

INTERACȚIUNILE HORMONI TIROIDENI – TENSIUNE ARTERIALĂ LA PACIENȚII CU TIROIDITĂ AUTOIMUNĂ

INTERACTIONS BETWEEN THYROID HORMONE AND BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Rezumat

Stările de hipotiroidie manifestă și subclinică sunt asociate cu o creștere a rezistenței vasculare sistemice și hipertensiune arterială. Variațiile de concentrație a hormonilor tiroidieni în limitele eutiroidie, de asemenea, influențează sistemul cardiovascular și anume vasodilatarea endotelial dependentă și tensiunea arterială. Efectele cardiovasculare ale hormonilor tiroidieni sunt consecința modulării directe a rezistenței vasculare sistemice și interacțiunii lor cu alte sisteme metabolice implicate în reglarea tonusului vascular și a volumului sanguin.

Svetlana PROTOPOP*

*Catedra Biochimie și Biochimie clinică,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău*

* - lector superior

Summary

Overt and subclinical hypothyroidism is associated with an increase in systemic vascular resistance and hypertension. Variation in serum thyroid hormone concentrations within the euthyroid range also influences cardiovascular system, including endothelium-dependent vasodilation and blood pressure. The cardiovascular effects of thyroid hormones results from direct modulation of systemic vascular resistance and from interactions with other metabolic systems implicated in regulation of vascular tonus and blood volume.

Actualitatea studiului

Hormonii tiroidieni (HT) au efecte relevante asupra sistemului cardiovascular ce rezultă din acțiunea directă asupra cardiomiocitelor și din acțiunea asupra vaselor sanguine periferice [17,33]. Atât stările de hipo- cât și de hipertiroidie sunt însoțite de hipertensiune arterială (HTA), ceea ce denotă că mecanismele moleculare implicate în geneza HTA sunt distincte în aceste stări patologice [26,27]. În stările de hipertiroidie are loc preponderent mărirea tensiunii arteriale (TA) sistolice, determinată de micșorarea rezistenței vasculare sistemice, accelerarea ritmului cardiac și creșterea respectivă a debitului cardiac [26]. Stările de hipotiroidie sunt însoțite de creșterea tensiunii arteriale diastolice grație mării rezistenței vasculare sistemice [23,24]. Literatura în domeniu indică o prevalență mai înaltă a HTA în stările de hipotiroidie cronică [4,16,27].

Un șir de studii relatează că hipotiroidia clinică este însoțită de creșterea tensiunii arteriale diastolice [4,25,31], iar tratamentul substitutiv cu tiroxină normalizează TA [2]. Hipotiroidia subclinică, caracterizată prin valori normale ale hormonilor tiroidieni și moderat crescute ale TSH-lui, de asemenea contribuie la apariția HTA [3,19].

Mai mult decât atât, un șir de studii recente au relatat că chiar și în categoria subiecților cu funcție tiroidiană normală este prezentă o asociere directă între valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice cu concentrația plasmatică a hormonilor tiroidieni [1,8,9,14]. Astfel, cercetarea efectuată de Gumieniak

O și coautorii [9] a evidențiat o prevalență mai înaltă a hipertensiunii arteriale la persoanele ce prezentau valori mai înalte a TSH-lui și mai scăzute ale HT. Cu un an mai târziu, același grup de cercetători a constatat că la persoanele eutiroidie cu anamneză familială hipertensivă valorile plasmatică ale TSH-lui sunt mai înalte comparativ cu persoanele normotensive. Aceste date pledează în favoarea existenței variantelor genetice ce afectează atât reglarea TA, cât și a nivelului tirotropinei. Mai mult ca atât, concentrațiile sporite ale TSH-lui la persoanele hipertensive ar servi markeri fenotipici ai acestor variante genetice [8]. Iqbal A și coautorii [14] relatează că în categoria subiecților eutiroidi există o corelație liniară pozitivă între nivelul tirotropinei și tensiunea arterială sistolică și diastolică. Rezultate similare au fost relatate de Asvold BO și coautorii [1]. Astfel, datele acestei cercetări efectuate pe un eșantion apreciabil de subiecți indică că mărirea concentrației tirotropinei cu 1 mIU/L contribuie la sporirea presiunii arteriale sistolice cu 2,0 mmHg la bărbați și 1,8 mmHg la femei, iar a presiunii diastolice cu 1,6 mmHg la bărbați și 1,1 mmHg la femei.

Mecanismele implicate în geneza HTA sunt multiple și incomplet elucidate la momentul actual. Se consideră că T₃ posedă efect vasodilatator asupra arteriolelor, determinat de acțiunea directă a hormonului asupra celulelor musculare netede vasculare (CMNV) responsabile de relaxare [17]. Acest fapt a fost dovedit de cercetările efectuate pe culturi de CMNV [23] și pe arterei izolate din mușchii scheletici de șobolani

[24]. Ojamaa K și coautorii au identificat că CMNV posedă două situsuri pentru fixarea T_3 . Expunerea acestor celule la acțiunea T_3 provoacă relaxare celulară în 10 minute, pe când T_4 și rT_3 nu manifestă acest efect. Cu scopul de a determina căile de transducție a semnalului hormonal autorii au determinat conținutul AMPc și GMPc și au constatat că concentrația acestor mesageri nu se modifică în timpul relaxării CMNV [23]. Rezultatele acestui studiu sugerează posibilitatea existenței unor mecanisme distincte de cele mediate de AMPc și GMPc.

Park KW și coautorii [24] au determinat acțiunea T_3 și T_4 asupra arterelor intacte și în prezența inhibitorului nitricoxid-sintazei endoteliale (NOSe). Rezultatele studiului au arătat că efectul vasodilatator este mediat preponderent de către T_3 și este mai pronunțat în arterele intacte, ceea ce dovedește existența unor mecanisme de reglare a presiunii arteriale dependente de endotelium. În acest context, date recente au relevat că în CMNV umane are loc expresia deiodinazei tip II, enzimă implicată în conversia tiroxinei inactive în triiodtironina activă. Această lucrare evidențiază importanța producerii locale de T_3 din T_4 în reglarea tonusului vascular în condiții normale și, posibil, patologice [21].

Recent, studiul efectuat de Hiroi Y și coautorii [12] a relatat că HT nontranscripțional activează calea mediată de fosfatidilinozitol-3-kinaza/proteinkinaza B (PI3K/PKB). Activarea rapidă a acestei căi de către T_3 conduce la creșterea activității NOSe și micșorarea TA. Aceste rezultate indică că unele efecte hemodinamice ale HT sunt atribuite activării NOSe și sugerează ideea că activarea NOSe și PKB de către T_3 poate fi terapeutic benefică în patologii cardiovasculare. În plus, activarea acestei căi de către HT este similară cu cea efectuată prin intermediul receptorilor estrogeni și glucocorticoizi [10,18]. Totuși, administrarea hormonilor steroizi este des însoțită de efecte adverse semnificative, de felul cancerului uterin și mamar, HTA și osteoporozei. Acest fapt exclude posibilitatea utilizării lor în patologia cardiovasculară. Astfel, administrarea acută a HT, comparativ cu hormonii steroizi, ar fi, posibil, o alternativă eficientă în scopul asigurării protecției cardiovasculare.

Rolul obligatoriu al receptorilor tiroidieni în activarea indusă de T_3 a NOSe și protecția antiischemică este demonstrată de cercetările ce au fost efectuate în prezența antagoniștilor HT sau pe șoareci cu mutații induse ale TR α și NOSe [7]. Forma predominantă a receptorilor tiroidieni pentru celulele endoteliale vasculare este TR α_1 și, probabil, anume această izoformă mediază activarea căii PI3K/PKB/NOSe [12].

Deoarece principala cotă a T_3 plasmatic este legată cu proteinele de transport (TBG-thyroxine-binding protein, albumina și prealbumina), doar 0,3% de triiodtironină este liberă și poate interacționa cu receptorii specifici. Dacă pentru efectele TRE-dependente (TRE – thyroid hormone-response element) sunt suficiente concentrații picomolare ale T_3 activarea PKB și NOSe necesită cantități mult mai înalte [33]. Totuși, injectarea a 100 μ g de T_3 unui lot de voluntari eutiroizi a condus la creșterea concentrației plasmatice a T_3 >60 pmol, suficientă pentru a micșora rapid rezistența vasculară sistemică și TA [28]. Această descoperire indică că efectele farmacologice ale HT asupra sistemului cardiovascular au loc la concentrații ale T_3 ce depășesc mult pe cele necesare pentru realizarea efectelor TRE-dependente. Rămâne să fie clarificat, de ce pentru activarea PKB și NOSe sunt necesare cantități mult mai înalte ale HT comparativ cu cele necesare

pentru efectele TRE-dependente. Un alt studiu recent [22] evidențiază că T_3 posedă efecte directe asupra vaselor rezistente datorită intensificării funcției endoteliale și a vasoconstricției induse de noradrenalină. În contradicție cu datele obținute în cercetarea efectuată de Schmidt BM și coautorii [28] efectele HT se manifestau la concentrații relativ mici de T_3 și doar la 2 ore după administrarea hormonului ceea ce pledează în favoarea efectelor TRE-dependente [22].

Polikar R [25] susține că HT conlucrează cu sistemul nervos simpatic în reglarea tonusului vascular și anume, modifică sensibilitatea simpatergică prin modularea funcției și a densității receptorilor adrenergici. Hoit BD și coautorii [13] relatează că HT măresc expresia receptorilor β_1 - și, mai pronunțat, a celor β_2 -adrenergici, dar nu modifică sensibilitatea acestor receptori la stimulii adrenergici.

Micșorarea concentrației HT este asociată cu o sporire proporțională a valorilor plasmatiche ale adrenalinei și noradrenalinei. Tratamentul substitutiv cu HT abolește stimularea simpato-adrenală și reduce valorile presiunii arteriale [5]. Datele acestui studiu demonstrează că stimularea simpato-adrenală contribuie la menținerea HTA în hipotiroidia acută, mecanism ce contracarează micșorarea inotropismului miocardului și debitului cardiac [16]. Constatarea că, în stările de hipotiroidie, valorile plasmatiche ale adrenalinei și noradrenalinei nu corelează între ele [5] pledează în favoarea existenței unor mecanisme reglatoare distincte caracteristice acestor doi neurohormoni.

În plus la activarea simpatică, secreția de adrenalină mai poate fi stimulată de corticotropină și hormonii glucocorticoizi [11]. În acest context, sunt binevenite datele obținute de Fommei E și coautorii [5] care au găsit valori sporite ale cortizolului și aldosteronului la pacienții cu hipotiroidie. Se poate de conchis că stimularea adrenergică și adrenocorticală reprezintă mecanisme sinergice de menținere a HTA în stările de hipotiroidie.

În timp ce în stările de hipotiroidie secreția de aldosteron este păstrată sau chiar sporită, activitatea reninei plasmatiche este scăzută [5,16]. În condițiile unei activități scăzute a reninei, secreția de aldosteron ar fi menținută de către corticotropină. În susținerea acestei idei pot fi înaintate rezultatele unor cercetări efectuate pe animale, care au raportat o creștere reactivă a nivelului corticotropinei ca răspuns la disfuncția cortexului suprarenal indusă de hipotiroidia acută [32]. Compensarea disfuncției cortexului suprarenal ar fi importantă din punct de vedere al efectelor hemodinamice ale corticosteroizilor care ar contribui la păstrarea debitului cardiac prin susținerea volumului sanguin și a randamentului cardiac.

Oricum, interpretarea *per se* a sporirii nivelului plasmatic al catecolaminelor, aldosteronului și cortizolului din disfuncțiile tiroidiene este dificilă. Toate aceste modificări pot fi evaluate luând în considerație variațiile de volum ce însoțesc stările de hipotiroidie. Volumul intravascular și masa eritocitară sunt scăzute în hipofuncția glandei tiroide [17] și din acest motiv pacienții cu hipotiroidie sunt mai sensibili la variațiile saline comparativ cu subiecții sănătoși [20]. S-ar putea de afirmat că creșterea concentrației catecolaminelor și, foarte probabil, a aldosteronului și cortizolului poate fi, cel puțin parțial, secundară diminuării epurării lor din sânge [25]. Un alt mecanism patologic ce favorizează retenția de sodiu și apă în stările de hipotiroidie este creșterea secreției de vasopresină și micșorarea secreției peptidului natriuretic atrial [29,30,34].

Studiul efectuat de Fukuyama K și coautorii [6] a stabilit că triiodtironina micșorează expresia receptorilor vasculari tip I pentru angiotenzină la nivel transcripțional și posttranscripțional, în așa mod atenuând funcțiile biologice ale angiotenzinei II. În stările de hipotiroidie superexpresia receptorilor pentru angiotenzină ar fi un mecanism adițional de mărire a rezistenței vasculare sistemice și a presiunii arteriale.

Legătura patobiochimică între disfuncția tiroidiană și controlul TA este mult mai relevantă din punct de vedere clinic luând în considerație prevalența consecventă a hipotiroidiei (3-4%) la persoanele cu hipertensiune arterială [31] și cu hipertensiune renală (1%) [15].

Obiectivele studiului

Aprecierea asocierii valorilor plasmatiche ale hormonilor tiroidieni cu presiunea arterială sistolică și diastolică și elucidarea bazelor moleculare ale apariției hipertensiunii arteriale la pacienții cu tiroidită autoimună primar depistată cu diferite grade de alterare a funcției tiroidiene.

Materiale

Pentru studiu au fost selectate 70 paciente cu tiroidită autoimună (TAI) primar depistată. Diagnosticul TAI a fost efectuat în baza prezenței titrului pozitiv al anticorpilor anti-tiroidperoxidaza (>75 IU/mL), a tabloului clinic și sonografic caracteristic patologiei autoimune a glandei tiroide. Pentru lotul martor au fost selectate 27 femei sănătoase.

Forma clinică a TAI a fost stabilită în funcție de valorile TSH-lui și ale tiroxinei libere. Pacientele cu concentrație normală a TSH-lui (0,34-5,0 μIU/mL) și a tiroxinei libere (0,58-1,64 ng/dL) alcătuiesc lotul eutiroid (E). Valorile TSH-lui înalte, iar ale tiroxinei libere în limite normale au clasat pacientele în lotul cu hipotiroidie subclinică (HSC). Pacientele care au relatat nivel înalt al TSH-lui și scăzut al tiroxinei libere au format lotul cu hipotiroidie clinică (HC).

Conform acestor criterii au fost clasate următoarele loturi:

Lotul M – 27 femei sănătoase;

Lotul E – 31 paciente cu tiroidită autoimună, eutiroidie;

Lotul HSC – 20 paciente cu tiroidită autoimună, hipotiroidie subclinică;

Lotul HC – 19 paciente cu tiroidită autoimună, hipotiroidie clinică.

Metode

Anticorpilor anti-tiroperoxidaza (anti-TPO) au fost dozați prin analiza enzimatică imunometrică cu kit-ul „Anti-TPO” (ORGENTEC - Germania).

Valorile TSH-lui, ale triiodtironinei libere (T3 liber) și tiroxinei libere (T4 liber) au fost determinate prin metoda imunochemiluminescentă, utilizând trusele „HYPERsensitive hTSH”, „FREE T3” și „FREE T4” (BECKMAN - SUA) la analizatorul „ACCESS Immunoassay Systems”.

Măsurarea tensiunii arteriale – s-au înregistrat valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice (TAs) și diastolice (TAd), obținute prin trei măsurări succesive la ambele brațe la intervale de timp de trei minute.

Prelucrarea statistică a datelor obținute a fost efectuată cu programul statistic StatsDirect. Pentru determinarea veridicității deosebirilor indicilor estimați a fost aplicat procedeul statistic Mann-Whitney U test, corelațiile între indicii studiați au fost determinate utilizând regresia liniară simplă.

Rezultate și discuții

Valorile plasmatiche ale anticorpilor anti-tiroidperoxidaza, TSH-lui, fracțiilor libere ale triiodtironinei și tiroxinei ce au servit criteriile de diagnostic ale tiroiditei autoimune și de stabilire a gradului de alterare a funcției tiroidiene sunt redată în Tabelul 1. Datele prezentate denotă că nivelul plasmatic al TSH-lui și titrul anticorpilor anti-tiroidperoxidaza diferă semnificativ în toate eșantioanele pacienților cu TAI comparativ cu subiecții lotului martor. Concentrația triiodtironinei, formei active a hormonilor tiroidieni, suferă fluctuații esențiale în dependență de gradul disfuncției tiroidiene. Astfel pacienții eutiroidi (3,42±0,37 pg/mL) și cei cu hipotiroidie subclinică (3,41±0,34 pg/mL) prezintă valori mai înalte ale T₃ liber comparativ cu subiecții sănătoși (3,26±0,35 pg/mL). Cele depistate s-ar părea să fie paradoxale, dar sublimă prezența unei reacții compensatorii a hipofizei care secretă mai multă tirotropină cu scopul de a menține funcția tiroidiană în limite normale. Numai în categoria pacienților cu hipotiroidie clinică se constată o scădere esențială statistic veridică a concentrației T₃ liber (2,62±0,74 pg/mL, p<0,001).

Variațiile plasmatiche ale tiroxinei poartă un caracter deosebit de cele prezentate de T₃ și reflectă mai concret gradul de alterare a funcției tiroidiene. Rezultatele obținute denotă o scădere progresivă a concentrației T₄ liber statistic veridică pe măsura avansării disfuncției glandei tiroide (lotul martor - 0,87±0,12 ng/dL; lotul eutiroid - 0,8±0,13 ng/dL, p<0,05; lotul cu HSC - 0,7±0,12 ng/dL, p<0,001; lotul cu HC - 0,37±0,14 ng/dL, p<0,001). Acest fenomen poate fi elucidat prin faptul că tiroxina servește drept sursă plasmatică de T₃, dar este capabilă să o mențină în limite normale doar în etapele incipiente ale procesului autoimun.

Tabelul 1

Valorile plasmatiche ale anticorpilor anti-tiroidperoxidaza, TSH-lui, fracțiilor libere ale triiodtironinei și tiroxinei

	martor (27)	TAI (70)	e (31)	HSC (20)	HC (19)
Vârsta, ani	38,7±6,15	40,5±6,74	40,0±7,15	41,1±6,59	40,7±6,51
Anti-TPO, UI/mL	18,6 (3,2-39)	214,0 (76,8-1050) ***	165,8 (77,5-455) ***	225,8 (79,5-705) ***	280,2 (76,8-1050) ***
TSH, μIU/mL	1,51 (0,65-3,3)	11,31 (1,0-97,0) ***	2,25 (1,0-4,0) ***	6,61 (5,4-11,92) ***	31,04 (10,8-97,0) ***
T ₃ liber, pg/mL	3,26±0,35	3,2±0,6	3,42±0,37	3,41±0,34	2,62±0,74 ***
T ₄ liber, ng/dL	0,87±0,12	0,67±0,23 ***	0,8±0,13 *	0,75±0,12 ***	0,37±0,14 ***

Notă: În tabel sunt redată valorile medii M±abaterea standard σ sau (valoarea inferioară – valoarea superioară). TAI – pacienți cu tiroidită autoimună; E – pacienți cu tiroidită autoimună, eutiroidie; HSC – pacienți cu tiroidită autoimună, hipotiroidie subclinică; HC – pacienți cu tiroidită autoimună, hipotiroidie clinică. * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001.

În Tabelul 2 sunt prezentate valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în eșantioanele pacienților cu

tiroidită autoimună și lotul martor. Compararea presiunii arteriale sistolice și diastolice a întregului eșantion de pacienți cu TAI (TAs - 119,8±12,4 și TAd - 79,4±7,6 mmHg) cu subiecții sănătoși (TAs - 116,0±13,1 și TAd - 76,3±8,1 mmHg) n-a evidențiat deosebiri esențiale. Analiza pacienților în dependență de gradul de alterare a funcției tiroidiene a constatat o creștere progresivă a tensiunii arteriale. Astfel, TA la pacienții lotului cu eutiroidie (TAs - 116,1±10,6 și TAd - 77,2±7,0 mmHg) nu diferă de lotul martor (TAs - 116,0±13,1 și TAd - 76,3±8,1 mmHg). La pacienții cu HSC cifrele tensiunii arteriale devin mai înalte (TAs - 122,5±11,5 și TAd - 81,0±6,6 mmHg), iar la cei cu HC deosebirile devin statistic semnificative (TAs - 123,2±11,1 mmHg, $p < 0,05$; TAd - 82,6±5,9 mmHg, $p < 0,01$). Rezultatele obținute sunt în acord cu datele literaturii ce relatează o prevalență înaltă a hipertensiunii arteriale la pacienții cu hipotiroidie subclinică și manifestă [2,4,25,31]. Deosebirile relativ mici ale tensiunii arteriale la pacienții cu tiroidită autoimună comparativ cu subiecții sănătoși poate fi cauzat de faptul că în studiul nostru au fost incluși pacienți primar depistați cu o durată scurtă a disfuncției tiroidiene.

Tabelul 2
Tensiunea arterială sistolică și diastolică

	martor (27)	TAI (70)	e (31)	HSC (20)	HC (19)
Vârsta, ani	38,7 ± 6,15 (30-50)	40,5 ± 6,74 (29-50)	40,0 ± 7,15 (29-50)	41,1 ± 6,59 (31-49)	40,7 ± 6,51 (30-50)
TAs, mmHg	116,1 ± 10,6	119,8 ± 12,4	116,0 ± 13,1	122,5 ± 11,5	123,2 ± 11,1 *
TAd, mmHg	77,2 ± 7,0	79,4 ± 7,6	76,3 ± 8,1	81,0 ± 6,6	82,6 ± 5,9 **

Notă: În tabel sunt redate valorile medii $M \pm$ abaterea standard σ sau (valoarea inferioară - valoarea superioară). TAI - pacienți cu tiroidită autoimună; E - pacienți cu tiroidită autoimună, eutiroidie; HSC - pacienți cu tiroidită autoimună, hipotiroidie subclinică; HC - pacienți cu tiroidită autoimună, hipotiroidie clinică. TAs - tensiunea arterială sistolică; TAd - tensiunea arterială diastolică. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Analiza pacienților cu TAI a stabilit o corelație pozitivă statistic semnificativă între TAd și nivelul plasmatic al TSH-lui ($r=0,27$, $p=0,022$) și o corelație negativă statistic semnificativă între TAd și concentrația triiodtironinei libere ($r=-0,28$, $p=0,021$) (Tabelul 3). De asemenea, tensiunea arterială diastolică corelează negativ cu concentrația T_4 liber ($r=-0,23$). Aceleași tendințe se denotă și pentru TAs - legătură pozitivă cu valorile plasmatiche ale TSH-lui ($r=0,18$) și negativă cu cele ale fracțiilor libere ale T_3 ($r=-0,21$) și T_4 ($r=-0,11$), cu toate că corelațiile nu sunt statistic semnificative. O asociere pozitivă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice cu concentrația TSH-lui se observă și la subiecții lotului martor ($r=0,2$ și $r=0,18$ respectiv). Rezultatele obținute confirmă asocierea pozitivă dintre nivelul tirotropinei și TA, relatată de un șir de studii recente efectuate pe persoane cu funcție tiroidiană normală [1,8,9,14]. Cu toate că titrul anticorpilor anti-tiroidperoxidaza la pacienții cu TAI diferă semnificativ de lotul de control, ei n-au corelat cu cifrele TA. Acest fapt denotă că anti-TPO determină gradul de alterare a funcției tiroidiene, dar nu influențează direct tensiunea arterială.

Tabelul 3

Corelații între valorile plasmatiche ale TSH-lui, fracțiilor libere ale triiodtironinei și tiroxinei cu tensiunea arterială sistolică și diastolică

Lotul	Indicii	Tas r p	Tad r p
Martor (27)	TSH	0,2 N/S	0,18 N/S
	T_3 liber	-0,03 N/S	-0,11 N/S
	T_4 liber	0,08 N/S	0,05 N/S
TAI (70)	TSH	0,18 N/S	0,27 0,022
	T_3 liber	-0,21 N/S	-0,28 0,021
	T_4 liber	-0,11 N/S	-0,23 N/S

Notă: r-coeficientul de corelație; p-coeficientul de veridicitate statistică; N/S-statistic ne semnificativ ($p > 0,05$).

Concluzii

1. Stările de hipotiroidie subclinică și clinică sunt însoțite de o creștere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice.
2. În tiroidita autoimună valorile plasmatiche ale TSH-lui corelează pozitiv, iar ale fracțiilor libere ale triiodtironinei și tiroxinei - negativ cu tensiunea arterială diastolică și, mai puțin pronunțat, cu tensiunea arterială sistolică.
3. La subiecții lotului martor se conturează o asociere pozitivă între nivelul plasmatic al TSH-lui și tensiunea arterială sistolică și diastolică.

Bibliografie

1. ASVOLD BO, BJORO T, NILSEN TI, VATTEN LJ 2007 Association between blood pressure and serum thzroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 92(3:841-5)
2. DERNELLIS J, PANARETOU M 2002 Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J* 143:718-724
3. FABER J, PETERSEN L, WIINBERG N, SCHIFTER S, MEHLSSEN J 2002 Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 12:319-324
4. FLETCHER AK, WEETMAN AP 1998 Hypertension and hypothyroidism. *J Hum Hypertens* 12:79-82
5. FOMMEI E, IERVASI G 2002 The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1996-2000
6. FUKUYAMA K, ICHIKI T, TAKEDA K, TOKUNO U, et al. 2003 Down-regulation of vascular angiotensin II type 1 receptor by thyroid hormone. *Hypertension*. 2003;41: 598-603.
7. FURUYA, F, HANOVER, JA & CHENG, SY. 2006 Activation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling by a mutant thyroid hormone β -receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 1780-1785.
8. GUMIENIAK O, HURWITZ S, PERLSTEIN TS, NGUMEZI UC, et al. 2005 Aggregation of high-normal thyroid-stimulating hormone in hypertensive families. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5985-5990
9. GUMIENIAK O, PERLSTEINTS, HOPKINS PN, BROWN NJ, et al. 2004 Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3455-3461
10. HAFEZI-MOGHADAM, A, SIMONCINI, T, YANG, E, LIMBOURG, et al. 2002 Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 8, 473-479.
11. HAUGER-KLEVENE JH, BROWN H, ZAVALETA J 1972 Plasma renin activity in hyper and hypothyroidism: effect of adrenergic blocking agents. *J Clin Endocrinol Metab* 34:625-629
12. HIROIY, KIM HH, YING H, FURUYA F, HUANG Z, et al. 2006 Rapid nongenomic actions of thyroid hormone PNAS | September 19, 2006, vol. 103, no. 38,14104-14109
13. HOIT BD, KHOURY SF, SHAO Y, GABEL M, LIGGETT SB, WALSH RA. 1997 Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulat*

14. IQBAL A, FIGENSCHAU Y, JORDE R 2006 Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromso study. *J Hum Hypertens* 20:932–936
15. KAPLAN NM 1998 Renal vascular hypertension. In: Pine Jr JW, ed. *Clinical hypertension*. Baltimore: Williams & Wilkins; 301–321
16. KLEIN I 1990 Thyroid hormone and the cardiovascular . *Am J Med* 88:631–637
17. KLEIN I, OJAMAA K 2001 Thyroid hormone: targeting the vascular smooth muscle cell. *Circ Res* 88:260–261
18. LIMBOURG, FP, HUANG, Z, PLUMIER, JC, SIMONCINI, T, et al. 2002 Rapid nontranscriptional activation of endothelial nitric oxide synthase mediates increased cerebral blood flow and stroke protection by corticosteroids. *J Clin Invest* 110, 1729–1738.
19. LUBOSHITZKY R, AVIV A, HERER P, LAVIE L 2002 Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 12:421–425
20. MARCISZ C, JONDERKO G, KUCHARZ EJ 2001 Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy. *Am J Hypertens* 14:995–1002
21. MIZUMA H, MURAKAMI M, MORI M 2001 Thyroid hormone activation in vascular muscle cells: expression of type II iodothyronine deiodinase. *Circ Res* 88:313–318
22. NAPOLI R, GUARDASOLE V, ANGELINI V, ZARRA E, et al. 2007 Acute effects of triiodothyronine on endothelial function in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* Vol.92, NO.1 1250-1254
23. OJAMAA K, KLEMPERER JD, KLEIN I 1996 Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 6:505–512
24. PARK KW, DAI HB, OJAMAA K, LOWESTEIN E, KLEIN I, SELLKE FW 1997 The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg* 85:734–738
25. POLIKAR R, BURGER AG, SHERNER U, NICOD P 1993 The thyroid and the heart: a reevaluation. *Circulation* 87:1435–1441
26. PRISANT LM, GUJRAL JS, MULLOY AL 2006 Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 8:596–599
27. SAITO I, ITO K, SARUTA T 1983 Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension* 5:112–115
28. SCHMIDT BM, MARTIN N, GEORGENS AC, TILLMANN HC, FEURING M, CHRIST M, WEHLING M 2002 Nongenomic cardiovascular effects of triiodothyronine in euthyroid male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1681–1686
29. SERGEV O, RACZ K, VARGA I, KISS R, FUTO L, MOHARI K, GLAZ E 1990 Thyrotropin-releasing hormone increases plasma atrial natriuretic peptide levels in humans. *J Endocrinol Invest* 13:649–652
30. SKOWSKY RW, KIKUCHI TA 1978 The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *Am J Med* 64:613–621
31. STREETEN DH, ANDERSON GH JR, HOWLAND T, CHIANG R, SMULYAN H 1988 Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension* 11:78–83
32. TOHEI A, WATANABE G, TOYA K 1998 Hypersecretion of corticotrophin-releasing hormone and arginine vasopressin in hypothyroid male rats as estimated with push-pull perfusion. *J Endocrinol* 156:395–400
33. YEN PM 2001 Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 81:1097–1142
34. ZAMIR N, SLOVER M, OHMAN KP 1993 Thyroid hormone restores atrial stretch-induced secretion of atrial natriuretic peptide in hypophysectomized rats. *Horm Metab Res* 25:152–155