grupy, dlatego do badania postanowiłem kwalifikować tylko te osoby, które spełniały warunki opisane w rozdziale pt. „Materiał i metody”. Przeprowadzony przeze mnie przegląd literatury potwierdził, że również wielu innych autorów napotykało na podobne trudności i w związku z tym w licznych badaniach nie spełniono kryteriów jednorodności (Friberg , 2012; Buccelletti , 2011).

Jak wcześniej zaznaczyłem, przeprowadzone przeze mnie badania miały na celu ocenę częstości występowania dysfunkcji tarczycy oraz związków między stężeniami hormonów tarczycy i TSH oraz wybranymi parametrami echokardiograficznymi w populacji pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków. Podkreślić należy w tym miejscu, że nie badałem samego związku między jawną, zdiagnozowaną nadczynnością tarczycy a wystąpieniem migotania przedsionków. Udowodniono bowiem bezspornie, że nadczynność tarczycy zwiększa częstość występowania migotania przedsionków – szacuje

się, że występuje ono u 5 do 15% wszystkich pacjentów z hipertyreozą (Klein, 1998; Sawin, 1994; Forfar 1979; Gilligan 1996 z: Klein). Uwzględniając powyższe argumenty, w przyjętym przeze mnie modelu badawczym postanowiłem ocenić ten problem z odwrotnej perspektywy: nie badać częstości występowania migotania przedsionków wśród osób z nadczynnością tarczycy, tylko ocenić częstość i rodzaj dysfunkcji tarczycy u osób z migotaniem przedsionków. Takie podejście badawcze wydawało mi się praktyczniejsze w pracy lekarza oddziału chorób wewnętrznych – a uzasadnieniem tej tezy jest fakt, że dominującą przyczyną zgłoszeń do izby przyjęć jest arytmia, a nie dysfunkcja tarczycy – a więc u pacjenta z migotaniem przedsionków powinniśmy w naszej codziennej praktyce podejrzewać chorobę tarczycy, o wiele rzadziej natomiast będziemy mieli do czynienia z chorym z wyraźnymi objawami nadczynności tarczycy, które stanowią przyczynę zgłoszenia do lekarza, u którego dodatkowo stwierdzimy migotanie przedsionków. Ten oczywisty fakt ma niezwykle istotne implikacje kliniczne i praktyczne – ponieważ właśnie po przyjęciu go do wiadomości poprawić można wykrywalność chorób tarczycy (kilku procent) u ogromnej liczby osób z migotaniem przedsionków.

Uzyskane przeze mnie wyniki wskazują na statystycznie wyższą częstość występowania subklinicznej i pełnoobjawowej nadczynności tarczycy u pacjentów z migotaniem przedsionków. Wyniki te są zgodne z większością

rezultatów, opublikowanych przez innych badaczy. Na przykład badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wśród 5860 osób powyżej 65 roku życia potwierdziły, że nadczynność tarczycy i subkliniczna nadczynność tarczycy zwiększają ryzyko wystąpienia migotania przedsionków. Wydaje się także, że częstość występowania dysfunkcji tarczycy u osób starszych jest względnie stała, niezależnie od populacji: w przytaczanym badaniu nadczynność stwierdzono u 0,2% osób (1,2% w moim materiale), a subkliniczną nadczynność tarczycy u 2,2% (2,4% w moim materiale) – a więc częstość występowania dysfunkcji tarczycy, zwłaszcza w postaci subklinicznej, była bardzo zbliżona w badaniu brytyjskim i w moim materiale, pomimo oczywistych różnic populacyjnych, zwłaszcza związanych z zasobami jodu (Gammage, 2007).

Dokonując przeglądu literatury zauważyłem również, że niektórzy badacze postulują, iż w populacji osób starszych nawet sama tendencja do obniżania stężeń TSH w zakresie normy, a więc bez wyraźnej subklinicznej nadczynności tarczycy, może zwiększać ryzyko rozwoju migotania przedsionków (Heeringa, 2008). Nie potwierdziłem tego zjawiska w prezentowanej pracy – na podstawie uzyskanych wyników mogę stwierdzić, że, choć oczywiście sama obecność nadczynności tarczycy sprzyjała migotaniu przedsionków, to jednak średnie wartości TSH były podobne u osób z rytmem zatokowym i migotaniem przedsionków. Komentarza moim zdaniem wymaga natomiast inny fakt: o ile nie wykazałem żadnych różnic między stężeniami

TSH w grupach, o tyle w badanym materiale wyraźnie zaznaczyła się różnica między wartościami FT4: stężenia wolnej tyroksyny były wyższe u osób z migotaniem przedsionków. W związku z powyższym postanowiłem odpowiedzieć na dwa pytania: po pierwsze – czy istnieje jakaś wartość FT4, przy której można założyć, że wzrasta ryzyko migotania przedsionków?; i po drugie – czy między FT4 a badanymi parametrami echokardiograficznymi zachodzi jakakolwiek zależność? Na pierwsze pytanie uzyskałem pozytywną odpowiedź dzięki wykorzystaniu matematycznego modelu krzywych operacyjno-charakterystycznych (ROC). Model ten pozwala na znalezienie wartości liczbowej danego parametru, od której można przewidywać statystycznie istotne prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zjawiska. Uzyskana w ten sposób tzw. „wartość odcięcia” FT4 (ang.: *cut-off value*) wyniosła w badanej przeze mnie grupie 1,33 ng/dl – a więc mieściła się w górnym przedziale normy. W dokonanym przeze mnie przeglądzie piśmiennictwa stwierdziłem, że zbliżone rezultaty uzyskali cytowani już powyżej naukowcy z Wielkiej Brytanii: udowodnili oni, że stężenia wolnej tyroksyny korelują z ryzykiem migotania przedsionków zupełnie niezależnie od TSH – i to także w populacji osób w eutyreozie, a więc mających FT4 w granicach prawidłowych (Gammage, 2007). W uzupełnieniu można dodać, że – jak wykazali w opublikowanej niedawno pracy autorzy poznańscy – stężenia

FT4 korelują także z dyspersją odstępu QT w subklinicznej nadczynności tarczycy (Kamiński, 2012).

W uzupełnieniu można dodać, że tak jawne, jak i subkliniczne zaburzenia czynności tarczycy mogą wpływać nie tylko na rytm serca, ale i na wydolność układu sercowo-naczyniowego. Dla poparcia tej tezy przytoczę wnioski z najnowszych badań określonych akronimem PROSPER przeprowadzonych w grupie 5316 osób w wieku od 70 do 82 lat. Autorzy cytowanej pracy udowadniają, że subkliniczna nadczynność i niedoczynność tarczycy zwiększa ryzyko rozwoju niewydolności serca (Nanchen , 2012). Co istotne, subkliniczna dysfunkcja tarczycy została w tym badaniu zdefiniowana przez autorów jako stan charakteryzujący się prawidłowym stężeniem FT4 i odpowiednio $TSH < 0,45$ mIU/l oraz $\geq 4,5$ mIU/l – a zatem w przypadku subklinicznej nadczynności tarczycy przyjęto dosyć wysoki próg odcięcia TSH, przypuszczalnie niższe wartości odcięcia TSH w cytowanym badaniu zmniejszyłyby liczbę osób zakwalifikowanych do grupy z subkliniczną nadczynnością tarczycy, ale być może spowodowałyby jeszcze wyraźniejsze zaznaczenie się niekorzystnego wpływu subklinicznej nadczynności tarczycy na wydolność serca.

Oprócz przedstawionego powyżej omówienia wybranych wyników, pewnego komentarza wymaga także wykazana przeze mnie obecność istotnie wyższych stężeń rT3 w grupie badanej. Oczywiście, zgodnie z wiedzą

medyczną wzrost stężenia rT3, odbywający się kosztem T3, występuje u osób w ciężkim stanie ogólnym, z przewlekłymi schorzeniami i z zasady świadczy o gorszym stanie klinicznym tych pacjentów. Jednak w badanej przez mnie populacji mimo wyraźnych różnic rT3 ($p < 0,0001$) nie stwierdziłem wcale wystąpienia różnic stężeń FT3 ($p = 0,6$). Być może wyższe stężenia rT3 były związane z niższą wydolnością serca w grupie osób z migotaniem przedsionków, co może świadczyć o wysokiej czułości rT3 w wykrywaniu niewydolności serca – hipoteza ta na pewno wymaga dalszych badań, a prezentowana praca nie stanowi dowodu na jej weryfikację. Dodatkowo można zauważyć, że rT3 miała w modelu ROC najsilniejszą wartość predykcyjną dla przewidywania prawdopodobieństwa wystąpienia migotania przedsionków – silniejszą niż omówiona powyżej FT4.

Ze względu na to, że istotnym elementem w ocenie stanu układu sercowo-naczyniowego jest badanie morfologiczne serca, do zestawu narzędzi badawczych włączyłem również echokardiografię. Oczywistym faktem jest, że wyniki badania echokardiograficznego różnią się między osobą, u której serce pracuje miarowo w rytmie zatokowym, i osobą, u której występuje utrwalone migotanie przedsionków: większe są choćby wymiary lewego przedsionka, niższa frakcja wyrzutowa (Tops, 2010). Uzyskane przez mnie wymiary lewego przedsionka i wartości frakcji wyrzutowej wyraźnie różniły się między grupami, co było zgodne z oczekiwaniami i informacjami z piśmiennictwa.

Niemniej, postanowiłem zbadać na własnym materiale istnienie jakichkolwiek zależności między samymi parametrami echokardiograficznymi a czynnością tarczycy. Jak wykazałem w prezentowanej rozprawie, zależności między parametrami echokardiograficznymi a stężeniami hormonów były praktycznie, z kilkoma wyjątkami, nieobecne. Wydaje się, że izolowane korelacje zaobserwowane w badanej populacji mogą mieć znamiona przypadkowości – i ich znaczenie jest wątpliwe. Przypuszczalnie fakt niestwierdzenia korelacji – choćby między FT4 i EF, których wartości przecież różniły się wyraźnie między grupami – tłumaczyć można poprzez istnienie skomplikowanych zależności, które uniemożliwiają znalezienie prostych korelacji matematycznych. Przykładem takiej zależności mogą być informacje na temat modulacji molekularnego podłoża migotania przedsionków w naczynności tarczycy. Jak opisują w artykule opublikowanym w ubiegłym roku Chen i współpracownicy, trijodotyronina hamuje aktywację elementu odpowiadającego na cykliczne AMP białka wiążącego CRE (ang.: *cyclic AMP response element (CRE)-binding protein, CREB*). Z kolei indukowane przez hormony tarczycy zahamowanie aktywności CREB zmniejsza ekspresję kanałów wapniowych typu L (ang.: *L-type calcium channel, LCC*), co może przyczynić się do rozwoju migotania przedsionków (Chen, 2011). Innym przykładem skomplikowanych powiązań między funkcją serca a hormonami tarczycy może być modulowanie przez hormony tarczycy ekspresji konneksyny

w komórkach przedsionków serca (Almeida , 2009), a także odkryte wcześniej zjawiska wpływu trijodotyroniny na ekspresję łańcuchów ciężkich miozyny (Morkin , 1993; Ojamaa , 1996), czy fosfolambanu (Dillmann , 1990; Kiss, 1994). Wydaje się, że przytoczone powyżej przykłady, a także wiele innych zależności, uniemożliwiają stwierdzenie istnienia prostej matematycznej zależności między np. stężeniami wolnej tyroksyny a wymiarem lewego przedsionka, czy wartością frakcji wyrzutowej serca.

Znaczenie uzyskanych wyników dla praktyki klinicznej

Pacjenci z migotaniem przedsionków stanowią coraz większą grupę osób, a wśród nich wzrasta również ilość chorych z dysfunkcjami tarczycy. Oba schorzenia mogą być ze sobą związane i wzajemnie wpływać na swój przebieg. Z tego właśnie względu tak ważna jest łatwo dostępna diagnostyka, która ułatwiłaby wyróżnienie grupy pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy. Niezwykle znaczenie ma także świadomość lekarzy dyżurujących w szpitalnych izbach przyjęć – powinni oni pamiętać o ocenie funkcji tarczycy u każdego pacjenta z migotaniem przedsionków. Prezentowana obecnie rozprawa doktorska, przeprowadzona w warunkach pracy polskiego szpitala powiatowego, umożliwiła analizę obecności różnych zaburzeń czynności tarczycy w populacji mieszkańców Drezdenka, cierpiących na utrwalone

migotanie przedsionków – i potwierdziła, że częstość tych zaburzeń była u wymienionych chorych wyraźnie wyższa. Dodatkowo, podwyższone stężenia FT4 potwierdziły fakt zwiększonej aktywności gruczołu tarczowego w tej grupie chorych, a niskie stężenia rT3 świadczą o gorszym stanie klinicznym, wywołanym obecnością przewlekłej choroby serca, co wydaje się być zgodne z dowiedzionym faktem, iż migotanie przedsionków, niezależnie od innych czynników, zwiększa dwukrotnie śmiertelność (Kirchhof, 2007).

W naszym szpitalu zwracać powinniśmy dużą uwagę zarówno na pełnoobjawowe, jak i subkliniczne dysfunkcje tarczycy, i bezzwłocznie wprowadzać leczenie zarówno jednych, jak i drugich postaci, zgodnie z obowiązującą wiedzą lekarską (Ross , 2001; Surks , 2004) .

6. Wnioski

1. Subkliniczna i jawna nadczynność tarczycy występują częściej wśród pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków.
2. Stężenie odwrotnej trijodotyroniny u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków może być wskaźnikiem niewydolności serca.
3. Pomimo różnic między grupami nie wykazano korelacji między parametrami echokardiograficznymi serca a stężeniami hormonów tarczycy.
4. Ze względu na wyższą częstość występowania dysfunkcji tarczycy u chorych z u.m.p., w praktyce klinicznej Szpitalnej Izby Przyjęć należy wprowadzić obowiązkową ocenę czynności tarczycy u wszystkich pacjentów z migotaniem przedsionków.
5. Ponieważ pacjenci z u.m.p. cechowali się średnim wyższym stężeniem FT4 w praktyce klinicznej Oddziału Chorób Wewnętrznych powinniśmy rutynowo oceniać nie tylko TSH, ale i FT4.

7. Streszczenie

Wprowadzenie. Hormony tarczycy (HT) wywierają wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Udowodniono, że nadczynność tarczycy zwiększa ryzyko występowania zaburzeń rytmu serca, w tym migotania przedsionków. Utrwalone migotanie przedsionków (UMP) jest najczęstszym spotykanym w praktyce lekarskiej zaburzeniem rytmu serca. Uważa się, że już dyskretne zmiany w stężeniach TSH, czy HT mogą sprzyjać występowaniu migotania przedsionków.

Cele. Celem przedstawionej pracy doktorskiej było badanie występowania zaburzeń wydzielania TSH, FT4, FT3 oraz rT3 u chorych z UMP oraz w grupie kontrolnej z miarowym rytmem zatokowym, a także ocena wzajemnych związków między stężeniami TSH, FT4, FT3, rT3, a frakcją wyrzutową i wymiarami ścian i jam serca.

Material i metody. Wstępnie w badaniu wzięło udział 350 osób (183 kobiet i 167 mężczyzn), hospitalizowanych z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca na Oddziale Chorób Wewnętrznych Szpitala Zespołu Opieki Zdrowotnej w Drezdenku w okresie lutego 2010 do września 2011 roku. Kryteria włączenia do badania ustalono tak, aby stworzyć dwie identyczne grupy, różniące się jedynie obecnością UMP. Ostatecznie kryteria włączenia do badania spełniło 120 osób, w tym 43 mężczyzn i 77 kobiet: grupę badaną

stanowiło 60 osób z utrwalonym migotaniem przedsionków (34 kobiety i 26 mężczyzn), a grupę kontrolną z miarowym rytmem zatokowym (43 kobiety i 17 mężczyzn). Badanie pacjentów obejmowało: wywiad i badanie przedmiotowe, badanie elektrokardiograficzne, ultrasonografię serca oraz badania laboratoryjne: TSH, FT3, FT4, rT3, morfologię, OB, badanie ogólne moczu, stężenia ALAT, ASPAT, kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, jonów sodu i potasu, glukozy i CRP.

Wyniki: wykazałem częstsze występowanie jawnej i subklinicznej nadczynności tarczycy w grupie badanej. Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną stwierdziłem w stężeniu FT4 ($P=0.0007$), rT3 ($P<0.0001$) oraz wartości frakcji wyrzutowej EF ($P=0.0015$). Wymiar lewego przedsionka był istotnie statystycznie większy w grupie badanej ($P<0.0001$). Nie obserwowałem istotnych różnic stężeń TSH, FT3 oraz wymiarów PMK, LK, TŚLK, AO między grupą badaną i kontrolną ($P>0,05$). Nie stwierdziłem korelacji pomiędzy EF a HT, TSH i rT3 w żadnej z grup. W grupie badanej zachodziła dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem rT3 a wymiarem TŚLK lewej komory ($P=0.0093$), natomiast w grupie kontrolnej ujemna korelacja między stężeniem FT4 a wymiarem lewego przedsionka ($P=0.0363$). W celu znalezienia wartości HT prognostycznych dla wystąpienia UMP zastosowano krzywe ROC. Parametrem o najwyższej wartości prognostycznej w przewidywaniu wystąpienia UMP okazało się stężenie rT3, o nieco słabszej –

FT4. Punkt odcięcia wyznaczony na krzywej ROC wynosił 0,3 ng/ml dla rT3 i 1,33 ng/dl dla FT4.

Wnioski. Subkliniczna i jawna nadczynność tarczycy występują częściej wśród pacjentów z UMP. Stężenie rT3 u pacjentów z UMP może być wskaźnikiem niewydolności serca. Pomimo wyraźnych różnic EF i części HT między grupami, nie wykazano korelacji między parametrami echokardiograficznymi serca a HT. Ponadto, ze względu na wyższą częstość występowania dysfunkcji tarczycy u chorych z UMP, w praktyce klinicznej Szpitalnej Izby Przyjęć należy wprowadzić obowiązkową ocenę czynności tarczycy u wszystkich pacjentów z migotaniem przedsionków. Dodatkowo, ponieważ pacjenci z UMP cechowali się średnim wyższym stężeniem FT4, w praktyce klinicznej Oddziału Chorób Wewnętrznych powinniśmy rutynowo oceniać nie tylko TSH, ale i FT4.

8. Abstract

Background. Thyroid hormones (TH) exert many effects on the cardiovascular system. Consequently, hyperthyroidism increases the risk of arrhythmias, and particularly, atrial fibrillation. Persistent atrial fibrillation (PAF) is the most common cardiac arrhythmia in clinical practice, and even subtle TH abnormalities may lead to the development of this condition.

Aims. The purpose of this study was to examine the presence of TSH, FT4, FT3 and rT3 secretion abnormalities in patients with PAF and in controls with regular sinus heart rhythm. In addition, associations between concentrations of the above mentioned hormones, and cardiac ejection fraction, and sizes and volumes of the walls and chambers of heart were to be investigated.

Materials and methods. Initially, 350 persons (183 women and 167 men) admitted for chronic heart failure exacerbation to the Local Public Community Hospital in Drezdenko between February 2010 and September 2011 were evaluated. Inclusion criteria were set as to obtain two identical groups, that would differ only by the presence of PAF. The final criteria were met by 120 patients (43 males, 77 females); the patients were divided into two sex and age matched groups: the group examined, or subjects, consisted of 60 patients (34 F, 26 M) with PAF, the controls were 60 (43 F, 17 M) patients with regular sinus heart rhythm. Methods were as follows: medical history, physical examination,

ECG, echocardiography, TSH, FT3, FT4, rT3, blood morphology, ESR, urinalysis, serum ALAT, ASPAT, creatinine, sodium, potassium, glucose and CRP.

Results: both overt and subclinical hyperthyroidism were more prevalent in subjects. FT4 ($P=0.0007$), rT3 ($P<0.0001$), and ejection fraction ($P=0.0015$), and the size of left atrium differed between groups. In contrast, TSH, FT3, and dimensions of the interventricular septum, left ventricle, aorta, and the posterior wall of left ventricle were indifferent ($p>0.05$). Correlations: no correlations between ejection fraction and hormones were found; in subjects, rT3 positively correlated with the posterior wall of left ventricle ($P=0.0093$), and in controls inverse correlation between left atrium size and FT4 was demonstrated ($P=0.0363$). Moreover, receiver operating curves (ROC) were used to calculate cut-off values of TH that might predict the presence of PAF. Those values were found for rT3, and FT4: 0.3 ng/mL, and 1.33 ng/mL, respectively.

Conclusions. Both overt and subclinical hyperthyroidism are more prevalent in patients suffering from persistent atrial fibrillation. In those patients, reverse T3 concentration may presumably be a marker for heart failure. In contrast to evident differences between groups, no correlations were found between TH and echocardiographic parameters. Furthermore, considering a high prevalence of thyroid dysfunction in PAF patients, all AF patients should be obligatory screened for thyroid function at Hospital Emergency Room. Also, as PAF

patients showed higher FT4 levels, both TSH and FT4 should be routinely examined at Internal Medicine Department.

9. Piśmiennictwo

1. Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild Hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 3-9.
2. Almeida NA, Cordeiro A, Machado DS i wsp. Connexin40 messenger ribonucleic acid is positively regulated by thyroid hormone (TH) acting in cardiac atria via the TH receptor. *Endocrinology* 2009; 150: 546-554.
3. Arinc H, Gunduz H, Tamer A i wsp. Evaluation of right ventricular function in patients with thyroid dysfunction. *Cardiology* 2006; 105: 89-94.
4. Auer J, Berent R, Weber T i wsp. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2003; 26: 569-573.
5. Auer J, Eber B. Subclinical hyperthyroidism and atrial fibrillation. *Acta Med Austriaca* 2003; 30: 98-99.
6. Auer J, Scheibner P, Mische T i wsp. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2001; 142: 838-842.
7. Benjamin EJ, Wolf PA, Kannel RB i wsp. Impact of atrial fibrillation on the risk of death – the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
8. Berry JD, Dyer A, Cai X i wsp. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2012; 366: 321-329.

9. Bialy D, Lehman MH, Schumacher DN i wsp. Hospitalization for arrhythmias in the United States. Importance of atrial fibrillation. *J Amer Coll Cardiol* 1992; 19: 41A.
10. Biondi B, Palmeri EA, Lombardi G i wsp. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002; 12: 505-510.
11. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G i wsp. 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: 968-974.
12. Bledowski P, Mossakowska M, Chudek J i wsp. Medical, psychological and socioeconomic aspects of aging in Poland: assumptions and objectives of the PolSenior project. *Exp Gerontol.* 2011; 46: 1003-9.
13. Boyden PA. Models of atrial reentry. *J Cardiovasc Elektrophysiol* 1995; 6: 313-324.
14. Braunwald E. Choroby serca, w: Zipes D. P, Libby P, Bonnow R.O. Urban & Partner. Wrocław 2007.
15. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994; 331: 847-853.
16. Buccelletti F, Carroccia A, Marsiliani D i wsp. Utility of routine thyroid-stimulating hormone determination in new-onset atrial fibrillation in the ED. *Am J Emerg Med.* 2011; 29: 1158-1162.

17. Carr AN, Kranias EG. Thyroid hormone regulation of calcium cycling proteins. *Thyroid* 2002; 12: 453-458.
18. Chen WJ, Yeh YH, Lin KH i wsp. Molecular characterization of thyroid hormone-inhibited atrial L-type calcium channel expression: implication for atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Basic Res Cardiol*. 2011; 106: 163-174.
19. Coulombe P, Dusault JH, Walker P. Plasma catecholamine concentrations in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Metabolism* 1976; 25: 973-979.
20. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and cardiovascular system. *Minerva Endocrinol* 2004; 29: 139-150.
21. Diekman MJM, Harma MPM, Endert E i wsp. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 339-346
22. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990; 88 : 626 –630.
23. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12: 287-293.
24. Everts ME, Verhoeven FA, Bezstarosti K i wsp. Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes. *Endocrinology* 1996; 137: 4235-4242.
25. Faber J, Wiinberg N, Schifter S. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 391-396.
26. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G. Effects of thyroid hormone on the

- cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 31-50.
27. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A i wsp. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 469-473.
 28. Feit H. Thyroid function in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 1988; 4: 151-61.
 29. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Castro A i wsp. Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3337-3343.
 30. Forfar JC, Feek CM, Miller HC i wsp. Atrial fibrillation and isolated suppression of the pituitary thyroid axis: response to specific antithyroid therapy. *Int J Cardiol* 1981; 1: 43-48.
 31. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr i wsp. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291: 2851–2855.
 32. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012 ; Epub ahead of print.
 33. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA i wsp. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-241.

34. Gajek J, Zięba I, Zyśko D. Badania zależności między gęstością receptorów beta adrenergicznych na błonach komórkowych limfocytów, stężeniem amin katecholowych w surowicy a częstością serca u chorych na nadczynność tarczycy. *Pol Merk Lek* 2000; 9: 541-543.
35. Gammage MD, Parle JV, Holder RL i wsp. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2007; 167: 928-934.
36. Gatnar A, Marek B, Pakuła D i wsp. Hormony tarczycy a mięsień sercowy. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 144-148.
37. Go AS, Hylek EM, Phillips KA i wsp. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
38. Godtfredson J . Atrial Fibrillation, etiology, course and prognosis; a follow – up study of 1212 cases. Copenhagen, Denmark, University of Copenhagen 1975; Thesis.
39. Goland S, Shimoni S and Kracoff O. Dilated cardiomyopathy in thyrotoxicosis. *Heart* 1999; 81: 444–449.
40. Graves RJ. Newly observed affectation of the thyroid gland in females. *Lond Med Surg J* 1835; 7: 517-517.
41. Gutierrez C, Blanchard DG. Atrial fibrillation: diagnosis and treatment. *Am*

- Fam Physician. 2011; 83: 61-68.
42. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC i wsp. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659–666.
 43. Harvey W. *Exercitatio anatomia de motu cordis et sanguinis in animalibus*. W tium. Kranklin KJ Lung and Blood Working Group on Atrial Fibrillation. Atrial fibrillation: Current understandings and research imperatives. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1830-1935.
 44. Heeringa J, Hoogendoorn EH, van der Deure WM i wsp. High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2219-2224.
 45. Huang M, Knight PR, Izzo JL Jr. Ca induced Ca release involved in positive inotropic effect mediated by CGRP in ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1999; 276: 259-264.
 46. Hylek EM, Go AS, Chang Y i wsp. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019–1026.
 47. Igbal 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 Tromso Stady. *J Intern Med* 2006; 260: 53-61.

48. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 704-728.
49. Kahaly GJ. Tarczycza i serce. *Thyroid international*. Polska edycja 1999; 1: 3-23.
50. Kamiński GW, Makowski K, Michalkiewicz D i wsp. The influence of subclinical hyperthyroidism on blood pressure, heart rate variability and incidence of arrhythmia. *Thyroid*. 2012 Jan 20. [Epub ahead of print]
51. Kannel WB, Abbot RD , Savage DD i wsp. Epidemiologic features of atrial fibrillation. The Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 30: 108-122.
52. *Kardiologia Polska* 2010; 68, supl. VII: 487- 566; adres strony <http://www.kardiologiapolska.pl>
53. Kazemian P, Oudit G, Jugdutt BI. Atrial fibrillation and heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev* 2011.
54. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J i wsp. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803–2817.
55. Kiss E, Jakab G, Kranias EG i wsp. Thyroid hormone induced alteration in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 1994; 75: 245 –

251.

56. Kiya Y, Miura SI, Zhang B. Effect of levothyroxine on total lipid profiles as assessed by analytical capillary isotachopheresis in a patient with hypothyroidism. *Endocr J* 2006; 53: 865-868.
57. Klein I, Ojamaa K. Thyroid Hormonae and the cardiovascular system . *N Engl J Med* 2001; 15, 344: 501-509.
58. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990; 88: 631-637.
59. Krahn AD , Manfreda J , Tate RB i wsp. The natural history of atrial fibrillation incidence , risk, factors, and prognosis in the Manitoba follow – up study. *Am J Med* 1995; 98: 476-484.
60. Lake FR, Cullen KJ, de Klerk NH i wsp. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust N Z J Med* 1989; 19: 321-326.
61. Langenberg M, Hellemons BS, van Ree JW i wsp. Atrial fibrillation in elderly patients: prevalence and comorbidity in general practice. *BMJ* 1996; 313: 1534.
62. Lee S, Privalsky ML. Heterodimers of retinoic acid receptors and thyroid hormone receptors display unique combinatorial regulatory properties. *Molecular Endocrinology* 2005; 19: 863-878.
63. Levy EG. Thyroid disease in the elderly. *Med Clin North Am* 1991; 75: 151-167.

64. Lewis T. Auricular fibrillation and relationship to clinical irregularity of the heart. *Heart* 1909; 1: 306.
65. Limpawattana P, Sawanyawisut K, Mahankanukrau A i wsp. Clinical manifestations of primary hyperthyroidism In the elderly patients AT the out-patient clinic of Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:178-181.
66. Lip GY, Tean KN, Dunn FG. Treatment of atrial fibrillation in a district general hospital. *Br Heart J*. 1994; 71: 92-95.
67. Lompre AM , Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Expression of the cardiac ventricular alfa and beta – myosin heavy chain genes is developmentally and hormonally regulated. *J Biol Chem* 1984; 259: 6437-6446
68. Mackenzie J. *Diseases of the Heart* 1918.
69. Merillion J.P, P. Passa, J. Chastre, A i wsp. Left ventricular function and hyperthyroidism. *Br Heart J* 1981; 46: 137–143.
70. Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid disease in older people. *Maturitas* 2011; 70: 5-9.
71. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ i wsp. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119–125.
72. Mizuma H, Murakami M, Mori M. Thyroid hormone activation in human vascular smooth muscle cells. Expression of type II iodothyronine deiodinase. *Circ Res* 2001; 88: 33-318.

73. Morkin E . Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation* 1993; 87: 1451-1460.
74. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T i wsp. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423–434.
75. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534–1539.
76. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG i wsp. On behalf of the PROSPER Group. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Heart Failure in Older Persons at High Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; Epub ahead of print.
77. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ i wsp. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422–2434.
78. Ojamaa K, Kenessy A, Klein I. Thyroid hormone of phospholamban phosphorylation in the rat heart. *Endocrinology* 2000; 141: 2139-2144.
79. Ojamaa K, Klemperer JD, MacGilvray SS i wsp. Thyroid hormone and hemodynamic regulation of beta-myosin heavy chain promoter in the heart. *Endocrinology* 1996; 137 : 802 –808.
80. Olshansky SJ, Goldman DP, Zheng Y i wsp. Aging in America in the twenty-

first century: demographic forecasts from the MacArthur Foundation Research Network on an Aging Society. *Milbank Q* 2009; 87: 842-862.

81. Paran Y, Nimrod A, Goldin Y i wsp. Pulmonary hypertension and predominant right heart failure in thyrotoxicosis. *Resuscitation* 2006; 69: 339-341.
82. Park KW, Dai HB, Ojamaa K i wsp. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg* 1997 ;85: 734-738.
83. Phillips SJ, Whisnant JP, WM OF i wsp. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 344-359.
84. Polikar R, Burger AG, Scherrer U i wsp. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993; 87: 1435-1441.
85. Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life Sci* 1982; 30: 585-586.
86. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B i wsp. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance ? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 439-445.
87. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E i wsp. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 541-551.

88. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy and bone. *Thyroid* 1994; 4: 319–326.
89. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 245-264.
90. Ruchała M, Szczepanek E, Skiba A i wsp. Graves' hyperthyroidism following primary hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis in a case of thyroid hemiagenesis: case report. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 55-58.
91. Ruchała M, Szczepanek E, Szaflarski W i wsp. Increased risk of thyroid pathology in patients with thyroid hemiagenesis: results of a large cohort case-control study. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 153-160.
92. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252.
93. Soroush-Yari A, Burstein S, Hoo GW i wsp. Pulmonary hypertension in men with thyrotoxicosis. *Respiration* 2005; 72: 90-94.
94. Stewart S, Hart CL, Hole DJ i wsp. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–521.
95. Stewart S, Hart CL, Hole DJ i wsp. A population-based study of the longterm

- risks associated with atrial fibrillation: 20- -year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359–364.
96. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH i wsp. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.
97. Szczeklik A. Choroby Wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna. Kraków 2011.
98. Toft D, Boon N.A. Thyroid disease and the heart. *Heart* 2000; 84: 455–460.
99. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. Imaging and atrial fibrillation: the role of multimodality imaging in patient evaluation and management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 542-551.
100. Weinbrenner C, Gerbert B, Strasser RH. Schilddrusenhormon und kardiovasculares System. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2215-2219.
101. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
102. Yu YH, Bilezikian JP. Tachycardia- inducet cardiomyopathy secondary to thyrotoxicosis: a young man with previously unrecognized Graves disease. *Thyroid* 2000; 10: 923-927.
103. Zyśko D, Gajek J. Tarczycza a układ krążenia. *Pol Marek Lek* 2004; 16: 411-414.

Wykaz rycin i tabel zamieszczonych w pracy

Ryc. 1 - 3,5,3',5'-czterojodotyronina.....	8
Ryc. 2 - 3,5,3'-trójiodotyronina	9
Ryc. 3 - Rozkurcz izowolumetryczny (IVRT) w chorobach tarczycy.....	12
Ryc. 4 - Wpływ hormonów tarczycy na układ sercowo-naczyniowy.	16
Ryc. 5 - Napływ mitralny w badaniu dopplerowskim	21
Ryc. 6 - Rodzaje migotania przedsionków	33
Ryc. 7 - Kwestionariusz badania podmiotowego.....	41
Ryc. 8 - Karta badania przedmiotowego.....	43
Ryc. 9 - Wiek w grupie badanej i kontrolnej.	48
Ryc. 10 - Struktura płci u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej	49
Ryc. 11 - Stężenie wolnej tyroksyny (ng/ml) u pacjentów w grupie badanej i ..	50
kontrolnej.....	50
Ryc. 12 - Stężenie odwrotnej triiodotyroniny (ng/ml) u pacjentów w grupie ...	50
badanej i kontrolnej.....	50
Ryc. 13 - Stężenie tyreotropiny (μ IU/ml) u pacjentów w grupie badanej i.....	51
kontrolnej.....	51
Ryc. 14 - Stężenie wolnej triiodotyroniny (pg/ml) u pacjentów w grupie badanej	
i kontrolnej.....	51
Ryc. 15 - Lewy przedsionek (mm) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej	54
Ryc. 16 - Frakcja wyrzutowa (%) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej .	54
Ryc. 17 - Przegroda międzykomorowa (mm) u pacjentów w grupie badanej i	
kontrolnej.....	55
Ryc. 18 - Lewa komora (mm) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej	55

Ryc. 19 - Tylna Ściana Lewej komory (mm) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej.....	56
Ryc. 20 - Aorta (mm) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej	56
Ryc. 21 - Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej.....	57
Ryc. 22 - Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (mmHg) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej	58
Ryc. 23 - Korelacja między TSH a wymiarem TŚLK w obydwu grupach analizowanych łącznie.....	62
Ryc. 24 - Korelacja między FT4 a wymiarem LP w grupie kontrolnej.....	65
Ryc. 25 - Korelacja między rT3 a wymiarem TŚLK w grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków	72
Ryc. 26 - Krzywa ROC dla rT3.....	75
Ryc. 27 - Krzywa ROC dla FT4.....	76
Ryc. 28 - Krzywa ROC dla EF.....	76

Tabela 1. Przyczyny migotania przedsionków.....	32
Tabela 2. Wiek w grupie badanej i kontrolnej	48
Tabela 3. Stężenia tyreotropiny, wolnej tyroksyny, wolnej trijodotyroniny oraz odwrotnej trijodotyroniny w grupie badanej i kontrolnej.	49
Tabela 4. Rozkład częstości schorzeń: subkliniczna nadczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, subkliniczna niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy w grupie badanej i kontrolnej.	52
Tabela 5. Parametry echokardiograficzne w grupie badanej i kontrolnej.	53
Tabela 6. Ciśnienie tętnicze w grupie badanej i kontrolnej	57
Tabela 7. Korelacje pomiędzy TSH a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków	59
Tabela 8. Korelacje pomiędzy TSH a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie kontrolnej	60
Tabela 9. Korelacje pomiędzy TSH a parametrami echokardiograficznymi w obydwu grupach analizowanych łącznie.....	61
Tabela 10. Korelacje pomiędzy FT4 a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków	63
Tabela 11. Korelacje pomiędzy FT4 a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie kontrolnej	64
Tabela 12. Korelacje pomiędzy FT4 a parametrami echokardiograficznymi w obydwu grupach analizowanych łącznie.....	66
Tabela 13. Korelacje pomiędzy FT3 a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków	68
Tabela 14. Korelacje pomiędzy FT3 a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie kontrolnej	69
Tabela 15. Korelacje pomiędzy FT3 a parametrami echokardiograficznymi w obydwu grupach analizowanych łącznie.....	70
Tabela 16. Korelacje pomiędzy rT3a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie badanej z utrwalonym migotaniem przedsionków	71

Tabela 17. Korelacje pomiędzy rT3 a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie kontrolnej 73

Tabela 18. Korelacje pomiędzy rT3 a parametrami echokardiograficznymi w obydwu grupach analizowanych łącznie 74