

Acțiunea hormonilor tiroidieni asupra funcției cardiovasculare și renale în afectul tiroidian

The action of thyroid hormones on the cardiovascular and renal functions in thyroid disorders

Andreea Pap*, Romeo T. Cristina
Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

*Correspondență: pap.andreea@ymail.com

Cuvinte cheie: glanda tiroidă, tiroxina T₄, triiodtironina T₃, sistemul cardiovascular, sistemul renal
Keywords: thyroid gland, , tyroxine, triiodtironine, cardiovascular system, renal system

Rezumat

Funcția cardiovasculară și renală suferă o serie de modificări hemodinamice sub acțiunea excesului de hormoni tiroidieni dar a căror patogenitate poate fi redusă odată cu tratarea afecțiunii primare, hipertiroidism sau hipotiroidism. Atunci când tratamentul nu este administrat eficient, afecțiunile secundare se permanentizează cu săderea calității și speranței de viață. Pentru diagnosticarea corectă și pentru a realiza o schemă de tratament cât mai eficientă, implicarea hormonilor tiroidieni în aceste funcții vitale trebuie cunoscută și tratată cu conștiințiozitate.

Abstract

The cardiovascular and renal system suffer a series of hemodynamic changes under the action of excess thyroid hormone. The pathogenity of this excess can be reduced once the primary disease, hyperthyroidism or hypothyroidism, is under treatment. When treatment is not efficiently administered, the secondary disorders will become permanent and the quality and expectancy of life will be reduced. This is why the effects and the consequences of the thyroid hormones need to be fully understood.

Introducere

Hipertiroidismul este o endocrinopatie caracterizată prin hiperproducția și hipersecreția de hormoni tiroidieni (HT), tiroxina (T₄) și triiodtironina (T₃) a căror acțiune este prezentă în toate sistemele organismului.

Hipertiroidismul, este o afecțiune endocrină extrem de comună felinei domestice, și mai puțin comună canidelor.

De exemplu, în cadrul clinicilor veterinare din SUA, hipertiroidismul este diagnosticat la aproximativ 10% din pisicile cu vârste avansate (41) iar în raportul efectuat de către Animal Medical Center se arată că prevalența hipertiroidismului felin este de aproximativ 1-2% din toate pisicile examinate (15).

Din punct de vedere morfopatologic, hipertiroidismul este consecința unor

adenoame benigne unilaterale sau bilaterale, implicând unul sau ambii lobi tiroidieni.

Prezența acestuia la pisici a fost observată încă de la începutul anilor 1980 afectând felinele și canidele ce depășesc vârsta de cinci ani (25).

În rândul canidelor, acesta are o prevalență de 1-4% din totalul afecțiunilor neoplazice prezente la această specie și 10% din totalul carcinoamelor tiroidiene, față de feline, la care carcinoamele sunt prezente în mai puțin de 5% din neoplazmele tiroidiene, dar la care adenocarcinoamele tiroidiene sunt mai frecvent prezente.

Un număr mare din pisicile cu afecțiuni tiroidiene prezintă tumori benigne și hipertiroidism, pe când la câini se întâlnesc frecvent mase tiroidiene maligne, asociate unei stări eutiroide (14, 56).

Anamneza sau semnele clinice caracteristice hipertiroidismului sunt observate mai ales la felinele cu vârste cuprinse între 8-22 ani și la canidele începând cu vârsta medie, de la cinci până la zece ani.

La pisici, doar un procent redus de 5% afectează pisicile sub vârsta de opt ani. Semnele clinice sunt reprezentate de pierderea în greutate, polidipsie, poliurie, polifagie, vomă, agresivitate, și hiperactivitate (14, 40, 41, 56).

Studiile au depistat chiar și o oarecare prevalență de sex a acestor afecțiuni tiroidiene, în rândul oamenilor, fiind afectate între 9-15% din femeile adulte și mai puțin bărbații adulți. Însă după depășirea vârstei medii, prevalența bolii la bărbați se apropie procentual de cea a femeilor (27).

La animale, în schimb, pisicile din rasa Himalayană și Siameză par a fi mai puțin sensibile, iar la canide, Peterson (2016) a observat o prevalență crescută la canidele aparținând raselor Boxer, Beagle, Golden și Labrador Retriever (14, 41, 56).

Dintre aceștia, doar un procent redus de 5% sunt afectate de o formă opusă de hipertiroidism, și anume, *hipertiroidismul apatetic* manifestat clinic prin apatie, anorexie și slăbiciune (14).

Mecanismul de acțiune al hormonilor tiroidieni în cord

Modificările cardiace în prezența hormonilor tiroidieni a fost relatată încă din anul 1785, de către *Caleb Parry* (39) un medic britanic care a observat că între insuficiența cardiacă și creșterea volumului glandei tiroide există o legătură, iar la baza acestei afirmații stau cele 5 cazuri clinice publicate de acesta într-un articol în anul 1825 în "*Collections from the unpublished Medical Writings of the late Caleb Hillier Parry vol II*" (39).

Modificările cardiovasculare apărute în cadrul acestei endocrinopatii sunt rezultatul creșterii necesităților circulatorii date de metabolismul accelerat cu încercarea de a disipa excesul de căldură produs (47).

Modificarea parametrilor cardiaci sub acțiunea hiperproducției de hormoni tiroidieni

se datorează acțiunii pe care o au aceștia asupra anumitor căi moleculare din cord și vascularizație și este mediată de două mecanisme (13):

- acțiune directă asupra transcripției genelor cardiace specifice și nespecifice
- acțiune nongenomică pe membranele plasmactice ale mitocondrii și reticulului endoplasmatic (ER)

Produșii de secreție ai glandei tiroide, triiodotironina (T_3) și tiroxina (T_4), sunt produși lipofili ce traversează ușor membrana citoplasmatică a celulelor țintă, chiar și cea a cardiomiocitelor (13).

T_3 este hormonul cu acțiune biologică principală în cardiomiocite, fiind evidențiată la acest nivel de către *Everts și col.* (12) prezența proteinelor transportoare specifice triiodotironinelor (13).

Chiar dacă T_4 este convertit în T_3 în citosolul numeroaselor celulelor țintă, nu există nici o dovadă cuantificabilă care să ateste conversia acestora și în cardiomiocite.

Odată ajunsă în celula țintă, triiodotironina se cuplează cu receptorii nucleari ai hormonilor tiroidieni (THR) unde își exercită acțiunea direct asupra funcției cardiace.

Astfel, receptorii nucleari mediază inducerea transcripției prin cuplarea elementul de răspuns tiroid localizat (TRE) aflată în regiunea promotor a genelor reglate pozitiv. Legarea acestora de TRE ca homodimeri sau mai frecvent ca heterodimeri cu unul din cele trei izoforme al receptorului retinoid X ($RXR\alpha$, $RXR\beta$, $RXR\gamma$) se realizează atât în prezența, cât și în absența unui ligand. Complexul T_3 -THR format induce transcripția, în absența receptorilor pentru T_3 și inițiază reprimarea genelor aflate sub controlul hormonilor tiroidieni (13, 27).

Acești receptori tiroidieni fac parte dintr-o superfamilie specifică de receptori steroidieni, din care au fost identificate două tipuri de gene diferite ale receptorilor hormoni (TR) pentru T_3 care codează mai

multe tipuri de ARNm, TR α și TR β , fiecare reprezentând variante de alipire.

Dintre acestea, varianta de alipire a genei TR α prezintă un izoform de legare pentru T₃ numit TR α 1 și un izoform TR α 2 ce nu se leagă de T₃.

TR β , în schimb, prezintă cinci variante de alipire ce determină răspândirea largă de ARNm pentru TR β 1 dar și ARNm pentru TR β 2 ce se concentrează cu prevalență în hipofiză. Alături de aceștia se numără un alt izomer recent descoperit, transcris de ce deal treilea promotor TR β numit TR β 3.

Descoperirile anterioare duc la concluzia că 40% din totalul receptorilor pentru T₃ în cord sunt reprezentați de varianta TR α 1, iar un alt procentaj de 40% se datorează celeilalte variante, TR β 1.

În ultimele studii realizate pe cordul de șobolani, s-a observat că 70% din totalul de ARNm, TR cardiac este reprezentat de TR α 1 și doar de 30% de către TR β 1 (23, 53).

Receptorii se pot lega la T₃ ca monomeri, homodimeri sau heterodimeri

compuși dintr-un receptor nuclear pentru T₃ și un alt receptor din grupa receptorilor hormonilor steroizi (23, 58).

Legarea hormonului tiroidian, T₃, de situsurile TR determină apariția efectelor directe asupra funcției cardiace. Receptorii se pot lega la T₃ ca:

- monomeri,
- homodimeri sau
- heterodimeri compuși dintr-un receptor nuclear pentru T₃ și un alt receptor din grupa receptorilor hormonilor steroizi (23).

Genele care răspund la acțiune triiodotironinei și codează proteinele structurale și reglatoare în cord sunt responsabile de reglarea negativă sau pozitivă (Tabelul 1) (13, 27).

Proteinele miofibrilare, reprezentate de lanțurile miozinice α și β , alcătuiesc filamentele aparatului contractil al miocitelor cardiace.

Tabelul 1

Genele care codează reglarea proteinelor cardiace sub acțiune HT

Reglare negativă	Reglare pozitivă
fosfolamban	α -miozinice (MHC α) reticulul sarcoplasmatic Ca-ATP-aza (SERCA)
adenilil ciclaza tipul V și VI	Na-k-ATP-aza
receptorul nuclear al T ₃ α 1	receptori β 1-adrenergici
schimbul de Na ⁺ /Ca ⁺	canale de K dependente de voltaj (Kv1.5, Kv4.2, Kv4.3)
β -miozinice (MHC β)	proteine reglatoare de guanină-nucleotide

Stimularea contractilității miocardice indusă de HT este multifactorială și se datorează în cea mai mare parte efectului diferențial a acestora asupra expresiei genelor lanțurilor grele miozinice (MHC) (13).

La **oameni**, dintre transcripția celor două lanțuri α și β miozinice predomină cea a lanțurilor β , iar transcripția lanțurilor grele β miozinice și a fosfolambanului este indusă în absența hormonului T₃ și reprimată în prezența acestuia. La **animale**, transcripția lanțului greu α -miozinic este activată de acțiunea triiodotironinei, în schimb transcripția lanțului greu β -miozinic este suprimată (13, 27).

În musculatura ventriculară au fost identificate trei izoforme miozinice (13):

- V1 compus din: MHC- α/α
- V2 compus din: MHC- α/β
- V3 compus din: MHC- β/β

Prin activitatea transcripțională pe MHC α și MHC β , HT determină modificarea expresiei izoforme prin stimularea ratei de sinteză a izoformei V1 și inhibarea sintezei izoformei V3.

Datorită unei activități ATP-azice mai mari ale lui V1, se va observa creșterea vitezei a fazei de scurtare a fibrei musculare ce va determina creșterea contracției miocardice la oameni (13).

Un al doilea mecanism implică eliberarea de Ca și reumplerea Reticulului Endoplasmatic (RE).

Reticulul Endoplasmatic Ca-ATPaza și inhibitorul acestuia, fosfolamban, sunt cei care reglează circulația și concentrația de calciu intracelular și împreună sunt responsabili de funcția de contracție sistolică și relaxarea diastolică (13, 27).

Producția proteinelor de transport prezente în membrana plasmatică, Ca-ATPaza și fosfolamban, este regulată de T₃ prin modificarea transcripției genelor, iar transportul activ al calciului în RE cu ajutorul Ca-ATPaza se face cu ajutorul fosfolambanului a cărei activitate este modificată în funcție de nivelul de fosforilare, astfel că modificarea acestui nivel, dar și cantitatea proteinelor pot fi atribuite

funcției diastolice alterate prezentă în insuficiență cardiacă și în afecțiunile tiroidiene (13).

De exemplu, la șoarecii ce nu prezintă fosfolamban, s-a observat contractilitate cardiacă crescută, iar administrarea de hormoni tiroidieni nu a stimulat efectul inotrop (26).

Prin reglarea pozitivă a pompei de calciu a reticulului endoplasmatic (sarcoplasmic reticulum calcium pump-SERCA) și reglarea negativă a expresiei proteinelor fosfolamban, hormonii tiroidieni permit accelerarea reumplerii de calciu în RE cauzând creșterea tensiunii cardiomiocitelor și scurtarea duratei de contracție a masei ventriculare.

Prin acest mecanism, se explică îmbunătățirea proprietății de relaxare diastolică a cordului hipertiroid (Tabelul 2) (13).

Tabelul 2

Efectele directe ale hormonilor tiroidieni asupra sistemului cardiovascular

Accelerează contractilității miocardice prin creșterea:	
<ul style="list-style-type: none"> - expresiei proteinelor contractile - numărului receptorilor β-adrenergici - eliberării calciului din reticulul endoplasmatic - activității pompei sodium-potasiu - permeabilității membranare la ionii de sodiu 	
Intensifică relaxarea miocardului prin accentuarea reabsorbției de calciu de către RE	
Accentuarea preîncărcării:	Reducerea preîncărcării
<ul style="list-style-type: none"> - stimularea producției de eritropoietină, crescând masa de celule roșii - activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, crescând volumul plasmatic 	<ul style="list-style-type: none"> - relaxarea musculaturii netede vasculare - stimularea producției de oxid nitric - creșterea vasodilatației locale mediate secundar creșterii ratei metabolice al țesutului periferic

Unele studii sugerează că, îmbunătățirea funcției inotrope se datorează creșterii sensibilității și numărului de receptori β-adrenergici cardiaci la catecolamine (13), știind faptul că sub acțiunea T₃ se mai află receptorii β-adrenergici și Na-K-ATP-aza. Alte date mai noi contrazic aceste studii demonstrând că HT nu cresc sensibilitatea contractilității ventriculului la stimularea β-adrenergică (13, 20, 29).

Hormonii tiroidieni, pe lângă acțiunea genomică, au și efecte nongenomice asupra miocitelor și a sistemului vascular ce mediază procese cu atac rapid al acțiunii, cum ar fi creșterea output-ului cardiac în urma administrării intravenoase de T₃ (13, 27).

Printre efectele nongenomice ale HT menționăm modificarea membranelor ionice

pentru sodiu, potasiu, calciu, efecte asupra actin polimerizare, adenin nucleotid translocator 1 în membrana mitocondrială, precum și o varietate de căi de semnalizare intracelulară în cord și celule musculare netede vasculare (27).

Prin acțiunea non-genomică asupra membranelor plasmatică, HT prelungesc inactivarea canalelor de Na în cardiomiocite și stimulează aportul intracelular de sodiu și activarea secundară a schimbului Na⁺-Ca²⁺ miocardial-sarcolemal, ceea ce poate explica activitatea inotrop acută a HT (13).

De asemenea, T₃ exercită un efect direct asupra canalelor α de calciu și stimulează pătrunderea de Ca²⁺ în cardiomiocite (13).

Împreună, efectele genomice și nongenomice ale T₃ acționează de comun acord

în scopul reglării funcției cardiace și hemodinamicii cardiovasculare (27).

Consecințele hemodinamice ale hormonilor tiroidieni

Se datorează efectelor directe asupra cordului și a vascularizației și se caracterizează prin creșterea (13):

- ritmului cardiac
- volumului sangvin
- volumului de bătaie a ventriculului stâng
- fracțiunii de ejeție
- output-ului cardiac
- contractilității ventriculului stâng

Vasodilatația periferică apărută în urma utilizării rapide de O₂, a creșterii produselor metabolice finite și a inducerii relaxării celulelor musculaturii netede sub acțiunea hormonilor tiroidieni, determină scăderea rezistenței vasculare sistemice (SVR) într-o proporție de 50-60%.

Această scădere joacă un rol important asupra modificărilor hemodinamice prezente în hipertiroidism rezultând creșterea ritmului cardiac, scăderea presiunii sangvine diastolice cu lărgirea presiunii pulsului, creșterea circulației sangvine spre anumite organe: piele, mușchi scheletici și cord (Figura 1) (13, 27).

Vasodilatația acompaniată de lipsa creșterii circulației sangvine renale determină scăderea perfuziei renale, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) și stimularea reabsorbției de sodiu.

Acțiunea hormonului T₃ se observă și asupra sintezei de eritropoietină ceea ce va determina creșterea masei de hematii.

Aceste modificări promovează creșterea volumului sangvin și a volumului de preîncărcare (13, 27).

Volumul de sânge extins și îmbunătățirea relaxării diastolice a cordului contribuie la creșterea preîncărcării sau a volumului terminal diastolic al ventriculului stâng (LVEDV). Asemănător, îmbunătățirea contractilității miocardice și scăderea în SVR duce la obținerea unui volum terminal sistolic mai mic decât volumul preîncărcat sau cel al ventriculului stâng.

Efectul preîncărcării sau a reducerii volumului de postîncărcare se traduce prin creșterea volumului de bătaie ventricular (13).

La rândul său, creșterea ritmului cardiac și a volumului de bătaie determină ca output-ul cardiac să fie de două până la trei ori mai mare decât valoarea apărută în corp în urma alterării ratei metabolice, stimulând astfel creșterea funcției de preîncărcare.

În plus față de îmbunătățirea contracției sistolice, datele ecocardiografice arată că hipertiroidismul diagnosticat recent este acompaniat de ameliorarea funcției diastolice a ventriculului stâng manifestată printr-o îmbunătățită a timpului de relaxare a ventriculului stâng, a timpului de relaxare izovolumic și a vitezei fluxului diastolic (13).

Toți parametrii diastolici se normalizează atunci când pacienții revin la starea de eutiroidism, deducându-se că dispneea de efort ce acompaniază hipertiroidismul are origine cardiacă.

Excesul de hormoni tiroidieni acționează direct asupra funcției cardiace (influențând expresia genelor lanțurilor grele miozine) și se traduce periferic prin: reducerea rezistenței vasculare, creșterea debitului cardiac ca urmare a creșterii ratei cardiace și creșterea contractilității și a funcției diastolice ceea ce va contribui la creșterea volumului de sânge pompat din ventriculul stâng per bătaie (22, 47).

Reducerea presiunii diastolice și creșterea presiunii sistolice determinate de reducerea rezistenței vasculare, ca urmare a creșterii producției de oxid nitric, se soldează cu creșterea amplitudinii curbei presiunii pulsului (47).

Dependent de ritmul cardiac accelerat sub acțiunea HT are loc și creșterea debitului cardiac, datorită efectelor cronotropice pozitive date de accelerarea răspunsului la stimularea simpatică, dat de creșterea numărului de receptori β-adrenergici, intensificând rata de depolarizare spontană a celulelor nodului sinoatrial și reducând influența sistemului nervos parasimpatic. Alterarea dinamicii miocardice și a hemodinamicii favorizează disfuncția cardiacă.

La oameni, în hipertiroidism, tensiunea arterială diastolică și cea medie sunt reduse sau

nemodificate, iar tensiunea arterială sistolică este accelerată.

La animale, Strauer și Scherpe (44), au observat la pisicile cu hipertiroidism indus

experimental, că atât tensiunea diastolică, cât și cea sistolică și medie depășesc limita superioară de referință.

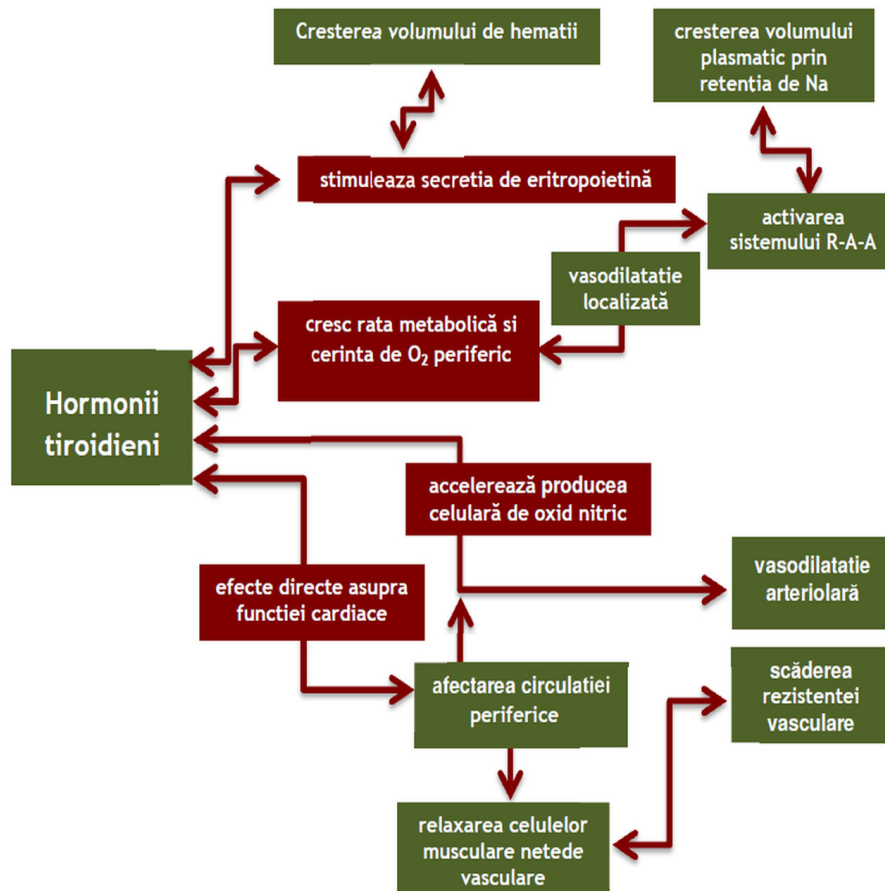


Figura 1. Consecințele hemodinamice ale hormonilor tiroidieni

Încă din 1975 Strauer și Scherpe (44) spun că ritmul cardiac al pisicilor hipertiroide depășește cu 50% limita de referință, de la 168 bătăi/min la pisicile eutiroide la 248 bătăi / min la cele hipertiroide.

Una din cauzele hipertensiunii arteriale apărute este, cel mai probabil, consecința debitului cardiac sporit asociat cu volumul de sânge crescut pe fondul activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS).

O a doua cauză a hipertensiunii este creșterea volumului de hematii datorită eliberării sporite de eritropoietină.

Examenul clinic

În hipertiroidism, cele mai frecvente manifestări clinice observate la animale, pe fondul alterării cardiace includ: hipertensiune

arterială, aritmie, intoleranță la stres și insuficiență cardiacă congestivă.

În ceea ce privește sistemul cardiovascular, la examenul clinic, hiperactivitatea și nervozitatea crescută a felinelor vor îngreuna examinarea clinică din cauza tahipneei și dispneei apărute la manipulare (15).

Hipertiroidismul, prin hipersecreția de hormoni tiroidieni are efecte inotrope directe asupra contracției cardiace mediate de creșterea raportului dintre expresia lanțurilor grele α și β miozinice. El este responsabil de cele mai numeroase semne clinice datorită acțiunii directe asupra sistemului cardiovascular reprezentate în proporție de 35% de murmurul cardiac și 50% de sunetele galopante.

Alături de acestea, într-o proporție mai mare este tahicardia sinusală dată de

combinația dintre creșterea simpaticului și scăderea tonusului vagal. Aceasta fiind prezentă în aproximativ 34% din cazurile observate la electrocardiogramă (Tabelul 3).

Tabelul 3

Proporția afecțiunilor cardiace prezente în hipertiroidism

Anomalii ECG	Proporția
Creșterea diametrului diastolic final al ventriculului stâng	47%
Hipertrofia septului	40%
Mărirea atrului stâng	50%
Creșterea fracțiunii scurte	22%

La pisicile cu hipertiroidism, aproximativ 20 - 40% prezintă cardiomegalie observată radiografic. Un risc mare în cadrul acestei afecțiuni este tromboembolismul arterial.

Alte modificări electrocardiografice sunt: creșterea amplitudinii undei R căruia i se alătură mărirea ventriculului stâng, bloc fascicular anterior stâng și bloc de ramură dreaptă.

Sunt prezente și contracțiile atriale și ventriculare premature, aritmii și mai puțin frecvent bloc atrioventricular, tahicardie atrială sau ventriculară.

Prolapsul valvei mitrale și aritmiile cardiace apar frecvent în hipertiroidism.

Fibrilația atrială reduce eficiența răspunsului cardiac la cererile crescute circulatorii și pare a avea un rol important în apariția insuficienței cardiace.

Reversia fibrilației atriale în sinusul atrial este posibilă în primele 4 luni de tratament (47).

Creșterea forței sistolice este percepută ca o "palpitație" în rândul pacienților umani și poate fi observată și la pacienții din sfera veterinară prin inspecția și palpația pre-cardiacă, și anume, a impulsului apexului cardiac.

În plus, perioada de preejecție este scurtată, iar rația perioadei de preejecție a timpului de ejecție a ventriculului stâng scade.

Sunetele cardiace sunt intensificate, în special primul sunet, putându-se sesiza și un suflu sistolic de-a lungul frontierei sternale stângi sau chiar o frecătură pleuro-pericardică (47).

În ceea ce privește ecocardiograma, o anomalie frecvent observată în proporție de

73% la pisicile cu hipertiroidism este hipertrofia peretelui posterior al ventriculului stâng

Hipertrofia peretelui ventricular stâng dar și a septului ventricular ar putea sta la baza creșterii în volum a masei cardiace, cum a fost observat într-un studiu experimental realizat pe 60 de pisici (47) (Figura 2).



Figura 2. Hipertrofia peretelui ventricular stâng și a septului interventricular (55)

Simpson KE. și col. (43) au observat, utilizând imagistica Doppler la pisicile cu hipertiroidism, intensificarea funcției ventriculare sistolice alături de o funcție diastolică normală, pe când *Jacobs G. și col. (21)* au observat dilatație ventriculară severă cu hipocontractilitate miocardică.

Hipertrofia excentrică (creșterea masei miocardice cu creșterea volumul ventricular) poate apărea secundar intensificării preîncărcării venoase și diminuării rezistenței vasculare sistemice. În ceea ce privește specia canină, efectele cardiovasculare date de excesul hormonilor tiroidieni sunt: retenția de sodiu cu creșterea volumului sangvin, modificări în activitatea pompelor ionice cardiace, alterarea semnalelor β -adrenergice, creșterea masei ventriculare stângi, intensificarea funcției ventriculare sistolice și diastolice (10).

Deborah Fine și col. (10) relatează pe baza a doi câini cu hipertiroidism iatrogenic în urma administrării necorespunzătoare de levotiroxină, dat fiind faptul că ambele canide prezentau hipotiroidism, că semnele clinice observate în cadrul examenului clinic au fost hipertermie (40°C), anxietate și respirație

îngreunată. La ausculție a fost prezent murmurul sistolic. Tahicardie cu ritm cardiac între 130-150 bpm, chiar 250bpm (al doilea câine), iar impulsul precardiac hiperdinamic.

Pe electrocardiogramă s-a observat tahicardie alături de complexe supraventriculare premature și creșterea amplitudinii undei R (3,8 mV, limita de referință < 3,0 mV), iar la cel de-al doilea caz s-a putut observa prezența valurilor de flutter atrial, o afecțiune frecvent întâlnită ca fiind rezultatul hipertiroidismului.

Datorită modificărilor valvulare dezvoltate în urma degenerării mixomatoase, ecocardiografic, s-a observat regurgitare mitrală și tricuspidiană moderată și stenoză subaortică moderată (10).

Hipotiroidismul

În hipotiroidism, efectele hormonilor tiroidieni asupra funcției cardiovasculare sunt opuse celor descrise în hipertiroidism, astfel că în aceasta afecțiune nu vorbim despre hiperfuncția glandei tiroide ci despre deficitul acesteia (22).

Hipotiroidismul este una dintre cele mai comune endocrinopatii întâlnite la canide, dar și una dintre cele mai rare endocrinopatii întâlnite la pisici.

În ceea ce privește prevalența de rasă, într-un studiu de caz realizat de *Nesbitt și col.* (37) pe 108 câini, aproximativ 50% din aceștia aparțineau raselor Poodle, Doberman Pinscher, Dog German, Schnauzer, Setter Irlandez și Boxer.

La oameni, această afecțiune se caracterizează prin bradicardie, intoleranță la căldură, oboseală, hipertensiune diastolică ușoară și presiune sangvină diminuată, pe când la animale, în special câine, acestea se vor manifesta prin obezitate, letargie, alopecie și intoleranță la căldură (22, 27).

În studiul realizat de *Nesbitt și col.* (37) cele mai frecvente semne clinice observate la câini au fost alopecia, hiperpigmentarea, piodermita, modificări ale blănii reprezentate de uscăciune, matitate, matreață, asprime și regenerare lentă a părului (37).

Totuși, există cazuri în care semnele clinice comune acestei endocrinopatii nu sunt prezente, astfel că diagnosticarea se poate face numai printr-un diagnostic diferențial față de afecțiunile non-tiroidiene (19).

Diagnosticarea acestei afecțiuni este la fel de complicată ca diagnosticarea hipertiroidismului, fiind afectat întregul organism și cuprinzând semnele clinice ale bolilor tiroidiene și ale celor non-tiroidiene (22).

La specia felină hipotiroidismul este deseori rezultatul unei iatropatii, ca urmare a tratamentului pentru hipertiroidism, fie de natură medicală, fie chirurgicală (22).

Cardiovascular, deficitul de hormoni tiroidieni, acționează direct inotrop negativ, prin modificarea izoenzimei miozinice dominante cu ATP-aza mai redusă a lanțului greu β -miozinic, dar în prezent cu o importanță mai limitată la câine și pisică (22, 27).

Contractilitatea diminuată se datorează modificării expresiei genelor cardiace, reducând expresia Ca-ATP-aza și crescând expresia inhibitorului, fosfolamban.

Împreună, reglează funcția diastolică prin acțiunea lor în ciclul calciului intracelular.

Aceste modificări genomice explică întârzierea fazei de relaxare izovolumică a funcției diastolice (27).

Relaxarea diastolică este prelungită iar rata cardiacă limitată ca o consecință la reducerea activității SERCA și a numărului de receptori β -adrenergic. Toate acestea pot fi urmate de fibroză și de acumulare de mucopolizaharide în interstițiul miocardiului, ducând la creșterea masei și a rigidității peretelui cardiac (22).

Experimental, s-a observat că în hipotiroidism este alterat fluxul sangvin miocardic datorită pierderii unor arteriole precum și alterarea progresivă a funcției sistolice limitând răspunsurile compensatorii pentru randamentul mecano-miocardic diminuat.

Rezistența vasculară periferică crește în cazul acestui deficit hormonal, contribuind la creșterea postsarcinii cardiace.

Toate aceste modificări vor avea ca rezultat creșterea output-ului cardiac și pot contribui la apariția modificărilor clinice frecvent observate la câini (22).

A fost demonstrat experimental pe șobolani că reducerea răspunsului la vasodilatatoare ar contribui la creșterea rezistenței vasculare (53).

Pe baza datelor obținute la oameni și șobolani, s-a observat că alterarea excreției de apă favorizează retenția de apă, hiponatremia și formarea edemelor (31).

La examenul clinic, canidele cu hipotiroidism prezintă ritm cardiac redus, puls filiform, sunete cardiace înăbușite și bătăi apexiale slabe, iar electrocardiografic bradicardie sinusală, block atrio-ventricular de grad 1 sau rar 2 și diminuarea amplitudinii undei R (22).

Ecocardiografic se observă reducerea funcției sistolice al ventriculului stâng, îngroșarea peretelui ventricular posterior stâng și a septului interventricular, reducerea fracțiunii mediane, atriul și ventricul stâng mărit (Tabelul 4) (22).

Ateroscleroza este și ea prezentă la acești pacienți, ea fiind o complicație a hipercolesterolemiei, hipertensiunii, funcției endoteliale deficitare și a modificărilor lipidice patologice induse de deficientul hormonilor tiroidieni, complicație frecvent observată la oameni, pe când la canide aceasta este rară, însă de importanță majoră deoarece ateroscleroza crește prevalența trombozelor și a afecțiunilor multisistemice (22, 27).

Tabelul 4

Exprimarea procentuală a unor modificări cardiace observate (22)

Afecțiunea / Manifestarea clinică	%
Bradicardie	5-20%
Amplitudinea undei R diminuată	58%
Reducerea fracțiunii mediane (exp. 1)	26%
Reducerea fracțiunii mediane (exp. 2)	29%

Atunci când sunt afectate arterele coronare din ateroscleroză se poate dezvolta ischemia miocardică cu deteriorarea funcției cardiace (22).

Mecanismul de acțiune al hormonilor tiroidieni în rinichi

Rinichii au o funcție importantă în reglarea homeostaziei fiind responsabili de reglarea volumului sangvin, volumului lichidului

extracelular, hematocritului, tensiunii arteriale sistemice, concentrației plasmatice de electroliți și minerale și de menținerea balanțului acido-bazic. Are și un rol major în funcția de eliminare a toxinelor și deseurilor metabolice (8).

Modificările glandei tiroide pot fi observate prin acțiunea hormonilor tiroidieni în celulele renale, însă nu se știe cu certitudine situsul de acțiune (5) și nici caracterul efectelor cu repercursiuni importante asupra funcției renale și a metabolismului hidro-electrolitic (49).

Atât fiziologia cât și morfologia întregului rinichi este modificată atunci când o afecțiune concurentă sau chiar primară este prezentă.

Nu se știe cu certitudine de ce raportul greutate corporală - rinichi crește în hipertiroidism cu până la 30% (32) sau scade în hipotiroidism cu 10% (4, 50) astfel că a fost propusă implicarea sistemului renină-angiotensină (49).

Modificările prezente includ diametrul glomerular (DG) și lungimea tubului contort proximal al nefronului (TCP).

Acestea au fost măsurate de către Bradley și Coehlo (6) din nefronii disecați proveniți de la șobolani cu hipotiroidism unde au observat o retardare a parenchimului renal în raport cu greutatea corporală, reducând suprafața de filtrare glomerulară dar crescând DG și TCP cu 27-29% în toți nefronii.

Bolile renale cronice au acțiune negativă asupra axei hipotalamo-hipofizo-tiroidiană și asupra metabolismului periferic al hormonilor tiroidieni.

La oameni, concentrația redusă de T₃ și hipotiroidismul sunt cele mai frecvente modificări întâlnite la pacienții cu boli renale cronice (34).

La animale însă, hipertiroidismului este frecvent observat la felinele cu boli renale cronice, fie ca afecțiune primară fie ca afecțiune apărută secundar (Tabelul 5).

Concentrația sangvină a hormonului de eliberare a tirotropinei (TSH) nu este modificată.

În uremie însă, clearance-ul TSH-ului scade, iar timpul de înjumătățire crește, astfel că răspunsul TSH-ului la acțiunea hormonului de eliberare a tirotropinei (TRH) este întârziată (34).

Avner (2) consideră că în uremie crește sensibilitatea tiotropinelor datorită concentrației scăzute de hormoni tiroidieni circulanți ce afectează feedback-ul negativ.

Tabelul 5.
Efectele afecțiunilor tiroidiene asupra fiziologiei renale (4)

Hipertiroidism	Hipotiroidism
↓ rezistența vasculară periferică	↑ rezistența vasculară periferică
↑ fluxul sangvin renal	↓ fluxul sangvin renal
↑ receptorii β-adrenergici în rinichi	↓ receptorii β-adrenergici în rinichi
↑ activitatea RAAS	↓ activitatea RAAS
↑ presiunea de filtrare	↓ presiunea de filtrare
↑ rata de filtrare glomerulară	↓ rata de filtrare glomerulară
↑ feedback-ul tubuloglomerular	↓ feedback-ul tubuloglomerular
↑ masa tubulară	↓ masa tubulară
↑ Na/K ATP-aza	↓ Na/K ATP-aza
↑ activitatea NHE	↓ activitatea NHE
↓ abilitatea de concentrare a urinei	↓ abilitatea de concentrare a urinei

Prezența constituenților serici modificați întâlniți în starea uremică determină deplasarea tiroxinei (T_4) și a triiodtironinei (T_3) de pe situsul de legare al proteinelor plasmatică cu repercursiuni asupra concentrației serice a hormonilor tiroidieni (34).

Astfel, scad concentrațiile sangvine de T_4 , deoarece monodeiodinarea inelului benzenic al tiroxinei se realizează la inelul benzenic interior în loc de inelul benzenic exterior formându-se T_3 revers. Totuși T_3 revers apare în concentrații normale la pacienții cu boli renale cronice, datorită transferării acestuia din spațiul vascular în spațiul extravascular și intracelular (4).

Creșterea tranzitară a concentrațiilor serice de T_4 poate fi observată la pacienții umani după hemodializă, efectul datorându-se agentului de anticoagulare folosit, heparina, ce inhibă legarea T_4 -ului la proteinele sangvine (4, 34).

Triiodtironina (T_3) prezintă și ea modificări, dar spre deosebire de T_4 , nu crește, ci scade datorită iodtironin deiodinazei a cărei concentrație se modifică în prezența unor afecțiuni metabolice (4, 34).

Reducerea de T_3 se poate datora și citokinelor inflamatorii (TNF-alpha, IL1) a căror clearance se reduce în prezența bolilor renale

cronice. Acestea inhibă 1,5' deiodinaza și determină reducerea conversiei periferice a T_4 -ului în T_3 (5).

În afecțiunile renale, lipsa de T_3 și T_4 se compensează prin reducerea catabolismului proteic ce va determina la rândul său creșterea deșeurilor supraîncărcate cu azot.

Deși prezența injuriilor renale nu este direct asociată cu hipertiroidism, este important de luat în evidență unele aspecte care pot accelera apariția afecțiunilor renale cronice dar și vice versa (34).

Circulația sangvină renală (CSR) și rata de filtrare glomerulară (GFR) sunt afectate de excesul sau deficitul de hormoni tiroidieni. În hipertiroidism, excesul hormonal determină creșterea efectului inotrop și cronotrop al cordului crescând debitul cardiac și producând vasodilatație intrarenală (28).

Opus acestor modificări, în hipotiroidism efectele sunt mai dramatice cu reducerea presiunii hidrostatice transcapilare glomerulare, reducerea GFR și a fluxului sangvin renal (4, 32, 34).

La pisicile cu hipertiroidism indus prin administrarea de tiroxină s-a observat creșterea GFR, dar după instaurarea tratamentului și revenirea la eutiroidism GFR s-a încadrat în limite normale.

La indivizii hipertiroizi rata de filtrare glomerulară crește cu 18-25%.

Creșterea se datorează atât stimulării CSR cât și activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS).

Stimularea acestui sistem se face accesând mai multe căi, printre care: creșterea activității β-adrenergice, acompaniată de creșterea numărului de receptori β-adrenergici în cortexul renal și finalizându-se cu stimularea RAAS.

HT cresc numărul enzimelor de conversie ale reninei, angiotensinei II plasmatică și a angiotensinei serice, ceea ce se va solda cu creșterea sintezei angiotensinogenului în ficat și creșterea numărului de receptori angiotensinici, iar T_3 crește expresia genelor pentru renină.

Toate acestea determină modificări ale rezistenței arteriolelor cu vasodilatarea arteriolelor aferente și vasoconstricția arteriolelor eferente.

Această vasoconstricție favorizează reabsorbția de sodiu și clor din tubul contort proximal (TCP) și ansa lui Henle.

Creșterea presiunii hidraulice transcapilare a glomerurilor duce la creșterea RFG (4, 28).

Are loc și creșterea expresiei genice, a sintezei și activității proteinelor carrier ca Na/K-ATP-aza bazolaterale, a schimbului apical de Na-H și a Na-Pi co-transportor în hipertiroidism și scade activitatea lor în hipotiroidism cu apariția hiponatremiei (32).

Prin activarea acestor transportori este stimulată reabsorbția proximală de sodiu. Odată cu aceste modificări are loc și creșterea masei tubulare, renale și a capacității de reabsorbție tubulară în hipertiroidism.

Creșterea bazo-laterală de sodiu stimulează schimburile bazolaterale dintre calciu și sodiu.

Reabsorbția de clor împreună cu transportul acestuia prin canalele de clor basolaterale cresc indirect reabsorbția calciului, în special în ansa lui Henle.

Crește sensibilitatea maculei densa ceea ce va determina activarea RAAS și favorizarea distrucțiunile renale. Însă, odată cu începerea tratamentul hipertiroidismului RFG revine la normal (4, 34).

În hipotiroidismul indus experimental, atât prin tiroidectomie cât și prin administrarea de substanțe chimice, diureza și natriudiureza este accelerată. Unii autori spun că, hipotiroidismul indus prin administrarea de metimazol sau carbimazol nu poate fi considerat un sindrom de pierdere de sodiu (4).

În hipertiroidism, în schimb, la șobolanii cu hipertensiune arterială a fost observată creșterea reabsorbției tubulare de sodiu.

Astfel că, tensiunea crescută este necesară pentru a atinge valori normale de excreție de sodiu cunoscându-se faptul că în hipertiroidism întâlnim retenția de sodiu (47, 48).

În hipertiroidism la bărbați a fost observată întârzierea diurezei, iar în hipotiroidismul indus experimental la șobolani a fost observată o diureză mai crescută decât la șobolanii grupei control (5).

Emmanuol și col. (11) au observat că și natriudiureza crește la șobolanii cu

hipotiroidism (87%) comparativ cu cei eutiroizi (80%).

Urina suferă și ea modificări sub acțiunea hormonilor tiroidieni. În hipotiroidism a fost raportată reducerea capacității de concentrare a urinei, iar în hipertiroidism creșterea capacității de concentrare.

Aceste devieri par a fi dependente de privarea de apă, dar nu se știe cu certitudine dacă aceste modificări se datorează efectului direct pe care îl au hormonii tiroidieni asupra funcției renale (49).

În ceea ce privește greutatea urinară specifică (USG), van Hoek și col. (46) nu au observat modificări importante la pisicile cu hipertiroidism.

USG înainte de administrarea tratamentului cu I¹³¹ a fost de 1,036 ± 0,013, iar după 12 săptămâni 1,030 ± 0,13, pentru ca la peste 24 de săptămâni să ajungă la valoarea de 1,038 ± 0,13.

Creatinina serică crește rapid după mai puțin de două săptămâni de hipotiroidism și scade în cazul hipertiroidismului (4). După instaurarea tratamentului, aceasta crește în hipertiroidism și scade în hipotiroidism.

În hipertiroidism raportul uree-creatinină este crescut având un exces de uree și un deficit de creatinină serică (28).

În studiile nepublicate, Langston și col. (28) a observat creșterea ureei serice înainte de administrarea tratamentului la 15 din pisicile hipertiroide și numai la opt dintre cele 137 de pisici aflate în studiu a observat creșterea creatininei, fără modificări ale ureei serice.

Aceștia consideră că există o corelație invers proporțională între concentrația serică a creatininei și cea a tiroxinei.

Cystatina C, noul marker al funcției renale, protează cistică inhibitorie, este secretată de toate celulele nucleate, și filtrată liberă în glomeruli. Modificările acesteia este inversă cu cea a creatininei serice.

În hipertiroidism, concentrația serică de cisteină C crește, iar în hipotiroidism scade. Instituirea tratamentului în această afecțiune normalizează nivelul seric de creatinină și cisteina C (4, 32).

Un biomarker promițător ce nu pare să se modifice indiferent de statusul tiroidian este

gelatinaza neutrofilică urinară asociată cu lipocalin (4).

Hipertiroidismul predispune la proteinurie, ceea ce este cunoscută ca fiind cauza complicării insuficienței renale.

Acesta crește rata de filtrare glomerulară și scade concentrația sangvină a creatininei astfel că diagnosticul de insuficiență renală poate fi pus doar în condițiile unui eutiroidism obținut după instaurarea tratamentului adecvat (52).

Creșterea proteinei urinare pe o perioadă de 24 de ore are o legătură directă cu hiperfiltratia glomerulară datorită faptului că hipertiroidismul determină creșterea tensiunii intraglomerulare ceea ce va favoriza deteriorarea funcției renale.

La apariția hipertensiunii renale mai contribuie și stresul oxidativ favorizând apariția unei boli concurente cum este insuficiența renală cronică.

Această hipertensiune va putea fi corectată după instituirea tratamentului (4, 52).

N-acetil- β -D-glucozaminidaza urinară (NAG) este crescută în hipertiroidism consecutiv disrupției membranare bazale glomerulare și deteriorării tubulare, consecințe ale hiperfiltratiei, hipertrofiei și hiperplaziei (4).

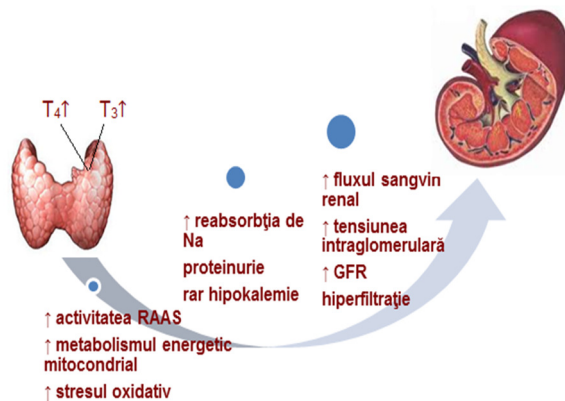


Figura 3. Efectele hormonilor tiroidieni asupra funcției renale

Hipertiroidismul indus crește energia metabolismul mitocondrial și împreună cu reglarea redusă a superoxid dismutazei contribuie la creșterea radicalilor liberi favorizând leziunile renale.

În plus, hipertiroidismul contribuie la apariția anemiei la indivizii cu boli renale cronice (BRC) și se consideră a fi una din cauzele ce a

duș la apariția rezistenței față de eritropoietina recombinată umană (ERU) (4, 24, 34).

Are loc creșterea oxidului nitric (monoxid de azot) în parenchimul renal prin inducerea sintetazei oxidului nitric (SON) prin două căi: direct sub acțiunea HT și indirect creșterea presiunii arteriale legate de stresul endotelial.

Acesta este acompaniat de reducerea efectului vasoconstrictor asupra endoteliului renal (4).

Hormonii tiroidieni afectează tonul și reactivitatea musculaturii netede vasculare, cresc activitatea sintetazei oxidului nitric în rinichi, cord, aortă și vena cavă în hipertiroidism la șobolani.

Ca o consecință, hipertiroidismul crește debitul cardiac de trei ori prin creșterea ratei cardiace, creșterea inotropismului și scăderea rezistenței sistemului vascular.

Crește de asemenea și CSR în hipertiroidism (4).

Este posibilă și apariția hiperfosfatemiei și hipocalcemiei ceea ce vor determina creșterea producției a parathormonului. Williams și col. (51) au observat prezența hiperfosfatemiei, însă mecanismul acestuia nu este pe deplin cunoscut.

Se bănuiește că sunt implicate trei mecanisme: absorbție crescută de fosfor în intestin, eliberarea din stucturile osoase a fosforului secundar resorbției osoase și creșterea reabsorbției renale.

În hipotiroidism, fluxul sanguin renal este redus datorită scăderii output-ului cardiac, reducerii răspunsului renal la acțiunea vasodilatatoarelor, creșterii rezistenței vasculare periferice și a creșterii vasoconstricției intrarenale.

Are loc și reducerea expresiei vasodilatatoarelor renale ca factorul de creștere al endoteliului vascular (VEGF) și factorul 1 de creștere asemănător insulinei (IGF-1) (4).

Se reduce rata de filtrare glomerulară prin scăderea sensibilității la stimulii β -adrenergici și scade eliberarea (47, 48, 49) și activitatea reninei (6) cu scăderea angiotensinei II și deprecierea activității RAAS (Figura 3) (1).

Garg și Marcos (17, 36) citați de Basu și col. (4) au observat că funcția de absorbția a tubului contort proximal este afectată,

reducându-se absorbția de apă, sodiu și clorură la acest nivel.

Scăderea reabsorbției de clorură atrage după sine un mecanism tubuloglomerular de feedback ce reduce activitatea RAAS și scade GFR.

Atât activitatea antiportului Na-H (NHE), transportul din tubuli, cât și activitatea Na/K ATP-aza în tubul proximal sunt reduse în hipotiroidism.

Michael și col. (33) au observat pierderi de bicarbonat și sodiu în urină datorită lipsei capacității de reabsorbție a tubului proximal din nefron.

Rata de excreție a sodiului a fost de trei ori mai mare decât grupa eutiroizilor.

Rata de excreție a potasiului nu a suferit modificări la șobolanii hipotiroizi.

Hanna și col. (18) consideră că răspunsul fiziologic la aceste pierderi urinare este creșterea sensibilității tubilor contorți cu eliberarea vasopresinei (ADH) și creșterea reabsorbției de apă. În hipotiroidism însă, glanda hipofiză dezvoltă o rezistență la răspunsul feedback.

Astfel, retenția de apă nu suprimă activitatea vasopresinei, reabsorbția apei libere continuând în ciuda obținerii efectului dorit.

Secreția de vasopresină este accelerată în hipotiroidism și în cazul unui debit cardiac redus prin stimularea baroreceptorilor carotidieni (4).

Montenegro și col. (35) au observat la pacienții cu hipotiroidism că reducerea reabsorbției de sodiu și a ratei de filtrare glomerulară datorate excesului de vasopresină determină apariția hiponatremiei, dar care se normaliza după administrarea tratamentului.

Reducerea GFR este precedată de proteinurie, ca urmare a creșterii permeabilității capilare glomerulare. Odată redusă GFR, concentrația serică a creatininei crește, iar reducerea metabolismului celular determină scăderea concentrației serice a cystatinei C (Tabelul 6).

Totuși, aceste modificări pot fi normalizate în condițiile unui tratament corespunzător al afecțiunii primare (4).

Hipotiroidismul primar forma subclinică pare a fi o endocrinopatie frecvent observată la pacienții cu afecțiuni renale, iar prezența lui este

observată datorită concentrațiilor serice ale hormonului T_3 .

Tabelul 6.

Efectele clinice ale hipertiroidismului și hipotiroidismului asupra testelor funcției renale (4)

Testul	Hipertiroidism	Hipotiroidism
Creatinina serică	Scăzută	Creșcută
Cystatina C serică	Creșcută	Scăzută
NGAL urinar	Nemodificat	Nemodificat
Proteina urinară / 24h	Creșcut	Creșcut
Excreția apei	Creșcută	Scăzută
Dezechilibru electrolitic	Fără	Hiponatremie

Dintre forma liberă și cea totală a T_3 , doar T_3 total este redus, fiind astfel denumit sintromul T_3 redus (low T_3 sindrome) iar prezența lui este stimulată de înfometare, acidoză metabolică cronică, aport deficitar și cronic de proteine.

Cauza sindromului este scăderea procesului de deiodinare al iodotironinelor precum și legarea hormonilor la proteinele plasmatică (globulina de cuplare a tiroxinei transtiretrina și albumina) care scad rata de conversie periferică a T_4 în T_3 (4, 32, 38).

Zoccali și col. (54) au observat că și concentrația plasmatică a interleukinei-6 (IL-6) determină scăderea concentrației serice a albuminelor având aceleași consecințe cu sindromul T_3 redus.

Concluzii

Excesul sau deficiența hormonilor tiroidieni asupra sistemului cardiovascular și renal are efecte devastatoare asupra homeostaziei afectând contractilitatea miocardică, funcția diastolică și vascularizația periferică. Toate acestea se vor revărsa și asupra funcției renale, prin hiperfiltrare glomerulară, hipertensiune și în final distrucții ale parenchimului renal.

Patologia hormonilor tiroidieni este importantă pentru că modificările funcționale reprezintă cheia în abordarea tratamentului hipotiroidismului și hipertiroidismul, deoarece uneori tratarea afecțiunii primare restaurează homeostazia în cadrul sistemelor afectate secundar.

Bibliografie

1. **Asmah B.J., Wan Nazaimoon W.M., Norazmi K., Tan T.T., Khalid B.A.** (1997). Plasma renin and aldosterone thyroid disease, *Horm Metab Res*; 29:580-3.
2. **Avner E.D., Harmon W.** (2004). Pediatric Nephrology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA
3. **Bando Y., Ushiohgi Y., Okafuji K., Toya D., Tanaka N., Miura S.** (2002). Non-autoimmune primary hypothyroidism in diabetic and non-diabetic chronic renal dysfunction. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 110:408-15.
4. **Basu G., Mohapatra A.** (2012). Interactions between thyroid disorders and kidney disease, *Indian J Endocrinol Metab.* 16(2); 204-213.
5. **Bradley E.S., Stephan F., Coelho J.B., Reville P.** (1974). The thyroid and the kidney, *Kidney International*, vol 6, P. 346-365.
6. **Bradley S.E., Coelho J.B., Sealey J.E., Edwards K.D., Stephan F.** (1982). Changes in glomerulotubular dimensions, single nephron glomerular filtration rates and the renin-angiotensin system in hypothyroid rats, *Life Sci.* Feb 15-22;30 (7-8):633-9.
7. **Brasel J.A., Winick M.** (1970). Differential cellular growth in the organs of hypothyroid rats, *Growth*; 34:197-207
8. **Brown Scott** (2011) Physiology of the kidneys in *Nephrology and Urology of Small Animals* ed: Wiley Blackwell edit: Joe Bartges and David J. Polzin; p. 28-35.
9. **David H. MacLennan & Evangelia G. Kranias** (2003). Phospholamban: a crucial regulator of cardiac contractility, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*; 4, 566-577
10. **Deborah M. Fine, Tobias A.H., Bonagura J.D.** (2010). Cardiovascular manifestations of iatrogenic hyperthyroidism in two dogs, Case report; *Journal of Veterinary Cardiology* 12, 141-147;
11. **Emmanouel D.S., Lindheimer D.M., Katz A.I.** (1974). Mechanism of Impaired Water Excretion in the Hypothyroid Rat, *J Clin Invest*; 54(4): 926-934.
12. **Everts M.E., Verhoeven F.A., Bezstarosti K., Moerings E.P., Hennemann G., Visser T.J., Lamers J.M.** (1996). Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes, *Endocrinology*. Oct;137(10):4235-42..
13. **Fadel B.M., Ellahham S., Ringel M.D., Lindsay J.Jr., Wartofsky L., Burman K. D.** (2000). Hyperthyroid heart disease, *Clin. Cardiol.* 23, 402-408
14. **Feldman E.C., Nelson R.W.** (2004). The thyroid gland in *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 3rd edition, Edit: Feldman E.C., Nelson R.W., Ed: Saunders Elsevier, pg. 220-247
15. **Fox P.R., Broussard J.D., Peterson M.E.** (1999). Hyperthyroidism and other high output states in *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principle and Clinical Practice*, 2nd edition, Edit: Fox P.R., Sisson D., Moise N.S., Ed: W.B. Saunders Company, pg. 781-794
16. **Frank K., Kranias EG.** (2000). Phospholamban and cardiac contractility. *Ann Med. Nov*;32(8):572-8
17. **Garg L. C., Tisher C.C.** (1985). Effects of thyroid hormones on Na-K-adenosine triphosphatase activity along the rat nephron, *J Lab Clin Med*; 106:568-72.
18. **Hanna F.W., Scanlon M.F.** (1997). Hyponatremia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin, *Lancet*; 350:755-6.
19. **Hilary M. Mc Keown** (2002) Hypothyroidism in a boxer dog, *Can Vet J*;43:553-555
20. **Hoit B.D., Khoury S.F., Shao Y, Gabel M., Liggett S.B., Walsh R.A.** (1997). Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons, *Circulation.*, Jul 15;96(2):592-8.
21. **Jacobs G., Hutson C., Dougherty J., Kirmayer A.** (1986). Congestive heart failure associated with hyperthyroidism in cats, *J Am Vet Med Assoc.* Jan 1;188(1):52-6.
22. **Jodi K. Sangster, Panciera D.L., Abbott J.A** (2013). Cardiovascular effects of thyroid disease, *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*
23. **Kahaly G. J., Wolfgang H.D.** T(2005). thyroid Hormone Action in the Heart, *Endocrine Reviews* 26(5):704 -728
24. **Kaynar K., Ozkan G., Erem C., Gul S., Yilmaz M., Sonmez B., Ozdemir F., Ulusoy S.** (2007). An unusual etiology of erythropoietin resistance: Hyperthyroidism, *Ren Fail.*; 29:759-61.
25. **Kerr M.G.** (2002). Diagnostic endocrinology: The thyroid gland in *Veterinary Laboratory Medicine-Clinical Biochemistry and*

- Haematology*, 2nd edition, edit: Kerr M.G., ed: Blackwell Science, pg: 177-182
26. **Kiss, Brittsan A.G., Edes I., Grupp I.L., Kranias E.** (1998). Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban-deficient mouse heart, *Circ Res*; 83:608-13
 27. **Klein I., Sara Danzi** (2007). Thyroid disease and the heart, *Circulation*; 116:1725-1735
 28. **Langston C.E., Reine N.J.** (2006). Hyperthyroidism and the Kidney, *Clin Tech Small Anim Pract*; 21:17-21
 29. **Levey G.S. Skelton C.L., Epstein S.E.** (1996). Influence of hyperthyroidism on the effects of norepinephrine on myocardial adenylyl cyclase activity and contractile state, *Endocrinology*. Dec;85(6):1004-9.
 30. **Mandel J.S., Larsen P.R., Davies F.R.** (). Thyrotoxicosis, pg: 362-405
 31. **Marchant C., Brown L., Sernia C.** (1993) Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats, *J Cardiovasc Pharmacol*. Sep;22(3):449-55.
 32. **Mariani L.H., Berns S.J.** (2012). The renal manifestations of thyroid disease, *J Am Soc Nephrol*, 23:22-26.
 33. **Michael U.F., Barenberg R.L., Chavez R., Vaamonde C.A., Papper S.** (1972). Renal handling of sodium and water in the hypothyroid rat. Clearance and micropuncture studies, *J Clin Invest*; 51:1405-12.
 34. **Mohamedali M., Maddika S.R., Vyas A., Iyer V., Cheriya P.** (2014). Thyroid disorders and chronic kidney disease, *International Journal of Nephrology*; vol 6:6.
 35. **Montenegro J., Gonzalez O., Saracho R., Aguirre R., Martin I.** (1996). Changes in renal function in primary hypothyroidism, *Am J Kidney Dis*; 27:195-8
 36. **Morales M. M., Brucoli P.H.C., Malnic G., Lopes G.A.** (1996). Role of thyroid hormones in renal tubule acidification, *Mol Cell Biochem*; 154:17-21.
 37. **Nesbitt G.H., Izzo J., Peterson L., Wilkins R.J.** (1980) Canine hypothyroidism: a retrospective study of 108 cases. *J Am Vet Med Assoc.*, Dec 1;177(11):1117-22.
 38. **Pap A., Moşneang C., Cristina R.T.** (2014). Tiroida și hormonii tiroidieni, *Medicamentul Veterinar*; Vol. 8 (2):35-51.
 39. **Parry C.H.** (1825) Enlargement of the thyroid gland in connection of enlargement or palpitations of the heart, posthumous in *Collections from the unpublished medical writings of C. H. Parry*. London, 1825; 111-129.
 40. **Peterson M.E.** (2015) Primary goitrous hypothyroidism in a young adult domestic longhair cat: diagnosis and treatment monitoring *Journal of Feline Medicine and Surgery*; Open Reports 1–7
 41. **Peterson M.E.** (2016). Prevalence and degree of thyroid pathology in hyperthyroid cats increases with disease duration: A cross-sectional analysis of 2096 cats referred for radioiodine therapy *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2016, Vol. 18(2) 92–103.
 42. **Polikar R., Burger A.G., Scherrer U., Nicod P.** (1993). The thyroid and the heart, *Circulation* 87:1435-1441
 43. **Shlomo M., Polonsky S.K., Larsen R.P., Kronenberg H.M.** (2011) Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders in *William Textbook of Endocrinology*, 12th edition, edit: Shlomo M., Polonsky S.K., Larsen R.P., Kronenberg H.M., ed: Saunders Elsevier, pg: 341-348
 44. **Simpson K.E., Gunn-Moore D.A., Shaw DJ, French A.T., Dukes-McEwan J., Moran C.M., Corcoran B.M.** (2009). Pulsed-wave Doppler tissue imaging velocities in normal geriatric cats and geriatric cats with primary or systemic diseases linked to specific cardiomyopathies in humans, and the influence of age and heart rate upon these velocities, *J Feline Med Surg*. Apr;11(4):293-304
 45. **Strauer B.E., Scherpe A.** (1975). Experimental hyperthyroidism I. Hemodynamics and contractility in situ, *Basic Res Cardiol*, 70:115-129
 46. **van Hoek I., Meyer E., Duchateau L., Peremans K., Smets P., Daminet S.** (2009). Retinol-Binding Protein in Serum and Urine of Hyperthyroid Cats before and after Treatment with Radioiodine, *J Vet Intern Med*; 23:1031–1037
 47. **Vargas F, Moreno J.M., Rodriguez-Gomez I., Wangenstein R., Osuna A., Alvarez-Guerra M, García-Estañ J.** (2006) Vascular and renal function in experimental thyroid disorders, *Eur J Endocrinol*. Feb;154(2):197-212.
 48. **Vargas F., Atucha N., Sabio J.M., Quesada T., Garsia-Estan J.** (1994). Pressure-

- diuresis-natriuresis response in hyper- and hypothyroid rats, *Clinical Science*; 87:323-328
49. **Vargas F., Baz M.J., Luna J.D., Andrade J., Jodar E., Haro J.M.** (1991). Urinary excretion of digoxin-like immunoreactive factor and arginine-vassopressin in hyper-hypothyroid rats, *Clinical Science*; 81:471-476
50. **Weil A.** (1941). The chemical composition of brain, kidneys and heart of white rats in experimental hypothyroidism, *Endocrinology*; 29:919-926
51. **Williams T.L., Elliott J., Syme H.M.** (2012). Calcium and phosphate homeostasis in hyperthyroid cats – associations with development of azotemia and survival time, *Journal of Small Animal Practice*; 53:561-571
52. **Williams T.L., Peak K.J., Brodbelt D., Elliott J., Syme H.M.** (2010). Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats, *J Vet Intern Med*; 24:863-869
53. **Wolfgang D.** (2010). Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling, *Heart Fail Rev*; 15:125-132
54. **Zoccali C., Tripepi G., Cutrupi S., Pizzini P., Mallamaci F.** (2005). Low triiodothyronine: A new facet of inflammation in end-stage renal disease, *J Am Soc Nephrol.*; 16:2789-95.

Surse web:

55. ***http://library.med.utah.edu/WebPath/CVH_TML/CV169.html
56. ***<http://www.animalendocrine.info/2012/06/thyroid-tumors-and-hyperthyroidism-in.html>