

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κιρκάδιος ρυθμός της αρτηριακής πίεσης και σχέσεις της με τον υποθυρεοειδισμό

A. Κοπράς
N. Ποντικίδης
Π. Ζεμπεκάκης¹
B. Τσουτσούλη
Γ. Παυλίδης
A. Λαζαρίδης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, συνοδεύονται συχνά από αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) με εμφάνιση συστολικής υπέρτασης στον υπερθυρεοειδισμό και διαστολικής κύρια υπέρταση στον υποθυρεοειδισμό. Οι ακριβείς μηχανισμοί που προκαλούν υπέρταση σε διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, δεν είναι επακριβώς γνωστοί. Είναι γνωστό επίσης ότι φυσιολογικά, η ΑΠ στη διάρκεια της νύχτας είναι χαμηλότερη από την ΑΠ της ημέρας (dipping phenomenon). Ως Dippers χαρακτηρίζονται τα άτομα των οποίων η ημερήσια διακύμανση-Diurnal Index-DI είναι >10%. Σκοπός της μελέτης είναι η διαπίστωση μεταβολών στον κιρκάδιο ρυθμό της ΑΠ σε ασθενείς που έπασχαν από υποθυρεοειδισμό χωρίς υπέρταση και στη συνέχεια την εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας υποκατάστασης της θυρεοειδικής λειτουργίας. Μελετήθηκαν 32 υποθυρεοειδικοί ασθενείς (23 γυναίκες και 9 άνδρες) στους οποίους εφαρμόστηκε 24/ωρη καταγραφή ΑΠ. Στη συνέχεια τους χορηγήθηκε θεραπεία υποκατάστασης και όταν η θυρεοειδική λειτουργία επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα επαναλήφθηκε η 24/ωρη καταγραφή της ΑΠ. Η μέση Συστολική και Διαστολική ΑΠ ημέρας ήταν 112.87 ± 12.18 / 66.09 ± 9.64 mmHg και της νύχτας 106 ± 16.12 / 60.22 ± 14.2 mmHg, αντίστοιχα. Μετά τη θεραπεία η μέση Συστολική και Διαστολική ΑΠ μειώθηκαν σημαντικά (σε 110.50 ± 13.80 / 62.34 ± 10.22 την ημέρα και σε 103.81 ± 14.25 / 56.72 ± 10.11 mmHg τη νύχτα, $p < 0.001$) Η εκτίμηση του κιρκάδιου ρυθμού έγινε με τον προσδιορισμό του Diurnal Index, ο οποίος ενώ ήταν 6% πριν τη θεραπεία, αυξήθηκε σε 10% με τη θεραπεία και την επίτευξη φυσιολογικής θυρεοειδικής λειτουργίας. Από τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται ότι ο υποθυρεοειδισμός, προκαλεί άμβλυνση των φυσιολογικών μεταβολών της ΑΠ στη διάρκεια του 24/ωρου με μηχανισμούς που δεν είναι επακριβώς γνωστοί και χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι θυρεοειδικές ορμόνες φαίνεται ότι ασκούν σημαντική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα και οι διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας προκαλούν συχνά παθολογικές καταστάσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα, όπως αρτηριακή υπέρταση¹. Η T3 ασκεί άμεση θετική ινότροπο δράση στο μυοκάρδιο πειραματόζωων ενώ διεγείρει το ΣΝΣ και επηρεάζει την ποσότητα και δράση αρκετών αγγειοδραστικών παραγόντων όπως την αγγειοτενσίνη, βαζοπρεσίνη, κολπικό νατριουρητηρικό πεπτίδιο κ.α. Παράλληλα, οι θυρεοειδικές ορμόνες παρεμβαίνουν στην ομοιο-

B' Παθολογική Κλινική
Νοσ/μείου «Γ. Παπανικολάου»,
¹ Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

στασία του νατρίου και στην αιμοδυναμική του νεφρού, παράγοντες που από κοινού συμβάλλουν στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης. Η ΑΠ παρουσιάζει ημερήσιες διακυμάνσεις που χαρακτηρίζονται από πτώση των επιπέδων της στη διάρκεια της νύχτας και αύξησή τους στη διάρκεια της ημέρας με μηχανισμούς που δεν είναι με βεβαιότητα γνωστοί². Η άμβλυση των φυσιολογικών κυκλάδιων μεταβολών της ΑΠ, παρατηρείται συχνότερα σε ενδοκρινολογικές (υπερ-υποθυρεοειδισμό, φαιοχρωμοκύτωμα, πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, σύνδρομο Cushing) και άλλες δευτεροπαθείς μορφές υπέρτασης. Αυτές οι διαταραχές του κυκλάδιου ρυθμού της ΑΠ, οδηγούν συχνότερα σε επιπλοκές από τα όργανα-στόχος της ΑΠ όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία επεισόδια και νεφρικές βλάβες, όπως λευκωματινουρία και τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 32 ασθενείς (23 γυναίκες, όλες σε παραγωγική ηλικία χωρίς χρήση αντισυλληπτικών δισκίων και 9 άνδρες) μη υπέρτατικοί σύμφωνα με τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο, οι οποίοι έπασχαν από υποθυρεοειδισμό (Πίν. 1). Οι ασθενείς δεν έπασχαν από κάποιο νόσημα του καρδιαγγειακού συστήματος και δεν έπαιρναν φάρμακα που να επηρεάζουν τα επίπεδα της ΑΠ ή τον τόνο του ΣΝΣ. Στους ασθενείς εφαρμόστηκε 24/ωρη καταγραφή της ΑΠ με συσκευή Kontron instrument 2000 με διαστήματα μέτρησης

Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών (m±SD ή %)

| | |
|--------------------------|------------|
| Αριθμός ασθενών | 32 |
| Άνδρες / γυναίκες | 9 / 23 |
| Ηλικία (έτη) | 37 + 3,1 |
| BMI (Kg/m ²) | 25,2 + 1,1 |
| Καπνιστές | 18 (56) |
| Σακχαρώδης Διαβήτης | 3 (9) |

Πίνακας 2. Μεταβολές των τιμών (mean±SD) της ΑΠ ημέρας, νύχτας, 24ώρου, της καρδιακής συχνότητας και του δείκτη της νυχθημερίας διακύμανσης (Diurnal Index, DI)

| n= 32 | ΑΠ-Η | ΑΠ-Ν | ΑΠ-24ώρου | ΚΣ | DI |
|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|--------|
| Υποθυρ/κό στάδιο | 112.8±12.2/66.1±9.6 | 106±16.1/60.2±14.2 | 110.6±12.9/64.1±10.1 | 71±6.4 | 6% |
| Ευθυρ/κό Στάδιο | 110.5±13.8/62.2±10.2 | 103.8±14.2/55.7±10.1 | 110.5±13.8 /60.1±9.7 | 78±8.2 | 10% |
| | p<0.001 | p<0.001 | p<0.001 | p<0.001 | p=0.67 |

κάθε 15 min κατά τη διάρκεια της ημέρας (08.00-23.00) και κάθε 30 min κατά τη νύχτα (23.00-08.00). Αμέσως μετά χορηγήθηκε θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη σε κατάλληλες δόσεις και όταν η θυροειδική λειτουργία επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα, (μετά από εξάμηνη τουλάχιστον θεραπεία με θυροξίνη σε κατάλληλη δοσολογία και όπως αποδείχθηκε με την εκτίμηση των τιμών Free T3, Free T4, TSH), επαναλήφθηκε η 24/ωρη καταγραφή της ΑΠ με την ίδια συσκευή και παραμέτρους. Έγινε προσδιορισμός της ημερήσιας διακύμανσης της ΑΠ [Diurnal Index (DI)= Συστολική ΑΠ ημέρας-Συστολική ΑΠ νύχτας / Συστολική ΑΠ ημέρας X 100] πριν και μετά τη θεραπεία και έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων πριν και μετά από τη θεραπεία με paired t test .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ασθενείς υπέρτατικοί, σύμφωνα με την 24ωρη καταγραφή τους, δηλαδή που είχαν τιμές που υπερέβαιναν τα ανώτερα φυσιολογικά όρια όπως αυτά ορίστηκαν από την Ευρωπαϊκή Αντιυπερτασική Εταιρεία, (δηλαδή αν ΑΠ ημέρας ήταν >135/85 ή/και της νύχτας >120/70 ή/και του 24ώρου>130/80 mm Hg), βρέθηκαν 4 κατά το στάδιο του υποθυρεοειδισμού και μόνο 2 κατά το ευθυρεοειδικό στάδιο.

Η ΑΠ-Η (ΑΠ Ημέρας) κατά την περίοδο του υποθυρεοειδισμού ήταν 112.8±12.2/66.1±9.6 mmHg, η ΑΠ-Ν (ΑΠ Νύχτας) 106±16.1/60.2±14.2 mmHg και η ΑΠ 24ώρου ήταν 110.6± 12.9/64.1±10.1 mmHg, ενώ μετά την αποκατάσταση της θυροειδικής λειτουργίας με από του στόματος υποκατάστατα της θυροξίνης, οι αντίστοιχες τιμές ήταν ΑΠ-Η 110.5±13.8/62.2±10.2 mmHg, ΑΠ-Ν 103.8±14.2/55.7±10.1 mmHg και του 24ώρου 110.5±13.8 /60.1±9.7 mmHg (όλες οι μεταβολές ήταν στατιστικά σημαντικές, p<0.001) (Πίν.2).

Η Καρδιακή Συχνότητα (ΚΣ) ήταν στο στάδιο του υποθυρεοειδισμού 71±6.4/min και μετά την αποκατάσταση στο φυσιολογικό της θυροειδικής

λειτουργίας αυξήθηκε σε $78 \pm 8.2/\text{min}$ ($p=0.001$). Ο νυκθήμεριος βαθμός διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης (Diurnal Index, DI) ήταν 6% στο υποθυρεοειδικό στάδιο, ενώ στην ευθυρεοειδική κατάσταση έφθασε το 10%, αλλά η μεταβολή του δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.67$, Πίν. 2). Ο νυκθήμεριος βαθμός διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης ήταν φυσιολογικός (Dippers) σε 8 από τους 32 ασθενείς (25%) ως προς τη συστολική ΑΠ και στους 18 από τους 32 ασθενείς (56%) ως προς τη διαστολική ΑΠ, ενώ κατά το ευθυρεοειδικό στάδιο οι αριθμοί ήταν 9 στους 32 (28%) και 20 στους 32 (62%) και οι μεταβολές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($p=ns$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι θυρεοειδικές ορμόνες φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στο καρδιαγγειακό σύστημα όπως διαπιστώθηκε σε καταστάσεις δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς όπως π.χ. η αρτηριακή υπέρταση, η οποία είναι αρκετά συχνή τόσο στον υπερθυρεοειδισμό, όσο και στον υποθυρεοειδισμό³⁻⁶. Σε έρευνες που έγιναν σε ζώα, διαπιστώθηκε ότι η T3 ασκεί θετική ινότροπο δράση προάγοντας τη σύνθεση της ισομερών των ταχέων-βαρέων αλύσεων της μυοσίνης, αυξάνουν την Ca-adenosine triphosphatase και cAMP, καθώς επίσης και τον αριθμό των β αδρενεργικών υποδοχέων⁷⁻¹¹. Η T3 επίσης έχει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες στα αρτηριόλια μέσω άμεσης χάλασης των λειών μυϊκών ινών των αγγείων είτε λόγω τοπικής παραγωγής θερμότητας είτε λόγω διέγερσης των β υποδοχέων¹²⁻¹⁴.

Η θυρεοειδική λειτουργία επηρεάζει και άλλες λειτουργίες που εμπλέκονται στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος. Έτσι, εκτός από τη δράση της στο ΣΝΣ^{15,16}, οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν το αγγειοτενσινιγόνο¹⁷ και το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο^{18,19} και ελαττώνουν τα επίπεδα της βαζοπρεσίνης^{20,21}. Παράλληλα, επηρεάζουν την αιμοδυναμική των νεφρών και την ομοιοστασία του νατρίου. Έτσι, ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να σχετίζεται με μείωση του GFR και RBF^{22,23}, ενώ αντίθετα ο υπερθυρεοειδισμός, μέσω της μείωσης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης πλάσματος, αύξηση της αγγειοτενσίνης II και αλδοστερόνης και επαναρόφησης νατρίου²⁴.

Η ΑΠ παρουσιάζει ημερήσιες διακυμάνσεις που χαρακτηρίζονται από πτώση των επιπέδων της

στη διάρκεια της νύχτας, κατά 10-20% και αύξηση στη διάρκεια της ημέρας και αυτή η αύξηση συνοδεύεται από συχνότερη εμφάνιση στεφανιαίων και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων²⁵. Δεν είναι επακριβώς γνωστοί οι ενδογενείς μηχανισμοί που προκαλούν το φαινόμενο αυτό, ούτε είναι με βεβαιότητα τεκμηριωμένο ότι εξωγενείς παράγοντες όπως η δραστηριότητα, συναισθηματικές καταστάσεις, στάση ή άλλοι παράγοντες συμμετέχουν στις μεταβολές αυτές. Το σύστημα PAA χαρακτηρίζεται από κικαδίο ρυθμό με τη μεγαλύτερη αύξηση της δραστηριότητάς του κατά τις απογευματινές ώρες σε αντίθεση με την κικαδία διακύμανση των επιπέδων της ΑΠ, δείχνοντας ότι λειτουργεί με αρνητικό παλίνδρομο τρόπο²⁶ και πιθανά αυτό να σχετίζεται με τις παρατηρούμενες μεταβολές της ΑΠ.

Διάφορες παθοφυσιολογικές καταστάσεις όπως η σοβαρή ανθεκτική υπέρταση²⁷, η ηλικία, μορφές δευτεροπαθούς υπέρτασης²⁸, η δυσαυτονομία, ο επιπεπλεγμένος σακχαρώδης διαβήτης, η μεταμόσχευση οργάνων, η επινεφριδιακή διαταραχή (πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, σύνδρομο Cushing), το φαιοχρωμοκύτωμα²⁹, η οξεία φάση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων³⁰, μπορούν να προκαλέσουν μεταβολές στον κικαδίο ρυθμό της ΑΠ³¹. Σε αρκετές μελέτες διαπιστώθηκε μείωση του λόγου ΑΠ ημέρας/ΑΠ νύχτας σε υπερτασικούς μαύρης φυλής που μπορεί να εξηγεί και τις μεγαλύτερες βλάβες στα όργανα-στόχος της υπέρτασης που παρατηρούνται στους ασθενείς της φυλής αυτής³². Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκε διαταραχή στη φυσιολογική πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου I³³, όπως επίσης δεν βρέθηκαν διαφορές στις διακυμάνσεις της ΑΠ στη διάρκεια του 24/ώρου μεταξύ των δυο φύλων³⁴.

Σε μεγάλη μελέτη δεν διαπιστώθηκαν μεταβολές στον κικαδίο ρυθμό σε γυναίκες σε διάφορες φάσεις του καταμήνιου κύκλου τους, ενώ μικρή αύξηση των επιπέδων της χωρίς διαταραχή διαπιστώθηκε στη διάρκεια του 24/ώρου σε γυναίκες που έπαιρναν αντισυλληπτικά³⁵.

Σε μεγάλες μελέτες, διαπιστώθηκε ότι η μείωση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας (non dipping), συνοδεύεται από συχνότερη εμφάνιση βλαβών που προκαλούνται από την υπέρταση στα όργανα-στόχος και κύρια στην καρδιά³⁶, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά και στο νεφρό που εκφράζεται με μικρολευκωματουρία και νεφρική ανεπάρκεια³⁷. Συνοδεύεται επίσης και από διαταραχές του ύπνου (sleep apnea) χωρίς

να είναι γνωστός ο αιτιοπαθογόνος μηχανισμός³⁸, ενώ παράλληλα, διαπιστώθηκε ότι η nondipping κατάσταση σχετίζεται με αύξηση του λόγου τριγλυκεριδίων προς HDL, αναλογία που θεωρείται ένδειξη ινσουλινοαντίστασης³⁹.

Διαταραχές του κικαδίου ρυθμού παρατηρήθηκαν και σε ασθενείς που έπασχαν από υπερθυρεοειδισμό και φαιοχρωμοκύτωμα, καταστάσεις που επηρεάζουν το ΣΝΣ, ενώ ανάλογες καταβολές δεν διαπιστώθηκαν σε ασθενείς που έπασχαν από πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό⁴⁰. Υπάρχουν όμως και μελέτες που δεν επιβεβαίωσαν μεταβολές του κικαδίου ρυθμού σε υπερθυρεοειδικούς νορμοτασικούς ασθενείς πριν και μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου⁴¹.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες φαίνεται ότι επηρεάζουν τον κικαδίο ρυθμό της ΑΠ, όπως διαπιστώθηκε σε ασθενείς που έπασχαν από υπερθυρεοειδισμό, τόσο νορμοτασικοί όσο και υπεртаσικοί, όπου βρέθηκε αρνητική συσχέτιση επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών και πτώσης της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας σε σχέση με τα αντίστοιχα της ημέρας⁴². Οι μεταβολές του κικαδίου ρυθμού στον υπερθυρεοειδισμό, επηρεάζονται σημαντικά από την υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ, όμως σε αυτές φαίνεται ότι συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες⁴³.

Ο υποθυρεοειδισμός, συχνά συνοδεύεται από καρδιακή δυσλειτουργία, αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης. Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού, συνοδεύεται από ομαλοποίηση των επιπέδων της ΑΠ παρά το ότι σε αρκετές περιπτώσεις η υπέρταση παραμένει εξαιτίας αύξησης της ακαμψίας της αορτής⁴⁴.

Στη μελέτη μας, συμμετείχαν νορμοτασικοί υποθυρεοειδικοί ασθενείς, μικρής σχετικά ηλικίας με φυσιολογικό BMI, παράγοντες που ευνοούν ανεπηρέαστες αγγειακές κοίτες. Στο στάδιο του υποθυρεοειδισμού, ο δείκτης διακύμανσης της ΑΠ (Diurnal Index), ήταν 6% (Non Dipping). Μετά τη φαρμακευτική αποκατάσταση της θυρεοειδικής λειτουργίας σε φυσιολογικά επίπεδα, ο DI έγινε 12% (Dipping) ενώ δεν διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή στην καρδιακή συχνότητα.

Σημαντικό εύρημα αποτελεί η αυξημένη ΑΠ, σε φυσιολογικά όρια πάντοτε, σε κατάσταση υποθυρεοειδισμού και η μικρή μείωσή της μετά την αποκατάσταση των θυρεοειδικών ορμονών σε φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό οφείλεται στο ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες, παρά το ότι άμεσα προκαλούν αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστά-

σεων μέσω άμεσης δράσης στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων προκαλώντας αγγειοσυσπασση⁴⁵, πιθανά μέσω διέγερσης των τύπου II υποδοχέων της deidionase των λείων μυϊκών ινών⁴⁶, εν τούτοις, σε φυσιολογικές καταστάσεις, συμβάλλουν στη συστηματική αρτηριακή πίεση μειώνοντας τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις⁴⁷, ομαλοποιώντας την ομοιοστασία υγρών και ηλεκτρολυτών και τις νεφρικές αιμοδυναμικές συνθήκες.

SUMMARY

Kopras A, Pontikidis N, Zebekakis P, Tsoutsouli V, Pavlidis G, Lasaridis A. Circadian blood pressure variability and its association with hypothyroidism. *Arterial Hypertension* 2006; 15: 74-79.

Disturbances of thyroid function are frequently associated with an increase in blood pressure, namely, they might increase systolic blood pressure in hyperthyroidism and diastolic blood pressure in hypothyroidism. The precise underlying mechanisms that might cause this increase in blood pressure in these situations are not well known. Under normal circumstances blood pressure during the nighttime is lower than the blood pressure during the daytime, so this dipping status was defined as a night-to-day systolic and diastolic blood pressure decrease of $\geq 10\%$. The purpose of our study was to investigate the circadian rhythm of blood pressure variation in patients with hypothyroidism and the possible effect of the subsequent thyroid hormone replacement therapy on them. So, thirty-two patients with hypothyroidism and normal office blood pressure underwent 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) at baseline and after a thyroid function recovery by thyroxine replacement therapy. Mean daytime Systolic/ Diastolic BP were $112.87 \pm 12.18 / 66.09 \pm 9.64$ mmHg and mean night-time Systolic / Diastolic BP were $106 \pm 16.12 / 60.22 \pm 14.2$ mmHg respectively. After therapy the mean Systolic / Diastolic BP decreased significantly (to $110.50 \pm 13.80 / 62.34 \pm 10.22$ at daytime and $103.81 \pm 14.25 / 56.72 \pm 10.11$ mmHg at night-time, $p < 0.001$). Circadian blood pressure variability as estimated by Diurnal Index calculation was 6% at baseline and increased to 10% after the fully thyroxine replacement therapy. The results of our study demonstrate that hypothyroidism may cause blunting of the normal circadian BP variation with mechanisms that are not well understood and which are needed to be further elucidated.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990; 88: 631-637.
2. Kaplan MN. Clinical Hypertension. Williams and Wilkins 1990: 32-33.
3. Endo T, Komiya I, Tsukui T, et al. Re-evaluation of a possible high incidence of hypertension in hypothyroid patients. *Am Heart J* 1979; 684-688.
4. Saito I, Ito K, Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension* 1983; 5:112-115.
5. Klein I. Thyroid hormone and high blood pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM, eds. Endocrine mechanisms in hypertension. New York: Raven Press 1989; 2: 61-80.
6. Fletcher AK, Weetman AP. Hypertension and hypothyroidism. *J Hum Hypertens* 1998; 12:79-82.
7. Dilmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990; 88: 626-630.
8. Morkin E. Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation* 1993; 87: 1451-1460.
9. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression. Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 1994; 75: 245-251.
10. Kamitani T, Ikeda U, Muto S, et al. Regulation of Na,K-ATPase gene expression by thyroid hormone in rat cardiocytes. *Circ Res* 1992; 71: 1457-1464.
11. Stiles GL, Lefkowitz RJ. Thyroid hormone modulation of agonist-beta adrenergic receptor interactions in the rat heart. *Life Sci* 1981; 28: 2529-2536.
12. Haber RS, Loeb JN. Effect of 3,5,3-triiodothyronine treatment on potassium efflux from isolated rat diaphragm: role of increased permeability in the thermogenic response. *Endocrinology* 1982; 111: 1217-1223.
13. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice [Editorial]. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1026-1227.
14. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-509.
15. Levey GS. Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart: a reevaluation. *Am J Med* 1971; 50: 413-420.
16. Polikar R, Burger AG, Sherner U, Nicod P. The thyroid and the heart: a reevaluation. *Circulation* 1993; 87: 1435-1441.
17. Dzau VJ, Herrmann HC. Hormonal control of angiotensinogen production. *Life Sci* 1982; 30: 577-584.
18. Zamir N, Slover M, Ohman KP. Thyroid hormone restores atrial stretch-induced secretion of atrial natriuretic peptide in hypophysectomized rats. *Horm Metab Res* 1993; 25: 152-155.
19. Sergev O, Racz K, Varga I, et al. Thyrotropin-releasing hormone increases plasma atrial natriuretic peptide levels in humans. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 649-652.
20. Skowsky RW, Kikuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *Am J Med* 1978; 64: 613-621.
21. Hanna FWF, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism and the role of arginine-vasopressin. *Lancet* 1997; 350: 755-756.
22. Allon M, Harrow A, Pasque CB, Rodriguez M. Renal sodium and water handling in hypothyroid patients: the role of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 205-210.
23. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Gonzalez O, Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 195-198.
24. Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life Sci* 1982; 30: 585-586.
25. Giles T. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens Suppl* 2005; 23(1): S35-9.
26. Cugini P, Lucia P. Circadian rhythm of the renin-angiotensin-aldosterone system: a summary of our research studies. *Clin Ter* 2004; 155(7-8): 287-91.
27. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit* 2003; 8(5): 181-5.
28. Polonia J, Santos AR, Gama GM, Barros H. Accuracy of twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring (night-day values) for the diagnosis of secondary hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(12 Pt 2): 1738-41.
29. Zelinka T, Strauch B, Pecan L, Widimsky J Jr. Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *J Hum Hypertens* 2004; 18(2): 107-11.
30. Jain S, Namboodri KK, Kumari S, Prabhakar S. Loss of circadian rhythm of blood pressure following acute stroke. *BMC Neurol* 2004; 4: 1.
31. Chanudet X, Chau NP. Circadian variations of blood pressure. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89(8): 963-70.
32. Gretler DD, Fumo MT, Nelson KS, Murphy MB. Ethnic differences in circadian hemodynamic profile. *Am J Hypertens* 1994; 7(1): 7-14.
33. Mallion JM, Siche JP, Maitre A, De Gaudemaris R, Tremel F, Pitiot M. Study of the 24 hour blood pressure profile in normotensive type I diabetic patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84(8): 1085-9.
34. James GD, Toledano T, Datz G, Pickering TG. Factors influencing the awake-sleep difference in ambulatory blood pressure: main effects and sex differences. *J Hum Hypertens* 1995; 9(10): 821-6.
35. Heintz B, Schmauder C, Witte K, et al. Blood pressure rhythm and endocrine functions in normotensive women on oral contraceptives. *J Hypertens* 1996; 14(3): 333-9.
36. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19(9): 1539-45.
37. Mentari E, Rahman M. Blood pressure and progression

- of chronic kidney disease: importance of systolic, diastolic, or diurnal variation. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6(5): 400-4.
38. *Wright JT Jr, Redline S, Taylor AL, et al.* Relationship between 24-H blood pressure and sleep disordered breathing in a normotensive community sample. *Am J Hypertens* 2001; 14(8 Pt 1): 743-8.
39. *Davidson MB, Vidt DG, Hoogwerf BJ, Brotman DJ.* Relation of diurnal blood pressure variation and triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 95(1): 123-6.
40. *Heintz B, Schmauder C, Witte K, et al.* Blood pressure rhythm and endocrine functions in normotensive women on oral contraceptives. *J Hypertens* 1996; 14(3): 333-9.
41. *Iglesias P, Acosta M, Sanchez R, Fernandez-Reyes MJ, Mon C, Diez JJ.* Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(1): 66-72.
42. *Minami N, Imai Y, Abe K, et al.* The circadian variation of blood pressure and heart rate in patients with hyperthyroidism. *Tohoku J Exp Med* 1989; 159(3): 185-93.
43. *Kohno I, Iwasaki H, Okutani M, et al.* American Journal of Hypertension. *Tohoku J Exp Med* 1989; 159(3): 185-93, 1996, 9(4): 48A.
44. *Dernellis J, Panaretou M.* Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *American Heart Journal* 2002; 143 (4): 718-724.
45. *Ojamaa K, Klempner JD, Klein I.* Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996; 6: 505-512.
46. *Mizuma H, Murakami M, Mori M.* Thyroid hormone activation in vascular muscle cells: expression of type II iodothyronine deiodinase. *Circ Res* 2001; 88: 313-318.
47. *Graettinger JS, Muenster JJ, Checchia CS, Grissom RL, Campbell JA.* A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest* 1958; 19: 502-510.